

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Biomarcadores Farmacogenómicos Aplicados à
Efetividade e Segurança da Terapêutica
Farmacológica no Cancro Colorretal**

Revisão Sistemática da Literatura

Cláudia Sofia Silva Sousa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha**

2022

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Biomarcadores Farmacogenómicos Aplicados à
Efetividade e Segurança da Terapêutica
Farmacológica no Cancro Colorretal**

Revisão Sistemática da Literatura

Cláudia Sofia Silva Sousa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha**

2022

Biomarcadores Farmacogenómicos Aplicados à Efetividade e Segurança da Terapêutica Farmacológica no Cancro Colorretal

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Cláudia Sofia Silva Sousa)

Setembro 2022

Copyright © Cláudia Sofia Silva Sousa

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*“Onde pões a tua mão
imprimes a tua marca.*

*Não importa se algum dia as digitais
serão ou não analisadas.*

*Onde pões a tua mão
a tua mão ficará.”*

Luísa Freire

Agradecimentos

Ao concluir este ciclo, deixo dedicada esta página a todos os que se atreveram a caminhar comigo até aqui. Foram 5 anos de muito trabalho e dedicação, mas também de um enorme conhecimento e crescimento.

À Professora Ana Margarida Molhinho Advinha, orientadora desta dissertação. O meu obrigada pela confiança, pela paciência e por toda a ajuda no decorrer deste trabalho.

Aos meus pais, o meu mais sentido obrigada. Por todo o apoio, educação e valores que fizeram acompanhar esta caminhada. À minha mãe, o meu maior exemplo enquanto Mulher e o meu maior suporte emocional mesmo a 900km de distância. Obrigada por todos os telefonemas e por nunca me teres deixado duvidar das minhas capacidades. Ao meu pai, o Homem mais trabalhador que conheço, que sempre me transmitiu determinação. Obrigada por me fazeres ver que consigo fazer mais e melhor. Aos dois, imensa gratidão – serão sempre os meus ídolos.

Aos meus avós, por quem tenho tanto carinho e sou acarinhada. À minha avó Madalena, uma força da natureza e uma cozinheira sem igual. Com uma energia e alegria incríveis, que sempre disse *“a avó é a pessoa que mais te compreende”*, quando eu tinha de dedicar-me aos estudos e abdicar do tempo com eles. Um amor para a vida. Ao meu avô José, por todas as contraturas que desfez provenientes do stress, é sem dúvida o meu massagista favorito. À minha avó Rosa, por me encher de coisinhas da horta sempre que eu vinha à Ilha, *“para que te alimentes minha neta”*. À tia-avó Arminda, por toda a preocupação e apoio. Espero que estejam orgulhosos, ensinaram-me muito. Obrigada!

Aos meus padrinhos de batismo. muito obrigada por tudo, desde sempre. Aos restantes familiares, obrigada pelo apoio ao longo destes anos.

Aos meus amigos da Ilha, por segurarem comigo os laços criados antes desta caminhada e que hoje perduram. Obrigada aos que respeitaram o meu tempo e perceberam os meus *“nãos”* sempre que eu não podia acompanhar-vos em alguma coisa para concluir este trabalho.

Aos meus amigos da universidade, obrigada por todo o espírito académico, amizade, ajuda e união. Desde as noites de estudo sem fim, aos festejos por mais uma cadeira feita. Estivemos juntos nos melhores e piores momentos e foi graças a eles que este percurso foi tão especial.

Ao André, obrigada pelo carinho, pela compreensão e por todos os momentos de descontração.

À Universidade do Algarve e a todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, obrigada por todo conhecimento transmitido.

À turma de 2016, obrigada por todos os momentos que passámos.

A todos vós, muito obrigada.

Resumo

Introdução: O cancro colorretal era subdiagnosticado há muitas décadas. No entanto, nos dias de hoje, é um dos tipos de cancro com maior incidência a nível global, sendo responsável por uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade. Desde 1957 que o 5-fluorouracil tem sido o principal suporte no tratamento do cancro colorretal. Ao longo do tempo foram surgindo vários fármacos como a capecitabina, o irinotecano, a oxaliplatina e, mais recentemente, alguns anticorpos monoclonais. Com base nestes fármacos existem diferentes regimes terapêuticos que são selecionados considerando fatores específicos do tumor e do indivíduo, o que tem contribuído para o aumento da sobrevida destes doentes. No entanto, alguns problemas como a margem terapêutica estreita, a variabilidade de resposta e a toxicidade associada podem estar inerentes a estes regimes e causar um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. Neste sentido, importa otimizar a abordagem terapêutica, podendo para tal explorar-se a possibilidade de utilização de biomarcadores farmacogenómicos que permitam prever a relação de benefício-risco de cada fármaco, em cada indivíduo, quer em termos de efetividade, quer de segurança.

Método: Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura (RSL) tendo em conta os fármacos utilizados nos protocolos terapêuticos para esta doença com autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal, bem como os biomarcadores farmacogenómicos já identificados nos resumos das características dos medicamentos (RCM) correspondentes. O objetivo foi identificar estudos disponíveis na literatura internacional, que descrevessem e caracterizassem, tanto os biomarcadores encontrados nos RCM, tal como possíveis candidatos.

Resultados: Dos 13 fármacos selecionados, apenas 10 continham informação farmacogenómica no seu RCM. Relativamente à RSL, o biomarcador mais vezes identificado foi o UGT1A1 seguido da DPYD. A RSL revelou que também existem outros biomarcadores relevantes a serem explorados, especialmente no caso da oxaliplatina e do irinotecano.

Conclusão: A maior parte das variantes farmacogenómicas estudadas não estão validadas nem são reconhecidas pelos testes genéticos, carecendo de investigação científica que comprove efetivamente a sua utilidade na prática clínica. Atualmente, um pequeno número de biomarcadores está validado e a sua utilização aquando da prescrição de fármacos para o cancro colorretal é escassa. Com isto, é necessário criar condições para implementar a farmacogenómica na

prática diária, investindo não só na investigação, mas também na formação dos profissionais de saúde para esta temática.

Palavras-chave: biomarcadores, cancro colorretal, farmacogenómica, fármacos anticancerígenos, farmacoterapia.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer was underdiagnosed for many decades. However, nowadays, it is one of the types of cancer with the highest incidence globally, being responsible for a high rate of morbidity and mortality. Since 1957, 5-fluorouracil has been the backbone in the treatment of colorectal cancer. Over time, several drugs emerged, such as capecitabine, irinotecan, oxaliplatin and, more recently, some monoclonal antibodies. Based on these drugs, there are different therapeutic regimens that are selected considering the specificity of the tumor and the individual, which has contributed to increased patient survival. However, some problems such as the narrow therapeutic margin, response variability and associated toxicity may be inherent to these regimens and have a negative impact on patients' quality of life. It is important to optimize the therapeutic approach, exploring the possibility of using pharmacogenomic biomarkers that allow the prediction of the benefit-risk balance of each drug in everyone both in terms of effectiveness and safety. **Method:** A systematic literature review was carried out, considering the drugs used in the therapeutic protocols for this disease with marketing authorization in Portugal, as well as the pharmacogenomic biomarkers already identified in the corresponding summaries. The objective was to identify studies available in the international literature that describe and characterize both the biomarkers found in the summary of product characteristics and the possible candidates. **Results:** Of the 13 selected drugs, only 10 contained pharmacogenomic information in their summary of product characteristics (SmPCs). Regarding SLR, the biomarker most often identified was UGT1A1 followed by DPYD. SLR revealed that there are also other relevant biomarkers to be explored, especially in the case of oxaliplatin and irinotecan. **Conclusion:** Most of the pharmacogenomic variants studied are not validated or recognized by genetic tests, lacking scientific research that effectively proves their usefulness in clinical practice. Currently, a small number of biomarkers are validated and their use when prescribing drugs for colorectal cancer is scarce. It is necessary to create conditions to implement pharmacogenomics in daily practice, investing not only in research, but also in the training of health professionals for this topic.

Keywords: anticancer drugs, biomarkers, colorectal cancer, pharmacogenomic, pharmacotherapy

Índice

Introdução	1
1. Objetivo Geral	2
1.1. Objetivos Específicos	3
2. Estrutura da Dissertação	3
Capítulo 1 - Enquadramento Teórico	
A. Cancro Colorretal	9
1. Epidemiologia e Patogénese	9
2. Fatores de Risco.....	13
2.1. Fatores de Risco Modificáveis	13
2.2. Fatores de Risco Não Modificáveis.....	14
3. Manifestações Clínicas e Rastreamento	17
3.1. Sintomas	17
3.2. Rastreamento do Cancro Colorretal	18
4. Estadiamento	20
4.1. Tratamento por Estadio	21
5. Tratamento Farmacológico.....	23
5.1. Classificação ATC	23
5.2. Quimioterapia	25
5.2.1. Análogos da Pirimidina	25
5.2.1.1. Fluorouracil	25
5.2.1.2. Capecitabina	26
5.2.2. Inibidores da Topoisomerase I	26
5.2.2.1. Irinotecano	26
5.2.3. Compostos de Platina	27
5.2.3.1. Oxaliplatina	27
5.3. Anticorpos Monoclonais.....	28
5.3.1. Fármacos Anti-VEGF.....	29
5.3.1.1. Bevacizumab	29
5.3.1.2. Ramucirumab	29
5.3.1.3. Aflibercept.....	30
5.3.1.4. Regorafenib	30

5.3.2. Fármacos Anti-EGFR.....	31
5.3.2.1. Cetuximab.....	31
5.3.2.2. Panitumumab.....	31
5.3.3. Inibidores do <i>Checkpoint</i> Imunológico.....	31
5.3.3.1. Nivolumab e Ipilimumab.....	31
5.3.3.2. Pembrolizumab.....	32
B. Biomarcadores Farmacogenómicos.....	34
1. Farmacogenómica e Farmacogenética.....	34
1.1. Aplicação à Oncologia.....	35
1.2. Medicina Personalizada.....	36
1.3. Biomarcadores Farmacogenómicos.....	37
Capítulo 2 - Revisão Sistemática da Literatura	
A. Revisão Sistemática da Literatura.....	41
B. Método.....	42
1. Questão de Investigação.....	44
2. Critérios de Seleção.....	45
2.1. Critérios de Inclusão.....	45
2.2. Critérios de Exclusão.....	45
3. Pesquisa.....	46
3.1. Palavras-Chave.....	46
3.2. Fontes de Informação.....	46
3.3. Expressão de Pesquisa.....	47
4. Seleção dos Estudos.....	49
5. Processo de Recolha de Dados.....	49
6. Análise dos Níveis de Evidência e Graus de Recomendação dos Estudos....	50
C. Apresentação de Resultados.....	52
Capítulo 3 - Discussão de Resultados	
A. Discussão Integrada dos Resultados.....	97
1. Análogos da Pirimidina.....	97
1.1. Fluorouracil (L01BC02).....	97
1.2. Capecitabina (L01BC06).....	100
2. Inibidores da Topoisomerase I.....	101
2.1. Irinotecano (L01CE02).....	101

3. Compostos de Platina	105
3.1. Oxaliplatina (L01XA03).....	105
4. Anticorpos Monoclonais.....	108
4.1. Cetuximab (L01XC06)	108
4.2. Panitumumab (L01XC08)	110
4.3. Bevacizumab (L01XC07).....	111
4.4. Ramucirumab (L01XC21).....	112
4.5. Aflibercept (L01XX44)	112
4.6. Regorafenib (L01EX05).....	112
B. Limitações	113
C. Considerações Finais	115
1. Recomendações	119
Capítulo 4 - Conclusões e Perspetivas Futuras	
A. Conclusões.....	125
B. Perspetivas Futuras	126

Índice de Figuras

Figura 0.1 – Estrutura Global da Dissertação	4
Figura 1.1 – Anatomia do tubo digestivo e as diferentes partes do cólon. Adaptado de (13)	10
Figura 1.2 – Evolução de lesões benignas (pólipos) para cancro. Adaptado de Harvard Medical School	11
Figura 1.3 – Invasão das camadas do cólon por estadio da doença. Adaptado de INCA.....	20
Figura 1.4 – Colostomia e bolsa de ostomia	23
Figura 1.5 – Classificação ATC dos fármacos utilizados para o tratamento do CCR	24
Figura 1.6 – Mecanismo de ação do 5-FU. Adaptado de First Aid for the USMLE Step 1 (2011)	25
Figura 1.7 – Fármacos dirigidos aprovados ao longo do tempo pela FDA. Adaptado de (52)	29
Figura 1.8 – O conceito de farmacogenómica. Adaptado de (79)	35
Figura 2.1 – Graus de Recomendação e Níveis de Evidência Científica de acordo com a OCEBM. Adaptado de (94)	51
Figura 2.2 – Figura 2.2 – Fluxograma PRISMA da Revisão Sistemática da Literatura ...	53

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 – Estádios do CCR de acordo com o sistema TMN. Adaptado de (15)	21
Tabela 1.2 – Possíveis regimes de quimioterapia utilizados para o tratamento do CCR	27
Tabela 1.3 – Possíveis esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento do CCR. Adaptado de (67)	33
Tabela 2.1 – Fármacos utilizados para o tratamento do CCR e respetivos biomarcadores nos RCM. Adaptado de (92)	43
Tabela 2.2 – Fármacos associados à respetiva expressão de pesquisa	48
Tabela 2.3 – Frequência absoluta de artigos identificados para cada fármaco	54
Tabela 2.4 – Identificação dos estudos	55
Tabela 2.5 – Caracterização dos estudos	67
Tabela 2.6 – Pares fármaco/biomarcador identificados nos RCM e/ou na pesquisa literária, parte 1 de 4	76
Tabela 2.7 – Pares fármaco/biomarcador identificados nos RCM e/ou na pesquisa literária, parte 2 de 4	79
Tabela 2.8 – Pares fármaco/biomarcador identificados nos RCM e/ou na pesquisa literária, parte 3 de 4	81
Tabela 2.9 – Pares fármaco/biomarcador identificados nos RCM e/ou na pesquisa literária, parte 4 de 4	83
Tabela 2.10 – Número de artigos encontrados correspondentes a cada fármaco/biomarcador e respetivos outcomes	85
Tabela 2.11 – Classificação dos níveis de evidência de graus de recomendação dos estudos incluídos na RSL	88

Lista de Abreviaturas

5-FU – Fluorouracil	EGFR – <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
5'-DFCR – 5'-desoxi-5-fluorocitidina	EMA – <i>European Medicines Agency</i>
5'-DFUR – 5'-desoxi-5-fluorouridina	
AIM – Autorização de Introdução no Mercado	
AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides	ESMO – <i>European Society for Medical Oncology</i>
ADN – Ácido desoxirribonucleico	FAP – <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
AJCC – <i>American Joint Committee on Cancer</i>	FDA – <i>Food and Drug Administration</i>
APC – <i>Adenomatous polyposis coli</i>	FIT – <i>Fecal Immunochemical Test</i>
APCa – 7-etil-10-[4-N-(5-ácido aminopentoico)-1-piperidino]-carboniloxicamptotecina	G6PD – <i>Glucose-6-phosphate dehydrogenase</i>
ARN – Ácido ribonucleico	gFOBT – <i>Guaiac Fecal Occult Blood Test</i>
ATC – <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>	HNPCC – <i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i>
CCR – Cancro colorretal	IARC – <i>International Agency for Research on Cancer</i>
CCRM – Cancro colorretal metastático	IV – Intravenoso
CIMP – <i>CpG Island Methylator Phenotype</i>	KRAS – <i>Kirsten rat sarcoma virus</i>
CIN – <i>Chromosomal Instability</i>	LOH – <i>Loss of Heterozygosity</i>
CpG – Citosina – fosfato – Guanina	LV – Leucovorina
CPIC – <i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>	mAbs – <i>Monoclonal Antibody</i>
DGS – Direção-Geral da Saúde	MMR – <i>Mismatch Repair</i>
dMMR – <i>Deficient Mismatch Repair</i>	mOS – <i>Median Overall Survival</i>
DPWG – <i>Dutch Pharmacogenetics Working Group</i>	MSI – <i>Microsatellite Instability</i>
dTMP – Desoxitimidina 5'-monofosfato	MSI-H – <i>High Microsatellite Instability</i>
dUMP – Desoxiuridina 5'-monofosfato	NPC – 7-etil-10-(4-amino-1-piperidino)-carboniloxicamptotecina
	NRAS – <i>Neuroblastoma rat sarcoma</i>
	OCEBM – <i>Oxford Centre for Evidence Based Medicine</i>

OS – *Overall survival*
PCR – *Polymerase Chain Reaction*
PFS – *Progression-free survival*
PharmGKB – *Pharmacogenomics Knowledge Base*
PMID – *PubMed Unique Identifier*
PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
RAM – *Reações Adversas a Medicamentos*
RCM – *Resumos das Características dos Medicamentos*
RSL – *Revisão Sistemática da Literatura*
SNP – *Single nucleotide polymorphism*
SPED – *Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva*
TF – *Timidina fosforilase*
TYMS – *Thymidylate synthase*
VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*
YYLs – *Years of Life Lost*

Introdução

O cancro é uma das principais causas de morte em todo mundo e foi responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020 (1). O cancro colorretal (CCR) é uma das neoplasias com maior incidência global, representando atualmente o terceiro tipo de cancro mais diagnosticado no mundo e o segundo mais mortal (2). Dados do Globocan (2020) demonstram que foi o tipo de cancro mais diagnosticado em Portugal, no respetivo ano, e o segundo mais mortal. Além disso, está entre os cancros com maior percentagem de anos de vida perdidos (YLLs), pelo que é considerado um problema de saúde pública (3,4).

A maioria dos casos de CCR surge de forma espontânea, ainda que uma pequena percentagem seja resultado de mutações hereditárias ou resultado de doenças inflamatórias intestinais. Esta neoplasia normalmente desenvolve-se através de um pólipó benigno, que pode transformar-se num adenoma displásico e evoluir para um carcinoma com potencial metastático (5).

Aproximadamente um quinto dos casos desta neoplasia são metastáticos no momento de diagnóstico e a maioria desses doentes são candidatos a tratamento sistémico, o qual evoluiu significativamente nos últimos 15 anos. A combinação de agentes citotóxicos e o desenvolvimento de novos agentes biológicos, contribuíram para o aumento da sobrevida global mediana (mOS, *median overall survival*) de cinco meses para dois anos (6). No entanto, a alta incidência aliada à mortalidade, quando diagnosticada tardiamente, sugere que são necessárias ferramentas diagnósticas, prognósticas e preditivas mais efetivas (5).

Neste sentido, surge a necessidade de otimizar o tratamento do CCR de modo a direcionar os doentes para uma terapêutica mais específica, o que levará a melhores resultados clínicos (6). Nos últimos anos devido ao avanço da genómica, foi possível melhorar esses resultados com o auxílio da medicina de precisão. A medicina de precisão tem como objetivo selecionar o melhor tratamento possível para um determinado indivíduo, com base nas suas características genéticas, fatores ambientais e estilo de vida. A oncologia tem liderado esta área de estudo, uma vez que estão identificados vários polimorfismos

da linha germinativa e mutações somáticas capazes de alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos.

A farmacogenómica está presente na medicina de precisão e estuda de que forma as variações genéticas podem influenciar a resposta de um indivíduo à terapêutica farmacológica. O seu intuito prende-se com a melhoria da segurança e da efetividade do tratamento, bem como com a redução de custos associados às falhas terapêuticas, através da identificação de biomarcadores preditivos de resposta (5,7).

O conhecimento aprofundado e a aplicação de biomarcadores farmacogenómicos são particularmente importantes e desejáveis na prática oncológica, uma vez que a terapêutica anticancerígena é conhecida por ter margens terapêuticas estreitas, podendo resultar em *outcomes* pouco efetivos ou efeitos adversos tóxicos graves ou até mesmo fatais.

Ao ser compreendida a complexidade e heterogeneidade da doença, percebe-se que a resposta ao tratamento depende não só da base genética do indivíduo, mas também das características do tumor. Se for possível prever quais os indivíduos que podem beneficiar do tratamento e quais podem sofrer de toxicidade, estamos a melhorar consideravelmente o cuidado geral dos doentes com CCR (7).

1. Objetivo Geral

O principal objetivo deste trabalho consistiu em descrever, caracterizar e classificar a evidência científica atualmente disponível relativamente à utilização de biomarcadores farmacogenómicos no tratamento farmacológico do CCR. Como tal, recorreu-se a uma revisão sistemática da literatura (RSL) a fim de analisar a literatura internacional, quer relativamente aos biomarcadores identificados nos resumos das características dos medicamentos (RCM), quer aos biomarcadores identificados na revisão de literatura.

1.1. Objetivos Específicos

- i) Analisar a informação farmacogenómica presente nos RCM dos antineoplásicos e imunomoduladores com autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal;
- ii) Aplicar a informação obtida numa RSL, através de expressões de pesquisa específicas, visando obter uma evidência científica baseada na literatura internacional disponível;
- iii) Comparar a informação obtida na RSL com a que foi identificada inicialmente nos RCM;
- iv) Reunir a evidência científica relativamente aos biomarcadores farmacogenómicos estudados e elaborar recomendações para a abordagem farmacológica do CCR, mediante esses mesmos biomarcadores.

2. Estrutura da Dissertação

Esta dissertação divide-se em quatro capítulos, que por sua vez se subdividem em tópicos específicos.

O *Capítulo 1* faz referência ao enquadramento teórico do presente trabalho, onde é realizada uma abordagem à doença neoplásica em estudo, bem como ao seu tratamento. O *Capítulo 2* diz respeito à RSL e o *Capítulo 3* à discussão dos resultados obtidos. Por fim, o *Capítulo 4* refere-se às considerações finais e perspetivas futuras. A [Figura 0.1](#) apresenta a estrutura da presente dissertação.

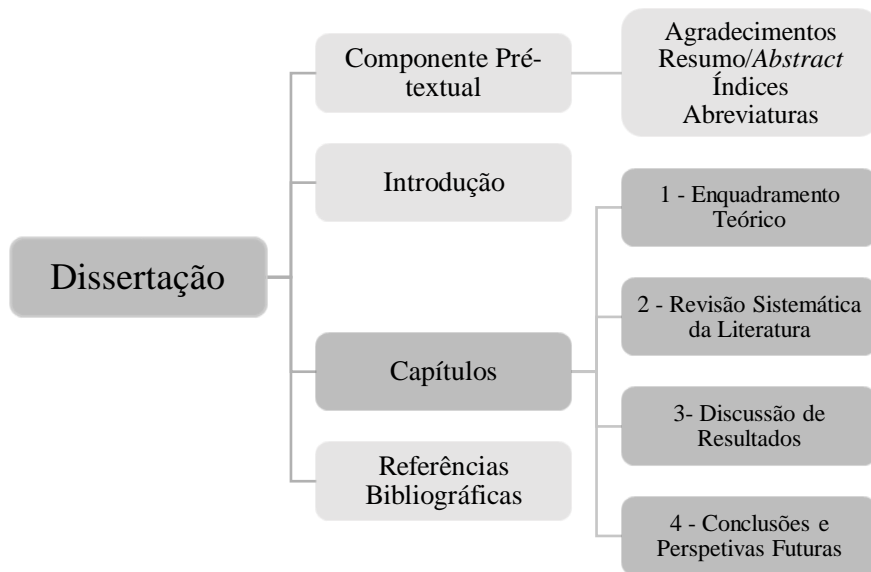


Figura 0.1 - Estrutura Global da Dissertação

Capítulo 1 – Enquadramento Teórico

Este capítulo encontra-se dividido em duas partes: **A** – Cancro Colorretal e **B** – Biomarcadores Farmacogenómicos. Na parte **A** é descrita a epidemiologia e patogénese da doença, fatores de risco, manifestações clínicas e tratamento. Já a parte **B** alude à medicina personalizada e por sua vez aos biomarcadores farmacogenómicos.

Capítulo 2 – Revisão Sistemática da Literatura

Este capítulo é dedicado à elaboração da RSL, através da base de dados consultada inicialmente e em conjunto com a informação resultante da pesquisa sistemática. Divide-se em três partes: **A** – RSL, onde estão elaborados os passos para a realização da mesma; **B** – Método; e **C** – Apresentação dos Resultados.

Capítulo 3 – Discussão de Resultados

Neste capítulo realiza-se a discussão conjunta, nomeadamente no que se refere à informação obtida da base de dados (informação contida dos RCM) e à informação obtida na RSL. Este capítulo também está dividido em três partes: **A** – Discussão Integrada dos Resultados; **B** – Limitações e **C** – Considerações e Recomendações.

Capítulo 4 – Conclusões e Perspetivas Futuras

Por fim, neste capítulo identificam-se as principais conclusões, elencam-se as considerações finais e perspetivas futuras. Divide-se em duas partes: **A** – Conclusões e **B** – Perspetivas Futuras.

Capítulo 1

Enquadramento Teórico

A. Cancro Colorretal

1. Epidemiologia e Patogénese

Cancro é o termo utilizado para definir um conjunto de doenças que podem ter início em praticamente qualquer parte do corpo. Caracteriza-se essencialmente por uma divisão anormal e descontrolada das células que podem invadir tecidos ou órgãos adjacentes. Na sequência desta multiplicação desordenada formam-se tumores que, à medida que crescem, algumas das suas células podem desprender-se e migrar para órgãos distantes, formando novos tumores – cancro metastizado (8,9).

A mortalidade relacionada com o cancro aumentou cerca de 40% nos últimos anos, sendo atualmente a segunda principal causa de morte no mundo (8,10). Os diferentes tipos de cancro são denominados de acordo com o órgão ou tecido onde os mesmos se formam. Assim, o cancro que tem início nas células do cólon ou reto, designa-se por CCR (9,11).

O CCR foi durante muito tempo subdiagnosticado, no entanto, nos dias de hoje, é um dos tipos de cancro mais prevalentes nos países ocidentais, sendo responsável por uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade (10,12). Dados do Globocan (2020) revelam que, a nível mundial, o CCR é o terceiro tipo de cancro mais diagnosticado em homens e o segundo em mulheres. Com um total de 1 931 590 novos casos, é o terceiro tipo de cancro mais comum em ambos os sexos e o segundo mais mortal, responsável por 935 173 mortes. De acordo com a mesma fonte, em Portugal, o CCR é o mais comumente diagnosticado (10 501 casos) e o segundo mais mortal (4 320 mortes) (1,3). Estima-se que, na Europa, 1 em cada 20 homens e 1 em cada 30 mulheres irá desenvolver este tipo de cancro ao longo da sua vida (13).

A maioria dos CCR está localizada no cólon e cerca de um terço localizam-se apenas no reto (13). O cólon e o reto compõem o intestino grosso, que faz parte do sistema gastrointestinal. Este sistema é responsável pela transformação dos alimentos para posterior utilização pelo corpo. Os alimentos passam primeiramente pelo esófago, até chegarem ao estômago onde são transformados em líquido. Os nutrientes deste líquido vão ser absorvidos para o sangue no intestino delgado. De seguida, o cólon absorve a

água e sais e os resíduos remanescentes vão para o reto, onde são armazenados até passarem pelo ânus aquando da evacuação. A maior parte do intestino grosso é formado pelo cólon que tem cerca de 1,5m e é constituído por 4 partes: cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente e colón sigmoide, que se liga ao reto como observado na [Figura 1.1](#).(14,15).

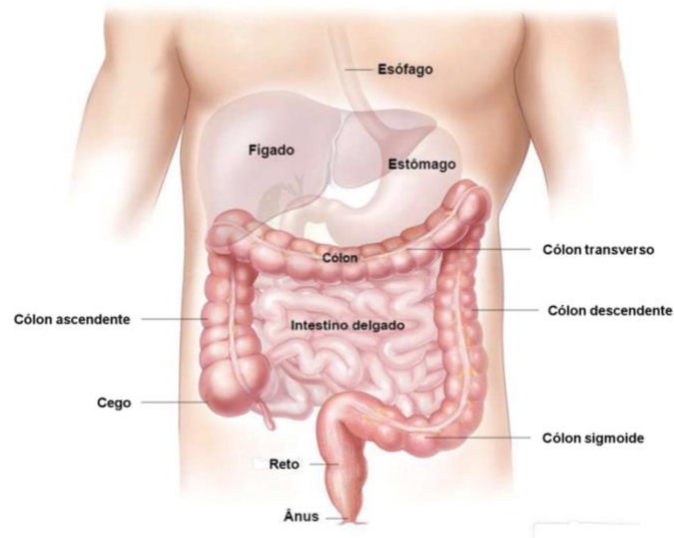


Figura 1.1 – Anatomia do tubo digestivo e as diferentes partes do cólon. Adaptado de (13)

O CCR é uma doença heterogénea e multifatorial que se desenvolve devido a um acumular de alterações genéticas e epigenéticas. Surge predominantemente de forma espontânea, embora uma pequena percentagem resulte de forma hereditária (16–18).

Por norma, a doença desenvolve-se a partir uma lesão na mucosa do cólon que dá origem a um pólipo benigno, de seguida evolui para um pólipo adenomatoso particularmente displásico, até se tornar num carcinoma potencialmente metastático (5,19).

Os adenomas desenvolvem-se quando há uma alteração nos mecanismos que regulam o reparo do ácido desoxirribonucleico (ADN) e a proliferação celular. À medida que células mutantes avançam na direção do lúmen do cólon, o processo esperado de apoptose é interrompido e formam-se os adenomas. Com o tempo os pólipos adenomatosos aumentam as suas características displásicas podendo, futuramente, adquirir capacidade invasiva. Nem todos os adenomas se transformam em carcinomas, sendo o acúmulo de

mutações e a via de carcinogénese essencial para ditar a progressão de malignidade. Na [Figura 1.2](#) podemos observar a evolução das lesões (19).

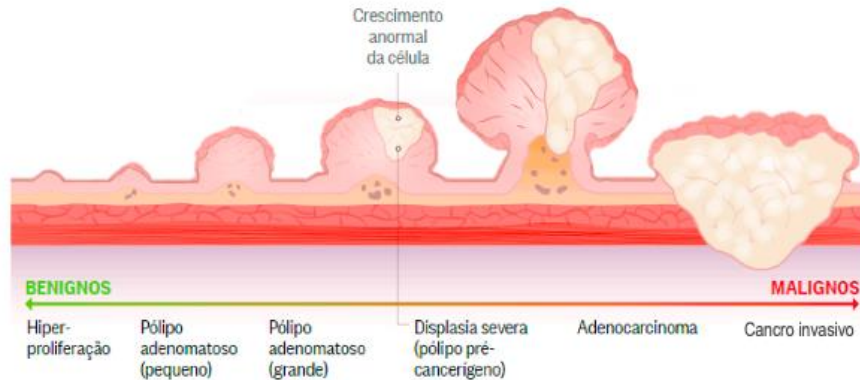


Figura 1.2 – Evolução de lesões benignas (pólipos) para cancro. Adaptado de Harvard Medical School [<https://www.health.harvard.edu>]

A carcinogénese resulta de um desequilíbrio entre o desenvolvimento de mutações e os mecanismos que regulam o ciclo celular. De acordo com a heterogeneidade genética dos tumores colorretais, estes podem ter origem em diversas vias precursoras de neoplasia, tais como: via de instabilidade cromossómica (CIN), via de instabilidade de microssatélites (MSI) e via da neoplasia serrada. Estas vias nem sempre estão dissociadas e é provável que se cruzem (16).

No que diz respeito à carcinogénese colorretal, a via CIN é a mais bem estudada e cerca de 70% dos cancros colorretais surgem desta via (20). Também denominada por “tradicional” ou “supressora”, esta via diz respeito a mudanças estruturais ou alterações numéricas dos cromossomas que resultam em aneuploidia e subsequente perda de heterozigotia (LOH, *loss of heterozigosity*) (16,18). A primeira lesão identificada é a cripta aberrante displásica, uma lesão microscópica que precede o pólipos macroscópico. Assim sendo, a via CIN começa com a aquisição de mutações no gene APC (*adenomatous polyposis coli*), seguida da ativação do oncogene KRAS, LOH do 18q e pela deleção de 17p que contém o importante gene supressor de tumor p53, inativando-o (18,21). Presume-se que o desenvolvimento do tumor através desta via seja aproximadamente 10 a 15 anos, constituindo a maioria dos tumores espontâneos, mas também casos de

polipose adenomatosa familiar (FAP) associada a mutações germinativas do gene APC (20,21).

A segunda via mais importante é a MSI, cuja lesão precursora também é o adenoma, mas com uma transformação para cancro mais rápida que a CIN, entre 3 e 5 anos. Os microssatélites são uma porção do ADN que contêm 1 a 5 repetições de pares de bases. A MSI é detetada em cerca de 15% dos tumores colorretais e surge quando os microssatélites se tornam demasiado longos ou curtos devido ao ganho ou perda de unidades repetidas. Esta variação de comprimento é essencialmente devido a mutações herdadas ou adquiridas em genes responsáveis pelo reparo de incompatibilidade de ADN (MMR, *Mismatch Repair*). O sistema MMR é composto por sete proteínas, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 e PMS2, que se associam de forma específica para formar dímeros funcionais (16). Este sistema é responsável por identificar e corrigir erros decorrentes da replicação da ADN polimerase, sendo que, quando inativado, os erros acumulam-se, resultando em MSI (18,20). Embora a maioria destes tumores sejam espontâneos, podemos encontrar uma pequena percentagem na síndrome de Lynch (22).

A terceira via de carcinogénese é a via serrada, denominada como tal devido à aparência serrada dos pólipos que originam o tumor. A via serrada ou CIMP (fenótipo metilador das ilhas CpG) é destas três a mais recente e a segunda causa mais comum de CCR espontâneo (23,24). A principal característica desta via é a hipermetilação das ilhas CpG (regiões ricas em citosina – fosfato – guanina) nas regiões promotoras de genes supressores de tumor (20). Os genes supressores são silenciados devido a essa hipermetilação, favorecendo o processo de carcinogénese e, conseqüentemente, a invasão do tumor (18).

2. Fatores de Risco

Um fator de risco é uma condição ou hábito que aumenta a probabilidade de um indivíduo desenvolver determinada doença. Muitas das vezes, os fatores de risco influenciam o desenvolvimento de cancro, mas não são, diretamente, a sua causa. Assim sendo, pessoas com vários fatores de risco poderão nunca vir a desenvolver cancro, enquanto outras sem nenhum fator de risco, podem. No caso do CCR, a sua causa não é totalmente conhecida, porém determinados fatores de risco podem tornar um indivíduo mais suscetível à doença, daí ser importante conhecer quais os fatores de risco que podem (ou não) ser evitados, dividindo-se em modificáveis e não modificáveis. Mitigar estes fatores de risco torna-se importante na prevenção desta doença (25–27).

2.1. Fatores de Risco Modificáveis

Nos fatores de risco modificáveis, encontram-se essencialmente aqueles que estão associados ao estilo de vida, como por exemplo:

- **Sedentarismo e obesidade:** O sedentarismo contribui significativamente para o desenvolvimento de CCR, sendo que estudos revelam que indivíduos fisicamente ativos têm menos 25% de probabilidade de o desenvolver, enquanto os mais sedentários dispõem de um risco até 50% mais elevado. A obesidade, resultante da inatividade física ou não, pode alterar a microflora intestinal, irritando e inflamando o epitélio do intestino grosso, o que proporciona a carcinogénese. Além disso, podem ser libertadas citocinas promotoras de tumores na corrente sanguínea, facilitando a formação destes fora do sistema gastrointestinal – cancro colorretal metastático (CCRM). Estes dois fatores embora sejam independentes, são cumulativos (28);
- **Tabaco:** O tabagismo tem sido associado ao aumento da incidência de CCR e a um pior prognóstico desta doença, embora a evidência seja mais forte para o cancro do reto do que do cólon. Fumar aumenta a probabilidade de causar tumores associados a anormalidades moleculares comuns, como alta instabilidade de microssatélites (MSI-H), metilação CpG e mutação BRAF, aumentando a

predisposição para a formação de vários tipos de pólipos com características displásicas (28–30);

- **Álcool:** Verificou-se que o consumo de álcool também constitui um fator de risco. Estima-se que o consumo moderado de álcool (2-3 unidades por dia) aumenta 20% o risco de desenvolver CCR e um consumo intenso, aumenta o risco em 50% (10). Além de ser um fator de risco para desenvolver a doença, o consumo excessivo de álcool parece também complicar o tratamento, contribuindo para uma recuperação mais complexa, ainda que esta associação se verifique mais forte no sexo masculino (28);
- **Dieta:** A dieta pode desempenhar um fator de risco ou protetor, uma vez que tem impacto na microbiota intestinal. Embora os dados ainda sejam inconsistentes, a ingestão de carnes vermelhas e processadas, a longo prazo, parece aumentar o risco de desenvolver CCR. Em 2015, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classificou o consumo de carne processada como cancerígeno e o consumo de carnes vermelhas como provavelmente cancerígeno. Em contrapartida, a ingestão de cálcio, fibras, vitamina D, frutas e vegetais demonstraram ter um efeito protetor (28,31,32).

2.2. Fatores de Risco Não Modificáveis

Os fatores de risco não modificáveis contribuem para o desenvolvimento de CCR com um início mais precoce e ainda mais se combinados com fatores modificáveis. Nos fatores não modificáveis podemos encontrar:

- **Idade e sexo:** O risco de desenvolver CCR aumenta à medida que as pessoas envelhecem, mas também pode ocorrer em jovens adultos e adolescentes. A maior parte dos casos são definitivamente diagnosticados em pessoas com mais de 50 anos, contudo a taxa de incidência para aqueles que têm menos de 50 anos tem vindo a aumentar, o que também tem sido reflexo de um estilo de vida menos saudável (26,28,33). O sexo masculino tem 1,5 vezes mais probabilidade de desenvolver CCR do que o sexo feminino, porém, quando comparadas aos

homens, as mulheres estão mais propensas ao cancro do cólon direito, que está associado a um grau de neoplasia mais agressivo do que o do cólon esquerdo (28,34);

- **Grupo populacional:** Em termos de grupo populacional, os afro-americanos são os que apresentam a taxa de CCR mais elevada nos Estados Unidos da América, com mortalidade 20% superior quando comparados com não afro-americanos. Esta diferença, além de fatores genéticos pode ter a ver com disparidades no acesso a cuidados de saúde de qualidade, exames preventivos e alimentação saudável (28,31);
- **Doença inflamatória intestinal:** Doença inflamatória intestinal, como é o caso da colite ulcerosa e a doença de Crohn, levam a que a mucosa do intestino fique inflamada durante muitos anos, propiciando o desenvolver de displasia no revestimento interno. Embora o risco esteja associado à duração, extensão e gravidade da inflamação, estas duas doenças podem potenciar o desenvolvimento desta neoplasia, pelo que é recomendada uma vigilância regular nestes doentes (13,35);
- **História familiar e condições hereditárias:** Apesar de a maioria dos casos surgirem em pessoas sem histórico familiar, cerca de 1 em cada 3 pessoas que desenvolvem a doença têm outros familiares a quem também já foi diagnosticada. O risco de desenvolver CCR aumenta quando há um familiar de primeiro grau (p.ex. pai, irmão, filho) que tenha sido diagnosticado com a doença, sendo que esse risco duplica se for mais do que um familiar ou se tiver sido antes dos 50 anos (26,36).

Até 30% dos doentes com CCR têm um histórico familiar desta neoplasia, o que revela que provavelmente existem mutações da linha germinativa que predis põem para tal, contudo a razão para o risco aumentado pode não estar relacionada somente com genes herdados, mas também com a exposição aos mesmos fatores ambientais (26).

Existem alguns síndromes raros, associados a alterações genéticas, que podem ser hereditárias e também predisõem o indivíduo a um risco aumentado e conduzem ao surgimento da doença (28,36).

As síndromes hereditárias mais comuns associadas são a síndrome de Lynch (CCR hereditário sem polipose ou HNPCC) e a FAP, representando 5% de todos os CCR (37).

- (i) A síndrome de Lynch, também conhecida como HNPCC está associada a uma predisposição genética para diferentes tipos de cancro. É a síndrome hereditária mais comum na origem do CCR, responsável por cerca de 4% de todos os casos desta neoplasia, maioritariamente diagnosticados em indivíduos mais jovens. Na maior parte dos casos é caracterizado por um distúrbio causado por defeitos hereditários nos genes MLH1, MSH2 ou MSH6, responsáveis pela reparação do ADN danificado, pelo que é recomendado a análise para a instabilidade de microssatélite (MSI) por (PCR, *polymerase chain reaction*) (26,38,39).

Indivíduos com esta condição têm um número reduzido de pólipos, o que dificulta o diagnóstico, mas acabam por progredir para cancro mais rapidamente (1-3 anos) e apresentam um risco mais elevado de desenvolver tumores extracolónicos (37);

- (ii) A FAP clássica é a segunda condição hereditária mais frequente, causada por mutações no gene APC e é responsável por 1% de todos os casos. É caracterizada pelo aparecimento de centenas de pólipos no cólon e reto na infância, pelo que à medida que crescem, a probabilidade de carcinogénese aumenta e o cancro pode desenvolver-se em um ou mais pólipos já por volta dos 20 anos. Estima-se que quase todos os indivíduos com FAP aos 40 anos terão CCR se não removerem profilaticamente o cólon (26,28). A cirurgia para remover o cólon costuma ser a forma mais eficaz para controlar o crescimento dos pólipos e diminuir o risco de desenvolver cancro, acabando por ser uma questão delicada para adolescentes e adultos jovens (40).

3. Manifestações Clínicas e Rastreio

O CCR, numa fase inicial, pode não provocar qualquer tipo de sintoma e as suas lesões precedentes só serem identificadas através de rastreios. Quando há manifestações clínicas devido a esta neoplasia, estas por vezes não são específicas e podem também estar associadas a outras doenças não malignas como infeções, hemorroidas ou síndrome do intestino irritável. Deste modo, uma vez que a doença é por muito tempo silenciosa e pode só se manifestar quando há disseminação, é crucial realizar rastreios regularmente, pois é a única forma de detetar a doença numa fase inicial e possibilitar que haja a remoção de pólipos, reduzindo o risco de malignidade (41,42).

3.1. Sintomas

É importante reconhecer quais os sintomas mais comuns para que a sua causa possa ser identificada e tratada adequadamente. Assim sendo, no caso de haver manifestações clínicas, as mais frequentes são (41,43):

- Alteração dos hábitos intestinais: a presença de diarreia recorrentemente assim como obstipação prolongada;
- Desconforto abdominal de forma generalizada, como cólicas e sensação de enfartamento;
- Náuseas e vômitos;
- Sangue nas fezes;
- Perda de peso;
- Sensação de cansaço e fraqueza;
- Anemia sem explicação: a perda de sangue no intestino pode não ser visível nas fezes e, a longo prazo, levar ao aparecimento de anemia, podendo ser um dos primeiros sinais de alerta.

Se um indivíduo apresentar algum destes sintomas, é importante que consulte o seu médico para que seja realizada uma avaliação. Uma vez que quando surge sintomatologia associada ao CCR este já se encontra numa fase mais avançada, é relevante que o rastreio seja realizado previamente para que haja um melhor prognóstico (44).

3.2. Rastreamento do Câncer Colorretal

O teste de rastreamento ideal deve ser não invasivo, ter alta sensibilidade, ser seguro, estar disponível e ser custo-efetivo. O seu principal objetivo é reduzir de forma sustentada a incidência e mortalidade desta doença e, como tal, é necessário alcançar uma elevada taxa de adesão e monitorização. Os testes de rastreamento para o CCR podem ser divididos em testes de uma etapa (colonoscopia) ou testes de duas etapas, que requerem uma colonoscopia se positivos. Todos os testes, à exceção da colonoscopia, são de duas etapas (45).

Estes testes incluem testes de visualização direta e testes fecais para detetar hemoglobina no sangue proveniente de lesões ou malignidade, diferindo quanto à sua sensibilidade, eficácia, disponibilidade e custo (46).

A colonoscopia é um exemplo de um teste de visualização direta. Na colonoscopia o cólon e o reto são examinados no seu todo com o colonoscópio, um tubo flexível com uma pequena luz e câmara na extremidade. Permite ao médico analisar o interior do intestino e identificar a presença de alguma anomalia no mesmo. No caso de haver alguma anomalia o médico consegue, com o mesmo instrumento, remover o pólipo e efetuar a sua biópsia de seguida, sendo um método de rastreamento não só diagnóstico, mas também terapêutico. A colonoscopia é o teste definitivo para a deteção de adenomas pré-cancerosos com elevada sensibilidade e especificidade, no entanto tem como inconveniência toda a preparação intestinal, uma vez que o intestino tem de estar completamente limpo para que seja possível visualizar o seu interior. A sedação e o seu período de recuperação também se apresentam como desvantagens (13,46,47).

Outro teste de visualização direta, mas de duas etapas, é a sigmoidoscopia flexível, onde o médico observa o interior do reto e do cólon sigmoide através de um sigmoidoscópio. Permite a visualização de lesões tal como a colonoscopia, remoção de pólipos e biópsia, mas somente no lado esquerdo do cólon, sendo que cerca de 45% dos CCR estão no lado direito e não conseguem ser detetados. Este método pode ser realizado sem sedação e a preparação intestinal não é tão desagradável comparativamente com a colonoscopia, mas no caso de ser positiva será necessário realizar uma colonoscopia de confirmação (46).

Os testes fecais também são utilizados como forma de rastreio, isto porque os cancros ou pólipos de maiores dimensões podem ter os seus vasos sanguíneos danificados pela passagem das fezes, mas insuficiente para ser visualizado a olho nu. Os testes fecais mais utilizados são o teste de sangue oculto nas fezes baseado em Guaiac (gFOBT) e o teste imunoquímico fecal (FIT) (47).

O teste de gFOBT identifica a hemoglobina presente nas fezes através de uma reação de peroxidase com o reagente azul de Guaiac. Para a colheita da amostra, devem ser evitados medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o consumo de carne vermelha e o consumo de vitamina C alguns dias antes, sendo necessárias três amostras consecutivas (46,47).

O FIT mede diretamente a hemoglobina nas fezes e não requer restrições medicamentosas nem alimentares antes de fornecer a amostra. Requer apenas uma amostra ao contrário do teste gFOBT, sendo mais conveniente para o indivíduo, o que por sua vez pode favorecer a adesão (46). O gFOBT tem sido amplamente substituído por FIT, uma vez que é uma técnica mais fácil de operacionalizar e demonstrou ter maior sensibilidade para esta neoplasia (45).

Em suma, os testes fecais são menos invasivos e o processo é mais cómodo para o indivíduo, no entanto têm que ser realizados com mais frequência e, se positivos, encaminhar sempre para colonoscopia. Como os testes visuais examinam a estrutura colorretal, podem ser feitos com menos periodicidade e apesar de invasivos, apresentam ainda a vantagem de serem diagnósticos e terapêuticos (47).

Em 2017, a Direção Geração de Saúde (DGS) retirou a norma de rastreio oportunístico na sequência da necessidade de implementação de um programa de rastreio nacional. Como tal, em 2019, a Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) promoveu um parecer com recomendações para o rastreio de CCR em Portugal. Neste sentido, o rastreio deve ser sugerido a todos os cidadãos assintomáticos, sem história familiar da doença e com idade entre os 50 e 74 anos. De acordo com recomendações internacionais, a colonoscopia e o FIT são os métodos de primeira linha a propor no rastreio do CCR. Em Portugal, o modelo de FIT seguido de colonoscopia mostrou-se custo-efetivo (48).

4. Estadiamento

A parede do cólon é formada por várias camadas de tecido, sendo que o cancro começa na camada mais interna, a mucosa. A próxima camada é a submucosa, seguindo-se da muscular própria e da camada mais externa, a serosa ([Figura 1.3](#)). O estadiamento do cancro permite avaliar a extensão do mesmo pelo corpo e é fundamental para perceber qual a melhor abordagem de tratamento e o prognóstico, que será tanto melhor quanto menor for o estadiamento (13,49).

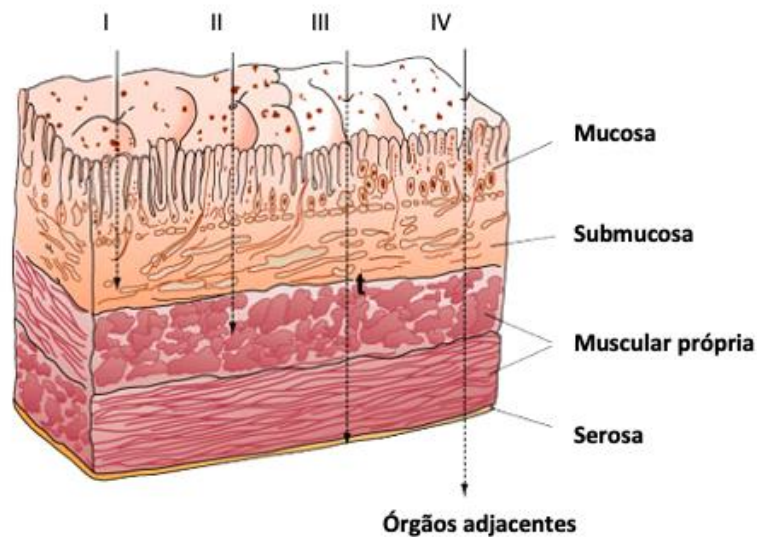


Figura 1.3 – Invasão das camadas do cólon por estadiamento da doença. Adaptado de [INCA](#)

O sistema tumor, nódulo e metástase (TNM) do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) baseia-se na profundidade de invasão da parede do intestino, extensão do envolvimento dos linfonodos e na presença de metástases. Tem sido utilizado para descrever o estadiamento desta neoplasia, classificando-se em:

- T: Até onde o tumor cresceu dentro ou através da parede do cólon;
- N: Se há presença de cancro em algum linfonodo;
- M: Se o cancro se espalhou para áreas ou órgãos fora do cólon (metástase).

Assim, com a combinação destes critérios, é atribuído um estadió ao cancro, podendo ser numerado de 0 a IV, como verificado na [Tabela 1.1](#). (13,49–51).

Tabela 1.1 – Estádios do CCR de acordo com o sistema TMN. Adaptado de (15)

Estádio 0	O estádio 0 também pode ser chamado de carcinoma <i>in situ</i> . Há presença de células displásicas confinadas na mucosa (camada mais interna da parede do cólon) não invadindo a submucosa.
Estádio I	O cancro estendeu-se para a segunda ou terceira camada da parede do cólon. Não há cancro nos gânglios linfáticos próximos ou em áreas fora do cólon.
Estádio II	O cancro cresceu para dentro ou além da camada mais externa da parede do cólon. Continua a não haver cancro nos gânglios linfáticos próximos ou em áreas fora do cólon.
Estádio III	O cancro espalhou-se do cólon para os gânglios linfáticos próximos ou existem depósitos tumorais. Os depósitos tumorais são pequenos tumores na gordura ao redor do cólon.
Estádio IV	O cancro disseminou-se para áreas e órgãos fora do cólon. O cancro do cólon espalha-se com mais frequência para o fígado e pulmões.

4.1. Tratamento por Estádio

Por norma, o tratamento ideal é aquele que remove tanto o tumor como as metástases, o que geralmente requer intervenção cirúrgica. Para doentes com lesões irrissecáveis ou que são intolerantes à cirurgia, o objetivo é encolher o tumor ao máximo e suprimir a sua propagação. Neste sentido, a quimioterapia e a radioterapia são as principais estratégias para controlar a doença nestes indivíduos, sendo que, em alguns casos, podem ser aplicadas antes ou depois da cirurgia como tratamento neoadjuvante ou adjuvante, respetivamente. Estima-se que a sobrevivência é de mais de 90% para doentes com CCR em estádio I mas menos de 10% para doentes em estádio IV (52,53).

- **Estádio 0:** como o tumor está confinado à camada superficial da parede intestinal, a abordagem terapêutica costuma ser a cirurgia. O principal objetivo é remover a área com cancro por excisão local, não sendo necessário tratamento adicional. Se o cancro for de maiores dimensões, não passível de excisão local, poderá ser necessário retirar o segmento do colon que o contém (colectomia parcial), seguindo-se de anastomose – ligação das secções saudáveis do cólon, após a

porção doente ter sido removida cirurgicamente. Se o cancro estiver localizado na porção retal, será feita uma cirurgia transanal;

- **Estadio I:** dado que o tumor cresceu mais profundamente na parede do intestino, será necessário uma ressecção cirúrgica mais ampla, incluindo a ressecção dos gânglios linfáticos próximos. Se o cancro for de maiores dimensões, será necessário a remoção parcial do cólon e dos gânglios linfáticos próximos, seguida de anastomose. Como ainda se trata de um tumor local, não é necessário tratamento sistémico adicional;
- **Estadio II:** o cancro ainda não invadiu os gânglios linfáticos, sendo que o tratamento de primeira linha é a colectomia parcial em conjunto com a remoção dos gânglios linfáticos próximos, seguindo-se a anastomose, tal como no estadio I. Em alguns casos, podem ser recomendados tratamentos adicionais se o cancro apresentar risco de recidiva. O tratamento adicional consiste em quimioterapia adjuvante (após a cirurgia) no caso do cancro do cólon, ou radioterapia no caso do cancro retal. A evidência para quimioterapia adjuvante neste estadio ainda não é consistente;
- **Estadio III:** o tratamento padrão é a remoção parcial do cólon, bem como dos gânglios linfáticos próximos, seguida por anastomose e quimioterapia adjuvante, para diminuir o risco de recidiva. No caso de o cancro estar avançado e com dimensões superiores, aconselha-se quimioterapia neoadjuvante (antes da cirurgia) em simultâneo com radiação (quimiorradioterapia) para que o cancro reduza de tamanho e possa ser, posteriormente, removido cirurgicamente. Se forem detetadas células cancerígenas em órgãos próximos pode ser recomendada radioterapia adjuvante;
- **Estadio IV:** o cancro encontra-se metastizado e é improvável que a cirurgia o cure neste estadio, mas pode ser utilizada para aumentar a sobrevivência do indivíduo. O cancro pode ser ressecado e feita anastomose ou, no caso de o cólon estar obstruído, pode ser feita ainda uma colostomia – corte da porção do cólon acima do cancro, onde a extremidade é fixada numa abertura na barriga para o exterior, de modo que os resíduos possam sair ([Figura 1.4](#)). No caso de haver pequenas

metástases no fígado ou pulmão que possam ser removidas sem provocar dano, também são ressecadas cirurgicamente, seguindo-se de quimioterapia adjuvante. Se as metástases forem muitas ou de grandes dimensões, será feita quimioterapia neoadjuvante, seguindo-se a cirurgia, se possível.

Neste estadio, o tratamento principal visa atingir as células tumorais de forma sistémica, recorrendo à quimioterapia ou à sua combinação com terapia biológica dirigida. A radioterapia pode ser considerada em doentes com cancro retal metastático para aliviar os sintomas do tumor principal (13,52–55).

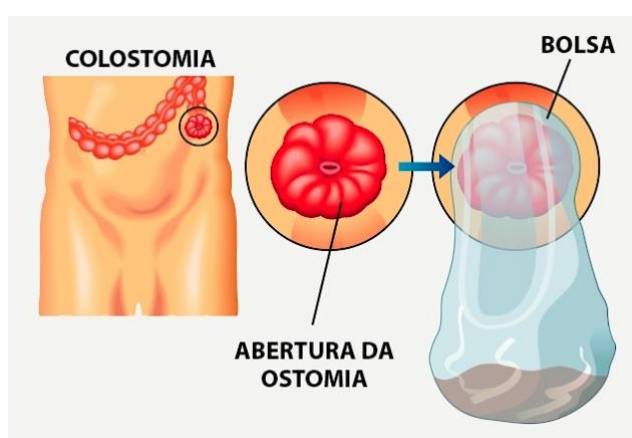


Figura 1.4 – Colostomia e bolsa de ostomia. Fonte: <https://www.tuasaude.com/colostomia/>

5. Tratamento Farmacológico

O CCR, por norma, é diagnosticado em estadios mais avançados devido à ausência de sintomatologia. Nestes estadios, as células cancerígenas encontram-se disseminadas – CCRm – sendo, por isso, necessário tratamento sistémico, nomeadamente farmacológico. Como tal, a quimioterapia e a terapia biológica dirigida são utilizadas com o intuito de aumentar a sobrevida do indivíduo (53).

5.1. Classificação ATC

O sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) foi desenvolvido como uma ferramenta de pesquisa de fármacos com o propósito de melhorar a qualidade

do uso dos mesmos. Na classificação ATC os fármacos estão divididos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam, bem como as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

A classificação está estratificada em cinco níveis. O 1º nível permite a divisão das substâncias ativas em 14 grupos principais, que por sua vez são divididos em subgrupos químicos e terapêuticos (2º, 3º e 4º nível). No 5º e último nível, a classificação está completa e refere-se à substância química (substância ativa) (56).

Os fármacos utilizados para o tratamento do CCR pertencem ao grupo L e estão classificados como agentes antineoplásicos e imunomoduladores. Na [Figura 1.5](#) podemos encontrar esses fármacos e a sua respectiva classificação ATC (57).

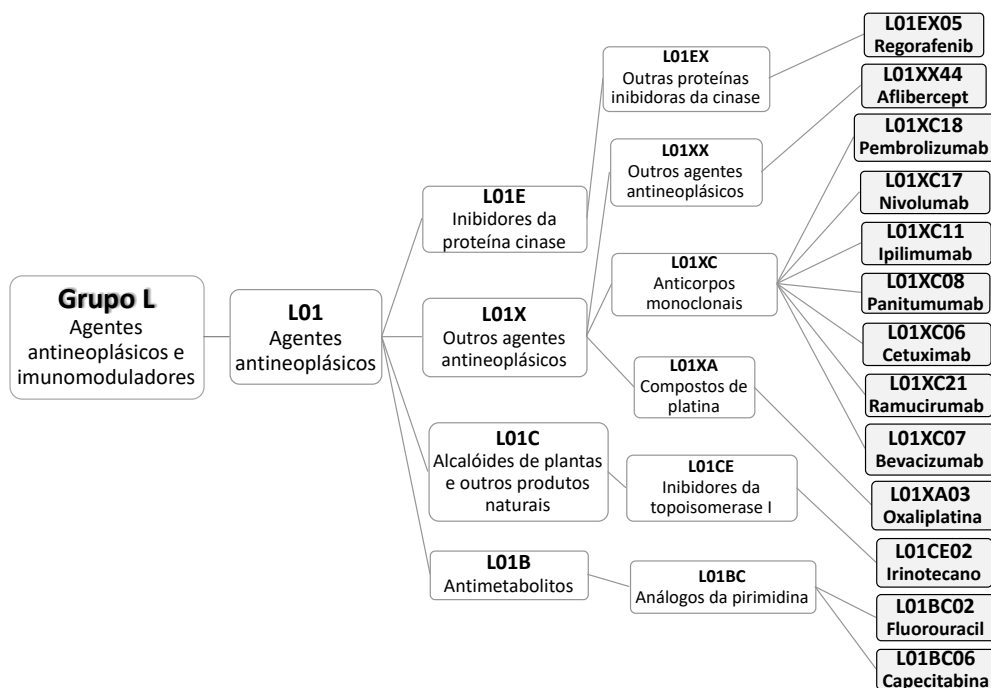


Figura 1.5 – Classificação ATC dos fármacos utilizados para o tratamento do CCR.

5.2. Quimioterapia

Desde os anos de 1950 que a quimioterapia à base de 5-fluorouracil (5-FU) tem sido o alicerce para o tratamento do CCR, porém, nos últimos anos, foram desenvolvidos agentes citotóxicos como a oxaliplatina, o irinotecano e a capecitabina (53).

5.2.1. Análogos da Pirimidina

5.2.1.1. Fluorouracil

O 5-FU é um fármaco administrado de forma intravenosa (IV) e está presente em quase todos os regimes terapêuticos para indivíduos com CCRm. É essencialmente uma fluoropirimidina que incorpora o ácido ribonucleico (ARN) e tem como alvo a timidilato sintase (TS) – responsável pela conversão da desoxiuridina 5'-monofosfato (dUMP) em desoxitimidina 5'-monofosfato (dTMP) – conduzindo à inibição da síntese de ADN ([Figura 1.6](#)). Assim sendo, vai impedir que o tumor continue a replicar o seu ADN, inativando a divisão celular. Por norma é administrado em associação com a leucovorina (LV), uma forma reduzida de ácido folínico que visa estabilizar a ligação entre o 5-FU e a TS, aumentando a taxa de resposta ao fármaco (58–60).

O esquema posológico varia de acordo com o regime de quimioterapia instituído, podendo ser administrado semanalmente, duas vezes por mês ou mensalmente, com base no sucesso do tratamento e na sua tolerabilidade. Os indivíduos em tratamento com 5-FU devem ser monitorizados quanto à toxicidade hematológica, gastrointestinal e neurológica, sendo que os efeitos adversos mais comuns são estomatite, diarreia, neutropenia e eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé) (60,61).



Figura 1.6 – Mecanismo de ação do 5-FU. Adaptado de *First Aid for the USMLE Step 1* (2011)

5.2.1.2. Capecitabina

O 5-FU pode ser administrado na sua forma ativa por via IV ou por via oral como pro-fármaco. A capecitabina é metabolizada a nível hepático e é sequencialmente convertida em 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR), 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) e só depois no fígado e em tecidos tumorais, em 5-FU ativo. Uma vez que a timidina fosforilase (TF) – enzima que medeia a etapa final da via de ativação da capecitabina – é expressa em maior concentração nos tecidos neoplásicos, a conversão preferencial do pro-fármaco ocorrerá nestes mesmos tecidos, sendo por isso a sua especificidade clinicamente atraente (62,63).

Está indicada para o tratamento adjuvante dos doentes com cancro do cólon em estadio III e nos ensaios clínicos demonstrou ser bem tolerada, tendo atividade antineoplásica semelhante ao 5-FU IV (63,64).

Os seus principais efeitos adversos são síndrome mão-pé, diarreia e hiperbilirrubinemia. (59,65).

5.2.2. Inibidores da Topoisomerase I

5.2.2.1. Irinotecano

O irinotecano (CPT-11) é um derivado semissintético da camptotecina, um alcalóide derivado da *Camptotheca acuminata*. O seu metabolito ativo 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), atua inibindo a enzima topoisomerase I (topo I), uma enzima que catalisa a quebra e reintegração de cadeias de ADN durante a replicação do mesmo. O SN-38, que possui atividade citotóxica 100 a 1000 vezes superior ao CPT-11, vai impedir que a ligação se reestabeleça, provocando a quebra do ADN e, consequentemente, morte celular. Dado que os tumores colorretais têm níveis mais elevados de topo I do que a mucosa normal do cólon, há uma maior sensibilidade para os efeitos citotóxicos dos inibidores da topo I. Este fármaco é administrado de forma IV e os efeitos adversos mais comuns são a mielossupressão, neutropenia, diarreia, alopecia e náuseas (53,59,60).

5.2.3. Compostos de Platina

5.2.3.1. Oxaliplatina

A oxaliplatina é um derivado da platina que apresenta atividade limitada quando utilizada como agente único, porém em combinação com 5-FU tem efeito sinérgico. Ao contrário dos outros compostos derivados da platina, a oxaliplatina tem uma extensa atividade *in vivo* num amplo espectro de neoplasias, inclusive no CCR (60).

O seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado, no entanto estudos revelam que os derivados aquosos resultantes da biotransformação da oxaliplatina interagem com o ADN e formam reticulações, perturbando a síntese de ADN e exercendo o seu efeito citotóxico.

O efeito adverso mais comumente observado é a neuropatia sensorial periférica, afetando até 95% dos doentes tratados, contudo tende a atenuar 6 meses após a suspensão do tratamento (66).

A terapêutica *standard* para o CCR é desenvolvida à base do regime único de 5-FU e LV, podendo ser combinado com oxaliplatina, capecitabina ou irinotecano, em regime múltiplo. Deste modo, a [Tabela 1.2](#) apresenta as combinações farmacológicas possíveis para o tratamento com quimioterapia (13,52):

Tabela 1.2 – Possíveis regimes de quimioterapia utilizados para o tratamento do CCR.

Regime	Fármacos
5-FU/LV	5-FU + LV
FOLFOX	5-FU/LV + Oxaliplatina
FOLFIRI	5-FU/LV + Irinotecano
CAPOX	Capecitabina + Oxaliplatina
CAPIRI	Capecitabina + Irinotecano

Regime	Fármacos
FOLFOXIRI	5-FU/LV + Oxaliplatina + Irinotecano

5.3. Anticorpos Monoclonais

Apesar do uso da quimioterapia no tratamento do CCR ter sucesso em muitos doentes, esta tem algumas limitações como a falta de seletividade para o tumor, o que pode conduzir a mais efeitos indesejáveis e menor taxa de resposta, toxicidade sistêmica e resistência inata ou adquirida. Assim sendo, foram realizados investimentos para desenvolver novas abordagens que permitissem refinar aquilo que é a quimioterapia convencional para o tratamento desta doença (52).

Aliada à quimioterapia, surge a terapia biológica dirigida, a qual inibe diretamente a proliferação, diferenciação e migração celular, atuando nas células tumorais. Os anticorpos monoclonais (mAbs, *monoclonal antibody*) atuam como uma classe de agentes direcionados a recetores específicos nas células cancerígenas, sendo atualmente os principais participantes da terapia dirigida: para alvos fora da célula, como recetores celulares, os mAbs têm capacidade de reconhecimento e de ligação para regular a progressão do ciclo celular; e alguns mAbs atuam em células imunológicas, contribuindo para a manipulação do sistema imunológico contra as células tumorais, constituindo, deste modo, uma ferramenta promissora devido à sua especificidade e forte atividade anti tumoral. Atualmente, podemos dividir os mAbs disponíveis para o tratamento do CCR em anticorpos dirigidos ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ou ao recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (52,67).

O objetivo dos fármacos antiangiogénicos é atingir de forma precisa o VEGF, fazendo com que haja diminuição do crescimento tumoral. Já os fármacos anti-EGFR estão envolvidos na regulação da proliferação celular e indução da apoptose (65,68).

O primeiro agente biológico dirigido para o CCR foi o cetuximab, seguido pelo bevacizumab, ambos aprovados em 2004 pela *Food and Drug Administration* (FDA). De

seguida, novos agentes emergiram e foram aprovados, tendo sido sucessivamente introduzidos no mercado (52). Na [Figura 1.7](#) pode observar-se a aprovação destes fármacos ao longo do tempo.

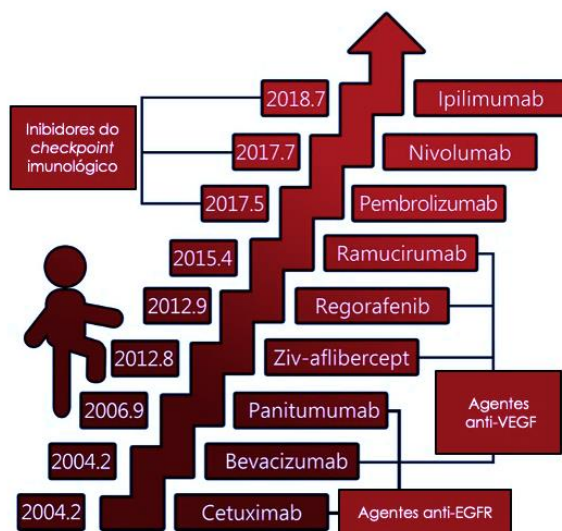


Figura 1.7 – Fármacos dirigidos aprovados ao longo do tempo pela FDA. Adaptado de (52)

5.3.1. Fármacos Anti-VEGF

5.3.1.1. Bevacizumab

O bevacizumab por ligação ao VEGF – o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese – vai impedir a ligação ao seu recetor (VEGFR) e diminuir o aporte sanguíneo para dentro das células tumorais, evitando assim a proliferação de células endoteliais e a formação de novos vasos sanguíneos. Não é eficaz isoladamente, porém a capacidade de aumentar o efeito anti tumoral é conseguida em tratamento combinado, podendo ser administrado com qualquer regime contendo fluoropirimidinas (13,67).

5.3.1.2. Ramucirumab

O ramucirumab liga-se a um recetor do VEGF (VEGFR-2) e inativa-o, pelo que direciona a sinalização na mesma via do bevacizumab, inibindo a angiogénese. Também aumenta o efeito anti tumoral de outros fármacos, estando aprovado em combinação com o

irinotecano em doentes com progressão de doença durante ou após tratamento com bevacizumab, oxaliplatina e uma fluoropirimidina (67,69).

5.3.1.3. Aflibercept

É uma proteína de fusão recombinante e atua impedindo o VEGF de ativar os recetores nas células tumorais e inibindo o crescimento de novos vasos que forneçam oxigénio e nutrientes ao tumor. Está aprovado em combinação com quimioterapia à base de irinotecano (FOLFIRI), para doentes cujos tumores progrediram e que já tenham recebido tratamento à base de oxaliplatina, com ou sem bevacizumab (67,71).

5.3.1.4. Regorafenib

O regorafenib é um medicamento oral que além de bloquear recetores do VEGF, também bloqueia proteínas como cinases (inibidor das tirocinases (TK)) envolvidas na angiogénese tumoral. Está aprovado como agente único no tratamento do CCR para doentes que foram tratados previamente com regimes contendo fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano ou fármacos anti-EGFR (67,70).

O bevacizumab, ramucimumab e aflibercept têm como alvo o VEGF e apresentam efeitos adversos semelhantes. Como há risco que estes fármacos prejudiquem a cicatrização de feridas, a cirurgia deve ser evitada algumas semanas antes e depois do tratamento. Podem causar hemorragia gastrointestinal, proteinúria e aumento da pressão arterial, necessitando os doentes de uma monitorização cuidadosa para que estes efeitos possam ser detetados precocemente.

O regorafenib tendo como alvo a via do VEGF também tem alguns dos efeitos secundários supramencionados, como hemorragia gastrointestinal e aumento da pressão arterial. No entanto, como é administrado isoladamente, apresenta outros efeitos secundários tais como fadiga, diarreia, danos a nível hepático e síndrome mão-pé (7,67,69,71–73).

5.3.2. Fármacos Anti-EGFR

5.3.2.1. Cetuximab

Vai atuar bloqueando o crescimento celular e colocando em causa a sobrevivência do tumor através da ligação ao domínio extracelular do EGFR. Está indicado no tratamento do CCRm, sem mutação RAS e com expressão EGFR, em associação com quimioterapia à base de irinotecano. Em primeira linha em combinação com quimioterapia com oxaliplatina e 5-FU (FOLFOX) e em monoterapia em doentes que não responderam ao tratamento com irinotecano e/ou oxaliplatina (67,74).

5.3.2.2. Panitumumab

Inibe o crescimento celular, induzindo a apoptose e inibindo a produção de interleucina-8 (IL-8) através do bloqueio do EGFR. Está indicado no tratamento do CCRm, RAS não mutado, em combinação com regime FOLFOX ou FOLFIRI ou isoladamente após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia (67).

O cetuximab pode causar efeitos secundários com mais frequência do que o bevacizumab, pelo que se forem graves o tratamento com cetuximab pode ter que ser interrompido. Os efeitos secundários mais comuns incluem erupção cutânea semelhante a acne, distúrbios gastrointestinais, coágulos sanguíneos nos membros inferiores e níveis baixos de magnésio. Os efeitos secundários do panitumumab são semelhantes (70,74,75).

5.3.3. Inibidores do *Checkpoint* Imunológico

5.3.3.1. Nivolumab e Ipilimumab

O nivolumab potencia a resposta antitumoral dos linfócitos T, através do bloqueio da ligação do recetor de morte celular programada 1 (PD-1) e dos seus ligandos PD-L1 e PD-L2, expressos em células apresentadoras de antígeno e que podem ser expressos por células tumorais (67).

Estes fármacos apresentam eficácia clínica em doentes com CCRm em tumores com elevada instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparação de

incompatibilidade (dMMR), uma vez que a imunoterapia funciona melhor quanto maior for a carga mutacional (53).

O nivolumab em associação com o ipilimumab (inibidor CTLA-4) relevou elevadas taxas de resposta, bom perfil de segurança e maior eficácia, quando comparada a monoterapia com nivolumab. Os efeitos secundários mais comuns são fadiga, diarreia, febre, dor musculoesquelética e abdominal. Este esquema apesar de já estar aprovado pela FDA ainda não se encontra aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) (67,76,77).

5.3.3.2. Pembrolizumab

Tal como o nivolumab, potencia a resposta antitumoral dos linfócitos T, através do bloqueio da ligação do recetor PD-1 e dos seus ligandos PD-L1 e PD-L2. Apresenta eficácia clínica em tumores com MSI-H ou dMMR, sendo indicado, em monoterapia, para o tratamento de primeira linha do CCRm com estas particularidades.

Esta classe de fármacos pode causar efeitos secundários significativos, uma vez que podem precipitar uma reação autoimune, resultando em eventos graves ou fatais, embora que ocasionalmente (<5% dos doentes tratados) (67,70,78).

Ao longo dos últimos anos tem sido um desafio escolher a melhor opção para o tratamento de primeira linha para o CCRm, já que cada vez mais há uma vasta disponibilidade de diferentes opções. Neste sentido, a comunidade científica tem trabalhado a fim de equacionar qual o melhor agente biológico a ser combinado com os agentes citotóxicos para estabelecer uma melhor resposta terapêutica, como descrito na [Tabela 1.3](#) (52,60,67).

Tabela 1.3 – Possíveis esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento do CCR. Adaptado de (67)

Fármaco	Esquema terapêutico	Observações
Aflibercept	Aflibercept + FOLFIRI (2. ^a linha)	Anti-VEGF
Bevacizumab	Bevacizumab + regime com fluoropirimidinas	Anti-VEGF
Cetuximab	Cetuximab + FOLFOX (1. ^a linha)	Tumor com RAS não mutado e com expressão do EGFR
	Cetuximab + esquemas com irinotecano (1. ^a linha)	
	Monoterapia (doentes refratários)	
Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab (2. ^a linha)	Apenas aprovado pela FDA
		MSI-H ou dMMR
Panitumumab	Panitumumab + FOLFIRI/FOLFOX (1. ^a linha)	Tumor com RAS não mutado e com expressão do EGFR
	Panitumumab + FOLFIRI (2. ^a linha em doentes que receberam fluoropirimidina)	
	Monoterapia (doentes refratários)	
Pembrolizumab	Monoterapia (1. ^a linha)	MSI-H ou dMMR
Ramucirumab	Ramucirumab + FOLFIRI	Anti-VEGF
	(2. ^a linha após quimioterapia com bevacizumab, oxaliplatina e uma fluoropirimidina)	
Regorafenib	Monoterapia (2. ^a linha)	Único inibidor das TK aprovado para o tratamento do CCR

B. Biomarcadores Farmacogenómicos

1. Farmacogenómica e Farmacogenética

A farmacogenética é usada para descrever o estudo da variabilidade na resposta ao medicamento associada à hereditariedade, tendo em conta a interação gene-fármaco. A farmacogenómica foi introduzida posteriormente, compreendendo todos os genes do genoma (variações genéticas herdadas ou adquiridas) que podem definir, de forma individual, uma determinada resposta a medicamentos (7).

O caminho da farmacogenética começou há muitos anos, quando no século VI a.C. Pitágoras identificou que alguns indivíduos ficavam doentes com a ingestão de favas e outros não. Em 1940, William Boyd concluiu que a população da Bretanha quase nunca desenvolvia anemia hemolítica depois de comer favas, ao contrário da população do Mediterrâneo, sugerindo que esse evento se devesse a alterações genéticas. Atualmente, sabe-se que a anemia hemolítica associada à ingestão de favas e de alguns fármacos é devida à deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). O termo farmacogenética foi introduzido pela primeira vez por Frederick Vogel em 1959 e desde então os avanços tecnológicos e o aumento do conhecimento molecular, conduziram à caracterização de dezenas de mutações e polimorfismos que influenciam a resposta farmacológica (79,80).

A farmacogenómica surge como uma das chaves da medicina personalizada, uma vez que a composição genómica tem grande impacto na resposta individual por afetar a expressão dos alvos dos fármacos, enzimas metabolizadoras e outras proteínas envolvidas nos mecanismos fisiopatológicos relacionados com os parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos do fármaco (81). Deste modo, a farmacogenómica irá permitir a identificação de respondentes e não respondentes à terapêutica, evitando a utilização inapropriada de fármacos e efeitos adversos através da otimização da dose. Na [Figura 1.8](#) podemos observar a evolução deste conceito (79).

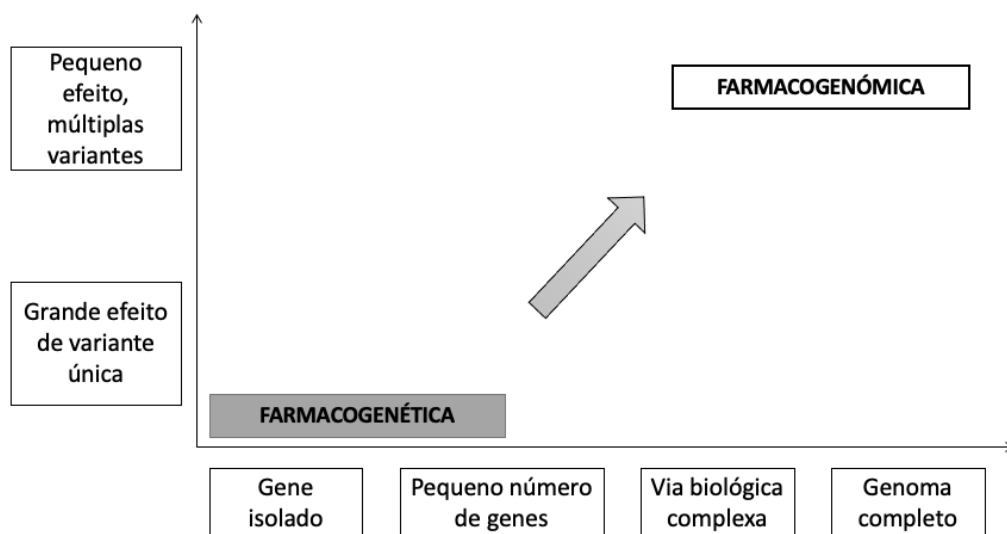


Figura 1.8 – O conceito de farmacogenómica. Adaptado de (79)

1.1. Aplicação à Oncologia

Nas últimas décadas a FDA tem incentivado ativamente a incorporação de dados genómicos no desenvolvimento de medicamentos, emitindo diversas diretrizes às indústrias em relação ao envio de informações farmacogenómicas como parte do processo de revisão e aprovação de medicamentos. Nesse sentido, foi realizado um estudo onde foram examinadas as tendências nas aprovações da FDA de novos medicamentos com informações farmacogenómicas entre o ano de 2000 e 2020, sendo a oncologia a área terapêutica com maior tendência (49,4%) e com maior proporção de fármacos com requisito de teste prévio ao tratamento (81).

Personalizar o tratamento anticancerígeno do CCR tem sido um desafio devido às características da quimioterapia, uma vez que é constituída por fármacos com uma margem terapêutica estreita, pelo que a dose de fármaco eficaz se aproxima muito da tóxica. Deste modo, a farmacogenómica aplicada ao CCR surge da necessidade de otimizar a terapêutica para um determinado indivíduo e não para uma população, tendo como principal objetivo aumentar a efetividade e segurança do tratamento farmacológico, através da antecipação de diferenças na resposta e possíveis resistências (82).

A área oncológica é caracterizada pela alta toxicidade dos antineoplásicos, bem como por resultados clínicos pouco efetivos, estando esses medicamentos associados a custos elevados. Para que sejam evitadas despesas adicionais, quer por substituição terapêutica, quer por internamentos devido a reações adversas a medicamentos (RAM), procura-se que o tratamento seja o mais seguro e efetivo possível, constituindo uma área de interesse para a comunidade científica e para os sistemas de saúde (83).

1.2. Medicina Personalizada

Em tempos, um medicamento único servia como tratamento para todos os doentes diagnosticados com a mesma condição. No caso do CCR, a decisão sobre as opções de tratamento apenas com base no estadiamento são simplistas, o que leva a muitos casos de tratamento não efetivo e indutor de toxicidade (84).

Com o desenvolvimento da genética e da genômica, o genoma do indivíduo torna-se uma ferramenta de grande utilidade na abordagem terapêutica. A medicina personalizada baseia-se nesta incorporação de características genéticas e dos fatores clínicos do doente, avaliando os riscos individuais para que possam ser definidas estratégias de prevenção e gestão da doença (79).

Embora muitos indivíduos tenham uma apresentação clínica semelhante e haja grande variedade de tratamentos disponíveis, os resultados de cada regime podem variar de doente para doente devido à vasta variabilidade interindividual e multifatorial, surgindo a necessidade de estratificar os doentes para que estes possam beneficiar de um tratamento mais seguro e efetivo. Essa estratificação pode ser alcançada através da farmacogenômica e pela identificação de biomarcadores que serão capazes de prever a resposta a um determinado medicamento (7).

A aplicação da medicina personalizada pode traduzir-se em melhorias significativas, tais como (79):

- Melhoria da decisão terapêutica;
- Terapêuticas individualizadas, apropriadas a um determinado perfil genético;

- Otimização da prevenção da doença, estilos de vida e modificação de comportamentos;
- Redução da exposição a fármacos que conduzem a uma baixa eficácia e fármacos com potencial risco de toxicidade;
- Redução de custos em saúde;
- Aumento da satisfação do doente com o processo terapêutico e por sua vez aumento da adesão terapêutica.

1.3. Biomarcadores Farmacogenómicos

A medicina personalizada é aquela para a qual existem testes diagnósticos precisos para biomarcadores farmacogenómicos, que podem ser características mensuráveis de ADN e/ou ARN em genótipos herdados ou em proteínas envolvidas na oncogénese e que possam ter um valor preditivo para determinada intervenção farmacológica (85).

Os biomarcadores farmacogenómicos capazes de prever a resposta ao medicamento têm sido considerados de grande importância e esperança para o melhoramento do diagnóstico e do tratamento clínico. Na área oncológica, pode distinguir-se entre (i) biomarcadores da linha germinativa (herdados), decorrentes de polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), inserções/deleções (INDEL) ou variações do número de cópias (CNV), responsáveis pela influência farmacocinética e farmacodinâmica sistémica da metabolização de fármacos; e (ii) biomarcadores do genoma tumoral (adquiridos), responsáveis por modular a resposta das células cancerígenas ao fármaco (80,86).

No caso dos fármacos anticancerígenos, as alterações nas células tumorais podem ter grande impacto na atividade do fármaco, sendo que os biomarcadores preditivos de efetividade por norma têm origem nessas células. Por outro lado, o risco de toxicidade está mais relacionado com polimorfismos herdados, embora também o esteja com a efetividade. Assim, a caracterização de biomarcadores farmacogenómicos na área oncológica é de extrema relevância, uma vez que é necessário compreender as características moleculares do indivíduo e do tumor, a fim de adotar a estratégia

terapêutica mais benéfica para cada doente, aumentando a individualização e precisão do tratamento (87,88).

Os biomarcadores em oncologia estão a crescer rapidamente, no entanto no diz que respeito à sua implementação na prática clínica, há ainda um reduzido número de medicamentos com teste associado. Antes da aplicação clínica de um biomarcador, vários estudos têm de ser realizados para identificar efetivamente quais as variantes genéticas envolvidas e o significado fisiopatológico nesse fenótipo. A FDA e a EMA fornecem informações sobre biomarcadores farmacogenómicos nos RCM e a *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB) apresenta esses dados, juntamente com as diretrizes do *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) (88).

Capítulo 2

Revisão Sistemática da Literatura

A. Revisão Sistemática da Literatura

A RSL caracteriza-se como um método rigoroso, reproduzível e explícito. É utilizado para reunir evidência científica, segundo determinados critérios de elegibilidade pré-definidos, a fim de responder a uma questão de pesquisa específica (89).

Uma vez que a literatura científica produzida anualmente está em constante expansão, torna-se fundamental a utilização de uma metodologia que diminua os vieses, fornecendo resultados mais fiáveis que possam ser utilizados para a toma de decisões científicas diárias. Como tal, utiliza-se a RSL para executar uma pesquisa abrangente, avaliar a qualidade dos artigos e extrair os dados que responderão à questão de investigação previamente definida (89,90).

De modo a sistematizar a informação obtida, é fundamental a elaboração de uma questão de investigação que irá servir de base para a pesquisa. O método mais comum para estruturar a questão de investigação é através do acrónimo PICO (89,91):

- **P:** População – A população a ser estudada;
- **I:** Intervenção – Que intervenção? (terapêutica, diagnóstica, preventiva, prognóstica...);
- **C:** Comparação – Com o que vai ser comparada a intervenção (grupo controlo, outra medicação...);
- **O:** Resultados (*Outcomes*) – O resultado esperado.

De forma a garantir a padronização, devem ser seguidas diretrizes que orientem o desenvolvimento e a escrita da RSL, sendo que a mais utilizada é o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis*) (89).

B. Método

Este trabalho surge na sequência de um projeto prévio (92), cujo objetivo foi identificar e caracterizar os níveis de evidência e graus de recomendação dos biomarcadores farmacogenómicos presentes nos RCM dos medicamentos com AIM em Portugal.

A presente RSL tem como principal objetivo comparar a informação sobre os biomarcadores farmacogenómicos identificados nos RCM dos fármacos utilizados para o CCR com AIM em Portugal ([Tabela 2.1](#)) relativamente à literatura disponível a nível internacional e descrever e analisar a evidência face ao perfil de segurança e efetividade desses fármacos.

Tabela 2.1 – Fármacos utilizados para o tratamento do CCR e respetivos biomarcadores nos RCM. Adaptado de (92)

Código ATC	Fármaco	Biomarcador	Recomendação teste farmacogenómico	Outcomes
L01BC02	Fluorouracil	CYP2C9	Informativo	Interação
		DPD	Recomendado	Efeitos indesejáveis Interação
L01BC06	Capecitabina	CYP2C9	Informativo	Interação
		DPD	Recomendado	Efeitos indesejáveis
L01CE02	Irinotecano	UGT1A1	Informativo	Efeitos indesejáveis Interação
		CYP3A4	Informativo	Interação
		KRAS	Informativo	–
		EGFR	Informativo	–
L01EX05	Regorafenib	CYP3A4	Informativo	Interação
		UGT1A1	Informativo	Interação
		UGT1A9	Informativo	Interação
		BCRP	Informativo	Interação
		Glicoproteína P	Informativo	Interação
L01XA03	Oxaliplatina	–	–	–
L01XC06	Cetuximab	RAS	Obrigatório	–
		EGFR	Obrigatório	–
L01XC07	Bevacizumab	EGFR	Obrigatório	Interação
		HER2	Informativo	–
L01XC08	Panitumumab	RAS	Obrigatório	–
		EGFR	Informativo	Efeitos indesejáveis
L01XC11	Ipilimumab	CTLA4	Informativo	–
		BRAF	Informativo	–
		HLA-A	Informativo	Efeitos indesejáveis
L01XC17	Nivolumab	CTLA4	Informativo	–
		BRAF	Informativo	–
		PD-L1	Informativo	–
L01XC18	Pembrolizumab	EGFR	Informativo	–
		PD-L1	Obrigatório	–
		ALK	Informativo	–

Código ATC	Fármaco	Biomarcador	Recomendação teste farmacogenómico	Outcomes
		BRAF	Informativo	–
L01XC21	Ramucirumab	EGFR	Informativo	–
L01XX44	Aflibercept	–	–	–

Ao analisar a [Tabela 2.1](#), podemos verificar que existem dois fármacos que não apresentam nenhum biomarcador descrito no RCM. A maior parte dos biomarcadores tem recomendação somente informativa, embora alguns mAbs tenham biomarcadores com recomendação para teste farmacogenómico obrigatório. Os *outcomes* que mais se verificam são as interações e os efeitos indesejáveis.

De forma a responder ao objetivo deste trabalho, segue-se a abordagem metodológica do PICO para formular a questão de investigação estruturada. De seguida, definiram-se os critérios de seleção e realizou-se a pesquisa bibliográfica, selecionando os estudos de interesse. Posteriormente, foram recolhidos e analisados os dados dos estudos incluídos.

1. Questão de Investigação

Elaborou-se uma (i) questão de investigação geral, em forma de interrogação, que serviu de linha orientadora para a (ii) questão de investigação estruturada, formulada com base no acrónimo PICO (89,91), como referido anteriormente.

- i. **Questão de Investigação Geral:** Quais os biomarcadores farmacogenómicos presentes na literatura que podem ser usados como fonte de evidência para a efetividade e segurança da terapêutica farmacológica no CCR?
- ii. **Questão de Investigação Estruturada:**
 - **P** (população): Doentes com CCR
 - **I** (intervenção): Terapêutica farmacológica
 - **O** (*outcomes*): Efetividade e segurança da terapêutica

2. Critérios de Seleção

Os critérios de seleção determinam os estudos a serem incluídos e excluídos. Os estudos a incluir na RSL foram selecionados com base nos critérios abaixo descritos.

2.1. Critérios de Inclusão

- i. **Fenómeno de interesse:** utilização de biomarcadores farmacogenómicos na seleção da terapêutica farmacológica no CCR;
- ii. **Tipo de estudos:** estudos primários e secundários;
- iii. **Tipo de participantes:** doentes com CCR;
- iv. **Tipo de intervenção:** doentes a realizar terapêutica farmacológica para o CCR.

2.2. Critérios de Exclusão

- i. **Língua:** estudos numa língua que não a portuguesa, inglesa ou espanhola;
- ii. **Resultados de não interesse:** ausência de informação farmacogenómica concreta associada aos fármacos identificados na [Tabela 2.1](#).

3. Pesquisa

Para efetuar esta RSL recorreu-se à base de dados bibliográficos *PubMed*, onde foram aplicadas as expressões de pesquisa definidas.

3.1. Palavras-Chave

De modo a elaborar as várias expressões de pesquisa foi efetuada a seleção de termos e conceitos. Todas as expressões tiveram como base o termo “*pharmacog**”, utilizando a truncatura para que fosse incluído o maior número de resultados possíveis, tanto com informação farmacogenética como farmacogenómica. De seguida, utilizou-se o operador booleano “AND” e os vários termos MeSH (*Medical Subject Headings*) correspondentes à neoplasia, separados pelo operador “OR”. Adicionou-se o fármaco de interesse, recorrendo novamente ao operador booleano “AND” e de seguida, recorrendo ao mesmo operador, adicionaram-se os biomarcadores associados a esse fármaco.

Todas as expressões foram elaboradas na língua inglesa.

Abaixo apresenta-se a expressão de pesquisa base que deu origem às expressões de pesquisa específicas para cada fármaco. As variações encontram-se a negrito:

- *((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (**drug**) AND ((“**biomarker 1**”) OR (“**biomarker 2**”) OR (“...”)))*

3.2. Fontes de Informação

Todas as expressões de pesquisa foram aplicadas na base de dados *PubMed*.

3.3. Expressão de Pesquisa

De modo a responder à questão de investigação elaboraram-se treze expressões de pesquisa, cada uma referente a um fármaco. Todas elas foram aplicadas na *PubMed* no dia 3 de novembro de 2021. As expressões de pesquisa são apresentadas na [Tabela 2.2](#) e estão organizadas por ordem de código ATC.

Tabela 2.2 – Fármacos associados à respetiva expressão de pesquisa.

Fármaco	Expressão de Pesquisa	Número de Registos
Fluorouracil L01BC02	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (fluorouracil) AND ((“DPD”) OR (“CYP2C9”)))	41
Capecitabina L01BC06	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (capecitabine) AND ((“DPD”) OR (“CYP2C9”)))	15
Irinotecano L01CE02	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (irinotecan) AND ((“UGT1A1”) OR (“CYP3A4”) OR (“KRAS”) OR (“EGFR”)))	125
Regorafenib L01EX05	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (regorafenib) AND ((“UGT1A1”) OR (“CYP3A4”) OR (“UGT1A9”) OR (“BCRP”) OR (“P-glycoprotein”)))	2
Oxaliplatina L01XA03	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (oxaliplatin))	153
Cetuximab L01XC06	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (cetuximab) AND ((“RAS”) OR (“EGFR”)))	58
Bevacizumab L01XC07	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (bevacizumab) AND ((“EGFR”) OR (“HER2”)))	11
Panitumumab L01XC08	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (panitumumab) AND ((“RAS”) OR (“EGFR”)))	29
Ipilimumab L01XC11	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (ipilimumab) AND ((“BRAF”) OR (“HLA”) OR (“CTLA4”)))	0
Nivolumab L01XC17	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (nivolumab) AND ((“BRAF”) OR (“PD-L1”) OR (“CTLA4”)))	0
Pembrolizumab L01XC18	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (pembrolizumab) AND ((“BRAF”) OR (“PD-L1”) OR (“ALK”) OR (“EGFR”)))	0
Ramucirumab L01XC21	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (ramucirumab) AND (“EGFR”))	3
Aflibercept L01XX44	((pharmacog*) AND ((colorectal) OR (“colorectal cancer”) OR (“colorectal neoplasm*”) OR (“colorectal tumor”) OR (“colorectal carcinoma”)) AND (aflibercept))	8
Total de registos obtidos		445

4. Seleção dos Estudos

Os registos obtidos através das expressões de pesquisa aplicadas na base de dados *PubMed* foram extraídos recorrendo a um *software* de gestão de referências bibliográficas, o *Mendeley Desktop*. De seguida foi construída uma base de dados no *Microsoft Office Excel* a fim de facilitar a seleção dos estudos, remoção de duplicados e a extração dos dados. A seleção foi efetuada através das seguintes etapas sequenciais:

- i. **Aplicação das expressões de pesquisa**, onde de seguida foram extraídos todos os artigos resultantes das treze expressões de pesquisa;
- ii. **Identificação e exclusão de duplicados**, recorrendo ao *Microsoft Office Excel*, foram identificados e excluídos todos os registos duplicados;
- iii. **Triagem dos registos por título e abstract**, onde foi efetuada uma seleção através da leitura dos títulos, bem como a leitura do *abstract* quando o título não fornecia informação suficiente para aplicar os critérios de seleção;
- iv. **Triagem dos registos por leitura do texto integral**, através da leitura dos artigos na íntegra e exclusão daqueles que não cumpriam os critérios de inclusão definidos. Desta etapa resultaram os estudos a incluir nesta RSL.

5. Processo de Recolha de Dados

A recolha de dados dos estudos incluídos na RSL teve em conta os seguintes itens:

- i. PMID (*PubMed Unique Identifier*);
- ii. Referência bibliográfica completa;
- iii. Idioma da publicação;
- iv. País onde foi desenvolvido o estudo;
- v. Ano de realização do estudo;
- vi. Presença de informação farmacogenómica;
- vii. Presença de informação quanto aos fármacos utilizados descritos na [Tabela 2.1](#);
- viii. Resultados e conclusões face à informação farmacogenómica e/ou fármacos da [Tabela 2.1](#);
- ix. Critérios de exclusão.

6. Análise dos Níveis de Evidência e Graus de Recomendação dos Estudos

Cada vez mais há um crescente desenvolvimento face à pesquisa nas diversas áreas da saúde. Há um interesse geral em encontrar terapêuticas mais efetivas e mais seguras, bem como reduzir os custos associados a estas. Com o aumento da informação disponível, surge a necessidade de avaliar a qualidade dos estudos que são publicados de modo a garantir segurança e qualidade na prática clínica diária.

Neste sentido, foi fundamental criar sistemas que permitissem avaliar a qualidade da informação disponível, de modo a fornecer aos profissionais de saúde evidência científica robusta (93).

De forma a avaliar os níveis de evidência e os graus de recomendação dos estudos incluídos nesta RSL, selecionou-se o sistema de classificação criado pelo *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (OCEBM), da Universidade de Oxford (94), de acordo com a [Figura 2.1](#).

As recomendações estão associadas a níveis de evidência, que por sua vez definem a qualidade e confiança de determinada informação científica. O grau de recomendação A representa estudos de nível 1, nomeadamente ensaios clínicos aleatórios (RCT, *Randomized Controlled Trials*), tendo por isso maior nível de evidência. Já o grau de recomendação B representa estudos de nível 2 ou 3 consistentes ou extrapolações de estudos de nível 1. No grau de recomendação C estão incluídos estudos de nível 4 ou extrapolações dos estudos de nível 2 ou 3. Por fim, o grau de recomendação D é o que apresenta menor nível de evidência (evidência de nível 5), ou estudos que sejam inconclusivos ou inconsistentes (95).

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (outcomes research)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controlle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controlle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controlle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Figura 2.1 – Graus de Recomendação e Níveis de Evidência Científica de acordo com a OCEBM. Adaptado de (94)

No final da apresentação dos resultados referentes à RSL, será apresentada uma tabela com os níveis de evidência e respectivos graus de recomendação associados a cada estudo incluído, de forma a classificar a sua relevância.

C. Apresentação de Resultados

Como resultado do processo de seleção dos estudos, obteve-se o fluxograma construído de acordo com o PRISMA. Na [Figura 2.2](#) encontram-se identificados os passos sequenciais que conduziram aos estudos incluídos na RSL.

Como tal, podem ser descritas as seguintes etapas:

- i. **Aplicação das expressões de pesquisa:** ao aplicar as expressões de pesquisa referentes a cada fármaco na base de dados *PubMed* foram extraídos 445 estudos;
- ii. **Identificação e exclusão de duplicados:** foram removidos 130 estudos duplicados, por aparecer em mais do que uma expressão, pois continham informação de mais do que um fármaco. O final desta etapa resultou em 315 registos;
- iii. **Triagem dos registos por título e *abstract*:** após a triagem por título e *abstract* foram eliminados 151 estudos, pelo que restaram 164 registos;
- iv. **Triagem dos registos por leitura do texto integral:** os 164 artigos resultantes da etapa anterior foram lidos de forma integral e detalhada, sendo que 87 deles foram eliminados, por não cumprirem os critérios de inclusão e/ou por não conterem informação relevante. Desta última etapa resultaram 77 estudos a incluir na RSL.

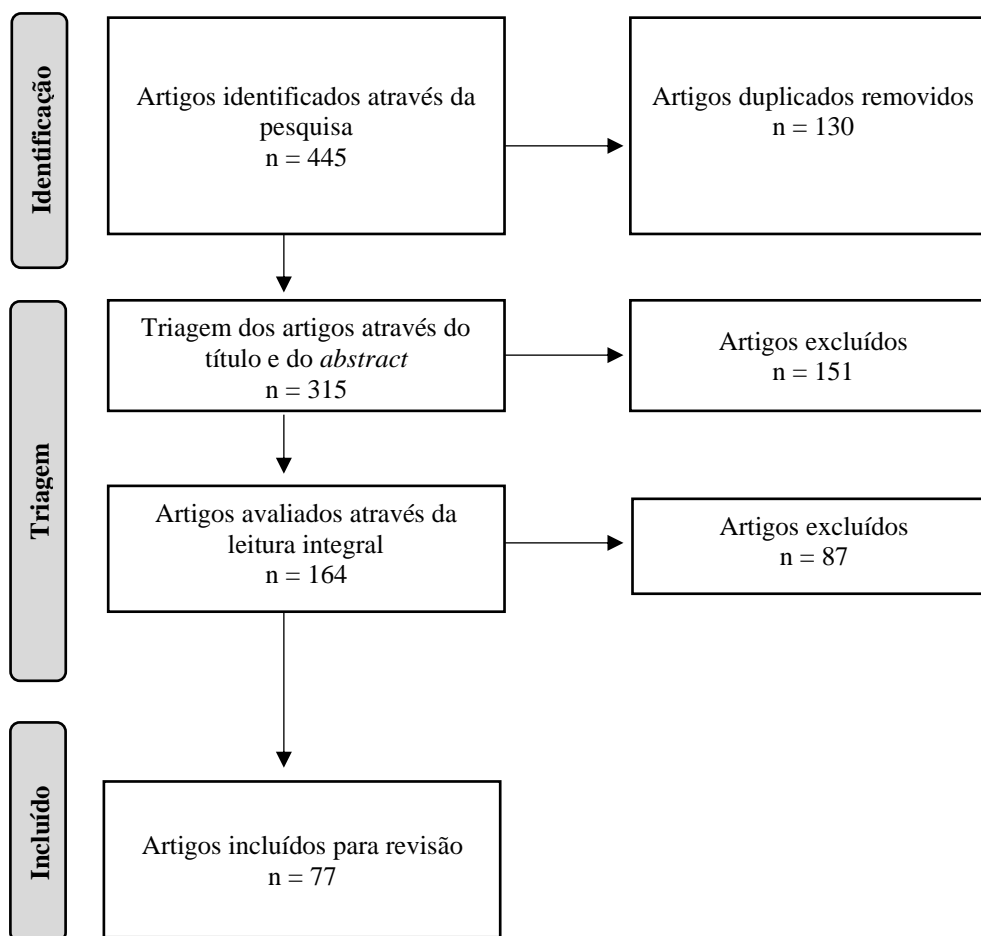


Figura 2.2 – Fluxograma PRISMA da RSL

No total foram incluídos 77 artigos para análise nesta RSL. A informação extraída encontra-se sintetizada da [Tabela 2.4](#) à [Tabela 2.9](#).

Na [Tabela 2.3](#) podemos encontrar a frequência absoluta de artigos identificados para cada fármaco. É de frisar que alguns dos artigos selecionados contêm informação de mais do que um fármaco.

Tabela 2.3 – Frequência absoluta de artigos identificados para cada fármaco

Fármaco	Frequência absoluta de artigos
Fluorouracil L01BC02	18
Capecitabina L01BC06	10
Irinotecano L01CE02	36
Regorafenib L01EX05	3
Oxaliplatina L01XA03	15
Cetuximab L01XC06	13
Bevacizumab L01XC07	7
Panitumumab L01XC08	10
Ipilimumab L01XC11	0
Nivolumab L01XC17	0
Pembrolizumab L01XC18	0
Ramucirumab L01XC21	1
Aflibercept L01XX44	3

Ao analisar a tabela acima, podemos verificar que o fármaco que teve maior expressão foi o irinotecano, com 36 artigos, seguido do fluorouracil, com 18 artigos.

Os três fármacos Inibidores do *Checkpoint* Imunológico (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab) não apresentaram qualquer resultado aquando da pesquisa.

Na [Tabela 2.4](#) podemos encontrar a identificação dos estudos, através do seu título, autores, ano, país de publicação e referência gerada pelo gestor de referências *Mendeley*.

Tabela 2.4 – Identificação dos estudos

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
1	31124962	<i>A case report of a severe fluoropyrimidine-related toxicity due to an uncommon DPYD variant</i>	De Falco V, Natalicchio MI, Napolitano S, Coppola N, Conzo G, Martinelli E, Zanaletti N, Vitale P, Giunta EF, Vietri MT, Vitiello PP, Ciardiello D, Marinaccio A, De Vita F, Ciardiello F, Troiani T.	2019	Itália	(96)
2	30087856	<i>A Novel DPYD Variant Associated With Severe Toxicity of Fluoropyrimidines: Role of Pre-emptive DPYD Genotype Screening</i>	Tong CC, Lam CW, Lam KO, Lee VHF, Luk MY.	2018	China	(97)
3	25778466	<i>A novel UGT1 marker associated with better tolerance against irinotecan-induced severe neutropenia in metastatic colorectal cancer patients</i>	Chen S, Laverdiere I, Tourancheau A, Jonker D, Couture F, Cecchin E, Villeneuve L, Harvey M, Court MH, Innocenti F, Toffoli G, Lévesque E, Guillemette C.	2015	Itália	(98)
4	22868256	<i>A prospective validation pharmacogenomic study in the adjuvant setting of colorectal cancer patients treated with the 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX4) regimen</i>	Cecchin E, D'Andrea M, Lonardi S, Zanusso C, Pella N, Errante D, De Mattia E, Polese J, Innocenti F, Toffoli G.	2013	Itália	(99)
5	26352872	<i>ABCC5 and ABCG1 polymorphisms predict irinotecan-induced severe toxicity in metastatic colorectal cancer patients</i>	Chen S, Villeneuve L, Jonker D, Couture F, Laverdière I, Cecchin E, Innocenti F, Toffoli G, Lévesque E, Guillemette C.	2015	Itália e Canadá	(100)
6	26261061	<i>AGXT and ERCC2 polymorphisms are associated with clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-FU/oxaliplatin</i>	Kjersem JB, Thomsen M, Guren T, Hamfjord J, Carlsson G, Gustavsson B, Ikdahl T, Indrebø G, Pfeiffer P, Lingjærde O, Tveit KM, Wettergren Y, Kure EH.	2016	Noruega e Suécia	(101)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
7	23746184	<i>Association of ABCB1 genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis</i>	Wu H, Kang H, Liu Y, Xiao Q, Zhang Y, Sun M, Liu D, Wang Z, Zhao H, Yao W, Jia T, Wang E, Zheng Z, Wei M.	2013	China	(102)
8	23529007	<i>Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians</i>	Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W.	2014	China e Canadá	(103)
9	32936306	<i>Association of UGT1A1*6 polymorphism with irinotecan-based chemotherapy reaction in colorectal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis</i>	Zhu X, Ma R, Ma X, Yang G.	2020	China	(104)
10	24956256	<i>Beyond KRAS status and response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer</i>	Perkins G, Pilati C, Blons H, Laurent-Puig P.	2014	França	(105)
11	30875351	<i>Capecitabine-induced cerebellar toxicity and TYMS pharmacogenetics</i>	Saif MW.	2019	Estados Unidos da América	(106)
12	29909091	<i>Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan toxicity: Results of the PETACC-3 trial</i>	Tejpar S, Yan P, Piessevaux H, Dietrich D, Brauchli P, Klingbiel D, Fiocca R, Delorenzi M, Bosman F, Roth AD.	2018	Áustria, Bélgica, Egípto, França, Alemanha, Itália, Portugal, Espanha, Suíça e Reino Unido	(107)
13	16257834	<i>Clinical pharmacogenetics of irinotecan (CPT-11)</i>	Ando Y, Hasegawa Y.	2005	Japão	(108)
14	30213564	<i>Clinical utility of ABCB1 genotyping for preventing toxicity in treatment with irinotecan</i>	Salvador-Martín S, García-González X, García MI, Blanco C, García-Alfonso P, Robles L, Grávalos C, Pachón V, Longo F, Martínez V, Sanjurjo-Sáez M, López-Fernández LA.	2018	Espanha	(109)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
15	19349540	<i>Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics</i>	Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, Dolan ME, Ramírez J, Relling M, Chen P, Das S, Rosner GL, Ratain MJ.	2009	Estados Unidos da América	(110)
16	26830078	<i>Correlation of UGT1A1(*)28 and (*)6 polymorphisms with irinotecan-induced neutropenia in Thai colorectal cancer patients</i>	Atasilp C, Chansriwong P, Sirachainan E, Reungwetwattana T, Chamnanphon M, Puangpetch A, Wongwaisayawan S, Sukasem C.	2016	Tailândia	(111)
17	27503580	<i>CXCR4 polymorphism predicts progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab-based chemotherapy</i>	Matsusaka S, Cao S, Hanna DL, Sunakawa Y, Ueno M, Mizunuma N, Zhang W, Yang D, Ning Y, Stintzing S, Sebio A, Stremitzer S, Yamauchi S, Parekh A, Okazaki S, Berger MD, El-Khoueiry R, Mendez A, Ichikawa W, Loupakis F, Lenz HJ.	2017	Japão	(112)
18	18085999	<i>Determination of ERCC2 Lys751Gln and GSTP1 Ile105Val gene polymorphisms in colorectal cancer patients: relationships with treatment outcome</i>	Le Morvan V, Smith D, Laurand A, Brouste V, Bellott R, Soubeyran I, Mathoulin-Pelissier S, Robert J.	2007	França	(113)
19	15093568	<i>Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil</i>	van Kuilenburg AB.	2004	Holanda	(114)
20	15377401	<i>Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration</i>	Ezzeldin H, Diasio R.	2004	Estados Unidos da América	(115)
21	26330892	<i>Discovery of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene associated with toxicity of fluoropyrimidines and viewpoint on preemptive pharmacogenetic screening in patients</i>	Del Re M, Michelucci A, Di Leo A, Cantore M, Bordonaro R, Simi P, Danesi R.	2015	Itália	(116)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
22	34007623	<i>Dosage Adjustment of Irinotecan in Patients with UGT1A1 Polymorphisms: A Review of Current Literature</i>	Argevani L, Hughes C, Schuh MJ.	2020	Estados Unidos da América	(117)
23	25782327	<i>DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan</i>	Falvella FS, Cheli S, Martinetti A, Mazzali C, Iacovelli R, Maggi C, Gariboldi M, Pierotti MA, Di Bartolomeo M, Sottotetti E, Mennitto R, Bossi I, de Braud F, Clementi E, Pietrantonio F.	2015	Itália	(118)
24	29487697	<i>DPYD and UGT1A1 genotyping to predict adverse events during first-line FOLFIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer</i>	Cremolini C, Del Re M, Antoniotti C, Lonardi S, Bergamo F, Loupakis F, Borelli B, Marmorino F, Citi V, Cortesi E, Moretto R, Ronzoni M, Tomasello G, Zaniboni A, Racca P, Buonadonna A, Allegrini G, Ricci V, Di Donato S, Zagonel V, Boni L, Falcone A, Danesi R.	2017	Itália	(119)
25	29045513	<i>DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update</i>	Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM.	2017	Holanda	(120)
26	32778670	<i>Effect of drug metabolizing enzymes and transporters in Thai colorectal cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy</i>	Atasilp C, Chansriwong P, Sirachainan E, Reungwetwattana T, Sirilertrakul S, Chamnanphon M, Puangpetch A, Sukasem C.	2020	Tailândia	(121)
27	32963618	<i>ERCC overexpression associated with a poor response of cT4b colorectal cancer with FOLFOX-based neoadjuvant concurrent chemoradiation</i>	Huang MY, Lee HH, Huang CW, Huang CM, Ma CJ, Yin TC, Tsai HL, Chai CY, Chen YT, Wang JY.	2020	China	(122)
28	24833529	<i>ERCC1 and XPD/ERCC2 polymorphisms' predictive value of oxaliplatin-based chemotherapies in advanced colorectal cancer has an ethnic discrepancy: a meta-analysis</i>	Lu X, Xiao S, Jin C, van der Straaten T, Li X.	2012	China	(123)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
29	26220150	<i>Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer</i>	Hecht JR, Douillard JY, Schwartzberg L, Grothey A, Kopetz S, Rong A, Oliner KS, Sidhu R.	2015	Estados Unidos da América	(124)
30	25115304	<i>Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials</i>	Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS.	2015	Austrália	(125)
31	25132748	<i>FOLFOX/FOLFIRI pharmacogenetics: the call for a personalized approach in colorectal cancer therapy</i>	Mohelnikova-Duchonova B, Melichar B, Soucek P.	2014	República Checa	(126)
32	27175691	<i>Functional Analysis of SNPs in the ERCC5 Promoter in Advanced Colorectal Cancer Patients Treated With Oxaliplatin-Based Chemotherapy</i>	Chen J, Luo X, Xie G, Chen K, Jiang H, Pan F, Li J, Ruan Z, Pang X, Liang H.	2014	China	(127)
33	23547850	<i>Genetic polymorphisms associated with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in Japanese patients with colorectal cancer</i>	Oguri T, Mitsuma A, Inada-Inoue M, Morita S, Shibata T, Shimokata T, Sugishita M, Nakayama G, Uehara K, Hasegawa Y, Ando Y.	2013	Japão	(128)
34	24842074	<i>Genetic variants in the glutathione S-transferase genes and survival in colorectal cancer patients after chemotherapy and differences according to treatment with oxaliplatin</i>	Kap EJ, Richter S, Rudolph A, Jansen L, Ulrich A, Hoffmeister M, Ulrich CM, Brenner H, Chang-Claude J.	2014	Estados Unidos da América	(129)
35	25677447	<i>Germline TYMS genotype is highly predictive in patients with metastatic gastrointestinal malignancies receiving capecitabine-based chemotherapy</i>	Joerger M, Huitema AD, Boot H, Cats A, Doodeman VD, Smits PH, Vainchtein L, Rosing H, Meijerman I, Zueger M, Meulendijks D, Cerny TD, Beijnen JH, Schellens JH.	2015	Holanda	(130)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
36	17046731	<i>Identification of a novel mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a patient with a lethal outcome following 5-fluorouracil administration and the determination of its frequency in a population of 500 patients with colorectal carcinoma</i>	Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Lainé-Cessac P, Gamelin E.	2007	França	(131)
37	29520731	<i>Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics</i>	de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S.	2018	Holanda	(132)
38	30514181	<i>Irinotecan toxicity during treatment of metastatic colorectal cancer: focus on pharmacogenomics and personalized medicine</i>	Paulík A, Nekvindová J, Filip S.	2020	República Checa	(133)
39	19352138	<i>KRAS mutational status as a predictor of epidermal growth factor receptor inhibitor efficacy in colorectal cancer</i>	Baynes RD, Gansert J.	2009	Estados Unidos da América	(134)
40	16187112	<i>Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: genomic predictors of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy?</i>	Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Rio ED, Baiget M.	2006	Espanha	(135)
41	23407049	<i>MTHFR polymorphisms and capecitabine-induced toxicity in patients with metastatic colorectal cancer</i>	van Huis-Tanja LH, Gelderblom H, Punt CJ, Guchelaar HJ.	2013	Holanda	(136)
42	25331073	<i>MTHFR-1298 A>C (rs1801131) is a predictor of survival in two cohorts of stage II/III colorectal cancer patients treated with adjuvant fluoropyrimidine chemotherapy with or without oxaliplatin</i>	Cecchin E, Perrone G, Nobili S, Polesel J, De Mattia E, Zanusso C, Petreni P, Lonardi S, Pella N, D'Andrea M, Errante D, Rizzolio F, Mazzei T, Landini I, Mini E, Toffoli G.	2015	Itália	(137)
43	21057378	<i>Multiple genetic polymorphisms in the prediction of clinical outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy</i>	Huang MY, Huang ML, Chen MJ, Lu CY, Chen CF, Tsai PC, Chuang SC, Hou MF, Lin SR, Wang JY.	2011	China	(138)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
44	33259157	<i>Panitumumab Therapy and RAS and BRAF Genotype</i>	Dean L, Kane M.	2012	Estados Unidos da América	(139)
45	30114658	<i>Pharmacogenetic analyses of 2183 patients with advanced colorectal cancer; potential role for common dihydropyrimidine dehydrogenase variants in toxicity to chemotherapy</i>	Madi A, Fisher D, Maughan TS, Colley JP, Meade AM, Maynard J, Humphreys V, Wasan H, Adams RA, Idziaszczyk S, Harris R, Kaplan RS, Cheadle JP.	2018	Reino Unido	(140)
46	27636246	<i>Pharmacogenetic and ethnicity influence on oxaliplatin therapy for colorectal cancer: a meta-analysis</i>	Shahnam A, Ridha Z, Wiese MD, Kichenadasse G, Sorich MJ.	2016	Austrália	(141)
47	18797464	<i>Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy</i>	Paré L, Marcuello E, Altés A, del Río E, Sedano L, Salazar J, Cortés A, Barnadas A, Baiget M.	2008	Espanha	(142)
48	22231565	<i>Pharmacogenetic profiling of CD133 is associated with response rate (RR) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with bevacizumab-based chemotherapy</i>	Pohl A, El-Khoueiry A, Yang D, Zhang W, Lurje G, Ning Y, Winder T, Hu-Lieskoven S, Iqbal S, Danenberg KD, Kahn M, Teo JL, Shriki J, Stebbing J, Lenz HJ.	2013	Estados Unidos da América	(143)
49	18503403	<i>Pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphisms: are we there yet?</i>	Perera MA, Innocenti F, Ratain MJ.	2008	Estados Unidos da América	(144)
50	17090741	<i>Pharmacogenetics and irinotecan therapy</i>	Hahn KK, Wolff JJ, Kolesar JM.	2006	Estados Unidos da América	(145)
51	19414151	<i>Pharmacogenetics in chemotherapy of colorectal cancer</i>	Henriette Tanja L, Guchelaar HJ, Gelderblom H.	2009	Holanda	(146)
52	15469406	<i>Pharmacogenetics of irinotecan toxicity</i>	Marsh S, McLeod HL.	2004	Estados Unidos da América	(147)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
53	16877259	<i>Pharmacogenetics of uridine diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) 1A family members and its role in patient response to irinotecan</i>	Nagar S, Blanchard RL.	2006	Estados Unidos da América	(148)
54	20100964	<i>Pharmacogenomic and pharmacoproteomic studies of cetuximab in metastatic colorectal cancer: biomarker analysis of a phase I dose-escalation study</i>	Tabernero J, Cervantes A, Rivera F, Martinelli E, Rojo F, von Heydebreck A, Macarulla T, Rodriguez-Braun E, Eugenia Vega-Villegas M, Senger S, Ramos FJ, Roselló S, Celik I, Stroh C, Baselga J, Ciardiello F.	2010	Espanha	(149)
55	33235483	<i>Pharmacogenomic Assessment of Patients with Colorectal Cancer and Potential Treatments</i>	Bruera G, Ricevuto E; Oncology Network ASL1 Abruzzo.	2020	Itália	(150)
56	25410895	<i>Pharmacogenomics of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma</i>	Silvestris N, Vincenzi B, Brunetti AE, Loupakis F, Dell'Aquila E, Russo A, Scartozzi M, Giampieri R, Cascinu S, Lorusso V, Tonini G, Falcone A, Santini D.	2014	Itália	(151)
57	28708103	<i>Pharmacogenomics of Targeted Agents for Personalization of Colorectal Cancer Treatment</i>	Bignucolo A, De Mattia E, Cecchin E, Roncato R, Toffoli G.	2017	Itália	(152)
58	18797458	<i>Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients</i>	Rouits E, Charasson V, Pétain A, Boisdron-Celle M, Delord JP, Fonck M, Laurand A, Poirier AL, Morel A, Chatelut E, Robert J, Gamelin E.	2008	França	(153)
59	21787264	<i>Pharmacokinetic and pharmacogenetic predictive markers of irinotecan activity and toxicity</i>	Di Paolo A, Bocci G, Polillo M, Del Re M, Di Desidero T, Lastella M, Danesi R.	2011	Itália	(154)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
60	31633039	<i>Precision treatment in colorectal cancer: Now and the future</i>	Yau TO.	2019	Reino Unido	(84)
61	20177420	<i>Prediction of irinotecan and 5-fluorouracil toxicity and response in patients with advanced colorectal cancer</i>	Glimelius B, Garmo H, Berglund A, Fredriksson LA, Berglund M, Kohnke H, Byström P, Sørbye H, Wadelius M.	2011	Suécia	(155)
62	33832365	<i>Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in colorectal cancer: A 2021 update on current development, evidence, and recommendation</i>	Chung C.	2021	Estados Unidos da América	(156)
63	19364970	<i>Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan</i>	Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, Corona G, De Mattia E, Biason P, Buonadonna A, Toffoli G.	2009	Itália	(157)
64	29024937	<i>Protein biomarkers predictive for response to anti-EGFR treatment in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma</i>	Lièvre A, Ouine B, Canet J, Cartier A, Amar Y, Cacheux W, Mariani O, Guimbaud R, Selves J, Lecomte T, Guyetant S, Bieche I, Berger F, de Koning L.	2017	França	(158)
65	23429431	<i>Recommendations from the EGAPP Working Group: can testing of tumor tissue for mutations in EGFR pathway downstream effector genes in patients with metastatic colorectal cancer improve health outcomes by guiding decisions regarding anti-EGFR therapy?</i>	Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group.	2013	Estados Unidos da América	(159)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
66	23386248	<i>Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens</i>	Lévesque E, Bélanger AS, Harvey M, Couture F, Jonker D, Innocenti F, Cecchin E, Toffoli G, Guillemette C.	2013	Canadá	(160)
67	17627617	<i>Role of UGT1A1*6, UGT1A1*28 and ABCG2 c.421C>A polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients</i>	Jada SR, Lim R, Wong CI, Shu X, Lee SC, Zhou Q, Goh BC, Chowbay B.	2007	Singapura	(161)
68	21779535	<i>Systematic review of pharmacogenetic testing for predicting clinical benefit to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer</i>	Lin JS, Webber EM, Senger CA, Holmes RS, Whitlock EP.	2011	Estados Unidos da América	(162)
69	24793846	<i>The role of antiangiogenic agents in the treatment of patients with advanced colorectal cancer according to K-RAS status</i>	García-Alfonso P, Grande E, Polo E, Afonso R, Reina JJ, Jorge M, Campos JM, Martínez V, Angeles C, Montagut C.	2014	Espanha	(163)
70	19822515	<i>Toxicity and efficacy of 5-fluorouracil and capecitabine in a patient with TYMS gene polymorphism: A challenge or a dilemma?</i>	Shahrokni A, Rajebi MR, Saif MW.	2009	Estados Unidos da América	(164)
71	15280927	<i>UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer</i>	Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M.	2004	Espanha	(165)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
72	25817555	<i>UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice</i>	Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, Narjoz C, Poncet D, Gagnieu MC, Ged C, Broly F, Le Morvan V, Bouquié R, Gaub MP, Philibert L, Ghiringhelli F, Le Guellec C; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Uncancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx).	2015	França	(166)
73	17510208	<i>UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan</i>	Côté JF, Kirzin S, Kramar A, Mosnier JF, Diebold MD, Soubeyran I, Thirouard AS, Selves J, Laurent-Puig P, Ychou M.	2007	França	(167)
74	19450125	<i>UGT1A1*28 genotype predicts gastrointestinal toxicity in patients treated with intermediate-dose irinotecan</i>	Ferraldeschi R, Minchell LJ, Roberts SA, Tobi S, Hadfield KD, Blackhall FH, Mullamitha S, Wilson G, Valle J, Saunders M, Newman WG.	2009	Reino Unido	(168)
75	25141892	<i>UGT1A1*28 polymorphisms: a potential pharmacological biomarker of irinotecan-based chemotherapies in colorectal cancer</i>	Liu X, Xu W.	2014	China	(169)
76	17008691	<i>Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy</i>	O'Dwyer PJ, Catalano RB.	2006	Estados Unidos da América	(170)
77	20406168	<i>Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review</i>	Fujita K, Sparreboom A.	2010	Estados Unidos da América	(171)

Através da [Tabela 2.4](#) verifica-se que o país com mais estudos publicados foram os Estados Unidos da América (n=18), seguido de Itália (n=12) e China (n=8). Além disso, 2014 e 2015 foram os anos em que a maioria dos estudos desta RSL foram publicados, com 7 artigos em 2014 e 9 artigos em 2015.

Na [Tabela 2.5](#) estão apresentadas as características de cada publicação, como o tipo de estudo, o número de amostras e a caracterização das mesmas relativamente à idade, sexo e grupo populacional.

Tabela 2.5 – Caracterização dos estudos

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de Estudo/Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
1	31124962	Estudo de caso	1 doente com adenocarcinoma no cólon	Masculino	46	Caucasiano
2	30087856	Estudo de caso	1 doente com carcinoma no cólon sigmoide	Feminino	49	N/A ¹
3	25778466	Estudo de coorte prospetiva	417 doentes com CCRm	Ambos	Média 61.5 nos doentes canadenses; Média 60.6 nos doentes italianos	Leste do Canadá e Nordeste de Itália
4	22868256	Estudo multicêntrico prospetivo	144 doentes com CCR	Ambos (♀= 43%)	> 18	Caucasiano
5	26352872	Estudo de coorte prospetiva	417 doentes com CCRm	Ambos	Média 61.5 nos doentes canadenses; Média 60.6 nos doentes italianos	Leste do Canadá e Nordeste de Itália
6	26261061	Estudo clínico randomizado de fase III	519 doentes com CCRm	Ambos (♀= 40%)	24–75	N/A

¹ Not Available/Not Applicable

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de Estudo/Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
7	23746184	Estudo de caso-controlo	1208 doentes com CCR	Ambos	Média 60.2	Chinês
8	23529007	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	N/A	N/A	N/A	N/A
9	32936306	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	N/A	N/A	N/A	N/A
10	24956256	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
11	30875351	Estudo de caso	1 doente com CCRm	Masculino	31	Asiático
12	29909091	Estudo clínico de fase III	3.241 doentes com cancro no cólon estadio II e II	Ambos	18-76	Caucasiano
13	16257834	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
14	30213564	Estudo de caso-controlo	158 doentes com CCRm	Ambos (♀= 41.8%)	31-86	N/A
15	19349540	Estudo de caso-controlo	85 doentes com CCR	Ambos	N/A	Caucasiano e Afro-americano

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de Estudo/Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
16	26830078	Estudo de coorte retrospectiva	44 doentes com CCRm	Ambos (♀= 40.9%)	43-82	N/A
17	27503580	Estudo de coorte retrospectiva	874 doentes com CCRm	Ambos	35-81	N/A
18	18085999	Estudo de coorte retrospectiva	107 doentes com CCRm	Ambos	41-86	N/A
19	15093568	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
20	15377401	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
21	26330892	Estudo de casos (múltiplo)	3 doentes com CCRm	Feminino	57-68	N/A
22	34007623	Revisão descritiva da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
23	25782327	Estudo de coorte prospetiva	64 doentes com CCR	Ambos (♀= 39%)	34-73	N/A
24	29487697	Estudo clínico randomizado, multicêntrico de fase III	508 doentes com CCRm	Ambos	N/A	N/A

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de Estudo/Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
25	29045513	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
26	32778670	Estudo de coorte ambidirecional	132 doentes com CCRm	Ambos	> 18	Caucasiano e Asiático
27	32963618	Estudo clínico	20 doentes com CCRm	Ambos (♀= 30%)	34-75	Asiático
28	24833529	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	N/A	N/A	N/A	N/A
29	26220150	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
30	25115304	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	N/A	N/A	N/A	N/A
31	25132748	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
32	27175691	Estudo de coorte retrospectiva	170 doentes com CCR	Ambos (♀= 39.4%)	29-87	Chinês
33	23547850	Estudo de coorte retrospectiva	70 doentes com CCR	Ambos	37-31	Japonês

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de Estudo/Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
34	24842074	Estudo transversal de base populacional	755 doentes com CCRm	Ambos	50-80	Alemã
35	25677447	Estudo de coorte prospetiva	64 doentes com CCRm	Ambos (♀= 35.9%)	Média 58.4	Holandês
36	17046731	Estudo de caso	1 doente com CCR	Feminino	73	Espanhol
37	29520731	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
38	30514181	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
39	19352138	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
40	16187112	Estudo clínico	94 doentes com CCRm	Ambos (♀= 28%)	43-83	Espanhol
41	23407049	Estudo de coorte prospetiva	264 doentes com CCRm	Ambos (♀= 38%)	27-81	N/A
42	25331073	Estudo de coorte prospetiva	262 doentes com CCR estadio II e III ressecados com intenção curativa	Ambos	> 18	Caucasiano
43	21057378	Estudo clínico	157 doentes com CCRm	Ambos (♀= 45.9%)	36-82	Taiwanês

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de Estudo/Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
44	33259157	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
45	30114658	Estudo clínico randomizado, controlado	2183 doentes com CCRm	Ambos	< 20-86	N/A
46	27636246	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	N/A	N/A	N/A	N/A
47	18797464	Estudo clínico	126 doentes com CCRm	Ambos (♀= 36%)	34-83	Caucasiano
48	22231565	Estudo clínico randomizado, paralelo e duplamente cego, de III fase	91 doentes com adenocarcinoma colorretal primário, metastático ou recorrente	Ambos (♀= 48%)	28-81	Asiático, Africano, Caucasiano e Hispânico
49	18503403	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
50	17090741	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
51	19414151	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
52	15469406	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
53	16877259	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de Estudo/Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
54	20100964	Estudo clínico	48 doentes com CCR	N/A	N/A	N/A
55	33235483	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
56	25410895	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
57	28708103	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
58	18797458	Estudo clínico	49 doentes com CCR	Ambos	33-78	N/A
59	21787264	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
60	31633039	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
61	20177420	Estudo exploratório	140 doentes com CCRm	Ambos	42-76	Sueco e Norueguês
62	33832365	Estudo de casos (múltiplo)	N/A	N/A	N/A	N/A
63	19364970	Estudo de coorte prospetiva	250 doentes com CCRm	Ambos	N/A	Caucasiano
64	29024937	Estudo de coorte retrospectiva	34 doentes com CCRm	Ambos (♀= 41.4%)	N/A	Francês
65	23429431	Recomendação	N/A	N/A	N/A	N/A

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de Estudo/Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
66	23386248	Estudo clínico multicêntrico	167 doentes com CCRm	Ambos	18-90	Canadense
67	17627617	Estudo clínico	45 doentes com CCR	Ambos (♀= 44%)	26-75	Asiático
68	21779535	Revisão sistemática da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
69	24793846	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
70	19822515	Estudo de caso	1 doente com CCRm	Masculino	55	N/A
71	15280927	Estudo clínico	95 doentes com CCRm	Ambos (♀= 37%)	25-83	Caucasiano
72	25817555	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
73	17510208	Estudo clínico randomizado, controlado	400 doentes com CCRm	N/A	N/A	Francês
74	19450125	Estudo de coorte prospetiva	96 doentes com CCRm	Ambos (♀= 31%)	23-86	Caucasiano e Asiático
75	25141892	Editorial	N/A	N/A	N/A	N/A
76	17008691	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
77	20406168	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A

Na [Tabela 2.5](#) podemos observar as características dos estudos incluídos na RSL, sendo o tipo de estudo mais frequente a revisão narrativa da literatura (n=25). Através da caracterização da amostra, a maior parte dos estudos inclui uma amostra de ambos os sexos (n=34) e/ou grupo populacional caucasiano (n=11), sendo que em grande parte dos estudos não é possível caracterizar a amostra. Quanto às idades, estas apresentam-se muito variáveis, pelo que também não é possível descrever um padrão.

Na [Tabela 2.6](#) apresentam-se os biomarcadores encontrados nos RCM e/ou na pesquisa literária referentes aos fármacos **fluorouracil**, **capecitabina** e **irinotecano**.

Os biomarcadores cuja coluna apresenta uma cruz (X) foram identificados quer na pesquisa dos RCM, quer nos resultados da pesquisa na base de dados através da expressão do respetivo fármaco.

Já os biomarcadores cuja coluna apresenta um ponto (●) não foram identificados na pesquisa dos RCM, porém foram identificados através da aplicação da expressão de pesquisa do fármaco na base de dados.

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta nenhuma cruz (X) ou ponto (●) foram identificados na pesquisa dos RCM, no entanto não obtiveram resultados aquando da pesquisa bibliográfica.

Tabela 2.6 – Pares fármaco/biomarcador identificados nos RCM e/ou na pesquisa bibliográfica, parte 1 de 4

Artigos	Fármaco/Biomarcador															
	Fluorouracil				Capecitabina					Irinotecano						
	PMID	DPD	CYP2C9	TYMS	MTHFR	DPD	CYP2C9	TYMS	MTHFR	GSTP1	UGT1A1	CYP3A4	KRAS	EGFR	Transportadores ABC	SLCO1B1
31124962	X				X											
30087856	X				X											
30875351			•		X		•									
15093568	X															
15377401	X															
26330892	X															
25782327	X				X					X						
29487697	X									X						
29045513	X				X											
25677447					X		•		•							
17046731	X															
16187112				•												
23407049								•								
25331073				•												
21057378	X		•	•												
30114658	X				X											
19414151	X		•	•						X						
33235483	X				X					X						
33832365	X		•	•						X						
19822515	X		•	•	X		•	•								
25778466										X						
26352872														•		
23529007										X						
32936306										X						
29909091										X						

Artigos	Fármaco/Biomarcador														
	Fluorouracil				Capecitabina					Irinotecano					
	PMID	DPD	CYP2C9	TYMS	MTHFR	DPD	CYP2C9	TYMS	MTHFR	GSTP1	UGT1A1	CYP3A4	KRAS	EGFR	Transportadores ABC
16257834										X	X				
30213564										X					•
19349540										X					•
26830078										X					
34007623										X					
32778670										X					•
25132748										X					•
29520731										X	X				•
30514181										X	X				•
18503403										X					
17090741										X					
15469406										X	X				•
16877259										X					
18797458										X	X				
21787264										X	X				•
20177420										X					•
19364970										X					
23386248										X					
17627617										X					•
15280927										X					
25817555										X					
17510208										X	X				•
19450125										X					
25141892										X					
17008691										X					
20406168										X	X				•

No que diz respeito ao **fluorouracil**, foram identificados, inicialmente, dois possíveis biomarcadores farmacogenómicos no RCM: a dihidropirimidina desidrogenase (DPD) e o CYP2C9. Após realização da RSL, foram acrescentados outros dois possíveis biomarcadores, a TYMS e a MTHFR.

As variantes no gene DPYD (que codifica para a enzima DPD) são atualmente as mais bem estudadas, uma vez que a DPD está diretamente ligada à metabolização do fluorouracil. Este fármaco depende da atividade da DPD em 80% do seu catabolismo e, a perda de função desta enzima, resultante de algumas variantes, leva ao prolongamento da semivida do fármaco e consequente acúmulo do mesmo, causando toxicidade (146).

O CYP2C9 apesar de ter sido identificado no RCM do fluorouracil, não foi encontrado em nenhuma das pesquisas realizadas na base de dados.

A **capecitabina**, tal como o fluorouracil, apresentou no RCM os dois mesmos possíveis biomarcadores farmacogenómicos: a DPD e o CYP2C9. Ao aplicar a expressão de pesquisa, foram identificados mais três possíveis biomarcadores: a TYMS, a MTHFR e a GSTP1.

O CYP2C9 apesar de ter sido também identificado no RCM da capecitabina, não foi encontrado em nenhuma das pesquisas realizadas na base de dados.

Quanto ao **irinotecano**, na pesquisa do RCM apresentou quatro possíveis biomarcadores: a UGT1A1, o CYP3A4, o KRAS e o EGFR. Da aplicação da expressão de pesquisa, resultaram mais dois possíveis biomarcadores, genes que codificam para transportadores ABC (*ATP-binding cassette*), como o ABCC1, ABCC2, ABCB1 e transportadores SLC (*solute carrier*) como o SLCO1B1.

O KRAS e o EGFR não apresentaram registos aquando da aplicação da expressão de pesquisa.

Na [Tabela 2.7](#) estão identificados os biomarcadores encontrados nos RCM e/ou na pesquisa bibliográfica referente aos fármacos **regorafenib** e **oxaliplatina**.

Tabela 2.7 – Pares fármaco/biomarcador identificados nos RCM e/ou na pesquisa bibliográfica, parte 2 de 4

Artigos	Fármaco/Biomarcador															
	Regorafenib							Oxaliplatina								
	PMID	CYP3A4	UGT1A1	UGT1A9	BCRP	Glicoproteína P	KRAS	PIK3CA	Transportadores ABC	XRCC1	AGXT	ERCC1	ERCC2	ERCC5	GSTP1	GSTM1
28708103						•	•									
31633039						•										
22868256								•								
26261061								•	•	•	•	•				
23746184								•								
18085999												•		•		
32963618											•	•				
24833529											•	•				
25132748								•	•		•	•		•		
27175691											•			•		
23547850											•					
24842074														•	•	
21057378									•		•	•				
27636246									•		•	•		•	•	
18797464									•		•	•		•		
19414151									•		•					
33235483									•		•	•				

Relativamente ao **regorafenib**, a pesquisa no RCM identificou cinco possíveis biomarcadores: o CYP3A4, o UGT1A1, o UGT1A9, a BCRP (ou ABCG2) e a Glicoproteína P (ou ABCB1). Nenhum destes cinco biomarcadores foram identificados na aplicação da expressão de pesquisa, contudo foram encontrados mais dois possíveis biomarcadores, o KRAS e o PIK3CA.

A respeito da **oxaliplatina**, não foi encontrado nenhum biomarcador no RCM. No entanto, ao aplicar a expressão de pesquisa, foi o fármaco que apresentou mais possíveis biomarcadores, entre eles: genes que codificam para transportadores ABC (como ABCC1, ABCC2 e ABCB1), a XRCC1, a AGXT, a ERCC1, a ERCC2, a ERCC5 a GSTP1 e a GSTM1.

Na [Tabela 2.8](#), encontram-se os biomarcadores encontrados nos RCM e/ou na pesquisa bibliográfica referentes aos fármacos **cetuximab**, **bevacizumab** e **panitumumab**.

Tabela 2.8 – Pares fármaco/biomarcador identificados nos RCM e/ou na pesquisa bibliográfica, parte 3 de 4

Artigos	Fármaco/Biomarcador																	
	Cetuximab						Bevacizumab						Panitumumab					
	KRAS	NRAS	EGFR	BRAF	PIK3CA	PTEN	EGFR	HER2	CXCR4	CD133	VEGF	KRAS	KRAS	NRAS	EGFR	BRAF	PIK3CA	PTEN
24956256	X	X										X	X					
26220150	X		X									X		X				
25115304	X											X						
19352138	X											X						
19414151			X							•								
20100964	X																	
25410895	X		X															
28708103	X		X	•	•	•				•	•	X			•	•	•	
31633039	X	X									•	X	X					
33832365	X		X	•	•	•					•							
29024937	X	X	X	•	•							X	X	X	•	•		
23429431	X	X	X	•	•	•						X	X	X	•	•	•	
21779535	X	X		•	•	•						X	X		•	•	•	
27503580									•									
22231565										•								
24793846											•							
33259157												X	X		•			

Relativamente ao **cetuximab**, foram identificados no RCM dois possíveis biomarcadores: o oncogene RAS (nomeadamente KRAS e NRAS) e o EGFR. Aquando da aplicação da expressão de pesquisa, foram identificados mais três possíveis biomarcadores, o BRAF, o PIK3CA e a PTEN. Os biomarcadores identificados no RCM foram igualmente encontrados na pesquisa bibliográfica.

Quanto ao **bevacizumab**, inicialmente também foram identificados dois biomarcadores no RCM: o EGFR e o HER2. A pesquisa na base de dados, através da expressão de pesquisa, identificou mais quatro possíveis biomarcadores, o CXCR4, o CD133, o VEGF e o KRAS. Nenhum dos biomarcadores encontrados nos RCM se encontravam descritos na literatura encontrada.

A respeito do **panitumumab**, dois possíveis biomarcadores foram encontrados no RCM: o oncogene RAS (nomeadamente KRAS e NRAS) e o EGFR. De forma semelhante ao cetuximab, ao aplicar a expressão de pesquisa, acrescentaram-se mais três possíveis biomarcadores, o BRAF, o PIK3CA e a PTEN. Os biomarcadores identificados no RCM foram também identificados na pesquisa bibliográfica.

O panitumumab e o cetuximab, por serem ambos fármacos anti-EGFR, acabam por atuar de forma semelhante, pelo que se verifica similaridade nos biomarcadores identificados.

Na [Tabela 2.9](#) podemos encontrar os biomarcadores presentes nos RCM e/ou na pesquisa literária referentes aos fármacos **ipilimumab**, **nivolumab**, **pembrolizumab**, **ramucirumab** e **aflibercept**.

Tabela 2.9 – Pares fármaco/biomarcador identificados nos RCM e/ou na pesquisa bibliográfica, parte 4 de 4

Artigos	Fármaco/Biomarcador												
	Ipilimumab			Nivolumab			Pembrolizumab			Ramucirumab		Aflibercept	
	HLA-A	CTLA4	BRAF	CTLA4	BRAF	PD-L1	PD-L1	EGFR	ALK	BRAF	EGFR	KDR	KRAS
28708103												•	•
24793846													•

Relativamente ao **ipilimumab**, foram identificados três possíveis biomarcadores no RCM: o HLA-A, o CTLA4 e o BRAF. No entanto, nenhum destes biomarcadores foram encontrados aquando da aplicação da expressão de pesquisa, pois nenhum estudo foi encontrado com a expressão de pesquisa referente a este fármaco.

Quanto ao **nivolumab**, a pesquisa no RCM mostrou três possíveis biomarcadores: o CTLA4, o BRAF e a PD-L1. Assim como o ipilimumab, nenhum estudo foi encontrado com a expressão de pesquisa referente ao nivolumab, pelo que nem os biomarcadores identificados no RCM, nem novos biomarcadores foram encontrados na base de dados.

O **pembrolizumab** apresentou quatro possíveis biomarcadores no RCM: a PD-L1, o EGFR, o ALK e o BRAF. Tal como os dois fármacos anteriores, ao aplicar a expressão de pesquisa para o pembrolizumab na base de dados, não foi identificado nenhum estudo que suportasse ou refutasse estes resultados.

A respeito do **ramucirumab**, apenas um possível biomarcador foi encontrado no RCM, o EGFR. Os estudos identificados não fizeram referência ao EGFR, no entanto, um estudo faz referência a um biomarcador diferente, o KDR (VEGFR2).

Quanto ao **aflibercept**, nenhum biomarcador foi encontrado no RCM. Ao aplicar a expressão de pesquisa para este fármaco, dois estudos fazem referência ao KRAS como um possível biomarcador.

Na [Tabela 2.10](#) podem encontrar-se os *outcomes* que podem ser previstos através da utilização destes biomarcadores, tanto os identificados na RSL como na pesquisa nos RCM. Os *outcomes* “não aplicáveis” referem-se aos pares fármaco/biomarcador que não apresentaram resultados na pesquisa bibliográfica, não podendo, por isso, suportar a pesquisa antes realizada nos RCM. Os *outcomes* caracterizados por “informação não disponível” referem-se a biomarcadores cuja influência não foi estudada ou esclarecida.

Tabela 2.10 – Número de artigos encontrados correspondentes a cada fármaco/biomarcador e respetivos outcomes

Fármaco	Biomarcador	Número de artigos	Outcomes
Fluorouracil	CYP2C9	0	Não aplicável
	DPD	15	Efeitos indesejáveis
	TYMS	5	Efeitos indesejáveis Falta de efetividade
	MTHFR	6	Falta de efetividade Efeitos indesejáveis
Capecitabina	CYP2C9	0	Não aplicável
	DPD	9	Efeitos indesejáveis
	TYMS	3	Efeitos indesejáveis
	MTHFR	2	Falta de efetividade Efeitos indesejáveis
	GSTP1	1	Falta de efetividade Efeitos indesejáveis
Irinotecano	UGT1A1	34	Efeitos indesejáveis
	CYP3A4	8	Efeitos indesejáveis Falta de efetividade Interações
	KRAS	0	Não aplicável
	EGFR	0	Não aplicável
	Transportadores ABC	13	Efeitos indesejáveis
	SLCO1B1	6	Efeitos indesejáveis
Regorafenib	CYP3A4	0	Não aplicável
	UGT1A1	0	Não aplicável
	UGT1A9	0	Não aplicável
	BCRP	0	Não aplicável
	Glicoproteína P	0	Não aplicável
	KRAS	2	Falta de efetividade

Fármaco	Biomarcador	Número de artigos	Outcomes
	PIK3CA	1	Informação não disponível
Oxaliplatina	Transportadores ABC	4	Efeitos indesejáveis
	XRCC1	7	Falta de efetividade
	AGXT	1	Informação não disponível
	ERCC1	11	Falta de efetividade Efeitos indesejáveis
	ERCC2	9	Falta de efetividade Efeitos indesejáveis
	ERCC5	1	Informação não disponível
	GSTP1	5	Efeitos indesejáveis
	GSTM1	2	Falta de efetividade
Cetuximab	RAS	12	Falta de efetividade
	EGFR	7	Falta de efetividade
	BRAF	5	Falta de efetividade
	PIK3CA	5	Falta de efetividade
	PTEN	4	Falta de efetividade
Bevacizumab	EGFR	0	Não aplicável
	HER2	0	Não aplicável
	CXCR4	1	Informação não disponível
	CD133	1	Informação não disponível
	VEGF	2	Falta de efetividade
	KRAS	4	Falta de efetividade
Panitumumab	RAS	10	Falta de efetividade
	EGFR	3	Falta de efetividade
	BRAF	5	Falta de efetividade
	PIK3CA	4	Falta de efetividade
	PTEN	3	Falta de efetividade
Ipilimumab	CTLA4	0	Não aplicável
	BRAF	0	Não aplicável
	HLA-A	0	Não aplicável

Fármaco	Biomarcador	Número de artigos	Outcomes
Nivolumab	CTLA4	0	Não aplicável
	BRAF	0	Não aplicável
	PD-L1	0	Não aplicável
Pembrolizumab	EGFR	0	Não aplicável
	PD-L1	0	Não aplicável
	ALK	0	Não aplicável
	BRAF	0	Não aplicável
Ramucirumab	EGFR	0	Não aplicável
	KDR	1	Informação não disponível
Aflibercept	KRAS	2	Informação não disponível

Ao analisar a [Tabela 2.10](#), verifica-se que os *outcomes* derivados da utilização dos biomarcadores acima descritos são, essencialmente, efeitos indesejáveis ou falta de efetividade. Os biomarcadores mais vezes identificados – a DPD para o fluorouracil e o UGT1A1 para o irinotecano – permitem prever efeitos indesejáveis.

Na [Tabela 2.11](#) pode observar-se a classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos incluídos na RSL, de acordo com os níveis de evidência da OCEBM (94).

Tabela 2.11 – Classificação dos níveis de evidência de graus de recomendação dos estudos incluídos na RSL

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de estudo	Nível de evidência	Grau de recomendação
1	31124962	Fluorouracil Capecitabina	DPD	Estudo de caso	4	C
2	30087856	Fluorouracil Capecitabina	DPD	Estudo de caso	4	C
3	25778466	Irinotecano	UGT1A1	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
4	22868256	Oxaliplatina	Transportadores ABC	Estudo multicêntrico prospetivo	2B	B
5	26352872	Irinotecano	Transportadores ABC	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
6	26261061	Oxaliplatina	Transportadores ABC XRCC1 AGXT ERCC1 ERCC2	Estudo clínico randomizado de fase III	1B	A
7	23746184	Oxaliplatina	Transportadores ABC	Estudo de caso- controle	3B	B
8	23529007	Irinotecano	UGT1A1	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	1A	A
9	32936306	Irinotecano	UGT1A1	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	2A	B
10	24956256	Cetuximab Panitumumab	KRAS NRAS	Revisão narrativa da literatura	4	C
11	30875351	Capecitabina	DPD TYMS	Estudo de caso	4	C
12	29909091	Irinotecano	UGT1A1	Estudo clínico de fase III	1B	A
13	16257834	Irinotecano	UGT1A1 CYP3A4	Revisão narrativa da literatura	4	C
14	30213564	Irinotecano	UGT1A1 Transportadores ABC	Estudo de caso- controle	3B	B
15	19349540	Irinotecano	UGT1A1 Transportadores ABC SLCO1B1	Estudo de caso- controle	3B	B
16	26830078	Irinotecano	UGT1A1	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de estudo	Nível de evidência	Grau de recomendação
17	27503580	Bevacizumab	CXCR4	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
18	18085999	Oxaliplatina	ERCC2 GSTP1	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
19	15093568	Fluorouracil	DPD	Revisão narrativa da literatura	4	C
20	15377401	Fluorouracil	DPD	Revisão narrativa da literatura	4	C
21	26330892	Fluorouracil	DPD	Estudo de casos (múltiplo)	4	C
22	34007623	Irinotecano	UGT1A1	Revisão descritiva da literatura	4	C
23	25782327	Fluorouracil Capecitabina Irinotecano	DPD UGT1A1	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
24	29487697	Fluorouracil Irinotecano	DPD UGT1A1	Estudo clínico randomizado, multicêntrico de fase III	1B	A
25	29045513	Fluorouracil Capecitabina	DPD	Revisão narrativa da literatura	4	C
26	32778670	Irinotecano	UGT1A1 Transportadores ABC	Estudo de coorte ambi-direcional	2B	B
27	32963618	Oxaliplatina	ERCC1 ERCC2	Estudo clínico	2B	B
28	24833529	Oxaliplatina	ERCC1 ERCC2	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	2B	B
29	26220150	Cetuximab Panitumumab	KRAS EGFR	Revisão narrativa da literatura	4	C
30	25115304	Cetuximab Panitumumab	KRAS	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	2A	B
31	25132748	Irinotecano Oxaliplatina	UGT1A1 Transportadores ABC SLCO1B1 XRCC1 ERCC1 ERCC2 GSTP1	Revisão narrativa da literatura	4	C

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de estudo	Nível de evidência	Grau de recomendação
32	27175691	Oxaliplatina	ERCC1 ERCC5	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
33	23547850	Oxaliplatina	ERCC1	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
34	24842074	Oxaliplatina	GSTP1 GSTM1	Estudo transversal de base populacional	4	C
35	25677447	Capecitabina	DPD TYMS GSTP1	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
36	17046731	Fluorouracil	DPD	Estudo de caso	4	C
37	29520731	Irinotecano	UGT1A1 CYP3A4 Transportadores ABC SLCO1B1	Revisão narrativa da literatura	4	C
38	30514181	Irinotecano	UGT1A1 CYP3A4 Transportadores ABC SLCO1B1	Revisão narrativa da literatura	4	C
39	19352138	Cetuximab Panitumumab	KRAS	Revisão narrativa da literatura	4	C
40	16187112	Fluorouracil	MTHFR	Estudo clínico	2B	B
41	23407049	Capecitabina	MTHFR	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
42	25331073	Fluorouracil	MTHFR	Estudo coorte prospectiva	2B	B
43	21057378	Fluorouracil Oxaliplatina	DPD TYMS MTHFR XRCC1 ERCC1 ERCC2	Estudo clínico	2B	B
44	33259157	Panitumumab	KRAS NRAS BRAF	Revisão narrativa da literatura	4	C
45	30114658	Fluorouracil Capecitabina	DPD	Estudo clínico randomizado, controlado	1B	A
46	27636246	Oxaliplatina	XRCC1 ERCC1 ERCC2 GSTP1 GSTM1	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de estudo	Nível de evidência	Grau de recomendação
47	18797464	Oxaliplatina	XRCC1 ERCC1 ERCC2 GSTP1	Estudo clínico	2B	B
48	22231565	Bevacizumab	CD133	Estudo clínico randomizado, paralelo e duplamente cego, de fase III	1B	A
49	18503403	Irinotecano	UGT1A1	Revisão narrativa da literatura	4	C
50	17090741	Irinotecano	UGT1A1	Revisão narrativa da literatura	4	C
51	19414151	Fluorouracil Irinotecano Oxaliplatina Cetuximab Bevacizumab	DPD TYMS MTHFR UGT1A1 XRCC1 ERCC1 EGFR VEGF	Revisão narrativa da literatura	4	C
52	15469406	Irinotecano	UGT1A1 CYP3A4 Transportadores ABC	Revisão narrativa da literatura	4	C
53	16877259	Irinotecano	UGT1A1	Revisão narrativa da literatura	4	C
54	20100964	Cetuximab	KRAS	Estudo clínico	4	C
55	33235483	Fluorouracil Capecitabina Irinotecano Oxaliplatina	DPD UGT1A1 XRCC1 ERCC1 ERCC2	Revisão narrativa da literatura	4	C
56	25410895	Cetuximab	KRAS EGFR	Revisão narrativa da literatura	4	C
57	28708103	Regorafenib Cetuximab Bevacizumab Panitumumab Ramucirumab Aflibercept	KRAS PIK3CA EGFR BRAF PTEN VEGF KDR	Revisão narrativa da literatura	4	C
58	18797458	Irinotecano	UGT1A1 CYP3A4	Estudo clínico	4	C

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de estudo	Nível de evidência	Grau de recomendação
59	21787264	Irinotecano	UGT1A1 CYP3A4 Transportadores ABC SLCO1B1	Revisão narrativa da literatura	4	C
60	31633039	Cetuximab Bevacizumab Panitumumab Regorafenib	KRAS NRAS	Revisão narrativa da literatura	4	C
61	20177420	Irinotecano	UGT1A1 Transportadores ABC	Estudo clínico randomizado, controlado	1B	A
62	33832365	Cetuximab Bevacizumab Fluorouracil Irinotecano	KRAS EGFR BRAF PIK3CA PTEN DPD TYMS MTHFR UGT1A1	Estudo de casos (múltiplo)	4	C
63	19364970	Irinotecano	UGT1A1	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
64	29024937	Cetuximab Panitumumab	KRAS NRAS EGFR BRAF PIK3CA	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
65	23429431	Cetuximab Panitumumab	KRAS NRAS EGFR BRAF PIK3CA PTEN	Recomendação	5	D
66	23386248	Irinotecano	UGT1A1	Estudo clínico multicêntrico	1B	A
67	17627617	Irinotecano	UGT1A1 Transportadores ABC	Estudo clínico	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de estudo	Nível de evidência	Grau de recomendação
68	21779535	Cetuximab Panitumumab	KRAS NRAS BRAF PIK3CA PTEN	Revisão sistemática da literatura	2A	B
69	24793846	Bevacizumab Aflibercept	KRAS	Revisão narrativa da literatura	4	C
70	19822515	Fluorouracil Capecitabina	DPD TYMS MTHFR	Estudo de caso	4	C
71	15280927	Irinotecano	UGT1A1	Estudo clínico	4	C
72	25817555	Irinotecano	UGT1A1	Revisão narrativa da literatura	4	C
73	17510208	Irinotecano	UGT1A1 CYP3A4 Transportadores ABC	Estudo clínico randomizado, controlado	1B	A
74	19450125	Irinotecano	UGT1A1	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
75	25141892	Irinotecano	UGT1A1	Editorial	5	D
76	17008691	Irinotecano	UGT1A1	Revisão narrativa da literatura	4	C
77	20406168	Irinotecano	UGT1A1 CYP3A4 Transportadores ABC SLCO1B1	Revisão narrativa da literatura	4	C

Capítulo 3

Discussão de Resultados

Neste capítulo serão abordados mais pormenorizadamente os dados dos biomarcadores encontrados nos RCM dos fármacos de interesse (descritos no capítulo 2), paralelamente aos resultados encontrados na RSL. Além disso, serão ainda referidos alguns fármacos cujos biomarcadores não foram identificados nos RCM, mas que apresentaram expressão significativa nos artigos encontrados na RSL, como é o caso da **oxaliplatina**. Já outros fármacos apresentaram biomarcadores identificados na pesquisa no RCM, no entanto não apresentaram qualquer expressão aquando da RSL, como é o caso do **ipilimumab**, do **nivolumab** e do **pembrolizumab**.

Serão ainda mencionadas algumas limitações do presente estudo e, por fim, descritas algumas recomendações com base nos resultados obtidos e na análise efetuada.

A. Discussão Integrada dos Resultados

Neste ponto, são discutidos os resultados obtidos anteriormente, sendo que os fármacos serão divididos de acordo com a sua classificação ATC. Ao longo da discussão será realizada a referência aos biomarcadores dos fármacos analisados, quer pela sua presença quer pela sua ausência, bem como pelas suas implicações.

1. Análogos da Pirimidina

1.1. Fluorouracil (L01BC02)

- **DPYD**

A DPD é uma enzima crucial para o catabolismo do fluorouracil e é responsável por cerca de 80% da degradação deste fármaco no seu metabolito inativo. Mutações específicas no gene DPYD podem levar à perda parcial ou total da enzima que codifica. Estima-se que cerca de 3 a 5% dos indivíduos caucasianos tenham deficiência parcial de DPD e 0,2% tenham deficiência completa de DPD (96,97,131,140,146).

O gene DPYD é altamente polimórfico e ao longo dos últimos anos já foram identificadas mais de trinta variantes possíveis de induzir toxicidade, dificultando a compreensão da sua base molecular. Atualmente a variante mais estudada é a IVS14+1G>A (DPYD*2A) e a presença de dois alelos *2A pode levar à perda total da atividade enzimática. Ainda

que a sua incidência seja rara, com uma frequência populacional de 0,9 a 1,8% de heterozigotos, estima-se que é responsável por 25% dos casos de toxicidade gastrointestinal e hematológica grave inesperada por fluorouracil. Além desta variante, outras variantes que afetam a atividade da DPD encontram-se clinicamente validadas, como é o caso da c.2846A>T e c.1679T>G (DPYD*13), e c.1236G>A e estima-se que cerca de metade dos casos de deficiência de DPD podem ser identificados por essas quatro variantes de DPYD. A DPYD*2A e DPYD *13 têm o efeito mais deletério sobre a atividade enzimática, enquanto as outras duas variantes resultam em atividade enzimática moderadamente reduzida. Porém, as frequências destas variantes na população são reduzidas, sendo a c.1129-5923 C>G aquela que apresenta maior expressão (4.1-4.8%) (96,97,115,116,119,120,131,138,146,150,156,164).

A maioria do conhecimento atual sobre a DPYD é derivado de estudos sobre a população caucasiana, no entanto seria crucial pesquisar noutros grupos populacionais uma vez que vários estudos demonstram que, por exemplo, a DPYD*2A não foi detetada em asiáticos e afro-americanos com a mesma frequência que em caucasianos (97,114,146).

Para genótipos heterozigotos, as recomendações do CPIC são a redução da dosagem em pelo menos 50%, seguida de uma titulação da dose com base nos perfis de tolerância e efeitos adversos, visando minimizar a toxicidade, mas mantendo a eficácia. Devido à frequente descoberta de novas variantes que provocam toxicidade inesperada, ainda existem controvérsias sobre as variantes que devem ou não ser analisadas (97,118,120,150).

- **TYMS**

O gene TYMS, que codifica para a timidilato sintase (TS), também tem vindo a ser considerado um fator preditivo para a toxicidade e eficácia do fluorouracil. Contém uma sequência de 28 pares de bases repetida em tandem na região 5' não traduzida (5'-UTR) que se mostrou polimórfica em relação ao número de repetições. Embora tenham sido descritos alelos contendo até nove repetições, duas (2R) e três (3R) cópias repetidas são os alelos mais prevalentes em todas as populações. Estes polimorfismos podem afetar a TS intratumoral e os seus níveis elevados interferem com o mecanismo de ação do fluorouracil. Uma vez que há uma maior eficiência na tradução de ARN mensageiro (mARN), o alelo 3R conduz a um aumento da expressão tumoral de TS, pelo que os seus

portadores mostram ter uma resposta mais pobre à quimioterapia à base de fluorouracil, bem como taxas diminuídas de toxicidade geral. Vários estudos mostram que o polimorfismo de repetição dupla (2R) está correlacionado com uma melhor resposta à quimioterapia com este fármaco do que a repetição tripla (3R). O genótipo 2R/2R pode estar associado a um risco de toxicidade até 2,5 vezes superior (106,138,146,150,164).

Apesar dos estudos já realizados, alguns autores revelam que os dados inerentes ao gene TYMS e ao seu papel preditivo ainda precisam de ser definidos (146,156).

- **MTHFR**

Variantes no gene MTHFR, 677C>T (Ala222Val, MTHFR*4) e 1298A>C (Glu428Ala, MTHFR*6), foram associados a uma atividade enzimática diminuída. Resultam em maiores concentrações de 5,10-metilenoTHF que, por sua vez, favorece a formação e estabilidade do complexo ternário inibitório envolvendo a enzima TS, o doador 5,10-metilenoTHF e FdUMP. Deste modo, portadores de alelos mutados devem ser mais sensíveis à quimioterapia com fluorouracil do que doentes com genótipo *wild type* (135).

Atualmente, o polimorfismo do gene MTHFR mais bem caracterizado é a transição 677C>T que resulta na substituição de alanina por valina, tornando a atividade enzimática dos homozigotos e heterozigotos reduzida em 70% e 35%, respetivamente. O segundo polimorfismo mais comum é a transição 1298 A>C, que resulta numa substituição de glutamato por alanina. Este polimorfismo leva também a uma atividade enzimática reduzida, mas em menor extensão que o alelo 677T (135,137,164).

No entanto, apesar destas variantes estarem descritas na literatura, alguns estudos que se debruçaram sobre a influência do MTHFR na terapêutica à base de fluorouracil, não encontraram uma correlação entre o mesmo e o resultado da quimioterapia (135,146).

Já outros admitem que embora existam vários estudos até ao momento, o impacto do MTHFR ainda é controverso e o seu valor preditivo para uma resposta clínica ainda não está bem definido (135,137,156).

1.2. Capecitabina (L01BC06)

A **DPD** é a enzima catabólica limitante da taxa de fluorouracil, mas também das fluoropirimidinas em geral, como é o caso da capecitabina. Ambos os fármacos costumam ser relatados em conjunto, pelo que as conclusões são semelhantes (96,97,106,118,120,130,140,150,164).

O mesmo acontece para o gene **TYMS**, com o genótipo 2R/2R associado a uma melhor resposta ao tratamento (106,130,164).

A respeito do **MTHFR**, continua controverso. O estudo de Shahrokni *et al* (2009) considera que as variantes mais comuns de MTHFR devem ser consideradas como preditoras de toxicidade, enquanto o estudo de van Huis-Tanja *et al* (2013) concluiu que os genótipos MTHFR 1298A>C e 677C>T não estão associados à toxicidade ou eficácia em doentes com CCRm tratados com quimioterapia à base de capecitabina (136,164).

- **GSTP1**

O estudo de Joerger *et al* (2015) identificou o GSTP1 como um possível biomarcador associado à quimioterapia por capecitabina. Indivíduos com CCRm transportadores do alelo c.313G mostraram uma melhor resposta ao fármaco, bem como maior sobrevivência global. Os autores sugerem que, quando em combinação com oxaliplatina, a variante GSTP1 c.313A>G resulta numa atividade enzimática de GSTP1 reduzida e consequente redução da desintoxicação dos sais de platina, resultando num maior risco de neurotoxicidade, mas também num melhor resultado clínico. Deste modo, considera-se que GSTP1 tem um efeito significativo na toxicidade e no resultado clínico dos doentes que recebem quimioterapia à base de capecitabina (130).

2. Inibidores da Topoisomerase I

2.1. Irinotecano (L01CE02)

- **UGT1A1**

Em comparação com o alelo *wild type* (UGT1A1*1), o alelo UGT1A1*28 é responsável por uma expressão reduzida de UGT1A1, resultando na metabolização deficiente do metabolito ativo SN-38, o que leva ao aumento do risco de neutropenia e diarreia induzidas pelo irinotecano. Indivíduos com genótipo UGT1A1*28/*28 apresentam risco superior de toxicidade após quimioterapia em comparação com os genótipos UGT1A1*1/*28 e UGT1A1*1/*1 (98,103,107–111,118,119,126,133,147,148,150,153,155–157,160,165,167).

A frequência populacional de heterozigotos para o alelo *28 é cerca de 43%, no entanto apesar do polimorfismo UGT1A1*28 ser frequente em caucasianos, é significativamente reduzido em asiáticos. Nesta população a variante mais comum é a 211G>A (UGT1A1*6), também associada a uma atividade enzimática reduzida (104,111,121,132,146,147,150,154,156,160,161,172).

Tanto indivíduos heterozigotos como homozigotos para UGT1A1*28 ou UGT1A1*6 mostram ter um risco de toxicidade induzida por irinotecano. A variante UGT1A1*28 é considerada crucial para prever a toxicidade na população caucasiana, porém alguns autores defendem que a UGT1A1*6 pode ser melhor preditora de neutropenia (110,111,121,132,160,161,165,171).

2

Em 2005, a FDA recomendou identificar os doentes com maior risco de efeitos adversos induzidos pela dose padrão de irinotecano, pelo que passou a incluir a seguinte recomendação: “*Indivíduos homozigotos para o alelo UGT1A1*28 apresentam risco aumentado de neutropenia após o início do tratamento com CAMPTOSAR². Uma dose inicial reduzida deve ser considerada para doentes homozigotos para o alelo UGT1A1*28*”. Além disso também aprovou um teste genético complementar (*Invader UGT1A1 Molecular Assay*), para que seja possível identificar doentes homozigotos para o alelo *28 através da análise de sangue periférico (111,117,121,144,145,150,166,170).

² Cloridrato de irinotecano

As associações dose-dependentes entre o genótipo UGT1A1*28 e neutropenia ou diarreia induzidas por irinotecano não são consistentes. Alguns estudos consideram que uma dose de 180mg/m² de irinotecano não requer ajuste de dose, independentemente do genótipo (98,103,109,156). Já outros estudos não mostraram que houvesse um efeito dose-dependente (132,168).

Além deste fator, parâmetros como o sexo e a idade também podem ser preditivos. As mulheres mostraram-se mais em risco de neutropenia grave do que os homens. Isto pode dever-se ao facto dos fármacos metabolizados por enzimas de fase II serem geralmente depurados mais facilmente no sexo masculino, ainda assim as consequências clínicas deste fator precisam de ser exploradas (107,167).

Outras variantes como UGT1A1*60 e UGT1A1*93 também foram associadas a toxicidade (132,157,166).

Devido à heterogeneidade dos estudos atualmente disponíveis, são necessárias evidências que investiguem vários regimes e em diferentes populações, de forma a determinar as estratégias de doseamento mais adequadas. Vários estudos sugerem que se justifica a implementação de uma estratégia racional de uma genotipagem pré-tratamento (117,166,169,171).

- **CYP3A4**

O irinotecano também é metabolizado por enzimas intra-hepáticas como o CYP3A4 em metabolitos inativos, como é o caso de 7-etil-10-[4-N-(5-ácido aminopentóico)-1-piperidino]- carboniloxicamptotecina (APCa) e 7-etil-10-(4-amino-1-piperidino)-carboniloxicamptotecina (NPC). A importância do CYP3A4 no metabolismo do irinotecano é destacada pela correlação entre a depuração do irinotecano e do midazolam. Por estar envolvido na metabolização de diversos fármacos, as interações medicamentosas também devem ser tidas em consideração, pelo que não é recomendado o uso concomitante de indutores potentes do CYP3A4 (como rifampicina e fenobarbital) e inibidores potentes do CYP3A4 (como cetoconazol e itraconazol) (132,133,147).

O cetoconazol, por exemplo, bloqueia quase completamente a conversão de irinotecano em APCa e NPC, resultando em aumento da concentração de SN-38 (133).

Em contrapartida, surgem especulações de que o uso de Hipericão (*Hypericum perforatum*) aumentaria a atividade do CYP3A4 e diminuiria a produção de SN-38 (108).

O CYP3A é um sistema enzimático complexo, que pode ser facilmente influenciado por fatores ambientais ou fisiológicos, motivo pelo qual o papel do CYP3A4 para prever a toxicidade por irinotecano se mantém controverso (153,154,167,171).

- **Transportadores ABC**

O irinotecano e o SN-38 podem ser transportados para fora da célula através do transportador de efluxo **ABCB1** (MDR1/glicoproteína P) e posteriormente serem excretados na bÍlis e urina. As variantes **ABCB1 1236C>T**, **2677G>T/A** e **3435C>T** são as mais comuns e encontram-se ligadas à toxicidade geral e hematológica. Este transportador parece ser um dos mais relevantes para prever a toxicidade induzida por irinotecano e relativamente a estas variantes, os alelos C ou G parecem estar associados ao aumento da expressão/atividade de transportador e por esse motivo é sugerido que o alelo T prediz uma excreção reduzida de irinotecano e dos seus metabolitos ativos, resultando em toxicidade severa. Portadores **ABCB1 1236T-2677T-3435T** responderam ao tratamento com menos frequência e sobreviveram menos tempo (100,109,154,155,167).

A variante **ABCB1 1236C>T** foi relatada como associada ao aumento da AUC (*Area Under the Curve*) de irinotecano e SN-38 em doentes caucasianos com CCR, aumentando a sua biodisponibilidade e diminuindo a depuração (121,126,147). Portadores da variante **ABCB1 3435C>T** tiveram um risco aumentado de toxicidade precoce e menor resposta ao tratamento. Han *et al* (2007) encontraram uma maior incidência de diarreia em doentes homozigotos para o alelo T e outros estudos também fazem referência ao risco de toxicidade precoce clinicamente relevante em doentes portadores do genótipo 3435 T/T (132,133,155). Relativamente à variante **ABCB1 2677G>A/T**, foi observada uma maior incidência de neutropenia em doentes homozigotos para o alelo G (133).

O irinotecano e os seus metabolitos também são substratos do transportador de efluxo **ABCG2** (BCRP). A variante **-15994G>A** do gene **ABCG2** foi associada a toxicidade hematológica no primeiro ciclo de tratamento, já a variante **15622C>T** foi associada à taxa de resposta (100,126). A variante **ABCG2 421C>A** parece reduzir a expressão da proteína **ABCG2**, logo a atividade transportadora fica limitada, bem como a exposição ao irinotecano. Ainda parece haver falta de uma relação significativa entre o polimorfismo e a farmacocinética do SN-38 (121,132,161).

As variantes **ABCC1** estão associadas à toxicidade hematológica. Polimorfismos de nucleótido único **ABCC1 rs6498588** e **rs17501331**, foram associados a concentrações plasmáticas aumentadas de SN-38 e/ou contagens absolutas de neutrófilos diminuídas. A variante **1684T>C** mostrou estar relacionada com a concentração de irinotecano e **ABCC1 IVS11 48C>T** associada à contagem de neutrófilos (100,132,171).

ABCC2 (MRP2) apresenta elevada afinidade para o substrato SN-38. A variante **3972C>T** está associada a um aumento da exposição do SN-38 e foi associada a diarreia grave. Os resultados sugerem que **ABCC2 3972C>T** pode ser um importante preditor de neutropenia grave induzida por irinotecano (100,110,121). O genótipo **ABCC2 rs717620** CC tem sido associado a uma maior taxa de resposta e maior sobrevida livre de progressão, seguido pelos genótipos CT e TT. A variante **-24C>T (rs717620)** também pode explicar variações na concentração de irinotecano e o aparecimento de diarreia (126,171). Outras variantes **ABCC2** como **-1549G>A**, **-1019A>G**, **1249G>A** e **IVS -34T>C** também se mostram predictoras de diarreia induzida por irinotecano (133).

Transportadores de efluxo **ABCG1** e **ABCC5** também foram associadas ao aumento do risco de toxicidade gastrointestinal e hematológica, para as variantes **ABCG1 c.974-898C>G** e **ABCC5 1243T>C**, respetivamente (100).

- **SLCO1B1**

O transportador **SLCO1B1** é responsável pela captação de SN-38 do plasma para os hepatócitos (110,133).

O genótipo GA/AA do SNP rs2306283 do gene **SLCO1B1** foi associado a uma maior taxa de resposta em doentes tratados com irinotecano (126).

Em doentes caucasianos portadores de pelo menos um alelo variante SLCO1B1*1b (rs2306283), a contagem mediana de neutrófilos aumentou aproximadamente duas vezes em comparação com o *wild type*. Considera-se que SLCO1B1*1b poderia ser um potencial biomarcador protetor para neutropenia e pode melhorar a efetividade terapêutica (132).

Em contraste, SLCO1B1*5 (rs4149056) leva à redução da atividade do transportador e foi associado ao aumento das concentrações plasmáticas de SN-38 e a um risco aumentado de neutropenia (110,132).

Em indivíduos homozigotos para o alelo *15 de SLCO1B1 foi associada uma mudança significativa na AUC do irinotecano e nos valores de depuração em relação ao alelo *wild type* (154,171).

3. Compostos de Platina

3.1. Oxaliplatina (L01XA03)

- **Transportadores ABC**

Cecchin *et al* (2013) identificaram SNPs nos genes transportadores ABCC1 e ABCC2 como preditores de neurotoxicidade em doentes com CCRm tratados com oxaliplatina (99,101).

Polimorfismos no gene ABCC2 foram associados a neutropenia e a neurotoxicidade. Além disso, expressão aumentada de ABCC2 pode levar à diminuição do conteúdo de glutathione celular. A glutathione é necessária para a desintoxicação da oxaliplatina e foi relatado que baixos níveis intracelulares de glutathione podem causar aumento da citotoxicidade da oxaliplatina (99,101,126).

Já os polimorfismos no gene ABCB1 foram associados a uma sobrevida global mais longa após quimioterapia à base de oxaliplatina (102,126).

Estes transportadores estão potencialmente envolvidos na disposição de compostos de platina, no entanto, os dados sobre as implicações clínicas do genótipo e/ou fenótipo desses transportadores em relação à eficácia ou toxicidade da platina são escassos e inconclusivos (126).

- **XRCC1**

O XRCC1 está envolvido na reparação de quebras na cadeia simples de ADN, sobretudo formadas pela exposição à radiação ionizante e agentes alquilantes. Segundo alguns estudos, portadores do genótipo rs25487 (G1196A) CC apresentam melhor sobrevida livre de progressão (PFS, *progression-free survival*) e sobrevida global (OS, *overall survival*) após o tratamento com oxaliplatina comparativamente aos doentes portadores do alelo T. Além disso, também demonstram um risco diminuído de sofrer neuropatia. Contrariamente, os portadores do alelo T parecem ter maior tendência para neuropatia e diarreia (101,126,150).

No entanto, outros estudos não encontram diferenças significativas na resposta relativamente aos diferentes genótipos XRCC1 G1196A, tanto na PFS como na OS, não considerando, deste modo, o genótipo XRCC1 um fator prognóstico (141,142,146). XRCC1 399G/G foi associado a OS favorável e através do mesmo parece possível identificar doentes com CCRm que obtêm maior benefício com regimes que contêm oxaliplatina (138).

- **AGXT**

AGXT -rs34116584 foi associado a mais longas PFS e OS. É sugerido que o polimorfismo AGXT -rs34116584 possa permitir a seleção de doentes que provavelmente terão benefício com a quimioterapia à base de oxaliplatina (101).

- **ERCC1**

Uma expressão/atividade diminuída de ERCC1 pode aumentar a eficácia da oxaliplatina através da indução de apoptose. Alguns estudos relatam uma associação entre baixa expressão de ERCC1 e aumento da OS em doentes com CCRm tratados com quimioterapia à base de oxaliplatina (101,122,126,127,138,146).

O alelo T substitui o alelo C no polimorfismo ERCC1 -rs11615 (Asn118Asn, C→T). Doentes com CCRm com os genótipos C/T ou T/T apresentaram um aumento acentuado na expressão da proteína ERCC1, o que foi associado a uma menor taxa de resposta e menor PFS (101,122,128,138,141,142,146).

Apesar das consequências desta substituição ainda não serem claras, já existe alguma evidência de que o alelo 118T está associado a uma maior expressão de ERCC1 e, por sua vez, a menor eficácia com regimes baseados em oxaliplatina (123,126)

- **ERCC2**

Uma atividade reduzida de ERCC2 pode conferir uma vantagem seletiva para o crescimento do tumor, mas também uma maior sensibilidade a agentes que danificam o ADN, como a oxaliplatina (101,122).

Embora vários polimorfismos tenham sido relatados neste gene, o mais frequente é o A751C, que causa a substituição de uma lisina por uma glutamina (Lys751Gln). Em comparação com o alelo C, o alelo A foi associado a uma mudança conformacional que leva a uma reduzida expressão/atividade, conduzindo a uma redução da capacidade de reparo do ADN o que, por sua vez, aumenta a sensibilidade à oxaliplatina. Assim sendo, indivíduos que transportam um ou mais alelos C apresentam menor resposta, PFS e OS. Vários estudos assumem este gene como um bom preditor de eficácia terapêutica (113,123,126,138,141,142,150).

- **ERCC5**

O alelo ERCC5 -763A e o alelo +25G parecem aumentar a afinidade de ligação com fatores de transcrição e, assim, aumentar o nível de expressão de ERCC5 levando a piores resultados clínicos no que diz respeito à quimioterapia à base de oxaliplatina. Estes polimorfismos podem ser importantes preditores da evolução clínica de doentes com CCR, porém mais estudos com maior número de doentes são necessários (127).

- **GSTP1**

A GSTP1 participa da desintoxicação de derivados de platina e é um importante mediador da resistência intrínseca e adquirida (126,142).

O polimorfismo mais estudado é uma substituição A>G na posição 313 do exão 5 que dá origem a Ile105Val. O alelo 105Val do gene GSTP1 parece conferir um risco diminuído de desenvolver neuropatia grave relacionada com a oxaliplatina (113,142).

O polimorfismo GSTP1 A313G foi associado à sobrevida. Indivíduos homozigotos para o alelo G apresentam um OS significativamente maior em comparação com homozigotos para o alelo A (126,129,141).

- **GSTM1**

Ter duas cópias de GSTM1 surgiu associado a uma diminuição da sobrevida em doentes com CCR que realizaram tratamento com oxaliplatina. No entanto, as associações geralmente fracas, mesmo se confirmadas em estudos independentes, sugerem que as variantes genéticas nos genes GST provavelmente não são relevadoras como biomarcadores únicos em uso clínico (129,141).

4. Anticorpos Monoclonais

4.1. Cetuximab (L01XC06)

- **KRAS/NRAS**

No geral, as mutações no KRAS podem representar até cerca de 85% das mutações no RAS, enquanto as mutações no NRAS são menos comuns, representando cerca de 15%. As evidências apoiam a hipótese de que mutações KRAS e NRAS estão associadas à falta de resposta na terapêutica anti-EGFR, nomeadamente com cetuximab (105,124,159,162).

A mutação KRAS é o primeiro biomarcador preditivo de resposta estabelecido para o tratamento direcionado ao EGFR com cetuximab. As mutações de KRAS e NRAS são frequentes, ocorrendo em cerca de 50% dos doentes com CCR, motivo pelo qual o RCM do cetuximab exige evidência do estado de RAS (KRAS/NRAS) antes de iniciar o tratamento (124,151,152,158,162).

As mutações mais conhecidas ocorrem no exão 2 mas sugere-se que, além destas, outras mutações também estejam associadas à redução da resposta ao cetuximab. Como tal, é defendido que o teste de mutação RAS estendido (KRAS exão 3 e 4 e o exão 2, 3 e 4 do

NRAS, além do exão 2 do KRAS atualmente realizado) deve ser realizado antes da administração de um fármaco anti-EGFR (125,149,156,173).

Apesar do estado mutacional de RAS ser considerado necessário, não é suficiente para obter uma resposta efetiva à terapia anti-EGFR. Aproximadamente 40-60% dos doentes com RAS *wild type* também não conseguem obter uma resposta com o tratamento anti-EGFR (159).

- **EGFR**

Num estudo com doentes com CCR tratados com cetuximab, o alelo curto homozigoto no intrão 1 de EGFR foi associado não apenas a uma sobrevida favorável, mas também a um maior grau de toxicidade cutânea. Já outro estudo relata que esse polimorfismo não demonstrou uma associação definitiva para esses resultados clínicos.

Outro polimorfismo no gene EGFR foi descrito por Parmar *et al* (2013), que consiste num SNP G>A e leva à substituição de arginina por lisina no codão 497. Esse polimorfismo mostrou-se preditivo de efetividade a respeito do cetuximab, com uma melhor taxa de resposta, bem como PFS e OS mais longas para doentes portadores de pelo menos um alelo A (146,151).

Não existem dados consensuais acerca da influência destes ou de outros polimorfismos no gene EGFR (124,152,156,158,159).

- **BRAF**

A mutação BRAF V600E (rs113488022) no exão 15, que ocorre em 8-10% dos CCR, é mutuamente exclusiva com mutações KRAS e foi associada a um fenótipo tumoral mais agressivo, metástases a nível dos nódulos linfáticos e MSI-H. Esta variante também está associada a um menor benefício do tratamento (152,156,158,162).

O nível de certeza para o teste BRAF V600E para orientar a terapêutica anti-EGFR foi considerado baixo. Não está claro se os resultados adversos associados à mutação BRAF V600E representam uma relação prognóstica ou refletem uma resposta diminuída à terapêutica anti-EGFR (159).

- **PIK3CA**

Mutações nos exões 9 e 20 do gene PIK3CA estão significativamente associadas a OS mais curta. Existe a hipótese de que estas mutações possam ser postuladas como um biomarcador preditivo negativo para terapêutica direcionada a EGFR (152,156,162).

No entanto, apesar de estarem presentes em 10-30% dos doentes e serem as alterações genéticas mais comuns na via PI3K, o nível atual de evidência do uso da mutação PIK3CA como biomarcador preditivo é baixo. A pouca evidência é, até agora, baseada num número muito limitado de tumores e doentes (158,159,162).

- **PTEN**

Tumores com PTEN não funcional (mutações e/ou expressão reduzida) foram significativamente correlacionados com PFS e OS mais curtas. Contudo, ainda estão disponíveis poucos dados para validar a análise da expressão de PTEN e os resultados entre os estudos não são consensuais (152,156,159,162).

4.2. Panitumumab (L01XC08)

Tal como o cetuximab, o panitumumab é um fármaco anti-EGFR pelo que vai atuar de forma semelhante e ter essencialmente os mesmos mecanismos de resistência. Deste modo, assim como acontece com o cetuximab, o RCM aprovado pela FDA em 2017 afirma que o panitumumab é indicado para CCRm com **RAS** *wild type* (sem mutações em KRAS ou NRAS) (139).

O mesmo vai acontecer para **EGFR**, em que não existem dados consensuais acerca da influência de polimorfismos no gene EGFR.

Quanto ao **BRAF**, a diretriz do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2020 afirma que a mutação V600E no gene BRAF torna uma resposta ao panitumumab altamente improvável (139).

Assim como acontece com o cetuximab, uma meta-análise demonstrou que variações no exão 9 e 20 de **PIK3CA** estão significativamente associadas a OS mais curta para o tratamento com panitumumab (152).

A expressão reduzida de **PTEN** foi correlacionada com PFS e OS mais curtas, mas ainda sem grandes evidências.

4.3. Bevacizumab (L01XC07)

- **CXCR4**

A variante C/C de CXCR4 rs2228014 parece ter um valor prognóstico em doentes com CCR tratados com quimioterapia à base de bevacizumab. Ainda assim, o papel gene CXCR4 ainda não foi devidamente explorado (112).

- **CD133**

Doentes com altos níveis de expressão do gene CD133 intratumoral parecem beneficiar do tratamento com um inibidor VEGF (143).

- **VEGF**

Suspeita-se que a eficácia do bevacizumab seja influenciada por polimorfismos no gene VEGF-A (146,152).

- **KRAS**

O benefício clínico da adição de bevacizumab à quimioterapia sistémica é provavelmente limitado a doentes com KRAS *wild type*. Fiala *et al.* (2016) observaram que a mutação G12A/V de KRAS pode ser um preditor significativo de PFS e OS mais curtas em relação KRAS *wild type* e outras mutações de KRAS. Ainda assim, os autores reconhecem que mais estudos prospetivos são necessários (152,156,163,173).

4.4. Ramucirumab (L01XC21)

- **KDR**

Considerando a recente introdução do ramucirumab na prática clínica, ainda não foram publicados muitos dados que possam prever a eficácia do medicamento (152).

4.5. Aflibercept (L01XX44)

- **KRAS**

Até ao momento, não foram identificados marcadores farmacogenômicos validados associados à eficácia do aflibercept. Apenas num estudo foi observada uma tendência para tumores KRAS mutantes que exibiram uma PFS ligeiramente pior, porém é necessária mais investigação para confirmar essa hipótese (152,163).

4.6. Regorafenib (L01EX05)

- **KRAS**

Taberero *et al.* (2015) não encontraram nenhuma associação significativa entre qualquer uma das variantes somáticas analisadas nos genes KRAS (152).

Vários estudos clínicos com regorafenib estão em desenvolvimento, com vista a identificar biomarcadores adequados para estratificar doentes com CCR, nomeadamente a identificação de subtipos RAS (84).

- **PIK3CA**

Taberero *et al.* (2015) não encontraram nenhuma associação significativa entre qualquer uma das variantes somáticas analisadas nos genes PIK3CA. Atualmente, as mutações no gene PIK3CA na modulação da eficácia do regorafenib são incertas, sendo necessárias pesquisas adicionais para esclarecer a sua contribuição clínica em contexto real (152).

B. Limitações

Nesta fase final da discussão encontram-se descritas as principais limitações identificadas ao longo do presente trabalho.

Devido ao grande número de registos obtidos para alguns fármacos, de que são exemplos o **fluorouracil**, o **irinotecano** e a **oxaliplatina** tornou-se complexo filtrar e classificar a relevância de toda a informação. Por outro lado, fármacos como o **ipilimumab**, **nivolumab** e **pembrolizumab**, não apresentaram nenhum registo aquando da pesquisa literária, pelo que não foi possível obter informação sobre possíveis biomarcadores. O **ramucirumab** e o **aflibercept** apresentaram 1 e 3 registos, respetivamente, o que acaba por ser igualmente insuficiente para elaborar conclusões válidas, podendo ocorrer potenciais viés de informação. Além disso, também pode ter ocorrido viés de publicação, que tendencialmente acontece devido aos autores/editores publicarem com maior frequência estudos com resultados positivos, principalmente em revistas com maior impacto. Estudos com amostras muito pequenas também estão mais sujeitos a viés de publicação, acabando por ser excluídos ou poderem conter resultados com pouca validade externa (174).

Da mesma forma, também pode ter ocorrido viés de seleção. Apenas foram selecionados estudos na língua portuguesa, inglesa ou espanhola, pelo que poderia haver estudos igualmente relevantes publicados noutras línguas. O facto de só ter sido utilizado um motor de pesquisa (*PubMed*) e a falta de acesso a alguns artigos também podem conduzir à presença deste tipo de viés.

Por fim, o facto de a maioria dos estudos presentes nesta RSL serem revisões narrativas da literatura pode ser uma limitação, uma vez que este tipo de publicação não segue métodos explícitos e reprodutíveis, colocando em causa a sua validade em termos de resultados devido ao seu nível de evidência. No entanto, a classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação pode ser subjetiva, dado que embora tenham seguido a classificação de OXFORD, ficam sempre dependentes da informação metodológica

prestada pelos autores dos estudos e pela interpretação que o investigador realizou das suas leituras e análises.

C. Considerações Finais

Os doentes com CCR são maioritariamente tratados com regimes terapêuticos que envolvem mais do que um fármaco. No caso de doentes tratados, por exemplo, com FOLFIRI/CAPIRI podemos ter toxicidade sobreposta do irinotecano e das fluoropirimidinas, nomeadamente distúrbios gastrointestinais (118).

Além disso, a personalização do tratamento em oncologia é complexa, uma vez que é necessário não só compreender as características moleculares do indivíduo, mas também do tumor. Doentes, por exemplo, candidatos ao tratamento com cetuximab + FOLFIRI precisam de ter obrigatoriamente atenção às características do tumor (RAS não mutado) e às do indivíduo tratado, uma vez que o irinotecano apresenta uma metabolização complexa.

Particularizando para os fármacos analisados e discutidos podemos verificar que existem fármacos/biomarcadores com maior expressão do que outros, pelo que proporcionam considerações relativamente consistentes.

A segurança dos doentes tratados com **fluoropirimidinas** pode ser significativamente melhorada através da triagem para variantes DPYD e reduções de dose nos portadores das mesmas. O número de variantes DPYD é extenso, o que torna a sua genotipagem complexa, questionando-se a necessidade de investigar todas elas. Durante anos esta incerteza levou a uma abordagem empírica por parte da comunidade oncológica, o que infelizmente expôs uma proporção significativa de doentes à toxicidade induzida pelas fluoropirimidinas. Atualmente, há evidências suficientes que apoiam a abordagem farmacogenómica para orientar os doentes tratados com fluoropirimidinas, já tendo o CPIC publicado *guidelines* com esse fim (175). Ainda assim não se deve descurar o desenvolvimento de mais estudos, nomeadamente atendendo às diferenças entre os vários grupos populacionais, pois a DPYD*2A não foi detetada em asiáticos e afro-americanos com a mesma frequência que em caucasianos (97). Outros biomarcadores como variantes dos genes TYMS e MTHFR também parecem ter influência na toxicidade e eficácia das fluoropirimidinas, no entanto ainda não existem dados consistentes para a aplicabilidade clínica dos mesmos.

A farmacocinética e o metabolismo do **irinotecano** são de extrema complexidade e têm sido alvo de pesquisa atenta nos últimos anos. Variantes do gene UGT1A1, mais propriamente UGT1A1*28 e UGT1A1*6, têm sido extensivamente exploradas e com cada vez mais evidência da sua influência na toxicidade induzida pelo irinotecano. A integração destes biomarcadores na prática clínica mostra-se vantajosa para os doentes com CCR uma vez que se verifica, por exemplo, que uma grande parte da população é portadora de pelo menos um alelo *28. Ainda assim, é necessário perceber a influência das várias variantes nos diversos regimes e nas diferentes populações, a fim de determinar estratégias de dosagem adequadas (132,166). O CYP3A4 também está, em parte, envolvido na metabolização do irinotecano. Uma vez que esta enzima está envolvida na metabolização de diversos fármacos, a particular atenção a ter são as possíveis interações medicamentosas quer com fármacos indutores quer com fármacos inibidores deste citocromo. Ainda assim, a incorporação do teste farmacogenómico para o CYP3A4 não é provável na prática clínica devido à significativa sensibilidade da enzima a múltiplos fatores exógenos e endógenos (133).

Os transportadores ABC regulam o efluxo hepático e biliar do irinotecano e dos seus metabolitos. Transportadores ABCB1, ABCG2, ABCC1, ABCC2, ABCG1 e ABCC5 e as suas variantes têm sido estudados relativamente à modulação da exposição ao fármaco e aos seus metabolitos, apresentando uma tendência para reações tóxicas e menor resposta ao tratamento. Mais estudos são necessários para compreender quais os transportadores que se encontram efetivamente envolvidos e qual o impacto dos mesmos (171). Já o SLCO1B1 medeia o influxo hepático do irinotecano e dos metabolitos e parece ter um efeito semelhante aos transportadores ABC. Enquanto GA/AA rs2306283 foram associados a uma taxa de resposta favorável, SLCO1B1*1b e SLCO1B1*5 foram associados a neutropenia. Os dados disponíveis ainda não são os suficientes para concluir se são ou não bons biomarcadores a implementar na prática clínica.

Transportadores ABC também foram identificados como preditores de toxicidade em doentes tratados com **oxaliplatina**, nomeadamente variantes ABCC1 e ABCC2. Já as variantes ABCB1 mostraram-se associadas ao aumento da sobrevida destes doentes. Neste caso ainda não pode ser afirmado o seu potencial enquanto biomarcadores, uma vez que os dados atualmente disponíveis são escassos e pouco conclusivos (126).

Variantes que levem à diminuição da atividade de ERCC1, ERCC2 e ERCC5 parecem favorecer o tratamento com oxaliplatina. O alelo 118T de ERCC1 e um ou mais alelos C no polimorfismo A715C de ERCC2 estão, atualmente, descritos em vários estudos como bons preditores de eficácia terapêutica ou falta dela, enquanto ERCC5 necessita de mais estudos e com um número maior de doentes (127). A influência de GSTP1 no tratamento com oxaliplatina também tem sido estudada, em particular o polimorfismo A313G que dá origem a Ile105Val. O alelo 105Val parece diminuir o risco de desenvolver neutropenia e está associado a uma maior sobrevida. Uma vez que este gene participa na desintoxicação de derivados de platina e é um importante mediador da resistência, poderá ser um biomarcador interessante na medida que poderá predizer tanto toxicidade quanto a resposta ao tratamento (113,126). Contudo, serão necessários estudos mais recentes que venham suportar esta hipótese. Ainda relativamente à oxaliplatina, os dados para o XRCC1 permanecem controversos entre os estudos e o seu papel terá de ser clarificado futuramente. Já AGXT e GSTM1 atualmente têm poucos dados disponíveis, com associações fracas e que provavelmente não são relevantes (141).

O estado do gene RAS (mutado ou não) já vem descrito no RCM como um fator a ter em conta aquando do tratamento com **cetuximab** ou **panitumumab**, uma vez que as suas mutações estão associadas à falta de resposta ao tratamento. As mutações no exão 2 estão bem definidas e mostram ser um bom preditor de efetividade para os fármacos anti-EGFR. Ainda assim, muitos doentes com RAS não mutado também não conseguem obter uma resposta efetiva com o tratamento anti-EGFR, pelo que é necessário explorar outros genes envolvidos. Apesar das mutações BRAF V600E terem sido associadas a um menor benefício no tratamento, ainda não existe uma relação prognóstica consistente. O mesmo acontece para as mutações nos exões 9 e 20 do gene PIK3CA, para os tumores com PTEN não funcional e para polimorfismos no gene EGFR. Mais estudos, com maior número de doentes e que consolidem a relevância destes genes na resposta à terapêutica anti-EGFR são necessários (158,159).

O tratamento com **bevacizumab** também se mostra limitado ao estado de RAS e polimorfismos no VEGF-A parecem influenciar a efetividade com o fármaco anti-VEGF (146,152). Já os genes CXCR4 e CD133 carecem de estudos conclusivos.

Apesar de muitos fármacos já disporem de um conjunto de biomarcadores associados, há falta de evidência quanto à influência de alguns polimorfismos e consequente utilidade

como biomarcador. Já outros biomarcadores, como por exemplo, variantes DPYD nas **fluoropirimidinas** e UGT1A1 no **irinotecano**, são demonstrados em vários estudos como indutores de toxicidade. A detecção antecipada destas variantes pode ser útil para selecionar doentes que precisem de tratamento intensivo, incluindo os anti-EGFR associados à quimioterapia tripla (p. ex. anti-EGFR + FOLFIRI) (150).

É notável que existem continuamente esforços por parte da comunidade científica para identificar novos biomarcadores e/ou variantes que possam melhorar a terapêutica do CCR. Todavia, a toxicidade e a falta de resposta continuam a ser uma realidade para os doentes expostos à quimioterapia. Apesar do grande número de estudos para identificar variantes genéticas indutoras de toxicidade da quimioterapia à base de **oxaliplatina**, nenhum biomarcador está validado para que se justifiquem testes de rotina na prática clínica diária. GSTP1 rs1695 (313A>G) e ERCC1 rs11615 são os polimorfismos mais estudados quanto à neutropenia, já os transportadores ABC foram testados em relação à neurotoxicidade. No entanto, não há nenhuma conclusão definitiva, pelo que atualmente não existem recomendações claras para a sua aplicabilidade. O mesmo acontece para os fármacos anti-EGFR e anti-VEGF, possivelmente devido a estudos com coortes reduzidas e à heterogeneidade da doença e dos regimes terapêuticos (176).

Apesar de alguns objetivos já terem sido alcançados continuam a ser necessários mais estudos de validação e com coortes maiores, relacionando os *outcomes* do tratamento não só com os fármacos isoladamente, mas em diferentes esquemas terapêuticos, contextos e etnias.

Por fim, a maior parte dos estudos incluídos nesta RSL tem um grau de evidência 4C, o que significa que a validade dos resultados pode ser posta em causa. Todavia, também existe um grande número de estudos com evidência 2B, o que reflete que as conclusões retiradas são, muito provavelmente, de confiança.

1. Recomendações

As recomendações para a utilização dos fármacos utilizados no tratamento do CCR continuam generalizadas e a seguir *guidelines* internacionais. Embora já existam algumas diretrizes para o *screening* de algumas variantes alélicas e recomendações para reduções de dose, as toxicidades relacionadas com quimioterapia permanecem predominantemente injustificadas.

Alguns biomarcadores farmacogenômicos preditores de toxicidade estão validados, especificamente para fluoropirimidinas e irinotecano, encontrando-se atualmente em avaliação. Não estão estabelecidos, de momento, biomarcadores preditores de toxicidade como neutropenia para a oxaliplatina, nem para a terapia dirigida (150).

A FDA adicionou ao RCM das **fluoropirimidinas** um alerta para o seu uso em doentes com deficiência na enzima DPD. Indivíduos que metabolizam de forma insuficiente as fluoropirimidinas têm maior risco de reações adversas e a FDA não aconselha a sua utilização, uma vez que os dados disponíveis para recomendar doses são insuficientes (150,177).

A *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) e o CPIC inicialmente recomendaram o uso de medicamentos alternativos para portadores homocigotos de um alelo com atividade reduzida como **DPYD*2A** (rs3918290), **DPYD*13** (rs55886062) ou **c.2846A>T** (rs67376798). Para portadores heterocigotos, recomenda-se iniciar o tratamento com pelo menos 50% de redução da dose inicial e reajustar a dosagem de acordo com a tolerabilidade do doente. Em 2018, o CPIC publicou uma versão atualizada das diretrizes para dosagem de fluoropirimidinas com base no genótipo DPYD. Como tal, com base num estudo prospetivo, surge evidência para apoiar a recomendação da redução de 50% da dose em portadores heterocigotos das variantes com função diminuída **c.2846A>T** (rs67376798), **c.1129–5923C>G** (rs75017182) ou o seu SNP de marcação **c.1236G>A** (rs56038477). Portadores homocigotos para **c.2846A>T** podem precisar de uma redução de mais de 50% logo na fase inicial (126,175). Podemos considerar atualmente as seguintes variantes validadas, pelo que são candidatas à utilização na

prática clínica: **c.1236 G>A (c.1129-5923)**, **c.1679 T>G (DPYD*13)**, **c.1905+1G>A (DPYD*2A)**, **c.2846 A>T**.

Especialistas apoiam a estratégia de uma abordagem preventiva, prognóstica e personalizada através do *screening* destas variantes validadas como parte do atendimento médico personalizado. A análise destas variantes deve ser realizada antes de dar início ao tratamento, enquanto a deteção de outras variantes raras é recomendada em doentes que sofram toxicidade grave inesperada logo após o início do tratamento (116).

3

Relativamente ao **irinotecano**, em 2005 a FDA recomendou identificar prospectivamente doentes com polimorfismos no gene UGT1A1 que induzissem uma menor capacidade de metabolizar e excretar o SN-38: “*Indivíduos homozigotos para o alelo UGT1A1*28 apresentam risco aumentado de neutropenia após o início do tratamento com CAMPTOSAR. Uma dose inicial reduzida deve ser considerada para doentes homozigotos para o alelo UGT1A1*28*”. Para doentes homozigotos para UGT1A1*28 a FDA recomenda a modulação inicial da dose de irinotecano, com redução de dose não especificada. Já a EMA recomenda a redução de 80% da dose inicial de irinotecano em doentes homozigotos UGT1A1*28, enquanto a DPWG recomenda a redução de 70% e, se o doente tolerar esta dose inicial, a dose pode ser aumentada, guiada pela contagem de neutrófilos. Apesar do CPIC ainda não ter nenhuma diretriz, classifica provisoriamente a relação UGT1A1-irinotecano como a evidência mais elevada (1A) da PharmGKB para “PGx³ acionável”, pelo que pelo menos se recomenda uma prescrição para *screening* (178,179).

No que diz respeito à **oxaliplatina**, como mencionado, não existem recomendações. GSTM1 e GSTP1 encontram-se atualmente classificados com grau de evidência 3 pelo CPIC, apresentando a designação de “PGx informativo”, não sendo esse efeito clinicamente significativo (178).

O **cetuximab** e **panitumumab** apresentam no seu RCM indicação para doentes com CCR metastático com RAS *wild type* e com expressão de EGFR, pelo que está implícita a necessidade de testar para o estado mutado ou não de RAS. O EGFR enquanto

³ Farmacogenómica

biomarcador para o cetuximab encontra-se em análise pelo CPIC, com grau de evidência 3 (178,180).

Em suma, até ao momento, apenas algumas variantes genéticas DPYD e UGT1A1 se encontram validadas, uma vez que demonstraram evidência clínica aquando da sua aplicação.

As recomendações supramencionadas resultam de uma análise que abrange a informação dos RCM dos fármacos analisados, dos estudos incluídos na RSL e das diretrizes publicadas pela FDA e por consórcios científicos internacionais como o CPIC e o DPWG. Perante esta informação, importa salientar a necessidade de atualização e gestão contínuas, quer nos RCM, quer nas *guidelines* preconizadas pelas entidades especializadas. Além disso, importa reconhecer que alguns biomarcadores farmacogenómicos já foram clinicamente validados e devem ser, finalmente, integrados na prática clínica diária.

Capítulo 4

Conclusões e Perspetivas Futuras

Uma grande parte dos casos de CCR é diagnosticado num estadio avançado. Apesar das melhorias no tratamento destes tumores devido à introdução de novos fármacos, o tratamento farmacológico destes doentes, em qualquer estadio da doença, é sobrecarregado por toxicidade grave e imprevisível. A qualidade de vida e a adesão à terapêutica são marcadamente afetadas, impactando na efetividade geral do tratamento e nos recursos económicos relacionados com a gestão dos efeitos adversos (176).

Posto isto, torna-se importante garantir que o fármaco selecionado para um determinado doente seja o mais indicado, permitindo reduzir ao máximo a incidência de efeitos adversos e aumentar a efetividade do tratamento. Deste modo, são evitadas trocas desnecessárias de esquemas terapêuticos e constrangimentos humanos e económicos a médio e longo prazo.

A farmacogenómica apresenta-se como essencial neste processo, uma vez que permite identificar variantes genéticas do doente e do tumor que podem ser cruciais para diminuir a toxicidade e aumentar a efetividade da terapêutica, melhorando significativamente a abordagem e qualidade do tratamento.

A. Conclusões

Os dados descritos e analisados mostram que os fármacos cujas variantes apresentam maior evidência são as fluoropirimidinas e o irinotecano.

As variantes DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T e 1236G>A estão atualmente validadas por conferir uma atividade reduzida da DPD e ter implicações na metabolização das fluoropirimidinas. A atividade deficiente da DPD apresenta um risco elevado de toxicidade, principalmente gastrointestinal. Assim sendo, nos portadores destas variantes deve ser efetuado um ajuste de dose ou um tratamento alternativo com outros fármacos, dependendo do genótipo do indivíduo e da sua tolerabilidade.

Relativamente ao irinotecano, os portadores do alelo UGT1A1*28 têm uma capacidade reduzida de metabolizar e excretar este fármaco e os seus metabolitos, resultando em

efeitos adversos tóxicos como diarreia e neutropenia. Recomenda-se que seja realizada uma redução na dose inicial para portadores deste alelo, no entanto não estão definidas quais as doses iniciais, nem a percentagem exata da redução para indivíduos heterozigotos e homozigotos.

A farmacogenómica tem também explorado o manuseamento da toxicidade induzida pela oxaliplatina, principalmente a respeito da neurotoxicidade. Os polimorfismos no GSTM1, GSTP1 e ERCC1 são atualmente os mais estudados, no entanto a natureza geradora de hipóteses dos resultados publicados ainda não permitiram nenhuma conclusão que conduzissem ao robustecimento da sua evidência científica.

Existem outros polimorfismos que apesar da sua evidência não estar definida, têm sido explorados extensivamente em vários estudos. Tal acontece quer para o gene TYMS nas fluoropirimidinas, quer para transportadores ABC e SLCO1B1 no irinotecano. Estes genes enquanto candidatos promissores devem ser alvo de novas pesquisas de forma a definir o seu papel preditivo, validá-los e atualizar as atuais diretrizes.

O mesmo acontece para a descoberta e validação de biomarcadores preditivos e prognósticos para agentes dirigidos. Embora estes fármacos em conjunto com a quimioterapia convencional tenham melhorado o tratamento do CCR nos últimos anos, a resistência adquirida do tumor ao tratamento ainda é um grande desafio, pelo que será importante avaliar de forma mais consistente as mutações somáticas nas vias RAS/RAF e PI3K/PTEN. A presença ou ausência de mutações RAS foi identificada como um biomarcador preditivo de eficácia de anticorpos anti-EGFR.

B. Perspetivas Futuras

O CCR é o terceiro tipo de cancro mais diagnosticado em todo mundo e o segundo mais mortal. Em Portugal, é o tipo de cancro com maior incidência e o segundo mais mortal (1,3).

Embora os tumores localizados sejam passíveis de ressecção cirúrgica, o seu potencial curativo para doença metastática é limitado. Dado que cerca de 30% dos casos de CCR

são diagnosticados num estadio avançado, a melhor abordagem para tratar a doença metastática é a terapêutica sistémica – quimioterapia – sendo que a mesma também pode ser utilizada como tratamento adjuvante após a ressecção de tumores primários (126,176).

Apesar da quimioterapia ter evoluído significativamente nos últimos anos, resultado da introdução de novos medicamentos, o potencial do tratamento sistémico ainda não se traduz em tratamentos eficazes. Existem diferenças interindividuais marcantes que alteram os níveis de expressão e atividade de enzimas que modificam a eficácia e a toxicidade dos fármacos anticancerígenos. Uma grande percentagem de doentes com CCR sofre efeitos adversos graves devido à quimioterapia, principalmente neurotoxicidade, toxicidade gastrointestinal e toxicidade hematológica o que, além de causar elevada morbidade e mortalidade, tem um grande impacto económico (126,152).

A identificação de biomarcadores preditivos de eficácia e toxicidade são importantes para a individualização do tratamento do CCR. A descoberta contínua de biomarcadores melhorará o desenvolvimento de novos fármacos, principalmente a terapia dirigida e a imunoterapia. A abordagem farmacogenómica é altamente custo-efetiva e socialmente desejável, não só devido à sobrevida prolongada como também à melhoria da qualidade de vida destes doentes.

Embora já estejam analisados dezenas de potenciais biomarcadores, é fundamental perceber quais estão efetivamente validados e que justifiquem utilização na prática clínica diária. No entanto, é um processo complicado e moroso, dada a quantidade de fatores que determinam o fenótipo funcional final de uma determinada enzima responsável pelo metabolismo e/ou transporte do fármaco. Por este motivo, há uma dificuldade em traçar observações conclusivas sobre a aplicação clínica dos biomarcadores atualmente identificados (126,181).

Neste momento a evidência científica continua a ser pouca, pelo que é necessário: (1) provar o custo-benefício da introdução de um novo biomarcador; (2) determinar a sensibilidade e especificidade dos testes de genotipagem e definir valores preditivos antes da introdução prática dos mesmos; (3) garantir que existem tratamentos alternativos para doentes portadores de um genótipo de risco; (4) implementar ensaios clínicos prospetivos orientados por biomarcadores e perfis farmacogenómicos – possível integração de testes

de diagnóstico complementares desde o início do desenvolvimento de novos fármacos em estudos futuros (182).

Consórcios como o CPIC também têm algum trabalho a desenvolver, pois apesar de já haver *guidelines* com a informação atualmente disponível, acabam por ser pouco específicas. Seria importante uniformizar a informação farmacogenómica e que esta fosse de fácil interpretação para os clínicos.

Com este trabalho, pretende-se mostrar que já existem algumas variantes genéticas com evidência suficiente para ser justificável a sua utilização na prática clínica, como é o caso da DPYD nas fluoropirimidinas e da UGT1A1 no irinotecano. Também permite mostrar que ainda existe um longo caminho a percorrer para outras variantes e fármacos menos comuns e/ou estudados. Em alguns casos, apesar dos resultados serem satisfatórios no que diz respeito a potenciais biomarcadores, no geral são necessários mais estudos que comprovem a sua utilidade de forma consistente.

Referências Bibliográficas

1. Cancer Today [Internet]. [citado 4 de Maio de 2021]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group
2. Olivera G, Sendra L, Herrero MJ, Puig C, Aliño SF. Colorectal cancer: Pharmacogenetics support for the correct drug prescription. *Pharmacogenomics*. 2019;20(10):741–63.
3. International Agency for Research on Cancer. Portugal Source: Globocan Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site [Internet]. 2020 [citado 4 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
4. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):505–27.
5. Berg M, Søreide K. Genetic and Epigenetic Traits as Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2011;12:9426–39.
6. Yu IS, Cheung WY. Metastatic colorectal cancer in the era of personalized medicine: A more tailored approach to systemic therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018.
7. Miteva-Marcheva NN, Ivanov HY, Dimitrov DK, Stoyanova VK. Application of pharmacogenetics in oncology. 2020;
8. World Health Organization. Cancer [Internet]. [citado 1 de Maio de 2021]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
9. National Cancer Institute. What Is Cancer? [Internet]. [citado 1 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
10. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15065.
11. Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Cancro Colorretal [Internet]. [citado 4 de Maio de 2021]. Disponível em:

- <https://www.sped.pt/index.php/publico/carcinoma-colorretal>
12. Ab Mutalib NS, Md Yusof NF, Abdul SN, Jamal R. Pharmacogenomics DNA biomarkers in colorectal cancer: Current update. *Front Pharmacol*. 2017;8(OCT):12.
 13. European Society for Medical Oncology. Cancro Colorretal Um Guia para o Doente [Internet]. 2016 [citado 5 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.esmo.org/content/download/98290/1727191/file/ESMO-ACF-Cancro-Colorretal-Um-Guia-para-o-Doente.pdf>
 14. American Cancer Society. What Is Colorectal Cancer? [Internet]. [citado 10 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>
 15. Shead D, Hanisch L, Vidic E, Clarke R, Corrigan A. Colon Cancer NCCN Guidelines for Patients [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/patients>
 16. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. 2020;
 17. Mármol I, Sánchez-De-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Jesús M, Yoldi R. Molecular Sciences Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. 2017;
 18. Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: Road maps to cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007;13(28):3784–91. Disponível em: [/pmc/articles/PMC4611209/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1911209/)
 19. Vinson KE, George DC, Fender AW, Bertrand FE, Sigounas G. The Notch pathway in colorectal cancer. Vol. 138, *International Journal of Cancer*. Wiley-Liss Inc.; 2016. p. 1835–42.
 20. Evert J, Ijspeert G, Medema JP, Dekker E. Colorectal Neoplasia Pathways: State of the Art. 2021;
 21. Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJV, Lightfoot TJ, Coxhead J, et al. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53 - Alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(14):9433–8.
 22. De La Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3380–7.
 23. Kanthan R, Senger J-L, Kanthan SC. Molecular Events in Primary and Metastatic Colorectal Carcinoma: A Review. *Patholog Res Int*. 2012;2012:14.
 24. Anabela Pinto, Carlos Canhota, Eduardo Mendes, Fausto Pontes, Hélder

- Cardoso; J. E. Pina Cabral, José Manuel Soares, Leopoldo Matos, Pedro Amaro Anabela Pinto, Carlos Canhota, Eduardo Mendes, Fausto Pontes, Hélder Cardoso; J. E. Pina Cabral, José Manuel So PA. A Via Serreada da Carcinogénese Colo-Rectal [Internet]. Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. 2010 [citado 7 de Outubro de 2021]. Disponível em: https://www.sped.pt/images/Endonews/sped_endonews_n29.pdf
25. Colorectal Cancer: Risk Factors and Prevention | Cancer.Net [Internet]. [citado 14 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/risk-factors-and-prevention>
 26. Colorectal Cancer Risk Factors | Hereditary Colorectal Risk Factors [Internet]. [citado 14 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
 27. Montminy EM, Jang A, Conner M, Karlitz JJ. Screening for Colorectal Cancer. *Med Clin North Am.* 2020;104(6):1023–36.
 28. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89–103.
 29. Ordóñez-Mena JM, Walter V, Schöttker B, Jenab M, O’Doherty MG, Kee F, et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: A meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Ann Oncol.* 2018;29(2):472–83.
 30. Wallace K, Grau M V., Ahnen D, Snover DC, Robertson DJ, Mahnke D, et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(8):2310–7.
 31. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors - UpToDate [Internet]. [citado 14 de Maio de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?search=colorectal+risk+factors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H93030307
 32. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1599–600.
 33. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al.

- Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116(3):544–73.
34. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5167–75.
 35. Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Colite Ulcerosa [Internet]. [citado 23 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.sped.pt/index.php/publico/doencas-gastrenterologicas-mais-comuns/colite-ulcerosa>
 36. Cancer Research UK. Risks and causes of bowel cancer [Internet]. [citado 23 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bowel-cancer/risks-causes>
 37. Jang E, Chung DC. Hereditary colon cancer: Lynch syndrome. Vol. 4, *Gut and Liver*. Editorial Office of Gut and Liver; 2010. p. 151–60.
 38. Cancer.Net. Lynch Syndrome [Internet]. [citado 23 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.net/cancer-types/lynch-syndrome>
 39. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018;(38):101–9.
 40. Kerr DJ, Young AM, Hobbs FR. ABC of colorectal cancer. 2000;321:321:805-8.
 41. American Cancer Society. Colorectal Cancer Signs and Symptoms [Internet]. [citado 6 de Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
 42. Hospital da Luz. Cancro colorretal - prevenção [Internet]. [citado 6 de Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/guia-de-saude/dicionario-de-saude/C/60/cancro-colorretal-prevencao>
 43. ROCHE. Sinais e sintomas Cancro colorretal - Infocancro [Internet]. [citado 6 de Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.infocancro.pt/tipos-de-cancro/cancro-colo-rectal/alerta/sintomas/>
 44. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Colon Cancer [Internet]. [citado 6 de Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.org/latest-news/signs-and-symptoms-of-colon-cancer.html>

45. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(3):458–79.
46. Chyke Doubeni, MD, FRCS M. Tests for screening for colorectal cancer [Internet]. [citado 6 de Junho de 2021]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer?search=colorectal caner screening&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=1#H2290317101](https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer?search=colorectal+caner+screening&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=1#H2290317101)
47. American Cancer Society. Colorectal Cancer Screening Tests | Sigmoidoscopy & Colonoscopy [Internet]. [citado 6 de Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests-used.html>
48. Mário Dinis-Ribeiro, Miguel Areia AD-P. Pareceres SPED, Rastreio de cancro colorretal (CCR) [Internet]. Disponível em: https://www.sped.pt/images/Pareceres/PareceresSPED_Rastreio-de-CCR.pdf
49. Network NCC. Guidelines for patients: Colon Cancer [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/colorectal-screening-patient.pdf>
50. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. *StatPearls NCBI*. 2021;
51. Cancro na Família. Classificar a evolução da doença [Internet]. [citado 14 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.cancronafamilia.org/pt/colorectal-cancer/what/cancer-types/classifying-disease-evolution/>
52. Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2020 51. 2020;5(1):1–30.
53. Van Der Jeught K, Xu HC, Li YJ, Lu X Bin, Ji G. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(34):3834–48.
54. National Cancer Institute. Colon Cancer - Professional Version [Internet]. [citado 14 de Agosto de 2021]. Disponível em: https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq#_74
55. American Cancer Society. Colon Cancer Treatment, by Stage [Internet]. [citado 14 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/treating/by-stage-colon.html>
56. World Health Organization. Classification System - Anatomical Therapeutic

- Chemical Classification [Internet]. [citado 11 de Outubro de 2021]. Disponível em:
<https://ec.europa.eu/cefdigital/wiki/pages/viewpage.action?pageId=52609352>
57. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - ATC/DDD Index.
 58. Isabel S, Barbosa C, Fernando Pessoa U. Compostos que interferem no metabolismo dos purina-e pirimidina-nucleótidos: Utilização como agentes terapêuticos. [citado 14 de Agosto de 2021]; Disponível em:
https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5160/1/PPG_19698.pdf
 59. Holen KD, Saltz LB. New therapies, new directions: advances in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2001;2(5):290–7.
 60. Carethers JM. Review: Systemic treatment of advanced colorectal cancer: Tailoring therapy to the tumor. *Therap Adv Gastroenterol.* 2008;1(1):33–42.
 61. INFARMED.IP. Resumo das Características do Medicamento Fluorouracil [Internet]. 2020 [citado 17 de Agosto de 2021]. Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
 62. Aprile G, Mazzer M, Moroso S, Puglisi F. Pharmacology and therapeutic efficacy of capecitabine: Focus on breast and colorectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2009;20(4):217–29.
 63. Pentheroudakis G, Twelves C. Capecitabine (Xeloda®): From the laboratory to the patient’s home. *Clin Colorectal Cancer.* 2002;2(1):16–23.
 64. Van Cutsen E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(21):4097–106.
 65. Weinberg BA, Marshall JL, Hartley M, Salem ME. A Paradigm Shift From One-Size-Fits-All to Tailor-Made Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14(2).
 66. INFARMED.IP. Resumo das Características do Medicamento Capecitabina [Internet]. 2020 [citado 17 de Agosto de 2021]. Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
 67. Ordem dos Farmacêuticos. Novas abordagens terapêuticas no tratamento do cancro colorretal [Internet]. 2021 [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em:
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/WWW/CIM_a_tarde/nov

- as_abordagens_terapeuticas_no_tratamento_do_cancro_colorretal_cim_a_tarde_manuel_morgado.pdf
68. Coutinho AK, Max C, Lima SR. Metastatic Colorectal Cancer: Systemic Treatment in the New Millennium From the Clinica AMO-Assistencia Multidisciplinar em Oncologia. *Cancer Control J J Mahany, Jr Suns.* 10(3):224.
 69. EMA. Resumo das Características do Medicamento Ramucirumab. 2010;1–29. Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
 70. Patient education: Colorectal cancer treatment; metastatic cancer (Beyond the Basics) - UpToDate [Internet]. [citado 25 de Agosto de 2021]. Disponível em:
<https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-treatment-metastatic-cancer-beyond-the-basics#H2>
 71. EMA. Resumo das Características do Medicamento Bevacizumab. 2010;1–29. Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
 72. INFARMED.IP. Resumo das Características do Medicamento Aflibercept. 2015;
 73. INFARMED.IP. Resumo das Características do Medicamento Regorafenib. 2021;1–92.
 74. INFARMED.IP. Resumo das Características do Medicamento Cetuximab. 2015; Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.004>
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0145766>
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0092623X.2013.864368>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.006>
<http://www.sciencedirect.com/science/ar>
 75. EMA. Resumo das Características do Medicamento Panitumumab. 2010; Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
 76. EMA. Resumo das Características do Medicamento Nivolumab. 2010;1–29. Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

77. EMA. Resumo das Características do Medicamento Ipilimumab. 2010;1–29.
Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
78. INFARMED.IP. Resumo das Características do Medicamento Pembrolizumab. 2015; Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.004>
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0145766>
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0092623X.2013.864368>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.006>
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095026881400006X>
79. VIEGAS É. et al. Tópicos em Farmácia Clínica e Intervenção Farmacêutica. 1.^a. VNG: MJGS; 2016.
80. Lauschke VM, Milani L, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic Biomarkers for Improved Drug Therapy—Recent Progress and Future Developments. *AAPS J.* 2018;20(1).
81. Kim JA, Ceccarelli R, Lu CY. Pharmacogenomic biomarkers in us fda-approved drug labels (2000–2020). *J Pers Med.* 2021;11(3):1–13.
82. Zhang Y, Somtakoune SD, Cheung C, Listiawan M, Feng X. Therapeutic Application of Pharmacogenomics in Oncology. *AAPS J.* 2016;18(4):819–29.
83. Plöthner M, Ribbentrop D, Hartman J-P, Frank M. Cost-Effectiveness of Pharmacogenomic and Pharmacogenetic Test-Guided Personalized Therapies: A Systematic Review of the Approved Active Substances for Personalized Medicine in Germany. *Adv Ther [Internet].* 2016;33(9):1461. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020122/>
84. Yau TO. Precision treatment in colorectal cancer: Now and the future. *JGH Open.* 2019;3(5):361–9.
85. Tutton R. Pharmacogenomic biomarkers in drug labels: What do they tell us? *Pharmacogenomics.* 2014;15(3):297–304.
86. Arbitrio M, Scionti F, Di Martino MT, Caracciolo D, Pensabene L, Tassone P, et al. Pharmacogenomics Biomarker Discovery and Validation for Translation in Clinical Practice. *Clin Transl Sci.* 2021;14(1):113–9.
87. Taieb J, Jung A, Sartore-Bianchi A, Peeters M, Seligmann J, Zaanani A, et al. The Evolving Biomarker Landscape for Treatment Selection in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs* 2019. 2019;79(13):1375–94.

88. Rodríguez-Antona C, Taron M. Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer treatment. *J Intern Med.* 2015;277(2):201–17.
89. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Med Port.* 1 de Março de 2019;32(3):227–35.
90. Xiao Y, Watson M. Guidance on Conducting a Systematic Literature Review: <https://doi.org/10.1177/0739456X17723971>. 2017;39(1):93–112.
91. Book Series C, Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Julian PT Higgins and Sally Green, editor. 2008.
92. Macedo Gonçalves RJ. Análise dos níveis de evidência e graus de recomendação para monitorização dos biomarcadores farmacogenéticos contidos nos resumos das características dos medicamentos com autorização de introdução no mercado em Portugal. 2020;
93. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ [Internet]*. 2008;336(7650):924–6. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>
94. University of Oxford. The Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. [citado 26 de Fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.cebm.net/>
95. Oxford. Tabelas de Recomendação Oxford e Garde [Internet]. 2006. Disponível em: www.cebm.net
96. De Falco V, Natalicchio MI, Napolitano S, Coppola N, Conzo G, Martinelli E, et al. A case report of a severe fluoropyrimidine-related toxicity due to an uncommon DPYD variant. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(21):e15759.
97. Tong CC, Lam CW, Lam KO, Lee VHF, Luk M-Y. A Novel DPYD Variant Associated With Severe Toxicity of Fluoropyrimidines: Role of Pre-emptive DPYD Genotype Screening. Vol. 8, *Frontiers in oncology*. 2018. p. 279.
98. Chen S, Laverdiere I, Tourancheau A, Jonker D, Couture F, Cecchin E, et al. A novel UGT1 marker associated with better tolerance against irinotecan-induced severe neutropenia in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(6):513–20.
99. Cecchin E, D’Andrea M, Lonardi S, Zanusso C, Pella N, Errante D, et al. A prospective validation pharmacogenomic study in the adjuvant setting of colorectal cancer patients treated with the 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX4) regimen. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(5):403–9.

100. Chen S, Villeneuve L, Jonker D, Couture F, Laverdière I, Cecchin E, et al. ABCG5 and ABCG1 polymorphisms predict irinotecan-induced severe toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(12):573–83.
101. Kjersem JB, Thomsen M, Guren T, Hamfjord J, Carlsson G, Gustavsson B, et al. AGXT and ERCC2 polymorphisms are associated with clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-FU/oxaliplatin. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(3):272–9.
102. Wu H, Kang H, Liu Y, Xiao Q, Zhang Y, Sun M, et al. Association of ABCB1 genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis. *Pharmacogenomics*. 2013;14(8):897–911.
103. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(2):120–9.
104. Zhu X, Ma R, Ma X, Yang G. Association of UGT1A1*6 polymorphism with irinotecan-based chemotherapy reaction in colorectal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020;40(10).
105. Perkins G, Pilati C, Blons H, Laurent-Puig P. Beyond KRAS status and response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenomics*. 2014;15(7):1043–52.
106. Saif MW. Capecitabine-induced cerebellar toxicity and TYMS pharmacogenetics. *Anticancer Drugs*. 2019;30(4):431–4.
107. Tejpar S, Yan P, Piessevaux H, Dietrich D, Brauchli P, Klingbiel D, et al. Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracyl/leucovorin/irinotecan toxicity: Results of the PETACC-3 trial. *Eur J Cancer*. 2018;99:66–77.
108. Ando Y, Hasegawa Y. Clinical pharmacogenetics of irinotecan (CPT-11). *Drug Metab Rev*. 2005;37(3):565–74.
109. Salvador-Martín S, García-González X, García MI, Blanco C, García-Alfonso P, Robles L, et al. Clinical utility of ABCB1 genotyping for preventing toxicity in treatment with irinotecan. *Pharmacol Res*. 2018;136:133–9.
110. Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, Dolan ME, Ramírez J, Relling M, et al. Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2604–14.

111. Atasilp C, Chansriwong P, Sirachainan E, Reungwetwattana T, Chamnanphon M, Puangpetch A, et al. Correlation of UGT1A1(*)28 and (*)6 polymorphisms with irinotecan-induced neutropenia in Thai colorectal cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;31(1):90–4.
112. Matsusaka S, Cao S, Hanna DL, Sunakawa Y, Ueno M, Mizunuma N, et al. CXCR4 polymorphism predicts progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab-based chemotherapy. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(6):543–50.
113. Le Morvan V, Smith D, Laurand A, Brouste V, Bellott R, Soubeyran I, et al. Determination of ERCC2 Lys751Gln and GSTP1 Ile105Val gene polymorphisms in colorectal cancer patients: relationships with treatment outcome. *Pharmacogenomics.* 2007;8(12):1693–703.
114. van Kuilenburg ABP. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer.* 2004;40(7):939–50.
115. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer.* 2004;4(3):181–9.
116. Del Re M, Michelucci A, Di Leo A, Cantore M, Bordonaro R, Simi P, et al. Discovery of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene associated with toxicity of fluoropyrimidines and viewpoint on preemptive pharmacogenetic screening in patients. *EPMA J.* 2015;6(1):17.
117. Argevani L, Hughes C, Schuh MJ. Dosage Adjustment of Irinotecan in Patients with UGT1A1 Polymorphisms: A Review of Current Literature. *Inov Pharm [Internet].* 2020;11(3):5. Disponível em: /pmc/articles/PMC8075136/
118. Falvella FS, Cheli S, Martinetti A, Mazzali C, Iacovelli R, Maggi C, et al. DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):581–8.
119. Cremolini C, Del Re M, Antoniotti C, Lonardi S, Bergamo F, Loupakis F, et al. DPYD and UGT1A1 genotyping to predict adverse events during first-line FOLFIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget.* 2018;9(8):7859–66.
120. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-

- guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(12):2915–22.
121. Atasilp C, Chansriwong P, Sirachainan E, Reungwetwattana T, Sirilerttrakul S, Chamnanphon M, et al. Effect of drug metabolizing enzymes and transporters in Thai colorectal cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy. *Sci Rep.* 2020;10(1):13486.
 122. Huang M-Y, Lee H-H, Huang C-W, Huang C-M, Ma C-J, Yin T-C, et al. ERCC overexpression associated with a poor response of cT4b colorectal cancer with FOLFOX-based neoadjuvant concurrent chemoradiation. *Oncol Lett.* 2020;20(5):212.
 123. Lu X, Xiao S, Jin C, van der Straaten T, Li X. ERCC1 and XPD/ERCC2 polymorphisms' predictive value of oxaliplatin-based chemotherapies in advanced colorectal cancer has an ethnic discrepancy: a meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2012;26(1):10–5.
 124. Hecht JR, Douillard J-Y, Schwartzberg L, Grothey A, Kopetz S, Rong A, et al. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(8):653–9.
 125. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015;26(1):13–21.
 126. Mohelnikova-Duchonova B, Melichar B, Soucek P. FOLFOX/FOLFIRI pharmacogenetics: the call for a personalized approach in colorectal cancer therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10316–30.
 127. Chen J, Luo X, Xie G, Chen K, Jiang H, Pan F, et al. Functional Analysis of SNPs in the ERCC5 Promoter in Advanced Colorectal Cancer Patients Treated With Oxaliplatin-Based Chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3652.
 128. Oguri T, Mitsuma A, Inada-Inoue M, Morita S, Shibata T, Shimokata T, et al. Genetic polymorphisms associated with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in Japanese patients with colorectal cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(6):475–81.
 129. Kap EJ, Richter S, Rudolph A, Jansen L, Ulrich A, Hoffmeister M, et al. Genetic

- variants in the glutathione S-transferase genes and survival in colorectal cancer patients after chemotherapy and differences according to treatment with oxaliplatin. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(7):340–7.
130. Joerger M, Huitema ADR, Boot H, Cats A, Doodeman VD, Smits PHM, et al. Germline TYMS genotype is highly predictive in patients with metastatic gastrointestinal malignancies receiving capecitabine-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(4):763–72.
 131. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Lainé-Cessac P, Gamelin E. Identification of a novel mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a patient with a lethal outcome following 5-fluorouracil administration and the determination of its frequency in a population of 500 patients with colorectal carcinoma. *Clin Biochem*. 2007;40(1–2):11–7.
 132. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1229–54.
 133. Paulík A, Nekvindová J, Filip S. Irinotecan toxicity during treatment of metastatic colorectal cancer: focus on pharmacogenomics and personalized medicine. *Tumori*. 2020;106(2):87–94.
 134. Baynes RD, Gansert J. KRAS mutational status as a predictor of epidermal growth factor receptor inhibitor efficacy in colorectal cancer. *Am J Ther*. 2009;16(6):554–61.
 135. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Rio E Del, Baiget M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: genomic predictors of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57(6):835–40.
 136. van Huis-Tanja LH, Gelderblom H, Punt CJA, Guchelaar H-J. MTHFR polymorphisms and capecitabine-induced toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenet Genomics*. April de 2013;23(4):208–18.
 137. Cecchin E, Perrone G, Nobili S, Polesel J, De Mattia E, Zanusso C, et al. MTHFR-1298 A>C (rs1801131) is a predictor of survival in two cohorts of stage II/III colorectal cancer patients treated with adjuvant fluoropyrimidine chemotherapy with or without oxaliplatin. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(3):219–25.

138. Huang M-Y, Huang M-L, Chen M-J, Lu C-Y, Chen C-F, Tsai P-C, et al. Multiple genetic polymorphisms in the prediction of clinical outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(1):18–25.
139. Dean L, Kane M. Panitumumab Therapy and RAS and BRAF Genotype. Em: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, et al., editores. Bethesda (MD); 2012.
140. Madi A, Fisher D, Maughan TS, Colley JP, Meade AM, Maynard J, et al. Pharmacogenetic analyses of 2183 patients with advanced colorectal cancer; potential role for common dihydropyrimidine dehydrogenase variants in toxicity to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2018;102:31–9.
141. Shahnam A, Ridha Z, Wiese MD, Kichenadasse G, Sorich MJ. Pharmacogenetic and ethnicity influence on oxaliplatin therapy for colorectal cancer: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2016;17(15):1725–32.
142. Paré L, Marcuello E, Altés A, del Río E, Sedano L, Salazar J, et al. Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy. *Br J Cancer*. 2008;99(7):1050–5.
143. Pohl A, El-Khoueiry A, Yang D, Zhang W, Lurje G, Ning Y, et al. Pharmacogenetic profiling of CD133 is associated with response rate (RR) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with bevacizumab-based chemotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(2):173–80.
144. Perera MA, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphisms: are we there yet? *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):755–68.
145. Hahn KK, Wolff JJ, Kolesar JM. Pharmacogenetics and irinotecan therapy. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. Novembro de 2006;63(22):2211–7.
146. Henriette Tanja L, Guchelaar H-J, Gelderblom H. Pharmacogenetics in chemotherapy of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2):257–73.
147. Marsh S, McLeod HL. Pharmacogenetics of irinotecan toxicity. *Pharmacogenomics*. Outubro de 2004;5(7):835–43.

148. Nagar S, Blanchard RL. Pharmacogenetics of uridine diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) 1A family members and its role in patient response to irinotecan. *Drug Metab Rev.* 2006;38(3):393–409.
149. Taberero J, Cervantes A, Rivera F, Martinelli E, Rojo F, von Heydebreck A, et al. Pharmacogenomic and pharmacoproteomic studies of cetuximab in metastatic colorectal cancer: biomarker analysis of a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1181–9.
150. Bruera G, Ricevuto E. Pharmacogenomic Assessment of Patients with Colorectal Cancer and Potential Treatments. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020;13:601–17.
151. Silvestris N, Vincenzi B, Brunetti AE, Loupakis F, Dell'Aquila E, Russo A, et al. Pharmacogenomics of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma. *Pharmacogenomics.* 2014;15(13):1701–15.
152. Bignucolo A, De Mattia E, Cecchin E, Roncato R, Toffoli G. Pharmacogenomics of Targeted Agents for Personalization of Colorectal Cancer Treatment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7).
153. Rouits E, Charasson V, Pétain A, Boisdron-Celle M, Delord J-P, Fonck M, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2008;99(8):1239–45.
154. Di Paolo A, Bocci G, Polillo M, Del Re M, Di Desidero T, Lastella M, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic predictive markers of irinotecan activity and toxicity. *Curr Drug Metab.* Dicembre de 2011;12(10):932–43.
155. Glimelius B, Garmo H, Berglund A, Fredriksson LA, Berglund M, Kohnke H, et al. Prediction of irinotecan and 5-fluorouracil toxicity and response in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(1):61–71.
156. Chung C. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in colorectal cancer: A 2021 update on current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(4):850–69.
157. Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, Corona G, De Mattia E, Biason P, et al. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2457–65.
158. Lièvre A, Ouine B, Canet J, Cartier A, Amar Y, Cacheux W, et al. Protein

- biomarkers predictive for response to anti-EGFR treatment in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2017;117(12):1819–27.
159. Recommendations from the EGAPP Working Group: can testing of tumor tissue for mutations in EGFR pathway downstream effector genes in patients with metastatic colorectal cancer improve health outcomes by guiding decisions regarding anti-EGFR therapy? *Genet Med*. 2013;15(7):517–27.
 160. Lévesque E, Bélanger A-S, Harvey M, Couture F, Jonker D, Innocenti F, et al. Refining the UGT1A1 haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;345(1):95–101.
 161. Jada SR, Lim R, Wong CI, Shu X, Lee SC, Zhou Q, et al. Role of UGT1A1*6, UGT1A1*28 and ABCG2 c.421C>A polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. *Cancer Sci*. 2007;98(9):1461–7.
 162. Lin JS, Webber EM, Senger CA, Holmes RS, Whitlock EP. Systematic review of pharmacogenetic testing for predicting clinical benefit to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Am J Cancer Res*. 2011;1(5):650–62.
 163. García-Alfonso P, Grande E, Polo E, Afonso R, Reina JJ, Jorge M, et al. The role of antiangiogenic agents in the treatment of patients with advanced colorectal cancer according to K-RAS status. *Angiogenesis*. 2014;17(4):805–21.
 164. Shahrokni A, Rajebi MR, Saif MW. Toxicity and efficacy of 5-fluorouracil and capecitabine in a patient with TYMS gene polymorphism: A challenge or a dilemma? *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8(4):231–4.
 165. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(4):678–82.
 166. Etienne-Grimaldi M-C, Boyer J-C, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient M-A, et al. UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(3):219–37.
 167. Côté J-F, Kirzin S, Kramar A, Mosnier J-F, Diebold M-D, Soubeyran I, et al. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res*. 2007;13(11):3269–75.
 168. Ferraldeschi R, Minchell LJ, Roberts SA, Tobi S, Hadfield KD, Blackhall FH, et al. UGT1A1*28 genotype predicts gastrointestinal toxicity in patients treated

- with intermediate-dose irinotecan. *Pharmacogenomics*. 2009;10(5):733–9.
169. Liu X, Xu W. UGT1A1*28 polymorphisms: a potential pharmacological biomarker of irinotecan-based chemotherapies in colorectal cancer. Vol. 15, *Pharmacogenomics*. England; 2014. p. 1171–4.
170. O’Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4534–8.
171. Fujita K, Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(3):209–17.
172. Argevani L, Hughes C, Schuh MJ. Dosage Adjustment of Irinotecan in Patients with UGT1A1 Polymorphisms: A Review of Current Literature. *Inov Pharm*. 2020;11(3).
173. Yau TO. Precision treatment in colorectal cancer: Now and the future. *JGH open an open access J Gastroenterol Hepatol*. 2019;3(5):361–9.
174. Monteiro R. *Motodologias de meta-análise aplicadas nas ciências da saúde*. 2010.
175. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1459–67.
176. Cecchin E, De Mattia E, Ecça F, Toffoli G. Host genetic profiling to increase drug safety in colorectal cancer from discovery to implementation. *Drug Resist Updat*. 2018;39:18–40.
177. Food and Drug Administration. Tabela de Associações Farmacogenéticas [Internet]. [citado 2 de Abril de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations#updates>
178. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Genes-Drugs [Internet]. [citado 2 de Abril de 2022]. Disponível em: <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>
179. Pharmacogenomics Knowledge Base. Irinotecan - Prescribing Info [Internet]. [citado 2 de Abril de 2022]. Disponível em: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450085/prescribingInfo>
180. Pharmacogenomics Knowledge Base. Cetuximab - Prescribing Info [Internet]. [citado 2 de Abril de 2022]. Disponível em: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10040/prescribingInfo>

181. Patel J, Fong M, Jagosky M. Colorectal Cancer Biomarkers in the Era of Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2019;9(1):3.
182. Battaglin F, Puccini A, Naseem M, Schirripa M, Berger MD, Tokunaga R, et al. Pharmacogenomics in colorectal cancer: current role in clinical practice and future perspectives. *J Cancer Metastasis Treat.* 2018;4(3):12.