

Dr. Iuri Santana  
CRM-BA 26.191

# Carcinoma escamocelular associado à hipofisite tratado com pembrolizumabe





An anatomical illustration of a pair of human lungs, showing the bronchial tree and the lobes. The lungs are rendered in a light, translucent yellowish-green color. The word "Sumário" is written in a bold, dark brown font, centered over the trachea and the upper part of the lungs.

# Sumário

# Carcinoma escamocelular associado à hipofisite tratado com pembrolizumabe



**Dr. Iuri Santana**

CRM-BA 26.191

Especialista em Oncologia Clínica pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP); Membro da International Association for Study of Lung Cancer (IASLC), da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)

## Introdução

- ◆ O carcinoma escamocelular (CEC) corresponde a cerca de 20% a 30% dos carcinomas de não pequenas células de pulmão, e possui prognóstico pior quando comparado às histologias não escamosas.<sup>1</sup>
- ◆ Atualmente, o padrão de primeira linha de tratamento do CEC avançado inclui o uso de pembrolizumabe isolado ou em combinação com quimioterapia.<sup>1,2</sup>

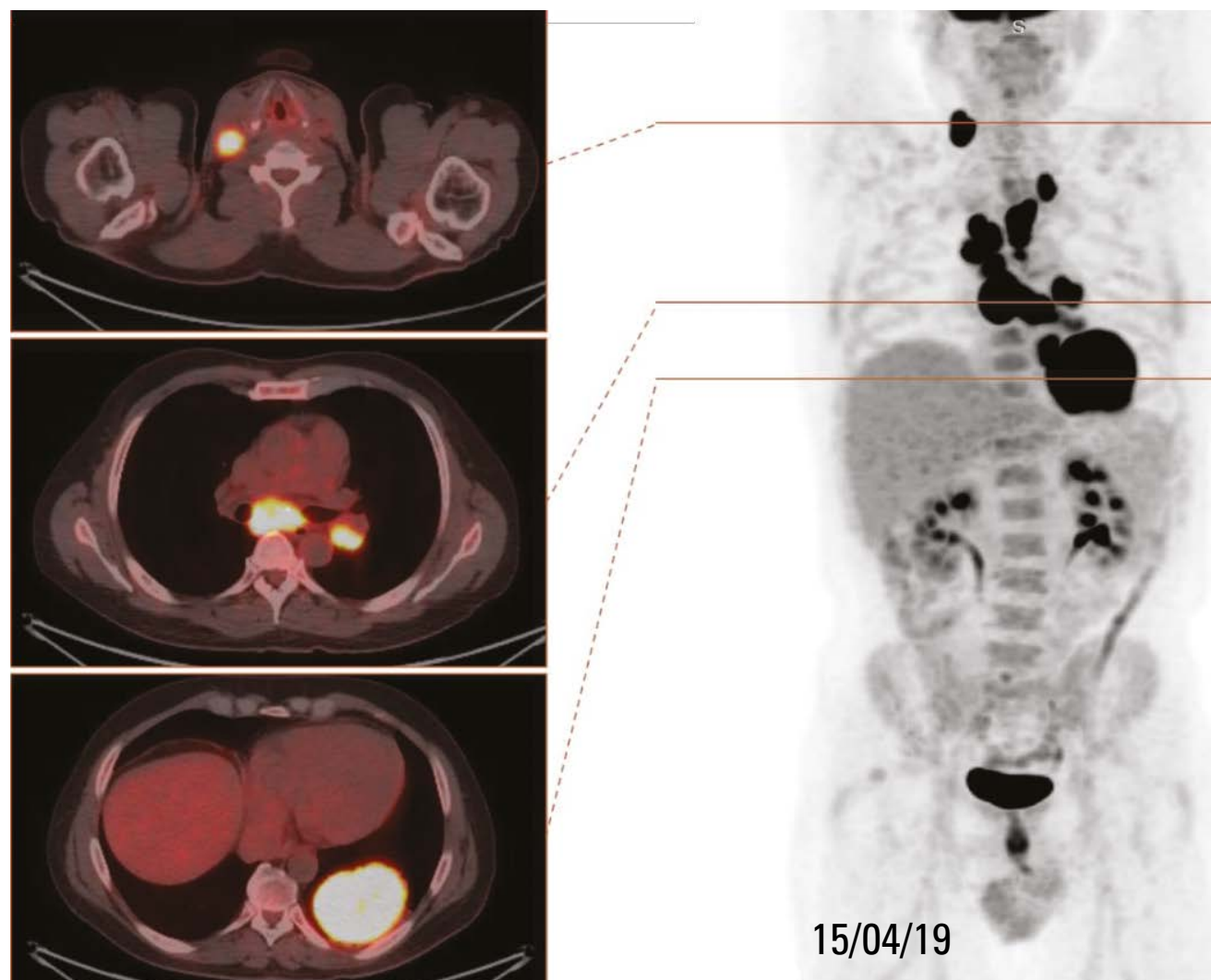
## Caso clínico

### Paciente

- ◆ Sexo masculino;
- ◆ 55 anos de idade;
- ◆ Grande tabagista;
- ◆ Bom *performance status* (PS).

## História da doença atual

- ◆ **Março de 2019:** Passou a apresentar perda ponderal pronunciada e notou surgimento de adenomegalia em região lateral direita do pescoço;
- ◆ **Abril de 2019:** Foi submetido à biópsia do linfonodo cervical alto em nível III, que revelou um CEC com expressão de PD-L1 (do inglês *programmed death-ligand 1*) em 80%;
- ◆ PET-Scan: volumosa massa pulmonar esquerda com  $8,2 \times 6,4 \times 7,3$  cm (SUV [do inglês *standardized uptake value*] 18,3) e grande volume de envolvimento linfonodal mediastinal e cervical, com SUV 23,9 (Figura 1);
- ◆ Ressonância magnética (RM) de crânio sem evidência de doença.



Arquivo pessoal do autor.

**Figura 1.** PET-Scan de estadiamento.



## Tratamento

- ◆ **Abril de 2019:** iniciou primeira linha de tratamento com a combinação de carboplatina, paclitaxel e pembrolizumabe, por quatro ciclos, com boa tolerância e resposta parcial, seguindo manutenção com pembrolizumabe.

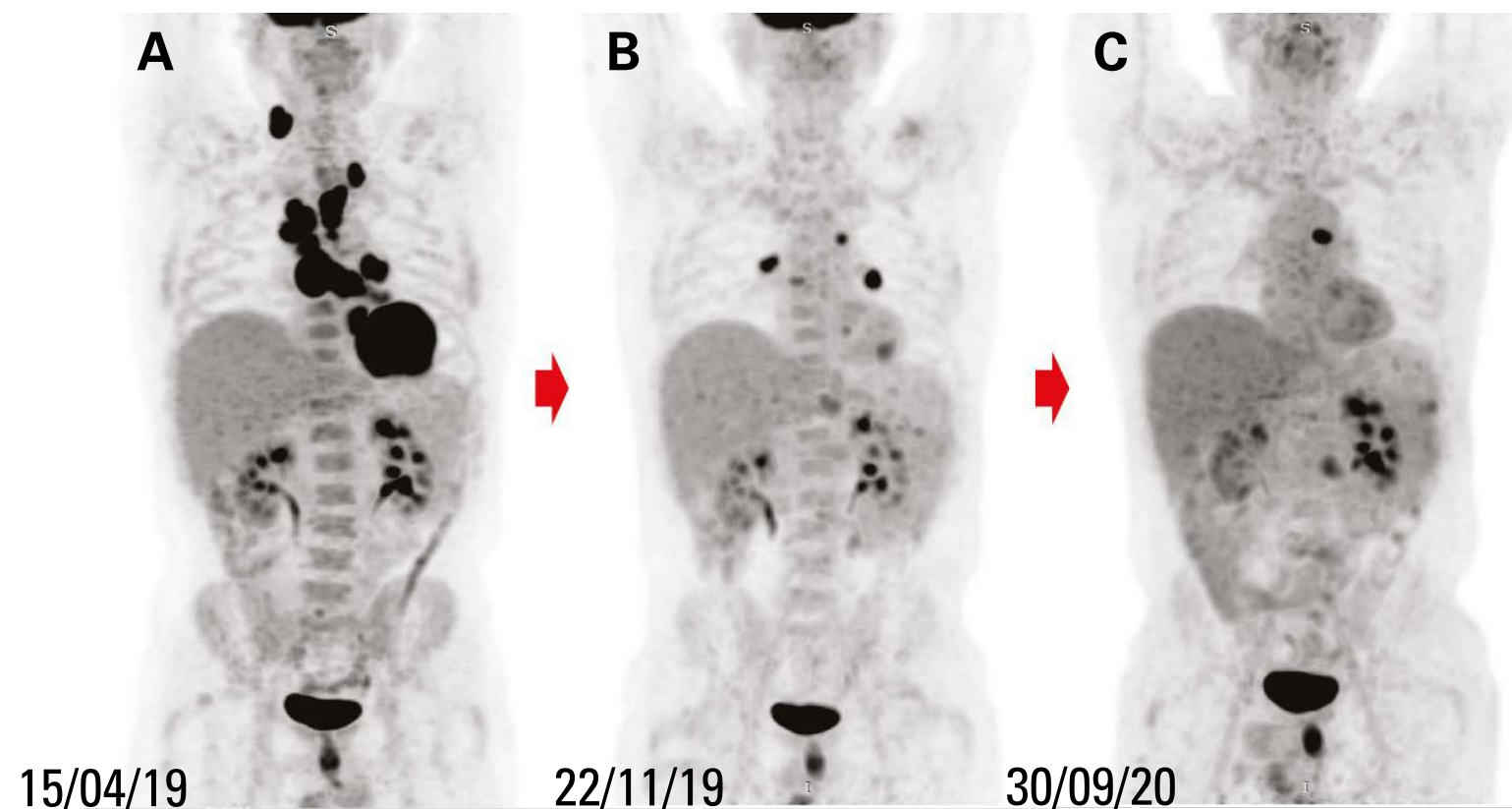
## Seguimento

### Novembro de 2019

- ◆ PET-Scan de controle: significativa redução das dimensões e da expressão metabólica do

tumor primário, bem como resolução das adenomegalias descritas previamente.

- ◆ Surgiram três linfonodomegalias com alta expressão metabólica, descritas como altamente suspeitas para acometimento secundário (Figuras 2A e 2B).
- ◆ Conforme discutido em reunião multidisciplinar, foi optado por controle radiológico precoce em quatro semanas, no qual os linfonodos já apresentavam alguma redução espontânea.



Arquivo pessoal do autor.  
**Figura 2.** PET-Scan em:  
(A) diagnóstico; (B) após fase de combinação + três meses de manutenção; (C) após nove meses de interrupção do tratamento devido à toxicidade.

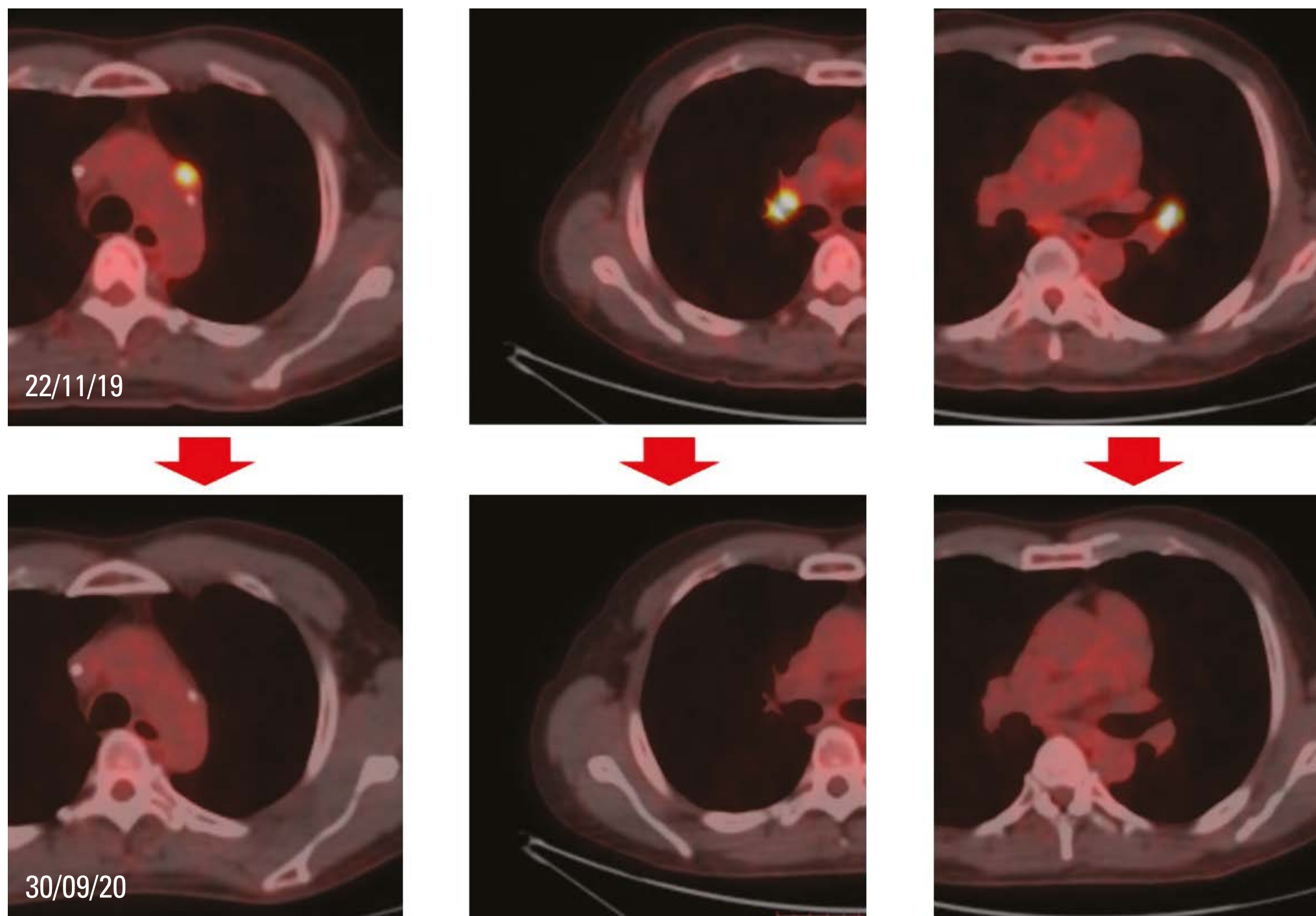
## Dezembro de 2019

- ◆ O paciente procurou um serviço de emergência com queixa de cefaleia intensa associada a astenia, vertigem e náusea.
- ◆ **RM de crânio:** não demonstrou alterações dignas de nota.
- ◆ **Três punções liquóricas** com 5 mL cada, todas com citologia oncológica negativa.
- ◆ O paciente manteve-se muito sintomático por dias seguidos, enquanto se prosseguia a investigação, na qual não foram identificadas causas infecciosas nem alterações laboratoriais dignas de nota, exceto por sódio no limite inferior da normalidade.
- ◆ **Screening para eventos endócrinos imunomediados:** revelaram hormônio estimulador da tireoide (TSH) e T4 livre normais, cortisol matinal baixo e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) “anormalmente” dentro dos limites da normalidade.

- ◆ **Nova RM com protocolo específico para hipófise:** não foi capaz de identificar alterações dignas de nota.
- ◆ Diante dos achados, foi feita suspeita diagnóstica de hipofisite e iniciada prednisona 5 mg 2x/dia. Somente então o paciente passou a melhorar dos sintomas e recebeu alta hospitalar em seguida.
- ◆ O pembrolizumabe foi suspenso definitivamente.

## Setembro de 2020

- ◆ PET-Scan: Resolução completa das adenomegalias descritas em novembro de 2019 (Figura 3).
- ◆ Surgimento de nova adenomegalia na cadeia subaórtica, com 2,4 × 1,1 cm (SUV 14,3), novamente descrito como sugestivo para acometimento neoplásico (Figuras 2B e 2C, e figura 4).



Arquivo pessoal do autor.

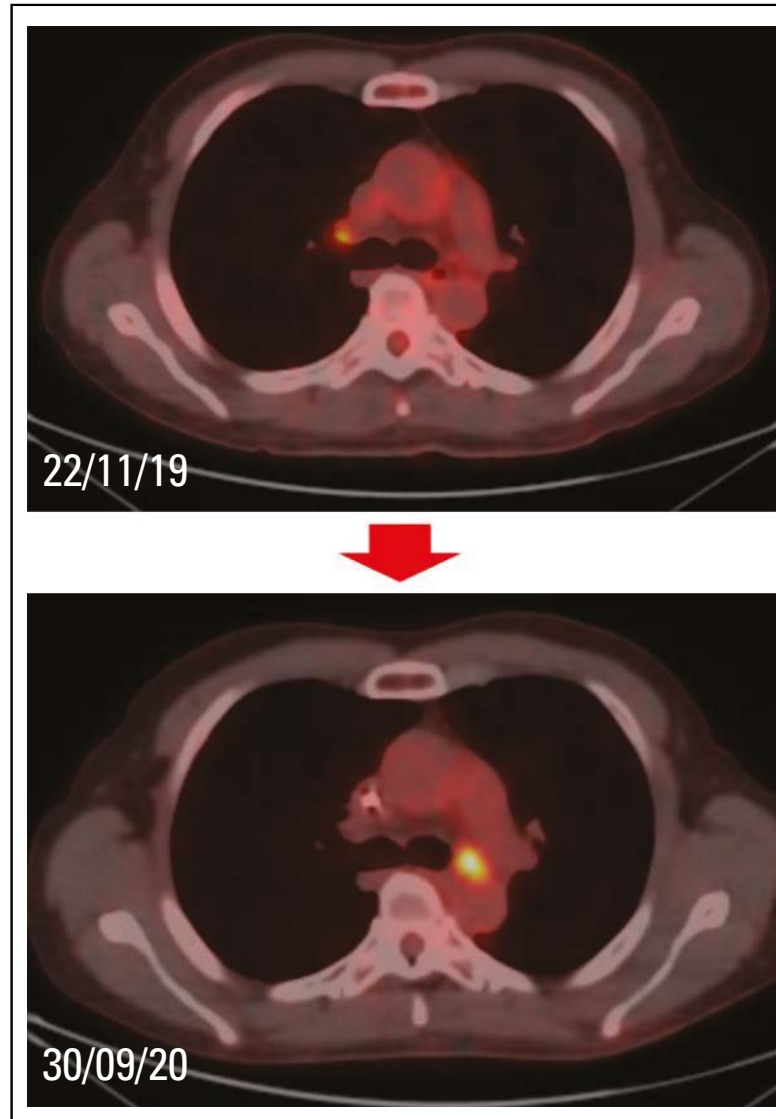
**Figura 3.** Resolução espontânea das adenomegalias mediastinais hipermetabólicas. Padrão compatível com reação sarcoide secundária ao uso de inibidor de *checkpoint* imune.



13 de novembro de 2020

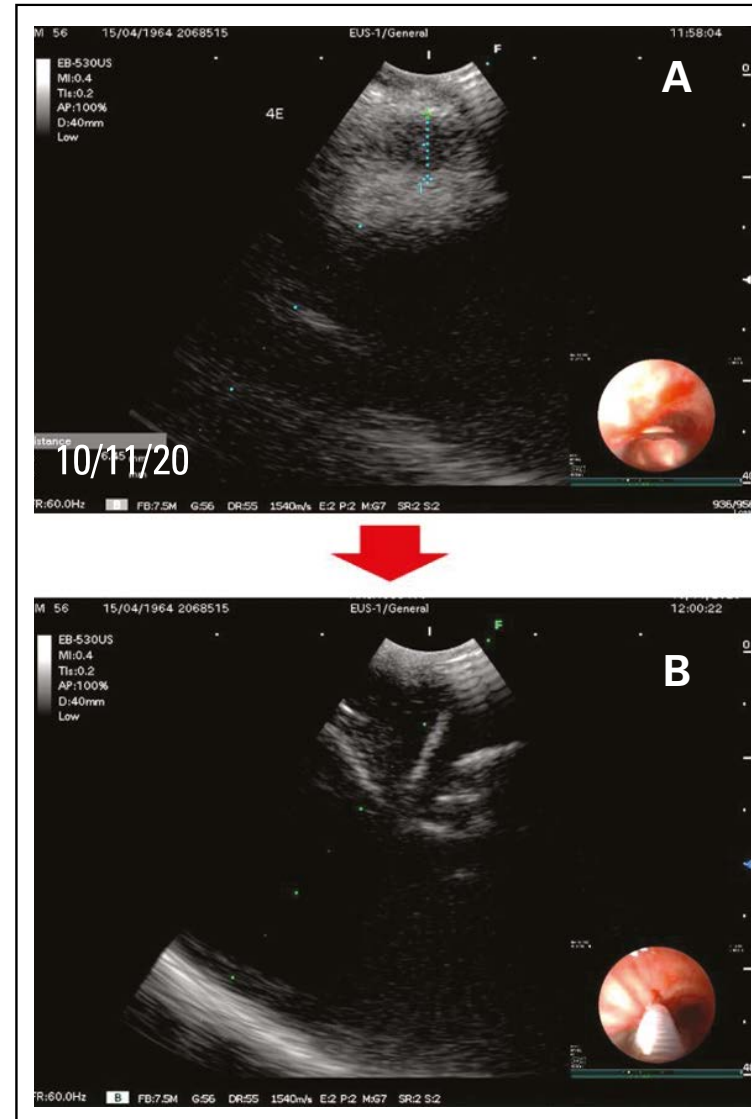
- ◆ O paciente foi então submetido a uma biópsia desse linfonodo através de ultrassom endobrônquico (EBUS), que demonstrou ausência de neoplasia na amostra (Figura 5).

- ◆ O paciente segue sem tratamento sistêmico e sem evidência de atividade de doença (Figura 6).



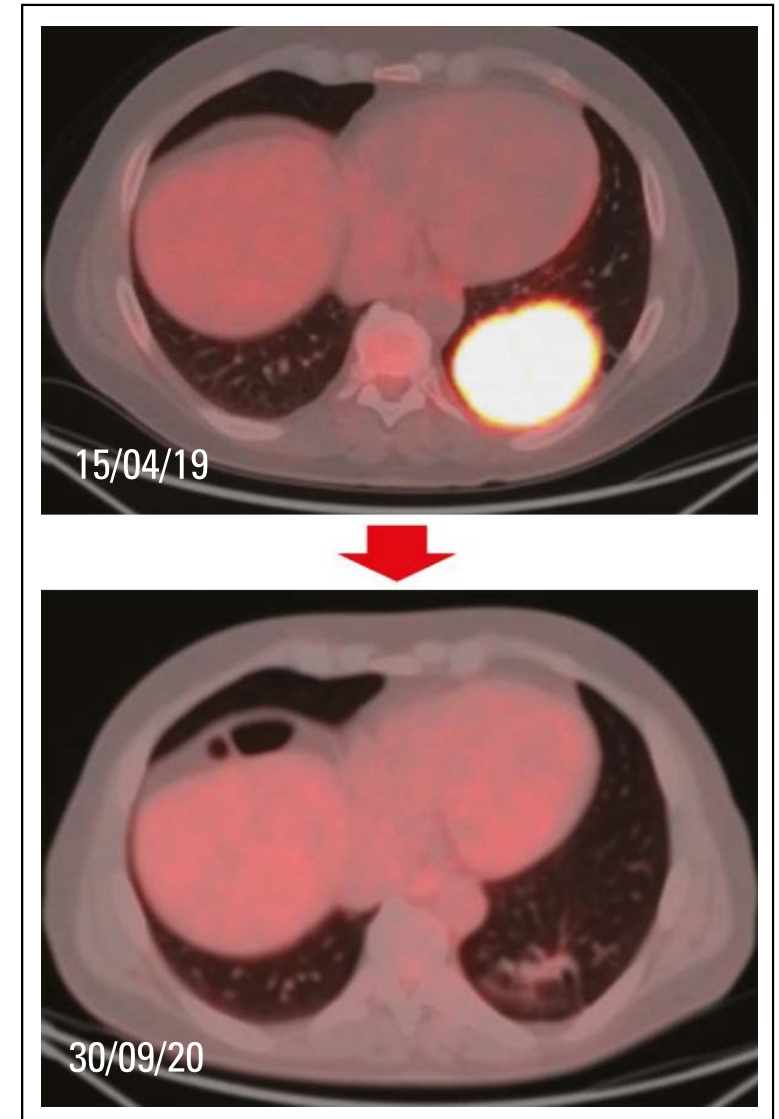
Arquivo pessoal do autor.

**Figura 4.** Surgimento de adenomegalia hipermetabólica em cadeia subaórtica.



Arquivo pessoal do autor.

**Figura 5.** EBUS realizado para biopsiar adenomegalia subaórtica: **(A)** aspecto ecográfico do linfonodo e **(B)** momento da punção do linfonodo.



Arquivo pessoal do autor.

**Figura 6.** Resposta no tumor primário.



## Discussão e conclusões

- ◆ Este caso clínico serve de base para abordagem de dois pontos importantes:
  - (1) manejo de evento endócrino imunomediado.
  - (2) padrão de respostas atípicas com imunoterapia.
- ◆ A hipofisite necessita de um alto nível de suspeição, sintomas inespecíficos e, às vezes, com alterações laboratoriais sutis e sem equivalente radiológico.<sup>3</sup>
- ◆ Neste caso, tínhamos um paciente muito sintomático, no qual foi excluído, como primeira hipótese diagnóstica, um envolvimento do sistema nervoso central pela doença oncológica, sobretudo na forma de carcinomatose meníngea.
- ◆ É necessário pontuar a importância da participação da endocrinologia, que identificou a hipofisite, justificando que, para um cortisol baixo, era de se esperar um ACTH mais elevado, demonstrando uma insuficiência do eixo.<sup>3</sup>
- ◆ No caso desse paciente, foi apenas necessária a reposição de corticosteroide em dose fisiológica, não sendo necessária uma dose imunossupressora.
- ◆ Em pacientes que obtiveram resposta prévia a um evento adverso que levou à interrupção, não houve diferença na sobrevida livre de progressão ou na sobrevida global entre retomar o tratamento ou suspendê-lo definitivamente.<sup>4</sup>
- ◆ A pseudoprogressão é um evento raro em câncer de pulmão, e um dos seus raciais biológicos é o aumento/surgimento de lesões devido a infiltrado inflamatório.<sup>5</sup>
  - ◆ A presença de reação sarcoide em linfonodos é desafiadora, e pode ser mal interpretada como progressão de doença, levando à interrupção precoce do tratamento, privando o paciente do seu benefício máximo.<sup>6</sup> O EBUS pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial.<sup>7</sup>

## Referências

1. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040-51.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33.
3. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.
4. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(9):1093-9.
5. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, et al. Pseudoprogression in previously treated patients with non-small cell lung cancer who received nivolumab monotherapy. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):468-74.
6. Firwana B, Ravilla R, Raval M, et al. Sarcoidosis-like syndrome and lymphadenopathy due to checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(8):620-4.
7. Lainez S, Tissot C, Cottier M, et al. EBUS-TBNA can distinguish sarcoid-like side effect of nivolumab treatment from tumor progression in non-small cell lung cancer. *Respiration*. 2017;94(6):518-21.

Este conteúdo é oferecido pela MSD como um serviço à comunidade médica. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. As informações relacionadas a produto(s) podem ser divergentes das existentes na bula. Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da bula completa emitida pelo fabricante.



©2021 Planmark Editora EIRELI. – Todos os direitos reservados. [www.grupoplanmark.com.br](http://www.grupoplanmark.com.br)  
O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora EIRELI. Todas as imagens e fotos apresentadas são do arquivo pessoal do(s) autor(es), e possuem permissão para publicação. OS 11417 - nov21

BR-LAM-00076 PRODUZIDO EM NOVEMBRO/2021 VÁLIDO POR 2 ANOS

**KEYTRUDA (pembrolizumabe).** **INDICAÇÕES:** como monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irresssecável; e para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos que tenham sido submetidos à resseção cirúrgica completa. É indicado também para o tratamento de pacientes com: câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não tratado anteriormente, cujos tumores expressam o PD-L1 com pontuação proporcional do tumor (PPT)  $\geq 1\%$ , que não possuam mutação sensibilizante do EGFR ou translocação do ALK, e estejam em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a resseção cirúrgica ou quimioterapia definitiva, ou metastático; CPCNP avançado, cujos tumores expressam o PD-L1, que tenham recebido quimioterapia à base de platina – os pacientes com alterações dos genes EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento dirigido a essas alterações; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não elegíveis à quimioterapia à base de cisplatina, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada (PPC)  $\geq 10$ , conforme determinado por exame validado, ou que tenham apresentado progressão da doença durante ou após a quimioterapia à base de platina, ou dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina; câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), de alto risco, não responsivo ao bacilo *Calmette-Guérin* (BCG), com carcinoma *in situ* (CIS) com ou sem tumores papilares, e que sejam ineligíveis ou tenham optado por não se submeter à cistectomia; adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica recidivado recorrente, localmente avançado ou metastático, que tenham expressão de PD-L1 (PPC  $\geq 1$ ), conforme determinado por exame validado, com progressão da doença durante ou após duas ou mais linhas de terapias, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimida e platina e, se apropriado, terapias-alvo HER2/neu. É indicado ainda para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivado, e de pacientes pediátricos, com idade  $\geq 3$  anos, com LHc refratário ou que recidivou após 2 ou mais linhas de terapia. Em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexede, como tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP não escamoso, metastático e que não possuam mutação sensibilizante do EGFR ou translocação do ALK, e em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP escamoso e metastático. Em combinação com axitinibe, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático. Em monoterapia, é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com RCC com riscos intermediário-alto ou alto de recorrência após nefrectomia, ou após nefrectomia e resseção de lesões metastáticas. Também em monoterapia, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irresssecável ou recorrente, que possuam expressão de PD-L1 (PPC  $\geq 1$ ). Em combinação com quimioterapia à base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), para o tratamento de primeira linha de pacientes com HNSCC metastático, irresssecável ou recorrente. Em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha de carcinoma esofágico ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo, irresssecável, localmente avançado ou metastático em adultos com tumores que possuem expressão de PD-L1 com PPC  $\geq 10$ . É indicado também para o tratamento de pacientes com câncer esofágico localmente avançado e recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC  $\geq 10$ , conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica. É indicado ainda para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático, com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. E, em combinação com lenvatinibe, para o tratamento de pacientes com câncer endometrial avançado que apresentaram progressão da doença após terapia sistêmica anterior e não são candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** reações adversas imunomediadas ocorreram em pacientes que receberam KEYTRUDA. Reações desse tipo, que afetam mais de um sistema corporal, podem ocorrer simultaneamente. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas. *Procedimentos para reações imunomediadas:* *pneumonite:* em caso de suspeita, avaliar com imagem radiográfica e excluir outras causas. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução), suspender KEYTRUDA em caso de pneumonite moderada (Grau 2) e descontinuar permanentemente em caso de pneumonite grave (Grau 3), com risco de morte (Grau 4) ou moderada recorrente (Grau 2). *Colite:* administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução), suspender KEYTRUDA em caso de colite moderada (Grau 2) ou grave (Grau 3), e descontinuar permanentemente em caso de colite com risco de morte (Grau 4) ou Grau 3 recorrente. *Hepatite:* monitorar os pacientes quanto a alterações na função hepática e sintomas de hepatite. Administrar corticosteroides (dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia [para Grau 2] e de 1 a 2 mg/kg/dia [para Grau 3 ou eventos maiores] de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução) e, com base na gravidade das elevações das enzimas hepáticas, suspender ou descontinuar KEYTRUDA. *Nefrite:* monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal. Administrar corticosteroides em caso de Grau 2 ou maior (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução), suspender KEYTRUDA em caso de nefrite moderada (Grau 2) e descontinuar KEYTRUDA permanentemente em caso de nefrite grave ou com risco de morte (Grau 4). *Endocrinopatias:* monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária), e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional, conforme indicado clinicamente; suspender KEYTRUDA em caso de insuficiência adrenal ou hipofisite sintomática Grau 2 até que o evento esteja controlado com reposição hormonal. KEYTRUDA deve ser suspenso ou descontinuado em caso de insuficiência adrenal ou hipofisite Grau 3 ou Grau 4. Relatou-se diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Deve-se monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas. Administrar insulina e suspender KEYTRUDA, em caso de diabetes tipo 1 associado com hiperglicemia Grau  $\geq 3$  ou cetoacidose, até atingir o controle metabólico. Transtornos tireoidianos foram relatados e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana e sinais e sintomas clínicos. O hipotireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar KEYTRUDA em caso de hipertireoidismo grave (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4). A continuação do uso de KEYTRUDA pode ser considerada para pacientes com endocrinopatia grave (Grau 3) ou com risco de morte (Grau 4) que melhoraram para Grau 2 ou inferior, e que estiver controlada com reposição hormonal. *Reações graves da pele:* monitorar os pacientes quanto a reações da pele e excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA, e administrar corticosteroides. Em caso de sinais ou sintomas de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET), suspender o tratamento com KEYTRUDA e encaminhar o paciente ao atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SSJ ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com KEYTRUDA. *Outras reações adversas imunomediadas:* têm sido relatadas em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização, incluindo casos de uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré, pancreatite e miocardite. KEYTRUDA deve ser permanentemente descontinuado em casos de miocardite, encefalite e Síndrome de Guillain-Barré Grau 3 e Grau 4. KEYTRUDA pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Casos de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e doença veno-oclusiva hepática (DVO) foram observados em pacientes com LHc que foram submetidos a TCTH após exposição prévia a KEYTRUDA. Em pacientes com uma história prévia de transplante alogênico, foram relatados casos de DECH aguda, inclusive casos fatais, após o tratamento com KEYTRUDA. Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações de Grau 3 ou Grau 4, parar a infusão e descontinuar KEYTRUDA permanentemente. Em caso de reação de Grau 1 ou Grau 2, a infusão pode continuar desde que sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínicos. Os médicos devem considerar o equilíbrio do risco/benefício das opções de tratamento disponíveis (KEYTRUDA em monoterapia ou KEYTRUDA em combinação com quimioterapia) antes de iniciar o tratamento de pacientes com CPCNP não tratados previamente cujos tumores expressem PD-L1. No KEYNOTE-042, observou-se um número maior de mortes dentro de 4 meses do início do tratamento, seguido por um benefício de sobrevida a longo prazo com pembrolizumabe em monoterapia comparado à quimioterapia. Quando KEYTRUDA foi administrado com axitinibe, foram reportadas frequências maiores do que as esperadas para elevações de ALT e AST de Graus 3 e 4 em pacientes com RCC avançado. Monitorar as enzimas hepáticas antes de iniciar e periodicamente ao longo do tratamento. Considerar o monitoramento mais frequente das enzimas hepáticas em comparação ao que é feito com os medicamentos usados em monoterapia. No caso de aumento nos níveis das enzimas hepáticas, interromper a administração de KEYTRUDA e axitinibe, e considerar a administração de corticosteroides, conforme necessário. Seguir as diretrizes de manejo clínico para ambos os medicamentos. *Gravidez:* categoria D. KEYTRUDA não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. *Lactação:* desconhece-se se KEYTRUDA é secretado no leite humano. Deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou KEYTRUDA, levando em conta o risco-benefício. *Uso pediátrico:* o perfil de segurança em pacientes pediátricos foi similar ao observado em adultos. As reações adversas mais comuns foram: piroxia, vômito, dor de cabeça, dor abdominal, anemia, tosse e constipação. A eficácia para pacientes pediátricos com LHc é extrapolada dos resultados na respectivas populações adultas. KEYTRUDA pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Em alguns pacientes, tontura e fadiga têm sido relatadas após a administração de pembrolizumabe. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não foram conduzidos estudos formais de interação farmacocinética de fármacos. Não se esperam interações, uma vez que KEYTRUDA é eliminado da circulação pelo catabolismo. O uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes de iniciar o tratamento com KEYTRUDA deve ser evitado pela potencial interferência na farmacodinâmica e na eficácia de KEYTRUDA, entretanto, pode ser feito após o início de KEYTRUDA para tratar reações adversas imunomediadas. Os corticosteroides também podem ser usados como pré-medicação, quando KEYTRUDA for usado em combinação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e/ou para aliviar reações adversas relacionadas à quimioterapia. Relatou-se aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo quando KEYTRUDA foi adicionado a um análogo de talidomida e à dexametasona. Em dois ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes com mieloma múltiplo, a adição de KEYTRUDA a um análogo de talidomida mais a dexametasona, uso para o qual nenhum anticorpo bloqueador de PD-1 ou PD-L1 é indicado, resultou em aumento da mortalidade. O tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com um anticorpo bloqueador de PD-1 ou PD-L1 combinado a um análogo de talidomida e à dexametasona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados. **REAÇÕES ADVERSAS:** a segurança de KEYTRUDA foi avaliada em estudos clínicos com 6.185 pacientes com melanoma avançado, melanoma em estágio III após resseção cirúrgica (terapia adjuvante), CPCNP, LHc, carcinoma urotelial, carcinoma de cabeça e pescoço, ou CCR, através de quatro doses (2 mg/kg a cada 3 semanas, 200 mg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas). Nessa população de pacientes, as reações adversas mais comuns (> 10%) a KEYTRUDA foram: fadiga (32%), náusea (21%) e diarreia (21%). A maioria das reações adversas reportadas teve Grau 1 ou 2 de gravidade. Os eventos adversos mais graves consistiram de reações adversas imunomediadas e reações graves relacionadas à infusão. A segurança de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia foi avaliada em 1.437 pacientes com CPCNP, HNSCC ou carcinoma esofágico que receberam 200 mg, 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumabe a cada 3 semanas em estudos clínicos. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram náusea (55%), anemia (51%), fadiga (39%), constipação (37%), diarreia (33%), neutropenia (29%), perda de apetite (34%) e vômitos (28%). A segurança de pembrolizumabe em combinação com axitinibe foi avaliada em um estudo clínico com 429 pacientes com RCC avançado que receberam 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 5 mg de axitinibe duas vezes ao dia. Nessa população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (54%), hipertensão (45%), fadiga (38%), hipotireoidismo (35%), redução do apetite (30%), síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (28%), náusea (28%), ALT aumentada (27%), AST aumentada (26%), disfonia (25%), tosse (21%) e constipação (21%). A segurança de pembrolizumabe em combinação com lenvatinibe foi avaliada em 530 pacientes com câncer endometrial avançado que recebiam 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas e 20 mg de lenvatinibe uma vez ao dia. Nesta população de pacientes, as reações adversas mais frequentes foram hipertensão (63%), diarreia (57%), hipotireoidismo (56%), náuseas (51%), diminuição do apetite (47%), vômitos (39%), fadiga (38%), diminuição de peso (35%), artralgia (33%), proteinúria (29%), constipação (27%), cefaleia (27%), infecção do trato urinário (27%), disfonia (25%), dor abdominal (23%), estomatite (23%), astenia (23%), síndrome da eritrodismestesia palmo-plantar (23%), anemia (22%), hipomagnesemia (20%). No estudo com pacientes pediátricos, 161 pacientes pediátricos com melanoma avançado, linfoma ou tumores sólidos PD-L1 positivos receberam KEYTRUDA 2 mg/kg a cada 3 semanas. As reações adversas que ocorreram em uma taxa  $\geq 10\%$  em pacientes pediátricos, comparados aos adultos, incluíram: piroxia (33%), vômitos (30%), infecção do trato respiratório superior (29%) e cefaleia (25%). As anormalidades laboratoriais que ocorreram em uma taxa  $\geq 10\%$  em pacientes pediátricos, comparados aos adultos, foram: leucopenia (30%), neutropenia (26%) e anemia de grau 3 (17%). As seguintes reações adversas imunomediadas mais frequentes foram relatadas em estudos clínicos e estão acompanhadas de sua frequência: hipotireoidismo, 11,3%; hipertireoidismo, 4,2%; pneumonite, 4,6%, 5,7% em pacientes com CPCNP, e 5,2% a 10,8% em pacientes com LHc; colite, 1,8%; hepatite, 0,9%; hipofisite, 0,6%; nefrite, 0,4%; e insuficiência adrenal, 0,8%. Reações adversas ocorridas em pacientes com câncer gástrico, câncer esofágico e CBNMI não responsivo ao BCG e de alto risco, e CCR foram geralmente similares às ocorridas em pacientes com melanoma ou CPCNP. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** a dose recomendada de KEYTRUDA é de 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada como infusão intravenosa por 30 minutos. No caso de tratamento de pacientes pediátricos com LHc, a dose recomendada de KEYTRUDA é de 2 mg/kg a cada 3 semanas (máxima de 200 mg), administrada como infusão intravenosa por 30 minutos. Para uso em combinação, veja também as bulas das terapias concomitantes. Quando administrado como parte de uma terapia combinada intravenosa com quimioterapia, KEYTRUDA deverá ser administrado primeiro. Os pacientes devem ser tratados até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses se não houver progressão da doença. Para o tratamento adjuvante de melanoma, KEYTRUDA deve ser administrado por até um ano ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença devem ser mantidos sob tratamento até a progressão da doença ser confirmada. Para pacientes com RCC tratados com KEYTRUDA em combinação com axitinibe, veja a bula em relação à dosagem de axitinibe. Quando axitinibe for utilizado em combinação com KEYTRUDA, o escalonamento da dose de axitinibe acima dos 5 mg iniciais pode ser considerado em intervalos de seis semanas ou mais. Para pacientes com câncer endometrial tratados com KEYTRUDA em combinação com lenvatinibe, deve-se administrar KEYTRUDA em combinação com lenvatinibe 20 mg por via oral, uma vez ao dia. Veja a bula em relação a alterações na dosagem de lenvatinibe. Consulte na bula do produto as diretrizes específicas de preparação e administração, e para suspensão ou descontinuação de KEYTRUDA – Tabela 25. Outros medicamentos não devem ser coadministrados através da mesma linha de infusão. **USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS:** 1.0171.0209. MB131221.

As informações requeridas pelo art. 27 da RDC 96/08 dispostas acima são as vigentes até a disponibilização deste material. Elas estão sujeitas a alterações posteriores, portanto, caso queira consultar a versão vigente após o recebimento do conteúdo, leia o QR Code.

Ressaltamos que KEYTRUDA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. O uso de corticosteroides em altas doses (prednisona > 10 mg/dia ou equivalente) ou de imunossupressores antes de iniciar o tratamento com KEYTRUDA deve ser evitado, pela potencial interferência na farmacodinâmica e na eficácia, entretanto, pode ser feito após o início de KEYTRUDA para tratar reações adversas imunomediadas. KEYTRUDA é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Antes de prescrever o produto, recomendamos a leitura da bula completa para informações detalhadas.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material exclusivo para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

