

# Terapia alvo, imunoterapia, terapia biológica

Francisco Hlder Cavalcante Flix e Juvenia Bezerra Fontenele

## Abstract

### 1 Interferon para craniofaringiomas

**Racional:** Um estudo retrospectivo da Societ Internationale d'Oncologie Pdiatrique (SIOP) e International Society for Pediatric Neurosurgery (ISPN) revisou 56 pacientes tratados em 21 centros em diversos pases, com leses csticas (39%) ou slido-csticas (61%). Em 77% dos pacientes, tratamento prvios j haviam sido realizados. O estudo mostrou que a administrao intracstica de interferon alfa atrasa significativamente a progresso. Um total de 42 pacientes (75%) progrediu, com uma mediana de 14 meses (0-8 anos) e uma mediana de 5,8 anos (1,8-9,7) entre a terapia com interferon e o tratamento definitivo[1]. Os eventos adversos foram mnimos. Tanto o interferon alfa 2a quanto o interferon alfa 2b so usados, com mesmo perfil teraputico e de segurana[2, 3].

**Elegvel:** pacientes pedtricos com craniofariogioma, histologicamente confirmado, cstico ou cstico-slido, com ou sem tratamento anterior. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

**Alternativa:** a resseco cirrgica o tratamento padro para pacientes com craniofaringioma.

Nome: \_\_\_\_\_

Francisco Hlder Cavalcante Flix  
Centro Peditrico do Cncer, Hospital Infantil Albert Sabin, R. Alberto Montezuma, 350, 60410-780, Fortaleza - CE e-mail: fhcflix@outlook.com

Juvenia Bezerra Fontenele  
Faculdade de Farmcia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Cear, R. Alexandre Barana, 949, 60430-160, Fortaleza - CE

Verso Junho/2019

Peso: \_\_\_\_\_

Estatura: \_\_\_\_\_

**1.1 Esquema: 4 semanas - repetir 2 a 6 vezes**

<b>S1</b>	Interferon alfa 2b Intracstico 3.000.000 UI	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> $1,5 \times 10^3$ ):	Plaq(> $10^5$ ):	

<b>S2</b>	Interferon alfa 2b Intracstico 3.000.000 UI	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> $1,5 \times 10^3$ ):	Plaq(> $10^5$ ):	

<b>S3</b>	Interferon alfa 2b Intracstico 3.000.000 UI	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> $1,5 \times 10^3$ ):	Plaq(> $10^5$ ):	

<b>S4</b>	Interferon alfa 2b Intracstico 3.000.000 UI	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> $1,5 \times 10^3$ ):	Plaq(> $10^5$ ):	

**Reavaliar e repetir se resposta objetiva**

<b>S5</b>	Interferon alfa 2b Intracstico 3.000.000 UI	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> $1,5 \times 10^3$ ):	Plaq(> $10^5$ ):	

<b>S6</b>	Interferon alfa 2b Intracstico 3.000.000 UI	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> $1,5 \times 10^3$ ):	Plaq(> $10^5$ ):	

<b>S7</b>	Interferon alfa 2b Intracstico 3.000.000 UI	Administrado: ( ) Sim ( ) No Dadas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut( $> 1,5 \times 10^3$ ):	Plaq( $> 10^5$ ):	
<b>S8</b>	Interferon alfa 2b Intracstico 3.000.000 UI	Administrado: ( ) Sim ( ) No Dadas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut( $> 1,5 \times 10^3$ ):	Plaq( $> 10^5$ ):	

## 2 Interferon alfa 2b para doenças neoplásicas

**Racional:** O interferon (IFN) é uma proteína natural modificadora da resposta imunobiológica, com efeito antiproliferativo e imunomodulador. O IFN tem efeito antagonista a todos os fatores de crescimento conhecidos, por seu efeito no citotóxico e sim citostático, portanto reversível. Como imunomodulador, ele estimula a atividade de células NK, LT citotóxicos e macrófagos contra células tumorais.

O IFN é indicado para tratar Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR), Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Sarcoma de Kaposi, Carcinoma Renal metastático, Tricoleucemia e Melanoma Maligno. Outras indicações, como as Histiocitoses, são "no padronizadas" (*off-label*).

Histiocitoses no Langerhans são neoplasias mieloides inflamatórias de caráter benigno que, em alguns casos, podem cursar com doença disseminada e com elevada morbimortalidade. O grupo inclui a doença de Rosai-Dorfman, o xantogranuloma juvenil (mais comuns em crianças, adolescentes e adultos jovens) e a Doença de Erdheim-Chester (mais comum na terceira idade). São doenças raras sem tratamento amplamente recomendado [4, 5].

**Eligível:** pacientes pediátricos com as doenças listadas na indicação ou histiocitose no Langerhans (doença de Rosai-Dorfman, xantogranuloma juvenil ou doença de Erdheim-Chester), histologicamente confirmado, com ou sem tratamento anterior. **NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.**

**Alternativa:** pacientes com carcinoma renal e melanoma podem ser tratados com inibidores de *checkpoint* (anti-PD1 e anti-PD-L1). Pacientes com LMC podem ser tratados com imatinibe. A maioria dos pacientes com Rosai-Dorfman e xantogranuloma juvenil têm doença autolimitada e a conduta expectante adequada. naqueles pacientes com doença disseminada, especialmente afetando o SNC, ou com complicações que ameacem a vida, o tratamento adequado. Interferon alfa considerado o tratamento padrão para histiocitose no Langerhans. Pacientes com xantogranuloma juvenil podem ser tratados com quimioterapia para LCH. Em pacientes portadores da mutação BRAF V600E, inibidores específicos de BRAF, como o vemurafenibe, podem ser usados.

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

### 2.1 Esquema geral: 4 semanas - continuar at progresso

A dose pode ser aumentada at 6 MUI/m<sup>2</sup>. Checar esquema de cada patologia.

<b>S1</b>	Interferon alfa 2b Subcutneo 3.000.000 UI/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaq(> 10 <sup>5</sup> ):	

<b>S2</b>	Interferon alfa 2b Subcutneo 3.000.000 UI/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaq(> 10 <sup>5</sup> ):	

<b>S3</b>	Interferon alfa 2b Subcutneo 3.000.000 UI/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaq(> 10 <sup>5</sup> ):	

<b>S4</b>	Interferon alfa 2b Subcutneo 3.000.000 UI/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaq(> 10 <sup>5</sup> ):	

***Reavaliar e repetir se resposta objetiva***

<b>S5</b>	Interferon alfa 2b Subcutneo 3.000.000 UI/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaq(> 10 <sup>5</sup> ):	

<b>S6</b>	Interferon alfa 2b Subcutneo 3.000.000 UI/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaq(> 10 <sup>5</sup> ):	

<b>S7</b>	Interferon alfa 2b Subcutneo 3.000.000 UI/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaq(> 10 <sup>5</sup> ):	

<b>S8</b>	Interferon alfa 2b Subcutneo 3.000.000 UI/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaq(> 10 <sup>5</sup> ):	

### 3 Everolimo para astrocitoma subependimrio de clulas gigantes

**Racional:** A esclerose tuberosa (ET) uma patologia gentica na qual ocorre a ativao constitutiva da via mTOR, com consequente facilitao do surgimento de neoplasias benignas em vrios rgos. O astrocitoma subependimrio de clulas gigantes (SEGA) um tumor benigno de crescimento lento mais frequente em pacientes com ET, tpico das imediaes do forame de Monro e que cresce nos ventrculos laterais, determinando hidrocefalia e outras complicaes. O ensaio clnico EXIST-1 mostrou remisso parcial (> 50%) em pelo menos 35% dos pacientes com SEGA tratados com everolimo (um inibidor mTORC1), com mnimos eventos adversos. [6].

**Elegvel:** pacientes pedtricos com ET e SEGA (diagnosticado por imagem ou histologicamente, de acordo com definies padronizadas[7]), com ou sem tratamento anterior. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

**Alternativa:** a recomendao teraputica padro resseco cirrgica completa, porm esta situao est evoluindo rapidamente. O ltimo consenso recomenda o julgamento caso-a-caso e admite a farmacoterapia como primeira escolha em leses pequenas.

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

#### 3.1 Esquema: contnuo at progresso

Everolimo	1,5 – 10 mg/m <sup>2</sup>	Manter concentrao srica entre 5 – 15 ng/ml
	Primeiro tratamento	Incio: ____/____/____ Trmino: ____/____/____
	Tratamento adicional	Incio: ____/____/____ Trmino: ____/____/____
	Tratamento adicional	Incio: ____/____/____ Trmino: ____/____/____
Apresentao		Comprimidos de 0,5 e 1 mg (Certican) Comprimidos de 2,5 e 5 mg (Afinitor)
Doses	_____ mg a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada ____ horas	Data: ____/____/____
Ingesto com alimentos ricos em gordura pode reduzir a concentrao mxima em cerca de 30-50%		

## 4 Sirolimo para anomalias vasculares

**Racional:** Anomalias vasculares são alterações morfofisiológicas de vasos sanguíneos que podem ter caráter proliferativo (neoplasias verdadeiras) ou morfofuncional (malformações), muito embora exista uma sobreposição entre estas categorias. Até a última década, não haviam praticamente tratamentos farmacológicos amplamente aceitos e validados para anomalias vasculares. A partir de 2008, drogas já utilizadas para outras indicações passaram a mostrar efeito em tipos específicos de anomalias vasculares. O caso dos beta-bloqueadores, validados para o tratamento de hemangiomas. Mais recentemente, o sirolimo, droga inibidora das vias moleculares mTORC1 e mTORC2, mostrou induzir a estabilização ou regresso de anomalias vasculares de diversas naturezas, principalmente com componentes linfáticos e venosos [8].

**Elegível:** pacientes pediátricos com anomalias vasculares (diagnosticado histologicamente), complicadas e inoperáveis. Isso inclui malformações vasculares acometendo o sistema nervoso central e impossíveis de serem ressecadas cirurgicamente. **NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.**

**Alternativa:** a recomendação terapêutica padrão ressecção cirúrgica completa, porém esta pode ser impossível ou muito perigosa.

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

### 4.1 Esquema: contínuo at progressivo

Sirolimo	A partir de 0,8 mg/m <sup>2</sup>	Manter concentração sérica entre 10 – 15 ng/ml
	Primeiro tratamento	Inicio: ____/____/____ Término: ____/____/____
	Tratamento adicional	Inicio: ____/____/____ Término: ____/____/____
	Tratamento adicional	Inicio: ____/____/____ Término: ____/____/____
Apresentação		Comprimidos de 1 e 2 mg (Rapamune)
Doses	_____ mg a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada ____ horas	Data: ____/____/____
Ingesto com alimentos ricos em gordura pode reduzir a concentração máxima em cerca de 30%		

## 5 Sirolimo para tumores cerebrais recorrentes

**Racional:** O prognstico de pacientes peditracos com tumores cerebrais malignos recorrentes sombrio. Invariavelmente, a mediana de sobrevida no passa de 3-4 meses. Crianas com gliomas de baixo grau com recorrncia aps mltiplos tratamentos com QT/RT tambm constituem um desafio teraputico. Recentemente, o sirolimo, droga inibidora das vias moleculares mTORC1 e mTORC2, tem sido testado em pacientes peditracos com tumores recorrentes, incluindo tumores malignos e gliomas de baixo grau multiplamente recorrentes [9].

**Elegvel:** pacientes peditracos com tumores cerebrais malignos recidivados ou gliomas de baixo grau recorrentes aps 2 ou mais tratamentos prvios (incluindo RT e/ou QT). NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

**Alternativa:** no existe recomendao teraputica padro para este perfil de paciente.

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

### 5.1 Esquema: contnuo at progresso

Sirolimo	A partir de 0,8 mg/m <sup>2</sup>		Manter concentrao srica entre 10 – 15 ng/ml	
	Primeiro tratamento		Incio: __/__/__	Trmino: __/__/__
	Tratamento adicional		Incio: __/__/__	Trmino: __/__/__
	Tratamento adicional		Incio: __/__/__	Trmino: __/__/__
Apresentao		Comprimidos de 1 e 2 mg (Rapamune)		
Doses	_____ mg a cada ____ horas		Data: __/__/__	
	_____ mg a cada ____ horas		Data: __/__/__	
	_____ mg a cada ____ horas		Data: __/__/__	
	_____ mg a cada ____ horas		Data: __/__/__	
Ingesto com alimentos ricos em gordura pode reduzir a concentrao mxima em cerca de 30%				

## References

1. John-Paul Kilday, Massimo Caldarelli, Luca Massimi, Robert Hsin-Hung Chen, Yi Yen Lee, Muh-Lii Liang, Jeanette Parkes, Thuran Naiker, Marie-Lise van Veelen, Erna Michiels, Conor Mallucci, Benedetta Pettorini, Lisethe Meijer, Christian Dorfer, Thomas Czech, Manuel Diezi,



- Antoinette YN Schouten-van Meeteren, Stefan Holm, Bengt Gustavsson, Martin Benesch, Hermann L Müller, Anika Hoffmann, Stefan Rutkowski, Joerg Flitsch, Gabriele Escherich, Michael Grotzer, Helen A Spoudeas, Kristian Azquikina, Michael Capra, Rolando Jimnez-Guerra, Patrick MacDonald, Donna L Johnston, Rina Dvir, Shlomi Constantini, Meng-Fai Kuo, Shih-Hung Yang, and Ute Bartels. Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. *Neuro-Oncology*, 19(10):1398–1407, 05 2017.
2. Sergio Cavalheiro, Concezio Di Rocco, Sergio Valenzuela, Patricia A. Dastoli, Gianpiero Tamburrini, Lucca Massimi, Jardel M. Nicacio, Igor V. Faquini, Daniela F. Ierardi, Nasjla S. Silva, Benedetta Ludovica Pettorini, and Silvia R. C. Toledo. Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon-alpha: a multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurgical Focus FOC*, 28(4):E12, 2010.
  3. Ute Bartels. Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood. *Frontiers in Endocrinology*, 3:39, 2012.
  4. Eli L. Diamond, Lorenzo Dagna, David M. Hyman, Giulio Cavalli, Filip Janku, Juvianne Estrada-Veras, Marina Ferrarini, Omar Abdel-Wahab, Mark L. Heaney, Paul J. Scheel, Nancy K. Feeley, Elisabetta Ferrero, Kenneth L. McClain, Augusto Vaglio, Thomas Colby, Laurent Arnaud, and Julien Haroche. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of erdheim-chester disease. *Blood*, 124(4):483–492, 2014.
  5. Julien Haroche and Oussama Abla. Uncommon histiocytic disorders: Rosai-Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and erdheimcheester disease. *ASH Education Program Book*, 2015(1):571–578, 2015.
  6. David Neal Franz, Elena Belousova, Steven Sparagana, E Martina Bebin, Michael Frost, Rachel Kuperman, Olaf Witt, Michael H Kohrman, J Robert Flamini, Joyce Y Wu, and et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 381(9861):125132, 2013.
  7. Jonathan Roth, E. Steve Roach, Ute Bartels, Sergiusz Jwiak, Mary Kay Koenig, Howard L. Weiner, David N. Franz, and Henry Z. Wang. Subependymal giant cell astrocytoma: Diagnosis, screening, and treatment. recommendations from the international tuberous sclerosis complex consensus conference 2012. *Pediatric Neurology*, 49(6):439 – 444, 2013.
  8. Denise M. Adams, Cameron C. Trenor, Adrienne M. Hammill, Alexander A. Vinks, Manish N. Patel, Gulraiz Chaudry, Mary Sue Wentzel, Paula S. Mobberley-Schuman, Lisa M. Campbell, Christine Brookbank, Anita Gupta, Carol Chute, Jennifer Eile, Jesse McKenna, Arnold C. Mellow, Lin Fei, Lindsey Hormung, Michael Seid, A. Roshni Dasgupta, Belinda H. Dickie, Ravindhra G. Elluru, Anne W. Lucky, Brian Weiss, and Richard G. Azizkhan. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*, 137(2), 2016.
  9. Daniel A. Morgenstern, Monia Marzouki, Ute Bartels, Meredith S. Irwin, Giselle L.S. Sholler, Janet Gammon, Rosanna Yankanah, Bing Wu, Yvan Samson, and Sylvain Baruchel. Phase I study of vinblastine and sirolimus in pediatric patients with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(1):128–133, 2014.