



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
RCG 0456 – Oncologia Clínica



Como tratar um paciente com câncer?

Leandro Machado Colli

leandroc@fmrp.usp.br

3602 2016

99174 4260

Eu não tenho nenhum conflito de interesse.

Apples and Oranges

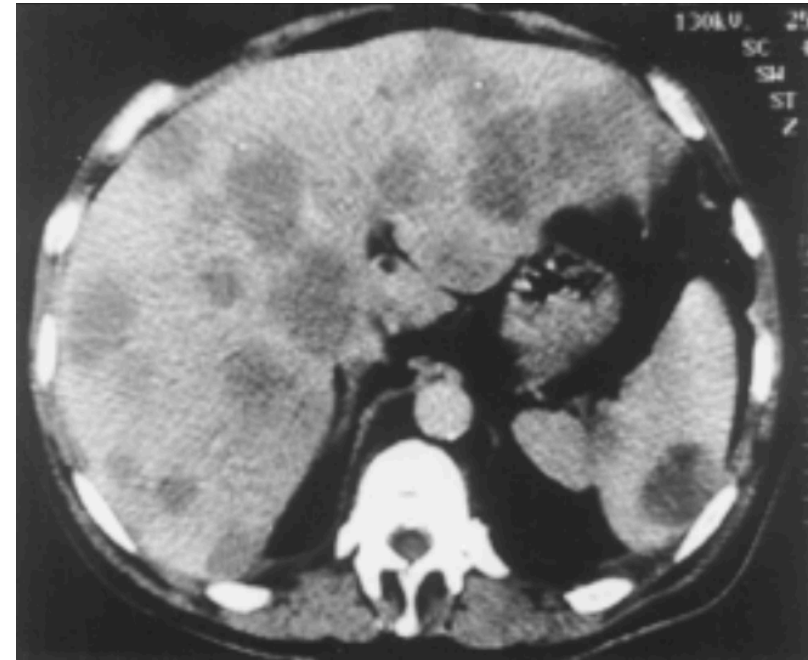
Pacientes com 59 anos relata surgimento de lesão pigmentada de 1 cm em dorso há 2 meses. Nega prurido, nega perda de peso, nega febre.



AP: Melanoma com 0.7 mm de profundidade, sem ulceracoes.

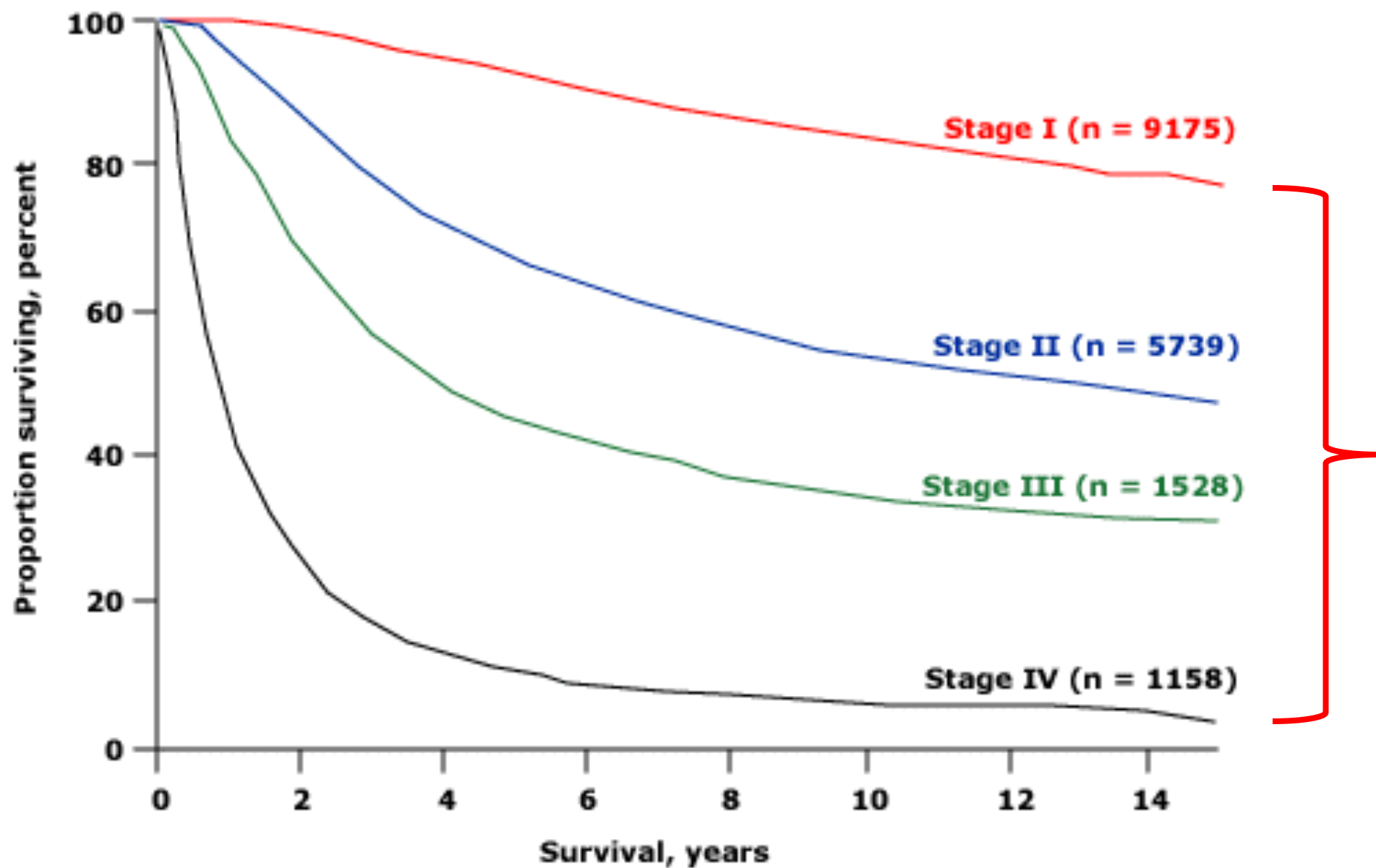
Sem lesões a distancia ou linfonodos.

Pacientes com 60 anos relata dor abdominal há 2 meses, associado a astenia, febre noturna e perda de peso.



AP: Melanoma metastático

Apples and Oranges



Apples and Oranges

Stage	Benign Nevus	Dysplastic Nevus	Radial-Growth Phase	Vertical-Growth Phase	Metastatic Melanoma
Epidermis Basement membrane Dermis					
Biologic Events	Benign Limited growth	Premalignant Lesions may regress Random atypia	Decreased differentiation Unlimited hyperplasia Cannot grow in soft agar Clonal proliferation	Crosses basement membrane Grows in soft agar Forms tumor	Dissociates from primary tumor Grows at distant sites
Molecular Lesions	BRAF mutation	CDKN2A loss PTEN loss	Increased CD1	E-cadherin loss N-cadherin expression α V β 3 integrin expression MMP-2 expression Survivin Reduced TRPM1	Absent TRPM1

Princípios de Estadiamento: regras gerais

- Confirmação patológica é mandatória;
- Estadiamento (e exames realizados) são feitos **antes** do tratamento definitivo;
- Múltiplos tumores no mesmo órgão: utilizado o mais avançado e a letra (m)
- Tumores sincrônicos: estadiamento independentes
- Primário Oculto: estadiamento baseado no tumor principal de suspeição.

Princípios de Estadiamento

TNM	Descrição	Opcoes
T	TUMORAL: avalia o tamanho, contiguidade e/ou extensão do tumor	T0 – sem evidencia de tumor primário Tis – in situ T1-4 – aumento de tamanho/extensão TX – não possível avaliar
N	LinfoNODOS: presença ou ausência de cancer em cadeias linfáticas de drenagem (número de linfonodos)	N0 – sem acometimento linfonodal N1-3 – aumento no numero de linfonodos acometidos NX - não possível avaliar
M	METÁSTASE: presença ou ausência de metastases (disseminação tumoral maior do que regional)	M0 – sem evidencias me metz M1 – presença de metz`

Princípios de Estadiamento

TNM Clínico(c): antes do tratamento definitivo; sem patologia

TNM Patológico (p): utilizando dados de estudos patológicos

Avaliação de Margem:

R0: sem tumor residual

R1: tumor residual microscopico

R2: tumor residual macroscopico

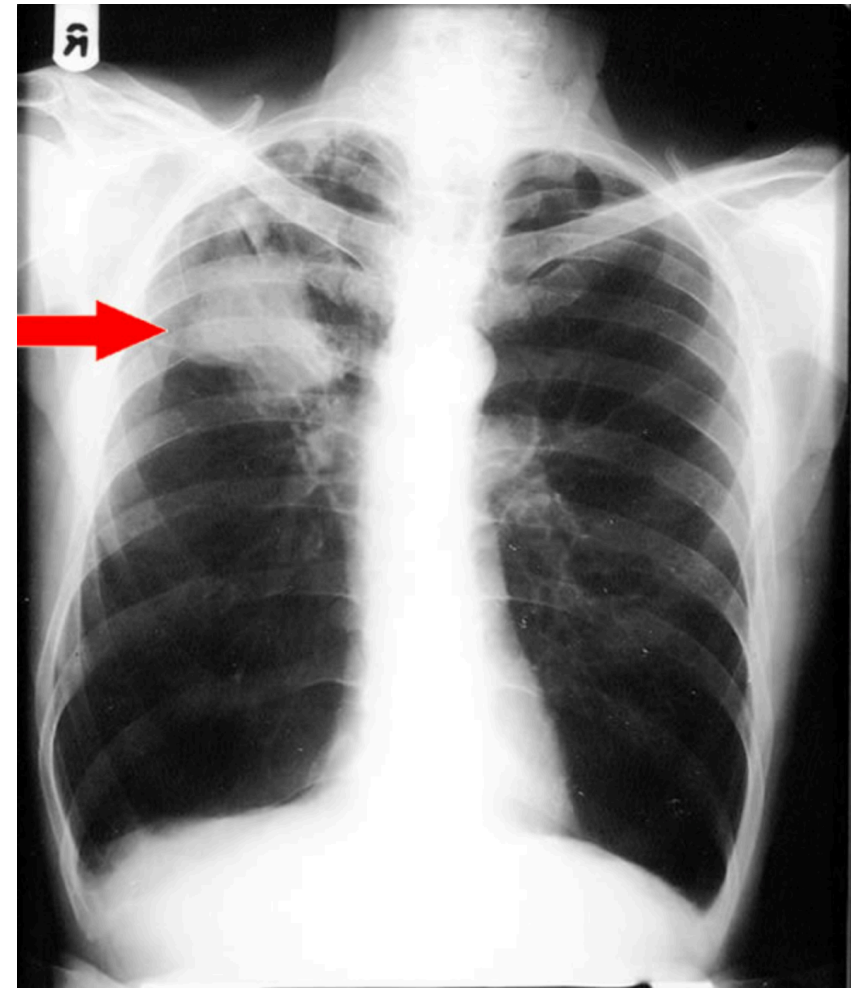
TNM Pos-tratamento (y): após tratamento neoadjuvante

Princípios de Estadiamento

Revisto a cada 5-8 anos, baseado em dados epidemiológicos e influenciada pelo resultado histórico de melhora no tratamento.

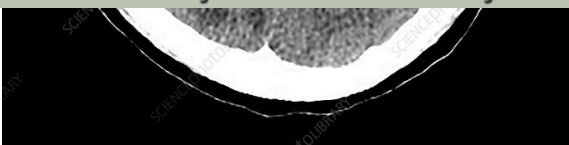
Ricardo, homem de 59 anos, reclama ao seu médico de família que apresenta tosse progressiva nas ultimas três semanas, com falta de ar e escarros hemoptoicos.

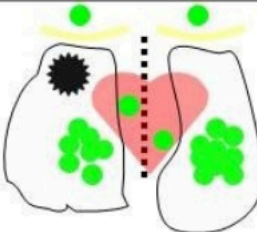
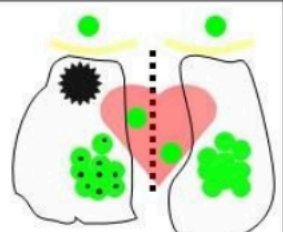
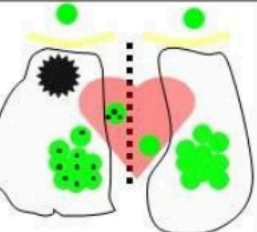
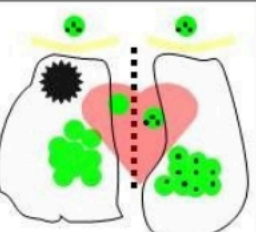
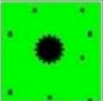
O paciente é tabagista 20 maços por dia há 40 anos e relata perda de peso.





Stage	T	N	M
Occult carcinoma	TX	N ₀	M ₀
Stage 0	Tis	N ₀	M ₀
Stage IA	T _{1a,b}	N ₀	M ₀
Stage IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
Stage IIA	T _{1a,b}	N ₁	M ₀
	T _{2a}	N ₁	M ₀
	T _{2b}	N ₀	M ₀
Stage IIB	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Stage IIIA	T _{1,2}	N ₂	M ₀
	T ₃	N _{1,2}	M ₀
	T ₄	N _{0,1}	M ₀
Stage IIIB	T ₄	N ₂	M ₀
	T ₁₋₄	N ₃	M ₀
Stage IV	Any T	Any N	M _{1a,b}

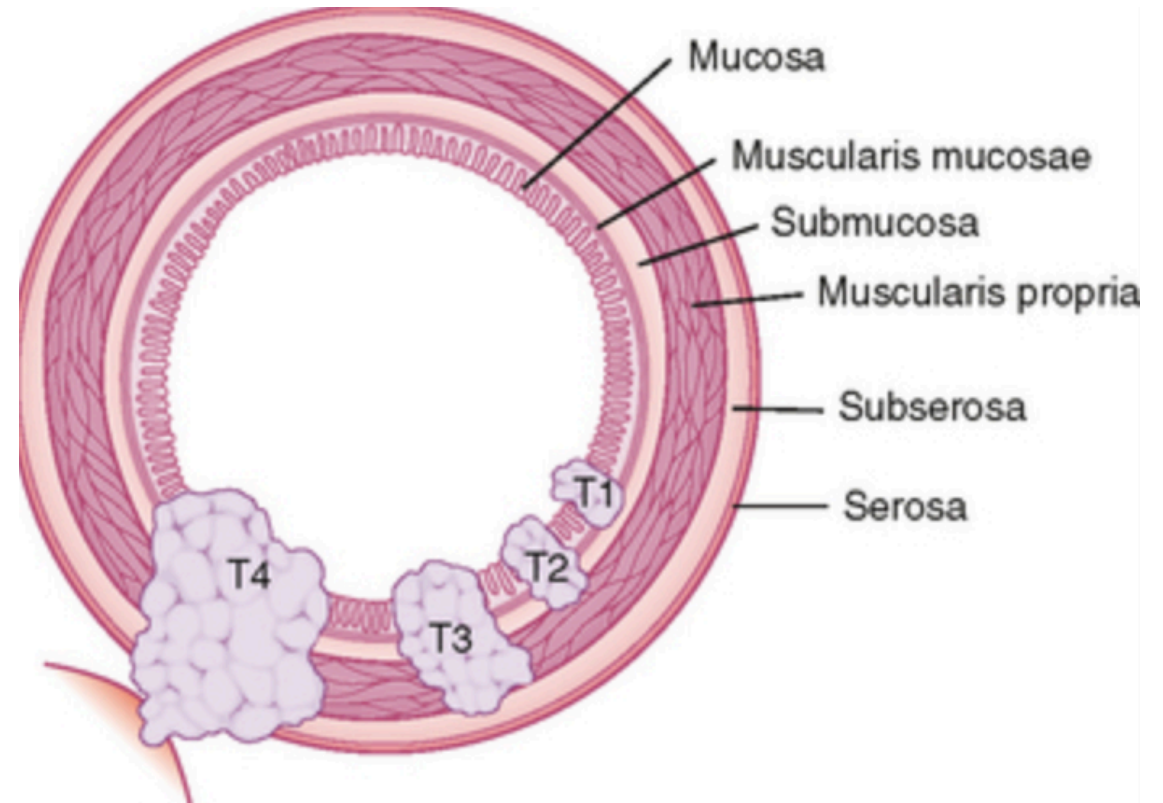


Tumor size	T1 <3 cm 	T2 3-7 cm (T2a 3-5 cm; T2b 5-7 cm) Atelectasis (part of lung) Invasion: Visceral pleura, main bronchus ≥ 2 cm from carina 	T3 > 7 cm Atelectasis (whole lung) Invasion: Phrenic nerve, diaphragm, chest wall, mediastinal pleura, main bronchus < 2 cm from carina, parietal pericard 	T4  Invasion mediastinal organs/vertebral bodies/carina /tumor nodules in different ipsilateral lobe
Lymph node	 N0 No lymph nodes involvement	 N1 Ipsilateral bronchopulmonary/hilar	 N2 Ipsilateral mediastinal/subcarinal	 N3 Contralateral hilar/contralateral mediastinal/supraclavicular
Metastasis	M0  No metastasis	M1  Bilateral lesions Distant metastasis malignant pleural effusion		

Estadramento - COLON

Tumor

- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum²
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures^{2,3}



Estadramento - COLON

N (linfonodo)

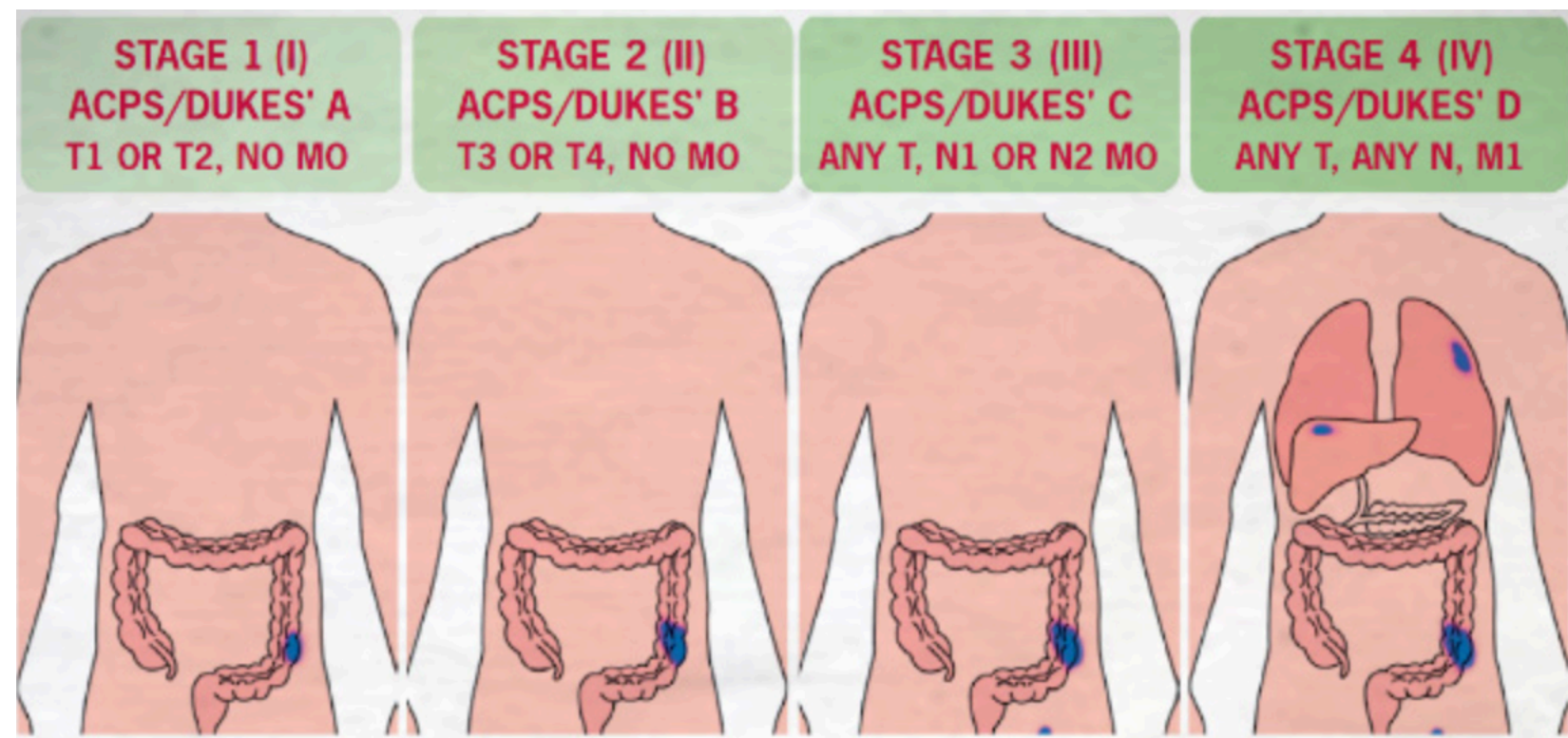
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
 - N1a** Metastasis in one regional lymph node
 - N1b** Metastasis in 2–3 regional lymph nodes
 - N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
 - N2a** Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
 - N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Metástase

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
 - M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
 - M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

ANATOMIC STAGE/PROGNOS			
Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0
	T2–T3	N2a	M0
	T1–T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3–T4a	N2b	M0
	T4b	N1–N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

Estadramento - Colon



Sobrevida em 5 anos

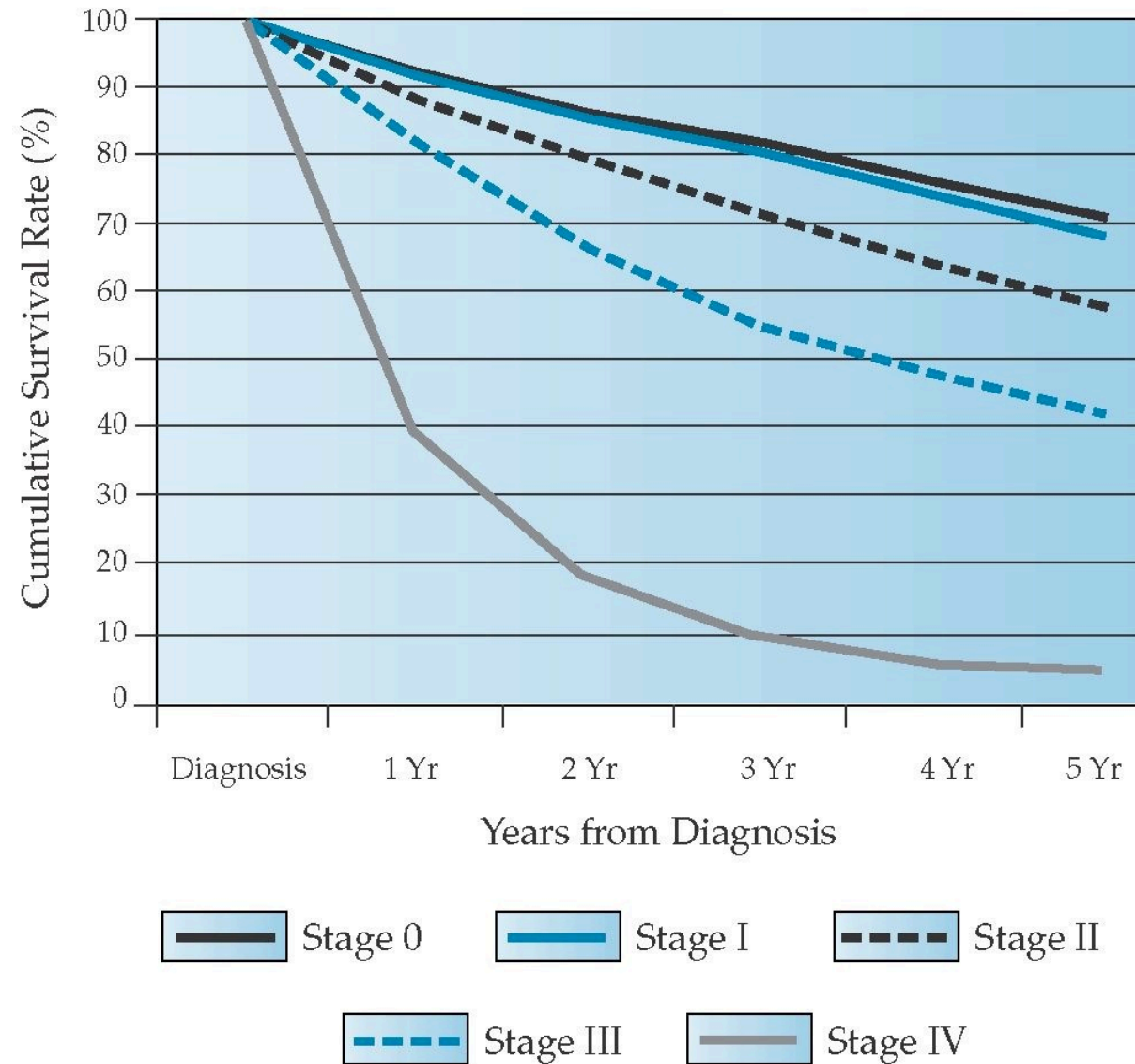
90%

65-88%

50-75%

11%

Estadramento - Colon



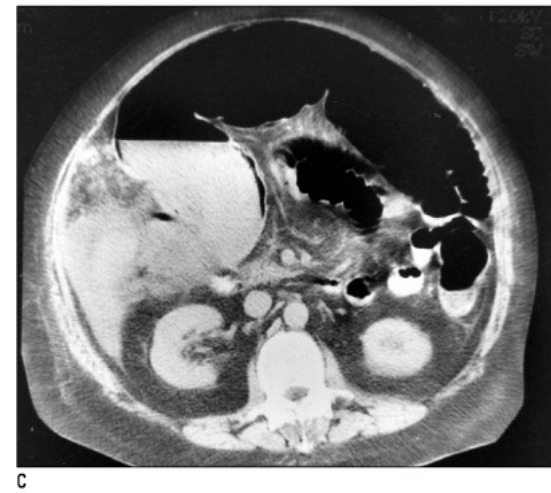
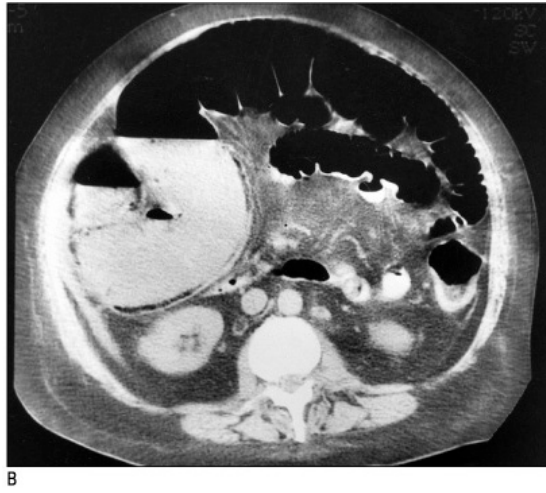
Caso Clínico

- 12/05/19
- Id.: O.G.T., sexo feminino, 38 anos, natural de Aquidauana – MS, residente em Barrinha – SP, procedente de Corumbá – MS, fisioterapeuta, divorciada, católica.
- Q.P.: “**Dor abdominal há 6 horas**”.
- H.D.A.: Paciente deu entrada no PS de hospital privado com queixa de **dor abdominal moderada, difusa e em cólica, distensão abdominal, parada de eliminação de fezes e flatos, náuseas e vômitos há cerca de 6 horas**. Nega perda ponderal, hematoquezia ou fezes em fita.

Exame Físico

- PA = 130 X 90 mmHg; FC = 105 bpm; FR = 24 irpm.
- REG, BEN, corada, hidratada, afebril, **taquicárdica, taquipneica, LOTE, fáceis de dor.**
- RCR, 2T, BNF, sem sopros.
- MVF universal, sem RA.
- **Abdome globoso, distendido, tenso, doloroso difusamente à palpação profunda, com DSD em FIE, RHA ausentes.**
- MMII: sem edemas. Panturrilhas livres.

TC de Abdome

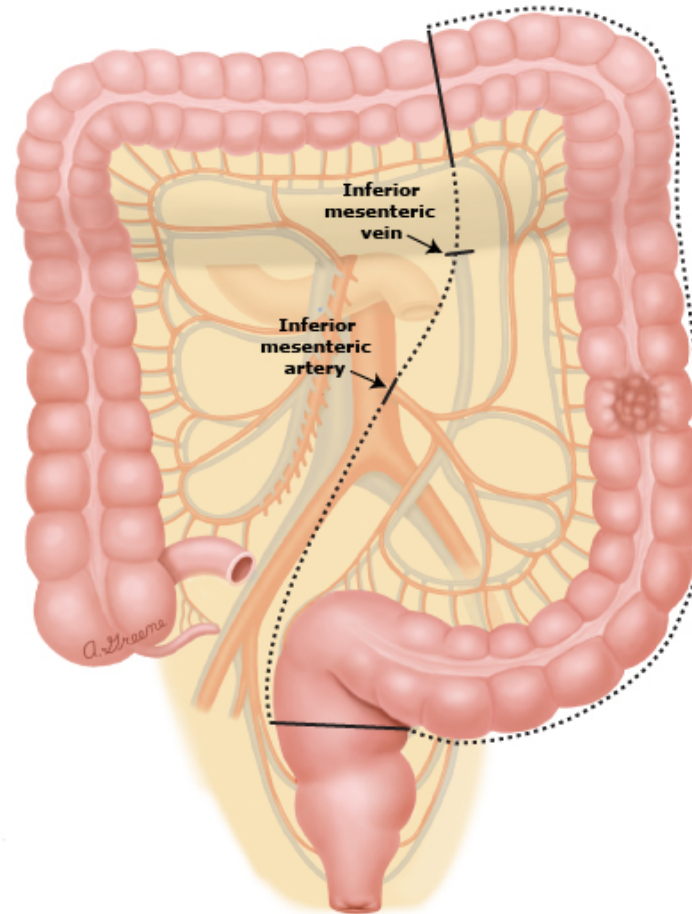


Acentuada distensão dos cólons transverso e ascendente e do ceco. O cólon ascendente e o ceco apresentavam líquido espontaneamente denso, configurando conteúdo hemorrágico

SEM LESÕES HEPÁTICAS SECUNDÁRIAS

Conduta

Hemicolectomia Esquerda Ampliada de Emergência



Anatomopatológico – 24/05/19

- Adenocarcinoma tubular do cólon descendente
- Invide o peritôneo
- G2
- 4,0 x 3,0 cm
- IAL/IPN +
- LNF +19/23
- Extravasamento +

T1 Tumor invades submucosa

T2 Tumor invades muscularis propria

T3 Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues

T4a Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum²

T4b Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures^{2,3}

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in 1–3 regional lymph nodes

N1a Metastasis in one regional lymph node

N1b Metastasis in 2–3 regional lymph nodes

N1c Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis

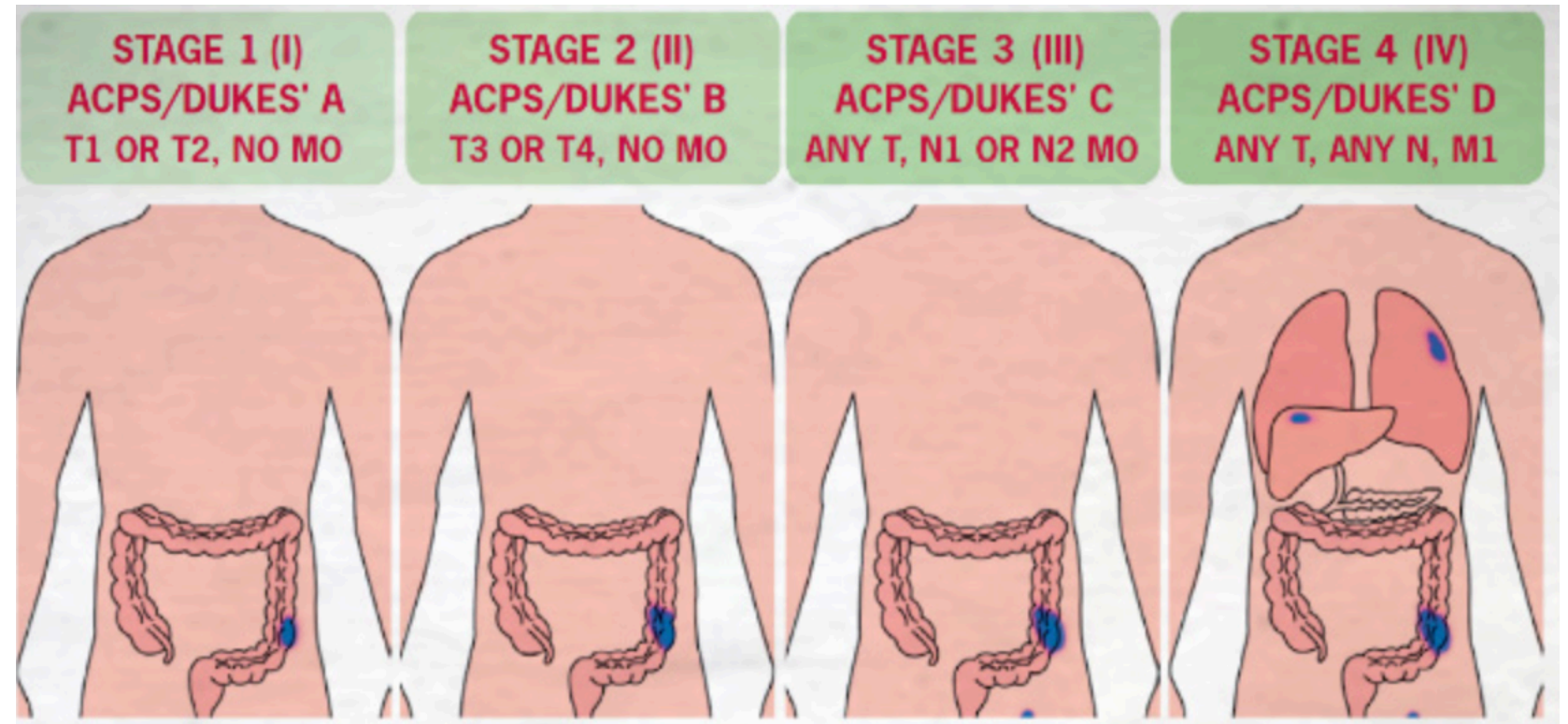
N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes

N2a Metastasis in 4–6 regional lymph nodes

N2b Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Estadiamento

ANATOMIC STAGE/PROGNOS			
Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0
	T2–T3	N2a	M0
	T1–T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3–T4a	N2b	M0
	T4b	N1–N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b



Sobrevida em 5 anos

90%

65-88%

50-75%

11%

Princípios do Tratamento Oncológico

Tratamento Neoadjuvante

Tratamento Adjuvante

Tratamento Paliativo

Princípios do Tratamento Oncológico

Tratamento Adjuvante

Tratamento adicional ao tratamento DEFINITIVO, para diminuir a probabilidade de recidiva.

Podem ser tratamento adjuvantes: quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, droga-alvo e/ou imunoterapia.

Princípios do Tratamento Oncológico

Tratamento Neoadjuvante

Neoadjuvant treatment

Advantages	Disadvantages
Intact tumor vasculature not disrupted by surgery	Progression of disease during neoadjuvant treatment leading to missed window of opportunity for resection
Early treatment of micrometastatic disease	Toxicity from neoadjuvant treatment precluding definitive surgical resection
Ensures delivery of systemic treatment	Need tissue confirmation of neoplastic process
Improved RO resection rate; especially in borderline-resectable cases	
Ideal in vivo platform for research	

Princípios do Tratamento Oncológico

Tratamento Adjuvante

Tratamento que ocorre após do tratamento DEFINITIVO, que geralmente é a cirurgia.

Podem ser tratamento adjuvantes: quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, droga-alvo e/ou imunoterapia.

Vantagens

- Não atrasa tratamento definitivo (CC)
- Controle de micrometástases
- Redução de recorrência (local e distância)
- Maior relação droga/tumor

Dasvantagens

- Toxicidade e Óbito
- Dificuldade pelo pós-operatório
- Pode haver crescimento tumoral a distância

Princípios do Tratamento Oncológico

Tratamento Paliativo

Tratamento com o intuito de controlar a doença metastática: ganho de sobrevida e/ou qualidade de vida.

Podem ser tratamento adjuvantes: quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, droga-alvo e/ou imunoterapia.

Vantagens

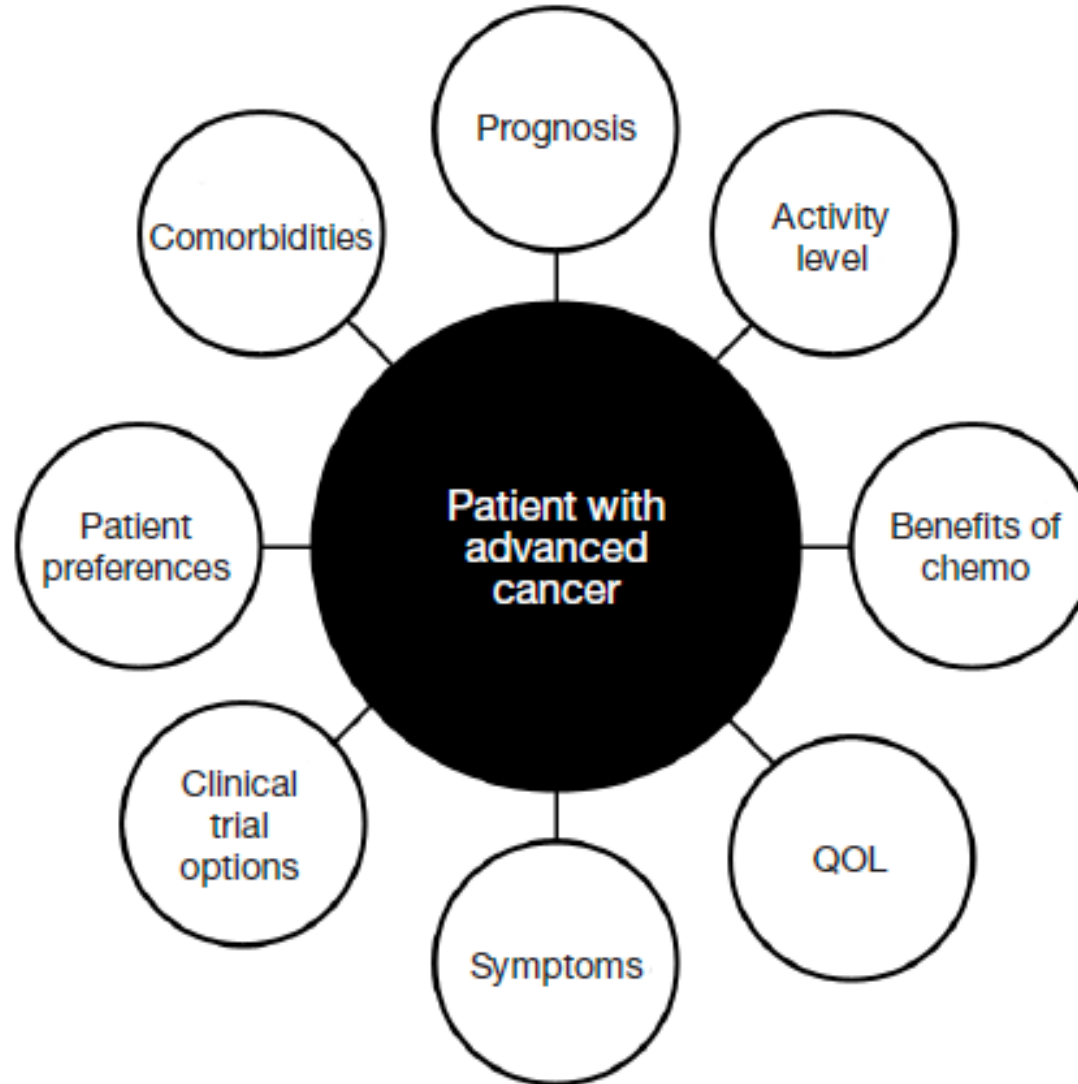
Redução dos sintomas
Aumento da sobrevida global
Melhora da qualidade de vida

Desvantagens

Toxicidade
Piora da qualidade de vida

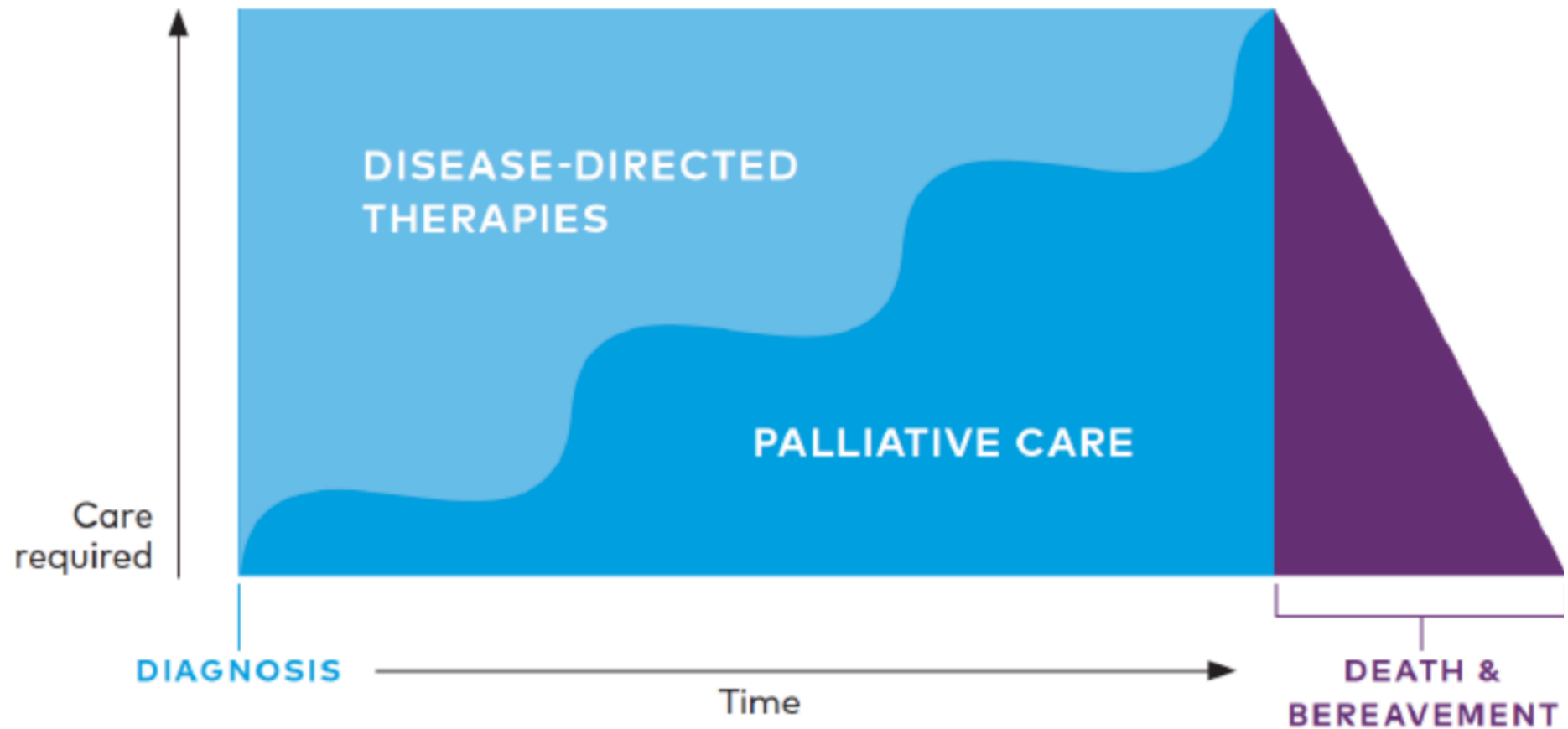
Princípios do Tratamento Oncológico

Tratamento Paliativo

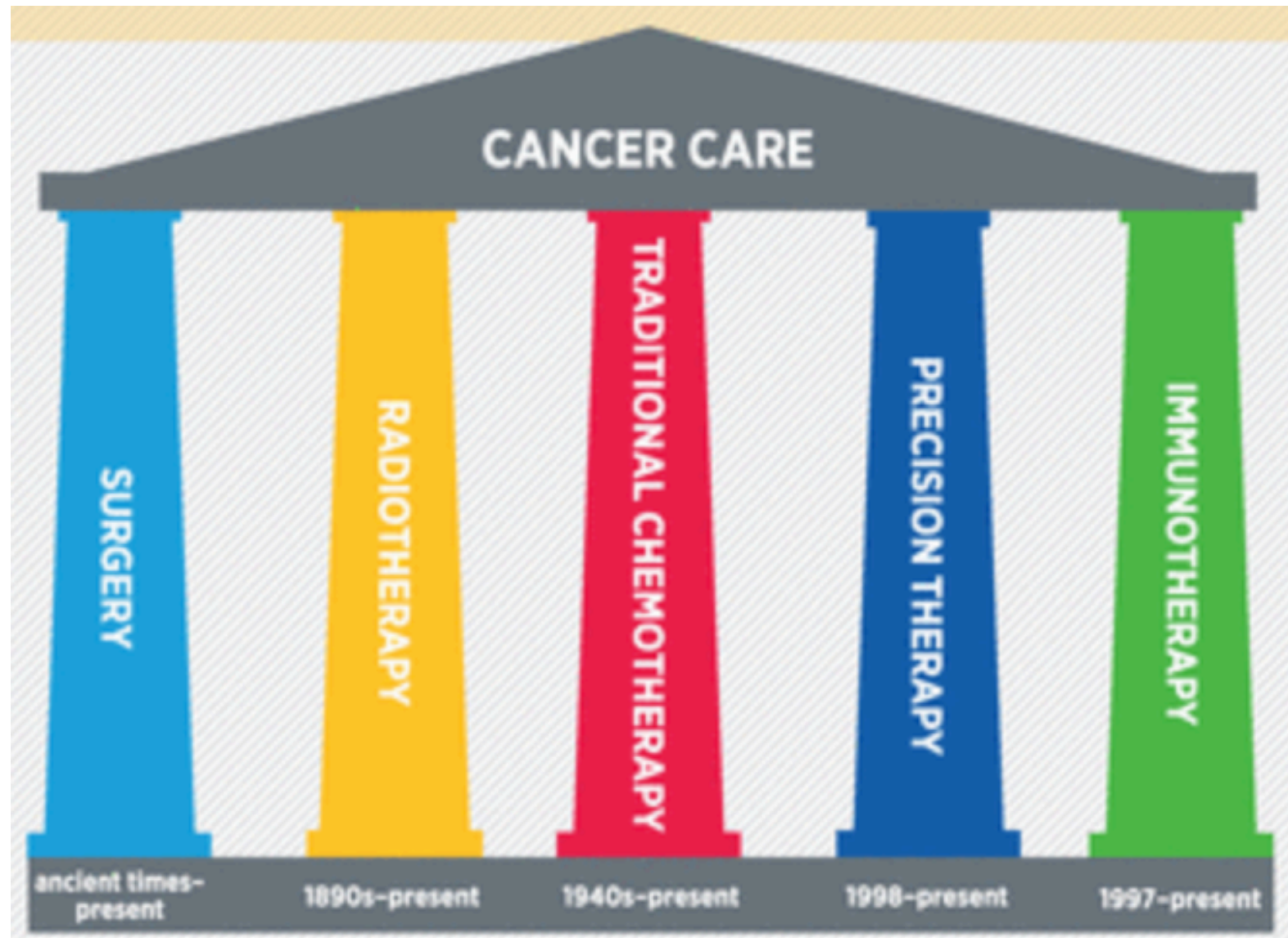


Cuidados Paliativos

Aumento na qualidade de vida dos pacientes e familiares com doenças limitadoras a vida.



Princípios do Tratamento Oncológico

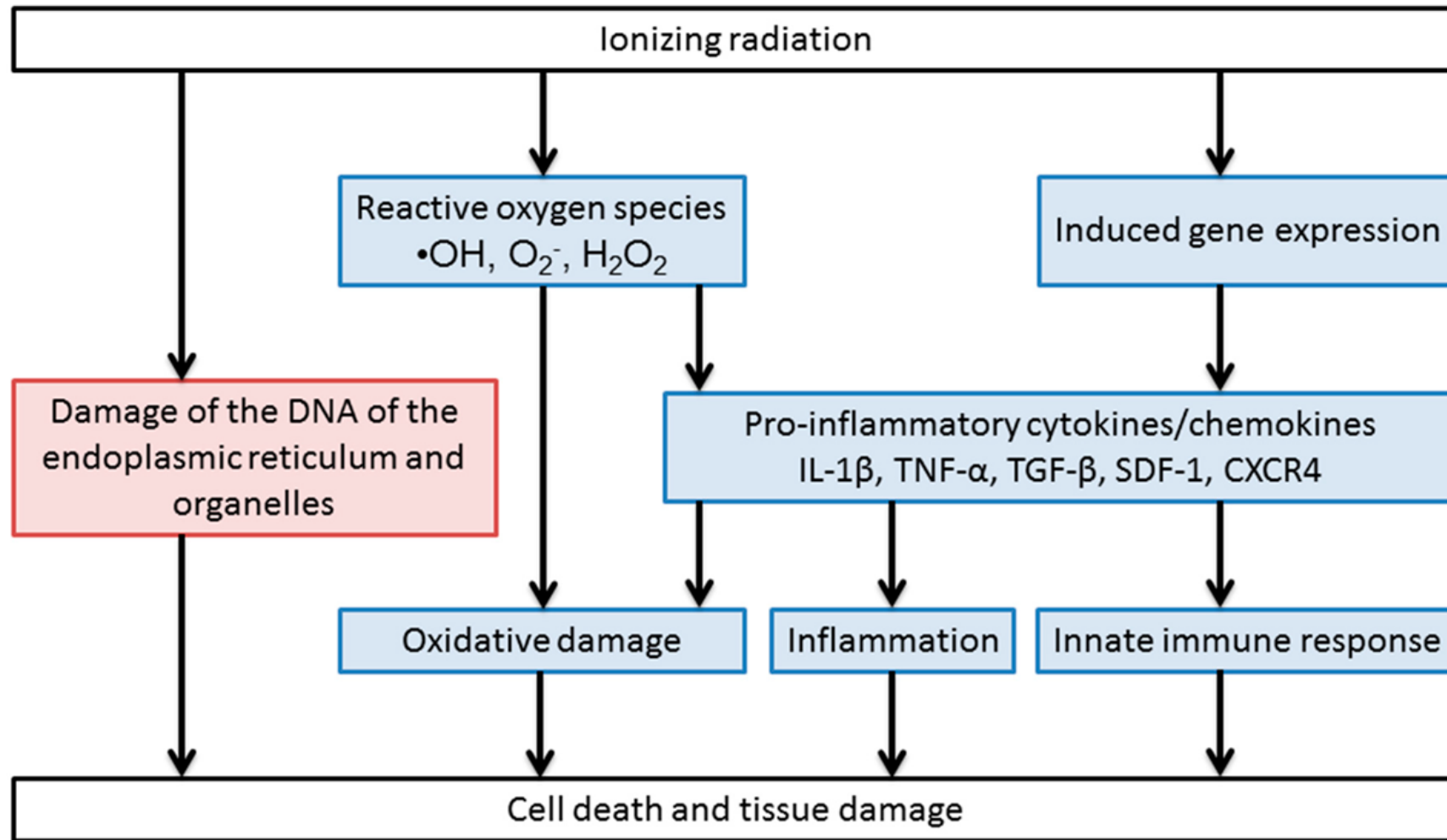


Princípios do Radioterapia

É a manipulação terapêutica da radiação de alta energia capaz de separar um ou mais elétrons do orbital dos átomos ou moléculas, resultando em lesão ou destruição das células na área exposta.



Princípios do Radioterapia



□ Direct mechanisms

□ Indirect mechanisms

Princípios do Radioterapia

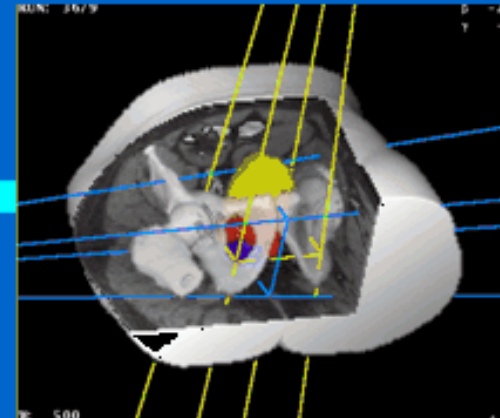
1: CT scanning



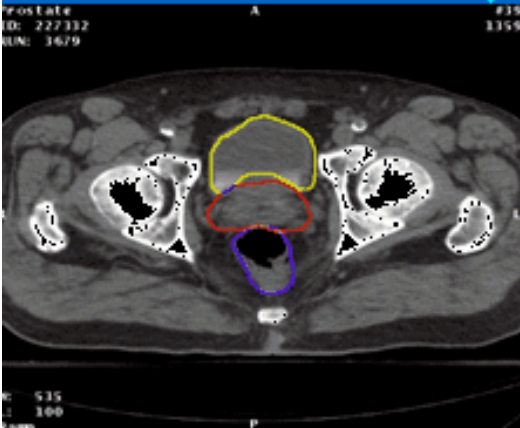
6: Radiotherapy treatment



5: Virtual simulation



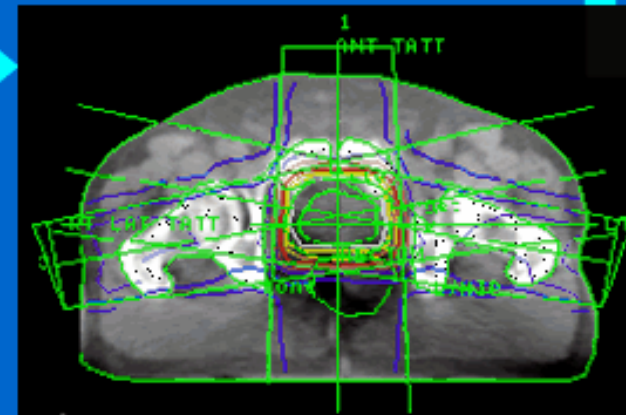
2: Tumour localisation



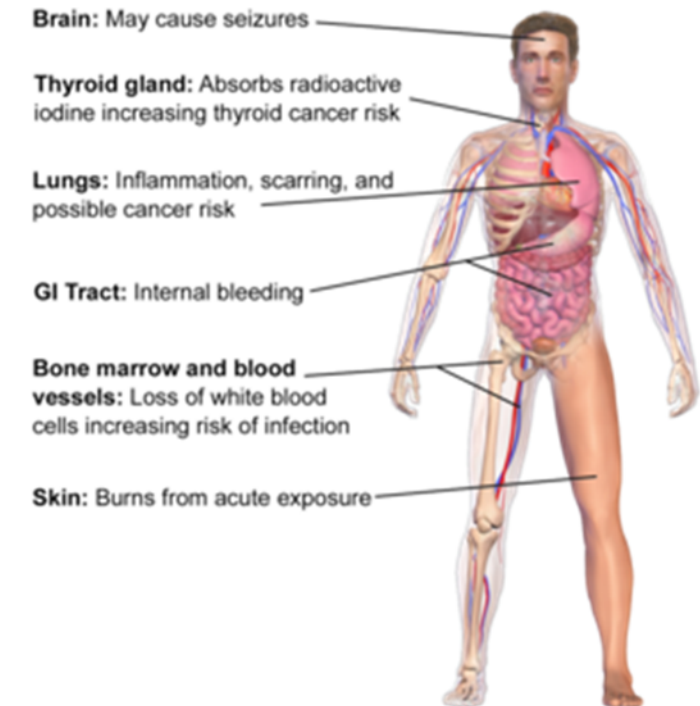
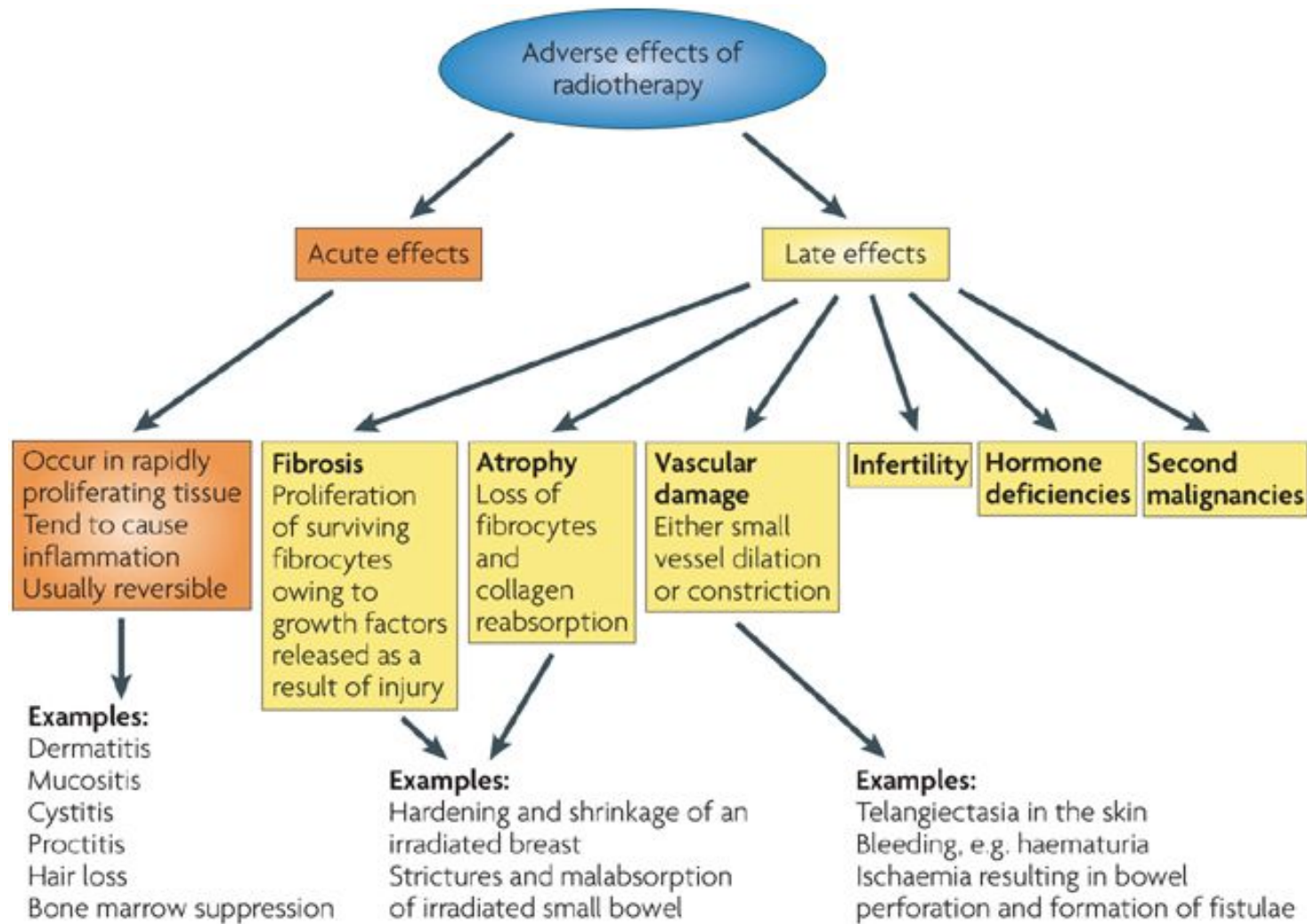
3: Skin reference marks



4: Treatment planning



Toxicidade em Radioterapia

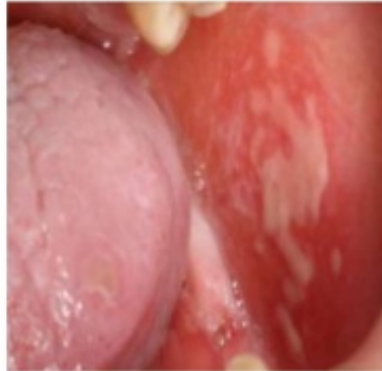


Toxicidade em Radioterapia

Grade 1



Grade 2



Grade 3



Grade 4



Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi

Grade 1



Grade 2



Grade 3



Grade 4



Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi

Princípios do Quimioterapia

O que é Quimioterapia?

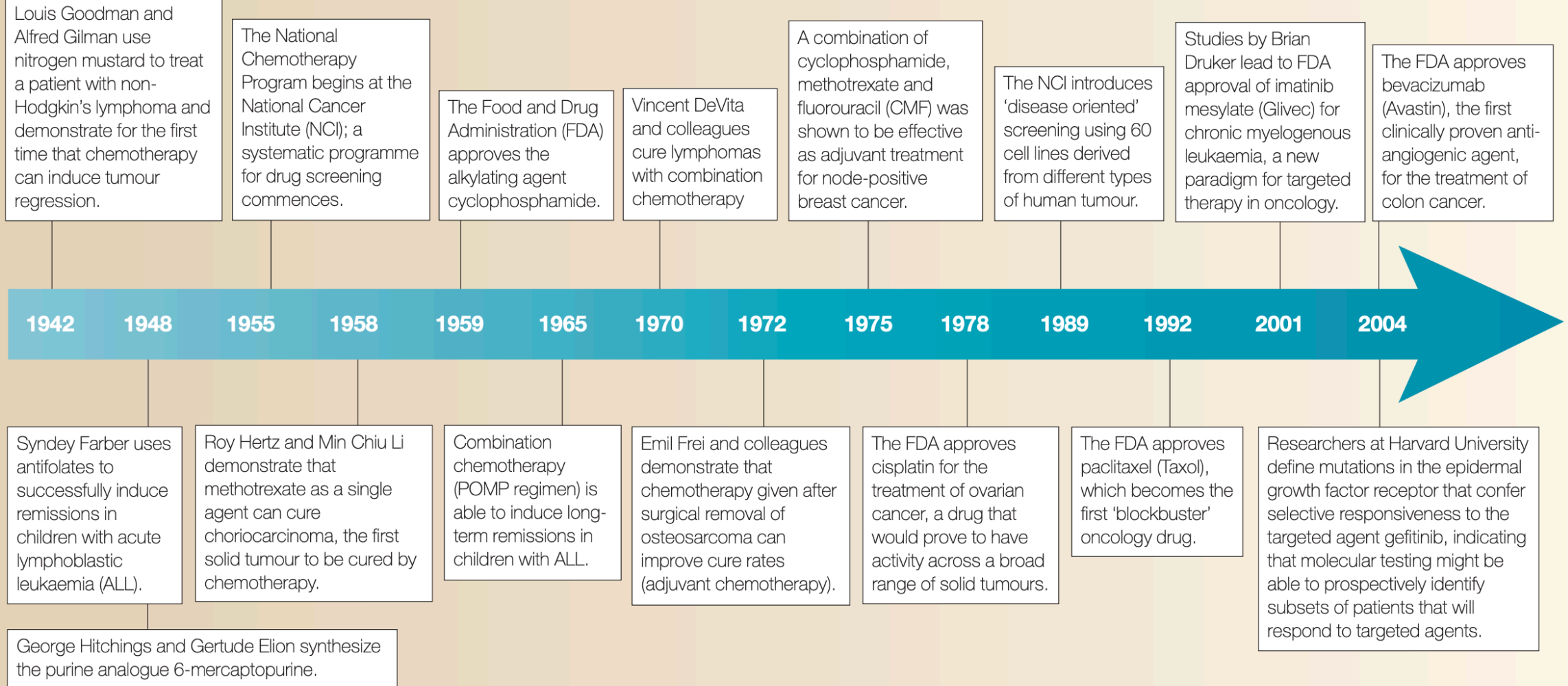
Quimioterapia é o tratamento que faz com que as células tumorais parem de crescer, seja por morte celular ou por parada do ciclo celular.

O que é Quimioterápico?

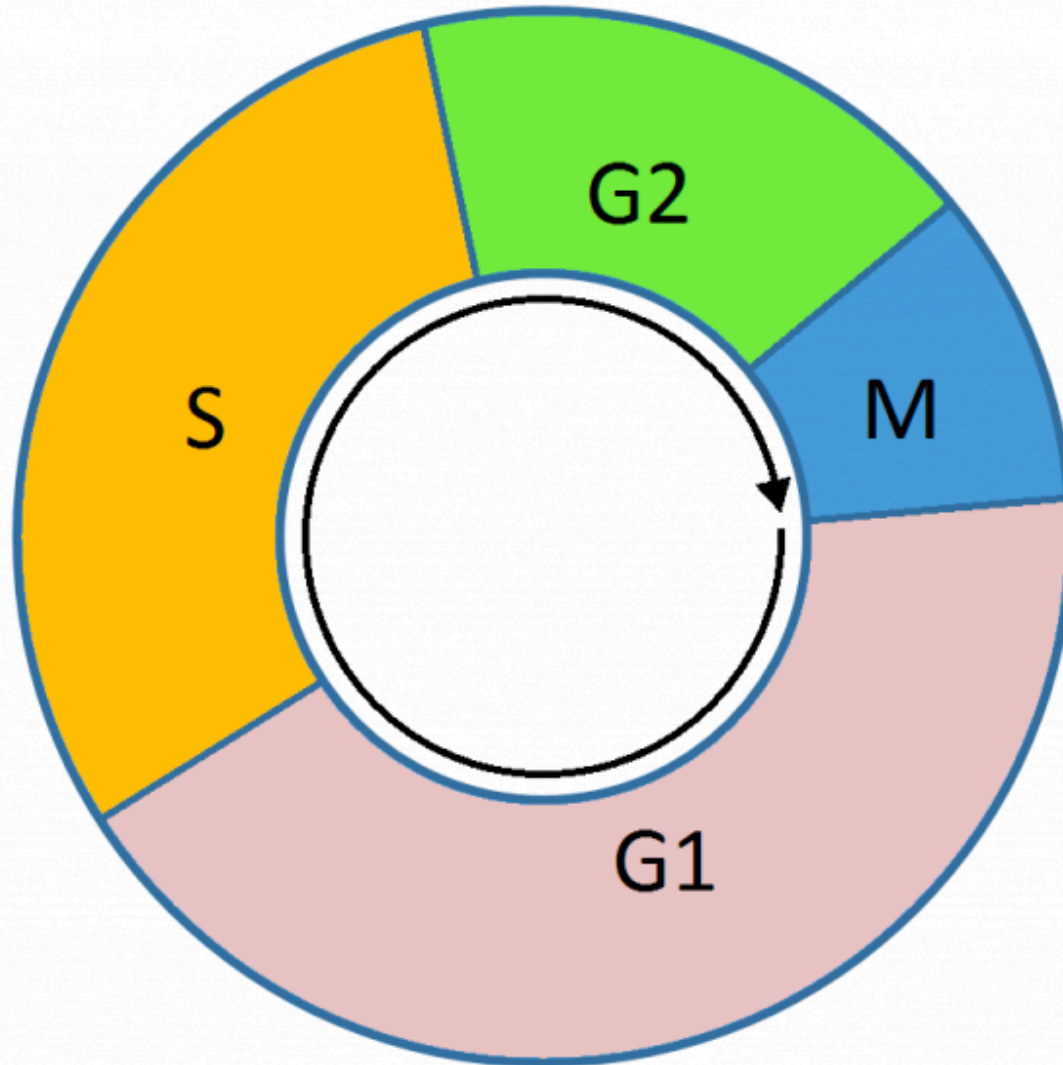
São os medicamentos utilizados para esse fim.

Princípios do Quimioterapia

Timeline | The history of chemotherapy



Ciclo Celular



G1 - Growth

S - DNA synthesis

G2 - Growth and
preparation for
mitosis

M - Mitosis
(cell division)

Agentes Alquilantes

Adicionam grupos alquil no DNA, entre duas bases; causando dano ao DNA.

Ciclo Celular: não específico.

Drogas Típicas: ciclofosfamida, ifosfamida, melphalan, clorambucil, etc.

- Efeitos tóxicos: mielosupressão, náuseas/vômitos, infertilidade, cistite hemorrágica (metabólico acroleína)

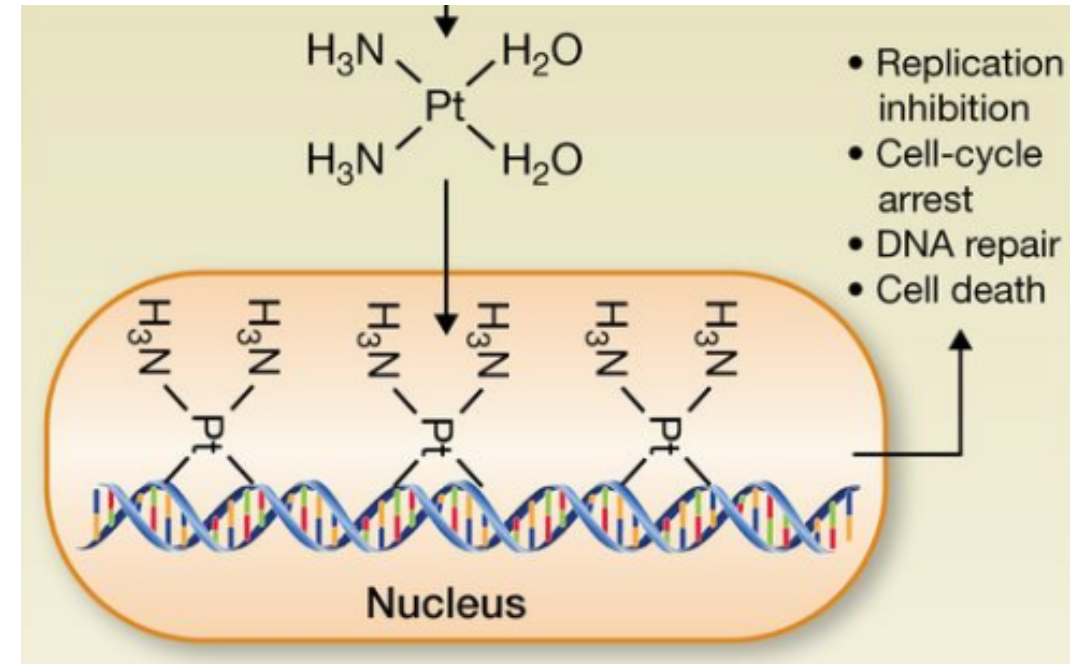
Drogas Atípicas: platina causa ligação covalente: cisplatina, oxaliplatina e carboplatina

- Efeitos tóxicos: mielosupressão, náuseas/vômitos, infertilidade, cistite hemorrágica (metabólico acroleína)
 - Cisplatina: nefrotoxicidade, ototoxicidade
 - Carboplatina: trombocitopenia
 - Oxaliplatina: neuropatia

Princípios do Quimioterapia

Drogas utilizadas no tratamento:

- **Platina:** oxaliplatina
 - Classe: agente alquilantes
 - Mecanismo de ação
 - Efeito adverso: neurotoxicidade periférica



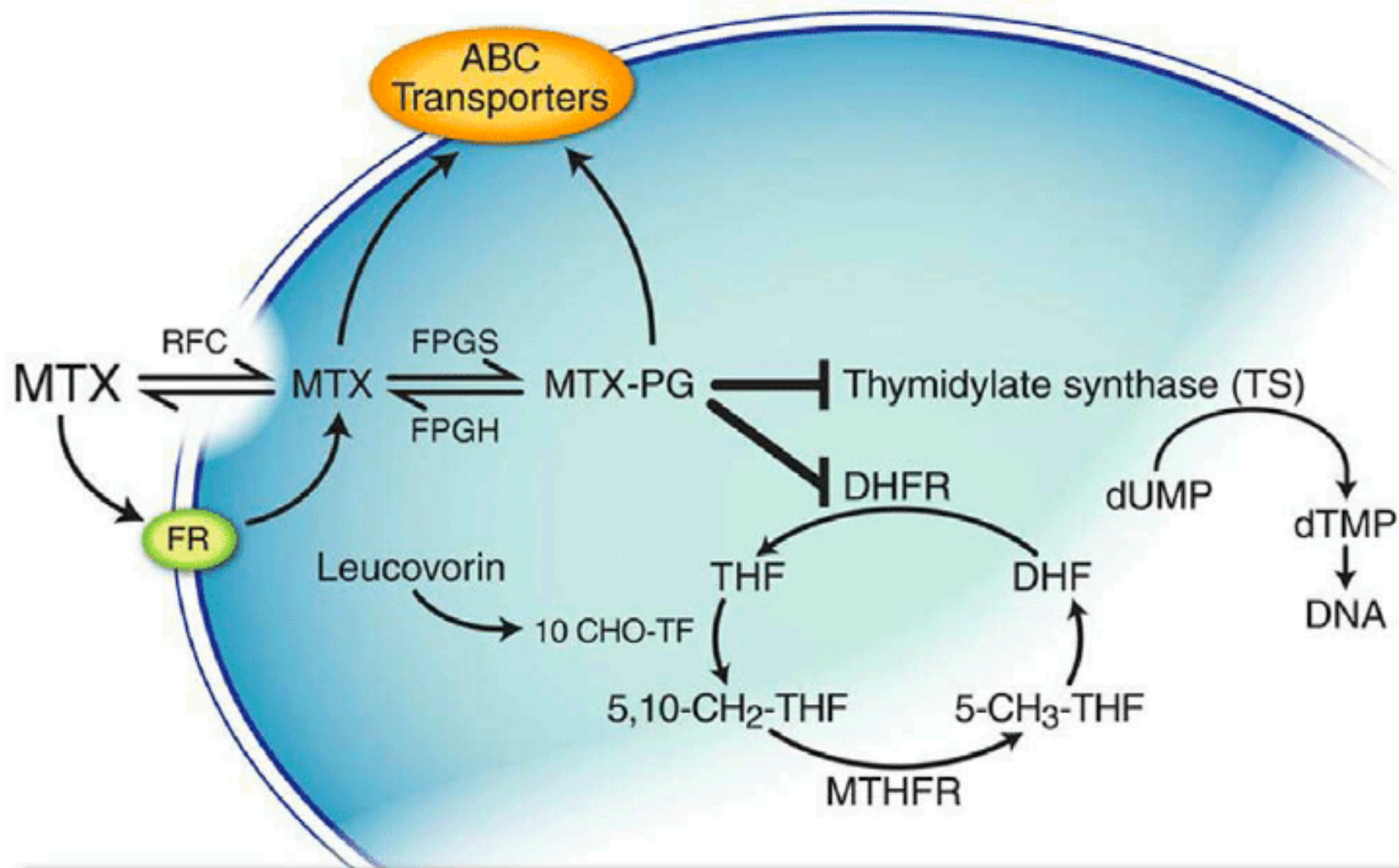
Antimetabólicos

Inibem a replicação do DNA ou reparo mimetizando base normal

Ciclo Celular: Fase S.

Drogas Inibidores de Folato: Metotrexate (leucovorin para proteção células normais)

- Efeitos tóxicos: mielosupressão, mucosite



MTX - Methotrexate; RFC - Reduced Folate Carrier; DHF - Dihydrofolate; DHFR - Dihydrofolate reductase; FPGS - Folylpolyglutamate synthase; FPGH - Folylpolyglutamate hydrolase; MTHFR - Methylene tetrahydrofolate reductase; MTX-PG - Methotrexate polyglutamate; THF - Tetrahydrofolate; 5-CH₃-THF - Methyl-THF; 5,10-CH₂-THF - Methylene-THF; TS - Thymidylate synthase

Antimetabólicos

Inibem a replicação do DNA ou reparo mimetizando base normal

Ciclo Celular: Fase S.

Drogas Inibidores de Folato: Metotrexate (leucovorin para proteção células normais)

- Efeitos tóxicos: mielosupressão, mucosite

Drogas Fluor-Pirimidinas:

- 5-FU inibe timidilato sintase
 - Efeitos tóxicos: mielosupressão (se bolus), mucosite e diarreia (contínuo)
 - Sinergismo com leucovorin
- Capecitabina é um pro-droga oral
 - Efeitos tóxicos: síndrome mão-pé

Anti-microtúbulos

Inibem a formação dos microtúbulos

Ciclo Celular: Fase M.

Drogas Alcalóides da Vinca: destrói o microtúbulo

- Vincristina, vinblastine e vinerolbina
- Efeitos tóxicos: neuropatia, mielosupressão

Drogas Taxanos: estabilizam o microtúbulo

- Paclitaxel, Docetaxel
 - Efeitos tóxicos: mielosupressão, neuropatia

Inibidores de Topoisomerase

Inibição da Topoisomerase I previne relaxamento do DNA

Ciclo Celular: Fase S.

Drogas Irinotecano e Topotecano:

- Efeitos tóxicos: mielosupressão, diarreia (irinotecan)

Inibição da Topoisomerase II previne dobra do DNA após replicação

Ciclo Celular: Fase S.

Drogas Etoposídeo, teniposide:

- Efeitos tóxicos: mielosupressão, mucosite, segunda câncer

Antracíclicos

Intercala DNA, Inibe topoisomerase II, gera ROS

Ciclo Celular: Fase S.

Drogas Doxorrubicina, Epirubicina, :

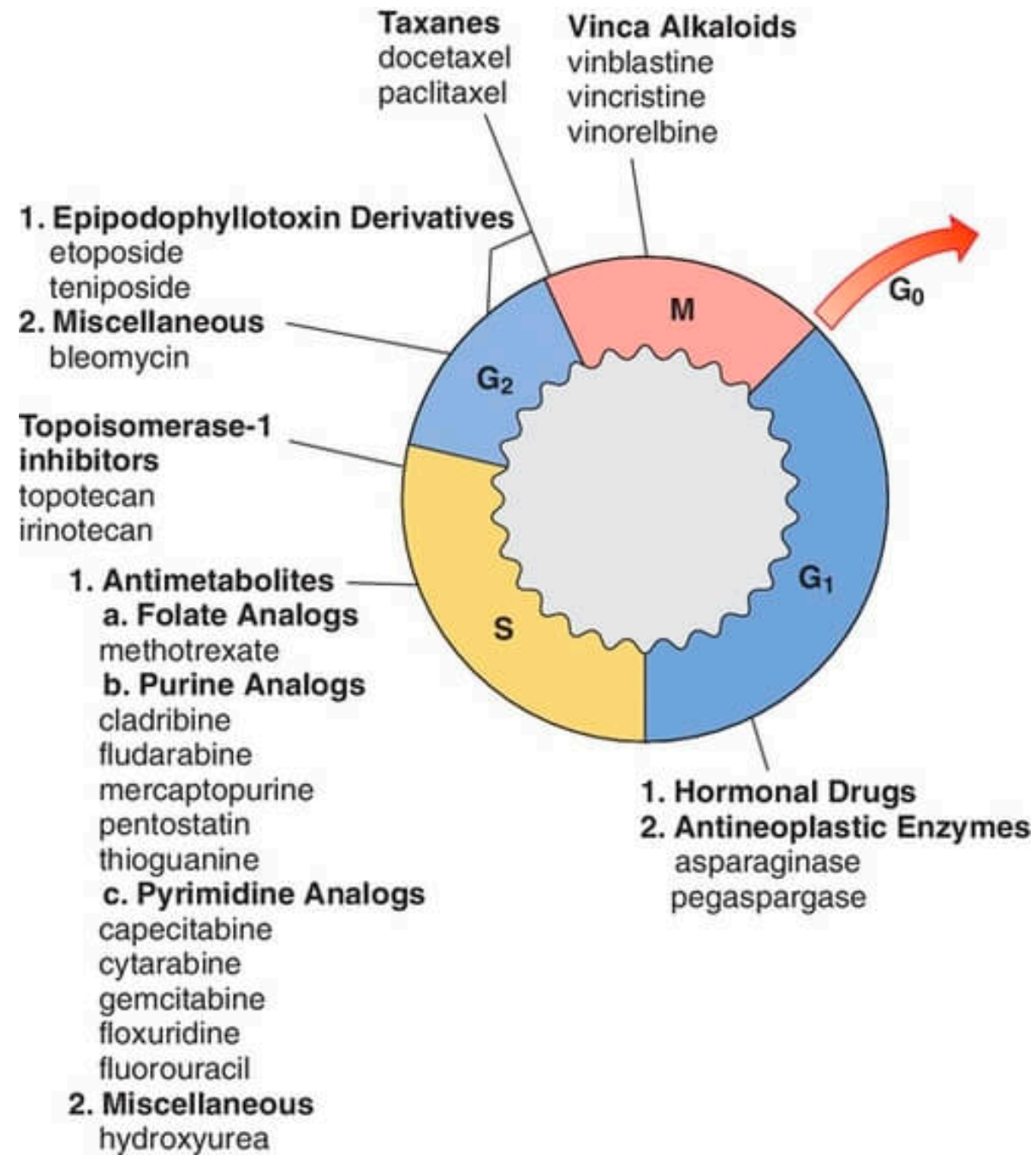
- Efeitos tóxicos: cardiotoxicidade (dose limitante)
- Extravasamento leva a necrose

Bleomicina

Inibe síntese de DNA

Ciclo Celular: Fase S.

- Efeitos tóxicos: pneumonite severa



CHEMOTHERAPY TOXICITIES

METHOTREXATE:

~ STOMATITIS

BLEOMYCIN:

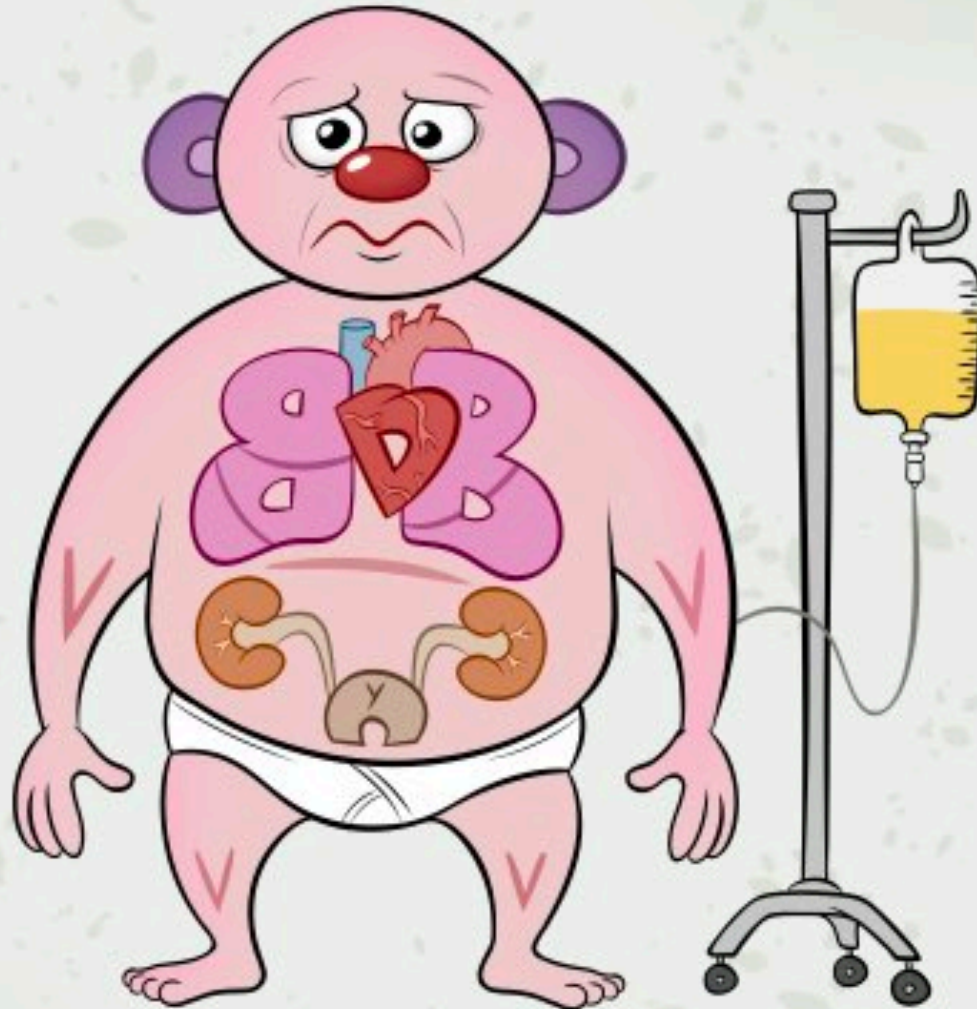


PULMONARY
FIBROSIS

DOXORUBICIN:



CARDIAC
TOXICITY



CISPLASTIN:



OTOTOXICITY &
NEPHROTOXICITY

CYCLOPHOSPHAMIDE:



HEMMORRHAGIC
CYSTITIS

VINCRIStINE/VINBLASTINE:

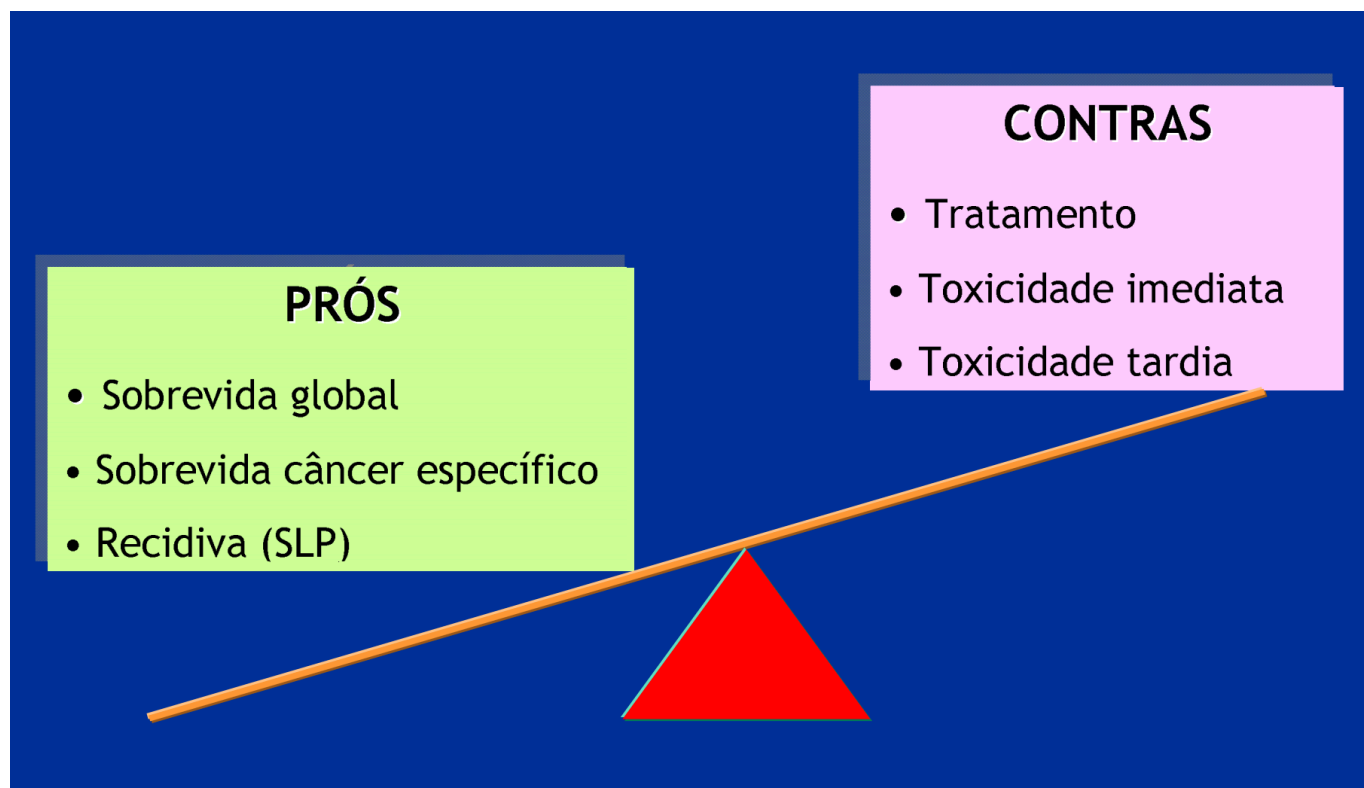


PERIPHERAL
NEUROPATHY

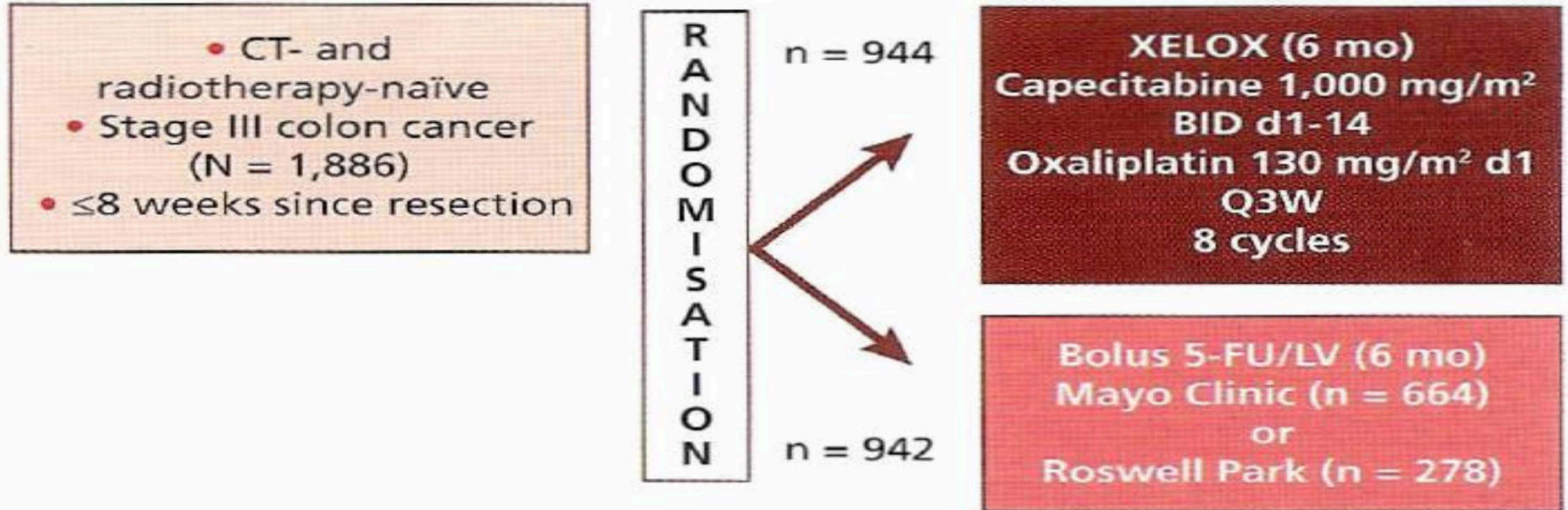
Lembra do nosso caso de Colon?

- Adenocarcinoma tubular do cólon descendente
- Invide o peritônio
- G2
- 4,0 x 3,0 cm
- IAL/IPN +
- LNF +19/23
- Extravasamento +

Devemos fazer tratamento ADJUVANTE?

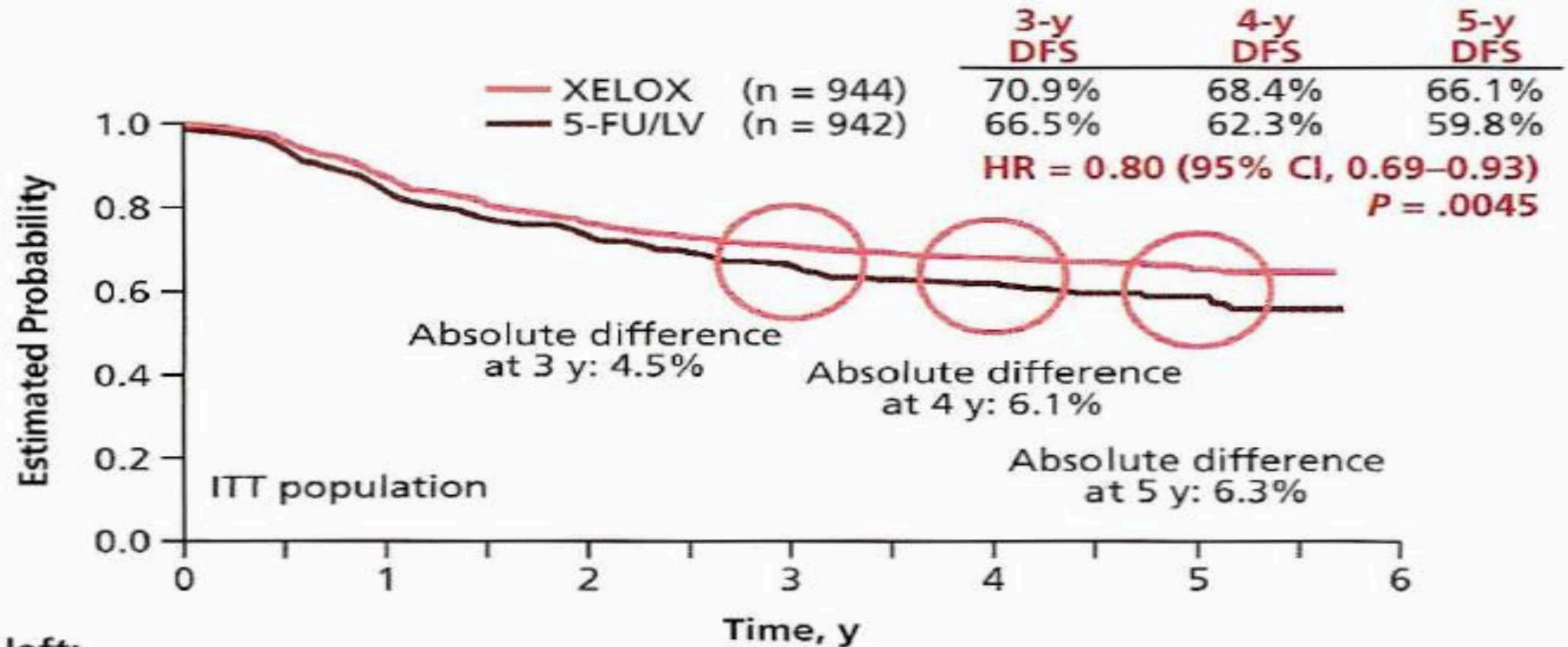


Estudo XELOXA



- Primary endpoint: Superiority of DFS
- Secondary endpoints: RFS, OS, tolerability

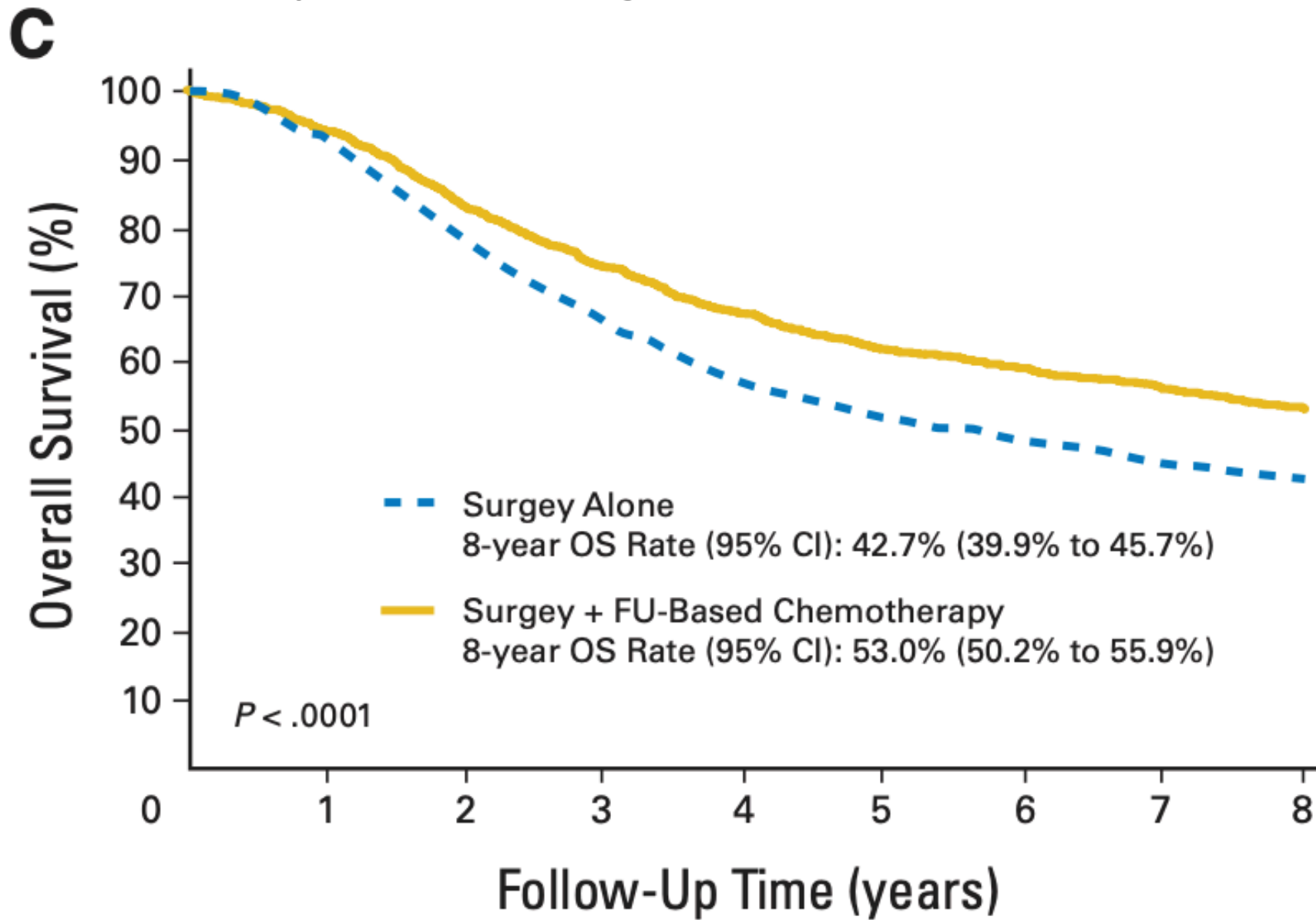
Estudo XELOXA



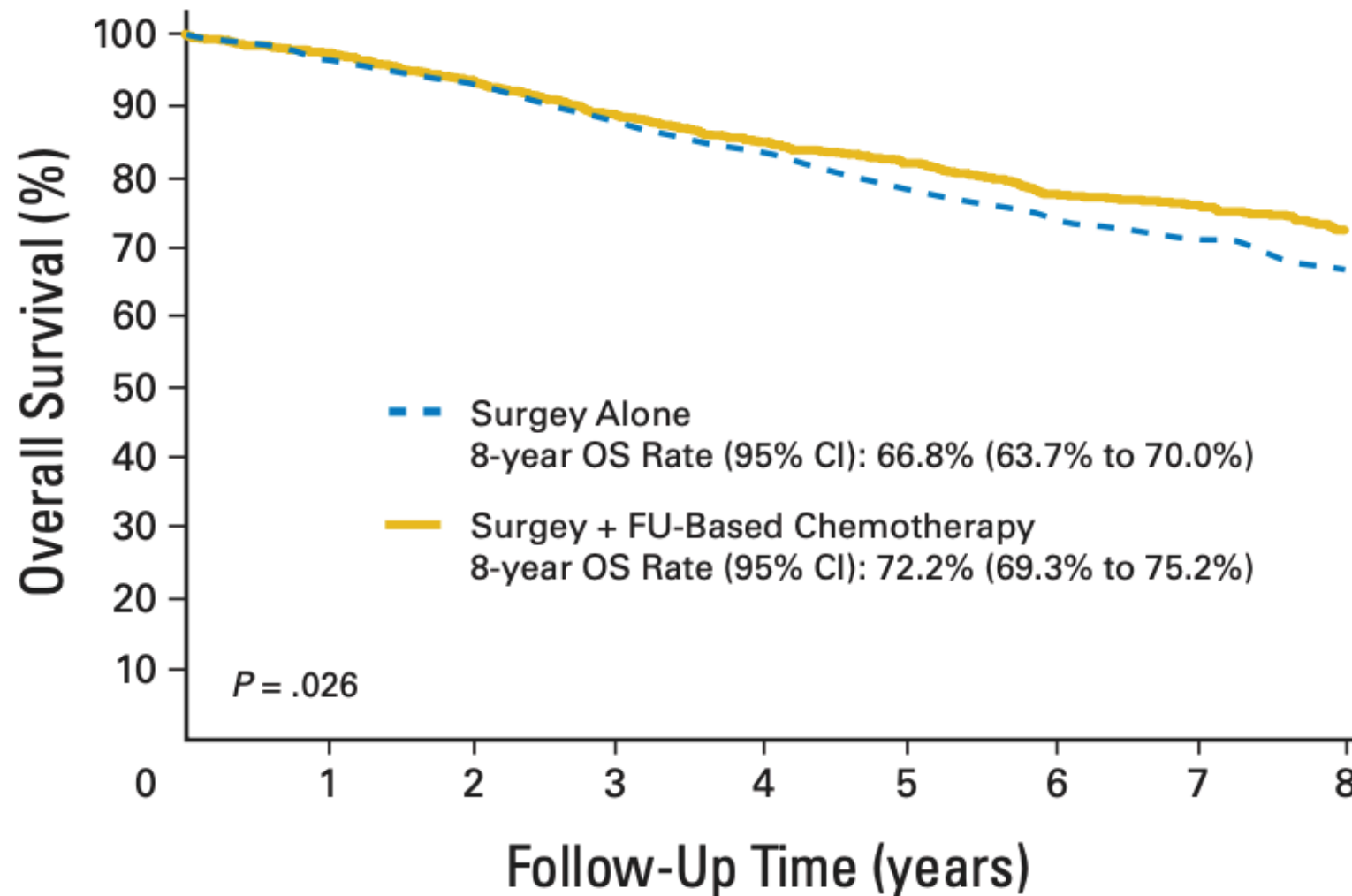
N left:

XELOX	944	862	782	720	673	641	613	589	497	362	182	7	0
5-FU/LV	942	855	753	689	650	606	573	529	438	320	135	2	0

Adjuvância tem ganho de Sobrevida EC III



Mas adjuvância não tem ganho de Sobrevida EC II



Toxicidade do Quimioterapia

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Diarréia

< 4 evacuações

4 a 6 evacuações

>6 evacuações

Necessidade de Internação

Óbito

Estudo XELOXA

Side effect	Grade 3/4 toxicity	
	Capecitabine	5-FU
Hand-foot syndrome	17%	1%
Diarrhea	15%	12%
Nausea	4%	3%
Vomiting	4%	4%
Stomatitis	2%	14%
Fatigue/weakness	4%	4%
Neutropenia	2%	26%

Toxicidade do Quimioterapia

Early or Acute Side Effects	Chronic or Delayed Side Effects
• Allergic reactions • Alopecia • Constipation • Diarrhea • Fatigue • Febrile neutropenia • Joint aches/pains • Local reaction • Mucositis • Myelosuppression • Nail changes • Nausea • Neuropathy (taxanes /vincristine) • Phelibitis/Vesicant (anthracycline) • Renal dysfunction (cisplatin) • Skin changes • Sores in mouth • Vomiting	• Fatigue • Cardiotoxicity (anthracyclines) • Cancer related thrombosis • Joint aches/pains • Chemobrain (mostly reversible) • Osteoporosis • Pulmonary fibrosis (bleomycin) • Reproductive changes (alkylating agents) • Weight gain • Recurrence /Second tumours • Psychosocial issue depression, anxiety

Toxicidade do Quimioterapia

Infiltração da droga fora do leito vascular ou do catéter

Vesicantes

Eritema e formação de bolhas

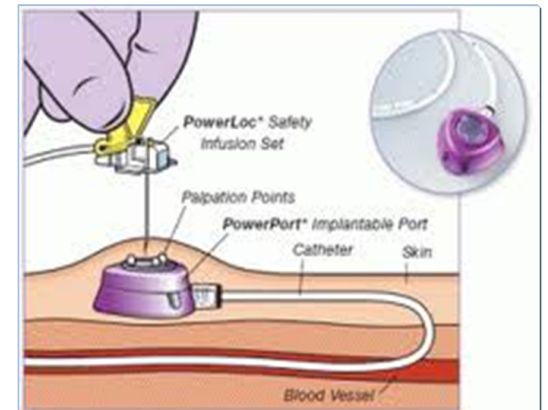
Podem aparecer até 6 a 12 horas após

Necrose tecidual

Irritantes

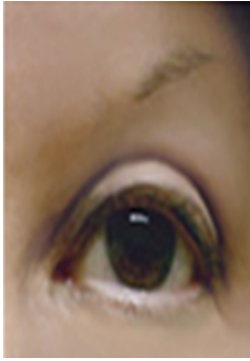
Reação inflamatória local

Sensibilidade ao longo da veia



Toxicidade do Quimioterapia

Hiperpigmentação cutânea



- Antraciclinas
- Ciclofosfamida
- Vincristina
- Bleomicina
- Etoposide
- Taxanes



- Toxicidade a Bleomicina: espessamento e hiperpigmentação devido deposição do fármaco na epiderme e derme.



Toxicidade do Quimioterapia

DEPENDENTE: tipo de QT, dose e combinações, esquema empregado, características do paciente;

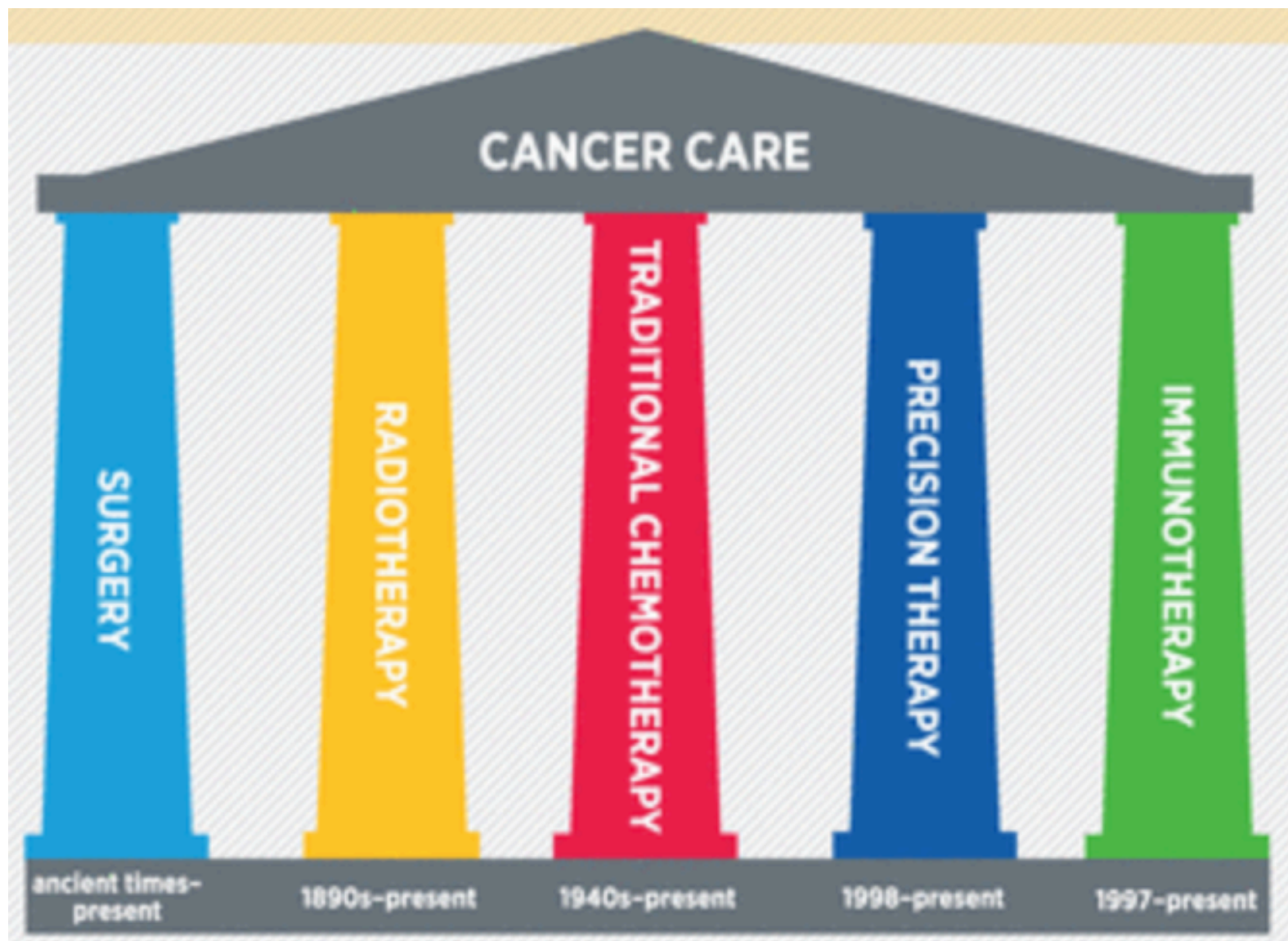
MECANISMOS: ainda não são totalmente conhecidos:

- Zona de gatilho de quimiorreceptores (central)
- Mecanismos periféricos: lesão da mucosa gastrointestinal, estímulo de neurotransmissores
- Mecanismos corticais: ativação direta ou indireta (psicogênica)
- Vestibulares
- Alteração do paladar e olfato

MEDICAÇÕES ESPECÍFICAS: inibidores do 5HT3 com atividade aguda e tardia; inibidores da substância p (neurocina1) específicos (aprepitanto) ou efeito colateral de medicações como olanzapina.



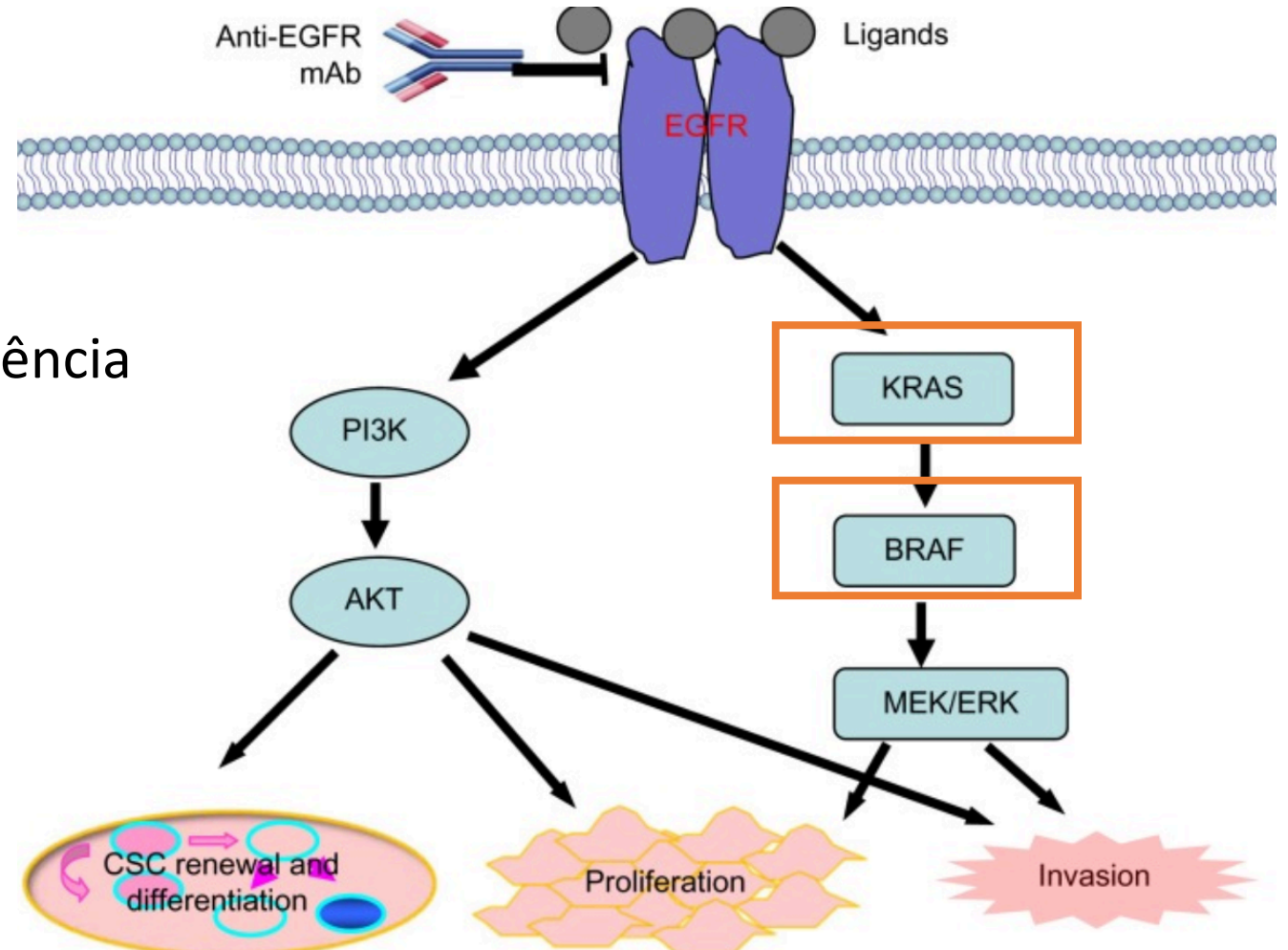
Princípios do Tratamento Oncológico



Princípios do Terapia Alvo

Drogas-Alvo:

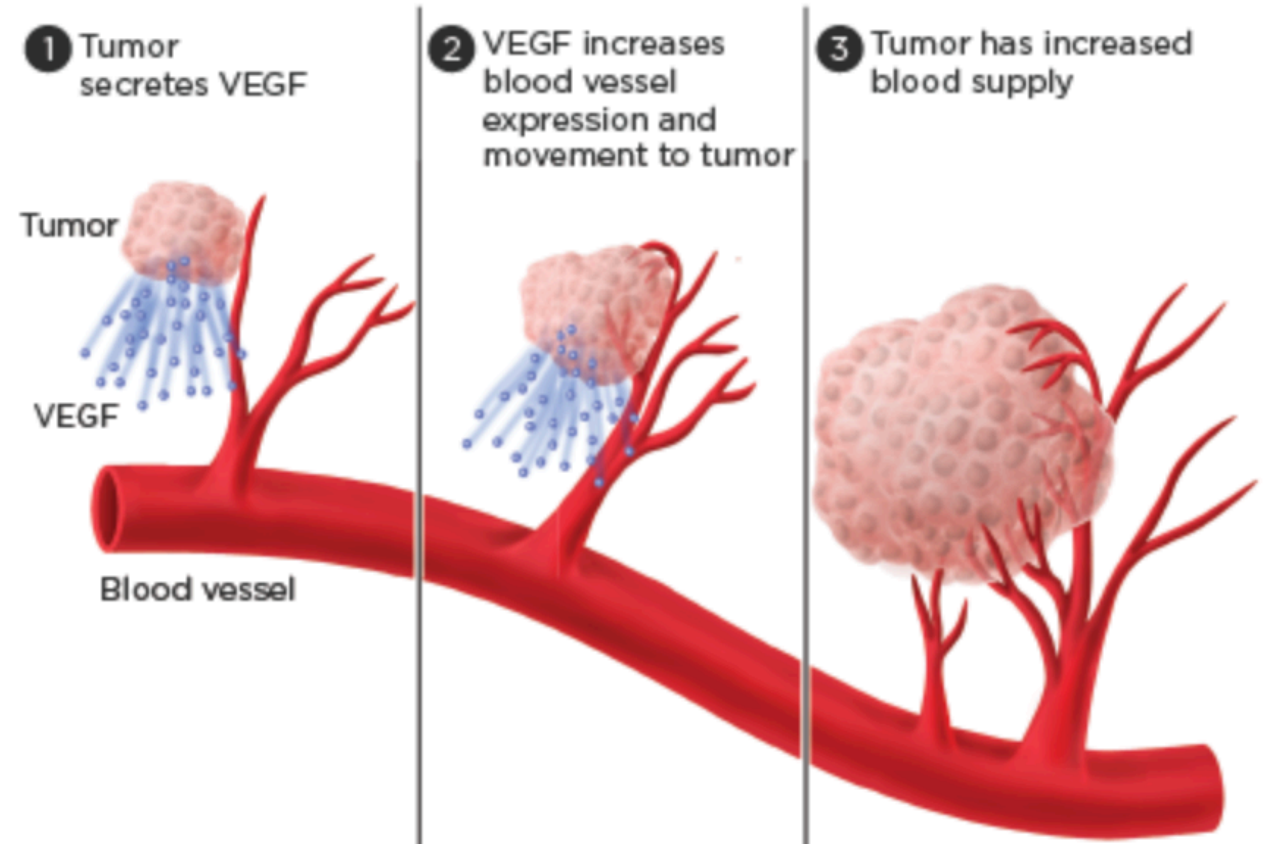
- **Cetuximab:** anti-EGFR
- Mutação de KRAS e BRAF: resistência



Princípios do Terapia Alvo

Drogas-Alvo:

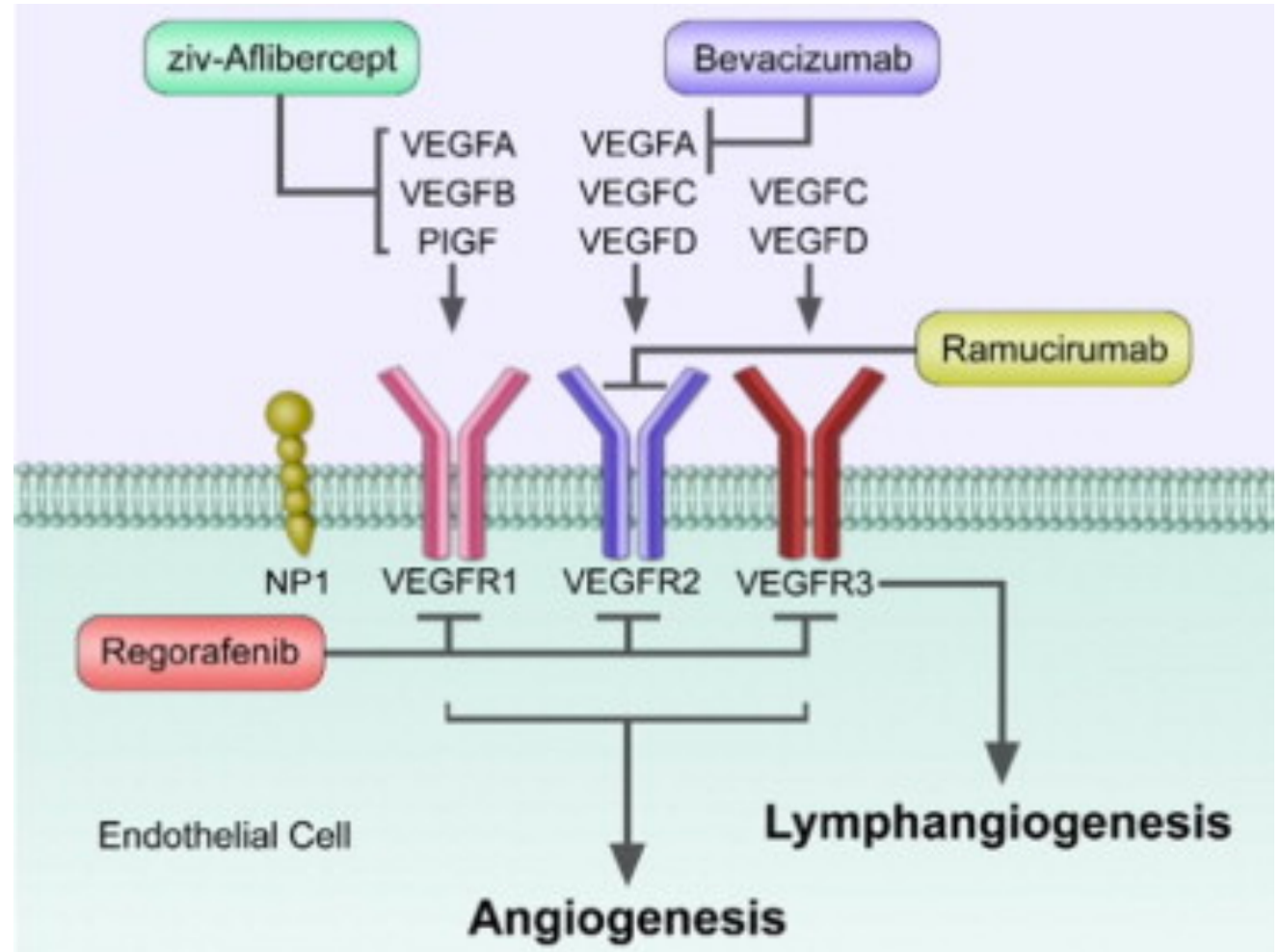
- **Bevacizumab: anti-VEGF**
- Bloqueio de novos vasos para o tumor



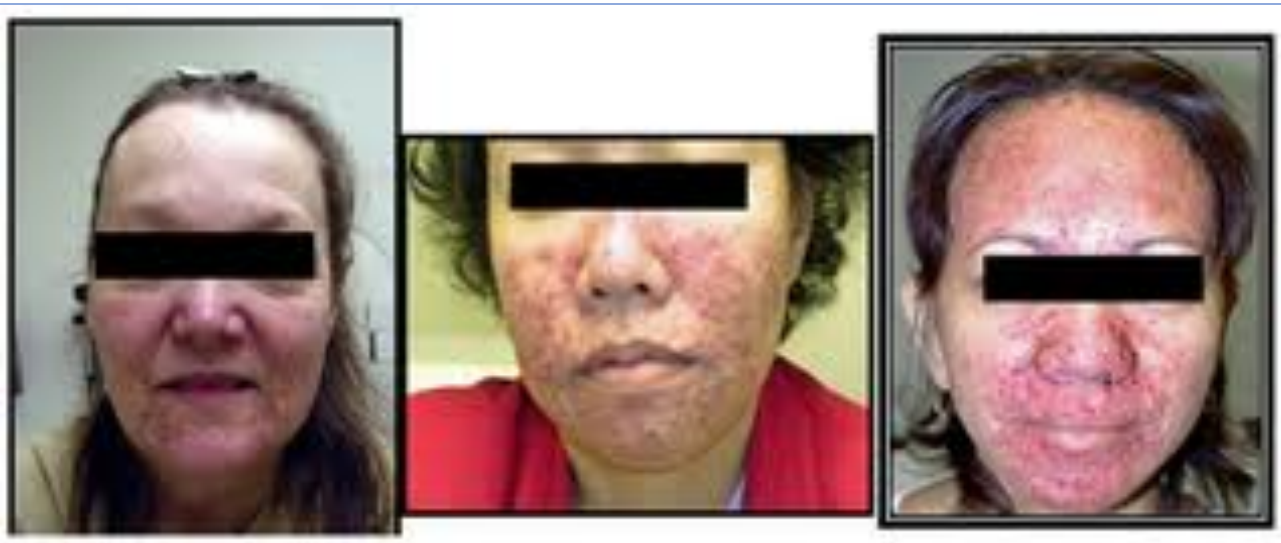
Princípios do Terapia Alvo

Drogas-Alvo: angiogenese

- Aflibercept;
- Ramucirumab;
- Regorafenib.



Toxicidade do Terapia Alvo

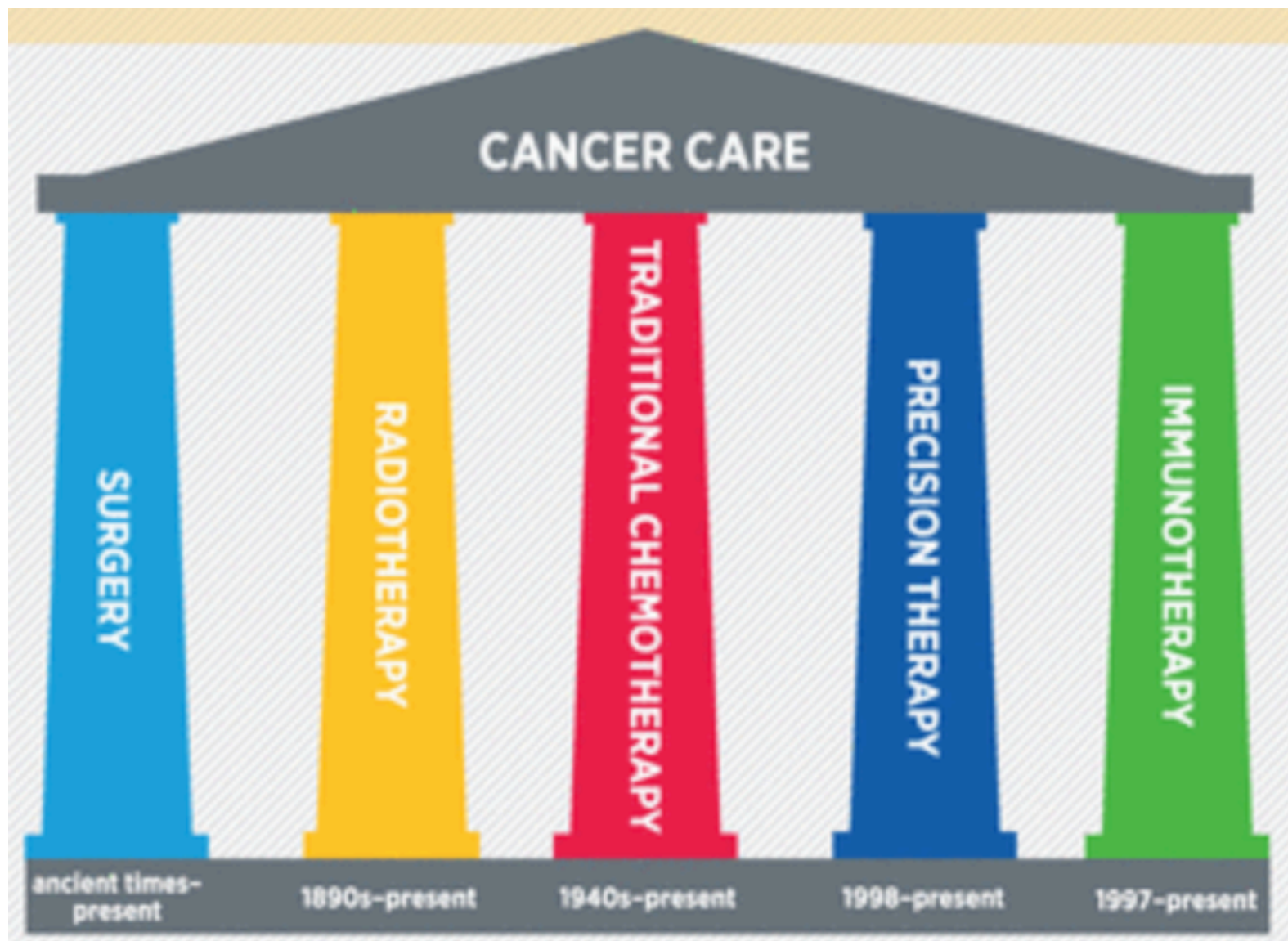


Moderate rosacea-like eruption
from cetuximab

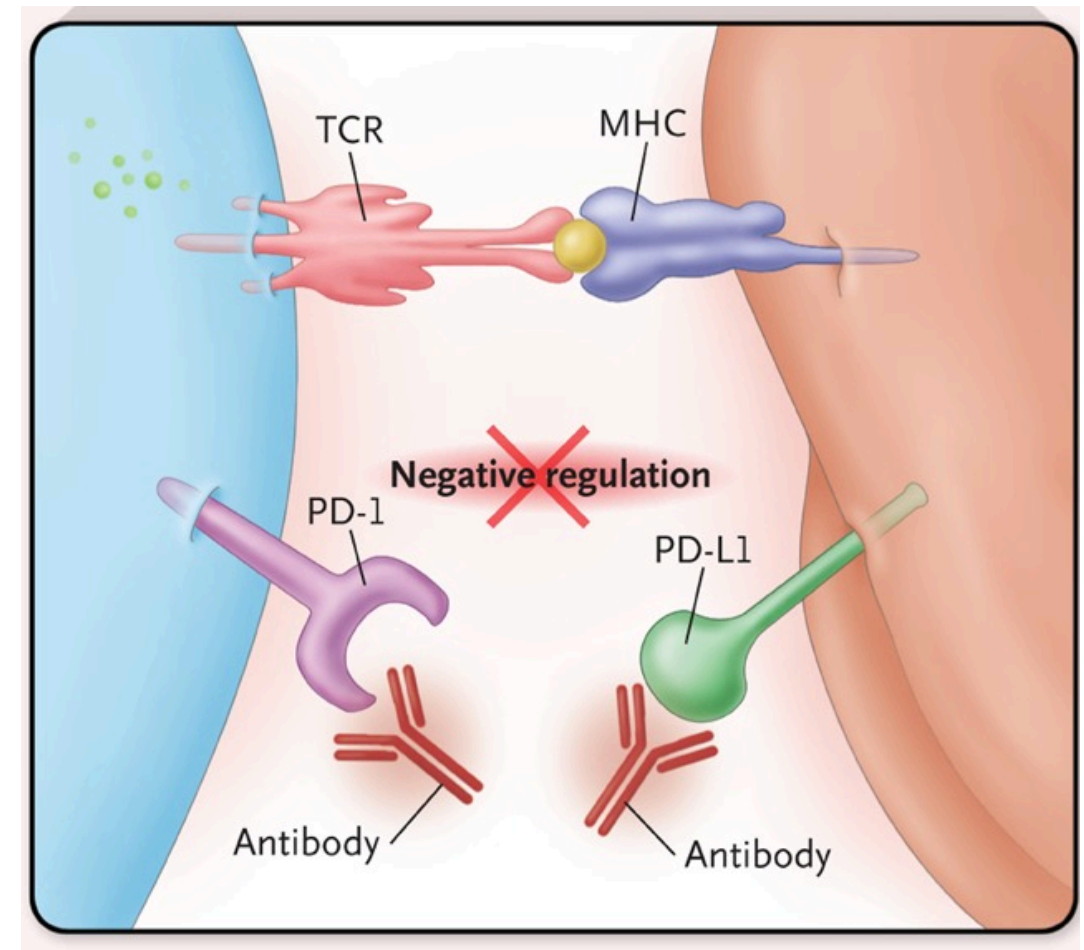
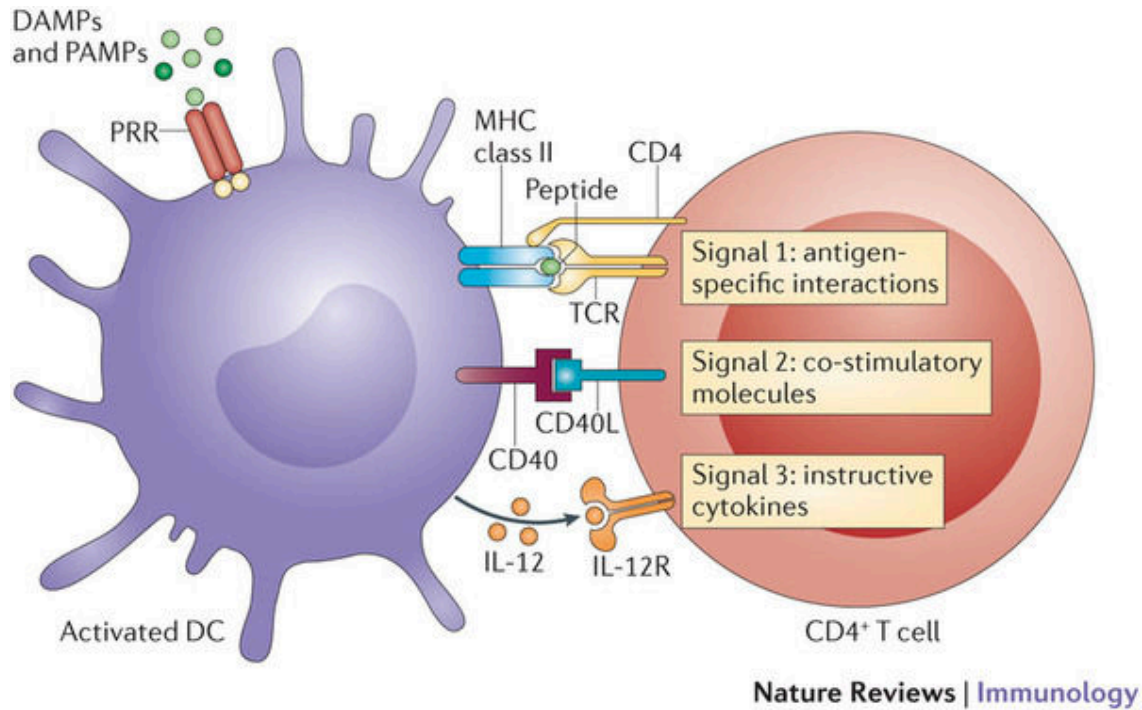


80 year old patient receiving
cetuximab and radiation for
nasopharyngeal cancer

Princípios do Tratamento Oncológico



Princípios do Imunoterapia



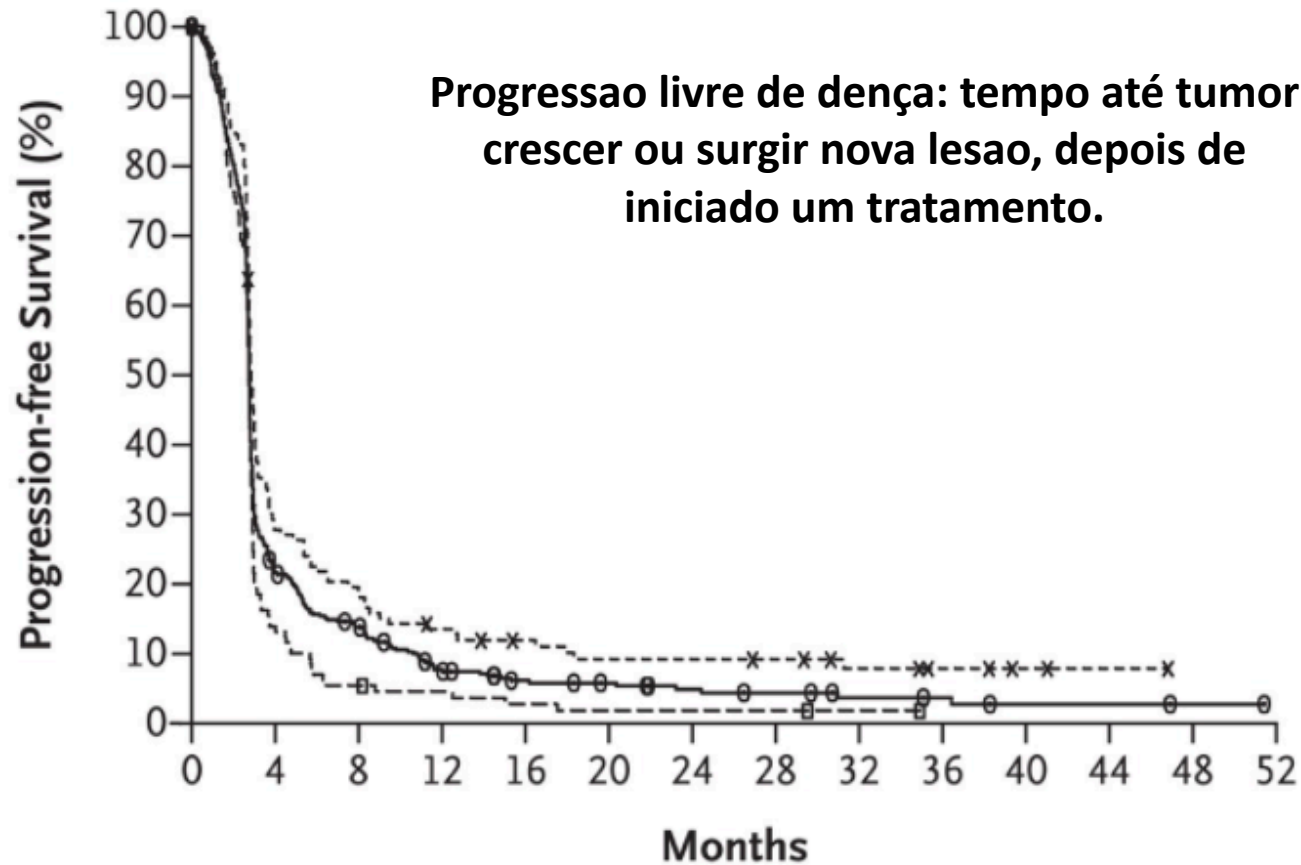
O que é o sistema imunológico?



Population

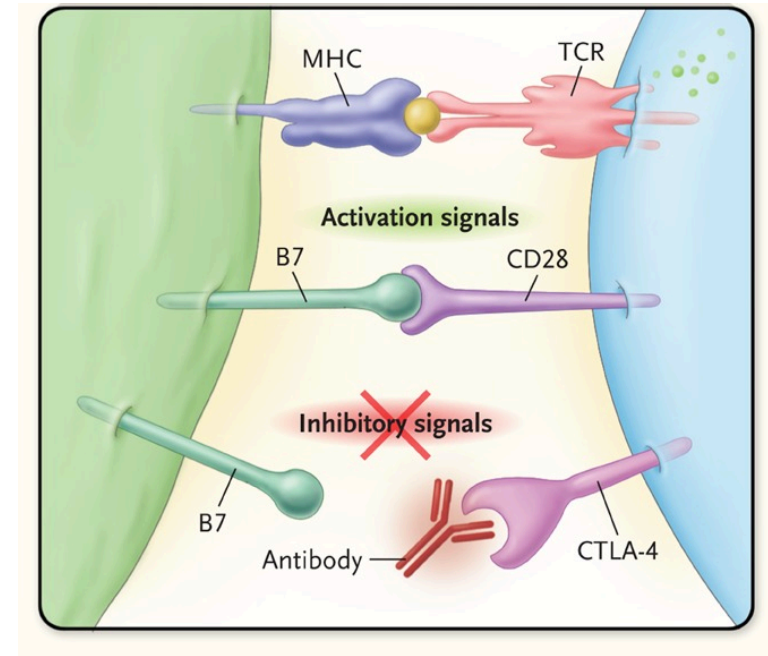
Ipilimumab em pacientes com melanoma metastático

Progression-free Survival



— Ipi plus gp100 ---- Ipi gp100
● ● ● Censored x x x Censored ■ ■ ■ Censored

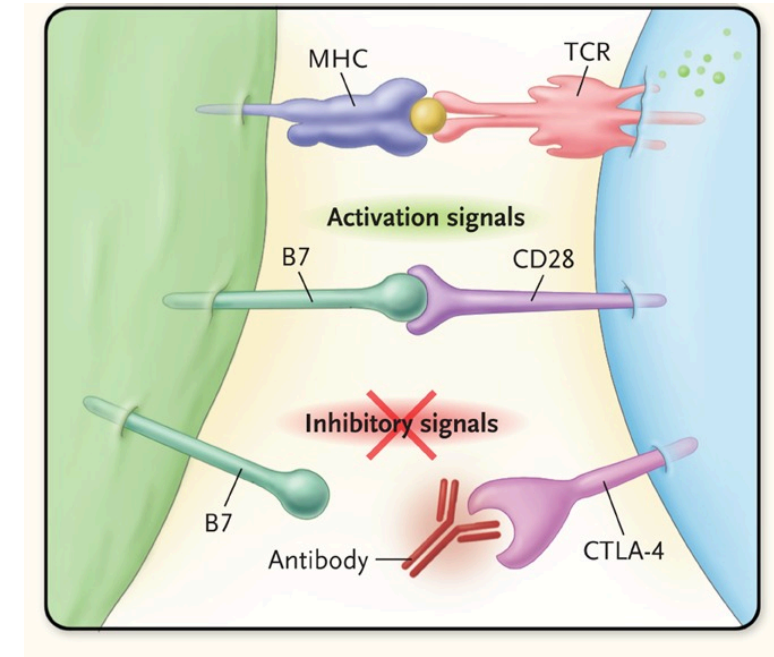
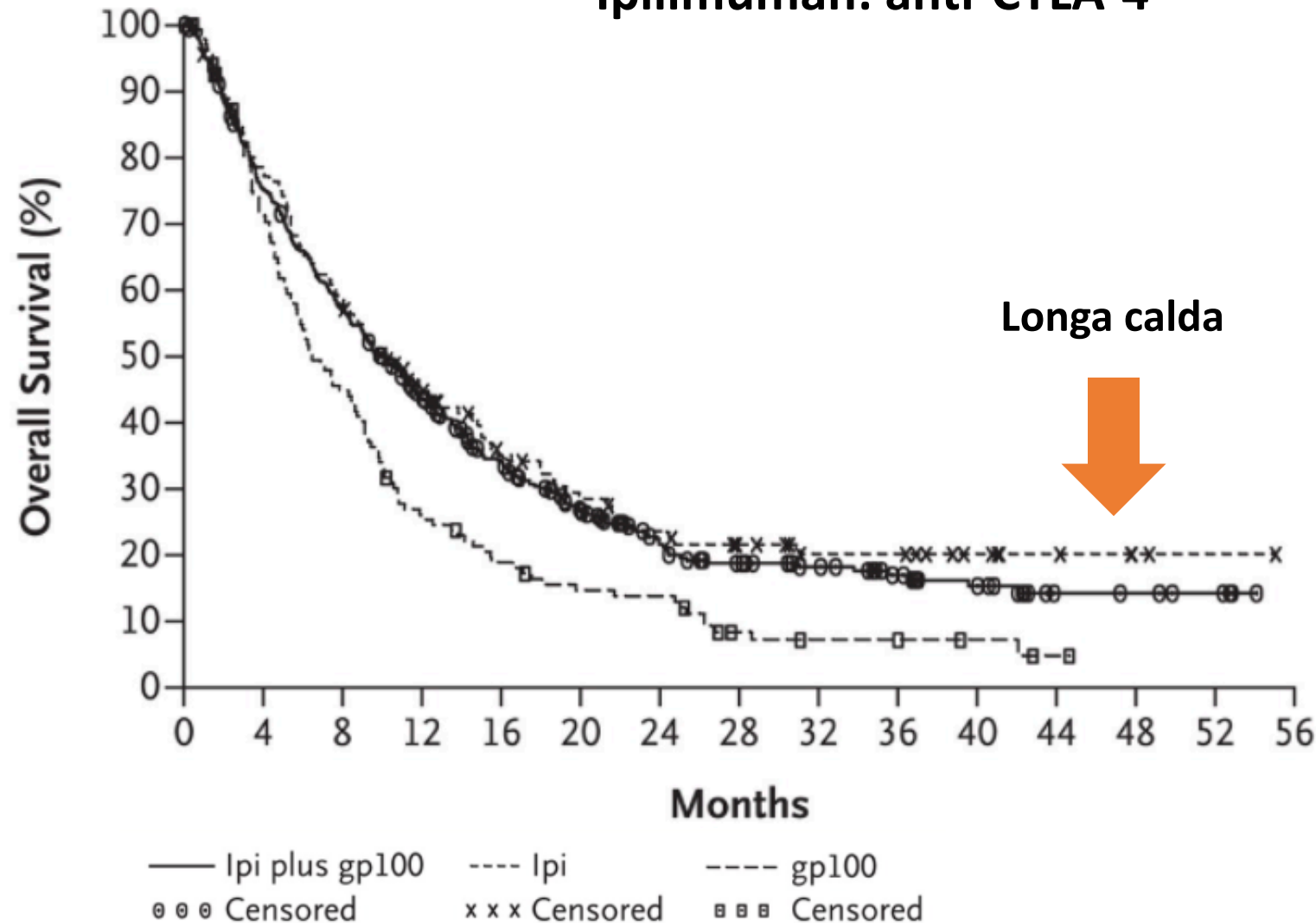
Ipilimuman: anti-CTLA-4



Ipilimumab em pacientes com melanoma metastático

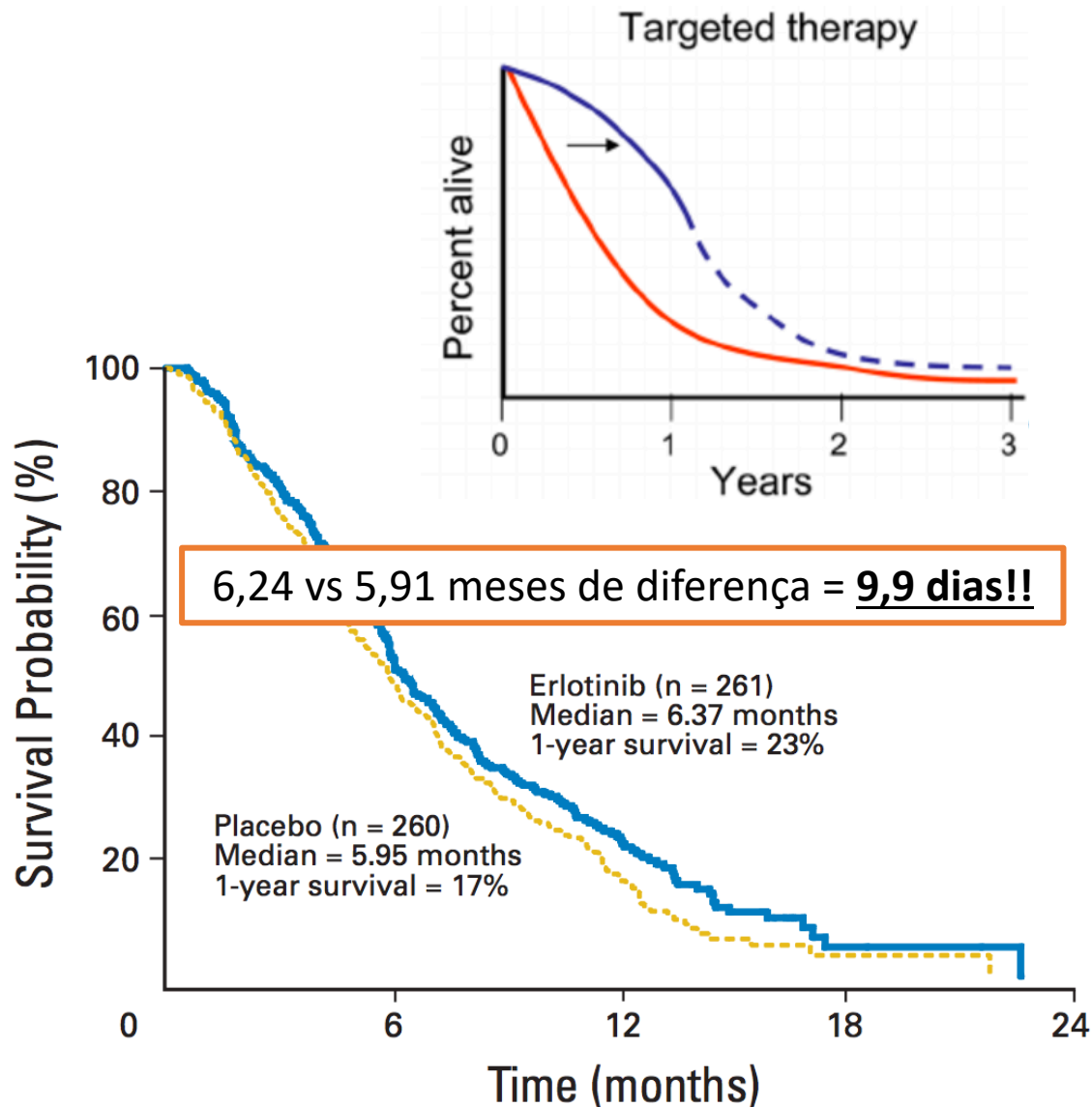
Overall Survival

Ipilimuman: anti-CTLA-4

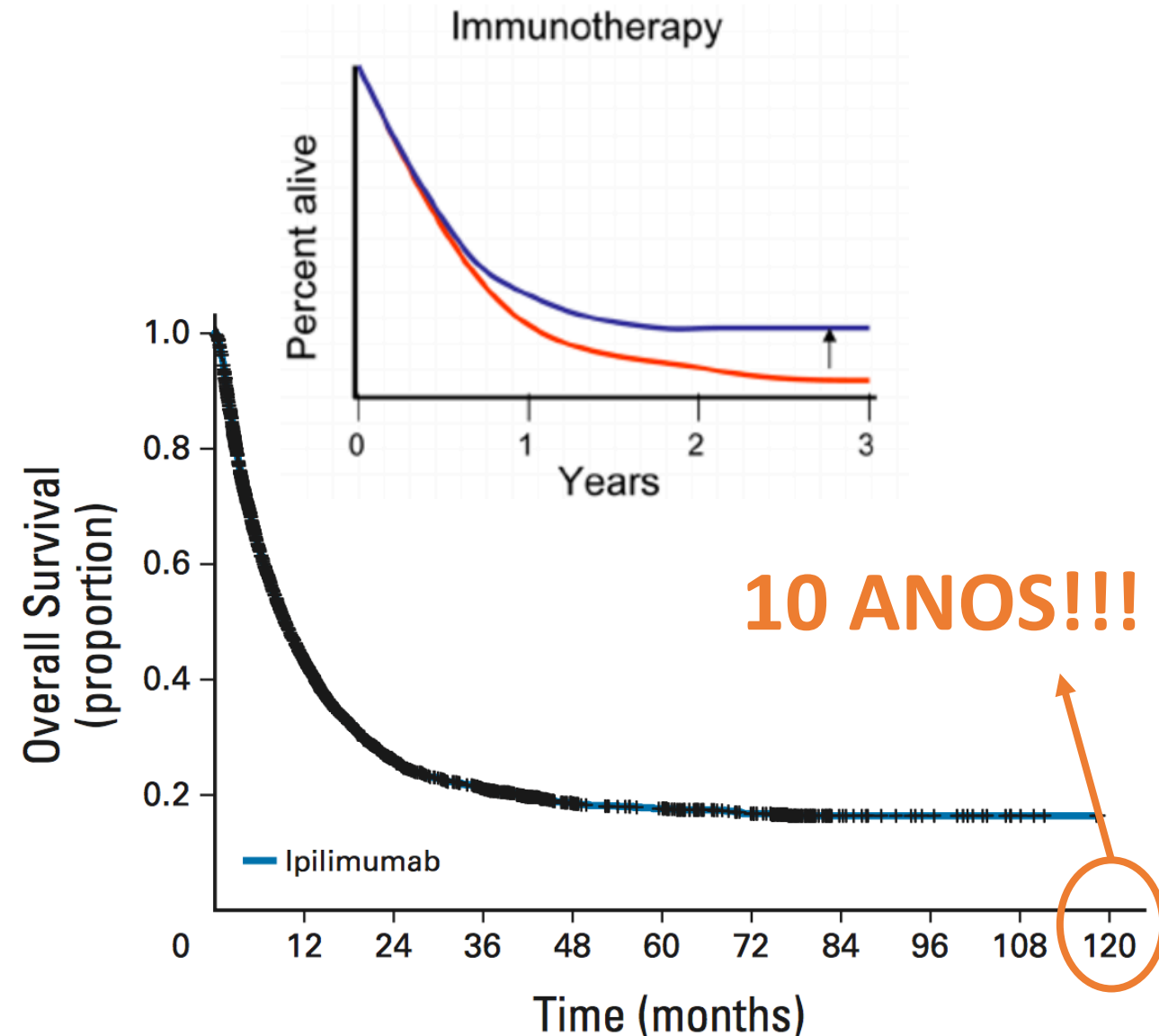


Freio

‘Longa calda’ de sobrevida



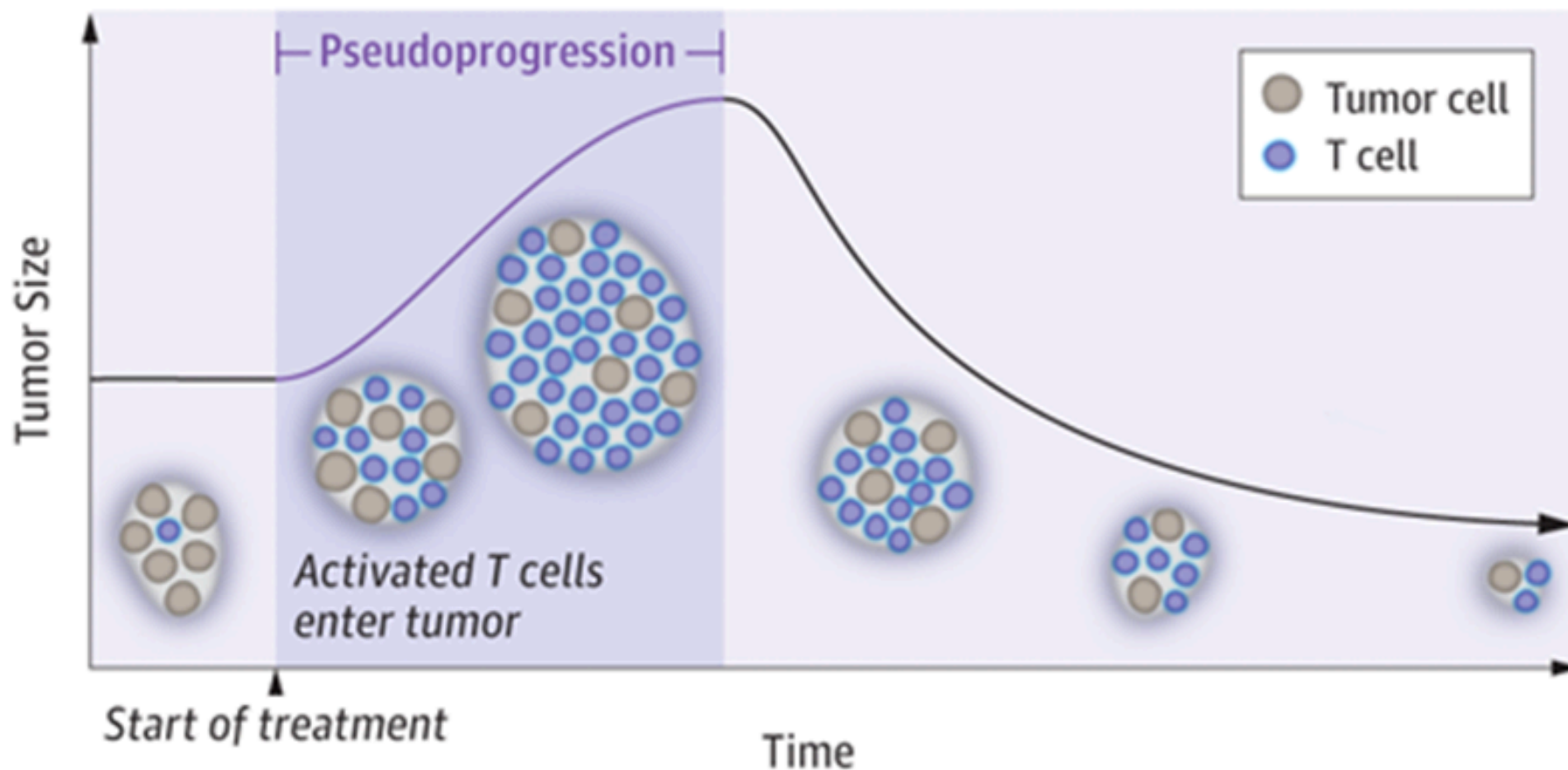
Moore MJ. JCO 25:15,1960-1965 (2007)



Schadendorf D. JCO 33:17,1889-1894 (2015)

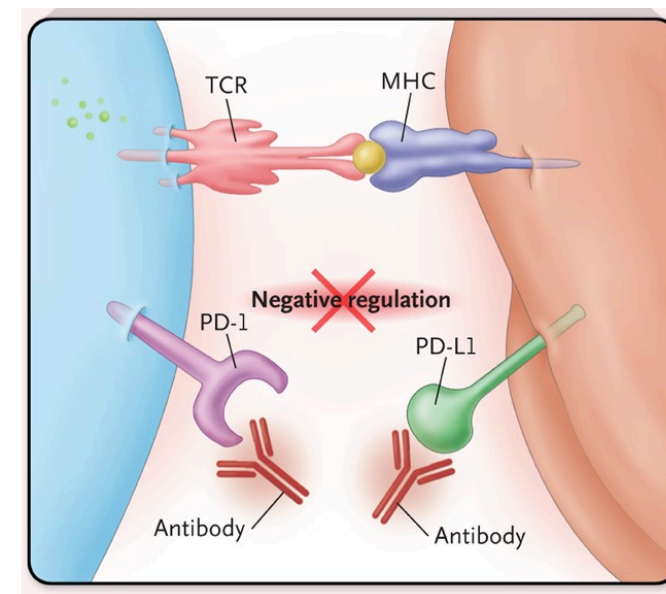
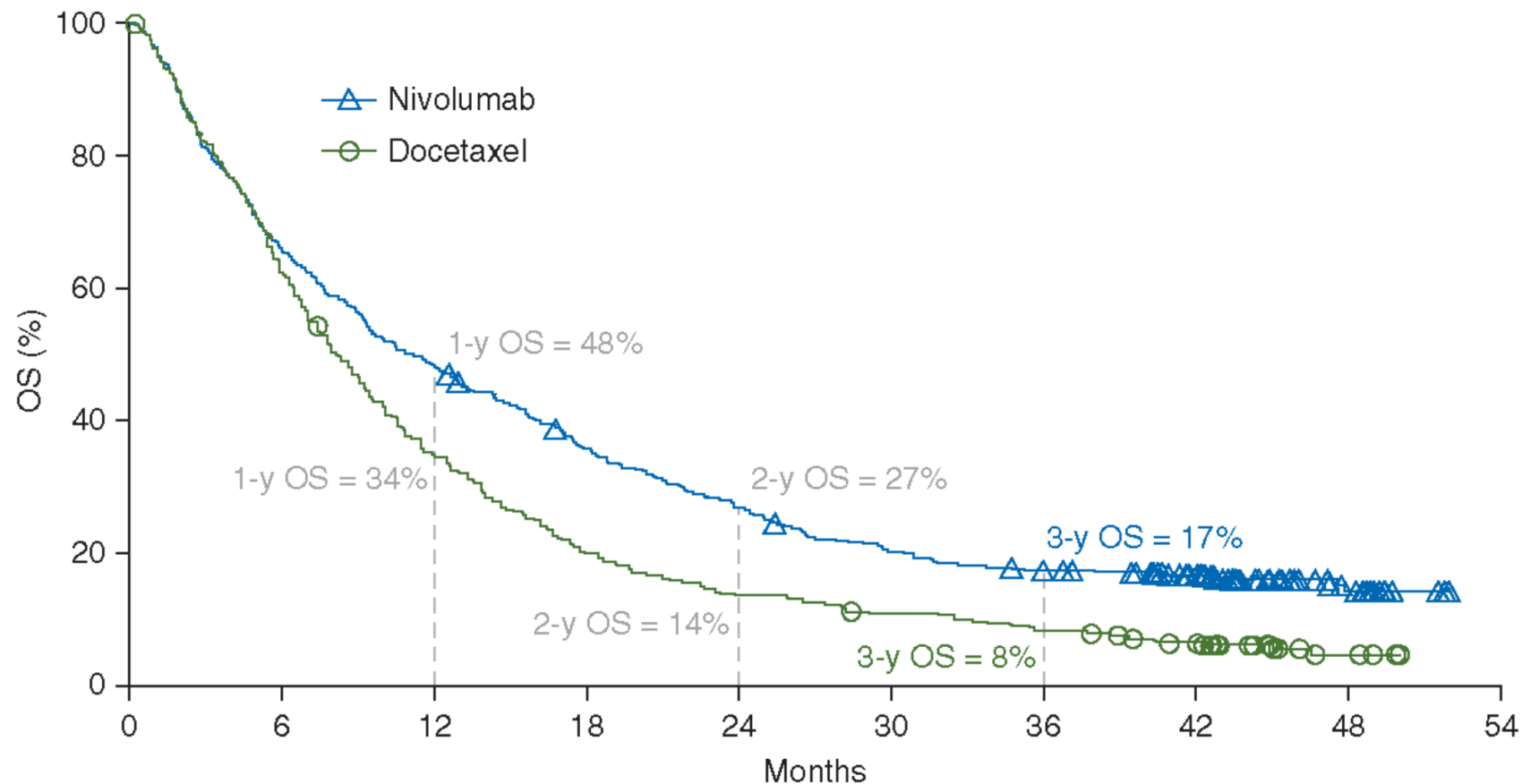
Progressão livre de doença vs Sobrevida

Pseudoprogressão: crescimento tumoral por infiltração de células imunes



Nivolumab em Neoplasia de Pulmao não Pequena Celulas

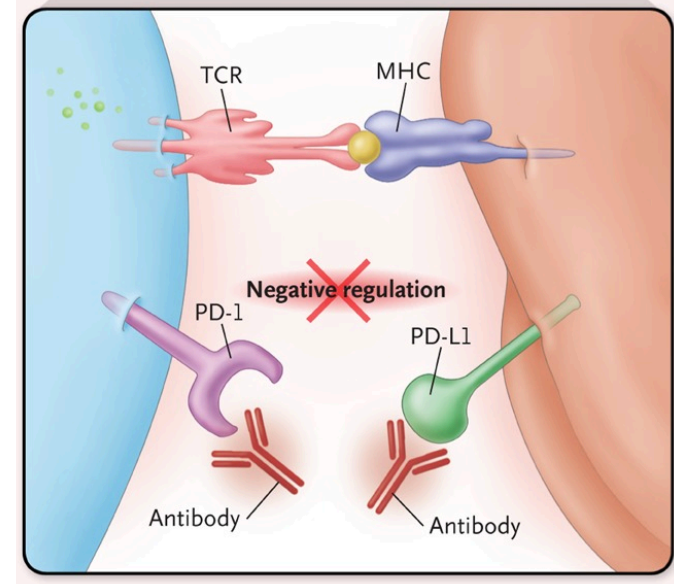
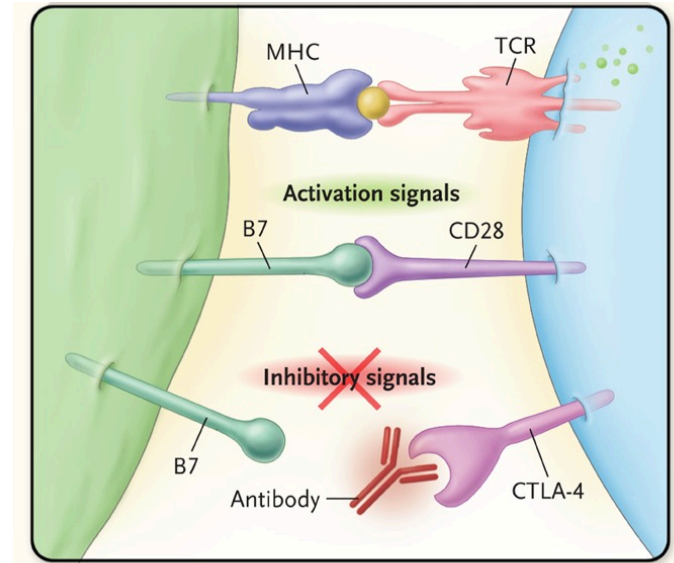
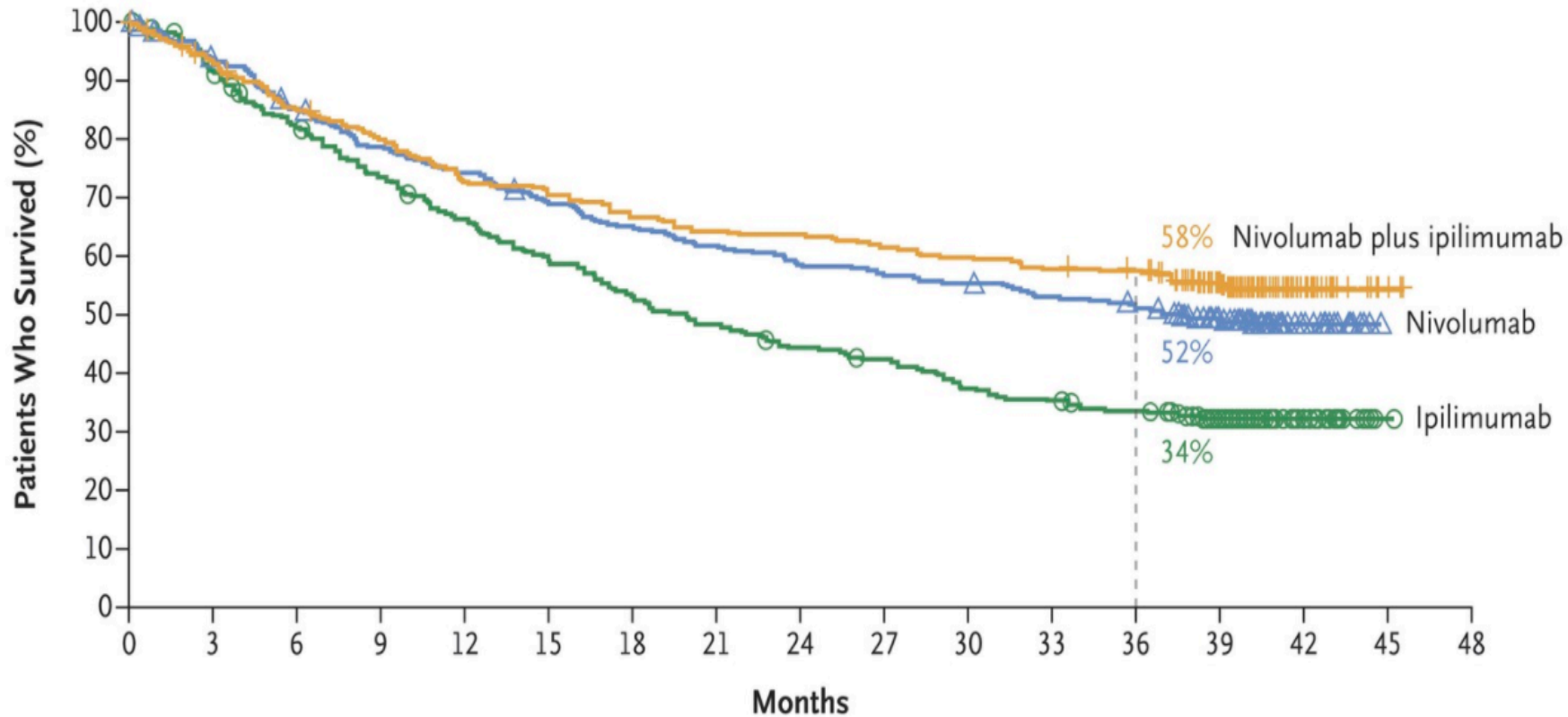
OS in Pooled CheckMate 017/057



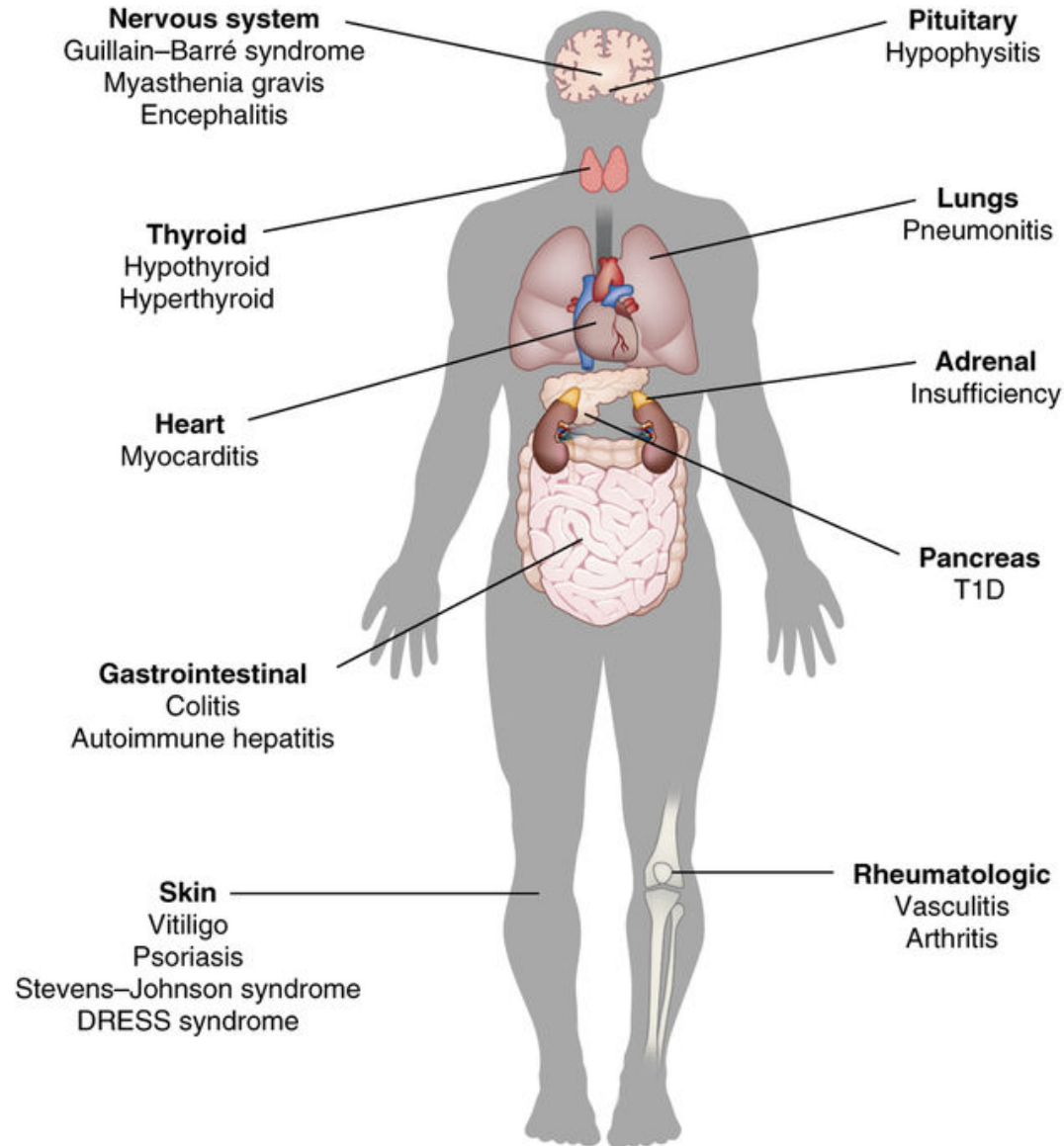
Borghaei H. NEJM 373:1627-39 (2015)

Vokes EE. Annals of Oncology 29:4,959-965 (2018)

Cortando dois freios ao mesmo tempo: Ipi mais Nivo em Melanoma



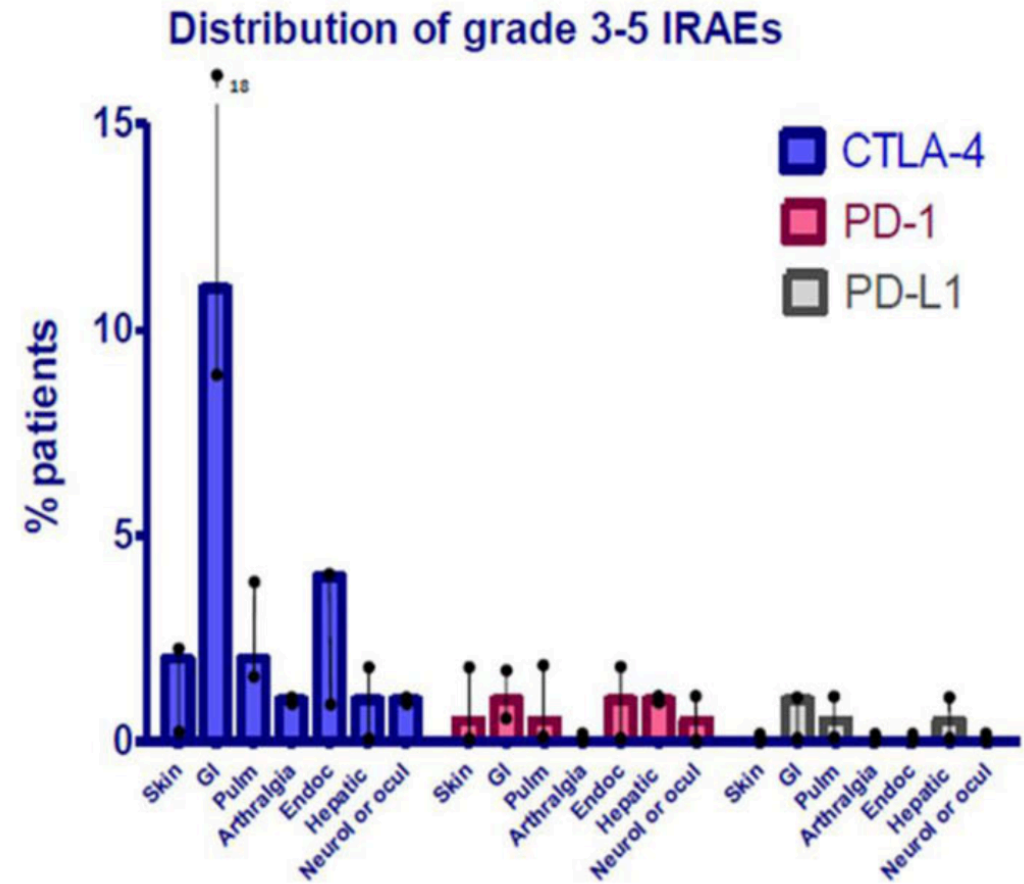
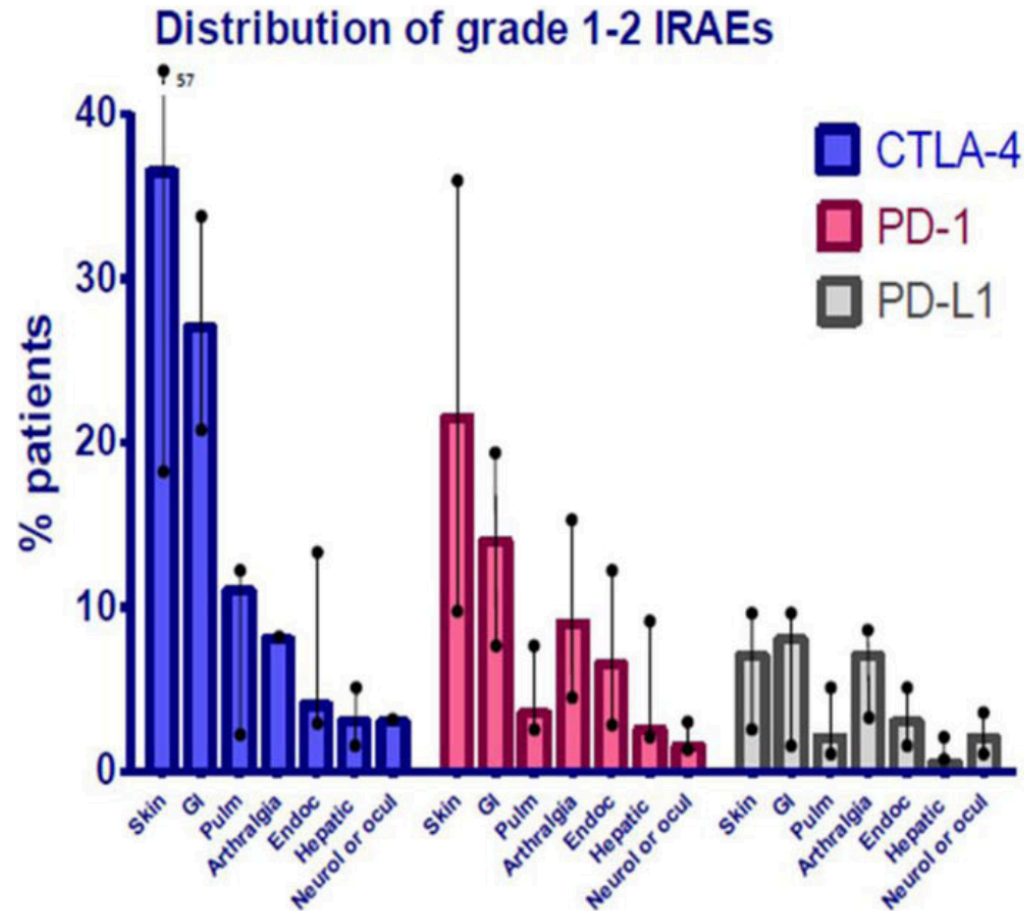
Efeitos Adversos relacionados a imunidade



Toxicidades Mais Comuns:

- Dermatológico
- Gastro-intestinal
- Endocrinológico
- Hepático

Novas toxicidades: CTLA-4 > PD-1 > PD-L1



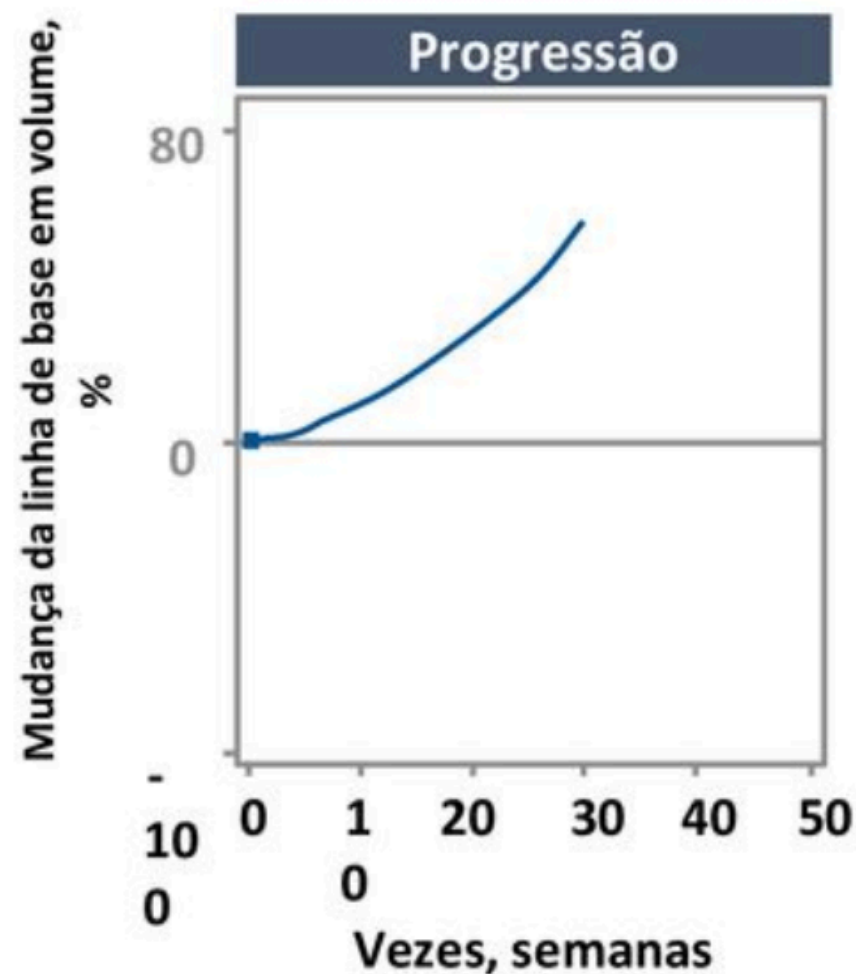
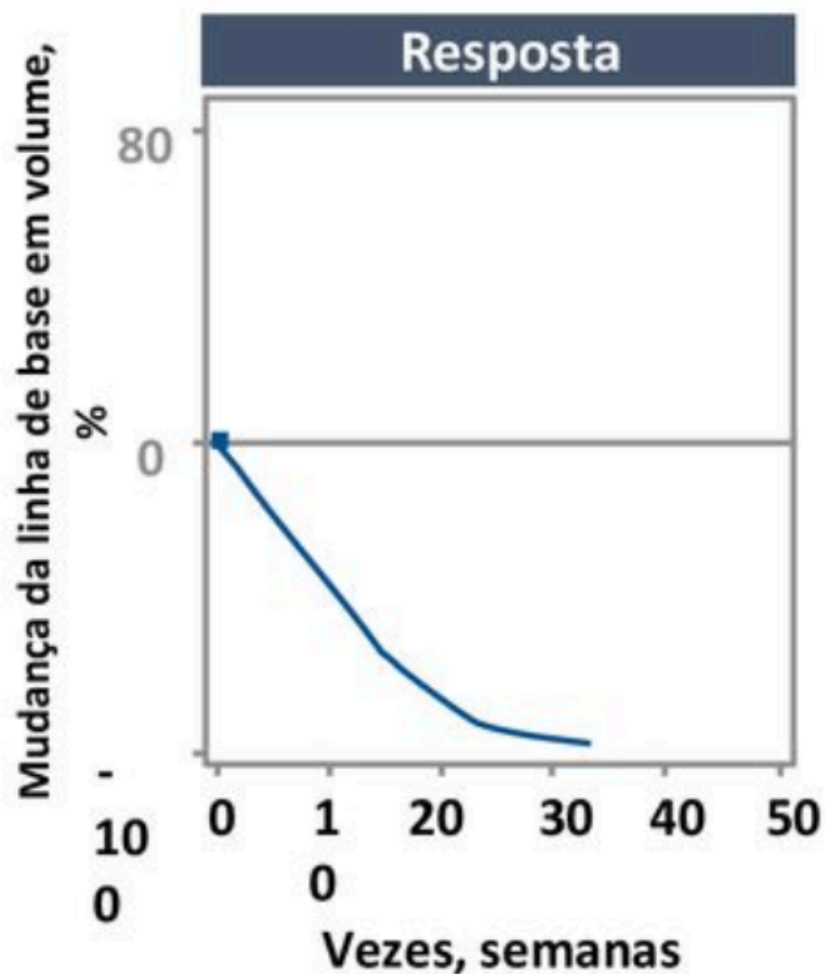
Novas toxicidades: Financeira!

Preços aproximados para tratamento

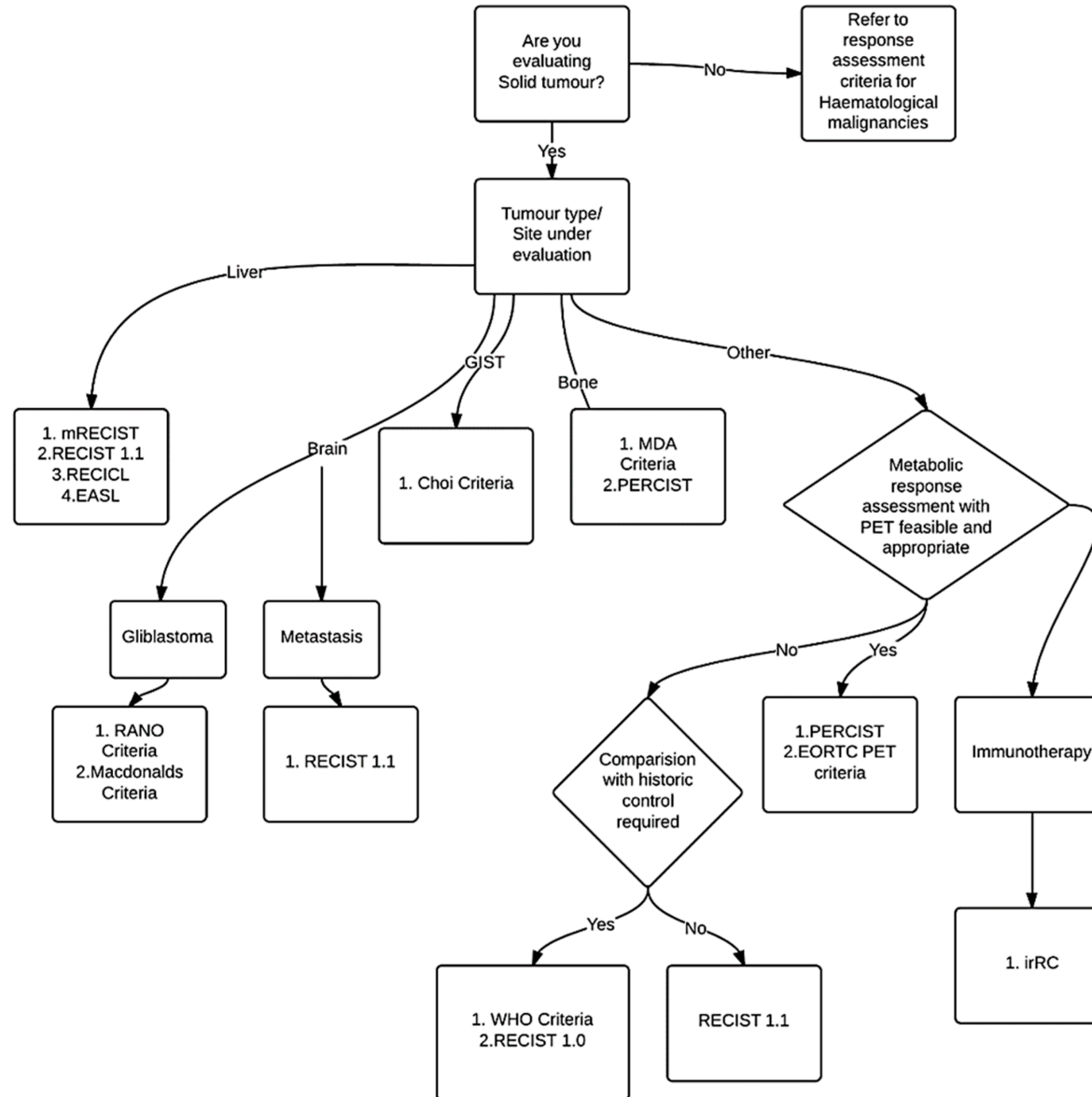
Droga	Preço no Brasil (Reais) por mes	Preço USA (USD) por mes
Nivolumab	R\$ 33.000,00	U\$ 15.000,00
Ipilunumab	R\$ 24.000,00	U\$ 11.000,00
Pembroluzumab	R\$ 30.000,00	U\$ 12.500,00
Nivo + Ipi	R\$ 44.000,00	U\$ 20.000,00

Ponto fundamental: identificar os pacientes que terao benefício com a imunoterapia!

E como saber se meu tratamento está funcionando?



E como saber se meu tratamento está funcionando?



RECIST 1.1

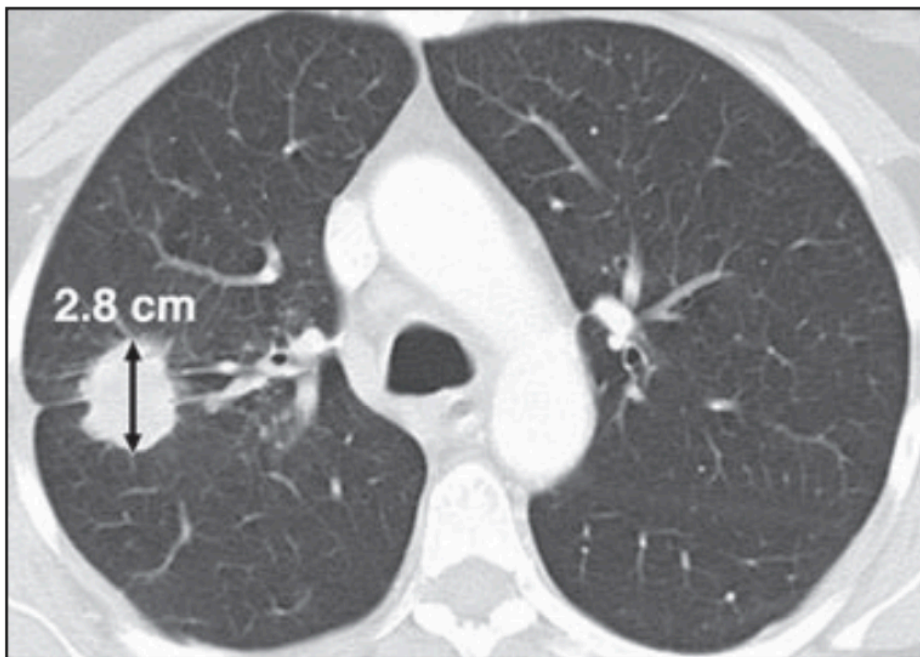
RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS

	RECIST v 1.1
Avaliação inicial	Maior diâmetro unidimensional - TC – 10 mm - Linfonodos malignos devem ser ≥ 15 mm no menor eixo
Resposta Completa	Desaparecimento de todas as lesões alvo Linfonodos devem ter redução no menor eixo para < 10 mm
Resposta Parcial	Pelo menos 30% de redução da soma dos diâmetros das lesões alvo
Progressão de Doença	Aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões alvo (aumento absoluto de pelo menos 5 mm) Surgimento de novas lesões
Doença Estável	Sem critério para PD ou RP

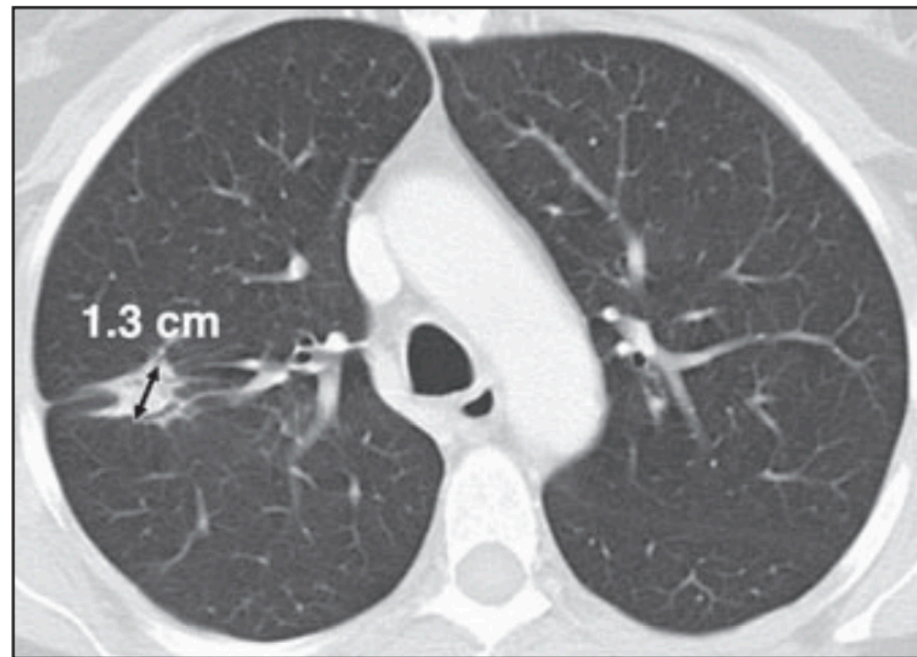
Lesões Não-mensuráveis:

- Ósseas
- Derrame
Pleural/Pericárdico/Ascite
- Doença Inflamatória mamária
- Linfangite
- Lesões císticas
- Doença leptomeníngea

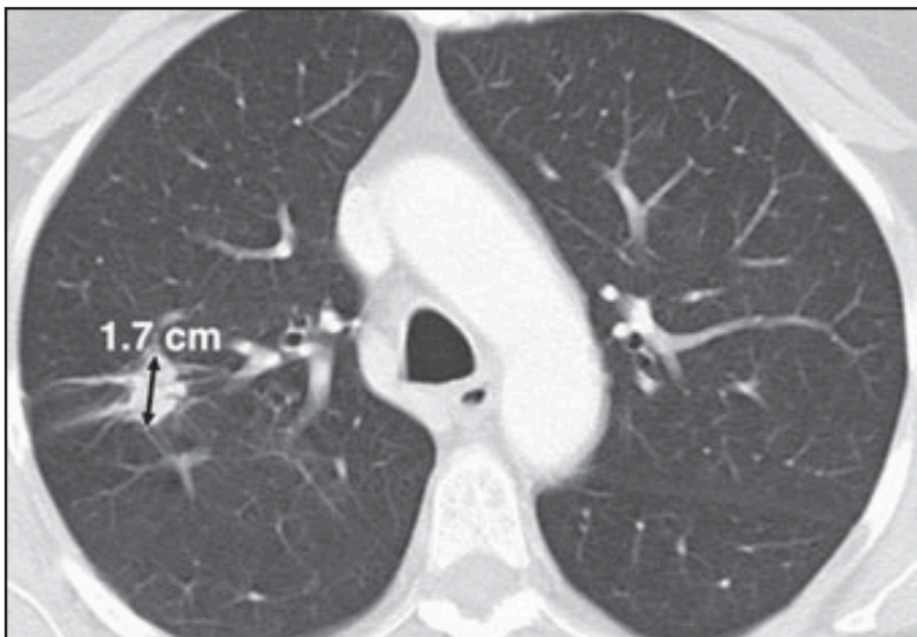
Baseline



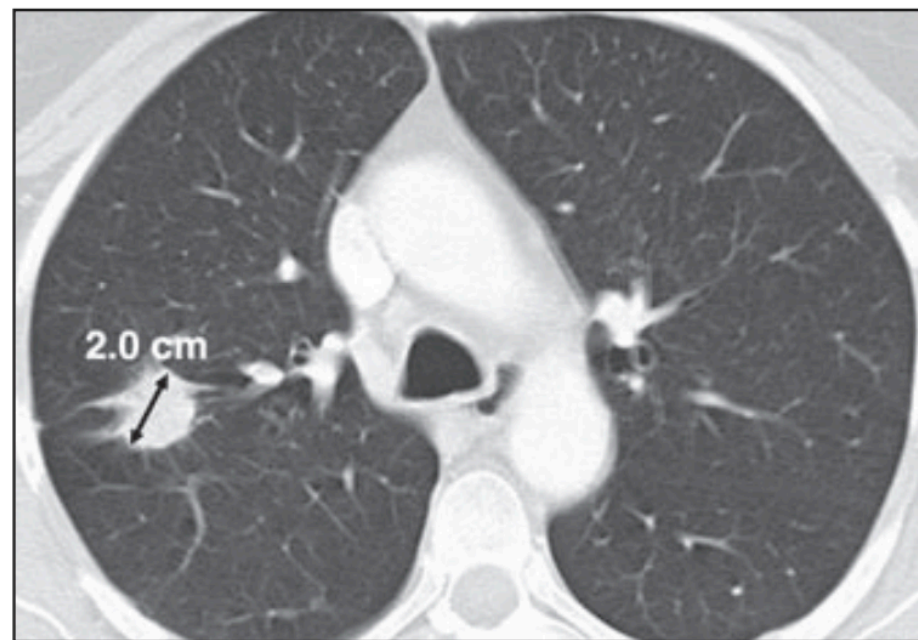
2m



4m



6m



Imunoterapia bagunçou o coreto...

- Resposta imediata
 - Doença estável duradoura
 - Resposta após crescimento tumoral
 - Resposta na presença de novas lesões
 - Hipercrecimento tumoral -> Hiperprogressão
- } Pseudoprogressão

Imunoterapia bagunçou o coreto...

Table 1 Comparison of RECIST 1.1, irRC and iRECIST

	RECIST 1.1	irRC	iRECIST
Complete Response	Disappearance of all target lesions or lymph nodes <10 mm in the short axis	Disappearance of all target lesions or lymph nodes in 2 consecutive observations not less than 4 weeks apart	Disappearance of all target lesions or lymph nodes <10 mm in the short axis
Partial Response	>30% decrease in tumor size or ≥15% decrease in tumor attenuation at CT, no new lesions	≥50% decrease in tumor burden compared with baseline in 2 observations at least 4 weeks apart	>30% decrease in tumor size or ≥15% decrease in tumor attenuation at CT, no new lesions
Progressive Disease	>20% increase of SPD of target lesions with an absolute increase of ≥5 mm, new lesions	≥25% increase of SLD compared with nadir (at any single time point) in 2 consecutive observations at least 4 weeks apart	Differentiation between iUPD and iCPD (see below), iUPD can result in PR or CR
Stable Disease	None of the above	None of the above	None of the above
New Lesions	Results in PD	Results in PD that has to be confirmed in 2 observations at least 4 weeks apart	Results in iUPD and consequently in iCPD if additional new lesions appear or an increase of size of new lesions (>5 mm for SLD or any increase of non-target lesions)
Confirmation of PD	Not required (unless equivocal)	Required	Required
Consideration of clinical status	Not included in assessment	Not included in assessment	Clinical stability is considered in whether treatment is continued after iUPD

RECIST 1.1. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *irRC* Immune-Related RECIST; *iRECIST* immune RECIST; *PD* progressive disease; *CR* complete response; *SD* stable disease; *iUPD* unconfirmed immune PD; *iCPD* confirmed immune PD; *SPD* sum of the products of diameters

Resumo

Estadiamento

Importância

Tabelas

(não precisa decorar)

Tratamento

Objetivo do tratamento

Linhas de cuidado

Toxicidade

Todos os tratamentos causam

Impacta o tratamento

Proximas aulas: Aplicar no cenario real o conhecimento das duas aulas!!