

COM 5 AZ Zeralda le 17-11-2021

L'IMMUNOTHERAPIE DES CANCERS

A.Zemmour. B.Larbaoui CLCC Oran

Plan de la Question

- I. Introduction
- II. Rappels sur l'immunocompétence et Cancer
- III. Echappement tumoral
- IV. Immunoédition tumorale
- V. Types de l'Immunothérapie
- VI. Produits de l'Immunothérapie
 - a. Les Cytokines
 - b. Autres : anti PD1, anti PDL1, anti CTLA4
- VII. Tableau récapitulatif des principaux inhibiteurs de checkpoint immunitaire
- VIII. Sites d'action des inhibiteurs de checkpoint immunitaire
- IX. Indications de l'Immunothérapie
- X. Biomarqueurs de l'immunothérapie
- XI. Associations de l'immunothérapie
- XII. Evaluation de l'immunothérapie
- XIII. Tolérance de l'Immunothérapie
- XIV. Cas cliniques
- XV. Conclusion

I. Introduction

Pour éviter d'être reconnues, attaquées et détruites, les cellules tumorales sont capables de détourner le dispositif de contrôle immunitaire.

L'immunothérapie est la réactivation des réactions immunitaires de l'organisme pour provoquer une destruction immunologique des cellules cancéreuses.

1891 : Cooley traite des sarcomes par streptococcus pyogène : guérisons !!

1976 : Morales Instillation de BCG ++

2000 : Ac monoclonaux : anti-Her 2, anti EGF, anti VEGF

2010: FDA, Sipuleucel-T: 1^{er} vaccin dans le Kc de la prostate.

Révolution actuelle qui a bouleversé le traitement des cancers ++

II. Rappels sur l'Immunocompétence et Cancer

La cellule tumorale dérive d'une cellule saine suite à de multiples mutations, elle est différente de la cellule mère c'est donc un « soi altéré »

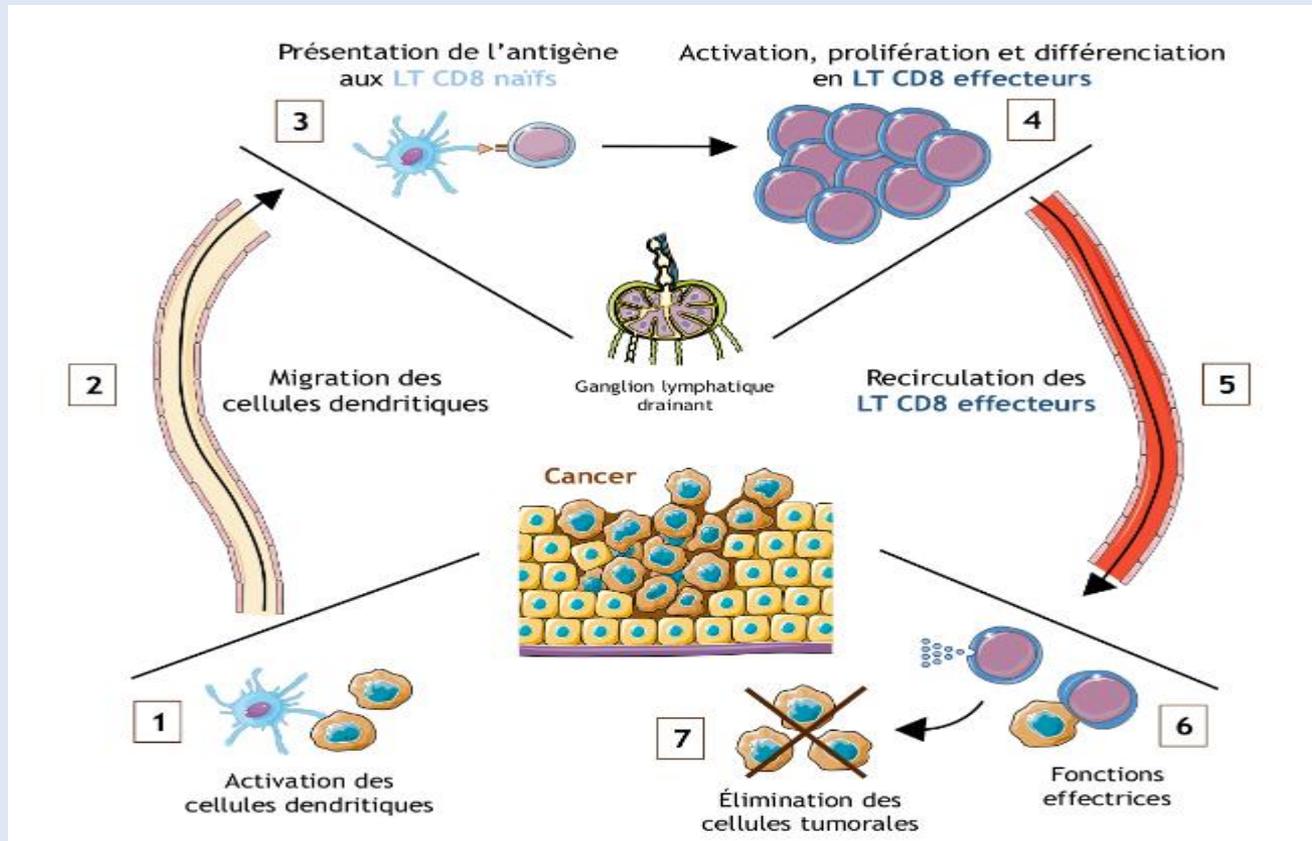
L'hôte réagit en détruisant les cellules du « soi altéré » mais sa réponse n'est pas toujours suffisante

Les cellules tumorales peuvent être reconnues **grâce au contact entre CPA-TCR** (CPA : cellule présentatrice de l'antigène, TCR : T Cell Receptor)

Plusieurs types cellulaires interfèrent avec l'immunité antitumorale : les cellules NK, les macrophages, les anticorps **et les lymphocytes T**

Certaines conditions sont nécessaires pour qu'une immunité anti-cancéreuse spécifique puisse se développer.

- Existence d'antigènes (Ag) restreints aux tumeurs
- Reconnaissance de ces Ag par les lymphocytes T.



La cellule dendritique patrouille dans la circulation sanguine, reconnaît les antigènes tumoraux) et va les présenter aux lymphocytes dans le ganglion.

Certains lymphocytes (B) vont fabriquer des anticorps contre ces antigènes, d'autres (T) vont se mobiliser et devenir compétents.

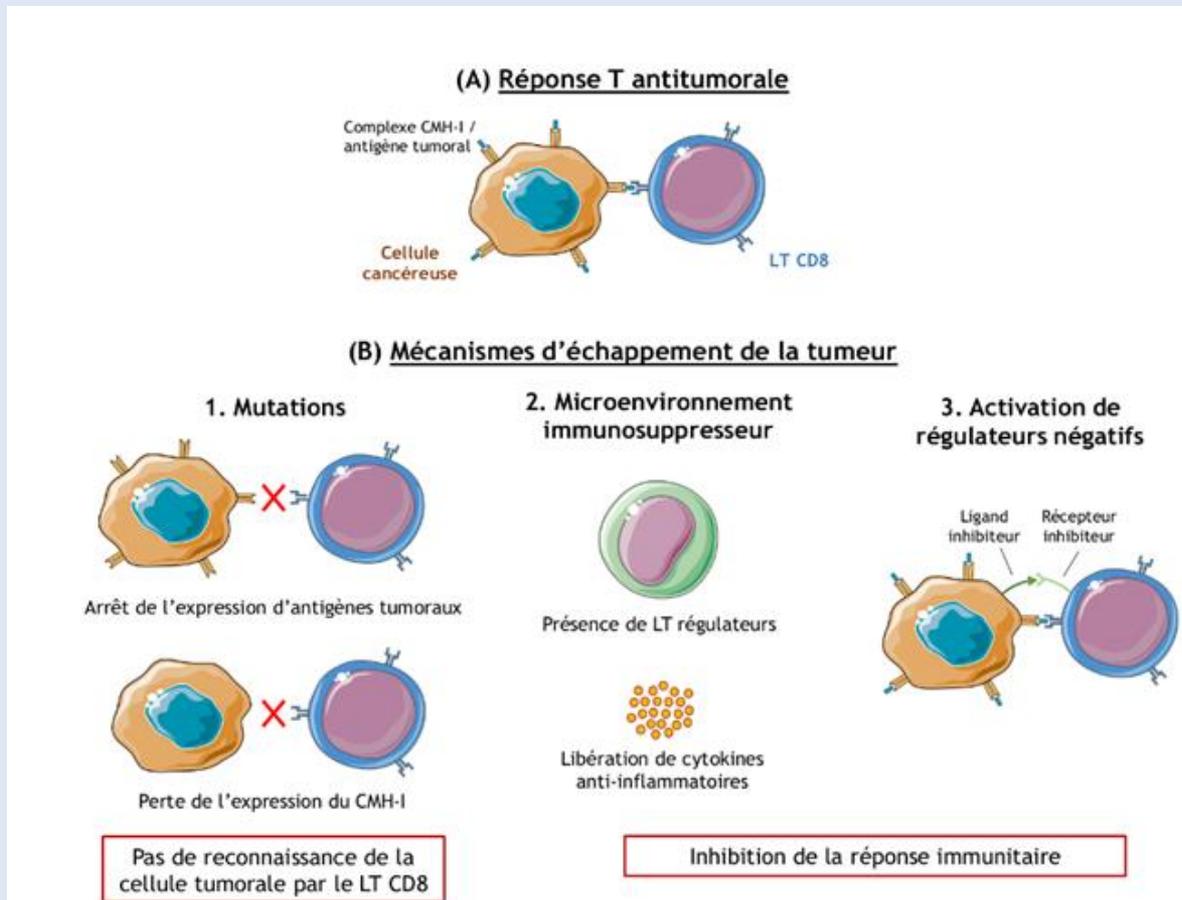
Ils reconnaissent les cellules tumorales par interaction avec le TCR et parviennent à éliminer la cellule tumorale par cytotoxicité (sécrétion de perforine et de granzyme et lyse tumorale)

III. Echappement tumoral

L'un des mécanismes de cancérogenèse est l'insensibilité des cellules tumorales aux signaux d'apoptose délivrés par les lymphocytes.

L'échappement de la tumeur à la réponse immune se fait par:

- la non expression d'un récepteur tumoral (rare)
- l'inhibition des lymphocytes susceptibles de la détruire +++



IV. Immunoédition tumorale

Ces différentes phases d' »immunosurveillance » et d'échappement de la tumeur au système immunitaire sont regroupées dans la théorie d' »immunoédition » de la tumeur ces interactions sont décrites en 03 phases:

- Une phase d'élimination où la réponse immunitaire active permet de détruire la plupart des cellules tumorales
- Une phase d'équilibre où la croissance tumorale est maintenue sous contrôle immunitaire (phase d'émergence de clones résistants)
- Une phase d'échappement où les cellules tumorales résistantes prolifèrent (croissance incontrôlée)

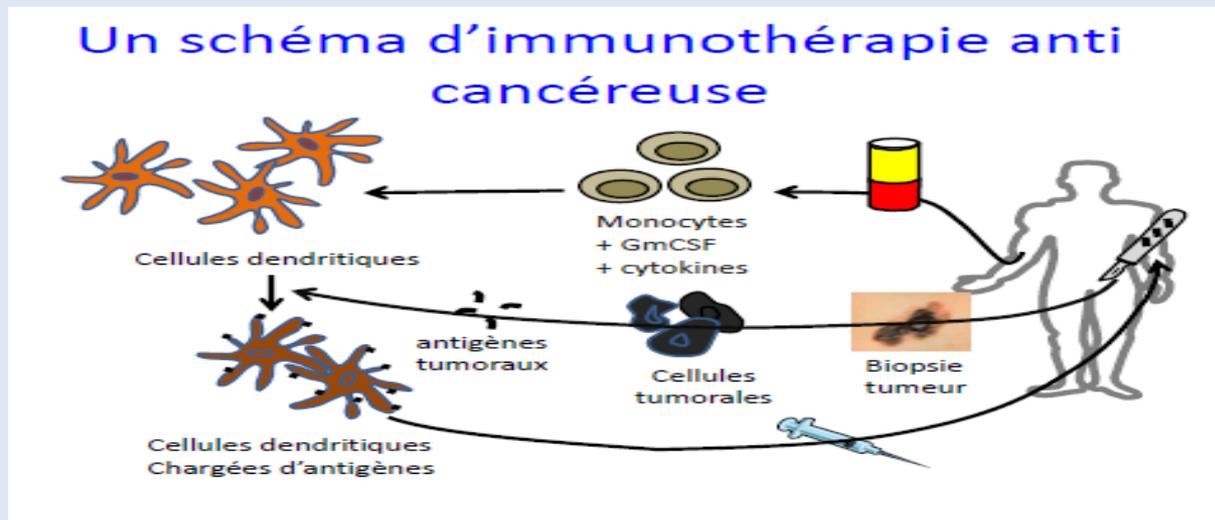
V. Types d'Immunothérapie

a- Passive

- Cytokines IL2, IFN : Mélanome, Leucémie, ...
- Ac mono-clonaux : NK, Macrophages ... ex : Trastuzumab

b- Active :

- Prélèvement d'un échantillon de tumeur, identification des Ag tumoraux
- Éducation du système immunitaire pour reconnaître ces Ag, et produire des Ac spécifiques pour détruire les cellules tumorales.
- Réinjection del 'antigène chargé



VI. Les Produits de l'Immunothérapie

a- Les cytokines: impliqués dans la signalisation et la communication entre les cellules immunitaires, elles permettent aussi leur activation, multiplication et leur migration

- IL 2 permet la prolifération cellulaire
- Interféron δ est impliqué dans l'activation des cellules immunitaires

b- Autres: inhibiteurs checkpoints: anti PD1, anti PDL1, anti CTLA 4

PD 1 = Programmed cell Death 1

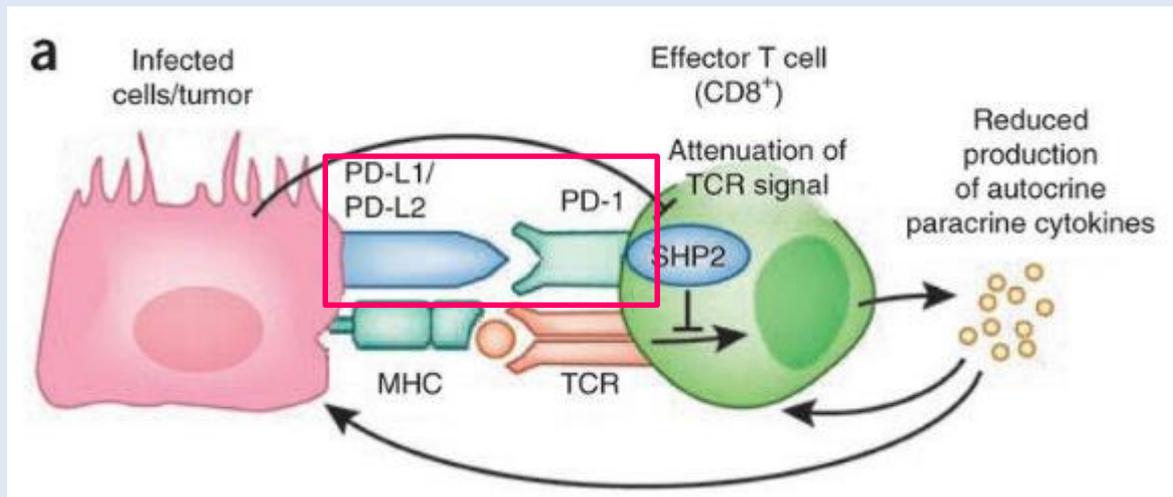
PDL 1 = Programmed cell Death Ligand 1

CTLA 4 = Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4

Les inhibiteurs PD1 et PDL1

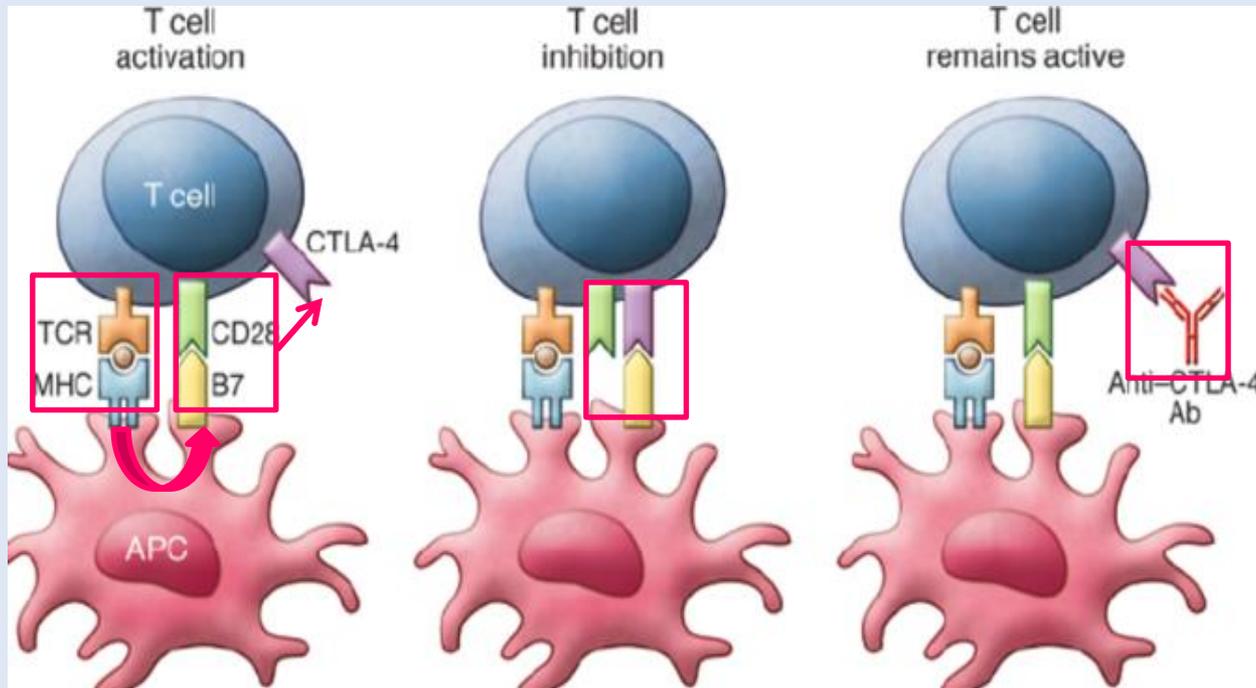
PD1 : protéine de surface des lymphocytes, le PD1 reconnaît deux ligands, L1 (le principal) et L2, présents dans les CPA et dans les cellules tumorales.

- Les cellules tumorales apprennent à verrouiller certains de ces points de contrôle en exprimant le PDL1, PDL2 pour construire un frein immunitaire = mécanisme d'échappement = état d'anergie
- Les ligands PDL1, PDL2 « anesthésient » les lymphocytes qui deviennent incapables d'éliminer les cellules cancéreuses.
- **La liaison PD1-PDL1 endort le lymphocyte et l'empêche de reconnaître et éliminer la cellule tumorale**



Les anti CTLA4 Ipilimumab (Yervoy®)

- ✓ CTLA 4 exprimées seulement à la surface des LT cytotoxiques (CD8+)
- ✓ L'engagement du TCR avec la CMH de classe I (phase de reconnaissance): la CD exprime la molécule B7 à sa surface
- ✓ La B7 se lie avec le lymphocyte via le récepteur CD28 (phase d'activation) : prolifération lymphocytaire.
- ✓ Le récepteur CTLA4 relargue le CD28 et se lie directement au B7 (affinité plus importante).
- ✓ Tout comme le système PD1-PDL1 **la liaison CTLA4-B7 inhibe le lymphocyte.**



VII. Tableau Récapitulatif des Produits

Produit	présentation	dose	toxicité	indication
Les inhibiteurs PD1				
Pembrolizumab	Flc 25 mg Flc 50 mg	2 mg/kg Perf 30 mn / 3 sem	Dlr abd, Diarrhée, hémorragie intestinale, perforation, nephrite uvéite, rash, ↑ASAT, ↑ALAT, hypophysite, thyroidite	MM CBNPC ORL Colon TNBC
Nivolumab	Flc 40 mg Flc 100 mg	3 mg/kg Perf 60 mn / 2 sem	Endocrinopathie, Hypophysite, Diarrhée, Colite, Pneumopathie ↑ASAT, ↑ALAT ↑BIL ,↑CREAT	MM stade III et IV CBNPC stade IIIB, IV Rein, Colon

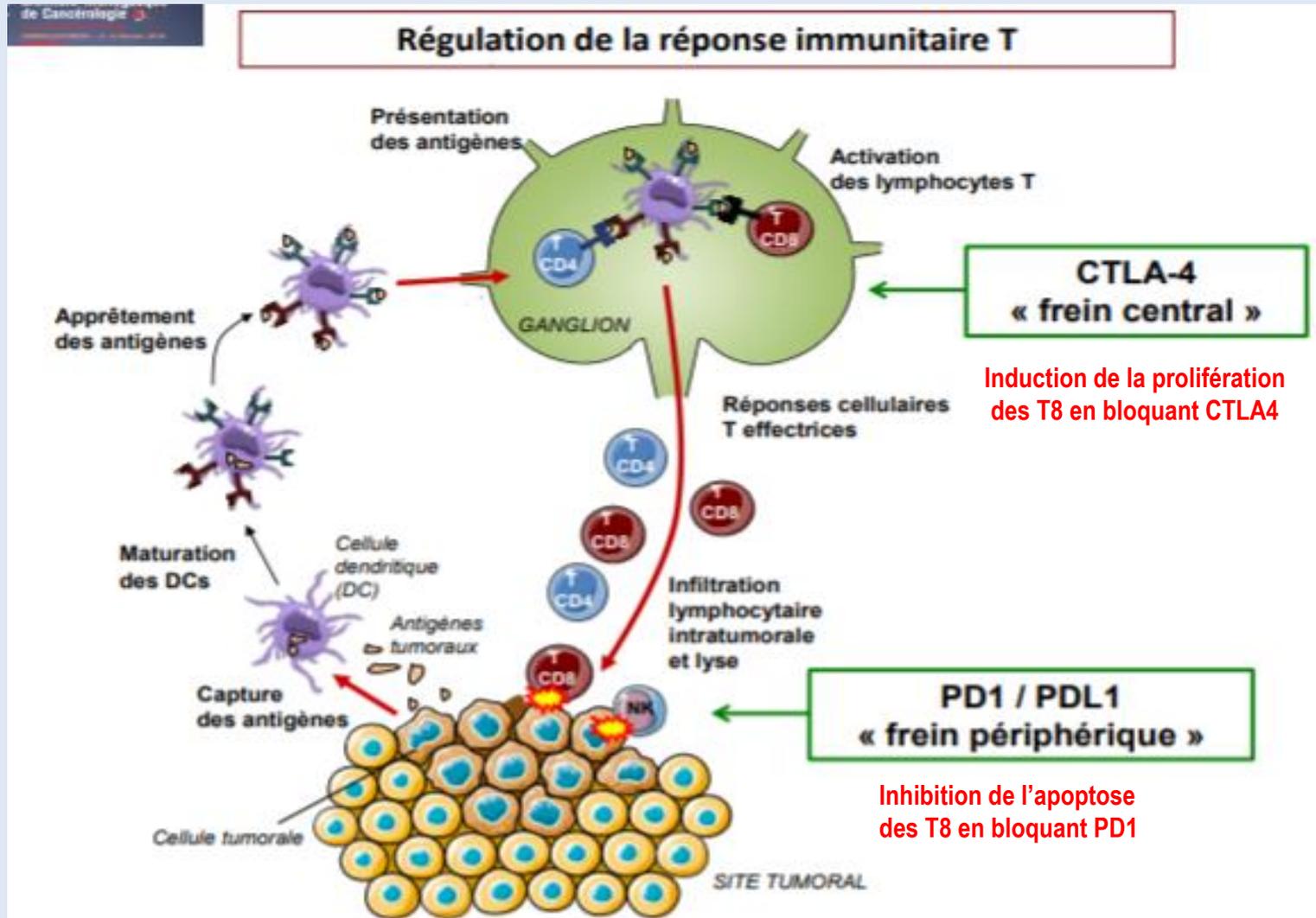
Tableau Récapitulatif de Certains Produits

Produit	présentation	dose	toxicité	indication
Les inhibiteurs PDL1				
Atézolizumab	Flc 60 mg/ml	1200 mg Perf/3 sem	Fatigue, Anorexie, Nausées, Dyspnée, Rash, fièvre, Vmsts, arthralgies, prurit	Kc urothélial CBNPC TNBC
Durvalumab	Flc 500 mg Bte de 03 Flc Flc 120 mg Bte de 01 Flc	10 mg/kg Perf 60 mn /2 sem	Pneumopathie, Hépatite, Colite, Endoc rinopathie (Hyper ou Hypothyroïdie, Ice surrénalienne, Diabète, Néphrite, Myocardite, Myosite , Pancréatite	CBNPC après RCC

Tableau Récapitulatif de Certains Produits

Produit	présentation	dose	toxicité	indication
Avélumab	Flc 200 mg Bte de 01 Flc	10 mg/kg Perf 60 mn /2 sem	Réaction à la perf, Pneumopathie, Hépatite, Colite, Hypo ou Hyperthyroïdie, Ice surrénalienne, Myocardite et Myosite	Carcinome à cellules de Merkel
Les inhibiteurs CTLA4				
Ipilimumab	Flc 200 mg Bte de 01 Flc	3 mg/ kg Perf 90 mn/3 sem 04 Doses	Diarrhée, Colite parfois Hgie gastrointestinale ou Perforation, Hépatite, Rash, NP sensitivo-motrice, Autre (Nephrite, Pneumonite, pancréatite, Myocardite)	MM Colon

VIII. Sites d'action des inhibiteurs de checkpoint



IX. Indications de l'Immunothérapie

Actuellement l'immunothérapie est utilisée dans la majorité des tumeurs solides en situation localement avancée et/ou métastatique:

Les premières indications ont concerné le mélanome malin, puis le cancer du rein mais actuellement elle touche à toutes les localisations tumorales avec une importance variable.

Voici quelques exemples de ses dernières applications selon les guidelines américaines mises à jour après l'ASCO, ESMO 2021.

Mélanome malin



SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE^{a,b}

FIRST-LINE THERAPY^c

SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY^m

Metastatic or unresectable disease

- Preferred regimens
 - ▶ Anti PD-1 monotherapy^{d,e}
 - ◊ Pembrolizumab (category 1)
 - ◊ Nivolumab (category 1)
 - ▶ Nivolumab/ipilimumab (category 1)^{d,e,f}
 - ▶ Combination targeted therapy if *BRAF* V600-activating mutation^{g,h,i,j}
 - ◊ Dabrafenib/trametinib (category 1)
 - ◊ Vemurafenib/cobimetinib (category 1)
 - ◊ Encorafenib/binimetinib (category 1)
- Other recommended regimens
 - ▶ Pembrolizumab/low-dose ipilimumab^k (category 2B)
 - ▶ Combination targeted therapy and anti-PD-L1 therapy if *BRAF* V600-activating mutation present^{d,g,h}
 - ◊ Vemurafenib/cobimetinib + atezolizumab^l

Disease progression or Maximum clinical benefit from *BRAF*-targeted therapy

- Systemic therapy
 - ▶ Preferred regimens
 - ◊ Anti PD-1 monotherapy^{d,e}
 - Pembrolizumab
 - Nivolumab
 - ◊ Nivolumab/ipilimumab^{d,e,f}
 - ◊ Pembrolizumab/low-dose ipilimumab for tumors that have progressed after prior anti-PD-1 therapy^{d,e}
 - ◊ Combination targeted therapy if *BRAF* V600-activating mutation^{h,i,j}
 - Dabrafenib/trametinib
 - Vemurafenib/cobimetinib
 - Encorafenib/binimetinib
 - ▶ Other regimens
 - ◊ Ipilimumab^d
 - ▶ High-dose IL-2ⁿ
 - ▶ Useful in certain circumstances
 - ◊ Ipilimumab^d/intralesional T-VEC (category 2B)
 - ◊ Cytotoxic agents^o
 - ◊ Imatinib for tumors with activating mutations of *KIT*
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for *NTRK* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Binimetinib for *NRAS*-mutated tumors that have progressed after prior immune checkpoint inhibitor therapy^p (category 2B)
- Consider best supportive care for poor performance status (See NCCN Guidelines for Palliative Care)



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) Cabozantinib + nivolumab^d (category 1) Lenvatinib + pembrolizumab^d (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + avelumab^b Cabozantinib (category 2B) Ipilimumab + nivolumab^b Pazopanib Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> Active surveillance^c Axitinib (category 2B) High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/ intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + avelumab^b Pazopanib Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib (category 2B) High-dose IL-2^d (category 3) Temsirolimus^e (category 3)

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> Cabozantinib (category 1) Lenvatinib + everolimus (category 1) Nivolumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib (category 1) Axitinib + pembrolizumab^b Cabozantinib + nivolumab^d Ipilimumab + nivolumab^b Lenvatinib + pembrolizumab^b Pazopanib Sunitinib Tivozanib^g Axitinib + avelumab^b (category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> Everolimus Bevacizumab^f (category 2B) High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) Sorafenib (category 3) Temsirolimus^e (category 2B)

1^{ère} ligne

- ✓ Favorable : Pembrolizumab, Nivolumab (catégorie 1), Autre : Avelumab, Ipilimumab + nivolumab, IL-2
- ✓ Intermédiaire, Mauvais : Pembrolizumab, Nivolumab (catégorie 1), Ipilimumab + nivolumab (catégorie 1), Autre : Avelumab, IL-2

2^{ème} ligne

- ✓ Nivolumab (catégorie 1), Autre : Pembrolizumab, Nivolumab, +/- Ipilimumab, Avelumab, IL-2



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

<u>First-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV)</u>	
Cisplatin eligible	<p>Preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine and cisplatin⁴ (category 1) followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,11} DDMVAC with growth factor support (category 1)^{2,8} followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,11}
Cisplatin ineligible	<p>Preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine and carboplatin¹² followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,11} Atezolizumab¹³ (only for patients whose tumors express PD-L1^b or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) Pembrolizumab⁴ (for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy) <p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine¹⁵ Gemcitabine and paclitaxel¹⁶ <p>Useful under certain circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁷ (for patients with good kidney function and good PS)

1^{ère} ligne

- ✓ Avelumab maintenance
- ✓ Atezolizumab (Tum PDL1 pos ou inéligible aux platines)
- ✓ Pembrolizumab (Tum localement avancée ou métastatique et inéligible aux platines)



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Second-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV) (post-platinum) ^{c,d} Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimen <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 1)¹⁹ 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel²⁵ or docetaxel²⁶ • Gemcitabine¹⁵
Alternative preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Immune checkpoint inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nivolumab²⁰ ▶ Avelumab^{21,22} • Erdafitinib^{e,23} • Enfortumab vedotin-ejfv^{f,24} 	Useful in certain circumstances based on prior medical therapy <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁷ • Gemcitabine and paclitaxel¹⁶ • Gemcitabine and cisplatin⁴ • DDMVAC with growth factor support²

Second-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV) (post-checkpoint inhibitor) Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimens for cisplatin ineligible, chemotherapy naïve <ul style="list-style-type: none"> • Enfortumab vedotin-ejfv²⁴ • Gemcitabine/carboplatin 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Erdafitinib^{e,23} • Paclitaxel or docetaxel²⁶ • Gemcitabine¹⁵
Preferred regimens for cisplatin eligible, chemotherapy naïve <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine and cisplatin⁴ • DDMVAC with growth factor support² 	Useful in certain circumstances based on prior medical therapy <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁷ • Gemcitabine and paclitaxel¹⁶

2^{ème} ligne (après platine)

- ✓ Pembrolizumab (catégorie 1)
- ✓ Nivolumab
- ✓ Avelumab

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE – INITIAL SYSTEMIC THERAPY OPTIONS^{a,b}

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0-1)

No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors^c

Preferred

- Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1)^{1,2,d}
- Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed (category 1)^{2,d}

Other Recommended

- Atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^e (category 1)^{3,d,f,g,h}
- Atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{4,d}
- Nivolumab/ipilimumab^{5,d}
- Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin)^{6,d} (category 1)

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 2)

Preferred

- Carboplatin/pemetrexed¹⁶

Other Recommended

- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{23,24}
- Carboplatin/docetaxel¹¹
- Carboplatin/etoposide^{12,13}
- Carboplatin/gemcitabine¹⁴
- Carboplatin/paclitaxel¹⁵

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 3-4)

Best supportive care [See NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

Contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors^c

Useful in Certain Circumstances

- Bevacizumab^e/carboplatin/paclitaxel (category 1)^{7,f,g,h}
- Bevacizumab^e/carboplatin/pemetrexed^{7,8,f,g,h}
- Bevacizumab^e/cisplatin/pemetrexed^{9,f,g,h}
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)¹⁰
- Carboplatin/docetaxel (category 1)¹¹
- Carboplatin/etoposide (category 1)^{12,13}
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)¹⁴
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)¹⁵
- Carboplatin/pemetrexed (category 1)¹⁶
- Cisplatin/docetaxel (category 1)¹⁷
- Cisplatin/etoposide (category 1)¹⁷
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{15,18}
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹⁹
- Cisplatin/pemetrexed (category 1)¹⁸
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)²⁰
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)²¹

Useful in Certain Circumstances

- Albumin-bound paclitaxel²²
- Docetaxel^{25,26}
- Gemcitabine²⁷⁻²⁹
- Gemcitabine/docetaxel²⁰
- Gemcitabine/vinorelbine²¹
- Paclitaxel³⁰⁻³²
- Pemetrexed³³

[References](#)

ADK, à grandes cellules, NSCLC NOS (PS 0-1)

✓ Pembrolizumab (catégorie 1) Autre : Atezolizumab, Nivolumab/Ipilimumab



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR NON-NASOPHARYNGEAL CANCERS

(Lip, Oral Cavity, Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, Occult Primary)

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).

Recurrent, Unresectable, or Metastatic (with no surgery or RT option)		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens (First- and Subsequent-Line)	Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line)
<p>First-line^c</p> <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU (category 1)^{c,29} Pembrolizumab (for tumors that express PD-L1 with CPS ≥ 1) (category 1 if CPS ≥ 20)^{c,29} <p>Subsequent-Line (if not previously used)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab³⁰ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) Pembrolizumab³¹⁻³³ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) 	<p>Combination regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU³⁴ (category 1) Cisplatin/cetuximab³⁵ Cisplatin or carboplatin/docetaxel³⁶ or paclitaxel³⁷ Cisplatin/5-FU^{37,38} Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab³⁹ Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab⁴⁰ Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/paclitaxel (category 2B)^{29,37} Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/docetaxel (category 2B)^{29,36} <p>Single Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin^{35,41} Carboplatin⁴² Paclitaxel⁴³ Docetaxel^{44,45} 5-FU⁴¹ Methotrexate^{38,46} Cetuximab⁴⁷ Capecitabine⁴⁸ Afatinib⁴⁹ (subsequent-line only, if disease progression on or after platinum therapy) (category 2B) 	<p>Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line)</p> <ul style="list-style-type: none"> For select ethmoid/maxillary sinus cancers (small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide¹⁴ Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (category 2B) Pembrolizumab (for MSI-H tumors)⁵⁰

Cancer du Sein



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 6.2020 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

ADDITIONAL TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE

Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies					
Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
Any ^a	<i>BRCA1</i> mutation <i>BRCA2</i> mutation	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1 Category 1	Preferred Preferred
HR-positive/ HER2-negative ^b	<i>PIK3CA</i> mutation	PCR (blood or tissue block if blood negative), molecular panel testing	Alpelisib + fulvestrant ^d	Category 1	Preferred second- line therapy
HR-negative/ HER2-negative ^c	PD-L1 expression • Threshold for positivity: ≥1% on tumor- infiltrating immune cells	IHC	Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel	Category 2A	Preferred
Any	<i>NTRK</i> fusion	FISH, NGS, PCR (tissue block)	Larotrectinib ^e Entrectinib ^e	Category 2A Category 2A	Useful in certain circumstances ^e Useful in certain circumstances ^e
Any	MSI-H/dMMR	IHC, PCR (tissue block)	Pembrolizumab ^f	Category 2A	Useful in certain circumstances ^f



SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER^a

Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma

Chemoradiation	Recurrent or Metastatic Disease		
	First-line Combination Therapy ^{b,c}	Possible First-line Single-agent therapy ^c	Second-line or Subsequent Therapy ^g
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant 	Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors (category 1)^{d,e,f,1} • Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors (category 1)^{d,e,f,1} • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,2} (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^d Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/paclitaxel (category 1)^{3,4} • Carboplatin/paclitaxel^{5,6} (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab^{d,2} (category 1) • Topotecan/paclitaxel² • Cisplatin/topotecan⁷ 	Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin⁴ Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin⁸ • Paclitaxel^{9,10} 	Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab for PD-L1–positive or MSI-H/dMMR tumors^{e,f,11} • Nivolumab for PD-L1–positive tumors^{e,12} Other Recommended Regimens (All agents listed here are category 2B unless otherwise noted) <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab^d • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Ifosfamide • Irinotecan • Mitomycin • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine • Tisotumab vedotin-tftv (category 2A)¹³ Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab for TMB-H tumors^{e,h} • Larotrectinib or entrectinib for NTRK gene fusion-positive tumors (category 2B)

1^{ère} ligne

✓ Pembrolizumab (Tum PDL1 pos - catégorie 1)

2^{ème} ligne

✓ Pembrolizumab (Tum PDL1 pos ou MSI H/dMMR)

✓ Nivolumab (Tum PDL1 pos)

SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA

Primary or Adjuvant Treatment When Used for Uterine-Confined High-Risk Disease

Preferred Regimens

- Carboplatin/paclitaxel

Recurrent or Metastatic Disease^{a,b}

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens
Systemic therapies ^{a,b}	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)¹ • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab^c (for stage III/IV or recurrent HER2-positive uterine serous carcinoma)² 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/docetaxel^d • Cisplatin/doxorubicin³ • Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel^{e,f,3} • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{e,9,4} • Cisplatin • Carboplatin • Doxorubicin • Liposomal doxorubicin • Paclitaxel⁵ • Albumin-bound paclitaxel^h • Topotecan • Bevacizumab^{9,i,6} • Temsirolimus⁷ • Docetaxel^d (category 2B) • Ifosfamide (for carcinosarcoma) • Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma)⁸ • Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)
Biomarker-directed systemic therapy for second-line treatment	<ul style="list-style-type: none"> • Lenvatinib/pembrolizumab (category 1) for non-MSI-high [MSI-H]/non-MMR-deficient [dMMR] tumors^{i,9} • Pembrolizumab^k for TMB-H¹⁰ or MSI-H/dMMR tumors^{l,11} 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab for dMMR/MSI-H tumors¹² • Dostarlimab-gxly for dMMR/MSI-H tumors^{m,13} • Larotrectinib or entrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors (category 2B)^e • Avelumab for dMMR/MSI-H tumors • Cabozantinib

2^{ème} ligne

✓ Pembrolizumab

Cancer du colon

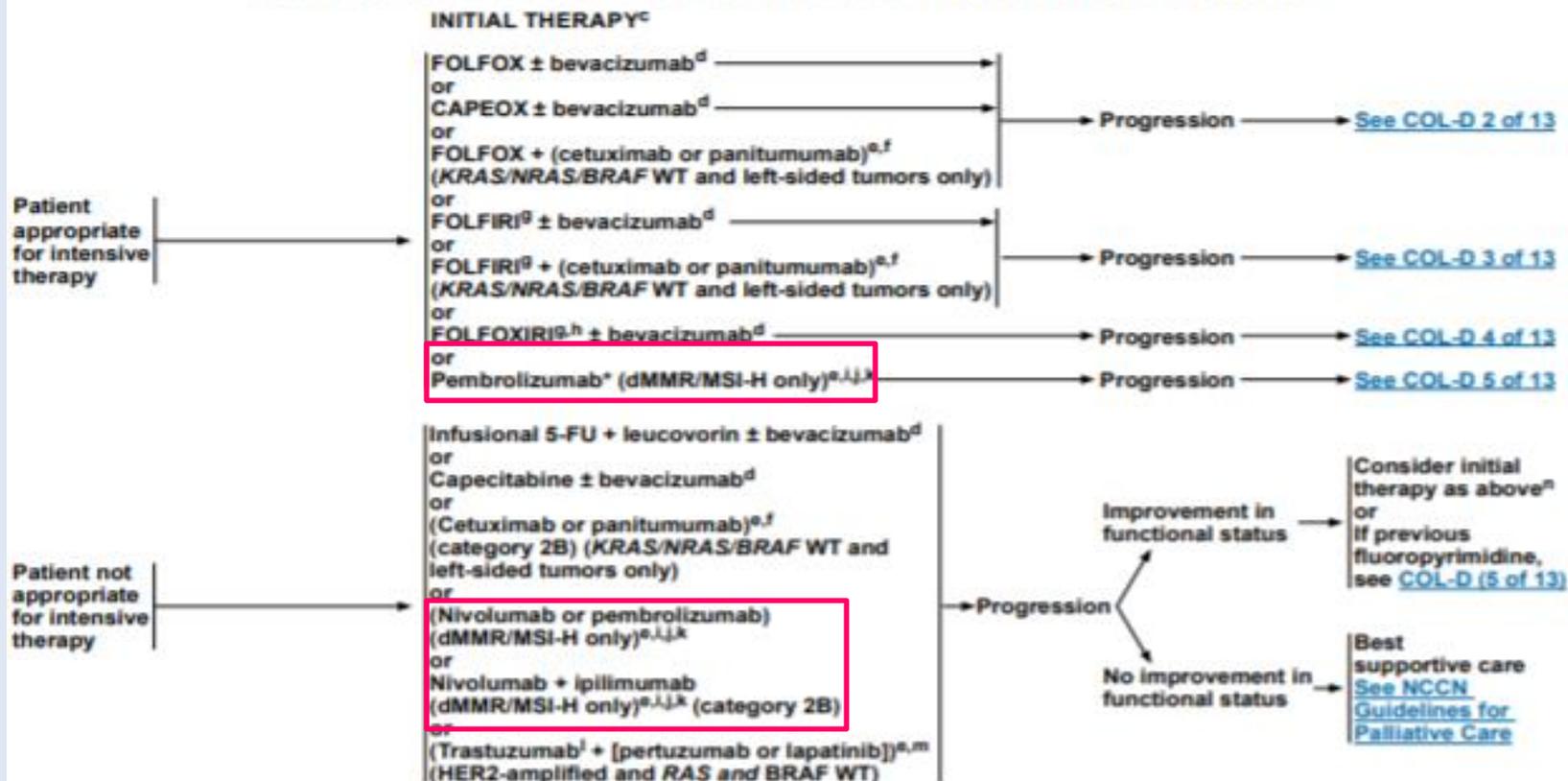


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2020 Colon Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}



Cancer du Rectum

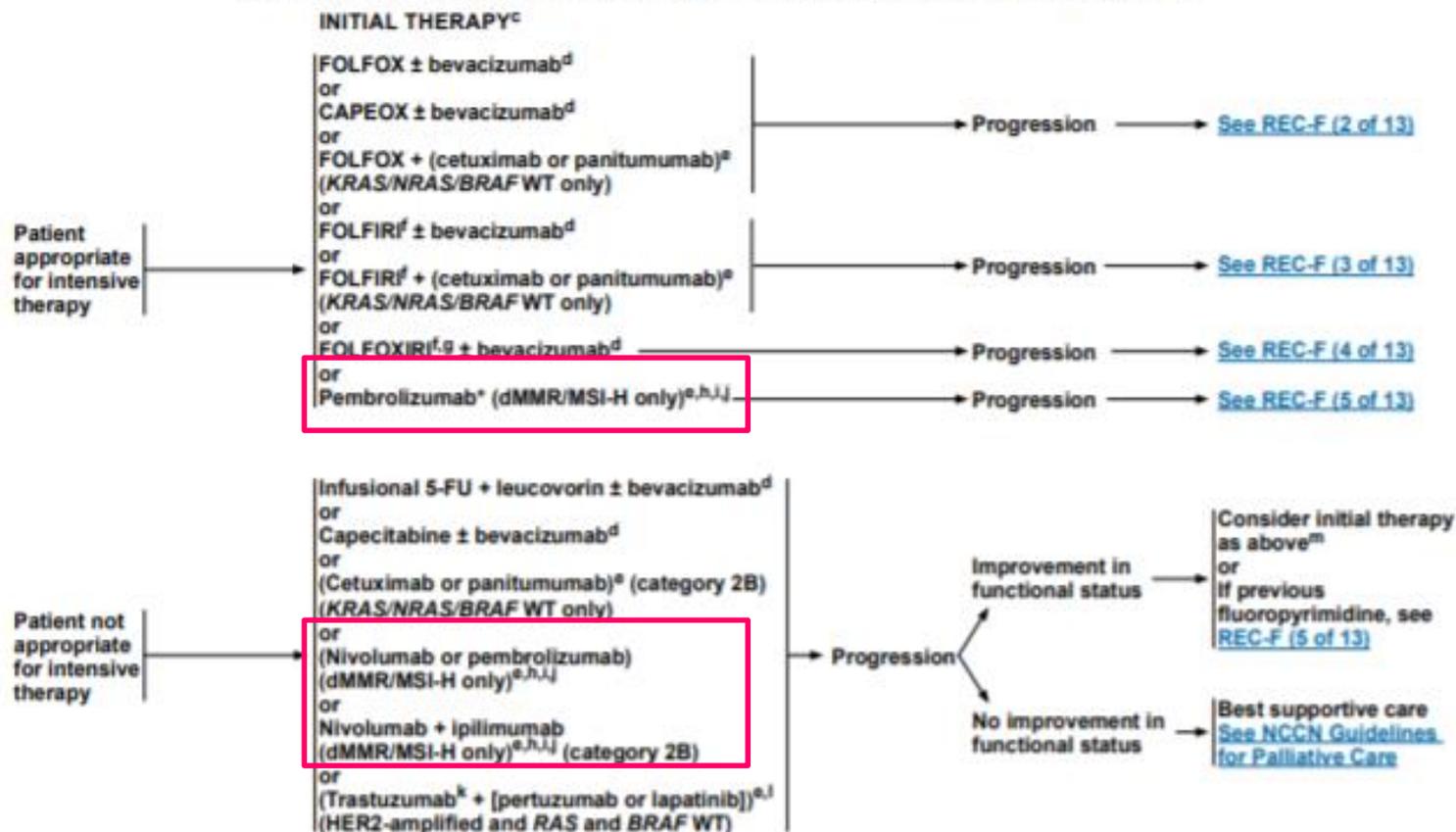


National
Comprehensive
Cancer
Network*

NCCN Guidelines Version 6.2020 Rectal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}



X. Biomarqueurs

La réponse des patients au traitement d'immunothérapie varie de 10-40% selon les tumeurs et les essais cliniques.

L'expression du PD-L1 a été associée à des taux de réponse et de survie globale plus élevés sous traitement anti PD-1 ou anti PD-L1.

Quantifier l'expression de PD-L1 par la tumeur : l'expression de PD-L1 par la tumeur est quantifiée grâce à un test en IHC, après sélection et analyse de nombreux marqueurs sont recherchés en routine, On quantifie sur le prélèvement la présence de PD-L1 au niveau des cellules tumorales et du stroma, en utilisant des anticorps spécifiques et colorables.

La recherche de PD-L1 en pratique : le réalisation du test PD-L1 est importante, cependant le test IHC anti PDL1 mérite d'être uniformisé et validé par tous.

Aujourd'hui, le circuit de caractérisation et de profilage génétique des tumeurs est bien organisé par la collaboration entre les laboratoires d'anatomopathologie et les plateformes de biologie moléculaire.

La recherche de biomarqueurs spécifiques constitue un enjeu d'avenir pour cette nouvelle classe thérapeutique.

XI. Associations d'immunothérapie anti-cancéreuse

- D'autres cibles du contrôle immunitaire sont à l'étude. Avec près de 1000 essais cliniques dans près de 30 indications, les plus gros progrès thérapeutiques proviendraient d'associations d'inhibiteurs de PD1 ou PD-L1 avec d'autres antinéoplasiques.
- Immuno-CT (nab paclitaxel, sels de platine, pemetrexed...)
- Immuno-TC (TKI: vémurafénib, dabrafénib, tramétinib, ...)
- Radiothérapie : la radiothérapie aurait un effet immunogène et augmentant les Tils
- La cryothérapie : essais de concept en cours
- Les résultats de ces essais permettront d'optimiser les traitements en déterminant quelles associations sont cliniquement efficaces et également d'améliorer la chance de survie des patients.

XII. Evaluation de l'immunothérapie

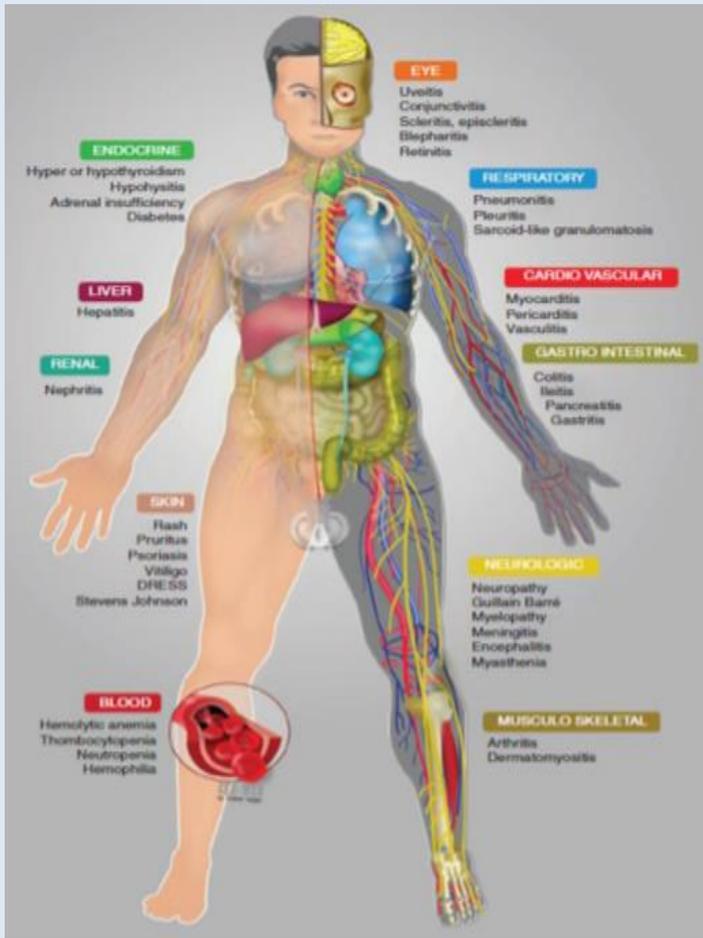
	RECIST 1.1	I-RECIST
Nombre de lésions cibles	5 max au total 2 / organe	idem
Mesures	Unidimensionnelle Plus grand calibre (plan axial)	idem
Calcul des mesures	Somme des diamètres (SOM)	idem
CR (réponse complète) % BASELINE	Disparition de toutes les lésions cibles ou non cibles	idem
PR (réponse partielle) % BASELINE	Diminution \geq 30% de la SOM	idem
SD (maladie stable) % BASELINE OU NADIR	Entre 20% d'augmentation et 30% de diminution de la SOM	idem

XII. Evaluation de l'immunothérapie

	RECIST 1.1	I-RECIST
NL (nouvelle lésion)	= PD	= i-UPD Non incluse dans la SOM
i-UPD (pseudo-progression)	Non	Augmentation \geq 20% de la SOM ou \uparrow non cibles ou NL
PD (progression) % BASELINE OU NADIR	Augmentation \geq 20% de la SOM ou \uparrow non cibles ou NL	i-UPD <u>confirmée</u> = i-CPD : $\uparrow \geq$ 5mm d'une lésion cible, \uparrow non cibles ou NL

XIII. Tolérance de l'Immunothérapie

- Les anticorps de l'immunothérapie sont faciles à préparer, à administrer et ne nécessitent généralement aucune prémédication du patient, les effets indésirables sont rares et ne surviennent qu'à distance de l'administration du traitement, ils sont de nature auto-immune, ils peuvent cependant être parfois sévères et sont nouveaux en oncologie, posant de réels défis pour leur identification et leur prise en charge.
- Deux types d'effets secondaires:
 - liés à la perfusion : (hypotension artérielle, rougeur, frissons ..)
 - liés à des effets immuns:



- Deux types d'effets secondaires:
 - Liés à la perfusion (HTA, rougeur, frissons..)
 - Liés à des effets immuns
- Tous les organes peuvent être atteints:
- Les plus fréquents: peau, colon, système endocrinien, foie et poumon
- Moins fréquents: mais sérieux voire fatals:
 - Désordres neurologiques
 - Myocardite

Un nouveau spectre de toxicités

Toxicités les plus fréquentes des immunothérapies

Cutanées

15%



Asthénie

20%



Digestives

10-15%



Dysthyroïdies

5-10%



Hépatiques

5%



Pulmonaires

<5%



La majorité des ES surviennent dans les premières semaines à 3 mois suite au début de traitement

Cependant certains effets secondaires sont rapportés jusqu'à an après le fin des traitements.

- L'Ipilimumab (Yervoy ®)

Incidence : 60-85% des patients (3 mg/kg)

- 10-27 % grades 3 et 4
- Toxicité cutanée : première à se développer
- Début variable mais souvent aux premières 8-12 semaines
- Toxicité dose dépendante.

- **Anti PD1-PDL1 : Nivolumab, Pembrolizumab, Atézolizumab**
 - Fatigue (anti PD1: 16-37%, anti PDL 1: 12-24%)
 - ES immuns :

Nivolumab : 74-85 % (Mélanome)	58-70 % (Poumon)
12-20% G3-4	7-10% G3-4

Pembrolizumab : variables selon les études et les doses
63-66 % dans le Poumon avec **13-16% de G3-4**
- **Combinaison anti PD1-anti CTLA4**

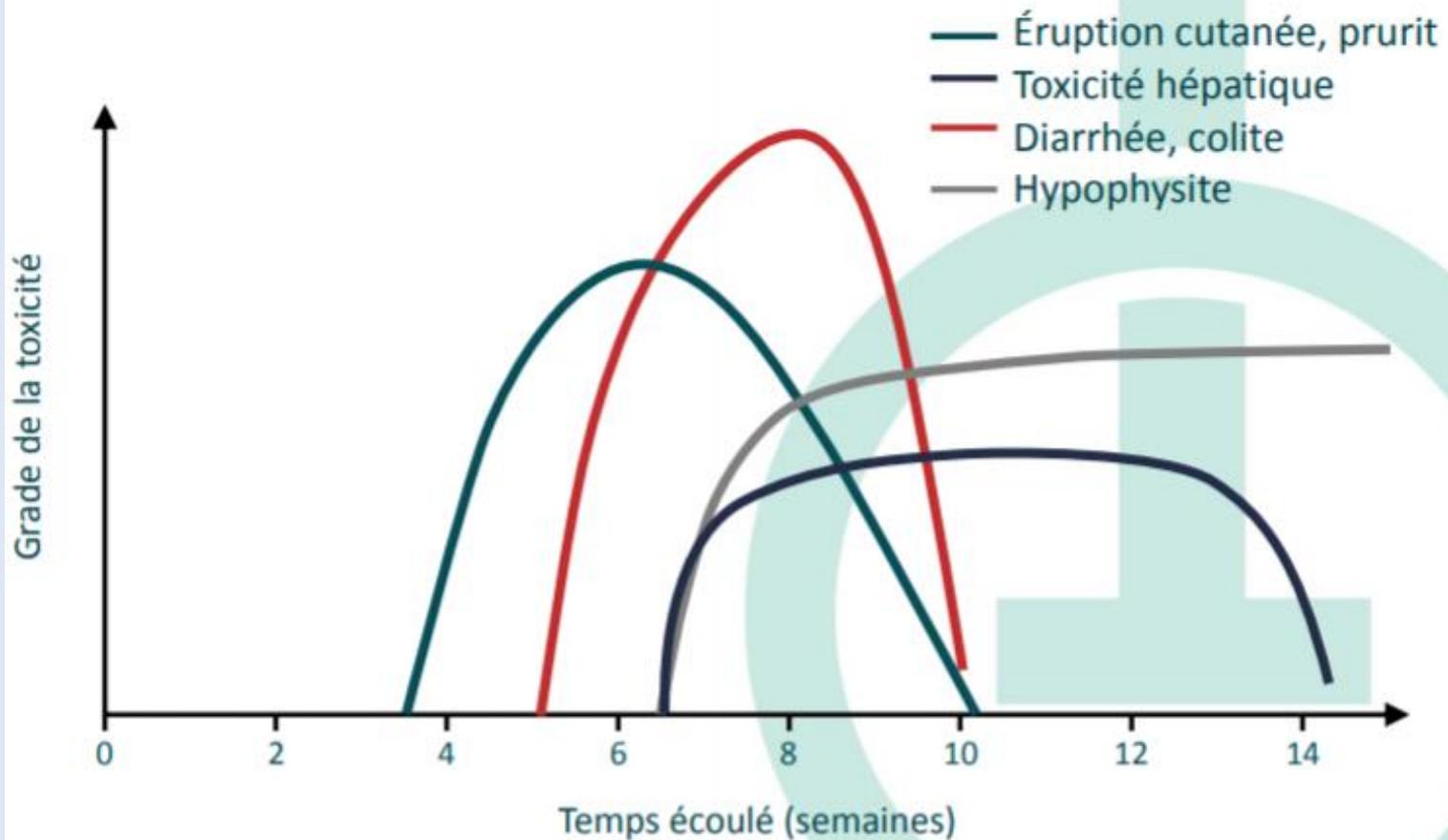
95 % des patients (grades 3-4 : 55%)

début de toxicité plus rapide avec des toxicités plus sévères

Incidence plus fréquente

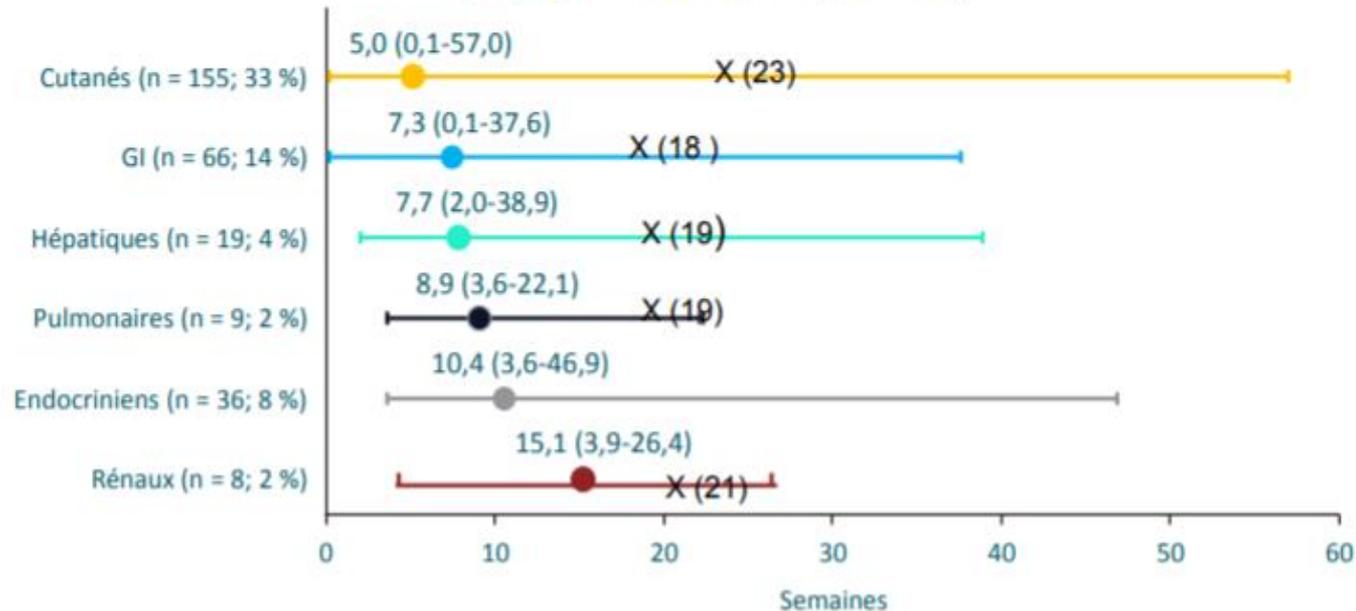
Temps d'apparition plus long.

Cinétique des EI : l'exemple de l'ipilimumab



Cinétique des EI : l'exemple du nivolumab (et pembrolizumab)

Temps avant l'apparition d'un EI immunologique
(tous grades confondus; n = 474)



Pneumonie

Surtout avec anti PD 1/PDL1 (1,5 - 2 x plus fréquentes qu'avec anti CTLA 4) ou en combinaison (x 3).

Toux et dyspnée : 20-40 % des patients.

Diagnostic: 9 j - 19 mois (moyenne : 2,8 mois)

- Pneumonie : 2-4 % des patients avec 72% G1-2, 1-2 % de G3 ou plus.
- Pneumonies fatales : 0.2 %

CAT

•Grade 1 et 2 : prednisone 1 mg / kg /j puis sevrer et reprendre l'immunothérapie

•Grade 3 et + ctc 2 à 4 mg / kg/j et arrêt permanent de l'immunothérapie.

Si pas d'amélioration après 2 jours : ajout d'infliximab (Ac monoclonal utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires)

Neurotoxicité

3 % (anti CTLA4) -12 % (combinaison)

Diagnostic 6-13 semaines

- Sd de Guillain-Barré
- Leuco-encéphalopathie
- Myélite , Encéphalite, Méningite aseptique

Prise en charge: sauf G1 suspendre immunothérapie

Symptômes modérés : prednisone 0,5-1 mg/kg

Neurotoxicité G2 et plus : 1 - 2 mg/kg de prednisone ou l'équivalent iv.

Dysthyroïdie 5-10%

Hypothyroïdie (+ fréquente)

Plus fréquents avec les anti PD1/PDL1 ou à la combinaison (20%) rarement > grade 2

Prise en charge :

Hypothyroïdie : lévothyrox si fatigue ou signes cliniques

Hyperthyroïdie : b bloquants rarement besoin de stéroïdes

Hypophysite

✓ Rare avec anti PD1/PDL1, avec anti CTLA4 (1%) et combinaison (8%)

Diagnostic : céphalées et troubles visuels: éliminer les métas cérébrales.

À l'IRM: hypophyse oedématisée

Souvent : ➔ TSH, ACTH, FSH/LH (insuffisance thyroïdienne, gonadotrope et corticotrope)

Hypothyroïdie et hypocortisolémie

Prise en charge

- ✓ Interruption de traitement
- ✓ Thérapie de remplacement hormonal à long terme
- ✓ La thérapie anti CTLA4 peut habituellement être continuée
- ✓ Signes neurologiques et céphalées : corticostéroïdes à haute dose

Hépatotoxicité

Anti PD1 anti PDL1 5-10 % G3 : 1-2%, en combinaison 25-30 % G3 : 15%

Peu de signes cliniques

Éliminer d'autres causes : hépatite virale ou radique, progression

Prise en charge

G2 : suspendre le traitement et dosage 2 x/sem (ASAT, ALAT, Bil)

- si persiste 1-2 sem : corticothérapie (méthylprednisolone 1mg/kg/j) et reprendre immunothérapie par la suite.

- si pas d'amélioration : doubler la dose de CTC et arrêt définitif de l'IT

G3-4: arrêter immunothérapie et méthylprednisolone 1-2 mg/kg/j

- si pas de réponse après 2-3 j: myofénolate mofétil 1g BID

- ss trt l'hépatite se résorbe en 4-6 sem autre trt : ATG tacrolimus (mdct anti-rejet de greffe d'organe bientôt dispo en Algérie)

Toxicité gastro-intestinale -anti CTLA4

Sigmoïde et rectum (2/3 des cas) (colono + biopsie)

- diarrhée : 27-54 % , colite 8-22 %: peut apparaître plusieurs mois après la dernière perfusion par une diarrhée (92%), douleur abdominale, rectorragie, fièvre et vomissements.
- Perforation colique : 1,1% de décès dû aux complications d'une entérocolite
- symptômes possibles arthralgie, hépatite, pancréatite, symptômes cutanés.
- Ne pas omettre d'éliminer *C.Difficile* ou autre bactérie entéropathogène.

prise en charge

- grade 1-2 : loperamide, électrolytes et fluides
- grade 2 persistante et +: prednisone 0,5-1 mg/kg ou methylprednisolone 1-2 mg/kg IV puis sevrage sur 4-12 sem (prophylaxie avec TMP-SMX > 4 sem).
- Si pas de réponse : infliximab 5 mg/kg x 1, répétable après 2 semaines.
- 30-60% des patients ne répondent pas aux CTC rechutent pendant le sevrage.

Autres traitements :

-Tacrolimus, Mycophénate mofétil 500-1000 BID.

-La reprise du traitement après une entérocolite est risquée (66% de rechute).

Toxicité gastro-intestinale -anti PDL1

- incidence grades 3 et 4 : 1-2
- début moyen : 03 mois.
- Diarrhée, N0V0, douleur abdominale
- 87,5% des patients répondent aux corticostéroïdes

Cardiotoxicité : rare < 1%

- Combinaison : 0,27 %
- Nivolumab : 0,06 %

Plusieurs pathologies : myocardite, péricardite, arythmie, cardiomyopathie, dysfonction ventriculaire.

- traitement : haute dose de stéroïdes, infliximab, mycophénolate mofétil, ATG si pas de réponse aux stéroïdes.

Toxicité rhumatologique :

Myalgie / arthralgie : 2-12 % (anti PD1 surtout)

Autre : vascularite, polymyosite, myosite, artérite temporale.

Traitement :

Symptômes modérés : AINS ou prednisone 10-20 mg/j

Symptômes sévères : stéroïdes à haute dose

Toxicité rénale rare < 1%

- Combinaison : 4,9 %, grades 3-4 : 1,7 %

Traitement :

- Arrêt de l'immunothérapie
- méthylprednisolone 0,5-2 mg/kg/j

Toxicité oculaire rare < 1%

2 types :

Inflammation oculaire / orbitale : (kératite ulcérate, uvéite, sclérite ..)

Maladie rétinienne et choroïdienne : néovascularisation choroïdienne

Traitement : corticostéroïde topique ou systémique.

Toxicité hématologique

- Rare
- Anémie anaplasique létale, Anémie hémolytique auto-immune, PTI
- Traitement : corticothérapie et immunosuppresseurs.

Diabète

<1%

- ✓ Surtout avec les anti PD1/PDL1 ou combinaison
- ✓ Peut être de type 1 ou 2

Tolérance de l'Immunothérapie -suite-

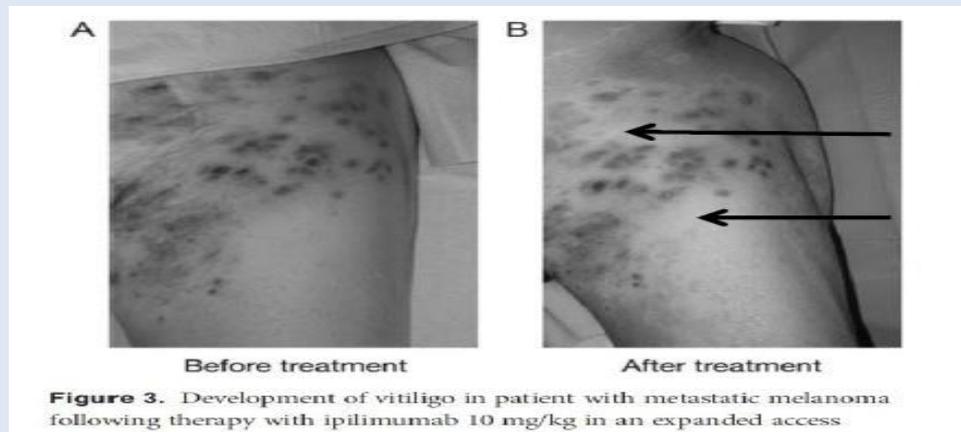
Toxicité cutanée :

- 45 % avec l'ipilimumab
- 35% avec le nivolumab et le pembrolizumab

Apparition rapide : (premières semaines)

ES sévères : rares et nécessitent rarement l'arrêt du traitement .

Les plus fréquents sont le rash, le prurit et le vitiligo (Mélanome)
rarement pelade, xérose et photosensibilité



Connaître le spectre des toxicités
Informé le patient et ses soignants

Prévenir

Examen au baseline
Suivi sous traitement
Suivi à après l'arrêt

Anticiper

Bilan au baseline = bilan de référence
Éliminer une progression tumorale
Toujours évoquer
une toxicité dysimmunitaire

Détecter

Traiter

Résolution
Rechute, récurrence
Complications liées à
l'immunosuppression

Surveiller

Traitement symptomatique
Information du patient

Discuter:

- suspension de l'immunothérapie ?
- avis spécialisé ?
- corticothérapie ?
- autre immunosuppresseur ?

XII Cas Cliniques

Observation 01

- Vous êtes en consultation et vous recevez Mr L.A qui présente un adénocarcinome rénal stade IV à risque intermédiaire.
- TDM TAP, IRM Cérébrale et bilan biologique (NFS complète, fonctions hépatique et rénale, TSH us) pour entamer une immunothérapie.
 - a) Absence d'indication d'immunothérapie en première ligne
 - b) Compléter d'abord le bilan pré-thérapeutique et entamer une immuno
 - c) Entamer directement le traitement et compléter le bilan par la suite

- a) Absence d'indication d'immunothérapie en première ligne
- b) Compléter d'abord le bilan pré-thérapeutique et entamer une immuno**
- c) Entamer directement le traitement et compléter le bilan par la suite

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) Cabozantinib + nivolumab^d (category 1) Lenvatinib + pembrolizumab^d (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + avelumab^b Cabozantinib (category 2B) Ipilimumab + nivolumab^b Pazopanib Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> Active surveillance^c Axitinib (category 2B) High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/ intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib + avelumab^b Pazopanib Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib (category 2B) High-dose IL-2^d (category 3) Temsirolimus^e (category 3)

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> Cabozantinib (category 1) Lenvatinib + everolimus (category 1) Nivolumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Axitinib (category 1) Axitinib + pembrolizumab^b Cabozantinib + nivolumab^d Ipilimumab + nivolumab^b Lenvatinib + pembrolizumab^b Pazopanib Sunitinib Tivozanib^g Axitinib + avelumab^b (category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> Everolimus Bevacizumab^f (category 2B) High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) Sorafenib (category 3) Temsirolimus^e (category 2B)

1^{ère} ligne

- ✓ Favorable : Pembrolizumab, Nivolumab (catégorie 1), Autre : Avelumab, Ipilimumab + nivolumab, IL-2
- ✓ Intermédiaire, Mauvais : Pembrolizumab, Nivolumab (catégorie 1), Ipilimumab + nivolumab (catégorie 1), Autre : Avelumab, IL-2

2^{ème} ligne

- ✓ Nivolumab (catégorie 1), Autre : Pembrolizumab, Nivolumab, +/- Ipilimumab, Avelumab, IL-2

Bilan pré-thérapeutique

Recommandation ESMO, 2017

- NFS, ionogramme, créatinine, urée, bilan hépatique (ASAT, ALAT, gGT, bilirubine)
- TSH, T4, (T3)
- Glycémie
- TDM TAP+ IRM cérébral

- Si anti CTLA-4: ACTH, cortisol, LH, FSH, testostérone

- Si association anti-CTLA-4+ anti-PD1/PDL1 : ACTH, cortisol, LH, FSH, testostérone, lipase, amylase

- Bilan infectieux : VHB, VHC, VIH 1-2
- CRP, TP/TCA, lipase, Ca/Albumine , CPK, sérothèque .., HBA1c, ACTH
- ECG, BU, protéinurie
- +/- Beta HCG si pas de contraception
- Bilan selon le terrain : EFR, ...

Bilan pré-thérapeutique

Recommandation ESMO, 2017

- **Anti-PD-1/PD-L1 :**
 - Bilan avant chaque injection pendant 12 semaines puis toutes les 4 semaines et jusqu'à 3 mois après la dernière injection
- **Anti-CTLA4:** Bilan toutes les 3 semaines pendant 12 semaines puis toutes les 6 semaines pendant 3 mois après la dernière injection
- **Association anti-CTLA4+ anti-PD-1/PD-L1 :** Bilan à chaque injection puis toutes les 6 semaines pendant 3 mois après la dernière injection

- 22 septembre 2016 : ipililumab 1mg/kg + nivolumab 3mg/kg
- 06 octobre 2016 (2 sem) : asthénie (OMS 2) fièvre, troubles visuels avec impression de halo, palpitations et dyspnée améliorée suite par les HBPM pour embolie pulmonaire.
- 20 octobre : TSH <0,03 mU/l T4: 64 pmol/l, cortisol nl.

Hospitalisation et consultation en Endocrinologie

- 22 octobre 2016: Ac anti R TSH < 0.30 u/l (0-1.75)
- 28 octobre 2016 scintigraphie thyroïdienne effondrement de la captation à l'iode 131 à 24h suggérant une thyroïdite.
(thyroïdite auto-immune due à l'ipilimumab et/ou au nivolumab) : caractérisée par la présence d'anticorps anti-thyréopéroxydase et par une infiltration lymphoïde de la glande thyroïde.
- Traitement: suspension de l'immuno (Ipil et Nivo)
- Prednisone 125 mg PO + propanolol (la thyroïdite justifie un traitement par bêta-bloquant pour bradycardir)

Nette amélioration des symptômes.

- Sevrage du traitement sympt et excellente évolution de la thyroïdite

Après 06 semaines, la fonction hépatique s'est perturbée

ASAT et ALAT 2,5 x la normale

Syndrome de cytolyse sans syndrome de choléstase

TP 82 %

Quelle est votre prise en charge ?

- a) Poursuite de l'immunothérapie à demi-dose
- b) Arrêt du paracétamol, limiter les sédatifs
- c) Corticothérapie orale
- d) Avis spécialisé systématique
- e) Sérologies virales et bilan auto-immun

Quelle est votre prise en charge ?

- a) Poursuite de l'immunothérapie à demi-dose
- b) Arrêt du paracétamol, limiter les sédatifs**
- c) Corticothérapie orale
- d) Avis spécialisé systématique
- e) Sérologies virales et bilan auto-immun

Chez les patients traités par Nivolumab + Ipilimumab, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 29,5 % (132/448).

Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 6,7 % (30/448), 15,4 % (69/448) et 1,8 % (8/448) respectivement.

- Délai médian de survenue : 1,5 mois
- Délai médian de résolution : 5,1 semaines

Enfin, vu la progression du cancer: changement de traitement

Observation 02

- Mme S âgé de 70 ans qui présente un Adénocarcinome bronchique de stade IV statut EGFR et ALK non muté
- Antécédent de BPCO

Quelle est l'immunothérapie **préférée** ? (associée à la chimiothérapie)

- a) Atézolizumab
- b) Pembrolizumab
- c) Nivolumab + Ipilimumab

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE – INITIAL SYSTEMIC THERAPY OPTIONS^{a,b}

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0-1)

No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors^c

Preferred

- Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1)^{1,2,d}
- Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed (category 1)^{2,d}

Other Recommended

- Atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^e (category 1)^{3,d,f,g,h}
- Atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{4,d}
- Nivolumab/ipilimumab^{5,d}
- Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin)^{6,d} (category 1)

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 2)

Preferred

- Carboplatin/pemetrexed¹⁶

Other Recommended

- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{23,24}
- Carboplatin/docetaxel¹¹
- Carboplatin/etoposide^{12,13}
- Carboplatin/gemcitabine¹⁴
- Carboplatin/paclitaxel¹⁵

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 3-4)

Best supportive care [See NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

Contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors^c

Useful in Certain Circumstances

- Bevacizumab^e/carboplatin/paclitaxel (category 1)^{7,f,g,h}
- Bevacizumab^e/carboplatin/pemetrexed^{7,8,f,g,h}
- Bevacizumab^e/cisplatin/pemetrexed^{9,f,g,h}
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)¹⁰
- Carboplatin/docetaxel (category 1)¹¹
- Carboplatin/etoposide (category 1)^{12,13}
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)¹⁴
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)¹⁵
- Carboplatin/pemetrexed (category 1)¹⁶
- Cisplatin/docetaxel (category 1)¹⁷
- Cisplatin/etoposide (category 1)¹⁷
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{15,18}
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹⁹
- Cisplatin/pemetrexed (category 1)¹⁸
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)²⁰
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)²¹

Useful in Certain Circumstances

- Albumin-bound paclitaxel²²
- Docetaxel^{25,26}
- Gemcitabine²⁷⁻²⁹
- Gemcitabine/docetaxel²⁰
- Gemcitabine/vinorelbine²¹
- Paclitaxel³⁰⁻³²
- Pemetrexed³³

ADK, à grandes cellules, NSCLC NOS (PS 0-1)

✓ Pembrolizumab (catégorie 1) Autre : Atezolizumab, Nivolumab/Ipilimumab

Observation 02

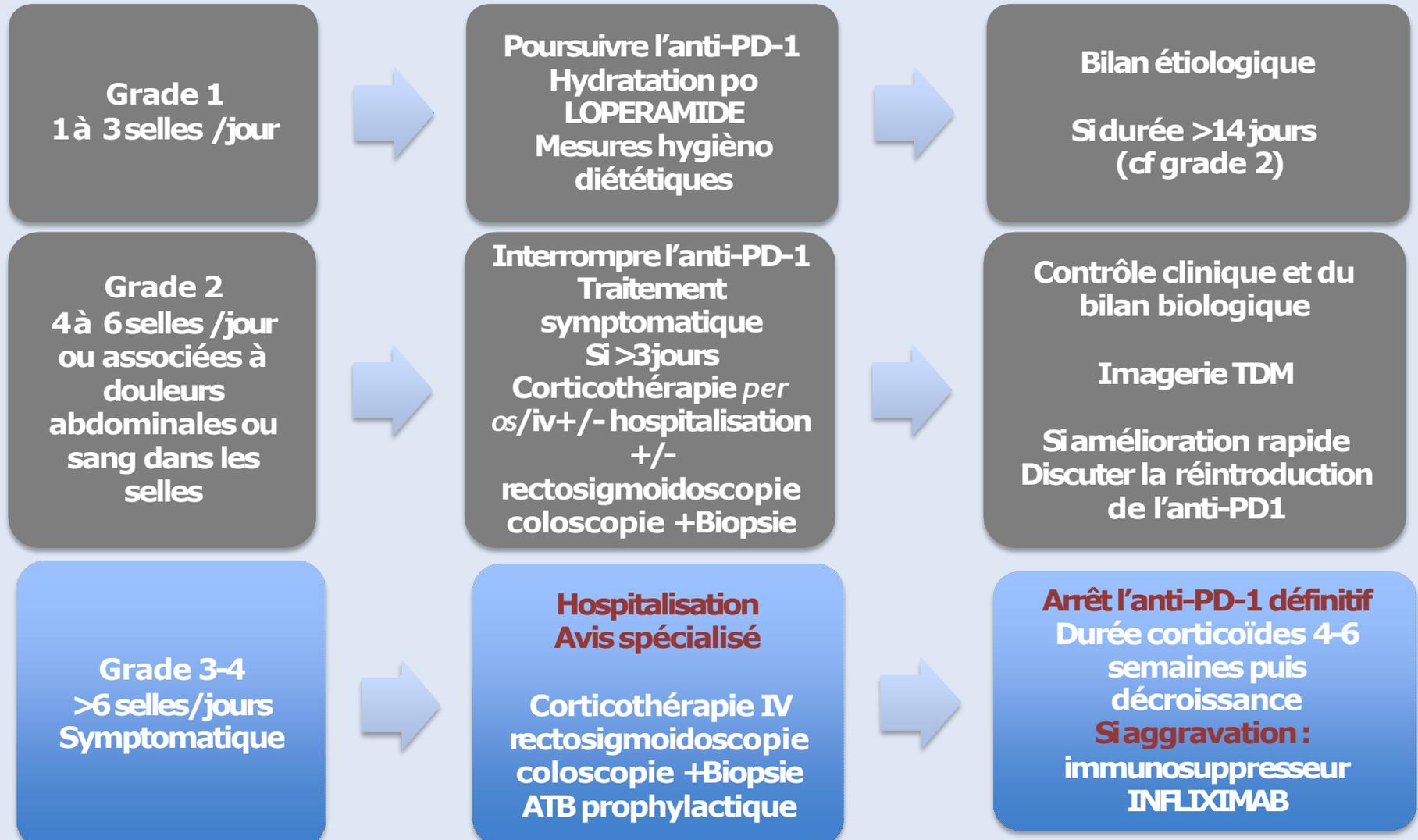
- L'immunothérapie préférée ?
 - a) Atézolizumab
 - b) Pembrolizumab
 - c) Ipilimumab +Nivolumab

Observation 02

- PDL1 60 %
- 19 octobre 2016: cycle 7
- 24 octobre au 1^{er} novembre 2016: diarrhée avec selles 10-15 mn (grade 3), perte de 4 kg.
- Diminution à diarrhée de grade 2 avec prise de lopéramide.

- Suspicion de colite immunologique de grade 3 due au Pembrolizumab
- Suspension du Pembro, hydratation IV et début de prednisone 75 mg per os.
- Du 2-9 novembre 2016: aucune diarrhée
- Début de sevrage rapide de la prednisone
- A l'arrêt de la prednisone, reprise de diarrhée mais contrôlée avec le loperamide.

Gestion des diarrhées/colites



Adapté de Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, J.B.A. G. Haanen, Annals of Oncology, August 2017

- 30 novembre 2016: la diarrhée a cessé avec le début de la prednisone, sevrage débuté
- 04 janvier 2017 : fin de la prednisone
- Reprise de la diarrhée et NoVo
- Consultation en gastro-entérologie demandée.
- 10 février 2017 : déshydratation

Hospitalisation et reprise des stéroïdes avec un sevrage lent

Gastroskopie et colonoscopie : biopsies compatibles avec une colite 2° à l'administration du Pembrolizumab.

Questran prescrit

- 10 avril 2017: colonoscopie montre une rémission de la colite

- Le 08 juin 2017 la patiente présente une toux avec dyspnée à l'effort modéré
Vous suspectez
 - a) Une exacerbation de la BPCO
 - b) Une progression tumorale
 - c) Une décompensation cardiaque
 - d) Une embolie pulmonaire
 - e) Une toxicité des anti PD1

- Le 08 juin 2017 la patiente présente une toux avec dyspnée à l'effort modéré
Vous suspectez
 - a) Une exacerbation de la BPCO
 - b) Une progression tumorale
 - c) Une décompensation cardiaque
 - d) Une embolie pulmonaire
 - e) Une toxicité des anti PD1

- Vous l'hospitalisez et votre bilan biologique comprend :
 - a) Un bilan infectieux : CRP, ECB et culture, ..
 - b) Un bilan cardiaque : Echocoeur, ECG, troponine
 - c) Une scintigraphie pulmonaire
 - d) Un EFR
 - e) Un angio TDM

- Vous l'hospitalisez et votre bilan biologique comprend :
 - a) Un bilan infectieux : CRP, ECB et culture, ..
 - b) Un bilan cardiaque : Echocoeur, ECG, troponine
 - c) Une scintigraphie pulmonaire
 - d) Un EFR
 - e) Un angio TDM

- L'angio TDM retrouve des lésions bilatérales en verre dépoli et le radiologue ne peut pas éliminer une progression pulmonaire ni une toxicité pulmonaire du traitement
 - Le reste du bilan est sans particularité.
 - Que faites vous ?
-
- a) Une antibiothérapie à tropisme respiratoire
 - b) Une corticothérapie prednisone 1 mg/kg
 - c) LBA avec cytologie bronchique
 - d) a+b+c

- a) Une antibiothérapie à tropisme respiratoire
- b) Une corticothérapie prednisone 1 mg/kg
- c) LBA avec cytologie bronchique
- d) **a+b+c**

- **LBA : pas de pneumocyste, cytologie inflammatoire**
- **Pneumonite G3**
- **Bactrim forte+ctc 1 mg/kg en IV**

Pneumopathies sous anti-PD1

- Pneumopathie organisée (19%)



- Pneumopathie en verre dépoli (37%)



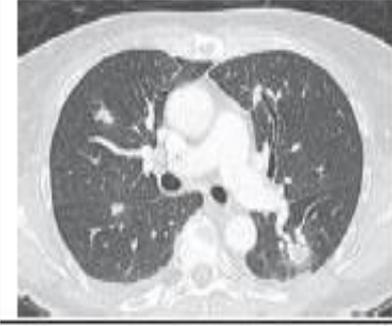
- Pneumopathie Interstitielle (22%)



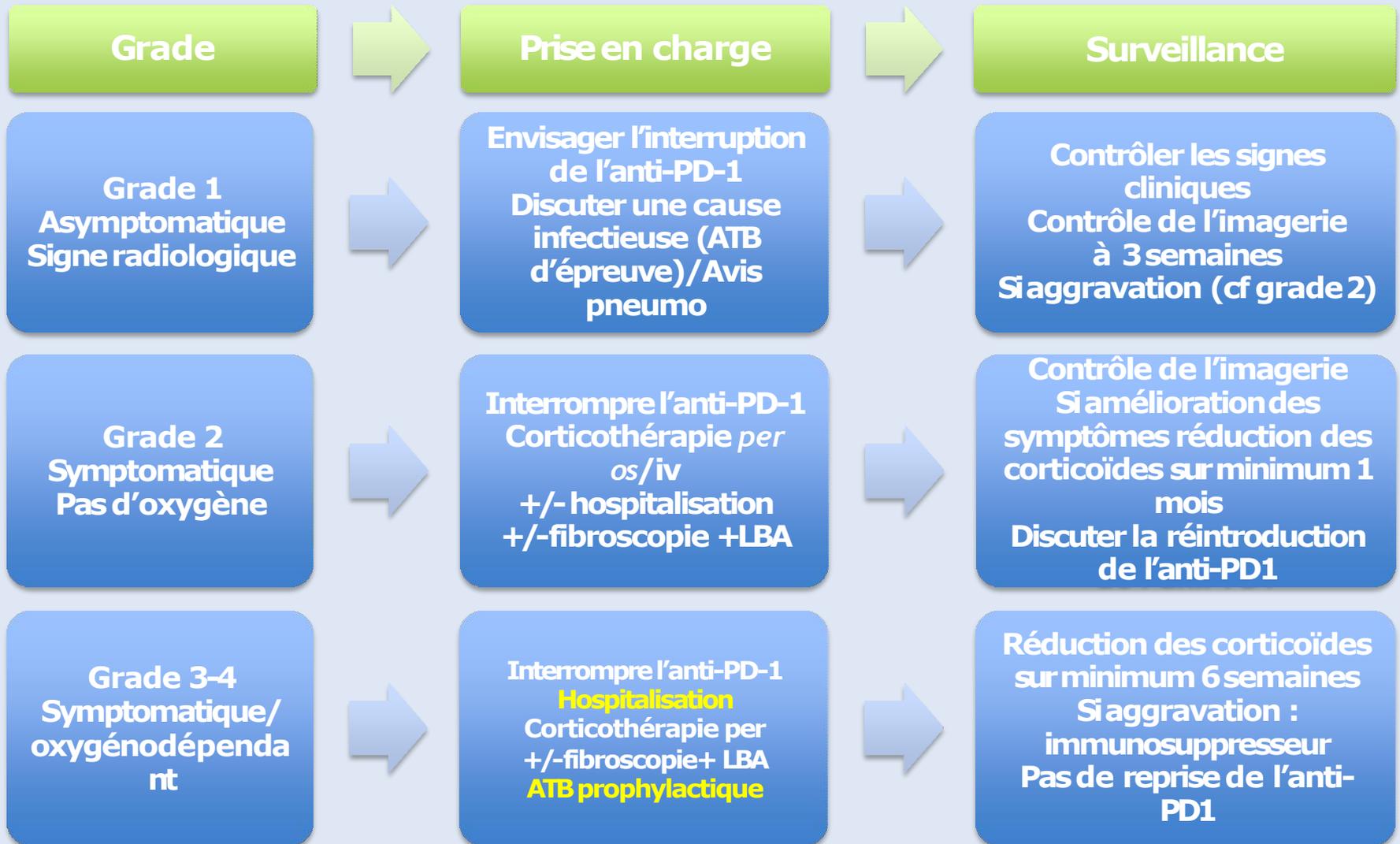
- Pneumopathie d'hypersensibilité (7%) (nodules centrolobulaires)



- Pneumopathie non spécifique (15%)



Gestion pneumopathies



- **Amélioration clinique** à 4 semaines de la pneumopathie : corticoïdes à 20 mg/j per os après une baisse progressive et sevrage en oxygène
- **TDM thoraco-abdomino-pelvien** = stabilité des lésions tumorales, amélioration des images en verre dépoli

Conduite à tenir :

- a) Reprise à dose réduite de l'anti-PD-L1
- b) Reprise pleine dose de l'anti-PD-L1
- c) Arrêt définitif

Arrêt définitif

Arrêter définitivement **PEMBROLIZUMAB** en cas

- - de progression radiologique selon les critères irRC (immune related Response Criteria),
- - d'impossibilité à réduire la dose de corticostéroïdes lors de la PEC des ES d'origine immunologique à une dose < 10 mg de prednisone / j
- - d' ES G2 qui persiste sans amélioration sur une période > 4 sem.

XV Conclusion

- Par son **concept original**, l'immunothérapie est une **révolution** dans le traitement des cancers, notamment dans des localisations peu fréquentes où aucune innovation n'est notée ces dernières années.
- Les **biomarqueurs** sont un axe de recherche important pour sélectionner les répondeurs potentiels et éviter d'exposer au traitement des patients non répondeurs.
- Les **associations** d'immunothérapie constituent un autre espoir.
- Demeurer vigilants car les effets secondaires sont très différents, peuvent apparaître des mois après la fin d'une immunothérapie et être mortels
- Une meilleure compréhension et une **prévention ciblée des effets indésirables** est un autre challenge pour que l'amélioration de la survie s'accompagne d'un maintien d'une bonne qualité de vie.