

UTILIZAÇÃO E GESTÃO DO TRASTUZUMAB DERUXTECANO NA PESSOA COM CANCRO DE MAMA: RECOMENDAÇÕES

Use and management of Trastuzumab Deruxtecan in people with breast cancer: recommendations

AUTORES:

- Ana Paula Amorim^{1,2}
<https://orcid.org/0000-0003-0961-4095>
- Ana Raquel Chemela³
<https://orcid.org/0009-0003-8803-7165>
- Rita Cordeiro⁴
<https://orcid.org/0009-0003-0597-0401>
- Jorge Freitas^{1,5}
<https://orcid.org/0000-0001-7702-237X>
- Carlos Góis⁶
<https://orcid.org/0009-0001-7229-6221>
- Bárbara Lamas⁷
<https://orcid.org/0009-0009-9040-6568>
- Vanesa Núñez⁸
<https://orcid.org/0009-0007-7780-521X>
- Susana Pedro⁹
<https://orcid.org/0009-0005-9413-4193>
- Sandra Ponte¹⁰
<https://orcid.org/0000-0002-8978-9372>

Todos os autores ficaram responsáveis pela Concetualização e Redação – revisão e edição.

¹ Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

² Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

³ Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

⁴ AstraZeneca, Barcarena, Portugal

⁵ Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal

⁶ Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

⁷ Oncology Nursing Research Unit IPO Research Center (CI-IPOP), Portuguese Oncology Institute of Porto (IPO Porto)/Porto Comprehensive Cancer Centre (Porto.CCC) & RISE@CI-IPOP (Health Research Network), Porto, Portugal

⁸ Unidade Local de Saúde Santa Maria, Lisboa, Portugal

⁹ Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal

¹⁰ Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Autor/a de correspondência:

Rita Cordeiro
cordeiro.rita@astrazeneca.com



RESUMO

O trastuzumab deruxtecano é indicado no tratamento da pessoa com cancro da mama, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 positivo ou de baixa-expressão, apresentando dados de eficácia e segurança favoráveis. Contudo, está associado a alguns eventos adversos graves, tal como a doença pulmonar intersticial.

Foram realizadas três sessões regionais de partilha de experiências e uma sessão final nacional de discussão, com a participação de vários enfermeiros de diferentes hospitais portugueses e dois representantes da Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa. O objetivo deste documento é apresentar recomendações abrangentes de âmbito nacional para profissionais de enfermagem, de modo a uniformizar e protocolar a administração e a gestão dos eventos adversos associados ao tratamento com trastuzumab deruxtecano.

É essencial sensibilizar os doentes para que reportem quaisquer sinais e sintomas durante o tratamento com trastuzumab deruxtecano. A atuação imediata com as recomendações aqui presentes pretende evitar complicações que levem à descontinuação do fármaco e/ou desfechos graves.

PALAVRAS-CHAVE: Trastuzumab deruxtecano; Cancro; Mama; Recomendação; Enfermagem

ABSTRACT

Trastuzumab Deruxtecan is indicated for the treatment of Human Epidermal growth factor Receptor-type 2 HER2-positive or HER2-low breast cancer, showing favorable efficacy and safety profiles. However, it can lead to some severe adverse events, such as interstitial lung disease.

We performed four regional experience sharing sessions and one final national discussion session, with the participation of several nurses from different Portuguese hospitals and two “Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa” representatives. The purpose of this document is to develop broad national recommendations for nurse practice, to standardize the administration and management of adverse events related to Trastuzumab Deruxtecan.

Introdução: Cancro de mama e expressão HER2

O cancro da mama é o diagnóstico oncológico com maior incidência em todo o mundo, sendo uma das principais causas de morte relacionadas com o cancro. Em 2020, mais de 2,2 milhões de pessoas foram diagnosticadas com cancro da mama, tendo sido reportadas cerca de 685.000 mortes no mundo¹. Na Europa, cerca de 531.000 pessoas foram diagnosticadas com cancro da mama, registando-se 141.000 mortes².

O recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*) é um recetor de tirosina cinase que regula o crescimento, a proliferação e a sobrevivência celulares. É expresso na superfície de muitos tipos de células tumorais, incluindo as do cancro da mama, gástrico, do pulmão e colorretal. É um reconhecido biomarcador no cancro da mama, sendo que a sua sobre-expressão ou amplificação ocorre em cerca de 15-20% dos casos de cancro da mama invasivos, estando associada a um prognóstico negativo³⁻⁷. Deste modo, constitui um alvo terapêutico para o qual se têm desenvolvido vários fármacos dirigidos nas últimas décadas^{6,8}.

A expressão HER2 é determinada por um teste de imunohistoquímica (IHC, do inglês *immunohistochemistry*) que estima a quantidade/expressão de proteína HER2 presente na membrana celular das células cancerígenas e/ou através de um teste de hibridização *in situ* (ISH, do inglês *in situ hybridization*) que permite determinar o número de cópias/amplificação do gene HER2. Na prática clínica, um score 3+ por IHC é considerado positivo, permitindo a classificação do cancro da mama como HER2 positivo e o respetivo acesso a tratamentos com fármacos dirigidos ao HER2. Quando o resultado é ambíguo (score 2+), é recomendado avaliar a amplificação do gene HER2 através de ISH de modo a clarificar a classificação HER2^{9,10}.

Atualmente, sabe-se que aproximadamente 50% de todos os cancros da mama previamente classificados como HER2-negativos são HER2-low (definidos por um score

It is essential to raise awareness among patients to report any signs and symptoms during treatment with Trastuzumab Deruxtecan. Immediate action with the recommendations herein may avoid complications that lead to drug discontinuation and/or serious outcomes.

PALABRAS CLAVE: Trastuzumab deruxtecan; Breast; Cancer; Recommendation; Nurses.

HER2 de IHC 1+ ou IHC 2+/ISH negativo), ocorrendo tanto nos cancros da mama recetores hormonais positivos (HR+) como nos HR negativos (HR-)¹¹ (Figura 1).

Historicamente, os doentes com cancro da mama metastático HR+ e HER2-low que progridem após terapêutica endócrina e inibidores das cinases dependentes de ciclinas 4/6 (iCDK4/6), apresentam opções de tratamento limitadas com impacto na sobrevivência global¹². Por outro lado, as opções de tratamento são ainda mais limitadas nos doentes com cancro da mama triplo-negativo (negativo para recetores de estrogénio, progesterona e HER2)^{13,14}.

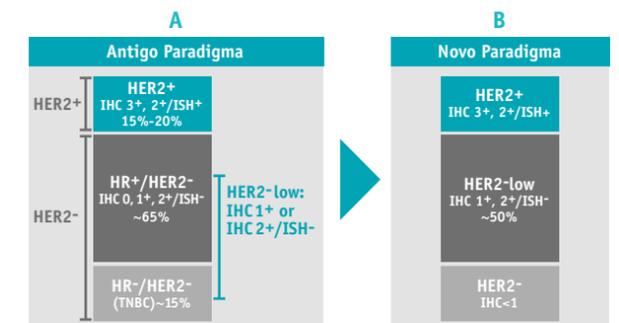


Figura 1. Mudança de paradigma na classificação do cancro da mama metastático (adaptado de ^{15,16}). A - A classificação do cancro da mama metastático era feita entre HER2 positivo (20%) e HER2 negativo (80%)^{15,16}. B - De acordo com os métodos de classificação atuais, cerca de 50% dos cancros de mama são HER2-low^{15,17}. HER2 – receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês *human epidermal growth factor receptor-type 2*); IHC – imunohistoquímica (do inglês *immunohistochemistry*); ISH – hibridização *in situ* (do inglês *in situ hybridization*); HR – recetores hormonais (do inglês *hormone receptors*); TNBC – cancro da mama triplo-negativo (do inglês *triple-negative breast cancer*).

Este documento é o resultado da discussão e validação de um grupo de peritos na área do cancro da mama e tem como finalidade recomendar procedimentos e boas práticas para a gestão dos eventos adversos associados ao tratamento com trastuzumab deruxtecano na pessoa com cancro da mama.

Molécula: Farmacologia e mecanismo de ação

O trastuzumab deruxtecano (T-DXd) é um conjugado anticorpo-fármaco (ADC, do inglês *antibody-drug conjugate*) direcionado ao HER2. É constituído por um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER2, do tipo IgG1, com a mesma sequência de aminoácidos que o trastuzumab, ligado covalentemente ao deruxtecano, um derivado do exatecano com ação inibitória da topoisomerase I. Cada anticorpo está conjugado através de uma ponte peptídica, com aproximadamente oito moléculas de deruxtecano¹⁸⁻²⁰

O T-DXd atua ligando-se aos recetores HER2 presentes na superfície membranar das células tumorais, sendo internalizado. Após a internalização, as enzimas lisossomais presentes nas células tumorais clivam a ponte peptídica, libertando as moléculas de deruxtecano. Essas moléculas inibem a topoisomerase I, interferindo com a replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN), com consequente apoptose celular¹⁸⁻²¹. O deruxtecano libertado pode ainda atravessar a membrana celular, exercendo atividade nas células tumorais adjacentes (*bystander effect*) (Figura 2)^{20,22}. Após a sua clivagem, há uma metabolização dos componentes individuais: o trastuzumab é catabolizado à semelhança de anticorpos endógenos²³ e o deruxtecano é oxidado pela enzima CYP3A4 e eliminado sobretudo por via fecal²⁴. O tempo médio de semivida do T-DXd é de 5,8 dias^{25,26}, não estando descritas interações medicamentosas clinicamente significativas^{18,27}.

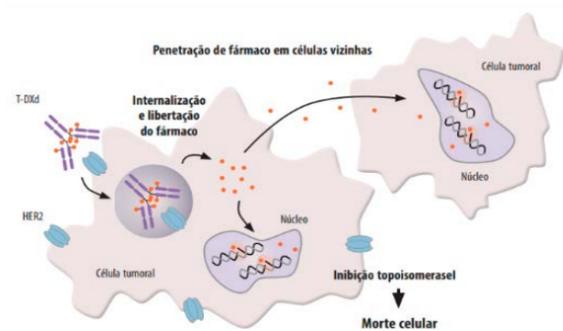


Figura 2. Mecanismo de ação do trastuzumab deruxtecano. HER2 – Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês *human epidermal growth factor receptor-type 2*; T-DXd – trastuzumab deruxtecano. Adaptado de²⁸.

Indicações do trastuzumab deruxtecano

A Tabela 1 resume as indicações terapêuticas aprovadas para o T-DXd, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento Enhertu^{®18}.

Tabela 1. Resumo das indicações terapêuticas do trastuzumab deruxtecano¹⁸.

Cancro da mama HER2 positivo	Adultos com cancro da mama HER2 positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um ou mais regimes anteriores anti-HER2.
Cancro da mama HER2-low	Adultos com cancro da mama HER2-low, irressecável ou metastizado, que receberam quimioterapia anterior no enquadramento metastático ou que desenvolveram recorrência da doença durante a quimioterapia adjuvante ou no período de 6 meses após a conclusão da mesma.
Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC)	Adultos com CPNPC avançado cujos tumores apresentam uma mutação ativante do HER2 (ERBB2) e que requerem terapêutica sistémica após quimioterapia à base de platina, com ou sem imunoterapia.
Cancro gástrico	Adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) HER2 positivo avançado, que receberam um regime anterior à base de trastuzumab.

Revisão dos dados de eficácia

Os principais dados de eficácia do T-DXd no tratamento da pessoa com cancro da mama encontram-se descritos na Tabela 2. O ensaio clínico DESTINY-Breast01 foi fundamental para a aprovação inicial do medicamento, estabelecendo-o como a opção preferencial, quando disponível, em terceira linha terapêutica e subsequentes no cancro da mama HER2 positivo irressecável ou metastático. A validação da utilização de T-DXd em segunda linha provém dos resultados do ensaio DESTINY-Breast03. Por outro lado, os benefícios clínicos da utilização de T-DXd no cancro da mama HER2-low foram demonstrados no ensaio DESTINY-Breast04.

Tabela 2. Principais dados de eficácia clínica do trastuzumab deruxtecano.

ESTUDO [CLINICALTRIALSGOV ID]	FASE	POPULAÇÃO	TRATAMENTO	OBJETIVO(S) PRIMÁRIO(S)	OBJETIVO(S) SECUNDÁRIO(S)
DS8201-A-J101 [NCT02564900] ²⁹	I	115 doentes com cancro de mama HER2 positivo, previamente tratados (mediana de sete linhas)	T-DXd 5,4 mg/kg (n=49) ou T-DXd 6,4 mg/kg (n=66)	Taxa de resposta objetiva: 59,5% (IC 95%: 49,7 – 68,7)	Taxa de controlo de doença: 93,7% (IC 95%: 87,4 – 97,4)
DESTINY-Breast01 [NCT03248492] ³⁰	II	184 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável e/ou metastizado, que tinham recebido dois ou mais regimes anteriores anti-HER2, incluindo trastuzumab emtansina (100%), trastuzumab (100%) e pertuzumab (65,8%)	T-DXd 5,4 mg/kg (n=184)	Taxa de resposta objetiva: 60,9% (IC 95%: 53,4 – 68,0)	Duração de resposta: 14,8 meses (IC 95%: 13,8 – 16,9) Sobrevivência livre de progressão: 16,4 meses (IC 95%: 12,7 – NA)
DESTINY-Breast02 [NCT03523585] ³¹	III	608 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável ou metastizado, resistentes ou refratários à terapêutica anterior com T-DM1	T-DXd 5,4 mg/kg (n=406) vs. Tratamento à escolha do investigador ¹ (n=202)	Sobrevivência livre de progressão: 17,8 meses (IC 95%: 14,3 – 20,8) vs. 6,9 meses (IC 95%: 5,5 – 8,4)	Sobrevivência global: 39,2 meses (IC 95%: 32,7 – NA) vs. 26,5 meses (IC 95%: 21,0 – NA) Taxa de resposta objetiva: 70% (IC 95%: 65,0 – 74,1) vs. 29% (IC 95%: 23,0 – 36,0)
DESTINY-Breast03 [NCT03529110] ³²	III	524 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável ou metastizado, que receberam terapêutica anterior com trastuzumab e um taxano para a doença metastática, ou que desenvolveram recorrência da doença durante ou no período de 6 meses após terem concluído a terapêutica adjuvante	T-DXd 5,4 mg/kg (n=261) vs. T-DM1 3,6 mg/kg (n=263)	Doentes vivos sem progressão de doença aos 12 meses: 75,8% (IC 95%: 69,8 – 80,7) vs. 34,1% (IC 95%: 27,7 – 40,5)	Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador: 25,1 meses vs. 7,2 meses (HR: 0,26; IC 95%: 0,20 – 0,35; P<0,001) Taxa de resposta objetiva: 79,7% (IC 95%: 74,3 – 84,4) vs. 34,2% (IC 95%: 28,5 – 40,3)
DESTINY-Breast04 [NCT03734029] ¹⁷	III	557 doentes adultos com cancro da mama com baixa expressão de HER2, irressecável ou metastizado, previamente tratados (mediana de 3 linhas) divididos em 2 coortes: - 494 doentes HR+ - 63 doentes HR-	T-DXd 5,4 mg/kg (n=331 HR+; n=40 HR-) vs. Tratamento à escolha do investigador ² (n=163 HR+; n=18 HR-)	Sobrevivência livre de progressão no subgrupo HR+: 10,1 meses (IC 95%: 9,5 – 11,5) vs. 5,4 meses (IC 95%: 4,4 – 7,1)	Sobrevivência livre de progressão na população global: 9,9 meses (IC 95%: 9,0 – 11,3) vs. 5,1 meses (IC 95%: 4,2 – 6,8) Sobrevivência global na população global: 23,4 meses (IC 95%: 20,0 – 24,8) vs. 16,8 meses (IC 95%: 14,5 – 20,0) Sobrevivência global no subgrupo HR+: 23,9 meses (IC 95%: 20,8 – 24,8) vs. 17,5 meses (IC 95%: 15,2 – 22,4)

A sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão, assim como a duração de resposta são apresentados sob a forma de mediana.

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; HR, taxa de risco (do inglês *hazard ratio*); HER2, receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês *human epidermal growth factor Receptor-type 2*); T-DXd, trastuzumab deruxtecano; HR+, recetores hormonais positivos; HR-, recetores hormonais negativos; T-DM1, trastuzumab emtansina; NA, não atingida.

¹ Capecitabina + trastuzumab, capecitabina + lapatinib

² Capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel, ou nab-paclitaxel

Perfil de segurança

Durante todo o programa clínico DESTINY, o T-DXd demonstrou um perfil de segurança, no geral, manuseável e bem tolerável, com eventos adversos mais comuns de baixo grau (Tabela 3).

Tabela 3. Resumo dos principais eventos adversos do trastuzumab deruxtecano.

ESTUDO (CLINICALTRIALS.GOV ID)	FASE	POPULAÇÃO	EVENTOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES N (%)	EVENTOS ADVERSOS GRAU ≥ 3 MAIS FREQUENTES N (%)	EVENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERESSE N (%)
DS8201-A-J101 (NCT02564900) ²⁹	I	N=115 HER2 positivo	Náuseas 91 (79%) Redução de apetite 64 (56%) Vômitos 60 (52%) Alopecia 54 (47%) Fadiga 51 (44%) Anemia 45 (40%)	Anemia 19 (17%) Neutropenia 16 (14%) Leucopenia 10 (9%) Trombocitopenia 9 (8%)	Aumento da AST 28 (24%) Aumento da ALT 23 (20%) Aumento da bilirrubina 4 (3%) Prolongamento do intervalo QT 10 (9%) Doença pulmonar intersticial (DPI) 6 (5%) Pneumonia organizativa 6 (5%) Pneumonite 8 (7%) Reações relacionadas com a perfusão 2 (2%)
DESTINY-Breast01 (NCT03248492) ³⁰	II	N= 184 HER2 positivo	Náuseas 196 (77,5%) Fadiga 126 (49,8%) Alopecia 126 (49,8%) Vômitos 112 (44,3%) Neutropenia 102 (40,3%)	Neutropenia 60 (23,8%) Anemia 28 (11,1%) Fadiga 25 (9,9%) Leucopenia 22 (8,7%) Náuseas 20 (7,9%) Trombocitopenia 16 (6,3%) Linfopenia 16 (6,3%)	DPI 26 (14,1%) Prolongamento do intervalo QT 11 (6%) Reações relacionadas com a perfusão 4 (2,2%) Diminuição da fração de ejeção 4 (3,1%)
DESTINY-Breast02 (NCT03523585) ³¹	III	N= 608 HER2 positivo	Náuseas 293 (73%) Vômitos 152 (38%) Alopecia 150 (37%) Fadiga 147 (36%) Diarreia 109 (27%)	Redução da contagem de neutrófilos 43 (11%) Anemia 32 (8%) Neutropenia 31 (8%) Náuseas 27 (7%)	DPI 42 (10%) Insuficiência ventricular esquerda 18 (4%)
DESTINY-Breast03 (NCT03529110) ³²	III	N= 524 HER2 positivo	Náuseas 170 (66,2%) Fadiga 102 (39,6%) Vômitos 109 (42,4%) Neutropenia 61 (23,7%)	Neutropenia 49 (19,1%) Trombocitopenia 18 (7,0%) Leucopenia 17 (6,6%) Náuseas 17 (6,6%) Anemia 15 (5,8%)	Aumento da AST 60 (23,3%) Aumento da ALT 50 (19,5%) DPI / pneumonite 27 (10,5%)
DESTINY-Breast04 (NCT03734029) ¹⁷	III	N= 371 HER2-low (safety analysis dataset)	Náuseas 271 (73,0%) Fadiga 177 (47,7%) Alopecia 140 (37,7%) Vômitos 126 (34,0%) Neutropenia 123 (33,2%) Anemia 123 (33,2%)	Neutropenia 51 (13,7%) Anemia 30 (8,1%) Fadiga 28 (7,5%) Leucopenia 24 (6,5%) Trombocitopenia 19 (5,1%)	DPI / pneumonite 45 (12,1%) Diminuição da fração de ejeção 17 (4,6%)

Abreviaturas: DPI – doença pulmonar intersticial; HER2 – receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*); AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase

Relativamente a eventos adversos de especial interesse, o mais preocupante é a doença pulmonar intersticial (DPI). Numa meta-análise de nove ensaios clínicos de fase I/II com T-DXd, com uma avaliação retrospectiva da ocorrência de DPI/pneumonite em 1150 doentes, a incidência reportada foi de 15,4%, com uma duração mediana de 5,4 meses. A DPI/pneumonite foi classificada como grau 1 ou grau 2 em 77,4% dos casos, grau 3 ou grau 4 em 1,3% e grau 5 em 2,2%³³.

Numa outra meta-análise incluindo um total 1970 doentes de 15 ensaios clínicos em cancro da mama, a DPI foi observada em 11,7% dos doentes (222; IC 95%: 9,1% - 15,0%). A maioria dos casos de DPI foram de grau 1 ou 2 (80,2%; 174/217 doentes). Observou-se DPI de grau 3 ou 4 em 29 doentes (13,4%) e de grau 5 em 14 doentes (6,4%)³⁴.

Dada a gravidade deste evento adverso, têm sido publicadas recomendações sobre a monitorização, o diagnóstico e a abordagem da DPI/pneumonite nos doentes sob T-DXd, que incluem a deteção precoce de sinais e sintomas (ex.: tosse, dispneia, agravamento de sintomas respiratórios), vigilância clínica e imagiológica e abordagem multidisciplinar³⁵.

Gestão dos procedimentos na utilização do trastuzumab deruxtecano

Posologia e modo de administração

A dose recomendada de T-DXd no tratamento da pessoa com cancro da mama é de 5,4 mg/kg administrada por perfusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias) (Figura 3), até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável¹⁸.

O T-DXd deve ser reconstituído imediatamente antes da administração, diluído em solução de glucose a 5% e administrado usando um sistema opaco para proteção da luz e um filtro de polietersulfona (PES) ou de polissulfona (PS) em linha, de 0,20 ou 0,22 micrones¹⁸.

Se não for imediatamente utilizado, deve ser conservado à temperatura ambiente até 4 horas, incluindo preparação e perfusão, ou no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até 24 horas, protegido da luz. Não deve ser congelado¹⁸.

A dose inicial deve ser administrada na forma de uma perfusão intravenosa de 90 minutos. Se a perfusão anterior foi bem tolerada, as doses subsequentes de T-DXd podem ser administradas na forma de perfusões de 30 minutos (Figura 4)¹⁸. Não existe tempo de vigilância recomendado, em qualquer administração¹⁸.

A velocidade da perfusão de T-DXd deve ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver sintomas relacionados com a perfusão. Recomenda-se a descontinuação permanente do T-DXd no caso de reações graves à perfusão¹⁸.

Atraso ou omissão de uma dose

No caso de atraso ou omissão de uma dose planeada, o T-DXd deve ser administrado logo que possível, sem aguardar até ao ciclo planeado seguinte. O esquema de administração deve ser ajustado de forma a manter um intervalo de 3 semanas entre as doses. A perfusão deverá ser administrada na dose e velocidade que o doente tolerou na perfusão mais recente¹⁸.

Pré-medicação

O T-DXd apresenta potencial emetogénico, incluindo a possibilidade de provocar náuseas e/ou vômitos tardios. Antes de cada dose de T-DXd, os doentes devem ser pré-medicados com um esquema de associação de dois ou três medicamentos [p. ex., dexametasona e um antagonista do recetor da serotonina (5-HT3) e/ou um antagonista do recetor da neurocinina-1 (NK1), conforme indicado] para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia¹⁸.

Modificações da dose

O tratamento das reações adversas pode exigir a interrupção temporária, redução da dose ou descontinuação do



Figura 3. Posologia e modo de administração do trastuzumab deruxtecano¹⁸.

tratamento com T-DXd de acordo com as normas de orientação apresentadas na Tabela 4. A dose de T-DXd não deve ser novamente aumentada após ter sido efetuada uma redução da dose¹⁸.

Tabela 4. Esquema para redução da dose de trastuzumab deruxtecano no tratamento do cancro da mama¹⁸.

Dose inicial recomendada	5,4 mg/kg
Primeira redução da dose	4,4 mg/kg
Segunda redução da dose	3,2 mg/kg
Necessidade de redução adicional da dose	Descontinuar o tratamento

Recomendações para a gestão eficaz de eventos adversos

Avaliação e monitorização do doente

É importante esclarecer os doentes que identificar e comunicar imediatamente qualquer sintoma (incluindo aqueles não mencionados abaixo) pode ajudar a prevenir o agravamento de alguns eventos adversos e reduzir a necessidade de modificações de dose, possibilitando assim a continuidade do tratamento.

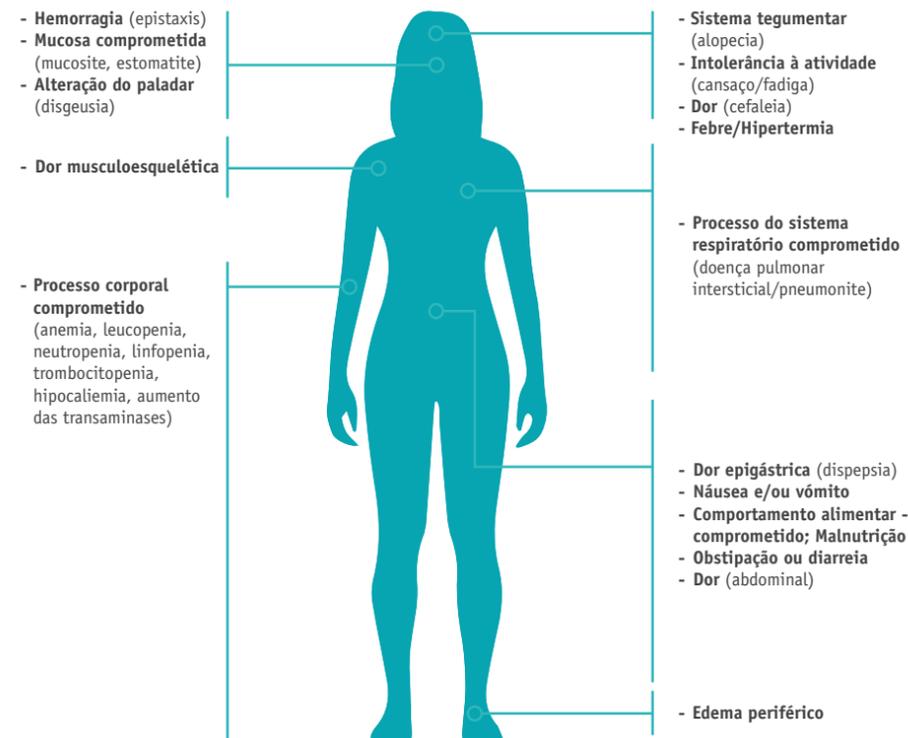


Figura 4. Sinais e sintomas de potenciais reações adversas muito frequentes com trastuzumab deruxtecano (podem afetar mais de 1 em 10 doentes)¹⁸.

Outras reações adversas comuns¹⁸:

- Alterações na pele (por exemplo: prurido, hiperpigmentação);
- Neutropenia febril (febre, juntamente com uma diminuição no número de neutrófilos);
- Alterações da visão (por exemplo: visão turva);
- Distensão abdominal;
- Xerostomia;
- Gastrite;
- Alterações analíticas no sangue (por exemplo: aumento da fosfatase alcalina, bilirrubinemia ou creatinemia);
- Reações infusionais relacionadas com a perfusão do medicamento.

Para além de fazer um levantamento dos sinais e sintomas reportados pelos doentes, é importante perceber se:

- Os sinais e sintomas já se encontravam presentes antes do tratamento;
- Os sinais e sintomas já se encontravam presentes antes do tratamento, mas agravaram-se após início do tratamento com T-DXd;
- Os sinais e sintomas surgiram após início do tratamento com T-DXd.

Tabela 5. Resumo da gestão dos eventos adversos relacionados ao trastuzumab deruxtecano¹⁸.

	PRÉ-ADMINISTRAÇÃO DO T-DXd	INFUSÃO	DIAS 2 A 4	DIAS 5 A 21
Náusea e Vômito	<ul style="list-style-type: none"> • 1º ciclo (e ciclos subsequentes, se adequado): AR 5-HT3 + DEX • Se inadequado: AR NK1 + AR 5-HT3 + DEX ± olanzapina 		<ul style="list-style-type: none"> • 1º ciclo: DEX ± metoclopramida ou AR 5-HT3 • Se inadequado: AR NK1 + AR 5-HT3 ± DEX ou DEX ± metoclopramida ± olanzapina 	Início tardio: olanzapina ou metoclopramida ± DEX
Neutropenia	Profilaxia com G-CSF para doentes com complicações neutropénicas prévias, mas não administrada rotineiramente a doentes com neutropenia afebril		<ul style="list-style-type: none"> • Grau 3: Interromper T-DXd até resolução para grau ≤2 e depois manter a dose • Grau 4: Interromper T-DXd até resolução para grau ≤2 e depois reduzir a dose em 1 nível de dose (Ver tabela 8) 	
Reações relacionadas com a infusão	<ul style="list-style-type: none"> • Colheita da história clínica (ou seja, história de alergias, atopia e tratamentos concomitantes) • Profilaxia de acordo com o protocolo local em vigor 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeira infusão, 90 minutos; se tolerado, as infusões subsequentes podem durar 30 minutos • Para grau 1 ou 2, reduzir a velocidade de perfusão em 50% ou parar • Se houver suspeita de anafilaxia, siga as orientações locais [ativação de equipa de emergência, avaliação da via aérea, respiração, circulação, estado de consciência, administração de adrenalina 1:1000 (1 mg/ml) 0,5mL i.m., repetida a cada 5 min se hipotensão grave), acesso venoso e iniciar fluidoterapia (NaCl 0,9%, 1-2 L i.v. ao ritmo de 5-10 mL/kg durante os primeiros 5 minutos), antagonistas H1 / H2 se manifestações cutâneas (clemastina 2 a 5 mg i.v. ou i.m.) 		
Alopecia	Sugerir iniciar o <i>scalp cooling</i> 20-45 minutos antes da infusão	Continuar o <i>scalp cooling</i> 20-150 minutos depois da infusão		
Fadiga	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar avaliação completa (histórico clínico, sintomas, etc.) • Informar os doentes sobre as expectativas em relação à fadiga associadas aos tratamentos oncológicos 			<ul style="list-style-type: none"> • Seguir as orientações de tratamento se for encontrado fator potencialmente tratável • Prestar especial atenção a alterações do grau da fadiga • Educar o doente e o cuidador sobre formas de gerir a fadiga • Incentivar a atividade física e intervenções psicossociais • Considerar intervenções farmacológicas de curto prazo em doentes com cancro metastático
DPI/ Pneumonite	O diagnóstico precoce e o controlo adequado dos acontecimentos de DPI e/ou pneumonite são essenciais (ver Tabela 6)			
Diminuição FEVE	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a FEVE antes de iniciar o tratamento • Reavaliar a cada 3-4 meses 	Interromper ou descontinuar o T-DXd de acordo com o RCM, dependendo da gravidade da diminuição da FEVE (ver Tabela 7)		

Considerar outras medidas não farmacológicas segundo o protocolo da instituição.

Abreviaturas: 5-HT3 – 5-hidroxitriptamina tipo 3; AR – antagonista do receptor; DPI – doença pulmonar intersticial; DEX – dexametasona; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; G-CSF – fator estimulador de colónias de granulócitos (do inglês, *granulocyte colony stimulating factor*); i.m. – intramuscular; i.v. – intravenoso; NK1 – neurocinina-1; RCM – resumo das características do medicamento; T-DXd – trastuzumab deruxtecano

Identificação e minimização de eventos adversos graves

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Foram notificados casos de DPI e/ou pneumonite com T-DXd, que em 1,0% dos doentes foram fatais¹⁸. O diagnóstico precoce e o controlo adequado dos acontecimentos de DPI/pneumonite são essenciais para minimizar desfechos graves (Tabela 6, Tabela 7). Os doentes

devem ser atentamente monitorizados e aconselhados a notificar imediatamente sinais e sintomas de DPI/pneumonite. Doentes com antecedentes de DPI/pneumonite podem ter um maior risco de desenvolverem uma DPI/pneumonite. Foi observada uma incidência mais elevada de DPI/pneumonite Graus 1 e 2 em doentes com compromisso renal moderado. Doentes com compromisso renal moderado ou grave devem ser monitorizados cuidadosamente¹⁸.

Tabela 6. Medidas de identificação e minimização de DPI/pneumonite¹⁸

MONITORIZAR	CONFIRMAR	GERIR
<ul style="list-style-type: none"> Tosse Dispneia Febre Quaisquer novos sintomas respiratórios ou agravamento dos mesmos 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico diferencial Considerar consulta com pneumologista 	<ul style="list-style-type: none"> DPI grau 1: Interromper T-DXd e considerar tratamento com corticosteroides DPI grau ≥ 2: Descontinuar T-DXd e iniciar tratamento com corticosteroides

Medidas adicionais de minimização de risco de DPI/pneumonite podem ser consultadas em: https://extranet.infarmed.pt/web/f/matedu/SEGURANCA/2023/5/78761/93ffb4e50a214676a00ded7dd35df9bc_ENHERTU_Guia_Profissionais_Saude_DPI_Pneumonite_versao_3_17-04-2023.pdf

Tabela 7. Modificações do tratamento com trastuzumab deruxtecano face a DPI/Pneumonite¹⁸.

	GRAVIDADE	MODIFICAÇÕES DO TRATAMENTO
DPI / pneumonite	DPI/pneumonite assintomática (Grau 1)	Interromper T-DXd até à resolução para Grau 0, depois: <ul style="list-style-type: none"> Se resolvida num período igual ou inferior a 28 dias relativamente à data de início, manter a dose Se resolvida num período superior a 28 dias relativamente à data de início, reduzir a dose um nível Considerar o tratamento com corticosteroides logo que haja suspeita de DPI/pneumonite
	DPI/pneumonite sintomático (Grau 2 ou superior)	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar permanentemente T-DXd Iniciar imediatamente o tratamento com corticosteroides logo que haja suspeita de DPI/pneumonite

Abreviaturas: T-DXd, trastuzumab deruxtecano; DPI, doença pulmonar intersticial

Neutropenia

Foram notificados casos de neutropenia, incluindo neutropenia febril com evolução fatal, em ensaios clínicos de T-DXd. Devem ser monitorizados os hemogramas completos antes do início do tratamento com T-DXd,

antes de cada dose, e conforme clinicamente indicado. Dependendo do grau de gravidade da neutropenia, poderá ser modificado ou descontinuado o tratamento com T-DXd (Tabela 8)¹⁸.

Tabela 8. Modificações do tratamento com trastuzumab deruxtecano face a neutropenia¹⁸.

	GRAVIDADE	MODIFICAÇÕES DO TRATAMENTO
Neutropenia	Grau 3 (contagem absoluta de neutrófilos entre 1,0-0,5 × 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> Interromper T-DXd até à resolução para Grau 2 ou inferior, depois manter a dose
	Grau 4 (contagem absoluta de neutrófilos inferior a 0,5 × 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> Interromper T-DXd até à resolução para Grau 2 ou inferior Reduzir a dose um nível
Neutropenia febril	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1,0 × 10 ⁹ /l e temperatura superior a 38,3 °C ou uma temperatura persistente de 38 °C ou superior durante mais do que uma hora.	<ul style="list-style-type: none"> Interromper T-DXd até à resolução Reduzir a dose um nível

Abreviaturas: T-DXd – trastuzumab deruxtecano

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

Observou-se diminuição da FEVE com as terapêuticas anti-HER2. Aconselha-se a realização de testes padrão da função cardíaca para avaliar a FEVE antes do iní-

cio do tratamento com T-DXd e em intervalos regulares durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. A gestão da diminuição da FEVE pode ser feita através de modificações de dose (Tabela 9)¹⁸.

Tabela 9. Modificações do tratamento com trastuzumab deruxtecano face à diminuição da FEVE¹⁸.

	GRAVIDADE	MODIFICAÇÕES DO TRATAMENTO	
Diminuição FEVE	FEVE superior a 45% e diminuição absoluta em relação ao valor inicial de 10% a 20%	<ul style="list-style-type: none"> Continuar o tratamento com T-DXd 	
	FEVE de 40% a 45%	E diminuição absoluta em relação ao valor inicial inferior a 10%	<ul style="list-style-type: none"> Continuar o tratamento com T-DXd Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas
		E diminuição absoluta em relação ao valor inicial de 10% a 20%	<ul style="list-style-type: none"> Interromper o tratamento com T-DXd Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas Se a FEVE não tiver recuperado para os 10% em relação ao valor inicial, descontinuar permanentemente T-DXd Se a FEVE recuperar para os 10% em relação ao valor inicial, reiniciar o tratamento com T-DXd na mesma dose
	FEVE inferior a 40% ou diminuição absoluta em relação ao valor inicial superior a 20%	<ul style="list-style-type: none"> Interromper o tratamento com T-DXd Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas Caso se confirme uma FEVE inferior a 40% ou uma diminuição absoluta em relação ao valor inicial superior a 20%, descontinuar permanentemente o T-DXd 	
Insuficiência Cardíaca Congestiva sintomática	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar permanentemente o T-DXd 		

Avaliar a necessidade de referência para Cardiologia, de acordo com os protocolos institucionais aplicáveis.

Abreviaturas: FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda; T-DXd – trastuzumab deruxtecano

Guia de orientação para visitas dos doentes

Na primeira visita:

- Informar e esclarecer o doente sobre o protocolo terapêutico proposto antes de iniciar o tratamento com T-DXd.
- Informar o doente de que pode ter eventos adversos graves e potencialmente fatais resultantes de problemas pulmonares.
- Validar se o doente tem antecedentes de DPI/pneumonite.
- Verificar se existem sinais e sintomas de doença pulmonar.
- Informar o doente de que o diagnóstico precoce e o controlo adequado dos acontecimentos de DPI/pneumonite são essenciais para minimizar eventos adversos graves.
- Alertar o doente da necessidade de contactar imediatamente se tiver sinais ou sintomas ainda que ligeiros de DPI/pneumonite, dado que alguns acontecimentos podem agravar rapidamente se não forem tratados. O doente deve procurar assistência médica imediata e deve mostrar o Cartão do Doente ao(s) médico(s) de outra(s) unidade(s) de saúde se o oncologista responsável não estiver disponível.
- Sensibilizar o doente para não tratar os seus próprios sintomas.
- Preencher o Cartão do Doente (Apêndice II), entregá-lo ao doente, e lembrá-lo de que deve ter o cartão sempre consigo.
- Avaliar se existem outros sinais e sintomas de eventos adversos causados pelo T-DXd (Apêndice I. *Checklist* de sinais e sintomas de eventos adversos).

Em todas as visitas seguintes:

- Verificar se existem sinais e sintomas de doença pulmonar (Apêndice I).
- Informar o doente de que o diagnóstico precoce e o controlo adequado de doença pulmonar são essenciais para minimizar complicações com risco de vida.
- Lembrar o doente da importância de comparecer às consultas marcadas.
- Relembrar a possibilidade de contacto telefónico com as equipas de enfermagem.
- Verificar se o doente transporta consigo o Cartão do Doente.
- Verificar se existem outros sinais e sintomas de eventos adversos causados pelo T-DXd (Apêndice I. *Checklist* de sinais e sintomas de eventos adversos)

Conclusão

O T-DXd é um fármaco promissor no tratamento da pessoa com cancro da mama. Para além da sua eficácia no tratamento do cancro HER2 positivo, é também uma alternativa para tumores HER2-*low*. Este documento inclui um resumo dos dados de eficácia e segurança do T-DXd e recomendações para as equipas de enfermagem, de forma a uniformizar os protocolos de utilização e gestão do T-DXd no tratamento da pessoa com cancro da mama em Portugal. É essencial a identificação precoce e monitorização dos sinais e sintomas de eventos adversos graves, para uma atuação imediata, evitando assim a descontinuação e/ou suspensão do tratamento com T-DXd e/ou complicações mais graves e irreversíveis. Recomenda-se que os profissionais definam uma metodologia de trabalhos capaz de utilizar as recomendações major aqui descritas nas visitas dos doentes.

Referências Bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Cancer IA for R on. Breast Cancer Fact Sheet [Internet]. CANCER TODAY. Cham; 2020 [cited 2024 Jan 13]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
3. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014;2014:1–9.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science (80-)* [Internet]. 1987 Jan 9;235(4785):177–82. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.3798106>
5. Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Oct 20;353(16):1652–4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp058197>
6. Chung C, Yeung VTY, Wong KCW. Prognostic and predictive biomarkers with therapeutic targets in breast cancer: A 2022 update on current developments, evidence, and recommendations. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2023 Sep 15;29(6):1343–60. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10781552221119797>
7. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2-Targeting in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2021 Jul;72(February):123–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.016>
8. Slavcheva SE, Angelov A. HER2-Targeted Therapy—From Pathophysiology to Clinical Manifestation: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet]. 2023 Dec 6;10(12):489. Available from: <https://www.mdpi.com/2308-3425/10/12/489>

9. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, Pescia C, Sajjadi E, Cursano G, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch* [Internet]. 2023 Sep 28;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03656-w>
10. Ahn S, Woo JW, Lee K, Park SY. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med* [Internet]. 2020 Jan 15;54(1):34–44. Available from: <http://jpatholtm.org/journal/view.php?doi=10.4132/jptm.2019.11.03>
11. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *npj Breast Cancer* [Internet]. 2021 Oct 12;7(1):137. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41523-021-00343-4>
12. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, Chia S, Verma S. Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: Redrawing the Lines. *Curr Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1;25(11):131–41. Available from: <https://www.mdpi.com/1718-7729/25/11/4000>
13. Obidiro O, Battogtokh G, Akala EO. Triple Negative Breast Cancer Treatment Options and Limitations: Future Outlook. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 Jun 23;15(7):1796. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/7/1796>
14. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10074):1134–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
15. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *npj Breast Cancer* [Internet]. 2021 Jan 4;7(1):1. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41523-020-00208-2>
16. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jun 10;38(17):1951–62. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02488>
17. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Jul 7;387(1):9–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2203690>
18. European Medicines Agency. Anexo I - Resumo Das Características Do Medicamento [Internet]. Enhertu: Trastuzumab Deruxtecano. 2022 [cited 2024 Jan 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pt.pdf
19. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody–Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull* [Internet]. 2019 Mar 1;67(3):173–85. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/67/3/67_c18-00744/_article
20. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Oct 15;22(20):5097–108. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/22/20/5097/124857/DS-8201a-A-Novel-HER2-Targeting-ADC-with-a-Novel>
21. Xu Z, Guo D, Jiang Z, Tong R, Jiang P, Bai L, et al. Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) and (Vic-)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985). *Eur J Med Chem* [Internet]. 2019 Dec;183:111682. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111682>
22. Mitani S, Kawakami H. Emerging Targeted Therapies for HER2 Positive Gastric Cancer That Can Overcome Trastuzumab Resistance. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Feb 10;12(2):400. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/2/400>
23. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *Oncologist* [Internet]. 2011 Jun 1;16(6):800–10. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.22217/17455057.1.2.161>
24. Nagai Y, Oitate M, Shiozawa H, Ando O. Comprehensive preclinical pharmacokinetic evaluations of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys. *Xenobiotica* [Internet]. 2019;49(9):1086–96. Available from: <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1531158>
25. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody–drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(11):1512–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30604-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30604-6)
26. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for , Trastuzumab Deruxtecan [Internet]. PubChem. 2004 [cited 2024 Jan 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trastuzumab-Deruxtecan>
27. Meireles P, Magno S, Pereira dos Santos M. O uso de trastuzumab- deruxtecano na terapêutica do cancro da mama – da evidência à prática clínica. *Focus em Cancro da mama.* 2022;(TRASTUZUMAB DERUXTECAN):1–5.
28. Shitara K, Baba E, Fujitani K, Oki E, Fujii S, Yamaguchi K. Discovery and development of trastuzumab deruxtecan and safety management for patients with HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer* [Internet]. 2021 Jul 16;24(4):780–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01196-3>
29. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Jun;20(6):816–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30097-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30097-X)
30. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 13;382(7):610–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914510>
31. André F, Hee Park Y, Kim S-B, Takano T, Im S-A, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician’s choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2023 May;401(10390):1773–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623007250>
32. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Mar 24;386(12):1143–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2115022>
33. Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open* [Internet]. 2022 Aug;7(4):100554. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554>

34. Soares LR, Vilbert M, Rosa VDL, Oliveira JL, Deus MM, Freitas-Junior R. Incidence of interstitial lung disease and cardiotoxicity with trastuzumab deruxtecan in breast cancer patients: a systematic review and single-arm meta-analysis. *ESMO Open* [Internet]. 2023 Aug;8(4):101613. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101613>

35. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2022 May;106(March):102378. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102378>

Agradecimentos

É endereçado o agradecimento e reconhecido o apoio da Q2Science na redação do artigo.

Financiamento

Este projeto teve o apoio da AstraZeneca/Daiichi Sankyo.

Conflito de Interesses

Todos os autores contribuíram na conceção, desenho, escrita e aprovação do protocolo apresentado no manuscrito. As opiniões e recomendações aqui apresentadas são apenas dos autores.

Apêndices, Anexos e Glossários e outros materiais

- Apêndice I. *Checklist* de sinais e sintomas de eventos adversos
- Apêndice II. Cartão do doente relativo a potenciais problemas pulmonares
- Apêndice III. Resumo dos principais dados de eficácia e segurança do T-DXd

Apêndice I

Checklist de sinais e sintomas de eventos adversos

Checklist para monitorização de rotina de Eventos Adversos (EA) em doentes a quem foi administrado trastuzumab deruxtecano (T-DXd):

Como utilizar esta checklist:

1. A cada visita, perguntar ao doente sobre sinais e sintomas descritos nesta checklist. Se o doente responder “sim” a alguma das questões, assegurar que é recolhida o máximo de informação possível.
2. Consultar o médico antes de administrar T-DXd se o doente respondeu “sim” a alguma das questões, ou se tem algum motivo para suspeitar que o doente possa estar a experienciar algum EA.

3. Adicionar a *checklist* completa ao processo do doente.
4. É importante reportar, notificando ao INFAR-MED I.P. e à AstraZeneca, o evento adverso.

EA's mais comuns após a administração de T-DXd

- **DPI/ Pneumonite:** Tosse, falta de ar (dispneia), febre ou outro novo ou agravamento de problemas respiratórios
- **Náusea:** Sensação de enjoo
- **Vómitos:** Ejeção reflexiva do conteúdo estomacal
- **Alopecia:** Perda de cabelo
- **Aumento das transaminases:** Resultados anormais das enzimas hepáticas
- **Diminuição do apetite:** Sentir menos fome que o normal ou não sentir vontade de comer
- **Cefaleias:** Dor em qualquer lugar da cabeça ou área facial
- **Dor musculoesquelética:** Dor nos músculos ou ossos
- **Fadiga:** Sentir-se anormalmente cansado, sonolento ou fraco
- **Obstipação:** Dificuldade em evacuar, movimentos intestinais irregulares ou pouco frequentes, fezes duras
- **Neutropenia:** Febre, arrepios, quaisquer novos sinais ou sintomas de infeção
- **Diarreia:** Evacuações intestinais frequentes, fezes líquidas ou moles
- **Dor epigástrica ou abdominal:** Dor, cólicas ou sensibilidade na região do estômago ou abdómen
- **Diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE):** Início ou agravamento da falta de ar, tosse, cansaço, edema dos tornozelos ou pernas, batimento cardíaco irregular, ganho repentino de peso, tonturas, ou perda de consciência
- **Anemia:** Diminuição da hemoglobina ou contagem de glóbulos vermelhos
- **Leucopenia:** Diminuição da contagem de glóbulos brancos
- **Trombocitopenia:** Diminuição da contagem de plaquetas

Apêndice I

Lista de verificação de sinais e sintomas - Eventos adversos com T-DXd

Área	Questões para o doente	Sim	Não
Geral	Sente dificuldade em realizar as suas atividades normais?		
	Sentiu alguma dor?		
	Notou alguma alteração no seu peso desde que iniciou esta medicação?		
	Notou alguma mudança desde que iniciou esta medicação? Se sim, descrever: _____		
	Tem se sentido mais cansado que o normal?		
	Começou a tomar alguma nova medicação (com prescrição, sem prescrição) ou suplementos alimentares? Se sim, descrever: _____		
Gastrointestinal	Teve alterações do seu padrão de eliminação intestinal?		
	A suas fezes estão moles, aquosas, ou apresentam mau cheiro?		
	Sentiu alguma dor de estômago, cólicas ou sensibilidade?		
	Notou alguma úlcera ou zonas doridas na boca?		
	Teve alguma indigestão?		
	Tem sentido movimentos intestinais dolorosos?		
	Tem-se sentido enjoado ou com náuseas?		
	Vomitou?		
	Perdeu o apetite ou sentiu que tem tido menos fome do que o normal?		
	Sentiu alguma diferença no sabor ou cheiro da comida?		
Cardíaca	Tem sentido dores no peito?		
	Notou as pernas ou tornozelos inchados?		
	Notou algum aumento repentino de peso?		
	Notou o surgimento ou agravamento de falta de ar, tosse ou cansaço?		
Musculoesquelética	Notou batimentos cardíacos irregulares?		
Respiratória	Sentiu cansaço e/ou dor, e/ou rápida fadiga dos músculos, em uma ou mais áreas do seu corpo?		
	Tem algum novo sintoma respiratório?		
	Tem tido dificuldade em falar, respirar, falta de ar ou pieira?		
Pele e tecidos subcutâneos	Tem sentido tosse, falta de ar, febre ou novos/agravamento de problemas respiratórios?		
	Tem sentido comichões na pele?		
Neurológica	Notou alguma alteração na cor da sua pele, como manchas de pele mais escuras ou mais claras?		
	Sentiu alguma perda de cabelo ou o seu enfraquecimento?		
Sangue e sistema linfático	Sentiu dores de cabeça?		
	Sentiu a visão turva, olhos secos ou outros problemas de visão?		
	Desmaiou, sentiu tonturas ou vertigens?		
	Sangra ou ganha hematomas mais facilmente que o normal?		
	Notou algum novo sinal de infeção, incluindo infeção do trato respiratório superior?		
	Sentiu-se sonolento, fraco, indisposto ou demasiado cansado?		
	Sofreu alguma hemorragia do nariz?		

Área	Resultados imagiológicos	Sim	Não
Respiratória	Há alguma alteração nos exames de tórax do doente (opacidades focais em vidro fosco, infiltrados irregulares)?		

Área	Resultados laboratoriais	Sim	Não
Sangue e sistema linfático	Há uma diminuição na contagem dos glóbulos brancos, especialmente neutrófilos e linfócitos?		
	Há uma diminuição na contagem dos glóbulos vermelhos?		
	Há uma diminuição na contagem de plaquetas?		
Bioquímica	Há aumento da bioquímica hepática, como ALT, AST e bilirrubina?		
	Há alteração na função renal, como creatinina?		
	Há uma diminuição nos eletrólitos, como o potássio?		

Apêndice II

Cartão do doente relativo a potenciais problemas pulmonares <https://extranet.infarmed.pt/web/fl/matedu/>

SEGURANCA/2023/5/78761/37a1399eda4d48f5b7a99bf23b81933c_ENHERTU_Cartao_Doente_versao_2_14-10-2022.pdf

Apêndice III

Resumo dos principais dados de eficácia e segurança do T-DXd

ESTUDO (CLINICALTRIALS.GOV ID)	FASE	POPULAÇÃO	TRATAMENTO	OBJETIVO(S) PRIMÁRIO(S)	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	EVENTOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES N (%)	EVENTOS ADVERSOS GRAU ≥ 3 MAIS FREQUENTES N (%)	EVENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERESSE
DS8201-A-J101 [NCT02564900] ²⁹	I	115 doentes com cancro de mama HER2 positivo, previamente tratados (mediana de sete linhas)	T-DXd 5,4 mg/kg (n=49) ou T-DXd 6,4 mg/kg (n=66)	Taxa de resposta objetiva: 59,5% (IC 95%: 49,7 – 68,7)	Taxa de controlo de doença: 93,7% (IC 95%: 87,4 – 97,4)	Náuseas 91 (79%) Redução de apetite 64 (56%) Vómitos 60 (52%) Alopecia 54 (47%) Fadiga 51 (44%) Anemia 45 (40%)	Anemia 19 (17%) Neutropenia 16 (14%) Leucopenia 10 (9%) Trombocitopenia 9 (8%)	Aumento da AST 28 (24%) Aumento da ALT 23 (20%) Aumento da bilirrubina 4 (3%) Prolongamento do intervalo QT 10 (9%) Doença pulmonar intersticial (DPI) 6 (5%) Pneumonia organizativa 6 (5%) Pneumonite 8 (7%) Reações relacionadas com a perfusão 2 (2%)
DESTINY-Breast01 [NCT03248492] ³⁰	II	184 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irresssecável e/ou metastizado, que tinham recebido dois ou mais regimes anteriores anti-HER2, incluindo trastuzumab emtansina (100%), trastuzumab (100%) e pertuzumab (65,8%)	T-DXd 5,4 mg/kg (n=184)	Taxa de resposta objetiva: 60,9% (IC 95%: 53,4 – 68,0)	Duração de resposta: 14,8 meses (IC 95%: 13,8 – 16,9) Sobrevivência livre de progressão: 16,4 meses (IC 95%: 12,7 – NA)	Náuseas 196 (77,5%) Fadiga 126 (49,8%) Alopecia 126 (49,8%) Vómitos 112 (44,3%) Neutropenia 102 (40,3%)	Neutropenia 60 (23,8%) Anemia 28 (11,1%) Fadiga 25 (9,9%) Leucopenia 22 (8,7%) Náuseas 20 (7,9%) Trombocitopenia 16 (6,3%) Linfopenia 16 (6,3%)	DPI 26 (14,1%) Prolongamento do intervalo QT 11 (6%) Reações relacionadas com a perfusão 4 (2,2%) Diminuição da fração de ejeção 4 (3,1%)
DESTINY-Breast02 [NCT03523585] ³¹	III	608 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irresssecável ou metastizado, resistentes ou refratários à terapêutica anterior com T-DM1	T-DXd 5,4 mg/kg (n=406) vs. Tratamento à escolha do investigador ¹ (n=202)	Sobrevivência livre de progressão: 17,8 meses (IC 95%: 14,3 – 20,8) vs. 6,9 meses (IC 95%: 5,5 – 8,4)	Sobrevivência global: 39,2 meses (IC 95%: 32,7 – NA) vs. 26,5 meses (IC 95%: 21,0 – NA) Taxa de resposta objetiva: 70% (IC 95%: 65,0 – 74,1) vs. 29% (IC 95%: 23,0 – 36,0)	Náuseas 293 (73%) Vómitos 152 (38%) Alopecia 150 (37%) Fadiga 147 (36%) Diarreia 109 (27%)	Redução da contagem de neutrófilos 43 (11%) Anemia 32 (8%) Neutropenia 31 (8%) Náuseas 27 (7%)	DPI 42 (10%) Insuficiência ventricular esquerda 18 (4%)
DESTINY-Breast03 [NCT03529110] ³²	III	524 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irresssecável ou metastizado, que receberam terapêutica anterior com trastuzumab e um taxano para a doença metastática, ou que desenvolveram recorrência da doença durante ou no período de 6 meses após terem concluído a terapêutica adjuvante	T-DXd 5,4 mg/kg (n=261) vs. T-DM1 3,6 mg/kg (n=263)	Doentes vivos sem progressão de doença aos 12 meses: 75,8% (IC 95%: 69,8 – 80,7) vs. 34,1% (IC 95%: 27,7 – 40,5)	Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador: 25,1 meses vs. 7,2 meses (HR: 0,26; IC 95%: 0,20 – 0,35; P<0,001) Taxa de resposta objetiva: 79,7% (IC 95%: 74,3 – 84,4) vs. 34,2% (IC 95%: 28,5 – 40,3)	Náuseas 170 (66,2%) Fadiga 102 (39,6%) Vómitos 109 (42,4%) Neutropenia 61 (23,7%)	Neutropenia 49 (19,1%) Trombocitopenia 18 (7,0%) Leucopenia 17 (6,6%) Náuseas 17 (6,6%) Anemia 15 (5,8%)	Aumento da AST 60 (23,3%) Aumento da ALT 50 (19,5%) DPI/ pneumonite 27 (10,5%)
DESTINY-Breast04 [NCT03734029] ¹⁷	III	557 doentes adultos com cancro da mama com baixa expressão de HER2, irresssecável ou metastizado, previamente tratados (mediana de 3 linhas) divididos em 2 coortes: - 494 doentes HR+ - 63 doentes HR-	T-DXd 5,4 mg/kg (n=331 HR+; n=40 HR-) vs. Tratamento à escolha do investigador ² (n= 163 HR+; n= 18 HR-)	Sobrevivência livre de progressão no subgrupo HR+: 10,1 meses (IC 95%: 9,5 – 11,5) vs. 5,4 meses (IC 95%: 4,4 – 7,1)	Sobrevivência livre de progressão na população global: 9,9 meses (IC 95%: 9,0 – 11,3) vs. 5,1 meses (IC 95%: 4,2 – 6,8) Sobrevivência global na população global: 23,4 meses (IC 95%: 20,0 – 24,8) vs. 16,8 meses (IC 95%: 14,5 – 20,0) Sobrevivência global no subgrupo HR+: 23,9 meses (IC 95%: 20,8 – 24,8) vs. 17,5 meses (IC 95%: 15,2 – 22,4)	Náuseas 271 (73,0%) Fadiga 177 (47,7%) Alopecia 140 (37,7%) Vómitos 126 (34,0%) Neutropenia 123 (33,2%) Anemia 123 (33,2%)	Neutropenia 51 (13,7%) Anemia 30 (8,1%) Fadiga 28 (7,5%) Leucopenia 24 (6,5%) Trombocitopenia 19 (5,1%)	DPI/ pneumonite 45 (12,1%) Diminuição da fração de ejeção 17 (4,6%)

A sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão, assim como a duração de resposta são apresentados sob a forma de mediana.
Abreviaturas: IC – intervalo de confiança; HR – *hazard ratio* (taxa de risco); HER2 – Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*) T-DXd – trastuzumab deruxtecano; HR+ – recetores hormonais positivos; HR- – recetores hormonais negativos; T-DM1 – trastuzumab emtansina; NA – não atingida. DPI – Doença pulmonar intersticial; AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase

¹ Capecitabina + trastuzumab, capecitabina + lapatinib

² Capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel, ou nab-paclitaxel