



Pedro Gouveia

- Mestre em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa em 2013.
- Formação específica em Endocrinologia e Nutrição no Centro Hospitalar do Funchal.
- Especialista em Endocrinologia e Nutrição desde outubro 2020



Teresa Raposo André

- Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em 2010.
- Formação específica em Oncologia Médica no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Dr. Francisco Gentil.
- Oncologista Médica no SESARAM desde Novembro de 2017
- Dedicada a Tumores de Cabeça e Pescoço, Tumores do Tubo Digestivo e Tumores Neuroendócrinos

Impacto das novas terapêuticas oncológicas no sistema endócrino

Inibidores do *checkpoint* imunológico

Pedro Gouveia

Serviço de Endocrinologia

Diretor do Serviço: Dr. Silvestre Abreu

Teresa Raposo André

Serviço de Hemato-Oncologia

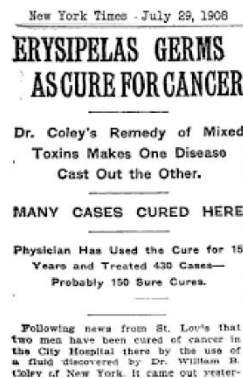
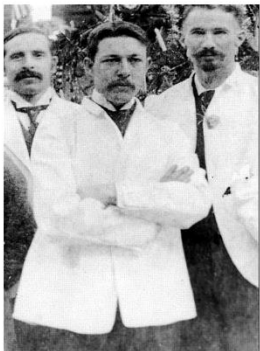
Diretor do Serviço: Dr. Fernando Aveiro

Coord. Unidade de Oncologia: Dr.^a Paula Vieira

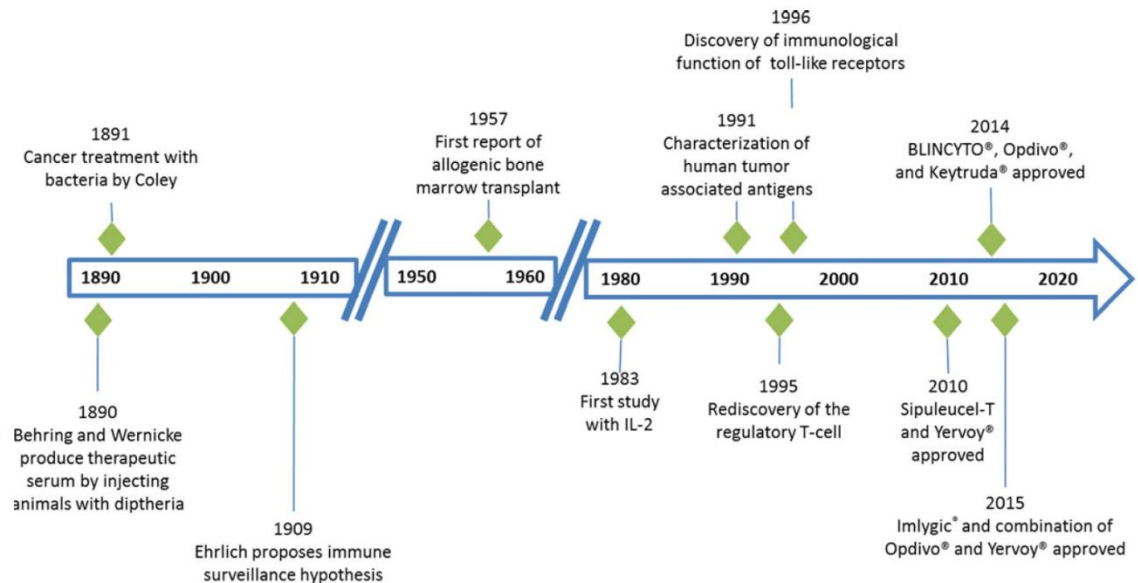
Imunoterapia

- Conceito da utilização de imunoterapia no tratamento de doenças oncológicas tem mais de 100 anos

William Coley and the birth of cancer immunotherapy

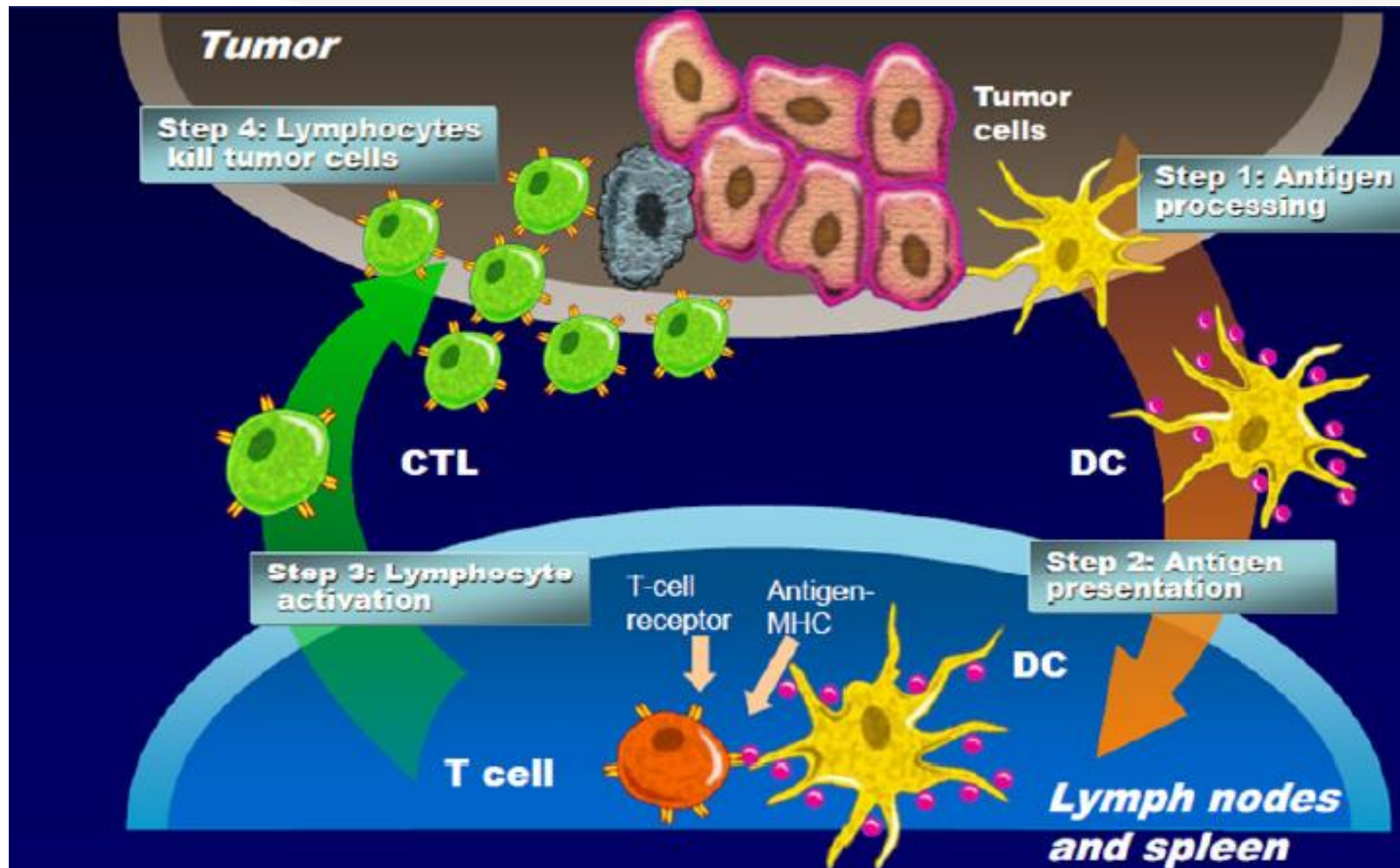


Elie Metchnikoff & Paul Ehrlich won the Nobel Prize 3 months later

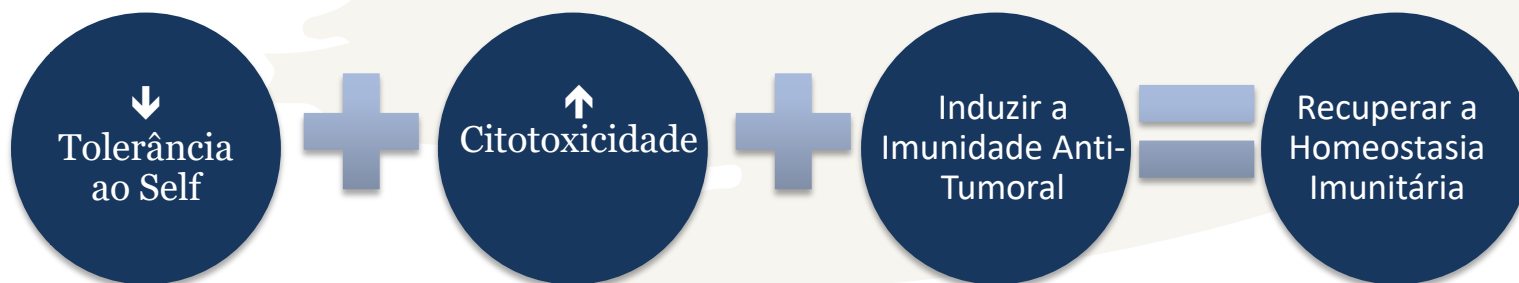


Imunoterapia

- Fundamentos da Imunoterapia



- A **Imunoterapia** representa uma **alteração ao paradigma** do tratamento oncológico;
 - Os Bloqueadores de Checkpoints Imunitários são, na sua essência, uma terapêutica dirigida ao Sistema Imunitário do doente.



- O alvo é o Sistema Imunitário do hospedeiro e não o defeito intra-tumoral
- As reacções imunes são extremamente reguladas por um conjunto complexo de estímulos inibitórios e estimuladores;
 - Os estímulos inibitórios desempenham um papel crítico na tolerância imunitária.

- **Programmed Death (PD) – 1 (CD279)**

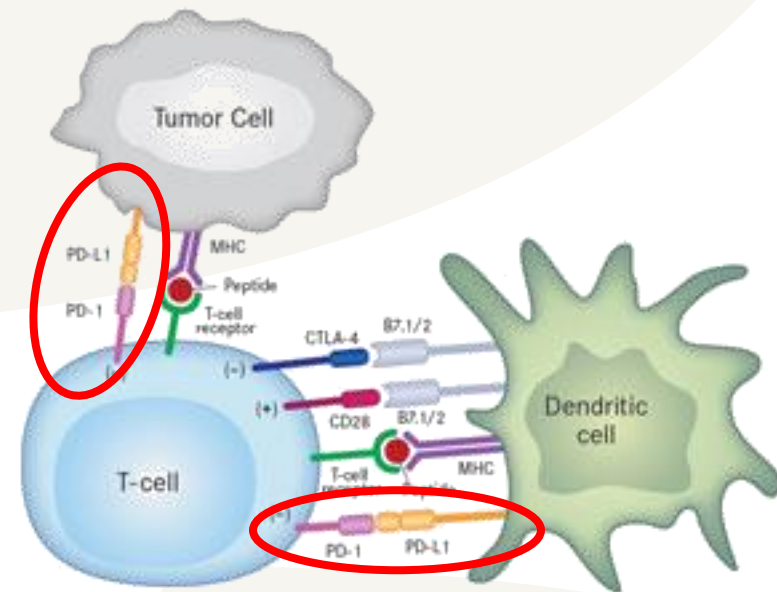
- Receptor exposto na superfície das Células T activadoras, Células T reguladoras, Células B, Neutrófilos NK, Monócitos activados e Células Dendríticas ou Apresentadoras de Antígenos.

- **Programmed Death 1 and 2 Ligand (PD-L1 e PD-L2)**

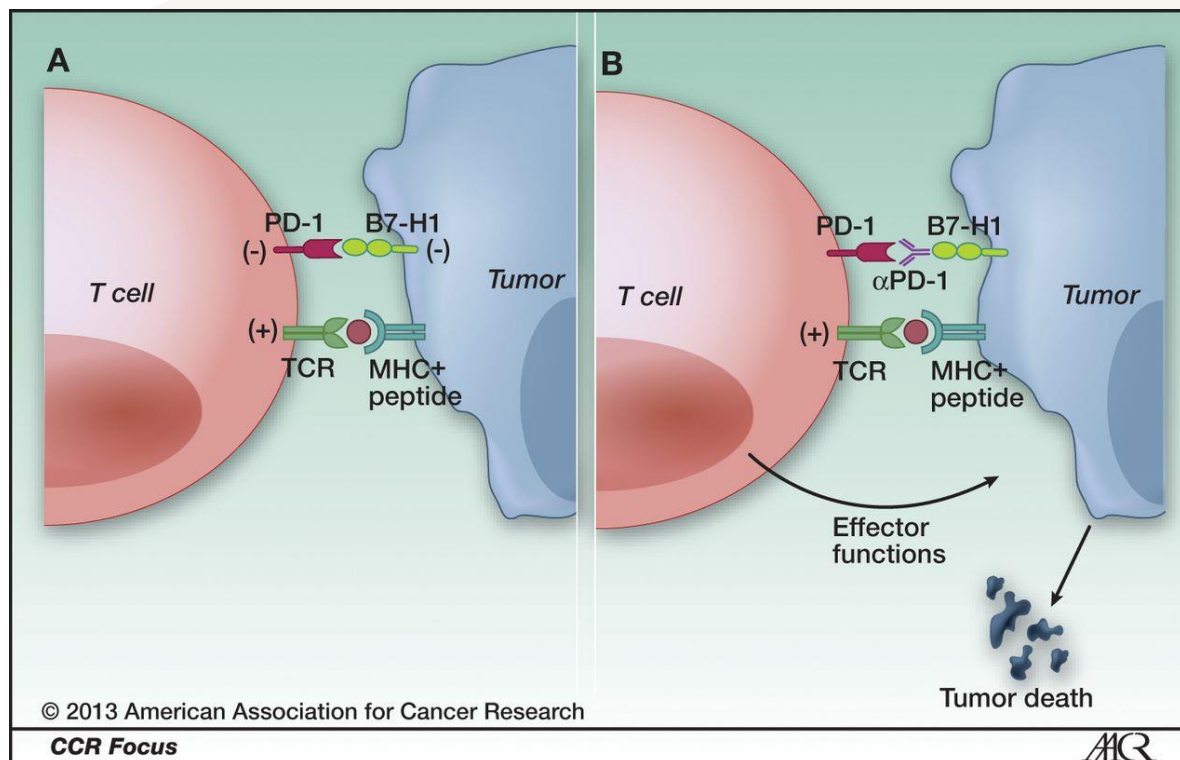
- Mediadores de imunossupressão
- Cromossoma 9.

- **A expressão do PD-1 e dos seus ligandos :**

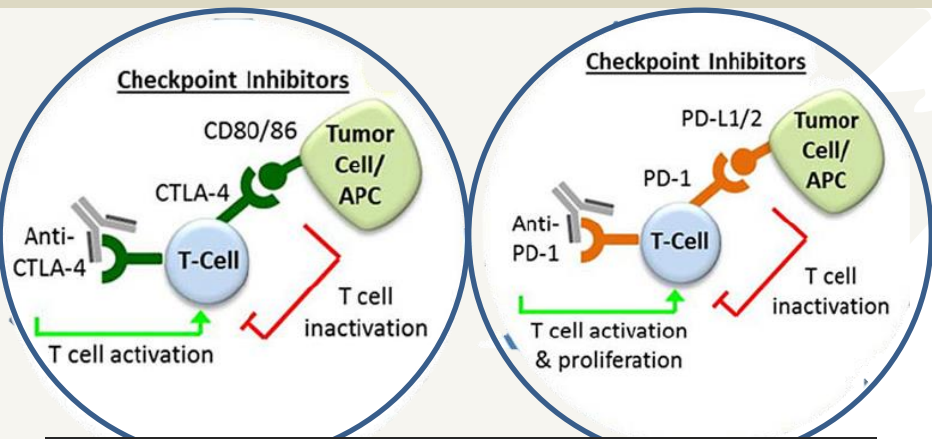
- Presente em vários tumores sólidos Melanoma; CPNPC; Carcinoma do Urotélio; Carcinoma de Células Renais; Cólon; Ovário; Carcinoma Gástrico e Carcinoma da mama.
- Além das células tumorais, também está presente em todas as células inflamatórias do microambiente tumoral



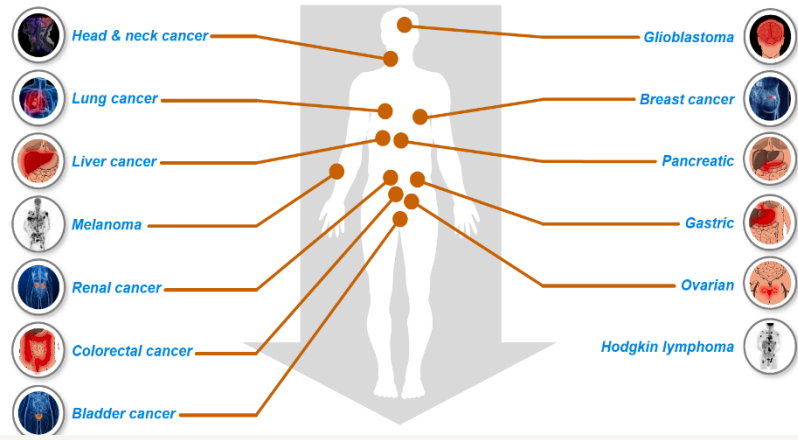
- A expressão de PD-L1 pelas Células Tumorais permite a tolerância imunitária
 - São identificadas como Self;
 - Permite a inativação linfocitária;



- Bloqueio das vias inibitórias da ativação das células T – Função efectora e proliferativa



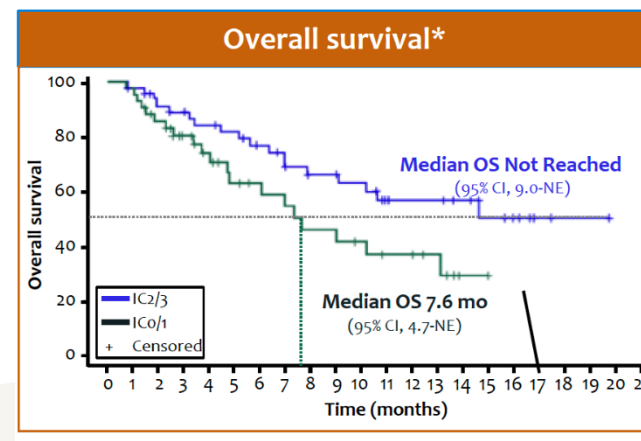
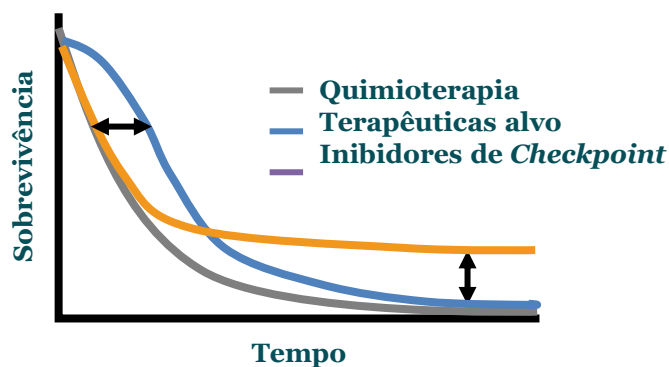
Broad activity for anti-PD-L1/PD-1 in human cancer



Atuação	Agentes
Anti-CTLA4	Ipilimumab
Anti-PD-1	Pembrolizumab Nivolumab
Anti-PD-L1	Atezolizumab Durvalumab Avelumab

- **Mudança de paradigma:**

- Baseado na ativação do Sistema Imunitário e reconhecimento das células tumorais
- Permitiu aumentos de sobrevivência global e a respostas nunca antes descritas
- Linhas mais precoces;
- Combinação de agentes de imunoterapia e de agentes de imunoterapia com agentes de QT convencional



- MAS...

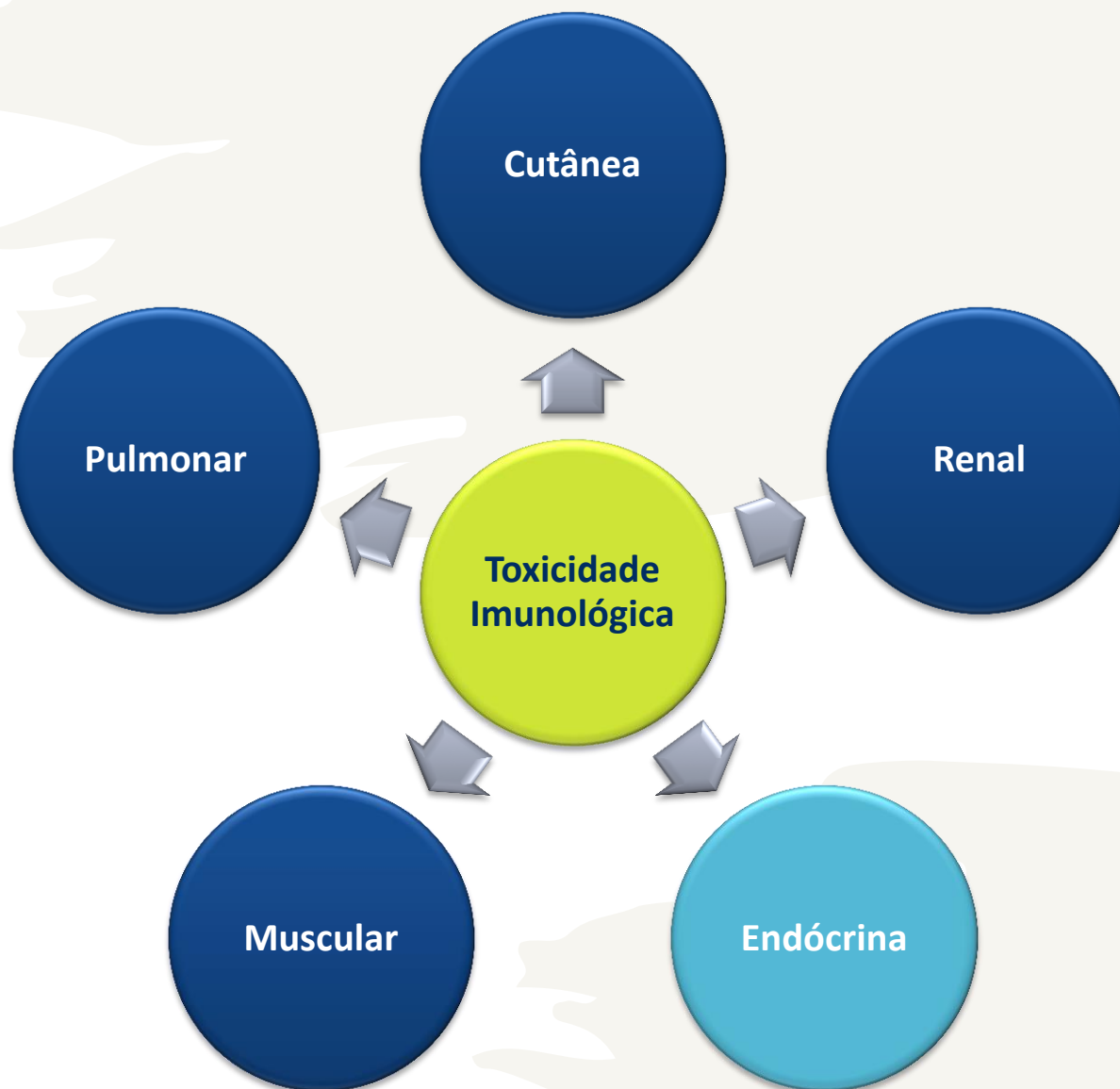


Toxicidade Imunológica

Anti-CTLA4
Ipilimumab
75%

Anti-PD-1
Nivolumab
Pembrolizumab
30%

Anti-PD-L1
Atezolizumab
Durvalumab
Avelumab
30%



Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Efeitos adversos imunológicos

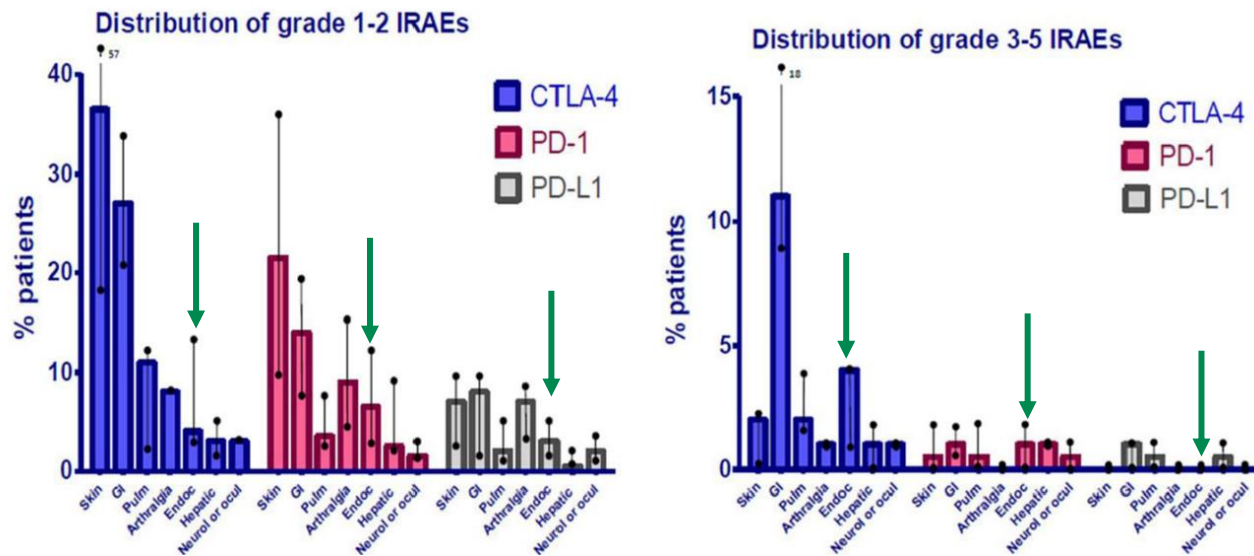
Sistema Endócrino

Geralmente surgem nos primeiros 3 meses da terapêutica

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Incidência depende da classe de fármacos utilizada



Incidência: 5 – 15%

Efeitos adversos imunológicos

Table 2 General guidance for corticosteroid management of immune-related adverse events

Grade of immune-related AE (CTCAE/equivalent)	Corticosteroid management	Additional notes
1	Corticosteroids not usually indicated	Continue immunotherapy
2	- If indicated, start oral prednisone 0.5-1 mg/kg/day if patient can take oral medication. - If IV required, start methylprednisolone 0.5-1 mg/kg/day IV - If no improvement in 2-3 days, increase corticosteroid dose to 2 mg/kg/day - Once improved to ≤grade 1 AE, start 4-6 week steroid taper	- Hold immunotherapy during corticosteroid use - Continue immunotherapy once resolved to ≤grade 1 and off corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis
3	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant - Once improved to ≤ grade 1, start 4-6-week steroid taper - Provide supportive treatment as needed	- Hold immunotherapy; if symptoms do not improve in 4-6 weeks, discontinue immunotherapy - Consider intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)
4	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant, e.g., infliximab - Provide supportive care as needed	- Discontinue immunotherapy - Continue intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)

Efeitos adversos imunológicos

Table 2 General guidance for corticosteroid management of immune-related adverse events

Grade of immune-related AE (CTCAE/equivalent)	Corticosteroid management	Additional notes
1	Corticosteroids not usually indicated	Continue immunotherapy
2	- If indicated, start oral prednisone 0.5-1 mg/kg/day if patient can take oral medication. - If IV required, start methylprednisolone 0.5-1 mg/kg/day IV - If no improvement in 2-3 days, increase corticosteroid dose to 2 mg/kg/day - Once improved to $\leq$ grade 1 AE, start 4-6 week steroid taper	- Hold immunotherapy during corticosteroid use - Continue immunotherapy once resolved to $\leq$ grade 1 and off corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis
3	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant - Once improved to $\leq$ grade 1, start 4-6-week steroid taper - Provide supportive treatment as needed	- Hold immunotherapy; if symptoms do not improve in 4-6 weeks, discontinue immunotherapy - Consider intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)
4	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant, e.g., infliximab - Provide supportive care as needed	- Discontinue immunotherapy - Continue intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)

Efeitos adversos imunológicos

Table 2 General guidance for corticosteroid management of immune-related adverse events

Grade of immune-related AE (CTCAE/equivalent)	Corticosteroid management	Additional notes
1	Corticosteroids not usually indicated	Continue immunotherapy
2	- If indicated, start oral prednisone 0.5-1 mg/kg/day if patient can take oral medication. - If IV required, start methylprednisolone 0.5-1 mg/kg/day IV - If no improvement in 2-3 days, increase corticosteroid dose to 2 mg/kg/day - Once improved to $\leq$ grade 1 AE, start 4-6 week steroid taper	- Hold immunotherapy during corticosteroid use - Continue immunotherapy once resolved to $\leq$ grade 1 and off corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis
3	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant - Once improved to $\leq$ grade 1, start 4-6-week steroid taper - Provide supportive treatment as needed	- Hold immunotherapy; if symptoms do not improve in 4-6 weeks, discontinue immunotherapy - Consider intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)
4	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant, e.g., infliximab - Provide supportive care as needed	- Discontinue immunotherapy - Continue intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)

Efeitos adversos imunológicos

Table 2 General guidance for corticosteroid management of immune-related adverse events

Grade of immune-related AE (CTCAE/equivalent)	Corticosteroid management	Additional notes
1	Corticosteroids not usually indicated	Continue immunotherapy
2	- If indicated, start oral prednisone 0.5-1 mg/kg/day if patient can take oral medication. - If IV required, start methylprednisolone 0.5-1 mg/kg/day IV - If no improvement in 2-3 days, increase corticosteroid dose to 2 mg/kg/day - Once improved to $\leq$ grade 1 AE, start 4-6 week steroid taper	- Hold immunotherapy during corticosteroid use - Continue immunotherapy once resolved to $\leq$ grade 1 and off corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis
3	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant - Once improved to $\leq$ grade 1, start 4-6-week steroid taper - Provide supportive treatment as needed	- Hold immunotherapy; if symptoms do not improve in 4-6 weeks, discontinue immunotherapy - Consider intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)
4	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant, e.g., infliximab - Provide supportive care as needed	- Discontinue immunotherapy - Continue intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)

Efeitos adversos imunológicos

Table 2 General guidance for corticosteroid management of immune-related adverse events

Grade of immune-related AE (CTCAE/equivalent)	Corticosteroid management	Additional notes
1	Corticosteroids not usually indicated	Continue immunotherapy
2	- If indicated, start oral prednisone 0.5-1 mg/kg/day if patient can take oral medication. - If IV required, start methylprednisolone 0.5-1 mg/kg/day IV - If no improvement in 2-3 days, increase corticosteroid dose to 2 mg/kg/day - Once improved to $\leq$ grade 1 AE, start 4-6 week steroid taper	- Hold immunotherapy during corticosteroid use - Continue immunotherapy once resolved to $\leq$ grade 1 and off corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis
3	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant - Once improved to $\leq$ grade 1, start 4-6-week steroid taper - Provide supportive treatment as needed	- Hold immunotherapy; if symptoms do not improve in 4-6 weeks, discontinue immunotherapy - Consider intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)
4	- Start prednisone 1-2 mg/kg/day (or equivalent dose of methylprednisolone) - If no improvement in 2-3 days, add additional/alternative immune suppressant, e.g., infliximab - Provide supportive care as needed	- Discontinue immunotherapy - Continue intravenous corticosteroids - Start proton pump inhibitor for GI prophylaxis - Add PCP prophylaxis if more than 3 weeks of immunosuppression expected (>30 mg prednisone or equivalent/day)

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Tiroide

Hipófise

Pâncreas endócrino

Suprarrenal

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Tiroide

Hipotireoidismo 1º

Diagnóstico laboratorial: TSH alta, FT4 baixo ou normal.

Incidência: pilimumab 3.8%; pembrolizuma ou nivolumab 7%; atezolimumab 3.9%; terapêutica combinada 13.2%.

Sintomas e sinais: cansaço, aumento ponderal, intolerância ao frio, obstipação.

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Hipotireoidismo 1º

Hipotireoidismo primário		
Grau 1	TSH < 10mIU/L	Mantem ICI
Grau 2	Sintomas moderados, não incapacitam AVDs; TSH persistentemente >10mU/L	Considerar suspensão do ICI até resolução dos sintomas
Grau 3-4	Sintomas graves, incapacitantes nas AVDs	Suspende ICI até resolução dos sintomas

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Tiroide

Hipertireoidismo

Diagnóstico laboratorial: TSH baixa, FT4 alto ou normal.

Incidência: Ipilimumab 1.7%; pembrolizuma ou nivolumab 3.2%; atezolimumab 0.6%;
terapêutica combinada 8%.

Etiologia: Tiroidite subaguda ou Doença de Graves (rara).

Sintomas e sinais: Perda ponderal, taquicardia, intolerância ao calor, tremor, ansiedade,
diarreia.

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Hipertiroidismo

Hipertiroidismo		
Grau 1	Assintomáticos ou sintomas ligeiros	Mantem ICI
Grau 2	Sintomas moderados, não incapacitam AVDs	Considerar suspensão do ICI até resolução dos sintomas
Grau 3-4	Sintomas graves, incapacitantes nas AVDs	Suspende ICI até resolução dos sintomas

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Hipofisite

Definição: Inflamação hipofisária, com alteração da produção hormonal. Mais comum: Insuficiência suprarrenal central.

Incidência: Ipilimumab 3.2%; pembrolizumab ou nivolumab 0.4%; atezolimumab <0.1%; terapêutica combinada 6.4%

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Hipofisite

Sintomas e sinais:

Efeitos de massa: cefaleias de novo; alteração dos campos visuais; diplopia.

Deficiência hormonal: cansaço; aumento ponderal; perda ponderal; tonturas; hipotensão postural; queda de cabelo; intolerância ao frio; anorexia; náuseas ou vômitos; dor abdominal; polidipsia e poliúria;

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Hipofisite

Diagnóstico laboratorial:

Insuficiência suprarrenal central: Cortisol matinal e ACTH baixos

Hipotiroidismo central: FT4 baixo ou normal e TSH baixo

Hipogonadismo central: Testosterona ou estradiol baixo e FSH e LH baixos

Avaliação imagiológica: RMN-hipofisária

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Hipofisite

Hipofisite		
Grau 1	Assintomáticos ou sintomas ligeiros	Considerar suspensão do ICI até resolução dos sintomas e estabilização clínica
Grau 2	Sintomas moderados, não incapacitam AVDs	Considerar suspensão do ICI até resolução dos sintomas e estabilização clínica
Grau 3-4	Sintomas graves, incapacitantes nas AVDs	Suspende ICI até resolução dos sintomas Prednisolona 1mg/kg/dia IV ou Metilprednisolona 0.8mg/kg/dia

Terapêutica hormonal efetuada de acordo com os défices hormonais apresentados

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Diabetes *mellitus* tipo 1

Diagnóstico laboratorial: glicemia: Jejum >126mg/dL; ocasional >200mg/dL; PTGO 2h >200mg/dL; HbA1c >6.5%

Incidência: 0.2 a 0.9%

Sintomas e sinais: polidipsia, poliúria, polifagia, perda ponderal, náuseas, vômitos.

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Diabetes *mellitus* tipo 1

Diabetes		
Grau 1	Assintomáticos ou sintomas ligeiros; Glicemia em jejum > 160mg/dL; Sem evidência de cetose (corpos cetónicos <1.4mmol/L)	Mantem ICI Contactar endocrinologia de prevenção
Grau 2	Sintomas moderados, não incapacitam AVDs; Glicemia em jejum > 160 – 250mg/dL com corpos cetónicos > 1.4mmol/L	Considerar suspensão do ICI até resolução dos sintomas e estabilização glicémica Contactar endocrinologia de prevenção
Grau 3-4	Sintomas graves, incapacitantes nas AVDs; G3: glicemia ocasional > 250-500mg/dL G4: glicemia ocasional > 500mg/dL	Suspende ICI até resolução dos sintomas e estabilização glicémica Contactar endocrinologia de prevenção

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Insuficiência suprarrenal 1ª

Diagnóstico laboratorial: Cortisol matinal baixo e ACTH alta.

Incidência: 0.7%

Sintomas e sinais: perda ponderal, hipotensão ortostática, fraqueza muscular proximal, fadiga, dor musculoesquelética, dor abdominal, depressão e ansiedade.

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Insuficiência suprarrenal 1ª

Insuficiência suprarrenal		
Grau 1	Assintomáticos ou sintomas ligeiros	Considerar suspensão do ICI até resolução dos sintomas e estabilização clínica
Grau 2	Sintomas moderados, não incapacitam AVDs	Considerar suspensão do ICI até resolução dos sintomas e estabilização clínica
Grau 3-4	Sintomas graves, incapacitantes nas AVDs	Suspende ICI até resolução dos sintomas

Efeitos adversos imunológicos

Sistema Endócrino

Anti-CTLA4

Ipilimumab

Anti PD-L1

Atezolimumab

Durvalumab

Avelumab

Anti PD-1

Pembrolizumab

Nivolumab

MENSAGENS A RETER

Incidência: 5 – 15%

Sinais e sintomas de alerta

- Cefaleias de novo
- Alterações dos campos visuais
- Diplopia
- Taquicardia
- Sudorese
- Cansaço
- Aumento ponderal
- Perda ponderal
- Tonturas
- Hipotensão postural
- Queda de cabelo
- Intolerância ao calor
- Intolerância ao frio
- Náuseas ou vômitos
- Dor abdominal
- Polidipsia, polifagia

Inibidores do *checkpoint* imunológico

Serviço de Oncologia e Serviço de Endocrinologia – Hospital Central do Funchal

PROTOCOLO

Inibidores do *checkpoint* imunológico e efeitos adversos endócrinos

Fevereiro 2021

Impacto das novas terapêuticas oncológicas no sistema endócrino

Inibidores do *checkpoint* imunológico

Pedro Gouveia

Serviço de Endocrinologia

Diretor do Serviço: Dr. Silvestre Abreu

Teresa Raposo André

Serviço de Hemato-Oncologia

Diretor do Serviço: Dr. Fernando Aveiro

Coord. Unidade de Oncologia: Dr.^a Paula Vieira