

Immunothérapie dans le cancer du poumon

Principes, indications et
prise en charge des effets secondaires

Journée jurassienne de pneumologie

Delémont, le 28 novembre 2019

Dr. Christian Monnerat
Service d'Oncologie -Hôpital du Jura
Delémont

Immunothérapie dans le cancer du poumon

Plan de la présentation

- Introduction – une approche révolutionnaire
- Les leçons du mélanome
- Les facteurs prédictifs
- L'efficacité dans le cancer du poumon
- Les toxicités et leurs traitements
- Conclusion – les acquis de la révolution ?

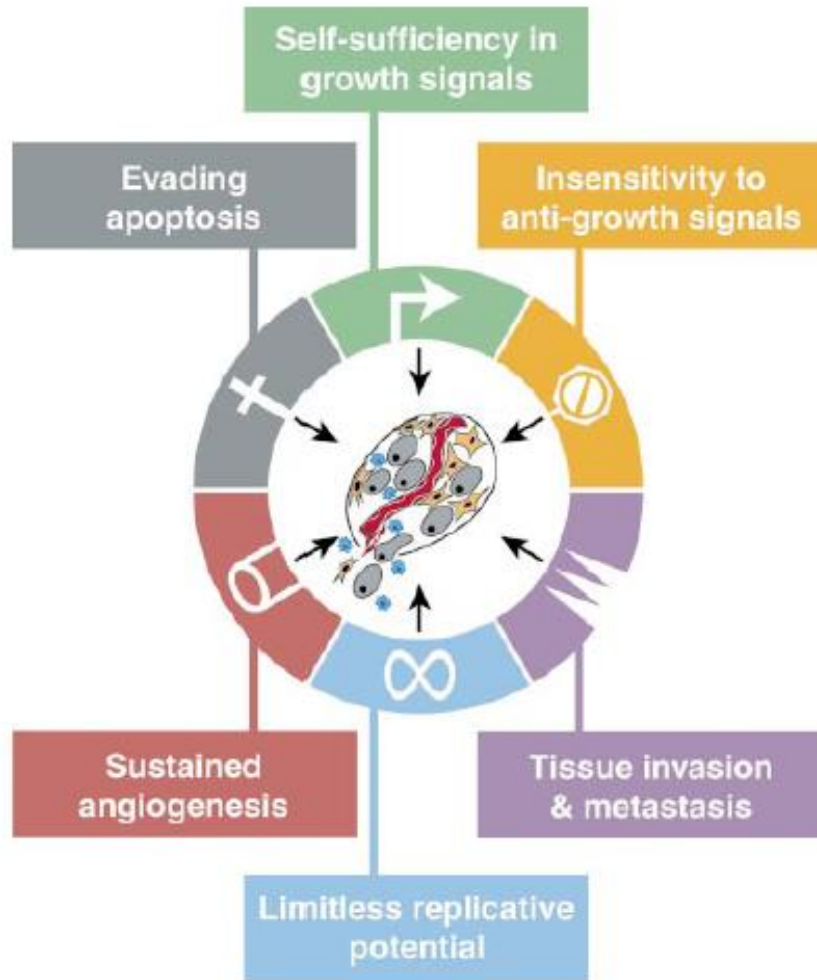
Immunothérapie dans le cancer

Plan de la présentation

- Introduction – une approche révolutionnaire
- Les leçons du mélanome
- Les facteurs prédictifs
- L'efficacité dans divers cancers
- Les toxicités et leurs traitements
- Conclusion – les acquis de la révolution ?

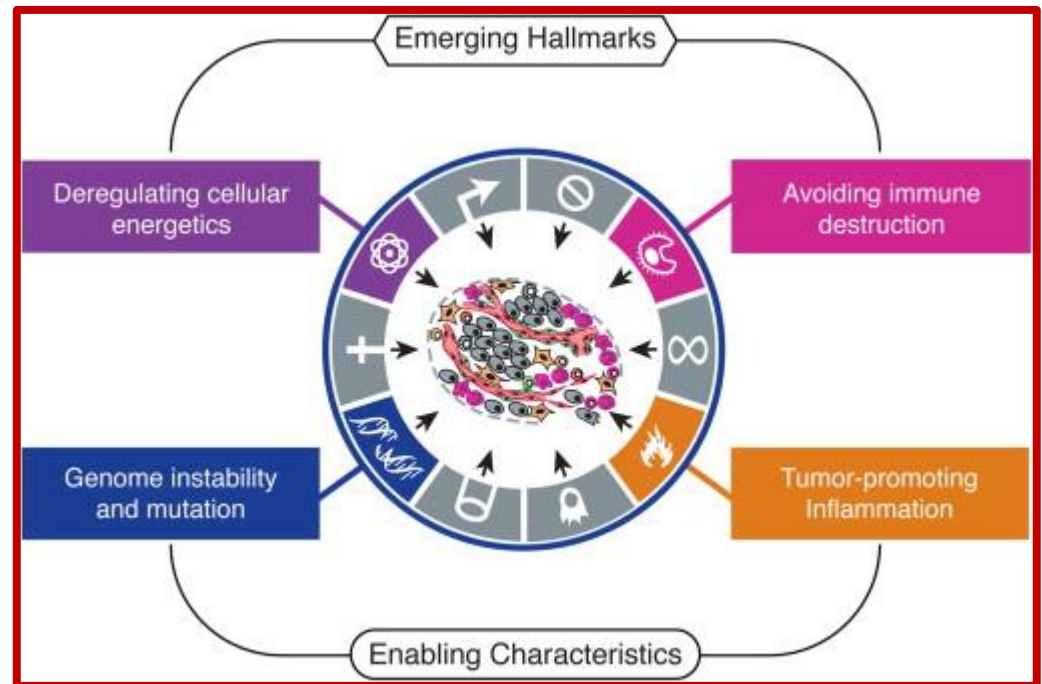
The Hallmarks of Cancer

6 à 10 groupes de “dysfonctions”



Hanahan – Cell 2000; 100:57

Génome du cancer



Hanahan – Cell 2011; 100:57

Cancer Immunotherapy



2013



2014

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

James P. Allison

Prize share: 1/2

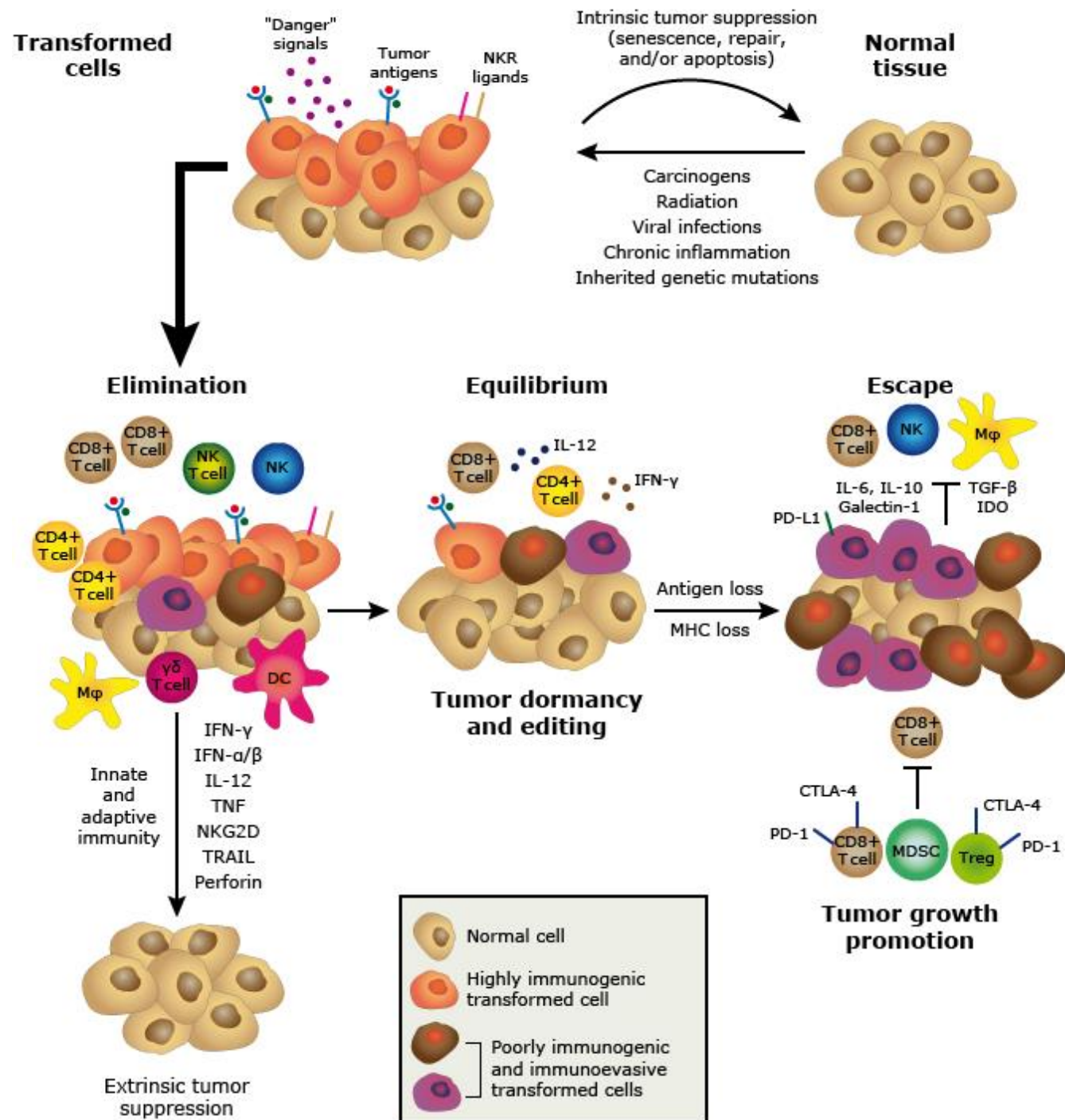


© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

Tasuku Honjo

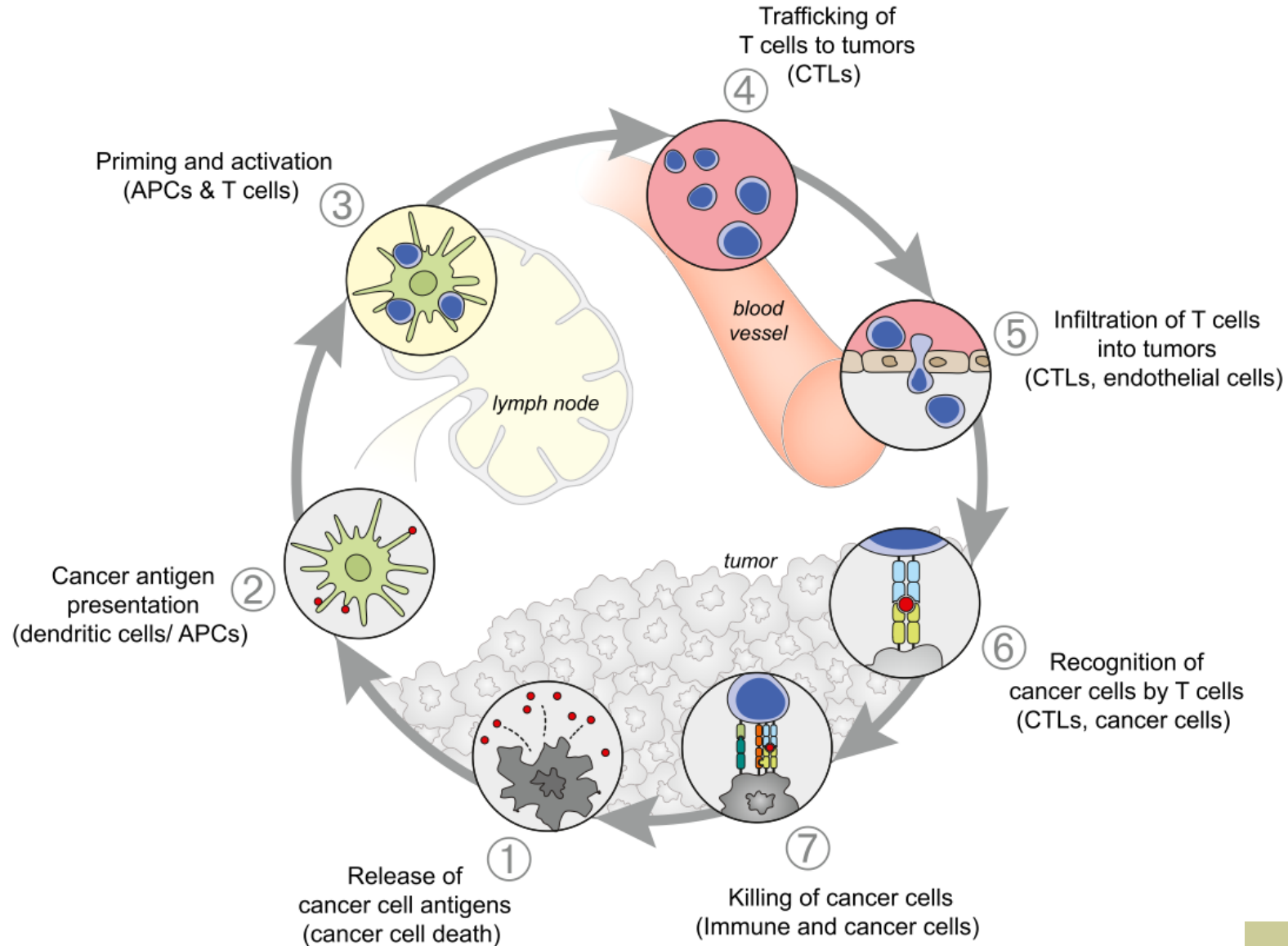
Prize share: 1/2

cancer immuno- editing : - 3 phases



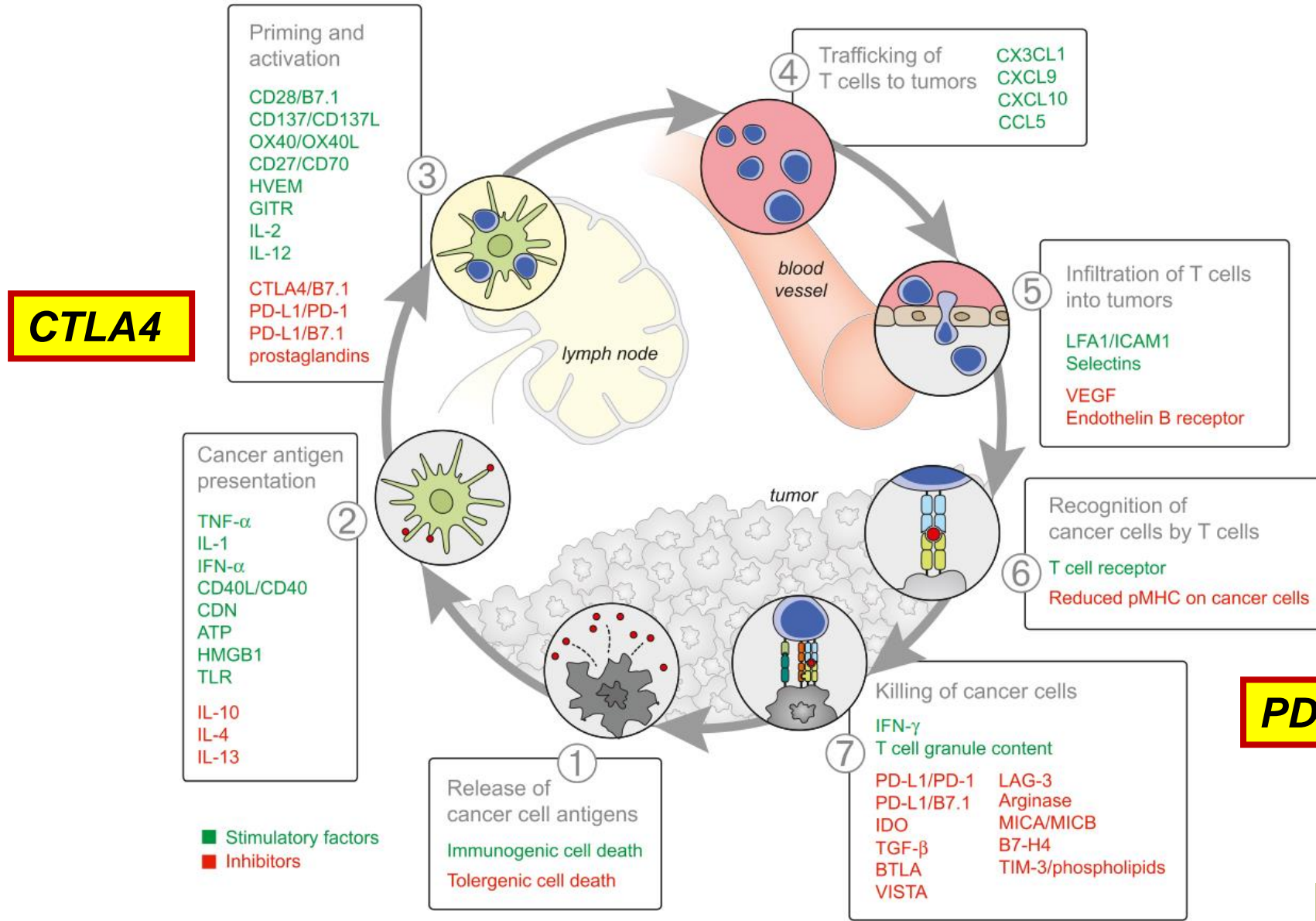
L'immuno-thérapie

“The Cancer-Immunity Cycle”

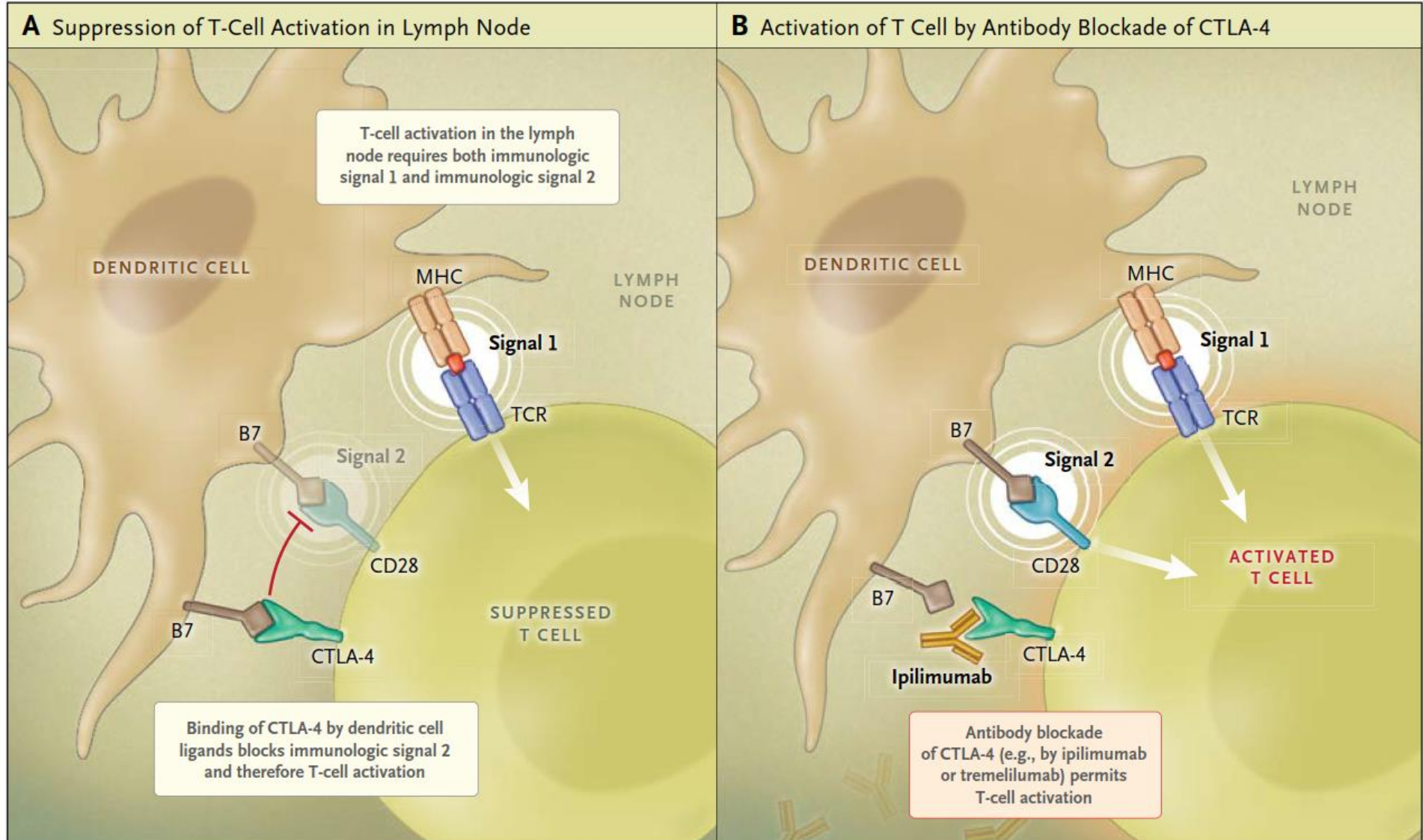


L'immuno-thérapie

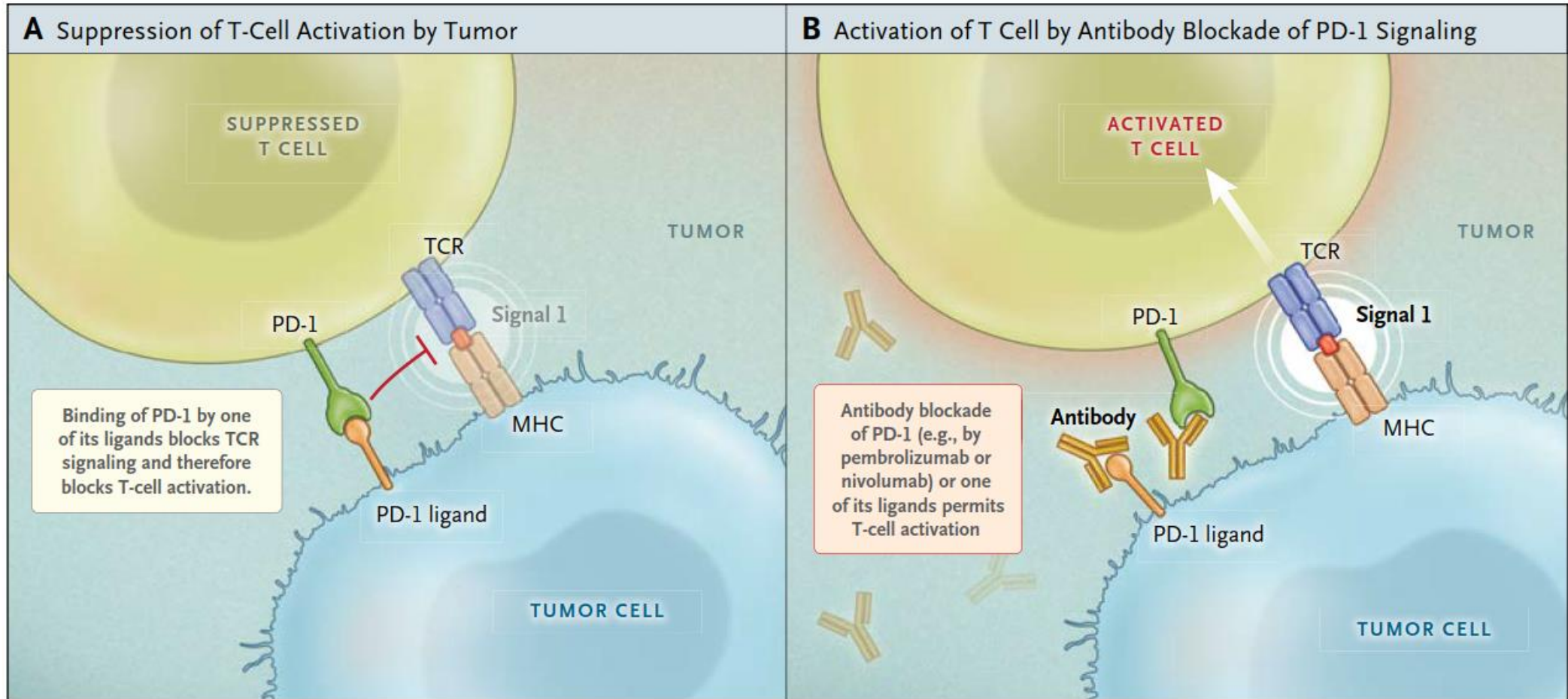
“The Cancer-Immunity Cycle”



L'immuno-thérapie anti-CTLA4A dans les ganglions



L'immuno-thérapie anti-PD1 ou anti-PD-L1 dans la tumeur



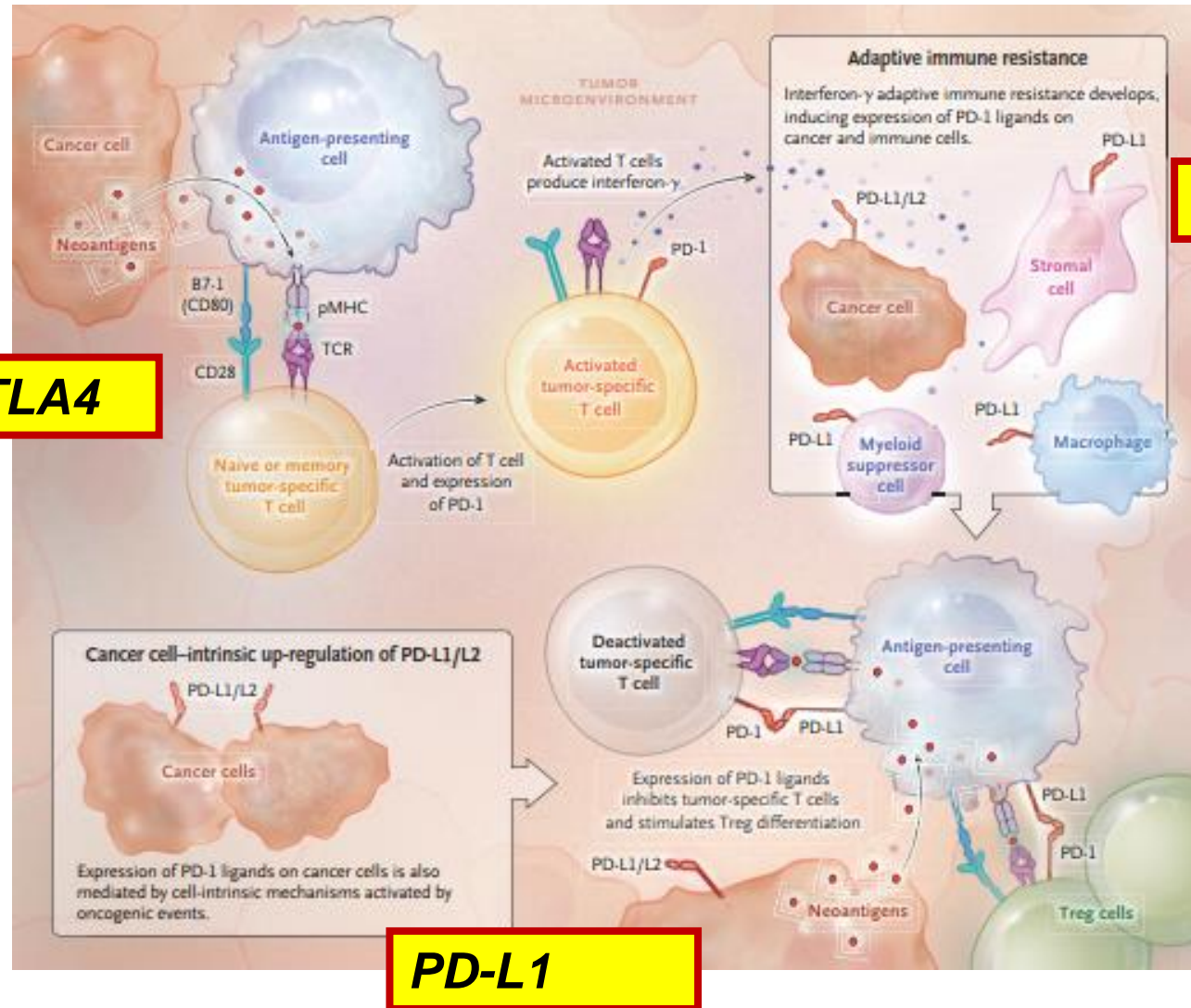
Le PD1-ligand (PD-L1) comme «immunosuppresseur local»

Néo-antigènes et expression de PD-L1 = prédicteurs de la réponse aux anti-PD1

Néo-antigènes

Anti-CTLA4

Anti-PD1



Immunothérapie dans le cancer

Plan de la présentation

- Introduction – une approche révolutionnaire
- Les leçons du mélanome
- Les facteurs prédictifs
- L'efficacité dans divers cancers
- Les toxicités et leurs traitements
- Conclusion – les acquis de la révolution ?

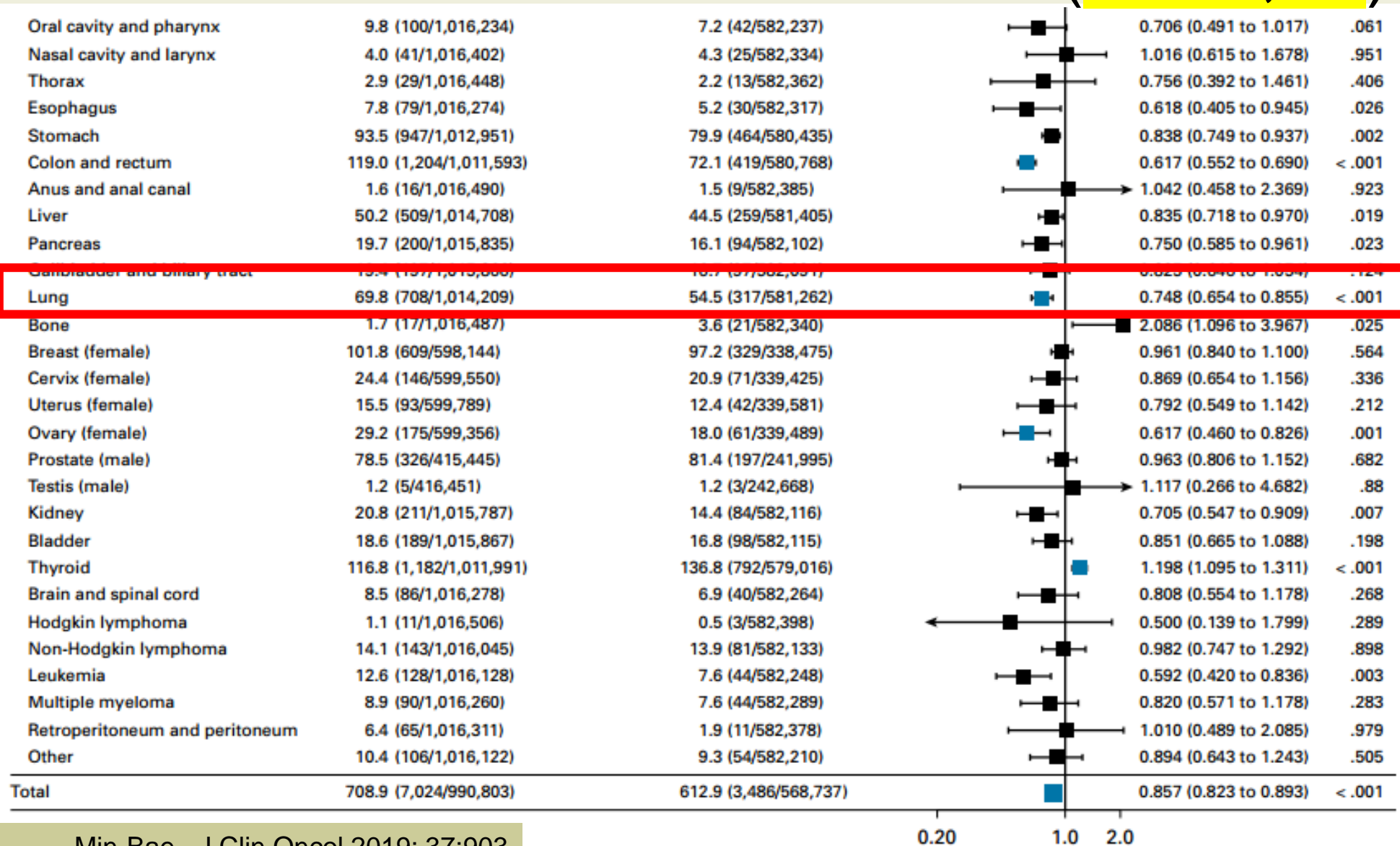
Le mélanome une tumeur “immunogène”

Régressions spontanées



Patients avec un vitiligo

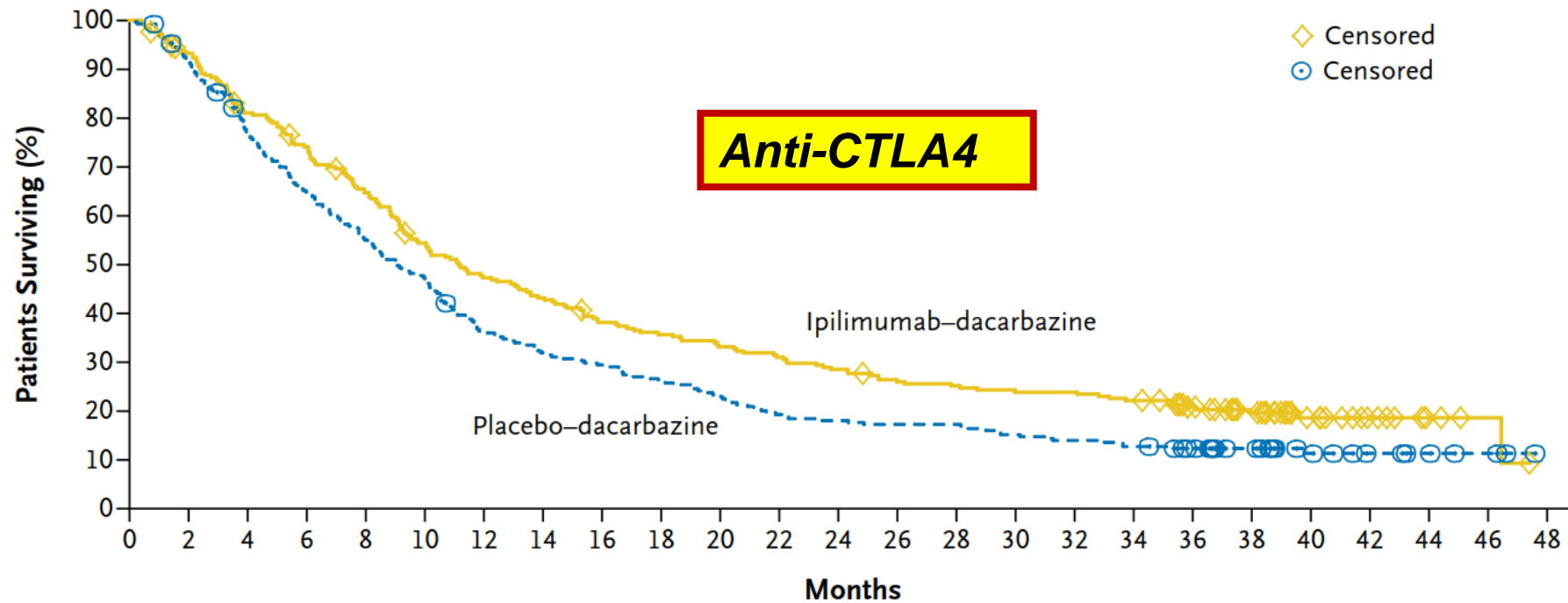
Incidence réduite de cancer (HR 0,85)



Ipililumab seul dans le mélanome

L'étude "proof of concept"

A



No. at Risk

Ipilimumab-dacarbazine	250	230	199	181	157	131	114	104	91	85	79	74	68	61	59	56	56	52	41	31	17	10	4	2	0
Placebo-dacarbazine	252	229	190	160	136	116	89	78	72	64	56	47	44	42	42	37	34	31	26	19	11	7	5	3	0

20% de «longs» survivants

Efficacité de l'immunothérapie : COMBO > anti-PD1 > anti-CTLA4

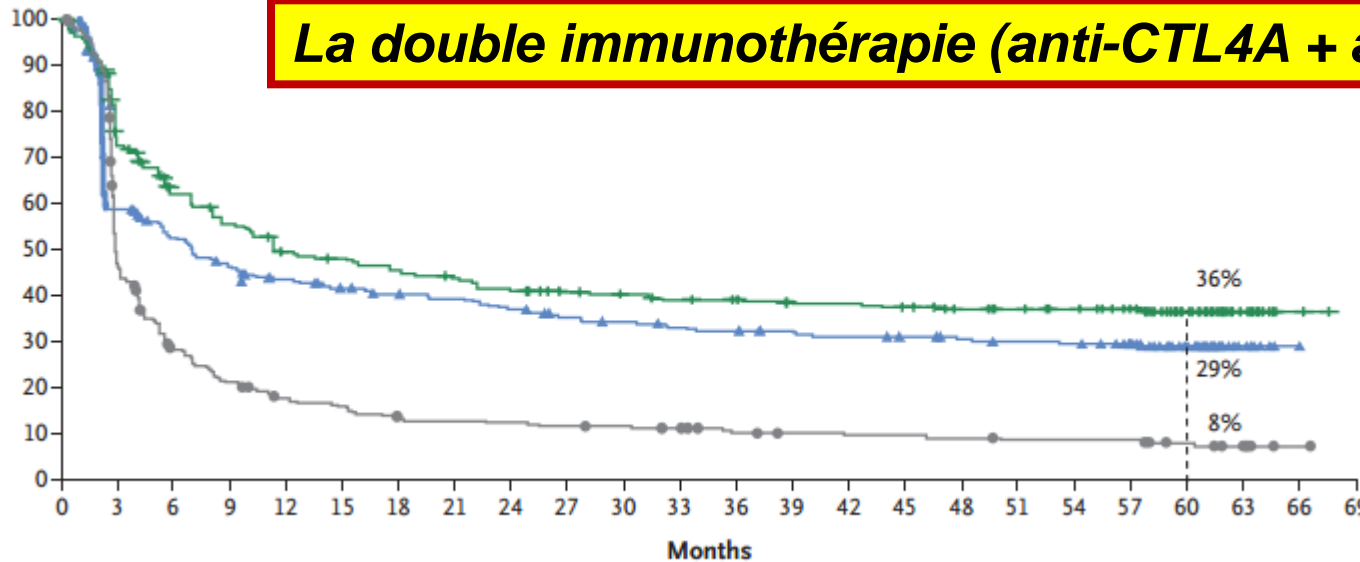
	Nivolumab plus ipilimumab group (n=314)	Nivolumab group (n=316)	Ipilimumab group (n=315)
Best overall response, n (%)			
Complete response	67 (21%)	56 (18%)	16 (5%)
Partial response	116 (37%)	85 (27%)	44 (14%)
Stable disease	38 (12%)	30 (10%)	68 (22%)
Progressive disease	74 (24%)	121 (38%)	159 (51%)

ORR : 58% v 45% v 19%

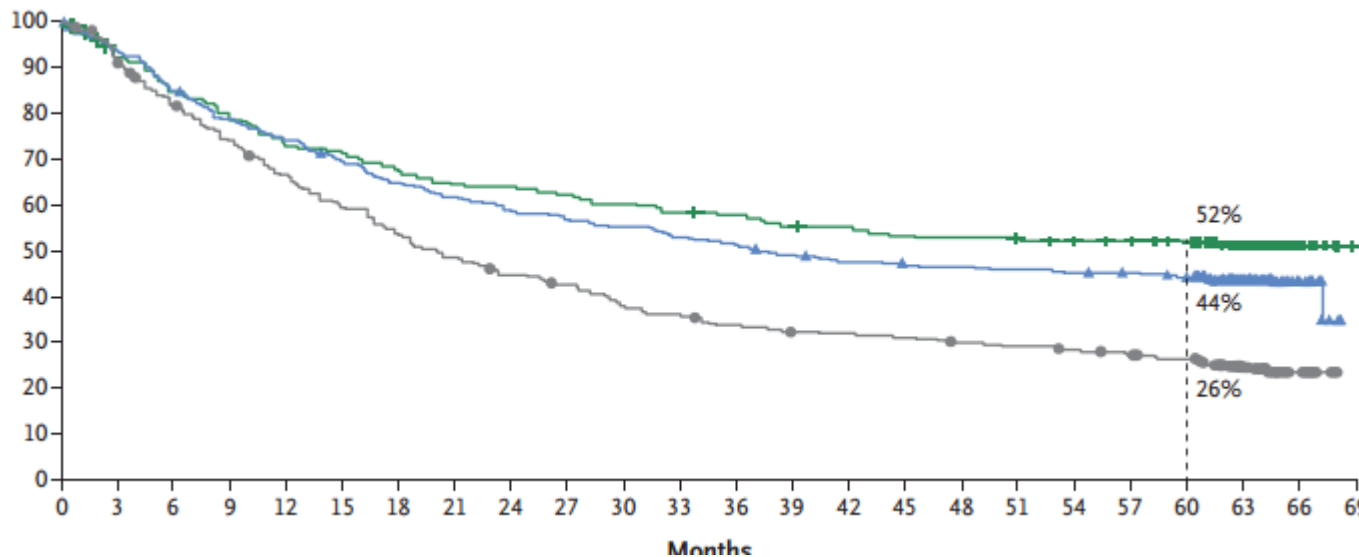
La double immunothérapie (CTLA4A + PD1) est supérieure

Efficacité de l'immunothérapie : COMBO > anti-PD1 > anti-CTLA4

La double immunothérapie (anti-CTLA4 + anti-PD1) est supérieure



5.y-PFS 36%



5.y-OS 52%

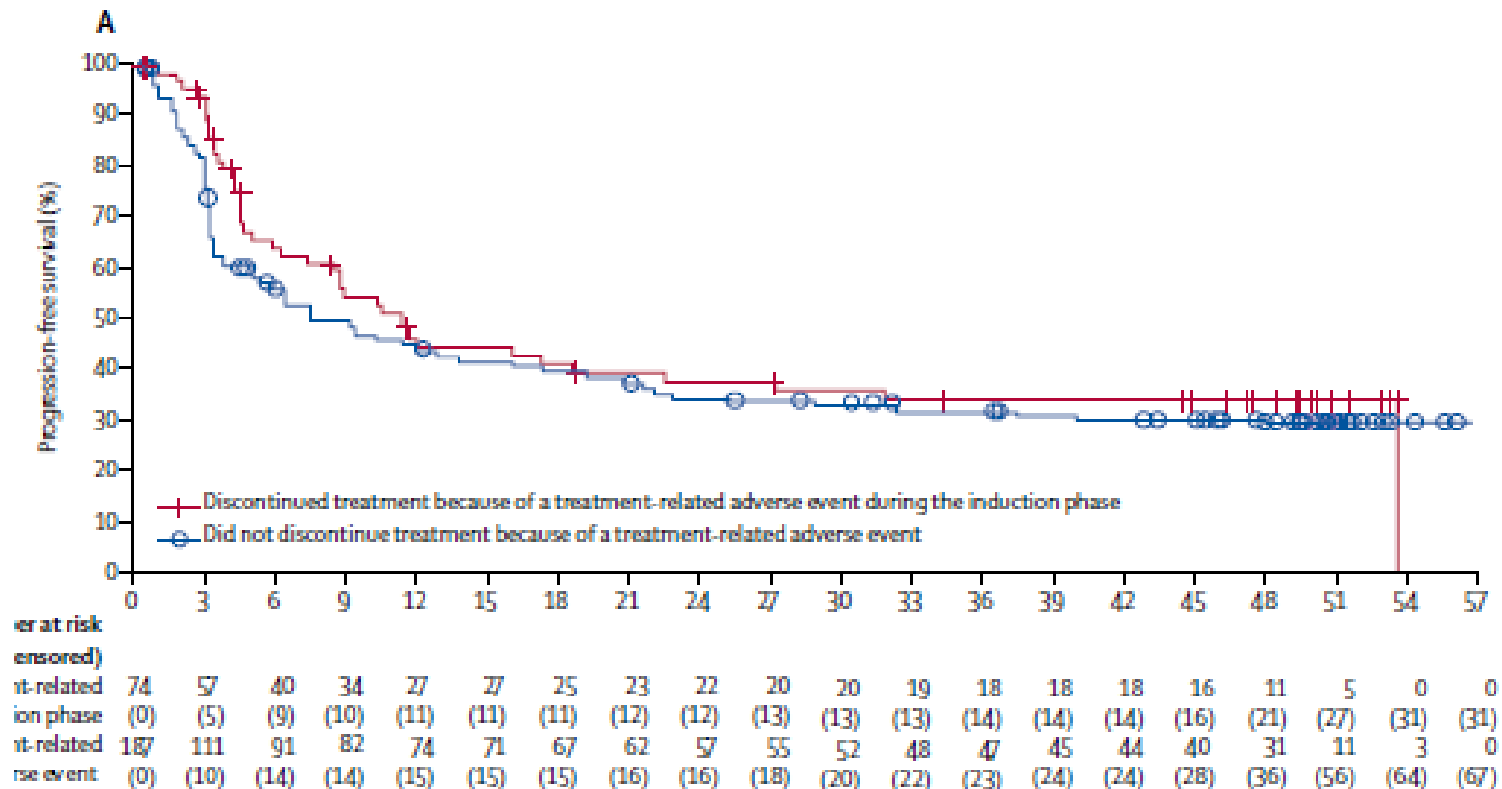
Toxicité de l'immunothérapie :

COMBO > anti-CTLA4 > anti-PD1

TOX	combo	ipi	nivo
G3 (%)	48	24	17
Colites G3 (%)	8%	7%	1%

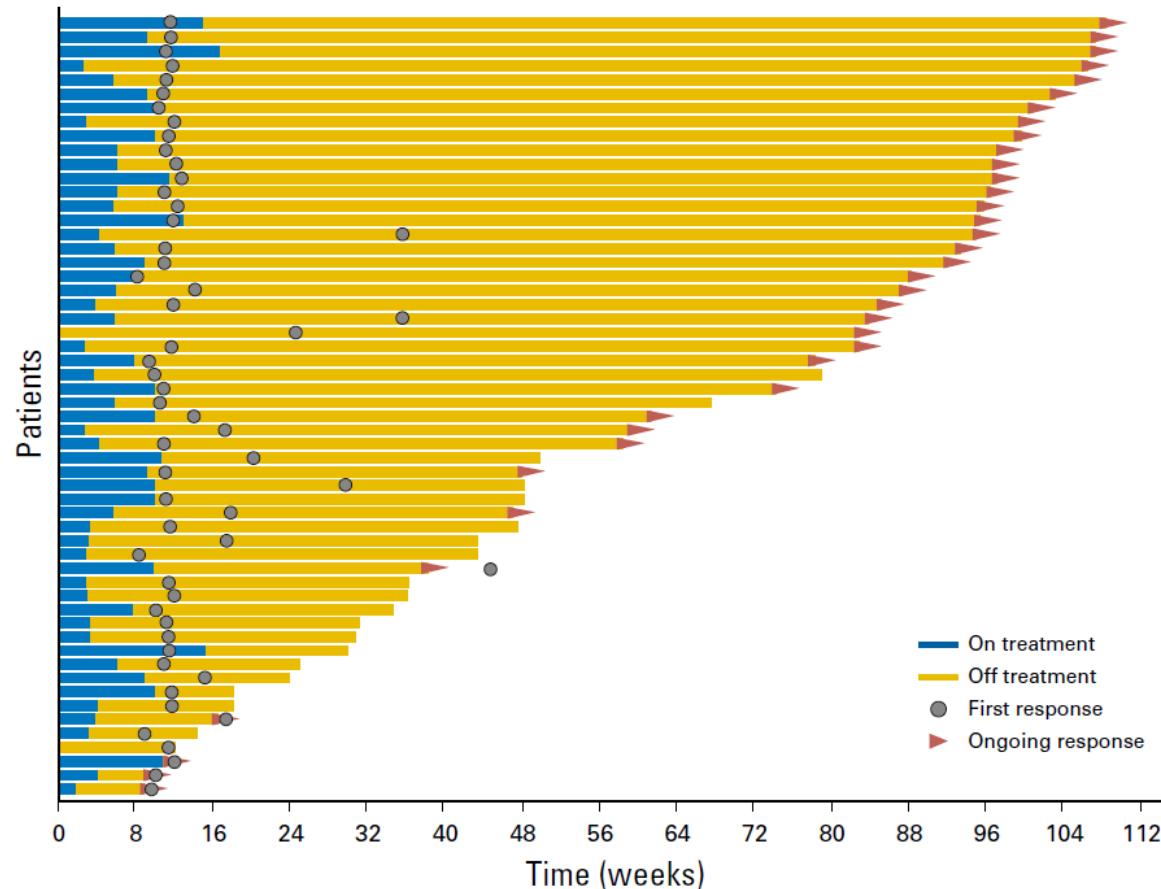
La double immunothérapie (CTLA4A + PD1) est plus toxique

Efficacité de l'immunothérapie aussi en cas de toxicité



Même à l'arrêt du traitement, la PFS est conservée

Efficacité de l'immunothérapie à l'arrêt du traitement...guérison ?



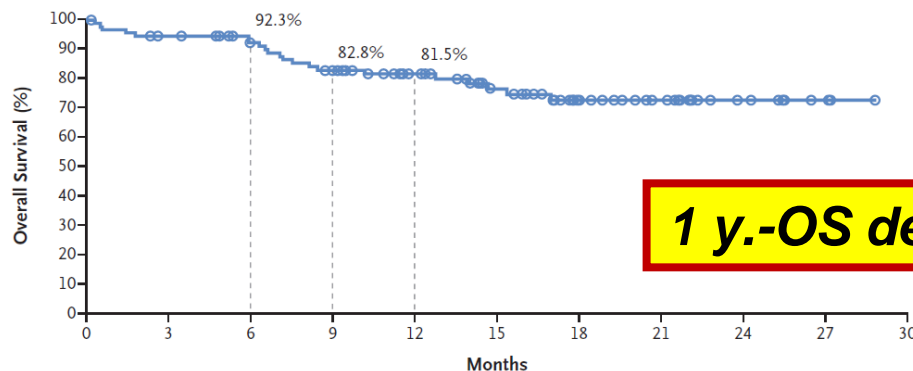
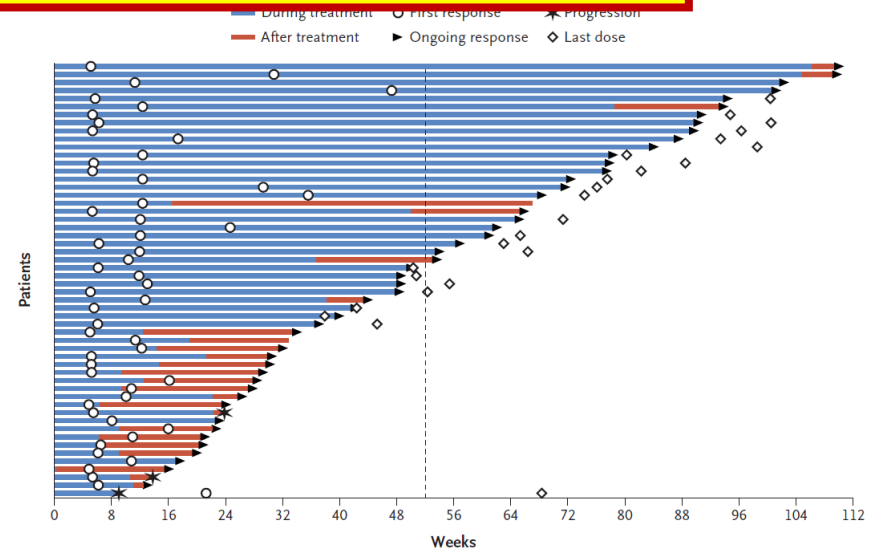
Même à l'arrêt du traitement, la maladie reste contrôlée

Efficacité de l'immunothérapie aussi contre les métastases cérébrales

COMBO chez 94 pts avec des métastases cérébrales asymptomatiques et < 3 cm

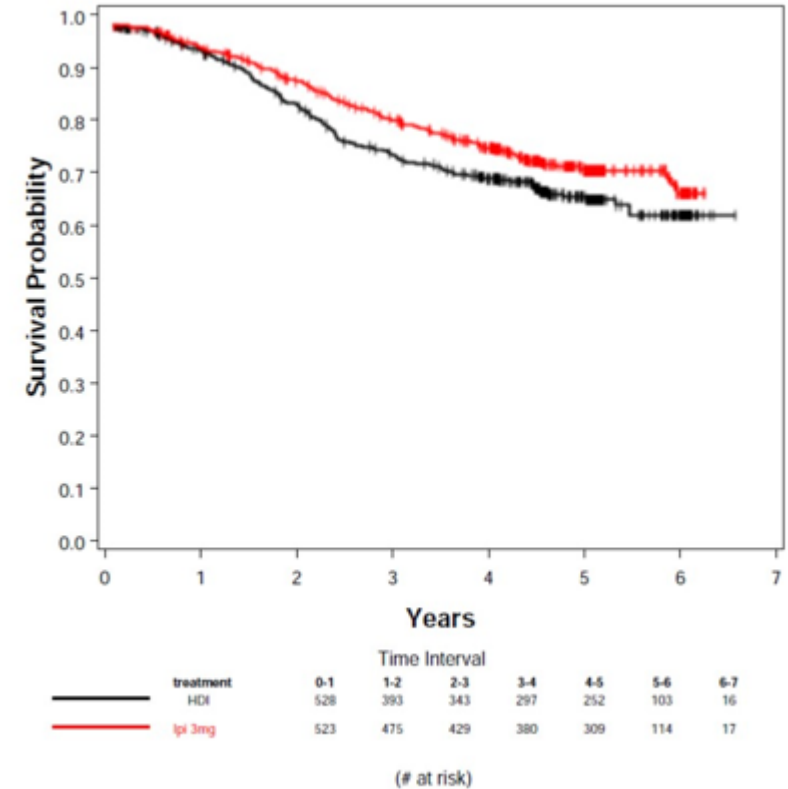
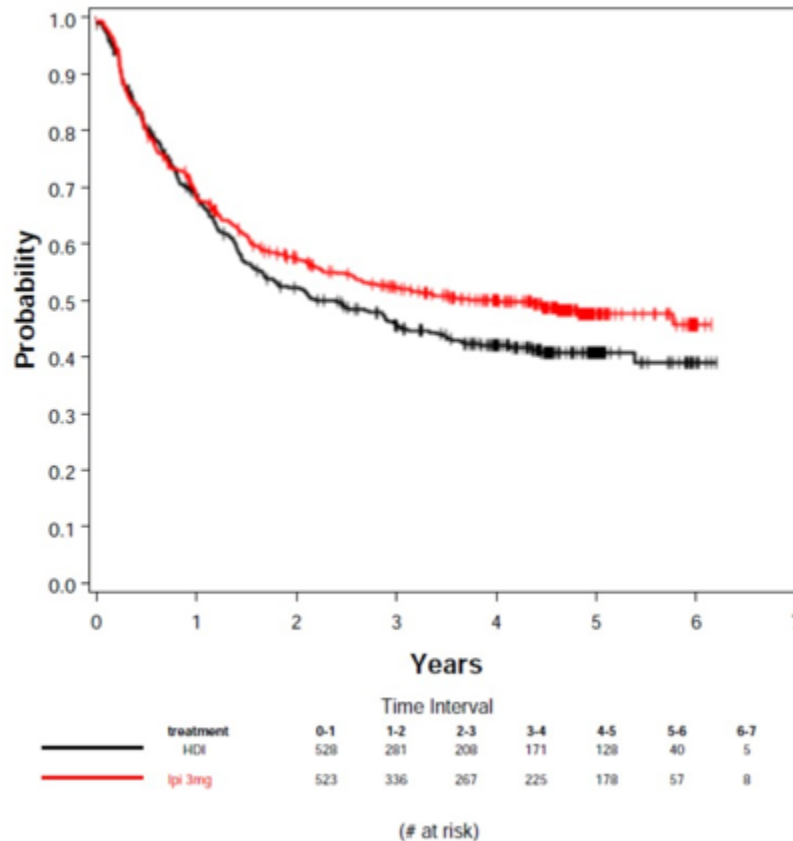
Table 2. Response to Treatment.

Variable	Intracranial (N = 94)
Best overall response — no. (%)*	
Complete response	24 (26)
Partial response	28 (30)



1 y.-OS de 80% - patients très sélectionnés !

Immunothérapie adjuvante : ipi > interféron haute dose

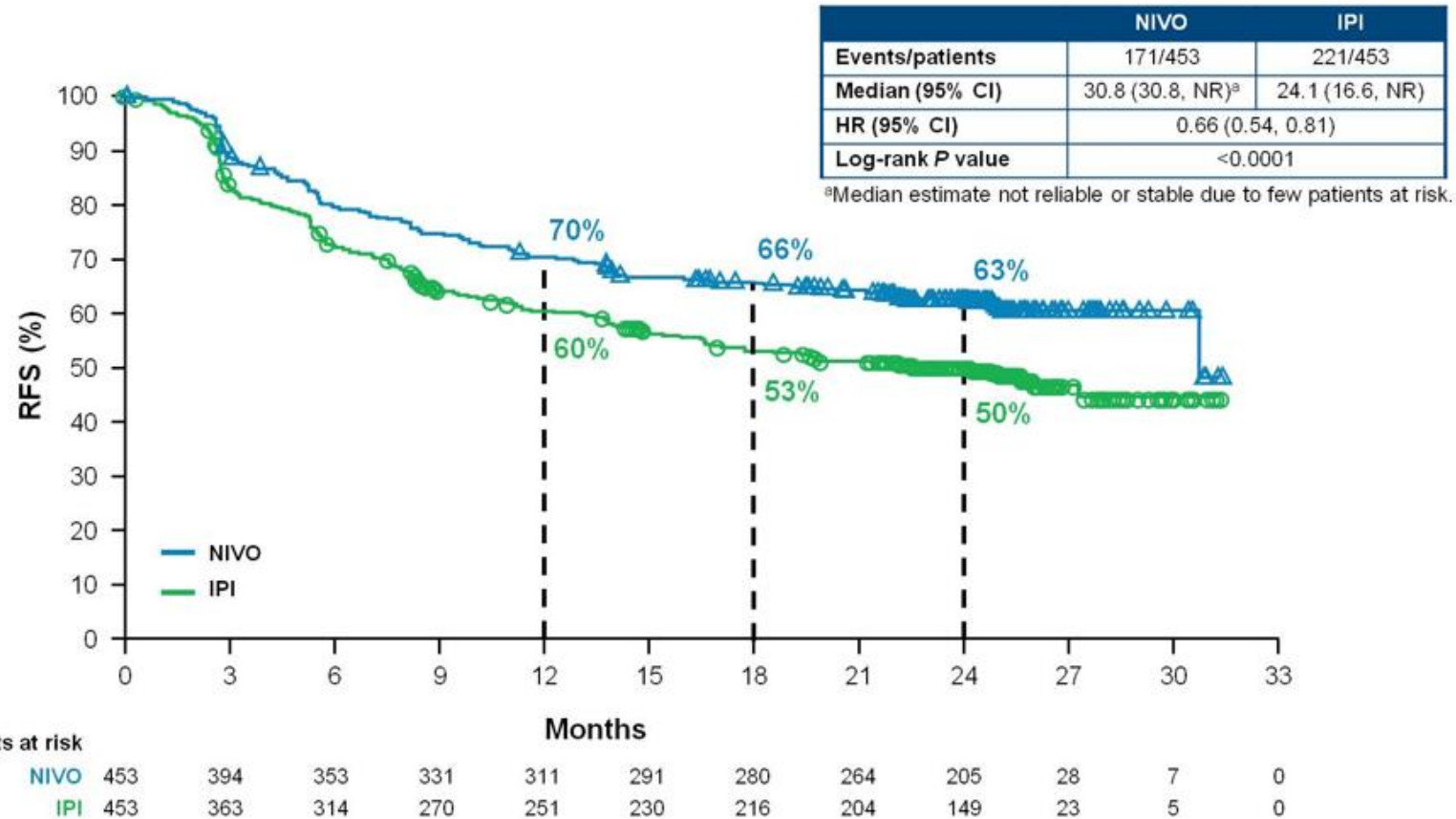


L'immunothérapie diminue le nombre de récurrences

Immunothérapie adjuvante : nivo > ipi

CheckMate 238: 24-Month Follow-Up

Primary Endpoint: RFS in All Patients

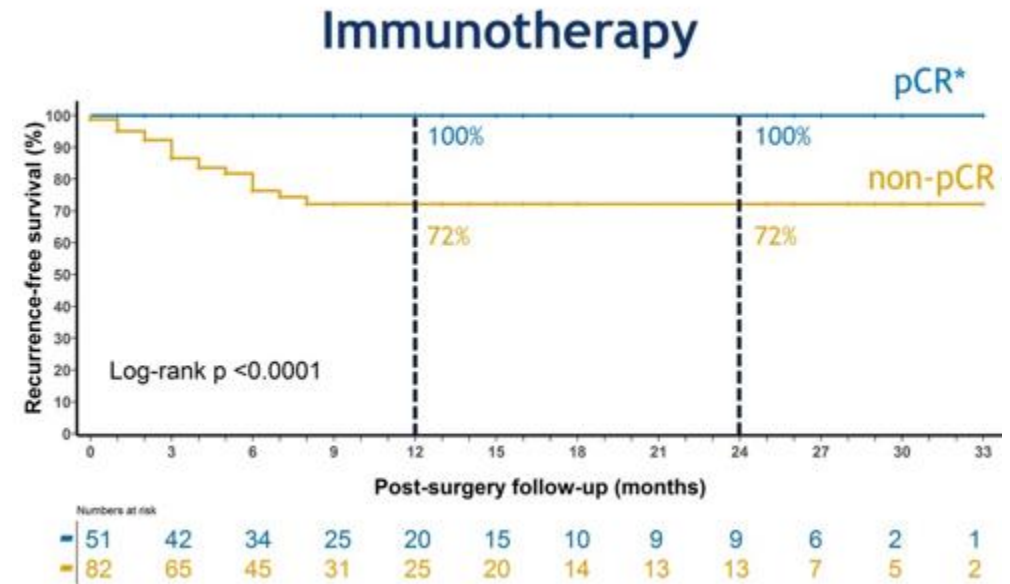
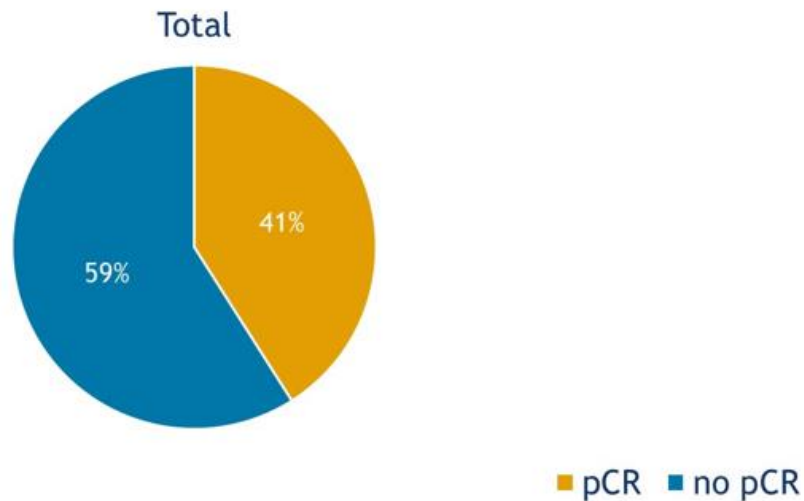


L'immunothérapie diminue le nombre de récurrences

Immunothérapie néo-adjuvante : prometteur...

Méta-analyse de 6 études – 216 patients – mélanome III b/c

Results – pCR rates



Rémission complète = guérison ?

Immunothérapie dans le mélanome

concepts

- Les leçons du mélanome

- *L'immunothérapie est efficace*
- *Les anti PD1 sont plus efficaces que les anti-CTLA4*
- *Les combinaisons sont plus efficaces, mais plus toxiques*
- *L'immunothérapie peut rester efficace à l'arrêt du traitement*
- *L'immunothérapie agit aussi sur les métastases cérébrales*
- *L'immunothérapie adjuvante est efficace*
- *L'immunothérapie néo-adjuvante ?...un grand potentiel ?*

Immunothérapie dans le cancer

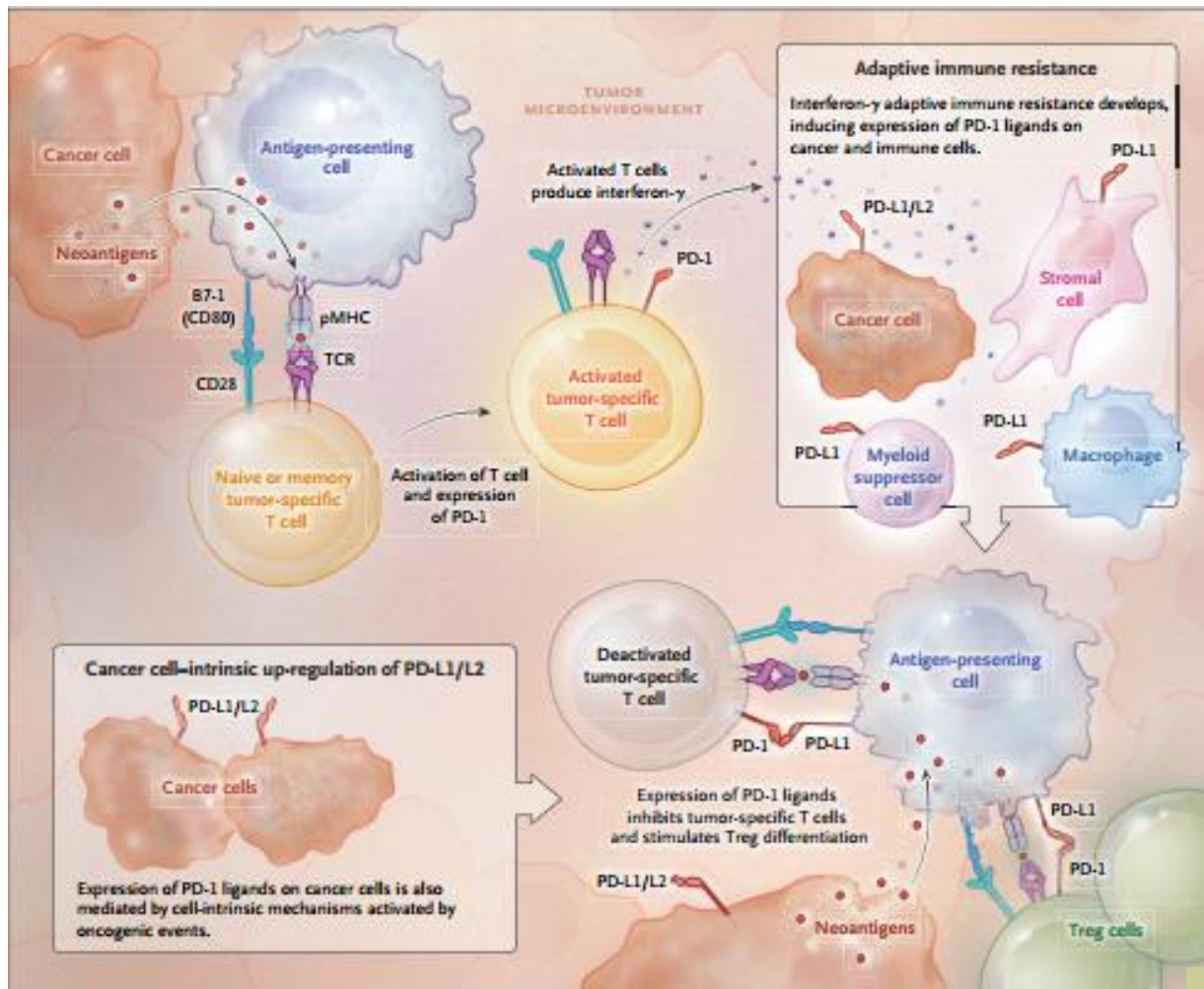
Plan de la présentation

- Introduction – une approche révolutionnaire
- Les leçons du mélanome
- **Les facteurs prédictifs**
- L'efficacité dans divers cancers
- Les toxicités et leurs traitements
- Conclusion – les acquis de la révolution ?

Immunothérapie – marqueurs prédictifs

PD1-PDL1

Régulation physiologique de la réponse immunitaire

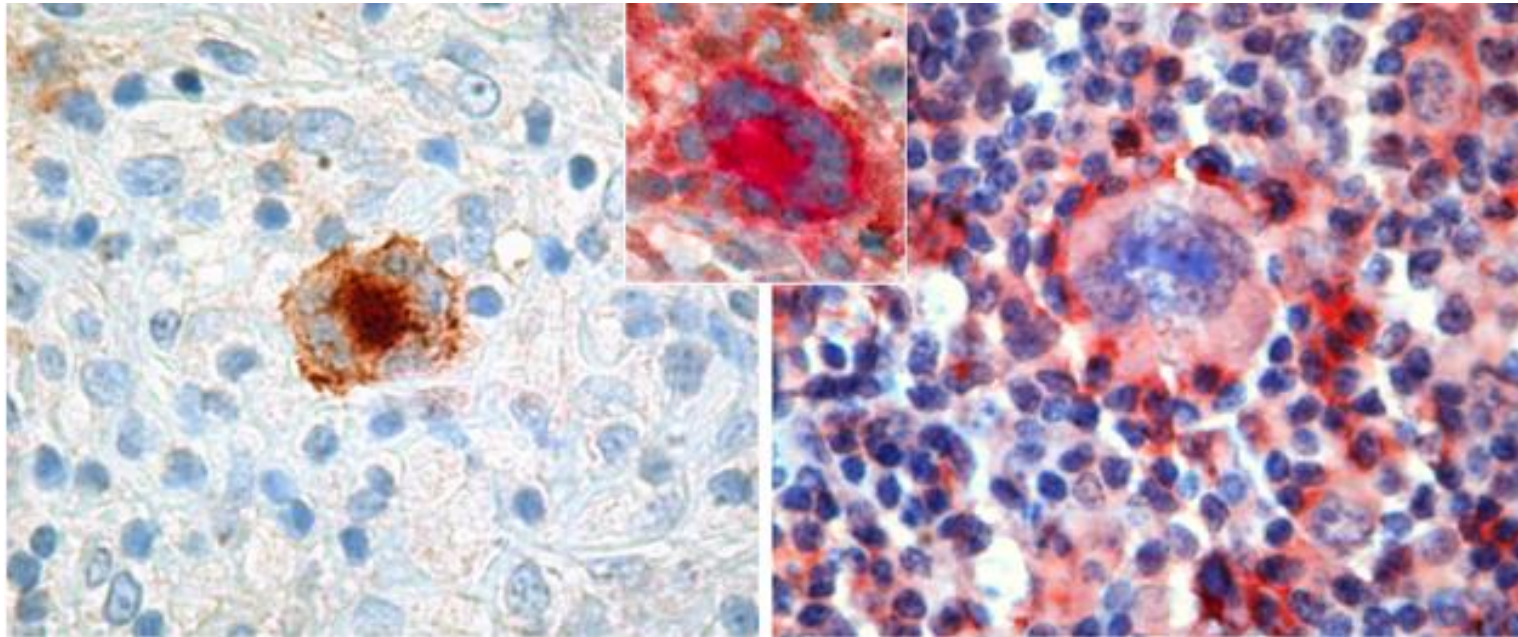


- *Interaction entre les différentes cellules du système immunitaire*
- « *détournement de ce frein immunologique par les cellules cancéreuses* »

Immunothérapie – marqueurs prédictifs

PD1-PDL1

- M.Hodgkin – Sur-expression de PD-L1
- *Activation du locus 9p24.1*

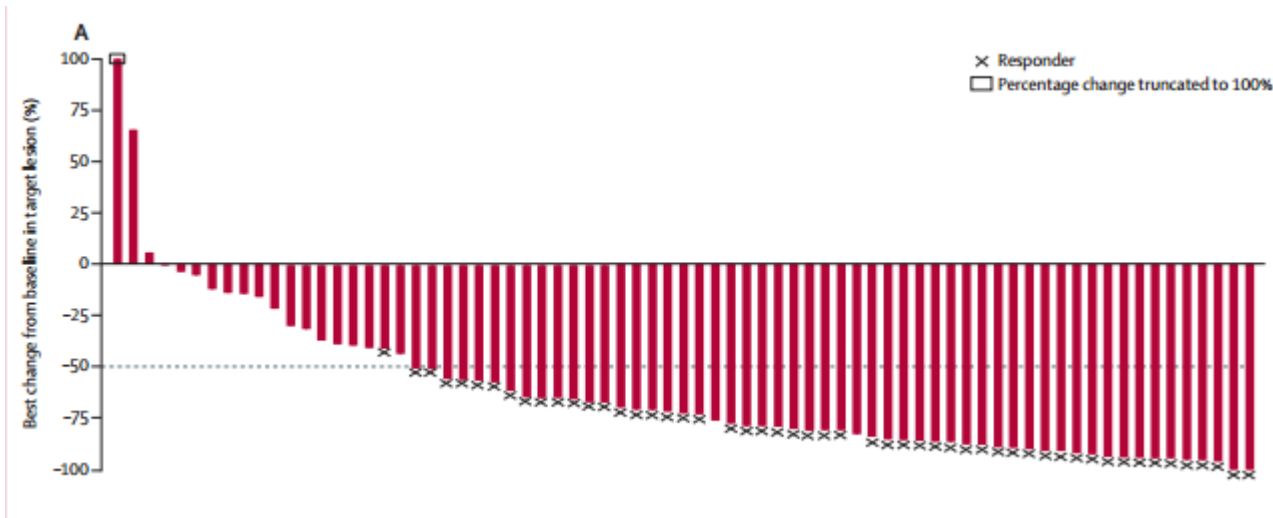


La cellule de Reed-Sternberg exprime PD-L1 et est entourée de lymphocytes T CD8+ inactivés exprimant PD1

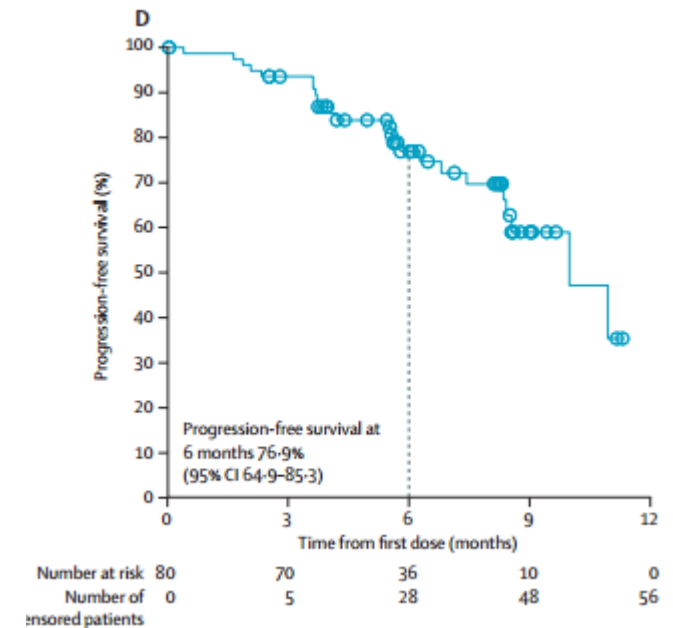
Immunothérapie – marqueurs prédictifs

PD1-PDL1

- M.Hodgkin multi-réfractaire (auto-greffe, Adcetris)
- *Phase 2 de 80 patients traités par nivolumab*



ORR = 66%

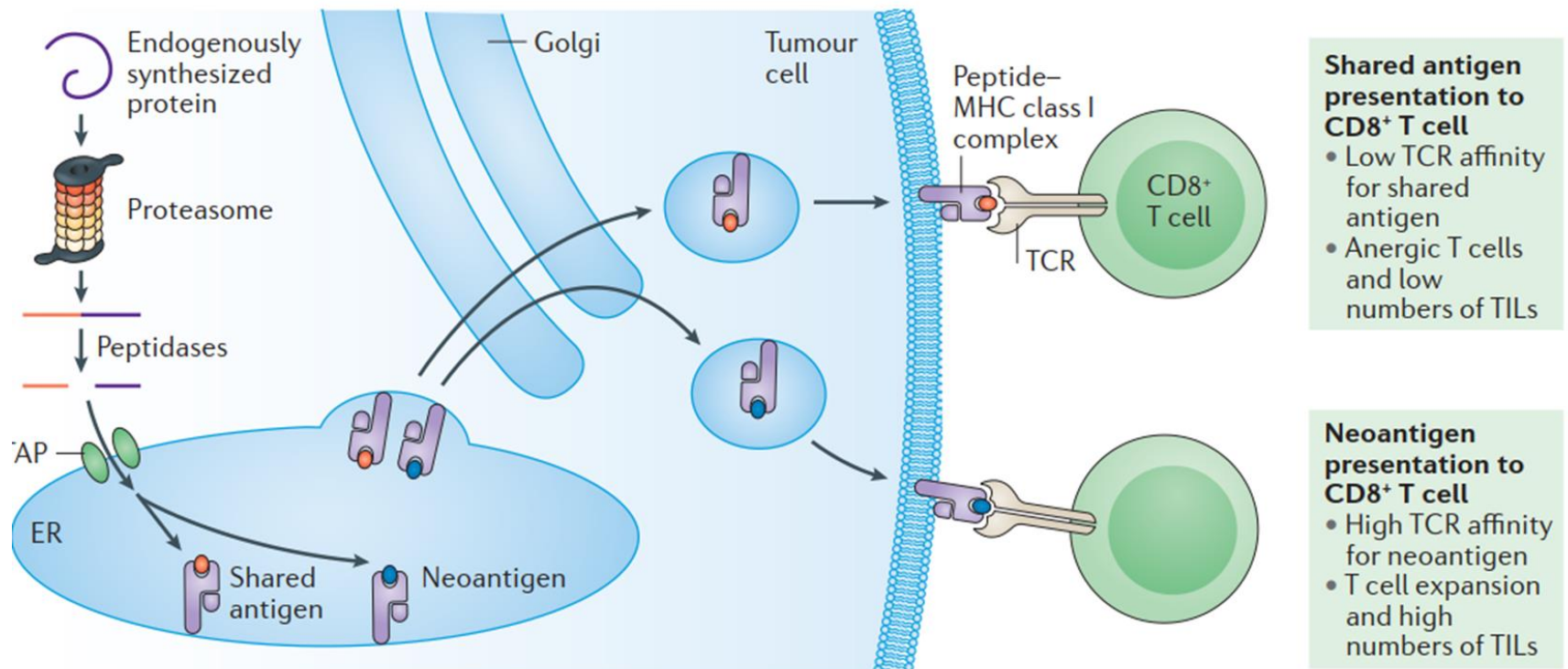


6-mo PFS = 76%

Immunothérapie – marqueurs prédictifs

Néo-antigènes et néomutations

- Présentation de l'antigène via MHC1

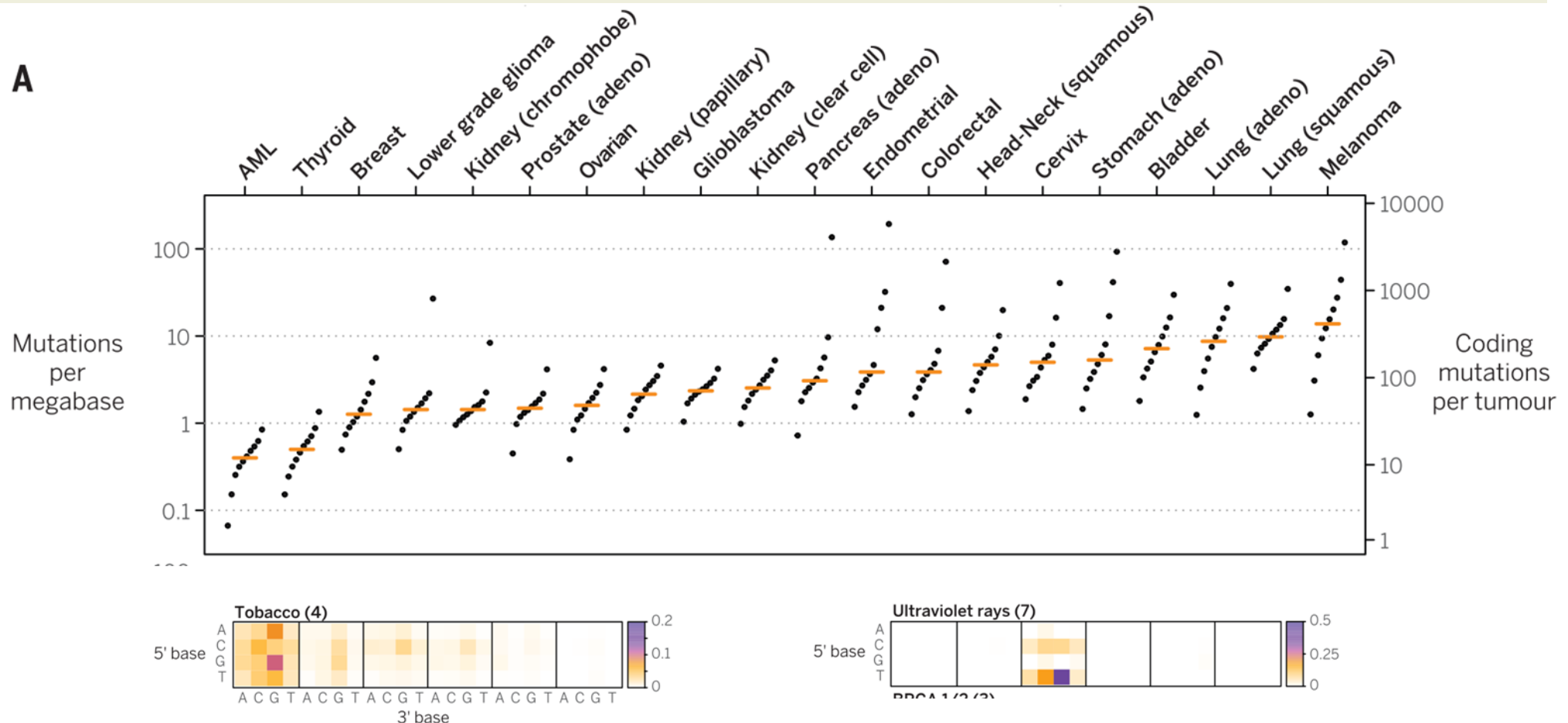


Les néo-antigens sont mieux reconnus que les protéines normales

Immunothérapie – marqueurs prédictifs

Néo-antigènes et néomutations

TMB (total mutational burden) : n.mutation par megabase

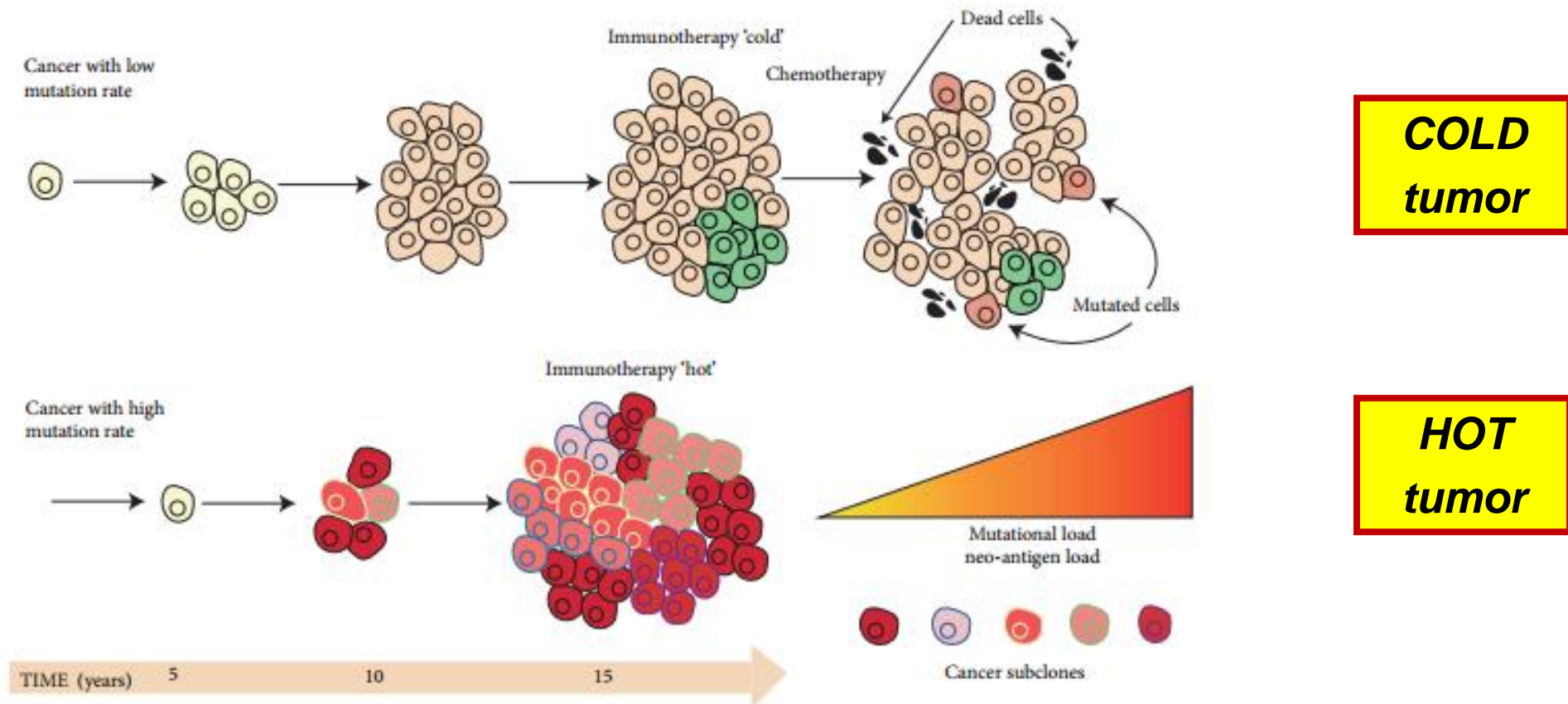


Les tumeurs les plus mutées sont les plus immunogènes

Immunothérapie – marqueurs prédictifs

Néo-antigènes et néomutations

TMB (total mutational burden) : n.mutation par megabase



Les tumeurs les plus mutées sont les plus immunogènes

Immunothérapie – marqueurs prédictifs

Néo-antigènes et néomutations

Les tumeurs les plus mutées sont les plus immunogènes

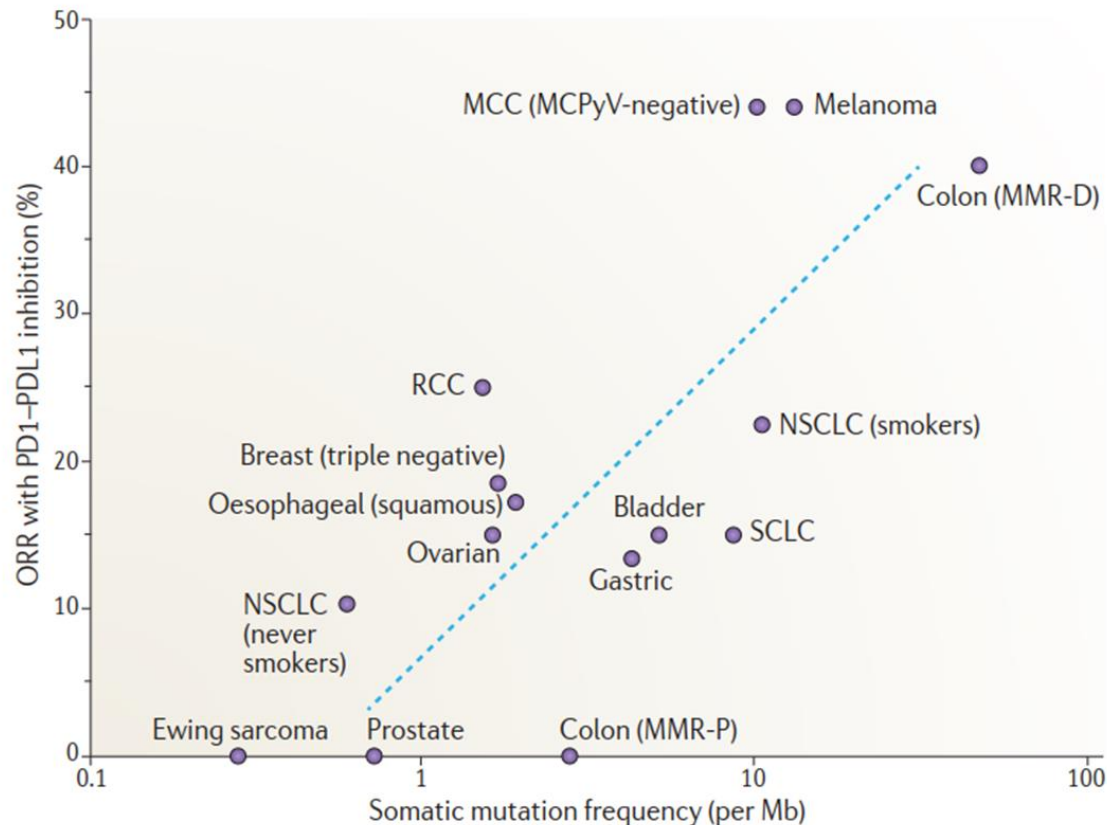
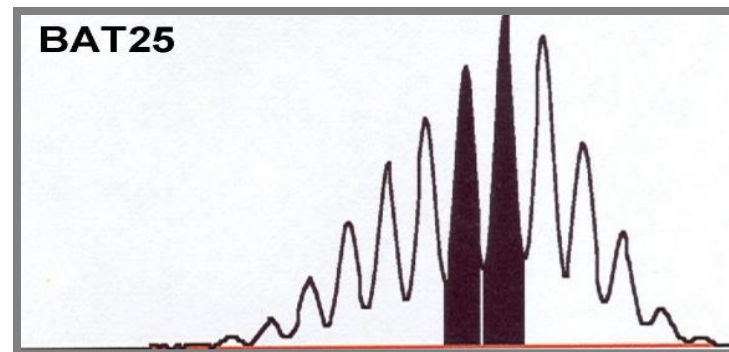
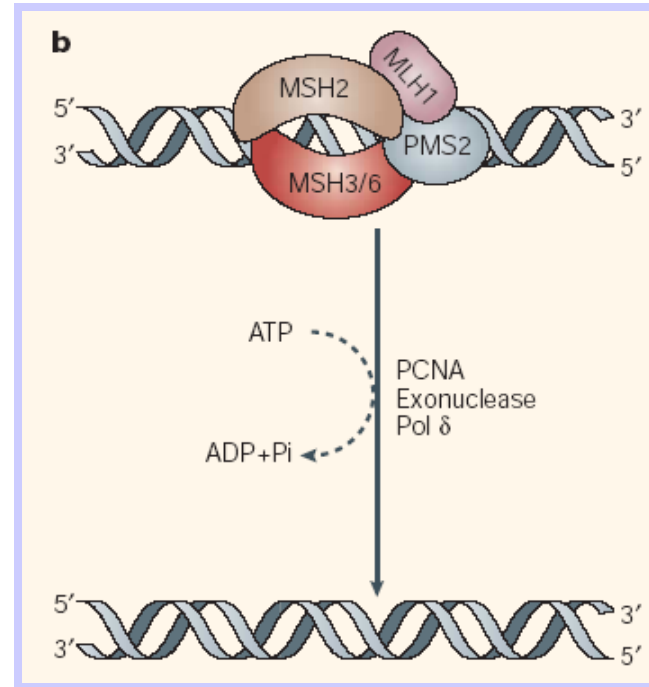
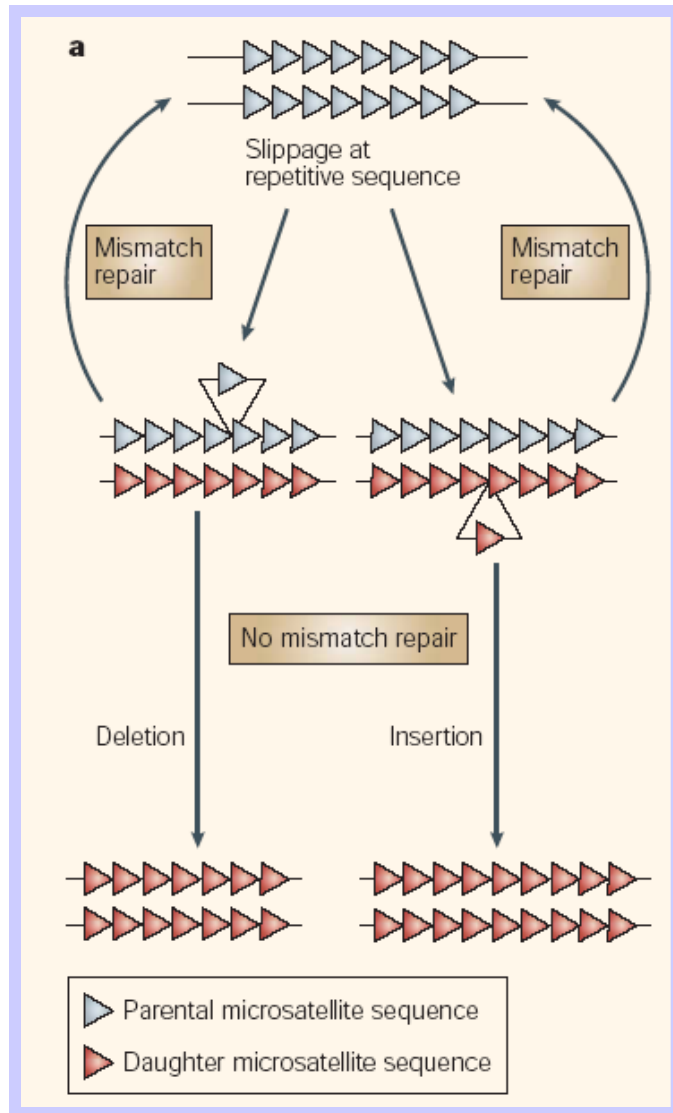


Figure 2 | **Correlation of tumour somatic mutation frequency with objective response rates to immune checkpoint blockade.** The full potential of programmed

L'exemple des tumeurs avec une instabilité des microsatellites (MSI)

L'instabilité des microsatellites (MSI)

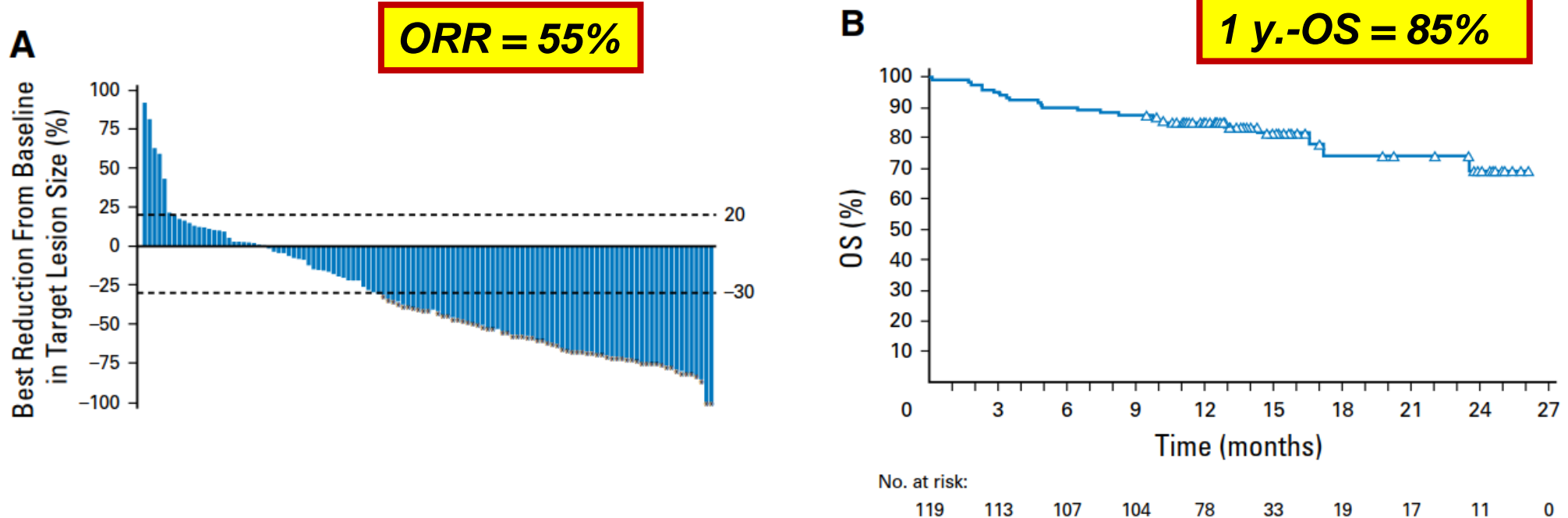
Mauvaise réparation de l'ADN



Immunothérapie – marqueurs prédictifs

Néo-antigènes et néomutations

Les cancers coliques MSI répondent très bien à l'immunothérapie



Immunothérapie – marqueurs prédictifs

Cas clinique – Syndrome de Lynch

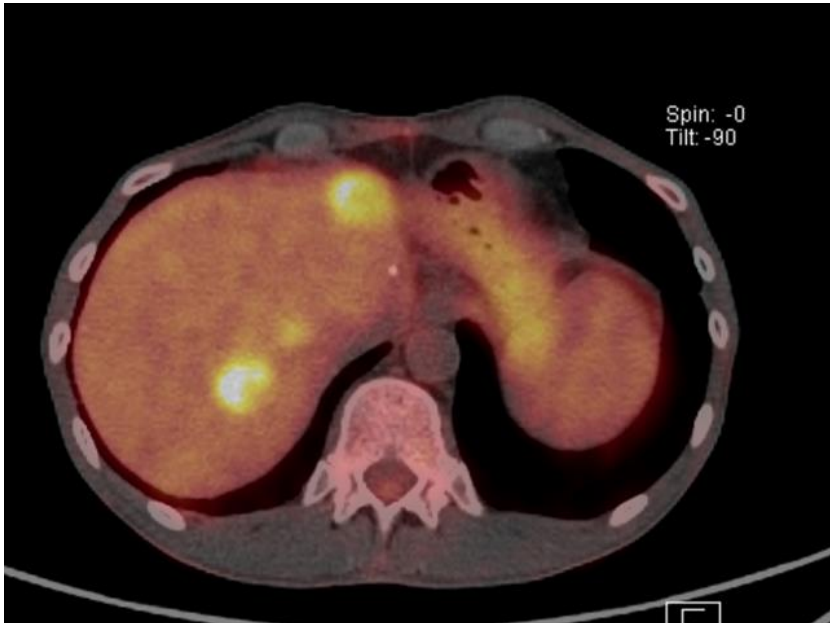
- **Adénocarcinome** G2 du **colon ascendant** substénosant avec **deux métastases hépatiques**
- **Syndrome de Lynch** génétiquement prouvé (MSH2)
- 14.02 au 24.04.2017 : 6 cures de **chimiothérapie néoadjuvante** selon schéma Folfox
- 05.05.2017 : PET-CT : SD de la tumeur, PR des méta hépatiques
- 23.05.2017 : hémicolectomie droite, hémi-hépatectomie à gauche et résection atypique de segments
- hépatiques 6 et 7. **ypT4b ypN2b ypM1a**, L1 V1 pN0 R0.
- 07/17 - 08/17 : 3 cycles de **chimiothérapie adjuvante** selon schéma Folfox stoppé en raison d'une
- augmentation du CEA et **progression tumorale**.
- 08/17-12/17 Immunothérapie par nivolumab. Stop pour pneumonie auto-immune.

Immunothérapie – marqueurs prédictifs

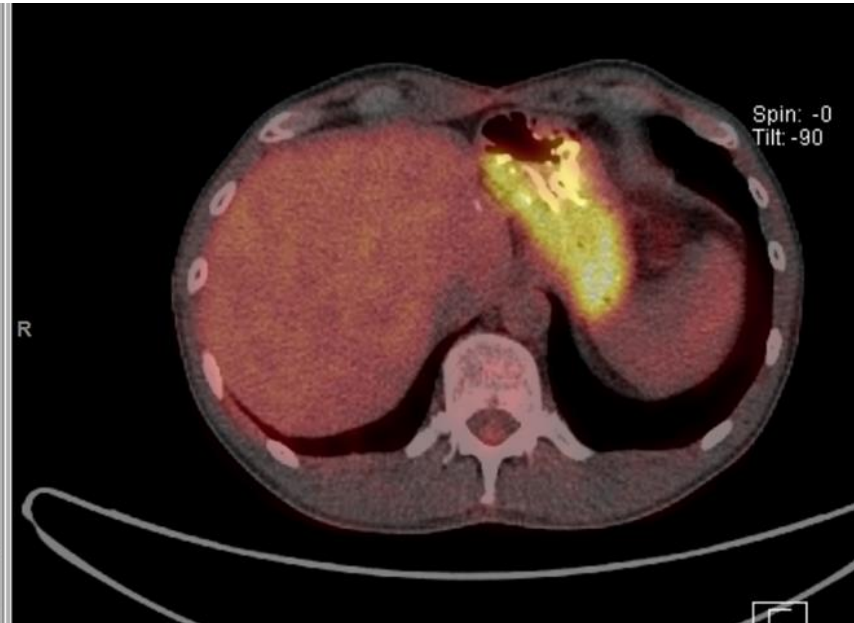
Cas clinique – Syndrome de Lynch

- Pas de traitement oncologique.

08 / 2017



06 / 2019



Rémission complète 2 ans après l'arrêt de l'immunothérapie

Guérison ?

Immunothérapie dans le cancer

Plan de la présentation

- Introduction – une approche révolutionnaire

- Les leçons du mélanome

- Les facteurs prédictifs

- **L'efficacité dans le cancer du poumon**

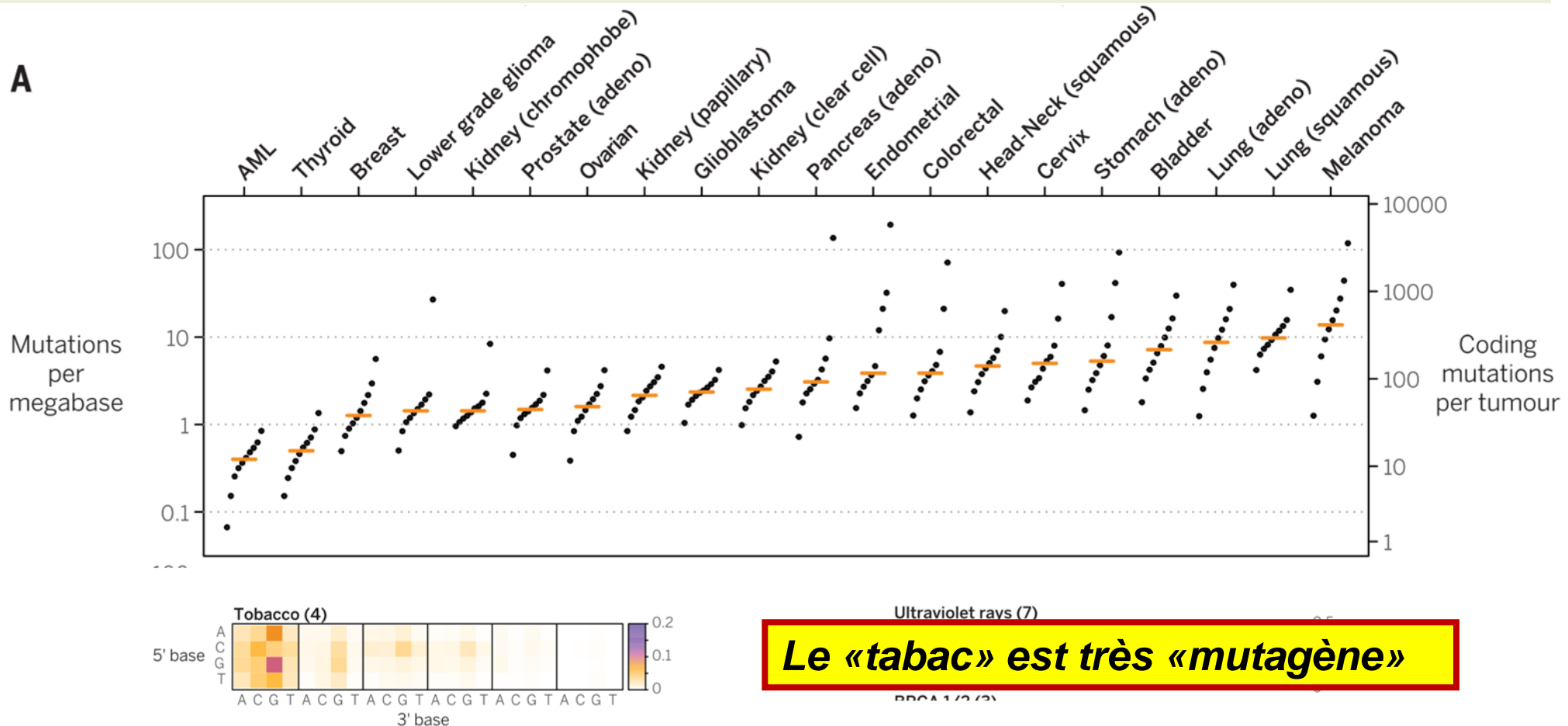
- Les toxiques ***Revue «non-exhaustive» !!!***

- Conclusion – les acquis de la révolution ?

Immunothérapie – marqueurs prédictifs

Néo-antigènes et néomutations

TMB (total mutational burden) : n.mutation par megabase

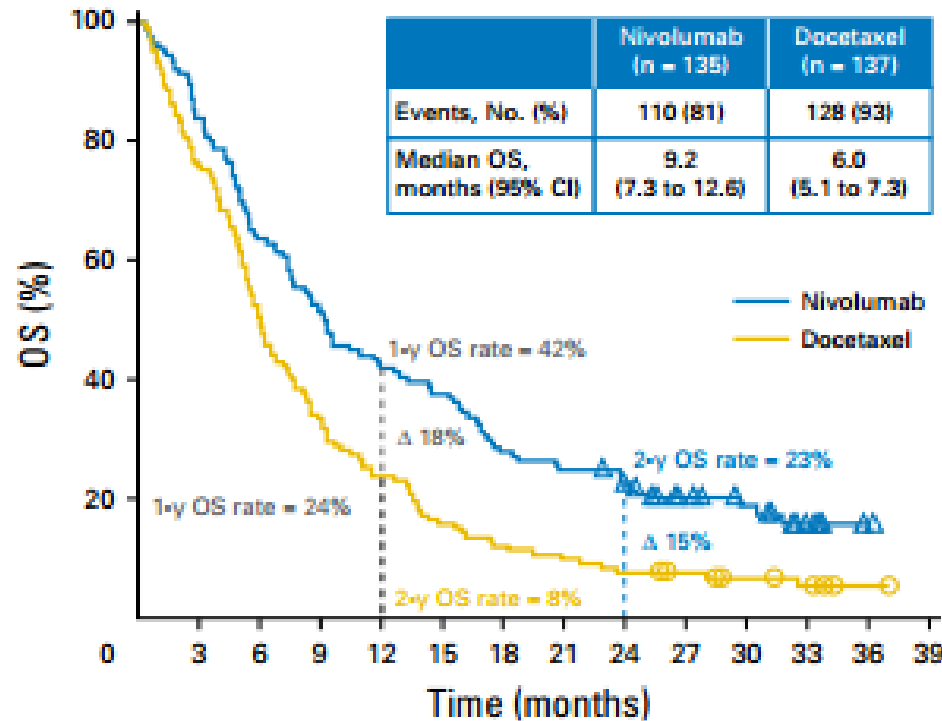


CBNPC stade IV

nivolumab en 2^{ème} ligne

Adéno

A

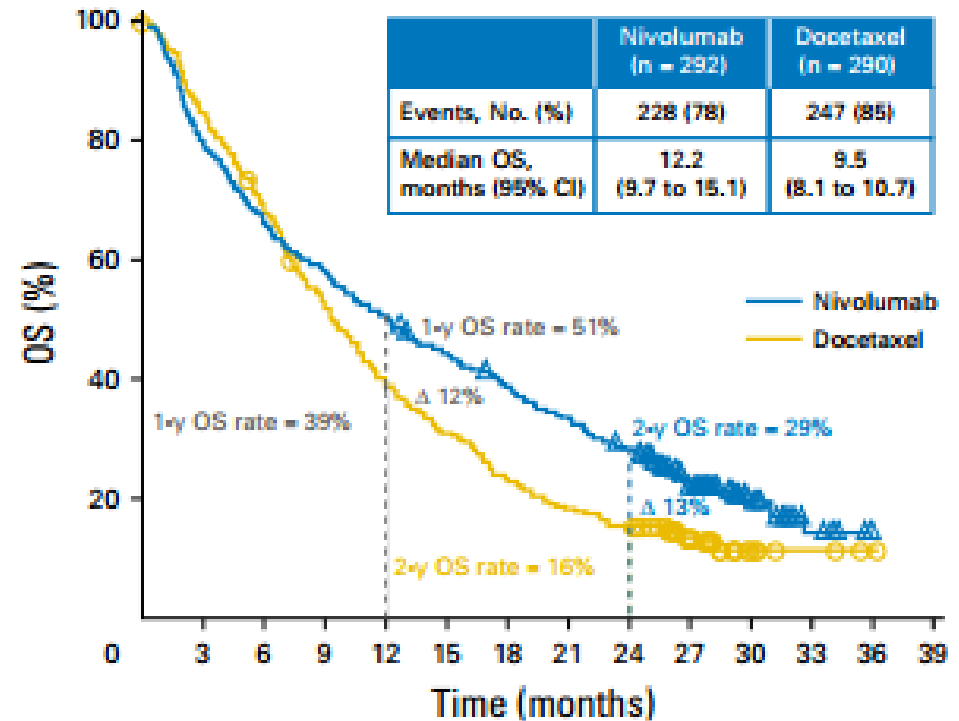


No. at risk:

Nivolumab	135	113	86	69	57	51	38	34	29	19	14	7	1	0
Docetaxel	137	104	69	46	33	22	17	14	11	9	6	4	1	0

épidermoïde

B



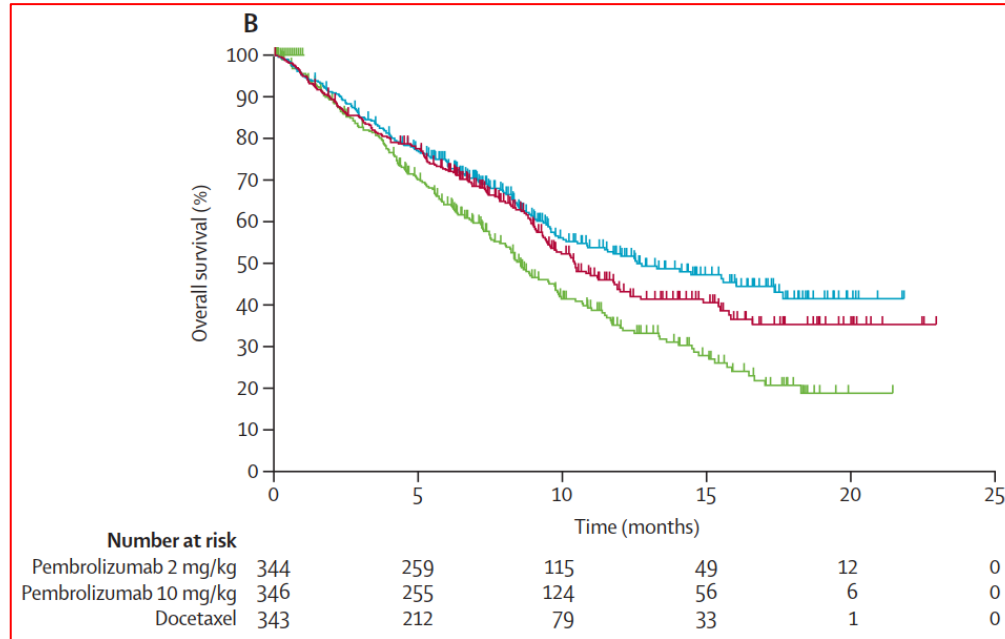
No. at risk:

Nivolumab	292	233	194	171	148	128	112	97	81	46	18	6	0	0
Docetaxel	290	243	194	150	111	89	66	53	45	25	6	3	1	0

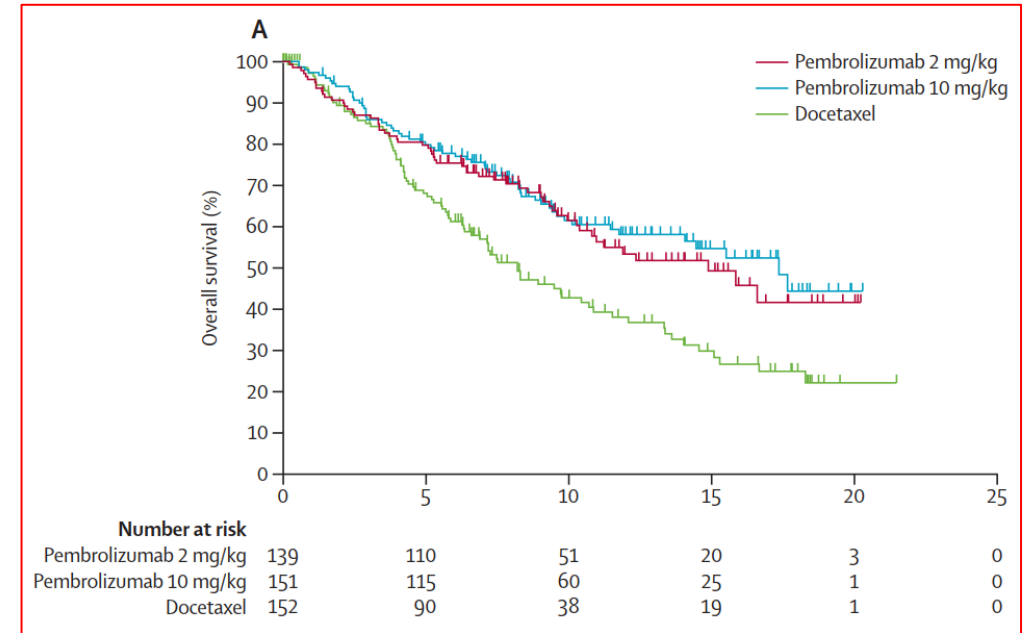
Avantage de survie de 3 mois

CBNPC stade IV

pembrolizumab en 2^{ème} ligne



PD-L1 > 1%



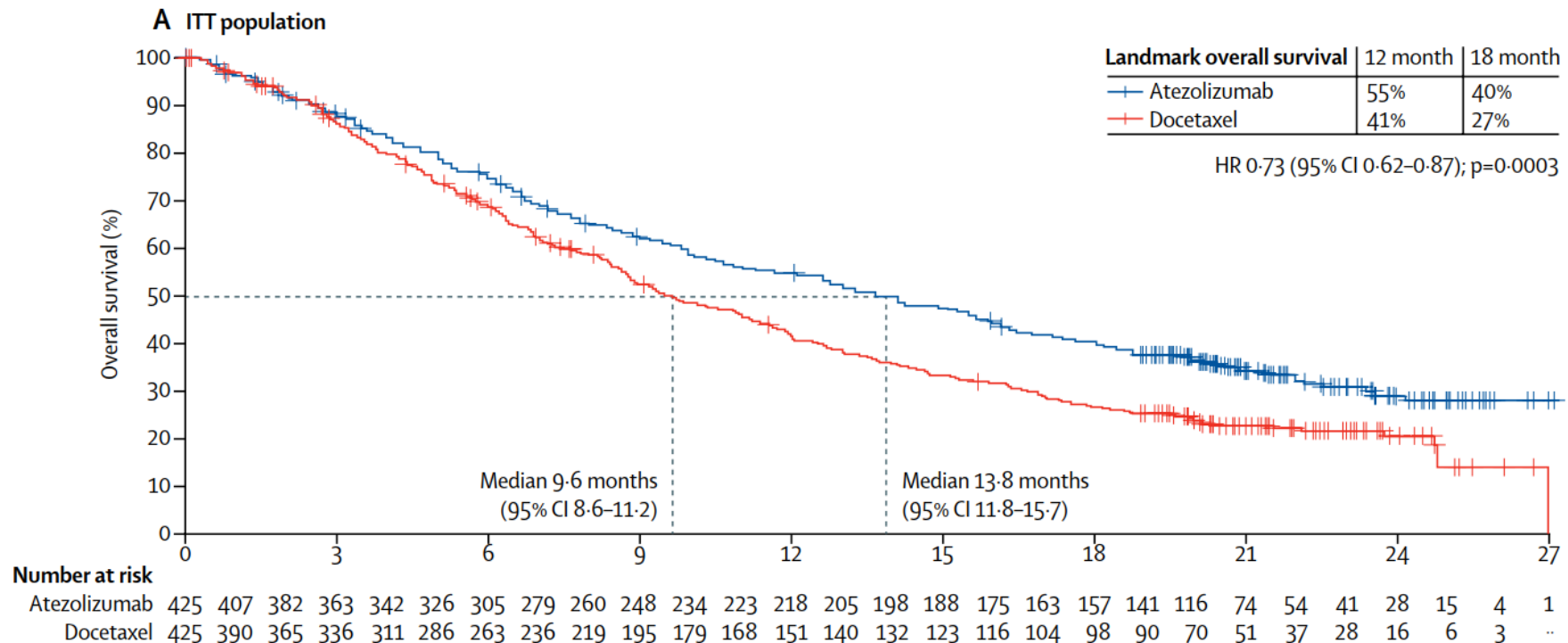
PD-L1 > 50%

***Pembrolizumab mieux que la chimiothérapie
pour les CPNPC exprimant le PD-L1***

CBNPC stade IV

atezolizumab en 2^{ème} ligne

- atezolizumab en 2^{ème} ligne

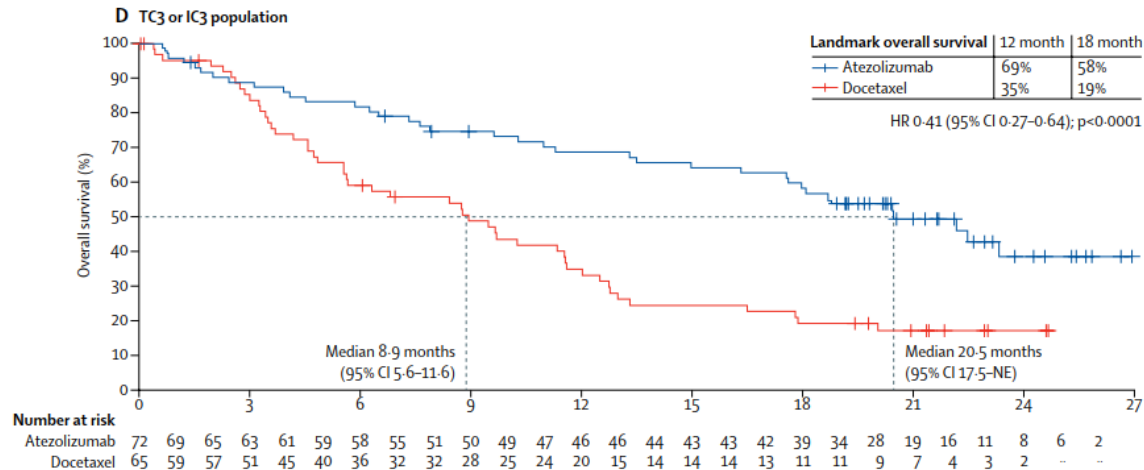


Les anti PD-L1 mieux que la chimiothérapie

CBNPC stade IV

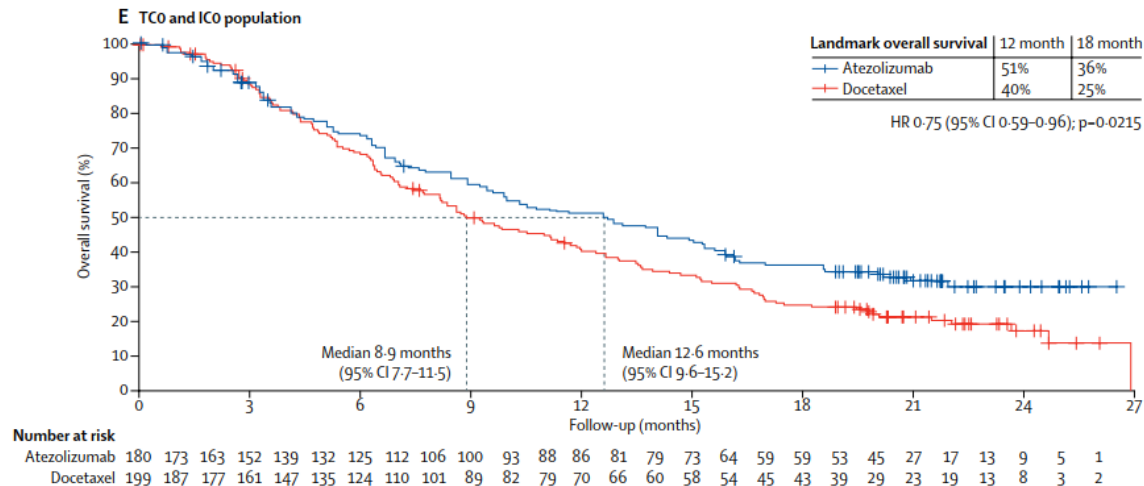
atezolizumab en 2^{ème} ligne

- atezolizumab en 2^{ème} ligne



PD-L1 > 50%

***PD-L1
prédictif
d'une
meilleure
réponse***



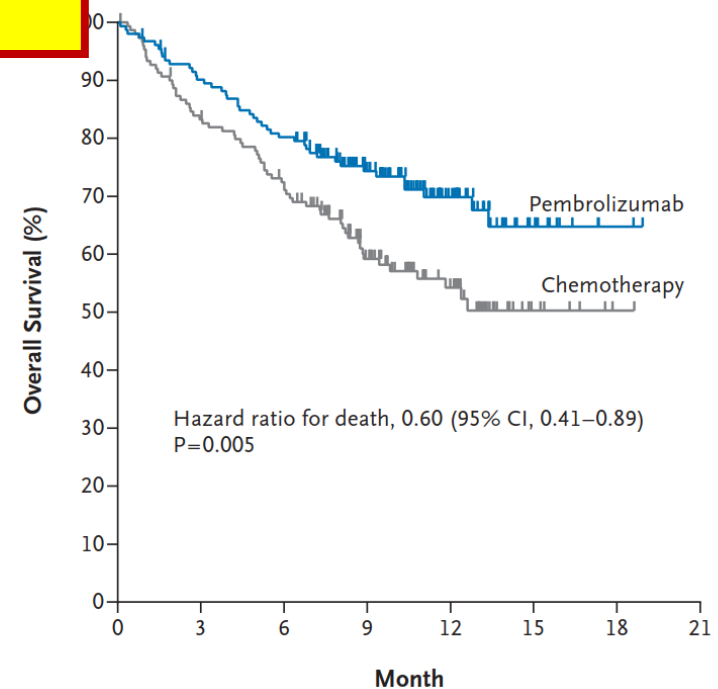
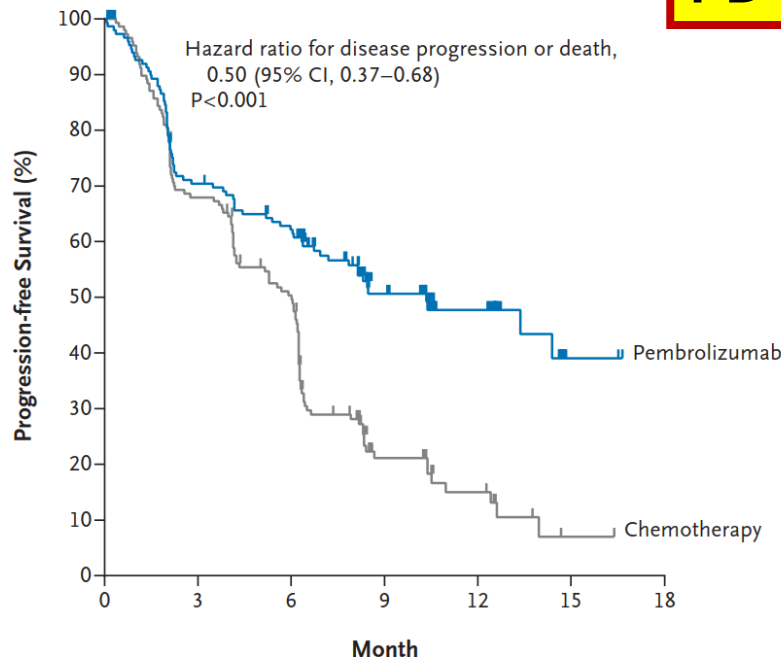
PD-L1 < 1%

CBNPC – stade IV – 1ère ligne

Immuno seule v chimio seule

- pembrolizumab en 1^{ère} ligne

PD-L1 > 50%



Avantage de survie en 1^{ère} ligne (70% à 18 mois)

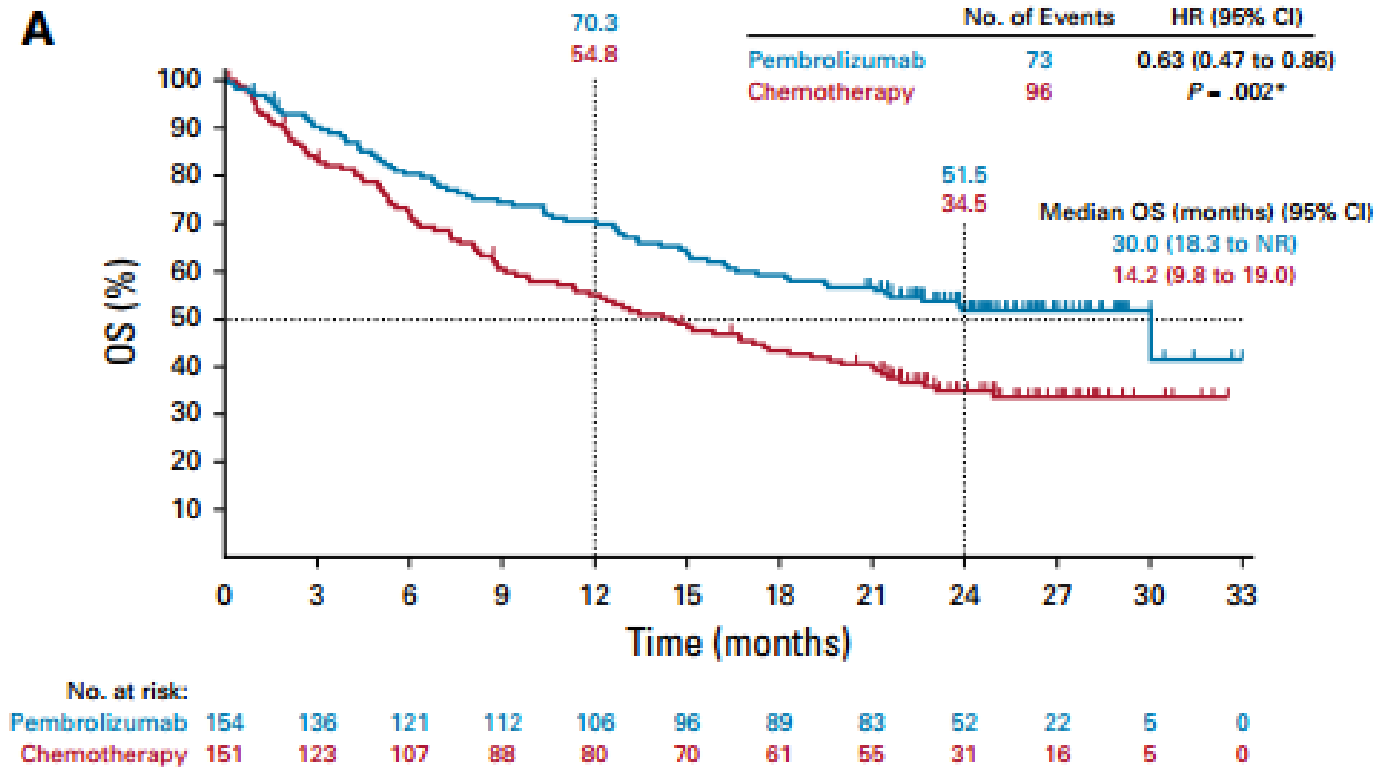
«pas rattrapé» en 2^{ème} ligne

CBNPC – stade IV – 1ère ligne

Immuno seule v chimio seule

- pembrolizumab en 1^{ère} ligne

PD-L1 > 50%



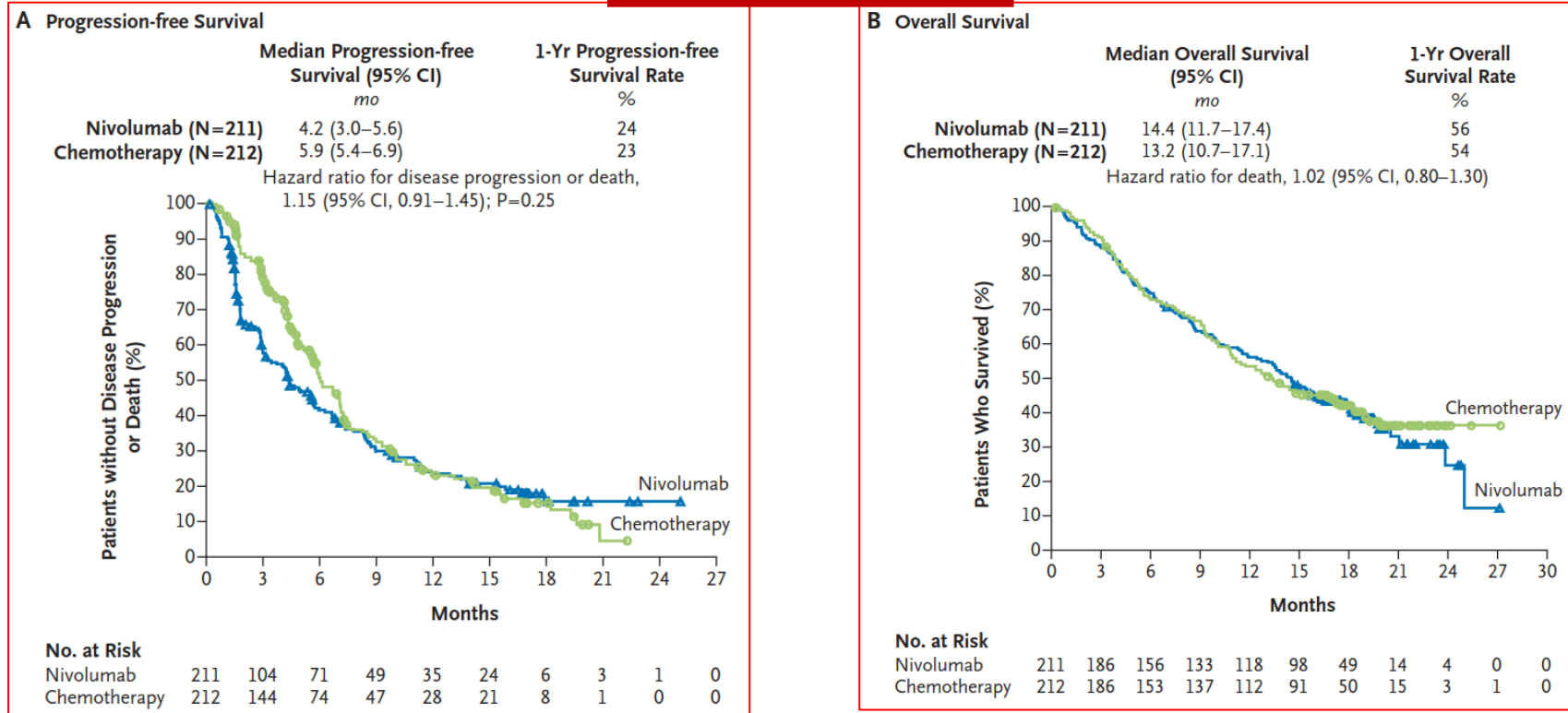
Survie à 2 ans de 50%

CBNPC – stade IV – 1ère ligne

Immuno seule v chimio seule

- nivolumab en 1^{ère} ligne

PD-L1 > 5%



Le nivolumab pas mieux pour l'ensemble des CPNPC

CBNPC – stade IV – 1ère ligne

Immuno seule v chimio seule

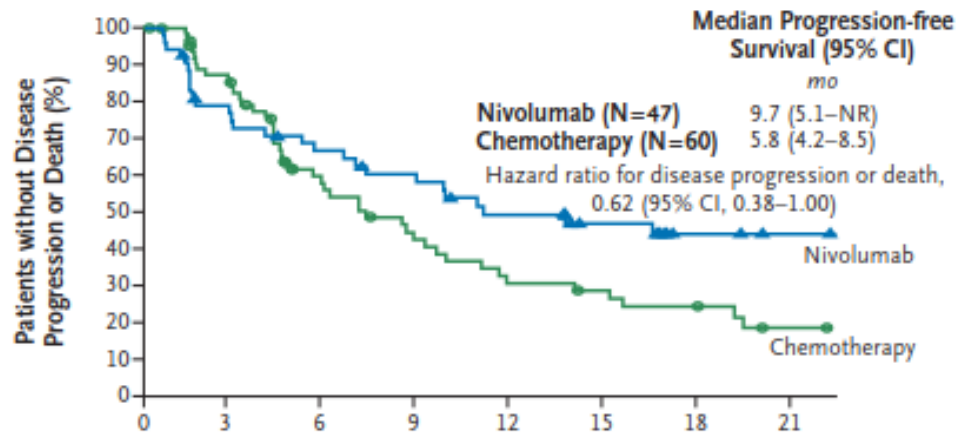
- nivolumab en 1^{ère} ligne

HIGH > 243

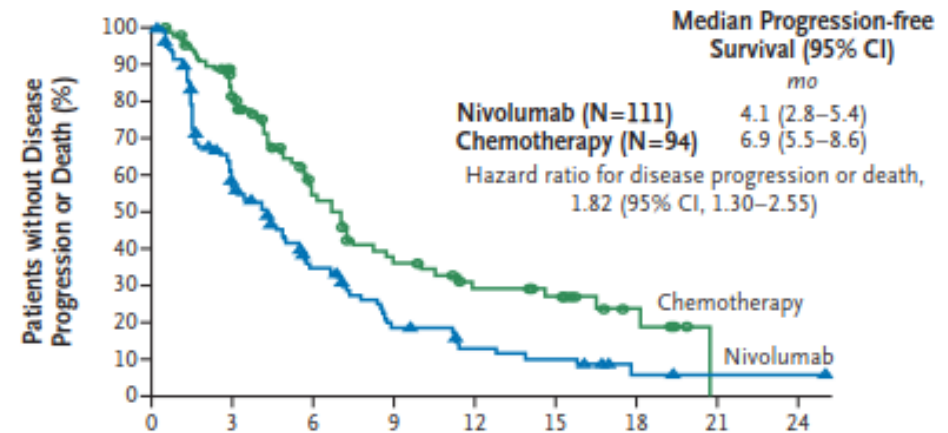
Tumor mutation burden

LOW < 100

C Progression-free Survival among Patients with High Tumor-Mutation Burden



D Progression-free Survival among Patients with Low or Medium Tumor-Mutation Burden



Orr 47 v 28%

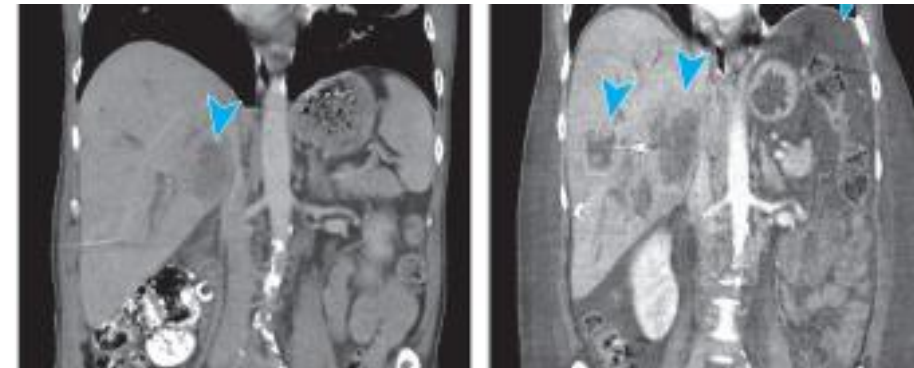
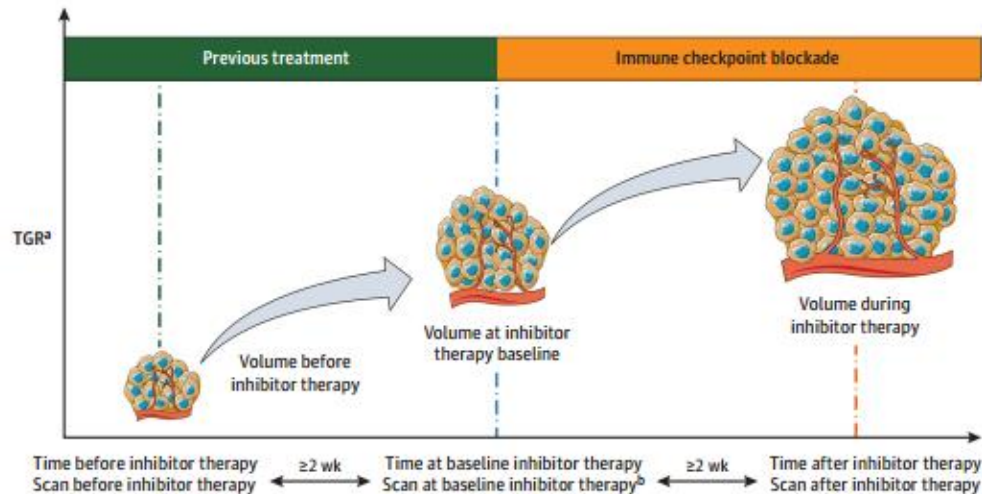
Pas de différence de survie

Immunothérapie – efficacité Cancer bronchique (CBNPC)

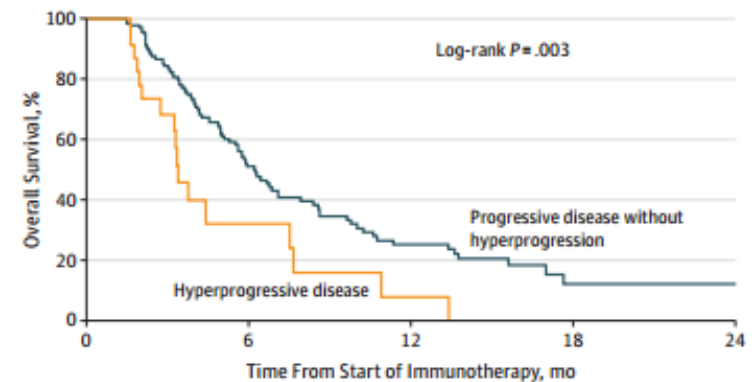
- **Hyper-progression** sous anti-PD1

Croissance tumorale >50% par mois

+ 6 semaines



Associer de la chimio ?

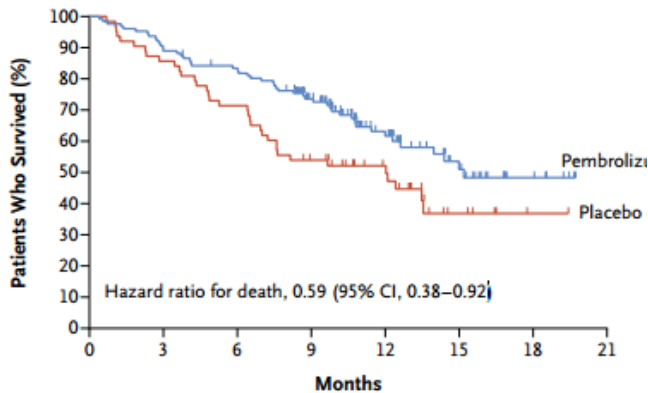


CBNPC (adéno) – stade IV – 1ère ligne chimio seule v chimio + immuno

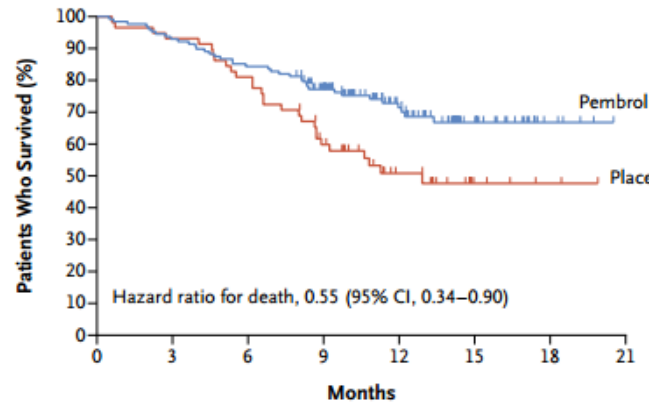
- Chimiothérapie \pm pembrolizumab

Survie en fonction de l'expression de PD-L1

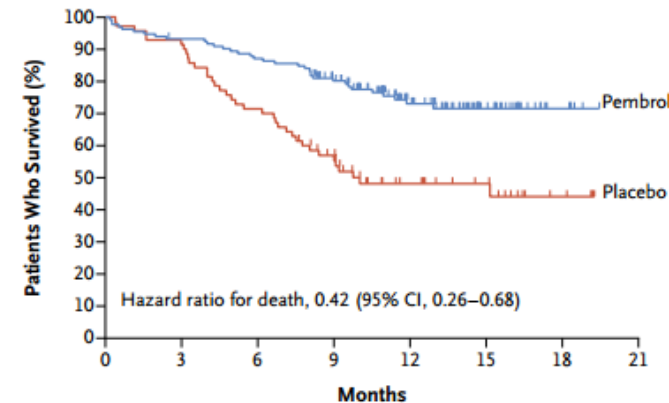
$\leq 1\%$ HR 0,59



1 - 49% HR 0,55



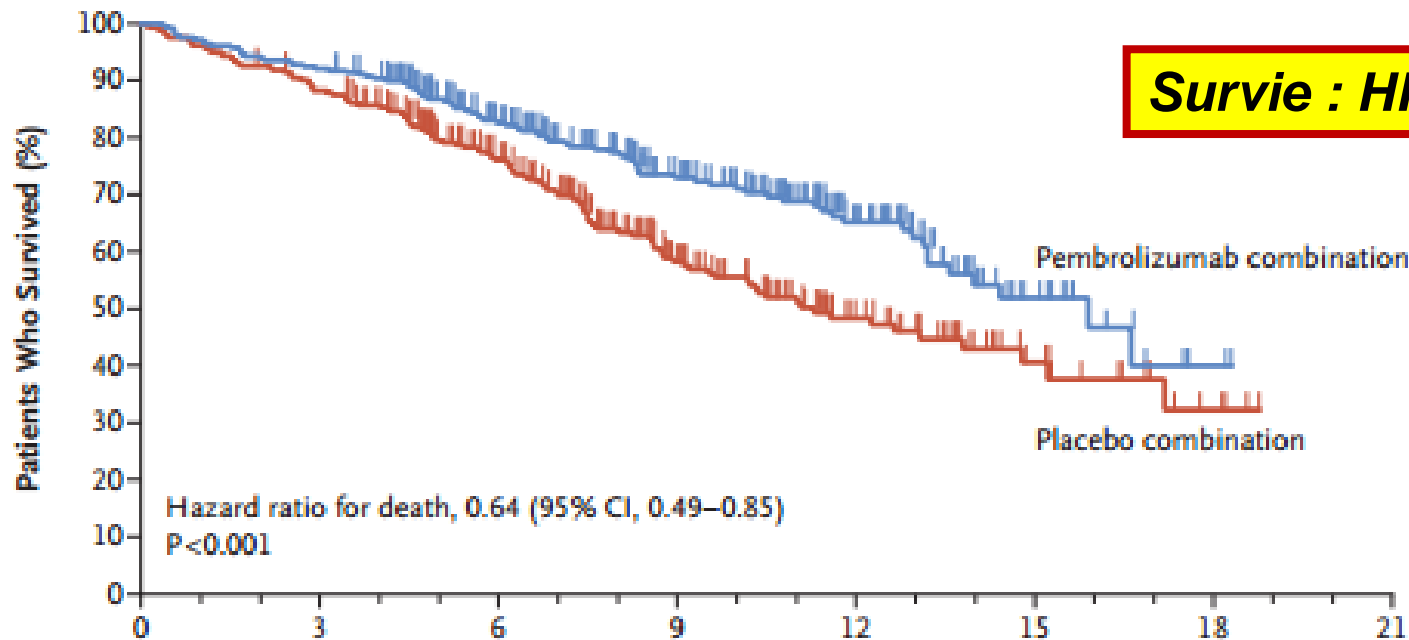
$\leq 50\%$ HR 0,42



Tous les patients bénéficient de l'association immuno + chimio

CBNPC (épidermoïde) – st. IV – 1ère ligne chimio seule v chimio + immuno





- Chimiothérapie \pm pembrolizumab



Survie : HR 0,64 ; + 4,6 mo

Survie indépendante de l'expression de PD-L1

PD-L1 tumor proportion score

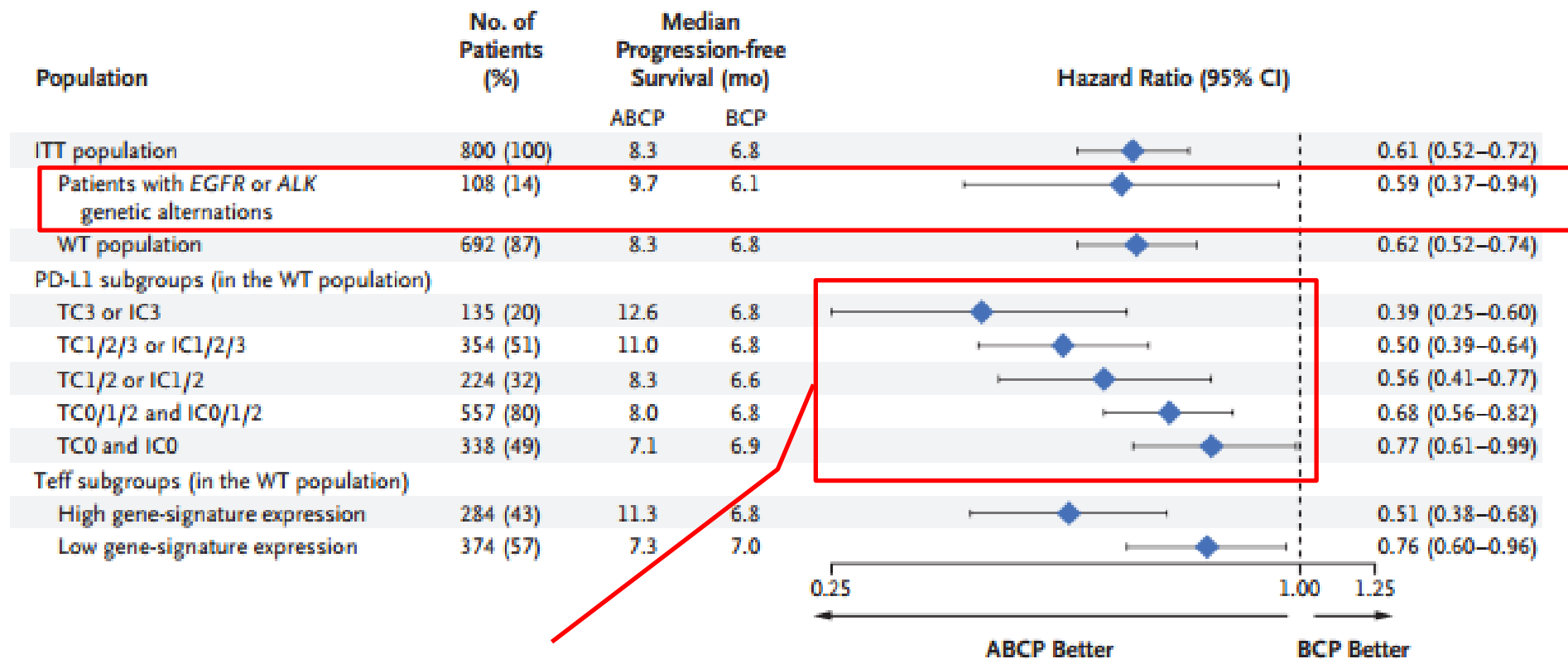
<1%	73/194		0.61 (0.38–0.98)
≥1%	129/353		0.65 (0.45–0.92)
1–49%	76/207		0.57 (0.36–0.90)
≥50%	53/146		0.64 (0.37–1.10)

Tissue-based drug

CBNPC (adéno) – stade IV – 1ère ligne chimio/beva seule v chimio/beva + immuno

- Chimiothérapie + Bevacizumab \pm atézolizumab

B Hazard Ratios for Disease Progression or Death in Biomarker Subgroups

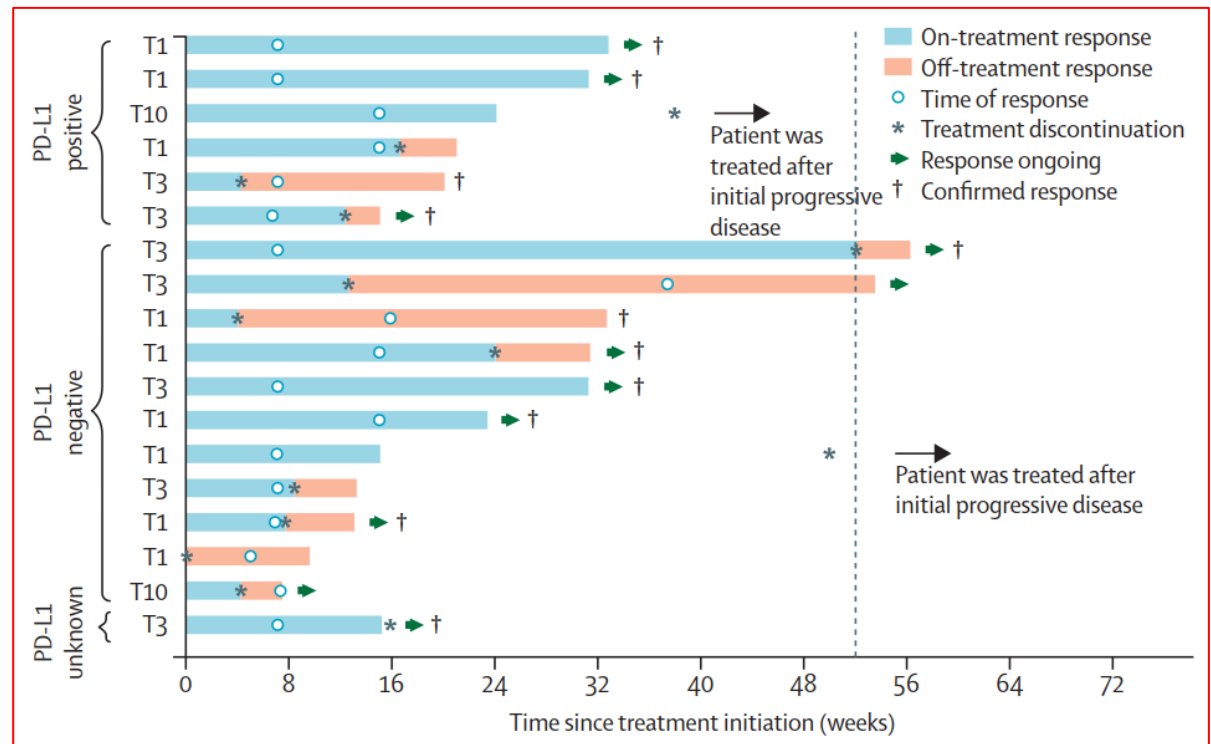


Efficacité dépend de l'expression de PD1

L'immunothérapie du CBNPC une double immunothérapie ?

Durvalumab (anti PD-L1) plus tremelimumab (anti CTL4A)

	Durvalumab 10-20 mg/kg every 2 weeks or 4 weeks plus tremelimumab 1 mg/kg*
All evaluable patients with ≥ 24 weeks of follow-up	
Objective response	6/26 (23% [9-44])
Disease control	9/26 (35% [17-56])
PD-L1-positive ($\geq 25\%$)	
Objective response	2/9 (22% [3-60])
Disease control	3/9 (33% [8-70])
PD-L1-negative ($< 25\%$)	
Objective response	4/14 (29% [8-58])
Disease control	6/14 (43% [18-71])
PD-L1-negative (0%)	
Objective response	4/10 (40% [12-74])
Disease control	5/10 (50% [19-81])



Activité aussi pour les tumeurs PD-L1 négatives

CBNPC – stade IV – 1ère ligne

double immunothérapie (ipi + nivo)

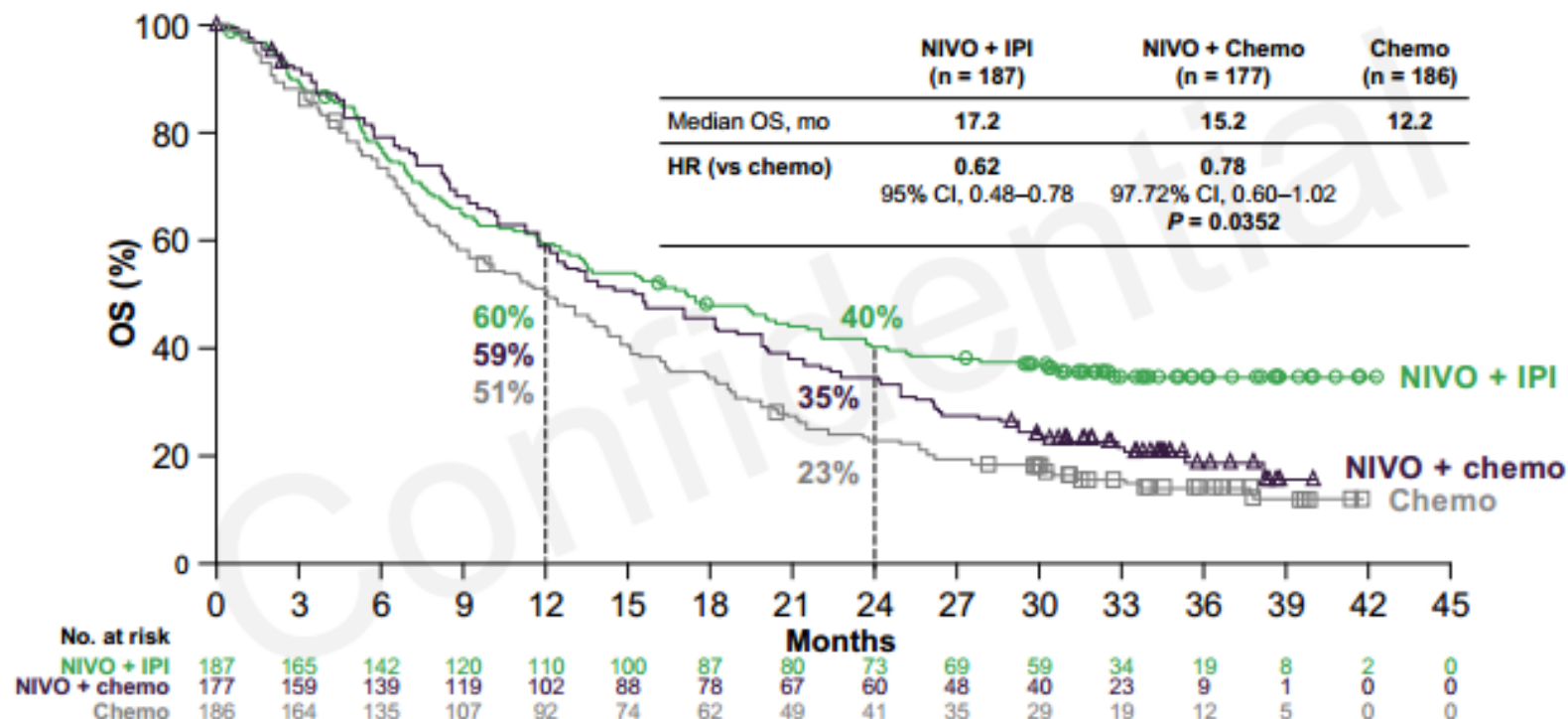
- Ipi + nivo v nivo+ chimio v chimio seule

PD-L1 < 1%

DRAFT

CheckMate 227 Part 1: NIVO + IPI in 1L NSCLC

OS With NIVO + IPI and NIVO + Chemo vs Chemo in Patients With Tumor PD-L1 Expression < 1%



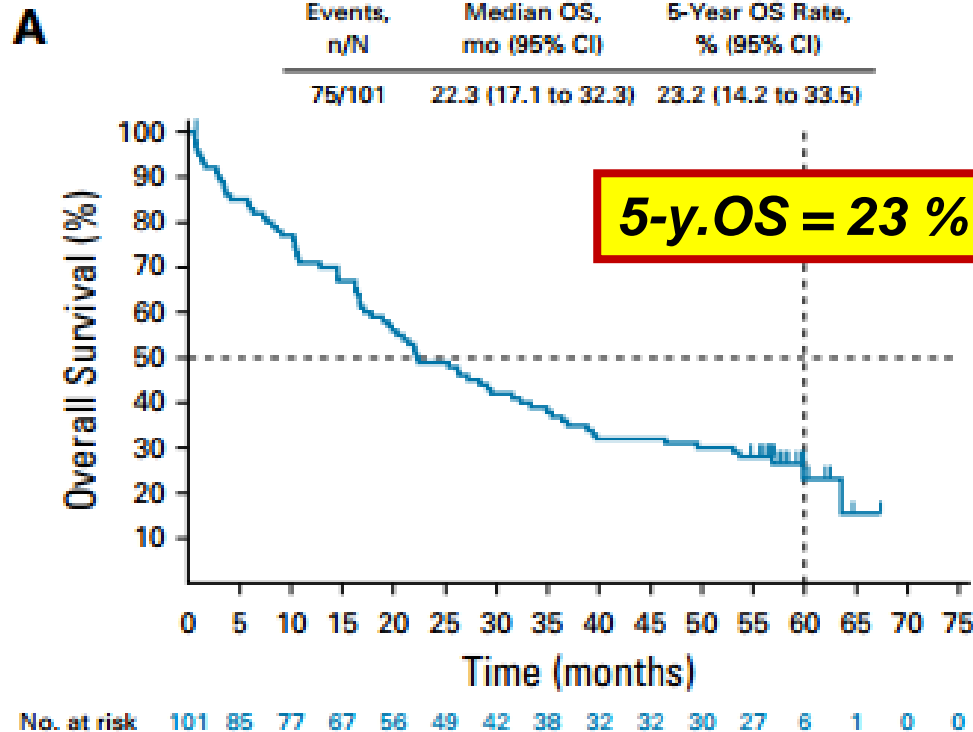
- PFS for NIVO + chemo vs chemo (secondary endpoint) in PD-L1 < 1% was met (HR, 0.73; $P = 0.0070$)
- OS for NIVO + chemo vs chemo was not met; subsequent secondary endpoints in the hierarchy a

CBNPC– stade IV

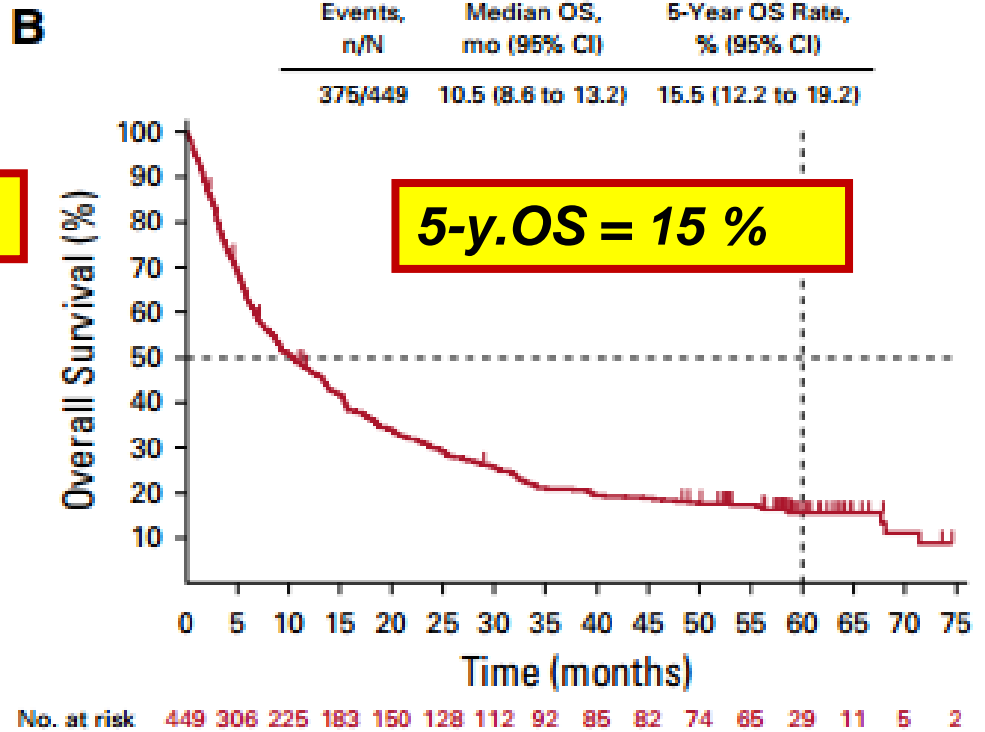
Survie à long terme ?

- Pembrolizumab seul – survie à 5 ans

1^{ère} ligne



2^{ème} ligne



CBNPC– stade IV

Survie à long terme ?

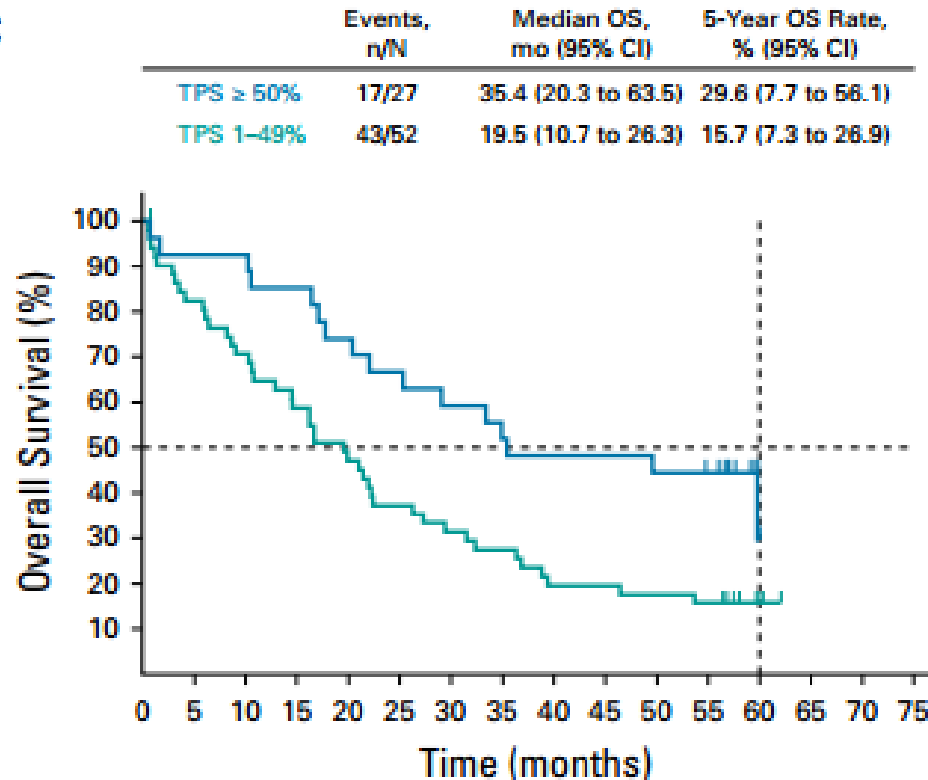
- Pembrolizumab seul – survie à 5 ans

1^{ère} ligne

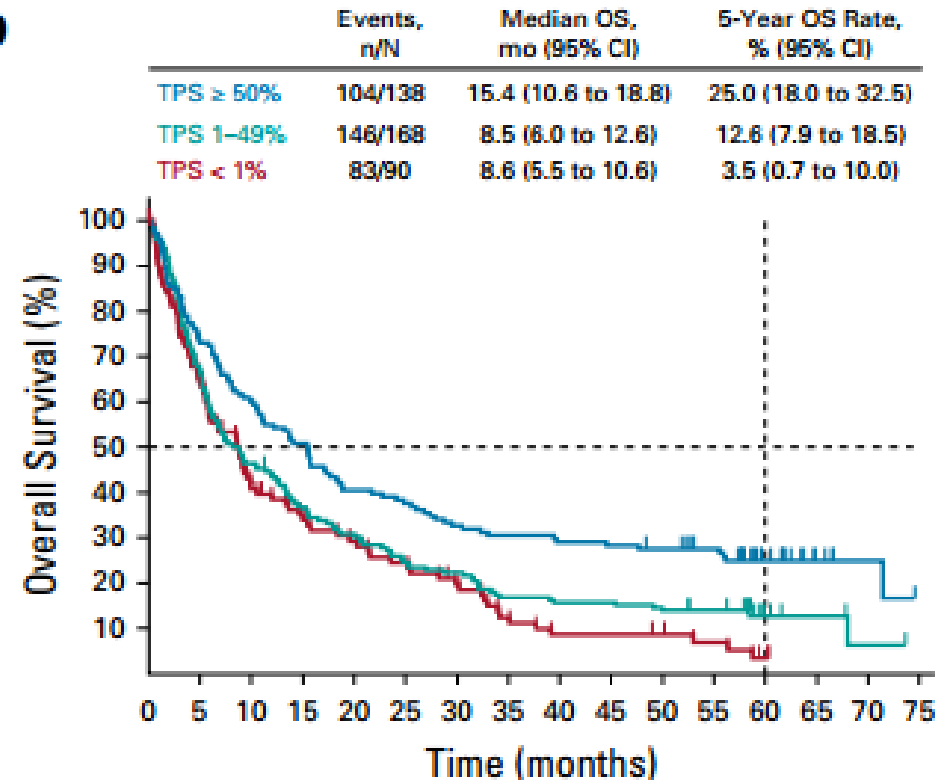
Selon PD1

2^{ème} ligne

C



D



CBNPC– métastases cérébrales

Efficacité ? (*patients exclus des études*)

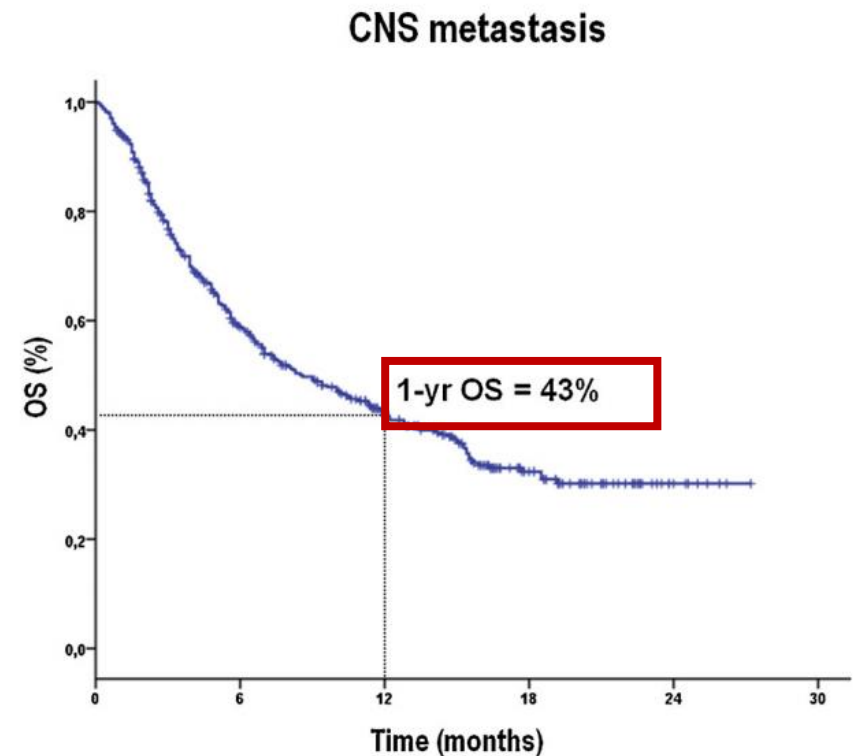
- Etude d'observation italienne sur 409 patients

Métastases cérébrales asymptomatiques ou contrôlées post radiothérapie

Table 2

Response outcomes.

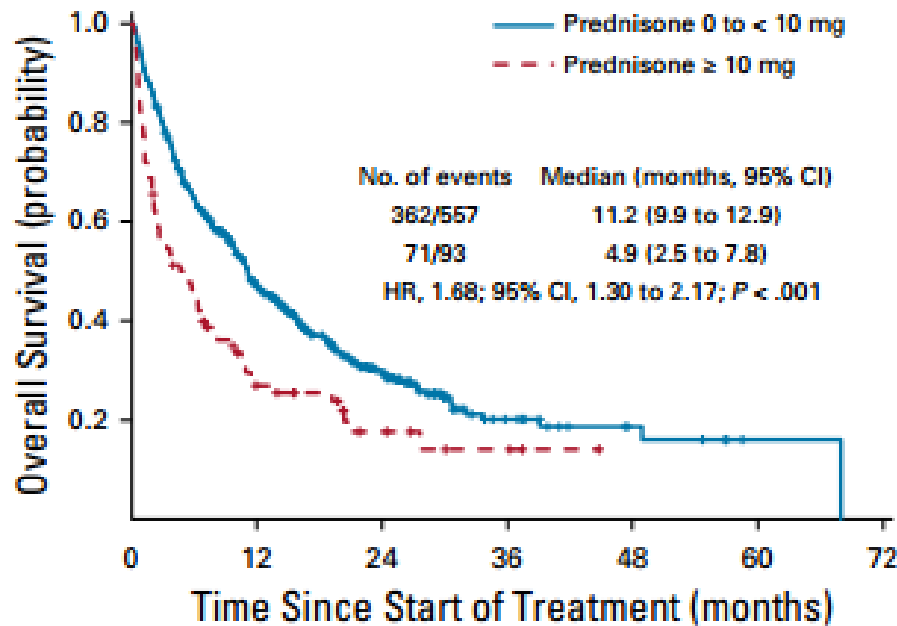
Response, n (%)	CNS metastasis (n = 409)
Objective response rate	68 (17)
Disease control rate	164 (40)
Complete response	4 (1)
Partial response	64 (16)
Stable disease	96 (23)
Progressive disease	192 (47)
Death	35 (9)
Not determined	18 (4)



CBNPC– stade IV

rôle des corticoïdes

- Prednisone > 10 mg/j v pas de prednisone



Biais de sélection !

Les patients sous cortisone pour des raisons palliatives ont un mauvais pronostic !

No. at risk:							
Prednisone 0 to < 10 mg	557	213	75	17	7	1	0
Prednisone ≥ 10 mg	93	19	7	3	0	0	0

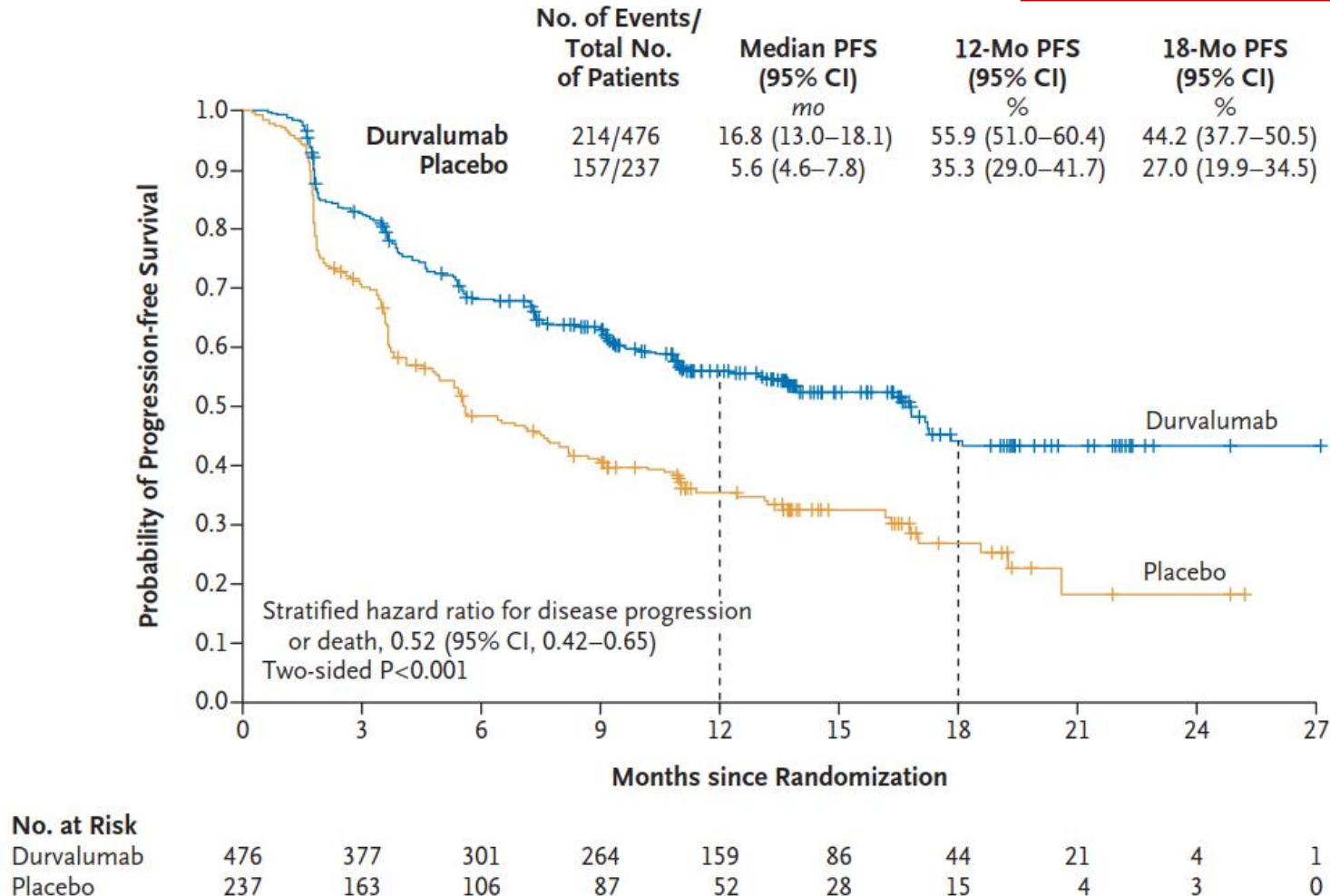
Eviter la prednisone ?

CBNPC IIIB (post RT/CT)

immunothérapie adjuvante

PD-L1 non-sélectionné

Anti PD-L1 Durvalumab



immunothérapie adjuvante et néo-adjuvante

Table 1. Ongoing phase III randomized clinical trials with adjuvant immune checkpoint inhibition immunotherapy

Trial	Registry number	NSCLC stages	Experimental arm	Control arm	Target accrual	Primary outcome
PEARLS	NCT02504372	IB (>4 cm), II, IIIA	Pembrolizumab	Placebo	1080	DFS
BR31	NCT02273375	IB (>4 cm), II, IIIA	Durvalumab	Placebo	1360	DFS in PD-L1 + DFS overall
ANVIL	NCT02595944	IB (>4 cm), II, IIIA	Nivolumab	Observation	714	DFS, OS
IMpower 010	NCT02486718	IB (>4 cm), II, IIIA	Atezolizumab	Observation	1127	DFS in IB-III A DFS in PD-L1+ in II-III B

NSCLC, non-small-cell lung cancer; DFS, disease-free survival; PD-L1, programmed cell death 1 ligand; OS, overall survival.

Table 3. Ongoing phase III randomized clinical trials with neoadjuvant immune checkpoint inhibition immunotherapy plus chemotherapy

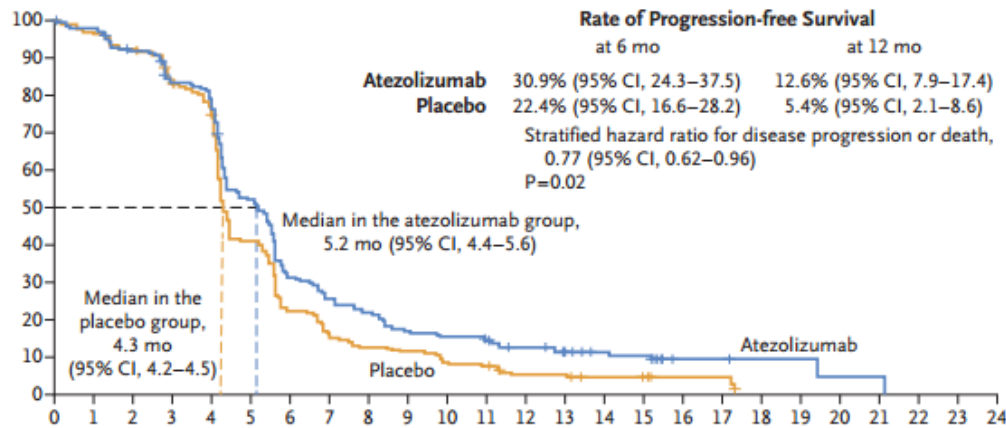
Trial	Registry number	NSCLC stages	Experimental arm	Control arm	Target accrual	Primary outcome
KEYNOTE-617	NCT03425643	IIB-III A	ChT + pembrolizumab postop pembrolizumab	ChT doublet postop placebo	786	EFS, OS
Checkmate 816	NCT02998528	IB-III A	ChT + nivolumab postop SoC	ChT doublet postop SoC	350	MPR
IMpower 030	NCT03456063	II-III B (T3N2)	ChT + atezolizumab postop atezolizumab	ChT + placebo postop SoC	302	MPR

Immunothérapie – efficacité

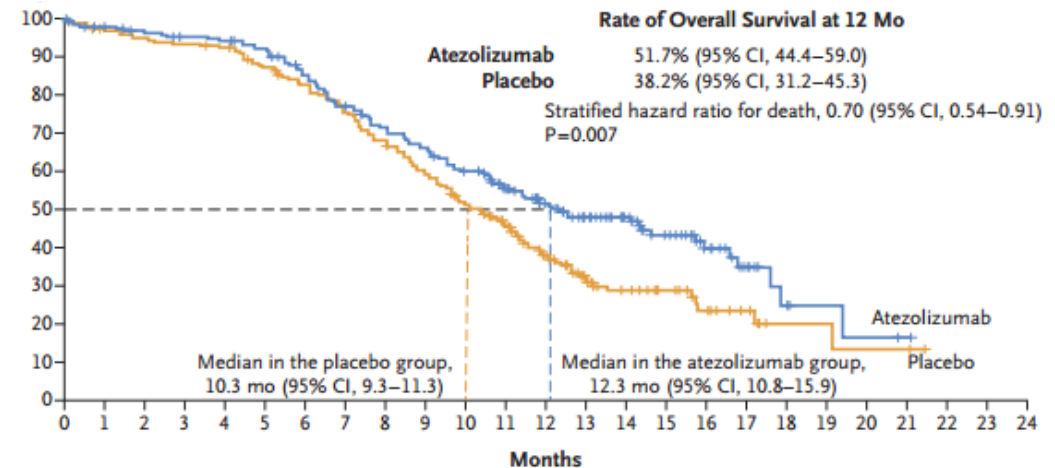
Cancer bronchique à petites cellules

- Atezolizumab en 1ere ligne

med PFS + 1 mois



med OS + 2 mois



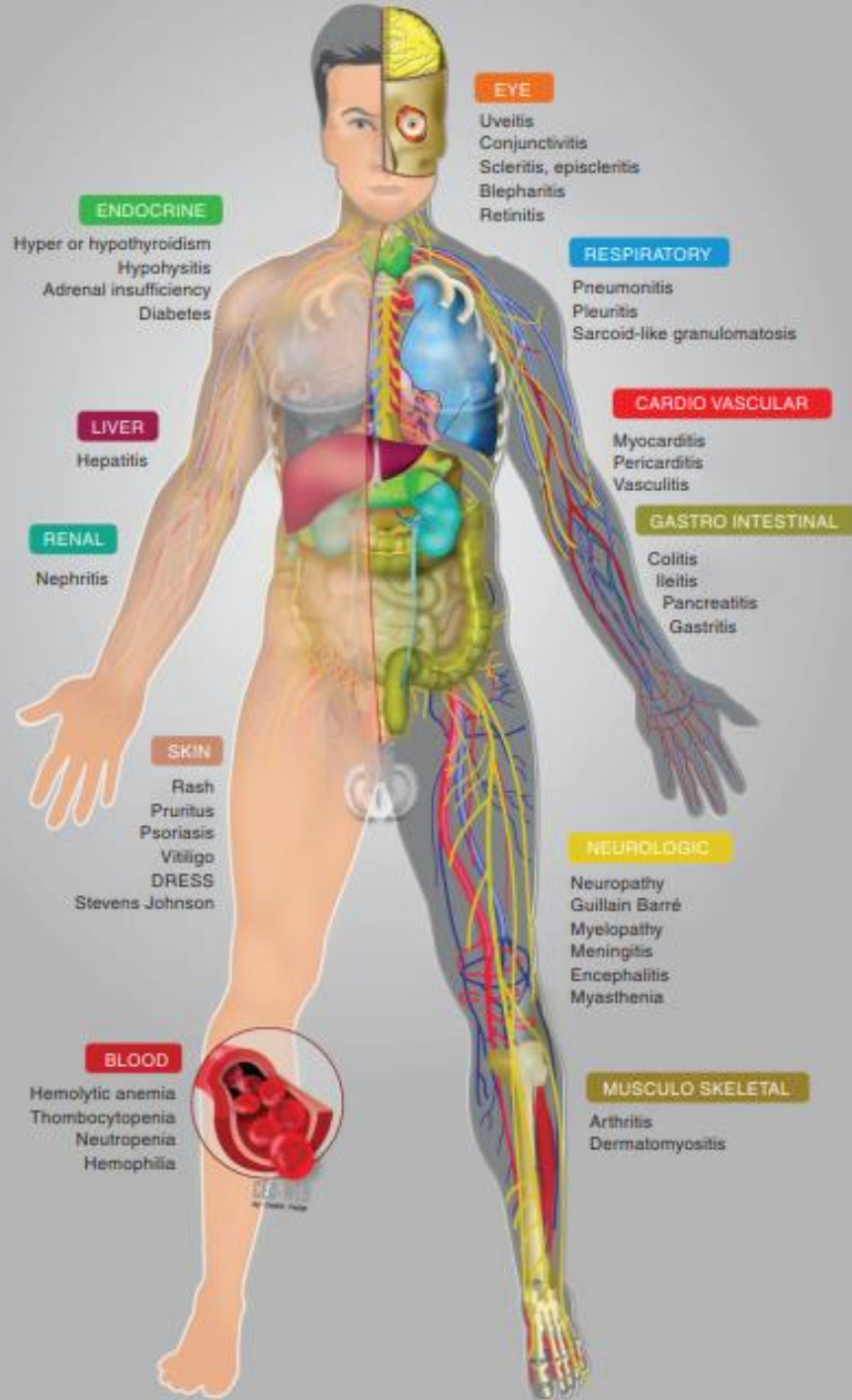
Effet modeste dans les cancers bronchiques à petites cellules

Immunothérapie dans le cancer

Plan de la présentation

- Introduction – une approche révolutionnaire
- Les leçons du mélanome
- Les facteurs prédictifs
- L'efficacité dans divers cancers
- **Les toxicités et leurs traitements**
- Conclusion – les acquis de la révolution ?

L'immunothérapie provoque des maladies auto-immunes !



Tous les organes

Potentiellement mortelles

N'importe quand

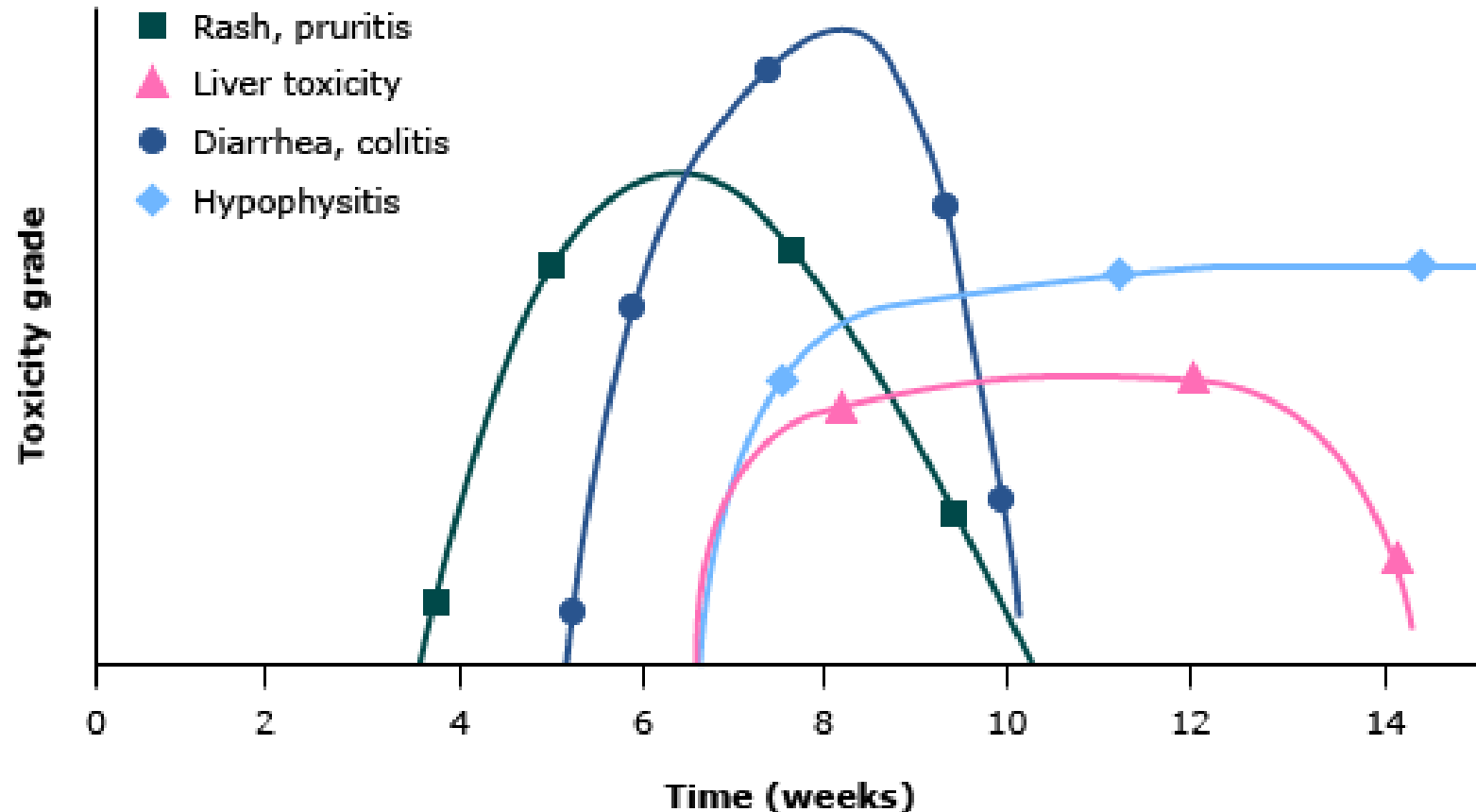
Aussi après l'arrêt du traitement

***Récidive dans 50% des cas
(dont 50% «ailleurs»)***

***L'information du patient et
La formation des médecins
Est cruciale***

L'immunothérapie

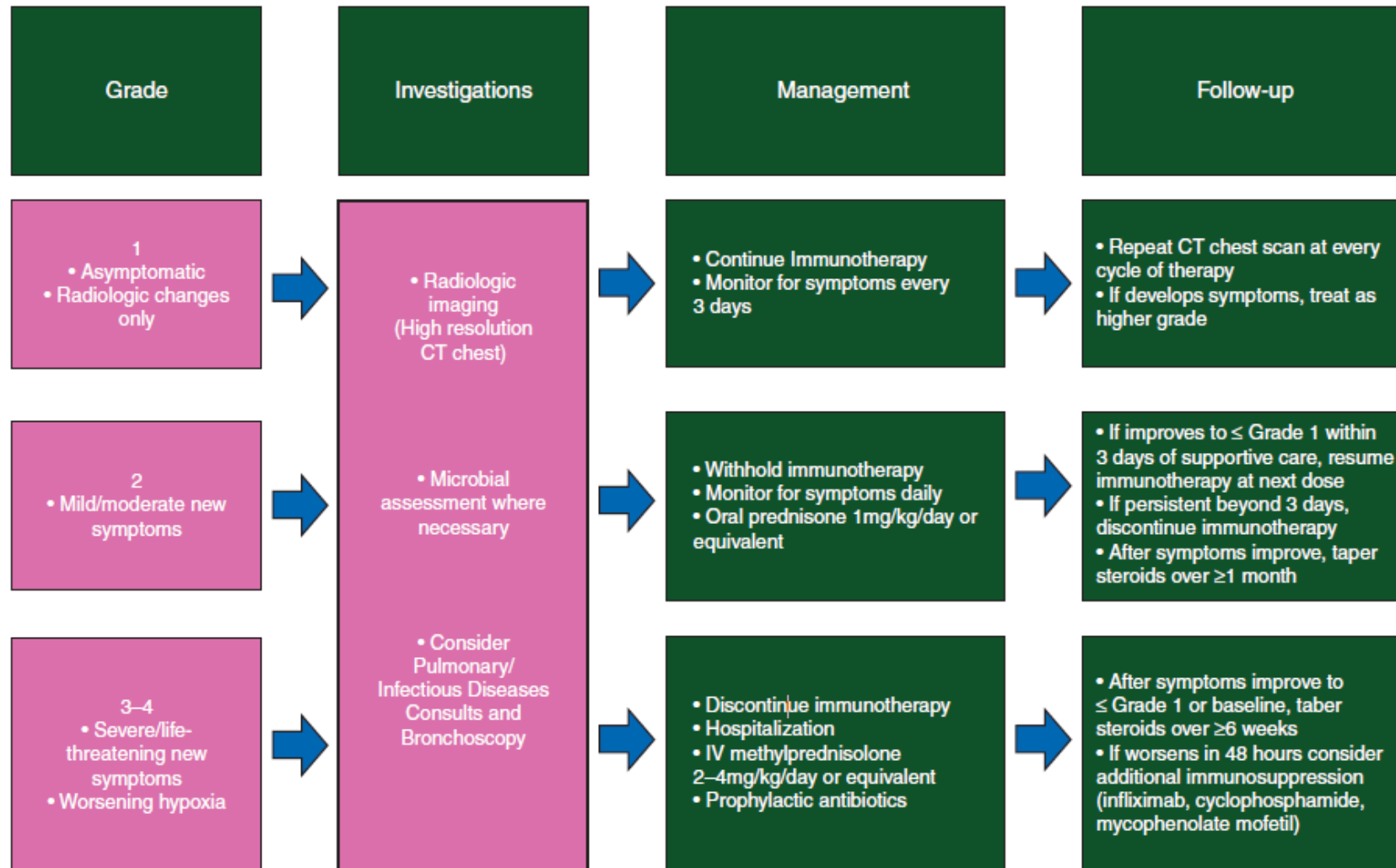
Cinétique des “immuno-toxicités”



Toxicité très précoce ou très tardives (y.c post arrêt) sont possibles

L'immunothérapie

Traitement (p.ex. La pneumonie)



Arrêt de l'immunothérapie et corticoïdes

Toxicité de l'immunothérapie

Pneumonie auto-immune

Patiente de 73 ans

*Carcinome **rénal** métastatique à cellules claires de stade pT1a, pNx, **M1** (os médiastin) de grade 2 selon Fuhrmann.*

***Progression après 3 TKI** (VEGF-R2 i (Votrient, puis Inlyta); mTOR i (Afinitor))*

*13.05.2016 – 5.8.2016 : immuno-thérapie par **Nivolumab.(anti-PD1)***

Diminution rapide d'une métastase sous-cutanée

Patiente asymptomatique

STOP pour pneumonie toxique au CT

*24.8.2016 : Bronchoscopie : **bilan infectieux négatif**.*

30.8.2016 . Fonctions pulmonaires normales, DLCO/VA 70%

*Dès le 19.9.2016 : **Prednisone 50 mg/j** pour un mois et Augmentin pour 2 semaines*

CT : amélioration rapide des infiltrats pulmonaires

Dès le 28.9.2016 : Prednisone 40 mg/j pour 2 semaines

Dès le 12.10.2016 : Prednisone 30 mg/j pour 2 semaines

Dès le 26.10.2016 : Prednisone 20 mg/j pour 2 semaines

Dès le 9.11.2016 : Prednisone 10 mg /j

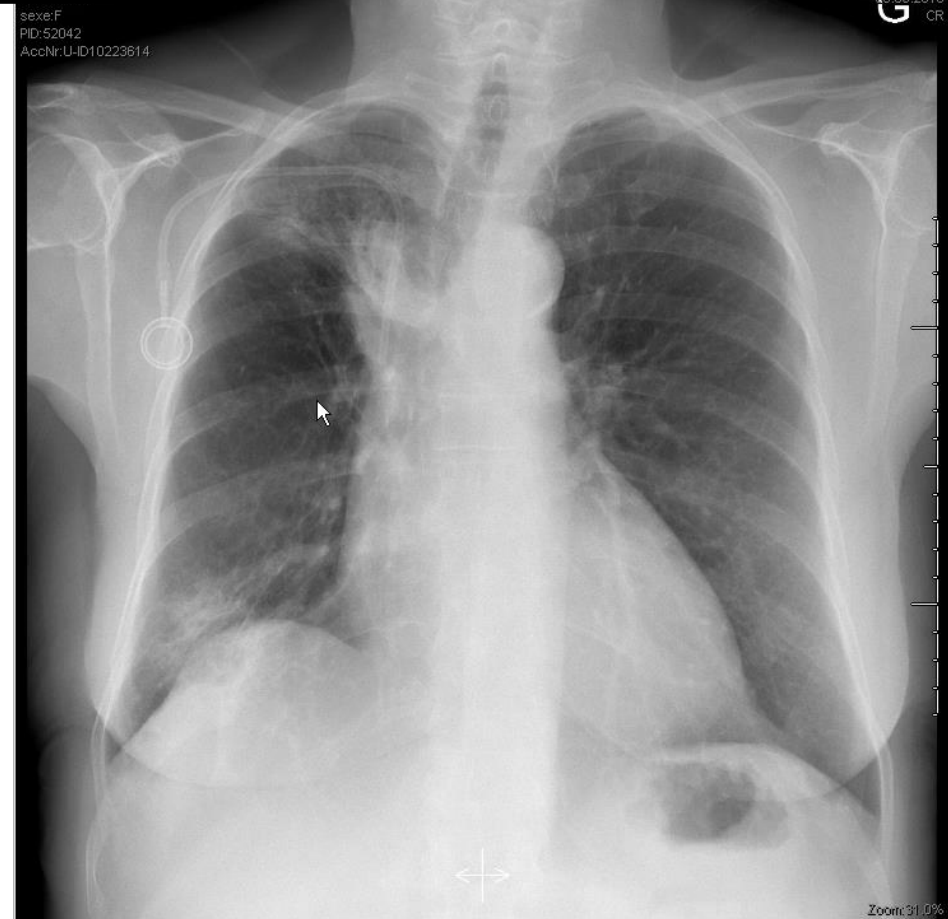
Toxicité de l'immunothérapie

Pneumonie auto-immune

Rx Thorax
30.8.2016



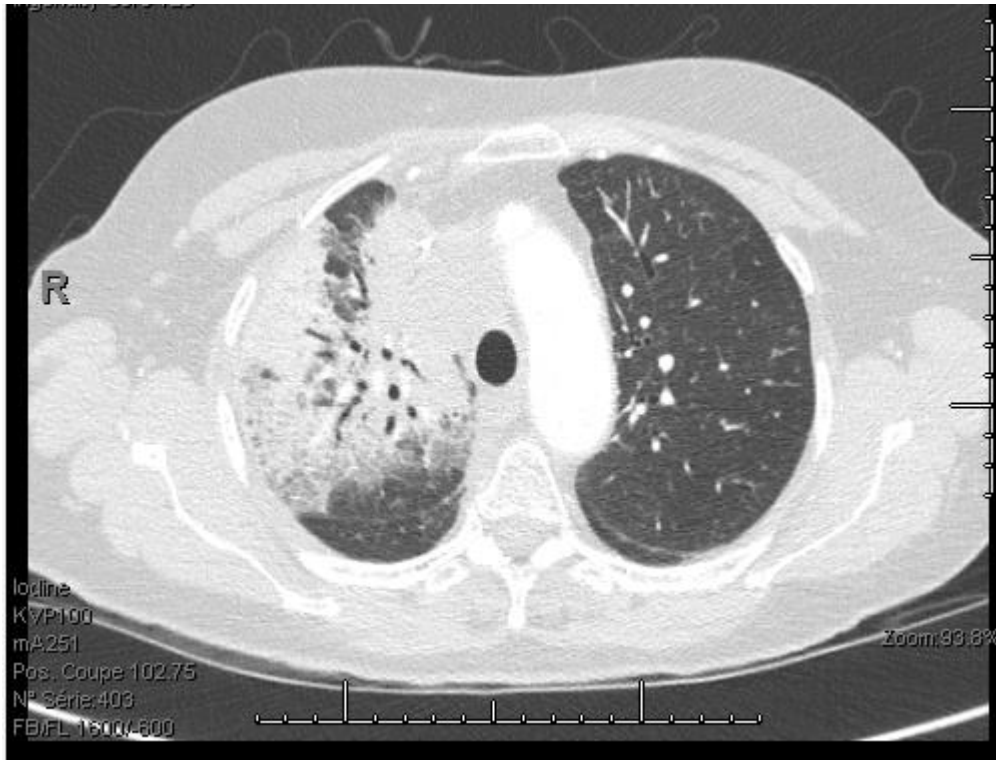
Rx Thorax
09.09.2016



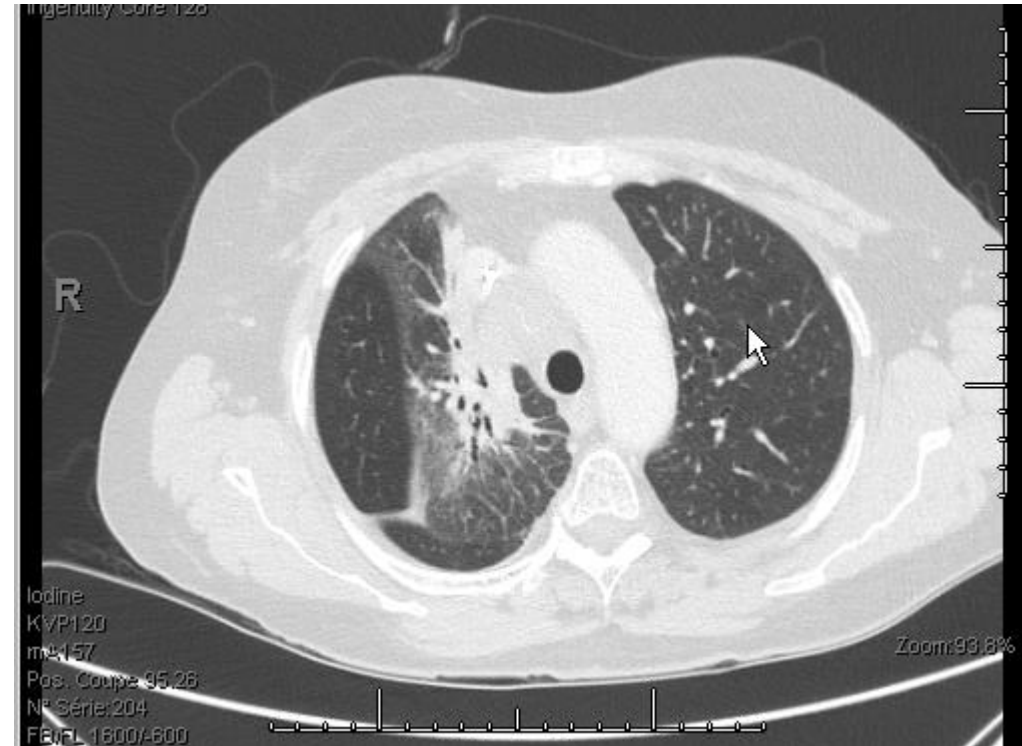
Toxicité de l'immunothérapie

Pneumonie auto-immune

CT Thorax
19.8.2016



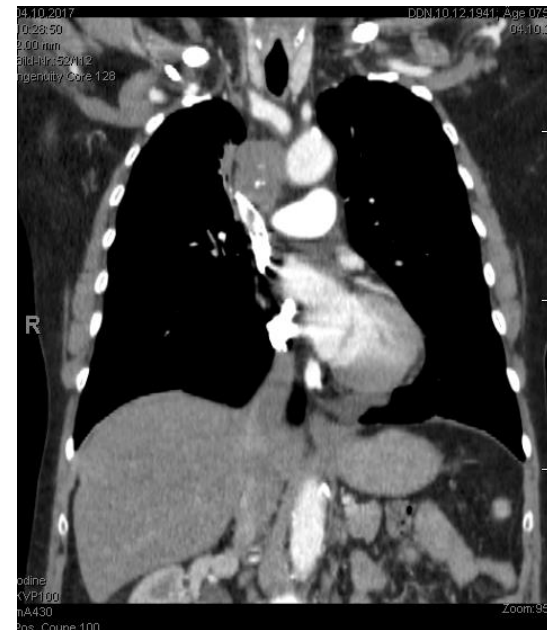
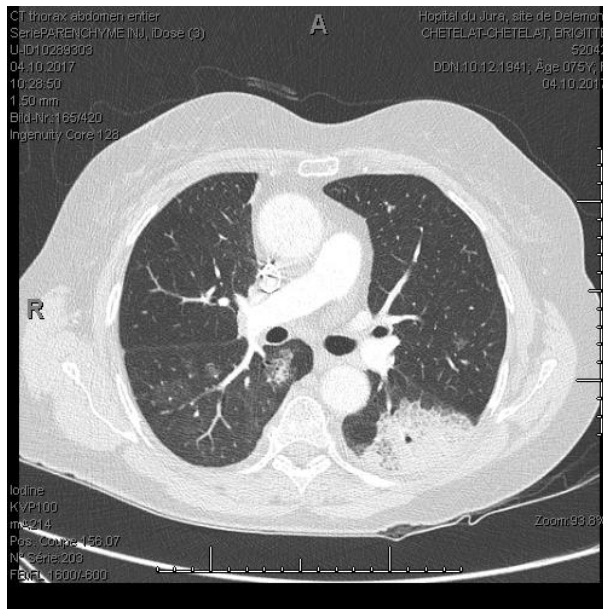
CT Thorax
09.11.2016



Toxicité de l'immunothérapie pneumonie auto-immune

Janvier 2017 : **reprise du Nivolumab** pour 2 cycles
récidive de la pneumonie toxique

Septembre 2017 : **3eme pneumonie toxique au sevrage des corticoïdes**
Biopsie pulmonaire : « **BOOP** » auto-immune,
Imurek au long cours



Septembre 2019 – cancer rénal stable sans traitement

Immunothérapie – Toxicité

Colite auto-immune

- Diagnostic
- **Adénocarcinome bronchique** (ALK négatif, ROS négatif, EGFR wt, PD-L1 5%) de stade cT1 cN0 M1
- **(5 métastases cérébrales)** du poumon droit (LSD).
- Du 21.06 au 04.07.2018 : **irradiation stéréotaxique des lésions cérébrales.**
- 26.7.2018 au 05.10.2018 : **Chimio-immunothérapie par carbo/Alimta/Keytruda** pour 4 cycles
- 12.11.2018 **Lobectomie (LSD) et curage médiastinal** (pT2, pN0 (0/43).
- Dès le 1.12.2018 **maintenance par Keytruda (anti-PD1)**
- 28.03.2019 IRM cérébrale : diminution des métastases cérébrales, disparition de l'oedème
- 08.05.2019 PET-scan : CR
- 04.07.2019 IRM cérébrale : discrète PD

Immunothérapie – Toxicité

Colite auto-immune

- **27.03.2019 Colite auto-immune G2**
- Dès le 27.3.2019 **Prednisone 60 mg**
- Du 03.4.2019 au 01.05.2019 Prednisone 10 mg / semaine
- **10.05.2019 Récidive de la colite auto-immune G2**
- du 11 au 13 mai Prednisone 50 mg 3-0-0 **Remicade**
- Du 14.5 au 17.6 Prednisone - 10 mg par semaine
- **19.06.2019 Keytruda**
- **02.07.2019 Récidive de la colite auto-immune G3**
- 08.07.2019: **Prednisone 2 mg/kg pour 3 jours** et **Remicade 5 mg/kg**
- Réduction de la prednisone par palier de 10 mg tous 4 jours
- 22.07.2019 **Remicade 5 mg/kg**
- **03.09.2019 Remicade 5 mg/kg**
- **16.09.2019 Remicade 5 mg/kg**
- 17.09.2019 coloscopie / biopsie : colite inflammatoire modérée



Toxicité de l'immunothérapie mucite / oesophagite auto-immune

Patiente de 45 ans, avec une tumeur neuro-endocrine de grade III (à grandes ou petites cellules) de type extensive disease (pM1, surrénales, cérébral), progressant post chimiothérapie

30.1.17 immuno-thérapie par Nivolumab (anti-PD1) 3 mg/kg. (cycle 1)

6.2.17: stomatite modérée, qlq vésicules du palais, frottis pour herpès négatif

13.2.17 mucite atypique, frottis positif pour qlq candidas

13.2.17 immuno-thérapie par Nivolumab 3 mg/kg (cycle 2)

16.2.17 fluconazol 100mg/ j pour frottis positif

20.2.17 mucite sévère et oesophagite

20.2-22.2.17 fluconazol iv 400 mg/d .

23.2.17 Cancidase iv (70 mg/kg)

27.2.17 aggravation clinique (cf photo)

transfert à usb pour suspicion d'oesophagite auto-immune

Premiers symptômes 5 à 7 jours après le début de l'immunothérapie

Toxicité de l'immunothérapie mucite / oesophagite auto-immune



*Mucite et oesophagite
sévère à 4 semaines du
début du nivolumab,
progressant après
fluconazol et cancidase*

***Bonne évolution sous
Prednisone 2 mg/ kg***

Trois mois plus tard, à l'arrêt de la prednisone:

- ***Récidive de la mucite***
- ***Insuffisance rénale aiguë sur néphrite interstitielle***

Amélioration rapide sous prednisone 2 mg/ kg

Décès de la patiente sur progression des métastases cérébrales

Immunothérapie – Toxicité

gastrite auto-immune

- **Mélanome malin de type nodulaire non pigmenté avec ulcération au niveau du cuir chevelu pariétal pT3a (Breslow 3,7 mm) L1 V0 pN0.**
- 03.08.17 **Excision** d'une lésion cutanée
- 1.09.17 **Recoupe** avec 2 cm de marge de sécurité, lambeau yin yang et excision du ganglion sentinelle supraclaviculaire gauche et rétro-auriculaire gauche.
- **21.12.18 PET-CT avec multiples métastases** sous-cutanées, osseuses et pulmonaires.
- 24.1.19 Début d'une immunothérapie par Nivolumab 240mg une fois toutes les 2 semaines, cliniquement très bonne réponse.
- **07/19 PET/CT: Rémission complète**
- **Douleurs épigastriques**, notion de méléna depuis deux semaines
- Colonoscopie sp
- **OGD avec biopsie: signe de gastrite auto-immune**
- Prednisone 1 mg /kg avec nette amélioration de symptômes

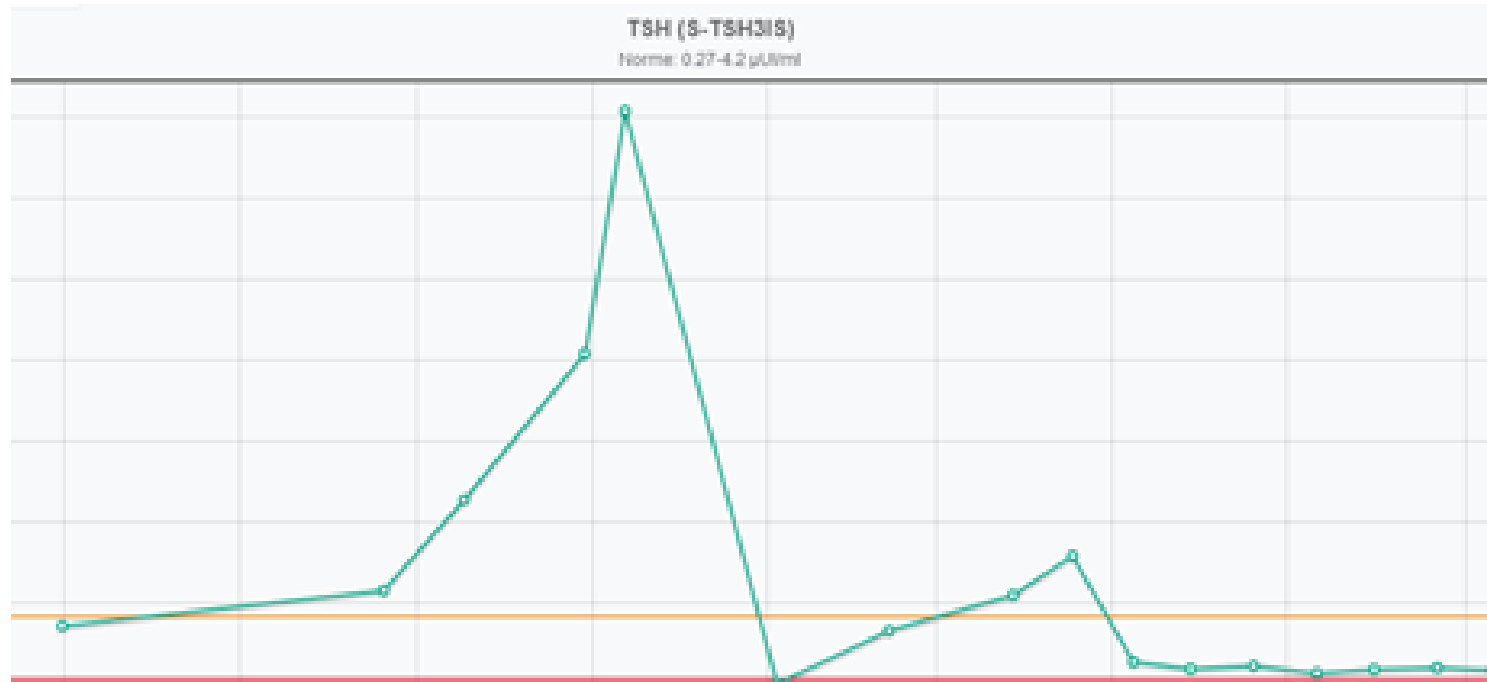
Immunothérapie – Toxicité

Hypothyroïdie

- **Carcinome urothélial de la vessie de stade minimum T3, N3, Mx**
- 18.10 au 04.01.2017 : chimiothérapie néo-adjuvante de Carboplatine / Gemzar
- 16.01.2017 : PET-scan : rémission partielle.
- 27.4.2017 Cystectomie radiacale avec conduit iléale
- mars 2018 CT tap **récidive ganglionnaire**
- 30.4.2018 au 2.7.2018 Immunothérapie de **Tecentriq (anti-PD-L1)**. **PR**
- 20.8.2018 à actuel poursuite du **Tecentriq en maintenance (near CR)**
- Hypothyroïdie auto-immune secondaire au Tecentriq, compensé par Euthyrox 75 ucg

Immunothérapie – Toxicité Hypothyroïdie

- Hypothyroïdie auto-immune secondaire au Tecentriq, compensé par Euthyrox 75 ucg



Immunothérapie – Toxicité

Hypophysite auto-immune

- **Mélanome malin (BRAF wt, NRAS wt, KIT wt, PD-L1 positif)** de type superficiel, de stade initial Breslow 0.9 mm, pT1b, pN1a, cM0, **stade IIIA**.
Août 2013 : excision primaire.
29.08.2013 : 2ème résection avec marge de sécurité et biopsie du ganglion sentinelle.
17.09.2013 : curage inguinal droit pour micrométastases.
Octobre 2015 : résection de métastases en transit du mollet droit.
Mai 2017 : résection de **métastases en transit** de la cuisse droite
15.10.2018 : **excision de métastases en transit** dans la cuisse droite.
-
- **26.11.2018 au 17.05.2019 Immunothérapie adjuvante par Opdivo (Anti-PD1)**
- **Troubles du comportement, désorientation, baisse sévère de l'EG sur 2 semaines**
- **STOP pour possible AVC sub-aigu**
- **Hypophysite auto-immune**
- **11.06.2019 Cortisol 66 (bas); ACTH 0,3 (bas) ; TSH N, T4 N.**
- **Situation à + 4 mois : Sous hydrocortisone 20 mg – Récupération complète**

Immunothérapie – Toxicité

Poly-neuropathie auto-immune

Cancer du col utérin FIGO IVB

- progression locale après radiochimiothérapie et chimiothérapie de Carbo/paclitaxel et Avastin
- début d'OPDIVO (anti-PD1) le 20.7.17
- paresthésies au niveau des deux jambes sans faiblesse musculaire
- 6.5.2019 examen neurologique avec EMNG – pathologique
- **Polyneuropathies sensitives périphérique d'origine auto-immune** - ttt par Solumedrol 1g iv du 13.5.-20.5 J1-3, ensuite 100 mg Prednisone per os par jour
- Puis diminution de la prednisone par palier
- Rapide amélioration clinique
- Sept. .2019 examen neurologique avec EMNG – nette amélioration

Immunothérapie dans le cancer

Plan de la présentation

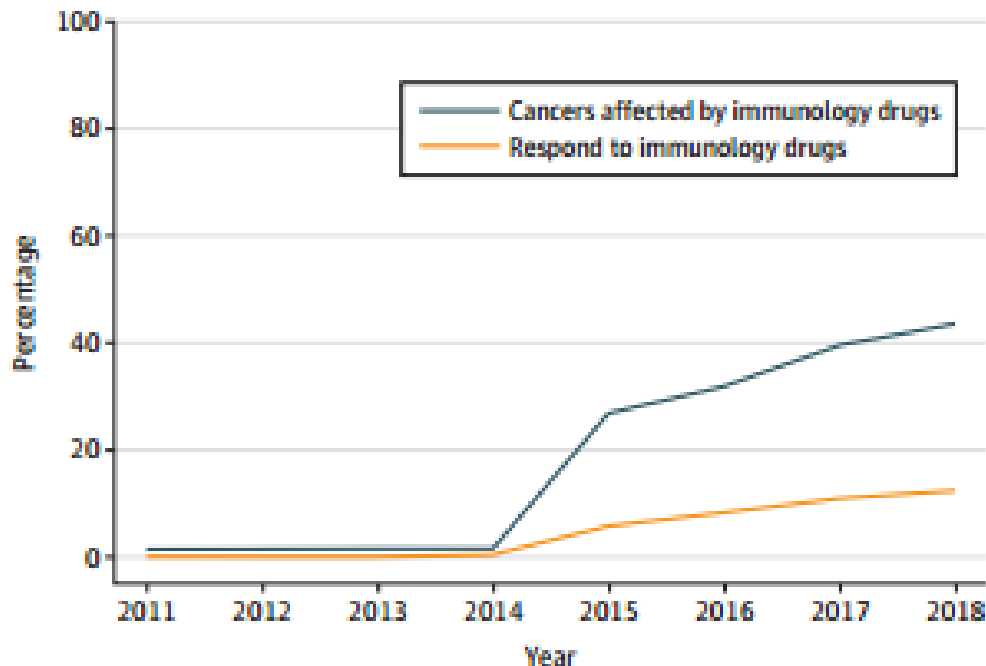
- Introduction – une approche révolutionnaire
- Les leçons du mélanome
- Les facteurs prédictifs
- L'efficacité dans divers cancers
- Les toxicités et leurs traitements
- Conclusion – les acquis de la révolution ?

Immunothérapie

Données aux USA en 2018

- Nombre de patients éligibles

Pourcentage de tous les patients avec un cancer



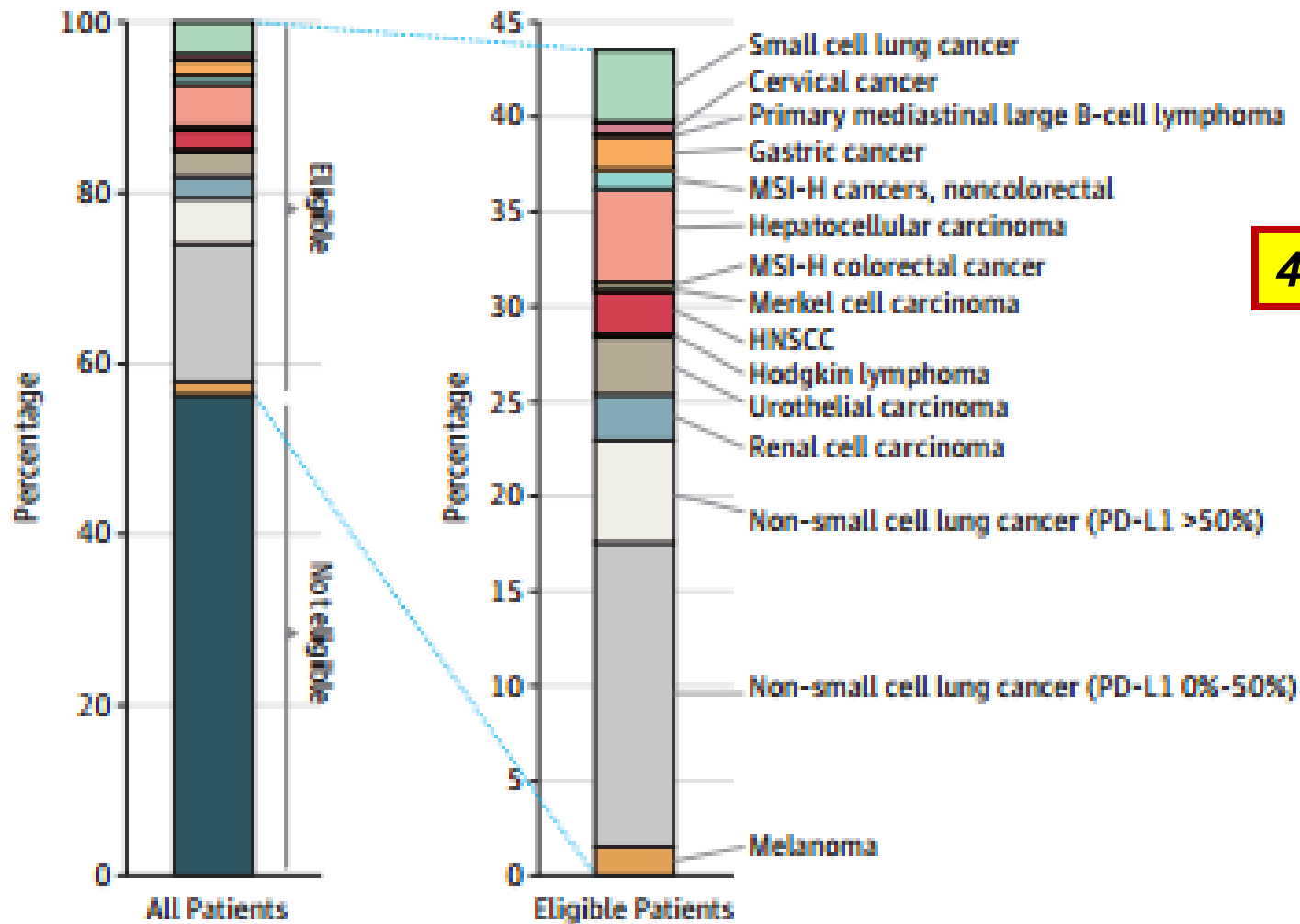
43,6 % des patients

Efficace chez 12,4%

Immunothérapie

Données aux USA en 2018

A Eligibility

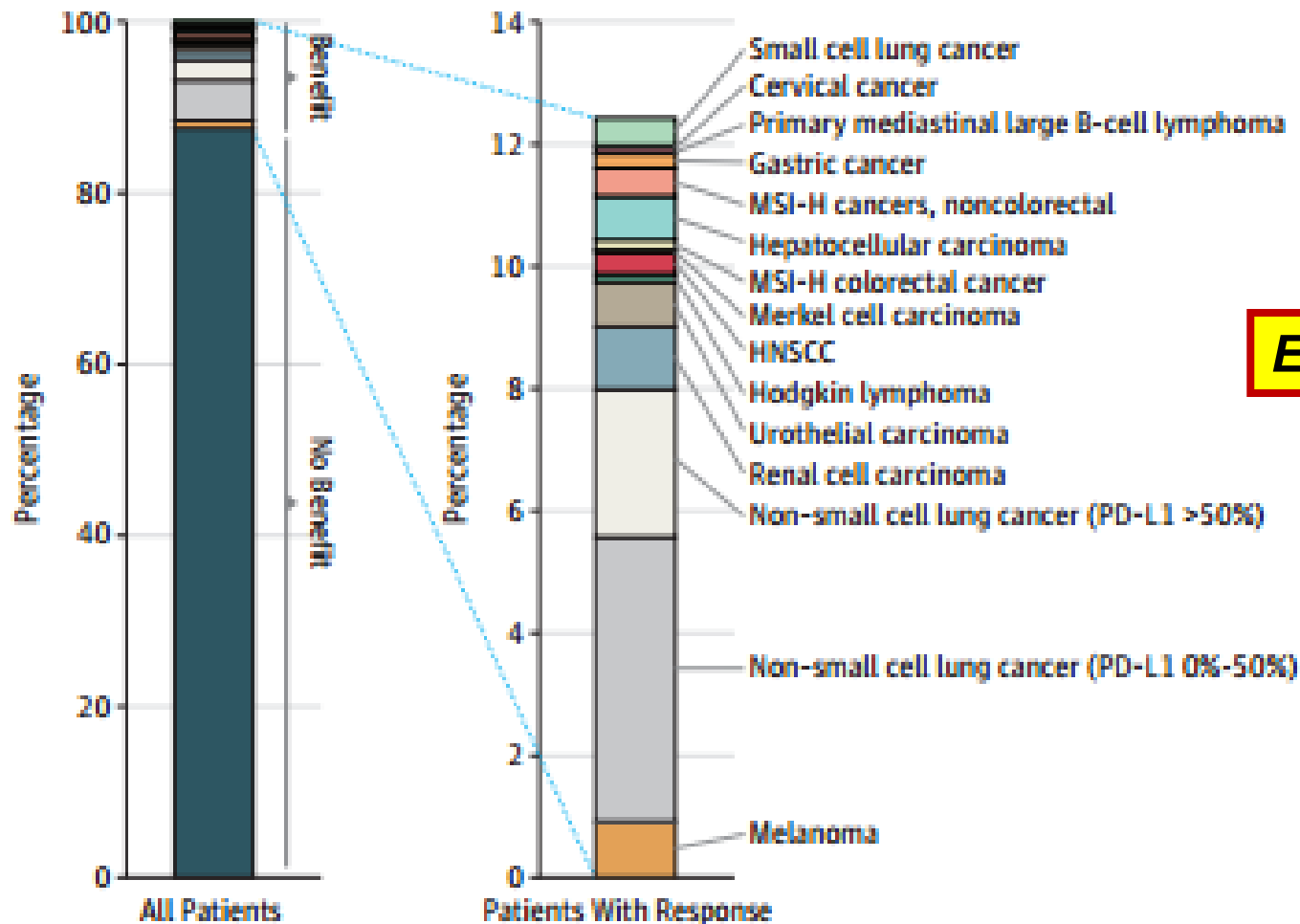


43,6 % des patients

Immunothérapie

Données aux USA en 2018

B Respond



Efficace chez 12,4%

Immunothérapie

Jura 2018

- Pourcentage des traitements (14%)

- *2936 cycles de chimiothérapie et de divers anticorps*
- *Dont 418 cycles d'immunothérapie*

- Pourcentage des coûts 31%

- *4'028'200 francs pour la chimiothérapie et les divers anticorps*
- *Dont 1'250'700 pour l'immunothérapie*

Immunothérapie dans le cancer du poumon

- State of the art 2019

L'immunothérapie est le nouveau « gold » standard

PD-L1 > 50% : immuno seule (ou chimio-immuno ?)

PD-L1 < 50% : chimio-immuno

PD-L1 < 1 % : double immuno (pas remboursée...)

L'immunothérapie peut rester efficace à 5 ans (STOP ?)

L'immunothérapie agit aussi sur les métastases cérébrales

L'immunothérapie adjuvante est efficace dans les stade IIIB

L'immunothérapie (néo) - adjuvante ?...un grand potentiel ?

L'immunothérapie est peu efficace dans les cancers à petites cellules

*La gestion des effets secondaires demande une expertise
« étendue » du praticien, de l'oncologue et du spécialiste*