



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RUI JORGE ALMEIDA DUARTE

***Terapêutica Dirigida no Cancro do Pulmão: Efeitos Adversos,
Alterações da Posologia e Dificuldade na Prática Clínica***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DANIELA SOFIA MADAMA SANTOS SILVA
ANA MARIA FERREIRA RODRIGUES FIGUEIREDO

MARÇO/2018

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA

**Terapêutica Dirigida no Cancro do Pulmão: Efeitos Adversos,
Alterações da Posologia e Dificuldade na Prática Clínica**

*Targeted Therapy in Lung Cancer: Adverse Events, Dosage Changes
and Handicaps in Clinical Practice*

Autores:

Rui Jorge Almeida Duarte, Daniela Sofia Madama Santos Silva,¹

Ana Maria Ferreira Rodrigues Figueiredo¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

E-mail: rui_darte@hotmail.com

ÍNDICE

Índice de Gráficos e Tabelas	3
Resumo	4
Palavras-chave	5
Abstract.....	6
Keywords.....	7
Introdução.....	8
Materiais e Métodos	10
Resultados.....	12
Discussão	20
Crizotinib	23
Erlotinib	25
Gefitinib.....	26
Conclusão	29
Agradecimentos	30
Referências Bibliográficas.....	31

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS

Gráfico 1: Metastização por local e por mutação.....	13
Gráfico 2: Duração do tratamento com ITC (dias)	14
Gráfico 3: Relação entre Efeitos Adversos e alterações da posologia (%).....	15
Gráfico 4: Proporção de alteração da posologia motivada por EAs para o Crizotinib (N).....	17
Gráfico 5: Proporção de alteração da posologia motivada por EAs para o Erlotinib (N).....	18
Gráfico 6: Proporção de alteração da posologia motivada por EAs para o Gefitinib (N)	19
Tabela 1: Frequência absoluta e relativa dos efeitos adversos principais por fármacos estudados (Erlotinib, Crizotinib e Gefitinib) e no conjunto dos ITCs em estudo	15

RESUMO

Introdução: A descoberta das mutações passíveis de modulação pelos Inibidores da Tirosina Cinase (ITC) revolucionou o paradigma do tratamento dos doentes com Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC). Os excelentes resultados obtidos colocaram um enfoque na eficácia, em detrimento da toxicidade que, embora inferior à da quimioterapia convencional, não pode ser desprezada. O objetivo deste trabalho é fornecer uma visão da relação entre a toxicidade e alterações da posologia daí decorrentes, numa população de doentes a receber ITC no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), de uma forma essencialmente descritiva, e fazer uma comparação com a literatura atual.

Métodos: Realizou-se o levantamento e consulta dos processos clínicos dos doentes com CPNPC que realizaram terapêutica com um ITC no período de 1 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2016. Recolheram-se dados epidemiológicos e dados clínicos relativos à ocorrência de efeitos adversos (EAs) e respetiva influência na posologia. Depois de organizados, os dados colhidos foram alvo de análise estatística descritiva, procedendo-se à comparação dos resultados obtidos com a literatura atual.

Resultados: Obtiveram-se dados de 64 doentes, 40,6% do sexo masculino e 59,4% do sexo feminino, com uma média de idades de 63,9 (+/- 12,5) anos. Dessa amostra, 37 doentes realizaram terapêutica com Crizotinib, 15 com Gefitinib, 11 com Erlotinib e ainda 1 com Afatinib. Os efeitos adversos mais prevalentes foram o *rash* (27%) seguindo-se a hepatotoxicidade, náuseas/vómitos e diarreia (23/23/22%). As taxas de redução da dose/suspensão temporária/descontinuação por EAs foram de, respetivamente, 46/30/19% para o Crizotinib, 0/27/20% para o Gefitinib e 55/27/0% para o Erlotinib.

Discussão: Os resultados obtidos, em comparação com a literatura atual, apresentam algumas discrepâncias: (1) uma taxa de descontinuação superior neste estudo para o Crizotinib, destacando-se a hepatotoxicidade como o maior contribuidor; (2) O *rash*, a

hepatotoxicidade e toxicidade renal como causas de alteração da posologia para o Gefitinib quando o expetável, pela literatura, seria a diarreia, náuseas e vómitos. Estes resultados devem ser tomados com precaução dadas as limitações inerentes ao estudo.

Conclusão: Os resultados obtidos apontam para um impacto importante dos EAs no tratamento dos doentes. Sugere-se a criação de um estudo longitudinal prospetivo mais robusto para validar estes resultados. Propõe-se ainda a criação de outros estudos capazes de avaliar a relação entre as comorbilidades e o aparecimento de EAs, e a relação dos EAs com a adesão à terapêutica, de forma a obter uma perspetiva global do problema.

Palavras-chave: “Inibidores da Tirosina Cinase”; “Crizotinib”; “Gefitinib”; Erlotinib”; “Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células”; “Efeitos Adversos”; “Terapêutica dirigida”; “Alteração da posologia”.

ABSTRACT

Introduction: The discovery of *driver* mutations susceptible to modulation by the use of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) has revolutionized the paradigm of treatment for patients with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). The excellent results obtained did put a focus on efficacy rather than toxicity which, although less severe when compared to conventional therapy, cannot be ignored. The purpose of this study is to provide an overview of the relationship between toxicity and the need for posology changes in a population of patients undergoing therapy with TKIs in the University Hospital Center of Coimbra (CHUC) in an essentially descriptive way and to make a comparison with the current literature.

Methods: The patients undergoing treatment for NSCLC with a TKI from January 1, 2015 to December 31, 2016 in the University Hospital Center of Coimbra were selected and their clinical records were analyzed. Epidemiological data and clinical data on the occurrence of adverse events (EAs) and their influence on dosage were collected. The collected data were subjected to descriptive statistical analysis, and the results obtained were compared with the current literature.

Results: Data were obtained from 64 patients, 40.6% male and 59.4% female with a mean age of 63.9 (+/-12.5) years. From this sample, 37 patients were treated with Crizotinib, 15 with Gefitinib, 11 with Erlotinib and 1 with Afatinib. The most prevalent adverse events were rash (27%) followed by hepatotoxicity, nausea / vomiting and diarrhea (23/23/22%). Dose reduction / temporary withdrawal / discontinuation rates for AEs were respectively 46/30/19% for Crizotinib, 0/27/13% for Gefitinib and 55/27/0% for Erlotinib.

Discussion: The obtained data, comparing with recent literature, presents with some apparent discrepancies: (1) a higher discontinuation rate for crizotinib, where hepatotoxicity was the main contributor; (2) Rash and hepatotoxicity were the causes of posology changes

for gefitinib whereas diarrhea, nausea and vomiting would be the expected. Precaution is advised while analyzing the data due to the study limitations.

Conclusion: The results obtained point out the important impact of AEs in the patient's treatment. We suggest the creation of a more robust prospective longitudinal study to validate these results. It is also proposed the creation of other studies capable of evaluating the relationship between comorbidities and the appearance of AEs, and the relation of AEs with adherence to therapy, in order to obtain a global perspective of the problem.

Keywords: “Tyrosine Kinase Inhibitors”; “Crizotinib”; “Gefitinib”; Erlotinib”; “Non Small Cell Lung Cancer”; “Adverse Effects”; “Directed Therapy”; “Dosage alteration”.

INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão constitui, mundialmente, não só a neoplasia maligna mais prevalente, como a de maior mortalidade, estimando-se que, no ano de 2012, tenha sido responsável por 1 em cada 5 mortes por cancro.¹ O reconhecimento do impacto desta patologia desde cedo impulsionou a medicina na procura de novas modalidades terapêuticas, com recurso não só à farmacologia, mas também à genética e biologia molecular, levando à descoberta de mutações *driver* oncogénicas (mutações de nucleótidos, amplificações e rearranjos) passíveis de modulação e intervenção farmacológica, constituindo verdadeiros alvos terapêuticos.

Estas mutações, localizadas nos genes que expressam o *endotelial growth factor receptor* (EGFR), *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) e *proto-oncogene tirosine-protein kinase* ROS (ROS1), entre outros, conferem uma atividade anormal de proliferação, crescimento celular e angiogénese, desempenhando um papel crucial na capacidade de metastização tumoral.² O reconhecimento destas mutações permitiu o desenvolvimento de um grupo de fármacos denominado Inibidores da Tirosina Cinase (ITC), capazes de as bloquear, inibindo a transdução de sinais através da membrana celular e nuclear das células. Destes fármacos, realçam-se o Crizotinib (anti-ALK/ROS1), o Erlotinib e o Gefitinib (ambos anti-EGFR), por serem os mais amplamente utilizados até à data, embora existam atualmente muitos outros com características próprias e indicações específicas.³

Os ITCs foram rapidamente aceites como superiores à quimioterapia previamente instituída, pela maior eficácia, em doentes portadores de mutação, e EAs mais leves em muitos estudos comparativos.³⁻⁵ São, assim, a primeira linha no combate ao CPNPC em doentes portadores de mutação detetada por teste molecular,³ realizado rotineiramente nos dias de hoje.

Os resultados promissores, no contexto de uma patologia de elevada morbimortalidade, levaram a que estes fármacos fossem rapidamente introduzidos no mercado, o que se tornou limitativo a nível do conhecimento apropriado dos seus EAs, bem como do acompanhamento e gestão ideal dos mesmos, levando a que só mais recentemente tenham surgido estudos e meta-análises com maior enfoque nos perfis de segurança em detrimento da eficácia/sobrevivência.^{4,6} A desvalorização dos EAs tem como consequência um benefício incompleto do potencial terapêutico destes fármacos nomeadamente a nível da sobrevivência, já que pode acarretar a sua descontinuação.⁷ É também importante não esquecer o impacto na qualidade de vida em doentes muitas vezes já fragilizados e ansiosos, incorrendo-se, por vezes, no risco de afetar a adesão terapêutica.⁷

Este artigo visa a identificação e descrição dos EAs aos ITCs numa amostra de doentes com CPNPC tratada com estes fármacos no CHUC, e ainda da consequente necessidade de suspensão/redução da dose/descontinuação, uma decisão clínica que pode ser muito difícil, sendo da responsabilidade do médico fazer a avaliação do risco/benefício e atuar em concordância. Pretende-se ainda comparar os resultados com dados da literatura atual de forma a fornecer uma visão mais abrangente e possibilitar uma avaliação crítica dos dados com identificação de possíveis discrepâncias e fatores que as justifiquem. Será ainda efetuada uma revisão bibliográfica sobre as medidas propostas por alguns autores para o controlo dos EAs destes novos fármacos que permitam, de alguma forma, prevenir as alterações da posologia e promover, desta forma, a otimização terapêutica.

Desta forma, espera-se que o presente estudo permita fornecer uma visão abrangente sobre esta problemática e a sua dimensão, constituindo mais um passo na capacitação dos profissionais de saúde no processo de tomada de decisão perante este tipo de doentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção de doentes

Numa primeira fase, foi efetuado o levantamento dos doentes com CPNPC portadores de mutação ALK/EGFR/ROS1, tratados no CHUC com qualquer ITC no período de 01/01/2015 a 31/12/2016.

Colheita de dados

Foram revistos os processos clínicos dos doentes e realizada a colheita de dados epidemiológicos (idade, sexo, consumo de tabaco) e clínicos (data do diagnóstico, tipo histológico, estadio à data de diagnóstico, locais de metastização, linhas de tratamento anteriores e respetiva resposta, efeitos adversos decorrentes da terapêutica com o ITC, necessidade de alteração da posologia com redução da dose/suspensão temporária/descontinuação, data de falecimento). Para avaliação dos efeitos adversos decorrentes da terapêutica com ITC, utilizaram-se unicamente os dados relativos ao primeiro ITC realizado por aquele doente, desprezando-se ITCs utilizados em linhas subsequentes, quando efetuadas. Estabeleceu-se a data de 15/08/2017 como data de corte para avaliação dos dados.

Tratamento dos dados obtidos

Com recurso ao programa Microsoft Excel 2016, foi realizada a base de dados e a análise estatística descritiva. Utilizou-se a média e o desvio padrão para variáveis quantitativas e frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Com os resultados obtidos, recorreu-se a este mesmo programa para a elaboração de tabelas e gráfico que facilitassem a compreensão e comparação dos resultados.

Consulta de dados da literatura atual

Foi realizada a consulta de dados da literatura sobre o atual estado e evolução dos diferentes ITCs, com enfoque em resultados contendo a frequência relativa das alterações da

posologia como resultado de EAs em populações com CPNPC a realizar terapia com os ITCs. Pesquisaram-se ainda medidas ou *guidelines* que indicassem soluções de tratamento ou prevenção para cada EA encontrado. Para este fim, recorreu-se ao motor de busca Pubmed/Medline utilizando as seguintes palavras em combinação “*Tyrosine-kinase inhibitor*”, “*Toxicity*”, “*Safety profile*”, “*Adverse events*”, “*NSCLC*”, “*Erlotinib*”, “*Gefitinib*”, “*Crizotinib*”, “*Discontinuation*”, “*dose reduction*”, “*suspension*”, “*management*”, “*hepatotoxicity*”, “*rash*”. A pesquisa focou-se essencialmente em metanálises e estudos populacionais no período de 2014-2017 ou de anos anteriores se de relevância equiparável. Os dados colhidos não constituem uma verdadeira revisão servindo, neste trabalho, para propósitos de discussão e comparação.

RESULTADOS

Identificaram-se 70 doentes com base nos critérios descritos, sendo possível obter informação relevante de 64. Destes doentes, 23 foram tratados e seguidos no Hospital Universitário de Coimbra (HUC) e 41 no Hospital Geral (HG). Epidemiologicamente, 40,6% eram do sexo masculino e 59,4% do sexo feminino, com uma média de idades de 58,5 ($\pm 12,1$) anos e 67,6 ($\pm 11,5$) anos, respetivamente, sendo a média de idades de 63,9 ($\pm 12,5$) anos no total da população. No que diz respeito ao consumo de tabaco, 70,3% eram não fumadores, 10,9%, todos do sexo masculino, fumadores, e 14,1% ex-fumadores, não sendo possível obter informação quanto aos 4,7% restantes. Histologicamente, 95% eram adenocarcinomas, 2% carcinomas mucoepidermóides e os restantes 3% CPNPC-NOS (*not otherwise specified*). Quanto ao estadio à data de diagnóstico, 94% apresentaram-se no estadio IV, 3% no estadio IIIb e os restantes 3% em estadio II ou inferior, relacionando-se a necessidade de tratamento atual com recidiva, em estadio mais avançado. Relativamente à data de diagnóstico, 40,3% dos doentes foram diagnosticados em 2016; 20,3% em 2015; 29,7% em 2014 e os restantes 9,4% antes desta data. Em média, excluindo os doentes em recidiva da doença, passaram 144 dias desde a data de diagnóstico até ao início de tratamento com o ITC adequado, independentemente da linha de tratamento, sendo este valor de 63 dias para os doentes que efetuaram tratamento com ITC em primeira linha. Em termos mutacionais, 42% tinham mutação do EGFR (52%F/48%M), 50% translocação ALK (67%F/33%M) e 8% rearranjo de ROS1 (50%F/50%M). Os dados relativos à metastização por localização encontram-se no gráfico 1.

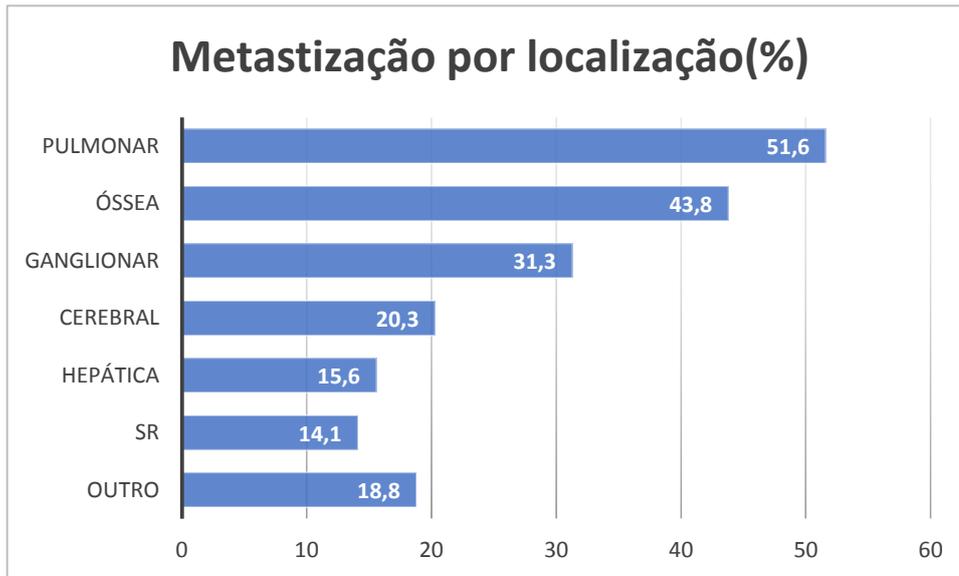


Gráfico 1: Frequência relativa da localização de metástases por localização à data de diagnóstico.

No que toca ao tratamento realizado, considerando-se apenas linhas farmacológicas, 40,6% (26) dos doentes realizaram terapêutica com ITC em primeira linha; 53,1% em segunda linha após quimioterapia e os restantes 6,3% em terceira linha ou posterior após duas linhas de quimioterapia diferentes. Em termos de resposta à terapêutica com quimioterapia em primeira linha (na maioria dos doentes o tratamento efetuado foi um duplete de platina com Pemetrexed), 5% de 38 doentes tiveram resposta completa (RC), 29% resposta parcial (RP), 8% resposta em estabilidade (ESTAB), 50% sem resposta (PROG) e em 8% não foi possível obter informação. Já relativamente aos ITCs principais nomeando-se o Crizotinib (37 doentes), Erlotinib (11 doentes) e Gefitinib (15 doentes), obteve-se, respetivamente, uma RC de 5, 9 e 7%; uma RP de 68, 63 e 67%; uma ESTAB de 3, 18 e 0%; uma PROG de 24, 0 e 27% e não se obteve informação de 0, 9 e 0% por falta de registos. O caso único de Afatinib obteve RP. No total, a taxa de resposta à terapêutica foi de 73% para os ITCs (N=64) e 34% para a quimioterapia de primeira linha (N=38); a taxa de controlo de doença foi de 78 e 42%, respetivamente.

Relativamente à duração do tratamento com ITC, a média foi de 407 dias (mínimo de 15 e máximo de 1152 dias), incluindo-se 22 (34%) que mantinham a terapia à data de corte. Focando apenas nos 42 (66%) restantes, que tinham já terminado o tratamento com o ITC em estudo, obteve-se uma média de 376 dias.

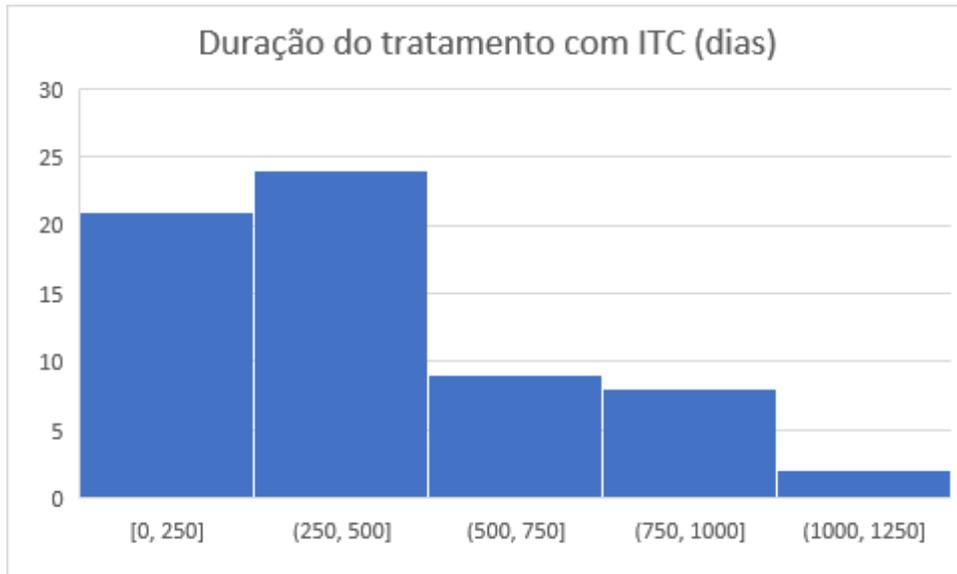


Gráfico 2: Histograma da distribuição dos doentes em estudo por intervalos relativos à duração da terapêutica, em dias.

Dos doentes incluídos no estudo, 13 tinham falecido à data de corte de dados, nenhum por EA relacionado com o medicamento, sendo a duração média de dias desde o início do tratamento até à data da morte de 303 dias.

Em relação aos efeitos adversos observados, na tabela 1 e gráfico 3 encontram-se as informações relativas à sua frequência e à relação entre estes efeitos adversos e alterações da posologia (redução da dose, suspensão temporária ou descontinuação).

Tabela 1: Frequência absoluta e relativa dos efeitos adversos principais por fármacos estudados (Erlotinib, Crizotinib e Gefitinib) e no conjunto dos ITCs em estudo.

EA \ ITC	Erlotinib N(%)	Crizotinib N(%)	Gefitinib N(%)	Total* N(%)
Rash	9(81,8)	3(8,1)	4(26,7)	17(26,6)
Hepatotoxicidade	5(45,5)	9(24,3)	1(6,7)	15(23,4)
Náuseas/Vómitos	0(0)	12(32,4)	1(6,7)	15(23,4)
Diarreia	3(27,3)	6(16,2)	5(33,3)	14(21,9)
Edema	1(9,1)	6(16,2)	1(6,7)	8(13,0)
Nefrotoxicidade	0(0)	6(16,2)	1(6,7)	8(12,5)
Alterações visuais	1(9,1)	2(5,4)	2(13,3)	6(9,4)
Cardiotoxicidade	0(0)	2(5,4)	0(0,0)	3(4,7)
Pneumonite	0(0)	2(5,4)	0(0,0)	2(3,1)
Toxic. Hematol	1(9,1)	0(0)	0(0)	1(1,6)

*Inclui um caso com Afatinib

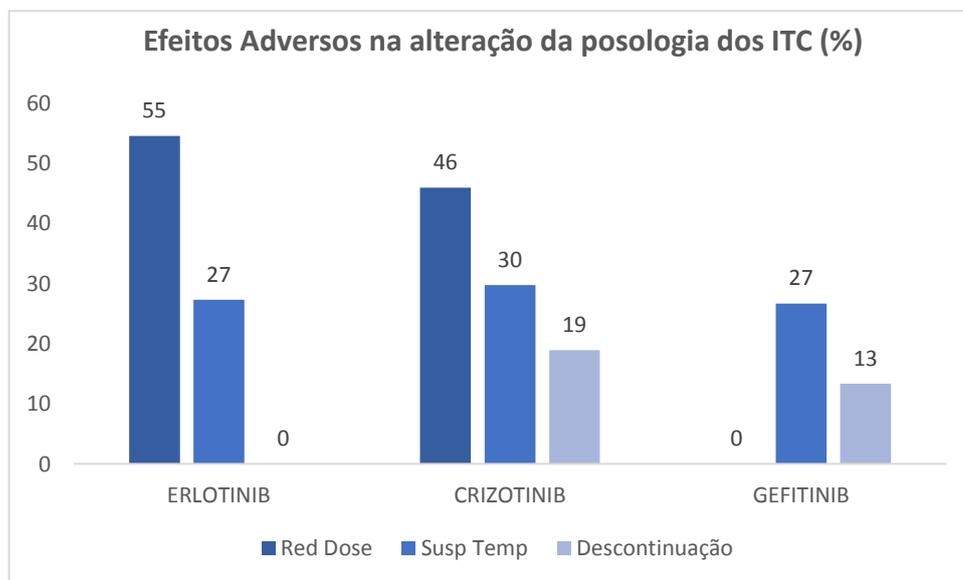


Gráfico 3: O gráfico mostra a percentagem de doentes em que houve necessidade de alteração da posologia (Redução da dose/Suspensão temporária/Descontinuação) resultante de EAs durante o período de tratamento, em qualquer momento, com os diferentes ITCs.

Nesta população, a prevalência de hepatotoxicidade grau III/IV foi de 6,25% (8,1% para doentes tratados com Crizotinib e 3,7% para doentes tratados com Erlotinib e Gefitinib), baseado em valores analíticos não sendo possível a classificação dos restantes EAs nos graus CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Finalmente, os gráficos 4, 5 e 6 constituem os resultados específicos para cada um dos ITCs, incluindo-se nestes a totalidade dos EAs observados, bem como as alterações da posologia pelas quais foram responsáveis. É importante referir que, ao contrário do gráfico 3 em que o enfoque é dado à percentagem de doentes que tiveram necessidade de alterar a posologia por EAs (podendo vários EAs concomitantes serem responsáveis por uma só alteração), estes gráficos descrevem a responsabilidade independente de cada EA nessa alteração (podendo a alteração ser, para um dado doente, provocada por diferentes EAs em tempos diferentes). Os doentes com vários eventos do mesmo EA e os que realizaram a mesma alteração da posologia por mais de uma vez pelo mesmo EA são apenas contabilizados uma única vez (p. ex: um doente que reduz a dose várias vezes por elevação das transaminases apenas é contabilizado como um evento de redução da dose por hepatotoxicidade). É ainda importante referir que, tanto para o gráfico 3, como para os 4,5 e 6, reduções da dose após suspensão temporária com aumento incremental posterior até à dose padrão não foram consideradas como verdadeiras reduções, já que é uma atitude transversal a quase todos os doentes a reintrodução do fármaco e tentativa de escalamento terapêutico para a dose padrão após a suspensão temporária. Naqueles em que não foi possível atingir a dose padrão e se manteve a dose reduzida após suspensão temporária contabilizaram-se para ambas as ocorrências: “Redução da Dose” e “Suspensão Temporária”.

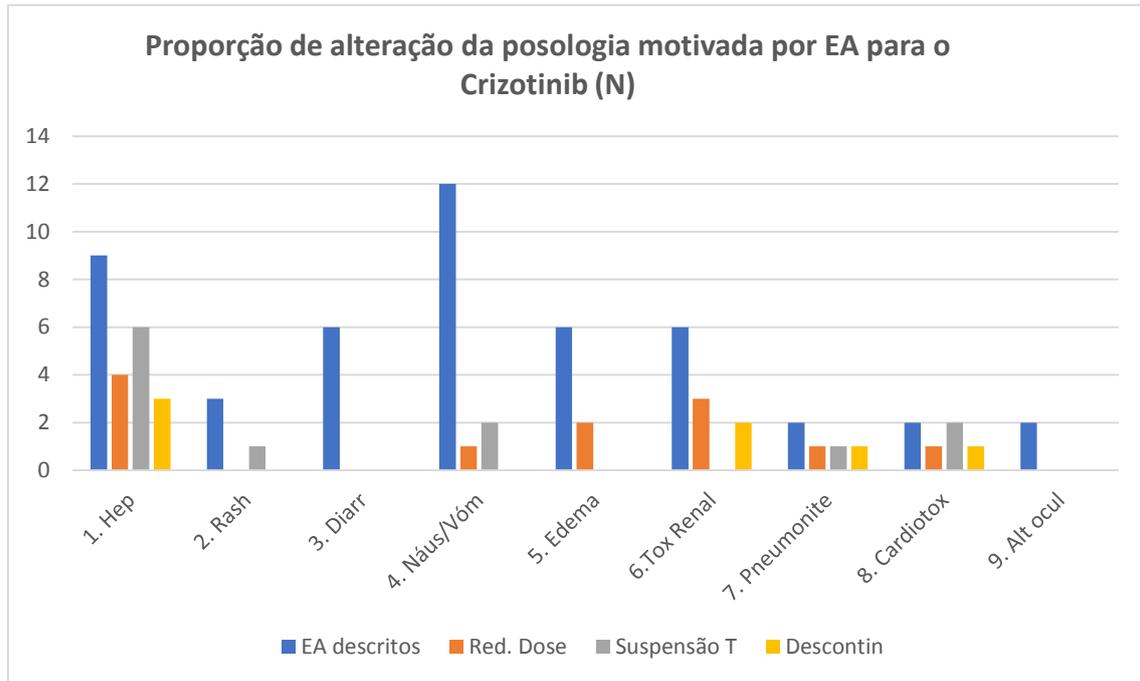


Gráfico 4: O gráfico explana as alterações posológicas por cada EA para o Crizotinib. Fizeram parte da amostra 37 doentes tratados com Crizotinib em primeira linha ou em segunda/terceira linha após quimioterapia. Sob esta medicação, 44% dos doentes que desenvolveram hepatotoxicidade tiveram necessidade de redução da dose, 67% de suspensão temporária a determinada altura do tratamento e 33% descontinuaram por esta razão (1). O *rash* provocou a suspensão temporária em 33% (2). Dos doentes com náuseas e/ou vômitos, 8 % tiveram necessidade de reduzir a dose, e 17% de a suspender temporariamente (4). Em 33% dos doentes que desenvolveram edema houve necessidade de redução da dose (5). Dos doentes com toxicidade renal, 50% reduziram a dose e 33 % descontinuaram por esta razão (6). A pneumonite levou a cada uma das alterações da posologia em 50% dos doentes (7). Dos doentes que desenvolveram cardiotoxicidade, 50% reduziram e 50% descontinuaram tendo todos os doentes suspenso o fármaco temporariamente (8). Nem a diarreia, presente no diário clínico de 6 doentes, nem as alterações oculares foram responsáveis por alteração da posologia (3/9).

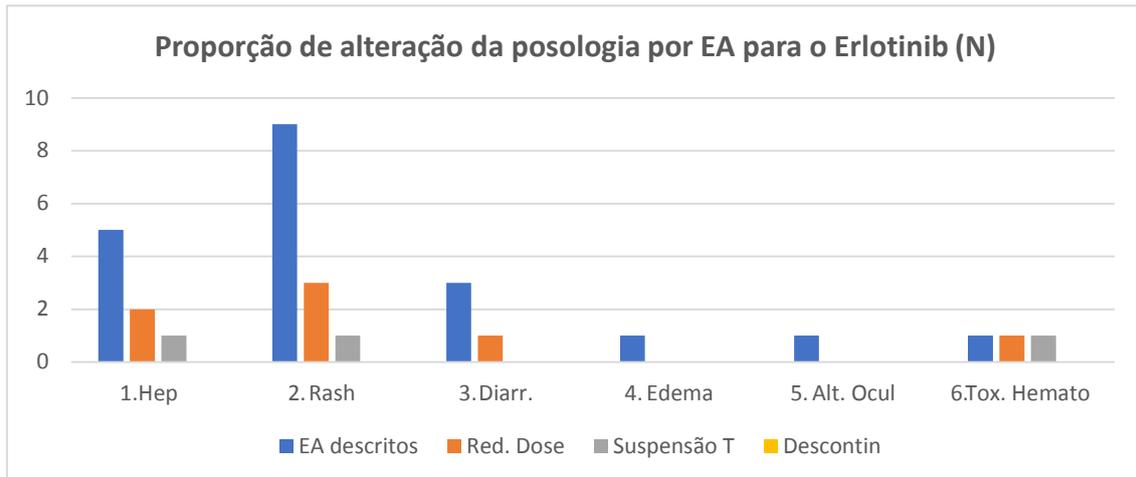


Gráfico 5: O gráfico explana as alterações posológicas por cada EA para o Erlotinib. Fizeram parte da amostra 11 doentes tratados com este fármaco em primeira ou em segunda/terceira linha após quimioterapia. Sob esta medicação, 40% dos doentes que desenvolveram toxicidade hepática tiveram necessidade de redução de dose e 20% de suspensão temporária (1). Houve necessidade de redução da dose em 33% dos que desenvolveram diarreia (3) e o mesmo nos que desenvolveram *rash*, havendo necessidade de suspensão em 11% por *rash* (2). Tanto o edema como as alterações oculares não levaram a alterações da posologia (4,5). A toxicidade hematológica, no caso único descrito, levou a redução e suspensão da dose (6). Não existe registo relativo à ocorrência de náuseas/vómitos. Em nenhum doente tratado com Erlotinib houve necessidade de descontinuação por efeitos adversos.

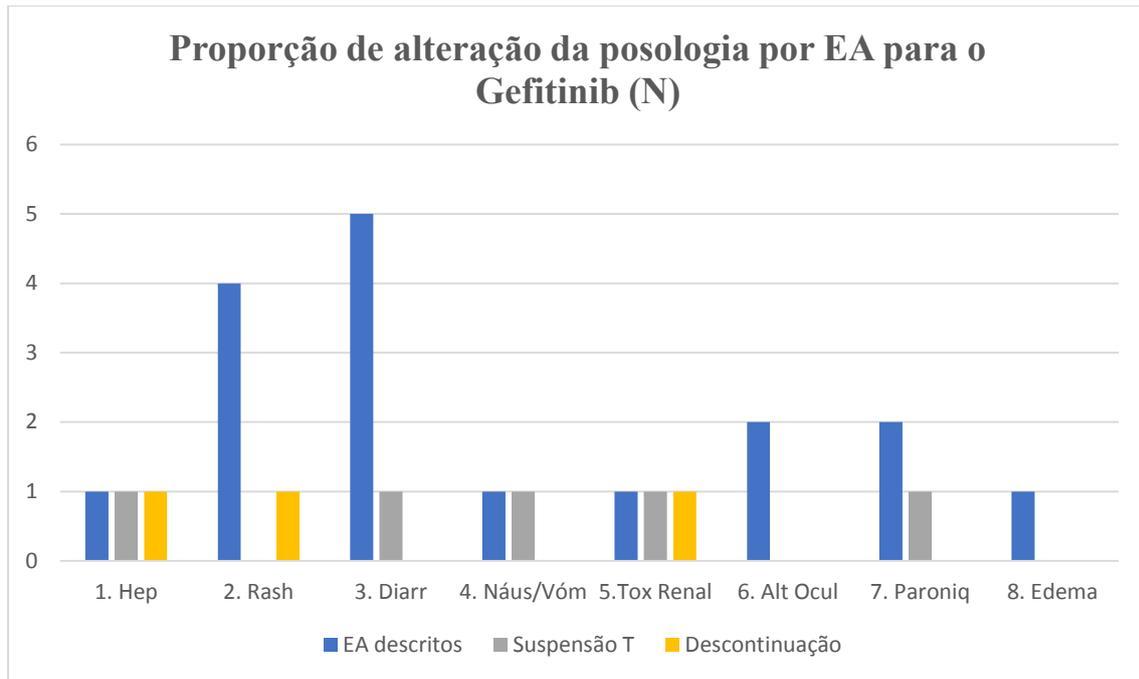


Gráfico 6: O gráfico explana as alterações motivadas por cada EA para o Gefitinib não figurando reduções da dose dada a sua inexequibilidade na realidade clínica por ter apenas uma dosagem determinada. Fizeram parte da amostra 15 doentes, tratados com este fármaco, em primeira ou segunda/terceira linha após quimioterapia. Sob esta medicação, 25% dos doentes que desenvolveram *rash* tiveram necessidade de descontinuação (2). Dos doentes com diarreia, 20% suspenderam temporariamente o Gefitinib (3). Metade dos doentes que desenvolveram paroníquia necessitaram de suspensão temporária (7). Tanto os doentes com edema como alterações oculares não incorreram em alterações da posologia (6/8).

Relativamente ao único doente tratado com Afatinib, em segunda linha, após quimioterapia, o *rash* motivou redução da dose e suspensão temporária com posterior descontinuação.

Relativamente a outros ITCs utilizados após falência terapêutica dos que foram descritos, cinco doentes foram tratados com Osimertinib em terceira linha, três deles após Erlotinib e dois após Gefitinib; Sete doentes foram tratados com Alectinib pós crizotinib, dois em segunda linha, os restantes em terceira; Sete doentes foram tratados com Ceritinib pós Crizotinib, um em segunda linha, os restantes em terceira.

DISCUSSÃO

Desde 2005, o advento da terapêutica personalizada levou a uma alteração dramática do panorama a que o CPNPC em estadio avançado se associava.^{8,9} Após a descoberta da relação entre esta neoplasia e as mutações EGFR em 2004,¹⁰ e ALK e ROS1 em 2007,^{4,11,12} muitos foram já os avanços e os desafios encontrados. A anatomia patológica sofreu um avanço imenso nos últimos anos na diferenciação morfológica dos vários tipos de CPNPC e na caracterização imuno-histoquímica destes, complementando os estudos moleculares e tornando possível a ramificação da terapêutica, tendo o entendimento da heterogeneidade da doença possibilitado a oferta de várias linhas de tratamento adaptadas, através de uma melhor previsão da resposta tumoral.^{13,14} Um dos desafios mais importantes com que a terapêutica dirigida se deparou foi a resistência adquirida aos ITCs, que acontece de forma inevitável com o uso destes medicamentos a longo prazo.¹⁵ Esta resistência poderia ser pontualmente contornável com doses superiores destes fármacos acarretando, no entanto, EAs de severidade incomportável.¹⁵ Surgiu, para os anti-EGFR, o Osimertinib, um ITC de terceira geração, aprovado desde 2015, sendo um inibidor irreversível tal como o Afatinib, mas com eficácia em doentes que desenvolvem mutações T790M do exão 20, que constituem entre 50 a 60% da resistência adquirida nestes doentes.¹⁵ Está então indicado em doentes tratados com ITC anti-EGFR após progressão com resistência T790M+ [III,A]. A quimioterapia permanece a única solução para os restantes doentes.³ Os resultados preliminares do estudo BLOOM¹⁶ apontam ainda o Osimertinib como resposta a outro grande problema, também este transversal às várias mutações: as metástases cerebrais,³ aqui representadas em 20% dos doentes, sendo que possui uma difusão superior pela barreira hematoencefálica com EAs semelhantes aos ITCs de primeira e segunda geração. O Alectinib e o Ceritinib servem o mesmo efeito para os doentes com translocação ALK e resistência adquirida ao Crizotinib, havendo ainda estudos que favorecem o uso do Alectinib em doentes com metástases cerebrais, já que o Crizotinib

tem uma difusão baixa pela barreira hematoencefálica, sendo o Sistema Nervoso Central um dos principais locais de progressão da doença.^{3,17} À semelhança de ALK, EGFR e ROS1, novas mutações têm sido identificadas como potenciais alvos terapêuticos: (1) mutação BRAF (V600E) presente em 1,6-3%; (2) Rearranjos RET presentes em 1-2%; (3) MET/HGF presente em 2-4%. Para cada uma delas foram obtidos resultados positivos com o uso de fármacos específicos (Dobrafenib, Vemurafenib, Vandetanib, Cabozantinib, Capmitinib),⁹ prevendo-se uma heterogeneidade cada vez maior com uma pressão acrescida sobre os clínicos, cuja responsabilidade de gerir e otimizar a terapêutica obriga cada vez mais ao conhecimento global do doente e destes fármacos. Por fim, importa referir que as modalidades terapêuticas continuam a expandir-se ressurgindo o interesse na imunoterapia, nomeadamente com o Pembrolizumab, com resultados promissores num grupo selecionado de doentes.^{3,9}

Remetendo agora aos dados obtidos, é de referir que o tamanho da amostra não permite inferir com segurança a evolução de um doente a realizar ITC quer em termos de tolerância quer de eficácia. Em relação à fase inicial, de seleção dos doentes, é de salientar que foram rejeitados um total de 6 doentes por não se conseguir acesso aos processos ou por alteração do seguimento para outra instituição em fase muito precoce do tratamento, tendo sido, por essa razão, abrangidos neste estudo 64 dos 70 doentes iniciais. Já durante a recolha dos dados processuais, são problemas reconhecidos a dificuldade em obter toda a informação necessária, particularmente do diário clínico em papel, quer pela caligrafia ocasionalmente de difícil inteligibilidade, quer por registos diários pobres em pormenores. Isto impossibilitou ainda a classificação da maioria dos efeitos adversos na escala CTCAE aceite internacionalmente, constituindo uma das principais limitações deste estudo e ficando clara a importância de um estudo longitudinal prospetivo em que sejam registados, objetivamente, todos os dados acerca dos efeitos adversos, de forma a obter uma visão mais global do perfil

de toxicidade. Também se admite que o facto da não valorização pelo doente de efeitos adversos de baixa severidade possa levar à diminuição no número de registos. Ainda relativamente a esta subestimativa doente-dependente, o facto de os doentes serem educados para os EAs aquando do início da terapêutica com ITC pode levar ao reconhecimento da sua benignidade e omissão em consulta.

No que concerne a interpretação dos resultados obtidos, esta deve ser feita com precaução. Por um lado, sendo o CPNPC uma doença detetada muitas vezes tardiamente e de rápida evolução, alguns doentes em estudo realizaram terapêutica com ITC por um período de tempo curto, tendo falecido ou havido necessidade de transitar para outra terapêutica mais apropriada por progressão rápida. Podemos dizer que o tempo sob terapêutica foi demasiado curto para desenvolver EAs em muitos destes doentes, mas, para efeitos deste estudo, equivalem a doentes que não desenvolveram qualquer efeito adverso podendo constituir uma fonte importante de viés. Já por outro lado, um número significativo de doentes (32%) mantinha a terapêutica à data de colheita dos dados, podendo desenvolver EAs no período subsequente com eventual necessidade de alteração da posologia. De referir, por último, que também as comorbilidades dos doentes não foram avaliadas admitindo-se que estas possam influenciar a ocorrência de EAs, não esquecendo que a população em estudo corresponde à população tratada na realidade do dia-a-dia, ao passo que os dados da literatura, na sua grande maioria, se baseiam em doentes seleccionados para ensaios clínicos.

Remetendo agora aos resultados obtidos, as idades são díspares e o consumo tabágico relativamente baixo, como expetável para a população CPNPC portadora destas mutações.³ A distribuição por sexo é atípica já que o expetável seria um predomínio do sexo feminino para a mutação EGFR, constituindo inclusive fator de risco segundo a ESMO (*European Society of Clinical Oncology*),³ sendo que o que se verifica é uma tendência global

para o sexo feminino, mas à custa da população ALK+ com 67% contra 52% nos EGFR+. Alguns autores¹⁹ também associam o sexo feminino à mutação ALK.

Crizotinib

Comercializado sob o nome Xalkori[®], é um inibidor ALK e ROS1 com aprovação desde 2012.^{3,4} A percentagem de CPNPC com mutação ALK encontra-se entre os 2 e 13% e não parecem existir prevalências geográficas/étnicas díspares,¹⁸ ao contrário do EGFR. No entanto, à semelhança deste, a mutação ALK está associado a população não fumadora, histologia de adenocarcinoma³ e sexo feminino em alguns estudos.¹⁹ O Crizotinib está então indicado em doentes com translocação ALK+ ou rearranjo ROS1 em primeira linha [I,A].³

Os estudos encontrados apontam uma taxa de descontinuação por efeitos adversos entre 2 e 6%,^{4,20} diferente dos 19% observados na amostra em estudo. Se nos concentrarmos no efeito adverso mais vezes implicado nas alterações posológicas deste fármaco, a hepatotoxicidade, encontramos uma diferença mais marcante, estando esse, pela literatura, ligado a apenas 1,3%^{4,21} contra 8,1% aqui figurados; também na redução da dose e suspensão temporária por este EA verificamos um mínimo de 16,2% neste estudo contrastando com os 5,3%⁴ encontrados na literatura. É importante referir, no entanto, que a percentagem de hepatotoxicidade grau III/IV se enquadra na encontrada nos estudos (8,1% vs 7,3-16%⁴).

A realização de um estudo mais abrangente, envolvendo os doentes de outros centros do país, seria importante no sentido de aumentar a representatividade da população e perceber se esta discrepância se baseia apenas numa má correlação desta amostra com a população ou se haverá algum fator subjacente, como uma gestão menos judiciosa dos EAs destes medicamentos ou um património genético suscetível, dada a prevalência de certas mutações no gene ALK estarem ligadas a maior toxicidade farmacológica, um tema ainda em estudo.²² Também o facto de esta terapêutica ser relativamente recente pode ter impacto dada a

inerência de curvas de aprendizagem no manuseamento dos EAs que pode levar a um uso mais cauteloso deste fármaco.

A cardiotoxicidade e pneumonite, representados neste estudo, obrigam quase sempre a alteração da posologia dada a evolução rápida e potencialmente letal associada.⁴ De notar que, em estudos anteriores, apenas 1,7/4,4% (forma grave/moderada) desenvolve a primeira⁴ e menos de 1-2% vem a apresentar a segunda,⁴ contrastando um pouco com os 5,4% observadas para cada uma dessas complicações nos doentes estudados. A cardiotoxicidade, representada pelo prolongamento QT na forma mais grave, tem a particularidade de ser potenciada por vômitos, diarreia ou insuficiência renal,⁴ sendo que este efeito sinérgico não permite exonerar os EAs “menores” de um papel na alteração da posologia. Mesmo ao tratar outros EAs, deve ter-se cuidado com interações farmacológicas com fármacos que possam prolongar o QT como é o caso do antiemético ondasetrom.⁴ Já quanto à pneumonite, que aliás também pode ocorrer nos anti-EGFR,²³ pode-se evitar alterações da posologia se forem identificadas outras causas, muitas vezes presentes nesta população de doentes, como: progressão, infeção, radioterapia prévia ou doença pulmonar de base.⁴

Existe menos informação relativa à gestão dos restantes EAs do Crizotinib quando comparado com os anti-EGFR, talvez também por ser mais recente. Algumas *guidelines* apontam o uso da loperamida para controlar a diarreia.^{4,21} Quanto à hepatotoxicidade, aconselha-se uma atitude preventiva evitando outros fármacos que inibam o CYP3A4.²¹ As alterações visuais, que aqui aparentam ser raras, na verdade, constituem o EA mais comum com este fármaco^{4,21} sendo que a baixa severidade explica que não seja reportada pelos doentes ou registada pelo médico. Tais EAs não exigem medicação, mas alguns autores recomendam a abstenção da condução/operar maquinaria nos períodos mais severos com rara necessidade de consulta oftalmológica.²¹

Erlotinib

Comercializado sob o nome Tarceva[®], é um inibidor reversível da tirosina cinase. A indicação para o início da terapêutica, mesmo em 1^a linha, passa por um estudo mutacional EGFR+ [I,A]. É ainda interessante verificar que, ao contrário do Gefitinib, o Erlotinib está indicado não só em doentes EGFR+, mas também para os doentes com progressão após tratamento prévio com quimioterapia convencional (dupletos de platina ou outros agentes em monoterapia) para qualquer tipo histológico, com um *Performance Status* 0-2, que satisfaçam qualquer uma das condições: (1) Estudo mutacional EGFR não conhecido; (2) EGFR WT (wildtype) em que a quimioterapia convencional está contraindicada [II,C].³

Compreende-se, assim, que os doentes a realizar Erlotinib se podem encontrar em contextos muito díspares entre si, em fases de tratamento mais ou menos avançadas e com uma fragilidade maior ou menor ao desenvolvimento de EAs. Por esta razão considera-se que seria relevante um estudo diferenciado direcionado a todos os doentes que realizaram ou estão a realizar Erlotinib em Portugal em 1^a linha já que essa subpopulação aqui está representada apenas por 2 doentes.

Remetendo agora aos dados obtidos, a frequência relativa de descontinuação por efeitos adversos é nula para a amostra estudada e baixa na literatura (2,9%²⁴), considerando-se congruente com os resultados obtidos, tendo em conta que se tratam de apenas 11 doentes a realizar Erlotinib neste estudo. A grande maioria, 82%, desenvolveu *rash* em alguma altura do tratamento tendo um terço destes reduzido a dose por essa razão. Deve-se ter em atenção que o aparecimento de *rash* tem sido estudado como um biomarcador de sensibilidade ao medicamento.^{25,26} De notar ainda que o *rash* tem impacto não só na qualidade de vida como na dimensão psicossocial, com risco de afetar a adesão terapêutica, o que, em conjunto com a elevada prevalência, justifica a existência de recomendações de vários autores acerca da gestão específica deste efeito adverso.²⁶⁻²⁸

Gefitinib

O Gefitinib, comercializado sob o nome Iressa[®], tem atividade semelhante à do Erlotinib, mas uma história mais conturbada desde que, em 2003, entrou no mercado como opção em doentes refratários à quimioterapia convencional criando altas expectativas.^{6,10} Ainda assim, em 2005 foi demonstrado que Gefitinib não era superior à quimioterapia convencional em doentes CPNPC aleatórios,²⁹ sem estudo mutacional, e chegou mesmo a ser abandonado temporariamente nos EUA já que o conhecimento acerca das mutações ainda não era suficiente.⁶⁻⁹ Num estudo posterior em 2004,³⁰ reconheceu-se que a presença de mutações EGFR estavam associadas a uma maior taxa de resposta ao Gefitinib, e que havia um maior benefício nas populações asiáticas, sexo feminino, de baixa ou nenhuma carga tabágica e tipo histológico adenocarcinoma. O estudo PIONEER,¹⁴ quase 10 anos depois, comprovou isso mesmo, analisando uma população de doentes asiática, onde a mutação referida foi quantificada em 61,1% no sexo feminino, 60,7% em não fumadores e ainda que a taxa de mutação decresce com a carga tabágica. O Gefitinib foi posteriormente aprovado para uso em primeira linha após o estudo IPASS,³¹ estando indicado em doentes EGFR+[I,A].³ Em Portugal, a percentagem de CPNPC com mutação EGFR é cerca de 13,1%, segundo um estudo envolvendo 374 doentes seguidos no Hospital de Vila Nova de Gaia/Espinho,³² verificando-se as mesmas tendências epidemiológicas. É uma taxa inferior às verificadas para a Europa (15%) e América do Norte (22%).³³

Remetendo agora aos dados obtidos, a frequência relativa de descontinuação do Gefitinib nesta amostra e na literatura são diferentes (20% vs 5 a 10%,^{24,33} respetivamente) assim como as razões para tal. Neste estudo, as causas subjacentes foram hepatotoxicidade, *rash* e toxicidade renal ao passo que na literatura, o estudo ISEL (*Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer*),²⁹ destacado por alguns autores³⁴ pela sua metodologia e características como um dos estudos com resultados mais fiáveis quanto ao perfil de segurança do Gefitinib,

destacou as náuseas, vómitos e diarreia como as principais causas de descontinuação.³⁴ Ainda assim, o mesmo estudo refere que as toxicidades grau III/IV mais comuns incluem o *rash* e a hepatotoxicidade.³⁵ De notar que, dos 15 doentes aqui analisados, apenas 1 desenvolveu esta última, o que equivale a 6,7% quando este constitui um dos efeitos adversos mais observados nesta população, ainda que, na literatura, as percentagens sejam bastante díspares (25,1-61,7%),^{24,34} o que levanta questões sobre a representatividade da amostra/validade dos dados colhidos. Deve ser tido em conta que esta elevada taxa de descontinuação por EAs com o Gefitinib também se deve ao facto de, ao contrário dos outros fármacos tratados, não se encontrar recomendada a redução da dose. Alguns autores defendem a instituição de pausas de um ou mais dias entre tomas, tendo demonstrado não haver diferença na sobrevida dos doentes.^{35,36} Outros autores defendem a substituição do fármaco por Erlotinib em baixa dose, já que tem uma estrutura e perfil de toxicidade diferente com eficácia semelhante.³⁷ Relativamente aos restantes efeitos adversos, de ressaltar o *rash* como motivador de alteração da posologia e como possível biomarcador preditivo de boa resposta, à semelhança do Erlotinib.³⁸

O controlo dos EAs de ambos os ITCs anti-EGFR descritos não é dissociado na literatura.²⁶⁻²⁸ Sobre a diarreia, aconselham-se alterações da dieta que podem incluir uma dieta BRAT (*banana, rice, applesauce, toast*). Farmacologicamente, indicam-nos que a loperamida pode ser eficaz. Quanto ao *rash*, as medidas não farmacológicas envolvem a educação do doente para utilizar os emolientes em detrimento de produtos para o acne que podem agravar os sintomas, bem como limitar a exposição solar. A respeito das medidas farmacológicas, existe uma escalada de medicação com a severidade do *rash*, podendo envolver cremes com hidrocortisona/clindamicina e antibióticos como a doxiciclina/monociclina.²⁶⁻²⁸ Um outro artigo³⁹ explora extensivamente o controlo da hepatotoxicidade por estes fármacos oferecendo como abordagens a este EA: (1) alterar o ITC, (2) redução da dose e (3) controlo com

corticoterapia (prednisolona/metilprednisolona). Apenas este último permite prevenir alterações da posologia e o seu efeito está ligado à patogénese deste EA, defendendo os autores que os metabolitos reativos resultantes do metabolismo do Erlotinib e Gefitinib atuam sobre as células hepáticas não só por mecanismos diretos de toxicidade, como por mecanismos indiretos relacionados com a imunidade. Outros EAs como a mucosite e a paroníquia também possuem diretrizes capazes de os atenuar.²⁸

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados cumprem o objetivo de expor o impacto dos EAs na qualidade do tratamento com recurso a ITCs providenciado a doentes com CPNPC, ainda que a sua análise possa ser limitativa. Compreende-se, assim, que a resposta à terapêutica não é um fator único de previsão do benefício terapêutico, passando este por uma vertente clínica importante, dependente do profissional de saúde e da sua capacidade analítica de avaliação do risco/benefício destes fármacos.

A partir destes resultados e sua análise, consideram-se as seguintes atitudes adequadas: (1) A realização de um estudo longitudinal, da mesma índole deste, mas seguindo um maior número destes doentes, englobando vários centros do país e diferenciando o contexto individual em que a terapêutica é realizada, de forma a colmatar grande parte das limitações encontradas; (2) A realização de um estudo focado na relação entre a adesão terapêutica e os EAs dos ITCs, um fator apontado por vários autores e que pode constituir mais uma vertente da problemática, existindo uma marcada carência de dados científicos sobre o assunto; (3) Um estudo semelhante ao último, mas focando as comorbilidades dos doentes e a sua relação com o desenvolvimento de EAs; (4) O registo, em base de dados nacional, dos EAs e respetivo grau CTCAE, principalmente dos fármacos de nova geração para agilizar o processo de reconhecimento do perfil de toxicidade.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Daniela Madama, pela enorme disponibilidade que sempre demonstrou para esclarecer qualquer dúvida ou para me orientar e pelas críticas e sugestões, determinantes para este trabalho.

À minha coorientadora, Doutora Ana Figueiredo, pela disponibilidade, pelo interesse demonstrado, pelas sugestões e críticas e pela especial atenção que demonstrou pelas correções e organização do trabalho contribuindo inequivocamente para a sua melhoria.

À minha família, nas figuras dos meus pais, José e Isabel Duarte, do meu irmão, Pedro, e dos meus avós, Rosa e Jorge Almeida, pelo incentivo, pelo apoio, e, principalmente, pelo seu trabalho árduo incansável e altruísta que me trouxe a possibilidade de poder escolher o curso de medicina sem qualquer constrangimento. Esta nova etapa não seria possível sem eles.

Finalmente, um agradecimento especial à Sara, não tanto pelo que virá, mas por tudo o que já foi. Pela força, pragmatismo, insistência no correto e paciência para ler e reler este trabalho com o seu sempre afiado sentido crítico. Enfim, por me fazer querer ser melhor todos os dias. Um muito obrigado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Minder P, Zajac E, Quigley J, Deryugina E. EGFR Regulates the Development and Microarchitecture of Intratumoral Angiogenic Vasculature Capable of Sustaining Cancer Cell Intravasation, *Neoplasia*, 2015. 17(8): 634-649.
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2016; 27(5).
4. Cappuzzo F; Moro-Sibilot D; Gautschi O; Boleti E, et al., Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: an expert consensus. Elsevier, 2015. 87(2);89-95.
5. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, et al. Is there evidence for diferente effects among EGFR-ITCs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (ITCs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. Elsevier: *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2015. 94(2);213-227.
6. Burotto M, Manasanch E, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *The Oncologist*, 2015;20(4):400-410.
7. Melosky B, Hirsh V. Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-ITCs. *Frontiers in Oncology*, 2014. 4:238.

8. Russo A, Franchina T, Ricciardi G, Picone A, et al. A decade of EGFR inhibition in EGFR-mutated non small cell lung cancer (NSCLC): Old successes and future perspectives. *Oncotarget*, 2015. 6(29): 26814-26825.
9. Toschi L, Rossi S, Finocchiaro G, Santoro A. Non-small cell lung cancer treatment (r)evolution: ten years of advances and more to come. *E Cancer Medical Science*, 2017. 11:787.
10. Jett JR, Carr LL. Targeted therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013. 188(8): 907-12.
11. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, et al. Identification of the transforming EML5-ALK fusion Gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. 448:561-566.
12. K Rikova, A Guo, Q Zeng, et al. : Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*, 2007. 131: 1190-1203.
13. Cooper WA, O'Toole S, Boyer M, Horvath L, Mahar A. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, Egfr mutations and ALK rearrangements. *Pathology*, 2011. 43(2): 103-115.
14. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of Thoracic Oncology*, 2014. 9(2): 154-62.
15. Santarpia M, Liguori A, Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, et al. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017. 8: 109-125.
16. Yang JCH, Cho BC, Kim DW, Kim SW, Lee JS, Su WC. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFR-mutant non-small cell lung cancer

(NSCLC): Updated results from the BLOOM study. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(15):2020.

17. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer Metastasis Reviews*, 2015. 34(4): 797-805.

18. Choi CM. Overview of ALK and ROS1 Rearranged Lung cancer. *Tuberculosis and Respiratory diseases (Seoul)*, 2013. 75(6):236-237.

19. Ye M, Zhang X, Li N, Zhang Y, et al. ALK and ROS1 as targeted therapy paradigms and clinical implications to overcome crizotinib resistance. *Oncotarget*, 2016. 7(11): 12289-12304.

20. Zhu Q, Hu H, Weng DS, Zhang XF, Chen CL, et al. Pooled safety analyses of ALK-ITC inhibitor in ALK-positive NSCLC. *BMC Cancer*, 2017.17:412.

21. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with ALK inhibitors. *Current Oncology*, 2014. 21(1):19-26.

22. Kobayashi T, Fujimoto H, Gabazza EC. Efficacy of crizotinib in ALK variants. *Journal of Thoracic Disease*, 2016. 8(19): 1381-1383.

23. Timm A, Kolesar JM. Crizotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *American journal of health-system pharmacy*, 2013. 70(11):943-47.

24. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, Links M, Bray V, Gralla RJ, Yang JC-H, Lee CK, Risk of treatment-related toxicities from EGFR tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of clinical trials of gefitinib, erlotinib and afatinib in advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer, *Journal of Thoracic Oncology* (2017), 12 (4): 633-643.

25. Fiala O, Pesek M, Finek J, Krejci J, Ricar J, Bortlicek Z, Benesova L, Minarik M. Skin Rash as Useful Marker of Erlotinib Efficacy in NSCLC and Its Impact on Clinical Practice. *Neoplasma*, 2013. 60 (1): 26-32.

26. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016. 46(4): 291-298.
27. Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. 69(3):463-72.
28. Melosky B, Hirsh V. Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-ITCs. *Frontiers in Oncology*, 2014.4:238.
29. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*, 2005.366(9496):1527-37.
30. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2129-39.
31. Fukuoka M, et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results from a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *JCO* 2011; 29:2866-2874.
32. Castro AS, Parente B, Gonçalves I, Antunes A, Barroso A, Conde S, Neves S, Machado JC. Epidermal growth factor receptor mutation study for 5 years, in a population of patients with small cell lung cancer. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 2013. 19(1):7-12.
33. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell-lung cancer of adenocarcinoma histology: a systemic review and global map by ethnicity (mutMapII) *American Journal of Cancer Research*, 2015. 5(9): 2892-2911.

34. Kazandjian D, Blumenthal GM, Yuan W, He K, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *American Association For Cancer Research Journals*, 2015. 22(6): 1307-1312.
35. Sim SH, Keam B, Kim DW, Kim, TM, Lee SH, Chung DH, Heo DS. The gefitinib dose reduction on survival outcomes in epidermal growth factor receptor mutante non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* (2014) 140(12):2135-2142.
36. Xin S, Zhao Y, Wang X, Huang Y, Zhang J, Guo Y, et al. The dissociation of Gefitinib Trough Concentration and Clinical Outcome in NSCLC Patients with EGFR Sensitive Mutations. *Nature – Scientific reports*, 2015. 5: 12675.
37. Bronte G, Rolfo C, Giovannetti E, Cicero G, Pauwels P, et al. Are erlotinib and gefitinib interchangeable, opposite or complementary for non-small cell lung cancer treatment? Biological, pharmacological and clinical aspects. Elsevier, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014. 89: 300-313.
38. Sugiura Y, Nemoto E, Kawai O, Ohkubo Y, et al. Skin rash by gefitinib is a sign of favorable outcomes for patients of advanced lung adenocarcinoma in Japanese patients. *Springerplus*, 2013. 2:22.
39. Teo YL, Ho HK, Chan A. Formation of reactive metabolites and management of tyrosine kinase inhibitor-induced hepatotoxicity: a literature review. *Expert Opinion on Drug metabolism and toxicology*, 2015. 11(2):231-42.