



CAPÍTULO 15

Principais drogas e regimes terapêuticos utilizados no tratamento sistêmico dos tumores do aparelho digestivo

*Ana Carolina Guimarães de Castro
Maria Cecília Mathias Machado
Renata D'Alpino Peixoto*

1. Introdução

As principais drogas aprovadas e empregadas no tratamento sistêmico dos pacientes com tumores do aparelho digestivo no Brasil até janeiro de 2023 são:

Classes	Drogas
Quimioterápicos	
Fluoropirimidinas	5-fluorouracil Capecitabina
Platinas	Oxaliplatina Carboplatina Cisplatina
Taxanos	Paclitaxel Nab-paclitaxel Docetaxel
Outras classes	Irinotecano Gencitabina Trifluridina-tipiracila Mitomicina Dacarbazina Temozolamida
Terapias alvo-moleculares	
Inibidores tirosina-quinase	Regorafenibe Sunitinibe Sorafenibe Lenvatinibe Cabozantinibe
Anticorpos anti-EGFR	Cetuximabe Panitumumabe
Anticorpos anti-HER-2	Trastuzumabe
Antiangiogênicos	Bevacizumabe Aflibercepte Ramucirumabe
Outras classes	Encorafenibe Larotrectinibe Everolimus Imatinibe
Imunoterapia	
Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico	Nivolumabe Pembrolizumabe Ipilimumabe Atezolizumabe Durvalumabe
Análogos de somatostatina	
Análogos de somatostatina	Lanreotida Octreotida LAR

2. Quimioterápicos

Fluoropirimidinas (5-FU e capecitabina)

A principal classe de droga para tratamento do câncer gastrointestinal é a fluoropirimidina, que engloba tanto o 5-FU, por via endovenosa, quanto a capecitabina (Xeloda[®]), por via oral.

O 5-FU é um análogo do nucleosídeo pirimidina com atividade antineoplásica. *In vivo*, o 5-FU é convertido no metabólito ativo F-UMP, que se incorpora ao RNA, substituindo o uracil e inibindo, dessa forma, o processamento do RNA, assim como o crescimento celular. O F-DUMP inibe a enzima timidilato sintase, levando à depleção de timidina, um dos quatro trifosfatos de nucleotídeos utilizados na síntese *in vivo* de DNA. O emprego do 5-FU pode-se dar tanto em *bolus* quanto em infusão contínua. Além disso, pode ser usado isoladamente ou combinado a outras drogas citotóxicas, como a oxaliplatina e/ou o irinotecano em diversos tumores primários, além dos anticorpos monoclonais antiangiogênicos ou anti-EGFR, especialmente em câncer colorretal.

Já a capecitabina é uma pró-droga, a qual é enzimaticamente convertida em 5-FU nas células tumorais por meio da enzima timidina fosforilase. Tal como o 5-FU, a capecitabina também pode ser usada isoladamente ou em combinação com outras drogas. No entanto, prefere-se não associar a capecitabina ao irinotecano devido à potencialização do risco de diarreia. Tanto o 5-FU quanto a capecitabina podem ser empregados durante a radioterapia, especialmente para o tratamento do câncer de reto, exercendo efeito radiosensibilizante. Podem também ser usados tanto na adjuvância quanto no cenário metastático.

A dose mais utilizada da capecitabina no Brasil é de 2.000mg/m² ao dia VO do D1 ao D14 a cada 21 dias. Quando utilizada em concomitância com a radioterapia no câncer de reto, sua dose habitual é de 1.650mg/m² ao dia VO nos dias de radioterapia. Já o 5-FU tem diversas doses descritas e usualmente empregadas. No clássico regime FOLFOX, o 5-FU é feito EV em *bolus* no D1 na dose de 400mg/m², seguida de infusão contínua na dose de 2.400mg/m² por 46 horas a cada duas semanas (nesses casos, o paciente vai para casa com o infusor, sendo necessária a presença de Port-A-Cath ou outro cateter central). Sempre que se emprega o *bolus* de 5-FU, faz-se também aplicação de leucovorin (ácido folínico) na dose de 400mg/m², que não é uma droga citotóxica, mas potencializa a ligação do 5-FU à enzima timidilato sintetase, aumentando sua eficácia.

Na prática clínica, é comum omitirmos o *bolus* de 5-FU (especialmente no cenário metastático), pois seu real papel na atividade antitumoral em combinação com o 5-FU infusional é desconhecido, além de aumentar o risco de eventos adversos, como diarreia, mucosite e neutropenia. Os mais frequentes eventos adversos

associados ao 5-FU infusional de 46 horas e à capecitabina são: fadiga, diarreia, mucosite, síndrome mão-pé, anemia, plaquetopenia, leucopenia e náuseas.

Platinas (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina)

A oxaliplatina, a carboplatina e a cisplatina pertencem à classe das platinas, as quais atuam sobre o DNA por meio da formação de ligações alquil. Tais ligações resultam no surgimento de pontes inter e intrafilamentos, as quais levam à inibição da síntese e à formação de novas moléculas nucleicas de DNA. As platinas são amplamente utilizadas no tratamento dos tumores do trato gastrointestinal. No entanto, a oxaliplatina é a única platina com atividade no CCR e apenas possui atividade quando combinada a uma fluoropirimidina ou a gencitabina. Pode ser usada tanto na adjuvância quanto no cenário metastático.

A dose padrão de oxaliplatina é de 85mg/m² EV a cada duas semanas, quando combinada ao 5-FU no regime FOLFOX e de 130mg/m² EV a cada três semanas quando combinada à capecitabina (Xeloda[®]) no regime conhecido como XELOX ou CAPOX. Os principais efeitos colaterais da oxaliplatina são neuropatia aguda e crônica, náusea, fadiga, diarreia, anemia, leucopenia e plaquetopenia. A toxicidade hepática associada à oxaliplatina foi abordada em capítulo específico.

A carboplatina é empregada no tratamento neoadjuvante de tumores de esôfago. O esquema de tratamento engloba a concomitância de carboplatina (AUC 2) associada ao paclitaxel (50mg/m²) semanal e radioterapia (41,4Gy) por cinco semanas. A carboplatina associada ao paclitaxel também é empregada no tratamento de primeira linha de doença metastática nos tumores gastroesofágicos e de canal anal. Os principais efeitos colaterais da carboplatina são náuseas e vômitos e toxicidade hematológica.

A cisplatina costuma ser mais usada no tratamento de tumores gastroesofágicos e nos tumores de vias biliares. No caso dos tumores de esôfago localmente avançados não candidatos à terapia perioperatória, tumores irressecáveis ou em pacientes sem performance para tratamento trimodal, a cisplatina (na dose de 75mg/m² no D1 das semanas 1 e 5) costuma ser combinada a 5-FU (1.000mg/m² no D1 a D4 nas semanas 1 e 5) e radioterapia (64Gy em 32 frações) de maneira concomitante (embora hoje em dia esse protocolo seja pouco utilizado, uma vez que carboplatina e paclitaxel são mais bem tolerados). A cisplatina (30mg/m² em D1 e D8) também pode ser usada associada ao irinotecano (60mg/m² em D1 e D8) em segunda linha de tratamento sistêmico para tumores gastroesofágicos metastáticos.

Já no tratamento dos tumores de vias biliares, a cisplatina é parte fundamental no tratamento da doença avançada. O esquema mais utilizado é a associação de cisplatina (25mg/m² em D1 e D8) com gencitabina (1.000mg/m² em D1 e D8) a cada 21 dias. Mais recentemente, essa combinação associada ao durvalumabe também mostrou benefício em sobrevida. Os principais efeitos colaterais da cisplatina

são náuseas e vômitos, nefrotoxicidade e neuropatia periférica com hipoacusia e zumbido.

Taxanos

Os taxanos têm um mecanismo de ação diferente da maioria dos agentes citotóxicos, pois não interagem diretamente com componentes nucleares (DNA e RNA). O principal local de ação dos taxanos são os microtúbulos. Porém, ao contrário dos alcaloides da vinca ou derivados da colchicina, que induzem a despolimerização dos microtúbulos, os taxanos atuam durante a fase mitótica da divisão celular e promovem a polimerização das proteínas tubulina e sua montagem, resultando na estabilização dos microtúbulos e no bloqueio do ciclo celular, com consequente morte celular. Seus principais efeitos colaterais são fadiga, alopecia, toxicidade hematológica, neuropatia periférica e reação de hipersensibilidade.

Paclitaxel

O paclitaxel pode ser utilizado na neoadjuvância nos tumores de esôfago ou de junção esofagogástrica em associação com carboplatina e radioterapia. Também está indicado no tratamento de segunda linha nos tumores avançados gástricos ou de junção esofagogástrica combinado ao ramucirumabe ou isoladamente. Também é indicado no tratamento sistêmico de primeira linha paliativa nos tumores escamosos do canal anal combinado à carboplatina.

Docetaxel

Também da classe dos antimicrotúbulos, o docetaxel hoje acaba sendo mais usado no protocolo FLOT no tratamento perioperatório dos tumores gástricos e de junção esofagogástrica. O esquema FLOT inclui 5-FU, oxaliplatina e docetaxel.

Nab-paclitaxel

Em comparação com a formulação original de paclitaxel, o nab-paclitaxel ou o paclitaxel ligado à albumina é uma formulação sem solvente que utiliza albumina para fornecer o taxano, resultando em um perfil farmacocinético vantajoso. Sua principal aplicação hoje em tumores gastrointestinais é no tratamento do adenocarcinoma pancreático metastático, na primeira linha de tratamento, em combinação com a gencitabina.

Outros quimioterápicos

Irinotecano

O irinotecano pertence à classe das camptotecinas e seu mecanismo de ação se dá pela inibição da enzima topoisomerase I. As topoisomerasas têm como função

manter a conformação tridimensional adequada do DNA por meio da remoção das superespirais durante a replicação e a transcrição do DNA. A citotoxicidade do irinotecano ocorre pelo dano ao DNA de cadeia dupla produzido durante a síntese do DNA (fase S), quando as enzimas de replicação do DNA colidem com um complexo ternário da droga, com o DNA e com a topoisomerase I. Essa colisão resulta em apoptose celular. O irinotecano pode ser usado isoladamente ou em combinação com algumas outras drogas. Em geral, como mencionado anteriormente, evita-se sua associação com a capecitabina devido ao risco de potencializar a diarreia.

O irinotecano não se mostrou ativo no cenário adjuvante do CCR, sendo, por isso, apenas utilizado na doença metastática, quando frequentemente é combinado ao 5-FU. Sua dose padrão, quando utilizada em combinação ao 5-FU (regime FOLFIRI), é de 180mg/m² EV no D1 a cada duas semanas. No entanto, o irinotecano pode ser usado no esquema FOLFIRINOX para adjuvância do câncer de pâncreas, no qual possui atividade. Outro emprego frequente do irinotecano é em linhas subsequentes dos tumores gastroesofágicos e de vias biliares metastático, podendo ser feito isoladamente ou em combinação ao 5-FU.

Os principais efeitos colaterais associados ao irinotecano são náusea, diarreia, anemia, leucopenia, plaquetopenia e alopecia. A toxicidade hepática associada ao irinotecano foi abordada em capítulo específico.

Gencitabina

A gencitabina é um análogo da pirimidina. Ela sofre metabolização intracelular e se transforma em dois metabólitos ativos (gencitabina difosfato e gencitabina trifosfato). A gencitabina trifosfato é incorporada ao DNA com ajuda da gencitabina difosfato, inibindo a síntese de DNA e induzindo a apoptose.

Durante muito tempo, a gencitabina reinou absoluta no tratamento do câncer de pâncreas e de vias biliares. Atualmente, ainda é usada em monoterapia na primeira linha de adenocarcinomas pancreatobiliares em pacientes com baixo performance ou com contraindicação à combinação com outros agentes. A dose de gencitabina usual é de 1.000mg/m² nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias, embora muitos de nós utilizemos 1.000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias.

Nos adenocarcinomas de vias biliares, o principal regime de primeira linha é a combinação de cisplatina 30mg/m² com gencitabina 1.000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias. Mais recentemente, o durvalumabe se mostrou ativo na combinação, com dose de 1.500mg no D1. Quanto ao adenocarcinoma de pâncreas, o regime de gencitabina 1.000mg/m² e nab-paclitaxel 125mg/m² nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias se tornou um dos esquemas mais empregados no tratamento de primeira linha, especialmente em pacientes não tão *fit* para receber FOLFIRINOX.

Os principais efeitos colaterais da gencitabina são fadiga e toxicidade hematológica, além de poder induzir sintomas gripais e, mais raramente, pneumonite.

Trifluridina-tipiracila

A trifluridina-tipiracila (TAS-102 ou Lonsurf) é uma composição de duas drogas orais com função de análogo de nucleosídeo. A trifluridina é o componente ativo, enquanto a tipiracila previne a degradação enzimática da trifluridina. Seu principal emprego, na prática, é para pacientes com câncer colorretal metastático que já falharam a fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano, antiangiogênicos e, se RAS selvagem, a inibidores de EGFR. Também pode ser usada em câncer gástrico metastático em terceira ou mais linhas. A dose habitual é de 35mg/m² por dose, duas vezes ao dia do D1 ao D5 e do D8 ao D12 a cada 28 dias. Sua principal toxicidade é hematológica.

Mitomicina

A mitomicina é uma droga alquilante com propriedades antimetabólicas que inibe a síntese de DNA. Atualmente, tem apenas duas indicações em tumores do aparelho digestivo: concomitante a uma fluoropirimidina e à radio-terapia no tratamento do câncer de canal anal localizado e intraperitoneal após cirurgia citorrredutora do pseudomixoma peritoneal. A dose de mitomicina pode variar de 10mg/m² a 12mg/m² nos D1 e D29 (muitas vezes, o D29 é omitido) no câncer de canal anal, associado a 5-FU ou capecitabina. Atualmente, para obter a mitomicina, é necessário importá-la. Por conta disso, ela tem sido substituída pela cisplatina no tratamento do câncer de canal anal. Sua principal toxicidade é hematológica.

Dacarbazina

A dacarbazina é um agente alquilante utilizado no tratamento dos tumores neuroendócrinos de pâncreas metastáticos, em combinação com 5-FU. Seu mecanismo de ação se baseia na capacidade de seus metabólitos em depositar grupos metil nas bases de guanina do DNA. É uma pró-droga similar à temozolamida, pois ambas são metabolizadas à MTIC (o metabólito ativo).

Temozolamida

Após administração oral, o pró-fármaco temozolamida é prontamente absorvido no intestino delgado, com boa penetração na barreira hematoencefálica devido ao seu pequeno tamanho. Seu mecanismo de ação é similar ao da dacarbazina. Também está indicado no tratamento dos tumores neuroendócrinos pancreáticos metastáticos em combinação com a capecitabina (regime conhecido como CapTem).

3. Terapias alvo-moleculares

Antiangiogênicos (bevacizumabe, aflibercepte e ramucirumabe)

A angiogênese (formação e crescimento de vasos sanguíneos) é necessária para nutrição e consequente progressão do tumor. Há vários reguladores endógenos, tanto positivos quanto negativos, que controlam a angiogênese, sendo o principal o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do Inglês *vascular endothelial growth factor*). O bevacizumabe (Avastin[®]) é um anticorpo monoclonal da classe IgG1 que se liga ao VEGF-A circulante e, com isso, inibe a angiogênese. Já o aflibercepte (Zaltrap[®]) é uma proteína recombinante fundida que consiste em porções para a ligação VEGF de domínios extracelulares dos receptores VEGF1 e VEGF2 humanos fundidos à porção Fc de IgG1 humana. Ele age como um receptor atrativo solúvel que se liga ao VEGF-A, bem como aos ligantes PIGF e VEGF-B, funcionando como uma armadilha que evita que os ligantes endógenos se liguem aos respectivos receptores. Por outro lado, o ramucirumabe é um anticorpo monoclonal anti-VEGFR2 (receptor).

Os antiangiogênicos não são ativos no cenário adjuvante (pelo menos até o presente momento), sendo, por isso, apenas utilizados na doença avançada. Tanto o bevacizumabe quanto o aflibercepte não são usados isoladamente, enquanto o ramucirumabe, além de poder ser combinado à quimioterapia, também pode ser usado como monodroga na segunda linha do câncer gástrico. A dose padrão do bevacizumabe é de 5mg/kg a cada duas semanas ou 7,5mg/kg a cada três semanas. O aflibercepte é administrado na dose de 4mg/kg a cada duas semanas, enquanto a dose do ramucirumabe é de 8mg/kg a cada duas semanas.

Os principais eventos adversos associados aos antiangiogênicos são epistaxe, proteinúria e hipertensão, além de pequeno aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais e venosos. Mais raramente, podem cursar com perfuração gastrointestinal. Por poderem comprometer o processo de cicatrização, devem ser suspensos pelo menos cinco semanas antes de cirurgias eletivas e apenas introduzidos quando houver a cicatrização completa. Essa questão foi abordada em capítulo específico.

Anticorpos anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe)

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do Inglês *epidermal growth factor receptor*) é um receptor tirosina-quinase transmembrana envolvido na proliferação e na sobrevivência das células neoplásicas. Tanto o cetuximabe (Erbix[®]) quanto o panitumumabe (Vectibix[®]) são anticorpos monoclonais que se ligam ao EGFR, inibindo sua função. Os anti-EGFR não são ativos no cenário

adjuvante, sendo, por isso, apenas utilizados no câncer colorretal metastático, isoladamente ou em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI. Para que sejam ativos, não pode haver mutação do gene RAS (K-RAS ou N-RAS), a qual ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes.

A dose comumente utilizada de cetuximabe é de 500mg/m² EV a cada duas semanas, enquanto a dose do panitumumabe é de 6mg/kg EV a cada duas semanas. O cetuximabe também pode ser usado na dose de ataque de 400mg/m² EV, seguida de 250mg/m² semanalmente. No entanto, poucos serviços têm utilizado essa prática, visto que o paciente necessita vir uma vez por semana realizar a aplicação. Seus principais efeitos colaterais são *rash* cutâneo, paroníquia, pele seca, hipomagnesemia, diarreia e reação infusional, esta última mais comum com o cetuximabe.

Anticorpos anti-HER-2 (trastuzumabe)

O trastuzumabe (Herceptin®) é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular do receptor HER-2, impedindo sua homodimerização e, com isso, inibe a sinalização intracelular mediada pelo HER-2. Diversos tumores do aparelho digestivo podem apresentar hiperexpressão de HER-2 e ter benefício com estratégias anti-HER-2. Porém, o trastuzumabe só está aprovado no Brasil até o presente momento para a indicação de tratamento de primeira linha em combinação a uma platina e fluoropirimidina nos pacientes com adenocarcinoma gástrico HER-2 positivo.

A dose usual, quando combinada a FOLFOX, é de ataque de 6mg/kg no primeiro ciclo e de 4mg/kg a cada duas semanas nos ciclos subsequentes. Geralmente, é uma droga bem tolerada, mas pode levar à redução da fração de ejeção cardíaca, sendo recomendada a monitorização com ecocardiograma periódico. Há outras terapias anti-HER-2 que ainda não estão aprovadas no Brasil para tratamento dos tumores gastrointestinais.

Inibidores de tirosina-quinase (regorafenibe, sunitinibe, sorafenibe, lenvatinibe e imatinibe)

De maneira geral, os inibidores de tirosina-quinase não costumam promover boas taxas de resposta e costumam ajudar na estabilização da doença. Os principais efeitos colaterais dessa classe são hipertensão, reação síndrome mão-pé, diarreia e fadiga.

Regorafenibe

O regorafenibe está indicado no tratamento do carcinoma hepatocelular que tenha sido previamente tratado com sorafenibe, em primeira linha da doença

metastática. Também está indicado no tratamento do adenocarcinoma colorretal metastático que tenha sido previamente tratado com fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR. Por fim, também está indicado na terceira linha de tratamento dos pacientes com GIST metastático. Apesar da dose dos principais estudos ter sido de 160mg do D1 a D21 a cada quatro semanas, hoje sempre começamos com 80mg e vamos escalonando para 120mg ou até 160mg, conforme tolerabilidade.

Sunitinibe

O sunitinibe é indicado para o tratamento de GIST após falha do tratamento com imatinibe devido a resistência ou intolerância. Essa medicação também é indicada para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos metastáticos ou irressecáveis em segunda linha.

Sorafenibe

Está indicado no tratamento do carcinoma hepatocelular metastático ou irressecável em primeira linha de tratamento.

Lenvatinibe

O lenvatinibe também é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.

Imatinibe

O imatinibe está indicado no tratamento do GIST no cenário adjuvante ou em primeira linha da doença metastática ou irressecável.

Outras drogas alvo-moleculares (encorafenibe, larotrectinibe e everolimus)

Inibidor de BRAF: encorafenibe

O encorafenibe (Braftovi[®]) é um inibidor competitivo de ATB da proteína BRAF que funciona inibindo a via da MAPK. O encorafenibe tem como alvo os subtipos de BRAF V600E, V600D e V600K, já que mutações desses subtipos levam à ativação constitutiva da via da MAPK e estimulam o crescimento tumoral. O encorafenibe (300mg ao dia, via oral) associado ao cetuximabe é aprovado para tratamento de CRC metastático com mutação de BRAF V600E a partir de segunda linha. Os principais efeitos colaterais do encorafenibe são dermatológicas (como *rash* acneiforme e alopecia, principalmente em associação com terapia anti-EGFR), hematológicas, fadiga e dor abdominal.

Inibidor de NTRK: larotrectinibe

O larotrectinibe (Vitrakvi[®]) é um inibidor altamente seletivo das três proteínas-quinase do receptor de tropomiosina (TRKA, TRKB e TRKC), que são codificadas pelos genes do receptor de tirosina-quinase neurotrófico (NTRK1, NTRK2 e NTRK3). Fusões cromossômicas podem causar a ativação constitutiva das chamadas proteínas de fusão de TRK, promovendo proliferação e sobrevivência de células tumorais. A atividade do larotrectinibe se dá em células com ativação constitutiva de proteínas decorrente de fusões de TRK. O larotrectinibe (100mg, duas vezes ao dia) tem aprovação agnóstica para tumores sólidos com comprovação de fusão de NTRK. Os principais eventos adversos são efeitos hematológicos, dor muscular, elevação de enzimas hepáticas e hipoalbuminemia.

Inibidor de mTOR: everolimus

O everolimus é um inibidor do mTOR com propriedades antiproliferativas e antiangiogênicas. O everolimus é usado no tratamento de tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos. Os principais efeitos colaterais dessa medicação são diarreia, náuseas, hipertensão e edema periférico.

4. Inibidores de *checkpoint* imunológico

De uma maneira geral, os inibidores de *checkpoint* presentes hoje na prática clínica podem ser da classe dos anti-CTLA-4 ou dos anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Seus principais efeitos colaterais são os imunomediados, como prurido, colite, hipo ou hipertireoidismo, entre outros. No entanto, também podem causar uma miríade de eventos autoimunes, tais como pneumonite, nefrite, uveíte, miocardite, artrite, hipofisite etc. Os eventos adversos são mais frequentes quando há combinação de um anti-CTLA-4 com um anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

Ipilimumabe

O ipilimumabe atua por meio do bloqueio do inibidor de CTLA-4, mediado pelos linfócitos citotóxicos T, permitindo a destruição das células-alvo do tumor. Está indicado no tratamento do adenocarcinoma colorretal (CRC) com deficiência das enzimas de reparo do DNA (dMMR) ou alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) em associação com nivolumabe após quimioterapia prévia de associação baseada em fluoropirimidina (tal indicação ainda não aprovada no Brasil). O ipilimumabe também pode ser indicado, em combinação com o nivolumabe, para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma escamocelular (CEC) de esôfago avançado irresssecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ nas células tumorais.

Pembrolizumabe

Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, o pembrolizumabe (anti-PD-1) controla a ação do sistema imunológico do organismo, liberando os linfócitos T específicos para combater as células neoplásicas.

O pembrolizumabe está indicado no tratamento de diferentes tumores que apresentem instabilidade de microssatélite alta (MSI-H) ou deficiência das enzimas de reparo do DNA (dMMR). Ou seja, trata-se de uma indicação agnóstica, independentemente do sítio primário. A indicação terapêutica listada em bula inclui pacientes com câncer colorretal irresssecável ou metastático após terapia prévia baseada em fluoropirimidina, além de câncer gástrico, de intestino delgado ou biliar, com progressão durante ou após pelo menos uma terapia prévia.

Há também aprovação para os tumores sem dMMR, especialmente para câncer gástrico PD-L1 positivo em terceira ou mais linhas e em câncer de esôfago ou junção esofagogástrica com PD-L1 por CPS ≥ 10 .

Nivolumabe

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) – HuMAb, que se liga aos receptores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2.

Esse medicamento é indicado para o tratamento de carcinoma de células escamosas do esôfago (CEE) irresssecável avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de fluoropirimidina e platina. Também pode ser utilizado em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, em primeira linha de pacientes adultos com CEC de esôfago irresssecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$. Outra indicação é em combinação com o ipilimumabe no tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CEC de esôfago metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$.

O nivolumabe também é indicado para o tratamento adjuvante do câncer esofágico ou da junção gastroesofágica (JEG) completamente ressecado, em pacientes que apresentem doença patológica residual após tratamento com quimiorradioterapia neoadjuvante. Nos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular que foram tratados anteriormente com sorafenibe, o nivolumabe pode ser utilizado em combinação com o ipilimumabe em segunda linha. Tal indicação tende a se reduzir à medida que já estamos utilizando imunoterapia na primeira linha.

Atezolizumabe

O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) humanizado com domínio Fc produzido por meio de engenharia genética que se liga diretamente ao PD-L1 e promove um bloqueio duplo dos receptores PD-1 e

B7. O atezolizumabe é utilizado em combinação com o bevacizumabe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular irresssecável que não tenham recebido terapia sistêmica prévia.

Durvalumabe

Esse medicamento atua por meio do bloqueio seletivo das interações PD-L1 com PD-1 e PD-L1 com CD80, com isso, aumentando a resposta imune antitumoral. O durvalumabe, em combinação com a quimioterapia à base de gencitabina mais cisplatina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer do trato biliar localmente avançado ou metastático.

5. Análogos da somatostatina (lanreotida e octreotida LAR)

Os análogos de somatostatina são peptídeos que simulam farmacologicamente a somatostatina natural ao se ligarem aos receptores de somatostatina expressos na membrana celular, inibindo mais potentemente o hormônio do crescimento, o glucagon e a insulina do que a somatostatina natural e com ação farmacológica mais prolongada.

Tanto a octreotida quanto a lanreotida podem ser usadas clinicamente para o alívio de sintomas decorrentes de substâncias produzidas pelos tumores neuroendócrinos com síndromes funcionantes, assim como para controlar o crescimento celular dos tumores neuroendócrinos bem diferenciados, os quais costumam expressar em suas membranas receptores de somatostatina.

Para o controle tumoral, as doses usuais de lanreotida e octreotida LAR são de 120mg SC a cada 28 dias e de 30mg IM a cada 28 dias, respectivamente. Ambas as drogas são muito bem toleradas, mas podem induzir a colelitíase.

6. Principais protocolos de quimioterapia utilizados na prática clínica dos tumores gastrointestinais

Adjuvância em câncer colorretal

5-FU bolus (regime Roswell Park):

- 5-FU 500mg/m² em *bolus* em D1, D8, D15, D22, D29 e D36 a cada oito semanas (em combinação com o leucovorin) por quatro ciclos.

Capecitabina isolada

- Capecitabina 2.000mg/m² VO em duas tomadas a cada 12 horas, do D1 ao D14 a cada 21 dias por oito ciclos.

FOLFOX

- Oxaliplatina 85mg/m² EV por duas horas no D1 combinada a DL-leucovorin 400mg/m² EV por duas horas, seguida de 5-fluorouracil (5-FU) 400mg/m² EV em *bolus* e 5-FU 2.400mg/m² EV em infusão contínua de 46 horas a cada 14 dias, por seis a 12 ciclos.

XELOX

- Capecitabina 2.000mg/m² VO em duas tomadas a cada 12 horas, do D1 ao D14, associada à oxaliplatina 130mg/m² EV no D1 a cada 21 dias, por quatro a oito ciclos.

FLOX

- Oxaliplatina 85mg/m² EV em duas horas nas semanas 1, 3 e 5 a cada oito semanas, combinada com 5-FU 500mg/m² e DL-leucovorin 500mg/m² EV em *bolus*, semanalmente, por seis semanas a cada oito semanas por três ciclos.

Metastático em câncer colorretal

FLOX ou FOLFOX sem a associação com anticorpo monoclonal, quando este não estiver disponível

FOLFOX + bevacizumabe

- FOLFOX + bevacizumabe 5mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

XELOX + bevacizumabe

- XELOX + bevacizumabe 7,5mg/kg EV a cada 21 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFOX + cetuximabe

- FOLFOX + cetuximabe 500mg/m² EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFOX + panitumumabe

- FOLFOX + panitumumabe 6mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI sem a associação com anticorpo monoclonal, quando este não estiver disponível

- Irinotecano 180mg/m² EV por 90 minutos no D1 combinado com DL-leucovorin 400mg/m² EV por duas horas, seguidos de 5-FU 400mg/m² EV em *bolus* e 5-FU 2.400mg/m² EV em infusão contínua de 46 horas a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + bevacizumabe

- FOLFIRI + bevacizumabe 5mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + cetuximabe

- FOLFIRI + cetuximabe 500mg/m² EV no D, a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + panitumumabe

- FOLFIRI + panitumumabe 6mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + aflibercepte

- FOLFIRI + aflibercepte EV 4mg/kg a cada duas semanas, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRI + ramucirumabe

- FOLFIRI + ramucirumabe EV 8mg/kg a cada duas semanas, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

FOLFOXIRI (modificado)

- Oxaliplatina 70mg/m² EV em duas horas no D1 e irinotecano 165mg/m² EV por 90 minutos no D1, seguidos de 5-FU 2.400mg/m² EV em infusão contínua de 46 horas a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

FOLFOXIRI + bevacizumabe (modificado)

- FOLFOXIRI modificado + bevacizumabe 5mg/kg EV no D1 a cada 14 dias, até progressão ou toxicidade inaceitável.

Observação: frequentemente, suspendemos o *bolus* de 5-FU e o leucovorin no cenário metastático para redução da toxicidade.

Adenocarcinoma de pâncreas

Gencitabina em monodroga

- Gencitabina 1.000mg/m² EV nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias, por oito ciclos na adjuvância e até progressão da doença ou toxicidade inaceitável na doença metastática.

Alternativa: gencitabina 1.000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias.

Gencitabina + nab-paclitaxel

- Gencitabina 1.000mg/m² e nab-paclitaxel 125mg/m² nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

FOLFIRINOX

- Adenocarcinoma de vias biliares

Gencitabina + cisplatina

- Cisplatina 30mg/m² + gencitabina 1.000mg/m² nos D1 e D8 a cada 21 dias até oito ciclos.

Gencitabina + cisplatina + durvalumabe

- Cisplatina 30mg/m² + gencitabina 1.000mg/m² nos D1 e D8 e durvalumabe 1.500mg no D1 a cada 21 dias.

Observação: depois de oito ciclos, segue apenas o durvalumabe a cada quatro semanas.

FOLFOX

FOLFIRI

- Adenocarcinoma gástrico ou de junção esofagogástrica

FLOT perioperatório

- Oxaliplatina 85mg/m² EV por duas horas no D1 combinada ao DL-leucovorin 400mg/m² EV por duas horas, seguidos de 5-FU 400mg/m² EV em *bolus* e 5-FU 2.600mg/m² EV em infusão contínua de 24 horas a cada 14 dias, por quatro ciclos antes da cirurgia e mais quatro ciclos depois.

FOLFOX + nivolumabe

- FOLFOX + nivolumabe 240mg EV no D1 a cada 14 dias.

FOLFOX + trastuzumabe

- FOLFOX + trastuzumabe 4mg/kg a cada 14 dias (no primeiro ciclo a dose de trastuzumabe é de 6mg/kg).

Paclitaxel + ramucirumabe

- Paclitaxel 80mg/m² + ramucirumabe 8mg/kg nos D1, D8 e D15 a cada 28 dias.

FOLFIRI

Irinotecano

- Irinotecano 180mg/m² a cada duas semanas.

Referências

Neste capítulo, as referências de cada droga foram extraídas de suas respectivas bulas e do site: <www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index>.