



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

**DAYSE DE SOUZA CHAVES MAIA**

**FARMACOEPIDEMIOLOGIA DE TERAPIA MOLECULAR ONCOLÓGICA EM  
CLÍNICAS PRIVADAS DA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ**

**FORTALEZA**

**2019**

DAYSE DE SOUZA CHAVES MAIA

Farmacoepidemiologia de terapia molecular oncológica em  
clínicas privadas da cidade de Fortaleza, Ceará

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. José Aurillo Rocha

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- M185f Maia, Dayse de Souza Chaves.  
Farmacoepidemiologia de terapia molecular oncológica em clínicas privadas da cidade de Fortaleza, Ceará / Dayse de Souza Chaves Maia. – 2019.  
71 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2019.  
Orientação: Prof. Dr. José Aurillo Rocha.
1. Terapia molecular. 2. Biomarcadores tumorais. 3. Câncer. 4. Toxicidade de terapia alvo. 5. Eventos imunorrelacionados. I. Título.

CDD 615.1

---

DAYSE DE SOUZA CHAVES MAIA

FARMACOEPIDEMIOLOGIA DE TERAPIA MOLECULAR ONCOLÓGICA EM  
CLÍNICAS PRIVADAS DA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia - Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. José Aurillo Rocha  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Ao meu esposo e filhos.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente ao meu Deus, que permitiu, mesmo em meio a tantos problemas, que eu conseguisse chegar ao fim.

Ao meu amado esposo, pelo apoio e estímulo, não me deixando desistir.

Aos meus filhos, pela compreensão da minha ausência.

A minha mãezinha, por ter cuidado dos meus filhos para que eu pudesse assistir as aulas e também por sempre me estimular a prosseguir.

Ao Prof. Dr. José Aurillo pela valiosa orientação.

A minha amiga Sabrina Pamplona que sempre está presente nos momentos difíceis, me ajudando a superar as dificuldades que surgem na caminhada da vida.

A farmacêutica Jardenis Gomes, minha amiga e companheira de trabalho, por ter me apoiado e incentivado a seguir em frente, mesmo diante das dificuldades.

A farmacêutica Juliene Mesquita que sempre que precisei, ela estava à disposição para me ajudar com suas valiosas orientações ou mesmo preciosos incentivos.

Aos meus queridos colegas do mestrado, por cada momento vivido e compartilhado durante o período do mestrado e em especial a minha amiga Vaneide Jesus que esteve comigo durante esta longa caminhada, me incentivando e compartilhando os momentos de alegria e de dificuldades.

Ao Demetrius Fernandes, que me deu preciosas orientações.

Aos funcionários das clínicas Oncovie e NOHC, por cooperarem com a execução da pesquisa.

Aos professores participantes da banca examinadora Dr. José Aurillo Rocha, Profa. Dra. Gisela Costa Camarão e Profa. Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes pelo tempo, pelas preciosas colaborações e sugestões.

E ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica – Mestrado Profissional da Universidade Federal do Ceará, pela preciosa oportunidade.

*“Assim, há mais de 3 mil anos, a doença é conhecida da profissão médica. E por mais de 3 mil anos a humanidade bate à porta da profissão médica pedindo uma cura.”*

*(Fortune,1937)*

## RESUMO

A incidência e a mortalidade por câncer estão crescendo rapidamente em todo o mundo, sendo o mesmo considerado um problema de saúde pública. No Brasil as estimativas apontam a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer para o ano de 2019. Essas estimativas refletem o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e colorretal entre os mais incidentes. Uma estratégia sinérgica para a terapia do câncer está evoluindo, onde a medicina de precisão atua como um pré-requisito diagnóstico para a terapia direcionada por meio de biomarcadores prognósticos e genotipagem de tumores. Os biomarcadores são moléculas úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando no diagnóstico, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognósticos, além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento. As terapias alvo moleculares são terapias revolucionárias que interferem em moléculas específicas para bloquear o crescimento, progressão e metástase do câncer. No que se refere ao acompanhamento do tratamento oncológico, a ação do farmacêutico é parte fundamental para garantir a qualidade e a segurança da terapia em quaisquer das etapas da doença. A partir deste contexto, realizou-se este estudo, descritivo, retrospectivo e quantitativo, desenhado para analisar a farmacoepidemiologia na terapia molecular (TM) em pacientes diagnosticados com câncer de mama, pulmão e colorretal no período de janeiro de 2016 a dezembro 2018, sendo selecionado 75 prontuários. Entre os prontuários analisados no presente estudo, 59% eram de câncer de mama, 19% de pulmão e 23% colorretal. As terapias de escolha para tratar esses cânceres foram hormonioterapia (HT), quimioterapia (QT) e terapia molecular (TM), sendo que para o câncer de mama 32% fizeram somente HT, 50% HT e QT, 7% HT, QT e TM anti HER-2, 2% QT e TM anti HER-2 e 9% somente QT; para o câncer de pulmão, 50% fizeram somente QT e os outros 50% QT e TM anti-VEGF ou *EGFR*-TKIs ou anti-PD-1/PD-L1; para o câncer colorretal, 24% fizeram somente QT e 76% QT e TM anti-VEGF ou anti-*EGFR*. Observou-se que 25% dos pacientes com câncer de mama que realizaram terapia molecular, apresentaram reação relacionada a infusão; 23% com câncer colorretal apresentaram eventos adversos (reação acneiforme e/ou proteinúria) e

33% destes pacientes tiveram a terapia suspensa; 83% com câncer de pulmão apresentaram eventos adversos (proteinúria, erupção cutânea e pneumonite), onde 60% dos mesmos tiveram suas terapias suspensas. Diante das análises dos resultados foi desenvolvida uma cartilha contendo informações sobre os principais biomarcadores moleculares utilizados para esses três tipos de câncer, as terapias moleculares de escolha, os principais eventos adversos, como notificar esses eventos e a importância do acompanhamento farmacoterapêutico pelo farmacêutico.

**Palavras-chave:** Terapia molecular. Biomarcadores tumorais. Câncer. Toxicidade de terapia alvo. Eventos imunorrelacionados. Atenção farmacêutica.

## ABSTRACT

Cancer incidence and mortality are growing rapidly worldwide, and it is considered a public health problem. In Brazil, estimates indicate the occurrence of 600 thousand new cases of cancer for the year 2019. These estimates reflect the profile of a country that has prostate, lung, female breast and colorectal cancers among the most incident. A synergistic strategy for cancer therapy is evolving, where precision medicine acts as a diagnostic prerequisite for targeted therapy using prognostic biomarkers and tumor genotyping. Biomarkers are molecules useful in the clinical management of cancer patients, assisting in the diagnosis, assessment of therapeutic response, detection of recurrences and prognosis, in addition to assisting in the development of new treatment modalities. Molecular target therapies are revolutionary therapies that interfere with specific molecules to block cancer growth, progression and metastasis. Regarding the monitoring of cancer treatment, the pharmacist's action is a fundamental part to guarantee the quality and safety of therapy in any stage of the disease. From this context, this descriptive, retrospective and quantitative study was carried out, designed to analyze pharmacoepidemiology in molecular therapy in patients diagnosed with breast, lung and colorectal cancer from January 2016 to December 2018, 75 records were selected. Among the medical records analyzed in the present study, 59% were breast cancer, 19% lung and 23% colorectal. The therapies of choice to treat these cancers have been hormone therapy (HT), chemotherapy (CT) and molecular therapy (MT), being that for breast cancer 32% did only HT, 50% HT and CT, 7% HT, CT and MT anti HER-2, 2% CT and MT anti HER-2 and 9% CT only; for lung cancer, 50% did only CT and the other 50% CT and MT anti-VEGF or EGFR-TKIs or anti-PD-1 / PD-L1; for colorectal cancer, 24% had only CT and 76% CT and MT anti-VEGF or anti-EGFR. It was observed that 25% of breast cancer patients who underwent molecular therapy, presented infusion-related reaction; 23% with colorectal cancer had adverse events (acneiform reaction and/or proteinuria) and 33% of these patients had therapy suspended; 83% with lung cancer had adverse events (rash, proteinuria and pneumonitis) where 60% of them had their therapies suspended. In view of the analysis of the results, a booklet was developed containing information about the

main molecular biomarkers used for these three types of cancer, the molecular therapies of choice, the main adverse events, how to notify these events and the importance of pharmacotherapeutic follow-up by the pharmacist.

**Keywords:** Molecular therapy. Tumor Biomarkers. Cancer. Toxicity of target therapy. Immunotherapy in cancer. Pharmaceutical attention.

## LISTA DE FIGURAS

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Figura 1 | – Conduta para pacientes com CCRm .....   | 28 |
| Figura 2 | – Tratamento de CPNPC avançado e sem mutações drive com pembrolizumabe .....                | 38 |
| Figura 3 | – Os cinco pilares da gestão da toxicidade da imunoterapia .....                            | 42 |
| Figura 4 | – Estimativa de câncer para o Ceará e capital Fortaleza-2018 .....                          | 46 |
| Figura 5 | – Perfil epidemiológico do câncer de mama, pulmão e colorretal em estudo .....              | 51 |
| Figura 6 | – Caracterização dos pacientes com câncer de mama, pulmão e colorretal quanto ao sexo ..... | 52 |

## LISTA DE TABELAS

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Tabela 1  | – Categoria dos biomarcadores moleculares .....   | 23 |
| Tabela 2  | – Testes genômicos para câncer de mama .....  | 24 |
| Tabela 3  | – Manejo da erupção cutânea – terapias anti-EGFR .....  | 36 |
| Tabela 4  | – Eventos adversos mais comuns (> 10%) em estudo de agente único selecionado com anticorpos ANTI-PD-1/PD-L1 ..... | 40 |
| Tabela 5  | – Exames laboratoriais recomendados para tratamento com anticorpos monoclonais ANTI-PD-1/PD-L1 .....              | 41 |
| Tabela 6  | – Algoritmo simplificado: abordagem inicial e manejo de eventos adversos imunomediados .....                      | 43 |
| Tabela 7  | – Análise dos tipos histológicos de câncer .....  | 53 |
| Tabela 8  | – Análise dos resultados dos biomarcadores para câncer de mama  | 53 |
| Tabela 9  | – Análise dos resultados dos biomarcadores para câncer colorretal   | 54 |
| Tabela 10 | – Análise dos resultados dos biomarcadores para câncer de pulmão .....  | 54 |
| Tabela 11 | – Terapias utilizadas para os pacientes com câncer de mama .....  | 55 |
| Tabela 12 | – Terapias utilizadas para os pacientes com câncer colorretal .....   | 55 |
| Tabela 13 | – Terapias utilizadas para os pacientes com câncer de pulmão .....  | 55 |
| Tabela 14 | – Eventos adversos - Terapia Molecular .....  | 56 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Adcs</b>     | Conjugados Anticorpo-Medicamento  |
| <b>ALK</b>      | Linfoma Anaplásico-Quinase  |
| <b>Anvisa</b>   | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                    |
| <b>CCR</b>      | Câncer Colorretal   |
| <b>CCRm</b>     | Câncer Colorretal Metastático   |
| <b>CEP</b>      | Comitê de Ética em Pesquisa   |
| <b>CPNPC</b>    | Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células                                    |
| <b>CPPC</b>     | Câncer de Pulmão de Pequenas Células  |
| <b>CTC</b>      | Critério Comum de Toxicidades   |
| <b>CTCAE</b>    | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>                       |
| <b>CTLA-4</b>   | Linfócito Associada Citotóxico 4  |
| <b>EA</b>       | Evento Adverso  |
| <b>Eairs</b>    | Eventos Adversos Imunorrelacionados   |
| <b>EGFR</b>     | Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico                                 |
| <b>EGFR-TKI</b> | Inibidor de Tirosina Quinase do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico |
| <b>EMA</b>      | European Medicines Agency (P. 26)   |
| <b>FDA</b>      | <i>Food And Drug Administration</i>   |
| <b>FEVE</b>     | Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo                                     |
| <b>HER-2</b>    | Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano                   |
| <b>IA</b>       | Inibidores de Aromatase   |
| <b>ICI</b>      | Inibidores do Checkpoint Imunológico  |
| <b>I-EGFR</b>   | Inibidores do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico                   |
| <b>IHQ</b>      | Imuno Histoquímica  |
| <b>INCA</b>     | Instituto Nacional de Câncer  |
| <b>KRAS</b>     | Oncogene Viral de Kristen Rat Sarcom  |
| <b>mAbs</b>     | Anticorpos Monoclonais  |
| <b>MAP</b>      | Proteína Ativada por Mitógenos  |
| <b>MMR</b>      | Deficiência em Reparação de Emparelhamento                                  |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>MOC</b>     | Manual de Oncologia Clínica                           |
| <b>MSI</b>     | Instabilidade Microssatélite                          |
| <b>NIH</b>     | Institutos Nacionais de Saúde                         |
| <b>NOHC</b>    | Núcleo de Oncologia e Hematologia do Ceará            |
| <b>OMS</b>     | Organização Mundial da Saúde                          |
| <b>Oncovie</b> | Serviço de Oncologia, Hematologia e Terapia Biológica |
| <b>PD-1</b>    | Morte Celular Programada                              |
| <b>PD-L1</b>   | Ligante 1 de Morte Celular Programada                 |
| <b>PRM</b>     | Problemas Relacionados ao Medicamento                 |
| <b>RE</b>      | Receptor de Estrogênio                                |
| <b>RP</b>      | Receptor de Progesterona                              |
| <b>SG</b>      | Sobrevida Global                                      |
| <b>T-DM1</b>   | <i>Ado-Trastuzumab Emtansina</i>                      |
| <b>TKI</b>     | Inibidores de Tirosina Quinase                        |
| <b>TMX</b>     | Tamoxifeno  |
| <b>TM</b>      | Terapia Molecular                                     |
| <b>VEGF</b>    | Fator de Crescimento Endotelial Vascular              |

## SUMÁRIO

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1       | INTRODUÇÃO .....  | 18 |
| 2       | REVISÃO DA LITERATURA .....   | 22 |
| 2.1     | Biomarcadores .....   | 22 |
| 2.2     | Terapia molecular .....   | 28 |
| 2.2.1   | <i>Terapia alvo</i> .....   | 30 |
| 2.2.2   | <i>Imunoterapia</i> .....   | 31 |
| 2.3     | Eventos adversos na terapia molecular .....                                 | 32 |
| 2.3.1   | <i>Agentes anti-angiogênicos</i> .....                                      | 32 |
| 2.3.2   | <i>Inibidores do receptor HER-2</i> .....                                   | 33 |
| 2.3.3   | <i>Inibidores do receptor EGFR</i> .....                                    | 34 |
| 2.3.4   | <i>Anti PD-1/PD-L1</i> .....  | 37 |
| 2.3.4.1 | <i>Eventos adversos imunorrelacionados da terapia anti-PD-1/PD-L1</i> ..... | 38 |
| 2.4     | Atenção farmacêutica .....  | 43 |
| 3       | JUSTIFICATIVA .....   | 46 |
| 4       | OBJETIVOS .....   | 47 |
| 4.1     | Objetivo geral .....  | 47 |
| 4.2     | Objetivos específicos .....   | 47 |
| 5       | METODOLOGIA .....   | 48 |
| 5.1     | Tipo de estudo .....  | 48 |
| 5.2     | Local .....   | 48 |
| 5.3     | Aspectos éticos .....   | 48 |
| 5.4     | Amostragem .....  | 48 |
| 5.4.1   | <i>Critérios de inclusão</i> .....  | 49 |
| 5.4.2   | <i>Critérios de exclusão</i> .....  | 49 |
| 5.4.3   | <i>Coleta, processamento e análise das amostras</i> .....                   | 49 |
| 5.5     | Cartilha .....  | 50 |
| 6       | RESULTADOS .....  | 51 |
| 7       | DISCUSSÃO .....   | 57 |
| 8       | CONSIDERAÇÕES FINAIS .....  | 63 |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>9</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>                             | <b>64</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                           | <b>65</b> |
|          | <b>APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS .....</b> | <b>71</b> |
|          | <b>ANEXO A – CARTILHA .....</b>                    | <b>72</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A incidência e a mortalidade por câncer estão crescendo rapidamente em todo o mundo. As razões são complexas, mas refletem tanto o envelhecimento quanto o crescimento da população, assim como mudanças na prevalência e distribuição dos principais fatores de risco para o câncer, vários dos quais estão associados ao desenvolvimento socioeconômico (BRAY *et al.*, 2018).

Várias formas de câncer continuam sendo a principal causa de mortalidade em todo o mundo. Um artigo recente estimou a incidência e mortalidade do câncer em 20 regiões do mundo (usando as estimativas do GLOBOCAN 2018) e sugeriu aproximadamente 18 milhões de casos novos e 9,6 milhões de mortes no ano de 2018 (BRAY *et al.*, 2018).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer “José Alencar Gomes da Silva” no Brasil as estimativas apontam a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer para o ano de 2019. Essas estimativas refletem o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e colorretal entre os mais incidentes (INCA, 2017).

O câncer de mama é o principal motivo das mortes relacionadas ao câncer em pacientes do sexo feminino em todo o mundo (LIU *et al.*, 2018). No Brasil estimam-se 59.700 casos novos para o ano de 2019 (INCA, 2017). Entre os homens é raro, contribuindo com 1% dos casos (SENKUS *et al.*, 2015).

O câncer de pulmão continua sendo mundialmente, a principal causa de incidência e mortalidade por câncer, com 2,1 milhões de novos casos de câncer de pulmão e 1,8 milhão de mortes previstas em 2018, representando quase 1 em cada 5 (18,4%) mortes por câncer (BRAY *et al.*, 2018). Para o Brasil estimam-se 18.740 casos novos em homens e 12.530 em mulheres para o ano de 2019, sendo o segundo tumor mais frequente entre os homens e o quarto entre as mulheres (INCA, 2017).

Em todo o mundo estima-se que mais de 1,8 milhão de novos casos de câncer colorretal e 881.000 mortes ocorreram em 2018, representando cerca de 1 em cada 10 casos de mortes por câncer (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil estima-se 17.380 casos novos de câncer colorretal em homens e 18.980 em mulheres para o ano de 2019, sendo o terceiro mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres (INCA, 2017).

A origem comum de todos os tipos de neoplasias está relacionada com alterações ao nível nuclear e enzimático que são reguladores críticos do ciclo celular normal. Apesar disso, as variantes histológicas do câncer em um mesmo sítio anatômico, bem como alterações genéticas e moleculares específicas revela a presença de diferentes etiologias no surgimento de neoplasias (AIRES; GUEDES, 2018).

A importância que atualmente se dá ao câncer está fundamentada na sua incidência, nos meios disponíveis para o diagnóstico precoce e na diversidade de tratamentos para combatê-lo (INCA, 2017).

As abordagens atuais de tratamento do câncer são cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormônioterapia e as terapias moleculares (KUCUK *et al.*, 2019).

Uma estratégia sinérgica para a terapia do câncer está evoluindo, onde a medicina de precisão atua como um pré-requisito diagnóstico para a terapia direcionada por meio de biomarcadores prognósticos e genotipagem de tumores (AL-BUSAIRI; KHAJAH, 2019).

Na evolução histórica dos testes que atuaram como indicadores tumorais ocorreu o estímulo à pesquisa de produtos celulares que tivessem maior definição analítica na identificação e acompanhamento clínico de tumores específicos, no qual convencionou-se, ao longo de muitos anos, denominar de marcadores tumorais (NAOUM, 2016).

De acordo com o Grupo de Trabalho dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH) e o *Biomarkers Consortium*, um biomarcador é uma característica que é objetivamente medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica (MISHRA; VERMA, 2010).

Os biomarcadores têm várias aplicações em oncologia, incluindo a avaliação de risco, rastreamento, diagnóstico diferencial, determinação do prognóstico, avaliação de resposta terapêutica e monitoramento da progressão da doença, além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento (SAITO *et al.*, 2015).

Dada a importância em se detectar precocemente um tumor maligno e de monitorá-lo durante e após o seu tratamento, verifica-se que a busca de marcadores tumorais mais sensíveis e específicos continua de forma incessante. A identificação de alteração de genes específicos a alguns tipos de tumores, por exemplo, o gene

*HER-2*, tem propiciado vantagens para diagnóstico precoce de câncer, além de indicar terapias específicas com melhor potencial terapêutico (NAOUM, 2016).

Acredita-se que cerca de 15-20% dos tumores mamários são *HER-2* positivo e respondem ao anticorpo Trastuzumabe como primeira linha de tratamento. Em 2005, a liberação do Trastuzumabe foi uma evolução e esperança no tratamento dos cânceres *HER-2* positivo, pois age sob a porção extracelular da proteína e inibe a progressão do tumor (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

As mutações no gene *KRAS* ocorrem em aproximadamente 40% dos casos de câncer colorretal e estas mutações envolvem códons 12 e 13 em mais de 90% dos casos. Vários estudos demonstraram que a mutação do *KRAS* prediz uma falta de resposta às terapias direcionadas ao receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) (IWAMOTO *et al.*, 2014).

Alterações em três genes particulares parecem definir, ou pelo menos informar, a biologia de metade dos adenocarcinomas pulmonares; *KRAS*, *EGFR* e *ALK*. Os genes *EGFR* e *ALK* são agora amplamente reconhecidos como alvos terapêuticos e, assim, o teste de rotina para alterações nesses genes é padrão de tratamento para adenocarcinoma avançado no pulmão (SHOLL, 2015).

Uma nova modalidade da imunoterapia é a dos imunomoduladores, desenvolvida no sentido de controlar as células que fazem a vigilância imunológica antitumoral (NAOUM, 2016). A sobrevivência de tumores em vários casos é assistida por imunomodulação de ponto de verificação para manter o desequilíbrio entre a vigilância imunológica e a proliferação de células cancerígenas (ALSAAB *et al.*, 2017).

O bloqueio dos inibidores de checkpoint imunológico (ICI) está associado a eventos adversos (EAs) com potencial etiologia imunológica, os chamados imunomediados (BUCHBINDER; DESAI, 2016). Embora as reações adversas severas permaneçam raras (~10% dos casos em monoterapia), elas podem se tornar uma ameaça à vida, se não forem antecipadas e gerenciadas adequadamente (CHAMPIAT *et al.*, 2016).

Atualmente as novas terapias moleculares tornaram-se mais amplamente usadas no tratamento do câncer, sendo as mesmas bem toleradas pelos pacientes, embora a experiência de eventos adversos possam diferir de acordo com o tratamento escolhido, via de administração e estado geral de saúde dos pacientes. No entanto, esses eventos adversos podem ser gerenciados através de

monitoramento rigoroso e abordagem multidisciplinar ao atendimento do paciente (KUCUK *et al.*, 2019).

A atuação do farmacêutico na assistência à saúde continua a evoluir além da dispensação de medicamentos e das atividades diretamente relacionadas ao medicamento (OLIBONI; CAMARGO, 2009).

O farmacêutico como profissional de saúde é envolvido ativamente na identificação das necessidades relacionadas ao tratamento dos pacientes, na verificação dos protocolos de tratamento, composição de medicamentos, detecção e prevenção de eventos adversos e interações medicamentosas em contextos oncológicos (KUCUK *et al.*, 2019).

Nesse contexto, o trabalho se propõe a fazer uma análise da farmacoepidemiologia na terapia molecular utilizada nos três tipos de câncer mais incidentes no estado do Ceará, o câncer de mama, pulmão e colorretal, com o intuito de desenvolver uma cartilha direcionada a equipe multidisciplinar de oncologia, informando os principais biomarcadores moleculares utilizados para o câncer de mama, pulmão e colorretal, as terapias moleculares de escolha, os principais eventos adversos causados por essas terapias, como notificar os eventos adversos e a importância do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes pelo farmacêutico.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Biomarcadores

Os marcadores tumorais, também conhecidos por biomarcadores são toda substância produzida por células tumorais ou pelo próprio organismo em resposta tumoral, cuja presença pode ser detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos, cujo aparecimento e alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas, permitindo conhecer a presença, evolução ou resposta terapêutica de um tumor maligno (LAZCANOA *et al.*, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) os biomarcadores ou marcadores biológicos são definidos como "qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou nos seus produtos e influencia ou prediz a incidência de desfecho ou doença" (BĂDILĂ; JAPIE; BARTOS, 2014).

Existem diversos produtos moleculares que são caracterizados como marcadores tumorais, com destaques para proteínas, enzimas, antígenos, moléculas do sistema imune, receptores de membrana, hormônios, cromossomos, oncogenes e genes supressores (NAOUM, 2016).

Os biomarcadores têm várias aplicações, podendo ser utilizados para a avaliação do paciente em várias situações clínicas criando assim, várias formas de categorizar estas substâncias, conforme Tabela 1 (SAITO *et al.*, 2015).

Tabela 1 - Categoria dos biomarcadores moleculares

| CATEGORIAS            | APLICAÇÕES   | EXEMPLOS                        |
|-----------------------|--|---------------------------------|
| <b>Rastreamento</b>   | Auxiliar na detecção precoce do câncer.  | PSA<br>CA de próstata           |
| <b>Diagnóstico</b>    | Auxiliar no diagnóstico do tipo, do estágio e do grau da doença.   | Ph - LMC                        |
| <b>Predisposição</b>  | Definir indivíduos com maior risco de desenvolver a doença.  | BCRA1 /<br>BCRA2-<br>CA de Mama |
| <b>Preditivos</b>     | Predizer se uma subpopulação de pacientes responderá a certa terapia.  | RE/RP<br>CA de Mama             |
| <b>Prognósticos</b>   | Predizer o provável curso da doença, seu potencial metastático, sobrevida geral e sobrevida livre de doença. | HER2<br>CA de Mama              |
| <b>Monitoramento</b>  | Avaliar precocemente a eficácia de uma intervenção terapêutica.  | CA 125<br>CA de Ovário          |
| <b>Recidiva</b>       | Detectar a recidiva da doença.   | CEA<br>CA Colorretal            |
| <b>Farmacológicos</b> | Avaliar a farmacocinética dos medicamentos.  | TPMT x<br>Mercaptopurina        |

Fonte: Saito *et al.* (2015, p. 316-317)  
CA - Câncer ; Ph - Cromossomo Philadelphia; LMC - Leucemia Mieloide Crônica; RE Receptor de Estrogenio; RP- Receptor de Progesterona; TDMT - Tiopurina Metiltransferase

Graças aos biomarcadores, o tratamento do câncer de mama passou por várias mudanças nas últimas décadas. Marcadores preditivos e prognósticos específicos permitem que terapias moleculares mais individualizadas sejam aplicadas a diferentes subgrupos moleculares de tumor (SAITO *et al.*, 2015).

O receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*HER-2*), conhecido como *erbB-2*, ou proto-oncogene *neu*, é um receptor tirosina-proteína quinase codificado pelo gene *ERBB2* (*HER2*) no cromossomo 17q12. Uma amplificação de *HER-2* pode promover a tumorigênese através de múltiplos mecanismos e, portanto, pode ser considerada um fator oncogênico nos cânceres amplificados de *HER-2* (RINNERTHALER; GAMPENRIEDER; GREIL, 2019).

A amplificação ou superexpressão do gene *HER-2* ocorre em aproximadamente 15 a 20% dos cânceres de mama (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015). Até agora, várias terapias direcionadas a *HER-2* foram aprovadas para o câncer de mama *HER-2* positivo incluindo trastuzumabe, pertuzumabe, T-DM1 e lapatinibe (YU *et al.*, 2017).

Um outro importante biomarcador em câncer de mama é a expressão de receptores hormonais (BUIRAGO; UEMURA; SENA, 2011). A seleção de pacientes com base na expressão de receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP) marcou um avanço fundamental em direção à moderna oncologia de precisão (BARTLETT *et al.*, 2019). O estado da expressão do RE e do RP é comumente utilizado para direcionar as estratégias de tratamento para pacientes com câncer de mama devido ao valor preditivo no prognóstico e terapia endócrina responsiva (WU *et al.*, 2019).

Os principais agentes hormonais utilizados no tratamento do câncer de mama são os moduladores seletivos de receptor de estrogênio, tendo como exemplo o tamoxifeno (TMX) e os inibidores de aromatase, como por exemplo o anastrozol que age por meio da supressão do nível sérico de estrogênio, a partir da inibição da enzima aromatase, responsável pela conversão periférica de androgênio em estrogênio (GUEDES, 2017). Os inibidores de aromatase (IAs) são geralmente utilizados como uma segunda linha de tratamento em tumores resistentes ao TMX (HAQUE; DESAI, 2019).

A necessidade imperiosa de evitar tratamento quimioterápico adjuvante desnecessário e a possibilidade de uma melhor caracterização biológica dos tumores mamários em complemento às informações prognósticas clássicas levaram ao desenvolvimento de assinaturas moleculares, sendo descritas na Tabela 2 as mais utilizadas (BUZAID, 2019).

Tabela 2 - Testes genômicos para câncer de mama

| TESTE                      | COMPANHIA               | TIPO                        | MATERIAL | POPULAÇÃO ALVO  | RESULTADOS PREVISTOS   |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------|---|--|
| <b>Breast Cancer Index</b> | Prosigna (PAM50)        | 2-gene HI/5-gene MGI RT-PCR | FFPE     | ER+, LN-  | Risco de recorrência distante 5–10 anos pós-diag. Risco de benefício de 10 anos trat. adj. Endócrino               |
| <b>EndoPredict</b>         | Sividon Diagnostics     | RT-PCR de 8 genes           | FFPE     | ER +, HER2-   | Risco de recorrência distante 10 anos pós-diag. (baixo ou alto)  |
| <b>MammaPrint</b>          | Agendia                 | Microarray de 70 genes      | FF, FFPE | ER- or ER+, LN- or LN+                                      | Risco de recorrência distante 10 anos pós-diag. (baixo: <0,4, alto: ≥0,4)  |
| <b>Oncotype DX</b>         | Genomic Health          | RT-PCR de 21 genes          | FFPE     | ER+, LN-, HER2-   | Recorrência Score (RS): Risco de recorrência a distante 10y pós-diag.; Baixo: <18, intermediário: 18-30, alto:> 30 |
| <b>Prosigna (PAM50)</b>    | NanoString Technologies | Microarray de 50 genes      | FF, FFPE | ER +, LN- ou LN +, pós-menopausa, recebendo trat. endócrino | Subtipagem intrínseca Escore de risco de recorrência (ROR) (baixo, intermediário, alto)                            |

Fonte: Adaptada de Fayanju; Park; Lucci. (2018)

Diag.: diagnóstico, Trat.: tratamento, Adj.:adjuvante FF:congelado fresco, FFPE: parafina fixa em formalina incorporada, HER2-: HER2 / neu não amplificado, RT-PCR: reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa, LN-: linfonodo negativo, LN +: linfonodo positivo

RT-

Apesar da melhoria dos programas de detecção precoce e de todos os avanços obtidos na gestão do câncer de mama, ainda há uma grande parcela de pacientes que irão recair e morrer de doença metastática, ou mesmo ter a doença diagnosticada no estágio IV (GOMBOS; FRANZOI; AWADA, 2019).

Aproximadamente há uma década, a gestão de avanços no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) era relativamente uniforme, com habilidade limitada/ausente de combinar os pacientes com a melhor seleção de terapias sistêmicas usando biomarcadores preditivos baseados nos tumores. Ocorreu uma grande evolução com o surgimento de testes de biomarcadores genômicos e/ou imunológicos de tumores agora imperativos na avaliação inicial e no gerenciamento de CPNPC avançado, particularmente adenocarcinomas (VANDERLAAN *et al.*, 2018).

Na avaliação diagnóstica inicial do câncer de pulmão, é essencial reconhecer que se trata de uma doença altamente heterogênea. A caracterização molecular precisa é fundamental para melhorar a compreensão da patogênese do tumor, determinar o prognóstico e definir um plano de tratamento personalizado baseado em biomarcadores preditivos (CASTRO JUNIOR; HARADA; MELLO, 2019).

A maioria dos pacientes com CPNPC apresenta doença avançada ou metastática no momento do diagnóstico, sendo o Adenocarcinoma um dos subtipos histológicos mais comuns. O perfil molecular de amostras tumorais de pacientes com CPNPC identificou mutações condutivas que podem contribuir para a carcinogênese precoce em mais de 80% dos casos de adenocarcinomas, incluindo mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*), que atualmente são consideradas comumente associadas tumores de CPNPC (MIDHA; DEARDEN; McCORMARK, 2015).

O receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) é da mesma família do HER-2, mutações que tornam esse receptor mais ativo estimulam sua atividade de proteína tirosina quinase, que conduz à ativação dessas vias de sinalização que desempenham um papel significativo na manutenção e crescimento dos tecidos epiteliais (LIU *et al.*, 2017).

A sinalização ativa do *EGFR* é frequentemente observada no câncer de pulmão e o nível do *EGFR* está relacionado ao estágio avançado da doença e ao mau prognóstico (LIU *et al.*, 2017).

Em 2004, foi identificado um subgrupo de pacientes com CPNPC com

mutações ativadoras no domínio de tirosina quinase do *EGFR*. As mutações mais comuns de *EGFR* são deleções do exon 19 (54%) e outras aberrações menos comuns incluem G719X (4%), L861X (1%), S768I (1%) mutações e inserções do exon 20 (2% a 9%) (MURTUZA *et al.*, 2019).

Essas mutações tornam o *EGFR* mais ativo estimulando sua atividade de proteína tirosina quinase, que conduz à ativação de vias de sinalização associadas ao crescimento e à sobrevivência celular (SAITO *et al.*, 2015).

Com o esclarecimento do papel do *EGFR* na carcinogênese, ocorreu um crescente interesse da inibição da atividade de tirosina quinase do *EGFR* (LOPES, 2015). Os inibidores de tirosina quinase (TKI) podem evitar a ativação das vias de sinalização e melhorar as taxas de respostas em pacientes com câncer de pulmão (SAITO *et al.*, 2015).

É amplamente aceito que a resposta aos *EGFR*-TKIs é maior em pacientes com tumores portadores de mutações do *EGFR* em comparação com pacientes sem mutações (MIDHA; DEARDEN; McCORMARK, 2015).

Apesar dos pacientes com mutações ativadoras de *EGFR* (exceto inserções no exon 20) terem apresentado respostas iniciais aos *EGFR*-TKIs, a maioria dos pacientes desenvolve resistência adquirida, com aproximadamente 60% desses pacientes portando a mutação de resistência ao *EGFR* T790M (RAMALINGAM *et al.*, 2018).

Inibidores de terceira geração com estruturas principais de pirimidina foram criadas para atingir o clone T790M com atividade mantida contra as deleções do exon 19 e mutações L858R. Ligação no locus C797 e com seletividade contra a mutação T790M, os inibidores de terceira geração tiveram respostas para pacientes com resistência a T790M após inibidores da primeira geração (MURTUZA *et al.*, 2019).

O gene *KRAS* (*oncogene viral de Kristen Rat Sarcom*) é uma proteína citoplasmática que estimula as vias de sinalização à jusante de *EGFR*. Este gene pode ser encontrado em duas formas: mutado, e não mutado. Quando mutado, o gene passa a codificar uma proteína constitutiva ativa, desencadeando a transdução de sinais proliferativos e/ou de diferenciação, mesmo na ausência de estímulos extracelulares (SEIXAS, 2011).

O status de mutação do gene *KRAS* prevê a eficácia terapêutica dos inibidores da tirosina-quinase *EGFR* (TKI) em CPNPC. Os pacientes com mutação

*KRAS*, não respondem à terapia com inibidores da tirosina-quinase *EGFR* (TKI) (ROMÁN, et al., 2018), porém os pacientes com o gene *KRAS* do tipo selvagem podem se beneficiar (LU et al., 2018).

Os rearranjos do gene que codifica o Linfoma Anaplásico-Quinase (*ALK*) estão presentes em 4% a 7% dos casos CPNPC. Tipicamente, os pacientes com uma variante *ALK* de CPNPC são jovens nunca fumantes que apresentam histologia de adenocarcinoma. A descoberta de rearranjos cromossômicos *ALK* no CPNPC em 2007 revolucionou o tratamento do CPNPC *ALK* positivos, principalmente devido à disponibilidade clínica de uma série de inibidores *ALK* (SINGHI et al., 2019). Crizotinib, ceritinib/alectinib/brigatinib e lorlatinib pertencem respectivamente a primeira, segunda e terceira geração de inibidores de *ALK*, otimizando o tratamento para pacientes com câncer pulmonar *ALK*-positivo (FACCHINETTI et al., 2019).

Nos últimos anos, duas classes de agentes biológicos foram desenvolvidas para tratar o câncer colorretal (CCR), tendo como alvo a sinalização do fator e crescimento endotelial vascular (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) e do receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR - epidermal growth factor receptor*) (SEMRAD; KIM, 2016).

A estratégia terapêutica do câncer colorretal metastático (CCRM) é planejada por biomarcadores preditivos/prognósticos e a aptidão dos pacientes para drogas alvo, como os anti-VEGF ou anti-EGFR, associado com dupla ou tripla quimioterapia intensiva, avaliando adequadamente o resultado clínico esperado com a toxicidade em cada paciente (BRUERA et al., 2019).

No campo do desenvolvimento de novos medicamentos para pacientes com câncer colorretal metastático (CCRM), a mutação RAS é considerada um fator preditivo para a eficácia do tratamento com anti-EGFR (OSUMI, 2016).

Os anticorpos monoclonais anti-*EGFR* são agora recomendados para utilização apenas em tumores de colorretal com *KRAS* do tipo selvagem (Figura 1), isto é, que não sofreu mutação, uma vez que pacientes que apresentam mutações no *KRAS* tendem a ser resistentes a estes fármacos (IWAMOTO, 2014).

Dois anticorpos monoclonais anti-*EGFR*, panitumumab e cetuximab, foram aprovados pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos e pela *European Medicines Agency* para o tratamento de alguns pacientes com CCRM. Outros estão atualmente sob investigação, por exemplo, nimotuzumab, necitumumab, imgatuzumab (LACOUTURE et al., 2018).

Figura 1 - Conduta para pacientes com CCRm



Fonte: Allegra et al., 2016

CCRm : Câncer de Colorretal metastático / KRAS: oncogene viral de *Kristen Rat Sarcom*

EGFR: Receptor do Fator de Crescimento Epidermico

A instabilidade microssatélite (MSI) é um marcador de câncer colorretal hereditário não polipose ou síndrome de Lynch. No entanto cerca de 15% de cânceres colorretais esporádicos apresentam alto grau de instabilidade microssatélite (MSI) como resultado de defeitos em genes envolvidos na via de reparo de incompatibilidade de DNA (mismatch repair – MMR) como MLH1, MLH2, MSH3, MSH6 e PMS2 (RAWLA *et al.*, 2019).

Tumores com alta MSI são mais propensos a acumular mutações que muitas vezes podem gerar neoantígenos reconhecidos pelo sistema imunológico (YAMANE, 2013). Como esses cânceres em rápida mutação também são mais propensos a expressar ligantes como *PD-L1* para engajar as moléculas de checkpoint imunossupressoras nas células T, eles são excelentes alvos para o tratamento com inibidores de checkpoint (RAWLA *et al.*, 2019).

O câncer colorretal (CCR) que apresenta deficiência em reparação de emparelhamento (MMR) são altamente responsivo à terapia de bloqueio do ponto de checagem imunitário (IJSELSTEIJN *et al.*, 2019).

## 2.2 Terapia molecular

Nos últimos anos, a identificação de anormalidades genéticas relacionadas ao desenvolvimento de oncogenes e a progressão de células neoplásicas revolucionou a pesquisa oncológica (AIRES; GUEDES, 2018).

Foi identificado duas classes amplas de genes que, quando sofrem mutação, podem contribuir para o desenvolvimento de um estado canceroso. Uma dessas classes são os oncogenes que promovem ativamente a divisão celular e a

outra classe são os genes supressores tumorais que reprimem a divisão celular (SNUSTAD; SIMMONS, 2013).

A compreensão dos mecanismos de controle da proliferação celular e das mutações permite o desenvolvimento de drogas que atuam inibindo moléculas específicas que são críticas para o crescimento e sobrevivência das células tumorais. É possível determinar quais genes estão alterados em um dado tumor e desenhar tratamentos específicos para cada paciente, à proporção que se desenvolvem novas técnicas de biologia molecular (SAITO *et al.*, 2015).

Pesquisadores desenvolveram medicamentos antineoplásicos com maior precisão de direcionamento molecular. Os alvos celulares são geneticamente alterados nas células cancerígenas e são essenciais para o desenvolvimento e a sobrevivência do tumor. Alvos de oncoproteínas ou oncogenes, que estão envolvidos principalmente em várias vias de sinalização, são principalmente produtos de fusões genéticas, mutações gravadas ou funcionais ou oncogenes superexpressos (KE; SHEN, 2017).

O advento do avanço molecular e genético no campo da pesquisa oncológica levou a uma mudança no tratamento de várias formas de câncer, da quimioterapia tradicional para a terapia direcionada. O princípio por trás da terapia direcionada é utilizar terapêutica projetada para interferir com moléculas específicas que têm um perfil de expressão relativamente específico ou superior nas células cancerígenas e são essenciais para o crescimento e progressão do câncer (AL-BUSARI; KHAJAH, 2019).

Essa mudança de paradigma decorre de análises de biologia molecular, a qual aponta novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de fármacos mais seguros, que apresentam menor carga de efeitos adversos e que são capazes de modificar eficazmente o curso das doenças fornecendo maior qualidade de vida (AIRES; GUEDES, 2018).

As terapias alvo moleculares são terapias revolucionárias que interferem com moléculas específicas para bloquear o crescimento, progressão e metástase do câncer. Muitas terapias alvo moleculares, aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA), demonstraram notável sucesso clínico no tratamento de uma infinidade de tipos de câncer, incluindo câncer de mama, leucemia, câncer colorretal, pulmão e ovário (LEE; TAN; OON, 2018).

Vários tipos de mecanismos alvo moleculares foram identificados para a

terapia do câncer incluindo inibidores de transdução de sinal, terapias hormonais, moduladores de expressão gênica, indutores de apoptose, inibidores de angiogênese, imunoterapias e moléculas de entrega de toxinas. Muitos desses mecanismos se sobrepõem e com o avanço na pesquisa do câncer, um único agente terapêutico anticâncer pode abranger múltiplos mecanismos moleculares (AL-BUSAIRI; KHAJAH, 2019).

### **2.2.1 Terapia alvo**

Os anticorpos monoclonais, proteínas cujo mecanismo de ação é complexo, são imunoglobulinas que foram modificadas para exercer um efeito específico e controlado. São produzidos para reagir com antígenos específicos de certos tipos de células, tendo maior capacidade de preservar as células saudáveis quando comparados às terapias citotóxicas padrão. Por isso, os anticorpos têm sido indicados como a tecnologia inovadora para o tratamento de alguns tipos de câncer e promissora no que diz respeito à possibilidade de alvejar e matar seletivamente células tumorais. Este tipo de estratégia é chamado de terapia dirigida ao alvo, ou simplesmente terapia alvo (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Os anticorpos monoclonais terapêuticos (mAbs – sigla em inglês) foram introduzidos há três décadas. A primeira geração de mAbs terapêuticos de origem murina mostrou alta imunogenicidade, que limitou a eficácia e foi associada a reações graves à infusão. Posteriormente, foram introduzidos anticorpos quiméricos humanizados e totalmente humanos como terapêuticos, esses mAbs eram consideravelmente menos imunogênicos (DOEVENDANS; SCHELLEKENS, 2019).

Os anticorpos monoclonais são produzidos usando biotecnologia recombinante. Assim, não transportam riscos infecciosos associados a produtos de anticorpos policlonais preparados a partir de plasma humano. No entanto, eles são produtos biológicos e podem provocar reações imunomediadas e eventos adversos. Desta forma, essas terapias não devem ser prescritas sem a necessária especialização em seu uso e instalações adequadas para o tratamento de reações graves (MANIS, 2019).

### 2.2.2 Imunoterapia

A imunoterapia envolve a preparação das defesas imunitárias naturais do hospedeiro para reconhecer, visar e destruir eficazmente as células cancerígenas (RAWLA *et al.*, 2019).

À medida que ocorreu uma melhora do conhecimento e compreensão dos mecanismos reguladores da imunidade, tais como os pontos de checagem imunológicos (checkpoint) e sinais co-estimulatórios, tornou-se claro que as abordagens anteriores à imunoterapia para o câncer avançado, que procuravam principalmente aumentar a ativação de células T tumor-específicas e outras células imunológicas eram frequentemente inadequados para manter uma resposta imune antitumoral eficaz (WEBE, 2014).

Embora haja abundante evidência *in vitro* de reatividade imunológica humana contra tumores sólidos, tais respostas são frequentemente ineficazes *in situ*, uma vez que o tumor exerce localmente efeitos imunossupressores. As imunoterapias atuais do câncer concentram-se na superação dessa inibição, seja pela ativação global do sistema imunológico ou pela manipulação local de moléculas imunorreguladoras no microambiente tumoral, incluindo os chamados checkpoints imunológicos (TAUBE *et al.*, 2014).

Os checkpoints imunológicos são moléculas envolvidas na manutenção da homeostase imunológica e, portanto, ajudam a manter a tolerância periférica às auto-moléculas. A tolerância imunológica é fundamental na prevenção da autoimunidade excessiva ao longo da vida (NAIDOO *et al.*, 2015).

O desenvolvimento clínico da imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint deu início a uma empolgante era de terapia antineoplásica. O maior foco tem sido na expressão de células tumorais PD-L1 (GIBNEY; WEINER; ATKINS, 2016). O eixo *PD-1* / PD-L1 é de particular interesse, à luz de dados promissores demonstrando uma restauração da imunidade do hospedeiro contra tumores, com a perspectiva de remissões duráveis (PATEL; KURZROCK, 2015).

O desenvolvimento de biomarcadores preditivos para checkpoint imunológicos é necessário para otimizar o benefício do paciente, minimizar o risco de toxicidades e orientar as abordagens combinadas. Os biomarcadores poderiam ser usados para estratificar pacientes entre imunoterapia de agente único e combinação ou priorizar quando a imunoterapia é administrada. Além disso, em

pacientes com previsão de não responder às imunoterapias atuais de checkpoint, evitar toxicidades desnecessárias e o uso de estratégias de tratamento alternativas teria um grande impacto no atendimento ao paciente (GIBNEY; WEINER; ATKINS, 2016).

A expressão da proteína PD-L1 surgiu como um biomarcador que prevê quais pacientes são mais propensos a responder à imunoterapia. A expressão desta proteína detectada pela análise Imuno Histoquímica (IHQ) tem sido o principal biomarcador preditivo explorado para resposta à imunoterapia anti-*PD-1*/*PD-L1* (YU *et al.*, 2016).

## **2.3 Eventos adversos da terapia molecular**

### **2.3.1 Agentes anti-angiogênicos**

Angiogênese refere-se à formação de uma nova rede vascular por brotamento de células endoteliais e crescimento de vasculatura pré-existente. Agentes anti-angiogênicos podem ser usados para inibir o crescimento do câncer e metástase, bem como para melhorar a circulação de outros agentes citotóxicos para todas as partes do câncer por "normalização" da vasculatura circundante (RAWLA *et al.*, 2019).

A neo-angiogênese, um passo fundamental na progressão do câncer, é um processo altamente regulado, no qual o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (*VEGF*) desempenha um papel fundamental, representando assim o alvo antiangiogênico mais adequado. O *VEGF*, no entanto, é crucial não apenas para a angiogênese fisiológica e patológica, mas também para a manutenção da homeostase vascular, a ponto de seu bloqueio farmacológico levar a disfunção endotelial e efeitos vasculares adversos, como tromboembolismo venoso (RIONDINO *et al.*, 2017).

O anticorpo monoclonal (mAb) bevacizumabe, é uma imunoglobulina IgG1 que tem a capacidade de neutralizar o *VEGF* e desta forma inibir a angiogênese, limitando o crescimento do tumor. Foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado, anti-angiogênico com o nome comercial Avastin® a receber aprovação de comercialização pela FDA em 2004, para o tratamento do CCRm em combinação com outros agentes citotóxicos (RAWLA *et al.*, 2019).

O bevacizumabe também é autorizado para o tratamento de pacientes com CPNPC não escamoso avançado, carcinoma de células renais metastático, glioblastoma recorrente, câncer cervical avançado e câncer de ovário resistente à platina (LI; KROETZ, 2018).

Os efeitos adversos mais graves do bevacizumabe são perfurações gastrointestinais, hemorragia, complicações cirúrgicas e de cicatrização de feridas. Outras grandes reações adversas medicamentosas comuns incluem tromboembolismo, proteinúria e hipertensão. Uma elevação persistente da pressão arterial (PA), geralmente é assintomática, mas a hipertensão não gerenciada pode levar a complicações cardiovasculares (LI; KROETZ, 2018).

O ramucirumab é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe receptor-2 do *VEGF*. O ramucirumab foi aprovado pelo FDA para uso em produtos de segunda linha tratamento como agente único ou em combinação com paclitaxel no adenocarcinoma gástrico (KHAN; SHAH, 2019), tendo também indicação clínica para pacientes em tratamento de câncer colorretal metastático e câncer de pulmão de células não pequenas também no cenário metastático (BUZAID, 2019).

É geralmente bem tolerado, mas pode apresentar certos eventos adversos graves, incluindo eventos tromboembólicos, hipertensão, hemorragia e perfuração gastrointestinal (KHAN; SHAH, 2019).

### **2.3.2 Inibidores do receptor HER-2**

O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, foi a primeira terapia-alvo contra a via *HER-2* e seu uso mudou a história natural da neoplasia mamária *HER-2* positivo, resultando em um aumento da sobrevida dos pacientes submetidos à terapia com esse agente. A utilização do trastuzumabe no tratamento adjuvante de mulheres com neoplasia mamária *HER-2* positivo está baseada em sólidas evidências científicas (TAVARES *et al.*, 2017).

O trastuzumabe reduz o risco de recidiva e melhora o prognóstico em pacientes com câncer de mama com expressão do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*HER-2*). No entanto, provou estar associado à cardiotoxicidade, manifestando-se como uma diminuição assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e menos frequentemente como insuficiência

cardíaca clínica (IC) (NADARAJAH *et al.*, 2019).

Os eventos adversos cardíacos da terapia com trastuzumabe envolvem diminuições na função sistólica do ventrículo esquerdo com ou sem sinais clínicos e sintomas de insuficiência cardíaca. Diminuições na fração de ejeção do ventrículo esquerdo tipicamente se manifestam durante o curso do tratamento e dados de acompanhamento de longo prazo de até 10 anos não mostram evidências de disfunção cardíaca tardia associada à terapia direcionada com *HER-2* (FLORIDO *et al.*, 2017).

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga ao domínio II do receptor *HER-2* inibindo de forma eficiente a dimerização induzida pelo ligando *HER-2/HER-3*. A inibição da dimerização bloqueia a via de sinalização do *HER-2*, que controla a existência e o crescimento de células cancerosas. A combinação do pertuzumabe com o trastuzumabe resulta numa eficácia superior, devido à complementaridade nos mecanismos de ação de ambos que resulta no bloqueio máximo da via oncogénica do *HER-2* (OSAKO *et al.*, 2015).

O tratamento com pertuzumabe é geralmente bem tolerado, com baixa incidência de disfunção sistólica ventricular esquerda, que é associada ao tratamento com trastuzumabe (BASELGA *et al.*, 2012). Esse anticorpo é eficaz nas terapias para pacientes com câncer, mas os efeitos adversos causados pelas terapias à base de pertuzumabe também devem ser considerados, como toxicidade gastrointestinal, cutânea e hematopoiética, sendo a diarreia o efeito adverso mais significativo (ZHU *et al.*, 2017).

Os conjugados anticorpo-medicamento (ADCs) são moléculas que consistem em um anticorpo monoclonal recombinante ligado covalentemente a um medicamento citotóxico (chamado carga útil do medicamento ou ogivas) por meio de um ligante sintético. Os ADCs combinam a vantagem dos anticorpos na ligação a um alvo específico e a capacidade citotóxica de um medicamento quimioterapêutico (RINNERTHALER; GAMPENRIEDER; GREIL, 2019).

Atualmente, o ado-trastuzumabe entansina (T-DM1) é o único ADC aprovado para o tratamento de câncer de mama avançado *HER-2* positivo (RINNERTHALER; GAMPENRIEDER; GREIL, 2019).

Os eventos adversos comuns do tratamento com T-DM1 incluem diarreia, fadiga, náusea, vômito, trombocitopenia e níveis séricos elevados de transaminase que podem variar em gravidade de leve a grave. T-DM1 é geralmente bem tolerado,

mas quando ocorrem eventos adversos podem ser necessário ajustes de dose (por exemplo, interrupções, reduções ou retirada de dose) e o efeito desses ajustes nos resultados da sobrevida é desconhecido (TANG *et al.*, 2019).

### **2.3.3 Inibidores do receptor EGFR**

Atualmente assiste-se a um uso crescente de terapias-alvo no tratamento oncológico, onde se incluem os inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (*I-EGFR*). Os *I-EGFR* podem ser classificados em duas categorias. Os anticorpos monoclonais que reconhecem a porção extracelular do receptor, com subsequente inibição das vias de sinalização, tendo como exemplos o cetuximab e o panitumumab. Os inibidores da tirosina quinase, como erlotinib, gefitinib e lapatinib que atuam através da ligação a porção intracelular do receptor *EGFR* (SANTIAGO *et al.*, 2011).

Ao contrário da quimioterapia convencional, os inibidores de *EGFR* estão associados a baixa hematotoxicidade e têm uma ação mais específica e direcionada sobre as células tumorais do que os medicamentos quimioterápicos citotóxicos convencionais. No entanto, foram relatadas novos eventos adversos que incluem efeitos cutâneos que são observados em dois terços dos pacientes. Esses eventos adversos não são inesperados, uma vez que o *EGFR* está envolvido na fisiologia da epiderme (BOUCHÉ *et al.*, 2019)

Os pacientes com CCRm que são tratados com mAbs inibidores do *EGFR* frequentemente apresentam toxicidades cutâneas agudas e crônicas nas primeiras semanas de tratamento e estas reações estão associadas a prurido e dor. A reação adversa cutânea associada a todos os inibidores do *EGFR* é a erupção acneiforme, esta reação ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes tratados com anti-*EGFR* e sua gravidade é geralmente de grau 1 a 2, embora 15 a 20% dos pacientes apresentem toxicidade aguda (grau 3 ou superior) (LOWE, 2019).

A apresentação da erupção leva à redução da dose ou à interrupção do tratamento, bem como à deterioração da qualidade de vida em aproximadamente 30% dos pacientes tratados com anti-*EGFR* (LOWE, 2019). A adesão ao tratamento e o desfecho clínico podem ser afetados, uma vez que essas reações cutâneas podem levar a desconfortos físicos e psicossociais. Cuidados especiais com a pele e tetraciclina são usados como tratamento profilático, mas ainda há uma alta

porcentagem (20%-30%) de pacientes tratados com drogas anti-EGFR que sofrem de toxicidades cutâneas NCI - CTC  $\geq$  grau 2 (GAISER *et al.*, 2019).

Os medicamentos comumente usados para o tratamento da erupção cutânea estão detalhados na Tabela 3. Os dados relatados descreveram o tratamento de pacientes com erupção cutânea de grau 1 ou 2 incluem emolientes de petrolato, produtos tópicos de média a alta potência corticosteróides, minociclina oral ou doxiciclina, creme de hidrocortisona 0,5% a 2,5%, anti-histamínica H1 loratadina e solução salina/compressas de ácido bórico. Antibióticos tópicos como clindamicina, eritromicina e metronidazol e peróxido de benzoílo podem ser usado para tratar toxicidades na pele; no entanto, estes são geralmente evitados em pacientes com erupção papulopustular ou acneiforme, porque esses tratamentos têm propriedades de secagem que podem induzir rosácea e podem ser irritantes (LACOUTURE *et al.*, 2018).

Tabela 3 - Manejo da erupção cutânea – terapias anti-EGFR

| Grau 1                                    | Grau 2                            | Grau 3                        | Grau 4                    |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Corticosteróides                          | Minociclina / doxiciclina         | Minociclina / doxiciclina     | Minociclina / doxiciclina |
| Minociclina / doxiciclina                 | Isotretinoína em baixa dose       | Isotretinoína em baixa dose   | Suspensão anti-EGFR       |
| Antibióticos (clindamicina, eritromicina) | Creme mentol                      | Anti-histamínicos orais ou IV |                           |
| Peróxido de benzoíla                      | Anti-histamínicos orais           | Alta dose de tetraciclina     |                           |
| Metronidazol                              | Antibióticos                      | Clindamicina                  |                           |
| Evitar sol, calor e midade                | Compressas molhadas               | Antibióticos IV               |                           |
|   | Creme de hidrocortisona           | Creme de hidrocortisona       |                           |
|   | Metronidazol                      | Redução da dose do anti-EGFR  |                           |
|   | Compressas salinas / ácido bórico |                               |                           |

Fonte: Lacouture *et al.* (2018).

EGFR – Receptor do Fator de Crescimento Epidermico

O primeiro EGFR-TKI a obter a aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA foi gefitinibe (inibidor reversível). Em 2003, o gefitinibe foi aprovado para o tratamento de CPNPC avançado após o insucesso da terapia convencional. Em 2004, outro EGFR-TKI, o erlotinibe foi aprovado para o

tratamento de CPNPC. Em 2014, o afatinibe, um bloqueador irreversível da família ErbB, também foi aprovado para uso clínico em pacientes que nunca foram submetidos a quimioterapia e cujos tumores abrigam mutações ativadoras do gene *EGFR* (LOPES, 2015).

Os *EGFR*-TKIs são geralmente bem tolerados, sendo a erupção cutânea e a diarreia os eventos adversos mais comuns do tratamento. Entretanto, uma pequena proporção (até 14%) de pacientes com CPNPC que apresentam mutações *EGFR*, interrompem o tratamento com *EGFR*-TKI como resultado de eventos adversos mais graves, como doença pulmonar intersticial ou hepatotoxicidade (TAKEDA, 2012).

Osimertinib é um potente e irreversível de *EGFR*-TKI, seletivo para ambos, o *EGFR*m e *EGFR* mutações de resistência T790M, sendo indicado para pacientes com CPNPC metastático positivo *EGFR*T790M, após a progressão da doença ou após terapia com *EGFR*-TKI (RAMALINGAM *et al.*, 2018).

O mais comum de todos os eventos adversos relacionados com o fármaco incluíram diarreia (43%) e erupção cutânea (40%), no entanto, impressionantemente, menos de 1% foi de grau 3 ou superior. A doença pulmonar intersticial foi observada em oito pacientes e, embora rara com mecanismo ainda não descrito, teve pelo menos um evento fatal (MURTUZA *et al.*, 2019).

#### **2.3.4 Anti PD-1/PD-L1**

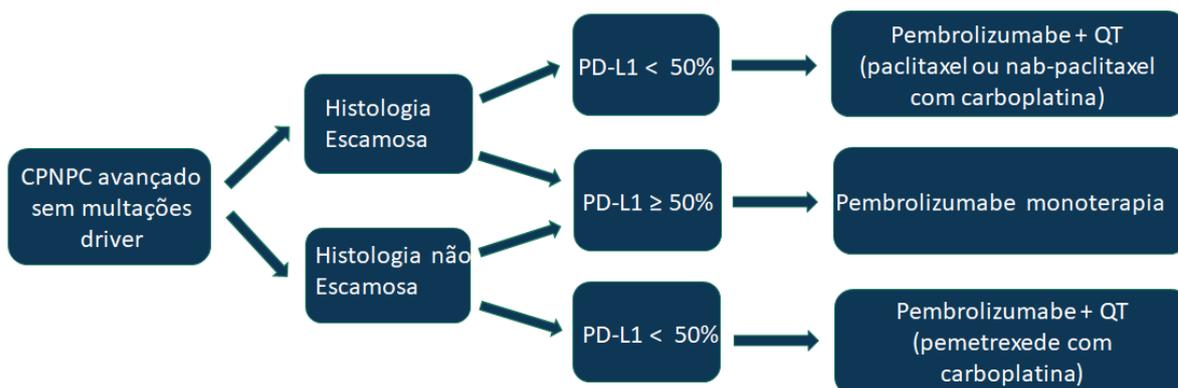
A evolução dos inibidores do checkpoint imunológico, especialmente o anti CTLA-4 (antígeno linfocitário T citotóxico 4) e os inibidores do receptor da proteína da morte programada *PD-1* e seu ligante (*PDL-1*), representam um avanço na oncologia moderna (CHAMPIAT *et al.*, 2016).

De fato, os inibidores do checkpoint imunológico surgiram como um tratamento de primeira linha para múltiplos cânceres, incluindo o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) (ALSAAB *et al.*, 2017).

Os anticorpos monoclonais nivolumabe e o pembrolizumabe funcionam interferindo na interação entre o *PD-1* e o ligante de morte programada-1 (*PD-L1*), cuja interação desimpedida regula negativamente as células T, permitindo que as células cancerígenas evitem a vigilância imunológica (PRASAD; KAESTNER, 2017).

O pembrolizumabe é a opção de tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC avançado e sem mutações driver (sem mutação *EGFR* e rearranjo *ALK*), conforme Figura 2 (RECK *et al.*, 2016).

Figura 2 – Tratamento de CPNPC avançado e sem mutações driver com pembrolizumabe



Fonte: INCA, 2019

Legenda: CPNPC - Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células / PD-L1 - ligante de morte celular programada / QT - Quimioterapia / Mutações driver - mutação *EGFR* ou rearranjo de *ALK* ou *ROS1*

Anticorpos humanos ou humanizados direcionados ao receptor imunossupressor PD-L1 estão em uso clínico ou desenvolvimento para a terapia do câncer. Os mAbs anti PD-L1, como Atezolizumab, Durvalumab e Avelumab, foram aprovados para o tratamento de vários tumores, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas e câncer colorretal microssatélite instável (MI) (PRASAD; KAESTNER, 2017).

O atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama triplo negativo localmente avançado irrissecável ou metastático cujos tumores apresentam expressão de PD-L1  $\geq 1\%$  e que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática (SCHMID *et al.*, 2018).

#### 2.3.4.1 Eventos adversos imunorrelacionados da terapia anti-PD-1/PD-L1

O uso de anticorpos monoclonais (mAbs) que bloqueiam moléculas de ponto de checagem imune co-inibitória, como *PD-1*, pode servir para aumentar a

resposta imune específica de células T basais que transforma o sistema imunológico contra o tumor. No entanto, uma interrupção no funcionamento das moléculas do checkpoint imunológico pode levar ao desequilíbrio na tolerância imunológica que resultam em uma resposta imune não controlada (NAIDOO *et al.*, 2015).

Esses agentes imunológicos, além do perfil de eficácia, também geram eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (CHAMPIAT *et al.*, 2016). Uma vez que os “checkpoints” imunológicos tenham sido bloqueados, o equilíbrio entre a auto-imunidade e a tolerância imunológica será afetado (ALSAAB *et al.*, 2017).

Os eventos adversos imunes (EAirs) dos inibidores de checkpoint diferem das toxicidades causadas por agentes citotóxicos ou moleculares. O tempo para a toxicidade pode ser atrasado e não seguir um padrão cíclico, como observado nos citotóxicos convencionais. Os mecanismos de toxicidade ainda precisam ser definidos e mesmo com o mesmo agente podem ser heterogêneos entre os pacientes (KHOJA *et al.*, 2017).

Esses eventos são amplos em termos de órgãos afetados e gravidade, podendo se manifestar clinicamente com eventos auto-imunes/inflamatórios, que causam danos tóxicos aos sistemas e tecidos normais de órgãos, incluindo: a pele, os sistemas gastrointestinal, hepático, pulmonar, mucocutâneo e endócrino. Acredita-se que esses eventos sejam principalmente mediados por células T. A ocorrência de parte desses eventos podem ser observados na Tabela 4 (NAIDOO *et al.*, 2015).

Tabela 4 - Eventos adversos mais comuns (> 10%) em estudo de agente único selecionado com anticorpos anti-PD-1/PD-L1.

| Agente                   | Autor (ano)          | Estágio                    | Tipo de tumor  | Nº de pacientes que recebem agente anti-PD-1 / PD-L1 (N) | Programação da terapia  | Toxicidade relacionada ao tratamento (grau 1-2) | Toxicidade relacionada ao tratamento (grau 3-4) |
|--------------------------|----------------------|----------------------------|--|--|---|---|---|
| <b>Agente anti-PD-1</b>  |                      |                            |  |  |   |   |   |
| <b>Nivolumabe</b>        | Gettinger (2015)     | I                          | CPNPC  | 129  | 1, 3 ou 10 mg / kg a cada 2 semanas                             | <b>Total = 71% (n = 91)</b>                     | <b>Total = 14% (n = 18)</b>                     |
|                          |                      |                            |  |  |   | Fadiga (24%)                                    | Fadiga (3%)                                     |
|                          |                      |                            |  |  |   | Diminuição do apetite (12%)                     | Pneumonite (2%)                                 |
|                          |                      |                            |  |  |   | Diarréia (10%)                                  | Células CD-4 baixas (2%)                        |
|                          |                      |                            |  |  |   | Pirexia (6%)                                    | Diarréia (<1%)                                  |
|                          |                      |                            |  |  |   | Prurido (9%)                                    |   |
|                          |                      | Pneumonite (6%)            |  |  |   |   |   |
|                          | Rizvi (2015)         | II                         | CPNPC (escamoso)                                     | 117  | 3 mg / kg a cada 2 semanas                                      | <b>Total = 74% (n = 87)</b>                     | <b>Total = 17% (n = 20)</b>                     |
|                          |                      |                            |  |  |   | Fadiga (33%)                                    | Fadiga (4%)                                     |
| Diarréia (10%)           |                      |                            |  |  |   | Diarréia (3%)                                   |   |
| Brahmer                  | III                  | CPNPC (escamoso)           | 131  | 3 mg / kg a cada 2 semanas versus docetaxel              | <b>Total = 58% (n = 76)</b>                                     | <b>Total = 7% (n = 9)</b>                       |   |
|                          |                      |                            |  |  | Fadiga (16%)  | Fadiga (<1%)                                    |   |
|                          |                      |                            |  |  | Baixo apetite (14%)   | Baixo apetite (<1%)                             |   |
|                          |                      |                            |  |  | Astenia (10%)   | Leucopenia (<1%)                                |   |
|                          |                      |                            |  |  | Diarréia (8%)   | Pneumonite (<1%)                                |   |
|                          |                      |                            |  |  | Pneumonite (5%)   | Colite (<1%)                                    |   |
|                          | Hipotireoidismo (4%) | Nefrite intersticial (<1%) |  |  |   |   |   |
| <b>Pembrolizumabe</b>    | Garon (2015)         | I                          | CPNPC  | 495  | 2 ou 10 mg / kg a cada 3 semanas ou 10 mg / kg a cada 2 semanas | <b>Total = 71% (n = 351)</b>                    | <b>Total = 10% (n = 47)</b>                     |
|                          |                      |                            |  |  |   | Fadiga (19%)                                    | Dispnéia - (4%)                                 |
|                          |                      |                            |  |  |   | Prurido (11%)                                   | Pneumonite (2%)                                 |
|                          |                      |                            |  |  |   | Baixo apetite (11%)                             | Baixo apetite (1%)                              |
|                          |                      |                            |  |  |   | Erupção cutânea (10%)                           | Fadiga (<1%)                                    |
|                          |                      |                            |  |  |   | Reação à infusão (3%)                           | Reação à infusão (<1%)                          |
|                          |                      |                            |  |  |   | Hipotireoidismo (7%)                            |   |
|                          |                      |                            |  |  |   |   | Pneumonite (4%)                                 |
| <b>Agente anti-PD-L1</b> |                      |                            |  |  |   |   |   |
| <b>Atezolizumabe</b>     | Herbst (2014)        | I                          | Múltiplos tumores sólidos + neoplasias hematológicas | 277  | 0,01-20 mg / kg a cada 3 semanas                                | <b>Total = 70% (n = 194)</b>                    | <b>Total = 13% (n = 35)</b>                     |
|                          |                      |                            |  |  |   | Fadiga (24%)                                    | Fadiga (2%)                                     |
|                          |                      |                            |  |  |   | Baixo apetite (12%)                             | Baixo apetite (0%)                              |
|                          |                      |                            |  |  |   | Erupção cutânea (11%)                           | Erupção cutânea (0%)                            |
|                          |                      |                            |  |  |   | Doença semelhante à influenza (6%)              | Doença semelhante à influenza (<1%)             |
|                          |                      |                            |  |  |   | Elevação AST / ALT - (4%)                       | Elevação de AST / ALT (2%)                      |
|                          |                      |                            |  |  |   | Síndrome de lise tumoral (<1%)                  | Síndrome de lise tumoral (<1%)                  |
|                          |                      |                            |  |  |   |   |   |

Fonte: Adaptada de Naidoo, J. et al. (2015)

CPNPC- Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células

Embora os eventos adversos imunorreacionados fatais permaneçam raros nos ensaios clínicos realizados até o momento, todos eles devem ser reconhecidos prontamente e tratados de acordo, para evitar que o paciente sofra complicações futuras. Portanto, é muito importante aconselhar os pacientes sobre os possíveis EAirs e a importância de relatar precocemente aos profissionais de saúde para

garantir que os sintomas possam ser tratados em tempo hábil (THOMAS *et al.*, 2018).

Recomenda-se que todos os pacientes que recebem bloqueadores de correceptores imunes sejam submetidos rotineiramente, em adição à anamnese detalhada, à avaliação hematológica, hepática, renal e de função tireoidiana, antes do início do tratamento e a cada 1 ou 2 aplicações (exames a cada 2 a 4 semanas), e em intervalos de 6 a 12 semanas durante os primeiros 6 meses após o término do tratamento. As recomendações para a realização dos testes laboratoriais estão resumidas na Tabela 5 (WAINSTEIN *et al.*, 2017).

Tabela 5 - Exames laboratoriais recomendados para tratamento com anticorpos monoclonais ANTI-PD-1/PD-L1

| Exames                           | Periodicidade                 |              |   |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------|---|
|                                  | Antes do início do tratamento | A cada ciclo | Ate 6 meses*** após o término do tratamento |
| HMG / Coagulograma               | X                             | X            | X   |
| Ureia / Creatinina               | X                             | X            | X   |
| Sedimento urinário / proteinúria | X**                           | -            | -   |
| Eletrólitos (Na/K/MgCa)          | X                             | X            | X   |
| Glicose                          | X                             | X            | X   |
| Amilase Lipase                   | X                             | X**          | -   |
| TSH / T4L                        | X                             | X*           | X   |
| T3L                              | -                             | -            | -   |
| TGO / TGP Bilirrubina            | X                             | X            | X   |
| ACTH Cortisol basal              | X                             | -            | -   |
| FSH/LH/Testo                     | -                             | -            | -   |
| Sorologia para Hep B/Hep C/HIV   | X                             | -            | -   |

Fonte: WAINSTEIN, A. J. et al., 2017

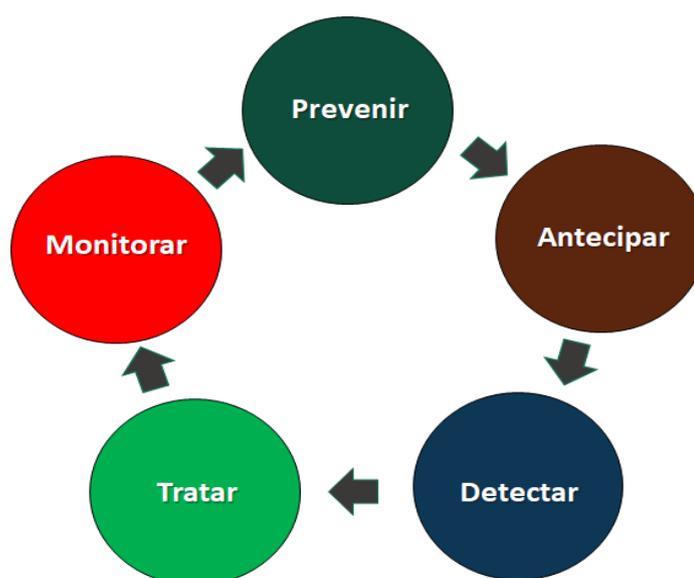
Legenda: HMG - hemograma completo; Testo - testosterona (pacientes do sexo masculino); Hep B - hepatite B; Hep - hepatite C \*A cada 2 a 4 semanas \*\*Exame facultativo \*\*\*A cada 6 a 12 semanas

O manejo clínico dos eventos adversos imunes (EAirs) é novo para muitos oncologistas. A maioria dos EAirs permanece leve em intensidade, mas ± 10% dos

pacientes tratados com anticorpos monoclonais anti-PD-1/PDL-1 desenvolverão toxicidade disimune grave, às vezes com risco de vida, grau 3-4 (CHAMPIAT *et al.*, 2016).

Segundo Champiat *et al.* (2016) é importante a constituição de pilares de gerenciamento de toxicidade para imunoterapia (Figura 3).

Figura 3 - Os cinco pilares da gestão da toxicidade da imunoterapia



Fonte: Champiat *et al.* (2016, com adaptações).

**Prevenir** - estar cientes de espectro de toxicidade dos agentes anti-PD1/PDL-1, identificar fatores de risco em potencial que possam favorecer o surgimento de EAirs e informar os riscos específicos de toxicidade aos pacientes.

**Antecipar** - realizar exame físico, laboratoriais e de imagens na linha de base. Seguir as toxidades durante e após o término do tratamento.

**Detectar** - utilizar os exames realizados na linha de base, descartar progressão e sempre considerar reações imunomediadas.

**Tratar** - monitorar de perto; tratamento sintomático; suspender ou interromper a imunoterapia; corticoterapia e medidas associadas.

**Monitorar** - Identificar recaídas e complicações de imunossupressão.

A abordagem inicial dos manejos deve ser ajustada à gravidade da manifestação, idealmente classificada em graus, conforme o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) e pode variar desde o uso de sintomáticos em vigência de tratamento até mesmo à descontinuação permanente e ao uso de

corticoterapia sistêmica ou imunossupressores. Um algoritmo simplificado referente à abordagem inicial é apresentado na Tabela 6. É fundamental entender, porém, que a adequação e classificação em graus não substitui o julgamento clínico, e medidas mais intensivas de tratamento podem ser antecipadas em casos selecionados (WAINSTEIN *et al.*, 2017).

Tabela 6 - Algoritmo simplificado: abordagem inicial e manejo de eventos adversos imunomediados

| TOXICIDADE | ABORDAGEM  |   |   |
|------------|--|---|---|
|            | (após exclusão de diagnósticos diferenciais/considerar avaliação por especialista) |   |   |
| Grau*      | Imunoterápico  | Tratamento dirigido   | Seguimento  |
| Grau 1     | Continuar tratamento   | Sintomáticos; esteróides tópicos  | Intensificar vigilância   |
| Grau 2**   | Considerar suspensão temporária <sup>1</sup>                                       | Sintomáticos; esteróides tópicos. Considerar Prednisona VO 0.5 - 1.0mg/kg/dia se persistente. | Intensificar vigilância. Em casos de suspensão/atraso, reintroduzir imunoterápico se toxicidade grau 1 ou resolvida |
| Grau 3     | Suspender, considerar reintrodução apenas em situações selecionadas                | Prednisona VO 1-2mg/kg/dia ou Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia                             | Reavaliações a cada 3-5 dias. Considerar imunossupressores se ausência de melhora com esteróides <sup>2</sup>       |
| Grau 4     | Suspender em definitivo  | Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia. Considerar imunossupressores                             | Reavaliações a cada 24 - 48 horas. Considerar possibilidade de recorrências tardias                                 |

Fonte: WAINSTEIN, A. J. *et al.*, 2017

\* Conforme classificação CTCAE v4; \*\* Toxicidades de grau 2 podem demandar tratamento semelhante ao utilizado para toxicidades mais severas; 1- Se toxicidade grau 2 for de natureza cutânea ou endócrina, tratamento pode ser continuado, sem necessidade de atraso ou suspensão; 2 - Imunossupressores mais frequentemente utilizados – micofenolato ou infliximabe; infliximabe não deve ser empregado em caso de toxicidade hepática ou suspeita de perfuração intestinal.

## 2.4 Atenção farmacêutica

Historicamente, o papel dos farmacêuticos estava centrado em dispensação de medicamentos. No entanto, os farmacêuticos começaram a expandir seu escopo fornecendo atendimento mais direto ao paciente (SEGAL *et al.*, 2019).

Em 1996, o Conselho Federal de Farmácia lançou mão de uma resolução muito importante: a 288, que coloca que “é atribuição privativa do farmacêutico a competência para o exercício da atividade de manipulação de drogas antineoplásticas e similares nos estabelecimentos de saúde” e detalha a função do profissional de farmácia no exercício da atividade da quimioterapia. Em 2004, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) confirmou essa resolução, ao criar a equipe multiprofissional da Terapia Antineoplástica – EMTA – que estabelece

que qualquer serviço de oncologia, como a quimioterapia, por exemplo, deve, obrigatoriamente, dispor de um médico oncologista ou hematologista, um enfermeiro e um farmacêutico. Essa norma entrou em vigor em setembro de 2005, um ano após a sua criação (SOBRAFO, 2014).

Atualmente, a atuação do farmacêutico em oncologia é uma realidade presente em praticamente todos os serviços de quimioterapia pelo Brasil. O farmacêutico tem a cada dia se tornado mais importante e preparado para atuar no processo farmacoterapêutico em várias etapas da terapia oncológica, sendo desta forma indispensável a esse processo (SANTOS *et al.*, 2013).

A atenção farmacêutica, além de atender às necessidades farmacoterapêuticas do indivíduo, deve garantir uma terapia segura e efetiva, incluindo mecanismos de controle que facilitem a continuidade da assistência (BERNADI *et al.*, 2014).

A farmácia oncológica é uma área de especialidade dentro da prática de farmácia. Essa especialidade incorpora o conhecimento e as habilidades da prática geral de farmácia acoplada com uma compreensão avançada do tratamento e manejo de pacientes com doenças malignas (SEGAL *et al.*, 2019).

O foco da atenção farmacêutica para o paciente oncológico está na orientação e monitoramento da terapia farmacológica. A orientação ao paciente em tratamento deve ser precedida de todas as informações necessárias para garantir a adesão ao tratamento, além de desenvolver a confiança entre o paciente e o farmacêutico (SOUSA *et al.*, 2016).

O farmacêutico pode contribuir na escolha e na aquisição de medicamentos avaliando informações sobre os eventos adversos, interações medicamentosas, uso racional de medicamentos, dados bibliográficos e análise farmacotécnica. Ele também pode contribuir com a equipe multidisciplinar no processo de comunicação, fornecendo informações sobre farmacocinética, farmacodinâmica, doses usuais, formas e vias de administração, doses máximas, toxicidade acumulativa, incompatibilidades físicas e químicas com outras drogas e estabilidade de medicamentos (RODRIGUES, 2017).

Por ser parte importante na equipe multidisciplinar na terapia antineoplásica, o farmacêutico pode participar em diversas comissões como por exemplo Farmácia e Terapêutica, constituídas por equipe multiprofissional, que se reúne para tomar decisões, com objetivo de garantir assistência integral ao paciente

oncológico, uma vez que estes pacientes são candidatos ao desenvolvimento de potenciais reações adversas, devido à poliquimioterapia, margem terapêutica estreita dos medicamentos em uso, tratamento prolongado e em concomitância com outros tratamentos de suporte (SOUSA *et al.*, 2016).

O farmacêutico auxilia na detecção e identificação de reações adversas que estes medicamentos podem causar. Podendo assim, propor medidas adequadas de prevenção a estas reações adversas, diminuindo o tempo de internação do paciente e minimizando os principais sintomas que ocorrem após a quimioterapia. No que se refere ao acompanhamento do tratamento oncológico, a ação do farmacêutico é parte fundamental para garantir a qualidade e a segurança da terapia em quaisquer das etapas da doença (RODRIGUES, 2017).

O processo de atenção farmacêutica inicia-se com a concordância do paciente em disponibilizar informações sobre seu tratamento, sendo que inicialmente as informações são coletadas no prontuário médico e confirmadas através de entrevista com o paciente, permitindo, posteriormente, que o farmacêutico avalie a indicação e a posologia de cada medicamento em uso, verificando interações medicamentosas, condições de armazenamento, identificando os problemas relacionados aos medicamentos (PRM) e resultados negativos associados aos medicamentos (RNM) (SOUSA *et al.*, 2016).

A identificação dos problemas relacionados ao medicamento (PRM) pelo farmacêutico pode ajudar a aumentar a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso, melhorando os resultados do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes em tratamento de câncer (KUCUK *et al.*, 2019).

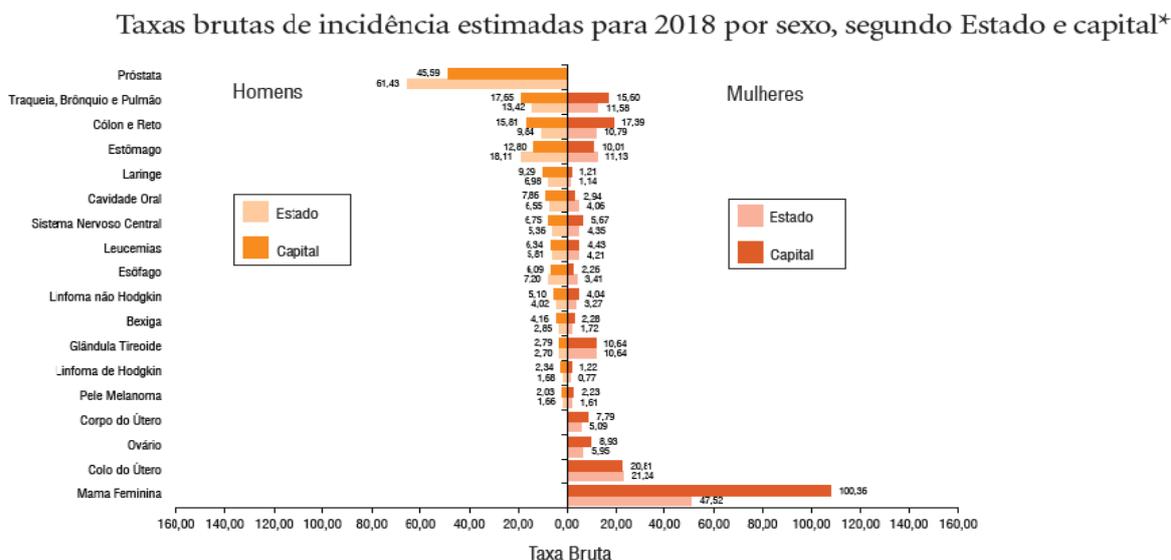
### 3 JUSTIFICATIVA

Conforme os avanços da medicina, principalmente no âmbito da pesquisa molecular, tem crescido a produção de fármacos que contribuem para um tratamento mais personalizado como a terapia molecular. Apesar desta terapia apresentar menos efeitos tóxicos do que a quimioterapia tradicional, elas podem causar eventos adversos que podem afetar a qualidade de vida, levar a suspensão do uso da terapia ou mesmo a morte do paciente.

Conforme a estimativa do INCA (2017) (Figura 4) os cânceres de mama, pulmão e colorretal estão entre os mais incidentes no estado do Ceará. Diante desta realidade estes foram escolhidos dentre os demais tipos de câncer tratados nas clínicas privadas de oncologia onde o estudo foi realizado.

Nesse contexto, o trabalho se propõe a fazer uma análise da farmacoepidemiologia na terapia molecular utilizada nos três tipos de câncer mais incidentes no estado do Ceará, o câncer de mama, pulmão e colorretal, com o intuito de desenvolver uma cartilha direcionada a equipe multidisciplinar de oncologia, informando os principais biomarcadores moleculares utilizados para esses três tipos de câncer, as terapias moleculares de escolha, os principais eventos adversos causados por essas terapias, como notificar os eventos adversos e a importância do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes pelo farmacêutico.

**Figura 4 – Estimativas de câncer para o Ceará e capital Fortaleza – 2018**



\*Valores por 100 mil habitantes.

Fonte: INCA (2017)

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Analisar a farmacoepidemiologia na terapia molecular do câncer de mama, pulmão e colorretal em duas clínicas privadas de oncologia na cidade de Fortaleza-Ceará.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Identificar as terapias de escolha a partir dos marcadores biológicos do câncer de mama, pulmão e colorretal;
- Relatar os possíveis eventos adversos causados por essas terapias;
- Desenvolver uma cartilha direcionada a equipe multidisciplinar de oncologia, informando os principais biomarcadores moleculares utilizados para o câncer de mama, pulmão e colorretal, as terapias moleculares de escolha, os principais eventos adversos causados por essas terapias, como notificar os eventos adversos e a importância do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes pelo farmacêutico.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Tipo de estudo**

O estudo apresenta caráter quantitativo, descritivo e retrospectivo com o objetivo de analisar a farmacoepidemiologia na terapia molecular em pacientes diagnosticados com os tipos tumorais mais incidentes, mama, pulmão e colorretal com ou sem metástase tratados em duas clínicas privadas de oncologia, no período de janeiro de 2016 a dezembro 2018. Foi consultado um total de 147 prontuários, sendo selecionado destes, 75 prontuários de pacientes diagnosticados com câncer de mama, pulmão e colorretal.

### **5.2 Local**

O estudo foi realizado nas Clínicas Oncovie – Serviço de Oncologia, Hematologia e Terapia Biológica e NOHC - Núcleo de Oncologia e Hematologia do Ceará, ambas caracterizam-se como clínica privada de oncológica com atendimento ambulatorial que disponibiliza ambulatórios de consultas, de infusão de quimioterapia, terapia biológica, imunoterapia e hormonioterapia.

### **5.3 Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (CEP/UFC/PROPESQ). Parecer substanciado de aprovação emitido sob número: 3.212.732.

### **5.4 Amostragem**

No presente estudo a amostra foi constituída por 75 prontuários dos pacientes diagnosticados com câncer de mama, pulmão e colorretal com ou sem metástase de ambos os gêneros, maiores de 18 anos que foram atendidos nas clínicas privadas de oncologia Oncovie e NOHC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018.

#### **5.4.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos os prontuários dos pacientes com diagnóstico clínico para câncer de mama, pulmão e colorretal com ou sem metástase de ambos os gêneros.

#### **5.4.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os prontuários dos pacientes que apresentaram outros diagnósticos de câncer que não mama, pulmão e colorretal com ou sem metástase de ambos os gêneros.

#### **5.4.3 Coleta, processamento e análise de dados**

A coleta de dados foi realizada a partir da consulta dos prontuários dos pacientes diagnosticados com os tipos tumorais mais incidentes, mama, pulmão e colorretal.

Foi utilizado um formulário (apêndice) estruturado com dados sócio demográfico e clínicos dos pacientes, verificando quais pacientes fizeram teste para identificar os biomarcadores específicos para cada tipo de câncer avaliado, especificando as terapias de escolha e citando os eventos adversos relatados em prontuário.

Foram quantificados os pacientes com câncer de mama com hiperexpressão *HER-2*, com câncer de pulmão que apresentaram presença/ausência de mutação ou polimorfismo nos biomarcadores *EGFR*, *KRAS*, *ALK* e *PDL-1* e com câncer colorretal que apresentaram a presença/ausência de mutação do *KRAS*.

Foi identificado as terapias moleculares de escolha e os eventos adversos relatados no prontuário.

As informações coletadas foram analisadas e os resultados organizados em forma de tabelas expressados em sua maioria, por distribuição de frequência em forma de porcentagem com a utilização do software Excel. Diante dos resultados foi desenvolvida uma cartilha direcionada a equipe multidisciplinar de oncologia informando os principais biomarcadores moleculares utilizados para o câncer de

mama, pulmão e colorretal, terapias moleculares de escolha, os principais eventos adversos causados por essas terapias, os principais eventos adversos, como notificar esses eventos e a importância do acompanhamento farmacoterapêutico pelo farmacêutico.

## 5.5 Cartilha

Foi desenvolvida uma cartilha direcionada a equipe multidisciplinar de oncologia com o intuito de manter a equipe atualizada.

A cartilha contém informações sobre os principais biomarcadores moleculares utilizados para o câncer de mama, pulmão e colorretal, as terapias alvo e imunoterapias de escolha, os principais eventos adversos causados por essas terapias, como notificar esses eventos adversos e a importância do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes pelo farmacêutico.

A mesma apresenta uma organização estrutural separada nos seguintes tópicos:

1 - Biomarcadores Moleculares

2 - Câncer de mama

Anti – HER-2

3 - Câncer de pulmão

EGFR TKIS

ALK TKIS

Imunoterapia

4 - Câncer colorretal

Anti – VEGF

Anti – EGFR

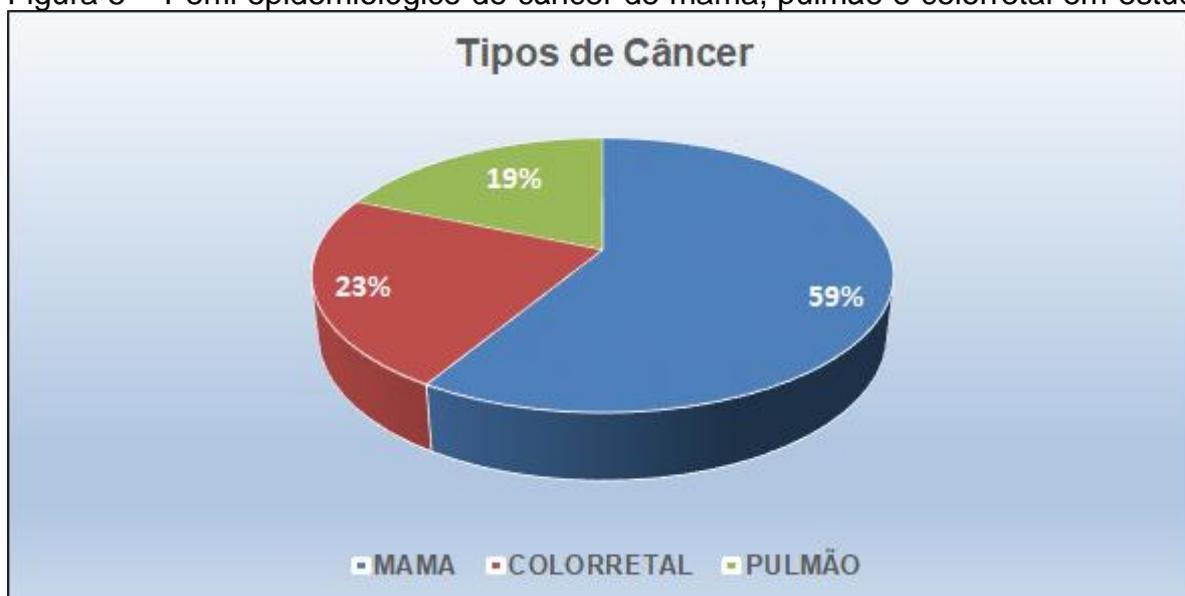
5 - Notificação de eventos adversos

6 - Acompanhamento farmacoterapêutico

## 6 RESULTADOS

O estudo foi realizado com base na análise dos prontuários médicos de 147 pacientes diagnosticados com câncer, sendo selecionado destes, 75 prontuários de pacientes com câncer de mama, pulmão e colorretal dos quais o câncer de mama representa o maior percentual 59% e o câncer de pulmão o menor com 19%, conforme Figura 5.

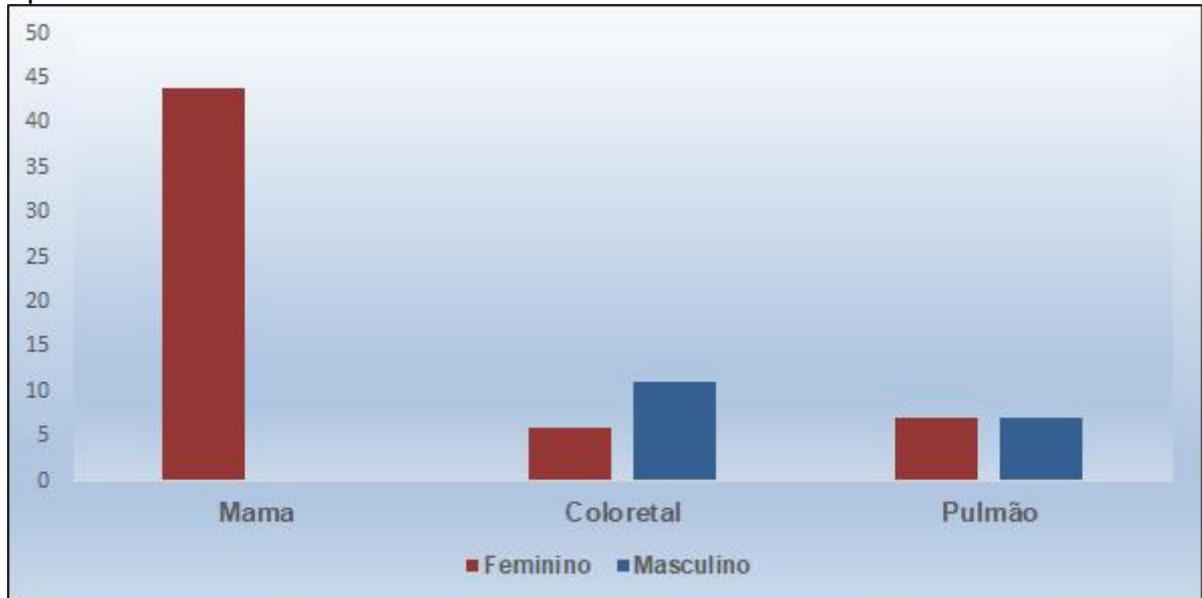
Figura 5 – Perfil epidemiológico do câncer de mama, pulmão e colorretal em estudo.



Fonte: Dados da pesquisa, 2016 – 2018.

Em análise da caracterização dos pacientes quanto ao sexo dos três tipos de câncer em estudo foi observado, conforme a Figura 6, que todos os casos de câncer de mama ocorreram em pacientes do sexo feminino, a maior prevalência do câncer colorretal foi entre os pacientes do sexo masculino e a ocorrência do câncer de pulmão foi igual para ambos os sexos.

Figura 6 – Caracterização dos pacientes com câncer de mama, pulmão e colorretal quanto ao sexo.



Fonte: Dados da pesquisa, 2016 – 2018.

Quanto ao tipo histológico (Tabela 7), o maior destaque está no número de pacientes com câncer de pulmão que apresentaram maior predominância para o tipo câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) e destes 79% são do subtipo adenocarcinoma, apresentando somente um paciente com o tipo de câncer de pulmão de pequenas células (CPPC). No câncer de mama o tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma ductal invasivo com 71%, seguido do carcinoma *in situ* com 27%. Quando se refere ao câncer colorretal, há maior predominância do câncer de colon com 53% frente ao câncer de reto com 47% dos casos.

Tabela 7 - Análise dos tipos histológicos de câncer

| Tipo de Câncer | Tipo histológico                     | Nº. de Pacientes | %    |
|----------------|--------------------------------------|------------------|------|
| Mama           | Carcinoma Ductal <i>in situ</i>      | 12               | 27%  |
|                | Carcinoma Ductal invasivo            | 31               | 71%  |
|                | Carcinoma lobular <i>in situ</i>     | 1                | 2%   |
|                | Total                                | 44               | 100% |
| Colorretal     | Adenocarcinoma de Cólon              | 9                | 53%  |
|                | Adenocarcinoma de Reto               | 8                | 47%  |
|                | Total                                | 17               | 100% |
| Pulmão         | CPNPC - Adenocarcinoma               | 11               | 79%  |
|                | CPNPC - Carcinoma de célula escamosa | 1                | 7%   |
|                | CPNPC - Grandes Células              | 1                | 7%   |
|                | CPPC                                 | 1                | 7%   |
|                | Total                                | 14               | 100% |

Fonte: Dados da pesquisa, 2016 - 2018

Em análise dos resultados dos biomarcadores para câncer de mama (Tabela 8) foi identificado que 9% dos pacientes apresentaram resultado positivo para os biomarcadores *RE*, *RP* e *HER-2* e 9% resultado negativo, sendo estes identificados como Triplo Negativo. Em 68% dos pacientes identificou-se resultado positivo para *RE* e *RP*, sendo o *HER-2* negativo. Somente 2% dos pacientes apresentaram *RE* e *RP* negativos, com *HER-2* positivo e 2% com *RP* positivo, sendo *RE* e *HER-2* negativos.

Tabela 8 - Análise dos resultados dos biomarcadores para câncer de mama

| BIOMARCADOR               | TESTE | QUANTIDADE |          | REPRESENTATIVIDADE % |          |
|---------------------------|-------|------------|----------|----------------------|----------|
|                           |       | Positivo   | Negativo | Positivo             | Negativo |
| <i>RE/RP/HER</i>          | IHQ   | 4          | 4        | 9%                   | 9%       |
| Somente <i>RE/RP</i>      | IHQ   | 30         | 1        | 68%                  | 2%       |
| Somente <i>RE</i>         | IHQ   | 3          | 0        | 7%                   | 0%       |
| Somente <i>RP</i>         | IHQ   | 1          | 1        | 2%                   | 2%       |
| <b>Total de Pacientes</b> |       | <b>44</b>  |          | <b>100%</b>          |          |

Fonte: Dados da pesquisa, 2016 -2018

IHQ - Imuno Histoquímica

Os biomarcadores analisados para o câncer colorretal foram o *EGFR* e *KRAS* quanto a mutação (Tabela 9). Somente 12% dos pacientes com câncer colorretal realizaram o teste para *EGFR*, onde todos apresentaram *EGFR* não mutado. No caso do teste para *KRAS*, 94% dos pacientes realizaram o teste, sendo que 59% apresentaram *KRAS* mutado e 35% *KRAS* não mutado.

Tabela 9 - Análise dos resultados dos biomarcadores para câncer colorretal

| BIOMARCADOR | Teste | QUANTIDADE         |        |            |                    | REPRESENTATIVIDADE % |        |            |       |
|-------------|-------|--------------------|--------|------------|--------------------|----------------------|--------|------------|-------|
|             |       | Não realizou teste | Mutado | Não Mutado | Total de Pacientes | Não realizou teste   | Mutado | Não Mutado | Total |
| <i>EGFR</i> | NGS   | 15                 | -      | 2          | 17                 | 88%                  | 0%     | 12%        | 100%  |
| <i>KRAS</i> | NGS   | 1                  | 10     | 6          | 17                 | 6%                   | 59%    | 35%        | 100%  |

Fonte: Dados da pesquisa, 2016 -2018

NGS - Tecnologia de sequenciamento de próxima geração.

Em relação aos pacientes com câncer de pulmão foram analisados os biomarcadores *EGFR* e *KRAS* quanto a mutação, *ALK* quanto ao rearranjo e *PDL-1* quanto a expressão (Tabela 10). 43% dos pacientes realizaram teste para *EGFR*, sendo que 8% apresentaram *EGFR* mutado e 36% não mutado. Já em relação ao *KRAS*, 61% realizaram o teste, onde 14% apresentaram *KRAS* mutado e 43% não mutado. Tratando-se do biomarcador *ALK*, 29% realizaram o teste, sendo que 100% destes não apresentaram rearranjo. Quanto ao *PDL-1*, 29% realizaram o teste e os mesmos obtiveram resultados positivos quanto a expressão de *PDL-1*.

Tabela 10 - Análise dos resultados dos biomarcadores para câncer de pulmão

| BIOMARCADOR | Teste | QUANTIDADE         |        |            |                 | REPRESENTATIVIDADE % |        |            |       |
|-------------|-------|--------------------|--------|------------|-----------------|----------------------|--------|------------|-------|
|             |       | Não realizou teste | Mutado | Não Mutado | Total pacientes | Não realizou teste   | Mutado | Não Mutado | Total |
| <i>EGFR</i> | NGS   | 8                  | 1      | 5          | 14              | 57%                  | 7%     | 36%        | 100%  |
| <i>KRAS</i> | NGS   | 6                  | 2      | 6          | 14              | 39%                  | 14%    | 43%        | 96%   |

| BIOMARCADOR | Teste | QUANTIDADE         |           |               |                 | REPRESENTATIVIDADE % |           |               |       |
|-------------|-------|--------------------|-----------|---------------|-----------------|----------------------|-----------|---------------|-------|
|             |       | Não realizou teste | Rearranjo | Não Rearranjo | Total pacientes | Não realizou teste   | Rearranjo | Não Rearranjo | Total |
| <i>ALK</i>  | IHQ   | 10                 | -         | 4             | 14              | 71%                  | 0%        | 29%           | 100%  |

| BIOMARCADOR  | Teste | QUANTIDADE         |          |          |                 | REPRESENTATIVIDADE % |          |          |       |
|--------------|-------|--------------------|----------|----------|-----------------|----------------------|----------|----------|-------|
|              |       | Não realizou teste | Positivo | Negativo | Total pacientes | Não realizou teste   | Positivo | Negativo | Total |
| <i>PDL-1</i> | IHQ   | 10                 | 4        | -        | 14              | 71%                  | 29%      | 0%       | 100%  |

Fonte: Dados da pesquisa, 2016 -2018

IHQ - Imuno Histoquímica / NGS - Tecnologia de sequenciamento de próxima geração.

As terapias de escolha para os pacientes com câncer de mama foram hormonioterapia, quimioterapia e terapia molecular anti HER-2 (Tabela 11), sendo que 32% dos pacientes fizeram somente hormonioterapia, 50% hormonioterapia e quimioterapia, 7% hormonioterapia, quimioterapia e terapia molecular anti HER-2, 2% quimioterapia e terapia molecular anti HER-2 e 9% somente quimioterapia.

Tabela 11 – Terapias utilizadas para os pacientes com câncer de mama

| PACIENTES | TERAPIAS DE ESCOLHA |         |           |        |    |
|-----------|---------------------|---------|-----------|--------|----|
|           | HT                  | HT + QT | HT+QT +TM | QT +TM | QT |
| 44        | 14                  | 22      | 3         | 1      | 4  |
| 100%      | 32%                 | 50%     | 7%        | 2%     | 9% |

Fonte: Dados da pesquisa, 2016 - 2018  
 Legenda: HT - Hormônioterapia; QT - Quimioterapia; TM - Terapia Molecular

As terapias de escolha para os pacientes com câncer colorretal foram quimioterapia e terapia molecular anti-VEGF ou anti-EGFR (Tabela 12), sendo que 24% dos pacientes fizeram somente quimioterapia e 76% quimioterapia e terapia molecular.

Tabela 12 – Terapias utilizadas para os pacientes com câncer colorretal

| PACIENTES | TERAPIAS DE ESCOLHA |      |        |          |
|-----------|---------------------|------|--------|----------|
|           | QT                  | QT % | QT +TM | QT +TM % |
| 17        | 4                   | 24%  | 13     | 76%      |

Fonte: Dados da pesquisa, 2016 - 2018  
 Legenda: QT - Quimioterapia; TM - Terapia Molecular

As terapias de escolha para os pacientes com câncer de pulmão foram quimioterapia e terapia molecular anti-VEGF, *EGFR*-TKIs ou anti-PD-1/PD-L1 (Tabela 13), sendo que 50% dos pacientes fizeram somente quimioterapia e os outros 50% quimioterapia e terapia molecular.

Tabela 13 – terapias utilizadas para os pacientes com câncer de pulmão

| PACIENTES | TERAPIAS DE ESCOLHA |      |        |          |
|-----------|---------------------|------|--------|----------|
|           | QT                  | QT % | QT +TM | QT +TM % |
| 14        | 7                   | 50%  | 7      | 50%      |

Fonte: Dados da pesquisa, 2016 - 2018  
 Legenda: QT - Quimioterapia; TM - Terapia Molecular

De acordo com os resultados expressos na Tabela 14, observou-se que 25% dos pacientes com câncer de mama que realizaram terapia molecular antiHER2, apresentaram reação relacionada a infusão (dispneia e hipertensão). Dos

pacientes com câncer colorretal que realizaram terapia molecular, 23% apresentaram eventos adversos (reação acneiforme e/ou proteinúria) e 33% destes pacientes tiveram a terapia suspensa. Entre os pacientes com câncer de pulmão que realizaram terapia molecular, 83% apresentaram eventos adversos (proteinúria, erupção cutânea e pneumonite), onde 60% dos mesmos tiveram suas terapias suspensas e em alguns casos substituídas por outra classe de terapia molecular.

Tabela 14 - Eventos adversos - Terapia Molecular

| Tipo de Câncer    | Qde pacientes Terapia Molecular | Qde pacientes Evento Adverso |     | Terapia Molecular Suspensa |     |
|-------------------|---------------------------------|------------------------------|-----|----------------------------|-----|
|                   |                                 | Evento Adverso               | %   | Suspensa                   | %   |
| <b>Mama</b>       | 4                               | 1                            | 25% | 0                          | 0%  |
| <b>Colorretal</b> | 13                              | 3                            | 23% | 1                          | 33% |
| <b>Pulmão</b>     | 6                               | 5                            | 83% | 3                          | 60% |

Fonte: Dados da pesquisa, 2016 -2018

## 7 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados foram adquiridos por meio das análises dos 75 prontuários dos pacientes diagnosticados com câncer, dos três tipos de câncer mais incidentes no Ceará: o câncer de mama, pulmão e colorretal. Segundo o INCA (2017), no Brasil as estimativas apontam a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer para o ano de 2019. Essas estimativas refletem o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e colorretal entre os mais incidentes.

No entanto, vale ressaltar que foram encontradas algumas dificuldades no processo de coleta dos dados nos prontuários, uma vez que as clínicas estavam em transição de prontuários manuais para digitais. Também é importante relatar que apesar de existir inúmeros marcadores para o câncer de pulmão e colorretal o uso de tecnologias para a detecção dos biomarcadores permanecem subutilizados na prática clínica, uma vez que os testes para mutações no gene EGFR e/ou KRAS, rearranjos no gene ALK e expressão de PDL-1 são de alto custo e realizados em laboratórios privados e, geralmente, custeados por empresas farmacêuticas que buscam resultados para novos medicamentos alvos-específicos, limitando assim o acesso aos mesmos.

Segundo os resultados apresentados na figura 6, todos os casos de câncer de mama ocorreram em pacientes do sexo feminino. O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. De acordo com as últimas estatísticas mundiais do Globocan 2018 (BRAY *et al.*, 2018), foram estimados 2,1 milhões de casos novos de câncer e 627 mil óbitos pela doença. Em 2016, ocorreram 16.069 mortes de mulheres por câncer de mama no país (INCA, 2019). Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o primeiro mais frequente nas mulheres da região Nordeste (40,36/100 mil). Nos países de baixa e média rendas, o diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento, comprometendo a qualidade de vida e reduzindo a sobrevivência dos pacientes. No intuito de modificar esse cenário, o controle do câncer de mama tem sido uma das prioridades na agenda da Política Nacional de Saúde do Brasil. Assim, o Ministério da Saúde, por meio da publicação “Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil”, recomenda a identificação da

doença em estágios iniciais por intermédio das estratégias de detecção precoce, pautadas nas ações de rastreamento e diagnóstico precoce.

A maior prevalência do câncer colorretal foi entre os pacientes do sexo masculino, porém a Estimativa do câncer 2018 do INCA (2017), estima maior número de casos entre mulheres do que entre homens tanto para o Fortaleza/Ceará como para o Brasil. No Brasil é o terceiro mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres, no Nordeste é o quarto mais frequente entre os homens e entre as mulheres é o terceiro.

Quanto ao câncer de pulmão constatou-se o mesmo número de casos entre as mulheres e os homens. As estatísticas relativas ao câncer de pulmão, tumor de maior incidência mundial, apontam para 2,1 milhões de novos casos em 2018 com 1,8 milhão de mortes, representando cerca de um quinto (18,4%) do total de mortes por câncer mundialmente. Outro ponto bastante relevante sobre esta neoplasia é que as taxas de incidência entre a população masculina vêm em constante redução nos últimos anos, enquanto ainda apresentam-se em crescimento dentre a população feminina (BRAY *et al.*, 2018). Conforme, Tsukazan *et al.* (2017), a incidência de câncer de pulmão tem aumentado entre as mulheres nas últimas três décadas, mas ainda não superaram as taxas observadas em homens. Isso pode estar relacionado ao fato de que, em termos históricos, as mulheres começaram a fumar mais tarde do que os homens, sendo importante destacar que o tumor só se manifesta décadas depois do início do hábito de fumar.

Analisando os resultados quanto aos tipos histológicos dos três cânceres em estudo, constatou que o predomínio do tipo histológico CPNPC no câncer de pulmão está de acordo com Midha, Dearden e McCormark (2015) que relata ser o CPNPC o tipo mais comum de câncer de pulmão, ocorrendo em cerca de 75% a 90% dos casos, sendo o adenocarcinoma o subtipo mais comum do CPNPC.

No câncer de mama o tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma ductal invasivo. De acordo com Bray (2018) O carcinoma ductal invasivo é o tipo mais comum de câncer de mama. Cerca de 80% dos cânceres de mama invasivos são carcinomas ductais invasivos.

Baseado nas análises dos resultados dos biomarcadores para câncer de mama (Tabela 8), todos os pacientes fizeram a avaliação do padrão molecular do tumor através do método de imuno-histoquímica. A avaliação do padrão molecular do tumor é de extrema importância, porque prediz a resposta a terapias específicas

e o prognóstico da doença. Pode ser realizada por imuno-histoquímica, que quantifica os receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) e o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), ou por microarranjo, que classifica os tumores em subtipos moleculares, de acordo com sua expressão gênica, em Luminal (A e B), HER e Basal-Like, com implicações clínicas e prognósticas diferentes (INCA, 2019).

A maioria dos casos de câncer de mama foram positivos para os biomarcadores *RE* e *RP*. Segundo Wu *et al.* (2019), o estado da expressão do RE e do RP é comumente utilizado para direcionar as estratégias de tratamento para pacientes com câncer de mama devido ao valor preditivo no prognóstico e terapia endócrina responsiva. 68% dos pacientes identificou-se resultado positivo para *RE* e *RP*, sendo o *HER-2* negativo, não sendo realizado terapia molecular anti *HER-2*. Os tumores que têm *RE* e/ou *RP* positivos e *HER-2* negativos são considerados de melhor prognóstico e também os mais frequentemente encontrados (INCA, 2019).

Apenas 9% dos pacientes apresentaram resultados negativos para os biomarcadores *RE*, *RP* e *HER-2*, conhecidos como Triplo Negativo, não sendo indicado hormonioterapia e/ou terapia molecular anti-*HER-2*, estes paciente foram tratados somente com quimioterapia conforme Tabela 11. O triplo negativo constitui cerca de 10-20% de todos os tumores de mama, afetando mais frequentemente mulheres jovens, apresenta *RE*, *RP* e *HER-2* negativos e comportamento agressivo, de pior prognóstico e alvo terapêutico não definido (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015). De acordo Schmid *et al.* (2018), a quimioterapia continua sendo o tratamento sistêmico primário. As estimativas da sobrevida global (SG) mediana variam, mas permanecem aproximadamente 18 meses ou menos. Em pacientes com câncer de mama triplo negativo, a expressão do ligante de morte programada 1 (PD-L1) ocorre principalmente nas células imunes infiltrativas de tumores, e não nas células tumorais e pode inibir as respostas imunes ao câncer. Desta forma, a inibição da morte programada 1 (PD-1) e PD-L1 pode ser uma estratégia de tratamento útil.

Do total dos pacientes com câncer de mama, 11% apresentaram superexpressão para *HER-2* e 9% fizeram terapia molecular anti *HER-2*. Os subtipos que têm HER2 positivo, não importando se os RE e/ou RP são positivos ou negativos, têm um prognóstico intermediário (INCA, 2019). A amplificação ou superexpressão do gene *HER-2* ocorre em aproximadamente 15 a 20% dos

cânceres de mama (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015). Até agora, várias terapias direcionadas a *HER-2* foram aprovadas para o câncer de mama *HER-2* positivo incluindo trastuzumabe, pertuzumabe, T-DM1 e lapatinibe (YU *et al.*, 2017).

Conforme os resultados dos biomarcadores para o câncer colorretal, observou-se que o teste para *KRAS* foi realizado por mais de 90% dos pacientes, sendo importante relatar que este biomarcador é determinante na escolha da terapia molecular anti-*EGFR*. Segundo Iwamoto (2014), os anticorpos monoclonais anti-*EGFR* são agora recomendados para utilização apenas em tumores de colorretal com *KRAS* do tipo selvagem, isto é, que não sofreu mutação uma vez que pacientes que apresentam mutações no *KRAS* tendem a ser resistentes a estes fármacos. Dos pacientes que realizaram o teste, somente os que apresentaram *KRAS* não mutado, puderam fazer terapia molecular anti-*EGFR*.

Em análise dos resultados dos biomarcadores para câncer de pulmão (Tabela 10) é importante destacar que aproximadamente 50% dos pacientes realizaram teste para *EGFR* e para *KRAS* e 29% para *ALK* e *PDL-1*. De acordo com Sholl (2015), alterações em três genes particulares parecem definir ou pelo menos informar, a biologia de metade dos adenocarcinomas pulmonares: *KRAS*, *EGFR* e *ALK*. O *EGFR* e o *ALK* são agora amplamente reconhecidos como alvos terapêuticos e, assim, o teste de rotina para alterações nesses genes é padrão de tratamento para adenocarcinoma avançado no pulmão (SHOLL, 2015).

Os pacientes que apresentaram *EGFR* mutado tiveram a opção de fazer terapia inibidora de Tirosina Quinase do *EGFR* uma vez que segundo Murtuza *et al.* (2019), em 2004, foi identificado um subgrupo de pacientes com CPNPC com mutações ativadoras no domínio de tirosina quinase do *EGFR* e conforme Midha (2015), os pacientes que têm *EGFR* mutado apresenta maior resposta aos *EGFR* TKIs do que os que têm *EGFR* não mutado.

Todos pacientes que realizaram o teste para *ALK* não apresentaram rearranjos do *ALK*, não tendo a opção de utilizar os inibidores *ALK*. Os rearranjos do gene que codifica o Linfoma Anaplásico-Quinase (*ALK*) estão presentes em 4% a 7% dos casos CPNPC. Tipicamente, os pacientes com uma variante *ALK* de CPNPC são jovens nunca fumantes que apresentam histologia de adenocarcinoma (SINGHI *et al.*, 2019).

Em relação ao teste do *PDL-1*, todos que realizaram obtiveram resultados positivos quanto a expressão de *PDL-1*, tendo os mesmos recebido

*terapia molecular* anti-PD-1/PD-L1. Conforme Yu *et al.* (2016), a expressão da proteína PD-L1 detectada pela análise Imuno Histoquímica (IHQ) tem sido o principal biomarcador preditivo explorado para resposta à imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 (YU *et al.*, 2016).

De fato, os inibidores do checkpoint imunológico surgiram como um tratamento de primeira linha para múltiplos cânceres entre outros o câncer de pulmão de não pequenas células (ALSAAB, 2017).

Analisado os resultados da Tabela 14, constata-se que alguns pacientes apresentaram eventos adversos relacionados a terapia molecular utilizada. Atualmente assiste-se a um uso crescente das terapias moleculares no tratamento oncológico, destacando-se, dentre esses, os anticorpos monoclonais (mAbs). Estes são geralmente bem tolerados e não apresentam a toxicidade sistêmica dos agentes antineoplásicos tradicionais.

Embora bem tolerados, os mAbs podem ter efeitos adversos associados, como resultado da promoção ou inibição, da atividade da molécula no tecido-alvo, ou devido a interações deles com moléculas de outros tecidos. Podem estar associados a reações como: febre, calafrios, tremor, náuseas, dor de cabeça, astenia, prurido, dispneia. Acrescenta-se a isso as reações de hipersensibilidade, ansiedade, diarreia, dispneia, rubor e rash cutâneo causados pela administração contínua, que varia conforme a droga utilizada. Contudo, é importante saber reconhecer e avaliar os possíveis eventos adversos dos mesmos de modo que a adesão terapêutica não seja ameaçada (BRUNETO *et al.*, 2019).

Em relação aos pacientes com câncer de mama que realizaram terapia molecular anti HER-2, 25% apresentaram reação relacionada a infusão (dispneia e hipotensão), a reação ocorreu durante a primeira infusão, sendo a infusão suspensa temporariamente e realizado o manejo das reações conforme os sintomas e após melhora, retornou-se a infusão lentamente do anticorpo.

Os eventos adversos ocorridos nos pacientes com câncer colorretal que realizaram terapia molecular foram reações acneiformes para os que foram tratados com mAbs inibidores do *EGFR* e proteinúria para os tratados com mAbs anti-VEGF, sendo necessário neste caso a suspensão definitiva do anticorpo devido complicação renal severa.

De acordo com Lowe (2019), os pacientes com CCRm que são tratados com mAbs inibidores do *EGFR* frequentemente apresentam toxicidades cutâneas

agudas e crônicas nas primeiras semanas de tratamento. A reação adversa cutânea associada a todos os inibidores do *EGFR* é a erupção acneiforme, esta reação ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes tratados com anti-*EGFR*.

Os efeitos adversos mais graves dos mAbs anti-VEGF são perfurações gastrointestinais, complicações cirúrgicas e de cicatrização de feridas e hemorragia. Outras grandes reações adversas medicamentosas comuns incluem tromboembolismo, proteinúria e hipertensão (LI; KROETZ, 2018).

Entre os pacientes com câncer de pulmão que realizaram terapia molecular, ocorreu eventos adversos (erupção cutânea) nos pacientes que fizeram os *EGFR*-TKIs. Segundo Takeda (2012), os *EGFR*-TKIs são geralmente bem tolerados, sendo a erupção cutânea e a diarreia os eventos adversos mais comuns do tratamento. Apesar de serem bem tolerados, foi necessário em um dos pacientes suspender a terapia devido a severidade da reação cutânea (grau 4). Também observou-se eventos adversos (proteinúria e/ou pneumonite) nos pacientes tratados com imunoterapia anti PD-1/PD-L1, sendo necessário suspender a imunoterapia.

Os eventos adversos imunes (EAIrs) dos inibidores de checkpoint diferem das toxicidades causadas por agentes citotóxicos ou moleculares. O tempo para a toxicidade pode ser atrasado e não seguir um padrão cíclico, como observado nos citotóxicos convencionais (KHOJA *et al.*, 2017). Esses eventos são amplos em termos de órgãos afetados e gravidade, podendo se manifestar clinicamente com eventos auto-imunes/inflamatórios, que causam danos tóxicos aos sistemas e tecidos normais de órgãos, incluindo: a pele, os sistemas gastrointestinal, hepático, pulmonar, mucocutâneo e endócrino (NAIDOO *et al.*, 2015).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, com o desenvolvimento tecnológico e o avanço nas pesquisas na área genômica, tem surgido novas terapias baseadas nos estudos dos marcadores tumorais a uma velocidade que faz-se necessário uma contínua atualização da equipe multidisciplinar de oncologia. Desta forma a ideia da cartilha surgiu com o intuito de informar de maneira prática e de fácil acesso toda a equipe multidisciplinar.

No entanto, vale ressaltar algumas limitações para a execução deste trabalho, como a coleta de dados nos prontuários, uma vez que as clínicas estavam em transição de prontuários manuais para digitais. Sendo importante também relatar que os testes para a identificação dos biomarcadores são solicitados dentro de uma realidade onde existe dificuldade de acesso aos mesmos, limitado assim, a sua realização e desta forma comprometendo a escolha da terapêutica, uma vez que a mesma é feita baseada no resultado destes testes.

Diante do percentual significativo de toxicidades relacionadas às terapias moleculares realizadas, torna-se fundamental implantar um acompanhamento farmacoterapêutico pelo farmacêutico clínico, com os pacientes que fazem uso destas terapias, com o propósito de fazer a prevenção, detecção, tratamento e monitoramento adequado destas toxicidades evitando a não adesão ao tratamento ou mesmo a suspensão do tratamento devido toxicidades.

## 9 CONCLUSÃO

Conforme levantamento, coleta de dados e resultados obtidos, pôde-se realizar uma análise da farmacoepidemiologia na terapia molecular do câncer de mama, pulmão e colorretal, onde foi possível identificar as terapias de escolha à partir dos marcadores biológicos, sendo para o câncer de mama a hormonioterapia e a terapia molecular anti HER-2, para o câncer de pulmão a terapia molecular anti-VEGF, *EGFR*-TKIs ou anti-PD-1/PD-L1 e para o câncer colorretal a terapia molecular anti-VEGF ou anti-EGFR.

Observou-se que os pacientes que foram tratados com essas terapias apresentaram eventos adversos, como reação relacionada a infusão (dispneia e hipertensão), proteinúria, reação cutânea, erupção acneiforme e pneumonite.

Diante dos resultados foi desenvolvida uma cartilha direcionada à equipe multidisciplinar de oncologia, informando os principais biomarcadores moleculares utilizados para o câncer de mama, pulmão e colorretal; as terapias moleculares de escolha; os principais eventos adversos causados por essas terapias, tendo também informações sobre como notificar os eventos adversos e a importância do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes pelo farmacêutico.

## REFERÊNCIAS

- AIRES, M. A. M., GUEDES, V. R. Novas terapias com alvo-molecular para o câncer de pulmão de não-pequenas células new molecular target therapies to non-small cell lung cancer. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 5, n. 1, p. 65-69, 2018.
- AL-BUSAIRI, W.; KHAJAH, M. The Principles behind targeted therapy for cancer treatment. tumor progression and metastasis. **Intech Open**, jun. 2019
- ALSAAB, H. O, *et al.* PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. **Front. Pharmacol.**, August 2017.
- BĂDILĂ, E.; JAPIE, C.; BARTOS, D. Cancer biomarkers in clinical practice. **Rom. J. Intern. Med.**, v. 52, n. 4, p. 223–232, 2014.
- BARTLETT, J. M. S. *et al.* Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the adjuvant tamoxifen - to offer more? (aTTom) trial. **Ann Oncol.** Aug 28, 2019.
- BASELGA, J., *et al.* (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. **N Engl J Med**, 366, p. 109-119. DOI: 10.1056 / NEJMoa1113216.
- BERNADI, E. A. T. *et al.* Implantação da avaliação farmacêutica da prescrição médica e as ações de farmácia clínica em um hospital oncológico do sul do Brasil. **Rev. Espaço para a Saúde**, v. 15, n. 2, p. 29-36, jun 2014.
- BOUCHÉ, O. *et al.* Management of skin toxicities during panitumumab treatment in metastatic colorectal cancer. **World J Gastroenterol.**, v. 25, n. 29, p. 4007-4018, August, 2019.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018.
- BRUERA, G. *et al.* Associação Flr-C/FOx-C intensiva de primeira linha de quimioterapia tripla mais cetuximabe em pacientes com câncer colorretal metastático do tipo selvagem RAS: dados preliminares de fase II e previsão de síndromes de toxicidade limitantes individuais por biomarcadores farmacogenômicos. **Ther Adv Med Oncol.**, v. 11, 2019.
- BRUNETO, R. V. *et al.* Anticorpos monoclonais no tratamento oncológico: revisão de literatura para o atendimento ao paciente e manejo das reações infusionais. **Arch. Health. Sci.**, v. 26, n. 3, Out-Dez, 2019.
- BUZAID, Antônio Carlos *et al.* (Ed.). **MOC – Manual de oncologia clínica: tumores sólidos.** São Paulo: Dendrix, 2019.
- CASTRO JUNIOR, G.; HARADA, G.; MELLO, E. S. A importância da caracterização molecular no câncer de pulmão. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 45, n. 3, jun 2019.

CHAMPIAT, S. *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 4, p. 559-574, April 2016.

DELMONICO, L.; ALVES, G.; AMARAL, L. F. P. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, supl 1, p. 59-65, 2015.

DOEVENDANS, E.; SCHELLEKENS, H. Immunogenicity of Innovative and biosimilar monoclonal antibodies. **Antibodies**, v. 8, n. 1, 2019.

FACCHINETTI, F. *et al.* Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). **Tumori**, v. 105, n. 5, p. 3–14, 2019.

FLORIDO, R. *et al.* Cardiotoxicity from human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) targeted therapies. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 9. september 2017.

GAISER, M. R. *et al.* Evaluation of EGFR inhibitor-mediated acneiform skin toxicity within the double-blind randomized EVITA trial: a thorough gender-specific analysis using the WoMo score. **Cancer Medicini**, v.8, n. 9, 4169–4175, August 2019.

GIBNEY, G. T.; WEINER, L. M.; ATKINS, M. B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. **Lancet Oncol.**, v. 17, n. 12, p. e542-e551, Dec 2016.

GOMBOS, A.; FRANZOI, M. A.; AWADA, A. Investigational drugs in early stage clinical trials for the treatment of HER2+ breast cancer. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, Jun 2019.

GUEDES, J. B. R. *et al.* Factors associated with adherence and persistence to hormonal therapy in women with breast câncer. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 4, p. 636-649, out-dez, 2017.

HAQUE, M. M.; DESAI, K. V. Pathways to endocrine therapy resistance in breast cancer. **Front. Endocrinol.**, August 2019, v. 10, n. 573.

IJSSELSTEIJN, E. *et al.* Molecular Diagnostics Revisiting immune escape in colorectal cancer in the era of immunotherapy Marieke. **British Journal of Cancer**, v. 120, p. 815–818, 2019.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

IWAMOTO, M. *et al.* Regulation of 18 F-FDG accumulation in colorectal cancer cells with mutated KRAS .**The Journal of Nuclear Medicine**, v. 55, n. 12, December 2014.

KE, X.; SHEN, L. Molecular targeted therapy of cancer: the progress and future

prospect. **Frontiers in Laboratory Medicine** v. 1, p. 69–7, 2017.

KHAN, U.; SHAH, M. A. Ramucirumab for the treatment of gastric or gastro-esophageal junction cancer. **Expert Opin Biol Ther**, p. 1-7, 2019.

KHOJA, L. *et al.* Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 10, p. 2377–2385, October 2017.

KUCUK, E. *et al.* Drug-related problems with targeted/ immunotherapies at an oncology outpatient clinic. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, p. 1–8, 2019.

LACOUTURE, M. E. *et al.* Dermatologic toxicity occurring during anti-EGFR monoclonal inhibitor therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. **Clin Colorectal Cancer**, v. 17, n. 2, p. 85-96, June 2018.

LAZCANOA, I. H. *et al.* Marcadores Tumorales. **Rev Clín Med Fam.**, v. 9, n. 1, p. 31-42, 2016.

LEE, Y. T.; TAN, Y. J.; OON, C. E. Molecular targeted therapy: treating cancer with specificity. **Eur J Pharmacol.**, v. 5, n. 834, p. 188-196, Sep 2018.

LI, M.; KROETZ, D. L. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding. **Pharmacol Ther.** v. 182, p. 152–160, February 2018.

LIU, X. *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR): a rising star in the era of precision medicine of lung cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 30, p. 50209- 50220, 2017.

LIU, X. *et al.* The importance of EGFR as a biomarker in molecular apocrine breast cancer. **Human Pathology**, v. 77, p. 1-10, Jul 2018.

LOPES, G. L.; VATTIMO, E. F. Q.; CASTRO, G. J. Identificação de mutações ativadoras no gene EGFR: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas. **J Bras Pneumol.** São Paulo, v. 41, n. 4, p. 365-375, July/Aug 2015.

LOWE, K. A. A National survey of medical oncologist's opinions and perceptions for managing rash among mCRC patients treated with panitumumab. **Dermatol Ther (Heidelb)** v. 9, n. 2, p. 9337–353, June 2019.

LU, HONG-YANG *et al.* EGFR, KRAS, BRAF, PTEN, and PIK3CA mutation in plasma of small cell lung cancer patients. **Onco Targets Ther.**, p. 2217-2226, 2018.

MANIS, J. P. **Visão geral de anticorpos monoclonais terapêuticos**, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies> . Acesso em: 04 de ago. 2019.

MIDHA, A.; DEARDEN, S.; McCORMARK, R. EGFR mutation incidence in nonsmall-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). **Am J Cancer Res**, v. 5, n. 9, p. 2892-2911, Aug 2015.

MISHRA, A.; VERMA, M. Cancer biomarkers: are we ready for the prime time? **Cancers**, v. 2, n. 1, p. 190-208, 2010.

MURTUZA, A. *et al.* Novel third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors and strategies to overcome therapeutic resistance in lung cancer. **Cancer Research**, v. 79, n. 4, Feb 2019.

NADARAJAH, R. *et al.* Conventional cardiac risk factors associated with trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: a meta-analysis. **Heart**, v. 105, (Suppl 6), p. A1–A193, 2019.

NAIDOO, J. *et al.* Toxicities of the anti-pd-1 and anti-pd-l1 immune checkpoint antibodies. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 12, p. 2375–2391, Dec 2015.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. **Biologia médica do câncer humano**. São José do Rio Preto, SP: Vitrine Literária Editora, 2016.4 Mb.

OLIBONI, L. S.; CAMARGO, A. L. Validação da prescrição oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. **Clinical & Biomedical Research** 2009; v. 29, n. 2, p. 147- 152, sep. 2009.

OSAKO, T. *et al.* Pertuzumab for the treatment of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in Japan. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 3 n. 6, p. 1268-1274, Nov 2015.

OSUMI, H. *et al.* RAS mutation is a prognostic biomarker in colorectal cancer patients with metastasectomy. **Int J Cancer**. v.139, n. 4, p. 803–811, Aug 2016.

PATEL, S. P.; KURZROCK, R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. **Mol Cancer Ther.**, v. 14, n. 4, p. 847-856, Apr 2015.

PRASAD, V.; KAESTNER, V. Nivolumab and pembrolizumab: Monoclonal antibodies against programmed cell death-1 (PD-1) that are interchangeable. **Semin Oncol.**, v. 44, n. 2, p. 132-135. Apr 2017.

RAMALINGAM, S. *et al.* Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation - positive advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol**. v. 36, n. 9, p. 841-849, mar 2018.

RAWLA, P. *et al.* Immunotherapies and targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. **Med. Sci.**, v. 7, n. 8, 83, Jul 2019.

RECK, M. *et al.* Pembrolizumabe versus chemotherapy for PD-L1–positive non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med.**, v. 375, n. 19, p. 1823-1833, Nov 2016.

RINNERHALER, G.; GAMPENRIEDER, S. P.; GREIL, R. HER2 directed antibody drug-conjugates beyond t-dm1 in breast cancer. **Int. J. Mol. Sci.** v. 20, n. 5, Mar 2019.

RIONDINO, S. *et al.* Anti-angiogenic drugs, vascular toxicity and thromboembolism in solid cancer. **Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.**, v. 15, n. 1, p. 3-16, 2017.

RODRIGUES, G. (Dir.). Farmácia e Oncologia. **Revista Saúde Brasil.** p. 01:13, São Paulo, 2017.

SAITO, R. F. *et al.* **Fundamentos de oncologia molecular.** São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

SANTIAGO, F. *et al.* Reações cutâneas adversas aos inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico - estudo de 14 doentes. **An. Bras. Dermato.** Rio de Janeiro, v.86, n. 3 May/June 2011.

SANTOS, H. *et al.* Atribuições do farmacêutico em unidade de assistência de alta complexidade em oncologia. **Rev. Infarma - Ciências Farmacêuticas.** v. 25, n. 1, p. 37-42, 2013.

SCHMID, P. *et al.* Atezolizumabe and Nab-Paclitaxel in advanced triplenegative breast cancer. **N Engl J Med.**, v. 379, p. 2108-2121. Nov 2018.

SEIXAS, F.; COLLARES, T. **Oncologia celular e molecular: inovações biotecnológicas.** Pelotas: Ed. da Universidade Federal de Pelotas, 2011.

SEGAL, E. M. *et al.* Demonstrating the value of the oncology pharmacist within the healthcare team. **J Oncol Pharm Practice,** p. 1–23, 2019.

SEMRAD, T. J.; KIM, E. J. Molecular testing to optimize therapeutic decision making in advanced colorectal cancer. **Journal of Gastrointestinal Oncology,** v. 7, n. Suppl 1, p. S11, 2016.

SENKUS, E. *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology,** v. 26, n. suppl 5, p. 8–30, Sept. 2015.

SHOLL, L. M. Biomarcadores no adenocarcinoma pulmonar: uma década de progresso. **Arquivos de Patologia e Medicina Laboratorial,** v. 139, n. 4, p. 469-480, abr 2015.

SINGHI, E. K. *et al.* Advanced non–small cell lung cancer: sequencing agents in the EGFR-mutated/ ALK-rearranged populations. **Am Soc Clin Oncol Educ Book.** v. 39, p. e187-e197, 2019.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos da genética.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

SOUSA, M. *et al.* Atuação do farmacêutico hospitalar na oncologia. **Boletim Informativo Geum.** v. 7, n. 1, p. 54-63, jan./mar. 2016.

SOBRAFO. I Consenso Brasileiro para Boas Práticas de Preparo da Terapia Antineoplásica / **Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO**. – São Paulo: Segmento Farma, 2014.

TAKEDA, M. Impacto clínico da mudança para um segundo *EGFR*-TKI após um EA severo relacionado a um primeiro *EGFR*-TKI em NSCLC mutado por *EGFR*. **Revista Japonesa de Oncologia Clínica**, v. 42, n. 6, p 528-533, jun. 2012.

TANG, E. *et al.* Effect of early adverse events resulting in ado-trastuzumab emtansine dose adjustments on survival outcomes of HER2+ advanced breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat.**, 2019.

TAUBE, J. M. *et al.* Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. **Clinical Cancer Research**; v. 20, n. 19, Oct 2014.

TAVARES, P. H. N. *et al.* Cardiotoxicidade associada à terapia antineoplásica mamária com trastuzumabe. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.10, n.1, Pub.6, fev. 2017.

THOMAS, R. *et al.* A guide to the management of adverse events in patients receiving immunotherapy for cancer. **Immunotherapy**. Out. 2018.

VANDERLAAN, P. A. *et al.* Tumor biomarker testing in non-small-cell lung cancer: a decade of change. **Lung Cancer**, v. 116, p. 90–95, Feb 2018.

VIDAL, T. J.; FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E. Mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cad. Saúde Pública**, v. 34, n. 12, 2018.

WAINSTEIN, A. J. *et al.* Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. **Braz. J Oncol.** v. 13, n. 43, p. 1-15, 2017.

WEBE, S. Current Perspectives on Immunotherapy Jeffrey. **Seminars in Oncology**, v. 41, n. 5, Suppl. 5, p. S14-S29, October 2014.

WU, N. *et al.* Single hormone receptor-positive breast cancer patients experienced poor survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Clin Transl Oncol.** Fujian, China. May, 2019.

YU, H. *et al.* PD-L1 expression in lung cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 11, n. 7, p. 964-975, 2016.

YU, S. *et al.* Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment. **Experimental Hematology & Oncology Experiencia**, v. 6, n. 31, 2017.

ZHU, C. *et al.* Safety and efficacy evaluation of pertuzumab in patients with solid tumors. **Medicine**, Baltimore, v. 96, n. 20, p. e6870, May 2017.

## APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

### FORMULÁRIO DE COLETAS DE DADOS EM PRONTUÁRIOS

#### 1. DADOS PESSOAIS

Sexo: ( ) M ( ) F

Idade: \_\_\_\_\_

#### 2. DADOS FARMACOTERAPÊUTICOS

2.1 Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Estadiamento: \_\_\_\_\_

Tipo histológico: \_\_\_\_\_

2.2 Análises de Biomarcadores:

Teste realizado: ( ) Sim ( ) Não

| BIOMARCADOR | CONFIRMADO | MUTAÇÃO | SUPEREXPRESSÃO | METODO |
|-------------|------------|---------|----------------|--------|
| HER dois    |            |         |                |        |
| <i>EGFR</i> |            |         |                |        |
| <i>ALK</i>  |            |         |                |        |
| <i>KRAS</i> |            |         |                |        |
| PDL1        |            |         |                |        |

2.3 Terapia Alvo (TA) de escolha baseada nos Biomarcadores:

TA - \_\_\_\_\_

Caráter do tratamento: ( ) Curativo ( ) Paliativo ( ) Adjuvante ( ) Neo Adjuvante

#### 3. DADOS SOBRE EVENTOS ADVERSOS

\*Graduação dos eventos adversos de acordo com o CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Grau: 1 – leve; 2 – Moderado; 3 – Grave; 4 – Risco de morte; 5 – Morte

| Data | Evento Adverso | Grau* | Descontinuação do Tratamento |
|------|----------------|-------|------------------------------|
|      |                |       |                              |
|      |                |       |                              |
|      |                |       |                              |
|      |                |       |                              |