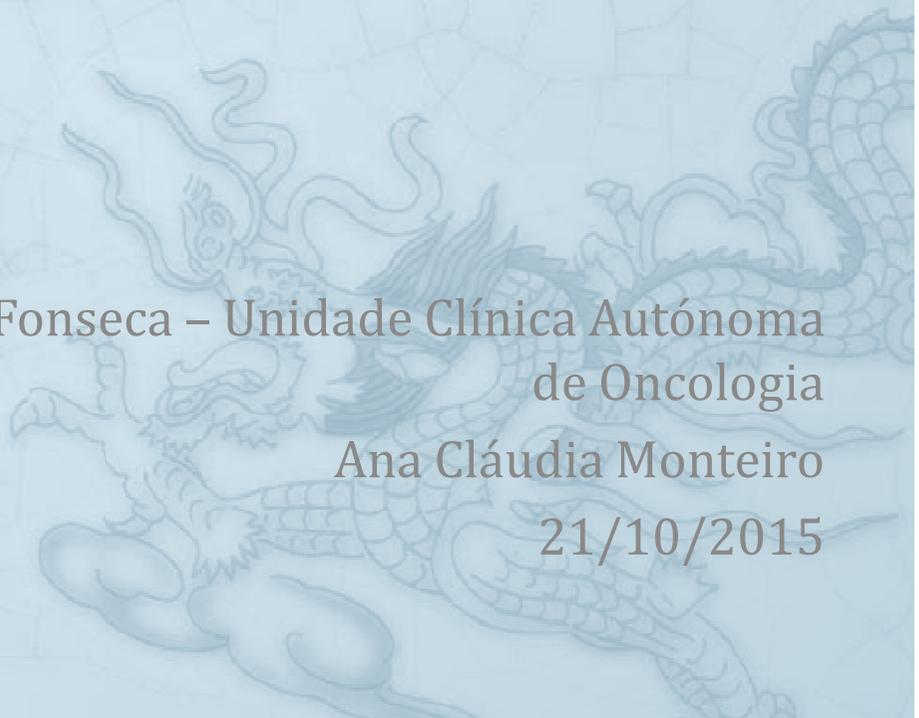


# Abordagem dos efeitos secundários dos inibidores tirosina cinase

Hospital Fernando Fonseca – Unidade Clínica Autónoma de Oncologia

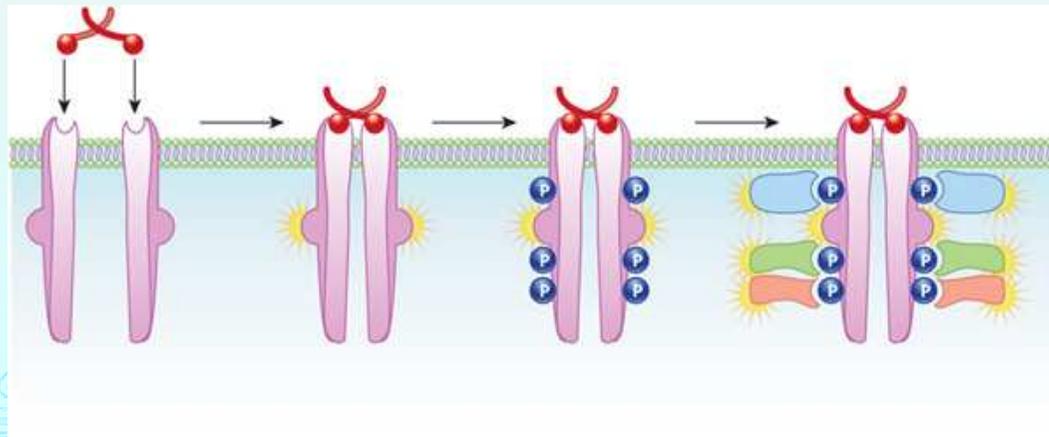
Ana Cláudia Monteiro

21/10/2015



# Abordagem dos ES dos TKIs

- ◆ **Tirosina cinase:** enzima que transfere o grupo fosfato terminal do ATP para um substrato que desempenha um papel crítico na regulação da atividade de muitas proteínas celulares.
- ◆ O substrato é normalmente uma proteína alvo, que integra uma via de proliferação e diferenciação celular e é reconhecido por conter resíduos de tirosina.
- ◆ Recetores acoplados a tirosina cinases não têm actividade catalítica intrínseca e assim sendo, após ligação do ligando ao recetor, há formação de um dímero que activa as tirosina cinases e estas por sua vez interagem com proteínas do citoplasma fosforilando-as e conseqüentemente ativando-as.



# Abordagem dos ES dos TKIs

- ◆ Imatinib : 1º TKI aprovado no tratamento da LMC em 2001
- ◆ Reconhecimento da existência de uma via molecular imprescindível para a sobrevivência da célula tumoral – “oncogene addiction”

# Abordagem dos ES dos TKIs

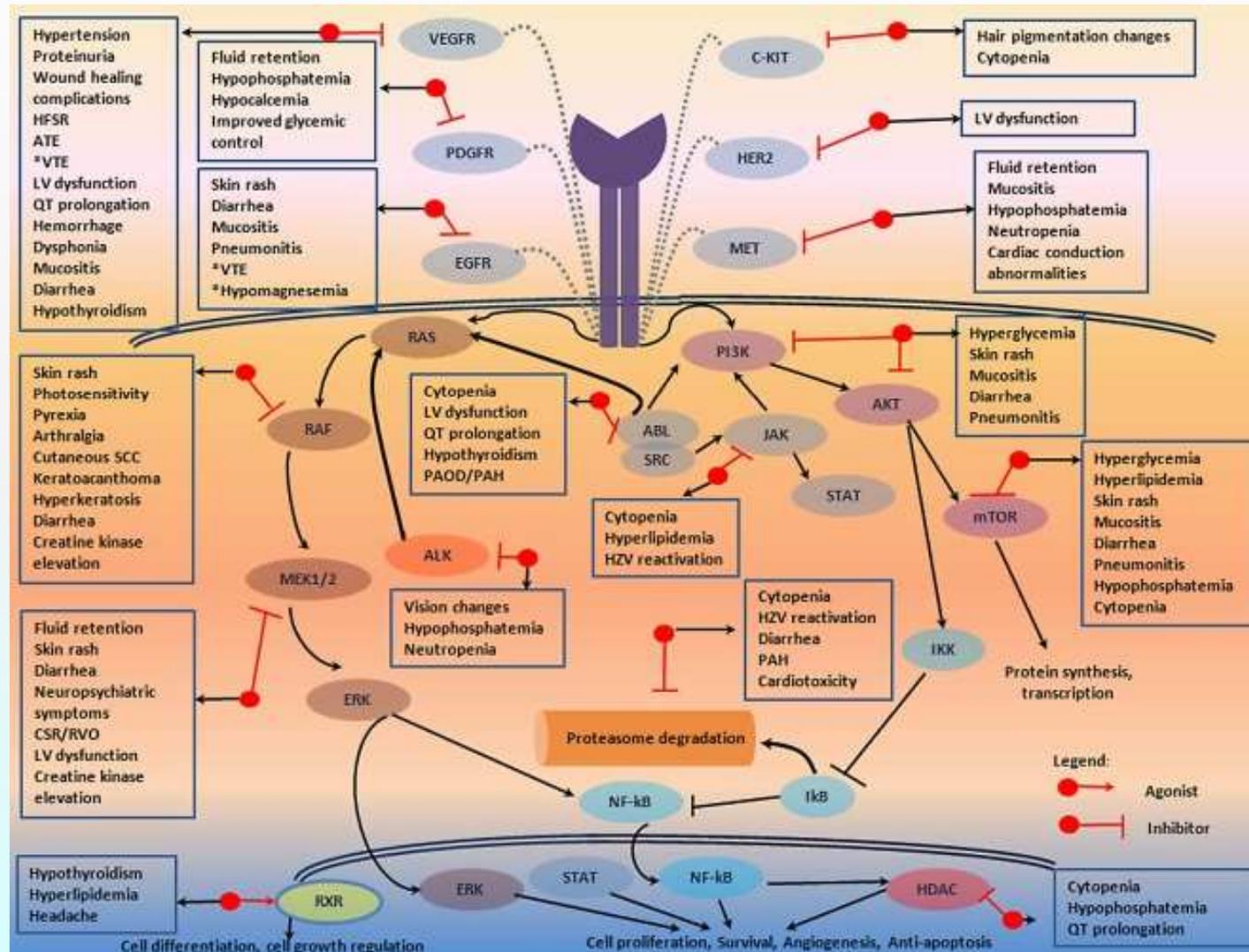
## **Toxicidade on-target/da classe**

- ◆ Deriva do mecanismo de ação conhecido e esperado
- ◆ Partilhada por todos os fármacos que inibem determinado alvo
- ◆ Difíceis de prevenir
- ◆ Deve ser gerida

## **Toxicidade off-target**

- ◆ Deriva da inibição inadvertida de outros alvos
- ◆ Alvo não intencional= similaridades estruturais ou residuais com o alvo original
- ◆ Interação cruzada com outras vias de sinalização
- ◆ Possibilidade de minimização com alterações estruturais dos fármacos que aumentem a selectividade
- ◆ Selectividade absoluta impossível e/ou não desejável ( possível estreitamento do espectro de actividade clínica)

# Abordagem dos ES dos TKIs



# Abordagem dos ES dos TKIs

## Toxicidade dermatológica

- ◆ Ocorre com vários inibidores de vias transdução de sinal: EGFR, RAS/RAF/ERK, PI3K/AKT/mTOR, VEGFR
- ◆ Efeitos dose-dependentes:
  - ◆ Inflamação do folículo pilo-sebáceo
  - ◆ Alteração da barreira cutânea
  - ◆ Lesões das faneras

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade dermatológica

## Rash acneiforme

- ◆ Mecanismo: Inflamação do folículo pilo-sebáceo
- ◆ Fármacos:
  - ◆ I. EGFR: erlotinib, gefitinib, vandetanib
  - ◆ I. MEK: trametinib, selumetinib
  - ◆ I. mTOR: everolimus, temsirolimus
  - ◆ I. HER2 : Lapatinib
  - ◆ I. BRAF: Vemurafenib, dabrafenib
  - ◆ Muticinasase ABL; imatinib, dasatinib, nilotinib
  - ◆ Muticinasase antiangiogénese: Sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, sorafenib



## NCI CTCAE v4.0 acneiform rash

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Acneiform rash	Papules and/or pustules covering <10 percent BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10 to 30 percent of the BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with <u>psychosocial impact</u> ; <u>limiting instrumental ADL</u>	Papules and/or pustules covering >30 percent of the BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self-care ADL; associated with local <u>superinfection with oral antibiotics</u> indicated	Papules and/or pustules covering any percent of the BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness, and are associated with <u>extensive superinfection with intravenous antibiotics</u> indicated; life-threatening consequences	Death

Acneiform rash is characterized by an eruption of papules and pustules, typically appearing in face, scalp, upper chest, and back.

NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events;  
BSA: body surface area; ADL: activities of daily living.

Reproduced from: *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (Accessed October 22, 2013).*

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade dermatológica

## Rash acneiforme

- ◆ Profilaxia:
  - ◆ Considerar minociclina/doxiciclina po com inibidores EGFR/BRAF/MEK
  - ◆ Uso tópico de emolientes e corticoides fracos (hidrocortisona a 1%) 2 a 3X dia
  - ◆ Protetor solar com FPS elevado (Sem benefício?)
  - ◆ Evitar produtos de uso cutâneo com álcool
  - ◆ Evitar o uso concomitante de lansoprazol e imatinib
  
- ◆ Após instalação
  - ◆ Antibióticos tópicos se rash papulo-pustular
  - ◆ Prurido ou desconforto – cremes com triancinolona 0.1% ou hidrocortisona 2.5%
  - ◆ Suspende tratamento se CTCAE  $\geq 3$ 
    - ◆ Considerar corticoterapia po se toxicidade se mantiver apesar do antibiótico po
    - ◆ Retomar quando  $\leq 1$ , com redução de dose

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade dermatológica

## Reacção cutânea palmo-plantar

### ◆ Fármacos:

- ◆ Inibidores multikinases VEGFR: cabozantinib > regorafenib > sorafenib > sunitinib > axitinib > pazopanib

### ◆ Mecanismo:

- ◆ Reparação insuficiente de pequenos traumas (trauma físico, extremos de temperatura, movimentos repetidos de fricção e pressão...)
- ◆ Hiperproliferação paradoxal

### ◆ Difere do SMP provocado por citotóxicos clássicos:

- ◆ bolha focal e/ou calosidade, dor, disestesia, eritema



### Medidas:

- Remoção de calos
- Calçado confortável apropriado, palmilhas, almofadas de gel
- Luvas, meias grossas
- Aplicação de cremes emolientes e queratolíticos (ac.salicílico, urea, lactato de amónio)
- Bolhas dolorosas → corticóide tópico
- Interrupção de tratamento se  $G \geq 2$

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade dermatológica

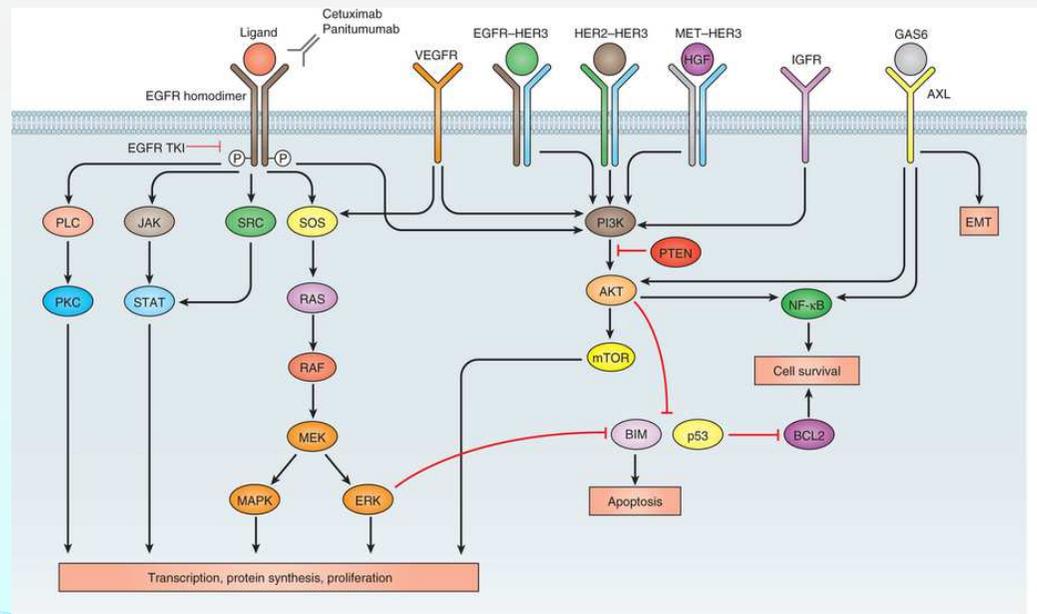
## Hiperqueratose, queratoacantomas e CPC cutâneo

### ◆ Fármacos:

- ◆ Inibidores BRAF e MEK: vemurafenib, dabrafenib, trametinib

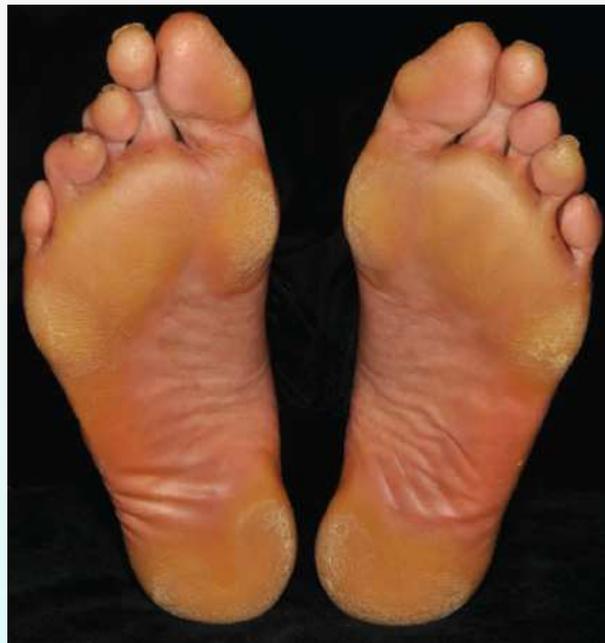
### ◆ Mecanismo:

- ◆ Ativação paradoxal da via MAPK, facilitada pela existência de mutação RAS
- ◆ Menor incidência com associação dabrafenib + trametinib



# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade dermatológica

**Hiperqueratose, queratoacantomas e CPC cutâneo**



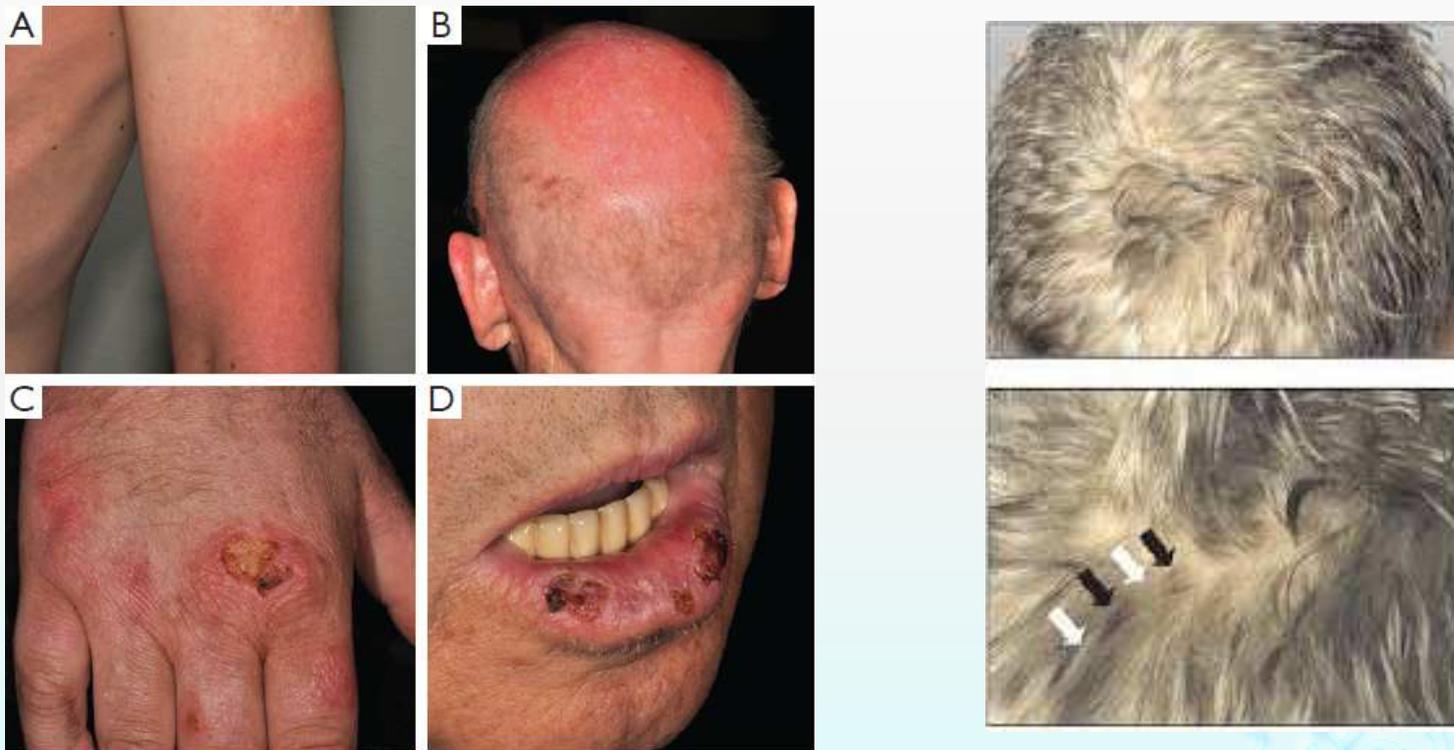
# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade dermatológica

## Hiperqueratose, queratoacantomas e CPC cutâneo

- ◆ Medidas preventivas:
  - ◆ Avaliação cutânea cuidadosa antes e durante o tratamento
  - ◆ Associação do trametinib ao I.BRAF
  - ◆ Emolientes
  
- ◆ Tratamento:
  - ◆ Excisão cirúrgica da lesão
  - ◆ Crioterapia, terapia fotodinâmica
  - ◆ Bexaroteno se lesões múltiplas e/ou irressecáveis

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade dermatológica

## Outros efeitos



Fotosensibilidade, alterações da pigmentação, alopecia

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade dermatológica

Toxicidade	Intervenção
XEROSE	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Emolientes</u> e cremes hidratantes hipoalergénicos</li><li>• Evitar retinoides, álcool ou peróxido tópicos</li><li>• Evitar duchas com água quente</li></ul>
PRURIDO	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Anti-histamínicos</u> orais</li><li>• Aplicação tópica de anti-histamínicos, calamina e mentol tem acção limitada</li><li>• antiepilépticos em casos refratários?</li></ul>
PARONÍQUIA	<ul style="list-style-type: none"><li>• Usar <u>tetraciclina</u> po</li><li>• <u>Corticosteroide</u> tópico</li><li>• Antibiótico tópico</li><li>• Minimização do trauma (<u>calçado, manicure/pedicure</u>)</li></ul>
FISSURAS	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar fricção repetida</li><li>• Ponderar uso de <u>penso líquido</u> (dor, infeção)</li><li>• fitas adesivas com <u>esteroides</u> e <u>placas hidrocoloides</u></li></ul>

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade cardiovascular

## Disfunção ventricular esquerda

### ◆ **Fármacos:**

- ◆ I. HER2: Lapatinib
- ◆ I. VEGFR: Pazopanib, sorafenib, sunitinib, vandetinib
- ◆ I. MEK: trametinib
- ◆ I. ABL: Imatinib, nilotinib, dasatinib

### ◆ **Mecanismo:**

- ◆ Vias de sinalização importantes na função do cardiomiócito
- ◆ Mediadores da cardiotoxicidade: AMPk (cinase da adenosina monofosfato), cABL, lesão mitocondrial
- ◆ Indução disfunção ou morte do cardiomiócito: cardiopatia dilatada,

### ◆ **Abordagem profilática**

- ◆ Avaliar e tratar factores de risco CV - Cardiologista (HTA, D coronária, tabagismo, DM, alt. f. tiroideia, alcoolismo...)
- ◆ Monitorização da função cardíaca: basal e repetir 3/3M ( ecografia, ARNE, RMN)

### ◆ **Se alterações clínicas ou dos ECD:**

- ◆ Fej < 50 % sintomática ou declínio maior que 10% →suspender tratamento e instituir medicação para ICC
- ◆ Retratar se: recuperação da Fej para ≥ 50% ou < 10% declínio
- ◆ Descontinuar se: ICC ≥ G3, declínio dda Fej > 20%, declínio recorrente com a retoma do tratamento

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade cardiovascular

## HTA

- ◆ **Fármacos:** TKIs antiangiogénicos
- ◆ **Mecanismo:**
  - ◆ Disrupção da produção do óxido nítrico mediada pela via VEGFR2
- ◆ **Apresentação:**
  - ◆ HTA não controlada
  - ◆ Encefalopatia posterior reversível (cefaleia, alt. visuais, eventual c.convulsiva, HTA maligna, alt. típicas na RMN-CE)
  - ◆ Microangiopatia trombótica (disfunção renal, proteinúria, anemia hemolítica, trombocitopénia)



carcinoma células renais

- ◆ **Medidas:**
  - ◆ Controlo tensional prévio ao início dos tratamentos; preferência a IECAs
  - ◆ Monitorização
  - ◆ Interrupção se: TA  $\geq$  200/110 mmHg, SU por crise hipertensiva, HTA persistente
  - ◆ Retomar com redução de dose: se obtenção do controlo da TA
  - ◆ Descontinuar se: EPR ou sintomas com risco vida, HTA persistentemente não controlada

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade cardiovascular

## Prolongamento do intervalo QT

- ◆ **Fármacos:** TKIs antiangiogénicos, I. ALK/MET (crizotinib), I. multikinase ABL (nilotinib, dasatinib)
- ◆ **Mecanismo:**
  - ◆ Inibição da subunidade hERG dos canais de potássio
- ◆  Risco elevado em doentes com medicação bradicardizante, doença cardíaca prévia, alterações electrolíticas
- ◆ **Medidas:**
  - ◆ **Contraindicados se:**
    - ◆ QT >450 ms
    - ◆ História de Torsades de pointes
    - ◆ ICC não compensada
    - ◆ Bradiarritmias
  - ◆ Avaliação por ECG: basal e periodicamente
  - ◆ Monitorizar electrólitos
  - ◆ Tomas em jejum
  - ◆ Suspender: se QT > 500 ms
  - ◆ Retomar se QT < 450 ms

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade cardiovascular

## Tromboembolismo arterial e venoso

- ◆ **Fármacos:** TKIs antiangiogénicos, I. multikinase ABL
  
- ◆ **Mecanismo:**
  - ◆ Disrupção da VEGF e do óxido nítrico ( integridade endotelial)
  - ◆ Indução da activação plaquetária
  
- ◆ **Medidas:**
  - ◆ Não usar em doentes com TEA nos 6 – 12M precedentes
  - ◆ Suspende:
    - ◆ Na ocorrência de evento agudo
    - ◆ Instituir anticoagulação em dose terapêutica
    - ◆ Retomar após estabilização/ resolução sintomas associados
  - ◆ Manter anticoagulação durante todo o tratamento
  - ◆ Descontinuar se TEA/TEV major

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade pulmonar

## Pneumonite não infecciosa/Lesão alveolar difusa /Fibrose pulmonar

- ◆ **Fármacos:** ImTOR, I.ABL, TKIs antiangiogénicos
- ◆ **Patologia (conforme achados do LBA)**
  - ◆ Pneumonite de hipersensibilidade: Linfocitos + rácio CD4/CD8 baixo
  - ◆ Hemorragia alveolar difusa; macrófagos ricos em hemosiderina
  - ◆ Pneumonite por citotoxicidade direta: neutrofilia e pneumócitos tipo II atípicos
- ◆ **Apresentação:**
  - ◆ Radiológica precoce: opacidades difusas em vidro despolido, ARDS
  - ◆ Clínica: tosse, dispneia, eventual febre
  - ◆ Relação com eficácia do fármaco no CCRenais
  - ◆ Asiáticos em maior risco



# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade pulmonar

## Pneumonite não infecciosa /Lesão alveolar difusa / Fibrose pulmonar

### ◆ Medidas:

#### ◆ Doente assintomático:

- ◆ Ø redução de dose
- ◆ TC alta resolução q 6 - 8 M

#### ◆ Sintomas moderados:

- ◆ Suspensão ou redução de dose + prednisolona 1mg/Kg/dia (outro corticoide em dose equivalente), após exclusão de infecção ou neoplasia

#### ◆ Suspender TKI se:

- ◆ Sintomas rapidamente progressivos
- ◆ Agravamento apesar de corticoterapia instituída
- ◆ Sintomas severos *ad initio* → **internamento**

- BFO com LBA

- Corticoterapia alta dose: prednisolona 2 mg/Kg/dia

Desmame corticoterapia após melhoria sintomatologia

#### ◆ Reintrodução após reversão para G1 com redução dose em 50%

#### ◆ Possibilidade de switching com I. ABL

#### ◆ Descontinuação definitiva se AE cursar co risco de vida

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade Gastrointestinal

## Mucosite

- ◆ **Fármacos:** I.VEGFR, I mTOR, I. EGFR, IHER2, I.ABL
- ◆ **Mecanismo:**
  - ◆ Interferência no processo fisiológico normal de proliferação e reparação das células com turn-over elevado
- ◆ **Apresentação:**
  - ◆ Variável; de desconforto orofaríngeo a estomatite franca
- ◆ **Medidas:**
  - ◆ Sintomas ligeiros
    - ◆ Evitar colutórios com álcool ou peróxido
    - ◆ Antifúngico tópico se indicado
    - ◆ Bochechos anestésicos
    - ◆ Bochechos com dexametasona (0.1 mg/ml)
  - ◆ Suspender se G2 persistente ou G>2
    - ◆ Administração intralesional de corticoide
    - ◆ Corticoterapia sistêmica (prednisolona 1 mg/Kg)
  - ◆ Descontinuar se apresentação difusa ( esófago, diarreia, úlceras vaginais)



# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade Gastrointestinal

## Diarreia

- ◆ **Fármacos:** I.VEGFR, I. EGFR, IHER2,I. BRAF, I. MEK, I.ABL
- ◆ **Mecanismo:**
  - ◆ Interferência no processo fisiológico normal de proliferação e reparação das células com turn-over elevado
- ◆ **Medidas:**
  - ◆ Agentes modificadores da motilidade intestinal: loperamida, difenoxilato+atropina
  - ◆ Suspender tratamento se G2 persistente ou > G2
  - ◆ Se internamento; coproculturas, pesquisa toxinas c.difficile
  - ◆ Octreótido par os casos mais graves
  - ◆ Retoma do fármaco causador, com redução da dose, após resolução ou diarreia G1

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade endócrina /metabólica

## Hipotiroidismo

- ◆ **Fármacos:** TKIs antiangiogénicos
- ◆ **Apresentação :** ↑ TSH
- ◆ **Mecanismo:**
  - ◆ Hipotiroidismo de novo:
    - ◆ regressão capilar, alteração da absorção de iodina e tiroidite isquémica
  - ◆ Hipotiroidismo recorrente em doentes tireoidectomizados:
    - ◆ aumento do metabolismo de T3 e T4 (aumento atividade da deiodinase)
    - ◆ Inibição do transportador das hormonas tiroideias MCT8 → perda de feedback negativo a nível da pituitária e hipotálamo
- ◆ **Medidas:**
  - ◆ Obter nível basal de TSH
  - ◆ Monitorização da TSH q 2 – 3 M
  - ◆ Reposição hormonal se aparecimento de sintomas



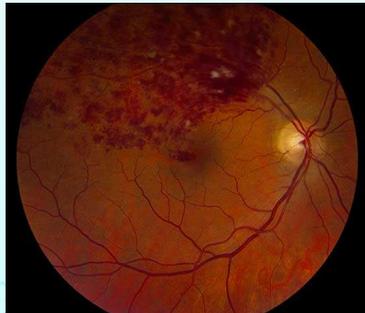
# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade endócrina /metabólica

<b>Hipogonadismo central</b>	↓testosterona, ↓FSH, ↓LH	crizotinib	?	-Suspensão tto - Reposição testosterona
<b>Hiperglicémia</b>		I. mTOR	Via do receptor do insulina	-Monitorizar glicémia jejum e HbA1c - tratamento standard -Suspender se G3 (raro)
<b>Hiperlipidémia</b>		I. mTOR	Via do receptor do insulina	-Mudanças E.vida - Int. farmacológica - Hipotireoidismo? - Suspensão se G3 (raro)
<b>Hipoglicémia</b>		I.ABL, I.VEGF	Inibição do PDGFR e cKit	-Monitorizar - Alterar/suspender medicação antidiabética

# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade ocular

## I. MEK (trametinib, selumetinib)

- ◆ Compromisso da sobrevivência dos fotorecetores
- ◆ Retinopatia serosa central, edema macular, oclusão veia central da retina
- ◆ Visão turva, visão em túnel, fotofobia, diplopia, epífora
- ◆ Maioritariamente reversíveis; melhoria espontânea ou com suspensão do fármaco



## I. EGFR

- ◆ Lesão directa ou indirecta (afeção das glândulas lacrimais, meibomite, secura ocular) do epitélio da córnea
- ◆ Queratoconjuntivite, úlceras da córnea
- ◆ Prurido ocular, vermelhidão, sensação de corpo estranho, dor
- ◆ Maioritariamente reversíveis; melhoria espontânea ou com suspensão do fármaco



# Abordagem dos ES dos TKIs – Toxicidade ocular

## **I. MEK (trametinib, selumetinib)**

- ◆ Medidas
  - ◆ Observação oftalmológica basal e periódica
  - ◆ Suspender tratamento se sintomas G2 ou G3
  - ◆ Descontinuar se recuperação lenta ou G4

## **I. EGFR**

- ◆ Medidas.
  - ◆ Continuar tratamento
  - ◆ Lágrimas artificiais
  - ◆ Antibiótico tópico se superinfecção
  - ◆ Observação oftalmológica se alterações visuais , dor persistente ou fotossensibilidade
  - ◆ Suspender tratamento se G3

## **I. ALK**

- ◆ Fotópsia, persistência da imagem na retina
- ◆ autolimitados

---

# Bibliografia

- ◆ Dy G, Adjei A. Understanding, Recognizing, and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. CA Cancer Journal for Clinicians.2013; 63:249 - 279

