



MANEJO DE TOXICIDADES RELACIONADAS AOS INIBIDORES DE CDK4/6

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

EBO

ESCOLA
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA

ÍNDICE

Sobre o Guideline de Manejo de Toxicidades Relacionadas aos Inibidores de CDK4/6 da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)	04
Introdução	05
Visão geral das toxicidades associadas aos inibidores de CDK4/6	06
Monitoramento de pacientes em uso de inibidores de CDK4/6	09
Manejo da neutropenia	10
Manejo da mielotoxicidades outras que não neutropenia (anemia e plaquetopenia)	13
Manejo do aumento de enzimas hepáticas secundário ao uso de inibidores de CDK4/6	16
Prolongamento de QTc	19
Manejo da diarreia	22
Estomatite relacionada	24
Manejo da pneumonite induzida por inibidores de CDK4/6	26
Manejo de TVP/TEP	29
Monitoramento do aumento espúrio de Cr	31
Tratamento radioterápico concomitante ao uso de inibidores de CDK4/6	33
Interações de medicamentos	35
Conclusões	36
Referências	37

Sobre o Guideline de Manejo de Toxicidades Relacionadas aos Inibidores de CDK4/6 da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

As diretrizes da SBOC são desenvolvidas para implementação em todos os ambientes de saúde, incluindo-se serviços públicos ou privados. Entre os objetivos do guia de manejo de toxicidades, deseja-se aumentar a conscientização sobre as recomendações de manejo de efeitos adversos a fármacos oncológicos de todos profissionais da linha de frente do cuidado de pacientes com neoplasias sólidas ou hematológicas. Este guia, permanentemente disponível no site da SBOC, será revisado caso informações pertinentes ao tema venham a ser publicadas, impactando na prática e manejo clínico.

AUTORES

Artur Katz (editor)

Oncologista Clínico e Diretor Geral do Centro de Oncologia do Sírio-Libanês, São Paulo

Membro do Conselho do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês

Ex-presidente da SBOC

Carlos Henrique dos Anjos (editor)

Oncologista Clínico no Hospital Sírio-Libanês, São Paulo

Membro Titular da SBOC

Daniela Dornelles Rosa (editor)

Oncologista Clínica no Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre

Professora da Faculdade de Medicina da UFRGS e Professora Colaboradora do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA

Coordenadora do Comitê de Tumores Mamários da SBOC

Presidente do GBECAM

Cristiano de Pádua

Oncologista Clínico e Coordenador da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital de Amor, Barretos

Docente do Programa de Mestrado Profissional de Inovação em Saúde (FACISB) e Programa *Stricto Sensu* Acadêmico do Hospital de Câncer de Barretos

Membro Titular SBOC

Cristiano Resende

Oncologista Clínico e Coordenador do Serviço de Oncologia Mamária no Instituto OncoVida/Oncoclínicas, Brasília

Membro Titular da SBOC

Daniel Fontes Santos de Teive e Argolo

Oncologista Clínico e Diretor Médico na CLION/Oncoclínicas, Salvador

Membro Titular da SBOC

Daniele Assad Suzuki

Oncologista Clínica no Hospital Sírio-Libanês, Brasília

Membro do Comitê de Mama e do Comitê de Lideranças Femininas da SBOC

Debora Gagliato

Oncologista Clínica no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

Membro Titular da SBOC

José Bines

Oncologista Clínico no INCA e na Clínica São Vicente, Rio de Janeiro

Membro do Comitê de Tumores Mamários da SBOC

Laura Testa

Oncologista Clínica no Hospital São Luiz Itaim, Clínica OncoStar, São Paulo

Chefe do Grupo de Mama do ICESP

Membro do Comitê de Tumores Mamários da SBOC

Luciana Landeiro

Oncologista Clínica e Diretora Médica do Núcleo de Pesquisa Clínica na Oncoclínicas, Salvador

Professora da Faculdade de Medicina da UNIFACS

Membro do Comitê de Tumores Mamários da SBOC

Pedro Exman

Oncologista Clínico e Coordenador do Grupo de Tumores de Mama e Ginecológicos do Hospital Alemão

Oswaldo Cruz, São Paulo

Membro Titular da SBOC

Rachel Cosseti

Oncologista Clínica na D'Or e no Hospital do Câncer Aldenora Bello, Maranhão

Membro Titular da SBOC

Ricardo Marques

Oncologista Clínico no Hospital São Luiz Itaim e Clínica OncoStar, São Paulo

Membro Titular da SBOC

Sergio Daniel Simon

Oncologista Clínico no Hospital Israelita Albert Einstein e CPO/Oncoclínicas, São Paulo

Ex-presidente da SBOC

Tomás Reinert

Oncologista Clínico no Hospital São Lucas da PUCRS/Oncoclínicas, Porto Alegre

Diretor Científico e Médico Pesquisador do Centro de Pesquisa da Serra Gaúcha (CEPESG)

Membro Titular da SBOC

Capítulo 1: INTRODUÇÃO

O câncer de mama luminal, que expressa receptores hormonais (receptor de estrogênio [RE] e de progesterona [RP]), é o subtipo mais comum, ocorrendo em aproximadamente 60% dos casos de câncer de mama na pré-menopausa e 75% dos casos na pós-menopausa.¹² O tratamento da doença luminal envolve o uso de

hormonioterapia em alguma das etapas de tratamento: neoadjuvância, adjuvância ou tratamento paliativo da doença metastática.³⁻⁵ A resistência à hormonioterapia pode ocorrer, tendo papel importante no risco de recorrência à distância e na necessidade de utilizar quimioterapia no tratamento da doença metastática.^{6,7}

Dra. Daniela Dornelles Rosa

Novas estratégias terapêuticas foram desenvolvidas para tentar reverter a resistência à hormonioterapia e tornar o tratamento do câncer de mama luminal mais efetivo; e a via da PI3K/AKT/mTOR foi reconhecida como importante nesse cenário (Figura 1).

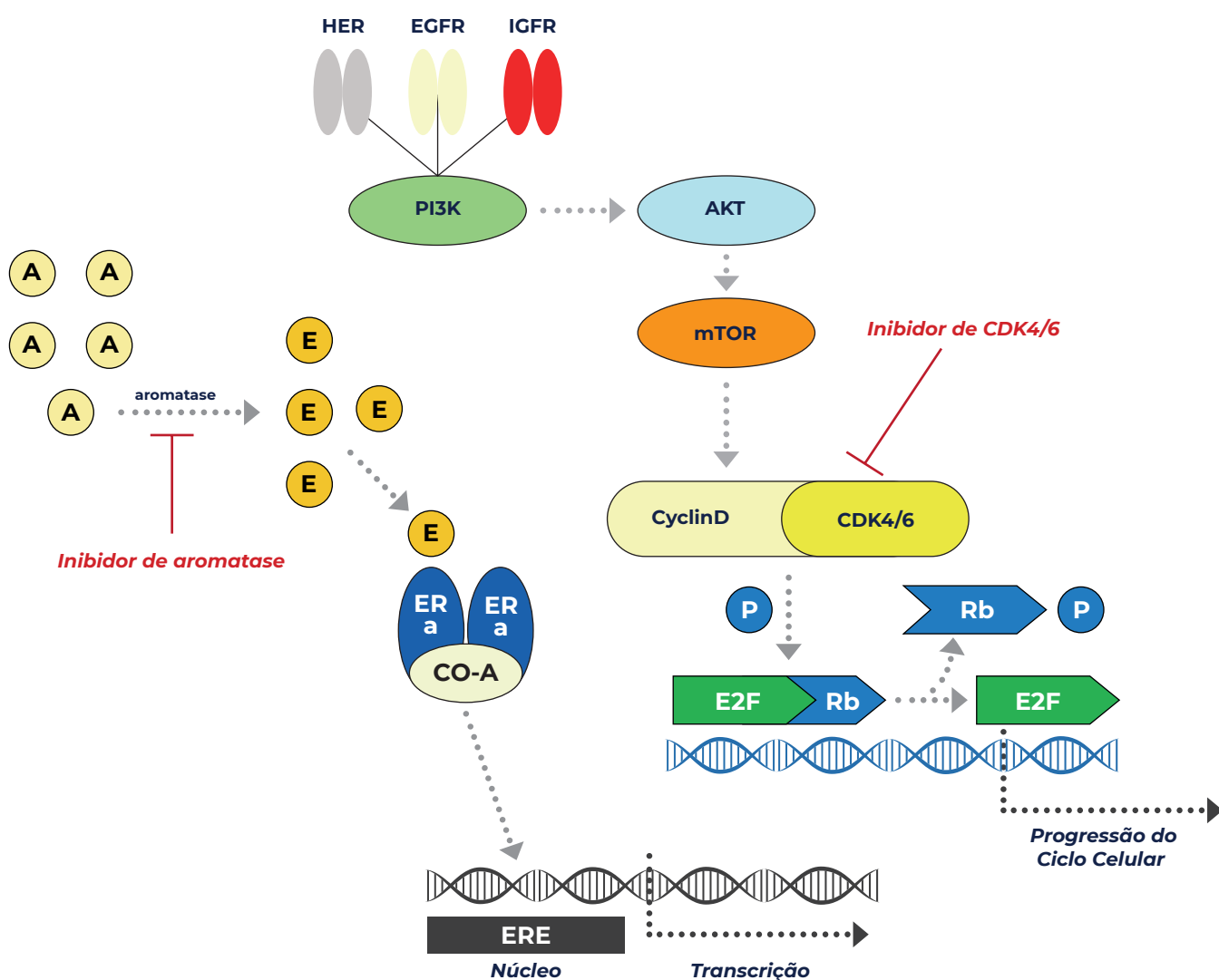


Figura 1. Representação esquemática da via da PI3K/AKT/mTOR e do envolvimento do complexo ciclina D/CDK4/6 na superação da resistência a inibidores de aromatase. Adaptado de Ammazalorso A, 2021.⁹

As quinases dependentes de ciclinas (CDKs) correspondem a uma família de 21 quinases que regulam o ciclo celular e são controladas pelas ciclinas.^{10,11} A desregulação das interações CDKs/ciclinas pode levar a maior proliferação no câncer de mama, portanto, a inibição desse mecanismo surgiu como potencial tratamento para reverter a resistência à hormonioterapia.¹²⁻¹⁴

Os inibidores de CDK4/6 palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe são inibidores de ciclinas de terceira geração que foram aprovados para tratamento do câncer de mama em associação com terapia endócrina.

Tal aprovação foi baseada em estudos de fase 3 associando os inibidores de CDK4/6 com inibidores de aromatase não-esteroidais em primeira linha de tratamento (estudos PALOMA-2, MONALEESA-2 e MONARCH 3) ou com fulvestranto em segunda linha (estudos PALOMA-3, MONALEESA-3 e MONARCH 2).¹⁵⁻²⁰

Os três inibidores de CDK4/6 disponíveis comercialmente estão aprovados no Brasil e já têm sido amplamente utilizados na saúde suplementar, desde 2018 (palbociclibe e ribociclibe) e 2019 (abemaciclibe). Em 10 de novembro de 2021, palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe

também foram incorporados no sistema público brasileiro para tratamento do câncer de mama metastático. Em 2021, a Anvisa aprovou abemaciclibe para tratamento adjuvante do câncer de mama luminal com alto risco de recidiva, baseado nos dados do estudo MonarchE.²¹

Este guia tem o objetivo de auxiliar os oncologistas que prescrevem inibidores de CDK4/6 a entender e a manejar as toxicidades mais frequentes decorrentes do tratamento do câncer de mama luminal com esta classe de medicamentos.



Capítulo 2:

VISÃO GERAL DAS TOXICIDADES ASSOCIADAS AOS INIBIDORES DE CDK4/6

Dr. Cristiano de Pádua

Em geral, os inibidores de CDK4/6 (iCDK4/6) são bem tolerados e os eventos adversos são comuns e manejáveis com suporte clínico medicamentoso e ajuste de dose.²²

Palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe apresentam mecanismos de ação semelhantes, porém não idênticos, diferindo em termos de modo de interação com os sítios alvo e na potência relativa de inibição de CDK4 versus CDK6.²³ Tais diferenças ajudam a explicar o perfil de toxicidade de cada agente. Os principais eventos adversos estão reportados na Tabela 1.

A toxicidade hematológica é o evento mais comum, sendo a neutropenia (neutropenia febril é rara) a mais comum entre os três inibidores aprovados no Brasil, com maior prevalência com palbociclibe e ribociclibe do que com abemaciclibe.

Diferente do efeito citotóxico da quimioterapia que causa apoptose, os iCDK4/6 causam um efeito citostático nos precur-

sores de neutrófilos que resulta em um estado de quiescência celular que é prontamente reversível com a suspensão do inibidor.²⁴ Por este motivo, ribociclibe e palbociclibe apresentam dose intermitentes (por ex.: uso de 21 dias seguidos com pausa de 7 dias) para permitir recuperação dos precursores hematológicos. O abemaciclibe é mais seletivo para a CDK4 do que para a CDK6, o que permite o uso contínuo (sem pausa), tendo menor toxicidade hematológica quando comparado a palbociclibe e ribociclibe.²⁵

Além da toxicidade hematológica, temos também alguns eventos adversos distintos associados com diferentes iCDK4/6. Por exemplo, o ribociclibe pode causar mais frequentemente hepatotoxicidade do que os outros inibidores e prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma²⁶ (que é dose-dependente e reversível). Ressalta-se que os estudos com ribociclibe foram os únicos a monitorar essa toxicidade nos estudos de fase 3.²⁷ Até o momento, não sabe-

mos se o prolongamento de intervalo QT é um efeito de classe.

O abemaciclibe tem maior prevalência de diarreia e fadiga do que os outros inibidores. Hepatotoxicidade também pode ser encontrada com abemaciclibe.²⁰

Eventos tromboembólicos foram relatados com maior frequência em pacientes que usaram iCDK4/6, quando comparado a placebo nos estudos de fase 3²⁷ (para qualquer uma das três moléculas). Sabemos que a inibição das ciclinas também pode provocar elevação espúria da creatinina por inibição de vários transportadores da secreção tubular nos rins,²⁸ no entanto, este evento não afeta a função glomerular e não resulta em insuficiência renal. Pneumonite foi reportada de 1,0% a 5,2%, embora a frequência de toxicidade \geq G3 tenha sido inferior a 1%.²⁹

Uma lista detalhada de toxicidades registradas em estudos clínicos de fase 3 é apresentada na Tabela 2.

Tabela 1. Eventos adversos mais comuns (qualquer grau).

Palbociclibe (Incidência ≥ 10%)	Ribociclibe (Incidência ≥ 20%)	Abemaciclibe (Incidência ≥ 20%)
Neutropenia	Neutropenia	Neutropenia
Infecções	Infecções	Infecções
Fadiga	Fadiga	Fadiga
Leucopenia	Leucopenia	Leucopenia
Náuseas	Náuseas	Náuseas
Diarreia	Diarreia	Diarreia
Vômitos	Vômitos	Vômitos
Alopecia	Alopecia	Alopecia
Anemia	Cefaleia	Anemia
Hiporexia	Rash cutâneo	Hiporexia
Plaquetopenia	Constipação intestinal	Plaquetopenia
Rash cutâneo	Tosse	Cefaleia
Estomatite		Dor abdominal

Adaptado de Spring LM, 2020.³⁰



Tabela 2. Eventos adversos mais comuns relacionados aos diferentes inibidores de CDK4/6 de acordo com os critérios do CTCAE.

Toxicidade	Palbociclibe		Ribociclibe		Abemaciclibe	
	Qualquer grau (%)	G3/G4 (%)	Qualquer grau (%)	G3/G4 (%)	Qualquer grau (%)	G3/G4 (%)
Neutropenia	85,4	60,5	76,0	58,6	60,5	22,5
Anemia	35,6	4,0	20,0	3,4	32,2	6,5
Leucopenia	57,1	19,5	32,6	17,5	32,8	10,4
Trombocitopenia	32,4	3,7	8,8	0,5	18,8	2,9
Neutropenia febril	--	2,3	--	1,4	--	1,0
Náusea	19,5	1,0	38,2	1,6	42,0	2,2
Vômito	15,8	0,8	26,5	2,0	25,8	1,1
Dor abdominal	8,2	0,9	NR	NR	30,0	2,1
Hiporexia	14,0	1,2	13,7	8,0	26,5	1,3
Diarreia	14,4	1,1	25,8	1,5	85,3	13,5
Elevação AST	13,8	2,9	17,3	5,4	14,3	2,9
Elevação ALT	12,3	3,4	21,4	9,7	15,6	4,6
Alopecia	15,9	NR	23,4	NR	20,8	NR
Fadiga	45,2	3,3	28,3	2,0	39,7	3,4
Toxicidade respiratória	14,4	1,2	31,1	2,0	NR	NR
Evento tromboembólico	4,1	1,2	3,9	2,2	NR	NR
Prolongamento iQTc	0,8	0,2	7,3	1,9	NR	NR

Adaptado de Onesti CE, 2021.³¹

Abreviaturas: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; G3/G4, graus 3 e 4; NR, não reportado; iQT, intervalo QT corrigido

Capítulo 3:

MONITORAMENTO DE PACIENTES EM USO DE INIBIDORES DE CDK4/6

Dr. Cristiano Resende

O benefício dos iCDK4/6 no câncer de mama avançado já está bem estabelecido como um efeito de classe, porém cada uma das três moléculas

possui perfil de toxicidade específico.³² Os principais exames de monitoramento a serem realizados antes e durante o uso dos iCDK4/6 es-

tão diretamente relacionados ao medicamento específico que será usado e à prevalência dos seus principais eventos adversos.³³ São eles:³⁴⁻³⁶

Tabela 3. Exames de monitoramento e periodicidade em pacientes em uso de iCDK4/6.³⁴⁻³⁶

PALBOCICLIBE	CICLOS 1-2			CICLOS 3-6	CICLOS 7+	CLINICAMENTE INDICADO
	D1	D15	D22	D1	D1	
Hemograma	✓	✓	✓*	✓	✓**	✓
TC tórax	-	-	-	-	-	✓***

RIBOCICLIBE	CICLO 1		CICLO 2		CICLOS 3-6	CICLOS 7+	CLINICAMENTE INDICADO
	D1	D14	D1	D14	D1	D1	
Hemograma	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Função hepática	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
ECG	✓	✓	✓	-	-	-	✓
Eletrólitos****	✓	-	✓	-	✓	-	✓
TC tórax	-	-	-	-	-	-	✓***

ABEMACICLIBE	CICLO 1		CICLO 2		CICLOS 3-4	CICLOS 5+	CLINICAMENTE INDICADO
	D1	D14	D1	D14	D1	D1	
Hemograma	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Função hepática	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
TC tórax	-	-	-	-	-	-	✓***

* se neutropenia grau 3 no D15. ** as pacientes que apresentarem episódio de neutropenia Grau ≤ 2 durante os primeiros 6 meses poderão realizar hemograma a cada 3 meses. *** se sinais ou sintomas sugestivos de pneumonite / doença pulmonar intersticial. **** Cálcio, Potássio, Magnésio, Fósforo.

Capítulo 4:

MANEJO DA NEUTROPENIA

Dr. Daniel Fontes Santos de Teive e Argolo

Introdução

As quinases dependentes de ciclinas 4 e 6 são proteínas com muitas similaridades bioquímicas e biológicas, sendo consideradas funcionalmente equivalentes nas suas habilidades em fosforilar a proteína supressora tumoral do retinoblastoma (Rb1), contribuindo assim com a transição da fase G1 para S e com a continuidade do processo de divisão celular.^{25,33} A ciclina 6 tem papel chave na proliferação de precursores hematológicos e, por esse motivo, a inibição mais acentuada da sua atividade tende a gerar maior incidência de citopenias.¹³

A neutropenia observada com o uso de iCDK4/6 difere mecanisticamente daquela que ocorre com o uso de quimioterápicos citotóxicos. Enquanto esses últimos agem induzindo as células à apoptose, os iCDK4/6 impedem os percussores de neutrófilos através de ação citostática, levando-os a estado de quiescência. Por esse motivo, a neutropenia decorrente de um iCDK4/6 costuma ser rapidamente reversível após a sua interrupção, não havendo, habitualmente, necessidade do uso de fator estimulante de colônias granulocíticas.³⁷

Palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe agem em CDK4 e CDK6 através da ligação nas suas fendas de ATP, levando à inibição da fosforilação de Rb1 e, conseqüentemente, da progressão do ciclo celular. Apresentam mecanismo de ação

semelhantes, tendo, entretanto, concentrações inibitórias médias diferentes para CDK4 e CDK6. Abemaciclibe é o que mais se diferencia entre eles, possuindo maior seletividade para CDK4 (comparado a CDK6), o que explica a menor ocorrência de reações adversas hematológicas (incluindo neutropenia) com essa molécula.³⁸

Frequência

Palbociclibe

As toxicidades hematológicas corresponderam às reações adversas mais frequentes nos estudos com palbociclibe, independentemente do estágio da doença (metastática ou inicial), sendo a neutropenia o evento mais comum. No estudo PALOMA-1, estudo fase 2 que embasou aprovação do palbociclibe para tratamento do câncer de mama metastático (CMM) receptor de hormônio positivo (RH+), HER2 negativo nos Estados Unidos, neutropenia ocorreu em 74% das pacientes tratadas com palbociclibe (20% grau 1-2; 48% grau 3 e 6% grau 4) e em 5% (qualquer grau) daquelas que receberam apenas letrozol. Nenhum caso de neutropenia febril foi reportado.³⁹ Números semelhantes foram observados nos estudos posteriores com essa droga na doença metastática. Nos estudos fase 3 PALOMA 2 e 3, que testaram o palbociclibe nos cenários de doença endócrino sensível e resistente, as taxas de neutropenia para as pacientes que re-

ceberam palbociclibe foram de 79,5% (sendo 66,5% de grau 3-4) e 81% (65% grau 3-4), respectivamente. Neutropenia febril foi reportada em apenas 1,8% das pacientes que receberam palbociclibe no estudo PALOMA-2 e 1% no PALOMA-3.^{15,16}

Os estudos PALLAS e Penelope-B avaliaram o papel do palbociclibe no tratamento adjuvante do câncer de mama RH+/HER2 negativo. Ambos apresentaram resultados negativos para os seus desfechos primários e não demonstraram preocupações adicionais com a segurança dessa molécula no cenário da doença inicial. Neutropenia ocorreu em 82,8% (grau 3-4 em 61,3%) no PALLAS e 96,7% (grau 3-4 em 70,0%) no Penelope-B.^{40,41}

Ribociclibe

Os estudos MONALEESA 2, 3 e 7 forneceram grande embasamento para uso de ribociclibe associado a hormonioterapia no tratamento do CMM RH+/HER2 negativo. Assim como nos ensaios clínicos com o palbociclibe, neutropenia correspondeu ao evento adverso mais comum. No MONALEESA-2, que avaliou o papel do ribociclibe associado a inibidor de aromatase na primeira linha, neutropenia ocorreu em 74,3%, com 59,3% grau 3-4 e 1,5% de neutropenia febril nas pacientes expostas ao ribociclibe.²⁶ No MONALEESA-3, que incluiu pacientes virgens de hormonioterapia ou expostas a uma linha prévia, a taxa de neutropenia foi

de 69,9%, sendo 53,4% de grau 3-4, com incidência de 1% de neutropenia febril.¹⁸ O MONALEESA-7 demonstrou a eficácia do ribociclibe combinado à hormonioterapia especificamente nas pacientes na pré-menopausa. Nesse estudo, neutropenia ocorreu em 76%, onde 61% apresentaram neutropenia grau 3-4 e neutropenia febril em 2% das pacientes que receberam ribociclibe.⁴² Até o momento, não existem dados publicados de estudos fase 3 sobre ribociclibe adjuvante no cenário da doença inicial. Vale ressaltar que o estudo NATALEE (em andamento) está utilizando dose de ribociclibe menor que no cenário metastático (400 mg/dia por 21 dias a cada 4 semanas) e seus resultados devem ser apresentados em futuro próximo.⁴³

Abemaciclibe

Abemaciclibe tem na sua bula no Brasil duas indicações para uso no CMM RH+/HER2 negativo: 1) em combinação com

terapia endócrina; 2) em monoterapia (dose mais alta, para pacientes politratadas). Além disso, mais recentemente, foi também aprovado para uso na adjuvância em pacientes com doença RH+/HER2 negativo e alto risco clínico. Em todos esses cenários, as taxas de neutropenia G3-4 reportadas com abemaciclibe foram significativamente mais baixas do que as observadas nos ensaios clínicos com palbociclibe e ribociclibe.

No MONARCH-1, estudo fase 2 que demonstrou eficácia do abemaciclibe como agente único (dose de 200 mg a cada 12h, diariamente) em pacientes politratadas, a taxa de neutropenia em qualquer grau foi de 87,7%, sendo 17,7% grau 1, 43,1% grau 2, 22,3% grau 3 e 4,6% de grau 4. Apenas 1 das 132 participantes do estudo (<1%) apresentou neutropenia febril.²⁸ Os estudos MONARCH 2 e 3 demonstraram, respectivamente, eficácia da combinação de abemaciclibe associado a hormo-

nioterapia em pacientes que haviam falhado à terapia endócrina prévia e no cenário virgem de tratamento para doença metastática. Nesses estudos, a incidência de neutropenia no grupo que recebeu abemaciclibe foi de 46% (MONARCH-2) e 41,3% (MONARCH-3), com ocorrência de neutropenia G3-4 inferior a 25% e de neutropenia febril que variou entre 0,3 e 1,3%.^{19,44}

O estudo fase 3 MonarchE avaliou o abemaciclibe como estratégia adicional na adjuvância em pacientes com câncer de mama RH+/HER2 negativo de alto risco. Além de ter apresentado resultados positivos para seu endpoint primário (sobrevida livre de doença invasiva), o estudo não demonstrou novas preocupações relacionadas à segurança do abemaciclibe. Neutropenia ocorreu em 44,6%, com incidência de grau 3-4 inferior a 20% e neutropenia febril em 0,3% das pacientes.²¹

Tabela 4. Incidência de neutropenia com ribociclibe, palbociclibe e abemaciclibe nos principais estudos fase 3.

	Qualquer grau	Grau 3-4	Neutropenia Febril
PALBOCICLIBE			
PALOMA-2 ¹⁵	79,5%	66,5%	1,8%
PALOMA-3 ¹⁶	81,0%	65,0%	0,9%
PALLAS ⁴⁰	82,8%	61,3%	1,0%
Penelope-B ⁴¹	95,7%	70,0%	não reportado
PALBOCICLIBE			
MONALEESA-2 ²⁶	74,3%	59,3%	1,5%
MONALEESA-3 ¹⁸	69,6%	53,4%	1,0%
MONALEESA-7 ⁴²	76,0%	61,0%	2,0%
ABEMACICLIBE			
MONARCH-1 ²⁸	87,7%	26,9%	0,8%
MONARCH-2 ¹⁹	46,0%	26,5%	1,3%
MONARCH-3 ⁴⁴	41,3%	21,1%	0,3%
MonarchE ²¹	44,6%	18,6%	0,3%

Recomendações: monitoramento, interrupções e ajustes de doses

A recomendação de bula do palbociclibe no Brasil para monitoramento da neutropenia é que seja realizado hemograma antes de cada ciclo de tratamento, bem como no dia 15 dos dois primeiros ciclos, perí-

odo em que costuma ocorrer com maior frequência. Caso não haja neutropenia G3-4 nos primeiros 6 ciclos, deve-se repetir a avaliação a cada 3 meses (antes de um dos ciclos) ou conforme indicação clínica. Em caso de neutropenia G3-4 em qualquer momento, a medicação deve ser interrompida e reintroduzida quando houver recuperação para G1-2, seguindo as diretrizes de ajuste de dose (Tabelas 5 e 6).

Para ribociclibe e abemaciclibe, as recomendações de vigi-lância hematológica são muito parecidas com as do palbociclibe, com exceção da maior flexibilidade a partir do ciclo 5 (com o abemaciclibe) e do ciclo 7 (com o ribociclibe), quando a realização do hemograma fica condicionada apenas a demais indicações clínicas, sem haver rotina preestabelecida.³⁴⁻³⁶

Tabela 5. Recomendações gerais de interrupção e ajuste de dose de acordo com a intensidade da neutropenia (para palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe).

Grau 1-2 (1000/mm ³ – limite inferior da normalidade)	Grau 3* (500-1000/mm ³)	Grau 3 recorrente, grau 4 (< 500 /mm ³) ou neutropenia febril
Sem necessidade de interrupção ou ajuste de dose	Interromper até ≤ G2. Iniciar ciclo subsequente com a mesma dose	Interromper até ≤ G2. Retomar com a próxima categoria inferior de dose

Tabela 6. Níveis de ajuste de dose recomendada de palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe.

	Dose Inicial	1ª redução	2ª redução	3ª redução
Palbociclibe ³⁴ (+HT)	125 mg/dia	100 mg/dia	75 mg/dia	descontinuar
Ribociclibe ³⁵ (+HT)	600 mg/dia	400 mg/dia	200 mg/dia	descontinuar
Abemaciclibe ³⁶ (+HT)	150 mg 2x/dia	100 mg 2x/dia	50 mg 2x/dia	descontinuar
Abemaciclibe ³⁶ (agente único)	200 mg 2x/dia	150 mg 2x/dia	100 mg 2x/dia	50 mg 2x/dia

Capítulo 5:

MANEJO DA MIELOTOXICIDADES OUTRAS QUE NÃO NEUTROPENIA (ANEMIA E PLAQUETOPENIA)

Dra. Daniele Assad Suzuki

Das toxicidades hematológicas aos iCDK4/6, anemia e plaquetopenia são menos comuns que neutropenia. Enquanto neutropenia pode ocorrer em qualquer grau em até 80%, 75% e 41% nos estudos de fase 3 com palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe, respectivamente, esses valores para anemia em qualquer grau são 24%, 18% e 28% (pal-

bociclibe, ribociclibe e abemaciclibe) e para plaquetopenia em qualquer grau são de 16%, 29% e 10% (palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe) nos mesmos estudos.³⁰

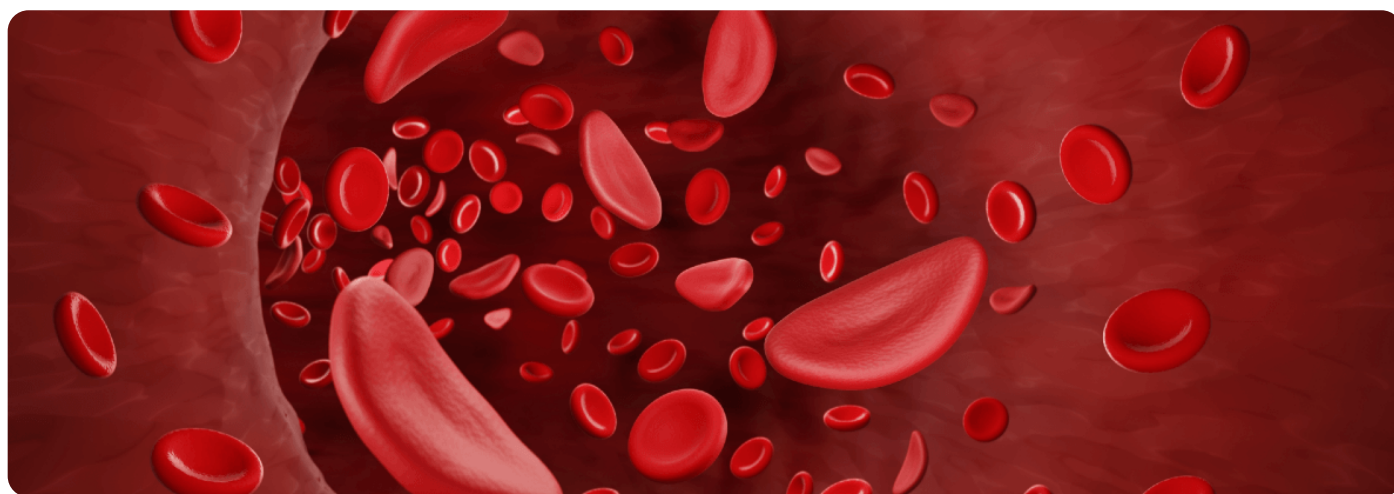
Na prática clínica, alguns procedimentos de monitoramento foram estabelecidos com o uso de iCDK4/6. Esses procedimentos incluem a co-

leta regular do hemograma completo em pacientes em uso de palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe, conforme previamente discutido.

A Tabela 7 mostra as graduações das toxicidades para anemia e plaquetopenia segundo o NCI CTCAE v5.0. As graduações norteiam as medidas a serem tomadas caso necessárias.

Tabela 7. Graduação do evento adverso: anemia e plaquetopenia.

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Anemia	< limite inferior ao normal até 10g/dL	8,0 a 10 g/dL	<8 g/dL	Consequências ameaçadoras a vida, intervenção urgente indicada	óbito
Plaquetopenia	< limite inferior ao normal até 75.000/mm ³	50.000 a 75.000/mm ³	25.000 a 50.000/mm ³	<25.000 mm ³	óbito



A Tabela 8 mostra a frequência dos eventos adversos anemia e plaquetopenia nos estudos com palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe.^{15,16,18,26,28,42,44,45}

Tabela 8. Frequência de anemia e plaquetopenia com os inibidores de ciclina nos diferentes esquemas de tratamento.

Tratamento	Anemia			Plaquetopenia			Referência
	Qualquer grau (%)	G3 (%)	G4 (%)	Qualquer grau (%)	G3 (%)	G4 (%)	
Palbociclibe e Letrozol (n=444)	24,1	5,2	0,2	15,5	1,4	0,2	[15]
Ribociclibe e Letrozol (n=334)	18,6	0,9	0,3	21	2	1	[26]
Ribociclibe, Goserrelina, IA/TAM (n= 335)	21	3	0	6	1	0	[42]
Abemaciclibe + IA (n=327)	28,4	5,8	0	36,2	1,3	0,6	[44]
Palbociclibe e Fulvestranto (n=345)	28	3	0	21	2	1	[16]
Ribociclibe e Fulvestranto (n=484)	17,2	3,1	0	8,9	1	2,1	[18]
Abemaciclibe e Fulvestranto (n=441)	34,7	8,8	0,2	17,5	2,0	1,4	[45]
Abemaciclibe monodroga (n=132)	68,5	0	0	41,4	2,3	0	[28]

Os fluxogramas para manejo de anemia e plaquetopenia estão ilustrados nas Figuras 2 e 3 respectivamente.

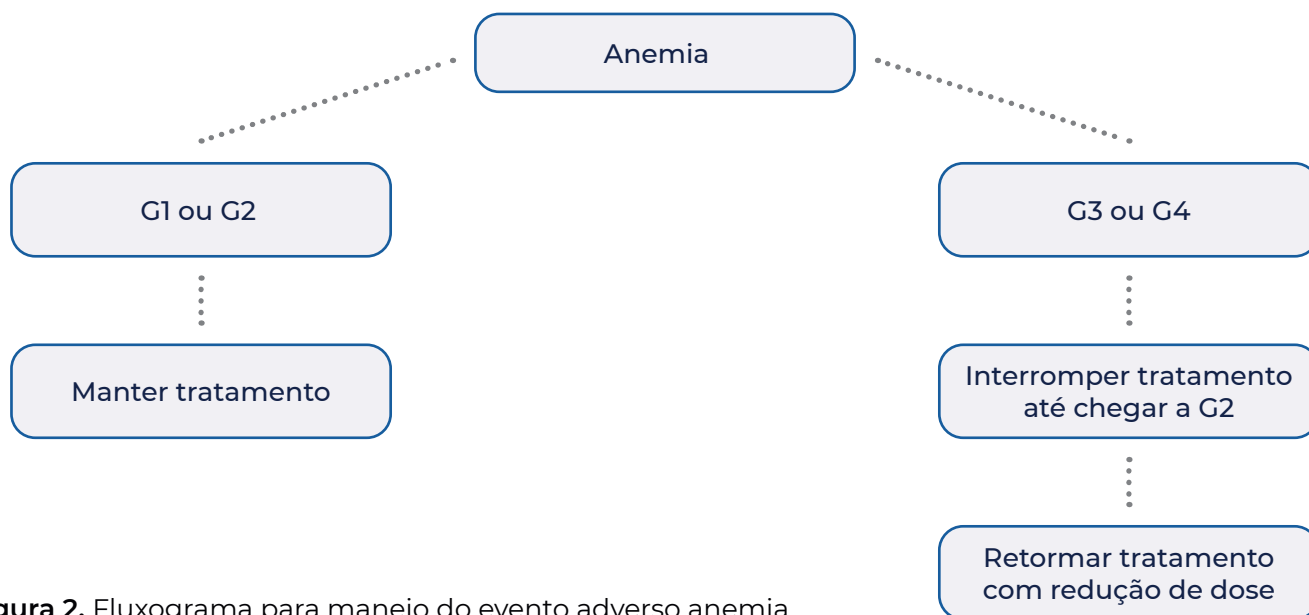


Figura 2. Fluxograma para manejo do evento adverso anemia.

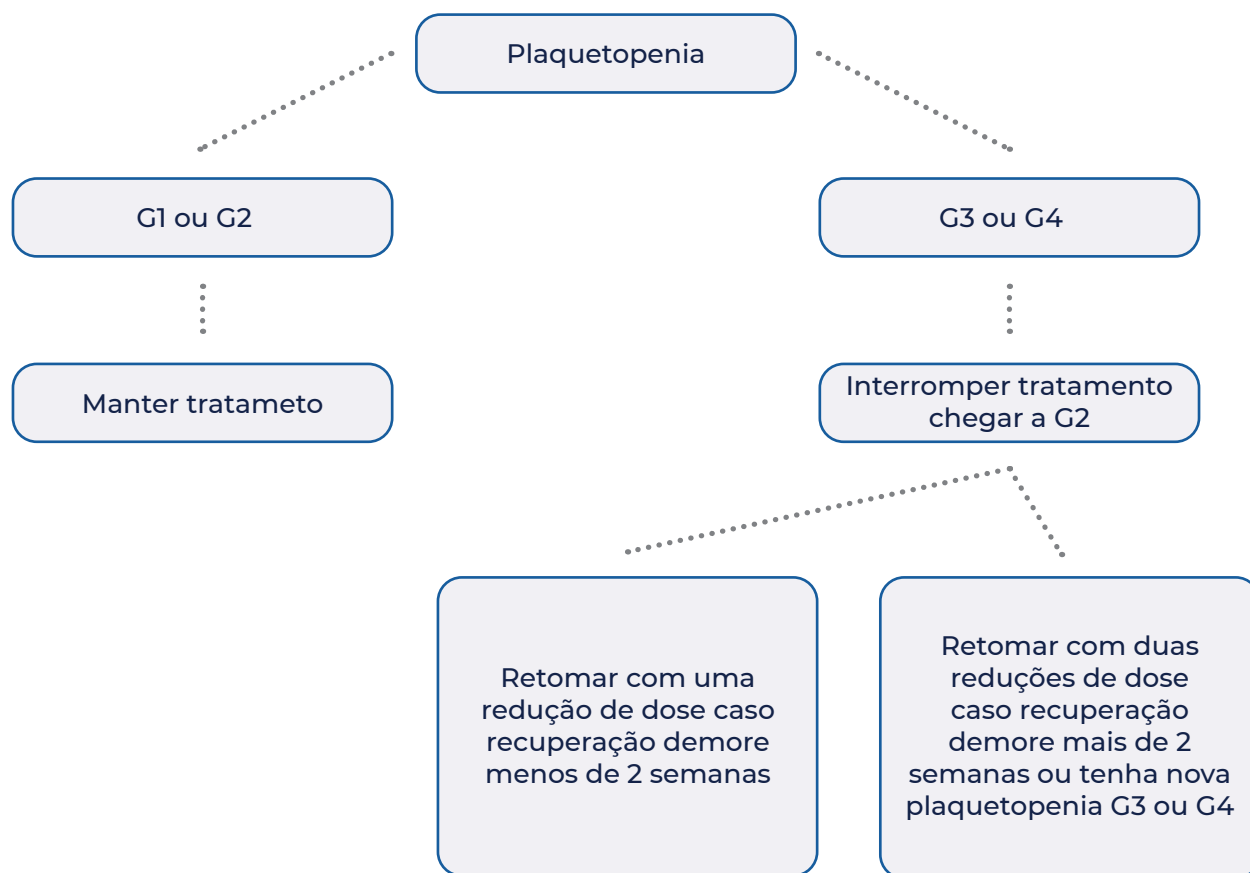


Figura 3. Fluxograma para manejo do evento adverso plaquetopenia.

Capítulo 6:

MANEJO DO AUMENTO DE ENZIMAS HEPÁTICAS SECUNDÁRIO AO USO DE INIBIDORES DE CDK4/6

Os iCDK4/6 compartilham o mesmo mecanismo molecular de ação, bem como metabolização comum pela enzima CYP3A4. No entanto, há substancial diferença entre os iCDK4/6 em termos de meia-vida, IC50, avidéz de ligação a diferentes moléculas de CDK, e efeito em quinases *off target*, o que pode contribuir para a disparidade em termos de perfis de toxicidade.⁴⁶

O aumento de transaminases é especialmente bem caracterizado para ribociclibe e abemaciclibe, resultando em advertências regulatórias e recomendações para monitorar testes de função hepática em pacientes sob uso dessas medicações. No entanto, é também descrito aumento de transaminases com uso de palbociclibe nos estudos pivotais em que a medicação foi avaliada.^{15,47} A lesão hepática secundária ao uso iCDK4/6 é possivelmente

multifatorial, envolvendo a geração de metabólitos tóxicos, intermediários imunogênicos e ainda secundário a efeitos alvos nos hepatócitos.^{26,48,49} Dentre os iCDK4/6, ribociclibe se destaca, uma vez que possui efeitos inibitórios sobre os transportadores hepáticos, mais especificamente sob o transportador que cumpre o papel de bomba de exportação de sais biliares (BSEP), além de inibir sistemas de efluxo basolateral nos hepatócitos, como por exemplo, MRP2 e MATE1. Tal característica diferencia ribociclibe dos demais iCDK4/6, que não foram associados com essa capacidade inibitória. Sabe-se que a inibição desses transportadores poderia levar à predisposição para desenvolvimento de colestase, com consequente toxicidade hepática.⁵⁰ Até o momento o uso de abemaciclibe não foi associado à inibição de proteínas de bomba de efluxo de sais biliares, e se postula que

Dra. Debora de Melo Gagliato

a hepatotoxicidade relacionada ao uso de abemaciclibe pode ser explicada pelo fato da medicação ser altamente lipofílica.⁵⁰ Sabe-se que a lipofilicidade de um fármaco é associada ao seu potencial de acarretar injúria hepática.⁵¹ A diferença pode explicar, pelo menos em parte, a maior frequência de hepatotoxicidade relacionada ao ribociclibe e abemaciclibe, tanto nos estudos pivotais que levaram à aprovação dessas drogas, quanto em estudos de fase IV pós aprovação. De fato, no estudo MONALEESA-2 se observou elevação de ALT classificada como grau 3 ou 4 em 9,3% do grupo de tratamento, em comparação com 1,2% do grupo placebo.²⁶ A disfunção hepática foi limitante da dose em estudos em pacientes orientais, sugerindo que estudos avaliando uso de doses menores do que o preconizado em bula seria adequado nessa população.⁵²



A Figura 4 resume e ilustra os principais fatores relacionados aos pacientes e à medicação em si que podem acarretar lesão hepatocelular induzida por droga (DILI).

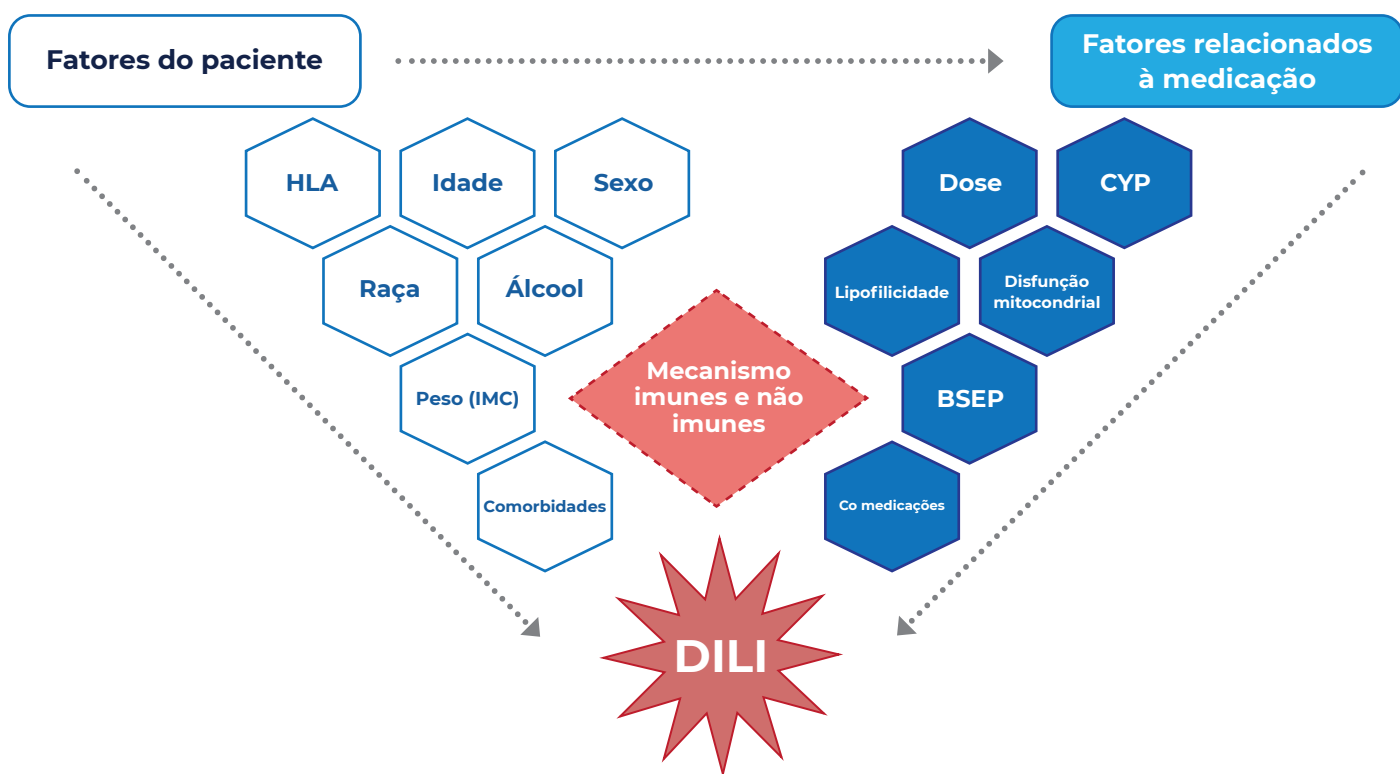


Figura 4. Fatores de lesão hepatocelular induzida por droga.

Em geral, o diagnóstico de injúria hepática causada por droga é particularmente desafiador porque se baseia na exclusão de outras causas. Deve-se sempre observar o momento do início da lesão após a administração do agente implicado (latência), a resolução da toxicidade após interrupção da droga, a recorrência na reexposição à medicação, e o conhecimento do potencial de determinado agente poder causar hepatotoxicidade.⁵³ Não existem biomarcadores diagnósticos adotados rotineiramente na clínica. Exames especiais, como biópsia hepática, exames de imagem e testes para marcadores sorológicos, são úteis principalmente

para descartar outras causas de lesão hepática.

Adicionalmente, meta análise incluiu nove estudos de fase 3 randomizados (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, MONARCH 2, MONARCH 3, MONARCH plus, MonarchE, PALOMA-2, e PALOMA-3) e corroborou o potencial de aumento de enzimas hepáticas associado com ribociclib, abemaciclib e palbociclib. A incidência de qualquer grau de elevação da alanina aminotransferase foi de 13,1% no braço iCDK4/6 e 5,4% no braço controle, RR 2,18 (IC 95%: 1,74-2,72, P < 0,00001). A incidência de qualquer grau de elevação da aspartato ami-

notransferase foi de 12,5% no braço iCDK4/6 e 5,3% no braço controle, RR 2,00 (IC 95%: 1,57-2,54, P < 0,00001). A incidência de elevação de ALT classificada como grau 3/4 foi de 4,1% no braço iCDK4/6 e 0,8% no braço controle, RR 4,43 (IC 95%: 3,08-6,37, P < 0,00001). A incidência de elevação de AST classificada como grau 3/4 foi de 2,9% no braço CDK4/6i e 0,9% no braço controle, RR 2,70 (IC 95%: 1,75-4,19, P < 0,00001).⁵⁴

A Tabela 9 resume os principais achados de hepatotoxicidade associado ao uso de iCDK4/6 nos principais estudos pivotais.

Tabela 9. Incidência de toxicidade hepática aos iCDK4/6 nos principais estudos fase 3.

	Ribociclibe			Abemaciclibe		Palbociclibe	
	MONALEESA-2	MONALEESA-3	MONALEESA-7	MONARCH-2	MONARCH-3	PALOMA-2	PALOMA-3
População	HR+/HER2-, pós menopausa CMa	HR+/HER2- CMa sem terapia prévia ou que receberam até uma linha de terapia endócrina prévia no cenário avançado	HR+/HER2- pré menopausa CMa	HR+/HER2- CMa com PD durante TE adjuvante até uma linha de TE prévia	HR+/HER2- CMa sem terapia sistêmica prévia em cenário metastático	HR+/HER2- pós menopausa previamente não tratadas	HR+/HER2- CMa que progrediram durante TE prévia
Intervenção/ Comparação	Ribociclibe + letrozol vs letrozol	Ribociclibe + fulvestranto vs fulvestranto	Ribociclibe+ TE vs TE	Abemaciclibe+ fulvestranto vs não fulvestranto	Abemaciclibe+ IA não esteroideal vs IA não esteroideal	Palbociclibe+ letrozol vs letrozol	Palbociclibe +fulvestranto vs fulvestranto
Aumento ALT qq grau (%)	52 (15,6) vs 13 (3,9)	Sem dados	43 (13) vs 25 (7)	59 (13,4) vs 12 (5,4)	149 (47,6) vs 39 (25,2)	Sem casos reportados	19 (6) vs 6 (3)
Aumento ALT grau 3/4 (%)	31 (9,3) vs 4 (1,2)	41 (8,5) vs 1 (0,4)	18 (5) vs 5 (1)	18 (4,1) vs 4 (1,8)	22 (7,0) vs 6 (1,9)	1 evento grau 4	6 (2) vs 0 (0)
Aumento AST qq grau (%)	50 (15,0) vs 12 (3,6)	No data	42 (12) vs 30 (9)	54 (12,2) vs 15 (6,7)	115 (36,7) vs 36 (23,2)	Sem casos reportados	40 (11,6) vs 13 (7,6) \$ 24 (7) vs 8 (5)
Aumento AST grau 3/4 (%)	19 (5,7) vs 4 (1,2)		12 (4) vs 4 (1)	10 (2,3) vs 6 (2,7)	12 (3,8) vs 2 (0,6)	Sem casos reportados	11 (3,2) vs 4 (2,3) \$ 9 (3) vs 3 (2)
Hy's Law	4 casos	2 casos	Sem casos reportados	Sem casos reportados	Sem casos reportados	Sem casos reportados	2 casos

CMa: Câncer de mama avançado

TE: terapia endócrina.

Hy's Law: paciente com lesão hepática fatal induzida por drogas causadora de lesão hepatocelular (não hepatobiliar) com icterícia

IA: Inibidor de aromatase

Seguem abaixo as recomendações de monitoramento em bula de acordo com cada iCDK4/6 utilizado.

- Abemaciclibe: Recomendado testes de função hepática antes de iniciar o tratamento. Monitoramento dos testes da função hepática a cada duas semanas nos primeiros dois meses, mensalmente nos próximos dois meses e posteriormente conforme indicação clínica.
- Ribociclibe: Recomendado testes de função hepática antes de iniciar o tratamento. Monitoramento dos testes da função hepática a cada duas semanas nos pri-

meiros dois meses, mensalmente nos próximos quatro meses e posteriormente conforme indicação clínica.

- Palbociclibe: Sem recomendação formal em bula para frequência e monitoramento de testes de função hepática.

Na prática, os autores desse manual recomendam monitoramento dos testes de função hepática a cada duas semanas nos primeiros dois ciclos e mensalmente nos próximos quatro meses. Posteriormente, sugerimos incluir testes de função hepática sempre que o paciente for submetido à avaliação laboratorial.

Embora os iCDK4/6 sejam associados à substancial melhora nos principais desfechos de sobrevida, é importante atenção e conhecimento do potencial risco de hepatotoxicidade acarretado pelo uso dessas medicações. Buscam-se ferramentas para identificar fatores do paciente que possam predispor à injúria hepática. Adicionalmente, é importante sempre levar em conta as características farmacêuticas de cada inibidor de ciclina 4/6. O entendimento do mecanismo de hepatotoxicidade associado a essas medicações ainda é imperfeito, e fatores imunes e não imunes devem interagir sinergicamente, aumentando a suscetibilidade à injúria hepática.

Capítulo 7:

PROLONGAMENTO DE QTc

Dr. José Bines

Pacientes com câncer de mama avançado podem estar propensas à toxicidade cardíaca como disfunção miocárdica e arritmias decorrentes da exposição a tratamentos cardiotoxicos, além do uso de medicações concomitantes usadas para outros fins. Dentre os três inibidores de ciclina disponíveis, ribociclibe é particularmente associado com prolongamento do intervalo QT no eletro-

cardiograma (ECG), de forma dose-dependente.⁵⁵

Um resumo do prolongamento do intervalo QT corrigido através da fórmula de Fridericia (QTcF) nos estudos de fase 3 com ribociclibe estão descritos na Tabela 10.^{18,26,42} Vale ressaltar que, nos estudos clínicos, as pacientes consideradas com risco elevado de prolongamento do QTcF foram excluídas.

A análise combinada desses estudos demonstrou uma razão de risco (RR) de prolongamento de QTcF de 8 (IC 95%: 3,68–17,19; $p < 0,00001$); e RR de QTcF acima de 480 ms de 4 (IC 95%: 2,16–7,41; $p < 0,0001$) quando comparado com placebo.⁵⁶ Redução de dose, interrupção ou descontinuação do tratamento ocorreu em 1,4% das pacientes no braço de ribociclibe em comparação com 0,3% do braço controle.

Recomendações

Monitoramento cuidadoso deve ser implementado para limitar a incidência de prolongamento do intervalo QTcF com ribociclibe.³⁵

Antes de iniciar o tratamento

Mensuração do intervalo QTcF no ECG (www.mdcalc.com/corrected-qt-interval-qt-c)

O tratamento com ribociclibe deve ser iniciado apenas em pacientes com valores de intervalo QTcF inferiores a 450 ms

Mensuração dos eletrólitos séricos (incluindo potássio, cálcio, fósforo e magnésio)

Não recomendado uso em combinação com tamoxifeno

Evitar em pacientes com risco elevado de desenvolver prolongamento de intervalo QTcF. Isso inclui pacientes com: Síndrome de QT longo; Doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável e bradiarritmias; Anormalidades nos eletrólitos

Evitar uso concomitante com medicamentos que prolonguem o intervalo QTc e/ou inibidores potentes de CYP3A4*. Se o tratamento com um inibidor potente de CYP3A4 não puder ser evitado, a dose de ribociclibe deve ser reduzida para 400 mg uma vez por dia

* Inibidores potentes da CYP3A4 incluindo, entre outros, mas não limitado a: claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil e voriconazol.

14 dias de uso

Mensuração do intervalo QTcF no ECG

Início do segundo ciclo

Mensuração do intervalo QTcF no ECG
Mensuração dos eletrólitos séricos

Início dos ciclos 3 a 6

Mensuração dos eletrólitos séricos

Conforme clinicamente indicado

Mensuração do intervalo QTcF no ECG
Mensuração dos eletrólitos séricos

Em caso de prolongamento do intervalo QTcF

(vide Tabela T1 para redução de dose quando indicado)

Com base no prolongamento de QTcF observado durante o tratamento, o uso de ribociclibe pode ser interrompido, reduzido ou descontinuado. Se houver prolongamento do QTcF em qualquer momento do tratamento, o monitoramento mais frequente é recomendado.

QTcF > 480 ms

Interrupção da dose até recuperação < 481 ms
Se primeira ocorrência, retorne à próxima dose mais baixa

Se QTcF > 480 ms recorrer; Interrupção da dose até recuperação < 481 ms; e retomar na próxima dose mais baixa

ECGs com QTcF > 500 ms

Interrupção da dose se QTcF > 500 ms; na recuperação < 481 ms, retomar na próxima dose mais baixa

Descontinuação permanente se prolongamento do QTcF > 500 ms OU > 60 ms em relação ao basal E associação com torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, síncope inexplicada, ou sinais/sintomas de arritmia séria

Tabela 10. Prolongamento do intervalo QTcF nos estudos de fase 3 com ribociclibe.

Estudo	Aumento de QTcF > 60 ms em relação ao QTcF de base	Aumento de QTcF > 480 ms
MONALEESA-2		
Placebo+Letrozol	0	0,3%
Ribociclibe+Letrozol	2,7%	3,3%
MONALEESA-3		
Placebo+Fulvestranto	0,4%	2,5%
Ribociclibe+Fulvestranto	6,5%	5,6%
MONALEESA-7		
Placebo+Goserrelina+Tamoxifeno	7%	1%
Placebo+Goserrelina+IA	0	
Ribociclibe+Goserrelina+Tamoxifeno	16%	7%
Ribociclibe+Goserrelina+IA	7%	

Tabela 11. Diretrizes de modificação da dose recomendada para ribociclibe.

	Dose	Quantidade de comprimidos de 200 mg
Dose inicial	600 mg/dia	3
Primeira redução da dose	400 mg/dia	2
Segunda redução da dose	200 mg*/dia	1

*Se for necessária uma redução da dose inferior a 200 mg/dia, o tratamento deve ser interrompido permanentemente.

Capítulo 8:

MANEJO DA DIARREIA

Dra. Laura Testa

Todos os iCDK4/6 têm diarreia como evento adverso, porém com palbociclíbe e ribociclíbe a frequência e intensidade são

menores do que com abemaciclíbe, conforme demonstrado na Tabela 12. O tempo mediano para início do sintoma é de 7

dias e sua duração varia de 6-12 dias.²⁹ O ajuste de dose frente à diarreia, caso ocorra, encontra-se detalhado na Figura 5.

Tabela 12. Incidência de diarreia em estudos clínicos de iCDK4/6.

	Todos os Graus	G3
PALOMA-2 (Palbociclíbe + IA)	26%	1,4%
PALOMA-3 (Palbociclíbe + Fulvestranto)	21%	0%
PALLAS (Palbociclíbe adjuvante)	15,7%	0,7%
MONALEESA 2 (Ribociclíbe + IA)	35%	1,2%
MONALEESA 3 (Ribociclíbe + Fulvestranto)	29%	0,6%
MONARCH1 (Abemaciclíbe 200 mg q12h)	90,2%	19,7%
MONARCH2 (Abemaciclíbe + Fulvestranto)	86,4%	13,7%
MONARCH3 (Abemaciclíbe + IA)	81,3%	9,5%
MONARCHE (Abemaciclíbe adjuvante)	82%	7,6%

Recomendações não medicamentosas e medicamentosas

Antes de iniciar abemaciclíbe (apesar da baixa incidência de diarreia, sobretudo diarreia G3/4 nos demais iCDK4/6, essas recomendações podem ser estendidas para palbociclíbe e ribociclíbe):

- Para graduar corretamente a diarreia, o oncologista deve conhecer o hábito intestinal (HI) antes de iniciar a medicação.
- Orientar a paciente sobre a possibilidade de diarreia.
- Alterações dietéticas como diminuição de alimentos laxativos podem ajudar a reduzir os sintomas.
- Orientar uso de loperamida apenas se diarreia e não de forma profilática.

Se diarreia:

- Orientar cessar lácteos, aumentar ingesta hídrica e diminuir alimentos laxativos até resolução.
- Loperamida 4 mg no primeiro episódio e 2 mg nos episódios subsequentes.
- Avaliar necessidade de redução caso G2 persistente/recorrente ou ≥ G3.
- Sempre avaliar náusea, uma vez que ondasetrona pode ajudar no manejo também.

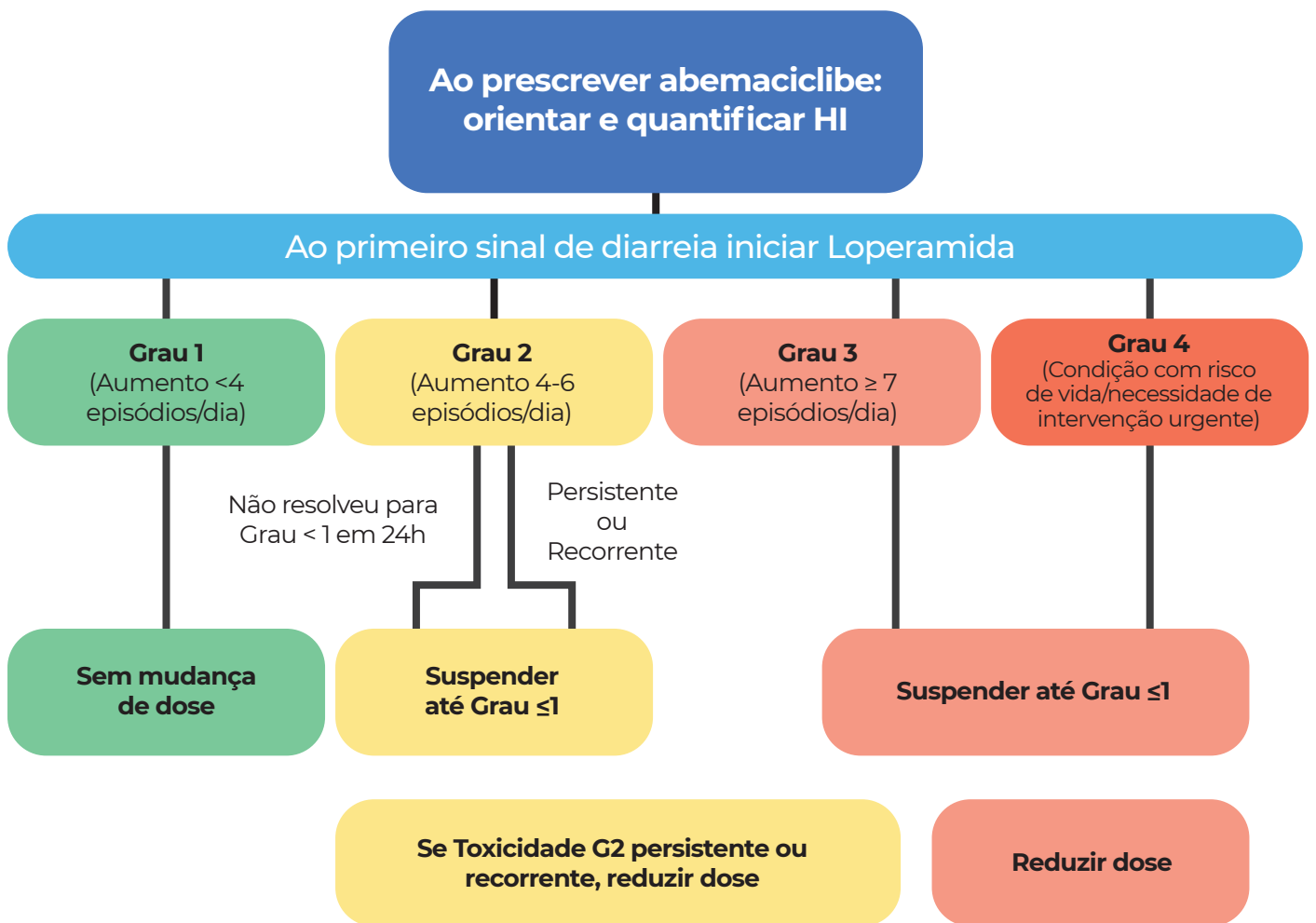


Figura 5: Quadro de indicações para sinais de diarreia.

Capítulo 9:

ESTOMATITE RELACIONADA

Dra. Luciana Landeiro

Prevalência e graduação da estomatite

Metanálise recentemente publicada, que incluiu 2.980 pacientes, avaliou a prevalência de estomatite nos principais estudos que utilizaram iCDK4/6 em 1ª ou 2ª linhas, e que reportaram estomatite, em qualquer grau, como evento adverso. Os estudos inclusos com uso do palbociclibe foram: PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, e PALLET, com uso de ribociclibe: MONALEESA-7; e com abemaciclibe: MONARCH-2.^{39,42,45,47,57,58}

Um total de 20,4% dos pacientes que receberam iCDK4/6 apresentaram estomatite de qualquer grau, com valores de risco relativo (RR) e diferença de risco (DR) de 2,02 (IC 95%: 1,65–2,48) e 0,10 (IC 95%: 0,05–0,15), respectivamente. A análise de subgrupo revelou que apesar de todos os iCDK4/6 se associarem a risco

de desenvolver estomatite, os pacientes tratados com palbociclibe foram os que mais cursaram com tal evento adverso. O RR agrupado dos pacientes tratados com palbociclibe de 2,44 (IC 95%: 1,88–3,18) foi maior do que o RR de 2,02 (IC 95%: 1,65–2,48) do conjunto completo da metanálise. Além disso, esse RR foi maior do que os RRs calculados para os estudos usando ribociclibe (RR de 1,29, IC 95%: 0,78–2,12) e abemaciclibe (RR de 1,62, IC 95%: 1,06–2,49) nos braços de tratamento.⁵⁹

Embora a incidência de estomatite com o uso de iCDK4/6 seja menor do que as taxas de eventos adversos hematológicos e gastrointestinais^{60,61} ela não é desprezível. E provavelmente pelo fato da maioria dos casos de estomatite secundária aos iCDK4/6 serem de graus 1 ou 2 (graduação do CTCAE 5.0

na Tabela 13)⁶², essa toxicidade tem sido frequentemente negligenciada. É válido lembrar que a presença de estomatite, mesmo em graus leves, pode gerar impacto na qualidade de vida, assim como, impactar de forma secundária na saúde global dos pacientes.^{63,64}

O quadro de estomatite relacionada aos iCDK4/6 se manifesta principalmente como uma úlcera oval cinzenta tipo afta com limites claros circundados por tecido avermelhado.⁶⁵ Importante lembrar que o impacto nos pacientes não apenas se relaciona à dor da ferida, mas também ao risco de infecção sistêmica devido à destruição da barreira mucosa. Abaixo, na Tabela 13, encontramos a descrição da graduação de mucosite de acordo com os critérios de CTCAE versão 5.0.

Tabela 13. Graduação da estomatite ou mucosite* (CTCAE 5.0).

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Mucosite ou estomatite	Assintomático ou sintomas leves. Intervenção não indicada	Dor moderada ou úlcera que não interfere na ingesta oral; indicação de modificar a dieta	Dor intensa interferindo com a ingesta oral	Consequências ameaçadoras da vida; intervenção indicada com urgência	Morte

*Definição de mucosite: Distúrbio caracterizado por ulceração ou inflamação da mucosa oral.

Manejo da estomatite

A diretriz da Multinational Association of Supportive Care in Cancer e International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)⁶⁶ para o manejo da estomatite secundária às terapias oncohematológicas, representa um dos maiores guias de manejo do evento adverso “estomatite”. Contudo, essa diretriz não se destinou, mesmo nas atualizações mais recentes, a indivíduos que cursaram com estomatite durante o tratamento com terapias alvo, como os iCDK4/6.

Existem poucos estudos que exploraram estratégias preventivas ou terapêuticas para estomatite induzida por terapias alvo, e a melhor abordagem ainda é incerta. Na prática, orientações baseadas no consenso da ESMO⁶⁷ endossam recomendações baseadas na opinião de especialistas propostas por três grupos⁶⁸⁻⁷⁰, com foco em prevenção e tratamento da estomatite secundária a terapias alvo. Apesar do foco maior de atenção dessas recomendações serem os inibidores de mTOR, sugere-se que o manejo do risco de estomatite, ou da própria estomatite secundária a terapias alvo, incluindo os iCDK4/6:

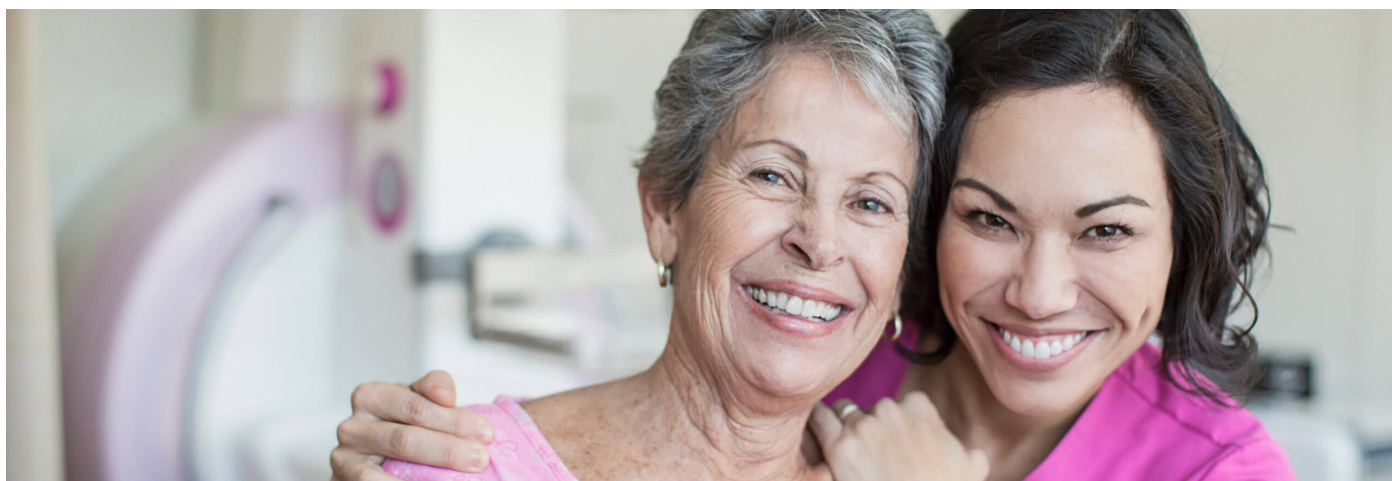
- Protocolos de higiene bucal devem ser sugeridos como forma de prevenção à estomatite para todos os pacientes. A higiene bucal básica inclui todas as ações de rotina realizadas pelo paciente ou profissional de saúde para reduzir a carga bacteriana na cavidade oral, prevenir infecções e proporcionar conforto. Isso geralmente envolve limpeza mecânica (escovação dos dentes, uso do fio dental), enxaguatórios bucais para reduzir o acúmulo de bactérias (enxágues suaves) e hidratação e lubrificação (aplicação de agentes hidratantes) nas superfícies da mucosa oral.

- Os pacientes devem enxaguar a boca com um enxaguante bucal sem álcool contendo bicarbonato de sódio quatro a seis vezes ao dia também com o intuito de evitar estomatite. A frequência pode ser aumentada, se necessário, para tratar a estomatite.

- Gomas de mascar ou balas sem açúcar, substitutos salivares ou sialogogos (dispositivos de silicone destinados a estimular a produção de saliva mediante a mastigação) podem ser utilizados para tratar a secura oral.

- O controle adequado da dor (seja com bochechos anestésicos, com lidocaína a 2% ou analgésicos sistêmicos) deve ser gerenciado de forma adequada. Vias de administração alternativas, como as vias transdérmica ou intranasal, podem ser consideradas se a administração de medicamentos por via oral for inviável, pela dor.

Para úlceras, corticosteroides tópicos de alta potência são sugeridos no momento inicial (por exemplo, enxaguatório bucal com dexametasona 0,1 mg/mL, nos casos em que há vários locais da cavidade oral envolvidos, e/ou seja difícil alcançar as ulcerações; ou clobetasol gel ou pomada [0,05%] no caso de locais limitados e úlceras de fácil acesso). Se não houver resolução da úlcera, o encaminhamento ao estomatoterapeuta é indicado para avaliação da indicação de injeção intralesional de corticoide. Para úlceras muito sintomáticas ou recorrentes, a terapia com corticoide sistêmico pode ser considerada como terapia inicial para rápido controle dos sintomas (proposta de doses de 30 a 60 mg ou 1 mg/kg diário de prednisona ou prednisolona, por via oral, por uma semana, seguida de redução gradual da dose a partir da segunda semana).



Capítulo 10:

MANEJO DA PNEUMONITE INDUZIDA POR INIBIDORES DE CDK4/6

Dr. Pedro Exman

A doença intersticial pulmonar (ILD) e pneumonite induzida por drogas são definidas como o surgimento de inflamação e eventualmente fibrose do interstício pulmonar após exposição a uma droga específica.⁷¹

A causa para o desenvolvimento deste evento adverso grave é ainda incerta, mas pacientes que realizaram radioterapia torácica prévia ou acometimento pulmonar extenso apresentam maior risco de desenvolvimento de ILD/pneumonite.⁷²

A Tabela 14 mostra a graduação de gravidade deste evento adverso baseado no National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.^{71,72}

Tabela 14. Graduação de ILD/pneumonite como evento adverso.

Grau 1 – Leve	Assintomática; achados radiológicos
Grau 2 – Moderada	Sintomática; sem interferir nas atividades diárias
Grau 3 – Grave	Sintomática; com necessidade de oxigênio suplementar
Grau 4 – Ameaçadora a vida	Sintomática; necessidade de suporte ventilatório
Grau 5 – Óbito	

Adaptado de Skeoch, 2018.⁷¹

A doença intersticial pulmonar (ILD) ou pneumonite causada pelo uso dos iCDK4/6 é grave, porém rara. Nos estudos clínicos randomizados pivotais, a incidência depende da medicação utilizada, variando de 1% em pacientes que receberam palbociclibe, 1,1% com ribociclibe e 3,3% em pacientes que receberam abemaciclibe.⁷³ Uma

metanálise que avaliou 12 estudos clínicos randomizados, que incluiu todos os iCDK4/6 disponíveis, evidenciou a incidência de todos os graus de pneumonite de 1,6%, com OR 2,12 – [IC 95%: 1,57-2,86 P < 0,00001] comparado com placebo.⁷³

Felizmente, a incidência de ILD/pneumonite grau 3-5 é

muito menor, de aproximadamente 0,2%. Em um total de 7.087 pacientes que receberam iCDK4/6 nos estudos clínicos, apenas 16 casos de pneumonite grau 3-5 foram observados.⁷³ A Tabela 15 abaixo evidencia a incidência de ILD/pneumonite em todos os estudos clínicos randomizados que avaliaram iCDK4/6.

Tabela 15. Estudos clínicos randomizados com iCDK4/6 e incidência de ILD/pneumonite.

Table 1. Characteristics of eligible studies															
NCT number Author (Publication year)	Phase	Cancer type	ECOG	CDK 4/6 inhibitor	Patient enrolled	Patient Groups		Age Mediana/ Mean, year	ILD / pneumonities events						
						Treatment, n	Control, n		no. of patients for safety analysis		All - grade		≥ 3 grade or SAEs		Events reported
									Treatment	Control	Treatment	Control	Treatment	Control	
NCT 02513394 Mayer (2021) PALLAS	III	BC	0-1	Palbociclib	5760	Palbociclib 125 mg qd +ET (n = 2883) versus ET (n =2877)	52 (45-61)	2840	2930	13	5	1	0	Publication	
NCT0513394 Mayer (2021) PALLAS	III	BC	0-1	Abemaciclib	5637	Abemaciclib 150 mg bid + ET (n = 2808) versus ET (n = 2829)	51 (23 - 89)	2791	2800	76	33	10	1	Publication	
NCT02675231 Tolaney (2020) MONARCHER	II	BC	0-1	Abemaciclib	237	Abemaciclib 150 mg bid + Trastuzumab + Fulvestrant (n = 79) Abemaciclib 150 mg bid + Trastuzumab (n = 79) versus Standard chemotherapy + Trastuzumab (n = 79)	55 (47-62) 54 (47-62)	78 77	72 /	3 3	1 1	1 1	1 1	Publication	
NCT 02763566 Zhang (2020) MONARCH plus	III	BC	0-1	Abemaciclib	463	Abemaciclib 150 mg bid + NSAI (n = 207) versus Placebo + NSAI (n = 99) *Abemaciclib 150 mg bid + Fulvestrant (n = 104) versus Placebo + Fulvestrant (n =53)	54 (32-83) 60 (36-80)	207 104	99 53	13 1	3 1	1 0	1 0	Publication	
NCT 02422615 Slamon (2019) MONALEESA-3	III	BC	0-1	Ribociclib	726	Ribociclib 600 mg qd + NSAI (n = 484) versus Placebo + NSAI (n — 242)	63 (31-89)	327	161	6	2	1	0	Publication	
NCT 02278120 Im (2019) MONALEESA-7	III	BC	0-1	Ribociclib	672	Ribociclib 600 mg qd + NSAL/ Tamoxifen + Coserelin (n = 335) versus Placebo + NSAL/Tamoxifen + Coserelin (n = 337)	43 (25-58)	335	337	1	0	0	0	Publication	
NCT 02246621 Goetz (2017) MONARCH3	III	BC	0-1	Abemaciclib	493	Abemaciclib 150 mg bid + NSAI (n = 1328) versus Placebo + NSAI (n — 165)	63 (38-87)	328	165	1	0	1	0	Publication	
NCT 01740427 PALOMA-2	III	BC	0-2	Palbociclib	666	Palbociclib 125 mg bid + Letrozole (n 444) versus Placebo + Letrozole (n = 222)	61.7	444	222	2	0	2	0	ClinicalTrials.gov	
NCT 02107703 MONARCH-2	III	BC	0-1	Abemaciclib	669	Abemaciclib 150 mg bid + Fulvestrant (n = 446) versus Placebo + Fulvestrant (n = 223)	59.9	441	223	4	0	4	0	ClinicalTrials.gov	
NCT 02499120	II	head and neck	NA	Palbociclib	125	Palbociclib 125 mg qd + Cetuximab (n 465) versus Placebo + Cetuximab (n =60)	59.5	64	60	1	1	1	1	ClinicalTrials.gov	
NCT 02450539	II	NSCLC	0-1	Abemaciclib	159	Abemaciclib 200 mg bid (n = 106) versus Docetaxel (n = 53)	63.5	106	52	3	1	3	1	ClinicalTrials.gov	
NCT 02152631 JUNIPER	III	NSCLC	0-1	Abemaciclib	453	Abemaciclib 200 mg bid (n = 270) versus Erlotinib (n = 183)	62.5	265	175	4	3	4	3	ClinicalTrials.gov	

Abbreviation: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SAEs, severe adverse events; T, treatment group; C, control group; BC, breast cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; qd, once daily; bid, twice daily; ET, endocrine therapy; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; NA, not available.

Adaptado de Zhang Y, 2022.⁷³

Dados para a melhor abordagem e tratamento para ILD/pneumonite relacionada a iCDK4/6 ainda são escassos. O tratamento deve

ser baseado no tratamento de ILD/pneumonite induzida por quimioterapia – interrupção do medicamento, administração de esteroides

e cuidados de suporte. A Figura 6 sugere a forma de abordagem e tratamento de ILD/pneumonite induzida por iCDK 4/6.^{29,35,36}

Etapa 1

Suspeita de ILD/pneumonite. Investigar etiologia e diagnósticos diferenciais.

Exames complementares TC tórax, teste de função pulmonar, bioquímica, hemograma, gasometria arterial se indicado.

Avaliação do grau da ILD/pneumonite.

Avaliação do pneumologista se indicada.

Etapa 2

Tratamento conforme grau:

Grau 1: Não é necessário ajuste de dose.

Iniciar o tratamento médico apropriado e monitorar conforme clinicamente indicado.

Grau 2: Interrupção do iCDK4/6 até recuperação ao grau ≤ 1 , e então retomar com redução de dose.

Tratamento com corticoide sistêmico pode ser iniciado, com 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente até melhora clínica, seguido por redução gradual.

Grau 3 e 4: Suspender definitivamente o iCDK4/6.

Iniciar corticoide sistêmico com 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente.

Figura 6. Manejo do paciente com pneumonite induzida por iCDK4/6.

Capítulo 11:

MANEJO DE TVP/TEP

Dra. Rachel Cossetti

Eventos tromboembólicos representam importante causa de morbimortalidade em pacientes oncológicos, sendo o tromboembolismo venoso (TEV) o tipo mais comum.

O TEV tem sido descrito como um efeito de classe relacionado ao uso dos iCDK4/6 em combinação com terapia endócrina. Os mecanismos associados ainda são incertos.⁷⁴⁻⁷⁶

Os estudos fase 3 randomizados para pré-aprovação das drogas evidenciaram taxas de TEV de 1% a 5%, conforme descrito na Tabela 16.^{15,16,19,26,39,44}

Tabela 16. Incidência de TEV nos estudos fase III randomizados com iCDK4/6.

			Incidência de TEV (%)	
Estudo	Droga	Fase	iCDK4/6	Placebo
PALOMA 1 ³⁹	Palbociclibe	2	5	0
PALOMA 2 ¹⁵	Palbociclibe	2	0,9	1,4
PALOMA 3 ¹⁶	Palbociclibe	3	2	0
MONALEESA 2 ²⁶	Ribociclibe	3	0,6	0
MONARCH 2 ¹⁹	Abemaciclibe	3	5	0,9
MONARCH 3 ⁴⁴	Abemaciclibe	3	4,9	0,6

Adaptado de West et al, 2019.⁷⁶

Dados de vida real pós-aprovação das drogas vêm demonstrando risco de TEV associado ao uso dos iCDK4/6 superior ao reportado previamente, com descrição de eventos arteriais,^{72,73,77-79} com incidência cumulativa de evento tromboembólico em 12 meses de 10,9% (5,8%-16,0%) com uso de palbociclibe, 8,3% (0,0%-24,7%) com uso de ribociclibe, e 4,8% (0,0%-14,1%) com abemaciclibe.⁷⁶

O score de Khorana é utilizado para estratificação de risco de TEV em pacientes oncológicos ambulatoriais, sendo recomendada avaliação de anticoagulação profilática naqueles com Khorana score de 2 ou

mais.^{80,81} Entretanto, em estudo de coorte multicêntrico com 266 pacientes em uso de iCDK4/6, o score de Khorana não foi preditivo de risco de TEV. Com 95% de pacientes apresentando score Khorana 0 e 1, foi observada taxa de 10,4% (IC 95%: 5,8% - 15,0%) de eventos trombóticos arteriais ou venosos em até 12 meses de exposição aos iCDK4/6.⁷⁶

Meta-análise dos estudos fase 3 randomizados dos iCDK4/6, incluindo as publicações iniciais e de seguimento, identificou um risco aumentado de TEV em duas a três vezes com uso de iCDK4/6 em comparação ao placebo. Para os estudos iniciais, com tempo médio de se-

guimento de 19,2 meses, o odds ratio (OR) foi de 2,90 (IC 95%: 1,32 - 6,37) e, para as publicações posteriores, com seguimento médio de 34,6 meses, o OR foi de 2,20 (IC 95%: 0,93 - 5,20). Todos os estudos apresentavam elevado risco de viés para a identificação de eventos trombóticos.⁸²

Em análise do sistema de farmacovigilância norte-americano, o Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), para avaliação do risco de eventos tromboembólicos associados ao uso dos iCDK4/6, foram identificados 5.911.056 regis-

tros, dos quais 49.125 estavam associadas ao uso de iCDK4/6. O FAERS utiliza sua base de dados com informações reportadas sobre eventos adversos (EA) relacionados às drogas durante sua utilização em tempo real após aprovação, com grande contribuição dos usuários, e desempenha um importante papel para identificação de EAs raros, potencialmente graves, como o TEV. Dos 228.443 registros de eventos tromboembólicos reportados na base de dados, 1.722 estavam associados ao uso de iCDK4/6 (0,75% do total de eventos dos FAERS e 3,5% dos EAs associa-

dos aos iCDK4/6), um número que foi crescente ao longo do tempo, sendo os iCDK4/6 quase exclusivamente reportados como suspeitos.⁸³

Manejo do tromboembolismo venoso

O tratamento de TEV em pacientes oncológicos consiste no tratamento inicial (primeiros cinco – dez dias) seguido de manutenção (com duração de seis meses).^{84,85}

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou anticoagulante oral direto (ACOD) (apixabana ou rivaroxabana)

têm sido as drogas mais comumente recomendadas. Os antagonistas da vitamina K (varfarina) apresentam eficácia inferior, mas podem ser utilizados quando a HBPM ou o ACOD não estiverem disponíveis.⁸⁴⁻⁸⁶ A manutenção da anticoagulação por mais de seis meses depende de avaliação individual de cada caso.

A profilaxia de TEV não está recomendada de forma rotineira para pacientes em uso de iCDK4/6. Recomenda-se a identificação e mitigação de fatores de risco para TEV anteriormente à iniciação do tratamento com uso de iCDK4/6.



Capítulo 12:

MONITORAMENTO DO AUMENTO ESPÚRIO DE CR

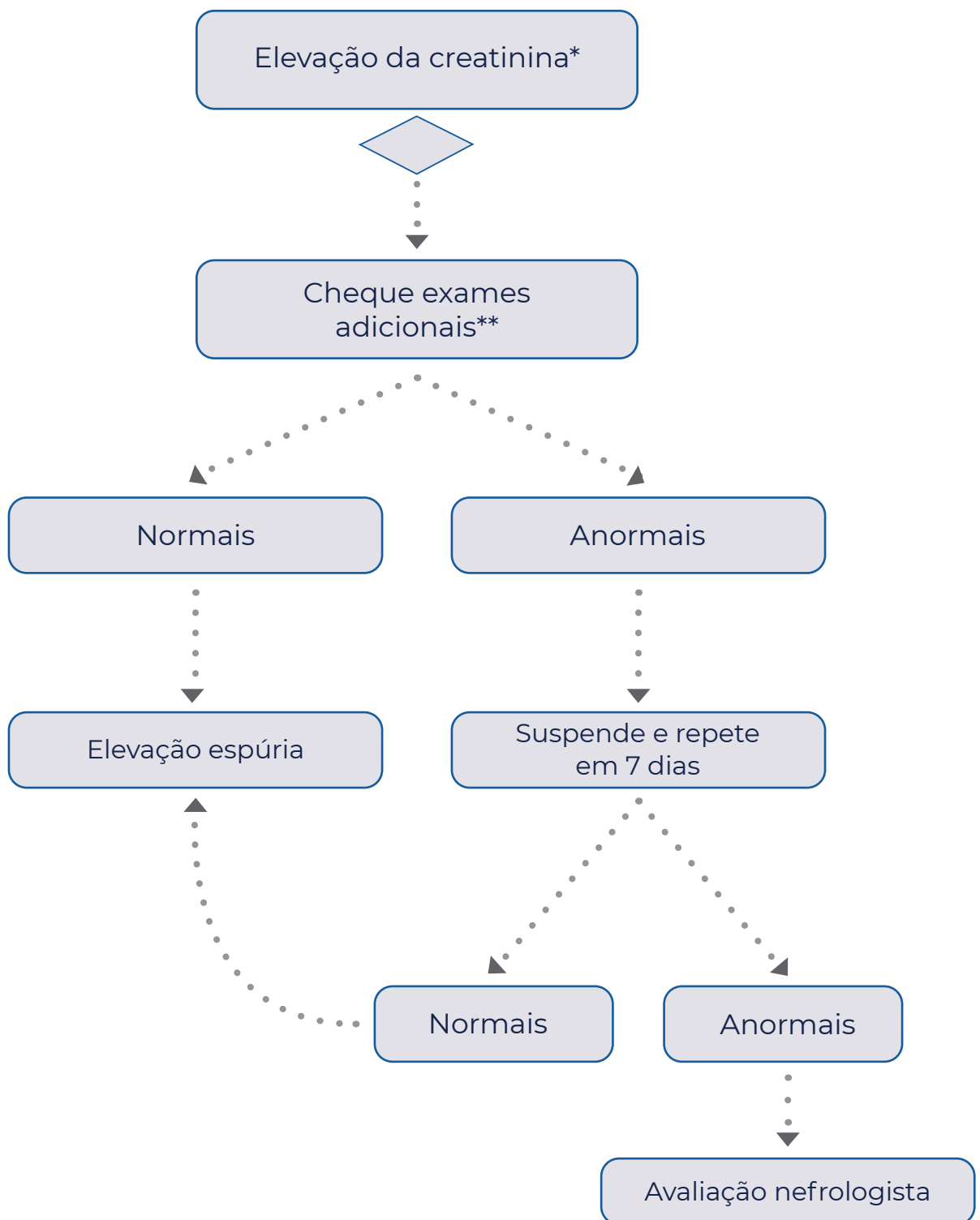
Dr. Ricardo Marques

A elevação no nível sérico da creatinina (Cr) ocorre em pacientes tratadas com abemaciclibe (13% a 15%)⁸⁷, ribociclibe (18% a 28%)⁸⁸ e palbociclibe (12%)⁸⁹. Estas elevações ocorrem nos primeiros dois ciclos e são geralmente de grau 1 ou 2 e revertem entre cinco-sete dias após suspensão da medicação.⁹⁰ Estas elevações são causadas por inibição dos transportadores celulares envolvidos na secreção tubular da Cr.⁹¹ Apesar da Cr ser primariamente filtrada pelos rins, secreção tubular ativa ocorre em aproximadamente 10–40% do clearance de Cr, causando uma estimativa acima da realidade na taxa de filtração glomerular. A estimativa da filtração glomerular usando a cistatina C (que não é secretada pelos túbulos renais) permanece inalterada com o uso de

iCDK4/6. Insuficiência renal verdadeira por lesão celular com estes 3 iCDK4/6 ocorre em menos de 1%.⁹²

A monitorização ativa dos valores de Cr/ureia não é recomendada quando do uso dos iCDK4/6. Recomendações quanto ao manejo diante do aumento do valor de Cr aos iCD4/6 são baseadas em opinião de especialistas e não em ensaios clínicos. Na presença de um aumento de Cr grau 1 (aumento 1,5-2x o valor basal de Cr) recomenda-se revisar todas as medicações em uso ativo, excluir infecção urinária e repetir valor de Cr em uma-duas semanas para confirmar estabilidade. Se não encontrada alterações e Cr estável/queda, não há necessidade de futuras investigações e recomenda-se manutenção do tratamento em

mesma dose terapêutica. Para toxicidade grau 2 (aumento 2-3x o valor basal de Cr) recomendam-se as mesmas medidas empregadas na toxicidade de grau 1, considerando-se o uso de método alternativo para checagem de função renal (como dosagem de cistatina C) e realização de ultrassonografia renal. Na confirmação de função renal preservada, ajuste de dose não é necessário. Para toxicidades G3-4 (aumento 3x o valor basal de Cr), suspensão do iCDK4/6 até investigação adequada é recomendada e caso haja retorno do valor de Cr aos níveis basais após suspensão da droga, considerar reintrodução com redução de dose.⁹³ A Figura 7 ilustra de maneira simples as condutas a serem tomadas diante de um aumento de Cr em paciente na vigência do uso de iCDK4/6.



* Geralmente grau 1 ou 2

**Clearance por Cistatina C (exame preferencial, se disponível), níveis de uréia, relação creatinina/proteína em amostra isolada de urina.

Figura 7. Manejo de toxicidade renal a inibidores de ciclina.

Capítulo 13:

TRATAMENTO RADIOTERÁPICO CONCOMITANTE AO USO DE INIBIDORES DE CDK4/6

Os iCDK4/6 passaram a fazer parte integral do armamentário terapêutico do câncer de mama receptor hormonal positivo e HER2 negativo. Os três inibidores disponíveis, palbociclibe, abemaciclibe e ribociclibe foram aprovados para o tratamento do câncer de mama metastático, sendo que o abemaciclibe tem indicação também em tratamento adjuvante em pacientes com alto risco de recidiva. No cenário de doença metastática muitas pacientes têm indicação de tratamento radioterápico concomitante, seja por doença oligometastática, seja para tratamento sintomático de certas metástases.

Várias pequenas séries de pacientes tratadas de maneira concomitante com iCDK4/6 e radioterapia têm sido reportadas. Várias dessas séries não apontam para toxicidade excessiva da combinação, mas casos isolados de toxicidade excessiva, às vezes proibitiva, têm sido relatados (dermatite, esofagite, ileíte, colite e um caso de fibrose pulmonar acentuada e pneumonite actínica).⁹⁴⁻¹⁰² Van Aken e cols¹⁰³ relata, por exemplo, três casos de toxicidade severa e/ou prolongada em tecidos moles, pele e trato gastrointestinal em pa-

cientes tratadas de maneira concomitante com radioterapia e palbociclibe. Os autores não encontraram nenhuma explicação para a severidade da toxicidade observada que não fosse a concomitância das duas terapias. Revisão da dosimetria do tratamento confirmou através de dosimetria por portal eletrônico que a dose do tratamento estava correta. Os efeitos observados estavam todos dentro do campo de radioterapia, mas a intensidade e a recuperação foram diferentes dos observados normalmente, sendo esses efeitos muito mais pronunciados e prolongados. Uma melhora inicial com a suspensão do palbociclibe foi observada, seguida de recidiva dos sintomas após a reintrodução precoce do palbociclibe, com nova melhora lenta após a suspensão definitiva do inibidor de CDK4/6. Uma sensibilidade intrínseca dessas pacientes à radioterapia foi considerada improvável, uma vez que elas já haviam recebido radioterapia anteriormente, sem complicações.

Figura e cols⁹⁶ relatam uma série de pacientes em tratamento radioterápico a metástases cerebrais juntamente com uso de iCDK4/6. Houve apenas dois ca-

sos (5%) de radionecrose, sendo que ambas as lesões já haviam recebido quatro ciclos prévios de radioterapia. Em ambos os casos houve uso de corticoides e bevacizumabe, com controle satisfatório.

Numa série mais recente e ainda não publicada integralmente, Metattini e cols¹⁰⁴ relatam os dados de 133 pacientes nos quais foram estudados o impacto da RT em qualquer toxicidade > Grau 2, impacto sobre qualquer toxicidade (qualquer grau), redução da dose do iCDK4/6 e descontinuação de tratamento com iCDK4/6. Comparando os pacientes que receberam iCDK4/6 concomitante com a RT versus RT sequencial, os autores concluíram não haver diferenças nos desfechos pesquisados de toxicidade, redução de dose e descontinuação dos iCDK4/6.

Portanto, pode-se dizer que não há contraindicação absoluta à combinação, mas sugere-se usar os inibidores de CDK4/6 com cuidado durante eventual tratamento radioterápico concomitante, com suspensão precoce do iCDK4/6 já aos primeiros sinais de toxicidade exacerbada. Se a radio-

Dr. Sergio Daniel Simon

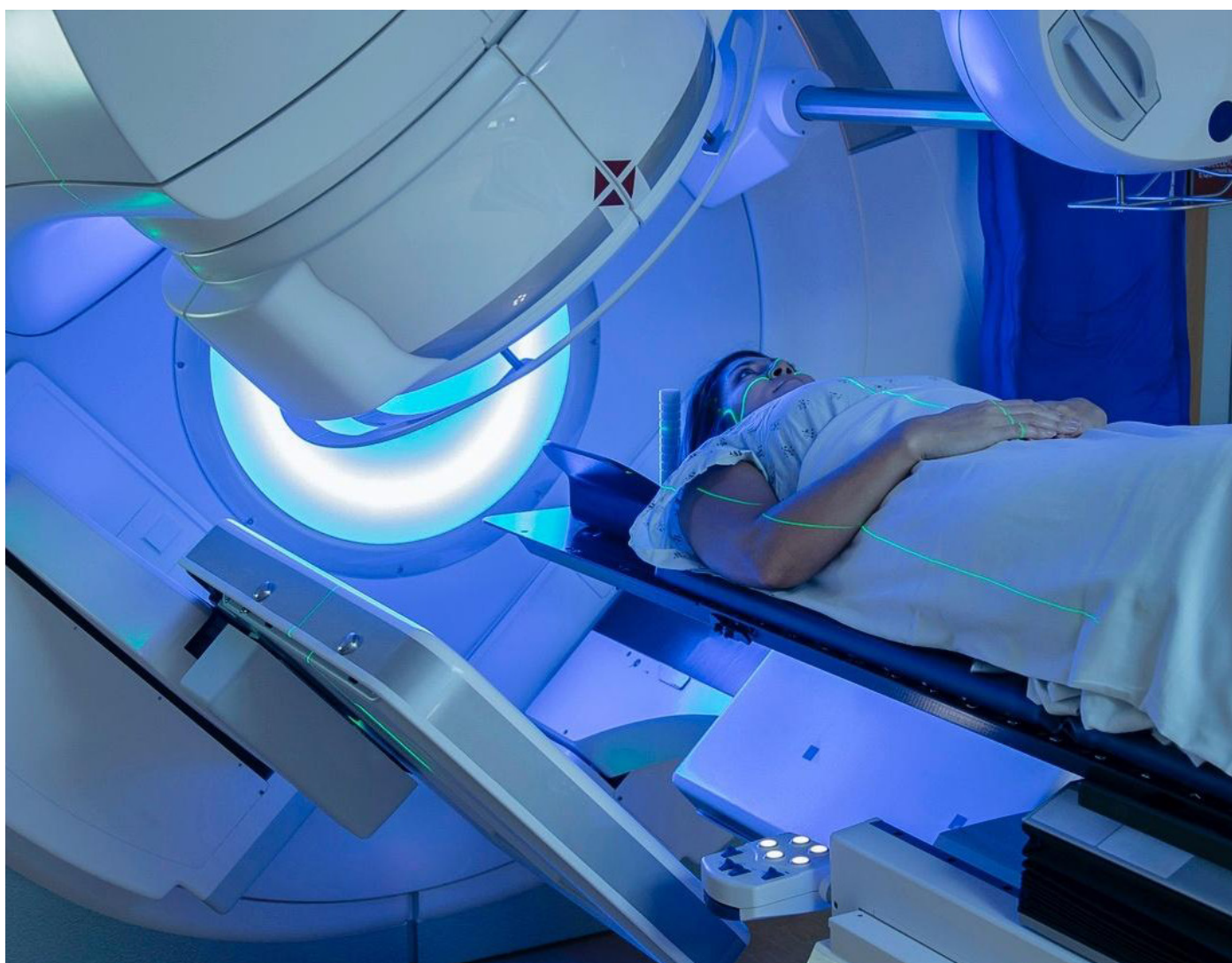
terapia puder ser completada sem toxicidade severa, parece ser seguro reiniciar o iCDK4/6 algum tempo após o término da radioterapia, sempre após o desaparecimento dos sintomas colaterais. Não parece haver incidência aumentada de radionecrose no caso de irradiação a metástases cerebrais.

A título de curiosidade, os protocolos de adjuvância com palbociclibe (PALLAS) e abemaciclibe (MonarchE) preconizavam que para o início do iCDK4/6 os pacientes deveriam ter termi-

nado a RT adjuvante, ter resolvido qualquer toxicidade até grau 1. O protocolo do estudo MonarchE exigia um período de *washout* de pelo menos 14 dias entre término da radio e início do abemaciclibe.

Não há recomendações baseadas em evidências para modificações de dose de iCDK4/6 durante procedimentos cirúrgicos. Orientações de especialistas em artigos de revisão recomendam parada do iCDK4/6 por 1 semana antes do procedimento cirúrgico e reintrodução após

uma-três semanas da cirurgia. Os artigos de revisão concordam em afirmar que assim que o processo de cicatrização da ferida for considerado satisfatório é adequado a reintrodução dos iCDK4/6 é segura.^{33,105}



Capítulo 14:

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dr. Tomás Reinert

Os iCDK4/6 são administrados por via oral e, após absorção pelo trato gastrointestinal, entram na circulação sistêmica através do sistema porta. Estes medicamentos sofrem extenso metabolismo hepático mediado principalmente pelo citocromo p450 3A4 (CYP3A4). A distribuição tecidual é influenciada pela ligação com proteínas plasmáticas. A eliminação é majoritariamente por excreção biliar. O metabolismo dos iCDK4/6 pode ser alterado devido a interações medicamentosas, principalmente dentro do contexto de polifarmácia,

comumente visto em pacientes oncológicos.¹⁰⁶

Interações farmacocinéticas dos inibidores de ciclina envolvem CYP3A4 ou glicoproteína-P (P-gp). Todos os inibidores de ciclina são metabolizados pelo CYP3A4, enquanto o palbociclib também sofre biotransformação por SULT2A1. O uso de indutores do citocromo pode levar à falha terapêutica, enquanto o uso em concomitância com inibidores forte do citP450 (como certos antibióticos e antifúngicos) pode levar a um aumento de toxicidade.¹⁰⁷

A Tabela 17 sumariza as principais interações medicamentosas associadas aos iCDK4/6. Para interações com impacto clínico baixo, é recomendada observação vigilante de achados clínicos e laboratoriais. Em interações com impacto moderado, sugere-se o uso de medicamentos alternativos ou consideração de redução de dose dos inibidores de ciclina. Em casos de interação com alto impacto clínico, sugere-se a interrupção da combinação e substituição de uma das medicações, conforme cenário clínico.

Tabela 17. Principais interações medicamentosas associadas aos inibidores de ciclina. A classificação é baseada no escore de Flockhart.

MECANISMO	MEDICAÇÃO	FORÇA DA INTERAÇÃO	PROBABILIDADE	IMPACTO CLÍNICO
INIBIÇÃO DE CYP3A	Claritromicina	Forte	Intermediária	Alto
	Eritromicina	Moderada	Intermediária	Moderado
	Azitromicina	Fraca	Intermediária	Baixo
	Itraconazol, Cetoconazol	Forte	Intermediária	Alto
	Fluconazol, Voriconazole	Moderada	Intermediária	Moderado
	Ritonavir	Forte	Baixa	Alto
	Saquinavir	Moderada	Baixa	Moderado
	Diltiazem, Verapamil	Moderada	Intermediária	Moderado
	Fluoxetina	Fraca	Intermediária	Baixo
INDUÇÃO DE CYP3A	Rifampicina	Forte	Baixa	Alto
	Efavirenz	Moderada	Baixa	Moderado
INIBIÇÃO DE P-GP	Cetoconazol, Itraconazol	Forte	Intermediária	Alto
INDUÇÃO DE P-GP	Rifampicina	Forte	Intermediária	Alto

Adaptado de Flogi S, 2019.¹⁰⁷

Capítulo 15:

CONCLUSÕES

Dr. Carlos Henrique dos Anjos e Dr. Artur Katz

A introdução dos iCDK4/6 no manejo dos pacientes com carcinoma mamário metastático, receptor hormonal positivo, HER2 negativo alterou significativamente os algoritmos terapêuticos desta patologia. Estudos fase 3 randomizados demonstraram claro ganho de sobrevida livre de progressão quando do crescimento destas moléculas à terapia hormonal, seja para pacientes em primeira linha terapêutica ou linhas subsequentes,^{15,16,18,27,44,108} e atualizações mais recentes de sobrevida global, demonstraram ganhos estatisticamente significantes, ao menos para o uso de ribociclibe (primeira linha e linhas subsequentes)¹⁰⁸⁻¹¹⁰ e abemaciclibe (linhas subsequentes a primeira).⁴⁴ Logo, uma compreensão do perfil de segurança desta classe terapêutica, bem como o gerenciamento de toxicidades, ajudará a garantir que pacientes continuem seus tratamentos em doses adequadas e derivem máximo benefício clínico destes fármacos.

Ainda, em 2021, acompanhamos a aprovação de uma nova indicação para os iCDK4/6, especificamente da droga abemaciclibe, pela Anvisa. A partir dos dados do estudo MonarchE, o uso de abemaciclibe ficou autorizado em nosso país como terapêutica adjuvante para pacientes com câncer de mama RH+/HER2 negativo, doença inicial de alto risco de recorrência. Neste cenário, o abemaciclibe é utilizado por dois

anos em associação com terapia endócrina adjuvante. Até o presente momento, o acréscimo de abemaciclibe adjuvante à terapia endócrina demonstrou ganhos de sobrevida livre de doença invasiva quando comparado a terapia endócrina padrão.¹¹¹ Mais do que nunca, fica claro que o uso de iCDK4/6 no manejo de pacientes com câncer de mama faz, e continuará a fazer parte do cotidiano do oncologista clínico, devendo este conhecer intimamente os dados de segurança e manejo de seus potenciais eventos adversos.

Embora os iCDK4/6 sejam medicamentos geralmente seguros com baixo índice de complicações graves, o conhecimento de suas principais toxicidades é imperativo e características específicas do perfil de segurança de cada uma das três moléculas pode auxiliar na escolha clínica da droga a ser empregada. Conforme revisamos neste guia, as toxicidades medulares, sobretudo neutropenia, são os eventos adversos mais comuns do palbociclibe e ribociclibe, sendo menos frequente na utilização do abemaciclibe. Para esta última molécula, as taxas de toxicidade intestinais, sobretudo diarreia, requerem atenção especial, por sua maior incidência. Ainda, cabe destacar a importância na atenção ao prolongamento de QTc a exposição a ribociclibe. Toxicidades potencialmente graves, como TVE e ILD/pneumonite, foram descritas para as três molé-

culas e merecem atenção especial do oncologista clínico, bem como orientação de riscos aos pacientes.

Quando do uso de qualquer um dos iCDK4/6, dados advindos dos estudos em pacientes com doença metastática demonstram que a redução de dose, quando necessária, não impacta no benefício clínico do tratamento, estando o benefício de sobrevida livre de progressão presente, com a mesma magnitude, naqueles pacientes que requereram diminuição da dose do iCDK4/6. Recomenda-se compartilhar esta informação com aqueles pacientes que necessitem de atenuação de seus tratamentos, a fim de mitigar potenciais ansiedades.

REFERÊNCIAS

1. Dai X, Li T, Bai Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am. J. Cancer. Res.* 2015;5:2929–2943.
2. Tao M, Song T, Du W, et al. Classifying breast cancer subtypes using multiple kernel learning based on bmics data. *Genes.* 2019;10:200.
3. Aggelis V, Johnston SRD. Advances in endocrine-based therapies for estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Drugs.* 2019;79:1849–1866.
4. Jordan VC, O'Malley BW. Selective estrogen-receptor modulators and antihormonal resistance in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:5815–5824.
5. Gombos A. Selective oestrogen receptor degraders in breast cancer: A review and perspectives. *Curr. Opin. Oncol.* 2019;31:424–429.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341–1352.
7. Portman N, Alexandrou S, Carson E, Wang S, et al. Overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in ER-positive breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26:R15–R30.
8. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2020;37:496–513.
9. Ammazalorso A, Agamennone M, De Filippis B, Fantacuzzi M. Development of CDK4/6 Inhibitors: A Five Years Update. *Molecules.* 2021; 26(5):1488. <https://doi.org/10.3390/molecules26051488>.
10. Kalra S, Joshi G, Munshi A, Kumar R. Structural insights of cyclin dependent kinases: Implications in design of selective inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2017;142:424–458.
11. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 2009;9:28–39.
12. Lynce F, Shajahan-Haq AN, Swain SM. CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy: Current practice and future opportunities. *Pharmacol. Ther.* 2018;191:65–73.
13. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015;14:130–146.
14. Pernas S, Tolaney S, Winer E, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: Current practice and future directions. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018;10:1758835918786451.
15. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016;375:1925–1936.
16. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncology.* 2016;17:425–439.
17. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology.* 2018;29:1541–1547.
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36:2465–2472.
19. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35:2875–2884.
20. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35:3638–3646.
21. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020 Dec 1;38(34):3987-3998.
22. Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2020;90:102086.
23. George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:693104.
24. Malumbres M, Sotillo R, Santamaria D, Galan J, Cerezo A, Ortega S, et al. Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6. *Cell.* 2004;118(4):493-504.
25. Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2014;32(5):825-37.
26. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48.
27. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women

With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84.

28. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortes J, Dieras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-24.
29. Rugo HS, Huober J, Garcia-Saenz JA, Masuda N, Sohn JH, Andre VAM, et al. Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*. 2021;26(1):e53-e65.
30. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020;395(10226):817-27.
31. Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(3):283-98.
32. Gagliato DM, Buzaid AC, Perez-Garcia JM, Llombart A, Cortes J. CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: current practice and knowledge. *Cancers*. 2020;12:2480.
33. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: practical considerations and recommendations. *The Oncologist*. 2017;22:1-10.
34. Ibrance®. Bula do produto v. fev/2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ibrance>.
35. Kisqali®. Bula do produto v. fev/2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=kisqali>.
36. Verzenios®. Bula do produto v. fev/2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=verzenios>.
37. Dean JL, Thangavel C, McCleendon AK, Reed CA, Knudsen ES. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene*. 2010;29(28):4018-32.
38. Marra A, Curigliano G. Are all cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors created equal? *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:27.
39. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
40. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):212-22.
41. Loibl S, Marme F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1518-30.
42. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904-15.
43. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334>.
44. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46.
45. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1;6(1):116-124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
46. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(3):25.
47. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36.
48. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 2019;5(1):5.
49. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case Definition and Phenotype Standardization in Drug-Induced Liver Injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806-15.
50. Raschi E, De Ponti F. Strategies for Early Prediction and Timely Recognition of Drug-Induced Liver Injury: The Case of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2019;10:1235.
51. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;58(1):388-96.
52. Yap Y, Chiu J, Ito Y, Ishikawa T, Aruga T, Kim SJ, et al. Ribociclib, a CDK 4/6 inhibitor, plus endocrine therapy in Asian women with advanced breast cancer. *Cancer Sci*. 2020;111(9):3313-26.

53. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. *Longo DL, organizador. N Engl J Med.* 2019;381(3):264–73.
54. Nusrat Jahan. Relative risk of hepatotoxicity associated with cyclin-dependent kinase inhibitors (CDK4/6): A systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. 2021 ASCO Annual Meeting.
55. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5696-5705.
56. Ball S, Swarup S, Sultan A, Thein KZ. Increased risk of cardiac conduction abnormalities with ribociclib in patients with metastatic breast cancer: a combined analysis of phase III randomized controlled trials. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020;S1658-3876(20)30047-30049.
57. Mukai H, Shimizu C, Masuda N, et al. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2019;24:274-87.
58. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:178-89.
59. Long, Q., Li, X., Wu, G., Zhang, J., Li, H. Oral adverse effects of CDK4/6 inhibitors among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine* 2021; 10.
60. Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, et al. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* 2018;25:17-27.
61. Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, et al. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8:337-47.
62. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
63. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, et al. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer* 2005;41:2613-9.
64. Lasheen S, Shohdy KS, Kassem L, et al. Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:851-6.
65. Seiler S, Kosse J, Loibl S, et al. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2014;9:232-7.
66. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Support Care Cancer. 2019;27(10):3949. Epub 2019 Jul 8
67. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v139. Epub 2015 Jul 4.
68. de Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, Butrynski J, Treister NS. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol.* 2011 Oct;47(10):998-1003. Epub 2011 Sep 3.
69. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol.* 2013 Dec;9(12):1883-92.
70. Pilotte AP, Hohos MB, Polson KM, et al. Managing stomatitis in patients treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs.* 2011;15(5):E83
71. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2018;7:356.
72. Jazieh KA, Budd GT, Dalpiaz N, Abraham J. Can CDK4/6 inhibitors cause fatal lung injury?. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19(11):917-919.
73. Yi Zhang, Zhuo Ma, Ximu Sun, Xin Feng, Zhuoling An. Interstitial lung disease in patients treated with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Breast.* 2022;62:162-169. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.02.011>.
74. Olson SR, DeLoughery TG, Shatzel JJ. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor-Associated Thromboembolism. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):141-142. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5529.
75. Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent Kinase inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2020;18:162-168.
76. West MT, Smith CE, Kaempfer A, Kohs TCL, et al. CDK 4/6 inhibitors are associated with a high incidence of thrombotic events in women with breast cancer in real-world practice. *Eur J Haematol.* 2021 May;106(5):634-642. doi: 10.1111/ejh.13590.
77. Bebero KGM, Marayag EJA, Regala EV. The effect of addition of cyclin-dependent kinase 4 & 6 (CDK 4/6) inhibitor to endocrine therapy in the cardiovascular toxicity in advanced breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Oncol.* 2019;5:134.
78. Abdel-Razeq H, Sharaf B, AlMasri R, Abdel-Razeq R, et al. Thromboembolic Events in Patients with HER-2-Negative, Hormone Receptor-Positive, Metastatic Breast Cancer Treated with Ribociclib Combined with Letrozole or Fulvestrant: A Real-World Data. *Cancer Manag*

Res. 2022 Mar 8;14:1033-1041. doi: 10.2147/CMAR.S353584.

79. Master SR. Cardiac complications of CDK4/6 inhibitors for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:e13038.
80. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-4907
81. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119:648-655.
82. Bolzacchini E, Pomero F, Fazio M, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events in women with advanced breast cancer treated with CDK 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021 Dec;208:190-197. doi: 10.1016/j.thromres.2021.11.009.
83. Raschi E, Fusaroli M, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Thromboembolic Events with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in the FDA Adverse Event Reporting System. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 7;13(8):1758. doi: 10.3390/cancers13081758.
84. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
85. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021 Feb 23;5(4):927-974. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
86. Xiong W. Current status of treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Thromb J*. 2021 Mar 31;19(1):21. doi: 10.1186/s12959-021-00274-x.
87. British Columbi Cancer Agency Drug manual e Tolaney S et al. Abstract P6-15-01: Analysis of renal function in MONARCH 1: A phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res (2017) 77 (4_Supplement): P6-15-01*. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-15-01>.
88. British Columbi Cancer Agency Drug Manual; Keskincliç M et al. 194P Increased blood creatinine level due to CDK 4/6 inhibitor treatments: Single center experience. *Ann Oncol* 2022; vol 33(Suppl 3S123-S238) Abstract Book of ESMO Breast Cancer 2022; Wilson BE et al. Association between ribociclib and changes in creatinine in patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Intern Med J* 2019;49(11):1438-1442.
89. 194P Increased blood creatinine level due to CDK 4/6 inhibitor treatments: Single center experience. *Ann Oncol* 2022; vol 33(Suppl 3S123-S238) Abstract Book of ESMO Breast Cancer 2022.
90. Tolaney S et al. Abstract P6-15-01: Analysis of renal function in MONARCH 1: A phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res (2017) 77 (4_Supplement): P6-15-01*. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-15-01>.
91. Chappell JC et al. Abemaciclib Inhibits Renal Tubular Secretion Without Changing Glomerular Filtration Rate. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(5):1187-1195.
92. Mach T et al. Targeted Cancer Therapies Causing Elevations in Serum Creatinine Through Tubular Secretion Inhibition: A Case Report and Review of the Literature. *Can J Kidney Health Dis*. 2022;9:20543581221106246.
93. Wilson BE, Mok K, Kiely BE, Nguyen R, Moylan E. Association between ribociclib and changes in creatinine in patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Intern Med J*. 2019 Nov;49(11):1438-1442. doi: 10.1111/imj.14629.
94. Hans S, Cottu P, Kirova YM. Preliminary results of the association of Palbociclib and radiotherapy in metastatic breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 2018;126:181.
95. Meattini I, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, Livi L. Ribociclib plus letrozole and concomitant palliative radiotherapy for metastatic breast cancer. *Breast*. 2018;42:1-2.
96. Figura NB, Potluri TK, Mohammadi H, et al. CDK 4/6 inhibitors and stereotactic radiation in the management of hormone receptor positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol*. 2019;144:583-589.
97. Ippolito E, Greco C, Silipigni S, et al. Concurrent radiotherapy with palbociclib or ribociclib for metastatic breast cancer patients: preliminary assessment of toxicity. *Breast*. 2019;46:70-74.
98. Beddok A, Xu HP, Henry AA, et al. Concurrent use of palbociclib and radiation therapy: single-centre experience and review of the literature. *Br J Cancer*. 2020;123:905-908.
99. Ratosa I, Orazem M, Scoccimarro E, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors combined with radiotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2020;20:495-502.
100. Stauder MC, Tereffe W, Shaitelman SF, et al. Toxicity of radiation therapy given concomitantly with Palbociclib for metastatic breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2019;105:E60.
101. Chowdhary M, Sen N, Chowdhary A, et al. Safety and efficacy of Palbociclib and radiation therapy in patients with metastatic breast cancer: initial results of a novel combination. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4: 453-457.
102. Kawamoto T, Shikama N, Sasai K. Severe acute radiation-induced enterocolitis after combined palbociclib and palliative radiotherapy treatment. *Radiother Oncol*. 2019;131:240-241.
103. van Aken ESM, Beeker A, Houtenbos I, Pos FJ, Linn SC, Elkhuisen PHM, de Jong MC. Unexpected toxicity of CDK4/6 inhibitor palbociclib and radiotherapy. *Cancer Reports*. 2022;5:e1470.

104. Meattini I, Visani L, Ratoso I, et al. Impact of metastases directed radiation therapy on CDK4/6 inhibitors treatment for metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S457-S515. doi:10.1016/j.annonc.annonc689.
105. Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Breast Care (Basel)*. 2019 Apr;14(2):86-92. doi:10.1159/000499534. Epub 2019 Mar 28. Erratum in: *Breast Care (Basel)*. 2020 Feb;15(1):102.
106. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *Lancet Oncol* 2015;16:e333-41.
107. Fogli S, Del Re M, Curigliano G, van Schaik RH, Lancelotti P, Danesi R. Drug-drug interactions in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2019; 74: 21-28.
108. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):942-950. doi:10.1056/NEJMoa2114663.
109. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):307-316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
110. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):514-524. doi:10.1056/NEJMoa1911149
111. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1571-1581. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015.



SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA



EBO

ESCOLA
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA

A SBOC reserva todos os direitos autorais deste documento, que é disponibilizado gratuitamente ao público da entidade e demais interessados. Sua reprodução com fins comerciais é expressamente proibida, sujeitando-se o infrator às penalidades cíveis e criminais cabíveis.

Outras reproduções devem ser solicitadas diretamente à [SBOC](#).