



**A.C. Camargo
Cancer Center**
Centro Integrado de Diagnóstico,
Tratamento, Ensino e Pesquisa

**“Estudo coorte retrospectivo da Incidência e Gravidade de
Eventos Adversos Associados a Imunoterapia com
Inibidores de *Checkpoint* em um Cancer Center”**

Roberta Lúcia Gama Alves

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Gama Alves, Roberta Lúcia.

Incidência e gravidade de eventos adversos associados com inibidores de checkpoint em um cancer center.. / Roberta Lúcia Gama Alves. São Paulo, 2022.

54f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga.

1. Inibidores de checkpoint, 2. Imunoterapia, 3. Eventos imunomediados

CDU 616

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Roberta Lúcia Gama Alves

Título: Estudo coorte retrospectivo da Incidência e Gravidade de Eventos Adversos Associados a Imunoterapia com Inibidores de *Checkpoint* em um Cancer Center.

Aprovado em: 17/01/2023

Banca Examinadora

Orientador: Dra Maria Nirvana da Cruz Formiga
Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Pedro Caruso
Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Samantha Cabral Severino da Silva
Instituição: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e Hospital Santa Catarina

Membro da banca: Dr. Benedito Jorge Pereira
Instituição: Fundação Antônio Prudente

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra a todos os enfermeiros e profissionais da área da saúde que estão envolvidos e engajados na pesquisa e que usam a ciência para promover mudanças na sua prática clínica e para ajudar pessoas a melhorar a sua qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me dar força e persistência para seguir e passar por todos os desafios e dificuldades durante todos os processos necessários para a produção do meu mestrado.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga, por ter aceito a minha proposta de estudar a imunoterapia no A.C. Camargo, e ter acreditado nas minhas idéias que eram pequenas e ela se empenhou e me ajudou a transformar neste trabalho lindo. Obrigada também por sua paciência, persistência e profissionalismo.

Aos membros da Banca de acompanhamento e de qualificação, Dr. José Augusto Rinck e Dr. Eduardo Bertolli, pelo apoio com a parte estatística e pelo acompanhamento e ensinamentos.

À toda equipe da Pós Graduação do A.C. Camargo Cancer Center, desde os Professores das Disciplinas, a equipe administrativa, a Barbara e Jaqueline do Departamento de Estatística e à toda a Coordenação; Agradeço à equipe do RedCap, Rafael Vanhoz Ribeiro e Livia Mega, pelo empenho e dedicação em entender o objetivo da minha pesquisa.

Agradeço aos meus colegas de trabalho por todo apoio e incentivo, ao meu amigo David Siqueira Gonçalves pela ajuda no meu processo de coleta de dados, a Suellen Nascimento Matos Bentley, pelo apoio com o Tasy; aos meus familiares e amigos por sempre acreditarem no meu potencial e por me incentivar em realizar os meus sonhos, agradeço a cada uma das pessoas que cruzaram o meu caminho durante a construção do meu mestrado.

Muito obrigada!

RESUMO

Gama Alves, RL. [Incidência e gravidade de eventos adversos associados à imunoterapia com inibidores de *checkpoint* em um Cancer Center] [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

Introdução: Imunoterapia é uma das modalidades de terapias antineoplásicas que atua estimulando o recrutamento e ativação do sistema imunológico do hospedeiro. A Imunoterapia atual é caracterizada por anticorpos monoclonais inibidores dos pontos de verificação do sistema imunológico (PD-1, PD-L1, PD-L2 e CTLA4), conhecidos como inibidores de *checkpoint*. Os inibidores de *checkpoint* têm revolucionado o tratamento do câncer, no entanto são associados a eventos adversos imunorrelacionados, que podem afetar quaisquer tecidos ou órgãos.

Objetivo: Descrever a incidência e graduação dos eventos adversos imunorrelacionados nos pacientes tratados com inibidores de *checkpoint* no A.C. Camargo Cancer Center.

Pacientes e Métodos: Foram avaliados 585 pacientes tratados com inibidores de *checkpoint* no período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018. A associação entre eventos adversos imunorrelacionados e variáveis qualitativas foi calculada pelo teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Para comparar o desfecho dos eventos adversos imunorrelacionados com variáveis quantitativas o teste t ou U de *Mann-Whitney* e *Anova* ou *Kruskal-Wallis* foram aplicados. **Resultados:** Dos 585 pacientes, 62,4% eram do sexo masculino e 32,7% feminino, e 13,5% apresentaram alguma toxicidade ao longo do tratamento, sendo a terapia interrompida definitivamente por toxicidade em 7,8% dos pacientes. A neoplasia mais frequente foi Melanoma (35%), seguida por carcinoma de pulmão (28,6%). As drogas mais utilizadas foram Nivolumabe (51%) e Pembrolizumabe (26,4%). As toxicidades mais frequentes foram pneumonite, hepatotoxicidade, alterações cutâneas, colite e tireoidopatias.

Conclusão: a taxa de toxicidade imunomediada em pacientes tratados em um cancer center foi baixa (13,5%), com 7,8% de interrupção definitiva da imunoterapia por toxicidade. Além disso, não houve correlação com o tipo de inibidor de *checkpoint* e o tipo de evento adverso apresentado nesse estudo.

Palavras-chave: imunoterapia, eventos adversos, inibidores de *checkpoint*, eventos imunomediados

ABSTRACT

Gama Alves, RL. [Incidence and severity of adverse effects associated with immune-checkpoint inhibitor therapy in a Cancer Center] [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

Introduction: Immunotherapy is a type of cancer treatment which stimulates the patient's immune system to work harder to recognize and kill cancer cells.

Recently Immunotherapy using monoclonal antibodies called immune checkpoint inhibitors (ICI), that target different checkpoint proteins in immune cells (PD-1, PD-L1, PD-L2 e CTLA4). The ICI has become an essential part of cancer treatment; however, the ICI adverse effects can affect nearly any organ system. **Objective:** To describe the incidence and the severity of adverse effects associated with ICI therapy in cancer patients treated at A.C. Camargo Cancer Center. **Methods:** Between January 2014 to December 2018, 585 cancer patients were treated with ICI in our institution. The relation among immune-related adverse events and variables were calculated by Fisher's exact test or Chi-squared test, and Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis H test or ANOVA to calculate the correlation among the adverse effects with quantitative variables.

Results: From 585 enrolled patients, 62.4% were male and 32.7% female, and 13.5% presented any immune-related toxicity during the treatment. Immunotherapy was permanently discontinued in 7.8% of the patients. The most frequent cancer diagnosis was Melanoma (35%), followed by lung carcinoma (28.6%). The most used ICI were Nivolumab (51%) and Pembrolizumab (26.4%). The most common toxicities observed were pneumonitis, hepatotoxicity, skin toxicities, colitis and thyroid dysfunction. **Conclusion:** the rate of immune-related adverse events was low in this cancer population (13.5%) with ICI discontinuation due to toxicity observed in only 7.8% of the patients

Besides, there was no correlation between ICI drug used and the type of toxicity presented by the patients.

Key words: immune-checkpoint inhibitors, adverse effects, immune-related adverse events

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Incidência global do câncer.....	13
FIGURA 2- Incidência e Mortalidade global dos principais tipos de cânceres.....	13
FIGURA 3 -Ativação da célula T e os pontos de verificação do sistema imune e inibidores de checkpoint anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4.....	18
FIGURA 4- Principais Toxicidades associadas a inibidores de <i>checkpoint</i>	21
FIGURA 5 - Neoplasias tratadas com inibidores de <i>checkpoint</i>	27
FIGURA 6 - Frequência das toxicidades imunomediadas em alguma linha de terapia.....	29
FIGURA 7 - Inibidores de <i>checkpoint</i> utilizados na primeira exposição (Momento1)	30
FIGURA 8- Motivos de interrupção das terapias com inibidores de <i>checkpoint</i>	31
FIGURA 9- Toxicidades imunomediadas -Momento 1.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.....14

Tabela 2- Estratificação dos sinais e sintomas mediados por inibidores de *checkpoint* por órgão e sistemas.....22

Tabela 3- Variáveis analisadas nos três momentos terapias 1, 2 e 3.....28

Tabela 4- Toxicidades imunomediadas no momento 1.....32

Tabela 5- Toxicidades imunomediadas por inibidores de *checkpoint* (Momento 2).....35

Tabela 6- Toxicidades imunomediadas por inibidores de *checkpoint* (Momento 3).....37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCCC	A.C. Camargo Cancer Center
APC	célula apresentadora de antígenos
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
IFN	Interferon
HBV	Vírus de Hepatite B
HCV	Vírus de Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICI	<i>immune checkpoint inhibitors</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MHC	Complexo de Histocompatibilidade principal
NK	Célula <i>Natural Killer</i>
PD-1	programmed cell death receptor-1
PD-L1 e PD-L2	programmed death ligand-1 and 2
TCR	receptor de célula T
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Imunoterapia	14
1.2 Anticorpos monoclonais inibidores de pontos de verificação do sistema imune (inibidores de <i>Checkpoint</i>)	15
1.3 inibidores de <i>Checkpoint</i> associados a Radioterapia ou Quimioterapia.....	20
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVOS.....	24
3.1 Objetivo Primário.....	24
3.2 Objetivos Secundários.....	24
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	24
4.1 Casuística.....	24
4.2 Critérios de Inclusão.....	25
4.3 Critérios de Exclusão.....	26
4.4 Coleta de dados e caracterização da amostra.....	26
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
6. RESULTADOS.....	27
6.1 Correlacionando as toxicidades com as drogas, neoplasia e idade dos pacientes.....	37
7. DISCUSSÃO.....	38
8. CONCLUSÃO.....	44
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
11. ANEXOS.....	50

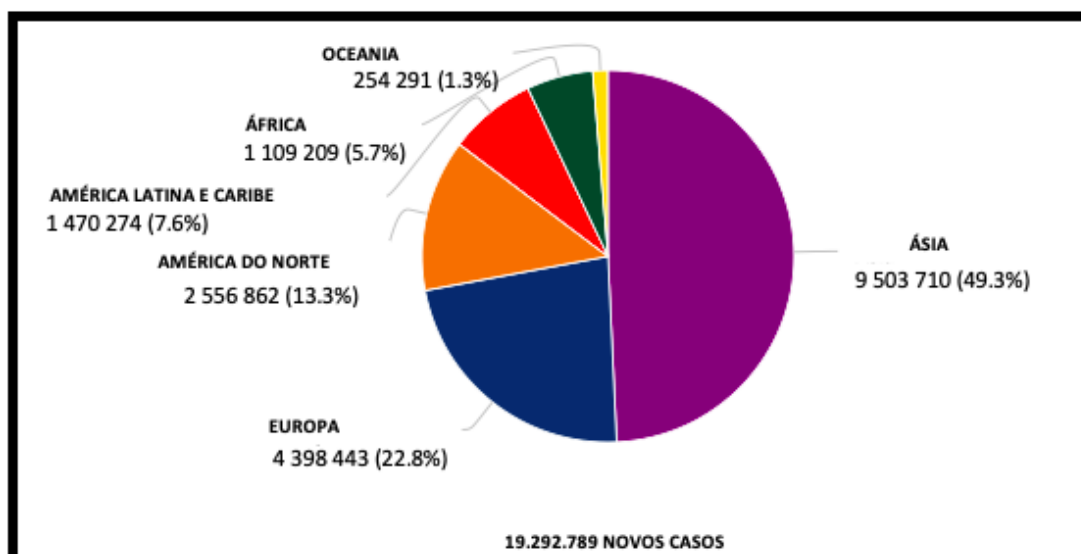
1.INTRODUÇÃO

O câncer corresponde a um grupo de mais de 100 doenças heterogêneas que tem em comum a proliferação celular excessiva e descontrolada, desencadeada pela interação de múltiplos fatores carcinogênicos, sejam eles herdados ou resultado de exposição ambiental. (*National Cancer Institute*, 2022)

As células neoplásicas podem ter comportamento variado desde baixo grau de proliferação até alto grau de proliferação e invasão, aumentando assim a capacidade de evasão e de metástase. Os tipos de câncer normalmente correspondem ao tipo de célula do tecido de onde se originou, como as células neoplásicas derivadas de tecidos epiteliais, como pele e mucosas, onde os tumores são denominados carcinomas. Por outro lado, alguns tumores recebem denominação de acordo com o tecido que a célula neoplásica mimetiza, como por exemplo, quando a célula neoplásica se origina ou mimetiza uma célula de tecidos conjuntivos, de origem mesenquimal, como ossos, músculo e cartilagem, os tumores são classificados como sarcomas. (SOUSA et al.2019)

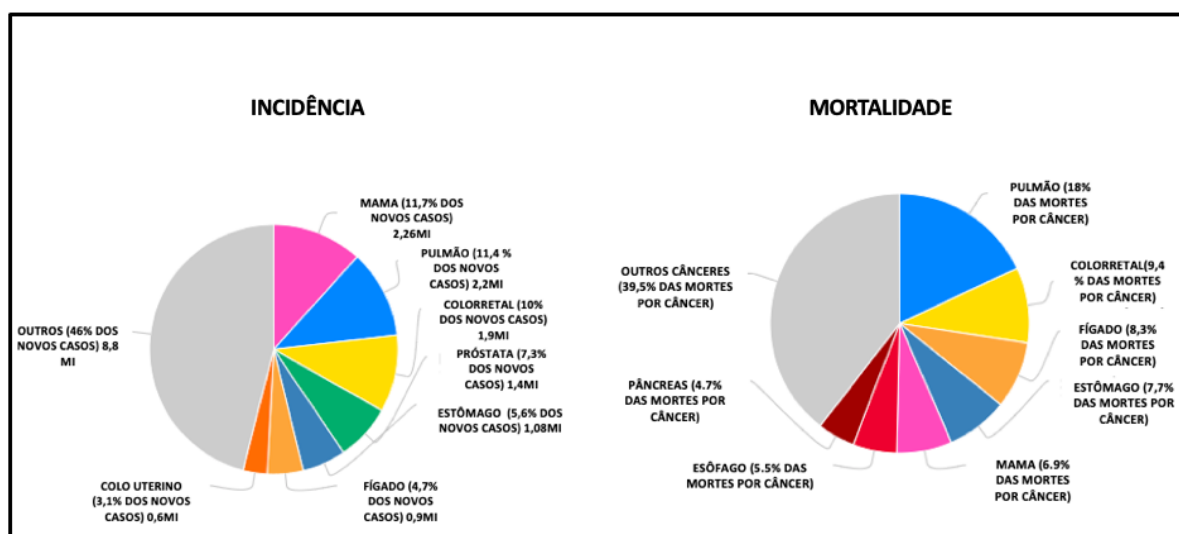
Vários fatores contribuem para o aumento dos casos de câncer ao longo dos anos, como por exemplo, o crescimento populacional, envelhecimento e fatores de riscos ambientais. Países em desenvolvimentos ou até mesmo os países desenvolvidos se deparam com o aumento do número de casos diagnosticados e com o número de mortes relacionadas a câncer nos últimos anos. (INCA, 2019)

A incidência de câncer na população mundial vem crescendo e o câncer é uma das principais causas de mortalidade em todos os países do globo. A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) reportou, para o ano de 2020, 19,3 milhões de novos casos de câncer e 9,96 milhões de mortes por câncer no mesmo ano (Figuras 1 e 2).



Fonte: GLOBOCAN 2020 (<https://gco.iarc.fr/>)

Figura 1- Incidência global do câncer



Fonte: GLOBOCAN 2020 (<https://gco.iarc.fr/>)

Figura 2 - Incidência e Mortalidade global dos principais tipos de cânceres

Para o Brasil, estima-se que para o triênio 2020-2022 a ocorrência de 625 mil novos casos de câncer para cada ano. Excetuando os casos de câncer de pele não-melanoma, ocorrerão 450 mil casos novos de câncer. As estimativas refletem os principais tumores mais incidentes, sendo eles os cânceres de próstata, mama, pulmão e colorretal. (INCA, 2019)

Tabela 1- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

Fonte: INCA, 2019

1.1. Imunoterapia

O sistema imune é o regulador importante da biologia tumoral, entretanto o câncer se desenvolve mesmo diante de um sistema imunológico intacto, pela capacidade de as células neoplásicas escaparem da vigilância imune e ativarem mecanismos de imunossupressão para sua sobrevivência. (BEATTY E GLADNEY, 2015)

O princípio da imunoterapia é atuar pelo recrutamento e ativação de células do sistema imunológico do hospedeiro para erradicar as células neoplásicas. O sistema imune desempenha um papel no reconhecimento e no combate às células neoplásicas, e a imunoterapia reforça este potencial do sistema imune no tratamento do câncer. (PENNOCK E CHOW, 2015)

Historicamente, a imunoterapia surgiu no final do século XIX, com os experimentos do cirurgião americano, William Coley. Ele estimulava o sistema imune a reconhecer e atacar o câncer, provocando infecções localizadas sobre tumores específicos, como sarcomas. A maioria das tentativas de provocar o sistema imune não foi realizada com sucesso, pois os pacientes que se submetiam a esta tentativa iam a óbito devido a infecções generalizadas, sabendo que na época ainda não havia antibióticos (SOUSA et al.2019).Um dos avanços mais importantes da imunoterapia ocorreu em 1957, quando Thomas e Burnett sugeriram que células do tumor evocava respostas imunológicas, então a partir desta descoberta o conceito da vigilância imunológica do câncer foi introduzido. (KYI et al.2014)

Ainda como modalidades de imunoterapia em câncer, citamos as vacinas contra o vírus da hepatite B e a vacina contra o Papiloma Vírus Humano (HPV) que irão prevenir alguns tipos de cânceres, como hepatocarcinoma e câncer do colo uterino e outros tumores HPV-relacionados. Muitos estudos com vacinas para tratamento de cânceres estão em andamento, porém ainda não aprovados para uso fora de ensaios clínicos. A única vacina aprovada é o Sipuleucel-T (ativação autóloga das células T) para câncer de próstata metastático, porém tecnicamente é complexa e com alto custo, tendo sido aprovada apenas nos Estados Unidos. (American Cancer Society, 2021).

Os anticorpos monoclonais também são utilizados para o tratamento contra o câncer sendo mais uma ramificação da imunoterapia de maneira mais específica com alvo predeterminado. Esta modalidade terapêutica também pode ser classificada como Terapia Alvo ou imunoterapia passiva em que anticorpos pré-preparados atuam em receptores previamente conhecidos, por exemplo o Trastuzumabe, anticorpo direcionado contra o receptor fator de crescimento epidérmico humano (HER2), Cetuximabe e Panitumumabe direcionado contra o EGFR (receptor fator de crescimento epidérmico humano) e Bevacizumabe, cujo alvo é o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular). (JONKER et al.2007, KYI E POSTOW; 2014, KWAK et al;2015, HAYES 2019, GARCIA et al.2020).

O marco da imunoterapia no tratamento do câncer são os inibidores de pontos de verificação do sistema imune, conhecidos como inibidores de *checkpoint* (ICI, do inglês, *immune checkpoint inhibitors*) com eficácia e tolerabilidade maior que as citocinas (Interferon e Interleucinas).

1.2 Anticorpos monoclonais inibidores de pontos de verificação do sistema imune (inibidores de *checkpoint*)

Os mecanismos pelos quais os tumores escapam da vigilância imune e continuam sobrevivendo são a chave para identificar a ação que os sistemas imunes adaptativo e inato teriam sobre as células malignas. Reconhecer quais seriam as moléculas envolvidas na imunologia tumoral poderia ser o caminho para um tratamento imunoterápico alvo que controlasse ou eliminasse as células tumorais. (KYI et al.2014)

As células tumorais podem escapar da destruição do sistema imunológico por diversos mecanismos, através da expressão de moléculas imunossupressoras na superfície de suas células, secreção de fatores que inibem o sistema imune e o recrutamento de outras populações de células imunossupressoras para o microambiente tumoral. As moléculas imunossupressoras expressas na superfície das células tumorais são classificadas como pontos de verificação do sistema imunológico, ou seja, através destas moléculas as células tumorais poderiam desligar ou bloquear a resposta imunológica contra o tumor, criando um microambiente tumoral propenso ao crescimento neoplásico. (NAIDOO et al. 2015).

A ativação do sistema imune inicia-se com o primeiro sinal a apresentação do antígeno através das células apresentadoras de antígenos (APCs) pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC) ao receptor de célula T (TCR). O segundo sinal consiste da interação de CD28 do linfócito T ao B7 presente na superfície das APCs. Por outro lado, a ligação de CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*), que é um co-inibidor homólogo a CD28, quando ligado a B7 ocorre a inibição da estimulação dos linfócitos T, numa via de ativação normal B7 se ligaria a CD28. CTLA-4 possui atração por B7, por isso CTLA-4 presentes em células tumorais é um mecanismo de defesa às respostas imunes antitumorais. (CARBONE et al. 2015)

A via de morte celular programada, onde o PD-1 (-programmed cell death receptor-1) é outro co-inibidor de células T similar a CTLA-4, porém com distintas funções biológicas e com distintos ligantes, sendo eles PD-L1 e PD-L2 (programmed death ligand-1 and 2), quando PD-1 acopla-se a um de seus dois ligantes inibe as vias de sinalização que normalmente conduzem a resposta efetora dos linfócitos T citotóxicos, resultando em uma resposta imune ineficaz e inibindo o combate ao tumor.(BRAHMER et al.2012)

Na década de 90, a investigação sobre a imunologia do câncer tomava rumos para descobertas dessas moléculas: proteínas de morte celular programada (PD-1), ligante da proteína de morte celular programada 1 (PD-L1), ligante da proteína de morte celular programada 2 (PD-L2) e Antígeno 4 de linfócito T citotóxico (CTLA4). As moléculas PD-1 são glicoproteínas transmembrana da célula T, enquanto PD-L1 e PD-L2 são glicoproteínas transmembrana das células tumorais e CTLA4 é predominantemente encontrada em vesículas intracelulares de células T ativadas, podendo também estar presentes na superfície de monócitos, *Natural Killer* (NK),

macrófagos e células tumorais. (OKAZAKI E HONJO 2007; ROWSHANRAVAN et al. 2018)

Em 1996, os imunologistas James P. Allison e Tassuko Honjo marcaram a era da imunoterapia moderna com moléculas anti-CTLA4 induzindo rejeição tumoral em ratos em estudos pré-clínicos. (KILLOCK 2020).

O CTLA-4 é um receptor presente na superfície das células T que modulam a co-estimulação de sinalização pela competição dos seus ligantes CD80 e CD86 que estão expressos na superfície das células apresentadoras de antígenos durante a fase de ativação inicial da resposta imunológica, consequentemente isto irá induzir a ativação da célula T. A ativação de CTLA-4 inibe a sinalização de células *NK* induzindo a produção de interleucinas 2. O CTLA-4 também está presente em células T regulatórias, que são promotoras da imunossupressão no microambiente tumoral. (CALVO et al. 1997).

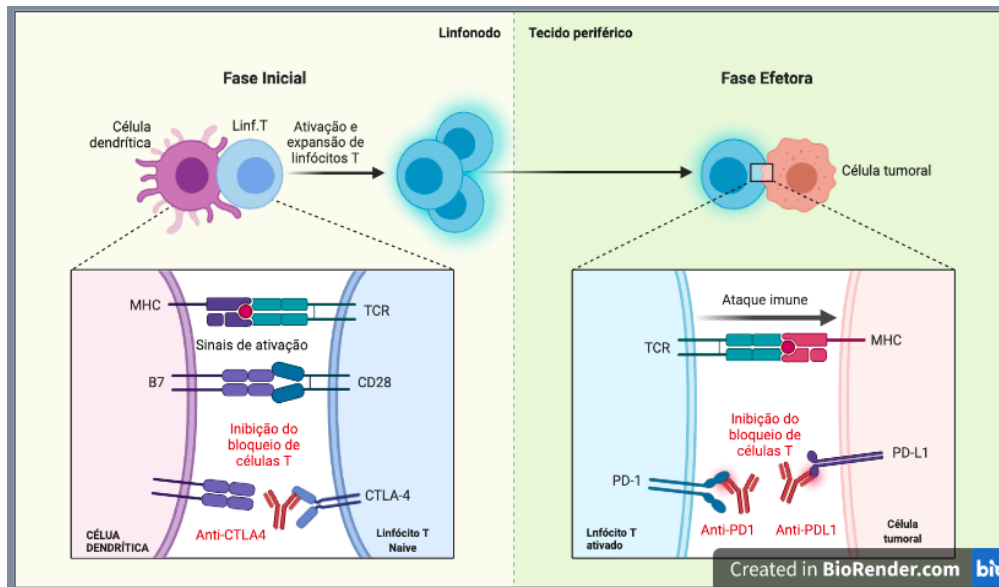
Em 2003 tivemos comprovação do benefício do primeiro inibidor de *checkpoint*, o Ipilimumabe, um anti-CTLA4, em melanoma e câncer de ovário. O Ipilimumabe foi o primeiro ICI aprovado, em 2011, para Melanoma, após demonstrar aumento de sobrevida em estudo clínico. (KILLOCK 2020).

Após a caracterização da molécula CTLA4, as demais moléculas foram identificadas como potenciais alvo da imunoterapia. A proteína de morte celular programada (PD-1), que é um receptor de superfície celular de células tumorais, reconhece e se liga aos ligantes endógenos PDL-1 e PD-L2, expressos em células T e B e também em células envolvidas na imunidade inata, como células *NK* e células mielóides (neutrófilos, basófilos, macrófagos e eosinófilos). A ligação PD-1 e PDL-1 permite a evasão tumoral do sistema imune. (FREEMAN et al. 2000)

Em 2015, tivemos expansão dos inibidores anti-PD-1 (Nivolumabe, Pembrolizumabe) para tratamento de outros tipos de tumores, além de Melanoma. (KILLOCK 2020). Posteriormente houve aprovação também de drogas anti-PDL-1, Atezolizumabe (câncer de mama triplo negativo metastático, carcinoma de pulmão e carcinoma urotelial), Durvalumabe (carcinoma urotelial e câncer de pulmão não pequenas células) e Avelumabe (carcinoma de células de Merkel metastático e carcinoma urotelial); assim como combinação de anti-PD-1 e Anti-CTLA4 para Melanoma e câncer renal. Hoje a indicação de ICI é extremamente ampla: câncer de pulmão não-pequena célula e pequenas células, carcinoma de cabeça e

pescoço, carcinoma renal, carcinoma urotelial, linfomas, tumores gastrointestinais, mama, entre outros (WAINSTEIN et al.2017).

Os ICI são bem tolerados de uma forma geral, podendo haver repostas completas ou parciais em vários tipos de tumores. A duração de resposta anti-tumoral pode ser limitada pela tolerância imune. Assim como, são associados a risco de eventos adversos imunomediados.



Fonte: Adaptado de Ribas, A. 2012

Figura 3 - Ativação da célula T e os pontos de verificação do sistema imune e inibidores de *checkpoint* anti-PD-1, anti-PDL1 e anti-CTLA-4

Os mecanismos envolvidos na sinapse imunológica referentes ao receptor CTLA-4 e a ligação entre PD-1/PD-L1 estão associados a uma resposta fisiológica da atividade do sistema imune, garantindo que a ação da resposta imunológica não seja exacerbada. A interação dos anticorpos inibidores de *checkpoint* nos pontos de verificação do sistema imune CTLA-4, PD-1 e PD-L1 pode acarretar uma exacerbação das sinapses imunológicas, ou seja, a resposta imunológica poderá fugir da homeostase, o que pode trazer alguns efeitos inflamatórios, os efeitos adversos imunorrelacionados. Qualquer órgão pode ser afetado, sendo que os efeitos adversos imunorrelacionados envolvem, com maior frequência, o trato gastrointestinal, glândulas endócrinas, pele e o fígado. O sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema respiratório, musculoesquelético e hematológico

são frequentemente menos acometidos pelos efeitos adversos imunorrelacionados. (WAINSTEIN et al.2017; POSTOW et al.2018)

Satya e Johnson (2019) descreveram amplamente os efeitos imunomediados, refletido em diferentes mecanismos patológicos, como: exacerbação de uma condição autoimune subclínica ou elevação de autoanticorpos preexistentes, desencadeamento de uma nova condição inflamatória ou imunidade resultante da ativação aberrante de linfócitos autorreativos, indução de desbalanço nos níveis locais e circulantes de citocinas fisiológicas, levando a um estado inflamatório e autorreativo e surgimento de respostas citotóxicas mediadas pelos próprios anticorpos monoclonais a partir da interação com seus receptores alvo, por exemplo, receptores CTLA-4 expressos por tecidos saudáveis.

Ao passo que linfócitos T autorreativos e produção de citocinas pelo tumor podem induzir o surgimento de doenças autoimunes e efeitos imunomediados devido à liberação de diversos antígenos após o ataque das células. (SATYA E JOHNSON 2019).

Terapias com inibidores de *checkpoint* causam alterações na regulação da homeostase da atividade da família das células T, por exemplo, terapias com anti PD-1 podem causar ativação e expansão de células T citotóxica CD8+ pelo bloqueio do seu sinal de inibição. (SATYA E JOHNSON 2019)

A suscetibilidade para efeitos imunomediados pode estar relacionada com predisposição genética, condição auto-imune pré-existente, impacto do ambiente, microbiota do trato gastrointestinal e pela vulnerabilidade órgão-específica. Outra causa sugestiva de surgimento de efeitos imunomediados é a expressão de PD-1 em tecidos não linfóides e a sua potencial interação com PD-L1 pode subsequentemente determinar a extensão da resposta imune nos sítios de inflamação. (SATYA E JOHNSON 2019)

Além do mais, os inibidores de *checkpoint* podem causar exacerbação de sintomas de doenças autoimunes e uma hiperestimulação da resposta imunológica naqueles pacientes portadores de doenças infecciosas crônicas, como infecções por vírus de hepatite B e C (HBV, HCV) ou HIV (vírus da imunodeficiência humana). É importante ressaltar também que os pacientes com nefropatias e hepatopatias não foram avaliados nos estudos de fase I e II, podendo também esses serem mais vulneráveis aos efeitos dos ICI. Assim, torna-se imprescindível avaliação e vigilância

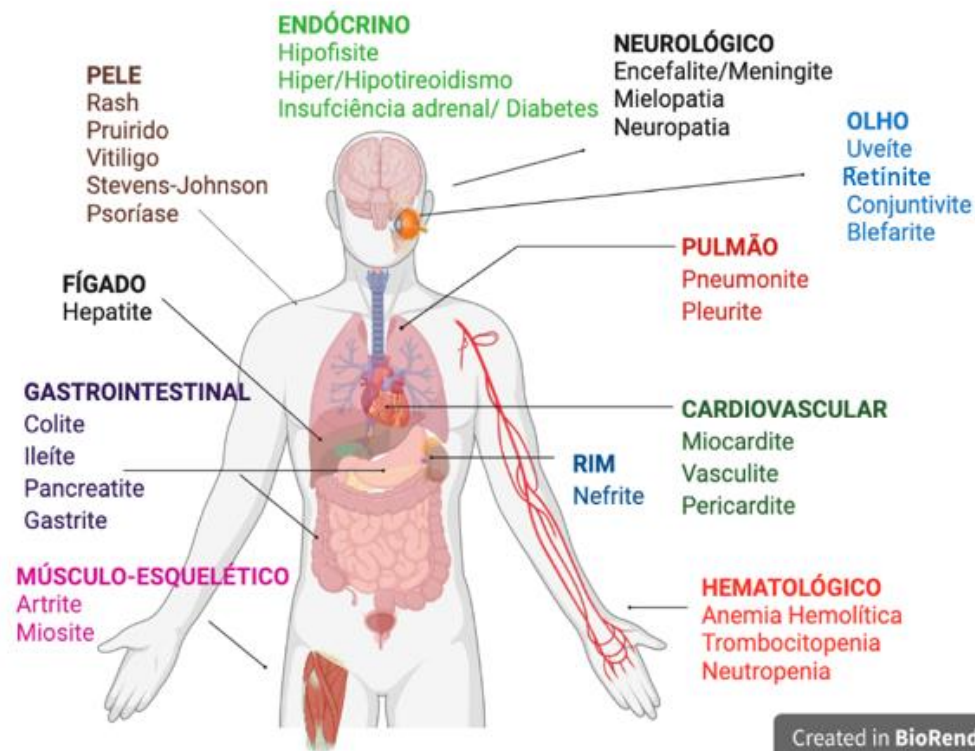
desses pacientes pelo médico oncologista a fim de diminuir complicações relacionadas às toxicidades imunomediadas. (MONTEZELLO 2019)

1.3. Inibidores de *checkpoint* associado a Radioterapia e Quimioterapia.

Há um sinergismo entre a radioterapia e a quimioterapia com os inibidores de *checkpoint*, aumentando o efeito antitumoral e potencializando os eventos imunomediados. O sinergismo entre radioterapia e ICI ocorre por aumento dos antígenos tumorais secundária à apoptose das células tumorais, com maior apresentação de antígenos pela células apresentadoras de antígenos, ativação das células T, uma maior expressão de MHC classe I e CD95 (Fas) , e produção de mediadores da inflamação como IFN-1 via acumulação de fitas duplas de DNA. (MAHMOUD et al 2018)

A relação de sinergismo entre Quimioterapia e Imunoterapia é explicada também pelo apoptose celular tumoral causada pela quimioterapia, induzindo a proliferação de células T CD8+. A quimioterapia transforma tumores “não-inflamados” em tumores “inflamados”, provocando o aumento da liberação de antígenos tumorais, tornando os tumores mais sensíveis a ação dos inibidores de *checkpoint*. (HEINHUS 2019)

Esse sinergismo entre quimioterapia clássica e inibidores de *checkpoint* tem mostrado melhora nos desfechos do tratamento, como aumento de sobrevida livre de progressão de doença, levando à ampliação de protocolos com essa combinação em tumores antes pouco responsivos à imunoterapia isolada: câncer de mama, sarcoma e câncer de ovário, por exemplo. O benefício do uso concomitante dos inibidores de *checkpoint* com quimioterapia ou radioterapia em relação à resposta anti-tumoral é acompanhado pelo fato que, esse sinergismo também potencializa o surgimento dos efeitos imunomediados no que diz respeito à gravidade dos eventos. (RIVERA VARGAS E APETOH 2019).



Fonte: Adaptado de Champiat et al, 2016.

Figura 4- Principais Toxicidades associadas a inibidores de *checkpoint*

Tabela 2- Estratificação dos sinais e sintomas mediados por inibidores de *checkpoint* por órgão e sistemas

Principais Sistemas e Órgãos	Efeitos adversos imunomediados por inibidores de <i>checkpoint</i>
Pele	Hipertemia inexplicável Rash extensor e prurido intenso
Trato Gastrointestinal (TGI)	Diarréia, sangue ou muco nas fezes e dor abdominal intensa
Sistema Respiratório	Dispnéia e tosse
Sistema Nervoso Central (SNC)	Cefaléia, confusão mental, fraqueza muscular e parestesia
Sistema Endócrino	Fadiga, perda de peso, náusea, vômito, aumento da sede ou do apetite, poliúria
Sistema Hematopoietico	Síndromes hemorrágicas
Sistema Musculoesquelético	Artralgias, mialgias e edema articular
Alterações renais	Alteração ou piora da função renal evidenciada pelo aumento da creatinina de 1,5x ou < 3x do valor basal
Alterações hepáticas	Elevação das transaminases e/ou da bilirrubina total em até 3x ou < 20x acima do limite da normalidade
Olhos	Perda da acuidade visual

Fonte: Manual de Manejo de Efeitos Adversos Imunorrelacionados. Centro de Imunoterapia. A.C.Camargo Cancer Center

Como mencionado anteriormente, os efeitos adversos imunorrelacionados podem acometer qualquer órgão ou sistema, sendo assim os pacientes precisam ser acompanhados por uma equipe multiprofissional capacitada a empregar os cinco pilares do manejo das toxicidades provenientes dos *inibidores de checkpoint*. Estes pilares são: prevenção, profilaxia, detecção precoce, tratamento e monitoramento das toxicidades. (CHAMPIAT et al. 2016; HELBER et al.2018; JANJIGIAN et al 2018)

Os pacientes em imunoterapia deverão ser bem orientados sobre os efeitos adversos imunorrelacionados, pois as toxicidades por anticorpos inibidores de *checkpoint* podem surgir no início, durante e após o término do tratamento. A equipe de saúde deve conscientizar os pacientes e familiares para que as toxicidades devam ser reportadas independente de intensidade ou frequência, pois a omissão dos sintomas pode atrasar o manejo da toxicidade, aumentar a possibilidade de suspensão permanente do tratamento e risco de sequelas. (CHAMPIAT et al. 2016)

Por outro lado, a expertise das equipes de saúde que acompanham pacientes em uso de inibidores de *checkpoint* também é de extrema importância para a identificação precoce e manejo das toxicidades. Isso se faz necessário também, uma vez que atualmente as indicações para tratamento com inibidores de *checkpoint* em Oncologia estão sendo ampliadas, logo a incidência e prevalência das toxicidades tendem a aumentar proporcionalmente. (WEBER et al; 2015)

Contudo a necessidade de mais estudos e aprimoramento dos conhecimentos frente aos efeitos adversos imunomediados tem sido uma preocupação dos grandes centros e de interesse de muitos especialistas da área de Oncologia Clínica e também dentro da esfera da equipe multiprofissional.

2.Justificativa

Tratamentos com inibidores de *checkpoint* podem acarretar toxicidades graves ao paciente se estas não forem detectadas em graus como G I e G II, ou seja, precocemente, por isso, a importância do reconhecimento precoce dos sinais e sintomas para que o tratamento e resolução da toxicidade seja o mais breve possível e que o paciente retorne ao tratamento, pois toxicidades em graus G III e G IV podem acarretar em suspensão definitiva da imunoterapia.

A análise de vida real dos pacientes acompanhados em um centro de referência é importante para conhecermos a real incidência desses eventos adversos e as medidas tomadas para revertê-los. Por isso, este estudo teve como objetivo analisar os efeitos adversos imunorrelacionados apresentados pelos pacientes tratados com imunoterapia no A.C. Camargo Cancer Center (ACCCC) e comparar a nossa casuística com dados publicados de outros centros de referência em Oncologia.

Este foi um estudo pragmático em que foram coletados dados registrados em prontuário eletrônico dos pacientes pelo médico responsável.

3. Objetivos:

3.1. Objetivo primário:

Descrever a incidência e graduação dos eventos adversos imunorrelacionados nos pacientes tratados no A.C. Camargo Cancer Center, no período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018.

3.2. Objetivos secundário:

- Identificar momento do aparecimento dos efeitos adversos imunorrelacionados.
- Verificar a taxa de interrupção por toxicidade imunomediada.
- Correlacionar os eventos imunorrelacionados com tipo de tumores e droga utilizada.

4. Pacientes e métodos:

4.1. Casuística:

Estudo coorte retrospectivo, onde foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, tratados no ACCCC e que receberam pelo menos uma dose de terapia com inibidores de *checkpoint* de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018.

Foram identificados os pacientes através do sistema RECRUIT, empregando-se as drogas inibidoras de *checkpoint* já aprovadas no país, identificadas como Nivolumabe, Ipilimumabe, Durvalumabe, Pembrolizumabe, Atezolizumabe e Avelumabe. Os dados referentes aos pacientes foram obtidos do prontuário clínico informatizado.

Dos pacientes selecionados para o período da análise, 699 pacientes receberam indicação de uso de imunoterapia com inibidores de *checkpoint*, porém 114 foram excluídos do estudo por não haver dados em prontuário médico sobre o início e término da Imunoterapia e perda de seguimento. Do total de 699 pacientes, 585 realizaram o tratamento com data de início e desfecho durante o período da coleta de dados. Os pacientes elegíveis foram os que realizaram pelo menos um ciclo de imunoterapia durante o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, no A.C. Camargo Cancer Center.

Foram avaliadas incidência e gravidade dos eventos imunomediados em pacientes em terapia com inibidores de *checkpoint*. Como alguns pacientes receberam ICI em mais de uma linha de terapia, consideramos análise dos eventos adversos em momento ou terapia 1 (primeira exposição ao ICI), momento ou terapia 2 (segunda exposição ao ICI) e momento ou terapia 3 (terceira exposição ao ICI). Em cada momento, as variáveis foram avaliadas de maneira isolada.

As toxicidades imunomediadas encontradas no estudo foram categorizadas de acordo com o momento da identificação, estes momentos de constatação da toxicidade foram através do comparecimento do paciente ao pronto socorro devido aos sinais e sintomas apresentados e também pela consulta médica de rotina com a oncologia clínica. As toxicidades foram avaliadas de acordo com o ciclo do protocolo, como mostra a tabela 4 para cada toxicidade os eventos aconteciam nos mais diversos ciclos, sendo considerados os após a aplicação do inibidor do *checkpoint* para cada ciclo.

4.2. Critérios de inclusão:

- Pacientes maiores de 18 anos que foram tratados com Inibidores de *checkpoint*;
- Pacientes com neoplasia maligna que receberam ao menos uma dose de Imunoterapia (Inibidor de *checkpoint*).

4.3. Critérios de exclusão:

- Falta de informações em prontuário;
- Pacientes com indicações da imunoterapia, mas que não receberam a imunoterapia no ACCC

4.4. Coleta de dados e caracterização da amostra

O estudo teve início após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do A. C. Camargo Cancer Center (CEP no 2780/19) .

Os dados demográficos, clínicos e de tratamento foram coletados a partir das informações contidas em prontuário eletrônico da instituição, codificadas e registradas na plataforma REDCap para posterior análise estatística.

Foram avaliadas as toxicidades quanto ao tipo (vide ficha de coleta de dados no Anexo 1) e à gravidade de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.0 e v5.0.

5. Análise estatística

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva das variáveis, em que foram apresentadas as distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis qualitativas, e as principais medidas resumo, como a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas.

Para avaliar a associação entre eventos adversos imunorrelacionados e variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

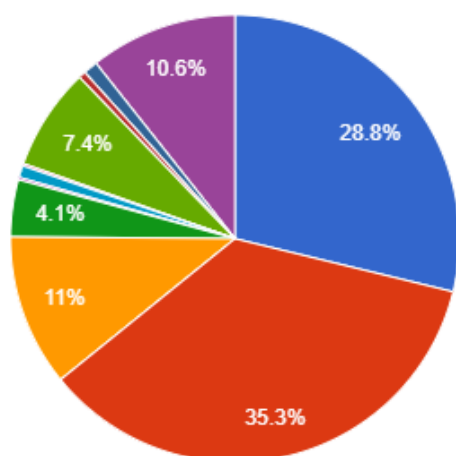
Para comparar o desfecho dos eventos adversos imunorrelacionados, com variáveis quantitativas o test t ou U de Mann-Whitney e Anova ou Kruskal-Wallis foram aplicados.

O nível de significância adotado foi o de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS versão 25.

6. Resultados

A média de idade presente na população do estudo foi 62 anos. Dos pacientes avaliados, 55,1% (324) foram a óbito e 44,4% (261) estavam vivos na data do último *follow up*. Em três pacientes (0,5%) não foi possível obter dados sobre o estado do paciente no final da análise do estudo.

Quanto ao sexo, 64,1% dos pacientes eram do sexo masculino e 35,9% dos pacientes do sexo feminino. A neoplasia mais frequente na nossa população foi Melanoma (35% dos casos) e a segunda neoplasia mais frequente foi carcinoma de pulmão (28,6%).



Legenda : 1-Melanoma (206, 35,3%), 2-Pulmão (168, 28,8%), 3-Rim (64, 11,0%), 4- Cabeça e Pescoço (43, 7,4%), 5-Carcinoma urotelial (24, 4,1%), 6- Endométrio (6, 1,0%); 7-Colorretal (5, 0,9%), 8- Carcinoma de células de Merkel (3, 0,5%), 9-Linfoma (1, 0,2%), 10-Mama (1, 0,2%), 11- Outros (62, 10,6%)

Figura 5 – Neoplasias tratadas com inibidores de *checkpoint*

A terapia 1 (momento 1) se refere ao número total dos pacientes (585) que foram expostos ao menos uma vez à imunoterapia com ICI, na terapia 2 (momento 2) tivemos 123 pacientes e na terapia 3 (momento 3) tivemos 23 pacientes que tiveram uma terceira exposição aos inibidores de *checkpoint*. Na Tabela 3, descrevemos as variáveis avaliadas no estudo cada momento que o paciente recebia a imunoterapia, todas as variáveis do estudo eram analisadas a cada ciclo e nas reexposições, caso ocorressem. (Tabela 3).

Tabela 3- Variáveis analisadas nos três momentos 1, 2 e 3.

Sexo	Data de nascimento	Neoplasia primária
Terapia (droga utilizada)	Regime de tratamento da imunoterapia	Duração da imunoterapia em meses
Data de início	Data de término	Motivo de término da imunoterapia
Interrupção da imunoterapia por toxicidade	Toxicidade apresentada	Realizou segunda terapia
Realizou terceira terapia	Data do último seguimento	Status no último seguimento

O principal objetivo do estudo foi descrever a incidência e graduação dos eventos adversos imunorrelacionados nos pacientes tratados no A.C. Camargo Cancer Center, deste modo avaliamos as toxicidades apresentadas, regime do tratamento e a interrupção definitiva ou temporária por toxicidade. Observamos que 46 pacientes (7,8%) tiveram sua terapia suspensa definitivamente por toxicidade e 26 (4,4%) dos pacientes tiveram sua terapia suspensa por toxicidade, mas retomaram o tratamento após manejo dos sintomas.

Como alguns pacientes avaliados no estudo foram expostos a inibidores de *checkpoint* em mais de uma linha do tratamento oncológico, avaliamos quais as

frequências de toxicidades imunomediadas ocorridas nessas três etapas independente de ter ocorrido durante a primeira ou demais exposições (terapia 1, 2 ou 3).

A toxicidade mais observada foi a pneumonite, seguida por alteração hepática, toxicidade cutânea, hipertireoidismo e hipotireoidismo, alteração de função renal, colite/ diarreia, hipofisite e toxicidade reumatológica.(Figura 6)

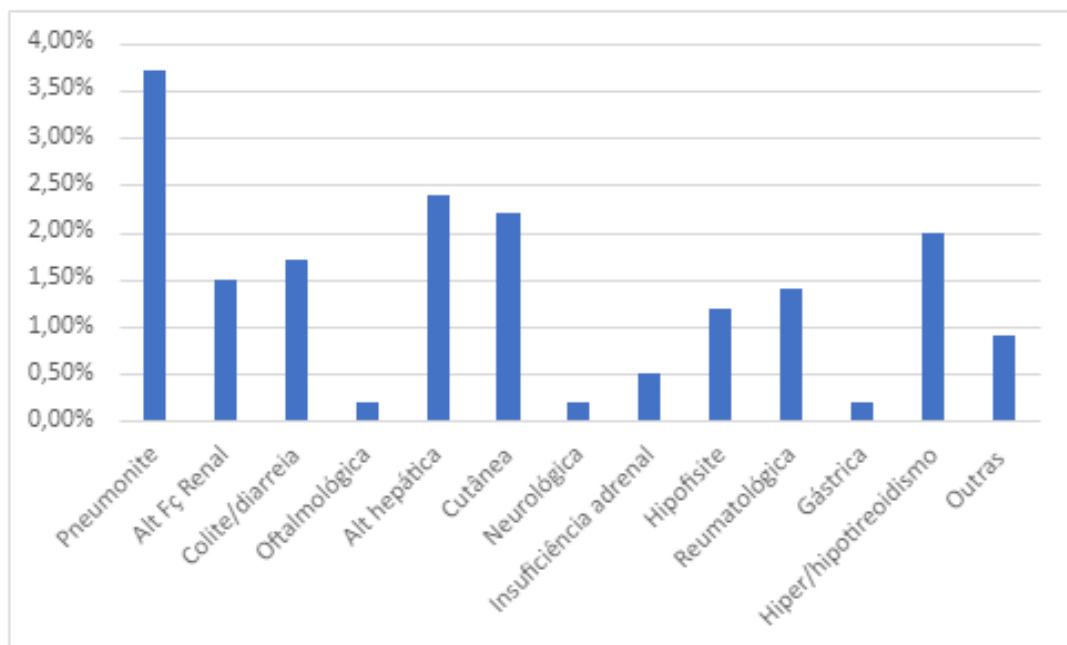


Figura 6- Frequência das toxicidades imunomediadas em alguma linha de terapia

As drogas imunoterápicas utilizadas pelos pacientes durante a primeira (ou única exposição- Terapia 1) foram Nivolumabe (51%), Pembrolizumabe (26,4%), Ipilimumabe (5,8%), Durvalumabe (0,5%) e Atezolizumabe (2,7%). Do total de pacientes, 13,1% receberam esquema terapêutico de combinação com Ipilimumabe e Nivolumabe. (Figura 7)

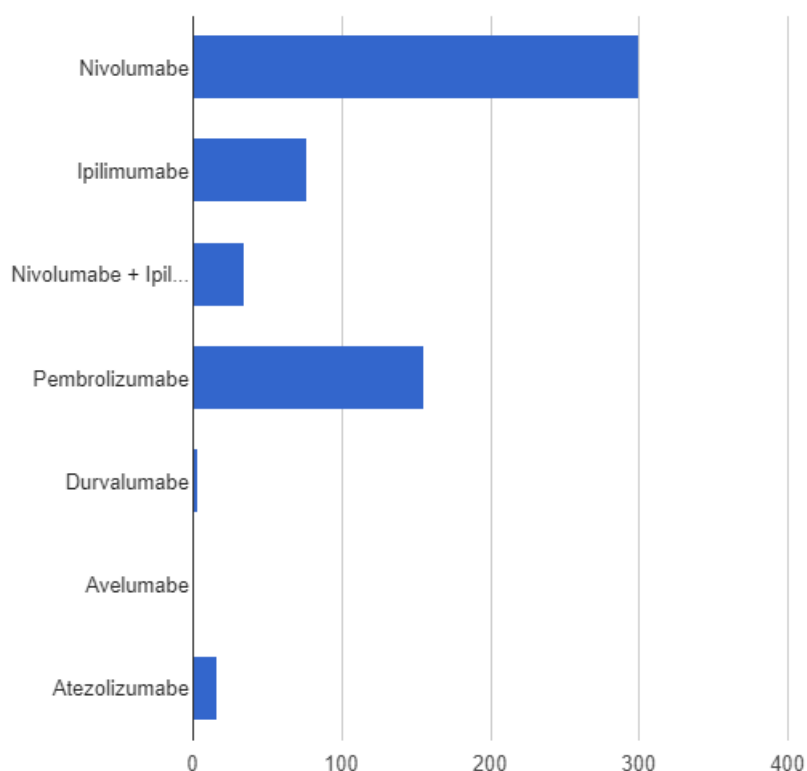
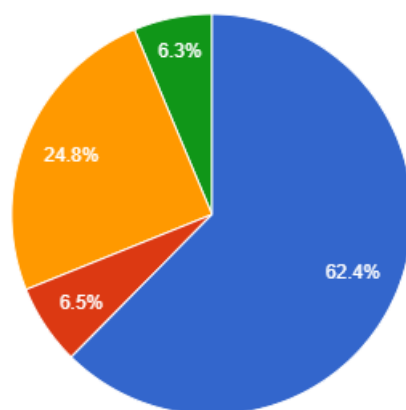


Figura 7 – Inibidores de *checkpoint* utilizados na primeira exposição (Momento1)

O regime das terapias realizadas a cada 2 semanas foi mais prevalente (50,3%), enquanto que as terapias realizadas a cada 3 semanas ocorreram em 45,2% e terapias com intervalo de 4 semanas em 3,4% dos pacientes.

Quanto à incidência de toxicidade dos pacientes na primeira exposição à imunoterapia, 86,5% dos pacientes avaliados no estudo não apresentaram toxicidades, enquanto 13,5% dos pacientes apresentaram alguma toxicidade ao longo do tratamento.

Os motivos pelos quais as terapias com os inibidores de *checkpoint* foram interrompidas na primeira exposição foram: progressão de doença (62,4%), término do tratamento proposto (24,8%) e toxicidade limitante (6,5%). No momento da análise, 6,3% dos pacientes ainda estavam em tratamento. (Figura 8)



Legenda: Progressão de doença (365, 62,4%), Toxicidade limitante (38, 6,5%), Término do tratamento proposto (145, 24,8%), ainda em tratamento (37, 6,3%)

Figura 8 – Motivos de interrupção das terapias com inibidores de *checkpoint*

Com relação aos eventos de interrupção da terapia com inibidores de *checkpoint* tivemos a interrupção por toxicidade, avaliada como definitivo ou temporária (o paciente retornava ao tratamento após resolução completa do evento adverso apresentado). Durante o momento 1, 6,5% dos pacientes interromperam a imunoterapia definitivamente por toxicidades e 3,1% dos pacientes interromperam temporariamente., com retorno após reversão do evento.

No momento 1, que se refere a primeira exposição aos inibidores de *checkpoint*, observamos que 13,5% (79 pacientes) apresentaram toxicidades imunomediadas, do total de 585 pacientes avaliados. Os tipos de toxicidades encontradas na terapia 1, o ciclo em que o paciente desenvolveu o evento imunomediado, necessidade ou não de hospitalização e Unidade de terapia Intensiva (UTI), a forma que foi detectada a toxicidade (durante a consulta médica, ou no pronto-socorro) e intervenção medicamentosa para manejo da toxicidade estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4- Toxicidade imunomediadas no momento 1

Momento 1								
Toxicidades	% (n)	Pronto-socorro % (n)	consulta médica % (n)	Momento % (n)	Grau % (n)	Internação hospitalar % (n)	UTI % (n)	Manejo % (n)
Pneumonite	3,4 (20)	2,2 (13)	1,2 (7)	C1 0,5(3) C2 0,2(1) C3 0,5(3) C4 0,5(3) C5 0,3(2) C6 1,4(8)	GI 0,3 (2) GII 1,7(10) GIII 1,2(7) GIV 0,2(1)	2,0 (12)	0,7 (4)	3,2(19) P 1,5(9) M 1,5(9) D 0,3(2)
Alteração função renal	0,9 % (5)	0	0,9(5)	C4 0,5(3) C6 0,3(2)	GII 0,5(3) GIII 0,3(2)	0,2 (1)	0,2 (1)	P 0,7(4)
Diarreia/colite	1,4 (8)	0,2 (1)	1,2 (7)	C2 0,3(2) C4 0,3(2) C6 0,7(4)	GI 0,2(1) GII 0,5(3) GIII 0,7(4)	0,3 (2)	0	0,9 (5) P 0,9(5) M 0,2(1)
Oftalmológica	0,2 (1)	0,2(1)	0	C2 0,2(1)	GIII 0,2(1)	0,2 (1)	0,2 (1)	M 0,2(1)
Alteração hepática	1,7 (10)	0,5 (3)	1,2 (7)	C1 0,5(3) C2 0,2(1) C3 0,3(2) C4 0,3(2) C6 0,3(2)	GII 0,2(1) GIII 1,4(8)	1,0 (6)	0	1,7 (10) P 1,0 (6) M 0,9 (5)
Cutânea	1,5 (9)	0,2 (1)	1,4 (8)	C3 0,3 (2) C4 0,3(2) C6 0,9(5)	GI 0,3 (2) GII 0,3(2) GIII 0,7(4) GIV 0,2 (1)	0,3 (2)	0	1,5 (9) P 1,2 (7) M 0,2 (1) CT 0,5 (3)
Neurológica	0,2 (1)	0,2(1)	0	C6 (0,2) 1	GIII (0,2) 1	0,2 (1)	0,2 (1)	M 0,2 (1)
Insuficiência Adrenal	0,3 (2)	0,3(2)	0	C6 0,3(2)	GIII 0,3(2)	0,3(2)	0,3(2)	P 0,3(2)
Hipofisite	0,5 (3)	0,3(2)	0,2(1)	C3 0,3(2) C6 0,2(1)	GII 0,2(1) GIII 0,3(2)	0,3(2)	0	P 0,3 (2) M 0,3(2)
Reumatológica	0,9 (5)	0	0,9(5)	C2 0,2(1) C6 0,7(4)	GI 0,2(1) GII 0,3(2) GIII 0,3(2)	0,2(1)	0	P 0,7(4)
Hipotireoidismo	0,9(5)	0,5(3)	0,9(5)	C2 0,2(1) C3 0,2(1) C5 0,5 (3)	GII 0,9(5) GIII 0,5 (3)	0,5(3)	0	P 0,5(3) M 0,2(1)
hipertireoidismo	0,5 (3)	0,3 (2)	0,2 (1)	C3 0,2 (1) C5 0,3 (2)	GII 0,5 (3)	0,2 (1)	0	P 0,2 (1) M 0,2 (1)
Broncoespasmos	0,2 (1)	0	0,2(1)	C5 0,2(1)	GII 0,2(1)	0	0	0
Mucosite	0,2 (1)	0	0,2 (1)	C1 0,2(1)	GI 0,2 (1)	0	0	0
Pancreatite	0,2 (1)	0	0,2(1)	C4 0,2(1)	GII 0,2(1)	0	0	P 0,2(1)
Síndrome de sicca	0,2 (1)	0,2(1)	0	C6 0,2(1)	GIII 0,2(1)	0,2(1)	0	0

Legenda: P – Predinisona / M – Metilpredinisona / CT - Corticóide tópico / D – Dexametasona / I – Infliximabe C – ciclo; G - grau

No momento 1, a toxicidade mais prevalente foi a pneumonite, ocorrendo em 20 pacientes (25,3% dos casos), as alterações hepáticas apareceram em dez pacientes (12,6%), seguidas da toxicidade cutânea em nove pacientes (11,4%), diarreia/colite em oito pacientes (10,1%), alteração da tireóide em oito pacientes (10,1%), eventos reumatológicos em cinco pacientes (6,3%), alteração de função renal em cinco pacientes (6,3%), hipofisite em três pacientes (3,8%) e insuficiência adrenal em dois pacientes (2,5%). Toxicidades menos frequente foram:

oftalmológica, neurológicas, mucosite, broncoespasmo, pancreatite e Síndrome de sicca, sendo descritas em um paciente cada. A maioria das toxicidades foi diagnosticadas no momento na consulta médica (62%) e, em 38% dos casos, por comparecimento ao pronto-socorro da instituição.

Foi observado a necessidade de hospitalização em 49,36% dos casos e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em 11,39% dos casos, conforme mostra tabela 4. Quanto ao manejo dos sintomas, foram utilizados os corticóides prednisona, metilprednisolona, dexametasona e corticoides tópicos, mas não foi observado nenhuma indicação de imunossupressor como Infiximabe, um anticorpo monoclonal com atividade anti-inflamatória, anti-TNF (Fator de Necrose Tumoral). Os corticoides Prednisona e Metilprednisolona foram largamente utilizados para manejo dos efeitos imunomediados na terapia 1(momento 1).

De uma forma geral, 40% dos casos de pneumonite ocorreram após seis ciclos ou mais de imunoterapia, sendo que em 35% dos casos foram pneumonite Grau 3 e em 60% dos casos foi necessária internação hospitalar, com 20% de internação em UTI. A necessidade de corticoterapia ocorreu em 95% dos casos (dexametasona, prednisona ou metilprednisolona). Quanto à colite, 50% dos casos foram Grau 3, com necessidade de hospitalização em 25% dos casos e 62,5% dos casos usaram corticóide no manejo do evento adverso. A figura 9 abaixo demonstra as toxicidades mais incidentes e o gráfico 1 correlaciona a frequência de toxicidades perante o tempo de tratamento dos pacientes no momento 1 da terapia.

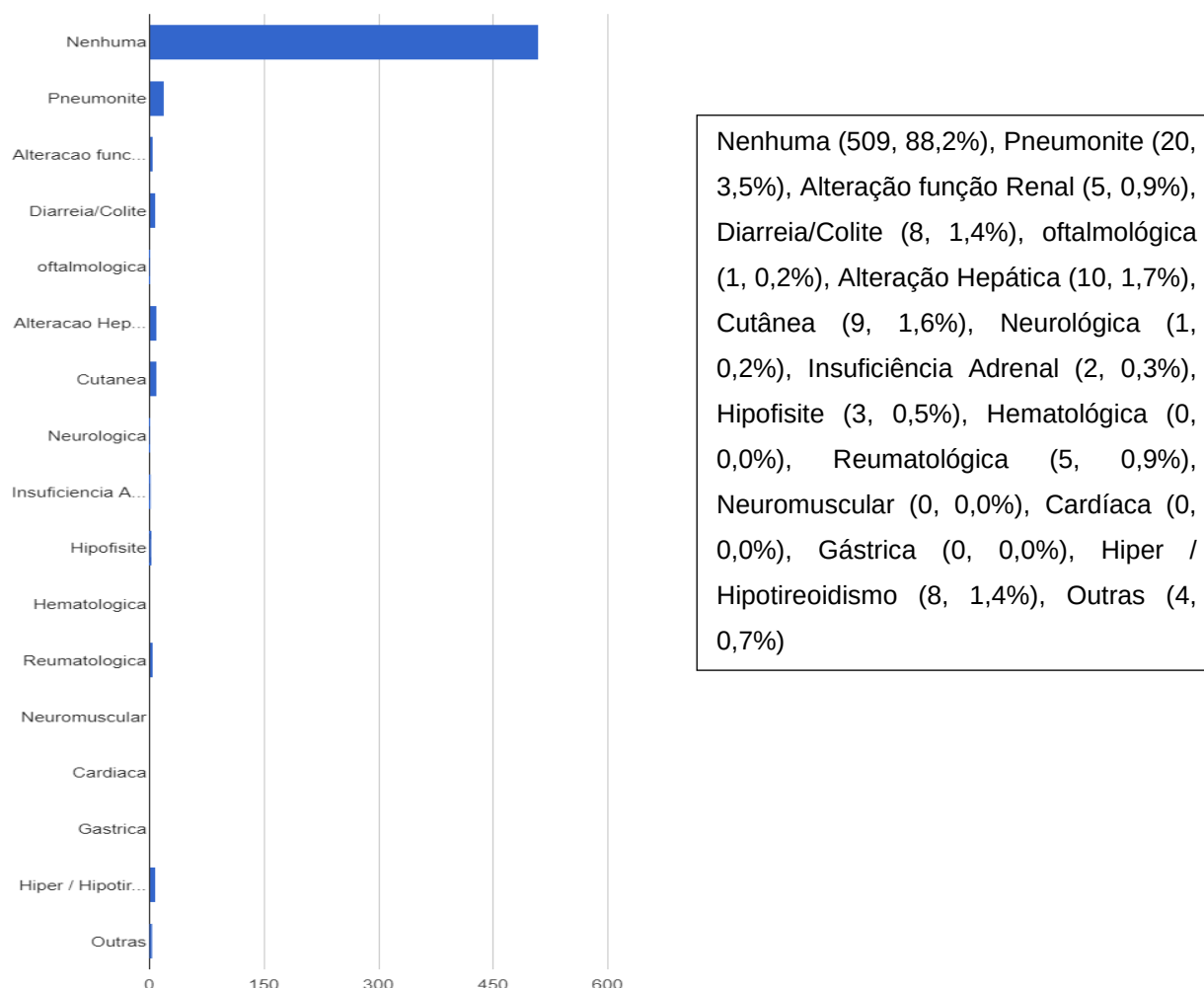


Figura 9- Toxicidades imunomediadas - Momento 1

Os pacientes que apresentaram toxicidades no momento 1 tiveram uma duração em média de 7 meses de tratamento com os inibidores de *checkpoint*, enquanto que os pacientes que não apresentaram tiveram em média uma duração de tratamento de 5 meses ($p=0.027$).

Do total de 585 pacientes, 103 pacientes (17,7%) receberam uma segunda exposição aos inibidores de *checkpoint*, onde 66 pacientes (64%) realizaram a terapia com Nivolumabe, 21 pacientes (20,4%) com Ipilimumabe, nove pacientes (8,7%) com Ipilimumabe + Nivolumabe e sete pacientes (6,8%) com Pembrolizumabe. Na segunda exposição à imunoterapia, a maioria dos pacientes recebeu esquema de tratamento a cada duas semanas.

Avaliamos também se houve interrupção do tratamento nessa segunda exposição à imunoterapia (momento 2), associada ou não aos eventos imunomediados. Dos 103 pacientes expostos a um segundo momento com ICI, 31 pacientes (30%) apresentaram alguma toxicidade imunomediada, sete pacientes (6,8%) interromperam a imunoterapia temporariamente para manejo dos eventos e oito pacientes (7,8%) interromperam o tratamento definitivamente por toxicidade imunomediada.

Tabela 5- Toxicidades imunomediadas por inibidores de *checkpoint* (Momento 2).

Momento 2								
Toxicidades	% (n)	Pronto socorro % (n)	Consulta médica % (n)	Momento % (n)	Grau % (n)	Internação % (n)	UTI % (n)	Manejo % (n)
Pneumonite	2,9 (3)	1,0(1)	1,9 (2)	C2 1,0(1) C3 1,0(1) C6 1,0 (1)	GII 2,9(3)	1,9 (2)	0	P 1,9 (2)
Alteração função renal	3,9 (4)	0	3,9 (4)	C3 1,0 (1) C6 2,9 (3)	GI 1,0(1) GII 2,9 (3)	0	0	P 1,0(1)
Diarreia/colite	2,9 (3)	1,0(1)	1,9 (2)	C2 1,0(1) C3 1,0(1) C6 1,0(1)	GII 2,9(3)	1,9 (2)	0	P 1,9 (2)
Alteração hepática	3,9 (4)	1,9 (2)	1,9 (2)	C2 1,0 (1) C3 2,9 (3)	GII 2,9 (3) GIII 1,0 (1)	1,9 (2)	1,0 (1)	P 3,4 (4)
Cutânea	3,9 (4)	0	3,9 (4)	C2 1,0(1) C3 1,0(1) C4 1,0 (1) C6 1,0 (1)	GI 1,0(1) GIII 2,9 (3)	0	0	P 2,9 (3) CT 1,0 (1)
Insuficiência Adrenal	1,0 (1)	1,0(1)	0	C5 1,0 (1)	GIV 1,0 (1)	1,0 (1)	1,0 (1)	P 1,0 (1)
Hipofisite	3,9 (4)	1,9 (2)	1,9 (2)	C3 1,0 (1) C5 1,0 (1) C6 1,9 (2)	GII 1,0 (1) GIII 2,9 (3)	2,9 (3)	1,0 (1)	P 2,9 (3) M 1,0(1)
Reumatológica	2,9 (3)	0	2,9 (3)	C5 1,0 (1) C6 1,0(1) ATT 1,0 (1)	GII 1,0 (1) GIII 1,9 (2)	2,9 (3)	0	P 2,9 (3)
Gástrica	1,0 (1)	0	1,0 (1)	C5 1,0 (1)	GIII 1,0 (1)	0	0	P 1,0 (1)
Hipotireoidismo	3,9 (4)	0	3,9 (4)	C2 1,0 (1) C3 1,0 (1) C5 1,0 (1) C6 1,0 (1)	GII 1,0 (1) GI 2,9 (3)	0	0	P 1,0 (1)

Legenda: P – Predinisona / M – Metilpredinisona / CT - Corticóide tópico / D – Dexametasona / I – Infliximabe
C – Ciclo; G – grau ATT – Após término do tratamento

Podemos observar as toxicidades apresentadas pelos pacientes que receberam inibidores de *checkpoint* numa segunda linha de tratamento na Tabela 5.

Destacaram-se no momento 2 as seguintes reações imuno-mediadas: alteração de função renal em quatro pacientes (12,9% dos casos de toxicidade no momento 2), alteração hepática (12,9%), toxicidade cutânea (12,9%), hipofisite (12,9%) e hipotireoidismo (12,9%), seguidas por pneumonite (9,7%), diarreia/colite (9,7%), e toxicidade reumatológica (9,7%) e, mais raramente, toxicidade gástrica e Insuficiência adrenal em apenas um paciente cada (1/31; 3,2%) .

Quanto à detecção das toxicidades imunomediadas, o diagnóstico foi feito durante a anamnese ou avaliação dos exames laboratoriais na consulta na Oncologia Clínica em mais de 50% dos casos e, em menor proporção, pela sintomatologia que levou o paciente ao pronto socorro. Na terapia 2 houve uma incidência maior de toxicidades após o C6 (ciclo 6), destacando um paciente que desenvolveu toxicidade imunomediada após o término do tratamento.

Para os pacientes do momento 2 não houve relação significativa entre o tempo médio de tratamento e o surgimento de toxicidade ($p=0.912$).

Quanto à graduação das toxicidades, os graus G2 e G3 também foram os que mais se destacaram em detrimento dos graus G1 e G4. Dentre os efeitos imunomediados apresentados na terapia 2, hipofisite, insuficiência adrenal e alteração hepática foram os que levaram os pacientes a serem internados numa Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Quanto à alteração hepática, quando presente foi graus 2 e 3, insuficiência adrenal ocorreu em um único paciente com G4 de toxicidade, na hipofisite tivemos pacientes com graus GII e GIII. Para as demais toxicidades os pacientes tiveram apenas internação hospitalar. No que diz respeito ao manejo das toxicidades o corticóide mais utilizado para o tratamento dos eventos imunomediados foi a prednisona em sua grande maioria, e alguns pacientes com metilprednisolona e corticóide tópico. Na terapia 2 (momento 2) também não foi encontrado paciente que utilizou o imunossupressor Infiximabe para manejo dos eventos imunomediados.

Do total de pacientes, 23 pacientes realizaram uma terceira terapia (momento 3) com inibidores de *checkpoint*, sendo a incidência de toxicidade imunomediada baixa neste momento (8,7%; 2/23 pacientes), com descrição de toxicidade reumatológica e fadiga. (Tabela 6).

Os protocolos usados na terceira terapia (momento 3) foram com o intervalo de 2 semanas em 13 pacientes (56,5%), 3 semanas em oito pacientes (34,8%) e de 4 semanas em dois pacientes (8,7%). Os pacientes foram expostos aos inibidores

de *checkpoint* nos seguintes protocolos nesta terceira fase, Nivolumabe (16 pacientes 69,6%), Nivolumabe + Ipilimumabe (5 pacientes 21,7% e Ipilimumabe (2 pacientes 8,7%).

Quanto ao término da terceira terapia foi observado que doze pacientes (52,1%) tiveram sua terapia suspensa por progressão de doença, seis pacientes (26%) por término do tratamento proposto e um paciente (4,3%) por toxicidade limitante. Cinco pacientes (21,7%) permaneciam em tratamento na data do último *follow up*, sendo que um deles (4,3%) teve a sua terapia interrompida por toxicidade mas retornou ao tratamento.

Tabela 6- Toxicidades imunomediadas por inibidores de *checkpoint* (Momento 3)

Momento 3								
Toxicidades	% (n)	Pronto socorro % (n)	Consulta médica %(n)	Ciclo % (n)	Grau %(n)	Internação % (n)	UTI (%)	Manejo (%)
Reumatológica	4,3 (1)	0	4,3 (1)	C6 0,2 (1)	GIII 4,3 (1)	0	0	P 4,3 (1)
Fadiga	4,3 (1)	0	4,3 (1)	C2 0,2 (1)	GIII 4,3(1)	0	0	0

Legenda: P – Prednisona

No momento três de exposição à terapia com inibidores de *checkpoint*, as toxicidades foram identificadas pela consulta de rotina na Oncologia Clínica. A toxicidade reumatológica ocorreu após o sexto ciclo de tratamento enquanto que fadiga ocorreu após ciclo 2, ambas toxicidades foram G3, nenhum dos dois pacientes necessitou de internação hospitalar para manejo de evento imunomediado. O paciente que desenvolveu toxicidade reumatológica necessitou de tratamento com prednisona. Para o paciente que apresentou fadiga nenhum tratamento específico foi instituído.

Para os pacientes do momento 3 também não houve relação significativa entre o tempo médio de tratamento e o surgimento de toxicidade ($p=0.292$).

6.1 Correlacionando as Toxicidades com as drogas, idade e neoplasias dos pacientes

As toxicidades foram avaliadas numa correlação entre graus e terapias num intuito de identificar a prevalência de graus mais graves ou não de acordo com a terapia utilizada. Realizamos esta correlação para avaliar a relação do potencial da droga em causar toxicidades em graus mais leves (1 e 2) ou mais graves (3 e 4). Pelo teste exato de *Fischer* não houve correlação entre terapia e toxicidade, ou seja, os inibidores de *checkpoint* não causam graus mais leves ou mais graves de acordo com a droga utilizada. Quando realizamos a comparação entre tipo de toxicidade e terapias, também não houve correlação entre a droga utilizada e a toxicidade observada. Não foi demonstrado potencial de um tipo de ICI causar determinada toxicidade.

No entanto, quanto às toxicidades apresentadas no estudo e tipo de neoplasia do paciente, observou-se uma associação entre toxicidade e neoplasia, com pacientes portadores de neoplasia de pulmão e pacientes portadores de melanoma ($p=0,014$) com maior incidência de pneumonite e alteração tireoideana, hipotireoidismo/hipertireoidismo ($p=0,037$), quando comparados aos pacientes com outras neoplasias não-pulmão e não-melanoma.

Quanto à idade e tipo de toxicidade apresentada, destacou-se diarreia com mediana de idade de 51 anos, mais jovem que demais toxicidades. Entretanto não houve associação com significância estatística entre a faixa etária dos pacientes e o surgimento de toxicidade ou não.

Do total de pacientes, 46 pacientes (7,8%) tiveram seu tratamento interrompido por toxicidade limitante, ou seja, toxicidades com graus mais elevados (G3 ou G4) refratário ao tratamento com corticóide. Destes pacientes sete realizaram radioterapia concomitante à imunoterapia e nove pacientes realizaram quimioterapia concomitante à imunoterapia, com o protocolo Carboplatina, Pemetrexede e Pembrolizumabe para câncer de pulmão.

7. Discussão

Nossos dados mostraram uma incidência de toxicidade imunomediada de 13,5% em 585 pacientes analisados, sendo essa incidência baixa comparada a outras séries reportadas na literatura. As toxicidades mais observadas neste estudo foram pneumonite (25,3%), alterações hepáticas (12,7%) e alterações cutâneas

(11,2%). No presente estudo, 50% das toxicidades observadas ocorreram após 5 ou mais ciclos de imunoterapia e mais 50% dos casos foram diagnosticados durante consulta médica com Oncologista Clínico.

Um estudo realizado por Dolladille et al (2020) avaliou os pacientes que utilizaram inibidores de *checkpoint* (anti PD - 1, anti PD - L1 e anti-CTLA - 4), em monoterapia ou em protocolos combinados (anti-PD - 1 e anti-CTLA - 4). As toxicidades encontradas neste estudo corroboram com as encontradas no nosso estudo, como pneumonite, hepatite, colite, tireoidite, insuficiência adrenal, mucosite, toxicidades cutânea, hipofisite, neurológica, alterações renais, pancreatite, oftalmológica e reumatológica. Toxicidades como Diabetes, toxicidade hematológica, muscular, miocardite e vasculite, que também são descritas na literatura, não foram encontradas no presente estudo.

A incidência dos eventos imunomediados e o tempo de aparecimento podem estar associados com a droga que foi utilizada e se foi em monoterapia ou em combinação e, até mesmo, com tipo de tumor do paciente e fatores intrínsecos ao paciente (idade e comorbidades). Kennedy e Salama (2020) avaliaram o tempo de aparecimento dos efeitos imunomediados e os graus dos eventos. Eles consideraram que a pneumonite é comum, porém com incidência baixa de casos graves (Graus 3 e 4), sendo estes mais identificados em pacientes portadores de câncer de pulmão não pequenas células que fazem uso de anti-PD-1 e anti- PD-L1. Nossos dados mostram que apenas 3,9% dos pacientes tratados (23/585) apresentaram pneumonite, onde 35% dos casos foram pneumonite Grau 3 e 40% dos casos ocorreram após seis ciclos ou mais de Imunoterapia. Houve necessidade de internação em 60% dos casos de pneumonite e de UTI (unidade de Terapia Intensiva) em 20% dos casos. Assim como descrito na literatura, os pacientes diagnosticados com efeitos imunomediados tiveram sua terapia suspensa até recuperação dos sintomas (completa ou regressão para graus 1 ou 2).

Weber et al (2015) relataram que pneumonite em pacientes que usam anti-CTLA-4 é menos frequente, sendo mais comum em pacientes que usam anti-PD-1 e anti-PD-L1. Embora no nosso estudo a pneumonite tenha tido associação maior com pacientes com Melanoma e Câncer de pulmão, não foi encontrada correlação estatística significativa entre o tipo de toxicidade e a droga imunoterápica utilizada.

Quanto à hepatite imunomediada, Kennedy e Salama (2020) mostraram que 3% a 9% dos casos são associados ao uso de anti - CTLA-4. Hepatite associada ao

uso de Ipilimumabe são dose-dependente: doses 3 mg/kg correspondem a 4% dos casos e doses 10 mg/kg correspondem a 15% dos casos. Para terapias com anti-PD-1 e anti-PD-L1 a frequência de hepatite imunomediada é 1% a 2%.

Do total de pacientes do estudo, apenas 2,3% apresentaram alteração de função hepática, com alterações nas transaminases surgindo entre duas e dez semanas após o início do tratamento, oscilando entre graus 1 e 3. Nenhum dos pacientes foi internado em UTI e um deles (0,2%) necessitou de internação hospitalar para manejo dos sintomas com prednisona e metilprednisolona.

As toxicidades dermatológicas apareceram em 5,4% dos nossos pacientes e em diversos momentos do tratamento, após duas a dez semanas do início do tratamento, segundo Kennedy e Salama (2020) as toxicidades cutâneas apareceram após cinco semanas para tratamentos com anti -PD-1, após quatro semanas para tratamento com anti-CTLA-4 e após 2 semanas para tratamento com duplo bloqueio (anti-PD-1 e anti-CTLA-4). Com relação aos graus da toxicidade cutânea eles apareceram desde o G1 ao G4. Nesse presente estudo, os sintomas surgiram entre a segunda e décima semana após o início do tratamento e não foi constatado toxicidades imunomediadas graves como Síndrome de Steven-Johnson, as encontradas foram descritas como prurido, *rash* maculopapular e vitiligo.

Colite e diarreia são toxicidades imunomediadas consideradas comuns. Neste estudo apareceram em 4,3% dos pacientes, sendo que os pacientes mais acometidos foram o que tiveram uma segunda exposição a droga, os eventos apareceram entre a segunda semana e décima semana após o início do tratamento. Kennedy e Salama (2020) demonstram que pacientes que são tratados com anti- CTLA-4 apresentam graus mais graves de colite como G4 ou também os pacientes podem apresentar G2 persistente. Neste estudo os pacientes apresentaram colite graus G1 a G3, sendo que alguns pacientes necessitaram de internação hospitalar, porém nenhum deles necessitou de internação em UTI. Dentro das toxicidades gastrointestinais, não-colite, tivemos um caso de toxicidade gástrica, gastrite imunoinduzida em um paciente (1,0%) do estudo.

Kennedy e Salama (2020) descreveram alguns efeitos imunomediados como raros, são eles, toxicidade oftalmológica, toxicidade renal, toxicidade cardíaca, neurológica e hematológica. Do total dos nossos pacientes, 4,4% tiveram alteração da função renal, aparecendo entre a quarta e a décima semana após o início do

tratamento e variando entre os graus G2 e G3, sendo que um paciente (0,2%) foi internado em UTI.

Quanto à toxicidade neurológica tivemos um paciente (0,2%), com grau 3, necessitando de internação em UTI. Referente à toxicidade oftalmológica, tivemos um caso de Síndrome de Sicca, G2, após 10 semanas do início do tratamento, com necessidade de internação hospitalar. As toxicidades hematológica e cardíaca não foram observadas na população do estudo.

Com relação à toxicidade reumatológica, segundo Kennedy and Salama (2020), 1% a 43% dos casos são artralgias, 2% a 20% dos casos são de mialgia, e artrite em pequenas articulações como mãos. As artralgias e artrites ocorreram em 1,5% do total de pacientes do estudo, com sintomas entre G1 a G3, surgindo entre a segunda semana e a décima semana do início do tratamento, e necessidade de internação hospitalar em 40% dos casos.

O hipotireoidismo é uma toxicidade frequente entre os pacientes que são tratados com imunoterapia, sendo mais frequente que o hipertireoidismo. Entretanto, da população total do estudo, apenas 0,9 % desenvolveram hipotireoidismo e 0,5% apresentaram hipertireoidismo. Kennedy e Salama (2020) sugerem que o hipotireoidismo imunomediado é mais comum com inibidores de PD-1 do que com inibidores de CTLA-4. As endocrinopatias em pacientes com melanoma tratados com Ipilimumabe surgiram entre a sétima e vigésima semana após o início do tratamento. Da nossa análise, os pacientes desenvolveram hipotireoidismo entre a segunda e oitava semana após o início do tratamento.

Neste estudo, sete pacientes (0,6%) apresentaram insuficiência adrenal entre a oitava e a décima semana após o início do tratamento, Graus 3 e 4, com necessidade de internação em UTI em 50% dos casos. Quanto a hipofisite 1,19% dos pacientes desenvolveram hipofisite entre a quarta e décima semana, sendo Graus 2 e 3, com cinco pacientes necessitando de internação hospitalar e um paciente de internação em UTI.

Elevação de lipase e amilase em pacientes tratados com inibidores de *checkpoint*, anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4 pode ocorrer e na maioria das vezes é de grau leve, não necessitando de corticóide. No presente estudo, apenas um paciente (0,2%), dos 585 pacientes, apresentou pancreatite na sexta semana após o início do tratamento, grau 2, e não houve necessidade de internação hospitalar, porém o paciente foi tratado com prednisona.

Fadiga é uma toxicidade muito frequente em pacientes tratados com anti-PD-1 e anti-PD-L1 (NAIDOO 2015). No nosso estudo houve um paciente com fadiga imunomediada após duas semanas do início do tratamento, grau 3, no momento 3 que usou ICI. Como nosso estudo é retrospectivo e se baseia em dados registrados em prontuário médico, e como fadiga é um evento multifatorial, que se não há questionamento ativo, pode ser subdiagnosticado, esse efeito imunomediado foi incomum quando comparamos a dados da literatura.

Há descrição na literatura de eventos adversos como síndromes raras. Por exemplo, Crosson et al 2016, reportaram um paciente com melanoma avançado em tratamento com ipilimumabe, com Síndrome *Vogt-Koyanagi-Harada-like*, uma doença idiopática inflamatória caracterizada pela panuveíte granulomatosa difusa crônica, associada a inflamações nos tecidos neurológico e auditivo. Nossa casuística mostrou um caso de toxicidade oftalmológica na primeira exposição à imunoterapia com Atezolizumabe, que se resolveu com suspensão da droga e uso de corticóide.

Em caso do evento imunomediado refratário ao tratamento com corticóides, imunossuppressores podem ser utilizados como, por exemplo, o Infliximabe. No entanto, para casos de hepatite imunomediada, o uso de Infliximabe é contraindicado visto que este pode exacerbar os sintomas, sendo mais indicado nesta situação o imunossupressor micofenolato de mofetila. (Kennedy e Salama 2020).

Para casos de colite imunomediada refratária a corticóides e infliximabe, pode ser usado o Vedolizumabe, um imunossupressor seletivo do intestino, ou até, em casos selecionados, há descrição de transplante de microbiota fecal. (Kennedy e Salama 2020). Na nossa casuística não houve relato de uso de Infliximabe nem de outro imunossupressor além de corticoides para manejo dos eventos imunomediados.

Dos nossos 46 pacientes que interromperam definitivamente a terapia por toxicidade, 16 (34,8%) realizaram concomitantemente quimioterapia (nove) ou radioterapia (sete). Sabe-se que a realização de Radioterapia em pacientes em tratamento com inibidores de *checkpoint* pode potencializar o surgimento dos efeitos imunomediados, além de potencializar a gravidade. Isto ocorre devido a um sinergismo entre a radioterapia e os inibidores de *checkpoint*. (MAHMOUD et al 2018).

Com o avanço das indicações de inibidores de *checkpoint* em múltiplos tumores sólidos e hematológicos, nas diferentes fases da doença, novas perspectivas de tratamento para os efeitos imunomediados graus 3 e 4 ou eventos persistentes ou refratários ao uso de corticóides vem sendo estudadas. Estudos a partir de necrópsia mostram infiltrados de células B, neutrófilos, monócitos e células T responsáveis pela secreção de interleucinas nos órgãos afetados pelos eventos imunomediados. Nesta perspectiva, surge a idéia de direcionar a terapia contra alvos estratégicos na resposta inflamatória dos eventos imunomediados. Entre essas novas abordagens, estão drogas bloqueadores de Interleucinas (IL) IL-1 (Anakrina), IL-6 (Tocilizumabe), IL-17 (Ixeizumab-subcutâneo (sc), brodalumab sc, secukinumab sc,) e IL-23 – IL-12 (Ustekinumab), seguidas de Rituximabe (anti CD20), Natalizumabe (bloqueador de alfa integrina 4), imunoglobulina intravenosa e Tofacatinibe (inibidor de janus quinase). (MARTINS et al 2019)

O nosso estudo tem algumas limitações, principalmente pelo fato de ser uma análise retrospectiva, a partir de dados de prontuários médicos. Possivelmente algumas toxicidades podem não ter sido registradas ou terem sido sub ou super graduadas. Além disso, como foram incluídos pacientes do período de 2014 a 2018, mais de 60% dos pacientes apresentavam diagnóstico de Melanoma ou câncer de pulmão, uma vez que foram as primeiras neoplasias com aprovação para tratamento com ICI. Assim, a toxicidade mais frequente na nossa população foi pneumonite, que é mais relacionada com câncer de pulmão e melanoma em imunoterapia. O estudo é unicêntrico, possui suas fragilidades, mas é um estudo da vida real e pode servir de base para conscientizar os profissionais de saúde que lidam direta e indiretamente com pacientes que são tratados com inibidores de *checkpoint* e que estão sujeitos aos efeitos imunomediados.

O diagnóstico dos efeitos imunomediados requer suspeição pela equipe médica para solicitação de exames para descartar progressão de doença, infecções por microorganismo oportunista ou outra patologia não associada ao tratamento. (RAPOPORT 2017). O diagnóstico dos efeitos imunomediados é um desafio e precisa ser avaliado com cautela, para que o diagnóstico errôneo de evento imunomediado requerendo terapia com corticóides não complique uma infecção não diagnosticada.

Em resumo, as toxicidades podem variar de acordo com os protocolos utilizados, sendo necessário um acompanhamento amplo dos pacientes para detectar essas toxicidades, ou seja, a partir do rastreamento ativo dos pacientes com identificação de queixas pela equipe de enfermagem e consulta médica e avaliadas se são eventos imunorrelacionados, se precisam de exames complementares ou suspensão temporária da Imunoterapia. Como um grande número de alterações clínico-laboratoriais podem ser reações imunomediadas, todas as informações e queixas dos pacientes em imunoterapia devem ser registradas e comunicadas ao médico responsável. Sendo o acompanhamento pela equipe multidisciplinar extremamente importante.

Atualmente o A.C.Camargo Cancer Center disponibiliza para os pacientes, ao iniciar Imunoterapia, um aplicativo instalado no celular, que é o meio de comunicação do paciente com a equipe multidisciplinar. Qualquer sintoma diferente, o paciente gera um alerta no aplicativo e a equipe de enfermagem comunica à equipe médica e avaliam a relevância do sintoma e necessidade de avaliação urgente para suspensão da Imunoterapia, medidas terapêuticas ou exames complementares.

8.CONCLUSÃO

Nosso estudo conclui que:

- A incidência de toxicidade imunomediada foi de 13,5%, sendo a maioria Graus 1 a 3 e manejável com corticoterapia.
- Não foi encontrada correlação com o tipo de inibidor de *checkpoint* utilizado ou a neoplasia e o tipo de evento adverso apresentado pelo paciente
- Em apenas 7,8% dos pacientes (46 de 585), a imunoterapia foi interrompida definitivamente por toxicidade
- Mais de 50% das toxicidades imunomediadas foram detectadas em consultas médicas

- 50% das toxicidades observadas ocorreram após 5 ou mais ciclos de imunoterapia

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. Cancer immunotherapy. Accessed on 02/August/2021. In; <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy.html>

Barros, M; Riechelmann, R et al. Manual de Manejo de Efeitos Adversos Imunorrelacionados. Centro de Imunoterapia.A.C.Camargo Cancer Center, 2020.

Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. Clin Cancer Res. 2015;21(4):687-92.

Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2455-65

Calvo CR, Amsen D, Kruisbeek AM. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) interferes with extracellular signal-regulated kinase (ERK) and Jun NH2-terminal kinase (JNK) activation, but does not affect phosphorylation of T cell receptor zeta and ZAP70. J Exp Med. 1997;186(10):1645-53.

Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C, Paz-Ares L. Non-Small-Cell Lung Cancer: Role of the Immune System and Potential for Immunotherapy. J Thorac Oncol. 2015 ;10(7):974-84.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74

Crosson JN, Laird PW, Debiec M, et al. Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome after CTLA-4 inhibition with ipilimumab for metastatic melanoma. *J Immunother.* 2015;38(2):80-4

Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000 ;192(7):1027-34.

Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017.

Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2980-7.

GLOBOCAN 2020. Accessed on 01/November/2022 In: <https://gco.iarc.fr/>

Hayes DF. HER2 and Breast Cancer - A Phenomenal Success Story. *N Engl J Med.* 2019 ;381(13):1284-1286.

Heinhuys KM, Ros W, Kok M, et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol.* 2019;30(2):219-235.

Helber HA, Hada AL, Pio RB, Moraes PHZ, Gomes DBD. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(2):eRC4030.

IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

INCA: Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836-2844

Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2040-8.

Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86-104

Killock, D. Unleashing the immune system against cancer. *Nature Milestones: Cancer* <https://www.nature.com/articles/d42859-020-00076-7> (2020).

Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, et al. Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *Radiographics*. 2015 ;35(2):424-37.

Kyi C, Postow MA. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Lett*. 2014 ;588(2):368-76.

Martins F, Sykietis GP, Maillard M, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e54-e64.

Montezello, D. Abordagens oncológicas na área da saúde, prevenção e controle do cancer. Centro Universitário São Camilo virtual, São Paulo 2019.

Naidoo, J; Page, D.B; Li, T and et al. Toxicities of the anti PD-1 and anti PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*, 26: 2375-2391, 2015.

National Cancer Institute. Cancer staging. Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Updated May 5, 2021. Accessed July 5 2022

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: June 14, 2010, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. In: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. In: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007 ;19(7):813-24.

Pennock GK, Chow LQ. The Evolving Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment. Oncologist. 2015;20(7):812-22

Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018;378(2):158-168

Ramos, A.S; Barbosa, V.S; Medeiros, B.D e colaboradores. Avanços e implicações da imunoterapia no melanoma: uma revisão. II Congresso Brasileiro de Ciências em Saúde (CONBRACIS). www.conbracis.com.br.

Rapoport BL, van Eeden R, Sibaud V, et al. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. Support Care Cancer. 2017 ;25(10):3017-3030

Ribas, A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. New England Journal of Medicine 2012; 366(26), 2517–2519

Rivera Vargas T, Apetoh L. Can Immunogenic Chemotherapies Relieve Cancer Cell Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors? Front Immunol. 2019;10:1181

Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. Blood. 2018 ;131(1):58-67

Sousa LTSF, Moura MCL, Costa MMS, et al. ONCOLOGICAL IMUNOTHERAPY: AN INTEGRATING REVIEW. Braz. J. Surg. Clin. Res. Vol.27,n.2,pp.181-184 (Jun – Ago 2019)

Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012 ;366(26):2443-54

Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014;32(10):1020-30

Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC, et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. Braz J Oncol. 2017;13:1-15

Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. J Clin Oncol. 2015 Jun 20;33(18):2092-9

ANEXO I - FICHA DE COLETA DE DADOS

- **RGH**

- **SEXO**

1.MASCULINO 2. FEMININO

- **DATA DE NASCIMENTO**

- **NEOPLASIA PRIMÁRIA**

**1.PULMÃO 2.MELANOMA 3.RIM 4.CA UROTELIAL 4. LINFOMA 5.
COLORRETAL 6. CABEÇA E PESCOÇO 7.OUTROS**

- **TERAPIA:**

1.Nivolumabe 2.Ipilimumabe 3. Nivolumabe + Ipilimumabe

4.Pembrolizumabe 5. Durvalumabe 6.Avelumabe 7. Atezolizumabe

- **DATA DE INÍCIO DA IMUNOTERAPIA**

- **DATA DE TÉRMINO DA IMUNOTERAPIA**

- **MOTIVO TÉRMINO DA IMUNOTERAPIA**

1. Progressão de doença 2. Toxicidade limitante 3. Término do tratamento

- **INTERRUPÇÃO IMUNOTERAPIA POR TOXICIDADE**

1-Sim, porém retomou. 2-sim, definitivo

3- Não

- **TOXICIDADE APRESENTADA**

0- NENHUMA

1.PNEUMONITE GRAU

2. ALTERAÇÃO RENAL GRAU

3.DIARRÉIA/COLITE GRAU

4. HIPOTIREOIDISMO GRAU

5. ALT. HEPÁTICA GRAU

6. CUTÂNEA GRAU

7.ALT. OFTALMOLÓGICA GRAU

8.NEUROLÓGICA GRAU

9.INSUFICIÊNCIA ADRENAL GRAU

- 10. HIPOFISITE GRAU
- 11. HEMATOLÓGICA GRAU
- 12. REUMATOLÓGICA GRAU
- 13. NEUROMUSCULAR GRAU
- 14. CARDÍACA GRAU
- 15. NEUROLÓGICA GRAU
- 16. OUTRAS GRAU
- 10.1 Toxicidade 1
- 10.2 Toxicidade 2
- 10.3 Toxicidade 3

- IDENTIFICAÇÃO DO EVENTO

1-Pela avaliação telefônica do centro de imunoterapia; 2-consulta médica
3- pronto-socorro

- DATA DO EVENTO ADVERSO

- 1. Após C1; 2. Após C2; 3. Após C3 < C4
- 4. Após C4 < C5; 5. Após C5 < C6; 6. <C6

- NECESSIDADE DE HOSPITALIZAÇÃO

1.SIM 2. NAO

- Por qual toxicidade

- Necessidade de UTI :1.sim 2. não

- NECESSIDADE DE CORTICÓIDE: 1.sim 2. não

- Quais imunossupressores para manejo das toxicidades

1 Predinisona 2 metilprednisol 3 Dexametasona 4 Infliximabe

- REGIME DO TRATAMENTO :1 Dose; 2 Duração do tratamento
- DATA DO ÚLTIMO FOLLOW UP
- STATUS NO ÚLTIMO FOLLOW UP: 1.VIVO 2.ÓBITO

ANEXO II - APROVAÇÃO PELO CEP



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência e gravidade de eventos adversos associados a imunoterapia com inibidores de checkpoints em um Cancer Center

Pesquisador: MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19566619.1.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.695.954

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo intitulado "Incidência e gravidade de eventos adversos associados a imunoterapia com inibidores de checkpoints em um Cancer Center", estudo de coorte retrospectivo, onde serão incluídos pacientes maiores de 18 anos, tratados no ACCCC e que receberam pelo menos uma dose de terapia com inibidores de de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018. Tratamentos com inibidores de checkpoints podem acarretar toxicidades graves ao paciente se estas não forem detectadas de forma precoce, ou seja, em graus como GI e GII. É

importante o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas para que o tratamento e resolução da toxicidade seja o mais breve possível e que o paciente retorne ao tratamento, já que toxicidades em graus GIII e GIV podem acarretar em suspensão definitiva da imunoterapia. A análise de vida real dos pacientes acompanhados em um centro de referência é importante para conhecermos a real incidência desses eventos adversos e as medidas tomadas para revertê-los. Por isso, este estudo busca analisar os efeitos adversos imuno-relacionados apresentados pelos pacientes tratados com imunoterapia no A.C Camargo Cancer Center (ACCCC) e também comparar a nossa casuística com os demais centros de imunoterapia.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: o perfil de eventos adversos secundários à imunoterapia no AC Camargo é semelhante

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 3.695.954

aos pacientes oncológicos tratados com imunoterapia em outros serviços.

Objetivo Primário: descrever a incidência e graduação dos eventos adversos imuno-relacionados nos pacientes tratados no ACCCC.

Metodologia Proposta: serão identificados os pacientes através do sistema RECRUIT, empregando-se as drogas utilizadas como inibidoras de checkpoints, identificadas como Nivolumabe, Ipilimumabe, Durvalumabe, Pembrolizumabe, Atezolizumabe e Avelumabe. Os dados referentes aos pacientes serão obtidos dos prontuários clínicos informatizado e serão catalogados em planilha do excel. As variáveis observadas serão descritas e comparadas pelo teste do log-rank.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Consideramos que os benefícios da pesquisa proposta superam os riscos potenciais da mesma. Na avaliação de riscos e benefícios os pesquisadores reconhecem o risco mínimo de quebra de confidencialidade relacionada a pesquisa, garantindo adotar medidas pertinentes que minimizem tal risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo. Trata-se de pesquisa pertinente à área de conhecimento em questão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo. Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE por tratar-se de estudo retrospectivo baseado na coleta de dados de prontuários.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Nota: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade CEP: 01.509-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 Fax: (11)2189-5020 E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br

Continuação do Parecer: 3.695.954

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	curriculo.pdf	23/08/2019 11:40:54	Sandra Caires Serrano	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1415870.pdf	21/08/2019 16:26:56		Aceito
Folha de Rosto	folhaRostoImuno.PDF	21/08/2019 16:23:57	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoImuno.odt	15/08/2019 17:37:23	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	cep.pdf	15/08/2019 17:36:26	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	dados.pdf	15/08/2019 17:36:13	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infra.pdf	15/08/2019 17:35:47	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	comrpomisso.pdf	15/08/2019 17:34:49	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	15/08/2019 17:34:32	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	15/08/2019 17:34:25	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Cronograma	cronograma.odt	15/08/2019 17:34:08	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito
Outros	ciencia.pdf	15/08/2019 17:28:48	MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

SÃO PAULO, 11 de Novembro de 2019

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@socamargo.org.br