



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Oncologia Médica

### **Toxicidade cardíaca dos *Tyrosine Kinase Inhibitors* no tratamento do carcinoma de não pequenas células do pulmão**

Lurdes das Dores Cardoso

**Orientado por:** Professora Doutora Teresa Pacheco

**Co-orientado por:** Dra Andreia Magalhães

---

**Junho'2024**

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Luís Costa, por ter aceitado o meu pedido de colaboração para realização deste trabalho final de Mestrado no seu Departamento de Oncologia Médica, na área da oncologia do pulmão.

À Professora Doutora Teresa Pacheco, pelo seu interesse, disponibilidade e dedicação a este projeto desde o primeiro momento.

À Dra Paula Alves, por disponibilizar, facilitar e permitir-me a recolha de dados na sua Unidade de Pneumologia Oncológica do Hospital Pulido Valente mesmo fora de horas de expediente.

À Professora Doutora Fátima Falcão, Diretora dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde - Lisboa Ocidental, que mesmo com redução de profissionais no seu Serviço, autorizou a minha licença para ausência do serviço ao longo do presente ano letivo de forma a poder focar-me na realização do Estágio de 6º ano e deste Trabalho Final de Mestrado. Por sempre ter-me facilitado e flexibilizado horário de trabalho, de outra forma não poderia ter chegado até aqui.

À TSDT Paula Fernandes, Coordenadora Técnica dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde - Lisboa Ocidental, por todo o apoio e facilidade de horários laborais ao longo destes últimos 6 anos.

À minha família e amigos por me acompanharem ao logo desta longa jornada, me ampararem nos momentos menos bons e me incentivarem a continuar. Agradeço em especial ao meu pai por me permitir a realização deste sonho e estar sempre presente, mesmo à distância. Por fim, e não menos importante, dedico este trabalho e a realização deste sonho à minha mãe, a minha estrelinha no céu.

## Resumo

Os *Tyrosine Kinase Inhibitors* (Inibidores da Cinase da Tirosina – TKIs) são fármacos utilizados na inibição de cinases mutadas e constitutivamente ativas ou sobre-expressas em células tumorais, responsáveis pela tumorigénese. São cada vez mais utilizados em diferentes neoplasias como fármacos-alvo em monoterapia ou em associação com outras classes terapêuticas. O tratamento direcionado com estes fármacos proporciona uma menor toxicidade do que a quimioterapia convencional, no entanto, não estão livres de efeitos adversos importantes nomeadamente a toxicidade cardíaca. Neste efeito adverso raro, mas importante, inclui-se a diminuição da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) que pode condicionar sinais e sintomas de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e alterações da condução elétrica, como o prolongamento do intervalo QT/QTc.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a incidência de eventos de toxicidade cardíaca associada ao tratamento com osimertinib, TKI anti-EGFR utilizado no tratamento do carcinoma de não pequenas células do pulmão (CNPCP) com mutação ativadora do *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Realizou-se um estudo retrospectivo, de coorte, incluindo os doentes com CNPCP com mutação ativadora no gene *EGFR*, em estadio IV, tratados com osimertinib em primeira linha e seguidos em consulta de Pneumologia Oncológica (HPV) ou de Oncologia Médica (HSM).

Foram recolhidos dados epidemiológicos e clínicos por consulta do processo clínico eletrónico e físico dos doentes de forma a recolher dados de variáveis clínicas e demográficas.

Foram incluídos 65 doentes no estudo, com uma média de idades de  $68,3 \pm 12,5$  anos, a maioria mulheres não-fumadoras. Apresentavam CNPCP com sub-tipo histológico ADC com exceção de um doente, com mutação ativadora *EGFR*, sobretudo nos exões 19 e 21, e com baixa ou nenhuma expressão do ligante de morte programada 1 (PD-L1). Os doentes da coorte em estudo, apresentavam maioritariamente comorbilidades cardiovasculares e encontravam-se em estadio avançado da doença (estadio IV). A localização da metastização foi preferencialmente o pulmão, osso e sistema nervoso central (SNC). A duração média do tratamento com osimertinib foi  $16,8 \pm 12,1$  meses. A

mediana da sobrevida Livre de Progressão de Doença (*Progression Free Survival* – PFS) foi 23 meses e da Sobrevivência Global (*Overall Survival* – OS) foi 27,4 meses. Dezassete doentes suspenderam o tratamento com osimertinib, 10 por progressão da doença e 7 por eventos/reações adversas graves, 3 dos quais por evento cardíaco grave com diminuição da FEVE e sintomas de ICC. Dos 7 doentes com monitorização cardíaca por ecocardiograma ao longo do tratamento, 3 apresentaram uma diminuição da FEVE > 10%, enquanto, que dos 19 doentes monitorizados com eletrocardiograma, 2 apresentaram um prolongamento do intervalo QT (> 480 ms). De salientar que todos os doentes em que se verificaram eventos cardíacos tinham de base comorbilidades cardiovasculares.

Em conclusão, os resultados de vida real reportados neste estudo suportam a indicação de que, particularmente os doentes com comorbilidades cardiovasculares devem ser avaliados por ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) previamente ao início de terapêutica com osimertinib e manter uma monitorização cardíaca regular durante o tratamento com o fármaco.

**Palavras-chave:** cancro de não pequenas células do pulmão, TKIs, osimertinib, toxicidade cardíaca, diminuição da FEVE

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados

## Abstract

The Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) are drugs used to inhibit mutated and constitutively active or overexpressed kinases in tumor cells, responsible for tumorigenesis. They are increasingly used in different cancers as target drugs in monotherapy or in combination with other therapeutic classes. Targeted treatment with these drugs provides less toxicity than conventional chemotherapy, however, they are not free from important adverse effects, namely cardiac toxicity. This rare but important adverse effect includes a decrease in Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), which can lead to signs and symptoms of Congestive Heart Failure (CHF), and QT interval prolongation.

The objective of this study was to evaluate the incidence of cardiac toxicity events associated with treatment with osimertinib, an anti-EGFR TKI used in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with an activating *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) mutation. A retrospective, cohort study was carried out, including patients with NSCLC with an activating mutation in *EGFR*, in stage IV, treated with osimertinib in the first line and followed up in a Pulmonary Oncology (HPV) or Medical Oncology (HSM) appointments.

Epidemiological and clinical data were collected by consulting the patients' electronic and physical clinical files in order to collect data on clinical and demographic variables.

65 patients were included in the study, with a mean age of  $68,3 \pm 12,5$  years, most of them were non-smokers women. They presented NSCLC with the ADC histological subtype except one patient, with an activating *EGFR* mutation, mainly in exons 19 and 21, and with low or no PD-L1 expression. The patients in the study cohort mostly had cardiovascular comorbidities and were at an advanced stage of the disease (stage IV). The location of metastasis was preferably the lung, bone and central nervous system (CNS). The mean duration of treatment with osimertinib was  $16,8 \pm 12,1$  months. The median Progression Free Survival (PFS) was 23 months and the median Overall Survival (OS) was 27,4 months. 17 patients suspended treatment with osimertinib, 10 due to disease progression and 7 due to serious adverse events/reactions, 3 of which due to a serious cardiac event, namely decrease in LVEF and symptoms of CHF. Of the 7 patients with cardiac monitoring by echocardiogram throughout treatment, 3 showed a decrease

in LVEF > 10%, while of the 19 patients monitored with electrocardiogram, 2 showed a QT interval prolongation (> 480 ms). In all patients where cardiac events occurred had previous cardiovascular comorbidities.

In conclusion, the real-life results reported in this study support the indication that, particularly patients with previous cardiovascular comorbidities, should be evaluated by echocardiogram and electrocardiogram (ECG) prior to starting therapy with osimertinib and maintain a regular cardiac monitoring during treatment with the drug.

**Keywords:** non-small cancer lung cancer, TKIs, osimertinib, cardiac toxicity, FEVE decrease

# Índice

Agradecimentos .....	1
Resumo .....	2
Abstract .....	4
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	8
Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução .....	12
1.1. Cancro do pulmão: epidemiologia, fatores de risco e histologia .....	12
1.2. Cancro do pulmão: patogénese molecular .....	15
1.3. <i>EGFR</i> e terapêutica “alvo” no CNPCP .....	18
1.4. Toxicidade cardíaca de fármacos antineoplásicos .....	20
2. Objetivos .....	24
3. Metodologia .....	25
4. Resultados e discussão .....	26
4.1. Caracterização da amostra em estudo .....	26
4.2. Tratamento com osimertinib .....	31
4.3. Avaliação da toxicidade cardíaca durante o tratamento com osimertinib .....	36
5. Conclusão .....	40
6. Referências bibliográficas .....	42
Anexo 1 .....	49

# Índice de Figuras

**Figura 1.** Prevalência de cancro, em ambos sexos e todas as idades, em 2022

**Figura 2.** Mortalidade por cancro, em ambos sexos e todas as idades, em 2022

**Figura 3.** Incidência dos oncogenes *drivers* no CNPCP

**Figura 4.** Frequência das mutações ativadoras do gene EGFR

**Figura 5.** Mecanismos de resistência ao osimertinib quando utilizado em primeira e segunda linha de tratamento

**Figura 6.** Mecanismos moleculares e celulares da toxicidade cardíaca das antraciclinas

**Figura 7.** Comorbilidades identificadas na coorte do estudo

**Figura 8.** Tipos de patologias cardiovasculares nos doentes do estudo no momento do diagnóstico de CNPCP

**Figura 9.** PFS com osimertinib dos doentes da coorte em estudo

**Figura 10.** OS com osimertinib dos doentes da coorte em estudo

## Índice de Tabelas

**Tabela I** - Caraterização demográfica da coorte em estudo

**Tabela II** - Caraterização das variáveis clínico-patológicas

**Tabela III** - Localização do tumor primário e biomarcadores moleculares

**Tabela IV** – Radioterapia realizada durante o tratamento com osimertinib

**Tabela V** - Suspensão do tratamento com osimertinib por eventos/reações adversas graves

**Tabela VI** – Tratamento de segunda linha após suspensão de osimertinib

**Tabela VII** – Ecocardiograma nos doentes da coorte em estudo

**Tabela VIII** – Eletrocardiograma nos doentes da coorte em estudo

**Tabela IX** – Toxicidade cardíaca nos doentes da coorte em estudo

## Lista de Abreviaturas

ADC – Adenocarcinoma

ALK – *Anaplastic Lymphoma Kinase*

BNP - Péptido Natriurético do Tipo B

CAML – Centro Académico de Medicina de Lisboa

CGC – Carcinoma de Grandes Células

CHF – *Congestive Heart Failure*

CHULN – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

CNPCP – Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão

CNS – *Central Nervous System*

CPC – Carcinoma Pavimento-Celular

CPeC – Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células

DM – *Diabetes Mellitus*

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECG – Eletrocardiograma

ECIS – *European Cancer Information System*

EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*

EMA – *European Medicines Agency*

ERBB2/HER2 - *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

ESMO – *European Society for Medical Oncology*

FA - Fibrilhação Auricular

FDA – *Food and Drug Administration*

FE - Fração de Ejeção

FEVE - Fração de Ejeção Ventricular Esquerda

FMUL – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

HGF – Fator de Crescimento de Hepatócitos

HPV – Hospital Pulido Valente

HSM – Hospital de Santa Maria

HTA - Hipertensão Arterial

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

IMC - Índice de Massa Corporal

KRAS – *Kirsten Rat Sarcoma Virus*

LVEF – *Left Ventricular Ejection Fraction*

MET – Fator de Transição Epitelio-Mesenquimal

NGS – *Next-Generation Sequencing*

NSCLC – *Non-Small Cell Lung Cancer*

PD-L1 - Expressão do Ligante de Morte Programada

PFS – Sobrevida Livre de Progressão de Doença (*Progression Free Survival*)

PIK3CA – Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

OS – Sobrevivência Global (*Overall Survival*)

RNA - Ácido Ribonucleico

SNC – Sistema Nervoso Central

TKI – *Tyrosine Kinase Inhibitor*

TPS – *Tumor Proportion Score*

## VIH - Vírus da Imunodeficiência Adquirida

# 1. Introdução

## 1.1. Cancro do pulmão: epidemiologia, fatores de risco e histologia

O cancro é atualmente a segunda principal causa de morte a nível mundial, tendo a *International Agency for Research on Cancer - GLOBOCAN 2022* estimado, em 2022, o diagnóstico de cerca de 20 milhões de novos casos e de 9,7 milhões de mortes associadas a algum tipo de cancro. O cancro do pulmão foi considerado o cancro mais prevalente (12,4%) com 2,5 milhões de novos casos (figura 1) e o mais mortal com cerca de 1,8 milhões de mortes (18,7%), o dobro em relação ao cancro colorretal (9,3%), o segundo mais mortal, em ambos sexos e todas as idades, como se observa na fig. 2. (Bray *et al*, 2024)

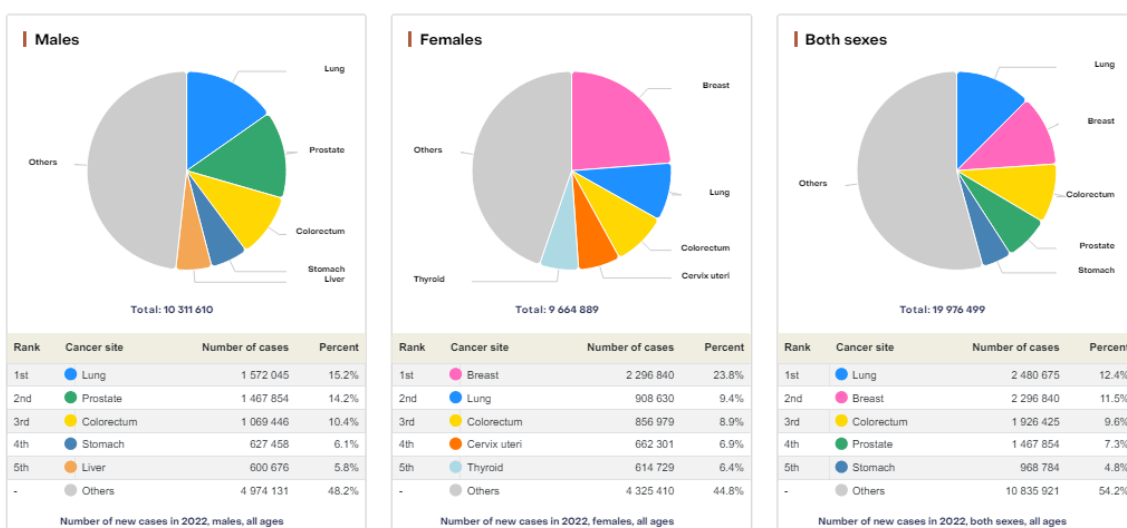


Figura 1. Prevalência de cancro, em ambos sexos e todas as idades, em 2022 (*International Agency for Research on Cancer, 2024*)

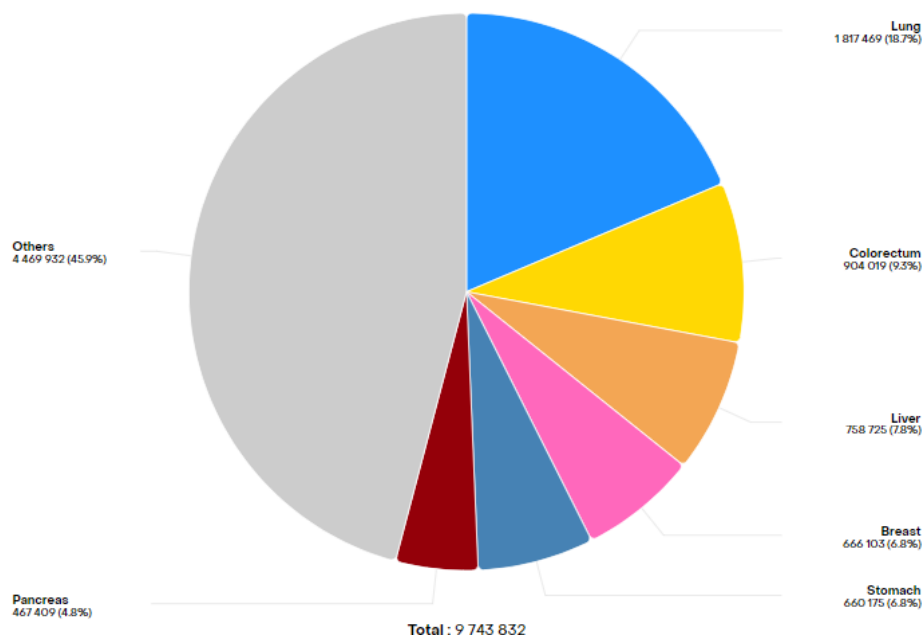


Figura 2. Mortalidade por cancro, em ambos sexos e todas as idades, em 2022 (*International Agency for Research on Cancer, 2024*)

Segundo o *European Cancer Information System (ECIS)*, em 2022 na União Europeia estimou-se 2,7 milhões de novos casos e 1,3 milhões de mortes, um aumento de 2,3% e 2,4%, respetivamente, face a 2020. O cancro do pulmão foi o quarto mais prevalente com 11,6% de todos os casos, mas o mais mortal com 19,5% de todas as mortes. Em Portugal, dos cerca de 66 mil novos casos de cancro diagnosticados em 2022, 6155 (9,2%) casos foram de cancro do pulmão, representando o terceiro cancro mais comum na nossa população, com maior incidência no sexo masculino. Registaram-se neste mesmo ano 33,5 mil mortes por cancro, tendo 5077 (15,2%) sido devidas ao cancro do pulmão o que o torna o mais mortal dos cancros em Portugal, o primeiro no sexo masculino e o terceiro no sexo feminino. (ECIS, 2023)

Os fatores de risco que levam ao desenvolvimento do cancro do pulmão podem ser endógenos, associados a predisposição genética, ou exógenos, como o tabaco, substâncias químicas poluentes ambientais ou ocupacionais. O tabagismo é o principal fator de risco e responsável por 85-90% dos casos de cancro de pulmão. Um fumador pode chegar a ter um risco 20 vezes superior a um não fumador de desenvolver cancro do pulmão, dependendo da quantidade de cigarros que fuma por dia, os anos de exposição ao tabaco, a precocidade do início de fumar, a composição química do tabaco

(alcatrão e nicotina) e a profundidade da inalação. Um fumador passivo também tem um risco aumentado de desenvolver cancro do pulmão. Em diversas ocupações profissionais existe risco de inalação de substâncias químicas nocivas como os asbestos, crómio, níquel, arsénico, berílio, hidrocarbonetos policíclicos e radão. A poluição ambiental acredita-se que esteja a desenvolver um papel importante no aumento da incidência deste tipo de cancro. Algumas doenças pulmonares como a tuberculose, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a fibrose pulmonar ou a bronquite crónica são fatores de risco, assim como infeções pelo vírus da imunodeficiência adquirida (VIH) ou por *Chlamydia pneumoniae*. Outros fatores associados aos estilos de vida como a alimentação, o exercício físico e o consumo de álcool também têm sido associados ao desenvolvimento do cancro do pulmão. (Schabath & Cote, 2019; Yaser *et al*, 2023)

Histologicamente, o cancro do pulmão divide-se em dois grandes grupos: o carcinoma de pequenas células (CPeC) e, o mais comum, o carcinoma de não pequenas células (CNPCP) que representa cerca de 80% do total dos casos. Este último subdivide-se ainda nos subtipos histológicos: adenocarcinoma (ADC) – o mais frequente, carcinoma escamoso, epidermóide ou pavimento-celular (CPC) e carcinoma de grandes células (CGC) - o menos frequente. Dos 2,2 milhões de novos casos de cancro do pulmão em 2020, 1,4 milhões ocorreram no sexo masculino e cerca de 0,8 milhões no sexo feminino, sendo que dentro do CNPCP, o subtipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma com 39% nos homens e 57% nas mulheres. (Wang *et al*, 2020; Zhang *et al*, 2023)

No CPeC as células epiteliais são pequenas, com citoplasma escasso, nucléolos ausentes, bordos mal definidos e cromatina nuclear finamente granular, com uma contagem mitótica alta, onde a necrose é comum e geralmente extensa. São tumores muito agressivos, apresentam-se como lesões centrais de crescimento rápido, metastizam precocemente e têm uma boa resposta inicial à quimioterapia. No momento do diagnóstico, cerca de 2/3 dos doentes têm doença disseminada. A sobrevida a 5 anos para doença localizada é de 30% e é de 3% na doença metastizada. O CNPCP é menos agressivo, não metastiza tão precocemente e tem uma tendência de localização no pulmão mais periférica. Dentro do CNPCP, o ADC representa cerca de 40% dos casos e é caracterizado por diferenciação glandular ou produção de mucina pelas células tumorais. Existem os padrões acinar, papilar, bronquioloalveolar e sólido, com formação de

mucina. O ADC cresce mais lentamente e tende a metastizar de forma ampla e precoce para o cérebro, ossos, fígado e glândulas suprarrenais. O CPC representa cerca de 25-30% dos casos e apresenta-se como lesões mais centrais. De crescimento lento e metastização menos frequente, histologicamente apresenta pontes intercelulares, queratinização com forma de pérolas escamosas, células grandes achatadas e com um citoplasma eosinófilo. Está mais relacionado com hábitos tabágicos. Os CGC (10-15%) formam normalmente grandes lesões periféricas, são tumores pouco diferenciados compostos por células grandes com abundante citoplasma e grandes nucléolos. Têm tendência a metastizar à distância, não tendo um bom prognóstico. (Aja, Dost & Kim, 2021; Travis, 2011; Wang *et al*, 2020) A sobrevida a 5 anos do CNPCP em doença localizada pode chegar aos 65% enquanto na doença metastizada é de apenas 9%. (American Cancer Society, 2023) Existem ainda outros tipos menos comuns como os tumores neuroendócrinos pulmonares (carcinóide típico, carcinóide atípico e o carcinoma neuroendócrino de grandes células) ou o carcinoma indiferenciado. (Travis, 2011)

## **1.2. Cancro do pulmão: patogénese molecular**

O cancro do pulmão possui um perfil molecular heterogéneo e a sua etiologia está associada a instabilidade genómica e elevada carga mutacional, com ocorrência de múltiplas mutações em proto-oncogenes (condicionando ganho de função) e genes oncosuppressores (condicionando perda de função). Neste contexto, são particularmente relevantes os genes *EGFR*, *Kirsten Rat Sarcoma Virus (KRAS)*, *Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)*, *BRAF*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ERBB2/HER2)*, *MYC*, o *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA)* e o fator de transição epitelio-mesenquimal (*MET*) (figura 3). No ADC ocorre ainda frequentemente um aumento da expressão proteica do EGFR, ERBB2, CCND1 ou PDGFRA. Nos genes supressores de tumores verifica-se uma elevada percentagem de mutações no p53, LKB1 ou Rb, deleção/perda de heterozigotia do p53, FHIT ou CDKN2A, entre outras alterações genéticas. (Larsen & Minna, 2011; Marino *et al*, 2019)

Apesar de o tabagismo ser o principal fator de risco para o cancro do pulmão, o número de casos de CNPCP em doentes não fumadores tem aumentado, representando atualmente 10-25% de todos os casos. Nos doentes não fumadores a biologia e o microambiente tumoral nos tumores do pulmão são diferentes e apresentam uma histologia predominantemente de ADC. Do ponto de vista epidemiológico, são geralmente indivíduos mais jovens, do sexo feminino, com doença metastática, respondem melhor à terapêutica e têm melhor prognóstico. (Hamouz *et al*, 2023). A carga mutacional dos tumores de doentes fumadores é significativamente superior aos doentes não fumadores. Pelo contrário, nos doentes não fumadores são mais frequentes as mutações em oncogenes driver como o *EGFR* ou *ALK* (Vasudevan *et al*, 2022; Stapelfeld *et al*, 2020)

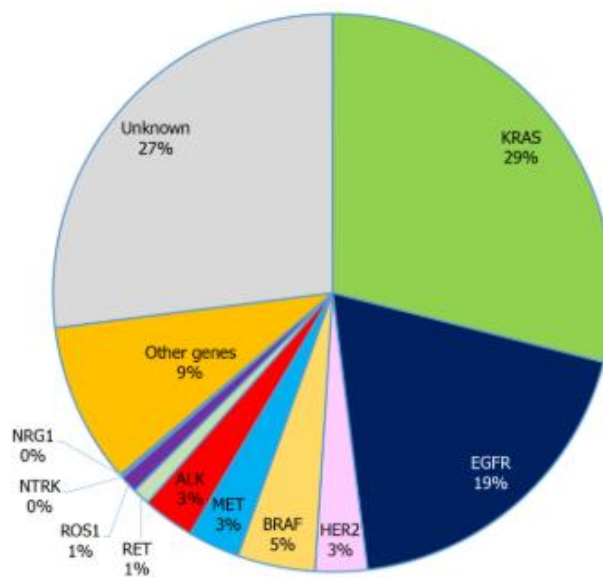


Figura 3. Incidência dos oncogenes *drivers* no CNPCP (Chevallier *et al*, 2021)

Estas mutações em oncogenes driver estão diretamente relacionadas com a proliferação das células tumorais e com o desenvolvimento do tumor e constituem, atualmente, um alvo estratégico para o seu tratamento. (Marino *et al*, 2019)

Os recetores dos fatores de crescimento associados a cinases de tirosina estão regularmente sobre-expressos no cancro do pulmão, sendo as mutações do *EGFR* das

mais frequentes (figura 4), variando, segundo Marino *et al* (2019) entre 26-37% e segundo Larsen & Minna (2011) entre 10-40% dos casos. Mutações no gene *KRAS* são também das mais frequentes em cerca de 30% dos CNPCP. (Chevallier *et al*, 2021) Quando ativada, esta proteína ativa vias de sinalização que promovem a divisão e proliferação celular. As mutações *KRAS* são mais frequentes no ADC nomeadamente as que condicionam a substituição nos codões 12 ou 13, estando a mutação G12C presente em cerca de 13% dos casos de CNPCP, essencialmente em doentes fumadores e alvo de terapia dirigida. A mutação G12D por sua vez é mais frequente em doentes não fumadores. (Kumar & Kumar, 2022; Vu & Patel, 2020)

O proto-oncogene *MET* é um recetor transmembranar que ativa vias de sinalização que podem promover a proliferação celular, migração, invasão e angiogénese. As alterações mais frequentes são a amplificação do gene e o *skipping* do exão 14. Estas mutações são pouco comuns, surgindo em cerca de 5% dos CNPCP. (Chevallier *et al*, 2021; Kumar & Kumar, 2022; Vu & Patel, 2020)

A proteína ALK é um recetor transmembranar com atividade cinase de tirosina, que pode ativar várias vias de sinalização (PI3K-AKT, Crkl-C3G, cinase MAP, MEK, JAK-STAT, MAPK). Os rearranjos neste recetor afetam cerca de 5% dos CNPCP avançados, sendo 97% ADC e 3% CPC. (Chevallier *et al*, 2021) Outras mutações como em *ROS* ou *BRAF* encontram-se maioritariamente em ADC do pulmão em cerca de 1-2% e 5% dos casos, respetivamente. (Kumar & Kumar, 2022; Vu & Patel, 2020)

Atualmente, a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Hendricks *et al*, 2023) recomenda a realização de testes *Next-Generation Sequencing* (NGS), para avaliação do estado mutacional de *EGFR*, *BRAF V600*, *HER2* ou *MET*, rearranjos de *ALK*, *ROS1* ou *RET* nos doentes com ADC do pulmão. (Chevallier *et al*, 2021; Vu & Patel, 2020) A decisão terapêutica é feita não só com base na deteção destas mutações, mas também com base no nível de expressão do PD-L1, avaliado por imunohistoquímica. Vários estudos mostram a existência de uma correlação inversa entre a expressão de PD-L1 e mutações *EGFR* no CNPCP e uma correlação positiva dos hábitos tabágicos com uma forte expressão de PD-L1. (Lan *et al*, 2018; Liam *et al*, 2023)

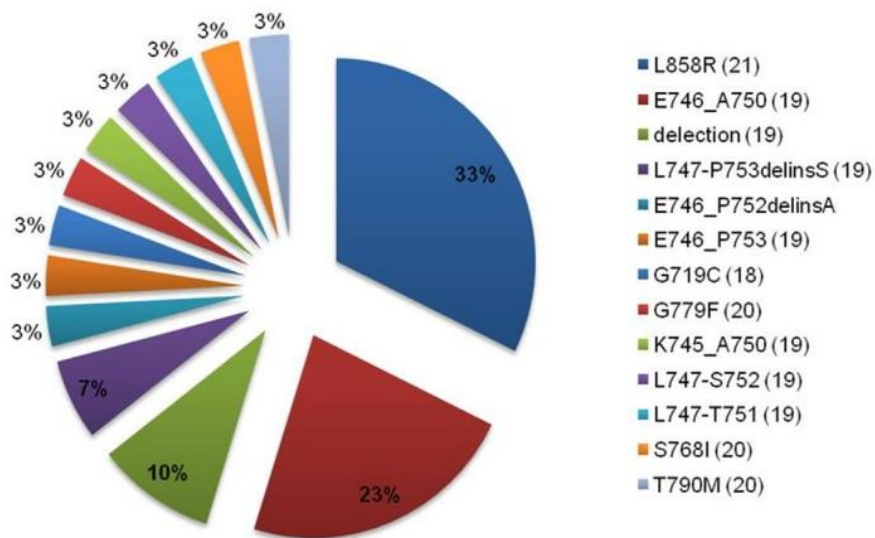


Figura 4. Frequência das mutações ativadoras do gene *EGFR* (Szumera-Ciećkiewicz *et al*, 2013)

### 1.3. *EGFR* e terapêutica “alvo” no CNPCP

Nos últimos anos, vários inibidores do *EGFR* foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento do CNPCP em estadios avançados com mutação ativadora do gene *EGFR*. Os primeiros TKIs aprovados, inibidores reversíveis, foram o gefitinib e o erlotinib (2011). (Abourehab *et al*, 2021) No estudo de Fase III IRESSA Pan-Asia Study (Mok *et al*, 2009), a utilização de gefitinib demonstrou ser mais eficaz que o duplete de quimioterapia (carboplatina-paclitaxel), associando-se a um aumento do PFS e ao aumento da taxa de resposta. A taxa de resposta foi de 71% face aos 47% do duplete de quimioterapia e a PFS aos 12 meses foi de 25% para gefitinib versus 6.7% para o duplete de platina. O erlotinib demonstrou no estudo EURTAC (Rossel *et al*, 2012) uma PFS mediana de 9,7 meses face aos 5,2 meses do duplete de quimioterapia com platino (Lopes *et al*, 2015; Pirker *et al*, 2010; Wu *et al*, 2022)

O afatinib, inibidor irreversível de 2ª geração, demonstrou no estudo LUX-Lung 3 (Sequist *et al*, 2013) uma PFS mediana de 11,1 meses versus 6,9 meses com quimioterapia (cisplatina-pemetrexedo). Entre os doentes com deleção do exão 19 e a mutação L858R no exão 21, a PFS mediana com afatinib aumenta para 13,6 meses, revelando uma maior eficácia para estas mutações. No estudo LUX-Lung 6 (Wu *et al*,

2014), o afatinib foi comparado com o duplete de quimioterapia cisplatina-gemcitabina e os resultados foram semelhantes. (Juan & Popat, 2017; Wu *et al*, 2022)

Os TKIs de primeira e segunda geração tiveram um impacto importante no tratamento do CNPCP com um aumento da sobrevivência em relação à quimioterapia, no entanto, um elevado número de doentes acaba por desenvolver resistência a estes fármacos no espaço de 9 a 14 meses. O mecanismo de resistência mais frequente aos inibidores de *EGFR* de 1ª e 2ª geração (50-60% dos casos) é a mutação T790M, substituição da treonina por uma metionina na posição 790 da proteína, que ocorre por mutação no exão 20 do gene *EGFR*. Este problema foi ultrapassado com o desenvolvimento e aprovação dos TKIs de terceira geração, como o osimertinib. O osimertinib é um TKI irreversível, fármaco de eleição desta geração até ao momento, no tratamento de CNPCP em doentes com mutação *EGFR* e resistência aos primeiros TKIs. (Fu *et al*, 2022) Quando comparado com quimioterapia standard (pemetrexedo-sais platina), em 2ª linha, o osimertinib demonstrou no estudo AURA3 (Mok *et al*, 2017) um aumento significativo na PFS (10,1 meses *versus* 4,4 meses) mesmo em doentes com metástases cerebrais (8,5 meses *versus* 4,1 meses). No estudo FLAURA (Ramalingam *et al*, 2019; Soria *et al*, 2018) o osimertinib demonstrou uma eficácia superior em primeira linha, com uma PFS de 18,9 meses face aos 10,2 meses quando comparado com o gefitinib ou o erlotinib e um OS de 38,6 meses *versus* 31,8 meses. Revelou ainda uma eficácia superior nos doentes com metástases do sistema nervoso central (SNC) - 15,2 meses *versus* 9,6 meses. Com base nestes resultados, o osimertinib é atualmente o fármaco usado em primeira linha no tratamento de CNPCP localmente avançado ou metastático, com mutação *EGFR*, independentemente da presença da mutação T790M.

Verificam-se também casos de resistência ao osimertinib (10-20% dos doentes), sendo a mutação C797S a mais comum, como ilustrado na figura 5. A cisteína na posição 797 do *EGFR* é o local de ligação irreversível ao osimertinib e ao ocorrer mutações pontuais neste, há uma interferência e disfunção na interação fármaco-proteína com consequente perda de eficácia terapêutica. Outros mecanismos de resistência *EGFR*-dependentes foram encontrados em doentes sob terapêutica com osimertinib, mas em menor frequência, nomeadamente as mutações G796X, L792, L718 ou G724S. Outros mecanismos de resistência ao osimertinib identificados são a amplificação do oncogene

*MET* – o mais frequente (5-24%), amplificação do gene *HER2* (2-5%), alterações em outros recetores da tirosina cinase, fusões oncogénicas (1-10%), alterações nas vias de sinalização (mutações *KRAS* 1-7%, mutações *BRAF* 3-4%), alterações genéticas do ciclo celular (10-12%) ou transformações histológicas (2-15%). (Fu *et al*, 2022)

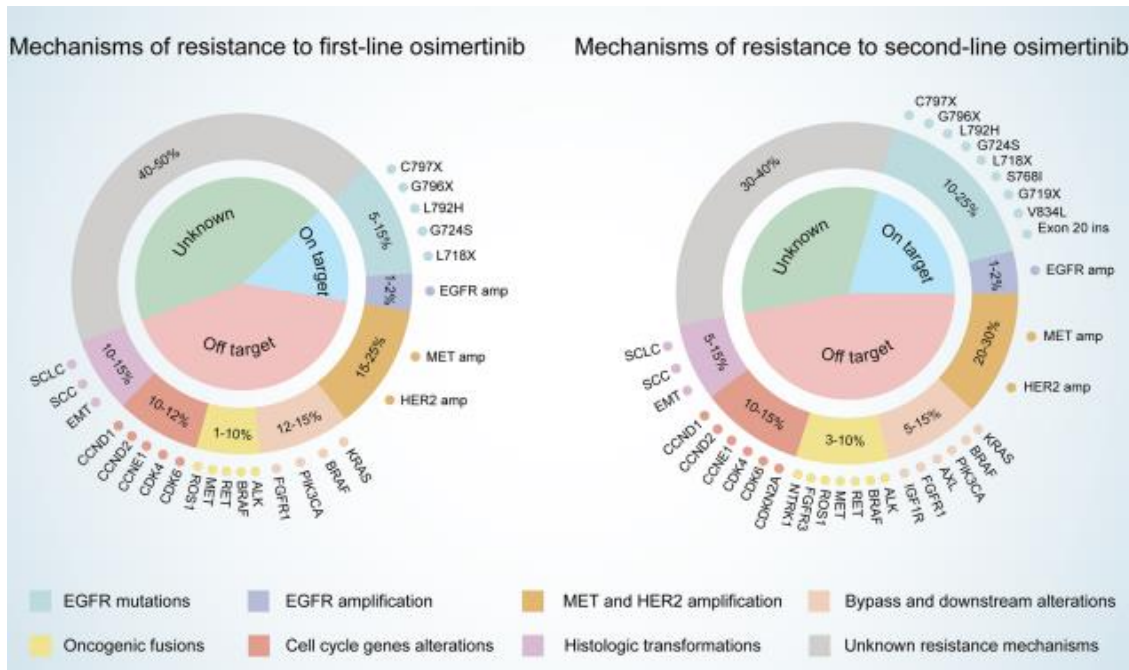


Figura 5. Mecanismos de resistência ao osimertinib quando utilizado em primeira e segunda linha de tratamento (Fu *et al*, 2022)

#### 1.4. Toxicidade cardíaca de fármacos antineoplásicos

A terapia antineoplásica tem evoluído e permitido uma melhoria significativa na sobrevivência dos doentes com diversos tipos de cancro, no entanto muitos dos fármacos utilizados estão associados a efeitos adversos indesejáveis. A toxicidade cardíaca tem sido associada a múltiplos agentes de quimioterapia e a terapias moleculares dirigidas, podendo manifestar-se ao nível do sistema de condução eléctrico com alterações do intervalo QT e arritmias, através da indução de lesão celular e desenvolvimento de cardiomiopatia ou induzindo défice funcional com diminuição da fração de ejeção (FE) e ICC. (Bloom *et al*, 2016)

A disfunção ventricular sistólica destaca-se pela sua potencial gravidade e foi definida pela *American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging* (Plana *et al*, 2014) como uma diminuição na FEVE superior a 10% e inferior a 53%, confirmada em exames consecutivos e classificada com base na ausência ou presença de sintomas.

A toxicidade cardíaca é dividida em dois tipos de acordo com o mecanismo fisiopatológico subjacente: tipo I – em que ocorre um dano irreversível no miocárdio, está associado a fármacos citotóxicos como as antraciclina e é dependente da dose, e tipo II - disfunção reversível do miocárdio, não dependente de dose, tipicamente associado à inibição da via de sinalização do *HER2*. (Ewer *et al*, 2020; Okuzumi *et al*, 2022)

O tratamento com fármacos pertencentes ao grupo das antraciclina, são aqueles que mais provocam toxicidade cardíaca do tipo I, de forma irreversível, com uma incidência entre 2% e 48%. (Morelli *et al*, 2022) O risco de cardiomiopatia e de ICC são dependentes da dose, e é potenciado pela existência de patologia cardiovascular prévia (hipertensão arterial – HTA, arritmias e/ou doença coronária). Na ausência de fatores de risco cardiovasculares, a incidência de toxicidade cardíaca das antraciclina é inferior a 2% para uma dose cumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>. (Morelli *et al*, 2022; Swain *et al*, 2003) Apesar de os efeitos tóxicos cardiovasculares serem detetados principalmente durante o tratamento com antraciclina ou até um ano após terminar o tratamento, verifica-se que estes podem manifestar-se vários meses ou anos após o fim do tratamento (toxicidade tardia). O mecanismo de toxicidade cardíaca induzida pelas antraciclina baseia-se na inibição da topoisomerase II ( $\beta$ ) provocando quebras no DNA de cadeia dupla e ativando a via apoptótica, causando a morte celular. Este mecanismo compromete a síntese de DNA, RNA, proteínas e de fatores de transcrição envolvidos na regulação de genes específicos dos cardiomiócitos, que leva a um balanço negativo das proteínas sarcoméricas com diminuição da expressão proteica e aumento da degradação de miofilamentos. Estes fármacos poderão também, provocar lesões no DNA por alterações a nível mitocondrial, com a formação de espécies reativas de oxigénio que levam ao stress oxidativo. Além disso, causam um desequilíbrio na regulação dinâmica da função cardíaca, com alterações na atividade adrenérgica, na

adenilato ciclase e na homeostasia do cálcio (figura 6). (Adão *et al*, 2013; Cruz *et al*, 2016)

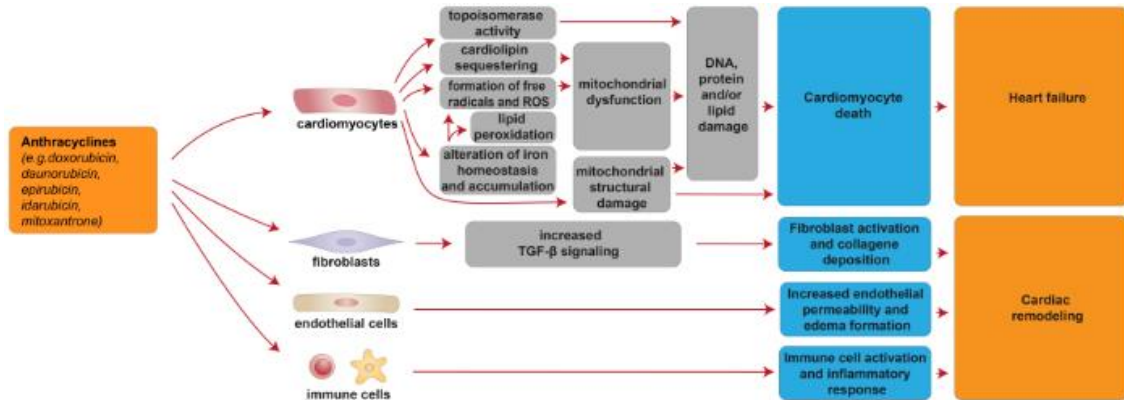


Figura 6. Mecanismos moleculares e celulares da toxicidade cardíaca das antraciclina (Morelli *et al*, 2022)

A terapêutica anti-*HER2*, particularmente os anticorpos monoclonais trastuzumab e pertuzumab, induz cardiotoxicidade do tipo II através da inibição da sinalização ativada pela Neuroregulina-1, que juntamente com recetores da tirosina cinase ERBB2, ERBB3 e ERBB4 desencadeiam efeitos pró-inflamatórios que provocam o remodelamento patológico do ventrículo esquerdo. Geralmente é um efeito reversível após suspensão dos agentes. A incidência dos seus efeitos tóxicos varia entre 2% e 5% (Haaley Bird & Swain, 2008; Morelli *et al*, 2022). Outros tipos de toxicidade cardíaca são as arritmias ventriculares e supraventriculares provocadas por fármacos do grupo das antraciclina (e.g. doxorubicina) ou antimetabolitos (e.g. 5-fluoracilo) ou anticorpos monoclonais anti-*HER2* (e.g. trastuzumab); alterações no intervalo QT provocadas por taxanos (e.g. docetaxel); isquémia do miocárdio provocada por alcalóides da vinca (e.g. vinorelbina) ou taxanos (e.g. docetaxel); fibrilhação auricular (FA) por taxanos (e.g. docetaxel); enfarte agudo do miocardio (EAM) associado a agentes alquilantes (e.g. cisplatina) ou antimetabolitos (e.g. 5-fluoracilo); HTA associada a anticorpos monoclonais anti-*HER2* (e.g. trastuzumab) ou anti-angiongénicos (e.g. bevacizumab) ou agentes alquilantes (e.g. cisplatina). (Adão *et al*, 2013; Alexander *et al*, 2019; Cruz *et al*, 2016; Schlitt *et al*, 2014)

Relativamente ao osimertinib, nos estudos clínicos que levaram à sua aprovação em 2ª e 1ª linhas, foram reportados alguns casos de toxicidade cardíaca, como diminuição da FEVE (5%), insuficiência cardíaca (3-4%) e prolongamento do intervalo QT (4-10%). (Ewer *et al*, 2020; Ramalingam, 2019) O osimertinib apresenta ainda um maior risco de outros efeitos adversos cardíacos como FA ou prolongamento do intervalo QT quando comparado com outros TKIs. (Anand *et al*, 2019)

No entanto, tendo em conta a baixa incidência dos efeitos adversos referidos, não estão definidos protocolos de vigilância específicos para identificação precoce e monitorização de cardiotoxicidade induzida pelo osimertinib, nomeadamente a periodicidade de realização de ecocardiograma transtorácico ou monitorização de troponinas ou péptidos natriuréticos (BNP), de forma a garantir uma intervenção mais adequada. (Bloom *et al*, 2016; Fukuo *et al*, 2022)

Assim, pretendemos com este trabalho, avaliar de forma retrospectiva, a incidência de eventos de toxicidade cardíaca numa coorte de vida real de doentes com CNPCP metastático, com mutação ativadora do gene *EGFR*, tratados com osimertinib em primeira linha, bem como avaliar a adequação dos protocolos de monitorização de toxicidade cardíaca utilizados.

## 2. Objetivos

### Principal

Avaliar a toxicidade cardíaca associada ao tratamento com osimertinib (TKI anti-*EGFR*) de doentes com CNPCP localmente avançado e irressecável ou metastático, com mutação ativadora do gene *EGFR*.

### Secundário

- Caracterização demográfica, clínica e patológica dos doentes com CNPCP tratados com osimertinib em primeira linha
- Avaliação dos outcomes dos doentes com CNPCP tratados com osimertinib em primeira linha (PFS e OS)
- Identificação dos protocolos de vigilância de toxicidade cardíaca utilizados

## **3. Materiais e Metodologia**

### **3.1. Desenho do Estudo**

Estudo observacional retrospectivo de coorte, realizado no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE (CHULN), nas unidades hospitalares de Santa Maria (HSM) e Pulido Valente (HPV) em Lisboa, Portugal.

### **3.2. População do estudo**

Foram incluídos todos os doentes maiores de 18 anos, com diagnóstico histológico de carcinoma de não pequenas células do pulmão com mutação ativadora do gene *EGFR*, localmente avançado e irresssecável ou metastático, seguidos em consulta de Oncologia Médica no HSM ou de Pneumologia Oncológica no HPV, que iniciaram tratamento com osimertinib em primeira linha entre 1 de Janeiro de 2020 e 15 de Março de 2024.

Foram excluídos os doentes com processo clínico incompleto ou que não cumpriram pelo menos 30 dias de tratamento com osimertinib.

### **3.3. Recolha de dados**

A recolha de dados realizou-se entre 4 de Janeiro e 17 de Abril de 2024, mediante a recolha de dados epidemiológicos e clínicos por consulta dos processos clínicos eletrónicos, através do sistema informático do CHULN e dos processos físicos dos doentes.

### **3.4. Análise estatística dos dados**

A análise estatística descritiva das variáveis estudadas e as curvas de Kaplan-Meier da PFS e OS dos doentes tratados com osimertinib foram efetuadas utilizando o programa GraphPad Prism 10.

## 4. Materiais e Metodologia

### 4.1. Caracterização da amostra em estudo

Neste estudo foram incluídos 65 doentes com diagnóstico de CNPCP, com mutação ativadora do *EGFR*.

Da população em estudo, 43 (66,2%) são indivíduos do sexo feminino e 22 (33,8%) são indivíduos do sexo masculino (tabela I). A média de idades foi ligeiramente superior no sexo feminino (67,3±16,3 vs. e 64,3±18,5, no sexo feminino e masculino, respetivamente). Na coorte completa, as idades variaram entre 36 e 94 anos. Verificou-se ainda que apenas 21 doentes tinham hábitos tabágicos (32,3%), sendo estes mais relevantes no grupo do sexo masculino (54,5%) (tabela I). Os resultados deste estudo mostraram assim, uma maior prevalência de CNPCP com mutação ativadora *EGFR*, no sexo feminino e não fumadoras, tal como descrito na literatura (Zhang *et al*, 2016).

Tabela I - Caracterização demográfica da coorte de estudo

	Mulher	Homem	Total
<b>Sexo</b>	43 (66,2%)	22 (33,8%)	65 (100%)
<b>Faixa Etária</b>	43-94 anos	36-87 anos	36-94 anos
<b>Média de Idade</b>	67,3 ± 16,3 anos	64,3 ± 18,5 anos	68,3 ± 12,5 anos
<b>Hábitos Tabágicos</b>	9 (20,9%)	12 (54,5%)	21 (32,3%)

As comorbidades mais prevalentes entre a população analisada foram as cardiovasculares (n=47; 72,3%), psiquiátricas (n=22; 33,8%), oncológicas (n=20; 30,8%), osteoarticulares (n=17; 26,2%), *Diabetes mellitus* (n=16; 24,6%), pulmonares (n=14; 21,5%), gastrointestinais (n=13; 20%), endócrinas (n=10; 15,4%) e renal/urinária (n=4; 6,2%). Patologias *minor* como glaucoma, cataratas, rinite alérgica, sinusite, hiperuricémia, hiperplasia benigna da próstata, patologia ginecológica, síndrome vertiginoso, psoríase ou doença de Alzheimer foram incluídas na categoria “Outras” e afetam 32 doentes (49,2%) (figura 7).

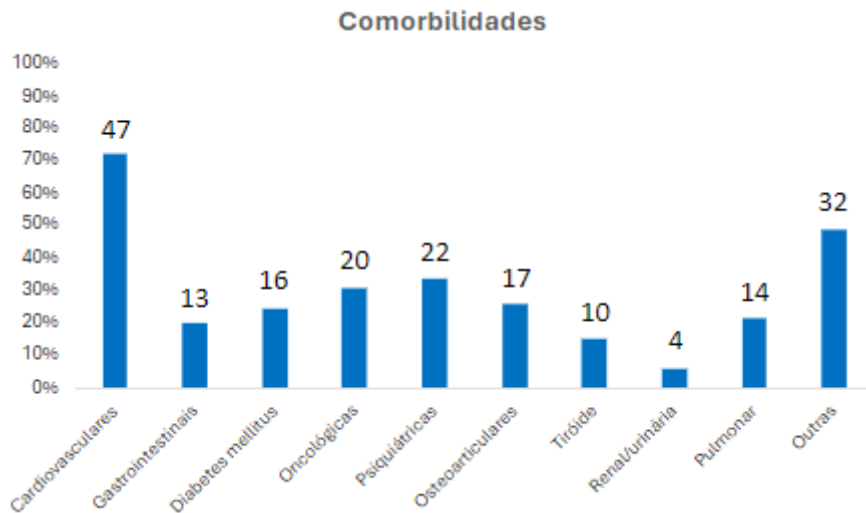


Figura 7. Comorbilidades identificadas na coorte do estudo

Nos 47 doentes com patologia cardiovascular, a HTA foi a patologia mais frequente (n=38; 80,9%), seguida da dislipidémia (n=29; 61,7%) e da FA (n=5; 10,6%). Foram ainda identificadas outras patologias cardiovasculares, embora com menor prevalência: acidente vascular cerebral (AVC), EAM e ICC (n=2; 4,2%), miocardiopatia, bloqueio auriculo-ventricular, insuficiência valvular, doença arterial periférica ou insuficiência venosa (n=1; 2,1%), como ilustra a figura 8.

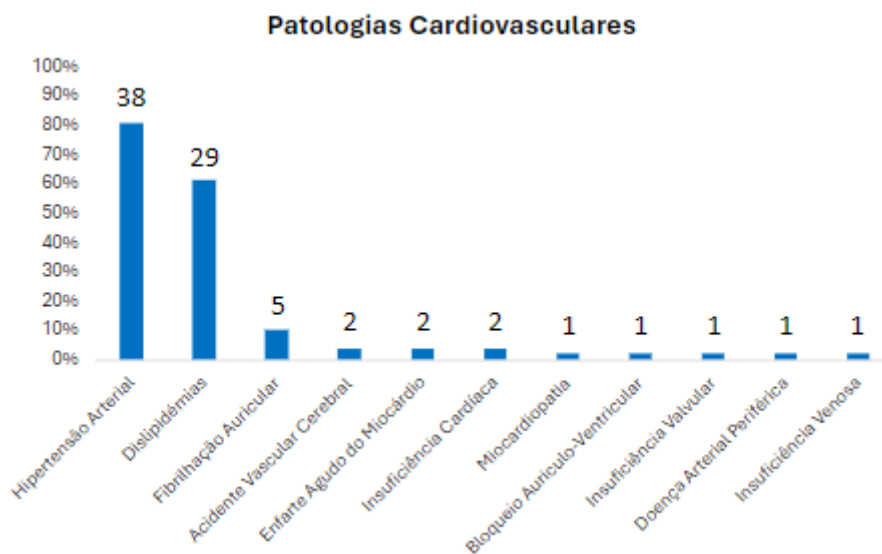


Figura 8. Patologia cardiovasculares dos doentes do estudo

À altura do diagnóstico 52 doente (80%) encontravam-se em estadio IV. Treze doentes (20%) haviam sido diagnosticados previamente, com doença localizada: 7 em estadio I e 4 em estadio II, ou localmente avançada: 2 em estadio III (tabela II). De acordo com a tabela II, 13 doentes foram operados ao tumor primário (20%), dos quais 9 fizeram adjuvância com quimioterapia (n=5; 55,6%), radioterapia (n=1; 11,1%) ou quimio e radioterapia (n=3; 33,3%). Apenas 1 doente foi tratado com quimio e radioterapia concomitantes, com intenção definitiva.

Dos doentes submetidos a cirurgia do tumor primário (n=13; 20%), a maioria encontrava-se em estadio I (n=7; 53,8%), 4 (30,8%) no estadio II e 2 (15,4%) no estadio III. Os restantes doentes (n=52; 80%) encontravam-se em estadio IV ao diagnóstico e nenhum realizou cirurgia (tabela II). O doente que realizou QT/RT definitiva estava em estadio IV, mas foi abordado e tratado como doente oligomestastático.

Todos os doentes incluídos no estudo realizaram tratamento com osimertinib em contexto paliativo, com doença metastizada. Dos locais de metastização destaca-se que a maioria dos doentes apresentava metastização intra e extratorácica (n=45; 69,2%), 16 doentes (24,6%) apenas metastização intra-torácica e 4 doentes, apenas extra-torácica. Relativamente à metastização extratorácica, foi mais frequente a metastização óssea (n=26; 53,1%), seguida da metastização cerebral (n=22; 44,9%). Estes resultados concordam com estudos publicados (Tamura *et al*, 2015; Zhu *et al* 2020), em que o osso é o local mais atingido por metástases, seguido do SNC. Em relação à metastização intra-torácica, são mais frequentes as metástases pulmonares (n=52; 85,2%), homo ou contra-laterais, seguido das metástases na pleura (n=27; 44,3%), como representa a tabela II.

Tabela II - Caracterização das variáveis clínico-patológicas

		<i>n</i>	%
<b>Estadio na altura do diagnóstico</b>	Estadio I	7	10,7
	Estadio II	4	6,2
	Estadio III	2	3,1
	Estadio IV	52	80
<b>Tratamento</b>	Cirurgia	13	20
	QT Adjuvante	5	55,6
	RT Adjuvante	1	11,1
	QT + RT Adjuvante	3	33,3
<b>Metastização Intra-Torácica</b>	Pulmão	52	80
	Pleura	27	41,5
<b>Metastização Extra-Torácica</b>	Osso	26	53,1
	SNC	22	44,9
	Fígado	8	16,3
	Suprarrenais	8	16,3
	Outros	6	12,2

A localização mais frequente do tumor primário foi no lobo superior do pulmão direito (n=25; 38,5%), logo seguida do lobo superior do pulmão esquerdo (n=17; 26,1%), lobo inferior do pulmão esquerdo (n=12; 18,5%), lobo inferior do pulmão direito (n=8; 12,3%) e no lobo médio (n=3; 4,6%), como descrito na tabela III.

O diagnóstico definitivo foi estabelecido maioritariamente através da análise histopatológica de biópsias do tumor primário ou de metástases, e foi maioritariamente ADC (98,5%). Apenas um doente (1,5%) revelou um padrão histológico compatível com carcinoma pavimento-celular (tabela III). O ADC é o sub-tipo histológico que mais frequentemente se associa a mutações do *EGFR*, tal como podemos observar nos resultados deste estudo e de acordo com a literatura (American Lung Association, 2022; Bethune *et al*, 2010)

A expressão de PD-L1 foi avaliada em 62 dos 65 doentes em estudo, sendo que não existiam dados referentes a este biomarcador em 3 doentes. Também de acordo com o

esperado, os tumores não apresentavam expressão de PD-L1 na maioria dos doentes (n=35; 53,8%) e, nos tumores em que se verificou expressão de PD-L1, 17 (26,2%) apresentavam uma expressão ligeira a moderada (Tumor Proportion Score (TPS) 1-50%) e apenas 10 (15,4%) apresentavam uma forte expressão de PD-L1 (TPS  $\geq$  50%) (tabela III).

De acordo com o *standard of care*, todos os doentes incluídos na coorte de estudo foram submetidos a pesquisa de mutações nos genes *ROS*, *ALK*, *EGFR*, *BRAF*, *RET*, *MET* e *RAS* por NGS e foi identificada mutação no gene *EGFR*. A mutação mais frequentemente detetada foi a mutação L858R no exão 21 (n=34; 52,3%), seguida da deleção c.2236\_2250del.p.(Glu746\_Ala750del) no exão 19 (n=30; 46,2%). Um dos doentes apresentou a mutação c.2156G>C p.(Gly719Ala) no exão 18 (tabela III). A literatura (Jiang *et al*, 2019) não demonstra uma diferença estatisticamente significativa na presença das mutações canónicas no exão 19 e exão 21 quando consideradas as variáveis sexo, idade ou estadio da doença, sendo ambas muito frequentes, mas demonstraram uma melhor resposta, estatisticamente significativa, ao tratamento com TKI nos doentes com deleção do exão 19. Os ensaios clínicos realizados com osimertinib apenas incluíram doentes com mutações no exão 19 ou no exão 21, sendo que o tratamento com osimertinib em doentes com mutação no exão 18, uma mutação pouco comum é, por isso, menos frequente. No entanto, estão descritos casos com eficácia do fármaco em tumores com esta mutação, pelo que o doente cuja mutação foi identificada no exão 18 realizou tratamento de primeira linha com osimertinib e foi incluído no estudo (Eide *et al*, 2022; Villaruz *et al*, 2023).

Tabela III - Localização do tumor primário e biomarcadores moleculares

		<i>n</i>	%
<b>Localização do tumor primário</b>	Lobo superior direito	25	38,5
	Lobo médio	3	4,6
	Lobo inferior direito	8	12,3
	Lobo superior esquerdo	17	26,1
	Lobo inferior esquerdo	12	18,5
<b>Tipo Histológico</b>	ADC	64	98,5
	CPC	1	1,5
<b>Expressão de PD-L1</b>	Negativo	35	53,8
	Ligeira a moderada (TPS 1-50%)	17	26,2
	Forte (TPS ≥ 50%)	10	15,4
<b>Mutação EGFR</b>	Mutação no exão 18	1	1,5
	Deleção no exão 19	30	46,2
	Mutação L858R exão 21	34	52,3

## 4.2. Tratamento com osimertinib

A duração média de tratamento com osimertinib nos doentes da coorte em estudo foi de  $16,8 \pm 12,1$  meses.

A mediana de PFS foi de 23 meses (figura 9). Este resultado demonstra uma mediana de PFS superior ao obtido no estudo FLAURA, em que a PFS foi de (18,9 meses). (Ramalingam *et al*, 2020; Soria *et al*, 2018)

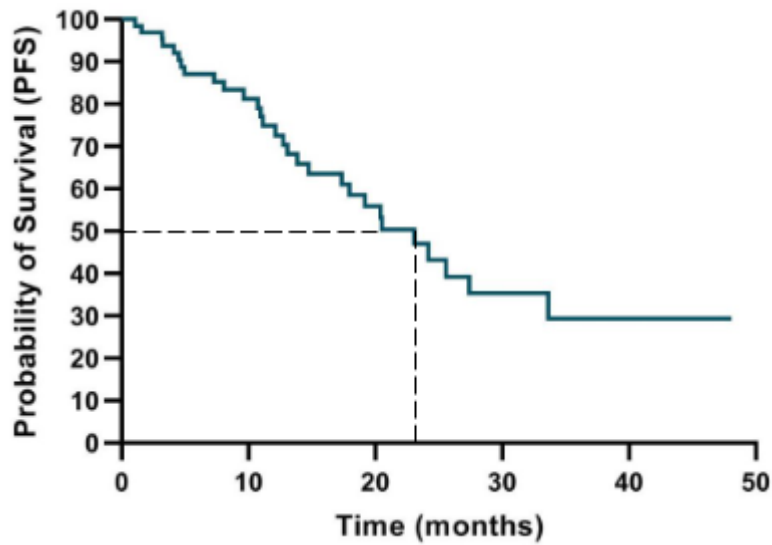


Figura 9. PFS com osimertinib dos doentes da coorte em estudo

A mediana de OS da coorte em estudo foi de 27,4 meses (figura 10). Este resultado revelou uma mediana de OS inferior ao demonstrado no estudo FLAURA (38,6 meses). (Ramalingam *et al*, 2019; Soria *et al*, 2018) Admitimos que o número reduzido de doentes incluídos e o facto de 37/65 se encontrarem vivos à data de corte da análise poderá justificar este resultado.

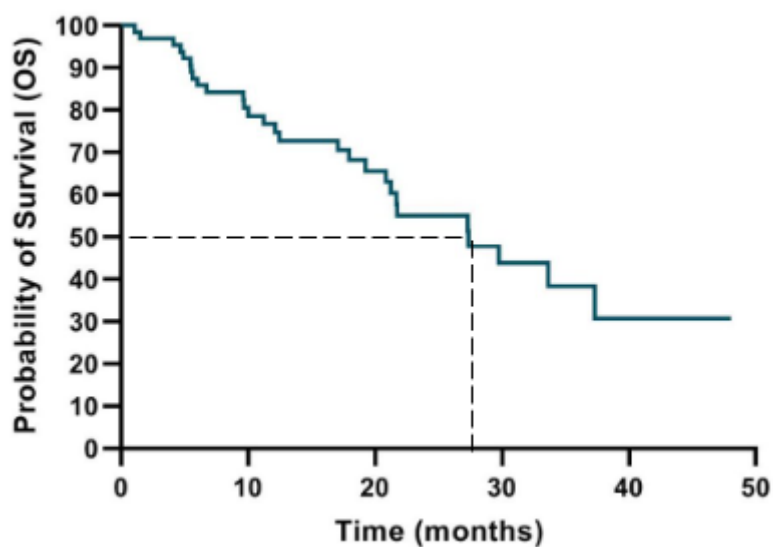


Figura 10. OS com osimertinib dos doentes da coorte em estudo

Num outro estudo (Gao *et al*, 2020), com 90 doentes, o osimertinib revelou uma mediana de PFS de 10,4 meses e uma mediana de OS de 31,4 meses. O número de doentes incluídos no presente estudo é uma limitação, neste caso, para avaliar o PFS e o OS do tratamento em primeira linha com osimertinib.

Durante o período de tratamento, alguns doentes realizaram radioterapia (n=15; 23,1%), 3 destes (20%) realizaram radioterapia ao tumor pulmonar primário e os restantes 12 (80%) a metástases. A radioterapia dirigida às metástases destes doentes foi aplicada maioritariamente nas metástases ósseas (n=5; 41,7%) e nas metástases do SNC (n=5; 41,7%) (tabela IV) e teve intuito paliativo, para alívio da dor ou redução de sintomas neurológicos.

Tabela IV – Radioterapia realizada durante o tratamento com osimertinib

		<i>n</i>	%
<b>Radioterapia</b>	<b>Tumor Primário</b>	<b>3</b>	<b>20</b>
	Pulmão	3	20
	<b>Metástases</b>	<b>12</b>	<b>80</b>
	Osso	5	41,7
	SNC	5	41,7
	Fígado	1	8,3
	Suprarrenais	1	8,3

O osimertinib é bem tolerado pelos doentes, mas provoca, frequentemente, reações adversas ligeiras. De todos os doentes da coorte em estudo, foram reportados eventos ou reações adversas apenas em 21 doentes (32,3%), sendo um número muito inferior ao descrito no estudo AURA3 (Mok *et al*, 2017), em que quase todos os doentes (98%) apresentaram algum tipo de reação adversa em diversos graus ao longo do período de tratamento. Este baixo número de doentes com reações adversas pode dever-se à falta de registos neste campo ou desvalorização por parte do doente/médico visto serem reações ligeiras e temporárias. As reações adversas reportadas foram maioritariamente dermatológicas (33,3%) e gastrointestinais (28,6%) em que não foi necessário a suspensão do tratamento com osimertinib (tabela V). Três dos doentes (14,3%)

apresentaram reações adversas em mais do que um sistema/órgão. De acordo com o estudo AURA3, os efeitos adversos mais frequentes foram a diarreia (41%), rash (34%), xerodermia (23%) e panarício (22%), pelo que na população deste estudo os resultados obtidos são concordantes com os obtidos no ensaio.

Dezassete doentes (26,2%) suspenderam o tratamento com osimertinib, 10 por progressão de doença (58,8%) e 7 por eventos ou reações adversas graves ao fármaco (41,2%) (tabela V). Dos doentes que tiveram que suspender o tratamento com osimertinib por efeito adverso, o mais comum foi no sistema cardiovascular (n=4; 57,1%), seguido de reação adversa pulmonar – pneumonite (n=1; 14,3%), gastrointestinal – colite (n=1; 14,3%) e hematológica - trombocitopenia grave (n=1; 14,3%).

Tabela V – Motivos de suspensão do tratamento com osimertinib

		<i>n</i>	%
<b>Suspensão do Tratamento</b>	Progressão da doença	10	58,8
	Evento/reação adversa	7	41,2
<b>Tipo de Evento / Reação Adversa</b>	Cardíaco	4	57,1
	Pulmonar	1	14,3
	Gastrointestinal	1	14,3
	Hematológico	1	14,3
<b>Outros Eventos/ Reações Adversas Sem Suspensão</b>	Dermatológico	7	41,2
	Gastrointestinal	5	29,4
	Renal	3	17,6
	Suprarrenal	1	5,9

A pneumonite está descrita como possível reação adversa ao osimertinib no estudo AURA3, tendo sido reportada em 4% dos doentes. (Mok *et al*, 2017) A trombocitopenia também pode ocorrer frequentemente nestes doentes, mas de forma ligeira, no entanto um dos doentes que suspendeu o tratamento com osimertinib teve uma reação de trombocitopenia severa. Tal reação é rara, ocorre em menos de 2% dos doentes, mas

existem casos descritos (Gao *et al*, 2020; Marino *et al*, 2022; Yong *et al*, 2023) que reverteram com a suspensão do fármaco. A trombocitopenia foi associada, na literatura, a uma possível interação entre alguns antidiabéticos orais, da classe dos inibidores dipeptidil peptidase 4 (e.g. sitagliptina) e o osimertinib. (Tan *et al* 2023). De salientar que o doente em causa tinha como comorbilidade a DM2 e estava medicado com um antidiabético oral, da classe das sulfonilureias, a gliclazida, que por si só tem como possível efeito adverso a trombocitopenia, podendo ser esta a razão da queda abrupta e severa dos níveis das plaquetas. Casos de toxicidade renal estão também relatados na literatura (Crosnier *et al*, 2021; Niitsu *et al*, 2021), podendo ocorrer em doentes sem antecedentes de insuficiência renal crónica. Os 3 doentes da coorte que manifestaram insuficiência renal apresentavam fatores de risco para lesão ou insuficiência renal. Releva-se ainda que 1 doente da coorte em estudo desenvolveu hipocortisolismo durante o período de tratamento e não encontramos referência a outros casos de insuficiência suprarrenal associados ao tratamento com osimertinib.

Após a suspensão do tratamento de primeira linha com osimertinib por progressão da doença, 6 dos doentes (60%) realizaram tratamento de segunda linha, com duplete de sais de platina + pemetrexedo (n=4; 66,7%) ou uma combinação de imunoterapia com quimioterapia (n=2; 33,3%), como descreve a tabela VI.

Dos 7 doentes que suspenderam o tratamento com o osimertinib por evento/efeito adverso grave, apenas 1 doente realizou tratamento de 2ª linha, neste caso com erlotinib.

Tabela VI – Tratamento de segunda linha após suspensão de osimertinib

		<i>n</i>	%
<b>Tratamento de Segunda Linha</b>	<b>Quimioterapia</b>	4	66,7
	Carboplatina + Pemetrexedo	3	75
	Cisplatina + Pemetrexedo	1	25
	<b>QT + Imunoterapia</b>	2	33,3
	QT + Amivantamab	1	50
	Pemetrexedo + Pembrolizumab	1	50

#### 4.3. Avaliação da toxicidade cardíaca durante o tratamento com osimertinib

Para avaliar a incidência de eventos de toxicidade cardíaca sob osimertinib procedeu-se à análise de eletrocardiogramas e ecocardiogramas realizados pelos doentes e disponíveis nos processos eletrónicos e/ou físicos.

Verificou-se que 22 doentes (33,8%) realizaram ecocardiograma basal antes do início do tratamento com osimertinib e 18 doentes (27,7%) realizaram pelo menos um ecocardiograma durante o período em análise. Apenas 7 doentes foram submetidos a avaliação basal e monitorização regular da FEVE ao longo do período de tratamento (tabela VII). Ao analisar os dados destes doentes, observou-se que 3 dos doentes (42,9%) apresentaram uma redução da FEVE superior a 10% (tabela VIII), sendo que destes 3 doentes, 2 doentes tinham como antecedentes pessoais patologia cardiovascular: 1 doente com HTA, FA, dislipidémia, doença cerebro-vascular e história de EAM prévio e 1 doente com ICC, dislipidémia e miocardiopatia. O terceiro doente não tinha registo de patologia cardíaca prévia.

No grupo de 18 doentes que não realizaram ecocardiograma basal e realizaram apenas ecocardiograma durante o período de tratamento com osimertinib, verificou-se que 4 doentes (22,2%) apresentaram uma FEVE reduzida ( $\leq 40\%$ ), 1 doente (5,6%) apresentou

uma FEVE moderadamente reduzida (41-49%) e os restantes 13 doentes (72,2%) apresentaram FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ), (classificação segundo a *American Heart Association*, 2023) (tabela VIII).

Dos 22 doentes que realizaram ecocardiograma basal, foram considerados os exames efetuados nos 12 meses que antecederam o início do tratamento com osimertinib. Dos 18 doentes que realizaram ecocardiograma durante do período de tratamento com osimertinib, a maioria realizou apenas 1 ecocardiograma ao longo de todo o tratamento, uma vez que não tinham alterações relevantes associadas ao tratamento nem sinais e sintomas. Os doentes que apresentaram diminuição da FEVE  $> 10\%$  e/ou sinais e sintomas de ICC, realizaram ecocardiograma de forma regular: mensal durante o período sintomático ou semestral, posteriormente a esse período.

É de salientar que todos os doentes com FEVE reduzida identificada em ecocardiograma realizado durante o tratamento com osimertinib, tinham outras comorbilidades cardiovasculares, como HTA, dislipidémia ou FA. Assim, a diminuição da FEVE não pode ser atribuída de forma inequívoca ao osimertinib, uma vez não termos registo do valor da FEVE basal de cada um destes doentes.

Apesar de a incidência reportada de diminuição da FEVE sob tratamento com osimertinib ser baixa nos estudos FLAURA e AURA (3,1% e 5,5% respetivamente) (Ewer *et al*, 2020), uma diminuição da FEVE  $> 10\%$  associada ao tratamento com osimertinib tem sido relatada em vários casos clínicos. (Okuzumi *et al*, 2022; Patel *et al*, 2023; Shinomiya *et al*, 2020) Os resultados obtidos neste trabalho corroboram a evidência existente e reforçam a indicação de uma avaliação de função cardíaca prévia ao início de tratamento com osimertinib, bem como uma monitorização durante o tratamento dos doentes com comorbilidades cardiovasculares ou que apresentem diminuição da FEVE basal.

Tabela VII – Ecocardiograma nos doentes da coorte em estudo

	<i>n</i>	%
Ecocardiograma basal	22	33,8
Ecocardiograma durante o tratamento	18	27,7
Ecocardiograma basal + monitorização durante o tratamento	7	10,8
Não avaliados por ecocardiograma	32	49,2

Tabela VIII – Eventos cardíacos nos doentes da coorte em estudo

	Basal	Durante o tratamento
Prolongamento do QT/QTc	0	4/31 (12,9%)
FEVE ≥ 50%	19/22 (86,4%)	13/18 (72,2%)
FEVE 41-49%	2/22 (9,1%)	1/18 (5,6%)
FEVE ≤ 40%	1/22 (4,5%)	4/18 (22,2%)
Redução da FEVE > 10%	-	3/7 (42,9%)

Como referido previamente, outro evento de toxicidade cardíaca associado ao osimertinib é o prolongamento do intervalo QT/QTc. Para avaliação do intervalo QT/QTc procedemos à análise de eletrocardiogramas realizados pelos doentes disponíveis no processo eletrónico.

Dos doentes em estudo, 29 (44,6%) tinham registo de pelo menos um ECG prévio ao início do tratamento com osimertinib, tendo sido considerados os exames efetuados nos 12 meses que antecederam o início do tratamento. Trinta e um doentes (47,7%) realizaram pelo menos um ECG durante o período de tratamento, a maioria realizou ECG anualmente, em contexto de *follow-up*, uma vez que não tinham alterações relevantes associadas ao tratamento nem sinais e sintomas. Dezanove doentes (29,2%) realizaram ECG basal e durante o tratamento (tabela IX) e, em 2 doentes (10,5%) verificou-se um

prolongamento do intervalo QT/QTc (> 480 ms) (segundo a classificação da *European Society of Cardiology*, 2024) (tabela VIII). Os doentes que apresentaram prolongamento do intervalo QT, realizaram ECG de forma regular: mensal durante o período sintomático ou semestral posterior a esse período.

Dos 31 doentes que não realizaram ECG basal e realizaram apenas ECG durante o período de tratamento com osimertinib, verificou-se que 2 doentes (6,5%) apresentaram também prolongamento do intervalo QT/QTc (> 480 ms) (tabela VIII).

Contudo, o prolongamento do intervalo QT não pode ser atribuído diretamente a toxicidade cardíaca induzida pelo osimertinib, uma vez não temos registo do valor do intervalo QT basal. Destes dois doentes, salientamos que 1 doente realizava medicação (furosemida e salmeterol), que apesar de pouco frequente, pode prolongar o intervalo QT.

O prolongamento do intervalo QT é um dos efeitos adversos cardíacos do osimertinib, que ocorre entre 4-10% dos casos. No grupo de doentes avaliados, 2 doentes (10,5%) apresentaram um prolongamento do intervalo QT (> 480 ms) o que se assemelha à incidência reportada nos ensaios clínicos (Anand *et al*, 2019; Ramalingam *et al*, 2020; Soria *et al*, 2018).

Tabela IX – Eletrocardiograma nos doentes da coorte em estudo

	<i>n</i>	%
Eletrocardiograma basal	29	44,6
Eletrocardiograma durante o tratamento	31	47,7
Eletrocardiograma basal + monitorização durante o tratamento	19	29,2
Não avaliados por eletrocardiograma	22	33,8

## 5. Conclusão

Neste estudo podemos concluir, à semelhança de outros estudos, que o CNPCP com mutação ativadora *EGFR* é predominante no sexo feminino, em doentes não fumadoras ou com baixa carga tabágica e com histologia do tipo adenocarcinoma.

Na altura do diagnóstico de CNPCP, a maioria dos doentes encontrava-se em estadio IV, com metastização intra e/ou extra-torácica, sendo a terapêutica com osimertinib instituída em primeira linha e com intenção paliativa. A principal localização de metastização intra-torácica foi o pulmão e na metastização extra-torácica foi o osso e o SNC.

A mediana de PFS com osimertinib na população em estudo foi de 23 meses, superior à descrita no estudo clínico FLAURA, enquanto, que a mediana de OS foi de 27,4 meses, inferior ao reportado no mesmo ensaio. Admitimos que o número reduzido de doentes incluídos e o facto de 37/65 se encontrarem vivos à data de corte da análise poderá justificar este resultado.

A causa principal para descontinuação do osimertinib foi por progressão de doença. Apesar de ser bem tolerado, o osimertinib provocou reações adversas ligeiras sem necessidade de interrupção do tratamento, sendo as reações mais comuns as dermatológicas (rash) e as gastrointestinais (diarreia). Apenas 7 doentes suspenderam osimertinib por eventos ou reações adversas graves, dos quais, 4 doentes por toxicidade cardíaca.

Verificámos que nem todos os doentes tratados com osimertinib foram submetidos a uma avaliação prévia por ECG e ecocardiograma, sendo esta realizada de uma forma mais sistemática apenas em doentes com morbilidade cardiovascular, nomeadamente insuficiência cardíaca, previamente conhecida.

Apesar da baixa frequência de eventos cardíacos reportados neste estudo, consideramos que os resultados obtidos suportam que a avaliação cardíaca seja efetuada de forma mais sistemática nos doentes com ADC do pulmão tratados com osimertinib.

Assim, sugerimos que, os doentes com comorbilidades cardiovasculares prévias, devem ser monitorizados com a realização de ecocardiograma e eletrocardiograma antes do início do tratamento com osimertinib e durante o tratamento de forma periódica. Assim como os doentes que apresentem sinais e sintomas de alterações cardíacas, durante o período de tratamento, devem também ser alvos de monitorização de acordo com o protocolo proposto (Anexo 1).

O presente estudo apresenta algumas limitações. O tamanho da amostra é relativamente pequeno e por isso limitativo dos resultados obtidos. Outra limitação encontrada foi o facto de a informação clínica dos doentes não se encontrar uniformizada e detalhada no seu processo clínico, o que levou à dificuldade em obter alguns dados assim como a sua dispersão e omissão. O exemplo mais importante é o acesso a informação de exames complementares de diagnóstico realizados pelos doentes fora do CHULN. Na análise dos resultados relativos à monitorização de eventos cardíacos foi também limitante o facto de não terem sido realizados exames consecutivos, como o ecocardiograma e o ECG para que se pudesse avaliar a toxicidade cardíaca de forma mais correta e rigorosa de acordo com as recomendações internacionais.

## Referências Bibliográficas

- Abourehab MAS, Algahtani AM, Youssif BGM, Gouda AM. (2021). Globally Approved EGFR Inhibitors: Insights into Their Syntheses, Target Kinases, Biological Activities, Receptor Interactions, and Metabolism. *Molecules*. 26(21): 6677
- Adão R, Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. (2013). Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol*. 32(5): 395-409
- Aja JS, Dost AFM, Kim CF. (2021). Alveolar progenitor cells and the origin of lung cancer. *Journal of Internal Medicine*. 289(5): 629-635
- Alexandre J, Moslehi J.J, Bersell K.R, Funck-Brentano C, Roden D.M, Salem J-E. (2018). Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther*. 189: 89-103
- American Cancer Society. (2023). *Lung cancer survival rates*. Consultado em 12 de Janeiro de 2024 através de <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- American Heart Association. (2023). *Ejection Fraction Heart Failure Measurement*. Consultado em 24 de Abril de 2024 através de <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/ejection-fraction-heart-failure-measurement>
- American Heart Association. (2019). The QT Interval. Consultado em 24 de Abril de 2024 através de <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039598>
- Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, Bernicker EH. (2019). Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *Journal of the American College of Cardiology: CardioOncology*. 1(2): 172-178
- Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L *et al*. (2016). Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circulation: Heart Failure*. 9(1): e002661

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L, Soerjomataram I *et al.* (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 74: 229-263
- Butterworth S, Cross DAE, Finlay MRV, Ward RA, Waring MJ. (2017). The structure-guided discovery of osimertinib: the first U.S. FDA approved mutant selective inhibitor of EGFR T790M. *Medicinal Chemistry Communications.* 8(5): 820- 822
- Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. (2021). Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *Worl J Clin Oncol.* 12(4): 217-237
- Crosnier A, Abbara C, Cellier M, Lagarce L, Babin M, Bourneau-Martin D *et al.* (2021). Renal Safety Profile of EGFR Targeted Therapies: A Study from VigiBase® the WHO Global Database of Individual Case Safety Reports. *Cancers (Basel).* 13(23): 5907
- Eide I, Stensgaard S, Helland A, Ekman S, Melemgaard A, Hasen K *et al.* (2022). Osimertinib in non-small cell lung cancer with uncommon *EGFR*-mutations: a *post-hoc* subgroup analysis with pooled data from two phase II clinical trials. *Transl Lung Cancer Res.* 11(6): 953-963
- European Cancer Information System – European Comission. (2023). *2022 New cancer cases and cancer deaths on the rise in the EU.* Consultado em 11 de Janeiro de 2024 através de [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/CancerEstimates2022\\_factsheet.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/CancerEstimates2022_factsheet.pdf)
- European Cancer Information System – European Comission. (2023). *Estimates of cancer incidence and mortality in 2022, for all cancer sites.* Consultado em 11 de Janeiro de 2024 através de [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-0%1-PT%4-1,2%3-All%6-0,85%5-2022,2022%7-7%2-All%CEstByCancer%X0\\_8-3%CEstRelativeCanc%X1\\_8-3%X1\\_9-AE27%CEstBySexByCancer%X2\\_8-3%X2\\_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-0%1-PT%4-1,2%3-All%6-0,85%5-2022,2022%7-7%2-All%CEstByCancer%X0_8-3%CEstRelativeCanc%X1_8-3%X1_9-AE27%CEstBySexByCancer%X2_8-3%X2_-1-1)
- European Medicines Agency – European Comission. (2023). *Tagrisso - osimertinib.* Consultado em 20 de Janeiro e 2 de Fevereiro de 2024 através de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
- European Society of Cardiology. (2024). How to: measure the QT interval? Consultado em 31 de Maio de 2024 através de [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Cardiovascular\\_](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Cardiovascular_)

Genomics/Cardiovascular-Genomics-Insight/Volume-9/how-to-measure-the-qt-interval

- Ewer MS, Tekumalia SH, Walding A, Atuah KN. (2020). Cardiac Safety of Osimertinib: A Review of Data. *Journal of Clinical Oncology*. 39(4): 328-337
- Fleming C, Fidalgo P, Miranda H, Romão R, Araújo A, Vizcaíno J. (2021). Descriptive analysis of PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma biopsies: two-year experience in a tertiary Hospital. *Revista GECP*. 1: 29-35
- Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. (2022). Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *Journal of Hematology & Oncology*. 15: 173
- Fukuo A, Imamura T, Onoda H, Kinugawa K. (2022). Successful Management of Osimertinib-Induced Heart Failure. *Medicina*. 58(2): 312
- Hamouz M, Hammouz R.Y, Bajwa M, Alsayed A.W, Orzechowska M, Bednarek A.K. (2023). A Functional Genomics Review of Non-Small-Cell Lung Cancer in Never Smokers. *Int J Mol Sci*. 24(17): 13314
- Hara, S. (2019). Two cases of congestive heart failure during osimertinib treatment for EGFR mutant NSCLC. *Annals of Oncology*
- Healey Bird B, Swain S. M. (2008). Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 14: 14–24
- Hendricks L.E, Kerr K.M, Menis J, Mok T.S, Nestle U, Passaro A *et al*. (2023). Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 34(4): 339-357
- International Agency for Cancer Research – GLOBOCAN 2022. (2024). *Global Cancer Observatory*. Consultado em 9 de Junho de 2024 através de <https://gco.iarc.fr/en>
- Jiang H, Zhu M, Li Y, Li Q. (2019). Association between EGFR exon 19 or exon 21 mutations and survival rates after first-line EGFR-TKI treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 11(3): 301-308
- Juan O, Popat S. (2017). Treatment choice in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 9(3): 201-216

- Kumar A, Kumar A. (2022). Non-small-cell lung cancer-associated gene mutations and inhibitors. *Advances in Cancer Biology - Metastasis*. 6: 100076
- Lan B, Ma C, Zhang C, Chai S, Wang P, Ding L *et al.* (2018). Association between PD-L1 expression and driver gene status in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 9(7): 7684-7699
- Larsen JE, Minna JD. (2011). Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications. *Clinics in Chest Medicine*. 32(4): 703-740
- Li P, Tian X, Wang G, Jiang E, Li Y, Hao G. (2023). Acute osimertinib exposure induces electrocardiac changes by synchronously inhibiting the currents of cardiac ion channels. *Front Pharmacol*. 14: 1177003
- Liam C, Yew C, Pang C, Poh M, Tan J, Soo C *et al.* (2023). Common driver mutations and programmed death-ligand 1 expression in advanced non-small cell lung cancer in smokers and never smokers. *BMC Cancer*. 23: 659
- Lopes GL, Vattimo EFQ, Junior GC. (2015). Identificação de mutações ativadoras no gene EGFR: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 41(4): 365-375
- Marino FZ, Bianco R, Accardo M, Ronchi A, Cozzolino I, Morgillo F *et al.* (2019). Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications. *International Journal of Medical Sciences*. 16(7): 981-989
- Mok TS, Wu L, Thongprasert S, Yang C, Chu D, Saijo N. (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 361(10): 947-957
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS *et al.* (2017). Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *New England of Journal Medicine*. 376(7): 629–640
- Morelli M, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, Lauriola M *et al.* (2022). Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Front Cardiovasc Med*. 9:847012
- Niitsu T, Hayashi T, Uchida J, Yanase T, Tanaka S, Kuroyama M *et al.* (2020). *Nephron*. 146(1): 58-63

- Okuzumi S, Matsuda M, Nagao G, Kakimoto T, Minematsu N. (2022). Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Caused by Osimertinib in a Patient With Lung Cancer: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 14(8): e27694
- Oyakawa T, Nakasima K, Naito T. (2017). Cardiac Dysfunction Caused by Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology*. 12(10): 159-160
- Patel K, Hsu KY, Lou K, Soni K, Lee YJ, Mulvey CK *et al.* (2023). Osimertinib-induced biventricular cardiomyopathy with abnormal cardiac MRI findings: a case report. *Cardio-Oncology*. 9(38)
- Pirker R, Herth F, Kerr K, Cappuzzo F, Stahel R, Taron M *et al.* (2010). Consensus for EGFR Mutation Testing in Non-small Cell Lung Cancer: Results from a European Workshop. *Journal of Thoracic Oncology*. 5(10): 1706-1713
- Plana JC GM, Barac A, Ewer M, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J *et al.* (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 27(9): 911–939
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y *et al.* (2019). Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 382(1): 41–50
- Rossel R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E *et al.* (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 13(3): 239-246
- Schabath MB, Cote ML. (2019). Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 28(10): 1563-1579
- Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. (2014). Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 111: 161–168
- Sequist LV, Yang J, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T *et al.* (2013). Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung

adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 31(27): 3327-3334

- Shinomiya S, Kaira K, Yamaguchi O, Ishikawa K, Kagamu H. (2020). Osimertinib induced cardiomyopathy: a case report. *Medicine*. 99(39): e22301
- Skoulidis F, Heymach J.V. (2019). Co-occurring genomic alterations in non-small cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 19(9): 495-509
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al. (2018). Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 378(2): 113–125
- Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. (2020). Sex-specificity in lung cancer risk. 146(9): 2376-2382
- Swain S.M, Whaley F.S, Ewer M.S. (2003). Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 97: 2869–2879
- Szumera-Ciećkiewicz A, Olszewski WT, Tysarowski A, Kowalski DM, Glogowski M, Krzakowski M et al. (2013). EGFR mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*. 6(12): 2800-2812
- Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H et al. (2015). Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. 3(1): 217-221
- Tan X, Chen S, He L, Huang M, Zhang X. (2023). Successful osimertinib rechallenge after severe thrombocytopenia caused by osimertinib combined with sitagliptin: a case report. *Anticancer Drugs*. 34(6): 791-796
- Travis WD. (2011). Pathology of lung cancer. *Clinics in chest medicine*. 32(4): 669-692
- U.S. Food & Drug Administration. (2018). *FDA approves osimertinib for first-line treatment of metastatic NSCLC with most common EGFR mutations*. Consultado em 31 de Janeiro de 2024 através de <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-osimertinib-first-line-treatment-metastatic-nsclc-most-common-egfr-mutations>

- U.S. Food & Drug Administration. (2020). *FDA approves osimertinib as adjuvant therapy for non-small cell lung cancer with EGFR mutations*. Consultado em 31 de Janeiro de 2024 através de <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-osimertinib-adjuvant-therapy-non-small-cell-lung-cancer-egfr-mutations>
- Vasudevan S, Krishna V, Mehta A. (2022). Lung Cancer in Non-Smokers: Clinicopathological and Survival Differences from Smokers. *Cureus*. 14(12): e32417
- Vaz AP, Fernandes G, Souto Moura C, Bastos P, Queiroga H, Hespanhol V. (2012). Integrated PET/CT in non small cell lung cancer staging – clinical and pathological agreement. *Pulmonology Journal*. 18(3): 109-114
- Villaruz L.C, Wang X, Bertino E.M, Gu L, Antonia S.J, Burns T.F. *et al.* (2023). A single-arm, multicenter, phase II trial of osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor exon 18 G719X, exon 20 S768I, or exon 21 L861Q mutations. *ESMO Open*. 8(2): 101183
- Vu P, Patel P. (2020). Non-small cell lung cancer targetable mutations: present and future. *Precis Cancer*. 3: 5
- Wang Y, Zou S, Zhao Z, Liu P, Ke C, Xu S. (2020). New insights into small-cell lung cancer development and therapy. *Cell Biology International*. 44(8): 1564–1576
- Wu Y, Zhou C, Hu C, Feng J, Lu S, Huang Y *et al.* (2014). Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 15(2): 213-222
- Yaser A, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. (2023). Non-small cell lung cancer (NSCLC) A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine*. 102: 8
- Zhang Y.L, Yuan J.Q, Wang K.F, Fu X.H, Han X.R, Threapleton D *et al.* (2016). The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 7(48): 78985-78993
- Zhang H. (2016). Osimertinib making a breakthrough in lung cancer targeted therapy. *Onco Targets and Therapy*. 9: 5489-5493

- Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etxeberria J, Chokunonga E, *et al.* (2023). Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 24(11): 1206-1218
- Zhu T, Bao X, Chen M, Lin R, Zhuyan J, Zhen T *et al.* (2020). Mechanisms and Future of Non-Small Cell Lung Cancer Metastasis. *Font Oncol*. 10: 585284

## **Anexo 1**

# **Protocolo de monitorização cardíaca no tratamento do carcinoma de não pequenas células do pulmão (CNPCP) com mutação ativadora EGFR com osimertinib**

### **Introdução**

O osimertinib, fármaco da categoria dos inibidores de cinase de tirosina (Tyrosin kinase inhibitor, TKI), é atualmente utilizado em primeira linha no tratamento de CNPCP irressecável ou metastático com mutação ativadora *EGFR*. Está associado a diversos efeitos adversos, dos quais se destacam os efeitos cardiotóxicos como alterações do intervalo QT e arritmias, diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Neste sentido a monitorização cardíaca, através de ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG), é fundamental nos doentes que realizam tratamento com osimertinib, sobretudo em doentes com fatores de risco cardiovascular ou que manifestem sinais e sintomas cardíacos durante o período de tratamento.

### **Objetivo**

Monitorizar a condução elétrica e função cardíaca em doentes a realizar tratamento com osimertinib, de forma a prevenir e atuar precocemente em eventos/toxicidade

cardíaca, através da avaliação da condução elétrica por ECG e avaliação funcional por ecocardiograma.

Fatores de risco	
<b>Comorbilidades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipertensão arterial</li> <li>· Insuficiência cardíaca congestiva</li> <li>· Fibrilhação auricular</li> <li>· Disritmias</li> <li>· Miocardiopatias</li> <li>· Valvulopatias</li> <li>· História de enfarte agudo do miocárdio</li> <li>· História de acidente vascular cerebral</li> <li>· Portador de pacemaker</li> <li>· Dislipidemia</li> <li>· Diabetes mellitus</li> <li>· Obesidade</li> </ul>
<b>Metabólicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipocalémia</li> <li>· Hipocalcémia</li> <li>· Hipomagnesémia</li> <li>· Hipotireoidismo</li> </ul>
<b>Fármacos que prolongam o intervalo QT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Antibióticos (macrólidos, quinolonas, sulfametoxazol-trimetoprim)</li> <li>· Antifúngicos imidazólicos (cetoconazol, fluconazol)</li> <li>· Anti-maláricos (cloroquina)</li> <li>· Antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina, olanzapina)</li> <li>· Antidepressivos (tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina)</li> <li>· Anti-eméticos (metoclopramida, domperidona, ondansetrom)</li> <li>· Antiarrítmicos (amiodarona, sotalol, procainamida, flecainida, propafenona)</li> <li>· Anti-histamínicos (ebastina, hidroxizina)</li> <li>· Broncodilatadores (salmeterol)</li> <li>· Diuréticos (indapamida, furosemida)</li> </ul>

## **Exames complementares - realização de ECG e ecocardiograma**

### **Doentes sem comorbilidades cardiovasculares ou outros fatores de risco:**

- Realização de eletrocardiograma e ecocardiograma antes de iniciar tratamento com osimertinib, para avaliação do intervalo QT e da FEVE;
- Caso não se verifiquem alterações cardíacas como prolongamento do intervalo QT (> 480 ms) ou diminuição da FEVE (valor base inferior a 50%), sugere-se a realização de ECG e ecocardiograma a cada 6-12 meses ou em caso de sintomatologia;
- Nos casos com alterações cardíacas como prolongamento do intervalo QT (> 480 ms) em pelo menos 2 ECG consecutivos, deve realizar-se ECG periodicamente até normalização do valor do intervalo QT (< 480 ms);
- Nos casos de diminuição da FEVE (> 10% ou valor base inferior a 50%), deve realizar-se ecocardiograma em intervalos de 8-12 semanas.

### **Doentes com comorbilidades cardiovasculares:**

- Realização de eletrocardiograma e ecocardiograma antes de iniciar tratamento com osimertinib, para avaliação do intervalo QT e da FEVE;
- Caso não existam alterações cardíacas como prolongamento do intervalo QT (> 480 ms) ou diminuição da FEVE (> 10% ou valor base inferior a 50%), realização de ECG e ecocardiograma a cada 4-6 meses, ou em caso de sintomatologia;
- Nos casos com alterações cardíacas como prolongamento do intervalo QT (> 480 ms) em pelo menos 2 ECG consecutivos, deve realizar-se ECG periodicamente até normalização do valor do intervalo QT (< 480 ms);
- Nos casos de diminuição da FEVE (> 10% ou valor base inferior a 50%), deve realizar-se ecocardiograma em intervalos de 8-12 semanas.

## Referências

- AstraZeneca Canada Inc. TAGRISSO® product monograph. Mississauga, Ontario; 19 January 2018
- BC Cancer. Protocol Summary LUAJOSI. Vancouver, British Columbia; 01 March 2023
- Letsas K.P, Tsikrikas S, Letsas G.P, Sideris A. (2011). Drug-Induced Proarrhythmia: QT Interval Prolongation and Torsades de Pointes. *Hospital Chronicles*. 6(3): 118-122
- Golla M.S.G., Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure and Ejection Fraction - StatPearls. Treasure Island, Florida; 05 March 2024
- American Heart Association. Risks for Heart Failure. Dallas, Texas; 13 June 2023
- American Heart Association. (2016) Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. *Circulation*. 6(9): e32-e69