

USO DO OSIMERTINIB 160mg PARA TRATAMENTO DE CPNPC: RELATO DE CASO

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.039-026>

Pedro Espinhosa Pacheco

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR)

Endereço: Maringá, Paraná, Brasil

E-mail: pdespinhosa@gmail.com

João Antonio Piffer Bini

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR)

Endereço: Maringá, Paraná, Brasil

E-mail: joaopfefferbini@gmail.com

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é o câncer mais prevalente no mundo, sendo também o câncer de maior mortalidade. O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é responsável por 85% dos casos, e está relacionada com metástases ósseas, no sistema nervoso central (SNC), e fígado. Sabe-se que boa parte das mutações envolvidas no desenvolvimento de CPNPC é a mutação no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), levando a produção do EGFR com ativação permanente, e assim, gerando um descontrole sobre as vias de crescimento celular. Dessa forma, foram desenvolvidos fármacos capazes de bloquear o receptor EGFR mutado e reverter a ativação constitutiva do receptor. Atualmente, os fármacos disponíveis com esta capacidade são os inibidores de tirosina-cinase (TKIs), entre eles o osimertinib (TKI de terceira geração), que possui a capacidade de ação em mutações EGFR T790M, e penetração sobre a barreira hematoencefálica, permitindo o tratamento de metástases leptomeníngicas e encefálicas. Atualmente, o osimertinib é usado em doses de 80mg para o tratamento de CPNPC com metástase em SNC resistentes à TKIs de primeira e segunda gerações, havendo poucos estudos sobre efeitos terapêuticos e colaterais em maiores doses. Dessa forma, o presente relato de caso busca elucidar os efeitos causados pelo Osimertinib 160mg sobre o CPNPC associada a metástase meníngea e compreender os efeitos colaterais observados com o aumento da dose do medicamento. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 53 anos, diagnosticada em 2018 com CPNPC com mutação em EGFR e metástase meníngea. Fez uso do Osimertinib 80 mg, com estacionamento do crescimento tumoral em pulmão e meninge. Em 2020, a dose foi aumentada para 160 mg após desenvolver síndrome meníngea e observar presença de células tumorais em líquido. A paciente desenvolveu reações adversas à medicação e ao aumento de dose. Apresentou piora clínica no final de 2021, evoluindo a óbito em 2022. **Conclusão:** O Osimertinib 160mg apresenta alta eficácia para o controle de neoplasias e metástases com mutações em EGFR, e efeitos colaterais mais intensos que em dose habitual, sendo necessários demais estudos para compreender a eficácia do medicamento em metástases meníngicas ao longo prazo.

Palavras-chave: Antineoplásicos. Carcinoma pulmonar de células não pequenas. Neoplasias meníngicas.



1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a doença maligna mais prevalente no mundo, sendo responsável por 13% dos diagnósticos de câncer. No Brasil, é o segundo tipo de câncer mais comum em homens, e o quarto em mulheres. O câncer de pulmão também é a principal causa de mortalidade entre os tipos de câncer, responsável por 1,8 milhão de mortes por ano no mundo. No Brasil, a taxa de sobrevivência em 5 anos é de 18%, próximo às médias globais (10% a 20%) (ARAÚJO *et al.*, 2018). O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é responsável por 80-85% dos casos de câncer de pulmão, 30% a 40% das pessoas com CPNPC desenvolvem metástase óssea ao longo da doença (RAJAPPA; KRISHNA; NARAYANAN, 2019) e, 20% a 40% desenvolvem metástase no sistema nervoso central (SNC) (LEE *et al.*, 2019).

A mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) está presente em 11% a 43% dos casos de CPNPC (OH *et al.*, 2019), em metástases ósseas (HIGUCHI *et al.*, 2020), e em metástases leptomeníngeas e encefálicas (RAJAPPA; KRISHNA; NARAYANAN, 2019). O EGFR é um receptor tirosina-cinase, da família ErbB, que é ativado por fatores de crescimento epitelial (EGF) e induz a divisão celular. Mutações nos genes do EGFR levam a ativação constitutiva do receptor e ativação descontrolada das vias de divisão celular, podendo levar ao desenvolvimento e progressão do câncer (RAJAPPA; KRISHNA; NARAYANAN, 2019). As mutações de deleção no exon 19 e mutações de ponto no exon 21 são as mutações mais comuns no gene do EGFR. Nestes casos, o tratamento com inibidores de EGFR-tirosina cinase de primeira e segunda gerações apresentam respostas satisfatórias (OH *et al.*, 2019). Em alguns casos, mecanismos de resistência são adquiridos, reduzindo a ação dos inibidores de EGFR-tirosina cinase de primeira e segunda gerações. A mutação EGFR Thr790Met (T790M) é o mecanismo mais comum de resistência, presente em 48 a 62% dos casos (PROVENCIO *et al.*, 2021). Outros mecanismos como a amplificação do proto oncogene MET, fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e fator de crescimento de hepatócitos (HGF) estão presentes em 20 a 30% das mutações. Com o desenvolvimento de mutações e a falha no esquema terapêutico dos fármacos de primeira e segunda gerações, foram desenvolvidos fármacos inibidores de EGFR-tirosina cinase de terceira geração seletivos para mutações em T790M, sendo o osimertinib a única droga aprovada atualmente pela Food and Drug Administration (FDA) (OH *et al.*, 2019). O osimertinib é um fármaco inibidor irreversível de EGFR-tirosina cinase seletivo para EGFR e T790M (PROVENCIO *et al.*, 2021), sendo capaz de penetrar a barreira hematoencefálica (BHE) (SAKURAI; TUCHIDA; NISHIDA, 2021). A passagem do fármaco pela BHE demonstrou atividade sobre metástases leptomeníngeas e cerebral com mutações em EGFR T790M. O estudo AURA 3 demonstrou que a taxa de resposta objetiva para metástases no cérebro é de 70% com osimertinib, contra 31% com o regime duplo de quimioterapia à base de platina (RAJAPPA; KRISHNA; NARAYANAN, 2019).

O estudo AURA 3 demonstrou um aumento significativo da sobrevida livre de progressão em pacientes que utilizaram o osimertinib (10,1 meses) quando comparado ao uso da quimioterapia baseada em platina (4,4 meses), e aumento da sobrevida livre de progressão em pacientes com metástases no sistema nervoso central. O AURA 3 revelou que o tempo para o aparecimento dos principais sintomas de deterioração foi maior em pacientes que realizaram o uso do osimertinib, aumentando a qualidade de vida e qualidade global do indivíduo (RAJAPPA; KRISHNA; NARAYANAN, 2019). OH *et al.*, 2019 observou que o tempo médio de sobrevida livre de progressão em pacientes que fizeram o uso do osimertinib 80 mg/dia via oral foi de 7,4 meses, sendo que após 12 meses, 24,1% dos pacientes permaneceram sem a progressão da doença. Após a progressão da doença, foi observado que a mutação T790M se tornou indetectável em 70% dos pacientes (OH *et al.*, 2019).

As metástases de CPNPC frequentemente envolvem mutações nos genes do EGFR. O fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF) está superexpresso em tumores CPNPC, e contribui para o crescimento do tumor. A inibição do VEGF é uma tentativa de reduzir o crescimento tumoral e diminuir a atuação no tecido. O estudo de HIGUCHI *et al.*, 2020 comparou a eficiência do tratamento com osimertinib em contraste com o bevacizumab, um anticorpo monoclonal anti-VEGF, em roedores com metástases ósseas por CPNPC. O estudo observou que há uma diferença significativa da evolução do tumor entre os tratamentos, ocorrendo uma redução da presença de células tumorais em roedores tratados com o osimertinib, e aumento do tempo de sobrevida em comparação aos tratados com o bevacizumab (HIGUCHI *et al.*, 2020).

Em pacientes com metástase leptomeníngea, o osimertinib é administrado na dose de 160 mg na tentativa de aumentar a concentração do fármaco no líquido cefalorraquidiano. O estudo de PARK *et al.* (2020), demonstrou que 75% dos pacientes que desenvolveram metástase leptomeníngea durante o tratamento com osimertinib 80 mg, tiveram a doença controlada com o uso de 160 mg do fármaco. Durante o tratamento, observou-se que os pacientes apresentam progressão das lesões extracranianas maior que as intracranianas, porém há discordâncias entre o local com a melhor resposta (PARK *et al.*, 2020).

Os efeitos adversos mais comuns relatados pelo uso de 80 mg do osimertinib incluem diarreia, prurido, parestesia, placas eritematosas, erupções cutâneas, estomatite e náuseas (FANG *et al.*, 2019), efeitos como rash cutâneo, perda de apetite, plaquetopenia e leucopenia também podem ser observadas durante o tratamento (WANG; CANG; LIU, 2016).

Baseado nos estudos apresentados, este trabalho propõe a comparação da eficácia, efeitos colaterais e modificações do organismo com o uso de 160 mg do fármaco osimertinib, visto que ainda é pouco relatado em estudos recentes, o uso de 160 mg de osimertinib para o tratamento de CPNPC com metástase em leptomeninge, havendo carência de informações sobre a eficácia do tratamento, efeitos colaterais e efeitos ainda não bem esclarecidos com o uso da dose. O melhor entendimento da

resposta do organismo ao tratamento do CPNPC com osimertinib 160 mg permitirá a avaliação da efetividade, antecipação dos prováveis efeitos colaterais e a melhor escolha terapêutica para o paciente. As informações obtidas com o trabalho proposto, permitirá a comparação da utilização de 80 mg, usualmente descritos em estudos, com a utilização de 160 mg de osimertinib, a fim de entender as diferenças no efeito terapêutico e efeitos colaterais relacionados às diferentes doses.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma descrição da história da paciente diagnosticada com CPNPC, com apresentação de metástase em leptomeninge e submissão ao tratamento com Osimertinib 160mg ao dia. Os dados clínicos foram coletados a partir dos prontuários de acompanhamento da paciente, exames laboratoriais e radiológicos realizados no período, mediante aceite do TCLE pela paciente, e com autorização do local em que os dados foram coletados. Como há poucos estudos conclusivos sobre a eficácia do Osimertinib 160mg para o tratamento do CPNPC com mutação em EGFR (del19), e efeitos colaterais do medicamento, foi descrito em detalhes a evolução da doença, eficácia do tratamento e efeitos colaterais relatados pela paciente. O projeto de relato de caso foi aprovado pelo CEP. CAAE: 59936022.6.0000.5539. Número do parecer: 5.529.386.

3 DESENVOLVIMENTO

Paciente do sexo feminino, 53 anos, diagnosticada com câncer de pulmão de não pequenas células, adenocarcinoma EGFR mutado (deleção do éxon 19) associado metástase meníngea. Paciente foi em busca de atendimento médico realizado no dia 18/07/2018, em que referiu dores lombares difusas, vertigem e hipoacusia unilateral. Foi realizado RN anteriormente (discopatias degenerativas), e solicitado cintilografia óssea. Tomografia computadorizada realizada previamente evidenciou achados de massas pulmonares e comprometimento de SNC.

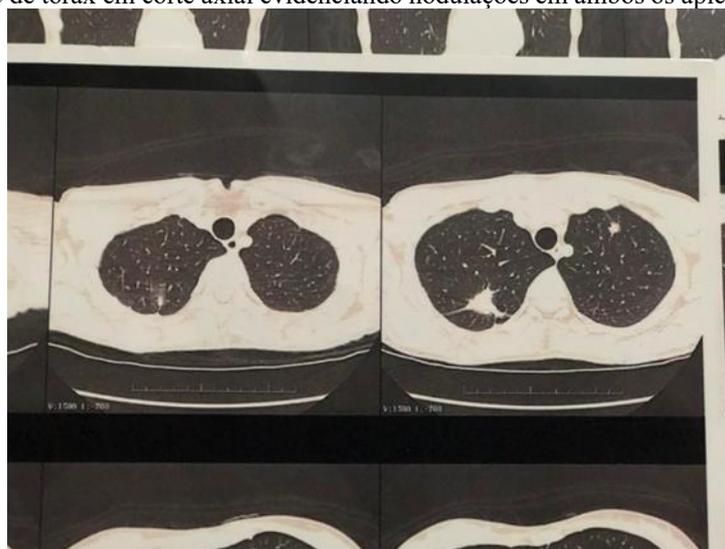
Em 24/07/2018 foi realizada tomografia computadorizada de tórax evidenciando no ápice pulmonar direito, em situação posterior, existe lesão nodular, espiculada e imprecisa, medindo cerca de 24,3 x 22,1 x 21,2 mm (Figura 1). Lesão de aspecto semelhante encontra-se no segmento anterior do lobo superior do pulmão esquerdo, medindo 11 x 10 x 9 mm (Figura 2). Demais porções do parênquima pulmonar com atenuação normal, sem evidências de lesões consolidativas, nodulações ou de intersticiopatias. Levando a impressão diagnóstica de nódulos espiculados e imprecisos localizados nos lobos superiores de ambos os pulmões, e com as demais características acima descritas. Sendo indicado uma melhor investigação diagnóstica.

Figura 1 - TC de tórax em corte sagital evidenciando nodulação espiculada em ápice pulmonar direito.



Fonte: O autor (2022)

Figura 2 - TC de tórax em corte axial evidenciando nodulações em ambos os ápices pulmonares.



Fonte: O autor (2022)

Em 27/07/2018 foi realizado uma tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada (PET/CT), e uma biópsia/drenagem percutânea orientada por tomografia computadorizada, devido a histórico de avaliação de nódulo pulmonar. Relatório, dois nódulos pulmonares sólidos de contornos espiculados localizados no ápice direito medindo 2,8 x 2,4 cm e no ápice esquerdo (Figura 3) medindo 1,2 x 0,9 cm, com aumento do metabolismo (SUV máximo 6,8 e 2,1 respectivamente). Achados adicionais de CT sem alterações do metabolismo: Espessamento liso de septos interlobulares nos ápices. Granuloma pulmonar calcificado no LSE (sequelar). Alguns raros diminutos nódulos pulmonares sólidos não calcificados esparsos, puntiformes medindo menos de 4

mm. Impressão diagnóstica: 1. dois nódulos pulmonares, com aumento do metabolismo, suspeitos para neoplasia. Sendo o à direita biopsiado no dia.

Figura 3 - TC de tórax em corte coronal evidenciando nodulação nos ápices pulmonares



Fonte: O autor (2022)

Iniciou o uso do Osimertinib em 04/08/2018 com dose convencional de 80mg/dia, após comprovação de metástase em sistema nervoso central (SNC) - carcinomatose meníngea - por meio da citologia oncótica do líquido, em que foi constatada a presença de mutação do EGFR com deleção do exon 19 em células metastáticas na meninge. Com o início da medicação, observou-se estabilização do quadro clínico e da evolução da doença, sem demais sintomas associados ao CPNPC ou à metástase em meninge.

Após 26 meses do início do tratamento com Osimertinib 80mg/dia, a paciente realizou nova citopatologia oncótica do líquido em setembro de 2020, após desenvolver sintomas de síndrome meníngea, caracterizando progressão da doença. O exame identificou células isoladas, com presença de atipias e células em divisão celular, sendo característica positiva para malignidade. Na data da coleta, paciente apresentava estadiamento do adenocarcinoma pulmonar (EC) IV. Devido ao quadro desenvolvido pela paciente, e evolução clínica de progressão da doença, foi instituído no dia 03/10/2020, tratamento com aumento de dose do Osimertinib para 160mg/dia, associado ao uso de corticoide.

Após 9 meses do uso do Osimertinib 160mg, paciente relatou parestesia em face, com predominância em lado direito, acuidade visual em olho direito e pressão na região da cabeça. Além disso, observou-se rash cutâneo em região dorsal do antebraço e edema periorbital bilateral. Com o aumento da dose de 80mg para 160mg, foi possível observar os mesmos efeitos colaterais da dose inicial, porém mais exacerbados. Em exame físico, a paciente apresentava REG e LOTE, foi observado edema periorbital bilateralmente, peso 43 kg, IMC 16,6 Kg/m². EC IV (T2N0M1).

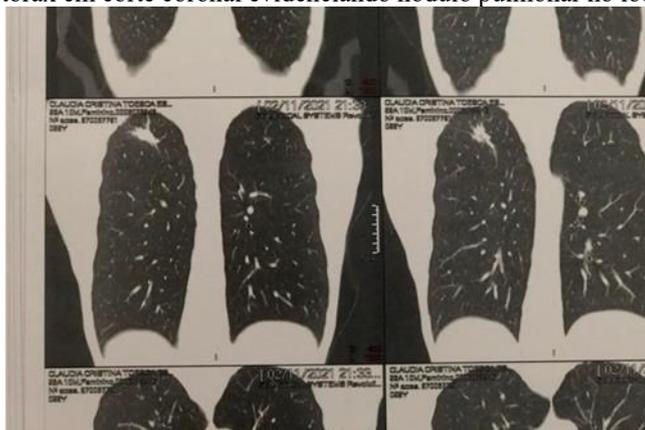
Após 10 meses do uso do medicamento, paciente relatou piora da parestesia em face, e aparecimento de parestesia em pés e mãos. Referiu piora da acuidade visual e piora auditiva em ouvido esquerdo. Foi possível observar melhora do rash cutâneo. Foi realizada coleta sérica para avaliação do antígeno carcinoembrionário (CEA), obtendo resultado: $< 1,73$ ng/ml. A tomografia computadorizada (TC) de tórax demonstrava doença estável em comparação com a TC anterior, e TC de abdome sem sinais comemorativos.

A paciente estava evoluindo bem com o tratamento, sendo que o tumor tinha sido encapsulado e não teve alterações de tamanho significativas. Em 2021 o quadro da paciente se desestabilizou, se achava que estava relacionado com efeitos colaterais da 3ª dose da vacina da COVID-19, sendo um quadro de cefaleias intensas, tontura, alteração da visão e perda parcial da audição. Foi então prescrito corticoide para controle sintomático. Após alguns meses sem melhora do quadro foi constatado após investigação uma piora do quadro de metástase meníngea: paciente retornou ao médico em 07/10/2021, relatou ter recebido 3ª dose da vacina para COVID-19. Ademais, relatou piora da diplopia e do equilíbrio, e aumento dos quadros de síncope, além de apresentar cefaleia intensa. Devido a proximidade da vacina, foi entendido que a piora do quadro estaria relacionada a isso, porém devido a ausência de melhora e evolução, foi confirmado que esses efeitos se deram devido a uma exacerbação do quadro de metástase meníngea. Orientado início do uso de dexametasona 4mg por dia (22/09/2021). Em exames laboratoriais, observou-se pancitopenia e CEA $< 1,73$ ng/ml.

Em 21/10/2021, a paciente foi novamente consultada, sendo observado melhora da cefaleia relatada pela paciente, e permanência da sensação de pressão na cabeça e parestesia em face, além da diplopia e diminuição da acuidade visual no olho direito. O exame laboratorial da coleta do CEA evidenciou 2,58 ng/ml, referindo aumento do CEA em comparação com a consulta anterior. Foi orientado, nesta ocasião, desmame da dexametasona e realização de exames para controle da doença.

Em 02/11/2021 foi realizada uma tomografia computadorizada de tórax, foi determinada presença de nódulos pulmonares não calcificados com morfologia irregular associado a opacidades lineares no segmento posterior do lobo superior direito, medindo 23 x 20 mm no plano axial, e no segmento anterior do lobo superior esquerdo, medindo 8mm de diâmetro médio (Figura 4). Granuloma calcificado milimétrico no lobo superior do pulmão esquerdo (Figura 5). Sendo assim, foi caracterizado que o exame não apresenta modificações significativas dos demais exames de imagem realizados anteriormente, levando em conta os achados descritos.

Figura 4 - TC de tórax em corte coronal evidenciando nódulo pulmonar no lobo superior direito.



Fonte: O autor (2022)

Figura 5 - TC de tórax em corte axial evidenciando nódulo pulmonar no lobo superior direito.



Fonte: O autor (2022)

O medicamento não teve tanta eficácia nessas etapas finais de tratamento, a paciente evoluiu com cegueira, perda quase completa da audição, osteopenia, e um aumento na intensidade das dores. Paciente em novembro de 2021 precisou ser acamada, associando serviço de fisioterapia e medicações intravenosas para controle dos sintomas (corticoide e morfina), já não sendo possível a utilização do osimertinib devido a impossibilidade de deglutição da paciente. Em março a paciente começou a ter crises de angústia respiratória e chegou a um quadro caquético, necessitando de alimentação parenteral quando possível e oxigenioterapia.

Em 31/05/2022 a paciente veio a óbito devido às complicações do CPNPC metastático para meninge.

4 DISCUSSÃO

As novas pesquisas científicas acerca das neoplasias malignas e a busca de tratamentos mais modernos possibilitam o aumento da sobrevida global e melhor prognóstico dos pacientes com esta patologia. O câncer é responsável pela segunda causa de morte no mundo, e com incidência anual de

625 mil novos casos no Brasil (SOBRAL *et al.*, 2022). Estudos vêm demonstrando aumento da prevalência das neoplasias na população, conforme o aumento de políticas de prevenção de doenças cardiovasculares. Nesta ótica, é importante que novos fármacos antineoplásicos sejam desenvolvidos e estudados, embasando o uso clínico nos pacientes para o tratamento da doença. (BRASIL, 2019).

O Osimertinib, é um medicamento de uso oral, inibidor da EGFR tirosina-cinase de terceira geração, foi desenvolvido para combater células neoplásicas que apresentam mutação do receptor do fator do crescimento epidérmico (EGFR). A ação inibitória sobre a tirosina cinase do EGFR, impede o crescimento celular por meio da supressão da proteína mutada, e dessa forma, inibe a progressão da neoplasia. (ZHAO; CHEN, 2022). A relação entre o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) e a mutação do receptor EGFR é bem definida (OH *et al.*, 2019), estando presente em 43% dos adenocarcinomas pulmonares e em metástases meníngeas originadas do CPNPC (RAJAPPA; KRISHNA; NARAYANAN, 2019). Na história clínica relatada, a paciente foi diagnosticada com CPNPC do tipo adenocarcinoma com mutação em EGFR (del19) avaliada por exame imunohistoquímico.

O CPNPC está bem descrito em associação com a presenças de metástases encefálicas, meníngeas (RAJAPPA; KRISHNA; NARAYANAN, 2019) e ósseas (HIGUICHI *et al.*, 2020).

As metástases encontradas normalmente têm mutações em genes EGFR, sendo utilizado os inibidores de EGFR-tirosina cinase para o tratamento e controle da doença. Em casos de metástases em meninges ou cerebral, o Osimertinib é o fármaco de escolha, por ser um inibidor da EGFR-tirosina cinase de terceira geração, tendo maior capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica e apresentar melhor eficácia no tratamento (SAKURAI; TUCHIDA; NISHIDA, 2021). Pela presença de metástase de CPNPC em meninge, evidenciado em exame de citologia oncótica do líquido, a equipe médica iniciou o tratamento com o Osimertinib 80mg, para estabilização da doença. Nos meses seguintes, os exames de imagem revelaram controle do tamanho do tumor pulmonar, sendo relatado massa de 24x22x21mm em ápice do lobo pulmonar direito, em TC realizada dez dias antes de iniciar o tratamento (24/07/2018) com Osimertinib 80mg, em contraste com exame realizado em 02/11/2021, usando Osimertinib 160 mg, em que foi observado estabilização do tamanho da massa (23x20mm) em lobo pulmonar direito.

Em estudos realizados com o uso do Osimertinib 80 mg, os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes incluíram prurido disseminado, estomatite (FANG *et al.*, 2019), inapetência e rash cutâneo (PARK *et al.*, 2020). No relato de caso descrito, após o início do uso do Osimertinib 80mg, a paciente referiu xerostomia, parestesia, e rash cutâneo associado ao aparecimento de placas hiperemiadas em região de face, troncos, membros superiores e inferiores. Posteriormente, com a necessidade do aumento da dose do Osimertinib para 160 mg diários, a paciente referiu a manutenção



dos efeitos colaterais do medicamento, destacando o aumento da intensidade da sensação de parestesia com progressão para mãos e pés.

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é uma glicoproteína que apresenta concentração sérica elevada na ocorrência da produção pelo tumor em crescimento. Níveis elevados do CEA têm relação com progressão tumoral e prognóstico mais reservado. Em razão disso, a avaliação sérica do antígeno tem como objetivo acompanhar a progressão do tumor e a eficácia do tratamento em curso (LAPORTE, 2019). Estudos demonstraram que níveis séricos de CEA > 10 ng/ml estão relacionados com prognóstico desfavorável, e maior relação com metástases (NUMATA *et al.*, 2020). A paciente apresentou níveis indetectáveis de CEA ($< 1,73$ ng/ml) durante o uso do Osimertinib 160 mg ao decorrer do tratamento. Um leve aumento na concentração do CEA foi observado em relação aos valores anteriores (2,58 ng/ml), ao final do tratamento com o Osimertinib 160mg, juntamente com a piora dos sintomas de diplopia e cefaleia relatados pela mesma.

5 CONCLUSÃO

O uso de osimertinib em dose de 160mg ainda não é usado de forma abrangente e portanto ainda não se tem material de pesquisa satisfatório para conclusões diretas, porém visualizando o caso apresentado, o medicamento tem alta eficácia para controle do tumor, evitando evoluções, aumentando a sobrevida dos pacientes que possuem apenas o CPNPC, porém nos pacientes que evoluem para metástase são necessários mais estudos para determinar o quão eficaz o medicamento seria para controle de demais tumores, buscando correlacionar suas mutações e etiologias para desta forma abranger o uso do osimertinib para outros tipos de câncer semelhantes. É provável que o uso contínuo dessa medicação possa levar a uma alteração no tumor, o tornando resistente, devido a seletividade que os clones tumorais podem desenvolver. Ainda são necessários mais estudos para essa confirmação, sendo assim apenas uma hipótese. Assim, concluímos que, a dose de 80mg do Osimertinib foi eficaz no controle do CPNPC. O aumento da dose para 160mg fez-se necessário após a progressão da metástase em meninge. A paciente respondeu bem ao tratamento com 160mg nos primeiros meses, porém, com possível seletividade clonal e redução da eficácia do medicamento mesmo em dose superior após determinado período. Com o aumento de dose para 160mg, foi possível notar um aumento relativo da intensidade dos efeitos colaterais, sem aparecimento de novos sinais e sintomas adversos em comparação com a dose de 80mg/dia do Osimertinib.



AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais:

Para Claudia Cristina Toesca Espinhosa

Agradeço a minha mãe por tudo, ela foi minha inspiração para ser o melhor que eu poderia ser, ela lutou por muito contra essa doença tão difícil, quando fizeram o diagnóstico deram para ela 3 semanas, mas ela não se abalou nem por um segundo e lutou, muito, por quase 5 anos, a história dela é uma inspiração, para todos, porém além da incrível guerreira que ela foi, ela foi principalmente minha mãe, a mulher que me ensinou tudo, e que me amou mais do que tudo no mundo. Espero que aonde quer que ela esteja ela possa ver esse trabalho e sinta todo amor que quis transmitir para ela através dele, e que possa ajudar muitos a lutar contra essa doença terrível. Te amo mãe.





REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, L. H. et al. Lung cancer in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, n. 1, p. 55–64, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ, 2019.
- FANG, W. et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2019.
- HIGUCHI, T. et al. Osimertinib regressed an EGFR-mutant lung-adenocarcinoma bone-metastasis mouse model and increased long-term survival. *Translational Oncology*, v. 13, n. 10, p. 100826, 2020.
- LAPORTE, G. A. *Influência do reparo do DNA nos aspectos clinicopatológicos e prognósticos do câncer colorretal esporádico*. 2019. 216 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, UFCSPA, Porto Alegre, 2019.
- LEE, J. S. et al. The impact of systemic treatment on brain metastasis in patients with non-small-cell lung cancer: A retrospective nationwide population-based cohort study. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2019.
- NUMATA, T. et al. Serum CEA and CYFRA Levels in ALK-rearranged NSCLC Patients: Correlation With Distant Metastasis. *In Vivo*, v. 34, n. 4, p. 2095-2100, 2020.
- OH, D. K. et al. Efficacy, safety, and resistance profile of osimertinib in T790M mutation-positive non-small cell lung cancer in real-world practice. *PLoS ONE*, v. 14, n. 1, p. 1–16, 2019.
- PARK, S. et al. A phase II, multicenter, two cohort study of 160 mg osimertinib in EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease who progressed on prior EGFR TKI therapy. *Annals of Oncology*, v. 31, n. 10, p. 1397–1404, 2020.
- PROVENCIO, M. et al. Osimertinib in advanced EGFR-T790M mutation-positive non-small cell lung cancer patients treated within the Special Use Medication Program in Spain: OSIREX-Spanish Lung Cancer Group. *BMC Cancer*, v. 21, n. 1, p. 1–13, 2021.
- RAJAPPA, S.; KRISHNA, M. V.; NARAYANAN, P. Integrating Osimertinib in Clinical Practice for NonSmall Cell Lung Cancer Treatment. *Advances in Therapy*, p. 1279-1290, 2019.
- SAKURAI, T.; TUCHIDA, A.; NISHIDA, H. Significance of an epidermal growth factor receptor mutation in cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis and successful treatment with osimertinib: A case report and literature review. *ENeurologicalSci*, v. 22, 2021.
- SOBRAL, G. S. et al. Análise do Tempo para Início do Tratamento Oncológico no Brasil: Fatores Demográficos e Relacionados à Neoplasia. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 68 n. 3, 2022.
- WANG, S.; CANG, S.; LIU, D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology and Oncology*, 2016.
- ZHAO, Q.; CHEN, Y. A meta-analysis of front-line therapy of osimertinib in treating non-small cell lung cancer. *Food Sci. Technol.* v. 42, 2022.