



Dayse de Souza Chaves Maia

**GUIA PRÁTICO SOBRE OS BIOMARCADORES
E AS TOXICIDADES DAS TERAPIAS ALVO E
IMUNOTERAPIAS NO CÂNCER DE MAMA,
PULMÃO E COLORRETAL**

2019
Edição: Janylle Cavalcante

Orientador: Dr. Aurillo Rocha



APRESENTAÇÃO

Com os avanços da medicina, principalmente no âmbito da pesquisa molecular, tem crescido o desenvolvimento de novas modalidades de tratamento para o câncer, dando-se destaque a Terapia Alvo e a Imunoterapia. Diante da constante inovação, faz-se necessário o conhecimento das toxicidades que estas terapias podem causar e o manejo das mesmas, diminuindo ou evitando os eventos adversos que levam a possíveis complicações que comprometem o tratamento e a qualidade de vida do paciente.

Esta cartilha tem a finalidade de informar de maneira prática a equipe multidisciplinar de oncologia sobre os principais biomarcadores moleculares utilizados para o câncer de mama, pulmão e colorretal, as terapias alvo e imunoterapias de escolha os principais eventos adversos causados por essas terapias e os possíveis manejos.

SUMÁRIO

BIOMARCADORES MOLECULARES.....	01
CÂNCER DE MAMA.....	05
ANTI - HER 2.....	14
TRASTUZUMABE.....	15
PERTUZUMABE.....	17
ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1).....	19
LAPATINIBE.....	21
CÂNCER DE PULMÃO.....	23
EGFR TKIS.....	34
GEFITINIBE.....	35
ERLOTINIBE.....	37
AFATINIBE.....	39
OSIMERTINIBE.....	41
ALK TKIS.....	44
CRIZOTINIB.....	45
CERTINIB.....	47
ALECTINIB.....	49
BRIGATINIB.....	51
IMUNOTERAPIA.....	54
ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI PD1/PD-L1.....	60
NIVOLUMABE.....	61
PEMBROLIZUMABE.....	63
ATEZOLIZUMABE.....	65
CÂNCER COLORRETAL.....	69
ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI - VEGF.....	72
BEVACIZUMABE.....	73
RAMUCIRUMAB.....	75
ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI - EGFR.....	78
CETUXIMABE.....	79
PANITUMUMABE.....	81

LISTA DE ABREVIATURA

ALK: Linfoma Anaplásico-Quinase
CEA: Antígeno carcinoembrionário
CCRm: Câncer Colorretal Metastático
CPK: Creatino-fosfoquinase
CPNPC: Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células
CPPC: Câncer de Pulmão de Pequenas Células
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAirs: Eventos Adversos Imunorrelacionados
EGFR: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
FA: Frasco Ampola
FE: Fração de Ejeção
FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HER-2: Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
I-EGFR: Inibidores do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
IHQ: Imuno Histoquímica
IMC: Índice de Massa Corporal
KRAS: Oncogene Viral de Kristen Rat Sarcom
MAbs: Anticorpos Monoclonais
PSA: Antígeno Prostático Específico
PD-1: Morte Celular Programada
PD-L1: Ligante 1 de Morte Celular Programada

PSA: Antígeno Prostático Específico
PD-1: Morte Celular Programada
PD-L1: Ligante 1 de Morte Celular Programada
QT: Quimioterapia
RRI: Reações Relacionadas à Infusão
RE: Receptor de Estrogênio
RP: Receptor de Progesterona
T-DM1: Ado-Trastuzumab Emtansina
TKI: Inibidores de Tirosina Quinase
VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular

BIOMARCADORES MOLECULARES

São toda substância produzida por células tumorais ou pelo próprio organismo em resposta tumoral, cuja presença pode ser detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos, cujo aparecimento e alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas, permitindo conhecer a presença, evolução ou resposta terapêutica de um tumor maligno ¹.

Os biomarcadores têm várias aplicações, podendo ser utilizados para a avaliação do paciente em várias situações clínicas criando assim, várias formas de categorizar estas substâncias (Tabela 1) ².

Tabela 1- Categoria dos Biomarcadores Moleculares

CATEGORIAS	APLICAÇÕES	EXEMPLOS
Rastreamento	Auxiliar na detecção precoce do câncer.	PSA CA de próstata
Diagnóstico	Auxiliar no diagnóstico do tipo, do estágio e do grau da doença.	Ph - LMC
Predisposição	Definir indivíduos com maior risco de desenvolver a doença.	BCRA1 / BCRA2- doença. CA de Mama
Preditivos	Predizer se uma subpopulação de pacientes responderá a	RE/RP - CA de Mama
Prognósticos	Predizer o provável curso da doença, seu potencial metastático, sobrevida geral e sobrevida livre de doença.	HER2 - CA de Mama
Monitoramento	Avaliar precocemente a eficácia de uma intervenção terapêutica.	CA 125 CA de Ovário
Recidiva	Detectar a recidiva da doença.	CEA CA Colorretal
Farmacológicos	Avaliar a farmacocinética dos medicamentos.	TPMTx Mercaptopurina

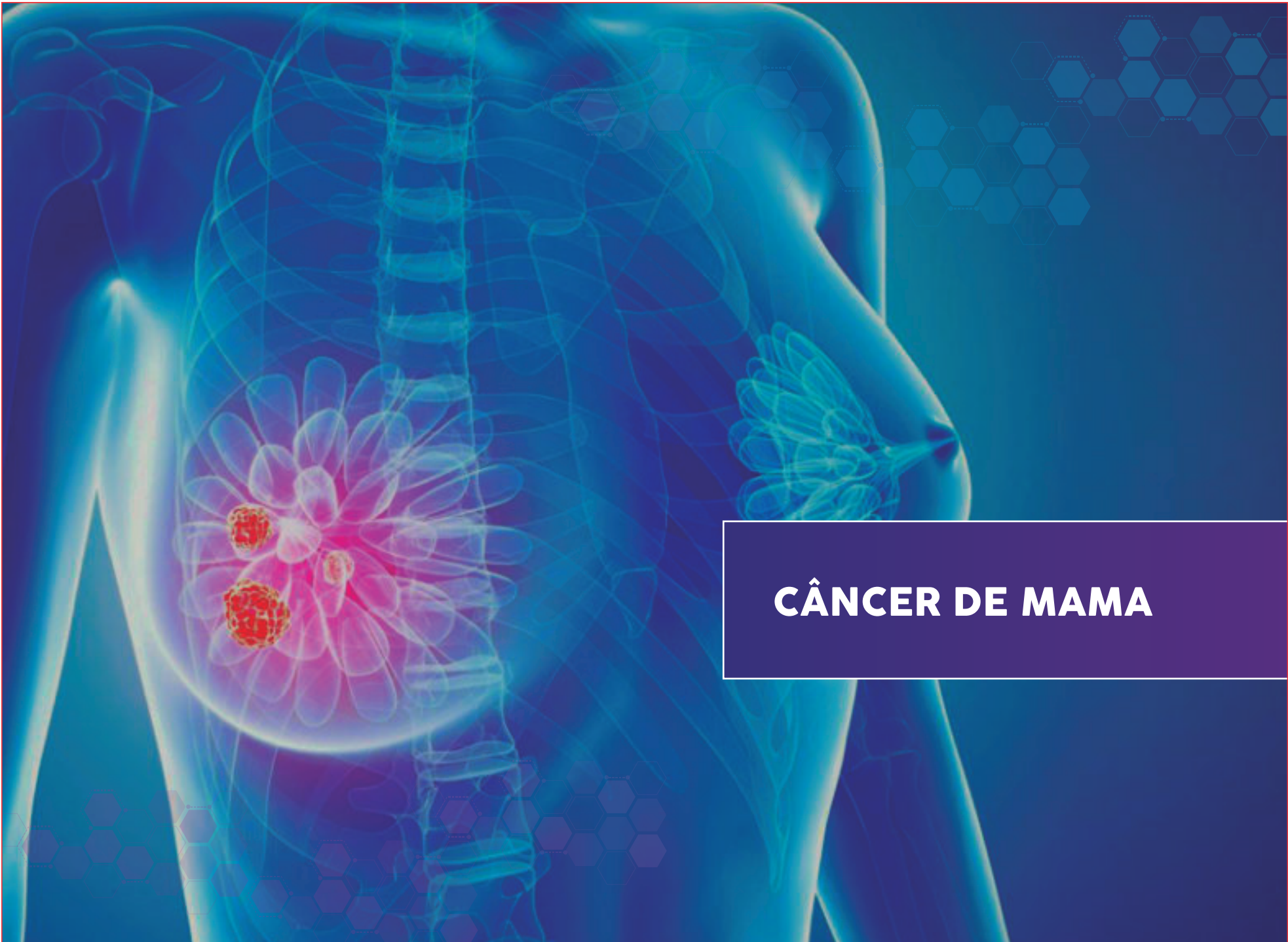
Fonte: Adaptada ²

CA - Câncer ; Ph - Cromossomo Philadelphia; LMC - Leucemia Mieloide Crônica; RE Receptor de Estrogênio; RP- Receptor de Progesterona;

Tabela 2- Biomarcadores Moleculares no Câncer de Mama, Pulmão

CÂNCER	BIOMARCADORES	ALTERAÇÃO GENÉTICA	FREQUÊNCIA		CARACTERÍSTICAS DOS BIOMARCADORES	TRATAMENTOS COM OU FALTA DE RESPOSTA / RESISTÊNCIA
MAMA	RE	Expressão	60-80%		Receptor de estrogênio parte da família de receptores intracelulares, ativo na multiplicação celular	Anastrozol, exemestano, letrozol, tamoxifeno, acetato de megestrol, fulvestranto, goserelina, leuprolida
	RP	Expressão	60-70%		Receptor de progesterona, ativo na multiplicação celular	Letrozole, tamoxifeno, fulvestranto, exemestano, anastrozol, goserelina, gonadorelina, leuprolida
	HER2	Amplificado/ Superexpressão	15 - 30%		Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 é um receptor tirosina quinase ativo na sinalização celular, promove a multiplicação e crescimento celular.	Trastuzumabe, Pertuzumabe, Trastuzumabe entansina e Lapatinibe
PULMÃO (CPNPC)	ALK	Rearranjo/ mutação	4-7%		Quinase do linfoma anaplásico, uma enzima que pode formar um gene de fusão oncogênica com EML4	Crizotinibe, Ceritinibe, alectinibe e brigatinibe
	EGFR	Mutação	10 - 35%		Receptor do fator de crescimento epidérmico é um receptor tirosina quinase ativo na sinalização celular, promove a multiplicação e crescimento celular.	Erlotinibe, Gefitinibe e Afatinibe
	EGFR mutação secundária (T790M)	Mutação	-		Mutação do gene EGFR associado com resistência adquirida para certos tratamentos.	Resistência: Erlotinibe, Gefitinibe e Afatinibe Resposta: Osimertinib
	KRAS	Mutação	15-25%		(Proto-oncogene viral sarcoma 2 rat Kirsten ativo na sinalização celular na via EGFR, promove a multiplicação e crescimento celular	Erlotinibe, Gefitinibe e Afatinibe
COLORRETAL	KRAS	Mutação	35-45%		(Proto-oncogene viral sarcoma 2 rat Kirsten ativo na sinalização celular na via EGFR, promove a multiplicação e crescimento celular	KRAS Selvagem - Cetuximabe e Panitumumabe KRAS Mutado - Anti VEGF

Fonte : Adaptada ^{6,30,31}



CÂNCER DE MAMA

CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o principal motivo das mortes relacionadas ao câncer em pacientes do sexo feminino em todo o mundo ³. Os principais fatores de risco são: predisposição genética, exposição a estrógenos (endógenos e exógenos), radiação ionizante, baixa paridade e história de hiperplasia atípica. Também contribuem para o aumento da incidência a dieta ao estilo ocidental, a obesidade e o consumo de álcool. ⁴ A amplificação ou superexpressão do gene HER-2 ocorre em aproximadamente 15 a 30% dos cânceres de mama. ⁵

TRATAMENTO

CIRURGIA

QUIMIOTERAPIA

RADIOTERAPIA

TERAPIA ALVO

HORMONIOTERAPIA

IMUNOTERAPIA

A necessidade imperiosa de evitar tratamento quimioterápico adjuvante desnecessário e a possibilidade de uma melhor caracterização biológica dos tumores em complemento às informações prognósticas clássicas levaram ao desenvolvimento de **assinaturas moleculares**, das quais descrevemos as mais utilizadas na tabela 3⁶.

A falta de benefício do trastuzumabe adjuvante em pacientes cujos tumores carecem de amplificação genética e são imuno-histoquímica (IHQ) 1+ ou 2+ (Figura 1). Consequentemente, a amplificação do gene HER2 avaliada por hibridização in situ (ISH) ou superexpressão de proteínas avaliada pelo IHQ permanece o principal preditor de resposta às terapias direcionadas ao HER2 no câncer de mama. ⁶

As terapias direcionadas ao HER2 foram aprovadas para o câncer de mama HER2 positivo incluindo trastuzumabe, pertuzumabe, T-DM1 e lapatinibe. ⁷

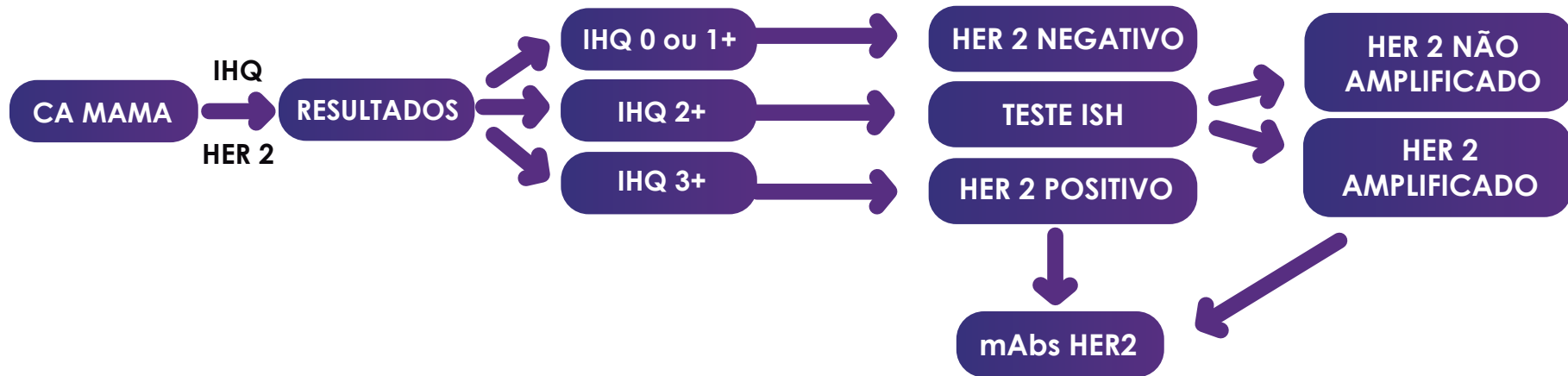
Tabela 3- Testes Genômicos para Câncer de Mama

TESTE	COMPANHIA	TIPO	MATERIAL	POPULAÇÃO ALVO	RESULTADOS PREVISTOS
Breast Cancer Index	Prosigna (PAM50)	2-gene HI/5-gene MGI RT-PCR	FFPE	ER+, LN-	Risco de recorrência distante 5-10 anos pós-diag. Risco de benefício de 10 anos trat. adj. Endócrino
EndoPredict	Sividon Diagnostics	RT-PCR de 8 genes	FFPE	ER +, HER2-	Risco de recorrência distante 10 anos pós-diag. (baixo ou alto)
MammaPrint	Agendia	Microarray de 70 genes	FF, FFPE	ER- or ER+, LN- or LN+	Risco de recorrência distante 10 anos pós-diag. (baixo: <0,4, alto:
Oncotype DX	Genomic Health	RT-PCR de 21 genes	FFPE	ER+, LN-, HER2-	Recorrência Score (RS): Risco de recorrência a distante 10y pós-diag.; Baixo: <18, intermediário: 18-30, alto:> 30
Prosigna (PAM50)	NanoString Technologies	Microarray de 50 genes	FF, FFPE	ER +, LN- ou LN +, pós-menopausa, recebendo trat. endócrino	Subtipagem intrínseca Escore de risco de recorrência (ROR) (baixo, intermediário, alto)

Fonte: Adaptada³²

Diag.: diagnóstico, Trat.: tratamento, Adj.:adjuvante FF:congelado fresco, FFPE: parafina fixa em formalina incorporada, HER2-: HER2 / neu não amplificado RT-PCR: reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa, LN-: linfonodo negativo, LN +: linfonodo positivo

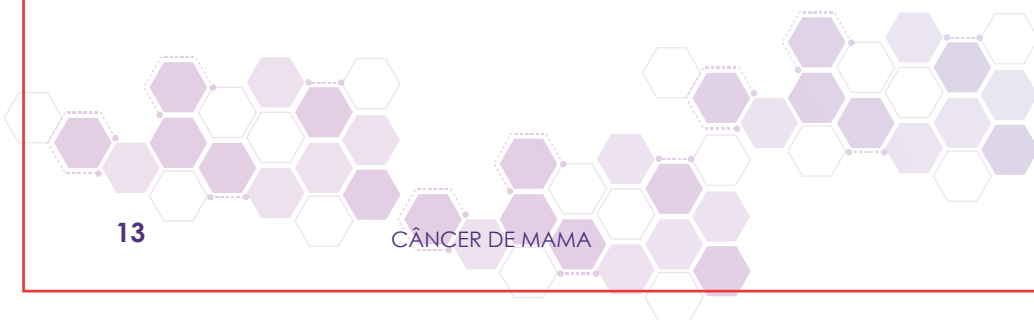
**FIGURA 1 - TESTE DE IMUNOHISTOQUÍMICA
CÂNCER MAMA**



Fonte: Buzaid et al., MOC 2019
CA: Câncer / IHQ: Imunohistoquímica
ISH: in situ hidrization
mAbs: Anticorpos Mococlonais



ANTI-HER2 RECEPTOR TIPO 1 DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO HUMANO



TRASTUZUMABE

**Anticorpo Monoclonal Humanizado anti-HER-2
Herceptin®**

Zedora - biossimilar

Apresentação: 440 mg pó liofilizado + diluente bacteriostático
150mg pó liofilizado
SC 600 mg/5 mL: solução injetável

Diluição: Não usar solução de dextrose (5%)

Toxicidades:

20% das mulheres tratadas podem desenvolver algum grau de disfunção cardíaca.⁶

Fatores associados a maior risco: Idade avançada, hipertensão preexistente, baixa FE de base e IMC elevado.⁷

RRI: dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária.⁸

Os sintomas podem ser tratados com analgésico/anti-pirético, ou com anti-histamínico.

Eventos Adversos Cardíacos - diminuições na FEVE com ou sem sinais clínicos e sintomas de insuficiência cardíaca, durante o curso do tratamento, sendo geralmente reversível com a suspensão do mesmo.⁹

Na ausência de sintomas, não existem recomendações definidas para um rastreamento de rotina de disfunção cardíaca após a conclusão do tratamento adjuvante.⁹

Na ausência de sintomas, não existem recomendações definidas para um rastreamento de rotina de disfunção cardíaca após a conclusão do tratamento adjuvante.⁹

Recomendações:

Os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exames físicos, antes de iniciar a terapia.

A primeira infusão deve ser feita em 90 min. Se hipersensibilidade ou eventos à infusão, temporariamente diminuir ou interromper e tratar o paciente com analgésico e anti histamínico. Após melhora dos sintomas, a infusão pode ser lentamente reiniciada.⁸

Tabela 4 - Eventos Adversos mais Comuns do Trastuzumabe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns
Psiquiátrico	Insônia.
Cardíaco	Diminuição da fração de ejeção.
Vascular	Linfedema; Fogachos.
Metabólico e nutricional	Redução ou aumento de peso.
Ocular	Lacrimejamento; Conjuntivite.
Pele e tecido subcutâneo	Eritema; Rash.
Musculoesquelético e tecido conjuntivo	Artralgia; Mialgia.
Sistemas sanguíneo e linfático	Anemia; Trombocitopenia; Leucopenia ; Neutropenia febril.
Sistema nervoso	Tontura; Cefaleia; Parestesia; Hipoestesia; Disgeusia.
Respiratórios, torácicos e mediastino	Dispneia; Epistaxe; Tosse; Rinorreia; Dor orofaríngea.
Gaстрintestinais	Diarreia; Constipação; Dor abdominal; Vômito; Náusea; Dispepsia; Estomatite.

Fonte: Adaptada^{8,10}

PERTUZUMABE

Anticorpo Monoclonal Humanizado anti-HER-2 Perjeta®

Apresentação: FA 420 mg/14 mL, 30 mg/mL.

Diluição: Não usar solução de dextrose (5%)
Dose inicial - Concentração 3,0 mg/mL
Dose subsequente - Concentração 1,6 mg/mL

Toxicidades:

Bem tolerado, com baixa incidência de disfunção sistólica ventricular esquerda.¹¹

Pode causar toxicidade gastrointestinal, cutânea e hematopoiética, sendo a diarreia o efeito adverso mais significativo.¹²

RRI: febre, calafrios, fadiga, dor de cabeça, astenia, hipersensibilidade e vômito.¹³

Recomendações:

Primeira infusão - observar os pacientes durante a infusão e durante 60 minutos após.¹³

Infusões subsequentes - observar os pacientes durante a infusão e durante 30 minutos após.¹³

Monitorar as RRI e de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia. Se ocorrer uma RRI significativa, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou interrompida e deve-se administrar o tratamento clínico indicado.¹³

Monitorar o decréscimo da FEVE antes de iniciar e durante a terapia (a cada 3 meses).⁶

Tabela 5 – Eventos Adversos mais Comuns do Pertuzumab

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns
Cardiovascular	Diminuição da FEVE
Dermatológicas	Erupção cutânea; prurido
Gastrintestinais	Dor abdominal; distensão; diarreia; náusea; vômito; anorexia
Imunológicas	Reações de
Musculoesqueléticas	Artralgia; mialgia; dor nas costas
Neurológica	Cefaleia

Fonte: Adaptada ⁶

ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1)

Conjugado Anticorpo-Fármaco Kadcyla®

Apresentação: FA 100 mg e 160 mg de substância liofilizada solução

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9% - 250mL
Usar equipo com filtro em linha de 0,22 µm
Não usar solução de dextrose (5%)

Toxicidades:

Frequentes: diarreia, fadiga, náusea, vômito, trombocitopenia e níveis séricos elevados de transaminase que podem variar em gravidade de leve a grave.¹⁴

Sérias: disfunção cardíaca do ventrículo esquerdo, anemia graus 3 e 4, neutropenia graus 3 e 4, trombocitopenia graus 3 e 4, hepatotoxicidade com aumento das enzimas hepáticas graus 3 e 4, lesão hepática, doença do sistema nervoso periférico grau 3 ou 4, dispneia, doença intersticial pulmonar e pneumonite.⁶

RRI: rubor, calafrios, febre, dispneia, hipotensão, sibilos, broncoespasmo e taquicardia.¹⁵

Recomendações.¹⁵

Interromper ou descontinuar a terapia se FEVE diminuído.
Monitorar a ocorrência de neuropatia periférica;
Descontinuar a terapia na ocorrência de doença pulmonar intersticial ou pneumonite.

Tabela 6 - Eventos Adversos mais Comuns do Trastuzumabe Emtansina

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns
Gastrintestinais	Diarreia; Constipação; Dor abdominal; Vômito; Náusea; Boca seca; Aftas
Gerais e local de administração	Fadiga; Febre; Desânimo; Calafrios
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário
Metabolismo e nutrição	Potássio baixo no sangue
Musculoesquelético e tecido conectivo	Dor em músculos, ossos e articulações
Pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea
Psiquiátrico	Insônia
Respiratório, torácico e mediastino.	Sangramento pelo nariz; tosse; falta de ar
Sangue e sistema linfático	Número baixo de plaquetas; Anemia
Sistema nervoso	Cefaleia; Neuropatia periférica
Vascular	Hemorragia
Exames	Transaminases aumentadas

Fonte: Adaptada¹⁵

LAPATINIBE

Inibidor de tirosina quinase/de EGFR (ErbB1) e de HER-2(ErbB2)
Tykerb®

Apresentação: comprimidos revestidos de 250 mg.

Toxicidades:

Frequentes: diarreia; perda de apetite, náuseas e vômitos; erupção cutânea; cansaço; indigestão, constipação; feridas na boca; dores abdominais; insônia; dores nas costas, nas mãos e nos pés; pele ressecada; palmas das mãos ou solas dos pés adormecidas, inchadas, doloridas ou avermelhadas; dores de cabeça.¹⁶

Sérias: depressão da função sistólica ventricular esquerda; intervalo QT prolongado; diarreia grau 3, grau 4, hepatotoxicidade (< 1%). Imunológica: hipersensibilidade. Respiratórias: doença pulmonar intersticial; pneumonite.¹²

Recomendações⁶

Administrar em jejum.

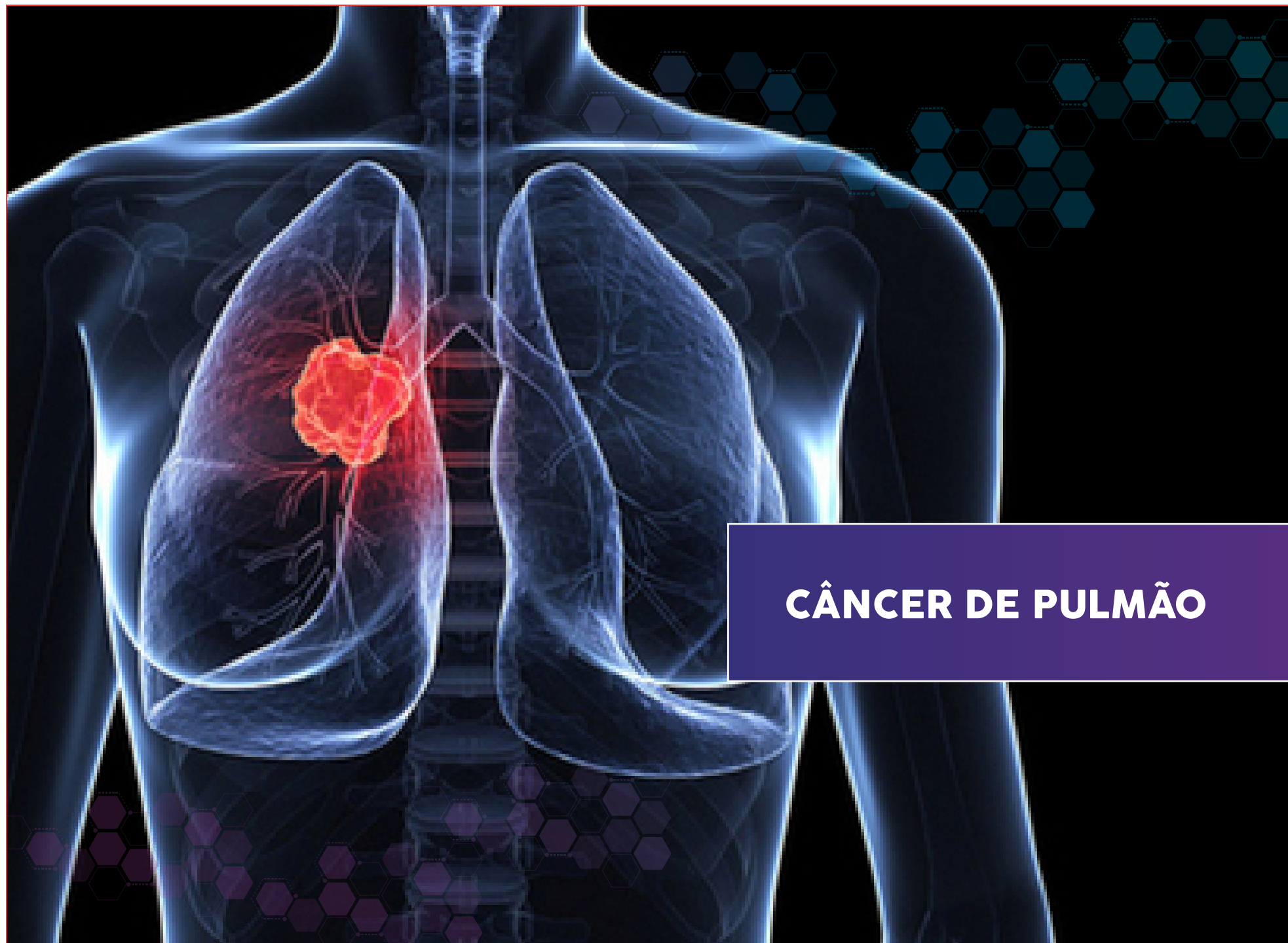
Antes de iniciar o tratamento avaliar a FEVE para assegurar que os valores basais dessa fração estejam dentro dos limites normais.

A FEVE deve ser monitorizada continuamente durante todo o tratamento.

Tabela 7 – Eventos Adversos mais Comuns do Lapatinibe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns
Gastrintestinais	Diarreia; Constipação; Dor abdominal; Vômito; Náusea; Boca seca; Aftas
Gerais e local de administração	Fadiga; Febre; Desânimo; Calafrios
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário
Metabolismo e nutrição	Potássio baixo no sague
Musculoesquelético e tecido conectivo	Dor em músculos, ossos e articulações
Pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea
Psiquiátrico	Insônia
Respiratório, torácico e mediastino.	Sangramento pelo nariz; tosse; falta de ar
Sangue e sistema linfático	Número baixo de plaquetas; Anemia
Sistema nervoso	Cefaleia; Neuropatia periférica
Vascular	Hemorragia
Exames	Transaminases aumentadas

Fonte: Adaptada¹⁵



CÂNCER DE PULMÃO

CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão continua sendo a principal causa de incidência e mortalidade por câncer em todo o mundo.¹⁷

O tabagismo é considerado o principal fator de risco, sendo estimado que 80% a 90% de todas as mortes causadas por câncer de pulmão entre homens e 75% entre mulheres sejam atribuídas ao tabagismo.¹⁸

O câncer de pulmão é classificado em dois grupos:

Câncer de pulmão de pequenas células (CPCP): são mais raros e responsável por 15% de todos os cânceres de pulmão.¹⁹

Câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC): são os mais comuns, ocorrendo em aproximadamente 85% dos casos.

Três subtipos histológicos: carcinoma de células escamosas, carcinoma de grandes células e adenocarcinomas, sendo este o mais comum.¹⁹

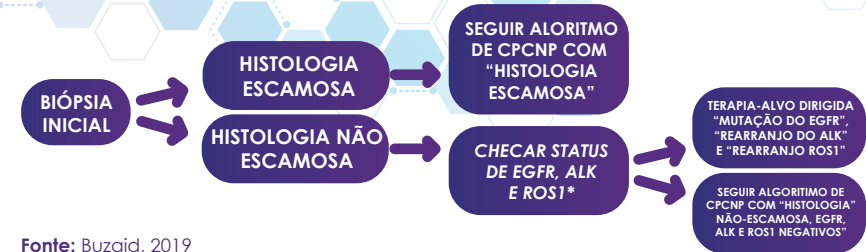
A maioria dos pacientes com CPNPC apresenta doença avançada ou metastática no momento do diagnóstico.²⁰

Pacientes com doença avançada devem ser cuidadosamente acompanhados por equipe multidisciplinar para monitoramento de sintomas relacionados à doença de base e às toxicidades dos tratamentos.²¹ (TEMEL et al., 2010).

O perfil molecular do CPNPC identificou mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que atualmente são consideradas comumente associadas a esses tumores.²⁰

A análise dos genes EGFR, ALK e ROS1 é considerada procedimento-padrão para caracterização molecular do carcinoma de pulmão metastático.⁶

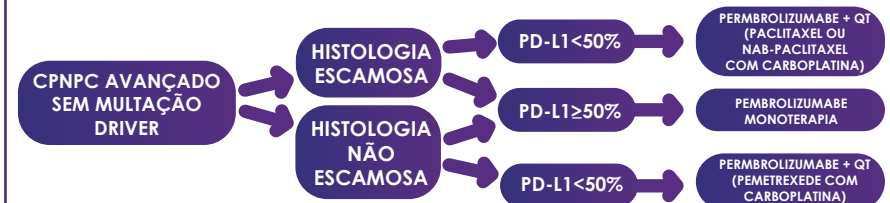
FIGURA 2 – CPNPC ESTÁDIO IV



Fonte: Buzaid, 2019

CPCNP: Câncer de Pulmão de não pequenas células

FIGURA 3– CPNPC ESTÁDIO IV sem Mutações Driver



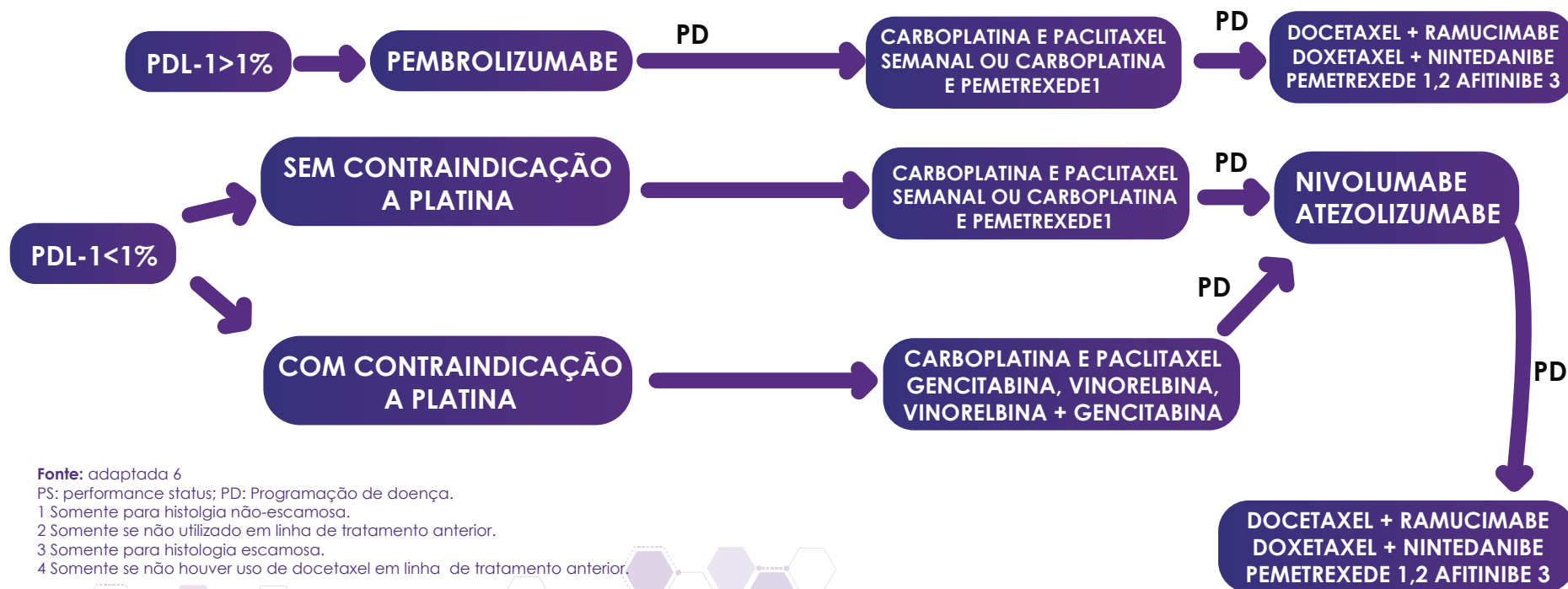
Fonte: adaptada do Buzaid, 2019

CPCNP: Câncer de Pulmão de não pequenas células / PD-L1: Ligante de morte celular programada.

QT: Quimioterapia

Mutação Driver: mutação EGFR ou rearranjo de ALK ou ROS1

FIGURA 4- Histologia escamosa ou não-escamosa (EGFR/ALK/ROS1 negativos).



Fonte: adaptada 6

PS: performance status; PD: Programação de doença.

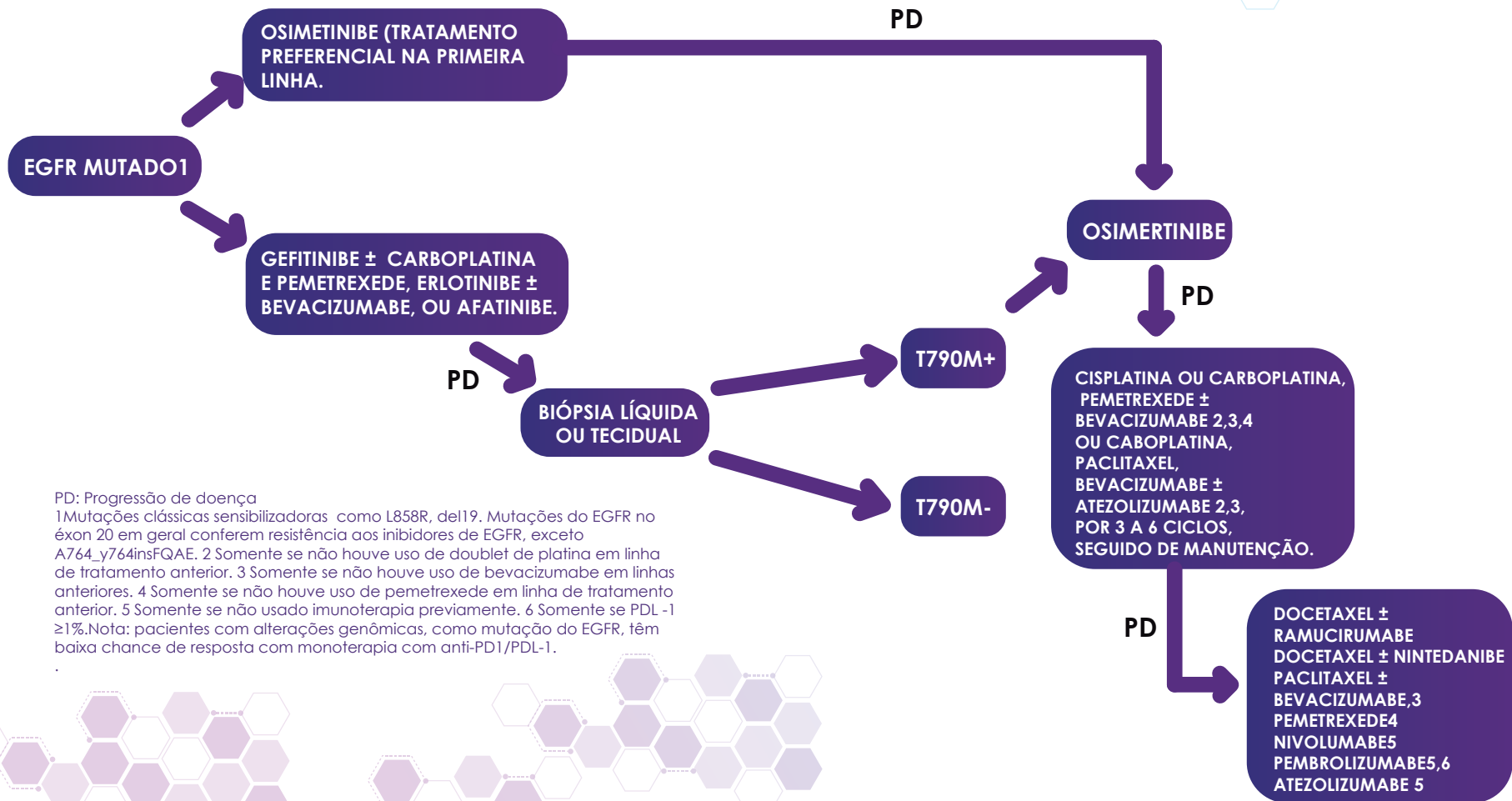
1 Somente para histologia não-escamosa.

2 Somente se não utilizado em linha de tratamento anterior.

3 Somente para histologia escamosa.

4 Somente se não houver uso de docetaxel em linha de tratamento anterior.

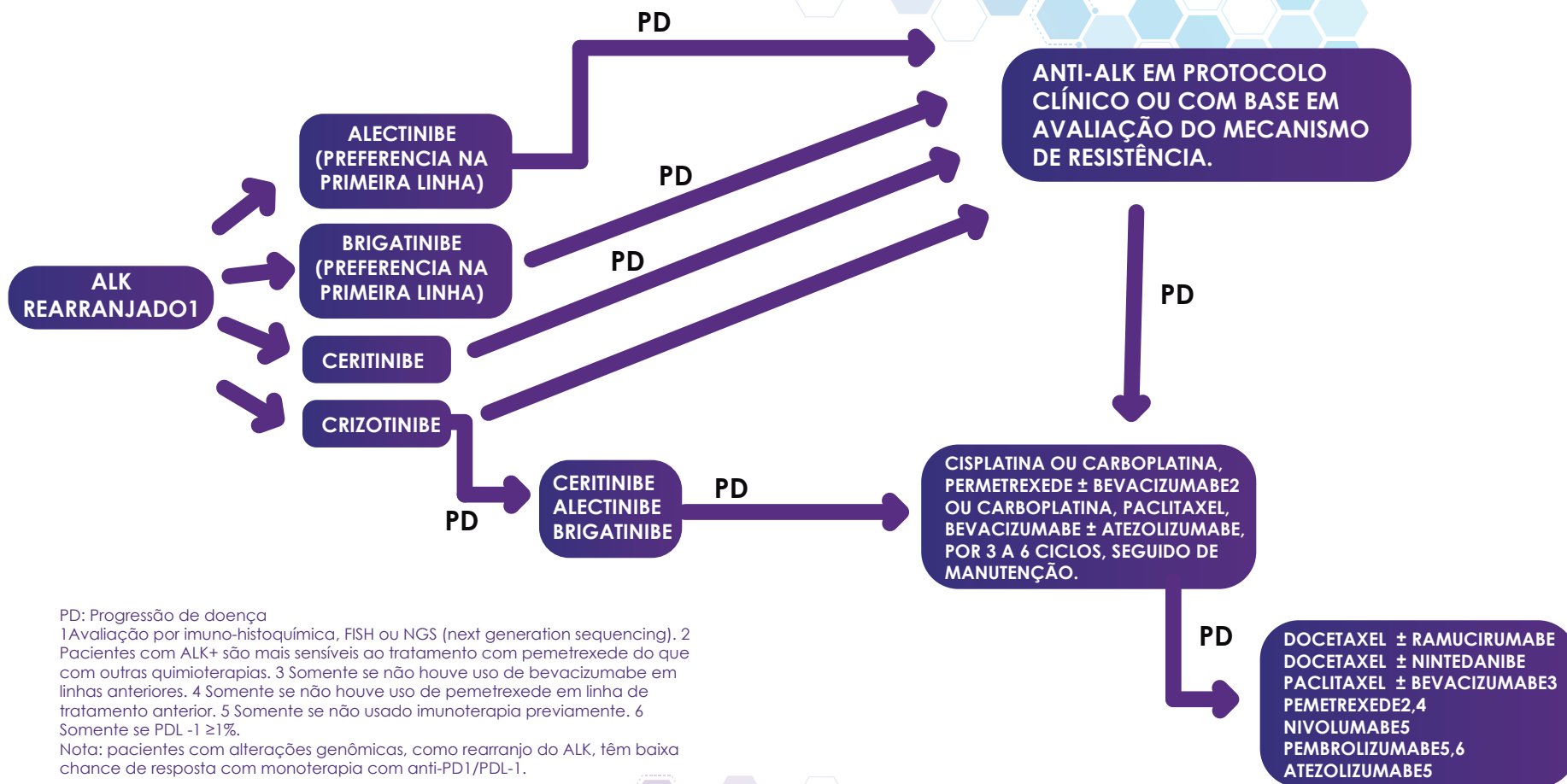
FIGURA 5- Mutação de EGFR.



PD: Progressão de doença

1 Mutações clássicas sensibilizadoras como L858R, del19. Mutações do EGFR no éxon 20 em geral conferem resistência aos inibidores de EGFR, exceto A764_y764insFQAE. 2 Somente se não houve uso de doublet de platina em linha de tratamento anterior. 3 Somente se não houve uso de bevacizumabe em linhas anteriores. 4 Somente se não houve uso de pemetrexede em linha de tratamento anterior. 5 Somente se não usado imunoterapia previamente. 6 Somente se PDL-1 ≥1%. Nota: pacientes com alterações genômicas, como mutação do EGFR, têm baixa chance de resposta com monoterapia com anti-PD1/PDL-1.

FIGURA 6- Rearranjo ALK



PD: Progressão de doença

1 Avaliação por imuno-histoquímica, FISH ou NGS (next generation sequencing). 2 Pacientes com ALK+ são mais sensíveis ao tratamento com pemetrexede do que com outras quimioterapias. 3 Somente se não houve uso de bevacizumabe em linhas anteriores. 4 Somente se não houve uso de pemetrexede em linha de tratamento anterior. 5 Somente se não usado imunoterapia previamente. 6 Somente se PDL -1 ≥1%.

Nota: pacientes com alterações genômicas, como rearranjo do ALK, têm baixa chance de resposta com monoterapia com anti-PD1/PDL-1.



EGFR TKIS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE/ANTI-EGFR



GEFITINIBE

Inibidor de Tirosina Quinase/anti-EGFR (EGFR TKIs)
Iressa®

Apresentação: comprimidos revestidos de 250 mg.

Posologia: 250 mg uma vez ao dia

Toxicidades:

Tabela 8 – Eventos Adversos mais Comuns do Gefitinibe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Cardiovascular	Arritmia Prolongamento do intervalo QT.	- -
Dermatológico	Erupção cutânea Acne Ressecamento cutâneo Prurido Alopecia Dermatite esfoliativa Alterações nas unhas Seborreia	43 a 47% 13 a 25% 13 a 27% 8 a 30% 1 a 10% 4 a 8% 4% 6%
Musculoesquelético	Astenia	6 a 8%
Renal	Hematúria	6%
Gastrointestinal	Vômito Náusea Diarreia Diarreia	6 a 12% 13% 40 a 48% 1 a 10%
Hepático	Nível de AST/ALT aumentado.	1 a 13%

Fonte: Adaptada⁶

Manejo:

Pacientes com diarreia de difícil controle ou com reações adversas cutâneas devido ao medicamento, podem ser controlados com sucesso com a interrupção do tratamento por até 14 dias consecutivos, reiniciando-se então com a dose de 250 mg.²²

Recomendações:

Os comprimidos não devem ser partidos ou mastigados.²²

Pode ser administrado junto ou longe das refeições.⁶

Depois de aberto o envelope, os comprimidos devem ser utilizados em até 30 dias.²²

Pode ser administrado junto ou longe das refeições.⁶

ERLOTINIBE

Inibidor de Tirosina Quinase/anti-EGFR (EGFR TKIs)

Tarceva®

Apresentação: comprimidos revestidos de 25, 100 e 150 mg.

Posologia para CPNPC: 150 mg uma vez ao dia

Toxicidades: (tabela 8)

Manejo:

Interromper o tratamento se risco de insuficiência renal por desidratação.

Recomendações:

Os comprimidos não devem ser partidos ou mastigados.²³

Deve ser administrado pelo menos uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos.

Tabela 9 - Eventos adversos mais comuns do Erlotinibe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Cardiovascular	Edema.	37%
Dermatológico	Alopecia	14%
	Prurido	13 a 16%
	Erupção cutânea	60 a 85%
Endocrinometabólico	Diminuição de peso.	39%
Gastrintestinal	Dor abdominal	11 a 46%
	Diarreia	20 a 62%
	Náusea	33 a 60%
	Anorexia	52%
	Vômito	23 a 42%
	Indigestão	17%
	Flatulência	13%
D. inflamatória da membrana mucosa		7 a 22%
	Hiperbilirrubinemia e aumento das enzimas hepáticas	-
Hepático		
Imunológico	Doenças infecciosas.	24 a 39%
Musculoesquelético	Dor óssea	25%
	Mialgia	21%
Neurológico	Cefaleia.	15%
Oftálmico	Conjuntivite	12 a 18%
	Ceratoconjuntivite	12%
Psiquiátrico	Ansiedade	13%
	Depressão	19%
Respiratório	Tosse	16 a 48%
	Dispneia	41 a 45%
Outros	Fadiga	52%
	Febre	36%

Fonte: Adaptada⁶

AFATINIBE

Inibidor de Tirosina Quinase/anti-EGFR (EGFR TKIs)

Giotrif®

Apresentação: comprimidos de 30 e 40 mg.

Posologia: 40 mg uma vez ao dia

Toxicidades:

Tabela 10 – Eventos Adversos mais Comuns do Afatinibe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Dermatológico	Erupção acneiforme	90%
	Erupção cutânea	90%
	Paroníquia	58%
	Pele seca	31%
	Prurido	21%
Gastrintestinal	Diminuição do apetite	29%
	Diarreia	96%
	Estomatite	71%

Fonte: Adaptada ⁶

Manejo:

Ajuste de dose devido a reações adversas: o tratamento pode ser interrompido, ou a dose pode ter que ser ajustada devido a reações adversas.

Em caso de comprometimento hepático severo, ajustar a dose se não tolerado; e descontinuar permanentemente na ocorrência de reações adversas severas ou intoleráveis.

Recomendações: ²⁴

Os comprimidos não devem ser partidos ou mastigados. Caso necessário, pode ser dissolvido em 100 mL de água potável sem gás.

Não triturar o comprimido, misturar por até 15 minutos, até que seja quebrado em partículas bem pequenas. A dispersão deve ser tomada imediatamente e colocar mais 100 mL de água no copo utilizado e tomar na sequência.

A dispersão também pode ser administrada através de sonda nasogástrica.

Deve ser administrado pelo menos uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos.

Se falhar uma dose, o paciente deve tomá-la logo que lembrar, a menos que a dose seguinte seja nas próximas 8 horas.

Pacientes que têm intolerância rara à galactose, deficiência inata de lactase ou má absorção glicose-galactose, não deve tomar este medicamento.

OSIMERTINIBE

Inibidor de Tirosina Quinase/anti-EGFR (EGFR TKIs)

Tagrisso®

Apresentação: comprimidos revestidos de 40 mg e de 80 mg.

Posologia: 80 mg uma vez ao dia.

Toxicidades:

Tabela 11 – Eventos Adversos mais Comuns do Osimertinibe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Hematológico	Anemia	44%
	linfocitopenia	63%
	trombocitopenia	54%
Gastrintestinal	Diarreia	42%
Dermatológica	Erupção cutânea	41%
	Ressecamento cutâneo	31%
	Alterações nas unhas	25%

Fonte: Adaptada ⁶

Manejo: ²⁵

A interrupção da dose e/ou a redução da dose podem ser necessárias com base na segurança e tolerabilidade individuais.

Se for necessária a redução da dose, então a dose de TAGRISSO deve ser reduzida para 40 mg, uma vez ao dia.

Recomendações:

Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Caso necessário, pode ser dissolvido em 50 mL de água potável sem gás.

O comprimido deve ser colocado na água, sem esmagar, agitado até a dispersão. A dispersão deve ser tomada imediatamente e colocar mais 50 mL de água no copo utilizado e tomar na sequência.⁶

Caso seja necessária administração por sonda nasogástrica, o mesmo processo descrito acima deve ser seguido, mas com a utilização de volumes de 15 mL para a dispersão inicial e de 15 mL para a limpeza dos resíduos.²⁵

Se falhar uma dose, o paciente deve tomá-la logo que lembrar, a menos que a dose seguinte seja nas próximas 12 horas.²⁵

Não tomar Erva de São João (*Hypericum perforatum*) durante o tratamento.

Não há restrições para o uso concomitantes de agentes modificadores do pH gástrico, como o omeprazol.²⁵



ALK TKIS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE/ALK



CRIZOTINIB

Inibidor de Tirosina Quinase/ALK (ALK TKIs) de primeira geração

Xalkori®

Apresentação: cápsulas de 200 e 250 mg

Posologia: 250 mg por via oral duas vezes ao dia

Toxicidades:

Tabela 12 – Eventos Adversos mais Comuns do Crizotinib

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Cardiovascular	Edema	28%
Gastrointestinal	Náusea	53%
	Diarreia	43%
	Vômito	40%
	Constipação	27%
Oféalmico	Distúrbio visual	62%

Fonte: Adaptada ⁶

Manejo: ²⁶

Interrupção e/ou redução da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual

Caso a redução seja necessária:

- reduzir para 200 mg por via oral duas vezes ao dia;
- reduzir para 250 mg por via oral uma vez ao dia.

Usar com cautela no comprometimento renal grave.

Recomendações:

Pode ser administrado junto ou longe das refeições.⁶

Devem-se evitar toranja (grapefruit) ou suco de toranja e erva de São João (Hypericum perforatum).²⁶

CERITINIB

Inibidor de Tirosina Quinase/ALK (ALK TKIs) de segunda geração

Zykadia®

Apresentação: cápsulas de 150 mg

Posologia: 450 mg uma vez ao dia

Toxicidades:

Tabela 13 – Eventos Adversos mais Comuns do Ceritinib

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Hematológico	Nível de hemoglobina diminuído.	84% grau 3 ou 4 (5%)
Gastrointestinal	Diminuição do apetite Constipação	34% 29%
Hepático	Nível aumentado de ALT nível aumentado de AST	80% 75%
Outro	Fadiga	52%

Fonte: Adaptada ⁶

Manejo: ²⁷

Interrupção e/ou redução da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual

Recomendações: ²⁷

Deve ser administrado com alimentos.

A biodisponibilidade está aumentada na presença de alimentos.

Se falhar uma dose, o paciente deve tomá-la logo que lembrar, a menos que a dose seguinte seja nas próximas 12 horas.

Os inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H2 e antiácidos podem alterar a solubilidade de ceritinib e reduzir a sua biodisponibilidade.

Deve-se evitar toranja (grapefruit) ou suco de toranja, uma vez que pode aumentar a biodisponibilidade de ceritinib.

ALECTINIB

Inibidor de Tirosina Quinase/ALK (ALK TKIs) de segunda geração

Alecensa®

Apresentação: cápsula dura de 150 mg

Posologia: 600 mg duas vezes ao dia

Toxicidades:

Tabela 14 – Eventos Adversos mais Comuns do Alectinib

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Cardiovascular	edema	30%
Endócrino-metabólico	hiperglicemia	36%
	hipocalcemia	32%
	hipocalemia	22%
	hiponatremia	20%
	hipofosfatemia	21%
Gastrointestinal	Constipação	34%
Hematológico	Anemia	56%
	linfocitopenia	22%
Hepático	Nível aumentado de ALT	34%
	nível aumentado de AST	51%
	Hiperbilirrubinemia	39%
	aumento da taxa de fosfatase alcalina	47%
Musculoesquelético	aumento do nível de creatina quinase	43%
	mialgia	29%
	Fadiga	41%

Fonte: Adaptada ⁶

Manejo: ²⁸

Pacientes com insuficiência oculta grave do fígado devem receber a dose de 450 mg, duas vezes ao dia (dose diária total de 900 mg).

Recomendações: ²⁸

Deve ser administrado com alimentos.

Não abrir ou dissolver o conteúdo da cápsula.

Pacientes que têm intolerância rara à galactose, deficiência inata de lactase ou má absorção glicose-galactose, não deve tomar este medicamento.

Monitorar a função hepática a cada 2 semanas nos 3 primeiros meses e, após, 1 vez ao mês e quando indicado clinicamente.

Regularmente monitorar a frequência cardíaca e a pressão sanguínea.

Monitorar CPK a cada 2 semanas durante o primeiro mês e, se clinicamente indicado, em pacientes com dor ou fraqueza muscular sem causa aparente.

Se falhar uma dose, o paciente deve tomá-la logo que lembrar, a menos que a dose seguinte seja nas próximas 6 horas.

BRIGATINIB

Inibidor de Tirosina Quinase/ALK (ALK TKIs) de segunda geração

Alunbrig®

Apresentação: comprimido revestido de 30 mg e 90 mg.

Posologia: 90 mg ao dia nos primeiros 7 dias;
Se bem tolerado, aumentar para 180 mg 1 ao dia

Toxicidades:

Tabela 15 – Eventos Adversos mais Comuns do Brigatinib

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Endócrina	Hiperglicemia	38 a 49%
Gastrointestinal	Diarreia	19 a 38%
	Nível elevado de lipase sérica	21 a 45%
	Nível elevado de amilase sérica	27 a 39%
	Náusea	33 a 40%
Musculoesquelética	Nível elevado sérico de creatina quinase	27 a 48%
Neurológica	Cefaleia	27 a 28%
Respiratórias	Tosse	18 a 34%
	Dispneia	21 a 27%
Outra	Fadiga	29 a 36%

Fonte: Adaptada ⁶

Manejo: ²⁹

Pode ser necessária interrupção e/ou redução da dose em função da segurança e tolerabilidade individuais.

Tabela 16 – Redução de dose do Brigatinib

Dose	Níveis de redução de dose		
	Primeiro	Segundo	Terceiro
90 mg uma vez por dia (primeiros 7 dias)	reduzir para 60 mg uma vez por dia	descontinuar permanentemente	não aplicável
180 mg uma vez por dia	reduzir para 120 mg uma vez por dia	reduzir para 90 mg uma vez por dia	reduzir para 60 mg uma vez por dia

Fonte: Adaptada ²⁹

Descontinuar o tratamento se o paciente não tolerar a dose diária de 60 mg.

Recomendações: ⁶

Pode ser administrado com ou sem alimentos. Quando uma dose é esquecida ou na ocorrência de vômito após ingestão, a nova dose deve ser administrada no horário previsto da próxima ingestão.



IMUNOTERAPIA INIBIDORES DE IMMUNE CHECKPOINTS



IMUNOTERAPIA

A imunoterapia envolve preparar as defesas imunitárias naturais do hospedeiro para reconhecer, visar e destruir eficazmente as células cancerígenas.³³ Os checkpoints imunológicos são moléculas envolvidas na manutenção da homeostase imunológica e, portanto, ajudam a manter a tolerância periférica às auto-moléculas. A tolerância imunológica é fundamental na prevenção da autoimunidade excessiva ao longo da vida.³⁴

O desenvolvimento clínico da imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint deu início a uma empolgante era de terapia antineoplásica. O maior foco tem sido na expressão de células tumorais PD-L1.³⁵

A expressão da proteína PD-L1 é detectada pela análise Imuno Histoquímica (IHQ) tem sido o principal biomarcador preditivo explorado para resposta à imunoterapia anti-PD-1/PD-L1.³⁶

Os agentes imunológicos, além do perfil de eficácia, também geram eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (EAirs).³⁷

Esses eventos são amplos em termos de órgãos afetados e gravidade, podendo se manifestar clinicamente com eventos auto-ímmunes/inflamatórios, que causam danos tóxicos aos sistemas e tecidos normais de órgãos.³⁴

Tabela 17 – Eventos Adversos Imunorrelacionados - EAirs

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos Imunorrelacionados (EAir)
Cardiovascular	Miocardite, pericardite, arritmias, alteração da função ventricular com insuficiência cardíaca e vasculite Tromboembolismo venoso
Cutâneo	Rash e dermatite inflamatória Dermatite Bolhosa
Endócrino	Tireoide (hipo ou hipertireoidismo) Adrenal - insuficiência adrenal primária Pituitária - hipofisite Diabetes
Gastrintestinal	Colite
Hematológico	Anemia hemolítica autoimune; Anemia Aplástica Púrpura trombocitopênica trombótica adquirida Linfopenia Trombocitopenia imune Hemofilia adquirida
Hepático	Hepatite
Musculoesquelético	Artrite inflamatória Miosite Síndrome tipo polimialgia
Nervoso central	Miastenia Gravis Síndrome de Guillain -Barré Neuropatia periférica Meningite asséptica Encefalite Mielite transversa
Pulmonar	Pneumonite
Ocular	Uveíte (irite); Episclerite; Blefarite
Renal	Nefrite

Fonte: Adaptada³⁸

Exames:

Recomenda-se que seja realizado rotineiramente dos pacientes em tratamento a avaliação hematológica, hepática, renal e de função tireoidiana, antes do início do tratamento e a cada 1 ou 2 aplicações, e em intervalos de 6 a 12 semanas durante os primeiros 6 meses após o término do tratamento. As recomendações para a realização dos testes laboratoriais estão resumidas na Tabela 17.³⁹

Tabela 18 – Exames Laboratoriais para acompanhamento dos pacientes em tratamento com Imunoterápicos

Exames	Periodicidade		
	Antes do início do tratamento	A cada ciclo	Até 6 meses*** após o término do tratamento
HMG / Coagulograma	X	X	X
Ureia / Creatinina	X	X	X
Sedimento urinário / proteinúria	X**	-	-
Eletrólitos (Na/K/MgCa)	X	X	X
Glicose	X	X	X
Amilase Lipase	X	X**	-
TSH / T4L	X	X*	X
T3L	-	-	-
TGO / TGP Bilirrubina	X	X	X
ACTH Cortisol basal	X	-	-
FSH/LH/Testo	-	-	-
Sorologia para Hep B/Hep C/HIV	X	-	-

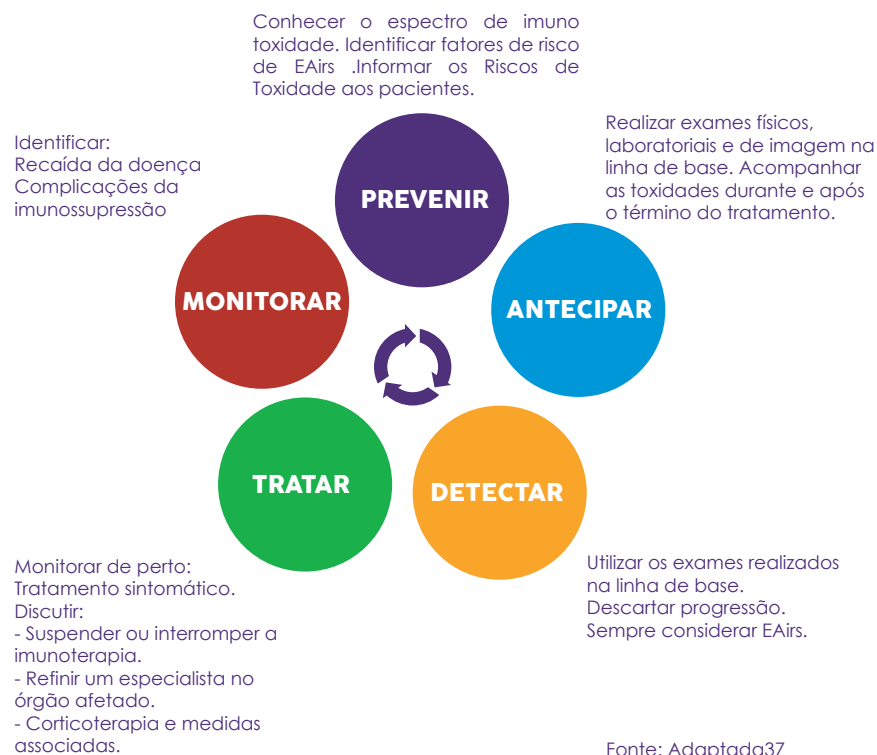
Fonte: Adaptada³⁹

HMG: hemograma completo; Testo: testosterona (pacientes do sexo masculino); Hep B: hepatite B; Hep C: hepatite C *A cada 2 a 4 semanas **Exame facultativo ***A cada 6 a 12 semanas

Manejo:

O manejo clínico dos eventos adversos imunes (EAirs) é novo para muitos oncologistas. A maioria dos EAirs permanece leve em intensidade, mas \pm 10% dos pacientes tratados com anticorpos monoclonais anti-PD-1/PDL-1 desenvolverão toxicidade disimune grave, às vezes com risco de vida, grau 3-4. Sendo importante a constituição de pilares de gerenciamento dessas toxicidades (Figura 4).³⁷

Figura 7 – Os cinco pilares de gestão da toxicidade da imunoterapia.



A abordagem inicial dos manejos deve ser ajustada à gravidade da manifestação, idealmente classificada em graus, conforme o Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) e pode variar desde o uso de sintomáticos em vigência de tratamento até mesmo à descontinuação permanente e ao uso de corticoterapia sistêmica ou imunossuppressores.³⁹ Tabela 16 é apresentado um algoritmo simplificado referente à abordagem inicial.

Tabela 19 – Eventos Adversos Imunorrelacionados - EAirs

TOXICIDADE	ABORDAGEM (após exclusão de diagnósticos diferenciais/considerar avaliação por especialista)		
	Imunoterápico	Tratamento dirigido	Seguimento
Grau 1	Continuar tratamento	Sintomáticos; esteróides tópicos	Intensificar vigilância
Grau 2**	Considerar suspensão temporária1	Sintomáticos; esteróides tópicos. Considerar Prednisona VO 0.5 - 1.0mg/kg/dia se persistente.	Intensificar vigilância. Em casos de suspensão/atraso, reintroduzir imunoterápico se toxicidade grau 1 ou resolvida
Grau 3	Suspender, considerar reintrodução apenas em situações selecionadas	Prednisona VO 1- 2mg/kg/dia ou Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia	Reavaliações a cada 3-5 dias. Considerar imunossuppressores se ausência de melhora com esteróides2
Grau 4	Suspender em definitivo	Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia. Considerar imunossuppressores	Reavaliações a cada 24 - 48 horas. Considerar possibilidade de recorrências tardias

Fonte adaptada ³⁸

* Conforme classificação CTCAE v 4; ** Toxicidades de grau 2 podem demandar tratamento semelhante ao utilizado para toxicidades mais severas; 1- Se toxicidade grau 2 for de natureza cutânea ou endócrina, tratamento pode ser continuado, sem necessidade de atraso ou suspensão; 2 - Imunossuppressores mais frequentemente utilizados – micofenolato ou infliximabe; infliximabe não deve ser empregado em caso de toxicidade hepática ou suspeita de perfuração intestinal.

ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI PD1/PD-L1

NIVOLUMABE

Anticorpo Monoclonais anti PD-1

Opdivo®

Apresentação: Solução injetável 40 mg/4 mL e com 100 mg/10 mL

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9%
ou solução de glicose (5%)

Concentração até 1 mg/mL

Usar equipo com filtro em linha de 0,22 µm

Toxicidades:

Tabela 20 – EAirs mais comuns do Nivolumabe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Dermatológica	Prurido	19%
	Exantema	21%
Endocrinometabólica	Hipercalemia	15%
	Hiponatremia	25%
	Hipotireoidismo grau 1 ou 2	8%
Gastrintestinal	Colite ou diarreia	21%
Hepática	Fosfatase alcalina elevada	22%
	Nível ALT elevado	16%
	Nível de AST elevado	28%
	Bilirrubina sérica elevada	9%
Renal	Creatinina sérica elevada	13%
Respiratória	Tosse	17%
	Infecção do trato respiratório	11%

Fonte: Adaptada ⁶

RRI:

Os pacientes com reação infusional leve ou moderada podem receber nivolumabe com monitoramento cuidadoso e uso de pré-medicação profilaxia de reações infusionais. No caso de uma reação infusional grave ou que ameace a vida, a infusão de nivolumabe deve ser descontinuada.⁴⁰

Manejo:

Monitorar a ocorrência de reações imunorrelacionadas; administrar corticosteroides baseado na severidade da reação.⁶

Recomendações:

O escalonamento ou a redução da dose não são recomendados.⁴⁰

O atraso ou a descontinuação da dose poderão ser exigidos com base na segurança e tolerabilidade individuais.⁴⁰

PEMBROLIZUMABE

Anticorpo Monoclonais anti PD-1

Keytruda®

Apresentação: Solução injetável 100 mg / 4mL

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose (5%)

Concentração 1 a 10 mg/mL

Usar equipo com filtro em linha de 0,22 µm

Toxicidades:

Tabela 20 – EAirs mais comuns do Nivolumabe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Dermatológica	Prurido	30%
	Erupção cutânea	29%
Gastrintestinais	Constipação	21%
	Diminuição do apetite	26%
	Diarreia	20%
	Náusea	30%
Hematológica	Anemia grau 3 ou 4	8%
Musculoesquelética	Artralgia	20%
Respiratória	Tosse	30%
Outra	Fadiga	47%
	Sepse	10%

Fonte: Adaptada ⁶

RRI:

Os pacientes com reação leve ou moderada podem continuar a receber o Pembrolizumabe, desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico. ⁴¹

Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar o medicamento permanentemente. ⁴¹

Manejo:

Dependendo da gravidade da reação adversa, não ministre pembrolizumabe e administre corticosteroides. Ao haver melhora para Grau 1 ou inferior, deve-se iniciar a redução do corticosteroide.

Reiniciar pembrolizumabe se a reação adversa permanecer no Grau 1 ou inferior seguida de redução do corticosteroide.

Se outro episódio de uma reação adversa grave ocorrer, deve-se descontinuar permanentemente.

Recomendações:

Em caso de suspeita de EAir, deve-se assegurar uma avaliação adequada para confirmar etiologia ou excluir outras causas.

ATEZOLIZUMAB

Anticorpo Monoclonais anti PD-L1

Tecentriq®

Apresentação: Solução 1200mg para diluição para infusão

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9% de 250 mL
Concentração 4,4 mg/mL
Usar equipo com filtro em linha de 0,22 µm é opcional

Tabela 21 – EAirs mais comuns do Atezolizumab

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Dermatológica	Prurido	30%
	Erupção cutânea	29%
Gastrintestinal	Constipação	21%
	Diminuição do apetite	26%
	Diarreia	20%
	Dor abdominal	17%
	Náusea	30%
Musculoesquelética	Artralgia	20%
Renais	Hematúria	14%
	Infeção do trato urinário	22%
Respiratória	Tosse	30%
Outra	Fadiga	47%
	Febre	21%
	Doença infecciosa	43%

Fonte: Adaptada ⁶

RRI:

A taxa de infusão deve ser reduzida ou o tratamento deve ser interrompido em pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 1 ou 2.⁴²

Pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 1 ou 2 podem continuar a receber atezolizumabe com monitoramento constante; premedicação com antipirético e anti-histamínicos deve ser considerada.⁴²

Atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 3 ou 4.⁴²

Manejo:

Com base na gravidade da reação adversa, atezolizumabe deve ser descontinuado e corticosteroides devem ser administrados.⁴²

Após a melhoria para Grau ≤ 1, os corticosteroides devem ser reduzidos gradualmente durante ≥ 1 mês.⁴² Deve ser permanentemente descontinuado em qualquer EAir de Grau 3, que se repita e em qualquer EAir de Grau 4, com exceção das endocrinopatias controladas por reposição hormonal.⁴²

Recomendações:

Monitorar a função hepática, sintomas de hepatite e alterações na função da tireoide antes e periodicamente durante o tratamento.⁶

Em caso de suspeita de reações adversas imunorrelacionadas, deve-se realizar uma avaliação completa para confirmar a etiologia ou excluir outras causas.⁶

ATEZOLIZUMAB

Anticorpo Monoclonais anti PD-L1

Tecentria®

Apresentação: Solução 1200mg para diluição para infusão

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9% de 250 mL
Concentração 4,4 mg/mL
Usar equipo com filtro em linha de 0,22 µm é opcional

Tabela 21 – EAirs mais comuns do Atezolizumab

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Dermatológica	Prurido	30%
	Erupção cutânea	29%
Gastrintestinal	Constipação	21%
	Diminuição do apetite	26%
	Diarreia	20%
	Dor abdominal	17%
	Náusea	30%
Musculoesquelética	Artralgia	20%
Renais	Hematúria	14%
	Infeção do trato urinário	22%
Respiratória	Tosse	30%
Outra	Fadiga	47%
	Febre	21%
	Doença infecciosa	43%

Fonte: Adaptada^b

RRI:

A taxa de infusão deve ser reduzida ou o tratamento deve ser interrompido em pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 1 ou 2.⁴²

Pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 1 ou 2 podem continuar a receber atezolizumabe com monitoramento constante; premedicação com antipirético e anti-histamínicos deve ser considerada.⁴²

Atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 3 ou 4.⁴²

Manejo:

Com base na gravidade da reação adversa, atezolizumabe deve ser descontinuado e corticosteroides devem ser administrados.⁴²

Após a melhoria para Grau ≤ 1, os corticosteroides devem ser reduzidos gradualmente durante ≥ 1 mês.⁴² Deve ser permanentemente descontinuado em qualquer EAir de Grau 3, que se repita e em quaisquer EAir de Grau 4, com exceção das endocrinopatias controladas por reposição hormonal.⁴²

Recomendações:

Monitorar a função hepática, sintomas de hepatite e alterações na função da tireoide antes e periodicamente durante o tratamento.⁶

Em caso de suspeita de reações adversas imunorrelacionadas, deve-se realizar uma avaliação completa para confirmar a etiologia ou excluir outras causas.⁶



CÂNCER COLORRETAL

Câncer Colorretal

No Brasil câncer colorretal é o terceiro mais frequente entre homens e o segundo entre as mulheres.⁴³ Em todo o mundo, o câncer colorretal ocupa o terceiro lugar em termos de incidência, mas o segundo em termos de mortalidade.¹⁷

Os procedimentos disponíveis para triagem e diagnóstico precoce incluem colonoscopia, sigmoidoscopia flexível, colonografia por tomografia computadorizada, imunquímica fecal e exame de sangue oculto nas fezes.³³

A estratégia terapêutica do câncer colorretal metastático (CCRm) é planejada por biomarcadores preditivos/prognósticos e a aptidão dos pacientes para drogas alvo, como os anti-VEGF ou anti-EGFR, associado com dupla ou tripla quimioterapia intensiva, avaliando adequadamente o resultado clínico esperado com a toxicidade em pacientes individuais.⁴⁴

Os tratamentos direcionados para EGFR têm sido utilizados como padrão de tratamento para o câncer colorretal para populações selecionadas de pacientes.³

Os anticorpos monoclonais anti-EGFR são agora recomendados para utilização apenas em tumores de colorretal com KRAS do tipo selvagem, isto é, que não sofreu mutação (Figura 8).⁴⁵

Figura 8 – Conduta para pacientes com CCRm



Fonte: Adaptado 45
CCRm : Câncer de Colorretal metastático / KRAS: oncogene viral de Kristen Rat Sarcom
EGFR: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico

Os pacientes com CCRm que são tratados com mAbs inibidores do EGFR frequentemente apresentam toxicidades cutâneas agudas e crônicas nas primeiras semanas de tratamento e estas reações estão associadas a prurido e dor.⁴⁷

A reação adversa cutânea associada a todos os inibidores do EGFR é a erupção acneiforme, esta reação ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes tratados com anti-EGFR.⁴⁷



ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI - VEGF



BEVACIZUMABE

Anticorpo Monoclonal anti - VEGF

Avantin®

Apresentação: Solução injetável 100mg (4mL) e 400 mg (16mL)

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9%
Não usar solução de glicose (5%)
Concentração final 1,4 e 16,5 mg/mL

Toxicidades: Tabela 21

Os eventos adversos mais frequentes são hipertensão, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.⁴⁸

Manejo:

As análises dos dados de segurança clínica sugerem que as ocorrências de hipertensão e proteinúria durante o tratamento são, provavelmente, dose dependente.⁴⁸

Recomendações:

Os pacientes com histórico de hipertensão podem apresentar risco aumentado para desenvolvimento de proteinúria.⁴⁸

Recomenda-se efetuar um exame de proteinúria antes do início da terapia.

Deve-se ter uma especial atenção com pacientes submetidos à cirurgia de grande porte nos últimos 28 dias antes de iniciar o tratamento com bevacizumabe, devido risco aumentado de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas.⁴⁸

Tabela 22 – Eventos Adversos mais comuns do Bevacizumabe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Cardiovascular	Hipertensão Tromboembolismo arterial	23 a 34% até 8,5%
Dermatológica	Alopecia Síndrome mão-pé Cicatrização	6 a 32% 8 a 28% 3 a 15%
Gastrointestinal	Dor abdominal Constipação Paladar alterado Anorexia Estomatite Hemorragia gastrointestinal Diarreia	50 a 61% 29 a 40% 14 a 21% 35 a 43% 30 a 32% 19 a 24% até 34%
Hematológica	Hemorragia Neutropenia grau ≥ 3 Tromboembolismo venoso	40% 21 a 27% 5 a 15,1%
Neurológica	Astenia Tontura Cefaleia	até 70% 19 a 26% 24 a 50%
Renal	Proteinúria	4 a 36%
Respiratória	Dispneia Infecção do TRS Epistaxe	25 a 26% 40 a 47% 19 a 35%

Fonte: Adaptada⁶

TRS - Trato Respiratório Superior

RAMUCIRUMAB

**Anticorpo Monoclonal anti - VEGF
CYRAMZA®**

Apresentação: Solução 100 mg em 10 mL e 500 mg em 50 mL

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9% - 250mL
Não usar solução de dextrose (5%)

Toxicidades:

Tabela 23 – Eventos Adversos mais comuns do Ramucirumab

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Cardiovascular	Hipertensão	11 - 25%
Gastrintestinal	Diarreia	32%
	hemorragia GI	10%
Hematológica	Neutropenia	54-55%
Respiratória	Epistaxe	9-31%
Dermatológica	Cicatrização de feridas prejudicada	-
Outra	Fadiga	-

Fonte: Adaptada ⁶

GI -Gastrointestinal

RRI:

Reduzir a taxa de infusão em 50% para a duração da infusão e todas as infusões subsequentes, caso o paciente apresente RRI de Grau 1 ou 2 [conforme os critérios NCI CTCAE].⁵⁰

Descontinuar imediatamente e permanentemente no caso de RRI de Grau 3 ou 4.

Manejo:

Hipertensão: monitorar a pressão arterial durante o tratamento e tratar conforme clinicamente indicado. Suspende temporariamente CYRAMZA no caso de hipertensão grave até que seja controlada por tratamento médico.⁵⁰

Descontinuar temporariamente a administração, caso o nível de proteína na urina seja ≥ 2 g/24 horas.

Recomendações:

Antes de cada infusão, pré-medicação todos os pacientes com um antagonista H1 de histamina (por exemplo: difenidramina) via intravenosa.⁵⁰

Em caso de uma segunda reação G1 ou 2 relacionada à infusão, pré-medicação também com dexametasona (ou um equivalente) e paracetamol.



ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI - EGFR



Câncer Colorretal

Anticorpo Monoclonal Quimérico anti - EGFR

Erbix®

Apresentação: Solução de 20 ou 100 mL (5 mg/mL).

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9%

Toxicidades: Tabela 24

RRI: Hipersensibilidade severa pode ocorrer em 3% dos pacientes, geralmente durante a primeira infusão.⁶

Os sintomas podem incluir broncospasmo, urticária, hipo ou hipertensão, perda de consciência ou choque. Em casos raros, angina pectoris, infarto do miocárdio ou parada cardíaca foram observados.⁵⁰ Reações anafiláticas podem ocorrer poucos minutos após a primeira infusão. Estas reações estão frequentemente associadas com broncospasmo e urticária.⁵⁰

Manejo: A ocorrência de uma reação grave relacionada com a infusão requer a suspensão imediata e permanente do tratamento com cetuximabe, podendo necessitar de tratamento de emergência.⁵⁰

Recomendações:

É necessária evidência do estado de RAS não mutado (KRAS e NRAS) antes de se iniciar o tratamento com Cetuximabe.

Orientar os pacientes quanto as reações dermatológica e o tratamento preventivo.⁵³

O tratamento consistir no uso de hidratante da pele principalmente no rosto, mãos, pés, pescoço, costas e peito diariamente pela manhã; protetor solar

que deve ser aplicado antes de ir ao ar livre; esteróides tópicos (creme de hidrocortisona a 1%) e evitar se expor ao sol, banhos muito quentes e uso de esfoliantes.

A adesão ao tratamento e o desfecho clínico podem ser afetados, uma vez que essas reações cutâneas podem levar a desconfortos físicos e psicossociais.⁵¹

Tabela 24- Eventos Adversos mais comuns do Cetuximabe

Classe do Sistema Orgânico	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Dermatológica	Erupção	70 a 88%
	acneiforme	14 a 57%
	Pele ressecada	14 a 47%
	Prurido	28 a 95%
Endocrinometabólica	Erupção cutânea	
	Hipomagnesemia	11 a 55%
Gastrintestinal	Diminuição de peso	84%
	Náusea	49 a 64%
	Diarreia	42 a 72%;
Hematológica	Obstipação	3%
	Neutropenia	49%
Imunológica	Doenças infecciosas	13 a 44%
	Neurológica	Astenia
Cefaleia		19 a 38%
Neuropatia sensorial		45%
Respiratória	Dispneia	49%
Outra	Fadiga	91%

Fonte: Adaptada⁶

PANITUMUMABE

Anticorpo Monoclonal totalmente Humano anti - EGFR
Vectibix®

Apresentação: Solução para diluição para infusão 100mg/5mL

Diluição: Solução de cloreto de sódio 0,9%
Concentração final 10 mg/mL.

Toxicidades: Tabela ²⁵

RRI: Se ocorrer uma reação grave ou que coloque a vida em risco durante a infusão ou em qualquer momento após a infusão (por exemplo: presença de broncoespasmo, angioedema, hipotensão, necessidade de tratamento parenteral ou anafilaxia), o panitumumabe deve ser permanentemente descontinuado. ⁵²

Reações tardias relacionadas à infusão podem ocorrer em até 24 horas após uma infusão que podem incluir sintomas/sinais como calafrios, febre ou dispneia. ⁵²

Manejo: Em pacientes que apresentam reações leves a moderadas relacionadas à infusão (CTCAE v 4.0 graus 1 e 2) a taxa de infusão deve ser reduzida durante a tal infusão. ⁵²

Recomendações: É necessária evidência do estado de RAS não mutado (KRAS e NRAS) antes de se iniciar o tratamento com panitumumabe. ⁶

Não deve ser administrado em combinação com quimioterapia contendo bevacizumabe e/ou oxaliplatina. ⁶

Os pacientes devem ser informados para a possibilidade de uma reação tardia e instruídos a informar seu médico caso ocorram sintomas de uma reação de hipersensibilidade. ⁵²

Tabela 25- Eventos Adversos mais comuns do Cetuximabe

LAPATINIBE	Eventos Adversos mais Comuns	Incidência
Cardiovascular	Edema periférico	12%
Dermatológica	Erupção acneiforme	57%
	toxicidade	90%
	Dermatológica	20%
	Fissura cutânea	25%
	DE generalizada	29%
	Alterações nas unhas	25%
	Paroníquia	57%
Endocrinometabólica	Prurido	22%
	Erupção cutânea	
Endocrinometabólica	Hipomagnesemia	38%
Gastrintestinal	Dor abdominal	25%
	Constipação	21%
	Diarreia	21%
	Náusea	23%
	Vômito	19%
Oféalmica	Alterações oculares	15%
Respiratória	Tosse	14%
	Dispneia	10%
Outra	Fadiga	26%

Fonte: Adaptada ⁶
DE - Dermate Efoliativa

REFERÊNCIAS

1 LAZCANOA, I. H. et al. Marcadores Tumorales. Rev Clín Med Fam., v. 9, n. 1, p. 31-42, 2016.

2 SAITO, R. F. et al. Fundamentos de oncologia molecular. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

3 LIU, X. et al. The importance of EGFR as a biomarker in molecular apocrine breast cancer. Human Pathology, v. 77, p. 1-10, Jul 2018.

4 SENKUS, E. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 26, n. suppl 5, p. 8-30, Sept. 2015.

5 IQBAL, N.; IQBAL, N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications.

6 BUZAID, Antônio Carlos et al. (Ed.). MOC – Manual de oncologia clínica: tumores sólidos. São Paulo: Dendrix, 2019.

7 ROMOND, E. H. et al. Seven-Year Follow-Up Assessment of Cardiac Function in NSABP B-31, a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel (ACP) With ACP Plus Trastuzumab As Adjuvant Therapy for Patients With Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 30:3792-3799, 2012

8 HERCEPTIN: pó liofilizado para solução injetável. Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro – RJ: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2013. Bula de remédio.

9 FLORIDO, R. et al. Cardiotoxicity from human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) targeted therapies. Journal of the American Heart Association, v. 6, n. 9, september 2017.

10 ZEDORA: pó liofilizado para solução injetável. Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade. São Paulo – SP: Libbs Farmacêutica Ltda, 2018. Bula de remédio.

11 BASELGA, J., et al. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med, 366, p. 109-119. DOI: 10.1056 / NEJMoa1113216.

12 ZHU, C. et al. Safety and efficacy evaluation of pertuzumab in patients with solid tumors. Medicine, Baltimore, v. 96, n. 20, p. e6870, May 2017.

13 PERJETA: Solução para diluição para infusão. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro – RJ: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2018. Bula de remédio.

14 TANG, E. et al. Effect of early adverse events resulting in ado-trastuzumab emtansine dose adjustments on survival outcomes of HER2+ advanced breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat., 2019.

15 KADCYLA: Pó liofilizado para solução. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro – RJ: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2015. Bula de remédio.

16 TYKERB. Comprimidos Revestidos 250mg. Farm. Resp.: Edilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro – RJ: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2013. Bula de remédio.

17 BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin., v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018.

18 CALABRICH, A. et al. Tratando o CPCNP não escamoso sem mutações driver. São Paulo: Planmark Editora Ltda, 2019.

19 MARQUES, C. L. T. C. et al. Oncologia: uma abordagem multidisciplinar. Recife: Carpe Diem Edições e Produções Ltda, 2015.

20 MIDHA, A.; DEARDEN, S.; McCORMARK, R. EGFR mutation incidence in nonsmall-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*, v. 5, n. 9, p. 2892-2911, Aug 2015.

21 TEMEL, J. S. et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. v. 363, n. 8, p. 733-42. Aug 2010.

22 IRESSA: comprimidos revestidos de 250 mg. Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira. Cotia – SP: AstraZeneca do Brasil Ltda. 2016. Bula de remédio.

23 TARCEVA: comprimidos revestidos de 25, 100 e 150 mg. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942. Rio de Janeiro – RJ: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 2018. Bula de remédio.

24 GIOTRIF: Comprimidos revestidos 30 mg e 40 mg. Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou. Itapeverica da Serra – SP: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. 2016. Bula de remédio.

25 TAGRISSO: comprimidos revestidos 40 mg e 80 mg. Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira. Cotia – SP: AstraZeneca do Brasil Ltda. 2018. Bula de remédio.

26 XALKORI: cápsulas 200mg e 250mg. Farm. Resp.: Carolina C. S. Rizoli. Itapevi – SP: Laboratórios Pfizer Ltda. 2016. Bula de remédio.

27 ZYKADIA: cápsulas de 150 mg. Novartis Europharm Limited. Reino Unido.

28 ALECENSA: 150 mg em embalagens que contém 224 cápsulas duras. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz. São Paulo/SP: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 2018. Bula de remédio.

29 ALUNBRIG: Tablets: 30 mg and 90 mg. Cambridge, MA-USE:-Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2017. Bula de remédio.

30 WEBER, J. S. et al. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *Journal Clinical Oncology*. v. 33, n. 18, p. 2092-9, Jun 2015.

31 RAMALINGAM, S. et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation - positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. v. 36, n. 9, p. 841-849, mar 2018.

32 FAYANJU, O. M; PARK, K. U.; LUCCI, A. Molecular genomic testing for breast cancer: utility for surgeons. *Ann Surg Oncol*., v. 25, n. 2, p. 512–519, February 2018.

33 RAWLA, P. et al. Immunotherapies and targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Med. Sci.*, v. 7, n. 8, 83, Jul 2019.

34 NAIDOO, J. et al. Toxicities of the anti-pd-1 and anti-pd-l1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*, v. 26, n. 12, p. 2375–2391, Dec 2015.

35 GIBNEY, G. T.; WEINER, L. M.; ATKINS, M. B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.*, v. 17, n. 12, p. e542-e551, Dec 2016.

36 YU, H. et al. PD-L1 expression in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 11, n. 7, p. 964-975, 2016.

37 CHAMPIAT, S. et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals of Oncology*, v. 27, n. 4, p. 559–574, April 2016.

38 BRAHMER J. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. *J Clin Oncol*. 2018; 36(17); 1714-1768.

39 DIRETRIZES brasileiras de manejo de toxicidades imunome-
diadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores
imunes. Braz J Oncol. v. 13, n. 43, p. 1-15, 2017.

40 OPDIVO solução injetável para infusão intravenosa na con-
centração de 10 mg/mL. Farm. Resp.: Dra. Elizabeth M. Oliveira.
São Paulo – SP: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. 2018.
Bula de remédio.

41 KEYTRUDA. Solução injetável. Farm. Resp.: Fernando C.
Lemos. São Paulo: TM Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda,
2017. Bula de remédio.

42 TENCENTRIQ: solução para diluição para infusão. Farm. Resp.:
Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e
Farmacêuticos S.A., 2019. Bula de remédio.

43 INSTITUTO Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.
Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro:
INCA, 2017. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em: 04 fev. 2019.

44 BRUERA, G. et al. Associação Flr-C/FOx-C intensiva de
primeira linha de quimioterapia tripla mais cetuximabe em
pacientes com câncer colorretal metastático do tipo selvagem
RAS: dados preliminares de fase II e previsão de síndromes de
toxicidade limitantes individuais por biomarcadores farmaco-
genômicos. Ther Adv Med Oncol., v. 11, 2019.

45 IWAMOTO, M. et al. Regulation of 18 F-FDG accumulation in
colorectal cancer cells with mutated KRAS .The Journal of
Nuclear Medicine, v. 55, n. 12, December 2014.

46 ALLEGRA, C. J. et al. Extended RAS gene mutation testing in
metastatic colorectal carcinoma to predict response to
anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody
therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional
Clinical Opinion Update 2015. Journal of Clinical Oncology, v.
34, n. 2, p. 179-185, January 2016.

47 LOWE, K. A. A National survey of medical oncologist's
opinions and perceptions for managing rash among mCRC
patients treated with panitumumab. Dermatol Ther (Heidelb) v.
9, n. 2, p. 9337–353, June 2019.