

Cancérologie thoracique:

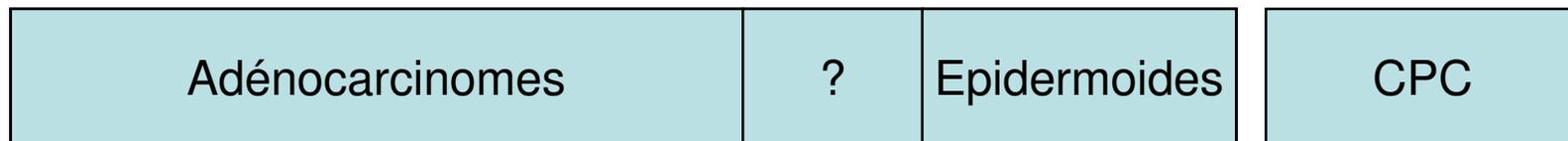
2015

Nouvelles drogues,
Nouvelles toxicités

Radj Gervais, Centre Francois Baclesse, Caen
3 décembre 2015

Cancers bronchiques primitifs

- Stades IV (métastatiques)

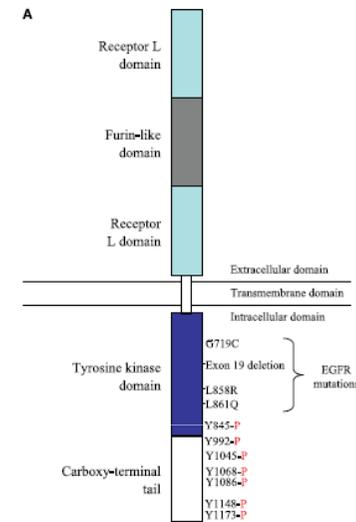


↔ Thérapies ciblées (EGFR, ALK)

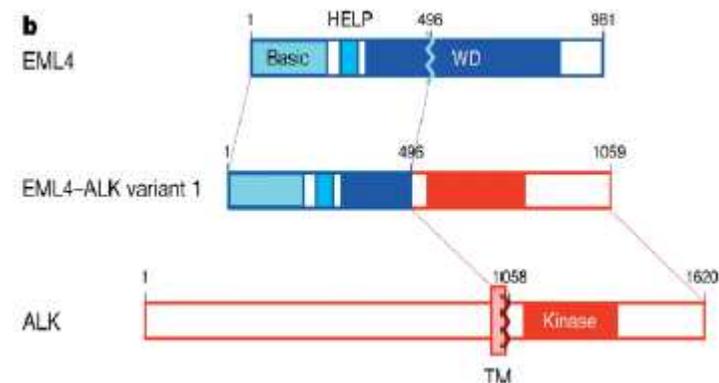
← Immunothérapie →

Les thérapies « ciblées »

- TKI-EGFR:
 - Gefitinib (IRESSA)
 - Erlotinib (TARCEVA)
 - Afatinib (GIOTRIF)

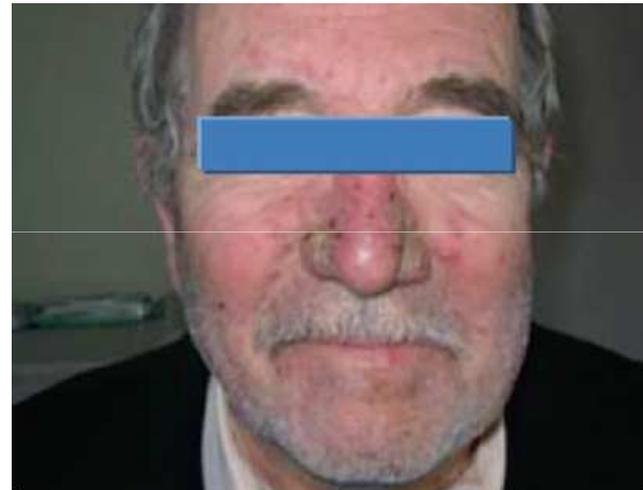


- TKI-ALK:
 - Crizotinib (ZALKORI)
 - Ceritinib (ZYKADIA)



TKI-EGFR

- Toxicité cutanée



- Toxicité digestive



TKI-ALK



Effet secondaire	Fréquence	Conseils à l'initiation du traitement par crizotinib	Conseils de suivi
Cliniques			
Troubles visuels	60 %	Information du patient Pas de bilan ophtalmologique systématique	Aucun en l'absence de baisse de l'acuité visuelle
Troubles digestifs	50%	Conseils hygiéno-diététiques	Conseils hygiéno-diététiques
Hypogonadisme	100 % (hommes)	Informé le patient	Dosage de la testostéronémie Supplémentation en testostérone
Œdèmes	30 %	Aucun	Dosage de l'albuminémie Pas de diurétiques
Kystes rénaux	9 %	Recherche de kystes rénaux préexistants	Aucun en l'absence d'anomalie de la bandelette urinaire
Pneumopathie interstitielle	4 %	Recherche de pneumopathie interstitielle diffuse préexistante	Surveillance clinique
Électrocardiographiques			
Allongement du QT	1 %	Électrocardiogramme Arrêt des médicaments stabilisant de membrane, information du médecin traitant	Électrocardiogramme ? Ionogramme (Ca, Mg, K)
Bradycardie	4 %	Ionogramme (Ca, Mg, K) Électrocardiogramme	Aucun
Biologiques			
Hépatotoxicité	15 %	Bilan hépatique (transaminases et bilirubine)	Bilan hépatique (transaminases et bilirubine) tous les 7 jours pendant 2 mois, puis une fois par mois
Cytopénies	10 %	Hémogramme	

www.baclesse.fr/pj/THECITOX.pdf

traitement ayant un effet stabilisant de membrane. Une information spécifique du médecin traitant du patient est recommandée, compte tenu des interactions médicamenteuses susceptibles de favoriser cet effet secondaire. Le tableau 2

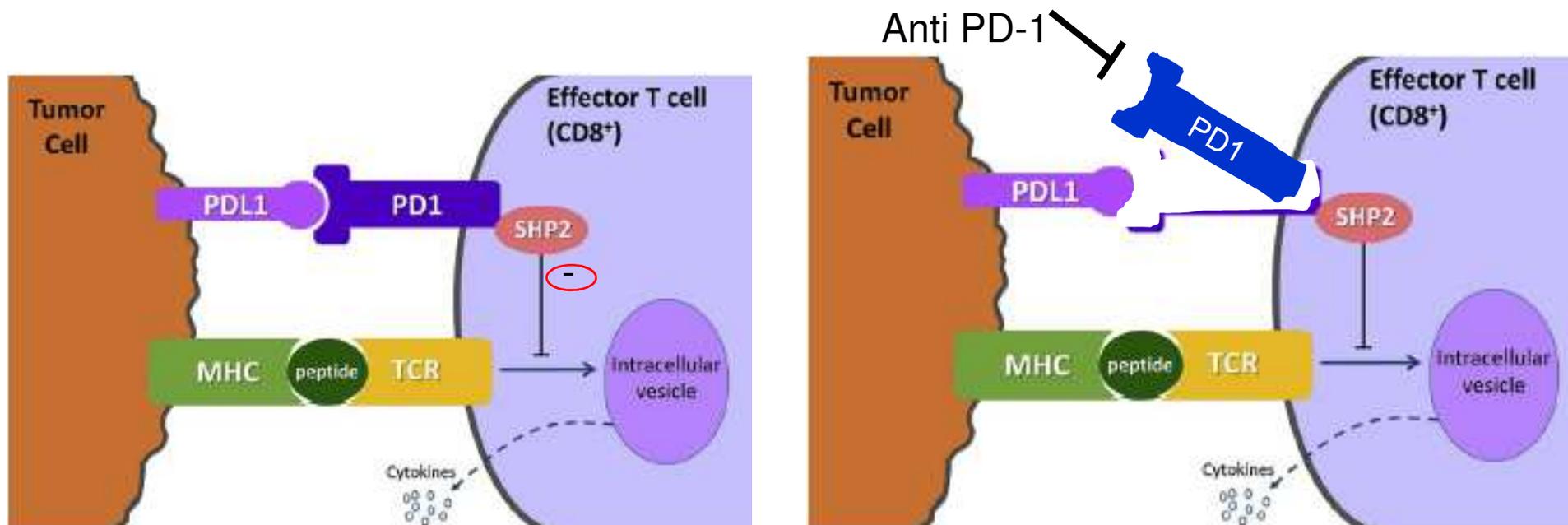
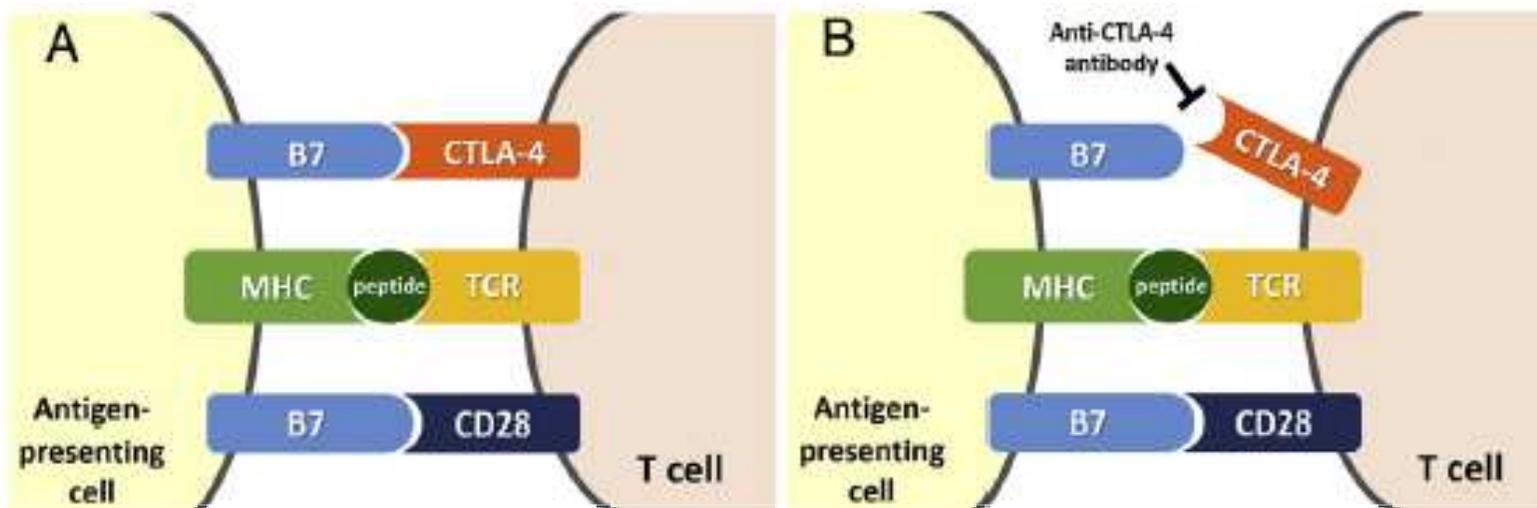
Thecitox

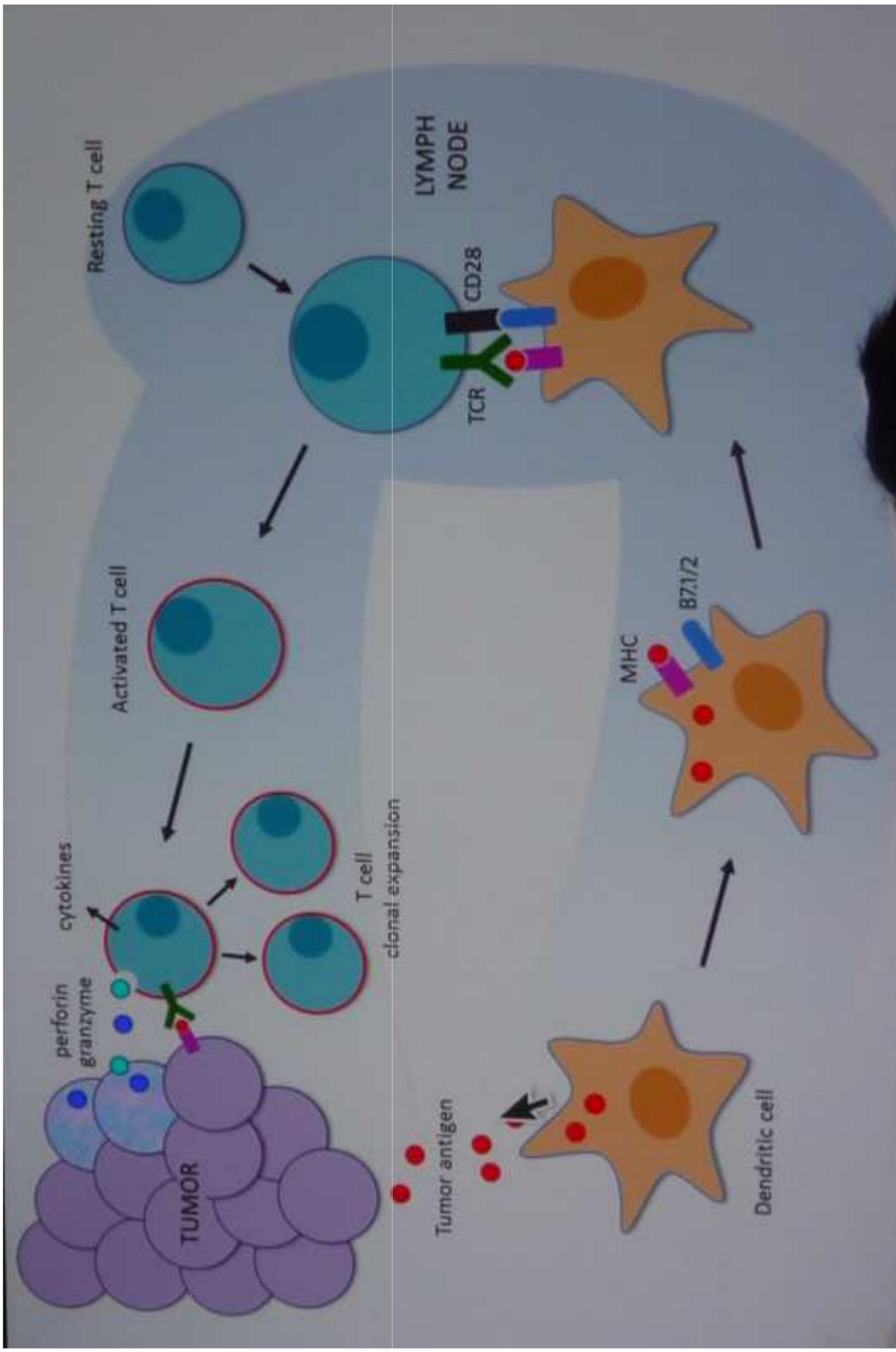
Recommandations
du groupe de travail
Bas-Normand

pour la prise en charge
des effets secondaires
des thérapies ciblées



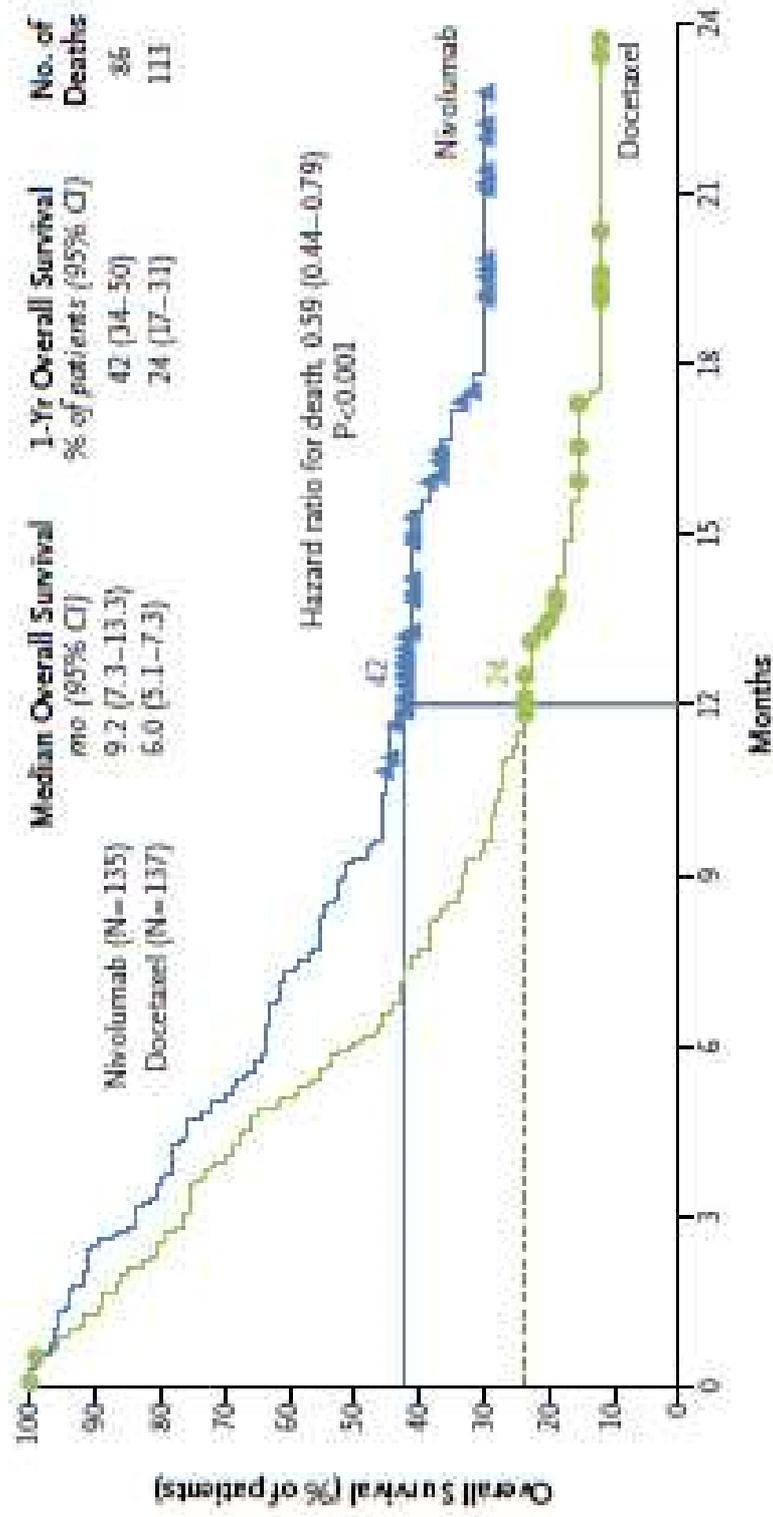
L'immunothérapie (pour les nuls)





Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

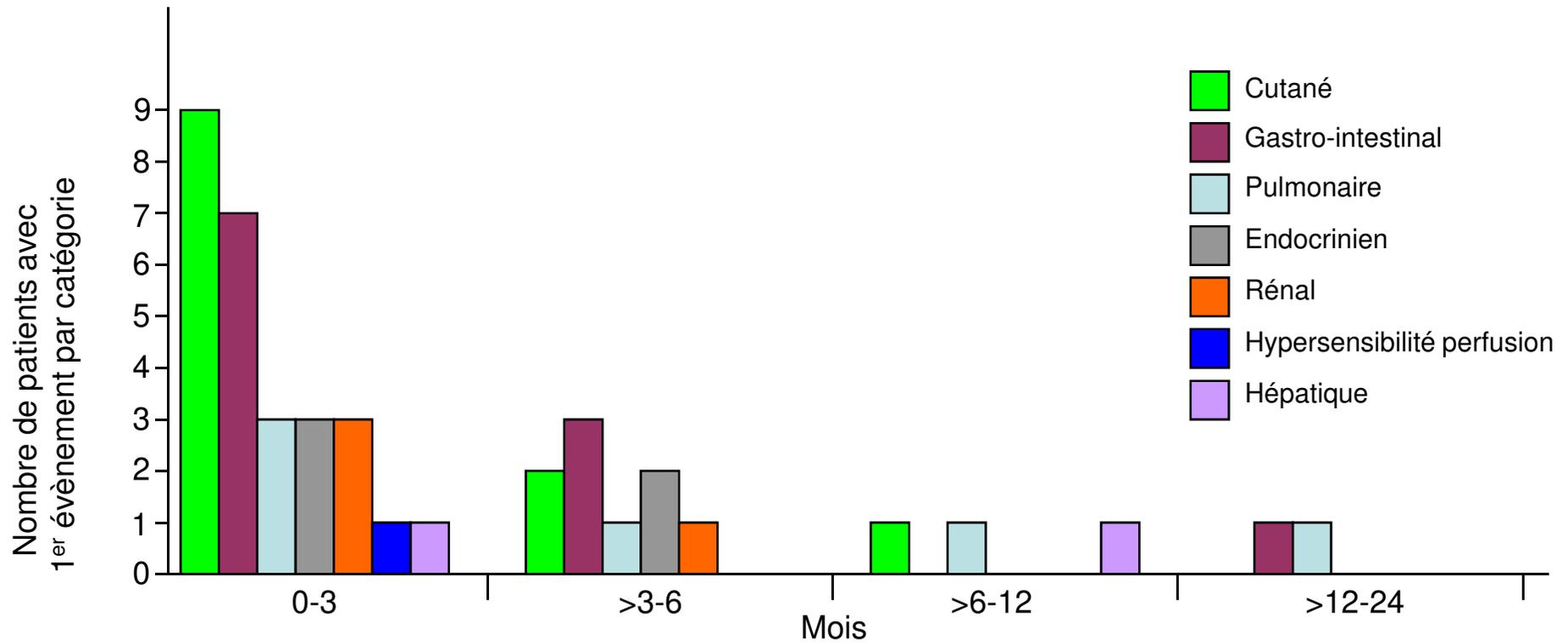
Julie Brahmer, M.D., Karen L. Reckamp, M.D., Paul Baas, M.D.,



	Median Overall Survival mo (95% CI)	1-Yr Overall Survival % of patients (95% CI)	No. of Deaths
Nivolumab (N=135)	9.2 (7.3–13.3)	42 (34–50)	86
Docetaxel (N=137)	6.0 (5.1–7.3)	24 (17–31)	111

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

CheckMate 017: date de début des premiers effets secondaires



Patients en étude	131
Patients sous traitement	131
Total de patients avec 1 ^{er} évènement	24

112
73
6

85
51
2

52
25
1

Toxicité cutanée (1)



A, Macular papular eruption involving the dorsal surfaces of both hands. B, Macular papular eruption involving the palmar surface of both hands. C, Spontaneous hypopigmentation (vitiligo) on and around lips. D, Scaly macular papular eruption on the lower back with some hypopigmented post-inflammatory regions.

Toxicité cutanée (2)



A. Macular papular eruption with predilection sites on photoexposed areas of the chest. B. Macular papular eruption with predilection sites on photoexposed areas of the arm.

Toxicité cutanée (4)

Pembrolizumab

- Fréquent (42%)
- Précoce
- Pas d'effet-dose
- Prédominant sur les zones exposées
- Pas d'hyperéosinophilie (>< Ipilimumab)
- Hypopigmentation: seulement quand mélanome

[Melanoma Res.](#) 2015 Jun;25(3):265-8. doi: 10.1097/CMR.0000000000000155.

A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab.

[Carlos G.¹](#), [Anforth R.](#), [Chou S.](#), [Clements A.](#), [Fernandez-Peñas P.](#)

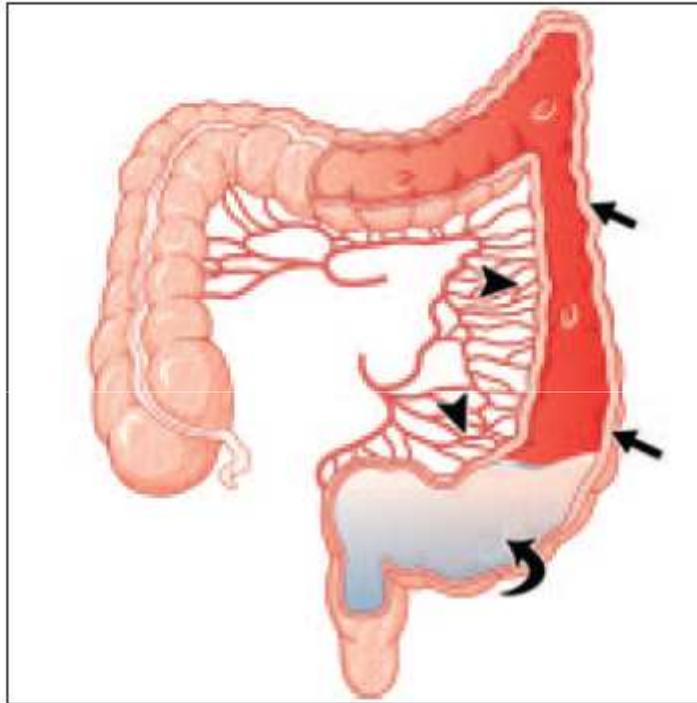
+ Author information



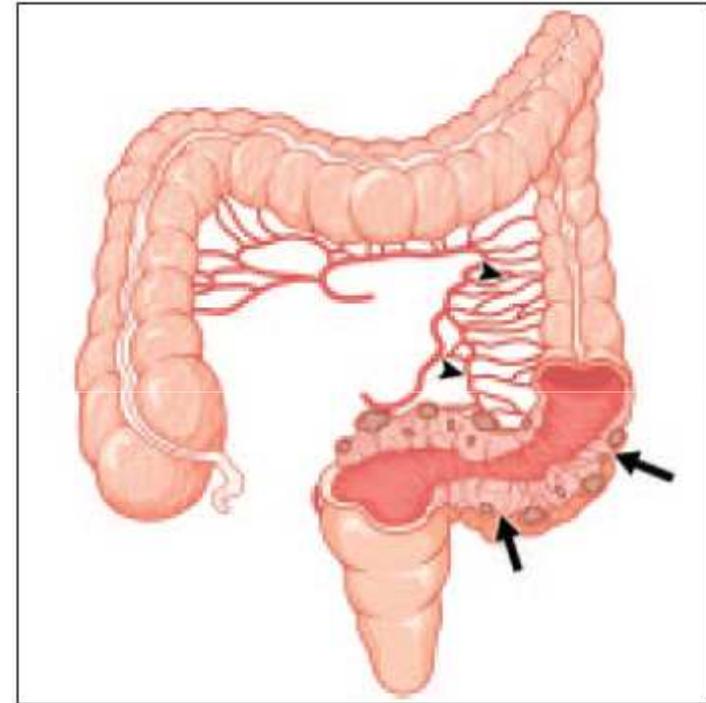
Toxicité colique (1)

- **Diarrhée** : augmentation du nombre de selles
- **Colite**
 - douleurs abdominales
 - inflammation colique (diagnostic endoscopique ou radiologique)
- Coloscopie si diagnostic hésitant

Toxicité colique (2)



A, Diffuse colitis pattern is characterized by three findings: mild diffuse bowel wall thickening (*straight arrows*), mesenteric vessel engorgement (*arrowheads*), and fluid-filled colonic distention (*curved arrow*).



B, Segmental colitis associated with diverticulosis pattern is characterized by segmental and circumferential bowel wall thickening (*arrows*) in sigmoid colon in area of preexisting diffuse diverticulosis and mesenteric vessel engorgement (*arrowheads*).

preexisting diverticulosis. Clinical features and management also differed according to the CT pattern. Patients with the diffuse colitis pattern presented with watery diarrhea and were treated with steroids, whereas the patients with the SCAD pattern presented with mixed watery and bloody diarrhea and cramping pain and were treated with steroids and antibiotics.

Toxicité colique (3)

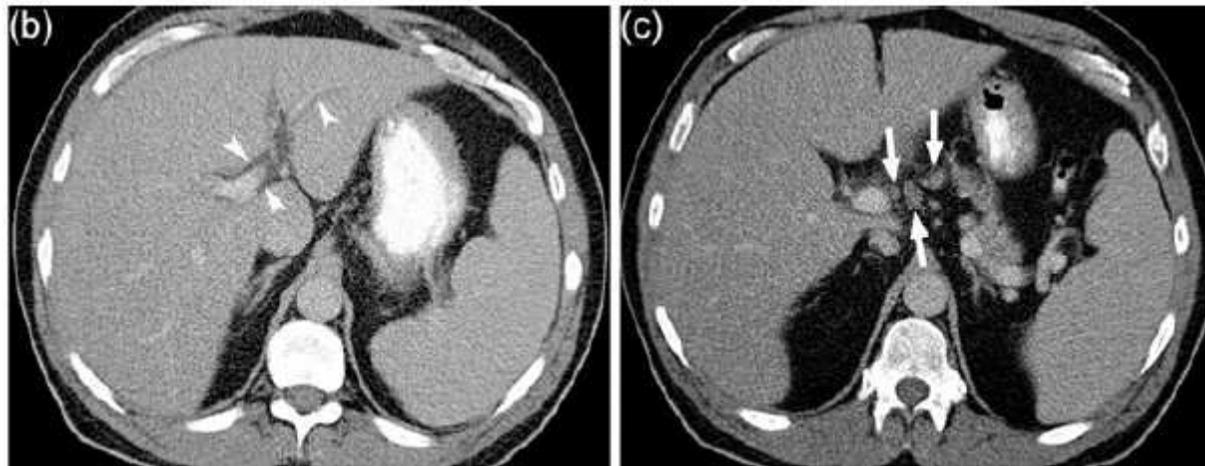
- Diarrhée modérée (grade 1/2): Clostridium difficile/coproculture systématique, conseils diététiques, (oral diphenoxylate HCl DIARSED ou LOMOTIL et atropine sulfate 4 fois par jour, selon certains cliniciens)
- Si les symptômes persistent ou s'aggravent, sans qu'une cause infectieuse ne soit identifiée: corticothérapie
- Cas sévère (grade 3/4) ou pas d'amélioration sous corticoïdes oraux, hospitalisation pour corticothérapie IV (jusqu'à 2 mg/kg x 2/j), réhydratation, rééquilibrage hydro électrolytique
- Infliximab (5 mg/kg, toutes les 2 semaines)

Toxicité hépatique (1)

- Bilan hépatique avant chaque dose
- Cytolyse hépatique, parfois élévation de la bilirubine
- Fièvre parfois associée
- Si ascension, cause virale et médicamenteuse autre à rechercher

Toxicité hépatique (2)

- Hépatomégalie
- Oedème péri-portal
- Adénomégalies péri-portales



peaks of LFT abnormalities during steroid treatment. **b, c** Axial contrast-enhanced CT images. The size of liver and spleen are increased from prior CT (not shown). New periportal edema [*arrowheads* on (b)] and multiple periportal enlarged lymph nodes [*arrows* on (c)] are present. **d, e** Ultra-

Toxicité endocrinienne

- Thyroïde, hypophyse, surrénales
- Dysthyroidies souvent asymptomatiques

Toxicité pulmonaire: Aspects radiologiques

Sous-type	Description
BOOP-like (n=7)	<ul style="list-style-type: none"> - Consolidation - Distribution périphérique
Verre dépoli (n=12)	<ul style="list-style-type: none"> - Atténuation - Structures bronchovasculaires visibles
Hypersensibilité (n=6)	<ul style="list-style-type: none"> - Micronodulation « tree-in-bud » - Distribution centrolobulaire
Type interstitiel (n=4)	<ul style="list-style-type: none"> - Epaissement septa interlobulaires - Réticulations sous-pleurales - Majoration opacités interstitielles
Pneumopathie NOS (n=4)	- Aucune des 4 autres catégories

BOOP-like



Verre dépoli



Hypersensibilité



Type interstitiel

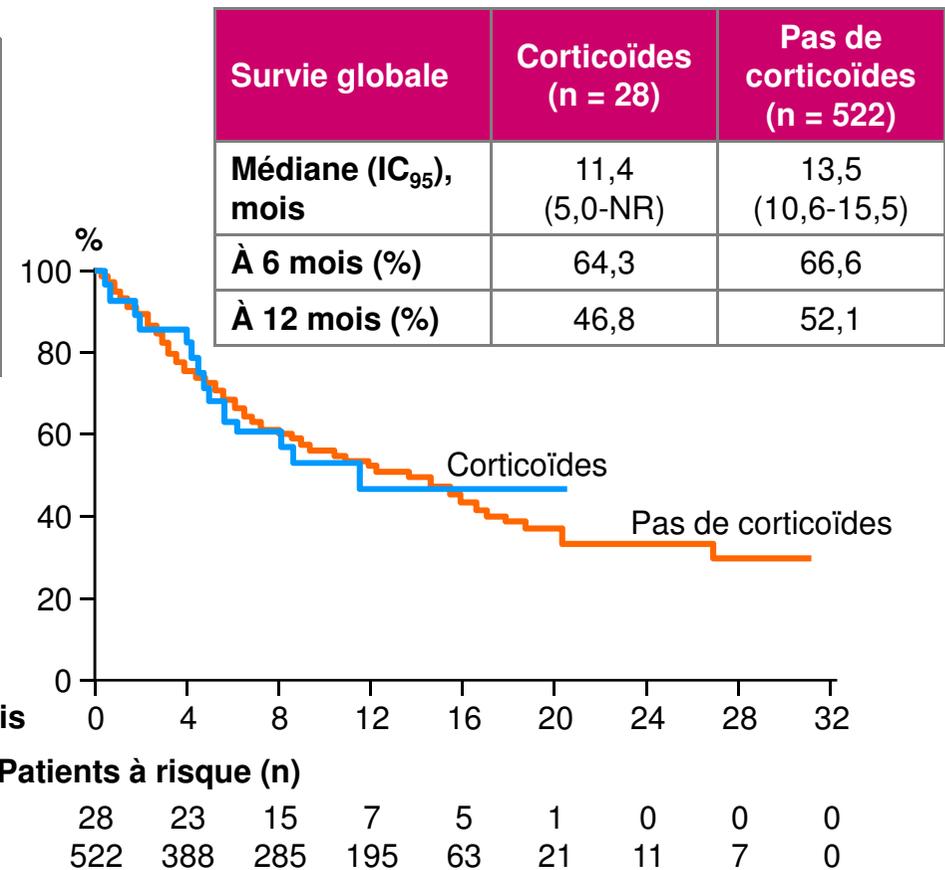
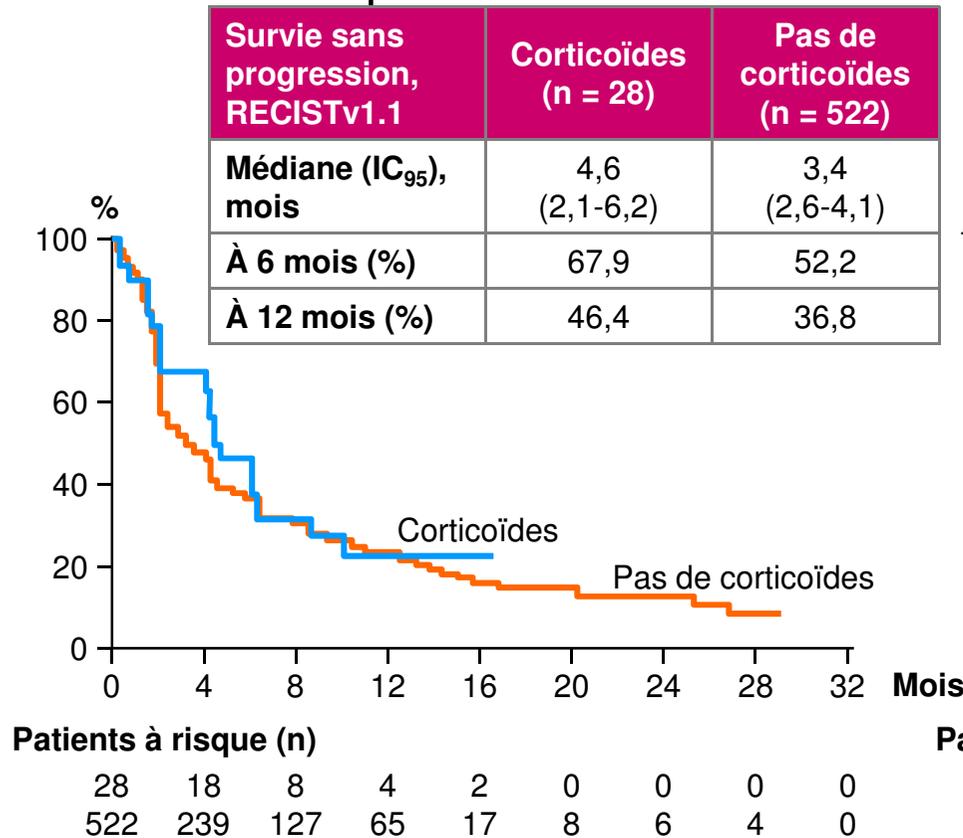


Gestion des effets indésirables sous immunothérapie

Grade CTC	Gestion
Grade 1	Asymptomatique, diagnostic biologique : continuer l'immunothérapie
Grade 2	Symptômes légers à modérés, anomalies biologiques de grade 2 : - suspendre l'immunothérapie, soins de support - méthylprednisolone i.v. 0,5-1 mg/kg/j jusqu'à stabilité
	En cas d'amélioration : - corticothérapie orale (60 mg, 2 semaines) - envisager la reprise de l'immunothérapie
	En cas d'aggravation : traiter comme un grade 3-4 Hospitaliser le patient, prise en charge multidisciplinaire
Grade 3-4	Arrêter l'immunothérapie (<u>sauf si dysthyroïdie</u>) Hospitalisation indiquée Méthylprednisolone i.v. 2-4 mg/kg/j jusqu'à stabilité
Réfractaire	En l'absence d'amélioration ou en cas de progression, un traitement immunosuppresseur peut être requis - infliximab 5 mg/kg - mycophénolate mofétil 1 g x 2/j - cyclosporine ou IgIV

Pembrolizumab : manifestations auto-immunes et utilisation des corticoïdes, analyse poolée des cohortes de l'essai KEYNOTE-001

- L'utilisation de corticoïdes dans le contexte de toxicités ne modifie pas la survie des patients



Take home message

Jusqu'à preuve du contraire, suspecter une origine auto-immune à tout évènement

Pas d'effet dose concernant les effets secondaires (donc pas d'adaptation de dose en cas de toxicité)

Pas d'interactions médicamenteuses (Pharmacocinétique, mais pharmacodynamique avec immunosuppresseurs)

Survenue des complications possible jusqu'à 5 mois après l'arrêt de l'immunothérapie

L'avenir

- Traitements « à la carte »: d'autres anomalies moléculaires que EGFR et ALK (Braf, cmet, ROS1, RET, Her2, etc, ...)
- Facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie
- Combinaisons (chimiothérapies/thérapies ciblées/immunothérapies)