



 IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL



Simpósio Satélite Bristol-Myers Squibb



Bristol-Myers Squibb

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL





A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

Palestrantes:

Enf^a. Thabata Martins F. Campuzano

Enf^a Veronica Paula Torel de Moura

**Enf^a. Práticas Avançadas em Oncologia
Beneficência Portuguesa de São Paulo**

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL



Na Liga do Combate ao Câncer o Super-Herói é VOCÊ

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL





A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

Enfa. Thabata Martins F. Campuzano

**Enfa. Práticas Avançadas em Oncologia
Beneficência Portuguesa de São Paulo**

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

- Aulas ministradas para as empresas:
 - Merck Sharp & Dohme
 - Pfizer
 - Bristol-Myers Squibb

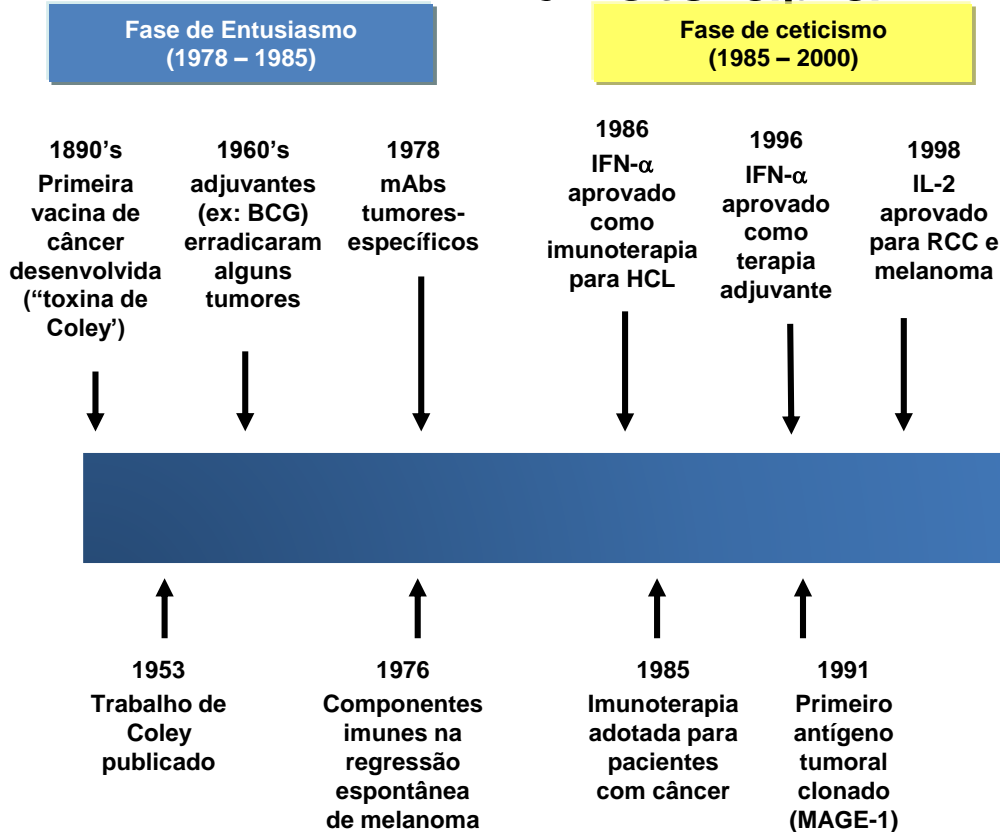
- Participação em Advisory Board:
 - Novartis

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

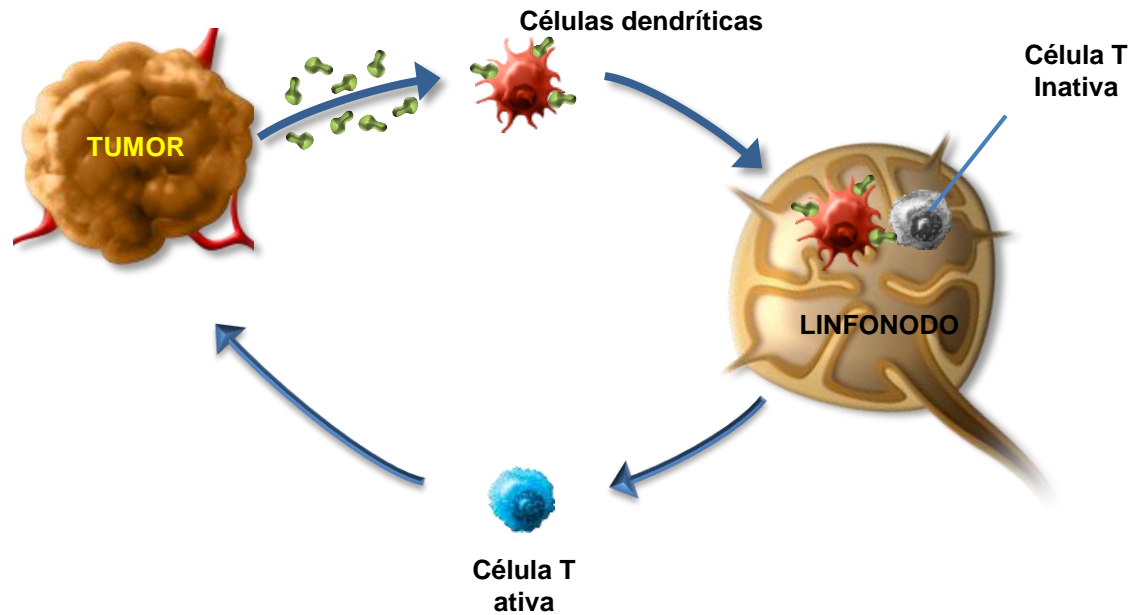
**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Linha do Tempo da Imunoterapia



Surge a dúvida: Por que o nosso sistema imune não destrói o tumor ?

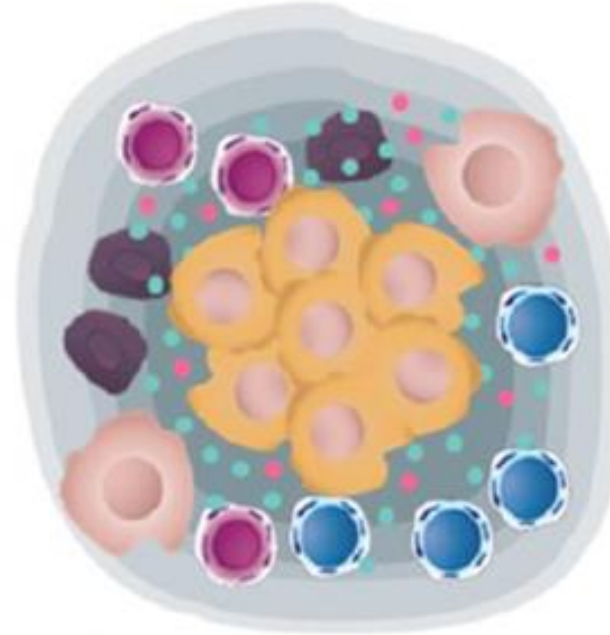


Câncer evade o reconhecimento e a destruição por parte das células do sistema imune por meio de diversos mecanismos

Redução da apresentação de antígenos tumorais ao sistema imune



Recrutamento de células imunossupressoras



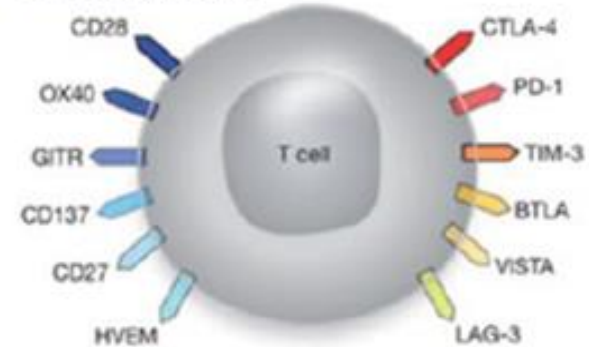
Liberação de fatores imunossupressores



Checkpoints imunes de modulação das células T

Moléculas co-estimulatórias

Moléculas co-inibitórias



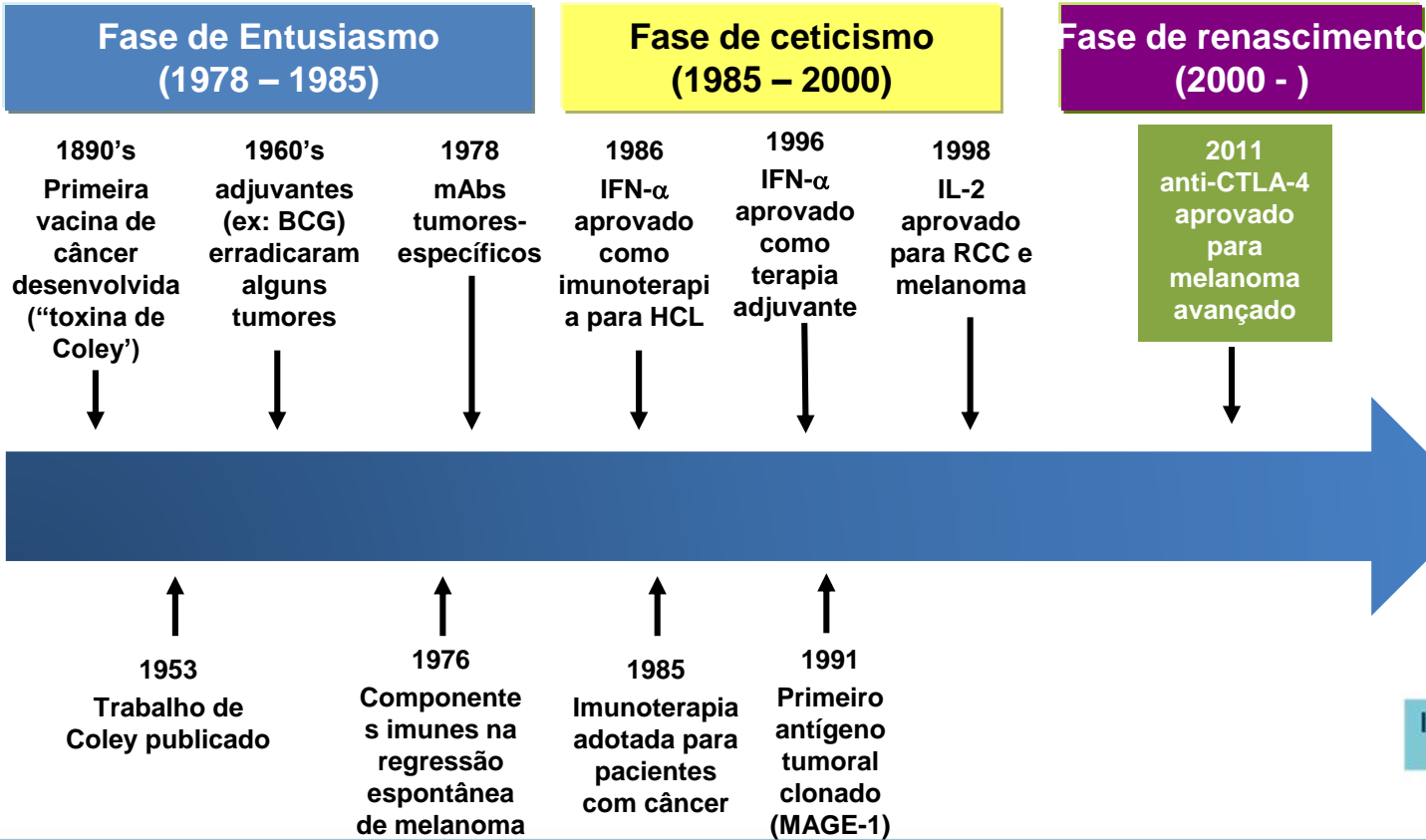
Imagens adaptadas de Davies N. *Cancer Manag Ther*. 2014;13(6):1-5 and reprinted from Melman I et al. *Nature*. 2011;480(7378):480-489.

BTLA = B- and T-lymphocyte attenuator; GITR = glucocorticoid induced tumor necrosis factor-related protein; HVEM = herpes virus entry mediator; LAG-3 = lymphocyte-activation gene 3; MDSC = myeloid-derived suppressor cell; TIM-3 = T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-3; VISTA = V-domain immunoglobulin-containing suppressor of T-cell activation.

1. Melman I et al. *Nature*. 2011;480(7378):480-489. 2. Spranger S et al. *J Immunother Cancer*. 2013;1:16. 3. Töpfer K, Kempe S, Müller N, et al. *J Biomed Biotechnol*. 2011;918471:1-19. 4. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264. 5. Ma Y et al. *J Cancer*. 2013; 4(1):36-44.



O renascimento da imunoterapia: Ipilimumabe

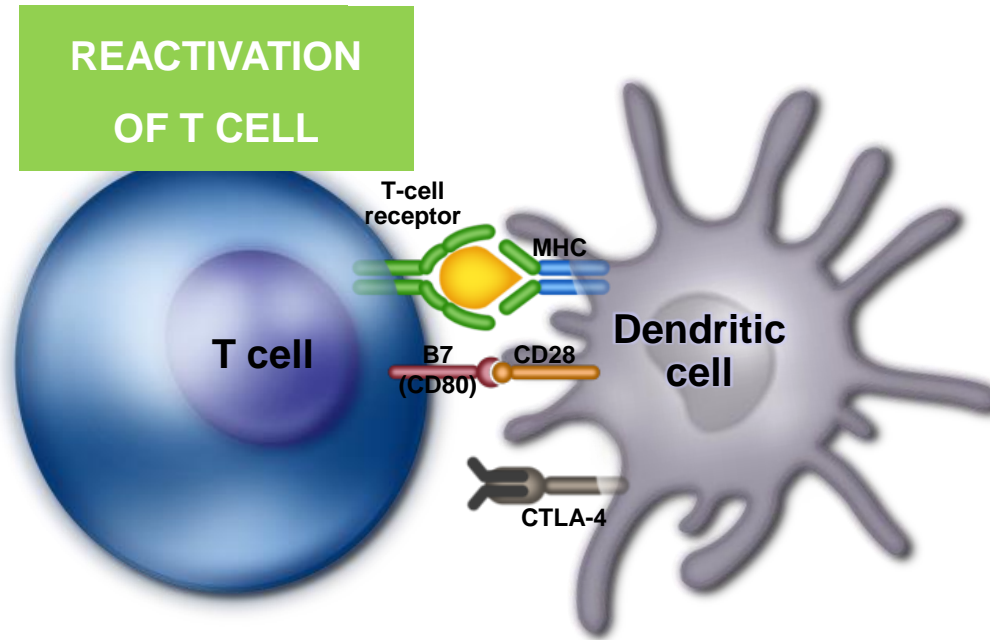


IX Congresso Internacional de Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Mecanismo de Ação do Ipilimumabe



CTLA-4 Receptor Blocking Ab

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Surgem os anti-PD-1s...

Fase de Entusiasmo (1978 – 1985)

Fase de ceticismo (1985 – 2000)

Fase de renascimento (2000 -)

1890's
Primeira vacina de câncer desenvolvida ("toxina de Coley")

1960's
adjuvantes (ex: BCG) erradicaram alguns tumores

1978
mAbs tumores-específicos

1986
IFN- α aprovado como imunoterapia para HCL

1996
IFN- α aprovado como terapia adjuvante

1998
IL-2 aprovado para RCC e melanoma

2011
anti-CTLA-4 aprovado para melanoma avançado

2012
Primeiro dado clínico para anti-PD-1



1953
Trabalho de Coley publicado

1976
Componentes imunes na regressão espontânea de melanoma

1985
Imunoterapia adotada para pacientes com câncer

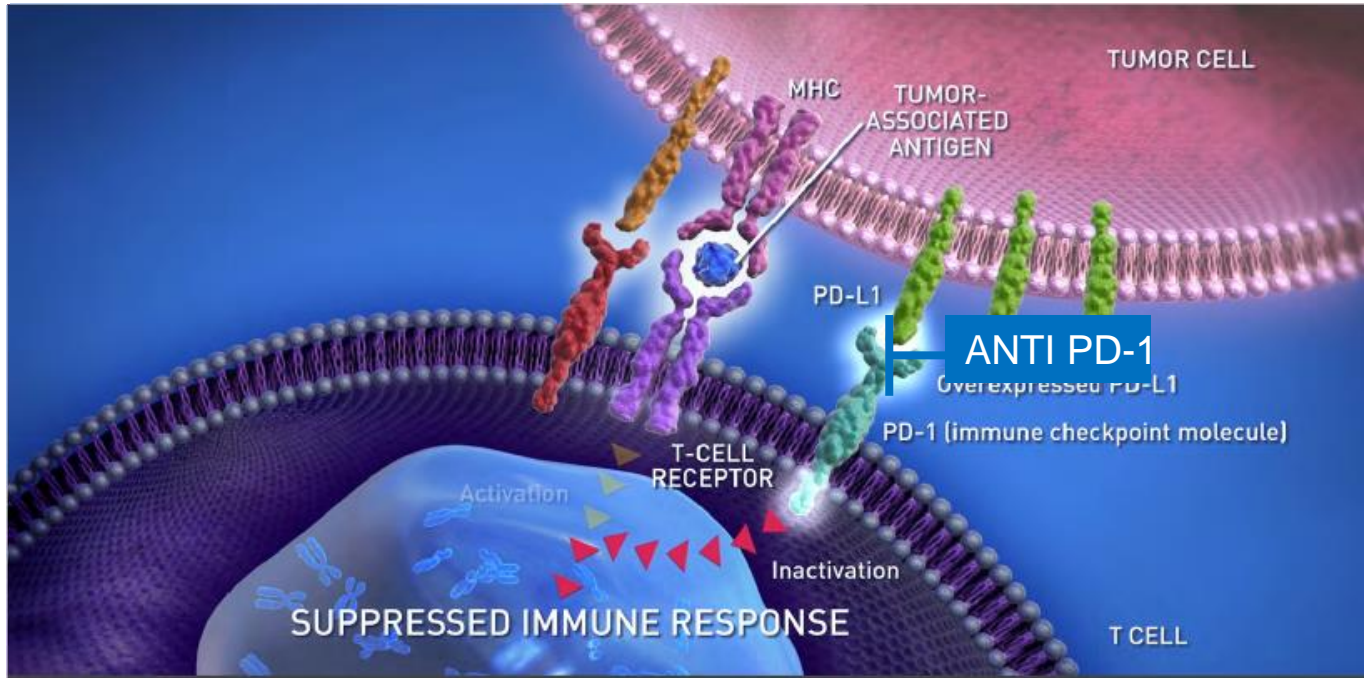
1991
Primeiro antígeno tumoral clonado (MAGE-1)

IX Congresso Internacional de Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Mecanismo de Ação Anti-PD-1



gresso Internacional de
-Oncologia

ULTIPROFISSIONAL
ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Inibidores de Checkpoint disponíveis no Brasil

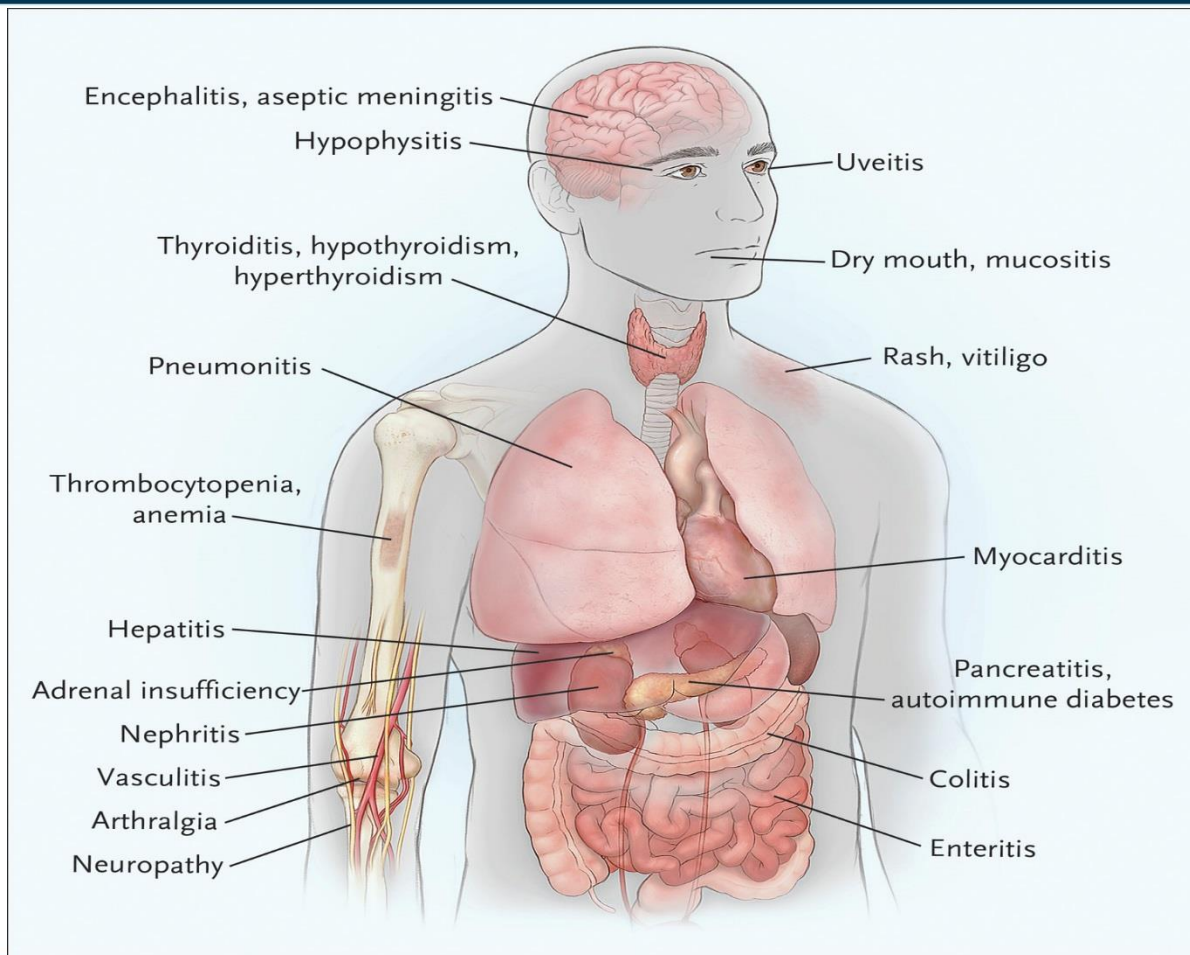
	Ipilimumabe	Nivolumabe	Pembrolizumab e	Atezolizumabe
Indicações	Melanoma	Melanoma, NSCLC, CA renal, LH, CA cabeça e pescoço, CA de Bexiga	Melanoma, NSCLC, CA de Bexiga	NSCLC, CA de Bexiga
Dose recomendada	3 mg/kg q3w	3 mg/kg q2w	2 mg/kg q3w 200 mg q3w	1200 mg q3w
Tempo de Infusão	90´ *trabalho ASCO – 30´	60´	30´	1ª infusão: 60´ Subsequentes: 30´

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Eventos Adversos Imunorrelacionados

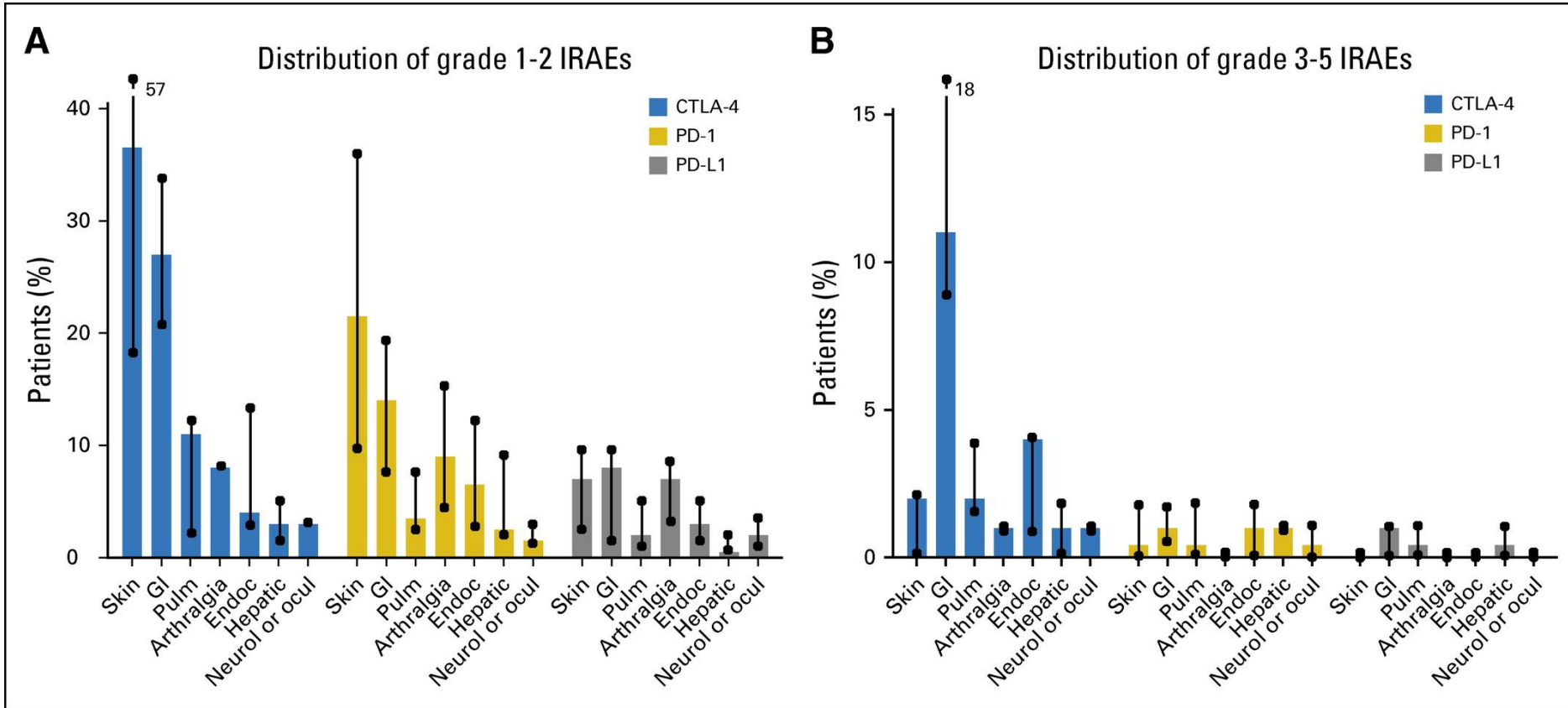


IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

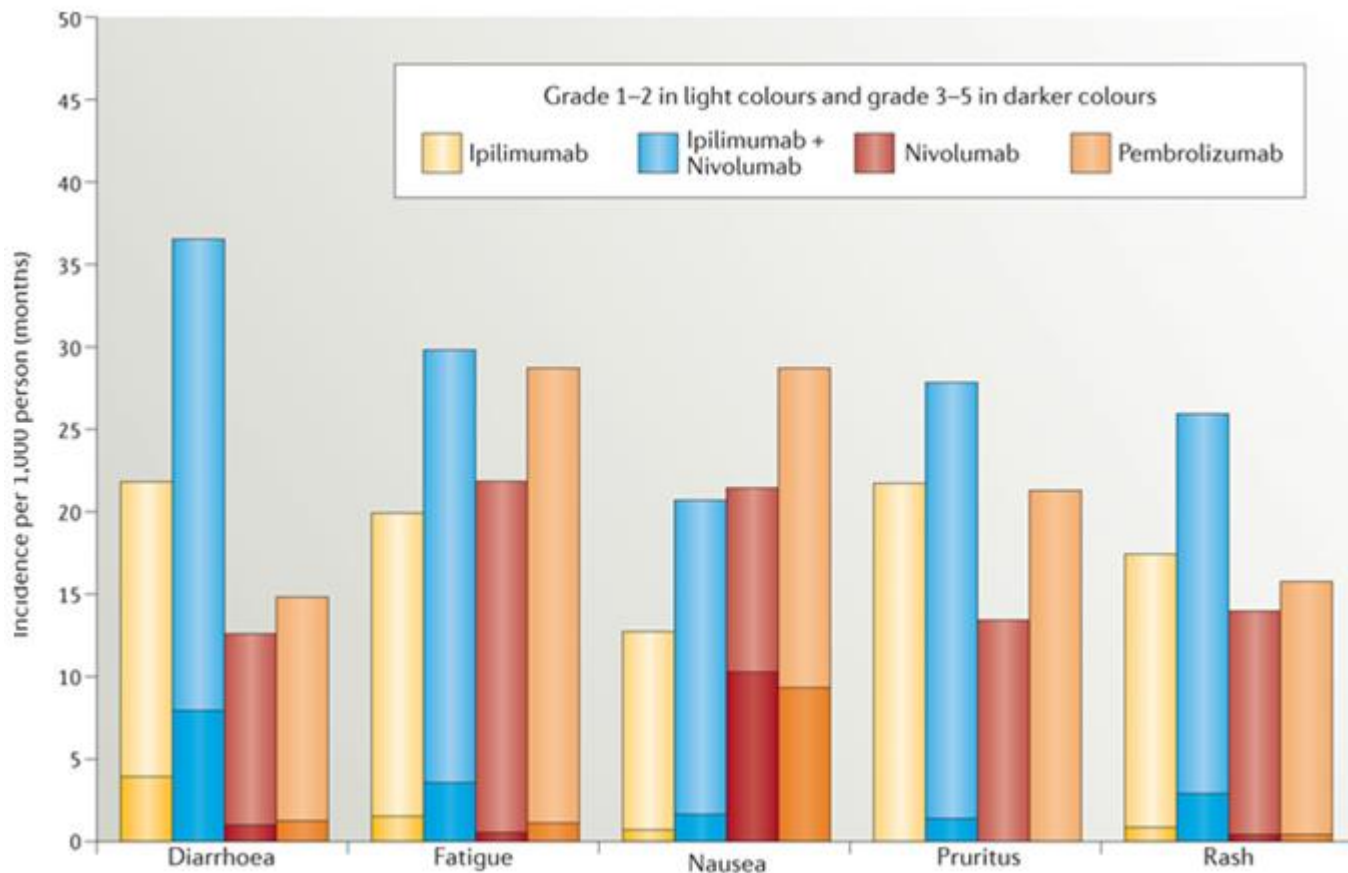
**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Perfil de Toxicidade – Inibidores de Checkpoint



Peril de Toxicidade – Inibidores de Checkpoint

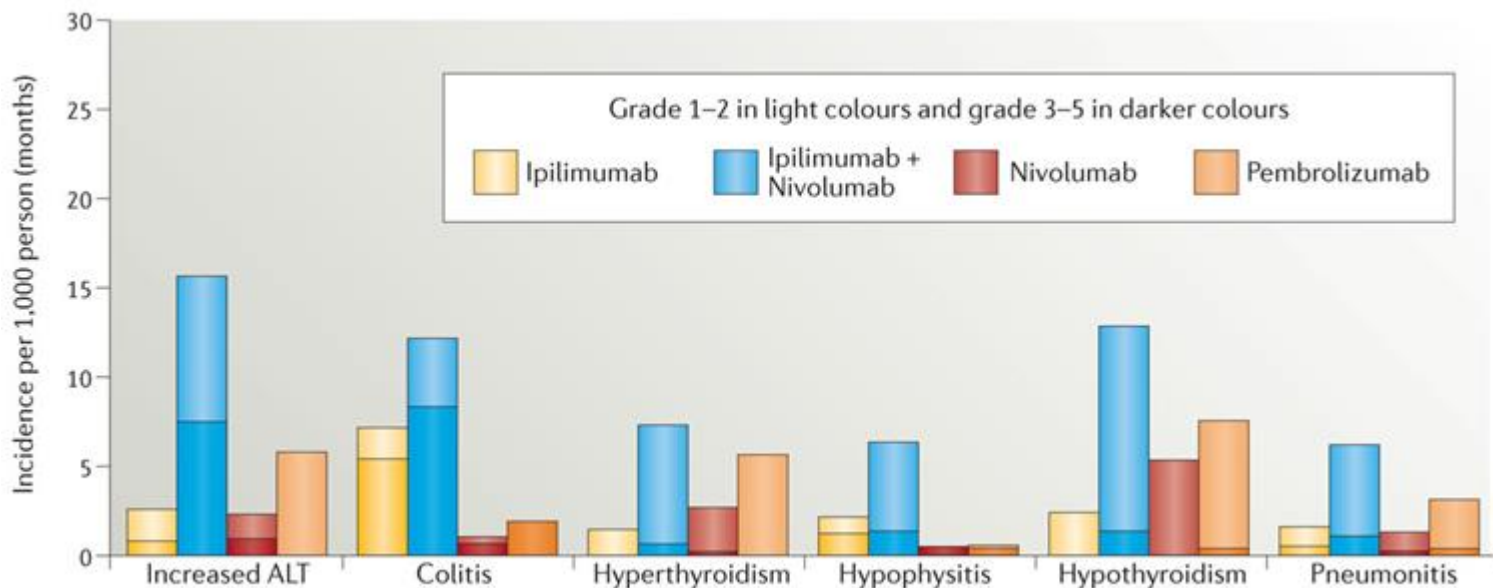


IX Congresso Internacional de Uro-Oncologia

V SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Perfil de Toxicidade – Inibidores de Checkpoint



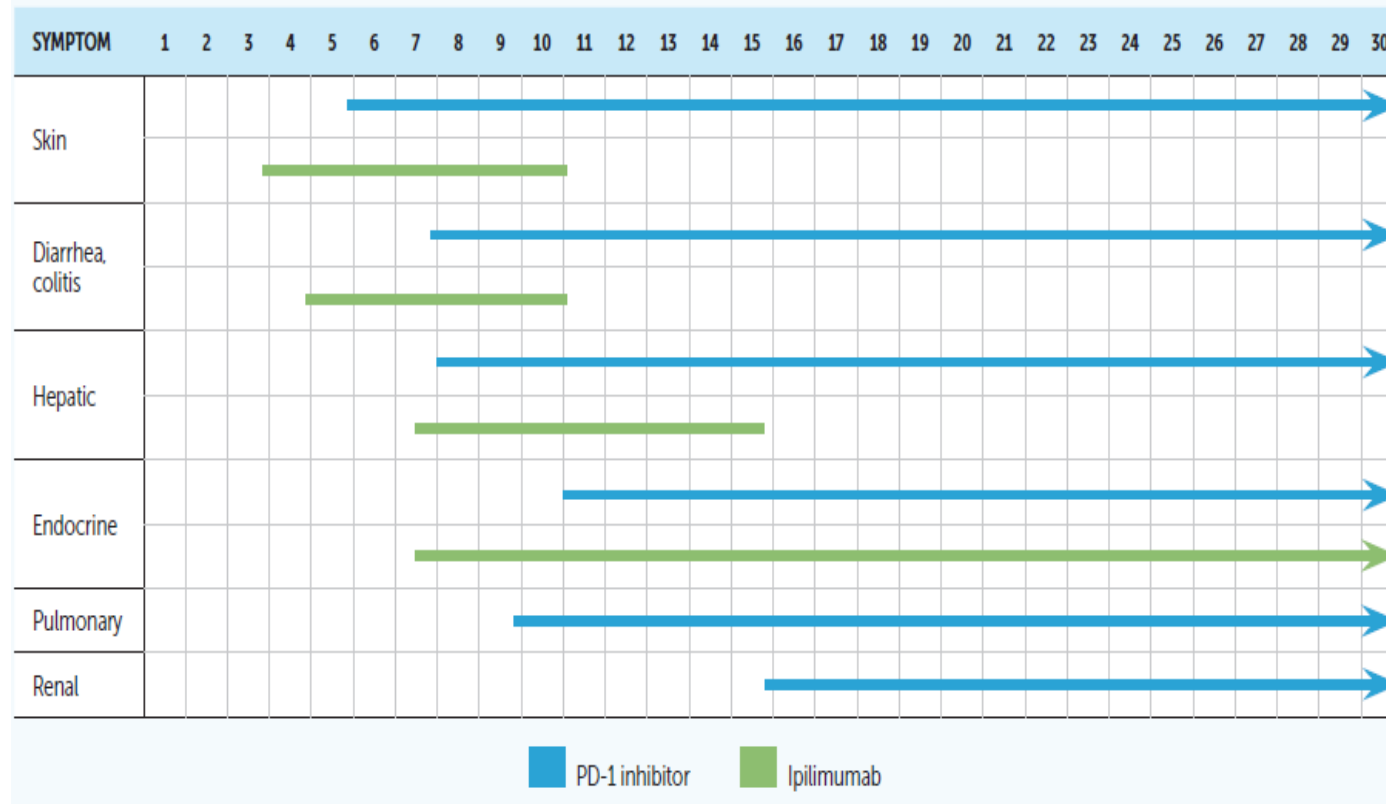
IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Perfil de Toxicidade – Inibidores de Checkpoint

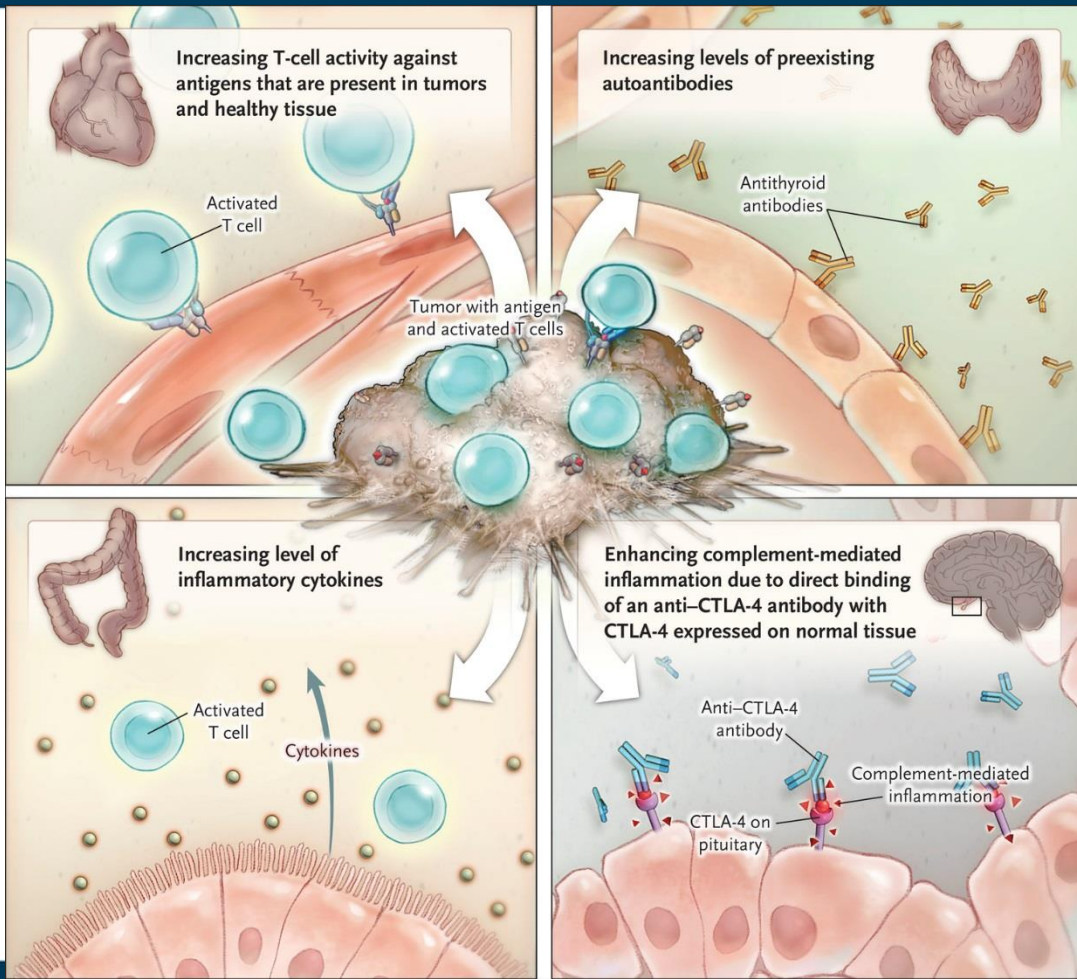
SYMPTOM ONSET AND DURATION (WEEKS)



IX Congresso Internacional de Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL



IX Congresso Internacional de Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

O que avaliar antes do início do tratamento

Exame Clínico

Exame Físico: avaliar peso, altura, superfície corpórea, frequência cardíaca e pressão arterial

Histórico Clínico abrangente: doença auto-imune, endocrinopatias, neuropatias e doenças infecciosas

Perguntas Gerais: apetite, hábito intestinal, astenia. Checar sintomas pré-existentes de alterações intestinais, dispneia, tosse, rash, cefaleia e artralgia

Laboratoriais

Hemograma

Painel metabólico completo: eletrólitos (Na, K, Ca, Mg), função hepática (TGO, TGP, FA, γ GT), creatinina, creatino quinase (CK),

Bilirrubinas totais

DHL e aldolase

TSH, T4 livre

LH, FSH, testosterona (homens), estrógeno (mulheres pré-menopausadas com queixa de fadiga, diminuição de libido)

Urina I

Sorologias: HIV, Hepatites B e C, EBV e CMV

Troponina

Espirometria com difusão de CO₂

Imagem

RX do tórax

Tomografia computadorizada

ECG

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

O que avaliar durante o tratamento

Exame Clínico

Exame Físico (peso, altura, superfície corpórea, frequência cardíaca e pressão arterial)

Perguntas Gerais (apetite, hábito intestinal, astenia. Checar sintomas pré-existentes de alterações intestinais, dispneia, tosse, rash, cefaleia e artralgia)

Laboratoriais

Hemograma

eletrólitos (Na, K, Ca, Mg), função hepática (TGO, TGP, FA, γ GT), Creatinina, e bilirrubinas totais

DHL TSH, T4 livre

LH, FSH, testosterona (homens), estrógeno (mulheres pré-menopausadas com queixa de fadiga, diminuição de libido)

Imagem

RX do tórax

Tomografia computadorizada

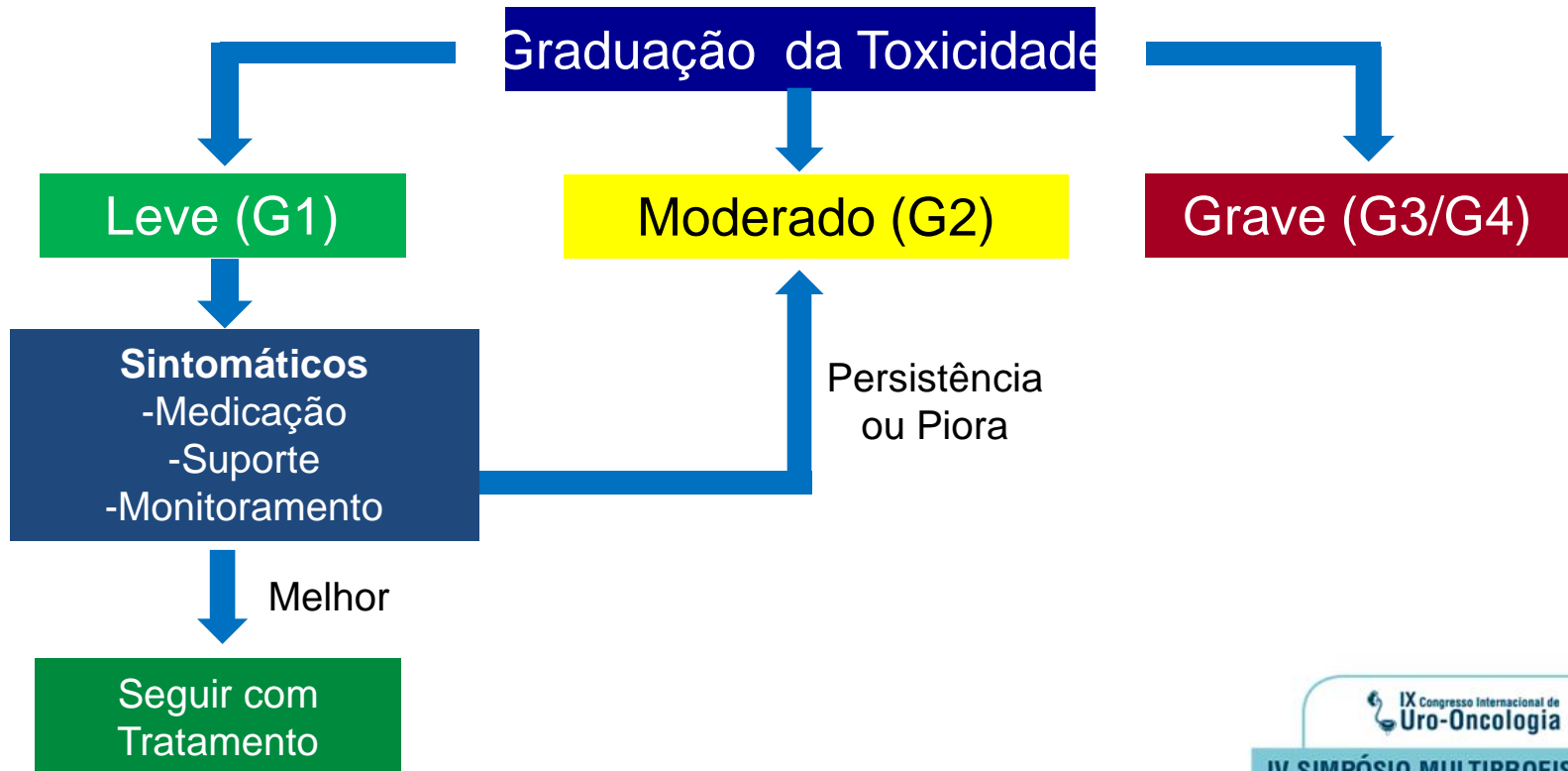
ECG

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

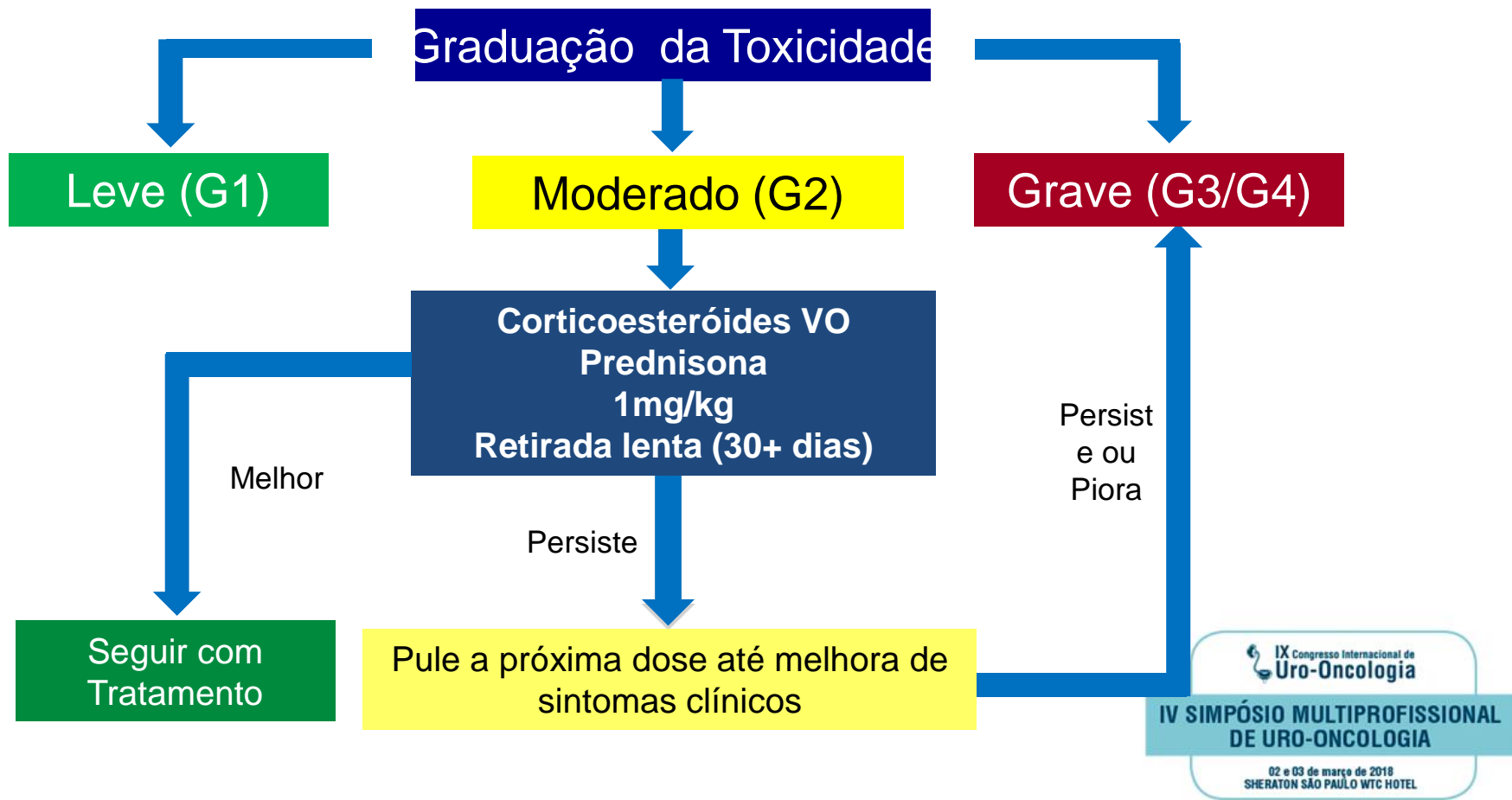
IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

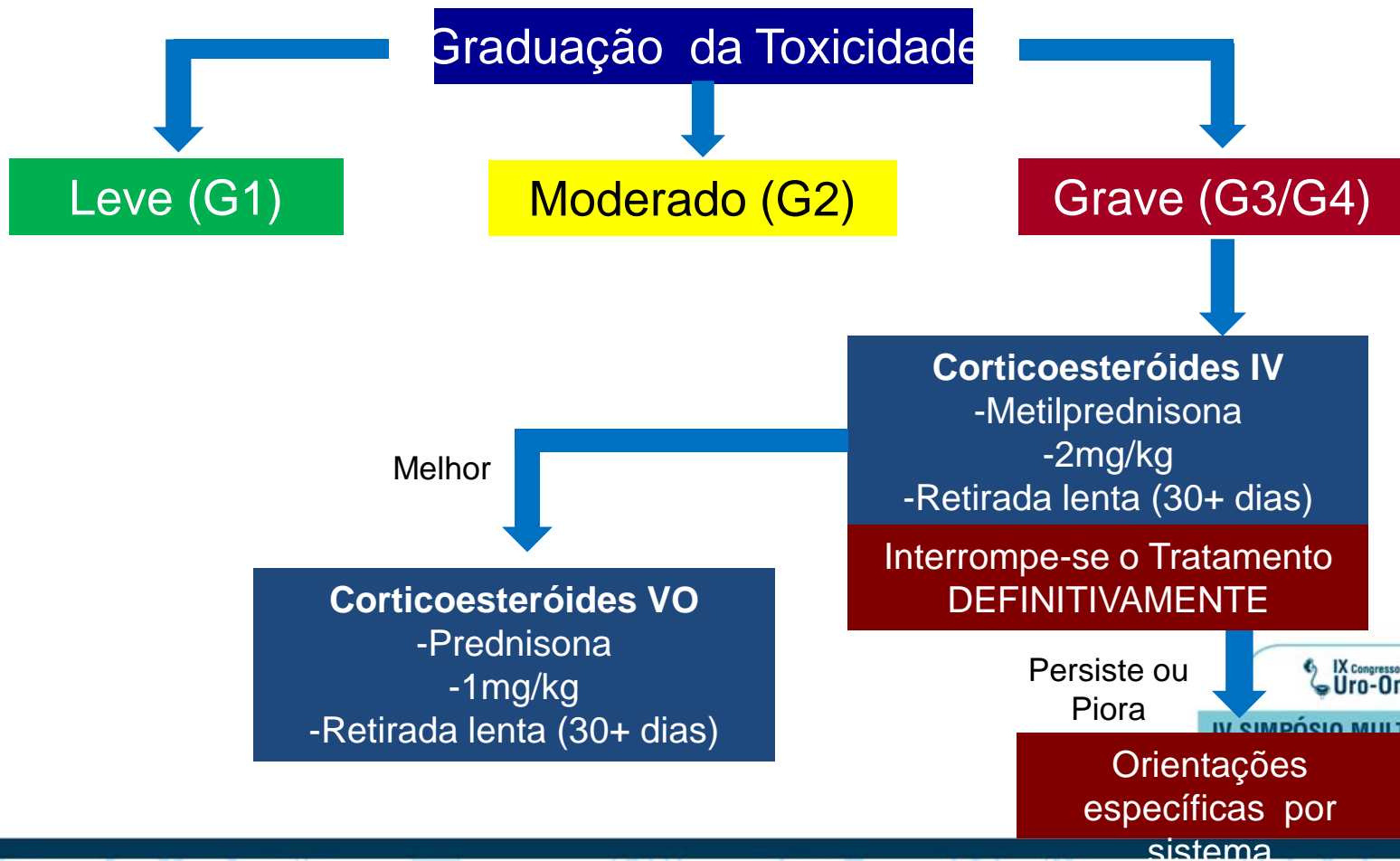
Algoritmo de manejo de eventos adversos



Algoritmo de manejo de eventos adversos



Algoritmo de manejo de eventos adversos



I'M A
NURSE
WHAT'S YOUR
SUPERPOWER?

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

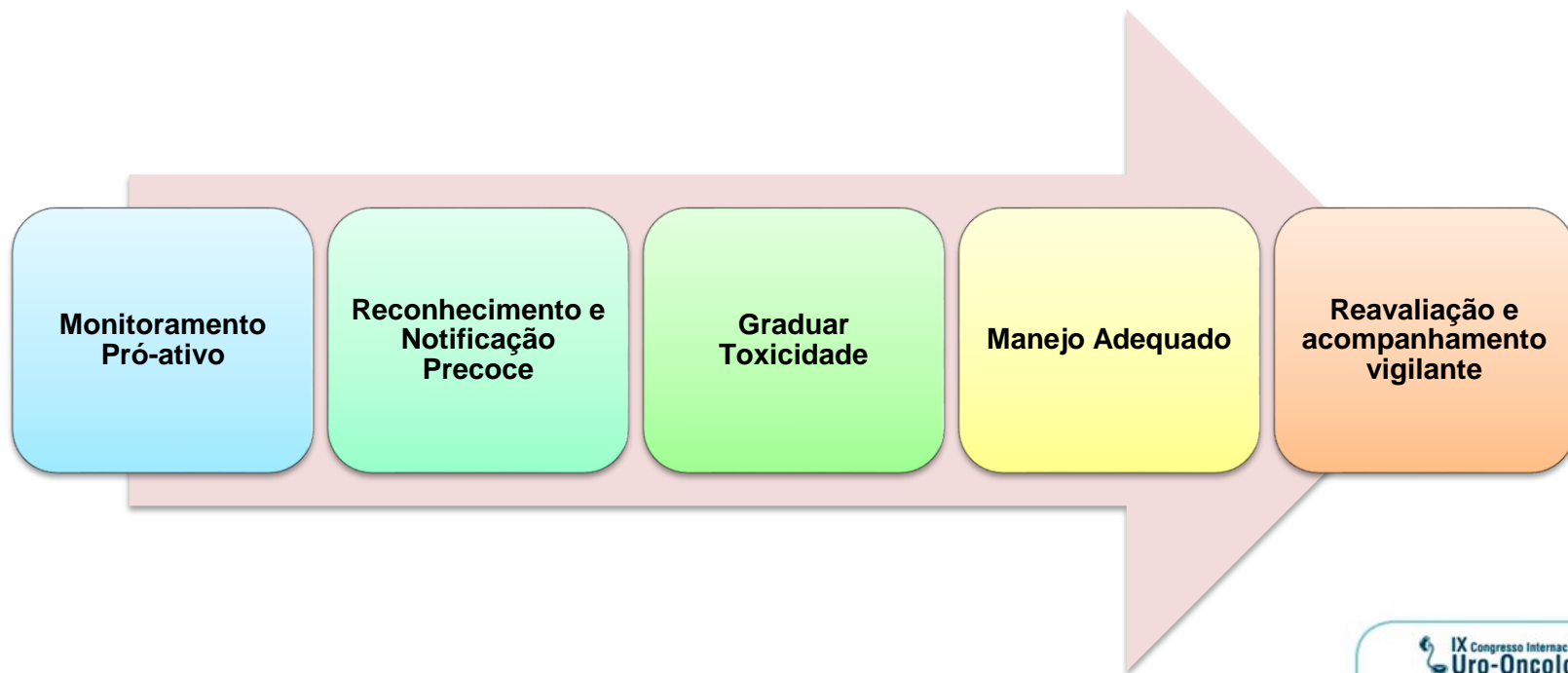


IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Manejo Eventos Adversos



TAKE HOME MESSAGE

- **A imunoterapia têm revolucionado o tratamento do câncer, com cada vez mais pacientes sobrevivendo por longo tempo;**
- **A educação e orientação do paciente é FUNDAMENTAL: estabeleça um canal de comunicação com o paciente;**
- **A identificação de situações de risco e fatores complicadores para irEAs é primordial;**

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

TAKE HOME MESSAGE

- **O objetivo da vigilância ativa de fenômenos imunorrelacionados é detectar precocemente eventos adversos, evitando assim a descontinuidade da terapia e promovendo melhor benefício clínico.**
- **A maioria dos eventos adversos são de graus leves (1 ou 2);**
- **Eventos adversos podem ocorrer após o fim do tratamento: manter vigilância ativa e acompanhamento regular.**

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL



Obrigada!
tmfcamp@gmail.com

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL



 IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

Enfa. Veronica Torel de Moura

**Enfa. Práticas Avançadas em Oncologia
Beneficência Portuguesa de São Paulo**

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

○ Aulas ministradas e participação em Advisory Board para as empresas:

- Bristol-Myers Squibb
- Merck Sharp & Dohme
- Pfizer
- Astellas
- Merck Sharp & Dohme
- Janssen Cilag
- Pfizer
- Novartis
- Zodiac
- Galderma

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

CASO CLÍNICO 1

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

HISTÓRICO

- Paciente com melanoma metastático, sem mutação BRAF
 - Sexo masculino
 - 54 anos
 - Metástases pulmonares e linfonodos hilares e cervicais
 - Histórico de Hipertensão Arterial
 - Histórico de *rash* cutâneo eritematoso sazonal

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

TRATAMENTO

- Jan/2016 – Diagnóstico Inicial: melanoma metastático BRAF selvagem
- Fev/2016 – Início do Tratamento: com Anti PD-1 dose padrão

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

- Realizado avaliação de resposta através de exames de imagem após 12 semanas (4 doses de Anti PD-1)
- Diminuição substancial das metástases pulmonares bilateralmente
- Diminuição da dimensão dos linfonodos hilares e cervical
- Sem evidência de nova adenopatia

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- No terceiro mês de tratamento, o paciente apresentou *rash* cutâneo eritematoso em região cervical



IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- Qual seria a graduação deste evento adverso pelo CTCAE?

A. Grau 1

B. Grau 2

C. Grau 3

D. Grau 4

E. Grau 5

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Manejo de erupção cutânea maculopapular e/ou prurido

Grau*	Manejo	Tratamento tópico	Tratamento sistêmico	Observações
1 (<10%SC) ou 2 (10-30% SC) tolerável	Ambulatorial Prosseguir tratamento com imunoterápico	Corticoide de baixa a média potência 2x/dia (mometasona, desonida)	Antihistamínico VO (se prurido associado)	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas Se piora/persistência, escalonar tratamento e considerar suspender/adiar aplicação
2 (intolerável) 10-30% SC	Ambulatorial Considerar suspender/adiar aplicação Considerar biópsia cutânea Considerar interconsulta	Corticoide média/alta potência 2x/dia (betametasona creme 0,1%, valerato)	Antihistamínico VO (se prurido associado) Prednisona 0,5 -1 mg/kg/dia (ou equivalente)	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa Se piora/persistência ou se recorrente, escalonar tratamento.
3 >30% SC	Hospitalar Suspender/adiar aplicação Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Corticoide alta potência 2x/dia (betametasona, dipropionato)	Antihistamínico VO Metilprednisolona EV 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente) ou Prednisona 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Considerar suspensão definitiva se recorrente
4 (Pápulas e/ou pústulas, NET, SSJ)	Hospitalar Suspender imunoterápico Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Medidas de suporte e reestabelecer barreira cutânea	Considerar suporte intensivo Metilprednisolona EV 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente) Antibioticoterapia empírica	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Suspensão definitiva da imunoterapia

*Conforme CTCAE v.4; em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais

SC: superfície corpórea; NET: necrose epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson

EVENTOS ADVERSOS

- Neste caso como deve-se proceder?
 - A. Aguardar melhora espontânea
 - B. Iniciar tratamento com corticoide tópico, anti-histamínico sistêmico e monitorar melhora dos sintomas**
 - C. Iniciar corticoide por via oral (1 mg/kg)
 - D. Hospitalizar o paciente e realizar corticoide endovenoso (1-2 mg/kg)

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Manejo de erupção cutânea maculopapular e/ou prurido

Grau*	Manejo	Tratamento tópico	Tratamento sistêmico	Observações
1 (<10%SC) ou 2 (10-30% SC) tolerável	Ambulatorial Prosseguir tratamento com imunoterápico	Corticoide de baixa a média potência 2x/dia (mometasona, desonida)	Antihistamínico VO (se prurido associado)	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas Se piora/persistência, escalar tratamento e considerar suspender/adiar aplicação
2 (intolerável) 10-30% SC	Ambulatorial Considerar suspender/adiar aplicação Considerar biópsia cutânea Considerar interconsulta	Corticoide média/alta potência 2x/dia (betametasona creme 0,1%, valerato)	Antihistamínico VO (se prurido associado) Prednisona 0,5 -1 mg/kg/dia (ou equivalente)	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa Se piora/persistência ou se recorrente, escalar tratamento.
3 >30% SC	Hospitalar Suspender/adiar aplicação Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Corticoide alta potência 2x/dia (betametasona, dipropionato)	Antihistamínico VO Metilprednisolona EV 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente) ou Prednisona 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Considerar suspensão definitiva se recorrente
4 (Pápulas e/ou pústulas, NET, SSJ)	Hospitalar Suspender imunoterápico Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Medidas de suporte e reestabelecer barreira cutânea	Considerar suporte intensivo Metilprednisolona EV 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente) Antibioticoterapia empírica	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Suspensão definitiva da imunoterapia

*Conforme CTCAE v.4; em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais

SC: superfície corpórea; NET: necrose epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson

EVENTOS ADVERSOS

- Devido ao paciente apresentar histórico de *rash* cutâneo eritematoso sazonal, foi iniciado corticoide tópico e anti-histamínico sistêmico. O paciente foi monitorado pró-ativamente com ligações telefônicas diárias.
- Dez dias após o surgimento do evento, o paciente retornou ao centro para administração do Anti PD-1. Na pré-consulta, foi observado a piora do *rash* cutâneo.
- No exame clínico foi observado que o paciente apresentava *rash* cutâneo em aproximadamente 30% da superfície corporal total.

Evento patrocinado pelo
Hospital Sírio-Libanês
Centro de Referência em
Uro-Oncologia

COMITÊ MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS



EVENTOS ADVERSOS

- Nesta situação qual seria a graduação do evento pelo CTCAE?

A. Grau 1

B. Grau 2

C. Grau 3

D. Grau 4

E. Grau 5

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Manejo de erupção cutânea maculopapular e/ou prurido

Grau*	Manejo	Tratamento tópico	Tratamento sistêmico	Observações
1 (<10%SC) ou 2 (10-30% SC) tolerável	Ambulatorial Prosseguir tratamento com imunoterápico	Corticoide de baixa a média potência 2x/dia (mometasona, desonida)	Antihistamínico VO (se prurido associado)	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas Se piora/persistência, escalar tratamento e considerar suspender/adiar aplicação
2 (intolerável) 10-30% SC	Ambulatorial Considerar suspender/adiar aplicação Considerar biópsia cutânea Considerar interconsulta	Corticoide média/alta potência 2x/dia (betametasona creme 0,1%, valerato)	Antihistamínico VO (se prurido associado) Prednisona 0,5 -1 mg/kg/dia (ou equivalente)	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa Se piora/persistência ou se recorrente, escalar tratamento.
3 >30% SC	Hospitalar Suspender/adiar aplicação Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Corticoide alta potência 2x/dia (betametasona, dipropionato)	Antihistamínico VO Metilprednisolona EV 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente) ou Prednisona 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Considerar suspensão definitiva se recorrente
4 (Pápulas e/ou pústulas, NET, SSJ)	Hospitalar Suspender imunoterápico Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Medidas de suporte e reestabelecer barreira cutânea	Considerar suporte intensivo Metilprednisolona EV 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente) Antibioticoterapia empírica	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Suspensão definitiva da imunoterapia

*Conforme CTCAE v.4; em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais

SC: superfície corpórea; NET: necrose epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson

EVENTOS ADVERSOS

- Pelo CTCAE, quando existe comprometimento de 10 a 30% da superfície corporal, o evento é classificado como Grau 2, neste momento qual seria a conduta mais adequada?
 - A. Aguardar melhora espontânea
 - B. Iniciar tratamento com corticoide tópico, anti-histamínico sistêmico e monitorar melhora dos sintomas
 - C. Iniciar corticoide por via oral (1 mg/kg)
 - D. Hospitalizar o paciente e realizar corticoide endovenoso (1-2 mg/kg)

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Manejo de erupção cutânea maculopapular e/ou prurido

Grau*	Manejo	Tratamento tópico	Tratamento sistêmico	Observações
1 (<10%SC) ou 2 (10-30% SC) tolerável	Ambulatorial Prosseguir tratamento com imunoterápico	Corticoide de baixa a média potência 2x/dia (mometasona, desonida)	Antihistamínico VO (se prurido associado)	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas Se piora/persistência, escalar tratamento e considerar suspender/adiar aplicação
2 (intolerável) 10-30% SC	Ambulatorial Considerar suspender/ adiar aplicação Considerar biópsia cutânea Considerar interconsulta	Corticoide média/alta potência 2x/dia (betametasona creme 0,1%, valerato)	Antihistamínico VO (se prurido associado) Prednisona 0,5 -1 mg/kg/dia (ou equivalente)	Reavaliação clínica a cada 1-2 semanas Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias. Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa Se piora/persistência ou se recorrente, escalar tratamento.
3 >30% SC	Hospitalar Suspender/adiar aplicação Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Corticoide alta potência 2x/dia (betametasona, dipropionato)	Antihistamínico VO Metilprednisolona EV 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente) ou Prednisona 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente). Considerar profilaxias.	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/ estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa. Considerar suspensão definitiva se recorrente
4 (Pápulas e/ou pústulas, NET, SSJ)	Hospitalar Suspender imunoterápico Interconsulta e biópsia cutânea recomendadas	Medidas de suporte e reestabelecer barreira cutânea	Considerar suporte intensivo Metilprednisolona EV 1-2 mg/kg/dia (ou equivalente) Antibioticoterapia empírica	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/ estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Suspensão definitiva da imunoterapia

*Conforme CTCAE v.4; em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais

SC: superfície corpórea; NET: necrose epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson

EVENTOS ADVERSOS

- Iniciado corticoide (prednisona) por via oral na dose de 1 mg/kg
- Após três dias do inicio da terapia, o paciente apresentou melhora do quadro cutâneo
- Após sete dias houve regressão completa do quadro
- A prednisona foi retirada lenta e gradualmente no período de 30 a 40 dias

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Medicamento	Dose	Observação
Prednisona	0,5-2,0 mg/kg/dia por via oral	Recomenda-se longo intervalo para retirada completa, usualmente de 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas.
Metilprednisolona	1,0-4,0 mg/kg/dia por via endovenosa	Troca para corticoide oral deve ser considerada após estabilização do quadro. Recomenda-se longo intervalo para retirada completa, usualmente de 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas.
Micofenolato de mofetila	500-1000 mg 12/12h	Uma vez iniciado, descontinuar se evento adverso em melhora e dose de prednisona 10 mg/dia ou inferior.
Infliximabe	5 mg/kg por via endovenosa a cada 2 semanas	Não utilizar em casos de sepse, suspeita de perfuração intestinal ou toxicidade hepática.

IA Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

É correto afirmar que após melhora completa do evento adverso cutâneo (Grau 2) e redução da dose de prednisona, o paciente poderá voltar a receber um agente

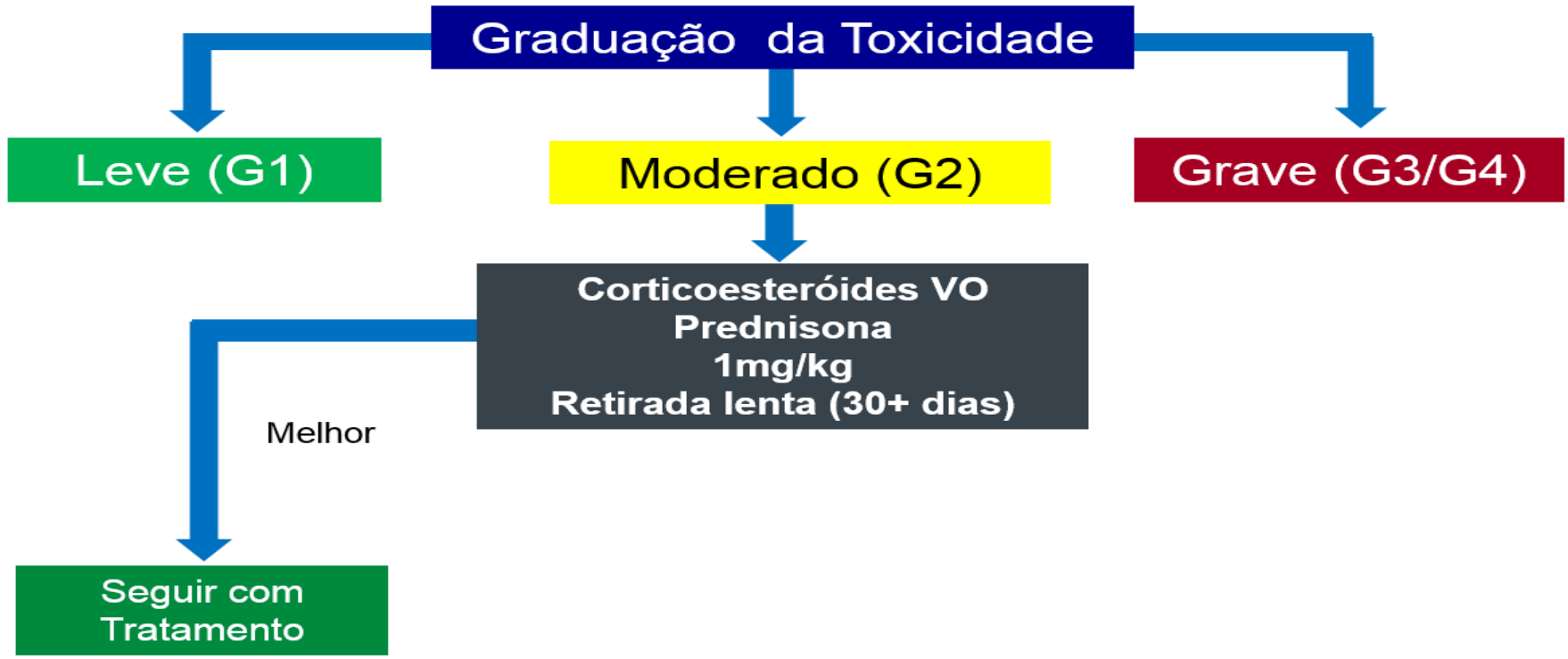
Anti PD-1?

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS



Adaptado de: Weber JW, et al. The Oncologist 2016; 21:1.



CASO CLÍNICO 2

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL



HISTÓRICO

- Paciente com melanoma metastático, com mutação BRAF
 - Sexo feminino
 - 45 anos
 - Paciente com alto volume de doença: metas pulmonares, linfonodos, fígado e ossos
 - Jun/2015: Iniciou tratamento com Vemurafenibe 960 mg 12/12 h
 - Set/2015: PD pulmonar, linfonodos abdominais e ilíacos

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

TRATAMENTO

Nivolumabe 3 mg/Kg + Ipilimumabe 1 mg/Kg EV q3W

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

Realizado avaliação de resposta através de exames de imagem após 6 semanas (2 doses de Ipi+Nivo): Resposta Parcial (69% de diminuição do tumor)

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- Após 9 semanas de tratamento, o paciente retornou ao serviço com queixa de **fadiga moderada**, não comprometendo as atividades diárias, sonolência e queda de cabelo
- Como os sintomas eram inespecíficos, foi realizada investigação clínica e laboratorial
- No exame laboratorial apresentava **elevação dos níveis de TSH e diminuição do T4L**

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- Nesta situação qual seria a graduação do evento pelo CTCAE?

A. Grau 1

B. Grau 2

C. Grau 3

D. Grau 4

E. Grau 5

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- Nesta situação em que o evento foi considerado como Grau 2, qual seria a conduta mais adequada?
 - A. Aguardar melhora espontânea
 - B. Iniciar reposição com levotiroxina**
 - C. Iniciar tratamento ambulatorial com corticoide oral (1 mg/kg)
 - D. Hospitalizar o paciente, iniciar corticoide endovenoso (2 mg/kg)

EVENTOS ADVERSOS

Alterações do Sistema Endócrino					
	Graduação				
Hipotireoidismo	1	2	3	4	5
	Assintomático; apenas observações clínicas e diagnóstico; não há indicação de intervenção	Sintomático; indicada reposição do hormônio tireoidiano; limitação em relação às atividades do cotidiano	Sintomas graves; limitação do autocuidado; indicada hospitalização	Consequências fatais; indicada intervenção urgente	Morte

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Endocrine disorders

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Uma vez que os exames laboratoriais (TSH e T4L) estiverem compensados a paciente **necessita** repetir a dosagem dos hormônios?

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Endocrinopatias

Descrição*	Manejo	Tratamento	Observações
Elevação assintomática de TSH	Ambulatorial Prosseguir tratamento com imunoterápico Considerar interconsulta	Observação	Manter vigilância Controle laboratorial a cada aplicação Se piora, ajustar tratamento conforme severidade/grau
Endocrinopatia sintomática	Ambulatorial Considerar suspender/adiar aplicação Considerar RM de hipófise Recomendada interconsulta	Iniciar reposição hormonal Prednisona 1-2 ng/kg VO ou metilprednisolona 1-2 mg/kg EV (ou equivalente) em casos de hipofisite com efeito de massa	Reavaliação a cada 1-3 semanas Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Considerar reintrodução do tratamento**
Suspeita de crise adrenal	Hospitalar Suspender/adiar aplicação Recomendada interconsulta Afastar sepse	Suporte intensivo Hidratação/correção de distúrbios hidroeletrólíticos Reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides Considerar antibioticoterapia empírica	Monitorização a cada 24-48h Via de administração da reposição hormonal pode ser ajustada após melhora Considerar reintrodução do tratamento**

*Em qualquer grau, excluir diagnósticos diferenciais; **Considera-se aceitável a reintrodução do tratamento frente a endocrinopatias mesmo se grau 3 ou superior, desde que adequadamente controlada com reposição hormonal e assintomática/sem efeito de massa

IA Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Tabela 1. Exames laboratoriais recomendados para tratamento com bloqueadores de correceptores imunes (anti-CTLA-4 e/ou anti-PD-1/PD-L1)

Periodicidade	HMG/ Coagulograma	Ureia/ Creatinina	Sedimento urinário/ proteinúria	Eletrólitos (Na/K/MgCa)	TGO TGP Bilirrubinas
Antes do início do tratamento	X	X	X**	X	X
A cada ciclo	X	X	-	X	X
Situações especiais	-	-	Se indicação clínica	-	-

Glicose	Amilase Lipase	TSH T4L	T3L	ACTH Cortisol basal	FSH LH Testo	Sorologia para Hep B/Hep C/HIV
X	X	X	-	X	-	X
X	X**	X*	-	-	-	-
-	Se indicação clínica	-	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica	Se indicação clínica

*A cada 2 a 4 semanas (realização em ciclos alternados, no caso de medicamentos com aplicações a cada 2 semanas, é aceitável); **Exame facultativo (não há recomendações precisas acerca do melhor intervalo e frequência de realização); HMG: hemograma completo; Testo: testosterona (pacientes do sexo masculino); Hep B: hepatite B; Hep C: hepatite C.

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

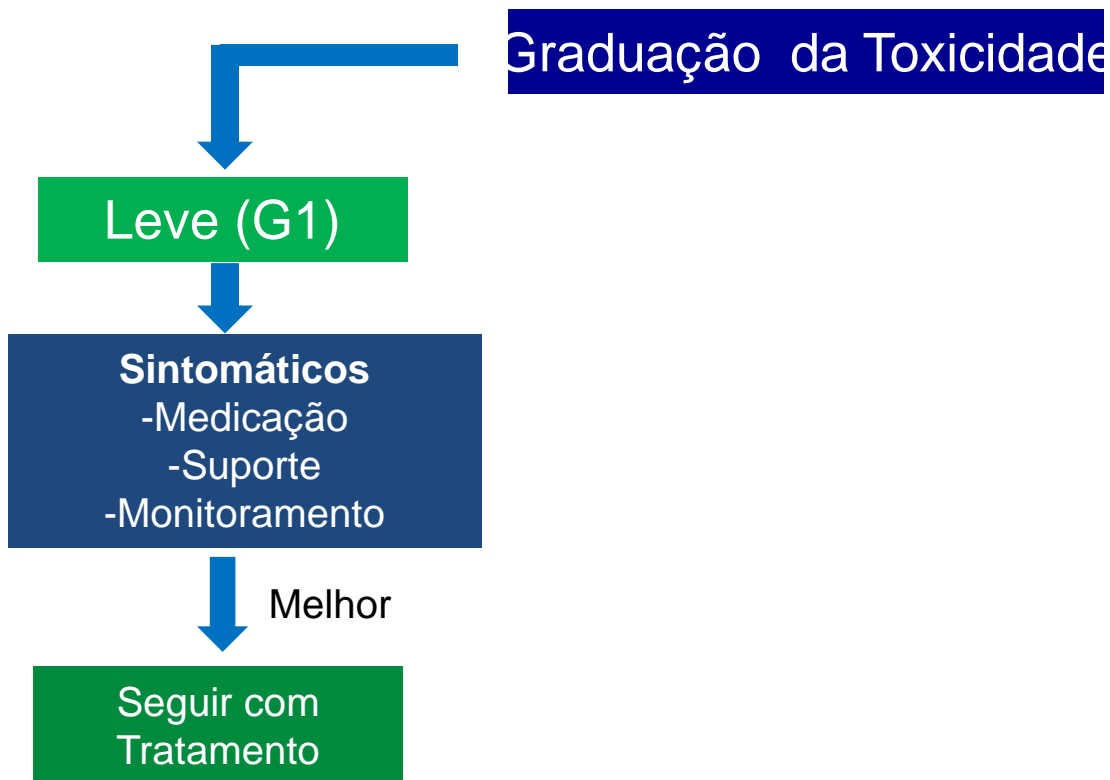
É correto afirmar que após iniciado a terapia de reposição hormonal com levotiroxina, o paciente poderá voltar a receber a combinação IPI+NIVO?

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS



EVENTOS ADVERSOS

- Frequentemente os eventos adversos **endócrinos** são **irreversíveis** e os pacientes receberão suplementação hormonal definitivamente.

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

CASO CLÍNICO 3

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

HISTÓRICO

- Paciente com melanoma metastático, com mutação do BRAF
- Sexo feminino
- 39 anos
- Diagnóstico inicial em julho/2011: melanoma em região dorsal, estágio IB, linfonodo sentinela positivo, e um nódulo com micrometástases
- Setembro/2011: exérese de linfonodos axilares. Paciente inserida no estudo clínico AVAST-M e randomizada no braço de bevacizumabe como tratamento adjuvante. Término do tratamento em setembro de 2012
- Setembro/2013: PD em baço e fígado (pesquisa de mutação BRAF +)

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

TRATAMENTO

- Set/2013 – PD: melanoma metastático, BRAF +
- Out/2013 – Início do Tratamento: Ipilimumabe 3 mg/kg q3W

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- Após 3 ciclos, a paciente desenvolveu um quadro de **diarreia (Grau 1), fadiga, náusea e perda do apetite**
 - Sem presença de sangue nas fezes ou dor abdominal
 - PCR normal
- Apesar de ter sido orientada, a paciente não comunicou a equipe médica ou o centro de tratamento sobre a ocorrência do evento adverso.
- Retornou apenas para novo ciclo de Ipilimumabe (4º ciclo):
 - Neste dia relatou cerca de 6 a 7 episódios de evacuação/dia, dor e distensão abdominal

*PCR: Proteína C reativa

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- Considerando as queixas da paciente, como podemos graduar este evento adverso?
 - A. Grau 1
 - B. Grau 2
 - C. Grau 3
 - D. Grau 4**
 - E. Grau 5

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Colite/Diarreia

Grau*	Manejo	Tratamento	Observações
1 menos de 4 evacuações/dia além do usual	Ambulatorial Prosseguir tratamento com imunoterápico	Observação/Sintomáticos (loperamida) Hidratação	Manter vigilância Controle laboratorial a cada aplicação Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau
2 4-6 evacuações/dia além do usual Dor abdominal ou muco/sangue nas fezes	Ambulatorial Suspender/adiar aplicação do imunoterápico	Hidratação/correção de distúrbios hidroeletrólíticos Se persistência por mais de 3-5 dias ou piora: prednisona VO 0,5-1 mg/kg (ou equivalente)	Reavaliação clínica a cada 3-5 dias, até melhora. Se piora, ajustar tratamento conforme gravidade/grau Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 4 semanas. Considerar profilaxias Considerar reintrodução do tratamento se grau 1 ou resolução completa
3-4 7 ou mais evacuações/dia além do usual/ incontinência Instabilidade/dor grave/sinais peritoneais/febre	Hospitalar Suspender imunoterápico Colonoscopia não recomendada rotineiramente, porém pode ser considerada em casos selecionados Considerar interconsulta	Considerar suporte intensivo Hidratação/correção de distúrbios hidroeletrólíticos Suspender imunoterápico Colonoscopia não recomendada rotineiramente, porém pode ser considerada em casos selecionados	Corticoide venoso pode ser substituído por oral se melhora/ estabilização clínica Após melhora, retirada do corticoide ao longo de, ao menos, 6 semanas. Considerar profilaxias Descontinuação definitiva do imunoterápico

situações, considerar micofenolato ou outro imunossupressor.

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- Após 2 dias de uso de metilprednisolona na dose de 3 mg/kg, não houve melhora do quadro de colite. Neste caso como proceder?
 - A. Aguardar melhora espontânea do evento
 - B. Manter o uso da metilprednisolona na mesma dose
 - C. Aumentar a dose de metilprednisolona para 4 mg/kg
 - D. Iniciar o uso de agente anti-TNF (5 mg/kg a cada duas semanas)

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Toxicidade Gastro-intestinal



IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

SÍMPOSIUM MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

Medicamento	Dose	Observação
Prednisona	0,5-2,0 mg/kg/dia por via oral	Recomenda-se longo intervalo para retirada completa, usualmente de 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas.
Metilprednisolona	1,0-4,0 mg/kg/dia por via endovenosa	Troca para corticoide oral deve ser considerada após estabilização do quadro. Recomenda-se longo intervalo para retirada completa, usualmente de 4-6 semanas. Considerar profilaxias para infecções oportunistas.
Micofenolato de mofetila	500-1000 mg 12/12h	Uma vez iniciado, descontinuar se evento adverso em melhora e dose de prednisona 10 mg/dia ou inferior.
Infliximabe	5 mg/kg por via endovenosa a cada 2 semanas	Não utilizar em casos de sepse, suspeita de perfuração intestinal ou toxicidade hepática.

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

- Iniciado o uso de um agente anti-TNF, após exclusão da possibilidade de perfuração intestinal
- Após uma dose da medicação, a paciente apresentou resolução completa do quadro de dor abdominal e diarreia
- Interrompido o uso do Anti-TNF e iniciado prednisona
- A prednisona foi retirada lenta e gradualmente no período de 30 a 40 dias

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS

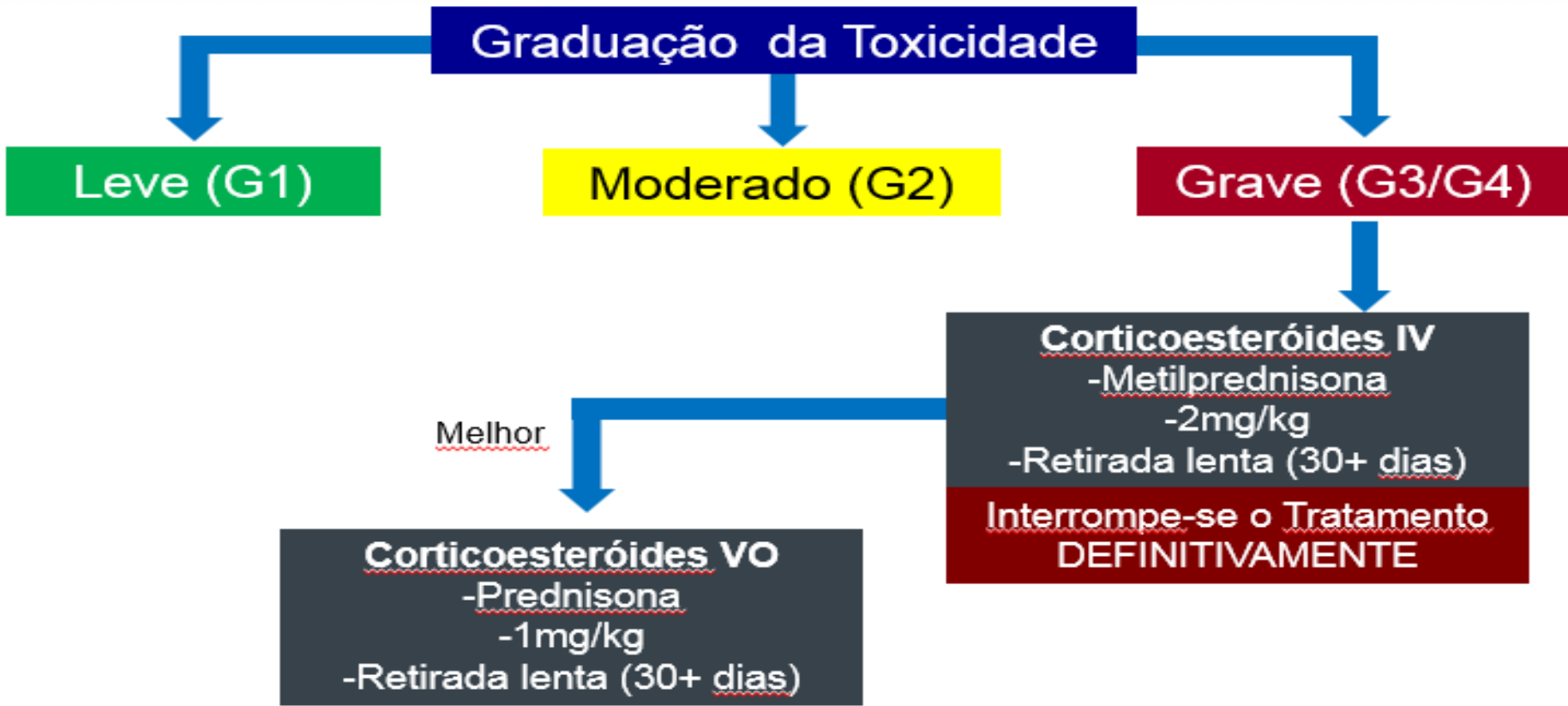
- É correto afirmar que após melhora completa do evento adverso colite (Grau 4) e redução da dose de prednisona, o paciente poderá voltar a receber uma medicação Anti PD-1?

IX Congresso Internacional de
Uro-Oncologia

**IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL
DE URO-ONCOLOGIA**

02 e 03 de março de 2018
SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

EVENTOS ADVERSOS



Adaptado de: Weber JW, et al. The Oncologist 2016; 21:1.

TAKE HOME MESSAGE

- E.A. precocemente detectados diminuem a severidade dos sintomas e reduzem o número e, até mesmo evitam, internações hospitalares, impactando diretamente no prognóstico e QOL.
- A equipe multiprofissional desempenha um papel primordial no seguimento dos pacientes com m CRPC em terapia oral, no que tange à educação e gestão de eventos adversos.



