

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Júlia Kanaan Recuero

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE CUTÂNEO-MUCOSA
ASSOCIADA AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM
TERAPIAS ALVO**

Porto Alegre, 2022

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE CUTÂNEO-MUCOSA ASSOCIADA AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM TERAPIAS-ALVO

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre como
requisito para a obtenção do grau de
Mestre

Orientador: Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo

Porto Alegre, 2022

Catlogação na Publicação

Kanaan Recuero, Júlia

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE CUTÂNEO-MUCOSA ASSOCIADA AO
TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM TERAPIAS ALVO / Júlia Kanaan
Recuero. -- 2022.

181 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2022.

Orientador(a): Renan Rangel Bonamigo.

1. Dermatologia. 2. Oncologia. 3. Toxicidade Cutanea.
I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família, em especial a minha mãe, Adriano e Alice pela parceria e compreensão.

Agradeço à professora Magda Weber e ao Daniel Lorenzini, por me auxiliarem nos momentos difíceis.

Ao professor Renan Bonamigo, pela condução desta etapa, sempre com carinho e sabedoria.

Em especial aos residentes do serviço de Dermatologia da Santa Casa, por todo auxílio dado durante a coleta dos dados, e aos pacientes e seus familiares que gentilmente aceitaram participar da pesquisa.

RESUMO

Introdução: Vivemos atualmente um período de incessante atualização terapêutica, principalmente nos tratamentos oncológicos. Vários novos medicamentos foram usados e testados e os efeitos adversos relacionados estão sendo constantemente notados. Muitos desses novos medicamentos, como as terapias alvo, refletem um índice significativo de manifestações cutâneas associadas ainda pouco analisadas em nosso segmento.

Objetivos: descrever as manifestações dermatológicas associadas ao uso da terapia alvo.

Materiais e Métodos: Foi feita uma seleção de agosto de 2019 a agosto de 2021 de pacientes maiores de 18 anos em uso das terapias supracitadas no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre que apresentaram toxicidade cutânea durante o tratamento. Coletaram-se dados clínicos e epidemiológicos, bem como foi realizada análise descritiva, classificando as reações e graduando as mesmas, além de descrever o, tempo de desenvolvimento do evento adverso e outros desfechos. O seguimento foi feito por pelo menos um ano após o diagnóstico, observando padrões de reações.

Resultados: Um total de 25 pacientes foram inicialmente selecionados e 21 pacientes foram incluídos no estudo. Destes, 13 pacientes apresentavam câncer de cólon ou reto, 4 de pulmão, 3 de fígado e 1 de pele. Mais de um evento adverso ocorreu em nove pacientes (42%) aumentando para um total de 34 reações em 21 pacientes. Os medicamentos mais utilizados foram cetuximab (n=12), gefitinib (n=3), regorafenib (n=2) e sorafenib (n=2). As reações cutâneas mais comuns observadas foram erupção acneiforme (n=11, 52%), seguida de xerose (n=4, 19%), alterações

ungueais (n=3, 14%) e síndrome mão-pé (n=3, 14). %). Os pacientes com erupções acneiformes eram mais jovens do que os pacientes com outros tipos de reações cutâneas ($p=0,016$).

Conclusões: A erupção acneiforme é a mais comum das toxicidades por terapias direcionadas, e os pacientes afetados são mais jovens do que aqueles afetados por outras reações.

Palavras-chave: terapia alvo, efeitos adversos, toxicidade cutânea

ABSTRACT

Introduction: We are currently living a period of incessant therapeutic update, especially in oncological treatments. Multiple new drugs have been used and tested and related adverse effects are constantly being noticed. Many of these new medications, such as target therapies, reflect a significant rate of associated cutaneous manifestations that are still poorly analyzed in our segment.

Objectives: to describe dermatological manifestations associated with the use of targeted therapy.

Materials and Methods: It was made a selection from August 2019 to August 2021 of patients over 18 years using the aforementioned therapies in Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre that presented cutaneous toxicity during treatment. Clinical and epidemiologic data was collected, as well as, a descriptive analysis was performed, classifying skin reaction and grade, time for development of the adverse event and other outcomes. Follow up was made for at least one year after diagnosis, observing patterns of reactions.

Results: A total of 25 patients were initially selected and 21 patients were included in the study. From these, 13 patients had colon or rectum cancer, four lung cancer, three liver cancer and one skin skin cancer. More than one adverse event occurred in nine patients (42%) increasing to a total of 34 reactions in 21 patients. The most frequently used drugs were cetuximab (n=12), gefitinib (n=3), regorafenib (n=2) and sorafenib (n=2). Most common skin reactions observed were acneiform eruption (n=11, 52%), followed by xerosis (n=4, 19%), nail changes (n= 3, 14%) and hand-foot syndrome (n= 3, 14%). Patients with acneiform eruptions were younger than patients with other types of skin reactions (p=0.016).

Conclusions: Acneiform rash is the most common of the toxicities by targeted therapies, and affected patients are younger than those affected by other reactions.

Keywords: targeted therapy, adverse effects, cutaneous toxicity

LISTA DE ABREVIATURAS

ABL-1: Gene de leucemia de Abelson

ALK: Quinase de linfoma anaplásico

AKT: Serina treonina quinase

ATP: Adenosina trifosfato

AVD: Atividades de via diária

BCL-2: Proteína de linfoma de células B2

BRAF: Proto-oncogene B-Raf

BSA: Body surface area

BTK: Quinase da agamaglobulinemia de Bruton

CCR: Carcinoma de células renais

CD: Cluster of differentiation

CDK: Quinases dependentes de ciclinas

CEC: Carcinoma espinocelular

CHC: Carcinoma hepatocelular

CK: Ceratoacantomas

c-Met: Tirosina quinase Met

CMT: Carcinoma medular de tireoide

CPNPC: Câncer de pulmão não pequenas células

CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte antigen-4

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

EGF: Fator de crescimento epidérmico

EGFR: Receptor de fator crescimento epidérmico

EGFRi: Inibidores do receptor de fator crescimento epidérmico

ERK: Proteína reguladora extracelular quinase

FDA: Food and Drug Administration

GIST: Tumor estromal gastrointestinal

HDAC: Histona deacetilase

HER: Fator de crescimento epidérmico humano

HER-2: Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

HGF: Fator de crescimento de hepatócitos

HGFR: Receptor do fator de crescimento de hepatócitos

HH: Hedgehog

HIF: Fator induzível por hipóxia

HPV: Papilomavírus humano

Ig: Imunoglobulina

JAK: Janus quinase ativada

KIT: Receptor tirosina quinase

KRAS: Proteína do sarcoma de rato Kirsten viral

LLA: Leucemia linfocítica aguda

LLC: Leucemia linfocítica crônica

LMA: Leucemia mielóide aguda

LMC: Leucemia mielóide crônica

LNF: Linfoma não Hodgkin

mAbs: Anticorpos monoclonais

MAPK: Quinase ativada por mitógeno

MEK: Quinase ativadora da MAP quinase

MM: Mieloma múltiplo

mTOR: Alvo mamífero da rapamicina

NF- κ B: Fator nuclear kappa B

NRAS: proteína do neuroblastoma viral

PARP: polimerase de poli ADP-ribose

PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas

PDGFR: Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas

PD-1: Programmed death receptor-1

PD-L1/L2: Programmed cell death ligand 1 e 2

PI3K: Fosfatidilinositol-3-quinase

PTEN: Proteína homóloga de fosfatase e tensina

RAS: proteína do sarcoma de rato viral

RET: proto-oncogene "rearranged during transfection"

ROS: Espécies reativas de oxigênio

STAT: Transdutor de sinal e ativador de transcrição

SRC: Proteína de sarcoma

SUS: Sistema Único de Saúde

TIE: Domínio de homologia de fator de crescimento epidérmico

TKI: Inibidores de Tirosina Quinase

TNF: Fator de necrose tumoral

UPS: Sistema ubiquitina-proteassoma

VEGF: Fator de crescimento endotelial

VEGFR: Receptor do fator de crescimento endotelial

VEGFRi: Inibidores do fator de crescimento endotelial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Novas terapias oncológicas... ..	16
1.2 Imunoterapia.....	19
1.2.1 Anti CTLA-4.....	19
1.2.2 Anti PD-1 e PD-L1/2.....	20
1.3 Terapias alvo.....	20
1.3.1 Inibidores de proteína quinase... ..	26
1.3.2 Inibidores de tirosina quinase não receptores.....	36
1.3.3 Inibidores de serina treonina quinase.....	40
1.3.4 Inibidores CDK.....	45
1.3.5 Inibidores PI3K/AKT/mTOR.....	46
1.3.6 Inibidores BCL-2.....	48
1.3.7 Inibidores epigenéticos... ..	49
1.3.8 Inibidores da via do Hedgehog.....	50
1.3.9 Inibidores do proteassoma.....	51
1.3.10 Inibidores do PARP.....	52
1.4 Anticorpos monoclonais... ..	53
1.4.1 Anticorpos Anti HER-2... ..	57
1.4.2 Anticorpos Anti CD 20.....	59
1.4.3 Anticorpos Anti EGFR.....	60
1.4.4 Anticorpos Anti Angiogênicos.....	63
1.5 Vacinas específicas contra o câncer... ..	65

1.6 Toxicidade cutânea associada à terapia alvo.....	66
1.6.1 Erupção acneiforme.....	69
1.6.2 Xerose.....	73
1.6.3 Prurido.....	75
1.6.4 Síndrome mão pé.....	77
1.6.5 Alterações ungueais.....	81
1.6.6 Mucosite e estomatite.....	84
1.6.7 Lesões hiperproliferativas.....	88
1.6.8 Alterações em lesões melanocíticas.....	90
1.6.9 Alopecia e outras alterações dos folículos.....	91
1.7 Referências bibliográficas da introdução.....	96
2. OBJETIVOS.....	113
2.1 Objetivo principal.....	113
2.2 Objetivos secundários.....	113
3. ARTIGOS CIENTÍFICOS	
3.1 Artigo 1 – A descriptive analysis of cutaneous and mucosal toxicity associated with target therapy in a hospital in southern Brazil.....	114
4.2 Artigo 2 - Inibidores de EGFR: aspectos clínicos, fatores de risco e biomarcadores para erupção acneiforme e outros efeitos cutâneo mucosos.....	131
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS e PERSPECTIVAS.....	170
5. ANEXOS.....	172
5.1 Aprovação ética CEP ISCMPA.....	172
5.2 Aprovação ética CEP UFCSPA.....	176
5.3 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	180
5.4 Protocolo de atendimento.....	181

1. INTRODUÇÃO

A história das reações adversas a medicamentos é traçada paralelamente à história da própria medicina. Desde a antiguidade há notícias de uma série de descrições de sintomas desencadeados pelo uso de substâncias. Hipócrates (460 – 340 AC) elabora como um dos princípios da prática médica a “não maleficência”, o que veio a colocar em evidência a possibilidade do tratamento proposto trazer possíveis reações ao indivíduo. [1]

Posteriormente, o suíço Paracelso (1493 - 1541), médico, alquimista e filósofo, disse, em uma de suas frases mais célebres, que a diferença entre o remédio e o veneno seria a dose utilizada. Para alguns estudiosos, este cientista é considerado o “pai da toxicologia”. [2,3]

Academicamente, considera-se que a primeira descrição de uma reação a fármaco tenha sido a do médico e botânico britânico William Withering (1741- 1799), ao descrever os efeitos da toxicidade digitalica. [4]

Na atualidade, a definição de reação adversa a medicamentos é tida da seguinte forma: qualquer resposta indesejada, inesperada ou excessiva de um medicamento que possa vir a acarretar em suspensão do mesmo, mudança da terapêutica, modificação da dose, necessidade de admissão em um hospital, prolongamento da permanência em uma unidade de saúde, necessidade de tratamento de suporte, ou que então resulte em dano temporário ou permanente, incapacidade ou morte. [5]

A pele é um alvo relativamente comum de reações adversas medicamentosas, porém é possível afirmar o fato de ser difícil estimar a incidência

exata das farmacodermias. Isso provavelmente deve-se ao fato de uma quantidade grande de pacientes não procurarem atendimento, devido a sintomas leves e passageiros ou até mesmo pela falta de relato das reações por parte da equipe médica. [6-8]

Já a nível hospitalar, existem uma série de dados na literatura relatando que as reações cutâneas são responsáveis por aproximadamente 3% das intercorrências incapacitantes em pacientes hospitalizados e representam 2% dos atendimentos e 5% das internações em serviços de dermatologia. [9-13]

O desenvolvimento das farmacodermias depende de uma série de condições, como idade, fatores genéticos e história familiar, comorbidades, uso de múltiplas medicações, entre outros. Ademais, há os fatores relacionados ao medicamento em si. [14]

A partir desse panorama, vem sendo cada vez mais compreendidos os mecanismos genéticos tumorais e o reconhecimento do papel do sistema imunológico no controle do câncer, possibilitando, assim, um melhor direcionamento dos novos tratamentos. Novas tecnologias, a nível molecular, desenvolvidas neste século permitiram o sequenciamento genômico de vários tumores e assim possibilitaram uma compreensão e mapeamento das redes de sinalização de diversos cânceres. Muito por isso, o arsenal de tratamentos em oncologia vem em crescimento exponencial, transformando assim, a cada dia, a clínica, a resposta terapêutica e a sobrevida dos pacientes oncológicos. Múltiplas novas drogas vêm sendo testadas e utilizadas, e a imunoterapia e as terapias alvo tornaram-se tratamentos de primeira linha em vários tipos de neoplasias.[15-17]

Simultaneamente ao uso desses novos tratamentos, percebe-se a descrição de reações cutâneas diferentes das observadas com a quimioterapia convencional. [16]

Lacouture percebeu que haviam graduações diferentes nos eventos adversos dermatológicos quando a análise era feita pelo dermatologista e pelo oncologista. Oncologistas mais frequentemente superestimam a gravidade dos eventos adversos dermatológicos e são mais propensos a interromper a terapia do câncer como resultado de toxicidades da pele, reduzindo assim o acesso do paciente a um tratamento potencial para salvar vidas. Portanto, um trabalho interdisciplinar, com uma aproximação entre dermatologistas e oncologistas é, portanto, essencial para cuidar de pacientes em tratamento antineoplásico. [18]

Devido a essa permanente atualização do tratamento dos pacientes oncológicos e, conseqüentemente, o aparecimento de novos efeitos adversos cutâneos, torna-se necessário o monitoramento e o mapeamento das reações cutâneas ocorridas.

Com a crescente introdução dessas medicações na prática clínica dos nossos hospitais, acredita-se que seja imprescindível realizar, através do devido reconhecimento das reações ocorridas na população aqui atendida, um protocolo assistencial. Concomitante a aquisição de mais conhecimento a respeito do tema pode ser possível realizar uma padronização da assistência por parte das equipes (Oncologia/Dermatologia) no manejo da toxicidade, de forma a permitir maior qualidade de vida ao paciente.

Além disso, é importante manter o seguimento terapêutico no que concerne à dose e ao tempo de tratamento, como também na indicação de sua suspensão

quando inequívoca impossibilidade de continuidade de sua administração ao considerar os riscos de efeitos adversos graves. Há uma premente necessidade de uma melhor compreensão do contexto clínico-farmacológico descrito e, a partir de investigação na área, é possível direcionar o foco para melhorias no atendimento, com a formulação de protocolos clínicos. Além disso, os estudos iniciais podem revelar novas variáveis importantes, que potencialmente exigirão pesquisas adicionais.

1.1 NOVAS TERAPIAS ONCOLÓGICAS

Os tratamentos cirúrgico, medicamentoso e radioterápico constituem as principais abordagens do câncer. Por um longo período a quimioterapia - um método de controle das células tumorais através da inibição do crescimento e da proliferação por meio de drogas químicas - era a única abordagem medicamentosa no tratamento oncológico. A maior característica da quimioterapia é a baixa capacidade de distinção entre as células cancerosas e as células normais, o que resulta em toxicidade e efeitos colaterais indesejados. Nas últimas duas décadas, houve uma considerável mudança no tratamento do câncer, uma vez que inicialmente eram utilizadas mais drogas de amplo espectro citotóxicas e atualmente caminha-se para o uso cada vez maior de drogas direcionadas. [19]

Como mencionado anteriormente, durante muitas décadas a abordagem farmacológica para tratamento do câncer consistiu apenas na quimioterapia convencional. De uma forma geral, o mecanismo de ação dessas drogas restringe-se apenas à indução da morte ou inibição do crescimento de células neoplásicas. Essa terapêutica, na maioria das vezes, pode trazer problemas ao

organismo hospedeiro, já que existe uma incapacidade de distinção entre células normais e neoplásicas, com um consequente amplo espectro de toxicidade e efeitos colaterais. [19]

A constante ascensão de conhecimento, em especial no campo da genética, no que se refere aos mecanismos de desenvolvimento, comportamento e evolução das neoplasias vem fazendo com que a comunidade científica obtenha cada vez mais elucidação para identificar alvos moleculares específicos que podem atuar em terapêuticas mais atualizadas e, principalmente, mais direcionadas. [20,21]

Nessa tentativa de realizar um tratamento mais dirigido, encontramos duas perspectivas diferentes: o uso de terapias imunológicas e a interferência em pequenas moléculas reguladoras. [19] Embora a maioria dessas aprovações tenha sido baseada na sobrevida prolongada de pacientes com câncer avançado, refratários à quimioterapia convencional, muitos desses medicamentos mostram superioridade sobre a quimioterapia citotóxica, com menos efeitos colaterais, melhor tolerância ao uso e também redução no tempo de hospitalização. Atualmente, essas novas drogas encaminham-se para tornar-se terapia de primeira linha no cenário das neoplasias recorrentes ou metastáticas. [20,22]

O sistema imune desenvolve um papel fundamental no controle tumoral e uma das maneiras das neoplasias atingirem o organismo é justamente prejudicando algumas dessas atribuições. Esses são os chamados escapes na vigilância imune. Por exemplo, as células cancerígenas são capazes de produzir falhas na apresentação de antígenos. Assim, não é possível identificar prontamente as células malignas e então produzir ações contra elas. Além disso, há uma irregularidade no recrutamento de células de defesa e um aumento na atividade regulatória negativa -

ou seja - mais células ameaçadoras passam 'despercebidas' pelo sistema imunológico. [23]

O desenvolvimento de imunoterapia para tratamentos antineoplásicos vem sendo dividido entre medicamentos que produzem uma expansão das respostas imunes do próprio organismo e terapias artificiais, que possuem a capacidade de iniciar novas respostas imunes. [24,25]

Diversas vias de sinalização foram identificadas e deve-se frisar que os locais chamados check-points imunes ou “pontos de verificação” - sítios onde a neoplasia produz a supressão imunológica do hospedeiro - são a chave para a compreensão desses mecanismos de ação. Os principais sítios a serem identificados e utilizados como objeto de estudo para tratamento são: CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4), PD-1 (programmed death receptor-1) e PD-L1/L2 (Programmed Cell Death Ligand). [21, 26, 27]

A partir dessa maior capacidade de interpretação do sistema imunológico por parte da comunidade científica, a habilidade de utilizar os próprios sistemas imunes dos seres humanos para modulação tumoral se torna uma realidade. Esse fato é um divisor de águas no que tange o tratamento oncológico. [23. 25]

Paralelamente, mesmo que trabalhando através de mecanismos de ação distintos, a terapia alvo leva em consideração as individualidades genéticas tumorais e assim diferencia cada estratégia terapêutica. As recentes inovações científicas no campo da oncologia foram capazes de viabilizar a classificação das neoplasias de acordo com as expressões moleculares e genéticas de cada tumor. Dessa forma, forneceram possibilidades terapêuticas correspondentes para cada alvo molecular. Por exemplo, com o conhecimento das complexas vias de

sinalização que regulam proliferação celular, angiogênese e apoptose, a ciência foi capaz de direcionar medicamentos qualificados para ação na interferência do crescimento e multiplicação de células neoplásicas. [22,28]

Existem diversas moléculas que podem ser miradas, dependendo do tumor em questão, que geralmente são proteínas. Algumas das mais elucidadas e de maior interesse atualmente na comunidade científica são a EGFR (receptor de fator crescimento epidérmico), família dos proto-oncogenes RAt sarcoma virus (RAS) - RAt Kirsten sarcoma virus (KRAS) - neuroblastoma sarcoma virus (NRAS), BRAF: Proto-oncogene B-Raf (BRAF), quinase ativadora da MAP quinase (MEK), proto-oncogene c-KIT, proto-oncogene "rearranged during transfection" (RET), alvo mamífero da rapamicina (mTOR) e receptor do fator de crescimento endotelial (VEGFR). [22]

Essas moléculas citadas são essenciais para a homeostase dos tecidos do organismo e nas células tumorais elas podem estar superexpressas, hiperfuncionantes e/ou apresentando mutações genéticas. [29]

1.2 IMUNOTERAPIAS

1.2.1 Anti CTLA-4

O CTLA-4 se encontra expresso em linfócitos T e possui uma ação de estimulação negativa, ou seja, inibe a ativação e proliferação de células T. Por isso, sua função é basicamente manter a tolerância do organismo, protegendo-o da autoimunidade.

Amplamente estudados e utilizados para tratamento do melanoma (como por exemplo o fármaco ipilimumab), são pesquisadas, também, as possibilidades de emprego dos anticorpos anti CTLA-4 em outros tumores, como pâncreas, pulmão, estômago, fígado, bexiga, entre muitos outros. O mecanismo de ação dessas drogas acaba por promover uma quebra de tolerância contra o tumor e, por isso, é possível que isso possa ocasionar diversos efeitos adversos relacionados especificamente ao sistema imunológico. Esses efeitos podem acontecer em diversos órgãos e a pele também é um deles. [30,31]

1.2.2 Anti PD-1 e PD-L1/L2

Da mesma forma que o CTLA-4, esses ligantes também agem na regulação da autoimunidade. A via PD-1 e PD-L1/L2 gerencia a atividade de células T em tecidos periféricos que contenham estados inflamatórios crônicos como infecções ou tumores. Em outras palavras, realizam no tecido tumoral um controle de indução e manutenção de tolerância imune. [26,31] Existem diversos ensaios clínicos em andamento com drogas que agem diretamente nesses ligantes. Atualmente, os mais conhecidos e utilizados de forma prática são o pembrolizumab, nivolumab e atezolizumab.

1.3 TERAPIAS ALVO

A grande vantagem que teriam os medicamentos direcionados seria sua capacidade de visar especificamente células neoplásicas e poupar as células normais, o que consequentemente traria uma alta potência e baixa toxicidade. A

primeira droga aprovada para uso pelo órgão regulatório norte americano, o Food and Drug Administration FDA, foi uma pequena molécula inibidora de tirosina quinase (TKI), o imatinib, em 2001. Desde então, as terapias alvo vêm rapidamente se desenvolvendo, com múltiplas novas drogas disponíveis anualmente. [19]

O foco do estudo e desenvolvimento de novas medicações têm se voltado para a identificação e direcionamento de moléculas condutoras do câncer. Dessa forma, existem duas abordagens principais para terapia direcionada em oncologia: pequenas moléculas e macromoléculas - anticorpos monoclonais, polipeptídeos, conjugados anticorpo-droga e ácidos nucleicos. [19,20]

Os anticorpos, descritos em capítulo posterior, são tipicamente caracterizados por alta seletividade e seus alvos são frequentemente restritos à superfície da célula. Entretanto, a posologia não é prática pois requer administração intravenosa ou subcutânea. [20] Mesmo assim, comparado com drogas macromoléculas, possuem vantagens no que concerne a propriedades farmacocinéticas, custos, adesão do paciente e armazenamento e transporte. [19]

Já os inibidores de pequenas moléculas pequenas variam em seletividade. Em virtude de seu pequeno tamanho, podem potencialmente vincular uma gama de alvos extracelulares e intracelulares. O FDA tem em sua lista atual mais de 40 inibidores de pequenas moléculas aprovados para oncologia, a maioria com indicação para doença metastática. Há também exemplos de inibidores de pequenas moléculas que são aprovados como tratamento para doença residual mínima ou como terapia adjuvante administrada com intenção curativa. [20]

De forma prática, a pequena molécula que têm como alvo as quinases intracelulares são as que possuem um maior número de drogas para uso clínico em

pacientes. As quinases possuem a capacidade de regular a sinalização celular através da transferência de grupos fosfato para proteínas alvo. [20]

Os inibidores de moléculas pequenas seguiram dois caminhos, definidos em grande parte pelos perfis de seletividade do alvo. Primeiro, os inibidores seletivos de pequenas moléculas, que possuem menos alvos ou até mesmo um único alvo na sinalização das células. Por outro lado, os inibidores de multiquinase exercem sua atividade anticancerígena ao direcionar-se simultaneamente a mais de uma quinase. [20]

À medida que a compreensão das malignidades aumentou, ficou cada vez mais claro que os mecanismos do câncer envolvem mudanças na sinalização celular, no metabolismo celular, na capacidade de evitar a apoptose e na capacidade de metástase para um local diferente no corpo. Wilkes descreveu dez características neoplásicas que orientam nossa compreensão a respeito dos alvos, descritos na tabela 1 abaixo. [20]

Tabela 1. Mecanismo neoplásico e seu possível mecanismo de medicamento correspondente

Mecanismo Neoplásico	Mecanismo do Medicamento
Sinalização de proliferação sustentada	inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico -EGFR
Evitar supressores de crescimento	inibidores de quinase [CDK]

Inflamação promotora de tumor	anti-inflamatórios específicos
Ativação de invasão e metástase	inibidores do fator de crescimento de hepatócitos ou seu receptor quinase cMet
Indução de angiogênese	inibidores da sinalização do fator de crescimento endotelial vascular - VEGF
Instabilidade do genoma	inibidores da poli ADP-ribose polimerase (PARP)
Resistência à morte celular	inibidores de proteínas antiapoptóticas, como BCL-2
Desregulação da energia celular	(enasidenib, um inibidor de IDH2 (iso desidrogenase) e possivelmente Metformina
Evitar destruição imunológica	imunoterapias
Permissão de imortalidade replicante	ainda em investigação

Múltiplas neoplasias têm como característica básica a desregulação da proliferação e da morte celular, levando ao crescimento descontrolado e à transformação das células. Dessa forma, a célula alterada possui vantagens de sobrevivência em relação às células normais do organismo, podendo haver disseminação para tecidos não contíguos. [32] Através da sinalização de proliferação sustentada, a neoplasia faz com que a célula possa continuar a se

dividir, independentemente das necessidades do corpo. Para esse tipo de sinalização, foram desenvolvidos, por exemplo, os inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico -EGFR. [14]

Outra forma de manutenção da célula neoplásica seria evitar supressores de crescimento. Esses, durante as suas funções fisiológicas, ‘desligariam’ a divisão celular ou promoveriam a apoptose. [14,32] Para esse alvo foram desenvolvidos os inibidores de quinase dependentes de ciclina (CDK). De forma semelhante, a resistência à morte celular também foi identificada como possível alvo e a inibição das proteínas anti apoptóticas, como a proteína de linfoma de células B (BCL-2), é um exemplo de droga que age dessa forma. [14]

A inflamação é um fator já bastante estudado quando se relaciona ao câncer. O microambiente tumoral e a resposta inflamatória a ele ligado são responsáveis por uma rede de comunicação impulsionado por citocinas, fatores de crescimento e enzimas que orientam o crescimento do tecido neoplásico. Dessa forma, a inflamação promotora de tumor também é um alvo que vem sendo estudado, sendo que supostamente responderia a medicamentos anti-inflamatórios seletivos. [14,33] Outro mecanismo da célula do câncer seria a capacidade de invasão e de promoção de metástases. Para isso, direcionou-se os inibidores do fator de crescimento de hepatócitos (HGF) ou seu receptor quinase c-Met (MET). A indução de angiogênese também é um fator importante para o desenvolvimento das neoplasias. Em função disso, utiliza-se visando esse alvo os inibidores da sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). [14]

A instabilidade genômica, que permite a constante mutabilidade das células também é um alvo e os inibidores da poli ADP-ribose polimerase (PARP) são

drogas que utilizam-se dessa premissa. Mais recentemente vêm sendo estudada a desregulação da energia celular, o que permite que as células cancerosas façam uso de glicose como fonte de combustível exclusivamente. Como exemplo, existe o enasidenib, um inibidor isodesidrogenase), mas algumas fontes citam o possível uso da metformina. Ainda em investigação, podemos citar a capacidade de imortalidade replicante, até o momento sem medicações sendo utilizadas na prática clínica. [14,34]

Por fim, o fato de a célula neoplásica evitar a destruição imunológica também pode ser considerada um alvo, mas é classificada de forma diferente. Já foram anteriormente descritas, as imunoterapias agem diretamente no sistema imunológico do hospedeiro e os inibidores da morte programada PD-1 são um exemplo já amplamente difundido em diversos tratamentos atualmente. [14]

Existem dois pontos chave no controle da divisão celular: proto-oncogenes, que ativam a divisão celular, e genes supressores de tumor, que desligam a divisão celular. A sinalização se dá com a vinculação de um ligante (fator de crescimento ou hormônio) para o receptor celular que inicia um sinal. Esse sinal passa através da membrana celular e é enviado através do citoplasma de proteína para proteína, chegando ao núcleo da célula, estimulando o ácido desoxirribonucleico (DNA) da célula para dar início ou não a divisão (transdução de sinal). Existem diversos alvos anticancerígenos atraentes nas proteínas anormais de sinalização celular em células cancerosas. Para entender a terapia direcionada, é importante entender quais são os alvos do câncer. [14, 32, 35]

Na maioria das vezes, as proteínas alvo são proteínas quinases. No câncer, a célula receptora de membrana (receptor tirosina quinase), que é frequentemente um

proto-oncogene, torna-se um oncogene quando mutado e o sinal para dividir é enviado continuamente. Uma via de sinalização dentro da célula é ativada, produzindo proteínas que indicam a realização de ações errôneas, como sustentar a sinalização proliferativa, evitar a supressão de crescimento, resistir à morte celular, permitir a imortalidade replicativa, induzir a angiogênese e ativar a invasão/migração e metástase. No câncer, uma ou mais dessas proteínas está mutada, levando à sinalização sustentada para essas ações. [14,36]

Dentre as terapias alvo, podemos citar uma infinidade de subtipos de medicações desenvolvidas ou em desenvolvimento. As proteínas quinase podem ser classificadas como tirosina quinases, serina/treonina quinases e tirosina enzimas do tipo quinase. A desregulação das proteínas quinases está ligada a diversas doenças, mas principalmente ao câncer. Essas proteínas são alvos terapêuticos tumorais amplamente estudados, com um grande número de inibidores da proteína quinase relatados. [19]

1.3.1 Inibidores de Tirosina Quinase

As proteínas quinases possuem uma fundamental atribuição nos processos de crescimento, proliferação e diferenciação celular. Por isso, uma desregulação nesses sítios possui associação com muitas doenças, principalmente as neoplasias. Diversas quinases vêm sendo descritas durante esses anos de exponencial crescimento em ciência e em específico essa proteína é a mais estudada como terapia alvo oncológica. Elas são classificadas em tirosina quinases, serina/treonina quinases e enzimas tirosina quinase like. [19]

Durante esses estudos foi descoberto que TKIs inicialmente produzidos para terem alta seletividade eram capazes de bloqueio não só de um dos alvos, mas também de agir em mais de um local. Essas medicações são chamadas de multidirecionadas. [37] O sorafenib e sunitinib são exemplos típicos de inibidores multiquinase de pequenas moléculas. Como a maioria dos agentes desta classe, ambas as drogas inibem VEGFR1, VEGFR2, KIT e o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), além de uma ampla gama de outros alvos.[38]

Embora o VEGFR seja o alvo terapêutico primário para a maioria dos inibidores de multiquinase, a atividade modesta do agente único bevacizumab (um anticorpo monoclonal anti-VEGF) sugere que um bloqueio simultâneo e sobreposto das vias de sinalização angiogênicas e não angiogênicas pode ser parcialmente responsável pelas diferenças observadas na atividade anticancerígena de diferentes inibidores de multiquinase. [38]

Também dentro das quinases, podemos citar o KIT, que é um receptor de tirosina quinase que aciona cascatas de sinalização relacionadas a processos biológicos como proliferação, diferenciação, migração e sobrevivência celular, como outros alvos já citados. Com base em estudos realizados, esse ligante parece estar estritamente relacionado à produção de células sanguíneas, de gametas e de pigmentação, pois está expresso em diversos tipos diferentes de células, como melanócitos, mastócitos, células progenitoras hematopoiéticas. entre outras. [39,40] O subtipo de inibidor KIT mais seletivo, o imatinib, tem ação especial em tumores do tumor estromal gastrointestinal (GIST), sendo identificada alteração genética nesse ponto em até 80% desses tumores e, por isso, é um dos tratamentos de escolha

para essas neoplasias. [40] Também já se sabe seu papel no tratamento dos melanomas, em função de sua representatividade na melanogênese. [37]

Existem também subtipos menos seletivos, que também interferem em outras vias, como por exemplo o sunitinib, que tem ação também no VEGF e o dasatinib, que tem como alvo, além do KIT, as alterações relacionadas a translocação do gene de leucemia de Abelson (ABL) e o gene “breakpoint cluster region” (BCR) que formam o BCR-ABL, vírus do sarcoma Rous (SRC) e PDGFR. [41] Além dos tumores de linhagem hematopoiéticas e dos melanomas já citados, essas medicações também são indicadas na terapêutica de neoplasias renais. [42]

Os inibidores de tirosina quinase são subdivididos em classes. No texto a seguir, serão demonstradas algumas características próprias de cada uma dessas subcategorias.

Inibidores de EGFR

O EGFR é uma proteína quinase representada por quatro receptores transmembranares, aos quais damos a seguinte nomenclatura: EGFR (ErbB1/HER1), receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2 - ErbB2/neu), receptor 3 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-3 - ErbB3) e receptor 4 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-4 - ErbB4). Dentre esses, o EGFR e o HER-2 foram os mais amplamente estudados. Sabe-se que a expressão anômala de EGFR ocorre em até 80% dos pacientes com neoplasia de pulmão não pequenas células, até 100% dos cânceres de cabeça e pescoço e até 70% das neoplasias ovarianas. [43] Em função dessas altas taxas, é um alvo

extensivamente estudado para tratamento. O EGFR pode aparecer de forma aberrante das seguintes formas: superexpressão do ligante, amplificação do receptor, mutação do receptor ou redução das fosfatases intracelulares. [44] Em pacientes em que foram observadas mutações nesse gene, os inibidores desse alvo vêm demonstrando sobrevida aumentada em algumas neoplasias. [37]

Fisiologicamente, o EGFR é responsável pela regulação do desenvolvimento do tecido epitelial, autofagia e homeostase. [45] O EGFR é expresso em várias células e tecidos normais, incluindo as células basais da epiderme, as glândulas sebáceas, as células da bainha externa da raiz, as glândulas écrinas e as células do músculo liso vascular. [46,47]

A atividade do EGFR é frequentemente alterada em vários tipos de câncer. Várias estratégias foram e vêm sendo projetadas para modular a atividade da tirosina quinase. [44]

As medicações inibidoras do EGFR (EGFRi) são utilizadas atualmente no tratamento de muitas neoplasias malignas, como cabeça e pescoço, pulmão, colorretal, próstata, mama, ovário, estômago e pâncreas. [48] Os EGFRi incluem: anticorpos monoclonais (por exemplo, cetuximabe e panitumumabe); inibidores de tirosina quinase específicos para EGFR (erlotinibe e gefitinibe); inibidores duplos da quinase que inibem EGFR e HER2 (lapatinibe, neratinibe e afatinibe); inibidores pan-ErbB que inibem EGFR e outros receptores ErbB (canertinib); e outros inibidores menos específicos, como vandetanib, que inibem EGFR, VEGFR e RET. [46, 49]

Três gerações de EGFR TKIs podem ser distinguidas. [43] Na primeira geração, podemos citar principalmente o gefitinib. É um medicamento utilizado de

forma oral, que produz uma ligação reversível altamente seletiva, com mínima atividade contra outras tirosina quinases e serina/treonina quinases. É o mais estudado de todos os EGFR TKI. O gefitinib possui como alvo a fenda de adenosina trifosfato (ATP) dentro do EGFR TKI, que encontra-se super expressa na maioria de neoplasias de pulmão não pequenas células e outros cânceres de origem epitelial, por exemplo. [37,50]

Também classificado dentro dos medicamentos de primeira geração, o erlotinib é outro medicamento seletivo fornecido ao paciente por via oral. Age de forma a competir com o ATP pela ligação com o domínio intracelular do EGFR, inibindo a fosforilação. Isso bloqueia a transdução de sinal e, consequentemente, inibe a tumorigênese associada à ativação do EGFR. [50] O erlotinib foi aprovado para câncer de pâncreas metastático e câncer de pulmão de não pequenas células que apresentam deleções do éxon 19 ou éxon 21. [37,43]

Estudos demonstraram que houve o desenvolvimento de resistência ao gefitinib devido à amplificação de MET que impulsiona a ativação dependente de ErbB3, que promove a sobrevivência das células tumorais. Em função da aquisição dessas formas de resistência medicamentosa, foram desenvolvidas as demais classes de EGFR TKI. [43]

As drogas de segunda geração, diferentemente daquelas de primeira, são moléculas irreversíveis, como por exemplo o afatinib, aprovado especificamente para carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC). [43]

Um grande número de pacientes, em torno de 50-60%, possui uma mutação que confere resistência aos medicamentos de primeira e segunda geração. Por isso, foi desenvolvida uma terceira geração de drogas, que tem como maior exemplo o

osirimetinib, inicialmente aprovado para neoplasias pulmonares e que demonstrou também bons resultados em pacientes com metástases em sistema nervoso central. [37,43]

As mutações do EGFR que costumam conferir resistência adquirida aos medicamentos são deleções do exon 19, mutação L858R e a mutação T790M. Novos estudos se concentram nessas alterações genéticas com o intuito de encontrar terapias que visem essas mutações. [51]

Os demais TKIs direcionados ao EGFR são menos seletivos e atuam em dois ou mais ligantes do ErbB; por exemplo, o lapatinib atua no EGFR e ErbB2. Além desses, também podemos citar o vandetanib, melhor descrito a seguir, que tem alvos em várias famílias de receptores, como EGFR, VEGFR e RET. [43]

Para melhorar os benefícios do tratamento com EGFR TKI, terapias combinadas com outras classes de medicamentos estão sendo realizadas em ensaios clínicos. [43]

Inibidores de VEGFR

Um fator de crescimento chave nas terapias alvo é VEGF, utilizando o seu receptor na membrana da célula endotelial - VEGFR. [14] O sistema VEGF possui uma função indispensável na estruturação tanto fisiológica quanto patológica do desenvolvimento de vasos no organismo. [52] A família dos fatores de crescimento endotelial vascular é dividida em glicoproteínas denominadas A, B, C, D e o fator de crescimento placentário. O VEGF de subtipo A, também chamado somente de VEGF, é o maior responsável pela regulação da angiogênese. [37,53,54]

Há uma exigência no momento da formação dos tumores sólidos a respeito da necessidade de fornecimento de oxigênio e retirada de resíduos celulares. É impossível, na formação neoplásica, um crescimento além de 2mm sem a presença dessas exigências citadas. [14]

Acredita-se que os inibidores de VEGFR não apenas bloqueiam a capacidade dos tumores de construir novos vasos sanguíneos, mas também teriam a habilidade de normalizar os já existentes. Ademais, acredita-se que, em função especificamente desse tipo de medicação, seria possível acessar o suprimento sanguíneo do tumor para combatê-lo. [14]

Os ligantes de VEGF são ativados por meio de três tirosina quinases receptoras e possuem especificidades distintas, o que contribui para a sua diversidade de função. Consequentemente, o uso de medicações dessa classe em mais de uma linhagem neoplásica é viável. [37] Sabe-se que é possível que as drogas atuem tanto na proliferação em si, quanto na permeabilidade do vaso, migração e controle de sobrevivência das células. [52] Um conhecimento mais aprofundado dessa via levou ao desenvolvimento de vários agentes direcionados, o que inclui desde anticorpos neutralizantes (bevacizumab) até receptores solúveis de VEGF ou receptores e TKIs seletivos para VEGFR, como o sorafenib. [53]

O sorafenib induz a apoptose celular e regula negativamente as células tumorais. Possuem ação específica nas vias de sinalização de RAF/proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Além disso, inibem a angiogênese ao inativar os receptores do VEGF e o PDGFR. Essas evidências indicam que o sorafenib possui múltiplos pontos-alvo.[55-57]

Devido a essa sinalização celular mediada pelas vias RAF e fator de VEGF, compreende-se a indicação do uso do sorafenib para tratamento do hepatocarcinoma (CHC).[58]

O regorafenib, também um medicamento utilizado de forma oral, bem como o sorafenib, é considerado um inibidor multiquinase. Isso se deve a um amplo leque de alvos, incluindo VEGFR e tirosinas quinases receptoras envolvidas nos mecanismos de metástase e imunidade tumoral. Incluem-se nesta gama, as tirosina quinase com imunoglobulina e domínio de homologia de fator de crescimento epidérmico 2 (TIE-2), PDGFR, c-KIT, RET, RAF-1, e BRAF. [59-61] Já está aprovado desde 2017 como segunda linha de tratamento para pacientes com CHC que realizaram terapêutica prévia com sorafenib. [61] Comprovadamente possui benefícios no câncer colorretal metastático, nos carcinomas hepatocelulares que já fizeram uso do sorafenib, além de ação em tumores do GIST, tireóide e carcinoma de células renais. [59, 60, 62]

O vandetanib é um inibidor multiquinase disponível para uso oral que visa seletivamente o oncogene RET e a sinalização de VEGFR e EGFR, bloqueando, assim, múltiplas vias envolvidas no crescimento tumoral, progressão e angiogênese. [55,63] Amplamente estudado e certificado para uso em pacientes com neoplasia medular da tireóide [55] , já foram realizados também estudos para tratamento de outros tipos de câncer, como pulmão e mama, porém, ainda sem comprovação de resultados. [64-66]

Inibidores de ALK

A quinase do linfoma anaplásico (ALK), codificada pelo gene ALK, é uma tirosina quinase transmembrana única da família do receptor de insulina. Essa quinase pode ativar a capacidade de sinalizar vias importantes no desenvolvimento do sistema nervoso. [19,22]

O ALK está expresso de forma fisiológica no sistema nervoso principalmente durante a embriogênese e possui a tendência de decréscimo após o nascimento. Foi descrito pela primeira vez no campo da oncologia quando foi identificado relacionado ao linfoma anaplásico de grandes células. Desde então, a ativação de mutações e rearranjos cromossômicos do ALK foram identificados em alguns tipos de neoplasias, como linfoma anaplásico de grandes células, linfoma de grandes células B e câncer de pulmão de células não pequenas. [19,22]

O crizotinib, aprovado desde 2011, é um inibidor competitivo de ATP classificado como TKI ALK de primeira geração. No entanto, ele pode ser considerado multi alvo, visto que visa, além do ALK, o fator de transição mesenquimal-epitelial celular (c-Met) e espécies reativas de oxigênio (ROS). Essa medicação vem sendo indicada para uso em pacientes com neoplasia metastática de pulmão que possuam alteração genética relacionada ao receptor citado. [19, 67, 68]

Inibidores de c-Met

O c-Met, também conhecido como receptor do fator de crescimento de hepatócitos (HGFR), é codificado pelo proto-oncogene MET. Em condições fisiológicas, a ligação de c-Met ao seu único ligante HGF inicia a ativação da via de

sinalização, incluindo as vias da proteína quina B (PKB ou AKT) que desempenha um papel no metabolismo celular, crescimento, proliferação e sobrevivência e tem a sua ativação controlada por um processo que envolve a fosfoinositida-3-quinase (PI3K). [69] Além disso, devemos incluir também as vias transdutoras de sinal Janus quinase (JAK) e ativador da via de transcrição (STAT), MAPK e a via do fator nuclear kappa B (NF-κB). Essas vias possuem também um papel central em uma variedade de processos citoplasmáticos e nucleares, como proliferação, sobrevivência, invasão, motilidade e angiogênese. [19]

Essas funções reguladoras normais ocorrem principalmente durante o desenvolvimento embrionário, pois desempenha um papel central na padronização do tecido durante a embriogênese inicial, cicatrização de feridas e regeneração tecidual pós-lesão. [19, 70]

No entanto, a expressão anômala do MET é amplamente observada em vários tipos de câncer e a ativação anormal da sinalização de c-MET tem sido implicada no desenvolvimento de tumores e na progressão metastática de várias malignidades sólidas. [70] Essas aberrações genéticas podem ser observadas tanto por amplificação, mutação, degradação inadequada quanto desregulação transcricional do MET. Essas alterações são raras em pacientes com tumores primários, mas comuns em pacientes portadores de cânceres avançados, especialmente em adenocarcinoma de pulmão, gliomas e carcinoma de células renais (CCR). [19]

A expressão aumentada do c-Met também foi relacionada a um pior prognóstico e resistência à terapia alvo, especialmente para pacientes tratados com

inibidores de EGFR, nos quais o MET é a amplificação responsável por alta taxa dos casos de resistência. [19,70]

Inicialmente, os inibidores de c-Met desenvolvidos eram inibidores de multiquinase. Já em 2011 e 2012, dois inibidores multialvo de c-Met, o já citado crizotinib e o cabozantinib. [19] O cabozantinib é um TKI oral direcionado ao c-MET, VEGFR, RET e KIT, entre outros receptores menos conhecidos. Possui atividade pré-clínica em diversos tipos de neoplasia, como câncer de tireóide, próstata, CCR e CPNPC. De forma prática, o cabozantinib foi aprovado para duas indicações terapêuticas: CCR avançado e câncer medular de tireoide (CMT) avançado e metastático. [70]

O desenvolvimento de inibidores de c-Met seletivos está em franca ascensão. Dois inibidores seletivos de c-Met podem ser citados, capmatinib e tepotinib, aprovados desde 2020. [19]

1.3.2 Inibidores de tirosina quinase não receptores

Inibidores de Bcr-Abl1

O c-Abl é codificado pelo gene de leucemia murina 1 de abelson (ABL1) no cromossomo 9 e pertence à família Abl de moléculas pequenas não receptoras em terapia de câncer direcionada. Esse gene tem sido implicado em uma série de processos celulares, incluindo a regulação da diferenciação celular, ciclo celular e sobrevivência. [19]

No século passado, foi descoberto pela primeira vez uma associação entre uma anormalidade cromossômica e o câncer. O chamado cromossomo Filadélfia,

que seria o resultado da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22 t(9;22)(q34;q11) está presente em até 95% dos pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC). [71]

Essa alteração genética, a translocação balanceada entre o gene ABL (Abelson Murine Leukemia) localizado no cromossomo 9, com o gene BCR (breakpoint cluster region) no cromossomo 22(2,3) resulta no gene híbrido BCR-ABL. Através dessa alteração, ocorre a codificação de uma proteína com atividade de tirosina quinase continuamente ativada, que é diretamente responsável pelo desenvolvimento neoplásico. [71] Este gene codifica uma oncoproteína que é capaz de conduzir a proliferação descontrolada de células leucêmicas em quase todos os casos de LMC e aproximadamente 20% dos pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA). [19]

O gene de fusão BCR-ABL foi identificado como um biomarcador específico para diagnóstico e predição da resposta ao tratamento, enquanto a tirosina quinase de fusão Bcr-Abl1 é considerada um alvo suscetível para certas leucemias. Conforme relatado anteriormente no texto, o imatinib é o primeiro inibidor de Bcr-Abl1 aprovado, bem como o primeiro TKI de pequenas moléculas utilizado na prática clínica.[19]

Os TKIs BCR-ABL podem inibir a via e reduzir significativamente a proliferação celular positiva para a mutação. O mecanismo exato de ação do Imatinibe consiste na capacidade de ligação à proteína tirosina quinase ABL, bloqueando assim o sítio de ligação de ATP. Dessa forma, a droga impede que o ATP se transforme na sua forma ativa. Além disso, o imatinib também é capaz de agir diminuindo a concentração plasmática do VEGF, revertendo a angiogênese da

medula óssea. Essa medicação é capaz de inibir proliferação celular e tumorigênese sem indução de apoptose. Evidências em crescimento vêm indicando que o imatinib possui efeitos imunomoduladores nas células T e células apresentadoras de antígenos, mesmo que ainda seja controverso. [72]

A introdução do imatinib para o tratamento de pacientes portadores de LMC com translocação do cromossomo Filadélfia fornece um marco inicial para o uso de quinases aberrantes como alvos terapêuticos. Atualmente, esta droga representa o padrão ouro para terapêutica de pacientes com LMC no cenário clínico. [19]

Em função do desenvolvimento de resistência, muito tem se estudado inibidores BCR-ABL de novas gerações. Estes incluem multi-TKIs novos e mais potentes, como dasatinib, um inibidor duplo de BCR-ABL e oncogene 'sarc', mais conhecido como SRC, biodisponível por via oral, e inibidores seletivos de BCR-ABL potentes, como nilotinib. Embora com bons resultados, ainda são necessários mais estudos que avaliem o uso a longo prazo dessas drogas. Mesmo assim, o uso de agentes de próxima geração na terapia de primeira linha da LMC provavelmente se tornará uma área-chave de pesquisa clínica nos próximos anos. [19, 72, 73]

Inibidores de BTK

A tirosina quinase da agamaglobulinemia de Burton (BTK) é um componente crucial da via BCR que pertence a uma família de tirosina quinase não receptora. Esse grupo contém quatro outros membros: tirosina quinase expressa em carcinoma hepatocelular, induzível por interleucina-2 quinase de células T, quinase de linfócitos em repouso e quinase expressa na medula óssea. O BTK é

abundantemente expresso em leucemias e linfomas de células B e funciona como um regulador vital da proliferação e sobrevivência celular em várias malignidades de células B. A inibição de BTK é considerada uma estratégia terapêutica eficaz para algumas neoplasias hematológicas. [19]

Inibidores de Janus Kinases

Os inibidores de Janus quinases (JAKs) pertencem à família de tirosina quinases não receptora que realizam papéis centrais na transdução de sinal celular. [74] São compostos por quatro isoformas, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. JAK1, JAK2 e TYK2 são amplamente distribuídos em vários tecidos e células, enquanto JAK3 é expresso apenas na medula óssea e células derivadas de linfonodos. [19]

A ativação das JAKs induz a transdução do sinal que estimula o ativador de recrutamento de transcrição (STAT), regulando, assim, respostas transcricionais resultantes. Essa via desempenha um papel fundamental nas respostas imunes, proliferação celular, diferenciação e sobrevivência. [75]

As JAKs são capazes de transferir sinais extracelulares para o núcleo e mediar a transcrição de DNA e a expressão de proteínas. Podem ser ativados quando citocinas inflamatórias como interleucina e interferon se ligam a receptores específicos. [19]

A via JAK/STAT é capaz de ativar 50 citocinas diferentes, além de fatores de crescimento. Por isso, é considerada um ponto central de comunicação para o sistema imunológico. Dado o importante papel da via JAK/STAT na transdução de sinal de citocinas, é considerada uma medicação estratégica para o tratamento de

múltiplas doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. [19,74]

Além disso, descobriu-se que os sinais das vias da JAK são frequentemente ativados em tumores malignos, especialmente cânceres de linhagem hematopoiética. [74] Estudos demonstram que, como estão envolvidos na proliferação, sobrevivência, invasão ou inflamação celular, as JAKs também são alvos potenciais para o tratamento do câncer. A aplicação de inibidores de JAK no câncer atualmente está focada em malignidades hematológicas. [19]

Até agora, ruxolitinib, fedratinib, gandotinib e lestaurtinib foram aprovados para uso clínico oncológico. Diversos estudos estão em andamento, incluindo testes das medicações em outros tipos de neoplasias que não as hematológicas, como a neoplasia de pulmão, melanoma e glioblastoma. [19]

1.3.3 Inibidores de serina treonina quinase

Inibidores do BRAF/MEK/ERK

Uma importante via de sinalização que apresenta mutações frequentes quando falamos em câncer é a via da MAP) que possui as proteínas Ras, Raf, MEK e proteínas reguladas por estímulos extracelulares (ERK) em sua cascata. Essa via pode controlar sinais relativos a hormônios, citocinas e fatores de crescimento, controlando, dessa forma, a expressão gênica na célula. Em função disso, a via MAPK está implicada na proliferação e diferenciação celular, sobrevivência e apoptose, migração e angiogênese. [14, 76]

Os componentes centrais da sinalização RAS-RAF-MAPK-ERK incluem a pequena GTPase RAS, a serina/treonina quinase RAF, as proteínas quinases MEK1/2 e ERK1/2. Moléculas sinalizadoras extracelulares ativam o RAS, que recruta RAF na membrana celular e faz com ocorra a fosforilação do MEK e do ERK. [76] A ERK ativada fosforila múltiplos substratos no citosol e no núcleo e, em seguida, promove a proliferação e a sobrevivência celular. A desregulação da sinalização nessa via pode ser observada em um grande número de cânceres, mais comumente em função de mutações no RAS ou no BRAF. [19]

Estudos sugerem que o RAF está mutado em aproximadamente 8% de todas as neoplasias em geral. Especialmente falando em leucemia de células pilosas, melanoma, carcinoma papilífero de tireoide, câncer colorretal e mais raramente em câncer de ovário e pulmão. Esses dados mostram que possivelmente essa a proteína BRAF é a quinase oncogênica mais prevalente entre as neoplasias. [77-80]

Outros artigos sugerem dados semelhantes, como que a via MAPK pode estar relacionada ao desenvolvimento de um terço das malignidades, principalmente através da mutação BRAF. [37] Yaeger defende que 7 a 10% de todos os tumores possuem alterações genéticas nesse local. [81] De acordo com Huang, a mutação V600E, por exemplo, pode ser encontrada em até 60% dos melanomas, enquanto nas neoplasias colorretais essa alteração genética parece estar associada em torno de 10% do total de casos. Já as mutações KRAS e NRAS são encontradas em torno de 50% dos cânceres de cólon e reto entre 20 e 30% dos adenocarcinomas de pulmão. [37]

A mutação do BRAF mais comum é a chamada V600E, responsável por mais de 95% de todas as mutações nesse gene. Essa alteração genética faz com que

haja alteração na atividade do BRAF e consequente aumento da proliferação celular e do potencial metastático, mediado pela via do ERK. [82]

Inicialmente, os inibidores de BRAF foram desenvolvidos para tratamento do melanoma metastático, onde essas mutações são vistas em torno de 50% dos pacientes. Seguido a isso, estudos foram realizados para terapêutica de outros tipos de tumores que também abrigam mutações nesse gene, como câncer de pulmão de células não pequenas células, câncer colorretal, câncer de tireoide, colangiocarcinoma e câncer de ovário, por exemplo. [82]

Como essas aberrações genéticas vêm sendo detectadas em uma ampla variedade de cânceres humanos, quinases específicas inibidores direcionados a essa alteração estão sendo desenvolvidas, possuindo atividade antineoplásica clinicamente relevante em alguns tipos de tumor. [82]

Os inibidores de BRAF de pequenas moléculas podem ser classificados em dois tipos. Os inibidores do tipo I estabilizam a quinase em sua conformação ativa, sendo que três drogas foram liberadas para uso em melanomas metastáticos irresssecáveis. São eles o vemurafenib, dafrafenib e encorafenib. Enquanto os inibidores de BRAF tipo II estabilizam a quinase em sua conformação inativa, possui como exemplo o sorafenib, um inibidor pan-RAF tipo II, que é classificado como um inibidor multiquinase. [19]

Considerando a capacidade bioquímica do vemurafenib, possui potente inibição da fosforilação do ERK e consequentemente da proliferação celular, em especial as células com linhagens mutantes BRAF. Altas taxas de resposta são observadas nesse tratamento quando em uso para tratamento de melanoma metastática irresssecável. O vemurafenib é uma medicação administrada via oral e é

considerada o tratamento padrão para melanoma metastático em pacientes com alteração genética V600E do BRAF. [83] Alguns estudos já sugerem o uso dessa medicação não só para melanomas, mas para, por exemplo, câncer de pulmão não pequenas células, mas que também contenham a mutação V600E. [84] Estão sendo descritos também usos em outras neoplasias, como sarcomas [76] e alguns subtipos de tumores cerebrais. [82]

O dabrafenib é um inibidor reversível do ATP que se liga à forma ativa do BRAF, bloqueando sinais estimuladores do crescimento, o que leva à parada do ciclo celular. Além disso, dados sugerem que essa medicação também pode agir no sistema imunológico para melhorar a atividade antitumoral.[85] É frequentemente utilizado em associação com outras medicações, em especial o trametinib. Atualmente é amplamente utilizado para tratamento de melanoma metastático, porém ensaios clínicos já demonstraram benefícios desse tratamento combinado também em pacientes com neoplasia de pulmão não pequenas células portadores da mutação BRAF V600, com dados superiores ao tratamento com dabrafenib isolado. [86] A combinação de dabrafenib e trametinib também foi aprovada para o tratamento de pacientes com câncer anaplásico de tireoide e portadores da mutação BRAF V600E. [19]

O MEK está incluído na cascata de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK), que age em funções essenciais, como crescimento, sobrevivência e diferenciação celular, além de integrar vias de sinalização complexas, com consequente impacto na formação dos tumores. [87] A descoberta e o uso de inibidores de BRAF abriu caminho para o estudo desenvolvimento de inibidores de MEK1/2. Três inibidores foram aprovados em combinação com inibidores de BRAF para o tratamento de melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600E e V600K,

incluindo o trametinib, além do e binimetinib e cobimetinib. [19] Podem ser utilizados de forma isolada ou em combinação com agentes anti BRAF. São aprovados em sua maioria para tratamento de melanoma e pulmão. [37]

O trametinib é um inibidor da MEK quinase que trabalha na célula como um inibidor não competitivo de ATP com atividade contra as quinases MEK 1 e MEK 2. Estudos iniciais *in vitro* demonstraram que o trametinib diminui a proliferação celular, causa a interrupção do ciclo celular G1 e induz a apoptose. [88]

Essa droga é um inibidor oral que possui atividade na mutação BRAF V600 e a combinação de inibidores do BRAF com inibidores de MEK resultou em respostas melhores, conforme citado anteriormente. [89] Os dados do uso em combinação, principalmente com o dafrafenib, mostram que, no tratamento do melanoma metastático, essas medicações melhoram o desempenho da saúde dos pacientes e prolongam a sobrevida global. Adicionalmente, também agem na redução de reações adversas secundárias ao tratamento, diminuindo também a incidência de câncer de pele, por exemplo.[90] Estudos mais recentes sugerem o uso dessa medicação de forma isolada para tratamento de gliomas em população pediátrica e adulta [91,92]

Ainda não há inibidores seletivos do ERK disponíveis para uso na prática em oncologia, embora múltiplos ensaios clínicos vêm sendo desenvolvidos com esse intuito. [93, 94]

1.3.4 Inibidores CDK

As anormalidades do ciclo celular, como divisão celular desregulada, resultam em proliferação de células aberrantes de forma descontrolada e têm sido consideradas uma das características importantes do câncer, como citado anteriormente. As cinases dependentes de ciclina - CDKs - são enzimas críticas que regulam a progressão do ciclo celular, através da regulação da transição do estágio anterior do ciclo para o seguinte. [19, 95]

A célula normal controla a divisão celular certificando-se de que o ciclo de divisão celular pare em um “Ponto de Restrição”, regulados pelo complexo CDK/ciclina para cada fase do ciclo celular. Se houver nutrição inadequada para a célula produzir as muitas proteínas necessárias para reproduzir seu DNA ou se a célula for anormal, essa via realiza a identificação da anormalidade e submete à apoptose. [14]

Classicamente, as células cancerosas têm Pontos de Restrição desregulados e continuam passando pelo ciclo celular, independentemente de quão anormais sejam. Isso acontece pelo motivo de as células cancerígenas possuírem uma ou mais CDKs mutadas, tornando-as hiperativas, de modo que existe um movimento contínuo da célula maligna através do ciclo celular de contínua replicação. [14]

Dado o papel crítico do eixo do CDK4/6 na mediação da proliferação celular e tumorigênese, a inibição desse alvo é uma estratégia promissora para a terapia do câncer que pode induzir a parada do ciclo celular na fase G1 e resultar na diminuição da viabilidade celular. [19,95]

Podem ser citados como exemplos de inibidores do CDK o abemaciclib, que atua na inibição do CDK 4 e CDK6, relacionados a superexpressão em certas células de câncer de mama. [14] Além desse citado, estão clinicamente disponíveis

o palbociclib e o ribociclib, possuindo todos eles estruturas químicas semelhantes, caracterizados por serem inibidores orais reversíveis seletivos direcionados especificamente para CDK4/6. Eles são aprovados para o tratamento de câncer de mama metastático com receptor de hormônio positivo e HER-2 negativo em combinação com terapias endócrinas específicas. [19,95]

1.3.5 Inibidores PI3K/AKT/mTOR

A via de sinalização fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/AKT homólogo do oncogene viral do timoma murino (AKT)/alvo da rapamicina de mamífero (mTOR) tem um papel importante no crescimento, proliferação, sobrevivência, apoptose e motilidade celular e é frequentemente ativada no câncer humano. [14, 19, 96] De forma prática, PI3K ativa AKT, que então ativa mTOR e esta última centraliza sinais de várias vias, como aquelas que regulam o fornecimento de nutrientes, fatores de crescimento, hormônios e estresse (por exemplo: hipóxia e danos ao DNA). [14]

Essa via é ativada por vários mecanismos na oncogênese, tanto por mutações pontuais quanto por amplificação. [19] Nas alterações genéticas incluem-se mutações ativadoras no gene PIK3CA (fosfoinositide-3-quinase), perda da proteína homóloga de fosfatase e tensina (PTEN) e altos níveis de expressão das isoformas de AKT, por exemplo. [96] A hiperativação da sinalização não é apenas comum em uma variedade de tumores, mas também intimamente relacionada à resistência a drogas (por exemplo, o mecanismo de resistência dos EGFRi). Assim, essa via tornou-se um alvo atraente para o desenvolvimento de drogas antitumorais direcionadas. [19]

A via em questão possui anormalidades em cânceres, como os de mama, pulmão e próstata, e cada um destes possui etapas da via que podem ser alvos de anticancerígenos possíveis. [14] Muitos inibidores de pequenas moléculas de PI3K, AKT e mTOR foram desenvolvidos nos últimos anos. No entanto, apenas vários inibidores de PI3K e mTOR foram aprovados para o tratamento do câncer. [19]

Idelalisib é o primeiro inibidor seletivo de PI3K aprovado com base em sua eficácia no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) recidivante ou refratária. Também é recomendado para o tratamento de pacientes com linfoma linfocítico que receberam pelo menos duas terapias sistêmicas anteriores ou pacientes com linfoma não-Hodgkin (LNH) folicular de células B recidivado. [19] Copanlisib é um inibidor pan-PI3K usado clinicamente para o tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular recidivado que receberam pelo menos duas terapias sistêmicas anteriores. [19] Duvelisib é um inibidor oral duplo de PI3K γ e PI3K δ aprovado para o tratamento de pacientes adultos com LLC, SLL e linfoma folicular recidivantes ou refratários após pelo menos duas terapias anteriores. [19] Mais recentemente foi iniciado o uso do alpelisib, um inibidor seletivo direcionado à α isoforma da classe I PI3K, indicado para o tratamento de mulheres e homens na pós-menopausa com câncer de mama hormonal positivo, HER-2 negativo, PIK3CA mutado, avançado ou metastático. [19]

1.3.6 Inibidores BCL-2

A família de proteínas do linfoma de células B 2 (BCL-2) consiste em mais de 20 tipos diferentes de proteínas que regulam a via intrínseca da apoptose, sendo fundamentais para o equilíbrio entre a sobrevivência e a morte celular. [97] Essa

grande família ainda pode ser subdividida em três: proteínas antiapoptóticas, proteínas pró apoptóticas e mediadores de morte celular, de acordo com suas estrutura e função. [19]

O BCL-2 foi constatado em um primeiro momento como parte de uma translocação cromossômica presente em pacientes com linfoma folicular e linfoma de grandes células B. Inicialmente, quando descoberto, acreditava-se que esse agia como um oncogene de condução de crescimento clássico. Porém, posteriormente, confirmou-se que o BCL-2 promove a sobrevivência de células malignas, num mecanismo de atenuação de apoptose. [97]

A interação entre a família de proteínas BCL-2 anti-apoptótica e pró-apoptótica regula a morte das células. A desregulação da via de apoptose é comum em tumores malignos, especialmente em neoplasias hematológicas. A compreensão aprofundada deste alvo promove o desenvolvimento e aplicação de inibidores de BCL-2 no tratamento do câncer. [19]

Um grande avanço no direcionamento de BCL-2 é o desenvolvimento de medicações como o venetoclax. Essa droga foi aprovada em combinação com agentes quimioterápicos convencionais; incluindo, por exemplo, a citarabina para o tratamento de LMA recém-diagnosticada em adultos com 75 anos de idade ou mais, ou que tenham comorbidades que impeçam o uso de indução intensiva quimioterapia. Como um inibidor específico de BCL-2, o venetoclax também está sob avaliação para o tratamento de muitas outras malignidades na clínica, incluindo tumores sólidos, e a maioria dos ensaios clínicos testou seu papel em terapias combinadas. [19,98]

O sucesso dos inibidores da família BCL-2 no tratamento de malignidades hematológicas abriu novos caminhos na terapia direcionada a pequenas moléculas, confirmando que as interações proteína-proteína também podem ser direcionadas de forma eficiente e específica. Apesar dos resultados favoráveis, os desafios para esses inibidores permanecem, incluindo a identificação de biomarcadores confiáveis de resposta e elucidação de mecanismos resistentes à inibição de BCL-2. [19]

1.3.7 Inibidores Epigenéticos

A epigenética é um ramo da genética que estuda as mudanças hereditárias da expressão gênica. É regulada por uma variedade de enzimas e proteínas que são frequentemente chamadas de “escritores”- os responsáveis pela codificação, “borrachas”- aqueles que fazem o papel de correção e “leitores” - aqueles que realizam o reconhecimento do código genético. [19]

A regulação epigenética anormal também está intimamente relacionada a várias doenças, incluindo tumores, doenças imunológicas e muitas doenças raras. [19] A metilação do DNA, as modificações de histonas, remodelação da cromatina e ácido ribonucleico (RNA) podem ser considerados marcadores epigenéticos potenciais de desenvolvimento e progressão do câncer. [99]

Por exemplo, as histonas deacetilases (HDACs) são umas das principais proteínas que estão envolvidas na regulação da conformação da cromatina. Através do processo de desacetilação da histona, ocorre a indução da repressão gênica levando ao câncer. Os inibidores de HDAC (HDACi) são um bom exemplo de medicação de alvo epigenético e têm como característica serem drogas potentes

que podem induzir a acetilação de histonas. Atualmente, as medicações HDACi são restritas ao uso em malignidades hematológicas. Entretanto, estudos já estão em andamento para pacientes com glioblastoma e câncer de mama triplo negativo. [100]

Outro exemplo de alvo em estudo é a metilação do DNA. A família das DNA metiltransferases (DNMT) catalisa a metilação de DNA e a mantém após replicação. No entanto, não houve uma resposta clínica boa aos inibidores de DNMT. [101]

1.3.8 Inibidores da via Hedgehog

A via de sinalização hedgehog (HH) tem um papel importante no desenvolvimento embrionário e na regeneração tecidual. A via HH pode ser dividida em vias canônicas e não canônicas e a sua ativação aberrante está intimamente relacionada à oncogênese e progressão de uma variedade de tumores, incluindo carcinomas sólidos e tumores hematológicos, bem como a autorrenovação de células-tronco cancerígenas. Dessa forma, portanto, a via Hedgehog emergiu como um alvo atraente para a terapia do câncer. [19,102]

Já existem disponíveis no mercado medicações inibidoras da via Hedgehog para tratamento oncológico clínico, como por exemplo o vismodegib e o sonidegib. Ambos são inibidores utilizados de forma oral e são usados para o tratamento de carcinoma basocelular localmente avançado, irresssecável ou metastático. [19,103]

1.3.9 Inibidores do Proteassoma

Proteassomas são grandes complexos enzimáticos expressos no núcleo e no citoplasma de todas as células eucarióticas e são responsáveis por mais de 80% da degradação de proteínas nas células humanas. Os proteassomas podem ser pensados como recicladores de proteínas no citoplasma da célula: as proteínas que não são mais necessárias ou que estão danificadas são trazidas para o proteassoma por uma enzima chamada ubiquitina, e depois depositadas no proteassoma, onde proteína é decomposta em peptídeos e aminoácidos. [14]

O sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) tem um papel importante na manutenção da homeostase das proteínas celulares e na regulação de vários processos biológicos, como sobrevivência celular, transdução de sinal, reparo de DNA e apresentação de antígenos. A maioria das proteínas mal dobradas, desmontadas ou danificadas que poderiam formar agregados potencialmente tóxicos são degradadas via UPS, na qual as proteínas são marcadas pela ubiquitina e depois reconhecidas e degradadas em pequenos peptídeos pelo complexo proteassoma. [14,19]

A disfunção do UPS está relacionada a várias doenças humanas, como câncer, doenças autoimunes e doenças genéticas, assim, muito trabalho tem sido realizado visando o UPS como uma estratégia potencial de tratamento.[19]

Bortezomib é o primeiro IP aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo (MM) recidivante ou refratário. As células de MM produzem paraproteínas em excesso e seu crescimento depende de vias de sinalização reguladas por proteassoma. A aplicação clínica do bortezomib melhora significativamente os resultados a longo prazo para pacientes com MM. Além disso, o bortezomib também foi aprovado para o tratamento da LMC. Atualmente, existem mais de 200 ensaios

clínicos relacionados ao bortezomib que se concentram em sua combinação com outros agentes, eficácia em outros cânceres e até mesmo outras aplicações não cancerígenas, como doença do enxerto versus hospedeiro. No entanto, o tratamento com bortezomibe tem várias limitações, incluindo resistência em pacientes com MM e LMC, recidiva em muitos pacientes que responderam inicialmente e indução de neuropatia periférica limitante de dose. [19]

1.3.10 Inibidores do PARP

Para manter a integridade genômica, as células tumorais têm múltiplos mecanismos para reparar lesões de DNA. As poli ADP-ribose polimerases (PARPs) são um grupo de enzimas de modificação pós-traducional multifuncionais que se envolvem em um conjunto diversificado de processos celulares, incluindo reparo de DNA, transcrição, mitose e regulação do ciclo celular. A instabilidade genômica é uma das características típicas das células tumorais e, por isso, o PARP é um alvo de estudo de medicações dirigidas. [19]

Medicamentos chamados inibidores de PARP bloqueiam a via de reparo do DNA restante, causando a morte da célula cancerosa. A apoptose (morte celular programada) é uma destruição organizada e sistemática de células anormais ou indesejadas, um processo fisiológico normal em cada uma de nossas células. [14]

Existem disponíveis e aprovados, os inibidores de PARP como olaparib, rucaparib, niraparib e talazoparib. Todos os inibidores de PARP têm a capacidade de inibir a atividade catalítica de PARPs. No entanto, esse mecanismo não pode explicar totalmente a atividade antitumoral dos inibidores de PARP. Eles também

podem prender PARP em um estado não eficaz na cromatina, e essa ligação ao complexo PARP-cromatina produzirá citotoxicidade mais eficaz. [19]

Atualmente, um grande número de ensaios clínicos relacionados ao olaparib, rucaparibe, niraparib ou talazoparib estão em andamento, em monoterapia ou em combinação, para identificar pacientes que responderam além da população de câncer de ovário ou de mama.[19]

1.4 Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAbs) podem ser definidos como moléculas sintéticas que possuem a capacidade de atuar como anticorpos substitutos. Entre a sua gama de ações, são capazes de restabelecer, aprimorar ou simular o ataque do sistema imunológico às células cancerígenas, através da ligação a antígenos específicos localizados nas células neoplásicas. [103]

Os anticorpos monoclonais podem ser classificados de acordo com a sua forma de produção em murino, quimérico, humanizado e humano. O primeiro mAb a ser descoberto e reproduzido foi o derivado dos roedores. Este tipo de mAb surge da colheita de linfócitos B do baço de um camundongo e são nominados com o sufixo -omab (blinatumomab, capromab). Esse tipo de anticorpo possui meia-vida curta e tem uso discreto em oncologia, pois pecam nas funções essenciais necessárias para destruição do tumor. [104,105]

Já os mAbs quiméricos utilizam uma reunião de porções murinas e humanas. Geralmente são formados por aproximadamente 65% humanos e 35% murinos. Esses subtipos de mAbs são identificados com nomes que terminam em -ximab

(rituximab, infliximab, cetuximab). Comparados com seus homólogos murinos, esses mAbs têm uma meia-vida maior, além de mostrarem imunogenicidade reduzida. Mesmo assim, ainda existe uma propensão considerável dos mAbs quiméricos para indução de anticorpos anti-droga. [104,105]

Existem também os mAbs humanizados, que são criados com uma porção murina ínfima e 95% de estrutura humana. Esses são os anticorpos reconhecidos através dos nomes que terminam com -zumab (trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab). Com o auxílio do avanço tecnológico desenvolvido nos últimos anos, mAbs totalmente humanos foram criados, utilizando animais carregando genes humanos de imunoglobulinas. Esses mAbs são menos antigênicos e mais tolerados em comparação com as outras classes. Esses são os anticorpos com nomes que terminam em -umab (panitumumab). [104,105]

A substituição de anticorpos derivados de animais por anticorpos humanizados ou totalmente humanos preveniu a imunogenicidade. Também com o desenvolvimento de novas medicações, a potência foi melhorada. A seleção cuidadosa de alvos e de anticorpos melhorou a seletividade e a eficiência da internalização. [104,105]

Outras classificações também são possíveis, como por exemplo a divisão de acordo com a forma de administração, os não conjugados, conjugados e bioespecíficos. Os mAbs não conjugados ou mAbs “nus” são aqueles anticorpos que funcionam por si mesmos. Estes são os mais utilizados no tratamento do câncer. Na maioria dos casos, essas moléculas se ligam a antígenos em células cancerosas. O mAb atrai células imunes e ajuda a melhorar o reconhecimento de células cancerosas pelo sistema imunológico, levando a aumento da apoptose.

Outro mecanismo é o direcionamento de pontos de verificação do sistema, enquanto outros mAbs não conjugados bloqueiam antígenos em cânceres que os ajudam a se expandir e proliferar. [103]

Quando um mAb é combinado com um agente quimioterápico ou com uma partícula radioativa é referido como um anticorpo monoclonal conjugado. O mAb serve como um mecanismo de entrega para a quimioterapia ou partícula radioativa, circulando pelo corpo do paciente até encontrar o antígeno alvo pretendido. Este método ajuda a minimizar danos às células normais pelos agentes quimioterápicos ou partículas radioativas ligadas ao mAb. [103]

Anticorpos monoclonais (mAbs) são normalmente desenvolvidos para alvos localizados fora do citoplasma (pois são relativamente grandes demais para entrar nas células). Essas moléculas visam especificamente proteínas extracelulares e inibem o crescimento tumoral, interrompendo as interações entre receptores e ligantes. Os anticorpos podem mediar suas ações por meio de mecanismo direto ou indireto após a ligação às células cancerígenas. [38] A maioria dos anticorpos monoclonais por si só tem pouca atividade antitumoral, à exceção dos anticorpos direcionados ao HER-2, EGFR e cluster of differentiation 20 (CD20), principalmente. Sua especificidade para o antígeno alvo os torna agentes terapêuticos contra úteis no tratamento do câncer. [105]

Os primeiros mAbs aprovados foram direcionados contra alvos expressos em tumores sólidos selecionados, como antagonistas de EGFR e HER-2. As imunoglobulinas exercem ação anticancerígena por meio de vários mecanismos: ligando-se a ligantes ou receptores, interrompendo o processo de oncogênese; transportando moléculas letais como radioisótopos ou toxinas para a célula alvo e

desencadeando a resposta imune para atacar as células cancerosas e combater a doença. [106]

O mecanismo direto normalmente se refere à ligação de mAbs a um antígeno, receptor celular ou proteína ligada à membrana para exercer seus efeitos diretamente nos alvos específicos para induzir a morte celular. Por outro lado, o mecanismo indireto refere-se à resposta subsequente do mecanismo de defesa do corpo, como recrutamento de células efectoras ou fagocitose após estimulação através da ligação de mAbs a antígenos específicos de células cancerígenas. Este último efeito geralmente é o utilizado pelas imunoterapias, enquanto o primeiro é característico das terapias alvo. [38]

No entanto, os mAbs também podem atuar através de uma combinação de mecanismos para obter efeitos antitumorais. A união anticorpo-droga é considerada uma terapia potente para o tratamento do câncer, pois são altamente seletivos e permitem a entrega específica de agentes citotóxicos ao alvo da célula cancerosa pretendida. [38]

1.4.1 Anticorpos anti HER-2

O primeiro anticorpo monoclonal de verdadeiro sucesso no tratamento de tumores sólidos foi o trastuzumab. Este mAb foi iniciado pelo receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano humanizado - HER-2. As descobertas realizadas através dessa droga também levaram ao início da descoberta de medicamentos visando biomarcadores exclusivos do paciente. [103]

A superexpressão do receptor tirosina quinase HER-2 em cânceres de mama e ovário vem associada a doenças mais agressivas. Ademais, sabe-se que a superexpressão de HER-2 induz resistência ao fator de necrose tumoral. Através dessas informações, foi realizada a síntese de um anticorpo recombinante, inexistente na natureza, com quase 95% de sequência humana, reduzindo as preocupações relacionadas à imunogenicidade. O anticorpo humanizado tem três mecanismos de ação dependentes de HER-2, regulado positivamente: inibição do crescimento, citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo e indução de sensibilidade ao TNF. [107]

O trastuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado, liga-se ao domínio extracelular do receptor HER-2 e assim impede a ativação de sua tirosina quinase intracelular. Existem mais mecanismos possíveis pelos quais o trastuzumab pode diminuir a sinalização da via, entre eles o, aumento da destruição endocitótica do receptor, inibição da liberação do domínio extracelular e ativação do sistema imunológico. [108]

As terapias direcionadas ao HER-2 melhoraram drasticamente a sobrevida de pacientes com câncer de mama HER-2 positivo no cenário adjuvante/neoadjuvante e na doença metastática. Também há benefícios inequívocos no tratamento do câncer gástrico metastático com a mesma mutação do HER. [109]

Atualmente existem vários medicamentos direcionados ao HER-2 aprovados para o tratamento do câncer de mama e estudos sugerem o bloqueio duplo com trastuzumab e pertuzumab, ambos anticorpos monoclonais humanizados anti

HER-2 , em combinação com quimioterapia como tratamento de primeira linha para doença metastática.[109,110]

O conjugado anticorpo-droga trastuzumab emtansina (T-DM1) e o TKI HER-2 lapatinib estão atualmente aprovados para outras linhas de tratamento. [110]

Trastuzumab em combinação com quimioterapia é o tratamento padrão de primeira linha para câncer gástrico metastático HER-2 positivo. [110] Mesmo que menos comum, a superexpressão e/ou mutações de HER-2 também são observadas em outros tumores que não câncer de mama e gástrico, como câncer de pulmão de células não pequenas, câncer colorretal e trato biliar. [109,110]

Apesar da presença de alterações genéticas ou de expressão do HER-2 nesses tumores sólidos, não há terapias direcionadas a HER-2 aprovadas para esses pacientes. A superexpressão/mutação de HER-2 está associada a mau prognóstico em adenocarcinomas de pulmão não pequenas células, mas sua utilidade prognóstica no câncer colorretal permanece incerta. [109]

1.4.2 Anticorpos anti CD20

O agrupamento humano de diferenciação 20 (CD20) é uma proteína de membrana integral expressa durante o desenvolvimento de linfócitos B. Sua função celular é pouco compreendida e está envolvida na sinalização intracelular de cálcio associada ao receptor de células B. O CD20 é um marcador específico de células B e um alvo terapêutico validado clinicamente para malignidades de células B e condições auto-imunes. É expresso em células B malignas circulantes e, por isso, acaba sendo também amplamente estudado em oncologia. [111, 112]

Embora o CD20 seja o membro da família mais bem estudado, mesmo seu estado oligomérico é pouco compreendido: as evidências disponíveis sugerem que ele se associa em homo-oligômeros e complexos com outras proteínas. Além disso, a função do CD20 continua sendo uma área de debate ativo. Os primeiros trabalhos sugeriram que o CD20 funciona como um canal iônico porque a superexpressão e o inexpressão do CD20 podem aumentar ou diminuir a condutância do Cálcio nas células B, respectivamente. [112]

O rituximab é um anticorpo monoclonal anti CD20 quimérico humano/murino com eficácia estabelecida e um perfil de segurança favorável e bem definido em pacientes com várias neoplasias de linhagem hematológica que expressam CD20, como linfoma folicular, linfoma difuso de grandes células B, leucemia linfocítica crônica e linfoma de células do manto. [113]

O rituximab é recomendado para o tratamento de linfomas não Hodgkin e certas doenças autoimunes e foi a primeira imunoterapia contra o câncer aprovada. Apesar do amplo uso do rituximab, sua imunogenicidade e polimorfismos do paciente estimularam o desenvolvimento de mAbs de segunda geração que substituíram os domínios murinos por domínios humanizados ou de ligação ao antígeno humano, como o mAb tipo II, obinutuzumab, e o tipo I mAb, ofatumumab, respectivamente, que são aprovados para o tratamento da LLC. [111]

1.4.3 Anticorpos Anti EGFR

A superexpressão de EGFR promove a amplificação de genes, proliferação celular aberrante e é um dos mecanismos identificados em malignidades humanas

que desencadearam um esforço maciço no desenvolvimento de terapias direcionadas para propriedades anticancerígenas.[114]

Devido à complexidade da rede de sinalização que envolve o EGFR, descobriu-se que, além do uso de medicações inibidoras de tirosina quinase relacionadas a esse receptor, é possível aplicar como estratégia a utilização dos anticorpos monoclonais direcionados para o EGFR. [115]

Muitas estratégias para bloquear as vias de sinalização do EGFR foram desenvolvidas contra o domínio intracelular do receptor, que são os já citados anteriormente, como os inibidores de tirosina quinase EGFR. Outra possibilidade de bloquear o EGFR é a ligação do seu domínio extracelular com mAbs. [116, 117]

Acredita-se que os efeitos antitumorais dos anticorpos direcionados ao EGFR se devam à capacidade de indução citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Esse é descrito como um mecanismo para induzir um grau variável de destruição imediata do tumor que leva à apresentação de antígenos e à indução de respostas de células T dirigidas ao tumor. [115]

Disponíveis atualmente no mercado, cetuximab e panitumumab são anticorpos monoclonais direcionados ao EGFR que estão sendo atualmente usados, por exemplo, para o tratamento sistêmico de pacientes com câncer colorretal metastático isoladamente ou em combinação com quimioterapia. [116, 118]

Cetuximab é um anticorpo imunoglobulina (IgG) tipo 1 monoclonal quimérico (humano/murino) produzido em uma linhagem celular de mamífero usando técnicas de DNA recombinante, direcionadas contra EGFR, ligando-se de forma competitiva ao domínio extracelular III desse receptor. [117,119,120] É um anticorpo que possui

maior afinidade pelo EGFR do que os ligantes endógenos, tornando o cetuximab mais eficaz na ligação ao alvo. [114]

Essa droga possui a capacidade de impedir que o receptor adote a conformação ativa e dessa forma impede as demais ligações do receptor. Seu mecanismo de ação é, resumidamente, impedir a ligação e a exposição adequada do domínio de dimerização de EGFR, além de bloquear a fosforilação da molécula EGFR. Dessa forma, acaba por bloquear o ciclo celular e reduzir a proliferação celular, o que já é descrito em diversos tipos de neoplasias. [119]

Esse anticorpo também pode induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpos in vivo, recrutando células imunes. Regulação negativa sobre fatores angiogênicos faz com que o cetuximabe venha sendo empregado de forma a diminuir metástases de células cancerígenas. [119]

Cetuximab mostra-se eficaz em monoterapia ou em combinação com irinotecano em pacientes com câncer colorretal metastático, câncer de cabeça e pescoço e pulmão não pequenas células. [117,120,121]

O panitumumab é um anticorpo monoclonal IgG 2 totalmente humano contra o domínio III do EGFR. De maneira semelhante ao cetuximab, o panitumumab bloqueia a ligação do ligante pelo EGFR. Porém, difere do cetuximab no aspecto de sua composição totalmente humana. [119,120,122]

Possui peso molecular capaz de se ligar especificamente ao domínio extracelular de EGFR, inibindo competitivamente a ligação de outros ligantes e, conseqüentemente, impedindo a ativação da cascata de sinalização. Logo, acaba

por inibir o crescimento celular, induzir apoptose, diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias e de fator de crescimento vascular. [122]

Pela característica de ser um anticorpo totalmente humano, essa droga tem menos probabilidade de induzir reações em comparação com um anticorpo quimérico (parte murino). Como um anticorpo IgG2, no entanto, o panitumumab não tem a capacidade de induzir a ativação do sistema imunológico. [120]

Em função de possuírem indicações semelhantes, esses dois anticorpos são opções concorrentes. Estudos realizaram comparações de ensaios que demonstram eficácia semelhante entre as duas drogas. [122] Análises demonstram que o benefício de tais agentes biológicos é restrito a pacientes cujos tumores contém o gene RAS selvagem. [118,123]

Os anticorpos monoclonais anti EGFR tornaram-se uma solução importante no que concerne o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático. Os anticorpos monoclonais contra esse receptor atuais enfrentam uma série de problemas, incluindo resistência e resposta limitada. As mutações RAS e BRAF servem como critérios de exclusão para o tratamento com mAbs anti EGFR. Em função disso, mAbs de segunda geração estão em desenvolvimento para superar os mecanismos de resistência existentes e limitar os efeitos colaterais comuns. [123]

1.4.4 Anticorpos antiangiogênicos

As neoplasias possuem a capacidade própria de produzir sinais estimulando a angiogênese (crescimento de vasos sanguíneos a partir dos pré-existentes) e

também podem induzir células normais a liberar fatores estimuladores da angiogênese. [117]

As células cancerosas diferem fundamentalmente das células normais, pois possuem capacidades marcantes que permitem o crescimento do tumor e progressão. Devido às suas altas demandas metabólicas, o crescimento sólido dos tumores depende da vascularização para o fornecimento de nutrientes e oxigênio e eliminação de resíduos metabólicos. A vascularização pode ser promovida pela angiogênese, ou seja, a geração de novos vasos sanguíneos por brotamento de vasos sanguíneos existentes. Na fisiologia normal, a angiogênese desempenha um papel vital na geração de nova vasculatura durante a embriogênese, mas é principalmente quiescente no corpo adulto, com ativação transitória durante a cicatrização de feridas e o no ciclo do sistema reprodutor feminino. Enquanto a angiogênese é rigidamente controlada por uma interação intrincada de fatores pró e antiangiogênicos, pode ser ativado pelo crescimento de sólidos tumores; este chamado “interruptor de angiogênese” é reconhecido como uma marca registrada de tumores sólidos. [125]

O tumor secreta fatores que promovem respectivamente permeabilidade e crescimento do endotélio tumoral. O resultado é um novo habitat com oxigênio e nutrientes para o crescimento de células tumorais que invadem as proximidades do tecido e podem gerar metástases. Portanto, bloquear essa via complexa representa uma importante forma de privar a massa tumoral de nutrientes necessários ao seu crescimento, causando sua morte. As abordagens para bloquear o VEGF incluem mAbs e os VEGFR TKIs, já citados anteriormente. [117]

A primeira terapia antiangiogênica disponível foi o bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a isoformas solúveis de VEGF-A circulantes. Ao realizar essa ligação, o anticorpo previne a interação do VEGF-A com o VEGFR e, assim, inibe a ativação das vias de sinalização do VEGF que promovem a neovascularização. [125]

Após registro inicial para o tratamento do câncer colorretal metastático, o bevacizumab foi aprovado para o tratamento de primeira linha de CPNPC, câncer de mama metastático e câncer renal metastático. [117]

Um importante papel do VEGF na progressão do câncer foi apoiado pela associação de níveis elevados de expressão intratumoral de VEGF com pior prognóstico ou doença mais agressiva em vários tipos de tumores sólidos, incluindo câncer colorretal metastático, câncer de pulmão não pequenas células, câncer de mama metastático, glioblastoma multiforme e câncer de ovário. Além disso, o carcinoma de células renais é especificamente reconhecido como um câncer altamente vascular, com desregulação do fator induzível por hipóxia (HIF) resultando em níveis particularmente altos de expressão de VEGF. [125]

Como uma das primeiras terapias direcionadas ao microambiente tumoral, a adição de bevacizumab à quimioterapia padrão forneceu uma opção terapêutica nova e eficaz em uma variedade de cânceres avançados com mau prognóstico, que tiveram apenas pequenas melhorias no tratamento opções antes do advento das terapias direcionadas. Embora mais de uma dúzia de outras terapias antiangiogênicas - principalmente inibidores de multiquinase de pequenas moléculas visando o VEGF e/ou outras vias de sinalização pró-angiogênicas ou oncogênicas - tenham sido aprovadas nesse meio tempo, o bevacizumab continua sendo o mais

amplamente utilizado inibidor de angiogênese usado e mais completamente caracterizado.[125]

1.5 Vacinas específicas para câncer

O sucesso das estratégias profiláticas contra patógenos como os vírus da poliomielite e da varíola e até mesmo daqueles cânceres causados por vírus, como o vírus da hepatite B, intimamente relacionado ao hepatocarcinoma, e o vírus do papiloma humano (HPV), que causa o câncer do colo do útero, sugere potenciais novas perspectivas para o desenvolvimento de vacinas preventivas contra o câncer. [106]

Para uma melhor compreensão dos benefícios potenciais esperados da terapia gênica por meio dessa categoria de agentes, devemos ter em mente que o objetivo de qualquer vacina terapêutica contra o câncer é aumentar a resposta imune do próprio organismo.[106] Esse tipo de vacina tem como alvo a resposta antitumoral imunomediada, que é dividida em dois tipos principais: específica do paciente e não específica do paciente. [38] Além disso, é necessária a entrega eficiente de vacinas por meio de nanocarreadores ou moléculas adjuvantes específicas ou ligantes que favoreçam uma interação efetiva com o microambiente tumoral e, portanto, a liberação de agentes terapêuticos ou citotóxicos para alvos celulares específicos. [106]

As vacinas específicas do paciente são geradas a partir das células tumorais do paciente, enquanto as vacinas inespecíficas do paciente são geradas pela

indução de uma resposta imunológica generalizada que pode ter um efeito antitumoral em uma minoria de pacientes. [38]

As vacinas terapêuticas contra o câncer têm como alvo antígenos associados a tumores específicos por meio da estimulação de células T, com o intuito de induzir uma resposta imune antitumoral. [38]

As proteínas comuns visadas por vacinas terapêuticas contra o câncer incluem oncoproteínas (RAS, HER-2), antígenos oncofetais (antígeno carcinoembrionário), proteínas virais (HPV), vírus da hepatite C (HCV), antígenos de linhagem de tecidos e células-tronco. [38]

1.6 Toxicidade cutânea associada à terapia alvo

Medicamentos como as terapias alvo, diferentemente de agentes quimioterápicos tradicionais, interferem diretamente com proteínas bioquímicas ou componentes de vias que são superexpressos ou superativados em células neoplásicas. No entanto, tais alvos moleculares são também presentes em células não neoplásicas, visto que essas vias oncogênicas também se fazem presentes nos processos de regulação da homeostase. Por exemplo, vias de proliferação celular são ativadas em tecidos com alta taxa de turnover, o que inclui a pele e anexos cutâneos. Em função disso, efeitos cutâneos adversos relacionados a terapias molecularmente direcionadas são descritos em bastante quantidade na literatura. [126]

Artigos relatam alta incidência de efeitos adversos em pele e mucosas, chegando a atingir mais 80% dos pacientes durante a terapia alvo. Ademais, podem

ser também citados outros efeitos adversos, como reações gastrointestinais, hipertensão, coagulação distúrbios e cardiotoxicidade. [22]

Vários estudos mostraram que a terapia direcionada pode melhorar a sobrevida global, a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta de pacientes com câncer e que as reações adversas podem impossibilitar a continuidade do tratamento (aproximadamente 32% dos pacientes necessitam de descontinuação do tratamento, o que interfere em um prognóstico pior, devido a maior chance de recorrência ou progressão da neoplasia em função da pausa das medicações). [22]

Acrescido a isso, vêm sendo descrita uma associação positiva entre a toxicidade induzida pelas terapias alvo e sobrevida dos pacientes ou tempo para progressão de doença.[127, 128] A gravidade dos efeitos adversos causados parece relacionar-se da seguinte forma com a eficácia de tratamento: quanto mais reações, melhor a resposta à terapia oncológica.

Um desafio associado à toxicidade é a diferenciação, dentre os efeitos colaterais, daqueles que podem se correlacionar com a eficácia relativa ao tratamento oncológico. Dessa forma, os relacionados a uma melhor resposta à terapia antineoplásica exigiriam um gerenciamento da toxicidade ao invés da redução da dose, enquanto aqueles que não possuem associação, poderiam ser manejados de maneira ideal pela redução da dose, embora cuidados de suporte/suplementares para melhorar as toxicidades devam sempre ser considerados. [129]

Além disso, as reações interferem muito na qualidade de vida dos pacientes, mesmo que em comparação com a quimioterapia convencional ainda tenham menor toxicidade e melhor tolerância. [126,130] Mesmo assim, o comprometimento parece

ser mais grave nas toxicidades cutâneas relacionadas à terapia alvo. [18]É importante salientar que essas medicações são utilizadas geralmente por longos períodos, o que pode contribuir para a alta incidência de reações adversas durante o tratamento. [130]

. As reações adversas, inclusive as cutâneas, podem ser classificadas de acordo com algumas escalas. Entre elas, o mais utilizado é o sistema do National Cancer Institute CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events versão 5.0 [<http://www.cancer.gov>].) [131] que classifica a gravidade da reação de acordo com algumas variantes. Manifestação física, impacto psicossocial, efeito nas atividades de vida diária (AVD), necessidade de antibioticoterapia intravenosa, e a mensuração do Cálculo da Área de Superfície Corporal atingida (BSA) - são variáveis implicadas na caracterização da gravidade. [132] Em sua última atualização, o CTCAE 5.0 foi descrito da seguinte forma:

Grau 1: lesões assintomáticas ou sintomas leves que requerem observação somente, sem qualquer tratamento específico.

Grau 2: Toxicidade moderada que requer tratamento local.

Grau 3: Toxicidade grave, quando o paciente necessita de internação hospitalar.

Grau 4: Necessidade de tratamento de urgência, por toxicidade ameaçadora à vida.

Grau 5: Morte por efeito adverso.

Quando a reação em questão for de acometimento cutâneo, existem diferenciações específicas de acordo com a quantidade de área do corpo acometida. Por exemplo, grau 1, seria até 10%, grau 2, de 10 a 30 e grau 3 acima de 30%. [131]

Além da questão da gravidade, é importante salientar que as reações adversas cutâneas são aquelas que tornam o problema perceptível a outras pessoas e, por isso, o componente psicológico e emocional é significativamente afetado. O fato de as reações estarem presentes, e mesmo expostas, reafirma o diagnóstico de câncer no cotidiano dos pacientes.[18]

Em se tratando das reações adversas medicamentosas cutâneas, 60% dos pacientes tiveram o efeito adverso dentro de um mês após o tratamento. Entre elas, as erupções acneiformes apareceram nas primeiras duas semanas de tratamento, 46,5% dos pacientes apresentaram pele seca no primeiro mês e a paroníquia foi mais comum após dois meses de tratamento. [130]

As reações adversas cutâneas mais comuns associadas às terapias direcionadas são descritas a seguir.

1.6.1 Erupção acneiforme

Este tipo de reação está caracterizada pela presença de pápulas foliculares eritematosas que evoluem para pústulas e podem coalescer formando placas. A erupção pode ser monomórfica ou multiforme e afeta principalmente áreas seborreicas, como a face, o couro cabeludo e a parte superior do tórax. Existe uma tendência de poupar extremidades. Na literatura, geralmente é descrita como erupção acneiforme, mas, mesmo que seja semelhante, diferentemente da acne vulgar, não são encontrados comedões ou cistos purulentos. [48,133-135]

Existe a possibilidade de infecção secundária, mais comumente por *Staphylococcus aureus*. [18,136] Coceira e dor são sintomas comuns [137] pode

também ocorrer sangramento espontâneo das lesões. As crises podem ser induzidas pela medicação após cada administração realizada. [138,139]

Artigos sugerem que o aparecimento das lesões de pele acontece entre duas e quatro semanas após início do uso da medicação. [18,136] Eritema e edema geralmente aparecem primeiro, acompanhados de distúrbios sensoriais. Logo após, entre a segunda e a quarta semana, ocorrem foliculite e/ou lesões pustulosas com prurido. O desaparecimento completo é observado aproximadamente um a dois meses após a suspensão da droga. [48,133-135]

A existência da erupção cutânea depende principalmente do tipo e da dose do medicamento utilizado. A erupção acneiforme se desenvolve na maioria dos pacientes tratados com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico e de vias inibidoras de quinase. A literatura sugere que os anticorpos monoclonais causam reações com mais frequência [48,140] e também teriam uma probabilidade maior de ocasionar lesões mais graves e difusas [141] do que inibidores de tirosina quinase, por exemplo. [48]

Essa reação afeta em torno de 60 a 80% dos pacientes em uso de cetuximab e 25 a 85% daqueles em terapia com EGFRi, sendo o tipo de reação adversa mais relatada em pacientes em uso dessa classe de medicação. Alguns estudos demonstram que até 90% de pacientes desenvolvem toxicidade cutânea em uso de cetuximabe e panitumumabe. [18,136, 142,143] A toxicidade relatada possui sua incidência e gravidade em uma relação proporcional à dose da medicação. Mais comumente apresenta-se como uma reação leve à moderada, sendo que os graus 3 e 4 da erupção atingem no máximo 10-20% dos pacientes. [18,136]

Como anteriormente descrito, existe um papel de atuação do EGFR que regula a angiogênese, o crescimento epidérmico e inibição de apoptose de queratinócitos, sem esquecer dos anexos cutâneos, como as glândulas sudoríparas, as sebáceas e os folículos pilosos. [48]

A inibição da atividade do EGFR tem um comprometimento notável na homeostase epidérmica, resultando no afinamento pronunciado da epiderme, incluindo o estrato córneo, e na redução da função protetora da pele (devido ao aumento da permeabilidade, aumentando o risco de infecções bacterianas). A liberação de citocinas e a ativação de células envolvidas no processo inflamatório são responsáveis pela suscetibilidade à toxicidade cutânea quando se utiliza um bloqueador de EGFR. [48, 133] O mecanismo exato que ocasiona a toxicidade cutânea durante o tratamento com EGFRi não é completamente conhecido, mas se relaciona às modificações genéticas dos sinais associados à sua ativação, particularmente, à via RAS/RAF/MEK/ERK (reguladora do ciclo celular, incluindo proliferação e diferenciação de células epidérmicas). [133]

Alguns biomarcadores e polimorfismos genéticos estão sendo estudados como possíveis marcadores de risco para o desenvolvimento de erupção acneiforme, principalmente durante o uso de EGFRi. [144]

Resultados de ensaios evidenciaram uma redução em até cinco vezes da incidência de reações com grau superior a 2 em pacientes em uso de panitumumab que receberam tratamento profilático de seis semanas com o antibiótico oral (doxiciclina), corticosteróides tópicos, filtro solar e hidratantes. A profilaxia com dapsona em gel tópica também parece ser um tratamento promissor. A prescrição de antibióticos no início de EGFRis ou MEKis deve ser recomendada, e autores

também sugerem a realização de cultura bacteriana sendo realizada quando há suspeita de infecção secundária. [18]

Com base na maior frequência de erupções cutâneas em pacientes tratados com inibidores de EGFR e apresentação consistente nas primeiras 2 a 4 semanas de terapia, o manejo profilático é recomendado. Hidrocortisona 1% combinada com hidratante, protetor solar e doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia é recomendada nas primeiras 6 semanas, com base em dados randomizados. Outro estudo descobriu que a minociclina profilática 100 mg por dia é um agente eficaz na redução do número de lesões durante as primeiras 8 semanas. A doxiciclina parece ter um perfil de segurança mais favorável, especialmente em pacientes com disfunção renal. Enquanto isso, a minociclina é menos fotossensibilizante e, portanto, preferível em locais geográficos ou sazonais com alto índice de UV. [145]

O uso reativo de corticosteroides tópicos de média a alta potência é recomendado com base em estudos que mostram a liberação *in vitro* de quimiocinas inflamatórias após terapia com inibidores de EGFR. A vitamina K3 (menadiona) está sendo investigada, mas os relatos publicados sobre a vitamina K1 são baseados em estudos sem grupos de controle. Da mesma forma, estudos que investigaram a isotretinoína para o tratamento de erupções cutâneas induzidas por inibidores de EGFR não incluíram grupos controle, mas relatos consistentes de isotretinoína em doses inferiores às usadas para acne suportam a recomendação de seu uso quando outras medidas falharam.[145]

1.6.2 Xerose

Muitas terapias antineoplásicas possuem, como efeito adverso, a xerose e o prurido, mas não necessariamente esse sinal ou sintoma são relacionados à droga, visto que indivíduos idosos possuem uma maior predisposição para o ressecamento da pele, de forma natural, em função da idade. [146]

No entanto, existem dados na literatura que corroboram que pacientes em uso de terapia alvo estão mais sujeitos ao desenvolvimento de xerose. Valentine *et al.* demonstraram que aproximadamente 18% dos pacientes em uso desse tipo de tratamento oncológico desenvolveram xerose durante o tratamento e que as graduações de ressecamento eram maiores nesses pacientes. [147]

A fisiopatogenia envolvida no desenvolvimento da xerose parece estar associada ao papel das terapias alvo, em especial os inibidores do EGFR, na diferenciação da epiderme e da homeostase. Sabe-se que o uso desses medicamentos resulta em aumento da inflamação, apoptose de queratinócitos, sensibilidade à radiação ultravioleta e diferenciação alterada, o que facilitaria o ressecamento cutâneo. [147]

É importante também salientar a capacidade do EGFR de interferir na produção de sebo na pele, o que também pode contribuir para a desregulação da emoliência cutânea em pacientes em uso dessas medicações. [148]

O ressecamento da pele parece ter um comportamento progressivo, progredindo em direção às extremidades e piorando ao longo do tratamento, tendo seu pico em torno de um a três meses depois do início da medicação. Existe um aumento da fragilidade cutânea, o que pode levar ao prurido, à formação de fissuras e dor no local e a contusões mais frequentes, facilitando, dessa forma, infecções

secundárias, como *Staphylococcus aureus* ou, de forma menos comum, herpes simples vírus.[146]

Essa condição pode evoluir para eczema asteatótico crônico, com eritema e piora do prurido que pode ocorrer nas pontas dos dedos, palmas das mãos e plantas dos pés, associado também a fissuras dolorosas. Além disso, alguns pacientes experimentam ressecamento de mucosa vaginal. [136] Lesões secundárias ao prurido também podem aparecer, como escoriações, líquen simples crônico e prurigo nodular.[148]

Artigos examinaram a incidência da xerose em diversas classes de drogas e chegaram à conclusão que inibidores do EGFR, do VEGFR, do MEK e mTOR foram associadas a maiores taxas de xerose. [147] Outros autores relatam que a xerose cutânea está presente em até 35% dos pacientes que recebem terapia com EGFRi [136,146] e é mais frequente naqueles em uso de gefitinib e cetuximab. [135] Já *Valentine et al.* concordam que os EGFRis ocasionaram as maiores taxas de xerose, em especial o panitumumab, com incidência total de 47% de xerose de todos os graus. [147] Salzmann sugere que quando em terapias de longo prazo, a incidência pode chegar a 100% para xerose e prurido, em pacientes tratados com EGFRi durante um semestre pelo menos. [148]

Os pacientes são orientados a evitar práticas que possam contribuir para redução da hidratação da pele, como uso de sabonetes em quantidade aumentada, banhos muito longos e/ou muito quentes. É importante também evitar o uso na pele de produtos contendo fragrâncias, álcool ou pH elevado. [146,147]

É importante o uso precoce de emolientes mais potentes em hidratação, em uma tentativa de prevenir o desenvolvimento da reação.[146] Além disso, é

imprescindível o cuidado com a exposição à radiação ultravioleta. A exposição solar deve ser evitada e, quando imprescindível, orienta-se o uso de protetor solar. [148]

No caso de prurido que não se resolva com as medidas acima, sugere-se o uso de anti histamínicos orais. No caso de inflamação cutânea secundária ao ato de coçar, pode ser utilizado corticosteróide tópico.[148] Mais de um autor sugere o uso de aprepitant - antiemético inibidor do receptor da neurocinina - para o controle de prurido grave nos pacientes em uso dessas classes de medicamentos citadas. [146,148,149]

1.6.3 Prurido

A sensação de coceira induzida pelo uso da medicação é um sintoma causado ou desencadeado que também vem sendo observado em pacientes em uso dos agentes direcionados em questão, com um risco aumentado em pacientes com essas terapias. É classificado como prurido crônico no caso de haver duração igual ou superior a seis semanas. [150] A intensidade do prurido é geralmente avaliada por escalas como a escala visual ou a escala numérica.[151]

Dentre essas drogas, podemos citar os medicamentos que possuem como alvo o EGFR, VEGFR, mTOR, BRAF, c-MET, c-MEK e TKIs, bem como anticorpos monoclonais selecionados, como rituximab e tositumomab. [150]

Dados da literatura mostram que a incidência de prurido de maior de grau variou com uma incidência menor naqueles pacientes tratados com o vandetanibe e a maior em pacientes tratados com EGFRis (gefitinib, cetuximab, panitumumab e erlotinib). [152]

Um artigo demonstrou que o prurido de alto grau teve maior risco de surgimento quando em uso do gefitinib, panitumumab e ipilimumab. Enquanto riscos menores foram observados com uso do sorafenib, everolimus e sunitinib. [153] Outra referência mostra que o prurido de todos os graus foi mais comum no grupo de pacientes que receberam imunoterapias, como inibidores de PD-1 (nivolumab e pembrolizumab). [77]

A história do paciente deve sempre incluir todos os medicamentos atuais e recentes administrados, além da correlação entre o tempo de administração do medicamento anticancerígeno e de início do prurido. É importante que a equipe médica não subestime o prurido grave, pois pode levar a um sofrimento psicológico debilitante. O prurido pode muitas vezes estar associado a outros tipos de manifestações cutâneas (eritema, erupção de pápulas e pústulas, erupção acneiforme) e pode ser acompanhado por distúrbios psicológicos, além de afastamento da vida social e laboral. A sensação de prurido está sujeita a variações intra e interindividuais relacionadas a diversos fatores como cansaço, ansiedade e estresse. [150]

Na literatura, não há estudos clínicos desenhados para estudar a terapia mais propensa para o prurido induzido por EGFRi como desfecho primário específico. Claramente, a maioria dos dados da literatura se originam de séries de casos, bem como relatos de casos sobre várias abordagens de agentes para alívio do prurido. Uma minoria de dados deriva de estudos prospectivos. O aparecimento de prurido está frequentemente associado a exantema papulopustuloso (acneiforme) ou a outros tipos de alterações cutâneas; por esse motivo, é obrigatório ressaltar que o tratamento da erupção concomitante pode diminuir os sintomas pruriginosos. [150]

1.6.4 Síndrome mão pé

A eritrodisestesia palmoplantar, anteriormente chamada de eritema acral e também conhecida como “síndrome mão pé” e reação de Burgdorf, é uma toxicidade relativamente comum relacionada a algumas terapias alvo amplamente utilizadas no tratamento do câncer. Não é uma reação exclusiva dessas classes de medicações, pois já era bastante conhecida em função de também estar associada a quimioterápicos clássicos, como a capecitabina, doxorrubicina e 5-fluoracil. [127,136]

Apresenta-se clinicamente como eritema em região plantar e palmar junto à presença de edema e de alterações de sensibilidade. Inicialmente ocorre sensação de parestesias, com progressão para dor dentro de alguns dias, em diferentes escalas. [127,154] Ao exame físico, é possível também observar descamação e formação de vesículas ou até mesmo bolhas. [148] Geralmente as áreas afetadas estão relacionadas a áreas de atrito ou apoio, tanto no uso de calçado como pelo uso das mãos em diferentes tarefas. [136]

Os eventos adversos relacionados aos quimioterápicos podem ser também denominados síndrome mão-pé clássica ou tipo 1. Nesse caso, parece afetar as palmas das mãos com mais frequência. Também pode acometer a porção dorsal das mãos e dos pés.[148,154]

A reação síndrome mão-pé, que também pode ser classificada como tipo 2, é aquela induzida pelas terapias alvo, em especial inibidores de multiquinase. Parecem afetar mais as plantas do que as palmas. Estudos sugerem que essa

reação, além do já anteriormente descrito, pode ocasionar hiperqueratose focal sobrejacente a uma base eritematosa distribuída por áreas de flexão e pressão, incluindo pontas dos dedos, calcanhares e sobre as articulações. [148,154]

Muller classificou as gravidades de acordo com essa toxicidade, com a seguinte divisão:

Grau 1: alterações mínimas na pele ou dermatite (por exemplo, eritema, edema ou hiperqueratose) e ausência de dor.

Grau 2: alterações na pele (por exemplo, descamação, bolhas, sangramento, edema ou hiperqueratose) e presença de dor. Limitação de atividades da vida diária

Grau 3: alterações cutâneas graves (por exemplo, descamação, bolhas, sangramento, edema ou hiperqueratose), também com a presença de dor e limitação de atividades de autocuidado. [154]

Os sintomas costumam aparecer dentro das primeiras três semanas de tratamento, principalmente naquelas terapias em uso de altas doses da medicação. Mesmo em baixas doses tardiamente também são observados sintomas, já que geralmente são medicamentos utilizados por longos períodos. Alguns estudos mostram que até 10 meses após o início da medicação pode surgir a toxicidade. [148,154] Os sintomas tendem à recorrência após a reexposição ao agente incitante. [154]

A síndrome mão-pé é uma toxicidade cutânea potencialmente limitante da dose de muitos quimioterápicos. [127] Graus mais elevados parecem ser mais comuns em pacientes com terapia alvo (23%) em relação aos em uso de quimioterapia convencional (17%). [148]

Os mecanismos causadores da síndrome mão-pé são pouco compreendidos e embora não haja consenso de a patogenia dos diferentes agentes causadores sejam a mesma, a literatura atual sugere um efeito tóxico como a causa mais provável. [154] A etiopatogenia pode ser explicada pela excreção da droga pelo suor. A medicação tem sua excreção aumentada no suor, levando a um acúmulo de fármaco no sistema écrino. [148,154] A predileção da toxicidade para as palmas das mãos e plantas dos pés pode ser explicada pela alta concentração de ductos écrinos nestas áreas. [154]

A variabilidade genética individual parece também estar envolvida no risco aumentado do desenvolvimento desse efeito adverso. Um polimorfismo na citidina desaminase foi recentemente associado ao aumento taxas de toxicidade grau 3, enquanto deficiências em dihidropirimidina desidrogenase podem explicar variações étnicas na suscetibilidade à reação. Mais conhecimento em relação a alterações genéticas provavelmente no futuro também explicam a maior incidência de reações mão-pé em pacientes asiáticos utilizando inibidores multiquinase, em relação aos ocidentais. [154]

Salzmann descreveu que em torno de 48% dos pacientes em uso de sorafenib e 36% dos em uso de sunitinib desenvolveram lesões sugestivas de toxicidade mão-pé. [146] Já naqueles pacientes em uso de vemurafenib ou dabrafenib, a taxa de incidência que era em torno de 30% foi reduzida para 6-10% após a adição de um inibidor do MEK. [155,156]

Alguns autores sugerem a pesquisa e o adequado tratamento de doenças que possam estar pré existentes nesses locais, como micose e hiperqueratose. [146]

Cuidados gerais são sempre importantes, a começar por estar atento a medidas para reduzir o estresse físico da pele, como calor, pressão, fricção, oclusão e contato com produtos químicos. O uso de luvas de resfriamento durante a administração das medicações vêm sendo indicado em alguns estudos, pois supostamente poderia diminuir a toxicidade em função da diminuição do fluxo sanguíneo e consequente redução da quantidade da droga circulante. [146]

O ideal é que os pacientes realizem já de forma profilática a aplicação de loções e cremes contendo 5 a 10% de ureia pelo menos duas vezes ao dia. [136,146] Outros Agentes queratolíticos, como por exemplo o ácido salicílico, também são descritos para tratamento. [18,136] Manejo com uso de corticosteróides e até mesmo anestésico tópicos estão relatados na literatura, principalmente em toxicidades acima do grau 2. [18,146]

Alguns dados divergentes a respeito do uso da piridoxina (vitamina B6) estão sendo analisados em diversos estudos. Diversos artigos mencionaram que o uso de 50-300 mg/dia tem um efeito preventivo, enquanto um estudo prospectivo, randomizado, estudo controlado por placebo, não relatou benefício de 200 mg piridoxina diariamente no desenvolvimento dessa reação. [136]

1.6.5 Alterações ungueais

As terapias alvo tendem a causar lesões com localização mais frequente nas regiões próximas às unhas, como a paroníquia e o granuloma periungueal. Essa toxicidade difere dos efeitos adversos ungueais encontrados devido à quimioterapia

convencional, que são geralmente aquelas alterações na lâmina ou na matriz da unha. [18]

O mecanismo fisiopatológico que leva ao desenvolvimento dessas lesões periungueais ainda é desconhecido. Acredita-se que as lesões resultem da inibição do EGFR e vias reguladoras da proliferação dos queratinócitos suprabasais. Sugere-se que através dessa inibição ocorreriam alterações na diferenciação e migração de células epidérmicas associada com a inibição da proliferação de queratinócitos e diminuição da sobrevivência celular através da indução de apoptose. Em função disso, a epiderme periungueal tornaria-se mais afinada, podendo estar mais suscetível ao trauma e assim ocasionar uma reação semelhante de inflamação secundária à presença de um corpo estranho. Estuda-se também a possibilidade da participação do metabolismo do retinóide intracelular, já que o uso de isotretinoína e acitretina oral levam ao desenvolvimento de lesões semelhantes. [157]

Os sinais manifestam-se primeiramente como paroníquia aguda, ou seja, uma inflamação eritematosa dolorosa com edema e sensibilidade aumentada nas dobras ungueais laterais. Sangramento e saída de secreção do local também podem ocorrer. Em casos de maior gravidade, a paroníquia pode evoluir para onicólise, ou seja, o descolamento da lâmina ungueal. [136] Essa inflamação pode progredir para a formação de tecido de granulação friável nas dobras laterais da unha, de forma similar à onicocriptose, o que são os descritos granulomas periungueais. O dano pode se manifestar estar em qualquer dígito, mas os polegares e, especialmente, os háluces são os mais afetados, provavelmente por estarem mais suscetíveis a microtraumas repetidos. [18] O granuloma piogênico, portanto, é uma consequência da paroníquia e é considerado um tumor vascular

benigno. A frequência aumentada dessas lesões nos pacientes em uso dessas drogas em questão pode ser explicada devido a traumas repetidos e/ou inflamação dos tecidos periungueais e alta vascularização da unidade ungueal. Estudos sugerem que exista uma grande quantidade de receptores do VEGF nessa localização, o que possibilitaria mais dessas reações nesses locais. [158]

Diversos autores citam como alteração frequente no exame físico de pacientes em uso de terapia dirigida às hemorragias subungueais em estilhaços. São caracterizadas por linhas retas pretas ou vermelhas sob as unhas que parecem estar relacionadas a doenças tromboembólicas e inclusive confundidas no passado com endocardite bacteriana. Sugere-se que o VEGF pode estar envolvido, por estar presente na renovação contínua dos delicados capilares espirais nas extremidades. O bloqueio desses receptores poderia, nesse caso, impedir a reparação fisiológica desses diminutos vasos e facilitar o aparecimento de hemorragias subungueais. [29]

Há na literatura a descrição do início dos sintomas entre a quarta e a oitava [18,29] semanas após o início do tratamento com as terapias alvo, enquanto outros artigos citam que a paroníquia pode desenvolver-se até seis meses após início da terapia alvo. [136] Portanto, podemos considerar o início dos efeitos tóxicos tardio quando comparados aos outros já citados. [18] Silva cita que essa condição pode afetar até 40% dos pacientes oncológicos. [136] Paroníquia e granulomas periungueais são relatados principalmente em resposta a EGFRis, com uma incidência próxima dos 17%, incluindo todos graus de toxicidade. [18,29,157] São reações também observadas em outros tipos de terapia dirigida, como inibidores do MEK e do mTOR, em menor frequência. [157]

Para prevenção, é ideal que os pacientes mantenham as unhas curtas e evitar atrito mecânico nos dedos. Logo, é importante, por exemplo, evitar sapatos apertados e manipulação frequente de unhas. Além disso, recomenda-se o uso de luvas quando em contato com água/umidade, vestir calçados e meias confortáveis, evitar o uso de acetonas e hidratar o local com frequência aumentada. [18] Pode-se recomendar o acompanhamento com podologia para, por exemplo, realizar correções de hipercurvaturas. A manicure deve ser feita com cuidado. Alguns pacientes se beneficiam da aplicação local de esmalte contendo uréia, se as unhas são finas e tendem a quebrar. [148]

O tratamento considerado padrão para o granuloma piogênico é a cirurgia com remoção parcial da lâmina e matriz ungueal, além de destruição física do tecido de granulação, com uso de fenol, por exemplo. Entretanto, esse pode ser um impeditivo em pacientes com múltiplas lesões concomitantes. Por isso, existe uma tendência de se priorizar uma conduta conservadora. É corriqueiro o uso de corticoesteróides e antibióticos tópicos em associação, mas também podem ser utilizadas soluções antissépticas e nitrato de prata. O timolol tópico também pode ser útil para o granuloma piogênico periungueal. [18] Em casos graves, antibióticos sistêmicos ou cirurgia são indicados.[148]

1.6.6 Mucosite e estomatite

Muito frequentemente utilizados como termos sinônimos, existem diferenças entre a estomatite e a mucosite. A primeira refere-se especificamente à inflamação da mucosa oral, enquanto a mucosite é considerada uma inflamação de todo o trato gastrointestinal. [159]

Até muito recentemente, a estomatite e a mucosite eram consideradas resultado de um efeito tóxico direto sobre as células epiteliais da mucosa (o que é a causa da toxicidade causada pela quimioterapia convencional), [160] porém novos estudos mostram que a fisiopatologia pode estar associada a danos ao DNA na superfície da mucosa. Acredita-se que a patogênese seja um mecanismo complexo de dano ao DNA, regulação positiva de citocinas e enzimas pró-inflamatórias, apoptose, ulceração, bem como infecção secundária. [148] Muito provavelmente através da geração de espécies reativas de oxigênio e fatores de transcrição nuclear que levam à consequente liberação de fator de necrose tumoral e interleucinas.[136]

O resultado desse aumento de citocinas pró-inflamatórias pode levar à formação de úlceras, eritema, edema e dor. Os pacientes podem desenvolver dificuldades funcionais, como incapacidade de deglutição e dificuldades de fala. [136]

É possível observar-se no exame da cavidade oral ulcerações bem demarcadas mas os pacientes geralmente relatam estomatite não específica com hipersensibilidade/disestesia da mucosa difusa, e algumas vezes pode estar associada à eritema ou à ardência dolorosa na boca (inflamação da mucosa). O desenvolvimento rápido após o início do tratamento e o desaparecimento gradual costumam ser o padrão. [18] Autores relatam que em pacientes com esse tipo de toxicidade, disestesias são referidas desde a primeira semana do uso da medicação, quando consideramos os inibidores de EGFR.[159]

Com o desenvolvimento de novas terapias, as toxicidades orais, que já podiam ser observadas com o emprego da quimioterapia convencional, podem se

apresentar de várias maneiras diferentes. Podemos incluir além da disgeusia e lesões aftóides já citadas, sangramento da mucosa, xerostomia, glossite, reações liquenóides, bem como hiperkeratose e hiperplasia gengival. O carcinoma espinocelular é uma complicação rara na inflamação crônica e os pacientes devem ser monitorados; ulcerações persistentes podem necessitar de análise histopatológica.[148]

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite, a falta de higiene bucal, o ressecamento da mucosa, fatores genéticos, insuficiência renal/hepática e a terapia antitumoral anterior da área de cabeça e pescoço. [148]

Adaptando o sistema de classificação do CTCAE para essa reação adversa, podemos classificar os cinco graus de mucosite oral da seguinte forma: o grau 1 é caracterizado como assintomático ou levemente sintomático e o grau 2 como dor moderada que não interfere na alimentação e na bebida. No grau 3, os pacientes podem apresentar dor intensa que interfere na ingestão de alimentos e bebidas. Os graus 4 e 5 permanecem conforme o CTCAE em risco de vida e morte. [159]

A mucosite é uma das toxicidades mais comumente relatadas dos inibidores de mTOR, sendo menos comuns com o uso outros agentes direcionados, como os inibidores de quinase e anticorpos monoclonais. No entanto, estudos mostraram uma frequência significativa de mucosite em pacientes em uso de bevacizumab, erlotinib, sorafenib e sunitinib. A incidência de toxicidade oral associada à terapia alvo mostrou ter relação direta com o aumento da dose da medicação empregada. [160]

A apresentação clínica da mucosite oral induzida por agentes direcionados é bastante diferente da mucosite induzida por radiação ou quimioterapia.

Normalmente, tem um início rápido (dentro de cinco dias) e é de gravidade leve a moderada (grau 1-2). As lesões têm aspecto redondo e aparência semelhante à estomatite aftosa (aftas). Outra característica distintiva da toxicidade oral induzida por terapia direcionada é que as lesões são mais propensas a resolver espontaneamente mesmo quando o tratamento é continuado. Dadas essas diferenças, as toxicidades observadas com agentes direcionados podem ser melhor classificadas como estomatite, em vez de mucosite oral. [160]

Embora a gravidade da toxicidade oral induzida pelas medicações alvo seja considerada menos grave do que a causada pela terapia antineoplásica convencional, ela ainda pode ser limitante da dose. [160]

A incidência de toxicidade oral associada a agentes direcionados mostrou aumentar à medida que a dose aumenta, mas, no entanto, ao contrário dos agentes anticancerígenos convencionais, os ciclos subsequentes dessa terapia tendem a levar a uma diminuição na frequência e gravidade da toxicidade oral. [160]

A mucosite é uma das toxicidades mais comumente relatadas principalmente relacionada aos inibidores de mTOR. [160] Revisão sistemática relatou que a incidência de mucosite associada a essa medicação chegou a 73,4% dos pacientes analisados. [161]

O relato de toxicidade oral com outros tipos de terapias alvo, como os inibidores de quinase e anticorpos monoclonais, são menos comuns. No entanto, estudos mostraram uma incidência significativa de mucosite de todos os graus com bevacizumab, erlotinib, sorafenib e sunitinib. [160]

Al-ansari descreveu que a prevalência dessas reações, em qualquer gravidade, vem sendo reportada em 38% dos pacientes em uso de sunitinib e 28% de sorafenib, respectivamente, em pacientes em tratamento para câncer renal. [161] Também Silva reporta dados similares quanto a essas medicações, seus relatos mostraram que alterações da mucosa foram relatadas em 19-35% dos pacientes tratados com sunitinib e em 19-26% dos pacientes tratados com sorafenibe, geralmente durante as primeiras semanas de tratamento. Eles são dose-dependentes e podem requerer ajustes da medicação. [136] De uma forma mais ampla, segundo Lacouture, cerca de 25% dos pacientes tratados com inibidores da angiogênese multiquinase e 15% daqueles em uso de inibidores de TKI EGFR desenvolvem estomatite, respectivamente.[18]

Como forma de prevenção, orienta-se a realização de higiene bucal simples, incluindo escovação dos dentes e da língua com uma escova de cerdas macias, uso do fio dental e enxágue correto. Evitar ingestão de alimentos muito quentes ou que contenham excesso de temperos. [148] Evitar o uso de produtos que contenham álcool ou outras substâncias que possam causar irritações.[159]

Além disso, estudos sugerem que se faça uso do resfriamento da mucosa durante o uso da medicação, como por exemplo, manter na boca um cubo de gelo durante a terapia. Em pacientes em uso de medicações inibidoras do mTOR, é orientado bochechos com corticoide oral 4 vezes ao dia também como forma preventiva, devido à alta incidência de mucosite nos pacientes em uso dessas drogas em especial.[148]

A higiene da mucosa deve ser aumentada em frequência no caso de gravidades maiores, sendo orientado cuidados a cada 2 a 3 horas para pacientes

com reações leves e a cada uma a duas horas para as graves. Para pacientes com sensibilidade aumentada, são sugeridos produtos antissépticos para realização de gargarejos, conforme a necessidade. [159]

O uso de corticosteróides tópicos está associado a uma melhora da dor e inflamação, já em pacientes com grau 1 de toxicidade. O uso de eritromicina e minociclina vêm sendo indicado para o controle de reações de grau 2, também. Já para os pacientes com toxicidade de grau 3, há indicação de uso de corticoesteróides de potência mais alta (clobetasol) e de doses maiores de antibióticos via oral.[160] Ademais, são necessárias pausas de medicações nos graus maiores, até redução do quadro. Há relatos de descontinuação da medicação em função da intolerabilidade dos efeitos adversos.[148,159]

1.6.7 Lesões hiperproliferativas

O aparecimento de carcinomas espinocelulares (CEC) e ceratoacantomas cutâneos (CK) bem diferenciados durante o tratamento com inibidores do BRAF (BRAFi) em monoterapia é o efeito colateral mais discutido dessas drogas.[162]

Entretanto, a grande maioria dessas lesões proliferativas que aparecem são benignas. Pacientes com história familiar de câncer de pele tratados com vemurafenibe ou melanoma têm maior risco de desenvolver CEC ou CK. [18] Dados da literatura mostram que entre 30 e 80% dos pacientes em uso de BRAFi desenvolvem lesões verrucosas ou papilomatosas benignas. Incidências menores são observadas quando falamos em CK, com surgimento em 5-14% dos pacientes,

e CEC, com aparecimento de lesão tumoral em 23-26% do total de indivíduos em uso de BRAFi. [31,162]

Pacientes em uso de medicações que interferem no BRAF ativam uma sinalização que acaba induzindo efeitos opostos no organismo. Como consequência dessa ativação paradoxal, pacientes tratados com BRAFi em monoterapia tendem ao desenvolvimento de tumores cutâneos secundários, como o CEC e lesões hiperproliferativas como CK. A disseminação metastática não foi relatada a partir desses cânceres secundários e geralmente não há necessidade de modificação da dose ou interrupção do tratamento. [18,162]

Alguns estudos sugerem que a associação de tratamento com uma droga inibidora do MEK diminui a incidência de toxicidades cutâneas em comparação com um BRAFi sozinho.[18]

O diagnóstico baseia-se no exame clínico, sendo a dermatoscopia essencial para diferenciar basicamente de CA, CA e CEC. Em alguns casos, a histopatologia é necessária para confirmar o diagnóstico. Os tratamentos de escolha são os cirúrgicos simples para CK e CEC, podendo ser utilizada medicação tópica ou crioterapia para os casos de ceratoses actínicas. Em pacientes que desenvolvem múltiplos cânceres de pele durante o tratamento, a administração de retinóide oral pode ser útil na prevenção do surgimento de novos carcinomas.[162]

1.6.8 Alterações em lesões melanocíticas

Vários grupos relataram modificações clínicas e dermatoscópicas das lesões melanocíticas, podendo incluir alterações no tamanho, na pigmentação ou até

mesmo hiperkeratose. Nova aparência e modificações relevantes de nevos foram descritas anteriormente com sorafenibe e também foi observada em cerca de 10% dos pacientes durante BRAFi, com tempo médio de início aos 81 dias (52–130 dias). [162] Modificações em lesões pigmentadas pré-existentes, com alterações na cor e número de glóbulos, foram relatadas precocemente após o início do tratamento com vemurafenib em cerca de 50% das lesões melanocíticas, mas sua incidência é menor do que a do CEC. [18]

Alterações podem ser encontradas em até 55% das lesões quando realizada a dermatoscopia digital sequencial, sendo que a maioria das alterações foi observada nos primeiros seis meses de tratamento. [162]

Essas lesões pigmentadas são mais frequentes nas extremidades e em pacientes com histórico de melanoma, mas também apresentavam maior grau de atipia, hiperpigmentação e disseminação pagetóide na histopatologia, indicando aumento da proliferação celular quando comparadas aos nevos de controle. [18]

Lacouture destaca que essas alterações dermatoscópicas não se traduziram numa maior incidência de novos melanomas, já que as biópsias realizadas nessas lesões evidenciaram que a incidência de melanoma primário subsequente após tratamento com vemurafenib (cerca de 1,2% das lesões melanocíticas modificadas) foi o que se espera em qualquer paciente após um primeiro melanoma primário não tratado com um BRAFi.[18] Enquanto Boada cita que segundo melanoma primário já é descrito como efeito dos BRAFi e que estudos mais recentes relatam que cerca de 15 a 20% dos pacientes podem desenvolver melanomas ou nevos melanocíticos atípicos durante a monoterapia com BRAFi.[162]

A adição de um MEKi ao tratamento com vemurafenib resultou em despigmentação acentuada e regressão completa de lesões suspeitas após 3 meses de terapia combinada. [18] Nevos que apresentem alterações relevantes ou atípicas durante o BRAFi ou qualquer lesão melanocítica suspeita de melanoma devem ser excisados cirurgicamente. [163]

1.6.9 Alopecia e outras alterações capilares

Alopecia é comumente relatada em pacientes tratados com BRAFis, com taxas de incidência na literatura que chegam aos 23,7% para vemurafenib, 18,9% para o dabrafenib e 13% para os inibidores MEKs (trametinib), com uma incidência diminuída com terapia combinada BRAFi/MEKi. [18]

A alopecia ocorre em 21 a 44% dos pacientes em uso de sorafenibe e é ligeiramente menos frequente com sunitinib (5 a 21%) e pazopanib (8 a 10%). Seu desenvolvimento é gradual (após várias semanas ou meses) e pode estar associado à perda de pêlos em outras regiões pilosas (tronco, braços, púbis). No entanto, não é incomum ver novos cabelos crespos crescendo novamente, mesmo que os pacientes ainda estejam em terapia. O EGFRi também tem sido associado a alopecias não cicatriciais e cicatriciais, bem como a erupções semelhantes a dermatoses pustulosas erosivas. No entanto, a melhora espontânea do crescimento do cabelo é observada após vários meses de terapia contínua com EGFRi. [136]

O distúrbio capilar mais comumente encontrado durante o tratamento oncológico é alopecia induzida por quimioterapia citotóxica. No entanto, várias outras terapias anticancerígenas também podem estar relacionadas à alopecia,

como radiação, terapias direcionadas, imunoterapias e até mesmo transplantes de células-tronco. [163]

Além da queda em si, alterações na pigmentação, textura e crescimento do cabelo também podem ser encontradas. O impacto na qualidade de vida dos doentes oncológicos não pode ser desconsiderado. Artigos na literatura mostram dados que 17% dos pacientes com câncer ginecológico relataram que a alopecia foi o evento adverso mais traumático durante o tratamento, 30% estavam muito limitados e até 14% considerariam rejeitar o câncer curativo se as terapias estivessem associadas à alopecia. [163]

Espera-se que as alterações capilares atribuídas a terapias anticâncer ocorram em pelo menos 65% dos pacientes recebendo terapias citotóxicas, 15% com terapias direcionadas, <2% em imunoterapias, e cerca de 100% em áreas da cabeça tratadas com radioterapia. [163]

O espectro de distúrbios capilares em pacientes com câncer abrange todas as alterações capilares, incluindo alopecia, alterações pigmentares, alterações texturais e alterações do ciclo. Os distúrbios capilares em pacientes com câncer ocorrem devido a distúrbios no ciclo e funcionamento do folículo capilar e na síntese da haste capilar, que resulta em eflúvio durante a fase anágena ou telógena. [163]

As características clínicas dos distúrbios capilares induzidos por terapias anticâncer variam dependendo da terapia anticâncer administrada, sua meia-vida, dose, horário, via e taxa de administração, se é administrado isoladamente ou em combinação com outras terapias anticâncer, bem como fatores do paciente. [163]

A alopecia difusa leve é relativamente frequente com inibidores de EGFR (por exemplo, erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab). Já a alopecia cicatricial foi relatada em 5% dos pacientes tratados com cetuximab, o que é citado na literatura como possível consequência de uma infecção bacteriana secundária do couro cabeludo. Alopecia areata e universalis são considerados EAs relacionados ao sistema imunológico ocorrendo em 2% dos pacientes que recebem ipilimumab. [163]

Alterações na textura e no pigmento, como despigmentação ou hiperpigmentação, do cabelo são frequentes com terapias anticancerígenas. Mesmo que frequentes, estes efeitos são reversíveis com a descontinuação do medicamento. São sinais mais aparentes no couro cabeludo, embora as sobrancelhas, cílios e pêlos do corpo também possam ser afetados. Hipopigmentação capilar foi relatada com os sunitinib e regorafenib, enquanto os inibidores de EGFR possuem taxas mais expressivas de hiperpigmentação do couro cabeludo e pêlos faciais. Ao contrário das quimioterapias convencionais, que costumam deixar o cabelo novo que cresce mais crespo, as terapias direcionadas, tornam o fio mais fino, encaracolado e quebradiço.[163]

A tricomelia (crescimento excessivo), em especial dos cílios, é o efeito colateral mais recente associado às terapias com EGFR, começando cerca de 10 semanas após o início do tratamento com EGFR.[136]

Crescimento excessivo de pelos ao longo do área periocular, hirsutismo e tricomelia foram relatados principalmente como um efeito adverso secundário ao uso de inibidores de EGFR. A tricomelia dos cílios também foi relatada após a terapia com inibidores do receptor de crescimento de fibroblastos. Essas alterações

geralmente desaparecem após a descontinuação do tratamento, embora em alguns casos possam persistir por vários meses. O hirsutismo pode ser observado em pacientes com câncer que recebem terapias endócrinas (agentes anti estrogênicos), e a baixa incidência é provavelmente devido à subnotificação. [163]

Não existem estratégias farmacológicas preventivas que tenham demonstrado eficácia satisfatória para justificar seu uso geral e isso serve para o uso do minoxidil tópico. Ensaio avaliando esta estratégia preventiva potencial são necessários. O calcitriol tópico mostrou benefício em um estudo de fase 1 com 31 pacientes e está atualmente em desenvolvimento.[163]

O resfriamento do couro cabeludo tornou-se o método mais amplamente utilizado para a prevenção da alopecia induzida pela quimioterapia. Os mecanismos plausíveis para conferir proteção ao folículo piloso incluem a disponibilidade reduzida de droga citotóxica para o folículo piloso (a vasoconstrição induz uma diminuição de 20% do fluxo sanguíneo no couro cabeludo), a absorção folicular reduzida relativa de terapias citotóxicas e atividade metabólica folicular diminuída. Entretanto, as estratégias reativas são baseadas principalmente em séries de casos, relatos de casos e opinião de especialistas. [163]

Pacientes com câncer podem ter tumores sensíveis a hormônios que podem reagir com terapias sistêmicas usadas para alopecia androgenética (por exemplo espironolactona, finasterida, acetato de ciproterona); temos, portanto, realizado com cautela essas estratégias para casos de alopecia persistente em sobreviventes de câncer. Cuidados de camuflagem e suporte devem ser fornecidos a pacientes com alopecia relacionada ao tratamento. [163]

As terapias direcionadas funcionam bloqueando as vias oncogênicas necessárias para o crescimento e a sobrevivência das células. Em camundongos, a desregulação da via EGFR-Ras-Raf pode resultar em morfogênese anormal do folículo piloso. No entanto, não se sabe por que, paradoxalmente, os inibidores de EGFR resultam em alopecia do couro cabeludo, mas resultam em hirsutismo e tricomelia de sobrancelhas e cílios. [163]

Os inibidores de tirosina quinase EGFR podem causar foliculite, com um tempo médio de início de 7 a 10 dias. Pápulas foliculares e pústulas raramente atingem gravidade grau 3 ou 4, e as culturas bacterianas das lesões primárias são geralmente negativas. O mecanismo não foi claramente elucidado, mas pode envolver regulação desordenada da biologia dos queratinócitos e homeostase dos folículos pilosos relacionados à inibição do EGFR. A retirada geralmente leva a uma melhora rápida e, em alguns casos, a redução espontânea dos sintomas foi observada apesar da continuação do tratamento. Os inibidores da tirosina quinase EGFR podem alterar o cabelo do couro cabeludo, retardar o crescimento do cabelo e causar alopecia frontal. Em contraste, pêlos faciais e cílios podem crescer progressivamente, principalmente nas mulheres. Especulou-se que a modificação da interação entre as vias de sinalização dependentes de EGFR e dependentes de andrógenos pode ser o mecanismo subjacente.[164]

1.7 Referências bibliográficas da introdução

- [1] Muñoz DR. Bioética: a mudança da postura ética. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004; 70 (5).
- [2] Porto PA. Os três princípios e as doenças: a visão de dois filósofos químicos. *Quim Nova* 1997; 20 (5).

- [3] Wagner JJT. Paracelso - pioneiro, plural e polêmico: traduzir para resgatar uma personalidade histórica marginalizada. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da USP; 2019.
- [4] FB Costa. Digitalis e Hidropsia: do empirismo do séc. XVI à indústria farmacêutica do séc. XX. Ribeirão Preto-SP, 1999. Material didático da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Disponível em https://i-flora.iq.ufrj.br/hist_interessantes/digitalis.pdf . Acessado em 19/05/2022.
- [5] Cabral C, Pita JR. Sinopse da História da Farmácia. Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra 2015. ISBN: 978-972-8627-62-1
- [6] Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E *et al.* A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003 Nov;149(5):1018-22. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x. PMID: 14632808.
- [7] Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:1-17. doi: 10.1159/000335612. PMID: 22613850.
- [8] Farshchian M, Ansar A, Zamanian A *et al.* Drug-induced skin reactions: a 2-year study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015 Feb 9;8:53-6. doi: 10.2147/CCID.S75849. PMID: 25709487.
- [9] Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011 May;71(5):684-700. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x. PMID: 21480948.
- [10] Silveiras, Maria Regina Cavariani *et al.* Reações cutâneas desencadeadas por drogas. *An Bras Dermatol* 2008, v. 83, n. 3, pp. 227-232. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000300006>.
- [11] Ghirlinzoni C, Freitas FC, Costa E. Reações cutâneas a drogas em pacientes internados: relato de uma série de casos identificados pela farmacovigilância. *Rev bras alergologia imunopatol* 2012. 35(1): 30-38.
- [12] Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao

tratamento - Parte I - anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An Bras Dermatol* 2004. 79(4):471-488.

[13] Oliveira FB, Chiamenti P, Horn RF *et al.* Factors associated with the etiological uncertainty of drug reactions: a cross-sectional study in southern Brazil. *An Bras Dermatol* 2021;96:508–10.

[14] Wilke RA, Lin DW, Roden DM *et al.* Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2007 Nov;6(11):904-16. doi: 10.1038/nrd2423. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov* 2008 Feb;7(2):185. PMID: 17971785.

[15] Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol* 2018 Nov 13;9:1300. doi: 10.3389/fphar.2018.01300. PMID: 30483135.

[16] Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol* 2016 Apr;46(4):291-8. doi: 10.1093/jjco/hyv207. PMID: 26826719.

[17] Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E *et al.* Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007 Dec;12(12):1443-55. doi: 10.1634/theoncologist.12-12-1443. PMID: 18165622.

[18] Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol* 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3. PMID: 30374901.

[19] Zhong L, Li Y, Xiong LW *et al.* Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther* 2021 May 31;6(1):201. doi: 10.1038/s41392-021-00572-w. PMID: 34054126.

[20] Bedard PL, Hyman DM, Davids MS *et al.* Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1078-1088. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30164-1. PMID: 32222192.

- [21] Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A *et al.* Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2019 May;21(5):556-571. doi: 10.1007/s12094-018-1953-x. PMID: 30284232.
- [22] Yip HYK, Papa A. Signaling Pathways in Cancer: Therapeutic Targets, Combinatorial Treatments, and New Developments. *Cells* 2021 Mar 16;10(3):659. doi: 10.3390/cells10030659. PMID: 33809714.
- [23] Zhang Y., Du Z., Zhang M. Biomarker development in MET-targeted therapy. *Oncotarget* 2016; 7: 37370-37389.
- [24] Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018 Jun;19(3):345-361. doi: 10.1007/s40257-017-0336-3.
- [25] Li X, Shao C, Shi Y *et al.* Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2018 Feb 27;11(1):31. doi: 10.1186/s13045-018-0578-4.
- [26] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 2020 Mar 1;10(3):727-742. PMID: 32266087.
- [27] Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC *et al.* The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2015 Feb;14(2):130-46. doi: 10.1038/nrd4504.
- [28] Du R, Wang X, Ma L *et al.* Adverse reactions of targeted therapy in cancer patients: a retrospective study of hospital medical data in China. *BMC Cancer* 2021 Feb 28;21(1):206. doi: 10.1186/s12885-021-07946-x.
- [29] Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E *et al.* Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007 Dec;12(12):1443-55. doi: 10.1634/theoncologist.12-12-1443.

- [30] Bertrand A, Kostine M, Barnetche T *et al.* Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015 Sep 4;13:211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8. PMID: 26337719.
- [31] Belum VR, Rosen AC, Jaimes N *et al.* Clinico-morphological features of BRAF inhibition-induced proliferative skin lesions in cancer patients. *Cancer* 2015. Jan 1;121(1):60-8. doi: 10.1002/cncr.28980.
- [32] Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004. Aug;10(8):789-99. doi: 10.1038/nm1087. PMID: 15286780.
- [33] Figueiredo, CRLV. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. *J Bras Patol Med Lab* 2019. May-Jun; 55 (3) doi:10.5935/1676-2444.20190029
- [34] Araujo GHM. Efeito anti-tumoral da metformina: caracterização da morte celular por piroptose e da modulação de parâmetros carcinogênicos em células de hepatocarcinoma (HCC). [Dissertação] Faculdade de Medicina da UnB; 2021.
- [35] Souza WF, Araújo WMa, de-Freitas-Junior JCM *et al.* Sinalização celular em câncer. *Cienc Cult* 2014. May;66(1): 30-33. doi: 10.21800/S0009-67252014000100013
- [36] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011. Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [37] Huang X, Li E, Shen H *et al.* Targeting the HGF/MET Axis in Cancer Therapy: Challenges in Resistance and Opportunities for Improvement. *Front Cell Dev Biol* 2020. May 6;8:152. doi: 10.3389/fcell.2020.00152.
- [38] Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol* 2018. Sep 5;834:188-196. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.034.
- [39] Martinez-Anton A, Gras D, Bourdin A, Dubreuil P, Chanez P. KIT as a therapeutic target for non-oncological diseases. *Alim Pharm & Ther* 2019. 197, pp.11-37.

- [40] Meng D, Carvajal RD. KIT as an Oncogenic Driver in Melanoma: An Update on Clinical Development. *Am J Clin Dermatol* 2019. Jun;20(3):315-323. doi: 10.1007/s40257-018-0414-1.
- [41] Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib. *Recent Results Cancer Res* 2018. 212:29-68. doi: 10.1007/978-3-319-91439-8_2.
- [42] McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB *et al.* Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2018. Jun;24(6):749-757. doi: 10.1038/s41591-018-0053-3. Erratum in: *Nat Med* 2018. Dec;24(12):1941.
- [43] Kwapiszewski R, Pawlak SD, Adamkiewicz K. Anti-EGFR Agents: Current Status, Forecasts and Future Directions. *Target Oncol* 2016. Dec;11(6):739-752. doi: 10.1007/s11523-016-0456-3.
- [44] Ansari J, Palmer DH, Rea DW *et al.* Role of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2009. Jun;9(5):569-75. doi: 10.2174/187152009788451879.
- [45] Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol* 2018. Jan;12(1):3-20. doi: 10.1002/1878-0261.12155.
- [46] Nakahara T, Moroi Y, Takayama K *et al.* Changes in sebum levels and the development of acneiform rash in patients with non-small cell lung cancer after treatment with EGFR inhibitors. *Onco Targets Ther* 2015. Jan 28;8:259-63. doi: 10.2147/OTT.S76860
- [47] Zhao Q, Wang YN, Wang B. Spared pre-irradiated area in pustular lesions induced by icotinib showing decreased expressions of CD1a+ langerhans cells and FGFR2. *Jpn J Clin Oncol* 2013; Feb;43(2):200-4. doi: 10.1093/jjco/hys209.
- [48] Owczarek W, Słowińska M, Lesiak A *et al.* The incidence and management of cutaneous adverse events of the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; Oct;34(5):418-428. doi: 10.5114/ada.2017.71106
- [49] Segaert S, Chiritescu G, Lemmens L *et al.* Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009; Sep;45 Suppl 1:295-308. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70044-9.

- [50] Ganti AK, Potti A. Epidermal growth factor inhibition in solid tumours. *Expert Opin Biol Ther* 2005; Sep;5(9):1165-74. doi: 10.1517/14712598.5.9.1165.
- [51] Wang S, Cang S, Liu D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2016; Apr 12;9:34. doi: 10.1186/s13045-016-0268-z.
- [52] Gaur P, Bose D, Samuel S *et al*. Targeting tumor angiogenesis. *Semin Oncol* 2009;36:12–19. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.
- [53] Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; Aug;8(8):579-91. doi: 10.1038/nrc2403.
- [54] Rosen LS. VEGF-targeted therapy: therapeutic potential and recent advances. *Oncologist* 2005; Jun-Jul;10(6):382-91. doi: 10.1634/theoncologist.10-6-382.
- [55] Kim KI, Jung KE, Shin YB *et al*. Sorafenib induces pigmentation via the regulation of β -catenin signalling pathway in melanoma cells. *Exp Dermatol* 2022; Jan;31(1):57-63. doi: 10.1111/exd.14112.
- [56] Lin ZY, Yeh ML, Huang CI *et al*. Limited sorafenib anticancer effects on primary cultured hepatocellular carcinoma cells with high NANOG expression. *J Med Sci* 2022; Feb;38(2):157-164. doi: 10.1002/kjm2.12471.
- [57] de Guevara LL, Dagher L, Arruda VM *et al*. Sorafenib treatment by Child-Pugh score in Latin American patients with hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2020; Nov;16(31):2511-2520. doi: 10.2217/fon-2020-0323.
- [58] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al*. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857. PMID: 18650514.
- [59] Ettrich TJ, Seufferlein T. Regorafenib. *Recent Results Cancer Res* 2018;211:45-56. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_3.
- [60] Bruix J, Qin S, Merle P *et al*. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; Jan

7;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Erratum in: *Lancet* 2017; Jan 7;389(10064):36.

[61] Boland P, Wu J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: beyond sorafenib. *Chin Clin Oncol* 2018 ;Oct;7(5):50. doi: 10.21037/cco.2018.10.10.

[62] Grothey A, Blay JY, Pavlakakis N *et al.* Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. *Cancer Treat Rev* 2020. Jun;86:101993. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101993.

[63] Ramos HE, Hecht F, Berdelou A *et al.* Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine* 2021; Feb;71(2):434-442. doi: 10.1007/s12020-020-02426-x. PMID: 32691271.

[64] Wong HL, de Boer RH. Vandetanib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2011; Oct;12(14):2271-8. doi: 10.1517/14656566.2011.604634. PMID: 21819274.4

[65] De Luca A, D'Alessio A, Maiello MR *et al.* Vandetanib as a potential treatment for breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; Sep;23(9):1295-303. doi: 10.1517/13543784.2014.942034.

[66] Spanheimer PM, Bashir A, Lorenzen AW *et al.* A Pilot Study of Preoperative Vandetanib on Markers of Proliferation and Apoptosis in Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2021; Sep 1;44(9):456-462. doi: 10.1097/COC.0000000000000845. PMID: 34190716.

[67] Heigener DF, Reck M. Crizotinib. *Recent Results Cancer Res* 2018;211:57-65. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_4.

[68] Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019; Jul 1;30(7):1121-1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131.

[69] Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; Sep 1;4(9):a011189. doi: 10.1101/cshperspect.a011189. Erratum

in: *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; Apr;7(4). pii: a026609. doi: 10.1101/cshperspect.a026609.

[70] Puccini A, Marín-Ramos NI, Bergamo F *et al.* Safety and Tolerability of c-MET Inhibitors in Cancer. *Drug Saf* 2019; Feb;42(2):211-233. doi: 10.1007/s40264-018-0780-x. PMID: 30649748.

[71] Bollmann PW, del Giglio A. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. *Einstein* 2011; Apr-Jun: 9 (2) doi: 10.1590/S1679-45082011RB2022

[72] An X, Tiwari AK, Sun Y *et al.* BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leuk Res* 2010; Oct;34(10):1255-68. doi: 10.1016/j.leukres.2010.04.016.

[73] Cilloni D, Saglio G. Molecular pathways: BCR-ABL. *Clin Cancer Res* 2012; Feb 15;18(4):930-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1613. PMID: 22156549.

[74] McLornan DP, Pope JE, Gotlib J *et al.* Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet* 2021 Aug 28;398(10302):803-816. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00438-4. PMID: 34454676.

[75] Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins. *Cells* 2020 Oct 15;9(10):2297. doi: 10.3390/cells9102297. PMID: 33076315.

[76] Liu H, Nazmun N, Hassan S *et al.* BRAF mutation and its inhibitors in sarcoma treatment. *Cancer Med* 2020; Jul;9(14):4881-4896. doi: 10.1002/cam4.3103. PMID: 32476297.

[77] Wang PF, Qiu HY, Zhu HL. A patent review of BRAF inhibitors: 2013-2018. *Expert Opin Ther Pat* 2019; Aug;29(8):595-603. doi: 10.1080/13543776.2019.1640680.

[78] Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA *et al.* BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; Oct;10(10):1396-403. doi: 10.1097/JTO.0000000000000644.

[79] Davies H, Bignell GR, Cox C *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; Jun 27;417(6892):949-54. doi: 10.1038/nature00766.

- [80] Holderfield M, Deuker MM, McCormick F *et al.* Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer* 2014; Jul;14(7):455-67. doi: 10.1038/nrc3760.
- [81] Yaeger R, Solit DB. Overcoming Adaptive Resistance to KRAS Inhibitors Through Vertical Pathway Targeting. *Clin Cancer Res* 2020; Apr 1;26(7):1538-1540. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4060. PMID: 32001483.
- [82] Preusser M, Bienkowski M, Birner P. BRAF inhibitors in BRAF-V600 mutated primary neuroepithelial brain tumors. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25(1):7-14. doi: 10.1517/13543784.2016.1110143.
- [83] Garbe C, Eigentler TK. Vemurafenib. *Recent Results Cancer Res* 2018;211:77-89. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_6.
- [84] Mazieres J, Cropet C, Montané L *et al.* Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations. *Ann Oncol* 2020; Feb;31(2):289-294. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.022.
- [85] Kainthla R, Kim KB, Falchook GS. Dabrafenib. *Recent Results Cancer Res* 2014;201:227-40. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_14. =
- [86] Planchard D, Besse B, Groen HJM *et al.* Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol* 2022; Jan;17(1):103-115. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.011.
- [87] Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy. *Cells* 2020; Jan 13;9(1):198. doi: 10.3390/cells9010198.
- [88] Zeiser R. Trametinib. *Recent Results Cancer Res* 2014;201:241-8. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_15. PMID: 24756797.
- [89] Thota R, Johnson DB, Sosman JA. Trametinib in the treatment of melanoma. *Expert Opin Biol Ther* 2015; May;15(5):735-47. doi: 10.1517/14712598.2015.1026323.
- [90] Chopra N, Nathan PD. Trametinib in metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(7):749-60. doi: 10.1586/14737140.2015.1060127.

- [91] Selt F, van Tilburg CM, Bison B *et al.* Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol* 2020; Sep;149(3):499-510. doi: 10.1007/s11060-020-03640-3.
- [92] Wen PY, Stein A, van den Bent M *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol* 2022; Jan;23(1):53-64. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00578-7
- [93] Roskoski R Jr. Targeting ERK1/2 protein-serine/threonine kinases in human cancers. *Pharmacol Res* 2019; Apr;142:151-168. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.039. Epub 2019 Feb 20. Erratum in: *Pharmacol Res* 2019; May;143:206.
- [94] Ku BM, Heo JY, Kim J *et al.* ERK inhibitor ASN007 effectively overcomes acquired resistance to EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2022; Apr;40(2):265-273. doi: 10.1007/s10637-021-01121-6.
- [95] O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; Jul;13(7):417-30. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
- [96] Zagouri F, Sargentanis TN, Chrysikos D *et al.* mTOR inhibitors in breast cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; Dec;127(3):662-72. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.040.
- [97] Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Leverson JD *et al.* From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2017; Apr;16(4):273-284. doi: 10.1038/nrd.2016.253.
- [98] Suvarna V, Singh V, Murahari M. Current overview on the clinical update of Bcl-2 anti-apoptotic inhibitors for cancer therapy. *Eur J Pharmacol* 2019; Nov 5;862:172655. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172655. PMID: 31494078.
- [99] Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C *et al.* Cancer epigenetics: Moving forward. *PLoS Genet* 2018; Jun 7;14(6):e1007362. doi: 10.1371/journal.pgen.1007362.

[100] Ramaiah MJ, Tangutur AD, Manyam RR. Epigenetic modulation and understanding of HDAC inhibitors in cancer therapy. *Life Sci* 2021; Jul 15;277:119504. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119504.

[101] Hogg SJ, Beavis PA, Dawson MA *et al.* Targeting the epigenetic regulation of antitumour immunity. *Nat Rev Drug Discov* 2020; Nov;19(11):776-800. doi: 10.1038/s41573-020-0077-5.

[102] Bariwal J, Kumar V, Dong Y *et al.* Design of Hedgehog pathway inhibitors for cancer treatment. *Med Res Rev* 2019; May;39(3):1137-1204. doi: 10.1002/med.21555.

[103] Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. *Semin Oncol Nurs* 2019; Oct;35(5):150927. doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.006.

[104] Carnall MS. Produção de anticorpos monoclonais: passado, presente e futuro. [Dissertação] Faculdade de Farmácia do Instituto Universitário Egaz Moniz; 2014.

105 - Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2016; Jun;17(6):e254-e262. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30030-4. PMID: 27299281.

106 - Orzetti S, Tommasi F, Bertola A *et al.* Genetic Therapy and Molecular Targeted Therapy in Oncology: Safety, Pharmacovigilance, and Perspectives for Research and Clinical Practice. *Int J Mol Sci* 2022; Mar 10;23(6):3012. doi: 10.3390/ijms23063012. PMID: 35328435.

107 - Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C *et al.* Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med* 2017; Jun;17(3):220-232. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-220. PMID: 28572223.

108 - Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; Jul 5;357(1):39-51. doi: 10.1056/NEJMr043186. PMID: 17611206.

109 - Tsurutani J, Iwata H, Krop I *et al.* Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov* 2020; May;10(5):688-701. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1014. Erratum in: *Cancer Discov* 2020; Jul;10(7):1078. PMID: 32213540.

- 110 - Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *Int J Mol Sci* 2021; Apr 30;22(9):4774. doi: 10.3390/ijms22094774. PMID: 33946310.
- 111 - Kumar A, Planchais C, Fronzes R *et al.* Binding mechanisms of therapeutic antibodies to human CD20. *Science* 2020; Aug 14;369(6505):793-799. doi: 10.1126/science.abb8008. PMID: 32792392.
- 112 - Rougé L, Chiang N, Steffek M *et al.* Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science* 2020; Mar 13;367(6483):1224-1230. doi: 10.1126/science.aaz9356. PMID: 32079680.
- 113 - Salles G, Barrett M, Foà R *et al.* Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 2017; Oct;34(10):2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. PMID: 28983798.
- 114 - Espinosa ML, Abad C, Kurtzman Y *et al.* Dermatologic Toxicities of Targeted Therapy and Immunotherapy in Head and Neck Cancers. *Front Oncol* 2021; May 27;11:605941. doi: 10.3389/fonc.2021.605941. PMID: 34123780.
- 115 - Quatrone AE, Petriella D, Porcelli L *et al.* Anti-EGFR monoclonal antibody in cancer treatment: in vitro and in vivo evidence. *Front Biosci* 2011; Jan 1;16(5):1973-85. doi: 10.2741/3834. PMID: 21196277.
- 116 - El Guerrab A, Bamdad M, Kwiatkowski F *et al.* Anti-EGFR monoclonal antibodies and EGFR tyrosine kinase inhibitors as combination therapy for triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2016; Nov 8;7(45):73618-73637. doi: 10.18632/oncotarget.12037. PMID: 27655662.
- 117 - Losanno T, Rossi A, Maione P *et al.* Anti-EGFR and antiangiogenic monoclonal antibodies in metastatic non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2016 Jun;16(6):747-58. doi: 10.1517/14712598.2016.1163333. PMID: 26950292.
- 118 - Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M *et al.* Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; Dec;175(6):1166-1174. doi: 10.1111/bjd.14756. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27214209
- 119 - Brand TM, Iida M, Wheeler DL. Molecular mechanisms of resistance to the EGFR monoclonal antibody cetuximab. *Cancer Biol Ther* 2011; May 1;11(9):777-92. doi: 10.4161/cbt.11.9.15050. PMID: 21293176.

- 120 - Astsaturon I, Cohen RB, Harari PM. EGFR-targeting monoclonal antibodies in head and neck cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; Dec;6(8):691-710. doi: 10.2174/156800906779010191. PMID: 17168674.
- 121 - Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; May 1;25(13):1658-64. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1620. PMID: 17470858.
- 122 - Battaglin F, Dadduzio V, Bergamo F et al. Anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview of current practice and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 2017; Oct;17(10):1297-1308. doi: 10.1080/14712598.2017.1356815. PMID: 28752777.
- 123 - Martinelli E, Ciardiello D, Martini G et al. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. *Ann Oncol* 2020; Jan;31(1):30-40. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.007. PMID: 31912793.
- 124 - Sur D, Havasi A, Gorzo A et al. A Critical Review of Second-Generation Anti-EGFR Monoclonal Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer. *Curr Drug Targets* 2021;22(9):1034-1042. doi: 10.2174/1389450121666200727121011. PMID: 32718285.
- 125 - Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020 Jun;86:102017. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32335505.
- 126 - Cubero DIG, Abdalla BMZ, Schoueri J et al. Cutaneous side effects of molecularly targeted therapies for the treatment of solid tumors. *Drugs Context* 2018; Jul 17;7:212516. doi: 10.7573/dic.212516. PMID: 30038659.
- 127 - Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009;77(5):257-71. doi: 10.1159/000258880. PMID: 19923864.
- 128 - Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005; Aug 1;23(22):5235-46. doi: 10.1200/JCO.2005.00.6916. PMID: 16051966.
- 129 - Liu S, Kurzrock R. Toxicity of targeted therapy: Implications for response and impact of genetic polymorphisms. *Cancer Treat Rev* 2014; Aug;40(7):883-91. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.05.003. Epub 2014 May 17. PMID: 24867380.

130 - Damiani G, Manganoni A, Cazzaniga S et al. Survey of cutaneous adverse reactions to targeted cancer therapies: value of dermatological advice. *G Ital Dermatol Venereol* 2018;11(5):357–365.

131 - National Cancer Institute Division of Cancer Treatment and Diagnosis, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute, 2010. Disponível em https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_5.0.xlsx. Acessado em 09 de maio de 2022.

132 - Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2021; Jan;112(1):90-92. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009. PMID: 32891586.

133 - Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F et al. Efficacy of clindamycin phosphate and benzoyl peroxide gel (DUAC(®)) in the treatment of EGFR inhibitors-associated acneiform eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; Aug;30(8):1436-8. doi: 10.1111/jdv.13278.

134 - Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; Apr;24(4):453-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03446.x. PMID: 19793151.

135 - Sipples R. Common side effects of anti-EGFR therapy: acneiform rash. *Semin Oncol Nurs* 2006; Feb;22(1 Suppl 1):28-34. doi: 10.1016/j.soncn.2006.01.013. PMID: 16616284.

136 - Silva D, Gomes A, Ms Lobo J et al. Management of skin adverse reactions in oncology. *J Oncol Pharm Pract* 2020; Oct;26(7):1703-1714. doi: 10.1177/1078155220936341. PMID: 32635811.

137 - Aw DC, Tan EH, Chin TM et al. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; Feb;14(1):23-31. doi: 10.1111/ajco.12687. PMID: 28464435.

138 - Seggaert S, Chiritescu G, Lemmens L et al. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009; Sep;45 Suppl 1:295-308. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70044-9. PMID: 19775626

- 139 - Bernier J, Bonner J, Vermorken JB et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008; Jan;19(1):142-9. doi: 10.1093/annonc/mdm400. PMID: 17785763.
- 140 - Gerber PA, Meller S, Eames T et al. Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *Eur J Med Res* 2012; Feb 23;17(1):4. doi: 10.1186/2047-783X-17-4. PMID: 22472354.
- 141- Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005; Sep;16(9):1425-33. doi: 10.1093/annonc/mdi279. PMID: 16012181.
- 142 - Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; Oct;55(4):657-70. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.010. PMID: 17010747.
- 143 - Burtneess B, Anadkat M, Basti S et al. Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; May;7 Suppl 1:S5-21; quiz S22-4. doi: 10.6004/jnccn.2009.0074. PMID: 19470276.
- 144 - Kubo A, Hashimoto H, Takahashi N et al. Biomarkers of skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor antibody treatment in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; Jan 14;22(2):887-94. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.887. PMID: 26811634.
- 145 - Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011; Aug;19(8):1079-95. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6. PMID: 21630130.
- 146 - Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015; Feb;72(2):203-18; quiz 219-20. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.032
- 147 - Valentine J, Belum VR, Duran J et al. Incidence and risk of xerosis with targeted anticancer therapies. *J Am Acad Dermatol* 2015; Apr;72(4):656-67. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.010. PMID: 25637330.
- 148 - Salzmann M, Marmé F, Hassel JC. Prophylaxis and Management of Skin Toxicities. *Breast Care* 2019; Apr;14(2):72-77. doi: 10.1159/000497232. PMID: 31798377.

149 - Chiaki M, Nami K, Shiho S *et al.* Antagonistas do receptor da neurocinina-1 no tratamento de náusea e vômito no pós-operatório: Revisão sistemática e meta-análise. *Rev Bras Anesthesiol* 2020; 70(5): 508-519.

150 - Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA *et al.* Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021; Feb;32(2):157-170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005. PMID: 33248228.

151 - Ständer S, Weisshaar E, Mettang T *et al.* Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87(4):291-4. doi: 10.2340/00015555-0305. PMID: 17598029.

152 - Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S *et al.* Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; Nov;69(5):708-720. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.038. PMID: 23981682.

153 - Santoni M, Conti A, Andrikou K *et al.* Risk of pruritus in cancer patients treated with biological therapies: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; Nov;96(2):206-19. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.007. PMID: 26070625.

154 - Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2014; Oct;71(4):787-94. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.019. PMID: 24795111.

155 - Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B *et al.* Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; Sep;17(9):1248-60. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X. PMID: 27480103.

156 - Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; Aug 1;386(9992):444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4. PMID: 26037941.

157 - Robert C, Sibaud V, Mateus C *et al.* Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol* 2015; Apr;16(4):e181-9. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71133-7. PMID: 25846098.

158 - Piraccini BM, Bellavista S, Misciali C *et al.* Periungual and subungual pyogenic granuloma. *Br J Dermatol* 2010; Nov;163(5):941-53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09906.x. PMID: 20545691.

159 - Melosky B, Leighl NB, Rothenstein J *et al.* Management of egfr tki-induced dermatologic adverse events. *Curr Oncol* 2015; Apr;22(2):123-32. doi: 10.3747/co.22.2430. PMID: 25908911.

160 - Parkhill AL. Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. *J Pharmacovigil* 2013 Jan; 1(3):112. doi: 10.4172/2329-6887.1000112.

163 - Al-Ansari S, Zechar JA, Barasch A *et al.* Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Health Rep* 2015;2(4):202-211. doi: 10.1007/s40496-015-0069-4. PMID: 26523246.

164 - Boada A, Carrera C, Segura S *et al.* Cutaneous toxicities of new treatments for melanoma. *Clin Transl Oncol* 2018; Nov;20(11):1373-1384. doi: 10.1007/s12094-018-1891-7. PMID: 29799097.

165 - Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S *et al.* Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol* 2019; May;80(5):1179-1196. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.055. PMID: 29660422.

166 - Hartmann JT, Haap M, Kopp HG *et al.* Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009 Jun;10(5):470-81. doi: 10.2174/138920009788897975. PMID: 19689244.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

I. Avaliação descritiva de manifestações dermatológicas ocorridas nos pacientes em uso de terapia alvo para neoplasias, sob acompanhamento oncológico.

2.2 Objetivos Secundários

- I. Relatar os padrões clínicos e histopatológicos de reações dermatológicas secundárias ao uso de terapia alvo
- II. Avaliar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes com a erupção cutânea-mucosa devido ao tratamento.
- III. Reportar os efeitos benéficos e secundários dos tratamentos realizados no manejo das reações dermatológicas secundárias uso de terapia alvo
- IV. Fornecer subsídios para elaboração de protocolo de manejo do paciente oncológico com toxicidade cutânea ocasionada por terapia alvo.

3. Artigos científicos

3.1 Artigo 1.

A DESCRIPTIVE ANALYSIS OF CUTANEOUS AND MUCOSAL TOXICITY ASSOCIATED WITH TARGET THERAPY IN A HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL

Authors: Júlia Kanaan Recuero^{1,2}, Laura Luzzatto², Magda Blessmann Weber², Renan Rangel Bonamigo^{1,2,3}

¹ Graduate Program in Pathology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

² Santa Casa of Porto Alegre Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil

³ Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

A ser submetido para International Journal of Dermatology

ABSTRACT

Introduction: We are currently living a period of incessant therapeutic update, especially in oncological treatments. Multiple new drugs have been used and tested and related adverse effects are constantly being noticed. Many of these new medications, such as target therapies, reflect a significant rate of associated cutaneous manifestations that are still poorly analyzed in our segment.

Objectives: to describe dermatological manifestations associated with the use of targeted therapy.

Materials and Methods: It was made a selection from August 2019 to August 2021 of patients over 18 years using the aforementioned therapies in Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre that presented cutaneous toxicity during treatment. Clinical and epidemiologic data was collected, as well as, a descriptive analysis was performed, classifying skin reaction and grade, time for development of the adverse event and other outcomes. Follow up was made for at least one year after diagnosis, observing patterns of reactions.

Results: A total of 25 patients were initially selected and 21 patients were included in the study. From these, 13 patients had colon or rectum cancer, four lung cancer, three liver cancer and one skin skin cancer. More than one adverse event occurred in nine patients (42%) increasing to a total of 34 reactions in 21 patients. The most frequently used drugs were cetuximab (n=12), gefitinib (n=3), regorafenib (n=2) and sorafenib (n=2). Most common skin reactions observed were acneiform eruption (n=11, 52%), followed by xerosis (n=4, 19%), nail changes (n= 3, 14%) and hand-foot syndrome (n= 3, 14%). Patients with acneiform eruptions were younger than patients with other types of skin reactions ($p=0.016$).

Conclusions: Acneiform rash is the most common of the toxicities by targeted therapies, and affected patients are younger than those affected by other reactions.

INTRODUCTION

The skin is a tissue usually affected by adverse drug reactions, but it is difficult to estimate the exact incidence of pharmacodermias. This is probably due to the fact that a large number of patients do not seek care, because of mild and/or transient symptoms or even because there is a lack of reports by the medical staff [1-4].

During medical practice, physicians use a huge range of medications and, thereafter, these professionals may also face many accidental events. Specifically in oncological therapy, the amount of new drugs is growing and also are quickly updating. Multiple new drugs have been studied and immunotherapy and targeted therapies have become chosen treatments in several types of cancers. As a consequence, there is a constantly transforming management of possible adverse effects. [5-7]

The benefits acquired coming from these medications are unequivocal. However, we must be aware of the toxicity attributed to them. Simultaneously with the increased use of these new treatments, the description of skin reactions previously unknown or unusual and different from those experienced with conventional chemotherapy has been noticed. [6]

Different small molecules can target different components of neoplasm cascades. Among these modern drugs, those called tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as the one that aims the EGFR, have a special ability to block pathways that regulate cellular functions, such as proliferation and differentiation in tumor cells. However, the target of several solid tumors are also identified in normal skin. For example, EGFR is present in keratinocytes, in the cutaneous epidermis, in the appendage glands and in the endothelium of dermis capillaries [6,8]. VEGF, using its receptor on the endothelial cell membrane (VEGFR), physiologically acts in the supply of oxygen and removal of cellular waste. [9] Another important signaling pathway used as a target is the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, which includes the Ras, Raf, MEK and ERK proteins. This pathway controls cell proliferation, survival, migration and angiogenesis, all of which are considered important functions for a neoplastic and a normal cell. [9]

Because of this, targeted therapy interferes with the signaling pathways of epidermis and appendage epithelium. As a consequence, it becomes logical that the main toxicity of these inhibitors is concentrated in the skin. The aim of this study is to describe clinical patterns of skin toxicity associated with the use of targeted therapies.

MATERIALS AND METHODS

Patients were enlisted for a case series of individuals using targeted therapies at the Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre who had cutaneous toxicity related to these drugs specifically. A descriptive analysis was performed including patients over 18 years old referred by the oncology team between August 2019 and August 2021 who accepted to be part of the study. Those patients who were not of legal age and who had opposed participation in the project were not selected but had normal medical care.

The data obtained were collected during medical appointments and through the review of information contained in the patients' electronic medical charts. The routine for requesting exams followed the flow already carried out at the dermatology service, without changing or adding requests due to the study. The toxicity was

graded according to the latest version (v5.0) of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, the grading system developed by the National Cancer Institute. A descriptive terminology and a severity scale is provided for each adverse event term. [10,11] Skin biopsy was performed in some cases that required a better diagnostic definition and evaluated by the same pathologist. Serial photographs were taken at each consultation, using the institution's camera.

Patients were followed up for as long as necessary until complete resolution of the skin condition. But they have also been accompanied for at least one year or earlier in the case of death. Appointment intervals were planned to be no more than two months without dermatological evaluation, however, due to the pandemic, these gaps had to be relativized. Some consultations were made at longer interludes, others were performed by telemedicine.

The statistical methodology used in the analysis was made through calculating a T test comparing the differences between two categories when testing a continuous variable and a categorical or dichotomous variable. In addition, another methodology used was to calculate a chi-squared test, requesting the output of a two-sided Fisher's Exact test (as a function of the small N) when two categorical or dichotomous variables were tested. The characteristics and the way in which each one of them were tested were as it follows: time for the first reaction – continuous form; death – dichotomous form; degree of reaction – continuous form and categorical form; acneiform eruption – dichotomous form; drug class – categorical form; cetuximab medication – dichotomous form; staging – continuous and categorical form; colorectal carcinoma – dichotomous form; sex – categorical form and age – continuous form and dichotomous form.

RESULTS

A total of 25 patients were initially enrolled, of which 4 of them were excluded due to having skin lesions that were not a consequence of the medications studied. In the present descriptive study main prevalences found were: men (71%), elderly (43%), colorectal carcinoma (57%) and stage 4 at cancer diagnosis (62%). The medication prescribed more frequently was cetuximab (54% of cases), with the

anti-EGFR antibody class being the most prevalent (57%). Two in each three patients in the series had the acneiform rash reaction and the time to first symptom had a wide variation, with a slightly higher prevalence between seven days and three weeks (29%) compared to lower and higher time categories. Table 1 presents clinical and epidemiological aspects of patients and other relevant characteristics concerning dermatological adverse reactions.

Table 1. The patients: clinical and epidemiological aspects and other relevant characteristics of dermatological reactions.

Patient	Age	Gender	Neoplasia	Stage	Drug	Class	Reaction	Grade [†]	Time	Death
1	52	M	CCR	IV	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption	2	3 weeks	No
2	55	F	Melanoma	II	Vemurafenib	TKI	Warts Keratoacanthomas	3 2	10 days	Yes
3	42	M	CCR	I	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption	2	3 weeks	Yes
4	58	M	CHC	IV	Regorafenib	TKI	Xerosis Lichen simplex Hand Foot Syndrome	1 2 2-3	< 7 days	No
5	68	F	NSCLC	III	Gefitinib	TKI	Acneiform eruption	2	10 days	No
6	62	M	CCR	IV	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption Nail changes	2 2	2 weeks	Yes⊕
7	69	F	NSCLC	IV	Gefitinib	TKI	Xerosis Blefaritis	2 2	6 months	Yes
8	46	M	CCR	IV	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption	2	< 7 days	No
9	36	M	CCR	III	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption	2	6 months	No
10	62	M	CCR	IV	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption	2	2 months	Yes
11	40	M	CCR	IV	Panitumumab	mAb EGFR	Acneiform eruption	3	2 weeks	Yes
12	49	M	CCR	IV	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption	3	< 7 days	No
13	57	M	CCR	III	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption Acne keloidalis nuchae	2 3	6 months	Yes
14	56	F	CCR	IV	Cetuximab	mAb EGFR	Acneiform eruption Nail changes Hand foot syndrome	1 3 2	4 months	Yes
15	65	M	CHC	IV	Sorafenib	TKI	Perforans folliculitis	3	1,5 months	Yes

16	70	M	CHC	IV	Regorafenib	TKI	Hand foot syndrome	2-3	1 month	Yes⊕
17	69	F	NSCLC	IV	Gefitinib	TKI	Acneiform eruption	2	< 7 days	No
18	57	M	NSCLC	III	Osirimetinib	TKI	Acneiform eruption Xerosis Nail changes	3 2 2	1 month	No
19	69	F	CCR	III	Cetuximab	mAb EGFR	Sweet syndrome like Nail changes	3 2	< 7 days	Yes
20	45	M	TMC	IV	Vandetanib	TKI inhibitor	Acneiform eruption	2	2 months	No
21	63	M	CCR	III	Cetuximab	mAb EGFR	Xerosis Hand eczema Nail changes	3 2 1	1,5 months	Yes

Stage of neoplasia when the diagnosis was performed. † Grade as classification of CTCAE v5.0. Time since begin the drug and first reaction perceived. ⊕ Death as consequence of COVID-19. CCR: Colorectal cancer. CHC: Hepatocellular cancer. NSCLC: Non small cell lung cancer. TMC: Thyroid medular cancer. mAb EGFR: monoclonal antibody anti EGFR. TKI: tyrosine kinase inhibitor.

Among the medications used, drugs that are characterized by being anti-EGFR antibodies were the most present (n=12 patients %), along with TKI inhibitors (n=9 %). The most prevalent prescribed drug was cetuximab (n=11 %), followed by gefitinib (3 %) and regorafenib (2 %).

Regarding the reactions themselves, it was possible to observe that a total of 42% of the analyzed patients had more than one reaction. Acneiform eruption was the most frequent dermatological event, appearing in 14 of 21 patients (66,7%); when concerned with the total number of reactions, this number changes to 14 of 34 reactions (41,2%). These events were observed in different types of neoplasia and medication used. It was not possible to statistically significantly associate these findings.

In addition to it, we could observe nail alterations, xerosis and hand-foot syndrome in more than one patient. Infrequent alterations, such as perforating folliculitis, sweet-like reaction and keloid folliculitis of the neck were also noticed in the series.

Time until the first symptom had a wide variation, with a slightly higher prevalence between seven days and three weeks (29%). The onset time of the reaction was quite diverse, with 25% of the patients having the first signs of toxicity

before 7 days of starting therapy, while more than 50% had initial symptoms of the reaction within 3 weeks after starting medication use.

The study evidenced almost half of deaths, 10 patients (47%), because of complications arising from the underlying neoplasm. While 9 patients were still alive at the end of the study and 2 patients have died as a result of COVID.

All these general characteristics have been included in table 2.

Table 2. General characteristics of the sample.

Variables	N	Percentual
Gender		
♀	6	28,6%
♂	15	71,4%
Age		
< 50	6	28,6%
50-60	6	28,6%
> 60	9	42,9%
Cancer Topography		
Colorectal Carcinoma	12	57,1%
Lung (Non Small Cells)	4	19,0%
Hepatocellular Carcinoma	3	14,3%
Thyroid Carcinoma	1	4,8%
Skin Melanoma	1	4,8%
Stage		
1	1	4,8%

	2	1	4,8%
	3	6	28,6%
	4	13	61,9%
Drug			
	Cetuximab	11	52,4%
	Gefitinib	3	14,3%
	Regorafenib	2	9,5%
	Others	5	23,8%
Class			
	Anti EGFR antibody	12	57,1%
	Tyrosine Kinase Inhibitor	9	42,9%
Skin Reaction			
	Acneiform Eruption	14	66,7%
	Nail changes	4	19,0%
	Xerosis	4	19,0%
	Hand Foot Syndrome	3	14,3%
	Folliculitis	2	9,5%
	Others	7	33,3%
Grade of toxicity			
	1	3	8,8%
	2	20	58,8%
	3	9	26,4%
	2-3	2	5,8%

Time for first reaction

< 1 week	5	23,8%
1 - 3 weeks	6	28,6%
1 – 2 months	5	23,8%
> 2 months	5	23,8%

Death

No	10	47,6%
Yes	9	42,9%
Yes – COVID	2	9,5%

Furthermore, when correlating age and the types of reaction developed, patients with acneiform eruptions were younger than patients with other types of skin reactions ($p=0.016$).

Comparing Acneiform Eruption vs. Degree of reaction it could be evidenced that patients who developed an acneiform eruption had a tendency to experience lesser-grade pharmacological toxicities to targeted therapies when compared to patients who developed other types of reaction ($p=0.05$).

Exploring Age vs. Acneiform Rash ($p = 0.016$), the age of the patients who had the Acneiform Rash reaction was significantly lower than the age of the patients who did not have this type of reaction. Otherwise, for the analysis performed between gender and acneiform eruption, no statistical relevance was found.

DISCUSSION

In this study significance was found when comparing the degree of reaction and acneiform eruption. The study suggested that the degree of reaction has a propensity to be lower when the patient has this type of rash. That is, patients who

develop acneiform eruptions tend to have less severe toxicity ($p = 0.05$) than patients who develop other types of cutaneous mucosal toxicity.

Data in the literature corroborate the fact that the acneiform eruption is the most common reaction related to target therapy. Also is described as most cases composed of patients with mild toxicity. Acneiform rash, of any grade, can occur in frequencies near to 90% during treatment with panitumumab or cetuximab monotherapy, for example. It is important to point out that studies evidenced that most of these events will be graded as 1 or 2 in severity - using the system of classification of CTCAE v5.0. [12-14] Specifically in patients using EGFRis, rash was described with incidences ranging from 25 to 85% for all-grade toxicities and from 1 to 10% for grade 3. [15,16]

When comparing age and the types of reaction developed, it was also possible to conclude data in agreement with other articles already published. This study suggested that patients with acneiform eruptions were younger than patients with other types of skin reactions. Other articles suggest that younger and male patients are at greater risk of rash [17,18]. This can possibly be explained because of with advanced age, cultured fibroblasts express less epidermal growth factor receptors and thus EGFRis may have fewer cutaneous targets in older patients and therefore less cutaneous toxicity [18].

According to the results described, we could observe that the most observed reaction was acneiform eruption, but it is important to note that xerosis was seen in a total of four patients in this study, which would be equivalent to 19% of the total, in patients using different medications. Other series have reported that skin dryness is present in up to 35% of patients receiving EGFRi therapy and it is more frequent in those using gefitinib and cetuximab. [19,20]

Hand-foot syndrome was observed in three study patients, related to the use of regorafenib and sorafenib. Salzmann described that around 48% of patients using sorafenib 36% had lesions suggestive of hand-foot toxicity. [21]

Nail alterations are widely described in other studies and were also widely observed in the present series. Both paronychia and periungual granulomas had a high prevalence in the series. In the present series, 19% of the patients had nail

alterations, which is very close to the number described in other studies. Paronychia and periungual granulomas are reported primarily in response to EGFRis, with an incidence approaching 17%, including all degrees of toxicity. [14,22,23]

It was noteworthy that we did not have more patients with metastatic melanoma in the sample, even though it is a neoplasm with the highest prevalence in dermatology outpatient clinics. Even so, the only patient we had in the series, using Vemurafenib, developed exactly the reactions described in other series. Literature data show that between 30 and 80% of patients using BRAFi develop benign verrucous or papillomatous lesions, which was seen in the patient in the series. In addition, the patient also performed the excision of three histopathologically compatible lesions such as keratoacanthomas (CK). Lower incidences are observed when we talk about CK, occurring in 5-14% of patients, and squamous cell carcinoma, with tumor lesions appearing in 23-26% of the total number of individuals using BRAFi. [24,25]

Reports of oral toxicity with types of targeted therapies other than mTOR inhibitors are less common. Studies describe that oral toxicity as a whole has been reported in 38% of patients using sunitinib. [26,27] Only one patient had mucositis, and the low prevalence of this reaction was expected, due to the lack of patients using mTOR inhibitors in the case series.

Considering histopathology, biopsies were performed on selected patients only. Due to the strong clinical suspicion of skin neoplasia, two patients were biopsied, one patient using vemurafenib, where keratoacanthoma was found in the sample, and another patient using cetuximab who had been referred by oncology for acneiform lesions, however, during physical examination, a basal cell carcinoma lesion was found, unrelated to the use of medication. In the case of the patient using vandetanib, due to an unusual change in skin color, it was decided to perform the test. Also in the patient using regorafenib and the presence of suggestive clinical feature of lichen simplex chronicus, for diagnostic differentiation. The patient using cetuximab and keloid lesions on the back of the neck, with a subsequent diagnosis of keloid folliculitis, was also biopsied due to the persistent characteristic of the condition, even after discontinuation of the drug. Those patients with lesions with very atypical clinical conditions, such as the patient with perforating folliculitis and the

patient with sweet simile syndrome lesions, were also submitted to histopathological analysis of the skin, due to the unusual clinical characteristics and the need for a more precise differential diagnosis.

The patient using vandetanib developed an acneiform eruption, which was treated with doxycycline. On physical examination, he presented a diffuse grayish color, which raised doubts about the phototoxicity related to the anti TKI or the antibiotic, since both medications can cause this type of reaction. There are reports in the literature of individuals undergoing therapy with vandetanib who developed a change in skin color, with a bluish-gray hue on the face, neck and back, most likely at the site of acne lesions. It is suggested that it happens due to the direct deposition of vandetanib and its metabolites in the skin and not the doxycycline that the patient was simultaneously administered. [28]

Rarer reactions were also found. We can mention perforating folliculitis, keloid folliculitis of the neck and sweet-like syndrome. There are few reports of these conditions related to the use of targeted therapies in the literature. In contrast, reactions cited with higher prevalence, such as scalp alterations (both alopecia and trichomegaly), were not found in the present study.

CONCLUSIONS

This case series of patients with cutaneous-mucosal toxicity from targeted therapies used in oncology demonstrated a higher prevalence of men, most of them aged over 60 years; a greater number of patients using cetuximab and patients with colorectal cancer, with a clinical stage of cancer at higher levels. We found a higher prevalence for cases of acneiform rash. Patients with acneiform eruptions were younger than patients with other types of skin reactions.

Larger studies are needed to better understand other factors involved in the development of cutaneous mucosal adverse reactions related to targeted therapy.

REFERENCES

1. Hoetzenecker W, Nægeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):75-86. doi: 10.1007/s00281-015-0540-2. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26553194.

2. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003 Nov;149(5):1018-22. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x. PMID: 14632808.

3. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:1-17. doi: 10.1159/000335612. Epub 2012 May 3. PMID: 22613850.

4. Farshchian M, Ansar A, Zamanian A, Rahmatpour-Rokni G, Kimyai-Asadi A, Farshchian M. Drug-induced skin reactions: a 2-year study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Feb 9;8:53-6. doi: 10.2147/CCID.S75849. PMID: 25709487; PMCID: PMC4330003.

5. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 13;9:1300. doi: 10.3389/fphar.2018.01300. PMID: 30483135; PMCID: PMC6243123..

6. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Apr;46(4):291-8. doi: 10.1093/jjco/hyv207. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826719; PMCID: PMC4886131.

7. Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist*. 2007 Dec;12(12):1443-55. doi: 10.1634/theoncologist.12-12-1443. PMID: 18165622.

8. Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer*. 2007 Mar;43(5):845-51. doi: 10.1016/j.ejca.2006.11.016. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17289377.

9. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, Giacomini KM, Krauss RM. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Nov;6(11):904-16. doi: 10.1038/nrd2423. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Feb;7(2):185. PMID: 17971785; PMCID: PMC2763923.

10. National Cancer Institute Division of Cancer Treatment and Diagnosis, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute, 2010. Available online https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_5.0.xlsx (Accessado em 09 de maio de 2022).

11. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Jan;112(1):90-92. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891586.

12. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1620. PMID: 17470858

13. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahm M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbiicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2040-8. doi: 10.1056/NEJMoa071834. PMID: 18003960.

14. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Jun;17(2):85-96. doi: 10.1016/j.clcc.2017.12.004. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29576427; PMCID: PMC6773267.

15. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3. PMID: 30374901; PMCID: PMC6244569.

16. Rosen AC, Wu S, Damse A, Sherman E, Lacouture ME. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1125–33.

17. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1166-1174. doi: 10.1111/bjd.14756. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27214209.

18. Jatoi A, Green EM, Rowland KM Jr, Sargent DJ, Alberts SR. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology*. 2009;77(2):120-3. doi: 10.1159/000229751

19. Silva D, Gomes A, Ms Lobo J, Almeida V, Almeida IF. Management of skin adverse reactions in oncology. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Oct;26(7):1703-1714. doi: 10.1177/1078155220936341. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32635811.

20. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):203-18; quiz 219-20. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.032

21. Salzmann M, Marmé F, Hassel JC. Prophylaxis and Management of Skin Toxicities. *Breast Care (Basel)*. 2019 Apr;14(2):72-77. doi: 10.1159/000497232. Epub 2019 Feb 15. PMID: 31798377; PMCID: PMC6886149.

22. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):e181-9. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71133-7. PMID: 25846098.

23. Piraccini BM, Bellavista S, Misciali C, Tosti A, de Berker D, Richert B. Periungual and subungual pyogenic granuloma. *Br J Dermatol*. 2010 Nov;163(5):941-53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09906.x. PMID: 20545691.

24. Belum VR, Rosen AC, Jaimes N, Dranitsaris G, Pulitzer MP, Busam KJ, Marghoob AA, Carvajal RD, Chapman PB, Lacouture ME. Clinico-morphological features of BRAF inhibition-induced proliferative skin lesions in cancer patients. *Cancer*. 2015 Jan 1;121(1):60-8. doi: 10.1002/cncr.28980.

25. Boada A, Carrera C, Segura S, Collgros H, Pasquali P, Bodet D, Puig S, Malvehy J. Cutaneous toxicities of new treatments for melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2018 Nov;20(11):1373-1384. doi: 10.1007/s12094-018-1891-7. Epub 2018 May 24. PMID: 29799097.

26. Parkhill AL. Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. *J Pharmacovigil*. 2013 Jan; 1(3):112. doi: 10.4172/2329-6887.1000112.

27. Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, de Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Health Rep*. 2015;2(4):202-211. doi: 10.1007/s40496-015-0069-4. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26523246; PMCID: PMC4623065.

28. Perlmutter JW, Cogan RC, Wiseman MC. Blue-grey hyperpigmentation in acne after vandetanib therapy and doxycycline use: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2022 Mar 22;10:2050313X221086316. doi: 10.1177/2050313X221086316. PMID: 35341100; PMCID: PMC8943637.

29. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, Jahn F, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):157-170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33248228.

30. Seggaert S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, Van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2009 Sep;45 Suppl 1:295-308. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70044-9. PMID: 19775626

31. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Apr;46(4):291-8. doi: 10.1093/jjco/hyv207. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826719; PMCID: PMC4886131.

32. Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, España A, Majem M, Suh Oh HJ, Aragón I, Segura S, Beato C, Botella R. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2019 May;21(5):556-571. doi: 10.1007/s12094-018-1953-x. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284232.

33. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):345-361. doi: 10.1007/s40257-017-0336-3.

34. Du R, Wang X, Ma L, Larcher LM, Tang H, Zhou H, Chen C, Wang T. Adverse reactions of targeted therapy in cancer patients: a retrospective study of

hospital medical data in China. *BMC Cancer*. 2021 Feb 28;21(1):206. doi: 10.1186/s12885-021-07946-x.

35. Owczarek W, Słowińska M, Lesiak A, Ciążyńska M, Maciąg A, Paluchowska E, Marek-Józefowicz L, Czajkowski R. The incidence and management of cutaneous adverse events of the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Oct;34(5):418-428. doi: 10.5114/ada.2017.71106

36. Sipples R. Common side effects of anti-EGFR therapy: acneform rash. *Semin Oncol Nurs*. 2006 Feb;22(1 Suppl1):28-34. doi: 10.1016/j.soncn.2006.01.013. PMID: 16616284.

37. Espinosa ML, Abad C, Kurtzman Y, Abdulla FR. Dermatologic Toxicities of Targeted Therapy and Immunotherapy in Head and Neck Cancers. *Front Oncol*. 2021 May 27;11:605941. doi: 10.3389/fonc.2021.605941. PMID: 34123780; PMCID: PMC8190330.

38. Martinelli E, Ciardiello D, Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello PP, Normanno N, Rachiglio AM, Maiello E, Latiano T, De Vita F, Ciardiello F. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):30-40. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.007. PMID: 31912793.

39. Cubero DIG, Abdalla BMZ, Schoueri J, Lopes FI, Turke KC, Guzman J, Del Giglio A, Filho CDSM, Salzano V, Fabra DG. Cutaneous side effects of molecularly targeted therapies for the treatment of solid tumors. *Drugs Context*. 2018 Jul 17;7:212516. doi: 10.7573/dic.212516. PMID: 30038659; PMCID: PMC6052912.

40. Gerber PA, Meller S, Eames T, Buhren BA, Schrumpf H, Hetzer S, Ehmann LM, Budach W, Bölke E, Matuschek C, Wollenberg A, Homey B. Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *Eur J Med Res*. 2012 Feb 23;17(1):4. doi: 10.1186/2047-783X-17-4. PMID: 22472354; PMCID: PMC3351712.

41. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):657-70. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.010. PMID: 17010747

42. Melosky B, Leighl NB, Rothenstein J, Sangha R, Stewart D, Papp K. Management of egfr tki-induced dermatologic adverse events. *Curr Oncol*. 2015 Apr;22(2):123-32. doi: 10.3747/co.22.2430. PMID: 25908911; PMCID: PMC4399609.

3.2 Artigo 2

Inibidores de EGFR: aspectos clínicos, fatores de risco e biomarcadores para erupção acneiforme e outros efeitos cutâneo mucosos

Júlia Kanaan Recuero ^{1,2}, Joana Roberta Fitz ², Andrea Abe Pereira ², Renan Rangel Bonamigo ^{2,3}

ORCIDs

<https://orcid.org/0000-0003-4308-2184>

<https://orcid.org/0000-0001-8562-5090>

<https://orcid.org/0000-0001-7995-5050>

<https://orcid.org/0000-0003-4792-8466>

Júlia Kanaan Recuero

jkrecuero@gmail.com

- 1. Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil**
- 2. Serviço de Dermatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre, RS, Brasil**
- 3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil**

Artigo aceito como convidado na sessão de artigos especiais dos Anais Brasileiros de Dermatologia

Resumo

É crescente a frequência do uso de fármacos que atuam no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), com consequente aparecimento de toxicidade cutânea, especificamente a erupção acneiforme. Os autores revisam amplamente o tema, focando em descrever as formas como esses medicamentos podem afetar a pele e seu apêndice cutâneo, ou seja, a fisiopatologia que abrange a toxicidade cutânea relacionada ao uso dos inibidores do EGFR. Além disso, foi possível reunir os fatores de risco que podem estar associados a esse efeito adverso devido ao uso desses medicamentos. Com base nestes recentes conhecimentos, espera-se auxiliar no manejo dos pacientes mais vulneráveis à toxicidade, diminuindo morbidades e melhorando a qualidade de vida dos doentes em tratamento com inibidores do EGFR. Outras questões relacionadas à toxicidade dos inibidores de EGFR, como os aspectos clínicos sistematizados por graduações da erupção acneiforme, e as outras diferentes formas de reações cutâneo-mucosas, também estão inseridas no artigo.

Abstract

Skin is a common target of reactions associated with medications. In oncological treatment this fact is not different and due to the constant updates on cancer treatment it is possible to observe the emergence of new drug eruptions. An example is the increasingly widespread employment of drugs that act in the epidermal growth factor receptor (EGFR) and its consequently appearance of cutaneous toxicity, specifically the recurrently related acneiform eruption. The authors have extensively reviewed the theme focusing on describing the ways that these medicines can affect the skin and its cutaneous appendage, it means, the physiopathology that embraces the cutaneous toxicity related to the use of the inhibitors of EGFR. Furthermore, during this review the authors looked to assemble and discuss the probable risk factors that can be associated with this adverse effect due to the use of these drugs. Some data that corroborates has already been found and is being useful as fundamental to define patients' risk factors or

treatment-related hazards. Moreover, environmental factors, infections and many other points are being observed. Based on this knowledge, it is expected to intensify the debate inside the scientific community and then provide more data that can help to forecast which patients can be more vulnerable to toxicity. Since the revelation and systematization of this knowledge it is expected an optimization of prophylaxis management and an early therapeutic intervention, reducing morbidity and improving the quality of life of patients who are under treatment with EGFR inhibitors. Other issues related to the toxicity of EGFR inhibitors, such as the clinical aspects systematized by grades of acneiform eruption and the other different forms of cutaneous-mucous reactions are also included in the article.

INTRODUÇÃO

As reações adversas a drogas (RAD) são definidas como qualquer resposta não intencional, inesperada ou excessiva provocada por medicamento, que podem ocasionar modificação de tratamentos. Clinicamente, as RAD podem causar dano temporário ou permanente, incapacidade ou morte[1].

A pele é um alvo relativamente comum de reações adversas a medicamentos, mas é difícil estimar a incidência exata de farmacodermias. Provavelmente, isso se deve ao fato de que grande parte dos pacientes não procura atendimento, por sintomas leves e/ou transitórios ou mesmo por falta de relato por parte da equipe médica [1-4]. Em pacientes hospitalizados, dados da literatura relatam que as reações cutâneas são responsáveis por aproximadamente 3% das complicações incapacitantes em pacientes internados e representam 2% das consultas médicas e 5% das internações em serviços de dermatologia [5-8].

O surgimento da farmacodermia pode depender de uma série de condições individuais (idade, aspectos genéticos, história familiar, comorbidades, uso de múltiplas drogas) e relacionadas aos fármacos (peso molecular, lipossolubilidade, antigenicidade intrínseca)[9].

Especificamente na terapia oncológica, a quantidade de novos medicamentos disponíveis cresce rapidamente. Portanto, há uma gestão em constante

transformação dos possíveis efeitos adversos. Vários novos medicamentos foram estudados, e a imunoterapia e as terapias direcionadas tornaram-se os tratamentos escolhidos em vários tipos de câncer [10-12].

Simultaneamente ao aumento do uso desses novos tratamentos, notou-se a descrição de reações cutâneas até então desconhecidas ou inusitadas e diferentes daquelas vivenciadas com a quimioterapia convencional [11].

Dentre essas drogas modernas, peculiarmente as terapias-alvo, destacam-se as medicações direcionadas ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

Esse receptor é expresso em diversos tumores sólidos e também é identificado nos queratinócitos presentes na epiderme cutânea, nas glândulas apêndices e no endotélio dos capilares da derme [11,13]. Desta forma, a terapia de inibição de EGFR interfere nas vias de sinalização da epiderme e apêndices cutâneos. Como consequência, torna-se lógico que uma das principais toxicidades desses inibidores esteja concentrada no tegumento cutâneo.

Atualmente, os inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFRis) são usados no tratamento de muitas neoplasias malignas, como cabeça e pescoço, pulmão, colorretal, próstata, mama, ovário, estômago e pâncreas [15]. Os EGFRi podem ser anticorpos monoclonais para EGFR (**cetuximab e panitumumab**), inibidores de tirosina quinase de moléculas pequenas específicas de EGFR (**erlotinib e gefitinib**), inibidores duplos de quinase de EGFR e HER2 (**lapatinib, neratanib e afatinib**), inibidores do receptor erbB (**canertinib**) e outros inibidores de multiquinase menos específicos (**vandetanib**), receptor do fator de crescimento endotelial (**VEGFR**) e oncogene RET [16,17].

Uma vez que esses agentes terapêuticos são amplamente utilizados e cada vez mais prescritos, é importante adquirir conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos das toxicidades de pele, cabelo, unhas e mucosas, bem como seus fatores de risco para o desenvolvimento de reações. Ao reconhecer as suscetibilidades clínicas individuais, é possível antecipar a otimização do manejo terapêutico.

Em pacientes sob tratamento com inibidores de EGFR (EGFRi), a reação cutânea mais incidente é a erupção acneiforme. O artigo apresenta e discute aspectos clínicos e os principais fatores de risco para essa toxicidade e aborda sinteticamente outros contextos cutâneos relacionados. [14].

EGFRi e ERUPÇÃO ACNEIFORME

O EGFR é expresso em uma variedade de tecidos normais da pele, incluindo células basais da epiderme, glândulas sebáceas, células da bainha radicular externa, glândulas écrinas e células do músculo liso vascular [17,18]. A maioria dos agentes direcionados ao EGFR produz um espectro semelhante de toxicidades dermatológicas [15,19].

A estimulação de EGFR regula o crescimento epidérmico e inibe a apoptose de queratinócitos. Os EGFRs também afetam a formação de glândulas sudoríparas e sebáceas, bem como inibem o crescimento do cabelo e participam da angiogênese [15]. A inibição da atividade do EGFR tem um comprometimento notável na homeostase epidérmica, resultando em um afinamento pronunciado da epiderme, incluindo o estrato córneo. Ademais, leva à redução da função protetora da pele devido ao aumento da permeabilidade, aumentando o risco de infecções bacterianas. A liberação de citocinas e a ativação de células envolvidas no processo inflamatório são responsáveis pela suscetibilidade à toxicidade cutânea quando se utiliza um bloqueador de EGFR [15,20]. O mecanismo exato que leva à toxicidade cutânea durante o tratamento com EGFRi não é bem conhecido, mas sem dúvida é resultado de modificações genéticas dos sinais associados à sua ativação. Sabe-se que há interferência na via RAS/RAF/MEK/ERK, que afeta a regulação do ciclo celular, incluindo proliferação e diferenciação de células epidérmicas [15].

A erupção papulopustulosa é a toxicidade cutânea mais frequentemente relatada após o uso de um EGFRi. A incidência geral varia de 60% a 80% [21], chegando a 90% dos pacientes tratados com cetuximab e panitumumab [22].

A erupção pode ser monomórfica ou multiforme e afeta principalmente áreas seborreicas, como a face, o couro cabeludo e a parte superior do tórax. Na

literatura, geralmente é descrita como uma erupção acneiforme, mas, diferentemente da acne vulgar, não são encontrados comedões ou cistos purulentos e, além disso, o tratamento da acne não é adequado [15, 20, 23, 24].

Em mais de 75% dos pacientes, as lesões cutâneas anteriores surgem nas primeiras duas semanas de tratamento. Eritema e edema geralmente aparecem primeiro, acompanhados de distúrbios sensoriais. Logo após, entre a segunda e a quarta semana, ocorrem foliculite e/ou lesões pustulosas com prurido. O desaparecimento completo é observado aproximadamente de 1 a 2 meses após a suspensão da droga [15, 20, 23, 24] e pode causar hiperpigmentação pós-inflamatória [15, 20, 23]. Dor e coceira [25] são sintomas comuns e as crises podem ser induzidas pela medicação em cada administração [16,26].

Classificação com graduações das erupções acneiformes

As reações adversas cutâneas podem ser classificadas de acordo com algumas escalas. Entre eles, o sistema NCI CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events versão 5.0. [<http://www.cancer.gov>].) que classifica a gravidade da erupção de acordo com algumas variantes. Manifestação física, impacto psicossocial, efeito nas atividades de vida diária (AVD) e necessidade de antibioticoterapia intravenosa. Cálculo da Área de Superfície Corporal (BSA) atingida, que utiliza a “Regra dos 9”. Isso pode levar à confusão, pois reações graves que afetam uma pequena área do corpo podem ser classificadas em um grau mais baixo [14, 15, 27, 28].

GRAU 1. Pápulas e/ou pústulas cobrindo <10% da área de superfície corporal (ASC), que podem ou não estar associadas a sintomas de prurido ou sensibilidade. (Figura 1)

GRAU 2. Pápulas e/ou pústulas cobrindo 10 - 30% de BSA, que podem ou não estar associadas a sintomas de prurido ou sensibilidade; associados ao impacto psicossocial; limitação das atividades instrumentais de vida diária (AVD); pápulas e/ou pústulas cobrindo > 30% BSA com ou sem sintomas leves.

GRAU 3. Pápulas e/ou pústulas cobrindo >30% da ASC com sintomas moderados ou graves; limitar o autocuidado AVD; associada à superinfecção local com antibióticos orais indicados. (Figura 2)

GRAU 4. Consequências com risco de vida; pápulas e/ou pústulas cobrindo qualquer % de BSA, que podem ou não estar associadas a sintomas de prurido ou sensibilidade e estão associadas a superinfecção extensa com antibióticos intravenosos indicados.

GRAU 5. Morte



Figura 1. Paciente de 36 anos em uso de cetuximab e reação acneiforme grau 1 na graduação do CTCAE v5.0. Pápulas e pústulas em tronco superior, cobrindo menos de 10% da superfície corpórea.



Figura 2. Paciente de 49 anos em uso de cetuximab com reação acneiforme grau 3 na classificação do CTCAE v5.0. Pápulas e pústulas cobrindo ASC>30%, associado a prurido e dor moderados, além de superinfecção local.

Uma segunda graduação é o MESTT (the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) EGFR Inhibitor Skin Toxicity Tool), um sistema complexo, que leva em consideração dados relatados pelo paciente, como alteração na qualidade de vida, alterações no tempo e na dose do tratamento em função do efeito adverso. [27].

Há também o sistema de 3 partes proposto por Wollenberg et al. O Induced Rash Severity Score (IRSS ou WoMoScore), um sistema de pontuação específico introduzido em 2008 [29] que combina a gravidade de cinco características de erupção cutânea EGFRi (cor do eritema, distribuição do eritema, papulação, pustulação e descamação/crostras), associando a pontuação com base na extensão da área facial afetada e na área corporal total envolvida. A pontuação final varia de 0 (nenhuma doença de pele), 1 a 20 (leve), entre 20 e 40 (moderado), até pontuar acima de 40 pontos em casos graves [27,30].

A gravidade baseia-se no envolvimento da ASC e no grau de limitação nas AVD [19]. Erupção cutânea grave ocorre em 10% dos pacientes. Quando graves, as toxicidades dermatológicas podem levar à modificação ou descontinuação da dose em 36% e 72% dos profissionais de saúde, respectivamente. Embora o perfil de efeitos colaterais possa ser principalmente dermatológico, as toxicidades resultam em desconforto físico e emocional significativo, portanto, maximizar as medidas de suporte é fundamental [31,32].

Histopatologicamente, as análises realizadas em pacientes com erupção acneiforme demonstraram infiltrado de células inflamatórias superficiais ao redor do infundíbulo folicular hiperkeratótico ou ectásico ou uma foliculite neutrofílica supurativa com ruptura do revestimento epitelial [26,31]. Os queratinócitos basais e os folículos pilosos exibem níveis superiores de p53 [26]. As pústulas são estéreis e apresentam culturas negativas para bactérias, fungos, leveduras e *Demodex folliculorum* [16].

Fatores de risco para erupção acneiforme

Os relevantes fatores de risco para erupção acneiformes estão mencionados na Tabela 1 e serão discutidos separadamente, a seguir.

Tabela 1. Fatores de risco para erupção acneiforme relacionada ao uso de EGFRi

Relacionados ao tratamento
• Tipo de medicação, dose e duração • Radiação ionizante
Relacionados ao tumor
Relacionados ao paciente
• Fototipo • Idade • Sexo • Raça

- Secreção sebácea
- Presença de *Demodex*
- Sistema imune

Infecção bacteriana

Fatores ambientais

- Radiação UV
- Sensibilizantes

Níveis de CPK

Biomarcadores e polimorfismos genéticos

Tipo de medicação, dose e duração do tratamento

A existência de uma erupção cutânea depende principalmente do tipo e da dose do medicamento utilizado. A literatura sugere que a frequência [31] e a gravidade da erupção dependem do tipo de droga utilizada [22]. Anticorpos monoclonais causam reações com mais frequência [15,31] e também mais graves e difusas [33] do que inibidores de tirosina quinase, por exemplo [15].

Owczarek relatou a ocorrência de erupção cutânea em 88-90% dos pacientes usando cetuximab, 100% dos pacientes usando panitumumab, 43-54% dos usuários de gefitinib, 75% dos usuários de erlotinib e 13-47% dos usuários de lapatinib [15]. Bachet também observou que a foliculite de grau 3 e 4 foi mais frequente com erlotinib do que com gefitinib [34].

Algumas evidências apontam que a incidência e gravidade/intensidade da reação é dose-dependente, bem como a duração do quadro cutâneo [21,33,35,36]. No entanto, alguns autores citam informações conflitantes, onde não confirmam essa relação [13]. Segundo Macdonald, o aumento da dose e o reinício da medicação podem acentuar as crises [19].

Radiação ionizante

Foi documentada a sensibilidade das células tratadas com EGFRi à radiação ionizante. O tratamento com EGFRi antes da radioterapia aumenta a sensibilidade das células tumorais à radiação. Curiosamente, áreas de pele previamente irradiadas podem não desenvolver uma erupção cutânea durante o uso de EGFRi. Alterações crônicas induzidas pela radiação, como ausência de folículos e glândulas sebáceas, decorrentes da indução de apoptose e fibrose pela radioterapia, explicam esse achado [37].

Bossi et al avaliaram seis pacientes com erupção cutânea acneiforme induzida por cetuximab e observaram que as áreas previamente irradiadas estavam livres de lesões cutâneas [38].

Outros pesquisadores também argumentam que os locais tratados com radiação prévia são normalmente poupados durante uma erupção acneiforme [16,19,34]. Yalçın relatou o caso de um paciente com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) em uso de erlotinibe, que desenvolveu uma erupção acneiforme típica poupando a área da radioterapia anterior. Foi realizada biópsia da área afetada e da área poupada (anteriormente irradiada). No primeiro, o exame histológico revelou foliculite supurativa destruindo o epitélio folicular e estruturas anexiais. No segundo, não havia estrutura folicular. A dose estimada para o envolvimento do folículo piloso na radioterapia é de cerca de 40 Gy (o paciente recebeu 45 Gy no total na neoplasia, enquanto a pele normal recebeu 18,5 Gy) [39]. Conclui-se que o paciente não apresentou erupção acneiforme em área de irradiação anterior devido à perda de folículo, o que é bastante semelhante à patogênese da erupção acneiforme em pacientes em uso de EGFRi.

Em contraste, Tejwani realizou uma meta-análise para avaliar a erupção acneiforme em 1.238 pacientes tratados com EGFRi com ou sem radioterapia [40]. Os resultados revelam maior incidência de reações cutâneas em pacientes que receberam terapia combinada (EGFRi e radiação). Com relação aos medicamentos, a maior incidência foi observada em pacientes que receberam terapia com erlotinib mais cisplatina, e a menor incidência em pacientes que estavam recebendo cetuximab com docetaxel/cisplatina.

Wu propôs que uma “toxicidade de campo” significativa pode ocorrer quando os EGFRis são usados concomitantemente com a radioterapia, pois a radiação causa uma regulação positiva do EGFR na pele normal [28]. Zhao relatou piora das reações cutâneas com a adição de EGFRi logo após a radioterapia, sugerindo uma possível sobreposição entre radiodermatite aguda e erupção cutânea EGFRi – a pele irradiada também não foi prejudicada quando comparada à erupção cutânea [18]. Em um estudo randomizado de fase 3, que comparou radioterapia com ou sem cetuximab em pacientes com câncer escamoso avançado locorregional de cabeça e pescoço, mostrou uma extensão da duração da radiodermatite no braço do estudo com cetuximab [26].

Tipo de câncer

Su publicou uma revisão sistemática e metanálise que quantificou a incidência geral e o risco de erupção cutânea grave em pacientes com diferentes tipos de tumores sólidos tratados com cetuximab. Foram analisados 2.037 pacientes, a incidência global de erupção acneiforme foi de 81,6%, sendo 6,5% de alto grau. Embora não estatisticamente significativo, uma incidência elevada de erupção acneiforme foi observada em pacientes com câncer colorretal (CCR) em comparação com não-CCR (6,8 vs. 5,6%, RR 1,2, $p = 0,402$). Em outras palavras, o estudo indicou que o risco de desenvolver uma erupção cutânea de alto grau varia de acordo com o tipo de tumor. Isso é possível devido à diversidade da neoplasia e suas diferenças biológicas (como a secreção de fatores de crescimento), que podem afetar a suscetibilidade à toxicidade da pele [41]. Portanto, o grau de erupção pode refletir interações não apenas entre o tecido da pele e o medicamento, mas também entre o tecido da pele e o tumor [42].

Fototipo

Vários autores relataram que pacientes com fototipo baixo - pele clara - são mais propensos ao desenvolvimento de erupção por EGFRi, além de apresentarem reações mais intensas [16,22,43]. Este dado é descrito por Lacouture 2011 apenas com o uso de erlotinib em fototipo baixo [31]. Contrastando com outras evidências que não encontraram relação entre o fototipo do paciente e a gravidade da reação [36,42].

Idade e Sexo

Sobre idade e sexo, os dados sugerem que pacientes mais jovens e do sexo masculino correm maior risco de erupção cutânea [43,44]. Sabe-se também que, com a idade avançada, os fibroblastos cultivados expressam menos receptores do fator de crescimento epidérmico e, assim, os EFRis podem ter menos alvos cutâneos em pacientes mais velhos e, portanto, menor toxicidade cutânea [44].

Jatoi investigou preditores clínicos de erupção cutânea grave em 933 pacientes tratados com cetuximab como quimioterapia adjuvante para câncer de cólon. 50 pacientes (5%) desenvolveram uma erupção cutânea grave, mais homens do que mulheres desenvolveram essa erupção: 34 (7%) versus 16 (3%). Um maior número de pacientes jovens (<70 anos de idade) também desenvolveu erupção cutânea: 48 (6%) versus 2 (1%) 70 anos e do sexo masculino [31,44]. Conforme sustentado por Le-Rademacher, o sexo masculino é duas vezes mais propenso a desenvolver erupção cutânea de grau 3 ou superior induzida por EGFRi do que as mulheres [45].

Além disso, os hormônios são outro fator que pode estar envolvido no desenvolvimento da erupção relacionada ao gênero. Andrógenos e estrógenos parecem interagir com o receptor do fator de crescimento epidérmico [44,45]. Um artigo descreveu a importância dos andrógenos e mostrou que os genes dos receptores androgênicos relacionados são superexpressos na pele de pacientes com reação EGFRi [45].

A diversidade racial não teve relação com o risco de erupção cutânea [21,44]. Outros manuscritos não encontraram resultados suficientes para correlacionar idade, sexo ou outra característica individual com suscetibilidade à reação cutânea [21].

Deve-se mencionar que a pele seca, comum em pacientes mais velhos, pode levar ao desenvolvimento da erupção cutânea. Dentro dessa hipótese, pacientes mais velhos com histórico de dermatite atópica e pessoas que fizeram terapia prévia com agentes citotóxicos teriam maior risco teórico de desenvolver o exantema [46].

Secreção sebácea

Os achados da literatura são conflitantes sobre esse tema. Para alguns autores, o aumento da produção de sebo não está associado a um risco aumentado de toxicidade cutânea. No entanto, atenção é necessária, pois a predisposição prévia para foliculite e acne pode estar associada a eventos adversos cutâneos durante o uso de inibidores de EGFR [19,47].

Nakahara realizou um estudo para determinar a relação entre os níveis de sebo da pele e a erupção acneiforme medindo os níveis de sebo antes e após o tratamento com EGFRi. Oito pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) que usaram gefitinib ou erlotinib foram avaliados quanto aos níveis de sebo na face, tórax e costas antes e após a terapia. Os pacientes que já apresentavam níveis elevados de sebo ou que tiveram uma alteração maior em relação à linha de base pré-tratamento desenvolveram uma erupção cutânea acneiforme. Este resultado pode revelar que a atividade da glândula sebácea pode estar envolvida no mecanismo subjacente às origens da erupção acneiforme em pacientes tratados com esses medicamentos [17].

Kikuchi procurou elucidar parâmetros úteis e altamente sensíveis para detecção precoce de alterações cutâneas por EGFRi. Perda de água transepidérmica, hidratação da superfície da pele, níveis lipídicos da superfície da pele e índice de eritema/melanina foram medidos em série por 2 semanas em 19 pacientes tratados com afatinib/erlotinib (EGFR-TKI) e por 8 semanas em 20 pacientes tratados com cetuximabe. Os níveis de perda hídrica transepidérmica na bochecha em pacientes que desenvolveram erupção acneiforme grau 2 ou mais foram elevados dentro de 7 dias após o início da terapia com afatinib/erlotinib em comparação com aqueles antes da terapia, bem como em pacientes com grau 1 ou menos. Em pacientes tratados com cetuximab, a hidratação da superfície da pele na bochecha em pacientes de toxicidade grau 2 ou mais foi significativamente diminuída em comparação a pacientes com reações de grau 1 em 2 e 6 semanas. Os níveis basais de lipídios da superfície da pele e o índice de eritema da bochecha de pacientes com AfE $\geq$ Gr2 foram significativamente maiores do que aqueles com AfE $\leq$ Gr1. Em conclusão, a avaliação instrumental verificou rápidas alterações inflamatórias da pele pelo EGFRi e apontou a pele oleosa como risco para AfE grave [48].

Outros estudos foram feitos e um em que 10 pacientes com carcinoma de células renais foram tratados com cetuximab, nenhuma conexão aparente foi encontrada entre a gravidade da reação e o tipo de pele ou história de acne [49].

Segundo Sipples, ao utilizar TKI, a reação é mais intensa em pacientes com pele oleosa e com tendência a acne [24]. Os demais autores não correlacionaram tipo de pele, história de acne ou rosácea com o aparecimento e gravidade da reação ao uso de EGFRi [13,33,36].

Demodex folliculorum

Sobre o Demodex, as evidências encontradas são contraditórias. Gerber analisou através de biópsia a densidade de *Demodex folliculorum* em lesões de 19 pacientes apresentando erupções cutâneas induzidas por EGFRi. Os dados coletados mostraram que os pacientes com terapia com EGFRi têm maior suscetibilidade à colonização ou infecção pelo ácaro [50]. No entanto, outros estudos não detectaram o ácaro na biópsia de pele de 10 pacientes com erupção acneiforme por cetuximab e concluíram que a erupção não está relacionada à presença de *Demodex* [51].

Sistema imune do paciente

Um artigo observou que pacientes com melhor desempenho e melhor sistema imunológico têm reações mais intensas [22].

Infecção bacteriana

Ichtenberger *et al.* argumentaram que o EGFRi não apenas induz inflamação, mas também suprime a fabricação de peptídeos antimicrobianos e proteínas de barreira da pele em queratinócitos - predispondo a infecções bacterianas [52,53]. Artigos interessantes encontraram infecções bacterianas em locais de toxicidade cutânea em aproximadamente um terço dos pacientes com câncer tratados com inibidores de EGFR, e a maioria desses pacientes também teve uma hemocultura positiva para *Staphylococcus aureus* [20].

Tohyama avaliou a incidência de infecção bacteriana e os resultados do tratamento de pacientes com erupção papulopustular em estágio avançado. A cultura bacteriana foi realizada em 51 casos, 50 dos quais produziram resultados positivos. Após antibioticoterapia tópica e/ou oral sem uso de corticoide tópico, a erupção papulopustulosa apresentou melhora rápida. No entanto, o uso de uma combinação de antibióticos tópicos e corticosteróides prolongou o período de recuperação. Em conclusão, a foliculite que se desenvolve mais de quatro semanas após o início do tratamento com um inibidor de EGFR é tipicamente causada por infecção estafilocócica. A cultura bacteriana é necessária devido à resistência a antibióticos em níveis elevados. É importante diferenciar as pústulas estéreis (mais comuns na fase inicial da erupção) das pústulas infecciosas (mais comuns na fase tardia), pois o tratamento dessas condições é divergente, e o uso incorreto de corticosteróides tópicos pode prolongar ou transformar erupções pustulosas recorrentes infecciosas [52].

Já se sabe que a erupção acneiforme ocorre pela inibição do EGFR nos queratinócitos, mas a sobreposição de uma infecção bacteriana pode desempenhar um papel importante [54]. Lacouture relatou infecção bacteriana em lesões cutâneas em 1 de 3 pacientes tratados com EGFRi [20, 37]. *Staphylococcus aureus* apareceu em maioria, algo encontrado nos dados de prevalência desses microrganismos nas erupções de EGFRi. Alguns autores indicam a profilaxia antibiótica como fator protetor contra a geração de erupções acneiformes em pacientes tratados com EGFRi [28, 34, 55].

Radiação ultravioleta

A inibição de EGFR fortalece a apoptose de queratinócitos induzida por radiação ultravioleta (UV). Em condições fisiológicas, a radiação UV danifica o DNA dos queratinócitos, afetando a formação de radicais livres. Consequentemente, ocorre um aumento da expressão de EGFR e aumento dos sinais proliferativos. Os distúrbios desse processo podem causar lesões ou exacerbações pela exposição à radiação ultravioleta. Nos folículos capilares, esse processo resulta em maior expressão de genes que estimulam processos inflamatórios, apoptose e bloqueio de

ductos, levando à ruptura [15,37]. Assim, a radiação UV, combinada com a inibição do EGFR, pode causar estresse oxidativo aditivo e resposta inflamatória nos queratinócitos, contribuindo para a erupção da patogênese. Além disso, há algumas evidências de que os fototipos de pele inferiores são mais frequentemente afetados [56].

Foi realizado um estudo de prevenção onde 54 pacientes submetidos a EGFR-TKIs ou anticorpos monoclonais anti-EGFR foram testados para uso de protetor solar. A incidência de erupção cutânea em 8 semanas foi de 78 e 80% com protetor solar e placebo, respectivamente ($P = 1,00$). Assim, o protetor solar pode ser eficaz se combinado com outros métodos [11].

Embora a radiação ultravioleta possa exacerbar as reações cutâneas, estudos não mostraram que a fotoproteção impeça seu desenvolvimento [15]. O uso de protetor solar em um estudo controlado por placebo não preveniu ou atenuou a erupção cutânea induzida pelo inibidor de EGFR [19]. Jatoi escreveu um artigo tentando determinar se o protetor solar previne ou atenua essas erupções cutâneas. Cinquenta e quatro pacientes receberam protetor solar e 56 receberam placebo. Durante a intervenção de 4 semanas, erupção cutânea ocorreu em 38 (78%) e 39 (80%) pacientes tratados com protetor solar e expostos a placebo, respectivamente ($p = 1,00$). O protetor solar prescrito neste estudo não preveniu ou atenuou a erupção cutânea induzida pelo inibidor de EGFR [57].

Outros 4 autores também apontaram a exposição solar como desencadeante e/ou agravante da erupção [16,19,22,34].

Sensibilizantes

A pele desses pacientes é anormalmente sensível a irritantes e alérgenos. A inibição do EGFR pode resultar em proliferação, migração e diferenciação errôneas de células-alvo e leva à ruptura da integridade cutânea com o recrutamento de células inflamatórias [58].

Vários cuidados com a pele são recomendados, como limpeza da pele com óleo de banho em água fria ou morna, uso de emoliente sem álcool para reter a umidade e fotoproteção. Em caso de exposição ao sol, recomenda-se o uso de

produtos de proteção solar com alto fator de proteção. O tratamento com corticosteróides não é recomendado, pois essas medicações podem induzir a rosácea. Embora eficaz para erupções acneiformes, o peróxido de benzoíla é frequentemente muito irritante. Os retinóides tópicos também não são recomendados, pois o mecanismo do anti-EGFR e da erupção da acne vulgar são diferentes e também podem agravar a irritação da pele [23].

Waris relatou um caso de um homem afro-americano de 61 anos com câncer de orofaringe localmente avançado que foi tratado com cetuximab e radiação. Ele desenvolveu uma erupção cutânea repentina após o 5º ciclo de cetuximabe, após usar medicamentos para cuidados com a pele de venda livre (OTC). Agentes tópicos devem ser usados com extrema cautela em pacientes em tratamento com anti-EGFR. Medicamentos tópicos de venda livre para acne e pele seca podem mudar repentinamente a forma de acne leve para erupção cutânea em toxicidade cutânea grave associada a descamação e esfoliação graves [58].

Níveis de creatina quinase

O nível sérico elevado de creatina quinase foi associado à gravidade da erupção cutânea e pode ter o potencial de prever quais pacientes desenvolverão lesões cutâneas [58]. A creatina (Cr) e a creatina quinase (CK) desempenham um papel importante no tecido mole humano. No nível celular, a CK catalisa a fosforilação reversível entre ATP e Cr para produzir fosfocreatina (PCr) e ADP, atuando como um tampão de energia citosólica. Durante a cicatrização de feridas, os queratinócitos superexpressam CK-BB para lidar com o aumento do metabolismo causado pela biossíntese de nucleotídeos. A hipótese de que a toxicidade cutânea causada por novos agentes anticancerígenos está associada ao estresse de queratinócitos, levando ao aumento dos níveis de CK na pele e possivelmente nos níveis de CK no plasma circulante, foi levantada. Garcia et al investigaram a associação entre erupção cutânea e níveis plasmáticos de creatina quinase (CK) e concluíram que a elevação da CK plasmática está associada ao desenvolvimento de erupção cutânea causada por EGFRi [59].

Biomarcadores e polimorfismos genéticos

Alguns biomarcadores e polimorfismos genéticos estudados como possíveis marcadores de risco para o desenvolvimento de erupção acneiforme ao usar EGFRi estão citados na Tabela 2 e discutidos abaixo.

Kubo revisou estudos anteriores e encontrou várias associações, descritas na Tabela 2, juntamente com outras descobertas sobre biomarcadores preditivos da gravidade da toxicidade do anti-EGFR no câncer colorretal. [55]

Hichert et al. também são citados, seu artigo mostrou que pacientes com níveis séricos elevados de fator de crescimento de hepatócitos (HGF) desenvolveram uma erupção acneiforme menos grave [60].

No estudo de Froelich, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs849142 foi significativamente associado à erupção acneiforme em pacientes tratados com EGFR [61].

Tan relatou que pacientes com baixa atividade de RAC- α serina/treonina-proteína quinase (pAkt) fosforilada são mais propensos a desenvolver toxicidade acneiforme da pele ao usar EGFRi. A adição de um inibidor de MAPK à terapia desses pacientes pode ajudar a controlar as erupções cutâneas [62].

Paul mostrou que o baixo nível sérico do ligante 8 do motivo C-X-C (CXCL8) - um potente fator angiogênico - foi associado a uma maior gravidade da erupção acneiforme [63].

Além disso, Jaka sugeriu que o polimorfismo SNP-216 do gene EGFR pode ser útil para antecipar a resposta ao tratamento e o início de erupção acneiforme grave [64].

Duas variantes genéticas no gene do receptor de ácido alfa retinóico (RARA) foram significativamente associadas à toxicidade crítica da pele (incluindo pacientes com descamação e erupção cutânea acneiforme). Este achado pode representar um potencial alvo terapêutico para tratamento profilático ou reativo em pacientes submetidos a esta terapia [65].

Parmar descreveu mais de um polimorfismo genético correlacionado com toxicidades cutâneas, mas não especificou a relação com erupção acneiforme, apenas sobre toxicidade geral [66].

Tabela 2. Biomarcadores e mutações preditivas de gravidade de toxicidade relacionada aos anti-EGFR

Referência	Biomarcador / Polimorfismo genético	Fator de Risco para toxicidade
Vallböhmer et al (2005)	Cyclooxygenase-2	Baixa expressão
Tan et al (2008)	pAkt	Baixa expressão
Graziano et al (2008)	Repetição EGFR intron 1 (CA)	Baixa expressão
Parmar et al (2013)	PIK3CA	Mutação
Jaka et al (2014)	SNP-216	Mutação
Paul et al (2014)	CXCL8 (IL-8)	Baixos níveis séricos
Takahashi et al (2014, 2015)	Epiregulin (EREG) Amphiregulin (AREG) HGF	Baixos níveis séricos

Hichert et al (2017)	HGF	Altos níveis séricos
Froelich et al (2018)	SNP- rs849142	Mutação
Labadie et al (2021)	RARA	Mutação

Tratamento e Profilaxia

Um grupo multinacional e interdisciplinar de especialistas em cuidados oncológicos de suporte revisou estudos pertinentes usando critérios estabelecidos para desenvolver recomendações para toxicidades dermatológicas associadas a inibidores de EGFR. Com base na maior frequência de erupções cutâneas em pacientes tratados com inibidores de EGFR e apresentação consistente nas primeiras 2 a 4 semanas de terapia, o manejo profilático é recomendado, a menos que haja contraindicações baseadas em fatores do paciente e/ou do profissional de saúde. Hidrocortisona 1% combinada com hidratante, protetor solar e doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia é recomendada nas primeiras 6 semanas, com base em dados randomizados. Outro estudo descobriu que a minociclina profilática 100 mg por dia é um agente eficaz na redução do número de lesões durante as primeiras 8 semanas. A doxiciclina parece ter um perfil de segurança mais favorável, especialmente em pacientes com disfunção renal. Enquanto isso, a minociclina é menos fotossensibilizante e, portanto, preferível em locais geográficos ou sazonais com alto índice de UV [31]. (Figura 3)



Figura 3A. Paciente de 40 anos com erupção acneiforme grau 3 em função do uso de panitumumab para neoplasia colorretal.



Figura 3B. O mesmo paciente após 14 dias do uso de doxiciclina 100mg em duas tomadas diárias.

O uso reativo de corticosteroides tópicos de média a alta potência é recomendado com base em estudos que mostram a liberação *in vitro* de quimiocinas inflamatórias após terapia com inibidores de EGFR. A vitamina K3 (menadiona) está sendo investigada, mas os relatos publicados sobre a vitamina K1 são baseados em estudos sem grupos de controle. Da mesma forma, estudos que investigaram a isotretinoína para o tratamento de erupções cutâneas induzidas por inibidores de EGFR não incluíram grupos de controle, mas relatos consistentes de isotretinoína em doses inferiores às usadas para acne suportam a recomendação de seu uso quando outras medidas falharam [31].

Outras Reações

Além da erupção acneiforme, outras toxicidades cutâneas podem ocorrer ao uso de EGFRi; a seguir elas são discutidas, sinteticamente.

Xerose e prurido

A fisiopatogenia da xerose associada às terapias alvo, em especial os inibidores do EGFR, parece estar relacionada ao processo de diferenciação da epiderme e da homeostase. Estes medicamentos levam ao aumento da inflamação, apoptose de queratinócitos, sensibilidade à radiação ultravioleta e diferenciação alterada, o que facilitaria o ressecamento cutâneo. [67] Bem como anteriormente descrito, o EGFRi pode estar implicado na interferência da produção de sebo na pele, contribuindo para este ressecamento. [68] Este parece ter um comportamento progressivo em direção às extremidades e piorando com o tempo do tratamento, com pico em torno de 1 a 3 meses depois do início da medicação. Pelo aumento da fragilidade cutânea, pode ocorrer prurido, formação de fissuras e dor no local, o que pode facilitar as infecções secundárias. [19] Artigos concluíram que a incidência da xerose foi maior em algumas classes de drogas, dentre as quais os inibidores do EGFR. [67] Outros autores relatam que a xerose cutânea está presente em até 35% dos pacientes que recebem terapia com EGFRi [19,69] e é mais frequente naqueles em uso de gefitinib e cetuximab. [69] (Figura 4) Já Valentine et al concorda que os

EGFRis tiveram as maiores taxas de xerose, mas cita em especial o panitumumab, com incidência total de 47% de xerose de todos os graus. [67] Salzmänn sugere que quando em terapias de longo prazo, a incidência pode chegar a 100% para xerose e prurido em pacientes tratados com EGFRi durante um semestre pelo menos. [68] Dados da literatura mostram que a incidência de prurido de maior de grau foi maior em pacientes tratados com EGFRis (gefitinib, cetuximab, panitumumab e erlotinib). [70] Um artigo demonstrou que o prurido de alto grau teve maior risco de surgimento quando em uso do gefitinib, panitumumab e ipilimumab. [71]



Figura 4. Paciente de 63 anos em uso de cetuximab para tratamento de carcinoma colorretal e xerose grave.

Paroníquia

O mecanismo fisiopatológico que leva ao desenvolvimento dessas lesões periungueais ainda é desconhecido. Acredita-se que as lesões resultem da inibição do EGFR e vias reguladoras da proliferação dos queratinócitos suprabasais, o que levaria a alterações na diferenciação e migração de células epidérmicas associada com a inibição da proliferação de queratinócitos e diminuição da sobrevivência celular através da indução de apoptose. Em função disso, a epiderme periungueal tornaria-se mais afinada, podendo estar mais suscetível ao trauma e assim ocasionar uma reação semelhante de inflamação secundária à presença de um corpo estranho. Estuda-se também a possibilidade da participação do metabolismo do retinóide intracelular, já que o uso de isotretinoína e acitretina oral levam ao desenvolvimento de lesões semelhantes. [72] Ocorre em aproximadamente 4 a 8 semanas após o início do tratamento, mas pode aparecer até 6 meses após. (Figura 5) Há na literatura a descrição do início dos sintomas entre a quarta e a oitava [12, 14] semanas após o início do tratamento com as terapias alvo, enquanto outros artigos citam que a paroníquia pode desenvolver-se até 6 meses após início da terapia alvo. [69] Portanto, podemos considerar o início dos efeitos tóxicos tardio quando comparados aos outros já citados. [14] Silva cita que essa condição pode afetar até 40% dos pacientes oncológicos. [69] Geralmente envolve vários dedos e pode ocorrer formação de granulomas e abscessos periungueais. Os primeiros sinais são uma inflamação eritematosa dolorosa com edema e sensibilidade aumentada nas dobras ungueais laterais. Sangramento e saída de secreção do local também podem ocorrer. Em casos de maior gravidade, a paroníquia pode evoluir para onicólise, ou seja, o descolamento da lâmina ungueal. [69] Com a evolução, pode haver formação de tecido de granulação friável nas dobras laterais da unha, como granulomas periungueais. Pode afetar qualquer dígito, mas os polegares e, especialmente, os háluces são os mais afetados, provavelmente por estarem mais suscetíveis a microtraumas repetidos. [14] O granuloma piogênico é um tumor vascular benigno e considerado consequência da paroníquia. Sua elevada frequência nos pacientes em uso destas medicações, pode ser explicada devido a traumas repetidos e/ou inflamação dos tecidos periungueais e alta vascularização da unidade ungueal. Estudos sugerem que exista uma grande quantidade de receptores do VEGF nessa localização, o que possibilitaria mais dessas reações nesses locais. [73] (Figura 6) Paroníquia e granulomas periungueais são relatados

principalmente em resposta a EGFRis, com uma incidência próxima dos 17%, incluindo todos graus de toxicidade. [14, 72, 73]



Figura 5. Paciente de 69 anos em uso de cetuximab e alterações periungueais iniciadas 2 semanas após o início da medicação.



Figura 6. Granuloma periungueal em paciente de 56 anos em uso de cetuximab.

Alterações capilares

Em camundongos, a desregulação da via EGFR-Ras-Raf pode resultar em morfogênese anormal do folículo piloso. No entanto, não se sabe por que, paradoxalmente, os inibidores de EGFR resultam em alopecia do couro cabeludo, mas resultam em hirsutismo e tricomelia de sobrancelhas e cílios. [74] Os inibidores da tirosina quinase EGFR podem alterar o cabelo do couro cabeludo, retardar o crescimento do cabelo e causar alopecia frontal. Em contraste, pêlos faciais e cílios podem crescer progressivamente, principalmente nas mulheres. Especulou-se que a modificação da interação entre as vias de sinalização dependentes de EGFR e dependentes de andrógenos pode ser o mecanismo subjacente. [75] As alterações capilares geralmente se manifestam após 2 meses de tratamento. A alopecia no couro cabeludo é tipicamente inflamatória, podendo ser cicatricial ou não cicatricial. No entanto, a melhora espontânea do crescimento do cabelo é observada após vários meses de terapia contínua com EGFRi. [69] A alopecia difusa leve é relativamente frequente com inibidores de EGFR (por exemplo, erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab). Já a alopecia cicatricial foi relatada em 5% dos pacientes tratados com cetuximab, o que é citado na literatura como possível consequência de uma infecção bacteriana secundária do couro cabeludo. [74] Paradoxalmente à alopecia no couro cabeludo e extremidades, pode ocorrer hirsutismo facial [28] e a tricomelia é um achado recente e está associada a até 30% dos pacientes em uso dessas medicações. Mario 2018 Costumam acontecer nos cílios e ter início após 10 semanas do início do tratamento. [69, 74]

Alterações em mucosas

A apresentação clínica da mucosite oral induzida por terapias alvo difere da mucosite induzida por radiação ou quimioterapia. Inicia rapidamente (dentro de 5 dias) e de gravidade leve a moderada (grau 1-2). São lesões arredondadas e semelhantes à estomatite aftosa. Também são mais propensas a resolução espontânea, mesmo quando o tratamento é continuado. Por essas diferenças, as toxicidades observadas com agentes direcionados podem ser melhor classificadas como estomatite, em vez de mucosite oral. [76] As complicações orais relatadas em pacientes tratados com EGFRi são infrequentes. A complicação oral mais comumente relatada é a mucosite. [31] Além disso, a conjuntivite foi relatada em 6%

a 20% dos pacientes. [14] A genitália está ocasionalmente envolvida com vulvovaginite seca (especialmente em mulheres pós-menopausa) ou balanite. [16] De uma forma mais ampla, segundo Lacouture, cerca de 15% daqueles em uso de inibidores de TKI EGFR desenvolvem estomatite, respectivamente. [14]

Conclusão

Os EGFRi são uma modalidade terapêutica importante no tratamento de pacientes oncológicos, entretanto apresenta a toxicidade cutânea como uma de suas limitações, sendo a erupção acneiforme a mais prevalente. A revisão da literatura sobre os mecanismos que podem estar relacionados ao desenvolvimento da erupção acneiforme em pacientes em uso de EGFRi, mesmo com necessidade de mais estudos em relação ao tema, sugere algumas ligações. É importante que o dermatologista esteja atento a alguns fatores de risco para o desenvolvimento da lesão e assim proporcionar um tratamento precoce para o paciente e evitar abandono do tratamento oncológico com consequente pior prognóstico.

Referências

1. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):75-86. doi: 10.1007/s00281-015-0540-2. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26553194.
2. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003 Nov;149(5):1018-22. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x. PMID: 14632808.
3. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:1-17. doi: 10.1159/000335612. Epub 2012 May 3. PMID: 22613850.

4. Farshchian M, Ansar A, Zamanian A, Rahmatpour-Rokni G, Kimyai-Asadi A, Farshchian M. Drug-induced skin reactions: a 2-year study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Feb 9;8:53-6. doi: 10.2147/CCID.S75849. PMID: 25709487; PMCID: PMC4330003.
5. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):684-700. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x. PMID: 21480948; PMCID: PMC3093074.
6. Silveiras MRC, Abbade LPF, Lavezzo M, Gonçalves TM, Abbade JF. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. *An Bras Dermatol*. 2008;83(3):227-32. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000300006>. Epub 01 Ago 2008. ISSN 1806-4841.
7. Ghirlinzoni C, Cruz FF, Costa E. Reações cutâneas a drogas em pacientes internados: relato de uma série de casos identificados pela farmacovigilância. *Rev. bras. alerg. imunopatol*. 2012;35(1):30-38
8. Criado PR; Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Severe cutaneous adverse reactions to drugs - relevant aspects to diagnosis and treatment - Part I: anaphylaxis and anaphylactoid reactions, erythroderma and the clinical spectrum of Stevens-Johnson syndrome & toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *An bras Dermatol*, Rio de Janeiro, 79(4):471-488, jul./ago. 2004. Epub 21 Sept 2004. ISSN 1806-4841. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962004000400009>.
9. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, Giacomini KM, Krauss RM. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Nov;6(11):904-16. doi: 10.1038/nrd2423. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Feb;7(2):185. PMID: 17971785; PMCID: PMC2763923.
10. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 13;9:1300. doi: 10.3389/fphar.2018.01300. PMID: 30483135; PMCID: PMC6243123..

11. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol.* 2016 Apr;46(4):291-8. doi: 10.1093/jjco/hyv207. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826719; PMCID: PMC4886131.

12. Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist.* 2007 Dec;12(12):1443-55. doi: 10.1634/theoncologist.12-12-1443. PMID: 18165622.

13. Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer.* 2007 Mar;43(5):845-51. doi: 10.1016/j.ejca.2006.11.016. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17289377.

14. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Jun;17(2):85-96. doi: 10.1016/j.clcc.2017.12.004. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29576427; PMCID: PMC6773267.

15. Owczarek W, Słowińska M, Lesiak A, Ciążyńska M, Maciąg A, Paluchowska E, Marek-Józefowicz L, Czajkowski R. The incidence and management of cutaneous adverse events of the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017 Oct;34(5):418-428. doi: 10.5114/ada.2017.71106

16. Segaert S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, Van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2009 Sep;45 Suppl 1:295-308. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70044-9. PMID: 19775626

17. Nakahara T, Moroi Y, Takayama K, Itoh E, Kido-Nakahara M, Nakanishi Y, Furue M. Changes in sebum levels and the development of acneiform rash in patients with non-small cell lung cancer after treatment with EGFR inhibitors. *Onco Targets Ther.* 2015 Jan 28;8:259-63. doi: 10.2147/OTT.S76860

18. Zhao Q, Wang YN, Wang B. Spared pre-irradiated area in pustular lesions induced by icotinib showing decreased expressions of CD1a+ langerhans cells and FGFR2. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Feb;43(2):200-4. doi: 10.1093/jjco/hys209. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23264674.

19. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):203-18; quiz 219-20. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.032

20. Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F, Pollicino A, Altavilla G, Cannavò SP. Efficacy of clindamycin phosphate and benzoyl peroxide gel (DUAC®) in the treatment of EGFR inhibitors-associated acneiform eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug;30(8):1436-8. doi: 10.1111/jdv.13278.

21. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):657-70. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.010. PMID: 17010747.

22. Burtneess B, Anadkat M, Basti S, Hughes M, Lacouture ME, McClure JS, Myskowski PL, Paul J, Perlis CS, Saltz L, Spencer S. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 May;7 Suppl 1:S5-21; quiz S22-4. doi: 10.6004/jnccn.2009.0074. PMID: 19470276.

23. Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr;24(4):453-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03446.x. Epub 2009 Sep 27. PMID: 19793151.

24. Sipples R. Common side effects of anti-EGFR therapy: acneiform rash. *Semin Oncol Nurs*. 2006 Feb;22(1 Suppl 1):28-34. doi: 10.1016/j.soncn.2006.01.013. PMID: 16616284.

25. Aw DC, Tan EH, Chin TM, Lim HL, Lee HY, Soo RA. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Feb;14(1):23-31. doi: 10.1111/ajco.12687. Epub 2017 May 2. PMID: 28464435.

26. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giralt J, Kornek G, Hartley A, Mesia R, Robert C, Segalier S, Ang KK. Consensus guidelines

for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2008 Jan;19(1):142-9. doi: 10.1093/annonc/mdm400. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785763.

27. Hofheinz RD, Deplanque G, Komatsu Y, Kobayashi Y, Ocvirk J, Racca P, Guenther S, Zhang J, Lacouture ME, Jatoi A. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. *Oncologist.* 2016 Dec;21(12):1483-1491. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0051. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27449521; PMCID: PMC5153350.

28. Wu PA, Balagula Y, Lacouture ME, Anadkat MJ. Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2011 Jul;23(4):343-51. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283474063. PMID: 2153718

29. Wollenberg A, Moosmann N, Klein E, Katzer K. A tool for scoring of acneiform skin eruptions induced by EGF receptor inhibition. *Exp Dermatol.* 2008 Sep;17(9):790-2. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00715.x. Epub 2008 May 22. PMID: 18503553.

30. Gerber PA, Meller S, Eames T, Buhren BA, Schrumpf H, Hetzer S, Ehmann LM, Budach W, Bölke E, Matuschek C, Wollenberg A, Homey B. Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *Eur J Med Res.* 2012 Feb 23;17(1):4. doi: 10.1186/2047-783X-17-4. PMID: 22472354; PMCID: PMC3351712.

31. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Murphy BA; MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011 Aug;19(8):1079-95. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21630130; PMCID: PMC3128700.

32. De Tursi M, Zilli M, Carella C, Auriemma M, Lisco MN, Di Nicola M, Di Martino G, Natoli C, Amerio P. Skin toxicity evaluation in patients treated with cetuximab for metastatic colorectal cancer: a new tool for more accurate comprehension of quality of life impacts. *Onco Targets Ther.* 2017 Jun

16;10:3007-3015. doi: 10.2147/OTT.S127795. PMID: 28670133; PMCID: PMC5481280.

33. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005 Sep;16(9):1425-33. doi: 10.1093/annonc/mdi279. Epub 2005 Jul 12. PMID: 16012181.

34. Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat Z, Gourraud PA, Bouché O, Ychou M, Bensadoun RJ, Dreno B, André T. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *Oncologist.* 2012;17(4):555-68. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0365. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22426526; PMCID: PMC3336835

35. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2011 Jun;18(3):126-38. doi: 10.3747/co.v18i3.877. PMID: 21655159; PMCID: PMC3108866. Van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2009 Sep;45 Suppl 1:295-308. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70044-9. PMID: 19775626.

36. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Feb;56(2):317-26. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.005. Epub 2006 Dec 1. PMID: 1714136

37. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2006 Oct;6(10):803-12. doi: 10.1038/nrc1970. PMID: 16990857.

38. Bossi P, Liberatoscioli C, Bergamini C, Locati LD, Fava S, Rinaldi G, Orlandi E, Olmi P, Tagliabue E, Ménard S, Licitra L. Previously irradiated areas spared from skin toxicity induced by cetuximab in six patients: implications for the administration of EGFR inhibitors in previously irradiated patients. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):601-2. doi: 10.1093/annonc/mdl409

39. Yalçın S, Dizdar O, Yalçın B, Gököz O. Sparing of previously irradiated skin from erlotinib-induced acneiform rash. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):178-9. doi: 10.1016/j.jaad.2006.10.988

40. Tejwani A, Wu S, Jia Y, Agulnik M, Millender L, Lacouture ME. Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1286-99. doi: 10.1002/cncr.24120

41. Su X, Lacouture ME, Jia Y, Wu S. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab--an antibody against epidermal growth factor receptor: systemic review and meta-analysis. *Oncology*. 2009;77(2):124-33. doi: 10.1159/000229752

42. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, Guillot B. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol*. 2004 Jul;151(1):238-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06026.x. PMID: 15270903.

43. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1166-1174. doi: 10.1111/bjd.14756. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27214209.

44. Jatoi A, Green EM, Rowland KM Jr, Sargent DJ, Alberts SR. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology*. 2009;77(2):120-3. doi: 10.1159/000229751

45. Le-Rademacher JG, Rowland K, Atherton PJ, Dakhil C, Sun Z, Tan A, Schmidt L, Nguyen PL, Radecki Breitkopf C, Pittelkow M, Tindall D, Menon S, Jatoi A. Androgen Mediation-and Antiandrogens Mitigation-of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor-Induced Rash: Results From a Pilot Randomized Trial and Small Translational Case Series. *Am J Hosp Palliat Care*. 2019 Jun;36(6):519-525. doi: 10.1177/1049909118819820. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30602311.

46. Han SS, Lee M, Park GH, Bang SH, Kang YK, Kim TW, Lee JL, Chang HM, Ryu MH. Investigation of papulopustular eruptions caused by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines. *Br J Dermatol*. 2010 Feb 1;162(2):371-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09536.x. Epub 2009 Nov 9. PMID: 19903175.

47. Lesiak A, Ciężyńska M, Maciąg A, Paluchowska E, Marek-Józefowicz L, Czajkowski R. The incidence and management of cutaneous adverse events of the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Oct;34(5):418-428. doi: 10.5114/ada.2017.71106

48. Kikuchi K, Nozawa K, Yamazaki N, Nakai Y, Higashiyama A, Asano M, Fujiwara Y, Kanda S, Ohe Y, Takashima A, Boku N, Inoue A, Takahashi M, Mori T, Taguchi O, Inoue Y, Mizutani H. Instrumental evaluation sensitively detects subclinical skin changes by the epidermal growth factor receptor inhibitors and risk factors for severe acneiform eruption. *J Dermatol*. 2019 Jan;46(1):18-25. doi: 10.1111/1346-8138.14691

49. Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001 Jun;144(6):1169-76. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04226.x. PMID: 11422037.

50. Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, Homey B. Density of *Demodex folliculorum* in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology*. 2011;222(2):144-7. doi: 10.1159/000323001

51. Aksu Arica D, Ozturk Topcu T, Baykal Selçuk L, Yaylı S, Seyman U, Fidan E, Bahadır S, Kavgacı H. Assessment of demodex presence in acne-like rash associated with cetuximab. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Sep;36(3):220-223. doi: 10.1080/15569527.2016.1253095. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27802779.

52. Tohyama M, Hamada M, Harada D, Kozuki T, Nogami N, Monden N, Kajiwarra T, Nishina T. Clinical features and treatment of epidermal growth factor inhibitor-related late-phase papulopustular rash. *J Dermatol*. 2020 Feb;47(2):121-127. doi: 10.1111/1346-8138.15170

53. Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M, Buhren BA, Amberg N, Smolle V, Schrumpf H, Boelke E, Ansari P, Mackenzie C, Wollenberg A, Kislat A, Fischer JW, Röck K, Harder J, Schröder JM, Homey B, Sibilio M. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med*. 2013 Aug 21;5(199):199ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3005886. PMID: 23966300.

54. Bodet D, Bartralot R, Mollet J, Heras C, García-Patos V. Aportación a las erupciones acneiformes por inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico [Contribution to acneiform eruptions by epidermal growth factor receptor inhibitors]. *Actas Dermosifiliogr*. 2006 Mar;97(2):148-9. Spanish. doi: 10.1016/s0001-7310(06)73371-3. PMID: 16595122

55. Kubo A, Hashimoto H, Takahashi N, Yamada Y. Biomarkers of skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor antibody treatment in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 14;22(2):887-94. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.887. PMID: 26811634; PMCID: PMC4716086.

56. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007 Feb;23(1):42-5. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00273.x

57. Jatoi A, Thrower A, Sloan JA, Flynn PJ, Wentworth-Hartung NL, Dakhil SR, Mattar BI, Nikcevich DA, Novotny P, Sekulic A, Loprinzi CL. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *Oncologist*. 2010;15(9):1016-22. doi: 10.1634/theoncologist.2010-008

58. Waris W, Naik S, Idrees I, Taha H, Camosino L, Mehrishi A, Saif MW. Severe cutaneous reaction to cetuximab with possible association with the use of over-the-counter skin care products in a patient with oropharyngeal cancer. *Cutan Ocul Toxicol*. 2009;28(1):41-4. doi: 10.1080/15569520802646552.

59. Moreno Garcia V, Thavasu P, Blanco Codesido M, Molife LR, Vitfell Pedersen J, Puglisi M, Basu B, Shah K, Iqbal J, de Bono JS, Kaye SB, Banerji U. Association of creatine kinase and skin toxicity in phase I trials of anticancer agents. *Br J Cancer*. 2012 Nov 20;107(11):1797-800. doi: 10.1038/bjc.2012.482

60. Hichert V, Scholl C, Steffens M, et al. Predictive blood plasma biomarkers for EGFR inhibitor-induced skin rash. *Oncotarget*. 2017;8(21):35193-35204. doi:10.18632/oncotarget.17060

61. Froelich MF, Stintzing S, Kumbrink J, et al. O polimorfismo de DNA rs849142 está associado à toxicidade cutânea induzida por terapia anti-EGFR direcionada com cetuximabe. *Oncotarget*. 2018; 9 (54): 30279-30288. Publicado em 13 de julho de 2018. doi: 10.18632 / oncotarget.25689

62. Tan AR, Steinberg SM, Parr AL, Nguyen D, Yang SX. Markers in the epidermal growth factor receptor pathway and skin toxicity during erlotinib treatment. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):185-90. doi: 10.1093/annonc/mdm444

63. Paul T, Schumann C, Rüdiger S, Boeck S, Heinemann V, Kächele V, Steffens M, Scholl C, Hichert V, Seufferlein T, Stingl JC. Cytokine regulation by epidermal growth factor receptor inhibitors and epidermal growth factor receptor inhibitor associated skin toxicity in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2014 Jul;50(11):1855-63. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.026. Epub 2014 May 23. PMID: 24857781.

64. Jaka A, Gutiérrez-Rivera A, Ormaechea N, Blanco J, La Casta A, Sarasqueta C, Izeta A, Tuneu A. Association between EGFR gene polymorphisms, skin rash and response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer patients. *Exp Dermatol*. 2014 Oct;23(10):751-3. doi: 10.1111/exd.12510

65. Labadie JD, Hua X, Harrison TA, Banbury BL, Huyghe JR, Sun W, Shi Q, Yothers G, Alberts SR, Sinicrope FA, Goldberg RM, George TJ, Penney KL, Phipps AI, Cohen SA, Peters U, Chan AT, Newcomb PA. Genetic Predictors of Severe Skin Toxicity in Patients with Stage III Colon Cancer Treated with Cetuximab: NCCTG N0147 (Alliance). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Feb;30(2):404-411. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1274

66. Parmar S, Schumann C, Rüdiger S, Boeck S, Heinemann V, Kächele V, Seeringer A, Paul T, Seufferlein T, Stingl JC. Pharmacogenetic predictors for EGFR-inhibitor-associated skin toxicity. *Pharmacogenomics J*. 2013 Apr;13(2):181-8. doi: 10.1038/tpj.2011.51. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22158333.

67. Valentine J, Belum VR, Duran J, Ciccolini K, Schindler K, Wu S, Lacouture ME. Incidence and risk of xerosis with targeted anticancer therapies. *J Am Acad*

Dermatol. 2015 Apr;72(4):656-67. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.010. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25637330.

68. Salzmänn M, Marmé F, Hassel JC. Prophylaxis and Management of Skin Toxicities. *Breast Care (Basel)*. 2019 Apr;14(2):72-77. doi: 10.1159/000497232. Epub 2019 Feb 15. PMID: 31798377; PMCID: PMC6886149.

69 Silva D, Gomes A, Ms Lobo J, Almeida V, Almeida IF. Management of skin adverse reactions in oncology. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Oct;26(7):1703-1714. doi: 10.1177/1078155220936341. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32635811.

70. Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):708-720. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.038. Epub 2013 Aug 24. PMID: 23981682; PMCID: PMC4181350.

71. Santoni M, Conti A, Andrikou K, Bittoni A, Lanese A, Pistelli M, Pantano F, Vincenzi B, Armento G, Massari F, Tonini G, Cascinu S, Santini D. Risk of pruritus in cancer patients treated with biological therapies: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Nov;96(2):206-19. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.007. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26070625.

72. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):e181-9. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71133-7. PMID: 25846098.

73. Piraccini BM, Bellavista S, Misciali C, Tosti A, de Berker D, Richert B. Periungual and subungual pyogenic granuloma. *Br J Dermatol*. 2010 Nov;163(5):941-53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09906.x. PMID: 20545691.

74. Freites-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, Nangia J, Jimenez JJ, Paus R, Lacouture ME. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1179-1196. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.055. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29660422; PMCID: PMC6186204.

75. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab*. 2009 Jun;10(5):470-81. doi: 10.2174/138920009788897975. PMID: 19689244.

76. Parkhill AL. Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. *J Pharmacovigil*. 2013 Jan; 1(3):112. doi: 10.4172/2329-6887.1000112.

4. Considerações finais e perspectivas

Nosso estudo teve alguns problemas técnicos dignos de nota. Primeiramente, tivemos dificuldades na captação dos pacientes. Sabemos que o número real de pacientes é bastante superior ao da amostra, mas nem todos foram encaminhados. Acreditamos que aqueles pacientes com reações mais graves ou com reações mais resistentes aos tratamentos iniciais instituídos foram os que mais foram encaminhados para nossa equipe.

Outro grande problema enfrentado, foi, sem dúvida, a pandemia Covid-19. Aproximadamente oito meses após o início do projeto e praticamente junto ao meu ingresso no mestrado de forma oficial, o estudo foi praticamente paralisado em função das exigências de saúde imprescindíveis no contexto sanitário. Acreditamos que o número limitado de pacientes na amostra também possa ter sido influenciado justamente pela dificuldade de funcionamento dos ambulatórios após o início da pandemia.

Levando em conta que tivemos um total de 34 reações em 21 pacientes, pudemos observar a variada gama de efeitos adversos. Por exemplo, entre os 12 pacientes que apresentaram erupção acneiforme, observamos reações com diferentes padrões, com diferentes cursos clínicos e com diferentes respostas terapêuticas às medidas instituídas. Considerando que, com a convergência dos diferentes padrões clínicos e epidemiológicos de cada paciente, muito pode ser visto sobre os tratamentos instituídos para cada tipo de reação e a resposta de cada paciente a cada uma dessas terapias.

Além disso, foi possível criar um fluxo de pacientes nas clínicas de Oncologia, facilitando esse percurso no Serviço de Dermatologia da Santa Casa.

Como resultado, houve uma maior contribuição para a interdisciplinaridade entre Dermatologia e Oncologia, principalmente. Dessa forma, acreditamos ter dado importante passo para o futuro desenvolvimento de um protocolo de manejo local do paciente submetido a esses tipos de tratamento antineoplásico.

Através dos resultados obtidos, mesmo que com um número menor que o idealizado de pacientes, foi possível concretizar a avaliação descritiva de manifestações dermatológicas ocorridas nos pacientes em uso de terapia alvo para neoplasias e concluir que eram compatíveis com as séries existentes na literatura. Ademais, com a convergência dos diferentes padrões clínicos e epidemiológicos de cada paciente, muito pode ser visto a respeito dos tratamentos instituídos para cada tipo de reação e da resposta de cada paciente a cada uma dessas terapêuticas.

Esperamos manter o acompanhamento dos pacientes e também continuar a receber novos. Só assim poderemos manter a equipe dermatológica atualizada no diagnóstico, acompanhamento clínico e tratamento das reações cutâneas secundárias a esses medicamentos.

5. Anexos

5.1. Aprovação ética CEP ISCMPA

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mapeamento das reações cutâneas e desenvolvimento de protocolo de atendimento ao paciente oncológico com toxicidade cutânea associada à terapia alvo e imunoterapia em hospital do Sul do Brasil

Pesquisador: Renan Rangel Bonamigo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17119619.1.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.490.271

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo a ser realizado com 80 pacientes no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, em tratamento oncológico (imunoterapias e terapias alvo), que apresentem toxicidade cutânea relacionada à medicação e que tem por objetivo a elaboração de protocolo de manejo, tratamento e acompanhamento deste paciente. Para tanto serão utilizados dados baseados na consulta, nos prontuários eletrônicos dos pacientes, em questionários preenchidos pelo pesquisador e pelo paciente (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), Inventário de Beck para Depressão e Skindex-16), uso de escala do CTCAE 4.03 para definição de gravidade da lesão, realização de exames de sangue, biópsia cutânea (quando aplicável) e fotografias das lesões.

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador declara sobre:

- Objetivo Primário: Elaboração de protocolo de manejo, tratamento e acompanhamento do paciente oncológico com toxicidade cutânea à imunoterapia e terapia alvo no Complexo Hospitalar Santa Casa.

- Objetivo Secundário:

- I. Rastreamento, mapeamento e acompanhamento das lesões dermatológicas apresentadas pelos pacientes em uso de terapia alvo ou imunoterapia

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51) 3214-8571 **Fax:** (51) 3214-8571 **E-mail:**

cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 3.490.271

- II. Ofertar ao paciente em tratamento com terapia alvo ou imunoterapia orientação quanto ao cuidado geral da pele no que se refere a produtos de limpeza, emolientes e fotoproteção;
- III. Ofertar a todo paciente em tratamento com terapia alvo ou imunoterapia avaliação dermatológica.
- IV. Proporcionar uma melhor comunicação entre as distintas áreas envolvidas com o paciente, principalmente entre oncologista e dermatologista, culminando com um atendimento mais amplo, contemplando o paciente como um todo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador declara sobre:

- Riscos: O termo de compromisso quanto ao sigilo para utilização de dados, conforme Resolução CNS/MS 466/2012 que regulamenta a pesquisa com seres humanos, será assinado pelos pesquisadores participantes. Devido ao risco de as informações serem fornecidas a terceiros, as informações, observações clínicas e fotos colhidas durante a pesquisa manter-se-ão arquivadas e em sigilo, guardadas em armários com chave. Esses dados deverão ser utilizados exclusivamente para fins científicos e somente quando houver anuência do paciente.
- Benefícios: Concomitante a aquisição de mais conhecimento a respeito do tema pode ser possível realizar uma padronização da assistência por parte da equipe (oncologia/dermatologia) no manejo da toxicidade de forma a permitir maior qualidade de vida ao paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador refere sobre critérios de inclusão e exclusão:

- Critério de Inclusão: Serão incluídos na amostra os pacientes acima de 18 anos atendidos no Complexo Hospitalar Santa Casa que estão em uso de imunoterapias e terapias alvo, apresentarem sintomas cutâneos ou lesões de pele suspeitas e que concordarem em participar da pesquisa e assinarem o TCLE.
- Critério de Exclusão: Pacientes que não desejarem participar do estudo serão excluídos da amostra, mas terão o mesmo tratamento dos demais. Não serão incluídos na amostra os pacientes com idade menor que 18 anos de idade.

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51) 3214-8571 **Fax:** (51) 3214-8571 **E-mail:**

cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 3.490.271

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram apresentados e estão adequados: Formulário de Inscrição de projetos de Pesquisa – CEP da ISCMPA, Declaração de Autorização da Chefia responsável, Declaração de utilização de dados de prontuário e uso de publicação, Declaração de isenção de ônus à Instituição, Declaração de Confidencialidade no Estudo, Declaração de compromisso de utilização de material biológico, Folha de Rosto para Pesquisa envolvendo seres humanos, TCLE.

Recomendações:

1. Adequar na Plataforma Brasil a data de início de captação de pacientes pois está inserida data de 01/07/2019.
2. Adaptar os questionários para utilizar a identificação dos pacientes com uso de iniciais e não com nome completo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

	Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	RO	INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P09	07/2019		Aceito
do Projeto	RO	JETO_1374138.pdf	14:59:44		

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51) 3214-8571 **Fax:** (51) 3214-8571 **E-mail:**

cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 3.490.271

Outros	CADASTRO_PESQUISA.pdf	09/07/2019 14:58:33	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_INSCRICAO.jpg	09/07/2019 14:57:53	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_AUTORIZACAO_CHEF IA.jpg	09/07/2019 14:57:34	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_UTILIZACAO_DADOS_ PRONTUARIOS.jpg	09/07/2019 14:57:14	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_ISENCAO.jpg	09/07/2019 14:56:51	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_CONFIDENCIALID ADE.jpg	09/07/2019 14:56:31	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_COMPROMISSO.jpg	09/07/2019 14:55:35	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA.pdf	09/07/2019 14:55:11	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E SCLARECIDO.pdf	09/07/2019 14:54:49	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	09/07/2019 14:53:30	Renan Rangel Bonamigo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Agosto de 2019

Assinado por:

**Claudio Marcel Berdún Stadnik
(Coordenador(a))**

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51) 3214-8571 **Fax:** (51) 3214-8571 **E-mail:**

cep@santacasa.tche.br

5.2 Aprovação ética UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mapeamento das reações cutâneas e desenvolvimento de protocolo de atendimento ao paciente oncológico com toxicidade cutânea associada à terapia alvo e imunoterapia em hospital do Sul do Brasil

Pesquisador: Renan Rangel Bonamigo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17119619.1.3001.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.961.347

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas neste campo foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1750959_E2).

Resumo:

Devido à permanente atualização do tratamento dos pacientes oncológicos e, consequentemente, o aparecimento de novos efeitos adversos cutâneos, torna-se necessário o monitoramento e mapeamento das reações cutâneas ocorridas. Mesmo que solicitada pela Anvisa a devida notificação de efeitos adversos de terapias oncológicas, acreditamos que estes ainda sejam subnotificados no nosso meio. Em especial no Complexo Hospitalar Santa Casa, não há, até o momento, uma padronização de manejo do paciente com reações cutâneas devido à terapia alvo e imunoterapia. Com a crescente introdução dessas medicações na prática clínica dos nossos hospitais, acreditamos que seja imprescindível realizar, através do devido reconhecimento das reações ocorridas na população aqui atendida, um protocolo assistencial. Concomitante a aquisição de mais conhecimento a respeito do tema pode ser possível realizar uma padronização da assistência por parte da equipe (oncologia/dermatologia) no manejo da toxicidade de forma a permitir maior qualidade de vida ao paciente. Além disso, é importante manter o seguimento terapêutico no que concerne a dose e tempo de tratamento, como também na indicação de sua

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51) 3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.961.347

suspensão quando inequívoca impossibilidade de continuidade de sua administração ao considerar os riscos de efeitos adversos graves.

Objetivo da Pesquisa:

As informações elencadas neste campo foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa

(PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1750959_E2).

Objetivo Primário:

Elaboração de protocolo de manejo, tratamento e acompanhamento do paciente oncológico com toxicidade cutânea à imunoterapia e terapia alvo no Complexo Hospitalar Santa Casa.

Objetivo Secundário:

I. Rastreamento, mapeamento e acompanhamento das lesões dermatológicas apresentadas pelos pacientes em uso de terapia alvo ou imunoterapiaII. Ofertar ao paciente em tratamento com terapia alvo ou imunoterapia orientação quanto ao cuidado geral da pele no que se refere a produtos de limpeza, emolientes e fotoproteção;III. Ofertar a todo paciente em tratamento com terapia alvo ou imunoterapia avaliação dermatológica IV. Proporcionar uma melhor comunicação entre as distintas áreas envolvidas com o paciente, principalmente entre oncologista e dermatologista, culminando com um atendimento mais amplo, contemplando o paciente como um todo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações elencadas neste campo foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1750959_E2).

Riscos:

O termo de compromisso quanto ao sigilo para utilização de dados, conforme Resolução CNS/MS 466/2012 que regulamenta a pesquisa com seres humanos, será assinado pelos pesquisadores participantes. Devido ao risco de as informações serem fornecidas a terceiros, as informações, observações clínicas e fotos colhidas durante a pesquisa manter-se-ão arquivadas e em sigilo, guardadas em armários com chave. Esses dados

deverão ser utilizados exclusivamente para fins científicos e somente quando houver anuência do

Endereço:Rua Sarmento Leite ,245
Bairro:Sarmento**CEP:**
UF:RS**Município:**PORTO ALEGRE
Telefone:(51)3303-8804

90.050-170

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.961.347

paciente.

Benefícios:

Concomitante a aquisição de mais conhecimento a respeito do tema pode ser possível realizar uma padronização da assistência por parte da equipe (oncologia/dermatologia) no manejo da toxicidade de forma a permitir maior qualidade de vida ao paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme "PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4820197_E2", emitido pelo CEP da ISCMPA

(instituição proponente) "A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos."

Acrescenta-se à documentação, solicitação de emenda apresentada ao CEP UFCSPA, justificada pelo pesquisador responsável Renan Rangel Bonamigo, através de carta justificativa da emenda, anexada na PB, onde consta que "...Devido ao mesmo fazer parte do projeto de mestrado da aluna Júlia Kanaan Recuero, do PPG Patologia da UFCSPA, foi requisitado que além da submissão ao comitê de ética da Santa Casa, o mesmo fosse apreciado também no comitê da referida Universidade."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios apresentados de forma adequada.

Cabe observar que conforme metodologia descrita no projeto, anexado à PB em 09/07/2019, todas as atividades serão realizadas na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA, estando portanto dispensada a apresentação de termo de anuência junto à UFCSPA.

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Em tempos de pandemia COVID-19, caso haja necessidade de adequação da metodologia, cronograma entre outros, deverá ser encaminhada "emenda", dentro da vigência do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parcial e final da

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245
Bairro: Sarmento **CEP:**
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51) 3303-8804

90.050-170

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.961.347

pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/12, item XI.2.d.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

		Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	carta_justificativa_emenda.jpg	18/06/2021	Renan Rangel	Aceito		
08:34:48	Bonamigo					
Outros	termo_compromisso_relatorio.jpg	22/05/2021	Renan Rangel	Aceito		
14:48:25	Bonamigo					
Projeto Detalhado /	PROJETO_PESQUISA.pdf	09/07/2019	Renan Rangel	Aceito		
Brochura	14:55:11	Bonamigo				
Investigador						
TCLE / Termos de	TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E	09/07/2019	Renan Rangel	Aceito		
Assentimento /	SCLARECIDO.pdf	14:54:49	Bonamigo			
Justificativa de						
Ausência						

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Setembro de 2021

Assinado por:
Fernanda Bordignon Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245
Bairro: Sarmento
CEP:
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51) 3303-8804

90.050-170

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

5.3 Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Mapeamento das reações cutâneas e desenvolvimento de protocolo de atendimento ao paciente oncológico com toxicidade cutânea associada à Terapia Alvo e Imunoterapia em hospital do Sul do Brasil (versão julho/2019)

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa intitulada **Mapeamento das reações cutâneas e desenvolvimento de protocolo de atendimento ao paciente oncológico com toxicidade cutânea associada à terapia alvo e imunoterapia em hospital do Sul do Brasil**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Ariane Bastos Geller, Júlia Kanaan Recuero, Laura Luzzatto, Manoela Zereu, Magda Blesmann Weber e Renan Rangel Bonamigo. Nesta pesquisa nós estamos buscando entender e seguir os tipos de reações que aparecem na pele com o uso de algumas medicações para tratamento de câncer. A pesquisa tem como objetivo o mapeamento dessas reações e desenvolvimento de um protocolo (normas) para o tratamento delas. Não existem estudos na nossa população sobre estes tipos de reações e não há uma padronização de tratamento em relação a isso. Além disso, vemos que a cada dia surgem descrições de novas reações até então desconhecidas, já que as medicações ainda são novas no nosso contexto.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador _____. No momento da entrevista poderá ser necessário a realização de biópsia cutânea (coleta de material da pele) e também podem ser solicitados alguns exames de sangue para controle. Você responderá a questionários de qualidade de vida e depressão. Durante a consulta serão tiradas fotografias para controle seriado das suas lesões de pele. A entrevista tem previsão de duração de 20 minutos. Os pacientes serão acompanhados por pelo menos 12 meses ou enquanto tiverem lesões clínicas ou necessidade de acompanhamento.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto ou ganho financeiro por participar na pesquisa. Os benefícios serão um melhor tratamento por ter informações mais minuciosas a respeito dos sinais e sintomas apresentados. Em alguns casos, o voluntário de pesquisa em si não possui benefício direto em participar da pesquisa, mas ajudará indiretamente outros pacientes, visto que o fornecimento das informações auxilia a equipe médica no tratamento das reações. Os possíveis riscos em participar desse estudo são mínimos e são principalmente riscos como a divulgação do nome do paciente e informações confidenciais inadvertidamente e por isso os dados serão manipulados somente por membros da equipe citada e serão guardados em armário fechado com chave.

Essa é uma pesquisa voluntária e você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo do tratamento da sua doença. Será mantido o seu acompanhamento e tratamento em eventual desistência. Uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você e a outra com a equipe de pesquisa. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa ou intercorrências você poderá entrar em contato com: Renan Rangel Bonamigo, Ariane Bastos Geller ou Júlia Kanaan Recuero pelos telefones: 51 981287799 (disponível 24h). Disponibiliza-se também o contato do Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – sob coordenação do Dr. Claudio Stadnik, telefone 3214.8571, Endereço: Av. Independência, 155 – 6º andar- Hospital Dom Vicente Scherer - POA/RS – para questões sobre a pesquisa e sobre os direitos dos pacientes envolvidos ou sobre problemas decorrentes da pesquisa.

Ao assinar abaixo, você confirma que leu as afirmações contidas neste termo de consentimento, que foram explicados os procedimentos do estudo, que teve a oportunidade de fazer perguntas, que está satisfeito com as explicações fornecidas e que decidiu participar voluntariamente deste estudo. Uma via será entregue a você e outra será arquivada pelo investigador principal.

_____	_____
Nome do Sujeito de Pesquisa (letra de forma)	Data

Assinatura do Sujeito de Pesquisa

_____	_____
Nome do Representante Legal (letra de forma)	Data

Assinatura do Representante Legal

_____	_____
Nome do Pesquisador (letra de forma)	Data

Assinatura e Carimbo do Pesquisado

5.4 Protocolo de anamnese e exame dermatológico

Data ____/____/____ N° Protocolo Pesquisa _____ N° Prontuário _____
 ISCMPA _____
 Nome: _____ DN: ____/____/____ Idade: _____
 Sexo: M () F () Naturalidade/Procedência: _____ Profissão: _____
 Contato: _____ Atendimento: () Ambulatório () Internação

Comorbidades: _____ Alergias: _____
 Medicamentos em uso (exceto os do estudo): _____
 Doenças dermatológicas conhecidas: _____
 Doença de base: _____ Data diagnóstico: _____
 Tratamento atual: _____ Data de início/Duração: _____
 Tratamentos prévios (duração/período realizado)

1. _____
2. _____
3. _____

Apresentou alguma reação cutânea previamente?

1. _____
2. _____
3. _____

Fatores de Risco para Farmacodermia? (HF, atopia, radioterapia, etc)

Exame Dermatológico

Fototipo: _____
 Sintomas:
 - Prurido (medido pela VAS): _____
 Pele:
 - Palmas e Plantas: _____
 - Cabelo: _____
 - Unhas: _____
 - Mucosas/Cavidade oral: _____

BSA%: _____

Exame Físico

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ Pressão arterial: _____
 Tórax: _____ Abdome: _____
 Extremidades: _____ Linfonodos: _____
 Neurológico: _____

Exames complementares

AP Número _____ Data ____/____/____ Local: _____
 Resultado: _____

Laboratoriais:

Outros:

Conduas

Seguimento

Data _____
 Exame físico _____

Conduas _____

Data _____
 Exame físico _____

Conduas _____

Data _____
 Exame físico _____

Conduas _____