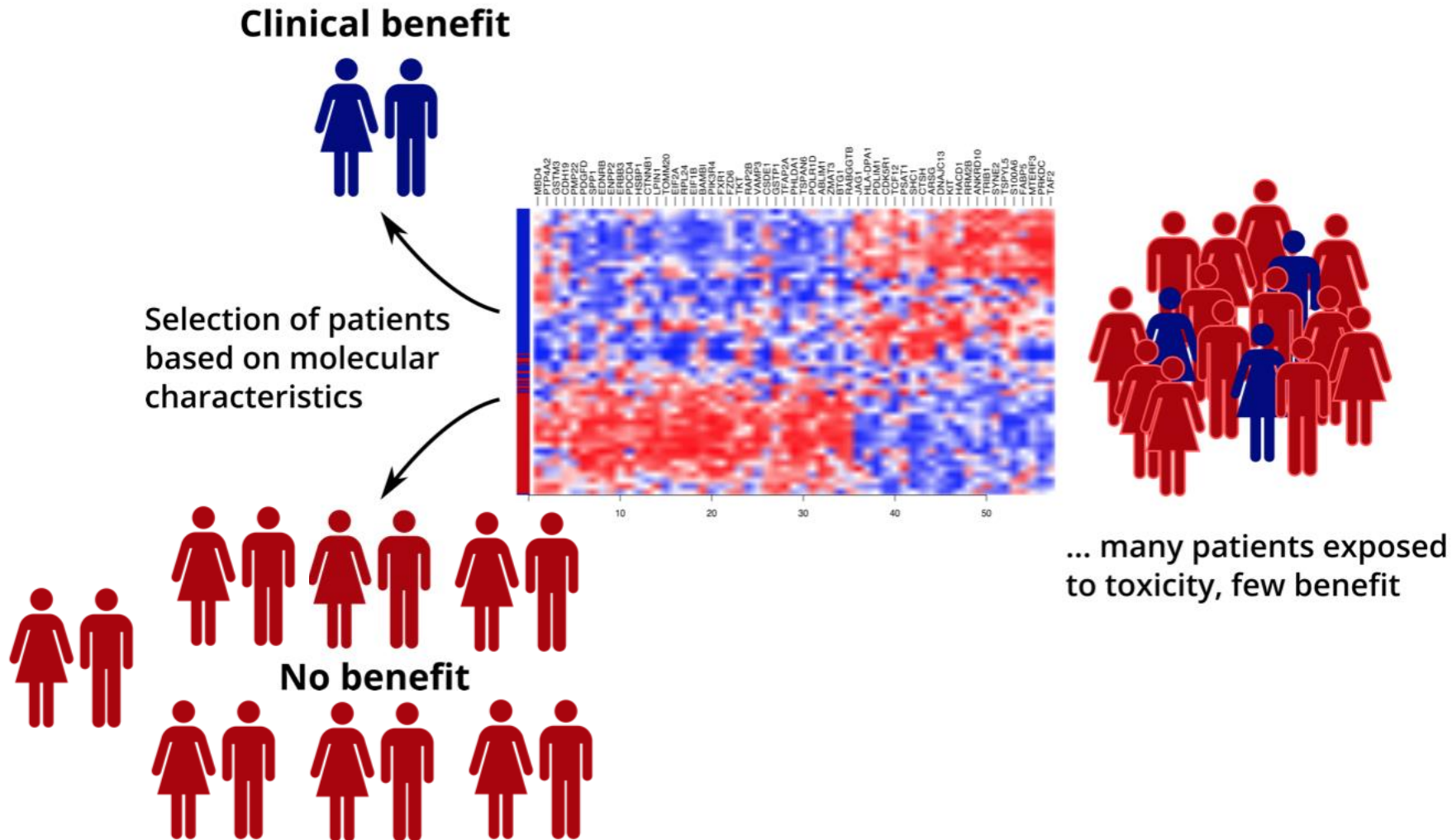


Oncologie de précision/immunothérapie et toxicités

Eugenio Fernandez

Oncologie de précision

concept



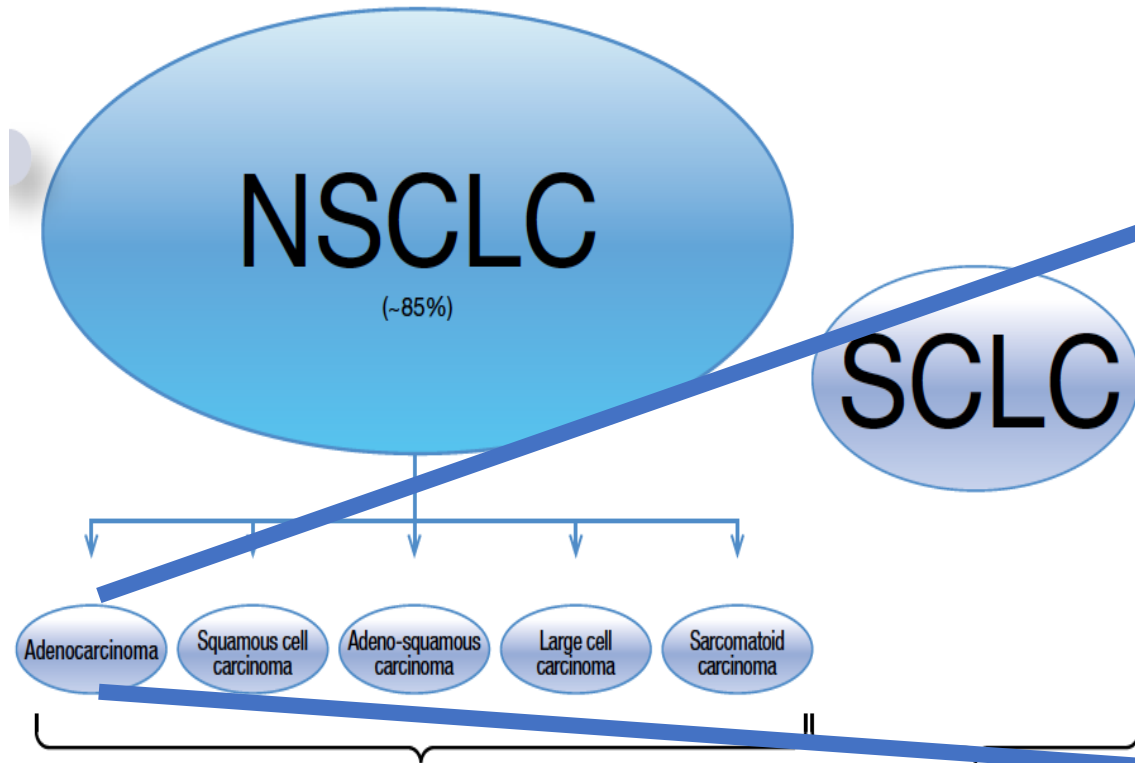
Cas clinique 1

- Femme 40 ans toux et perte de poids depuis 3 mois
- Non fumeuse
- Radio montrant masse hilare D et épanchement pleural.
- Ct avec masse surrénalienne

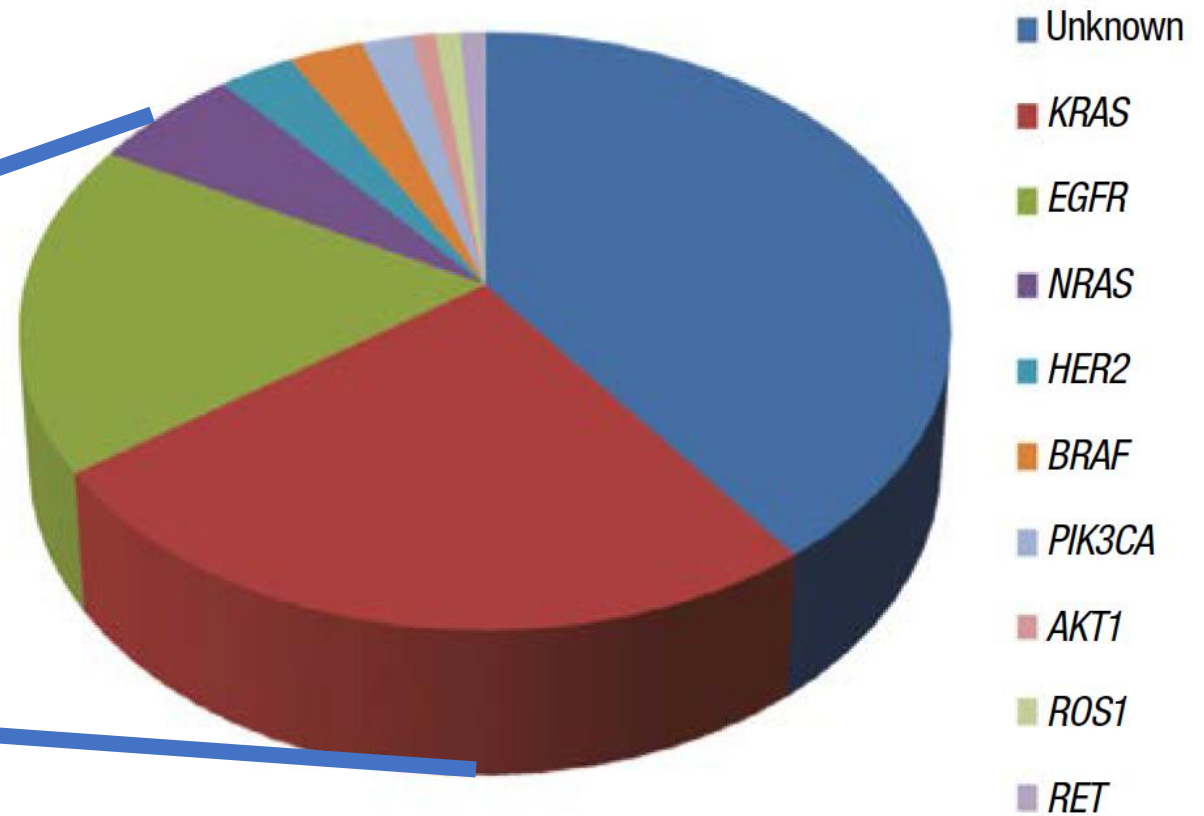
Que faire et demander?

Oncologie de précision

Cancer du poumon



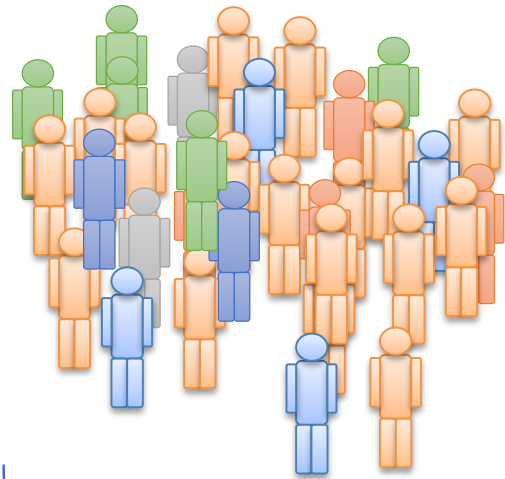
Frequent alterations in adenocarcinomas



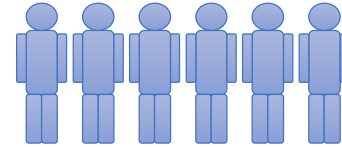
Oncologie de précision

Thérapie ciblée

Adénocarcinome du poumon

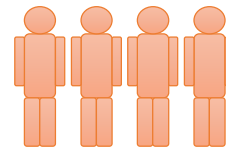


Chimiothérapie :
Bénéfice clinique 15-30%



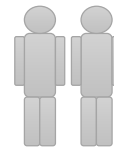
EGFR muté (15%):

- Bénéfice clinique 70%
- Anti-EGFR



Réarrangement ALK (4%):

- Bénéfice clinique 80%



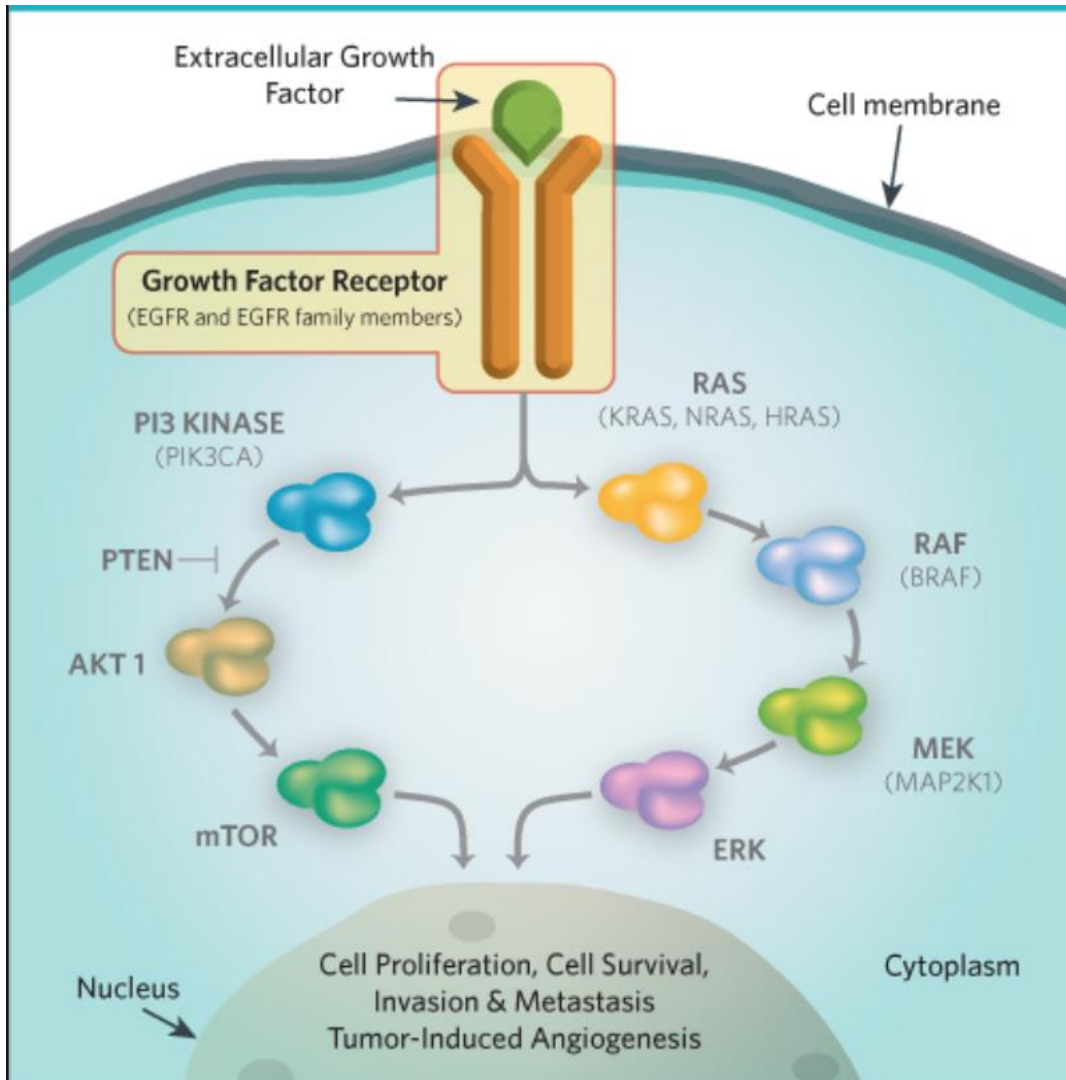
BRAF V600E (2%):

- Bénéfice clinique 40%

...

Thérapie ciblée

Anti EGFR



Efficacy output	Osimertinib n = 279	Comparator EGFR-TKI n = 277
OS hazard ratio (95.05% confidence interval)	0.799 (0.641, 0.997); p = 0.0462	
Median OS, months (95% confidence interval)	38.6 (34.5, 41.8)	31.8 (26.6, 36.0)
Deaths, total pts (%)	155 (56)	166 (60)
Median follow-up for OS in all pts, months	35.8	27.0
Median follow-up for OS in cen- sored* pts, months	43.1	43.1
12-month survival rate, % (95% confidence interval)	89 (85, 92)	83 (77, 87)
24-month survival rate, % (95% confidence interval)	74 (69, 79)	59 (53, 65)
36-month survival rate, % (95% confidence interval)	54 (48, 60)	44 (38, 50)

Cas clinique 2

- Homme 63 ans
- 2013: Mélanome Breslow 1.2 mm/Clark IV excisé en marge saine
- 1.2019: douleur abdominale/nausées & vomissements
- CT: Infiltration péritonéale/lésions osseuses et hépatique

Etape suivante ?

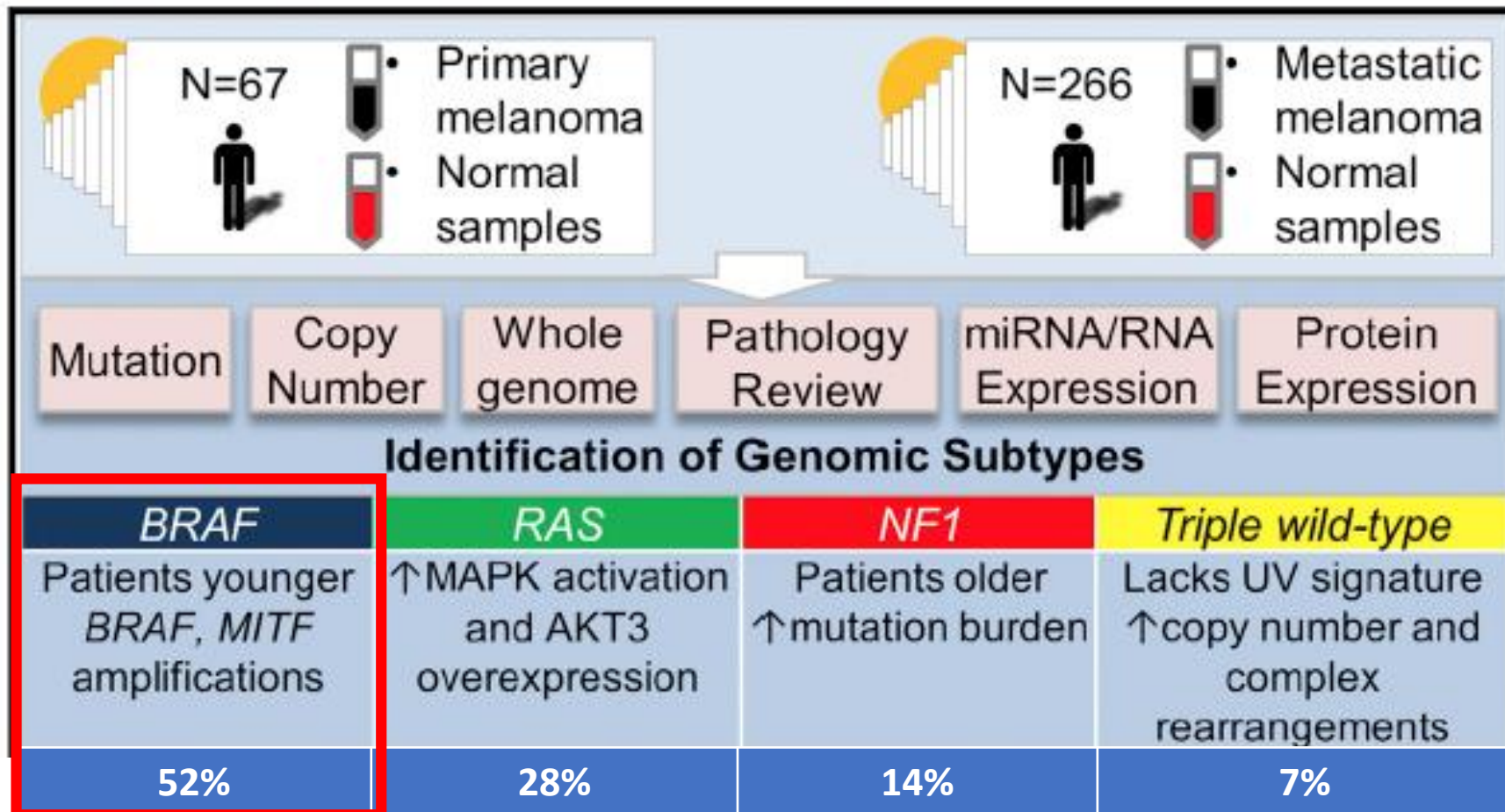
Mélanome

Classification morphologique

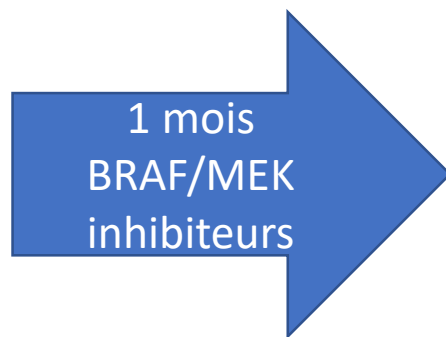
Sous-type	Caractéristiques	Image
Mélanome à extension superficielle	<ul style="list-style-type: none"> • Représente ~70 % des mélanomes cutanés primitifs • Située sur le tronc et les membres (à l'exception des extrémités) • Associé à une croissance pagétoïde (« propagation verticale ») de mélanocytes atypiques dans l'épiderme • Favorisé par l'exposition au soleil 	
Mélanome nodulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Peut apparaître sur n'importe quelle partie du corps • Représente ~20 % des mélanomes cutanés • Peut être non pigmenté • Sous-type de moins bon pronostic 	
Mélanome acral lentigineux	<ul style="list-style-type: none"> • Représente < 5 % des mélanomes • Situé sur la paume des mains, la plante des pieds, les régions sublinguales et les doigts • Se présente sous la forme d'une macule de pigmentation aux contours irréguliers, et à la pigmentation inhomogène 	
Lentigo malin	<ul style="list-style-type: none"> • ~10 % à 20 % de tous les mélanomes • Survient généralement chez les sujets âgés • Apparaît sur la peau du visage • Se présente sous la forme d'une macule pigmentée aux contours irréguliers et à la pigmentation changeante • Le terme « lentigo malin » est utilisé lorsqu'on constate une élévation de la lésion, synonyme de la présence d'une invasion 	

Mélanome

classification génomique



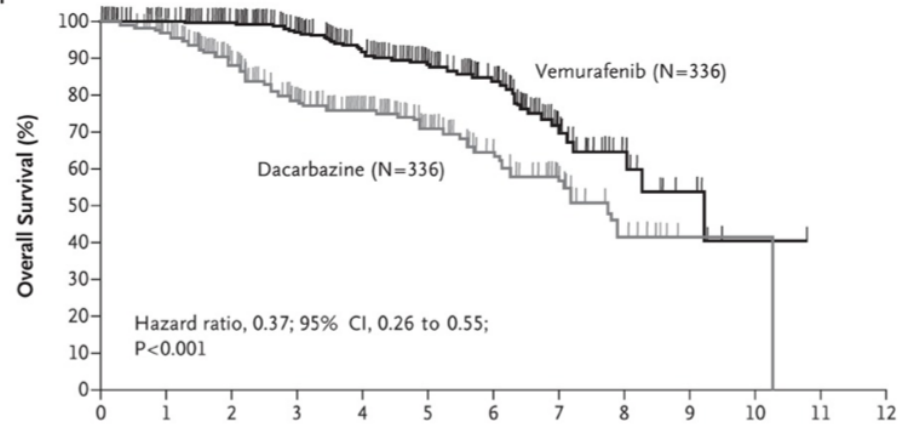
Cas clinique 2



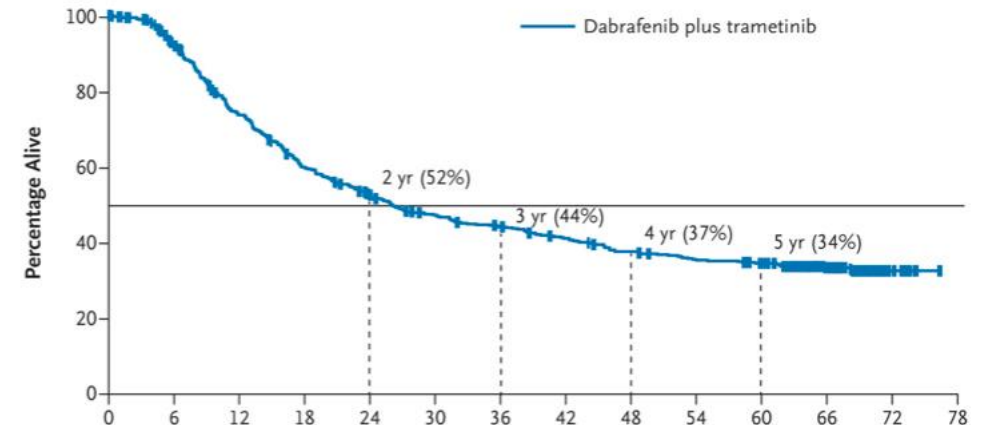
Oncologie de précision

BRAF/MEK inhibiteur dans le mélanome

A Overall Survival



No. at Risk	Months										
Dacarbazine	336	283	192	137	98	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	35	14	6	1	0

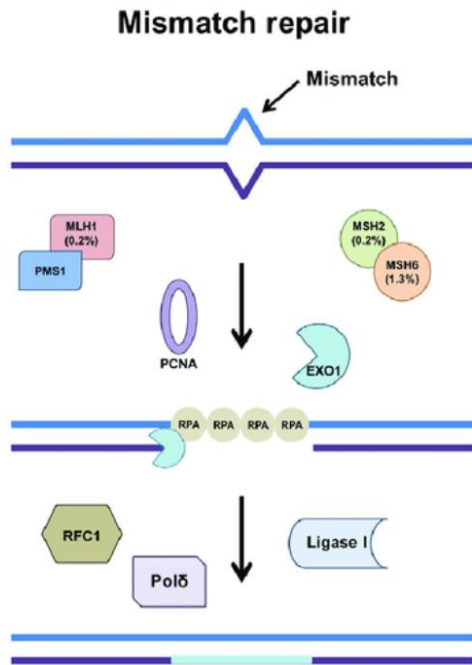


Months since Randomization											
563	499	391	314	237	219	201	181	169	161	103	16

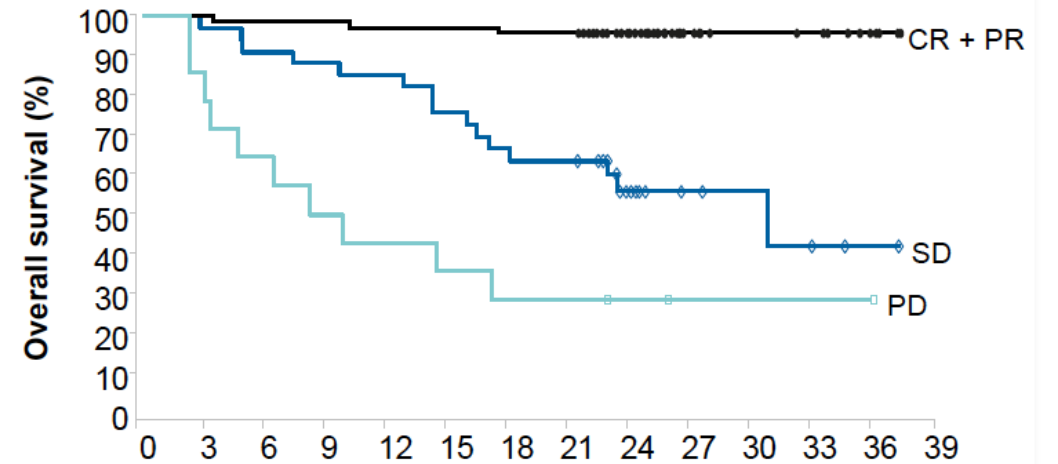


Oncologie de précision

Cancer du colon MSI-H



Immunothérapie

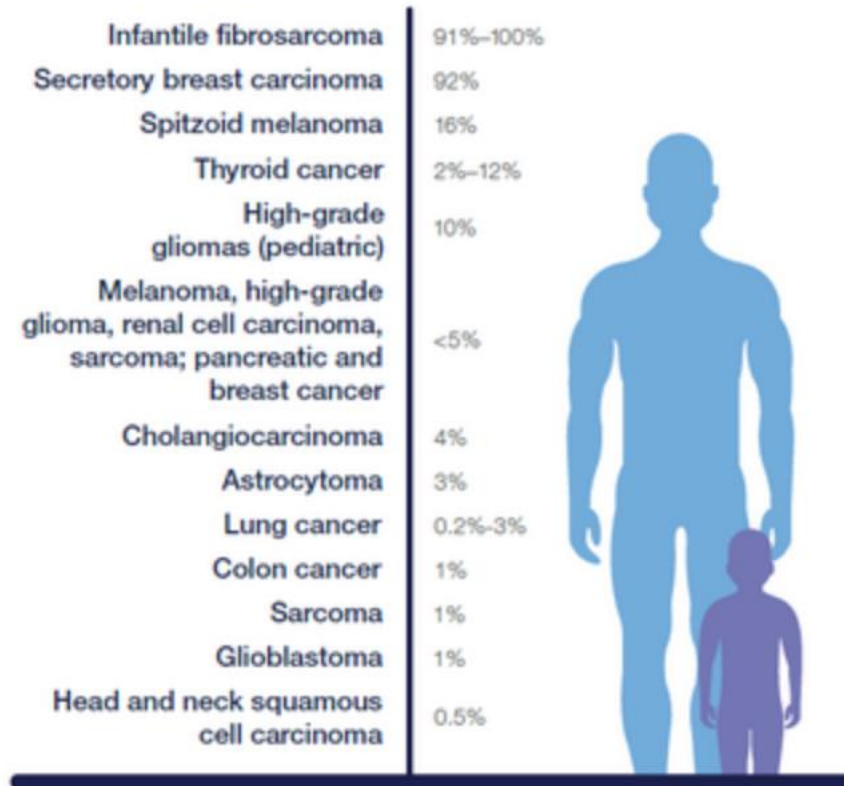


	CR + PR N = 69	SD N = 33	PD N = 14
Median OS (95% CI), months	NR (NE)	31 (17-NE)	9 (3-NE)

Oncologie de précision

NTRK

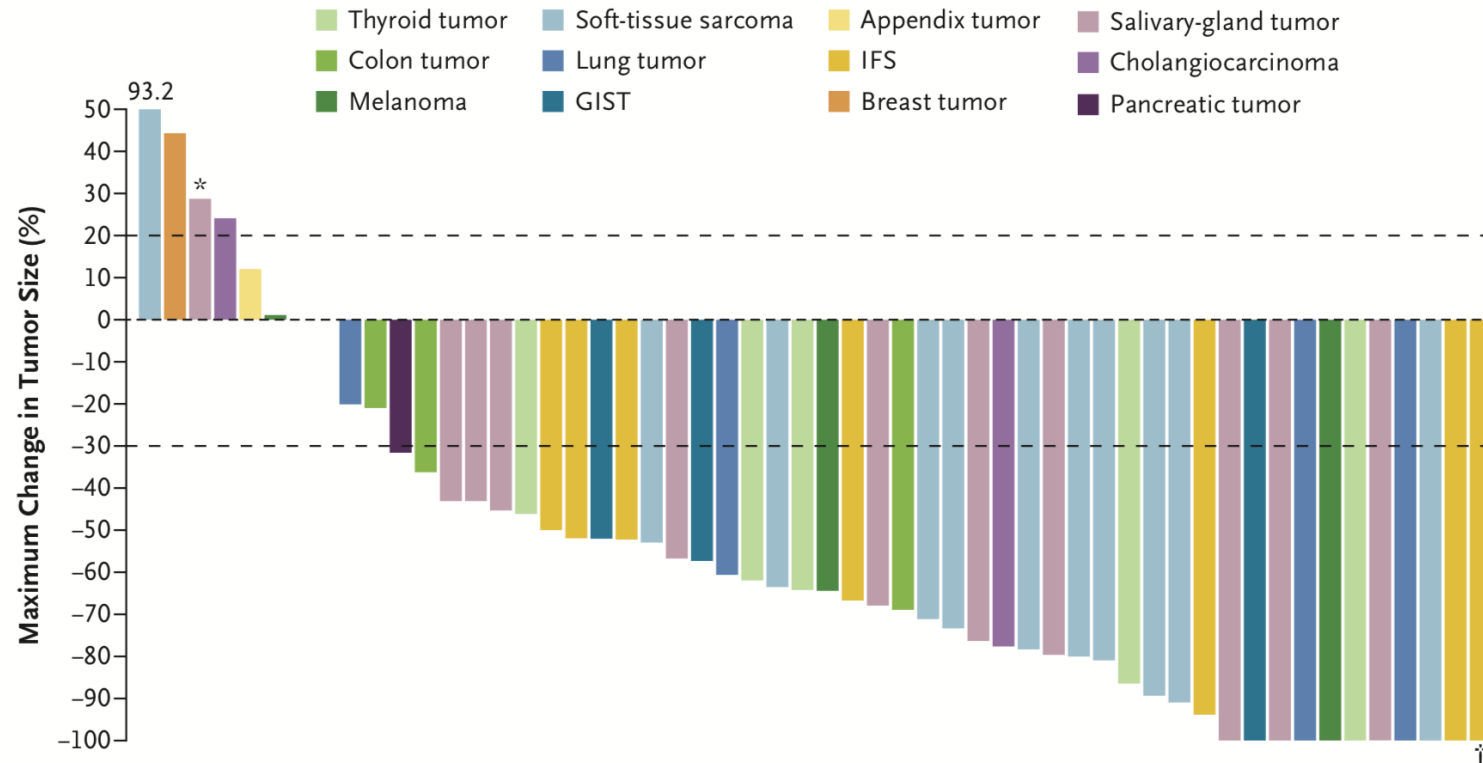
Estimated frequency of *NTRK* gene fusion in specific tumor types



Oncologie de précision

NTRK

A Maximum Change in Tumor Size, According to Tumor Type



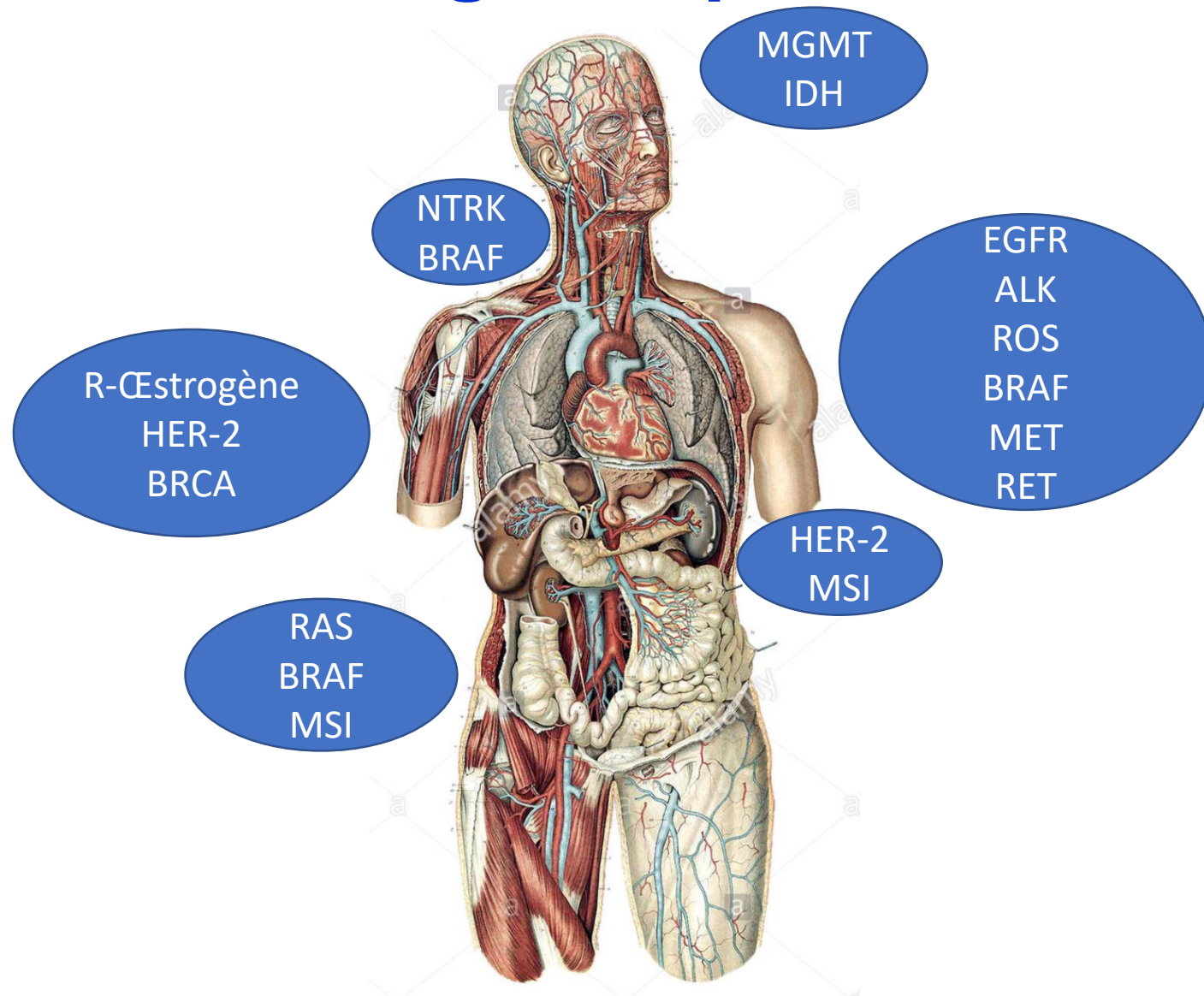
Cas clinique 3

(15/3/2020)

- 46 ans tumeur neuroendocrine métastatique (carcinoïde atypique)
- Traitement d'é
- Dyspnée et fiè
- Saturation à 84
- Pas de leucocy

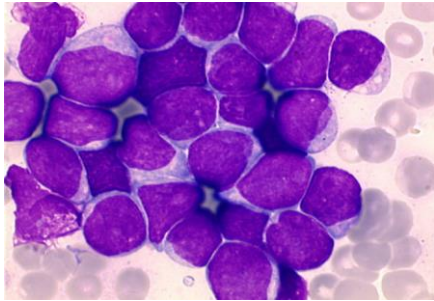


Oncologie de précision



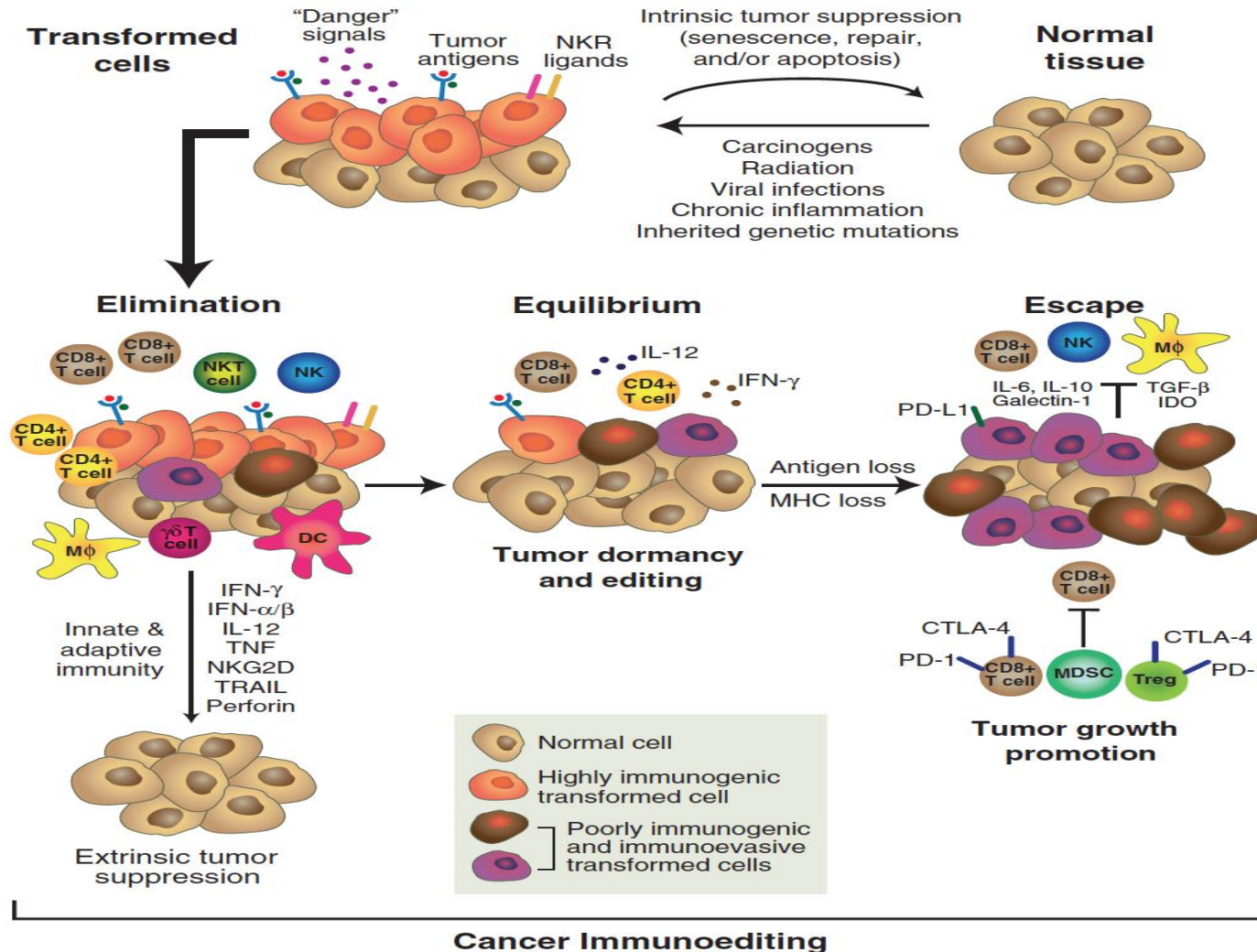
Oncologie de précision

conclusion



Efficacité++++ et Toxicité +/-

Immunoediting théorie



Immunoediting examples

Fatal Melanoma Transferred in a Donated Kidney 16 Years after Melanoma Surgery

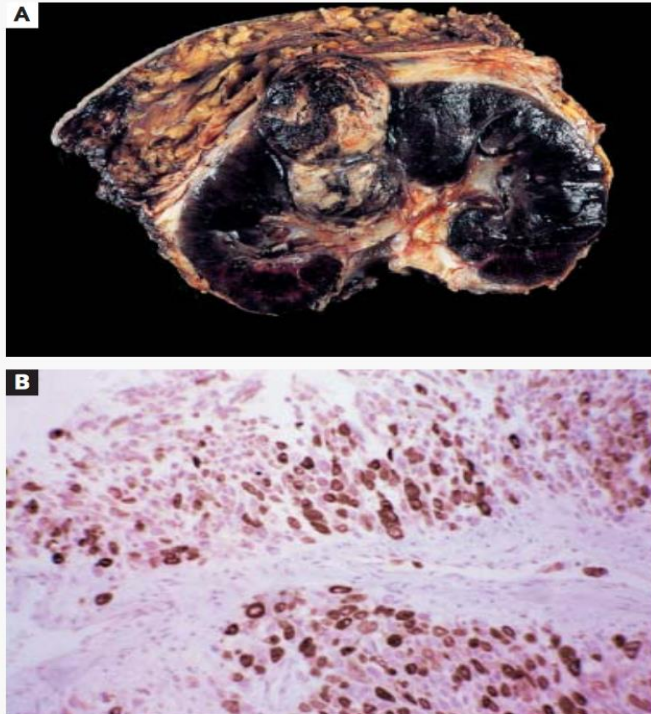
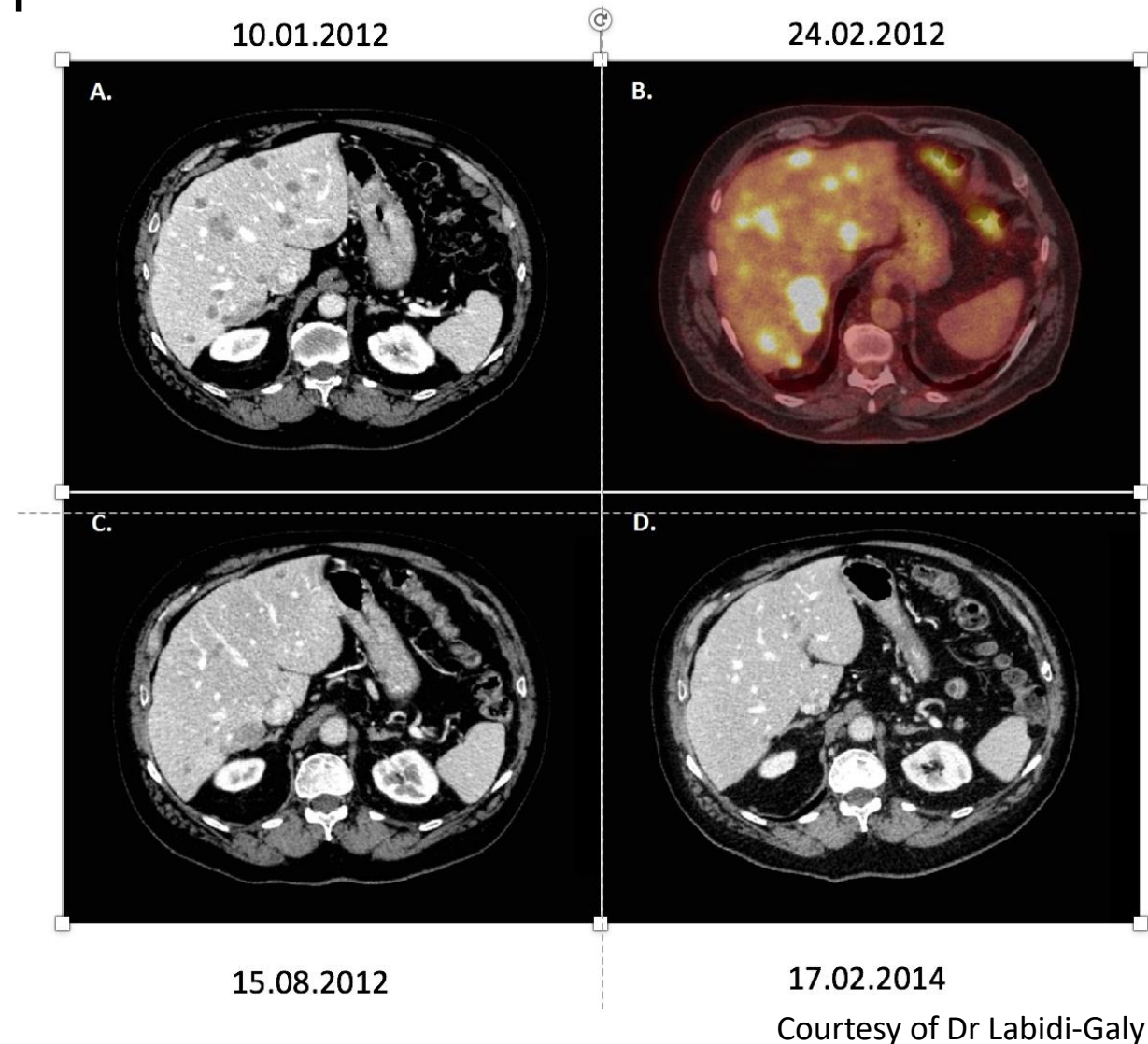


Figure 1. Affected Kidney from Patient 2.

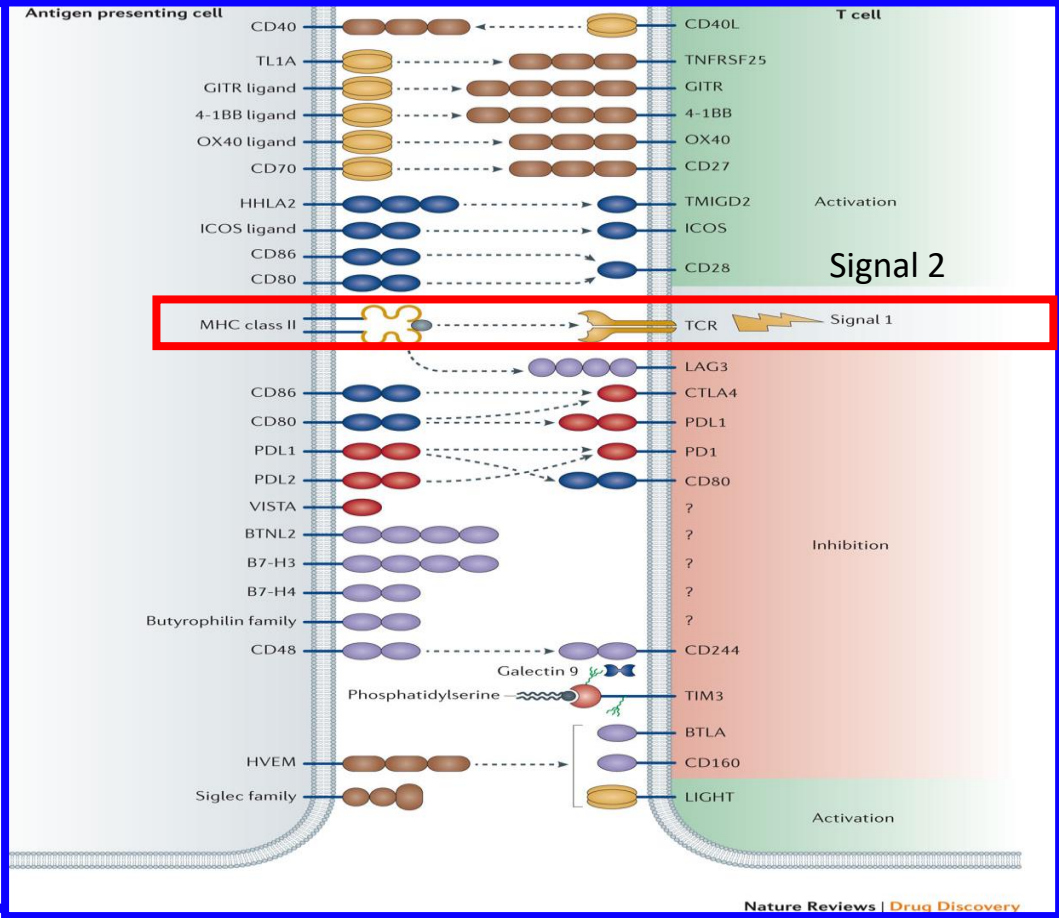
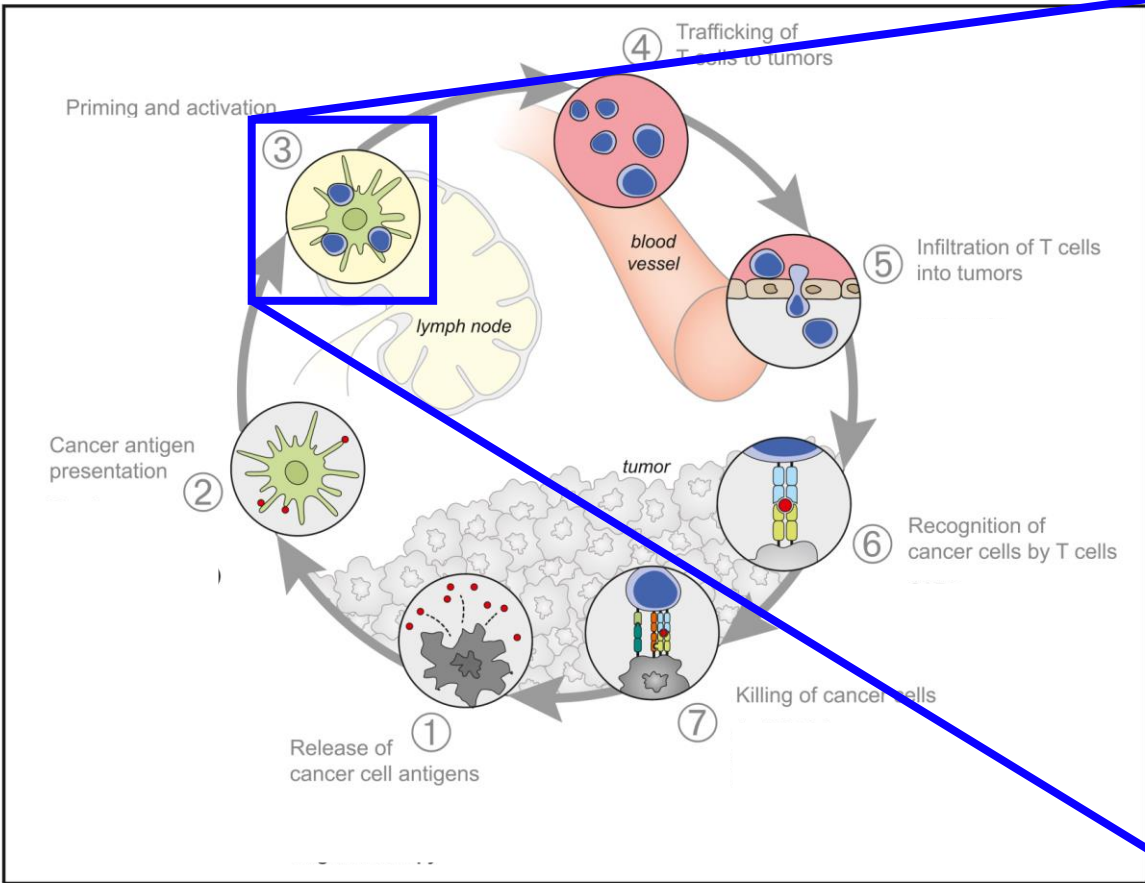
The excised kidney is necrotic and contains a large, central mass of melanoma tissue (Panel A). An S-100–stained specimen of the kidney shows striking cytologic atypia and strong S-100 positivity (Panel B).

Mackie, *NEJM* 2003



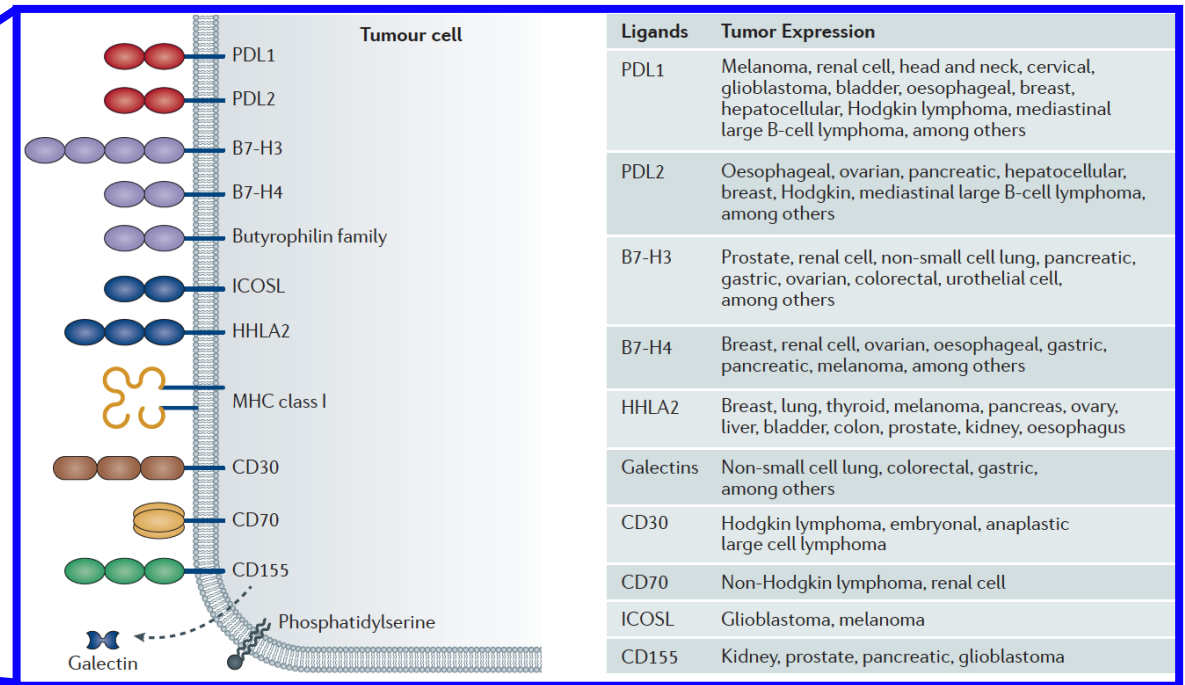
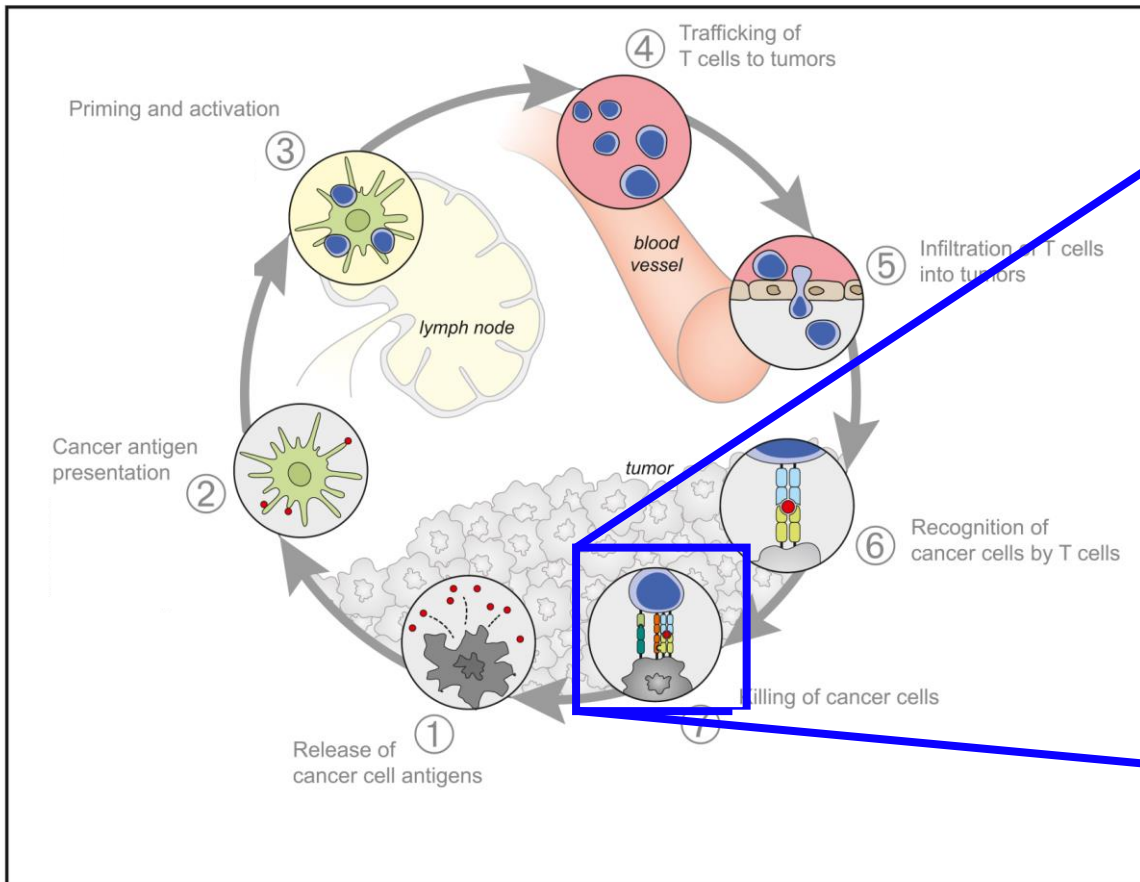
Immunothérapie

activation lymphocyte T



Activation système immunitaire

co-inhibition/co-stimulation



Interaction APC / Lymphocyte T

système CTLA-4 / CD28

CTLA-4: Frein naturel du système immunitaire

Immunothérapie active
Suppression du frein

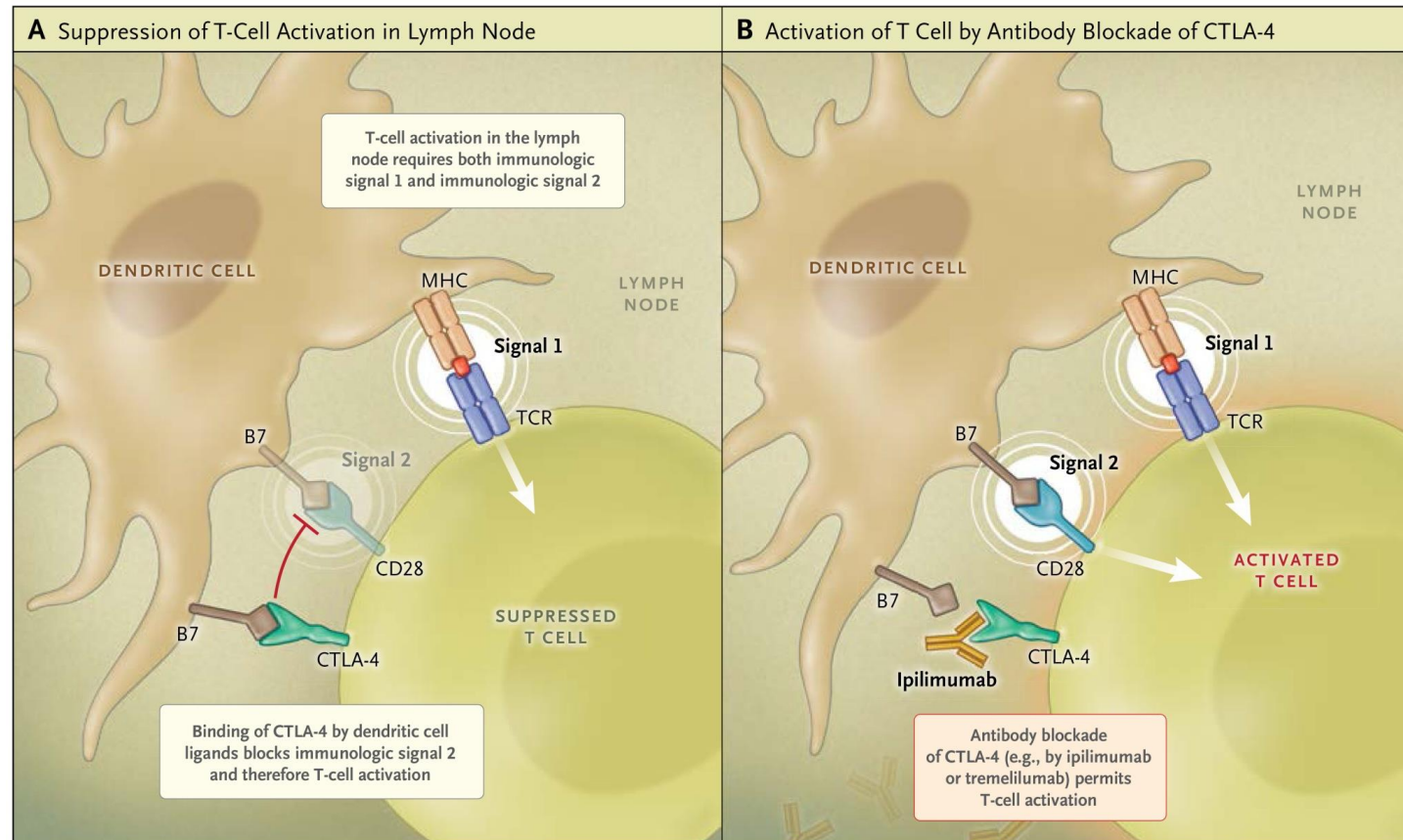


Figure 1. T-cell Activation in the Lymph Node.

Interaction Tumeur / Lymphocyte T

système PD1/PD-L1

PD-1: Frein naturel du système immunitaire

Immunothérapie active
Suppression du frein

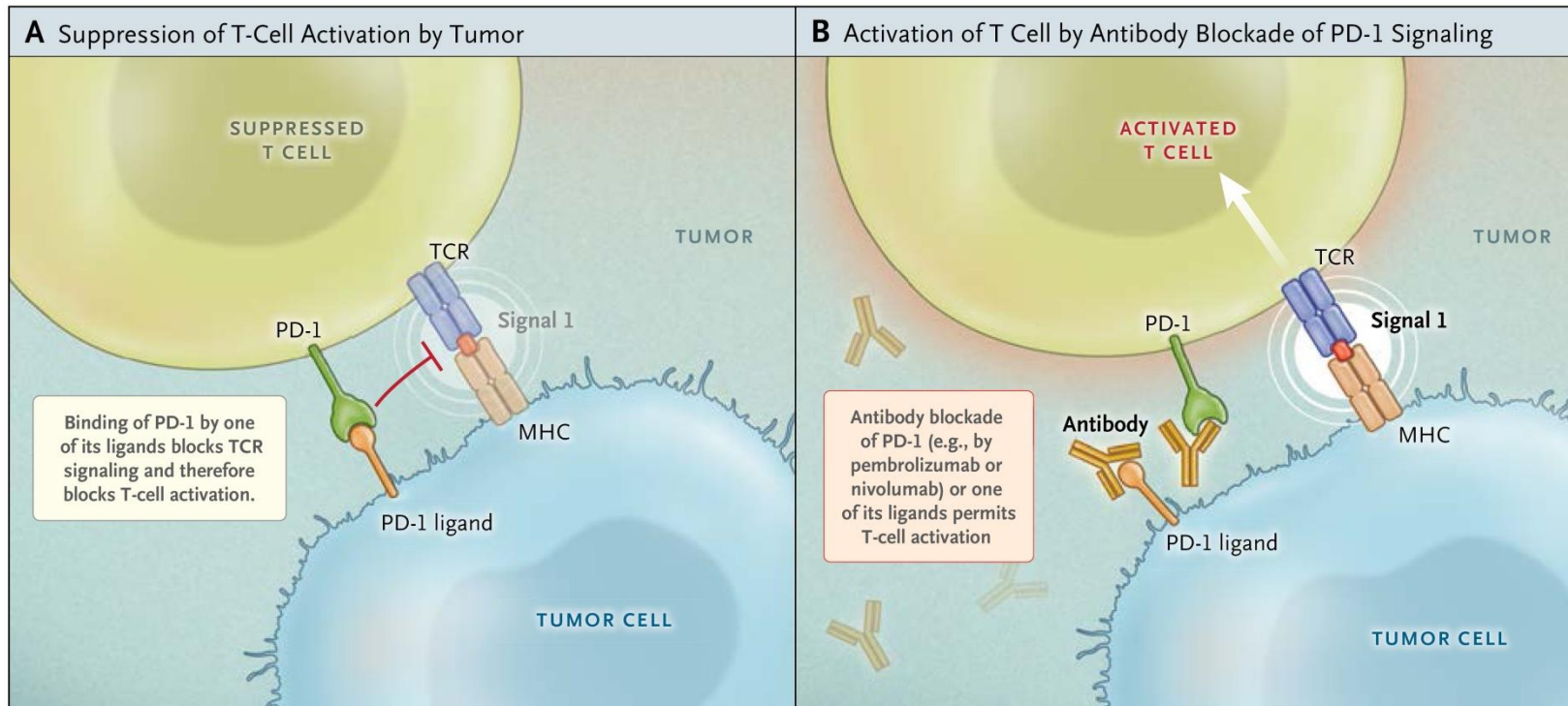
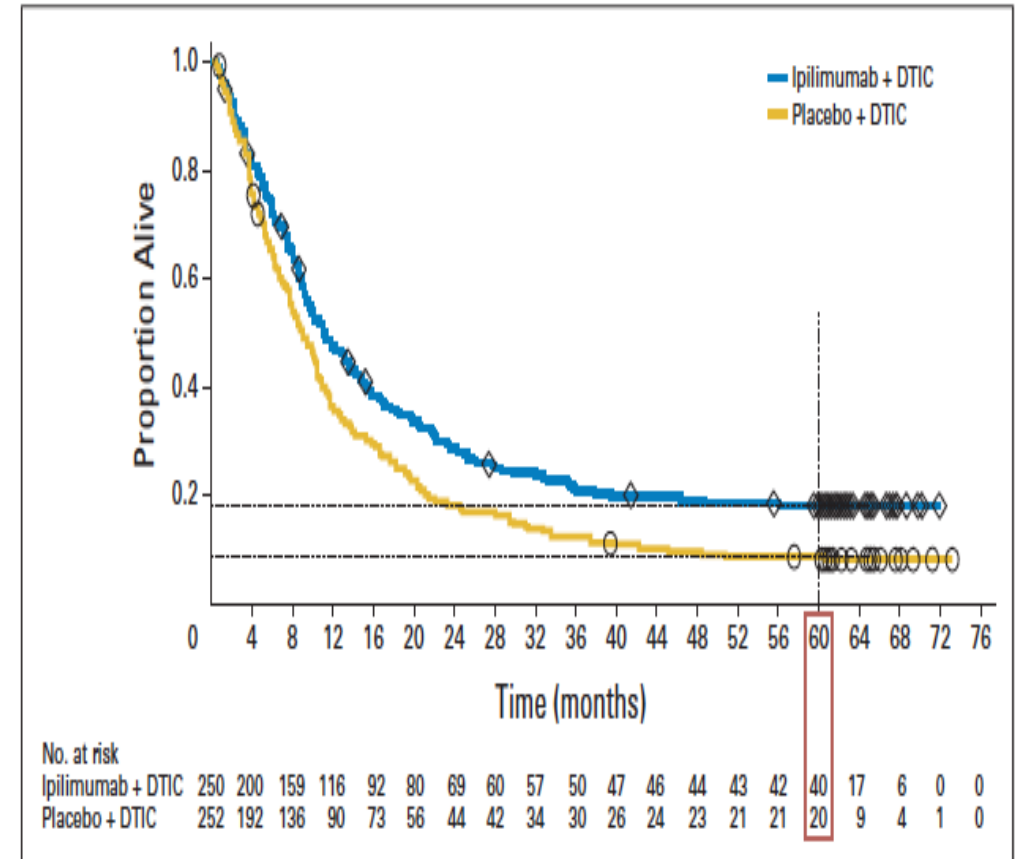
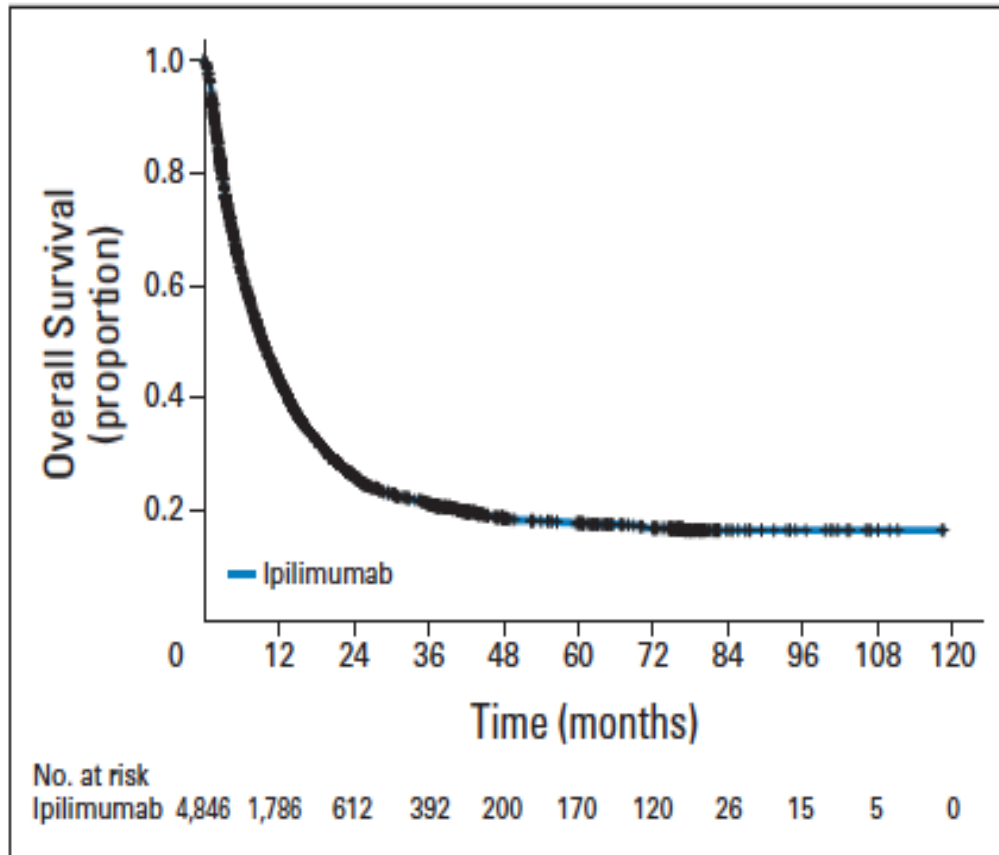


Figure 2. T-cell Activation in Tumor Milieu.

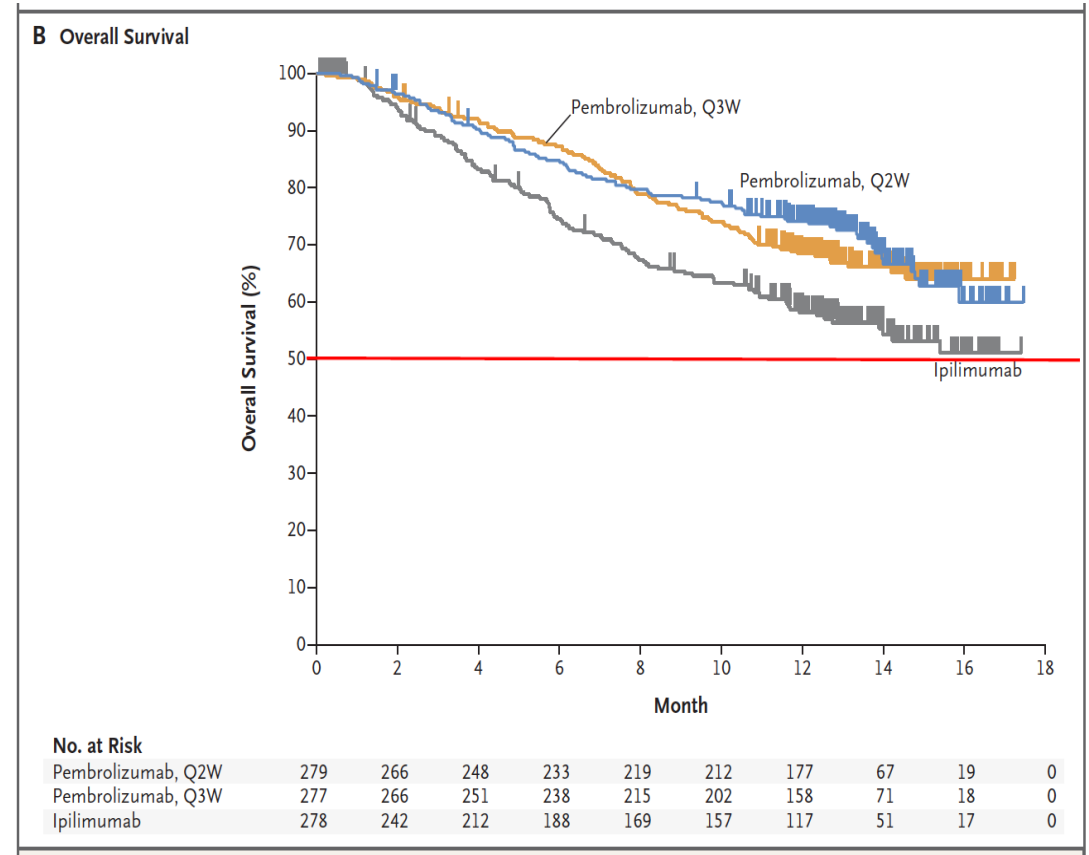
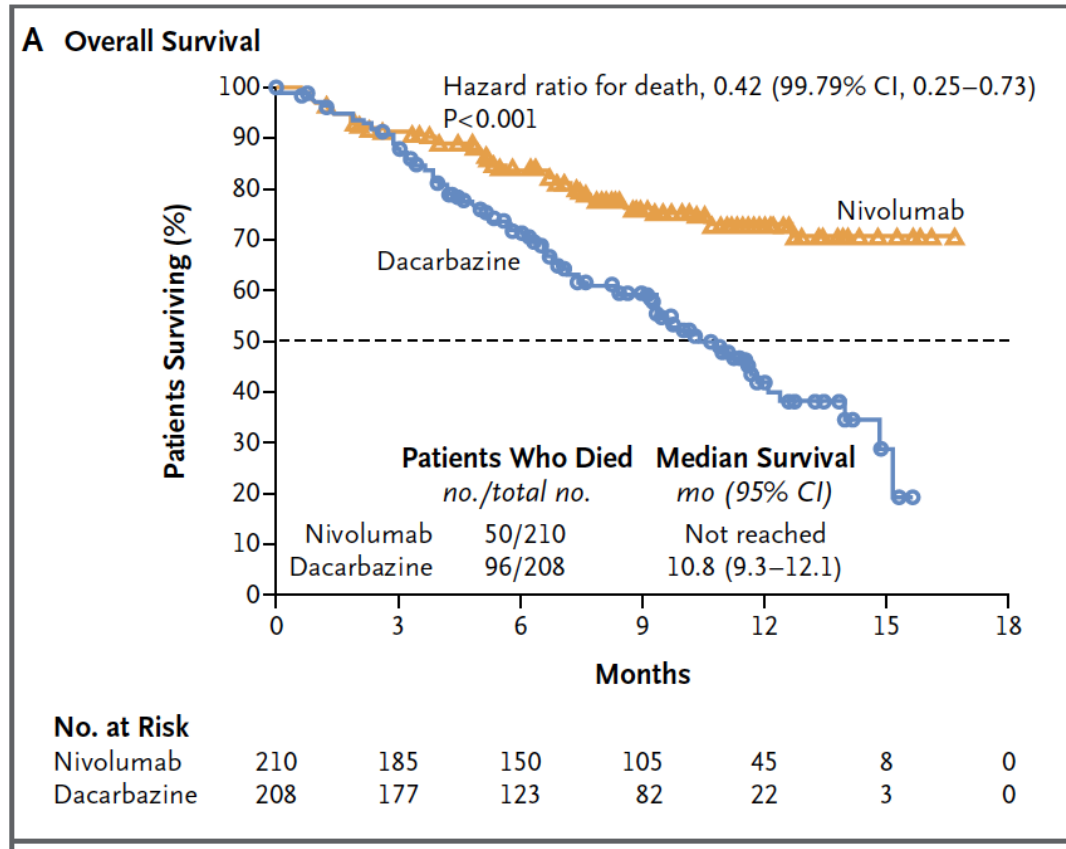
Atezolizumab
Avelumab
Durvalumab
Nivolumab
Pembrolizumab

Mélanome

ipilimumab (anti-CTLA4)

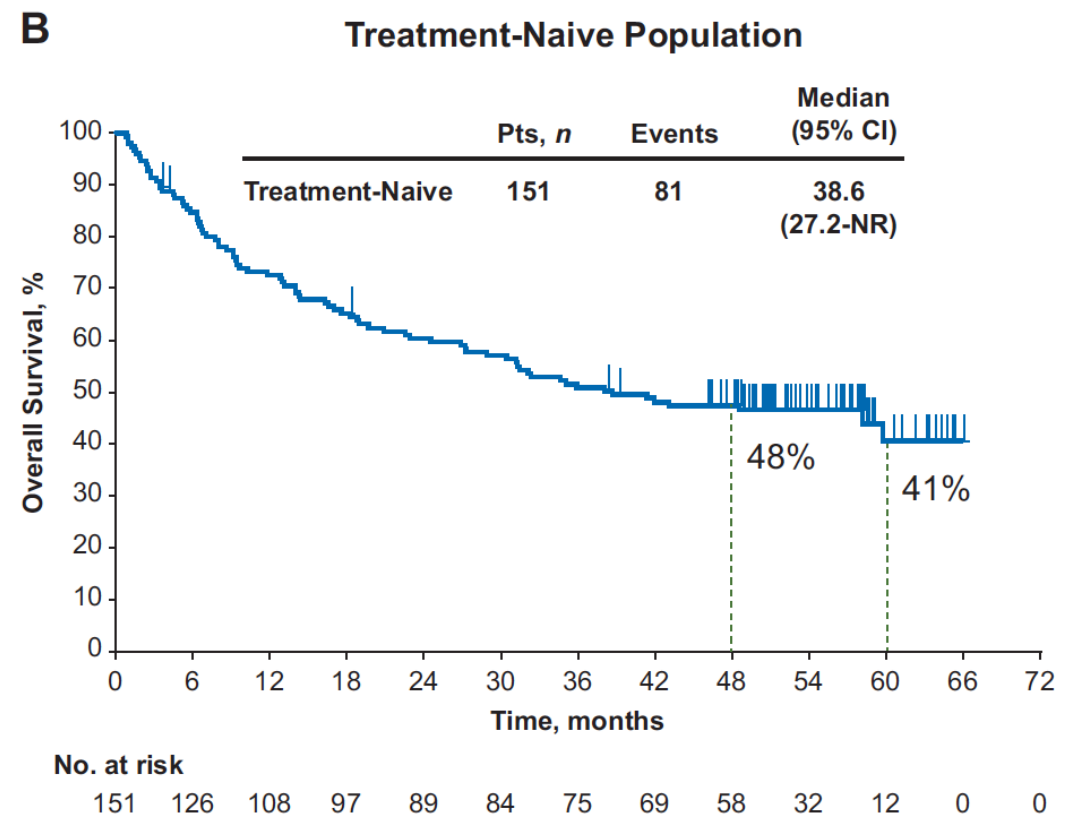
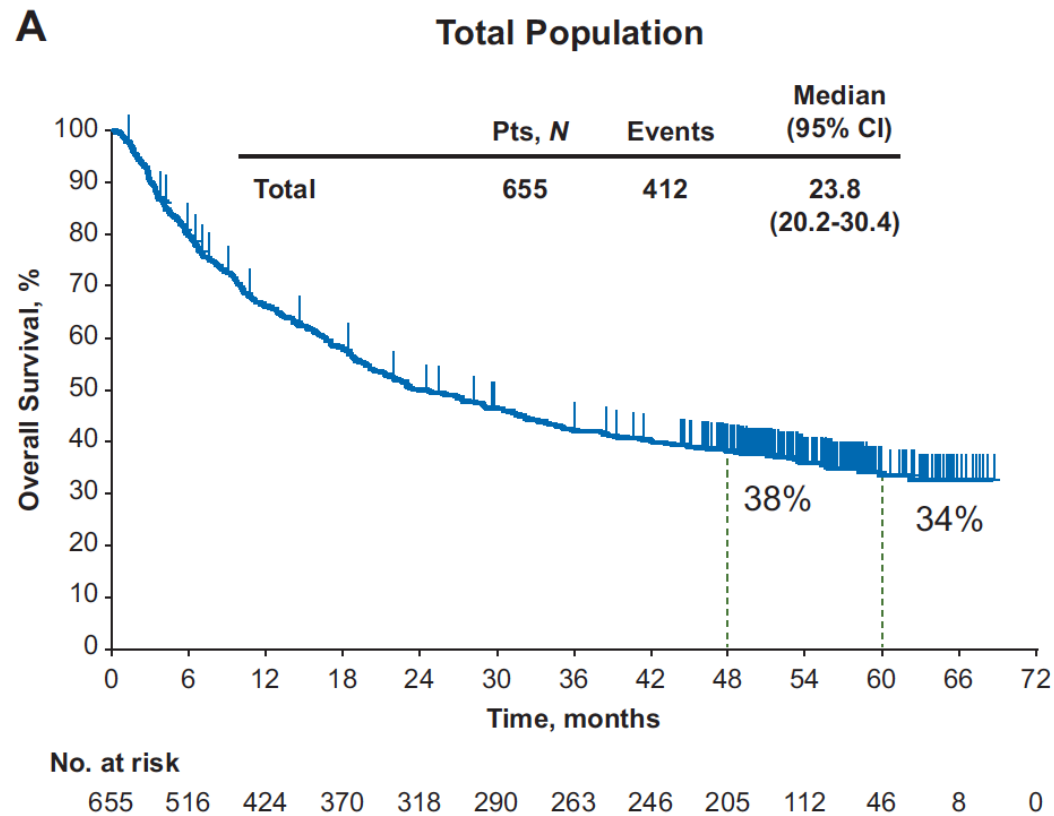


Mélanome anti PD-1



Mélanome

anti PD-1: survie à long terme



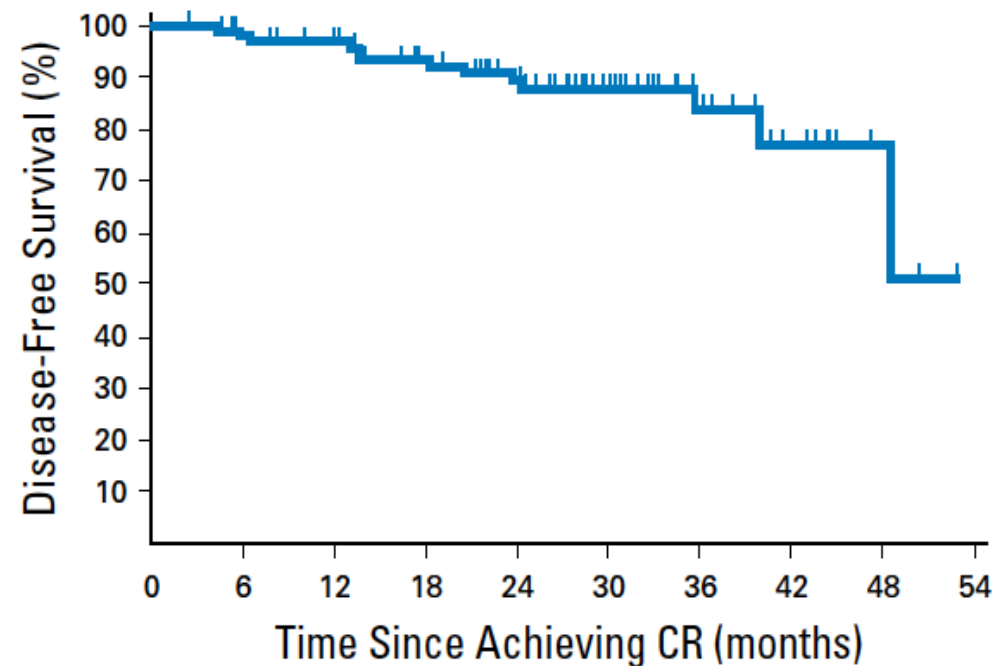
Mélanome

survie des répondeurs

Table 1. Best overall responses based on irRC (investigator review) [21] in all patients and treatment-naïve patients^a

Response	Total, % (95% CI) N = 655	Treatment-naïve, % (95% CI) n = 151
ORR	41 (37–45)	52 (43–60)
DCR	65 (61–68)	72 (64–79)
Best response		
CR	16 (13–19)	25 (19–33)
PR	25 (22–28)	27 (20–34)
SD	24 (21–27)	20 (14–27)
PD	25 (22–29)	21 (15–29)
No assessment	10 (8–13)	7 (4–13)

A

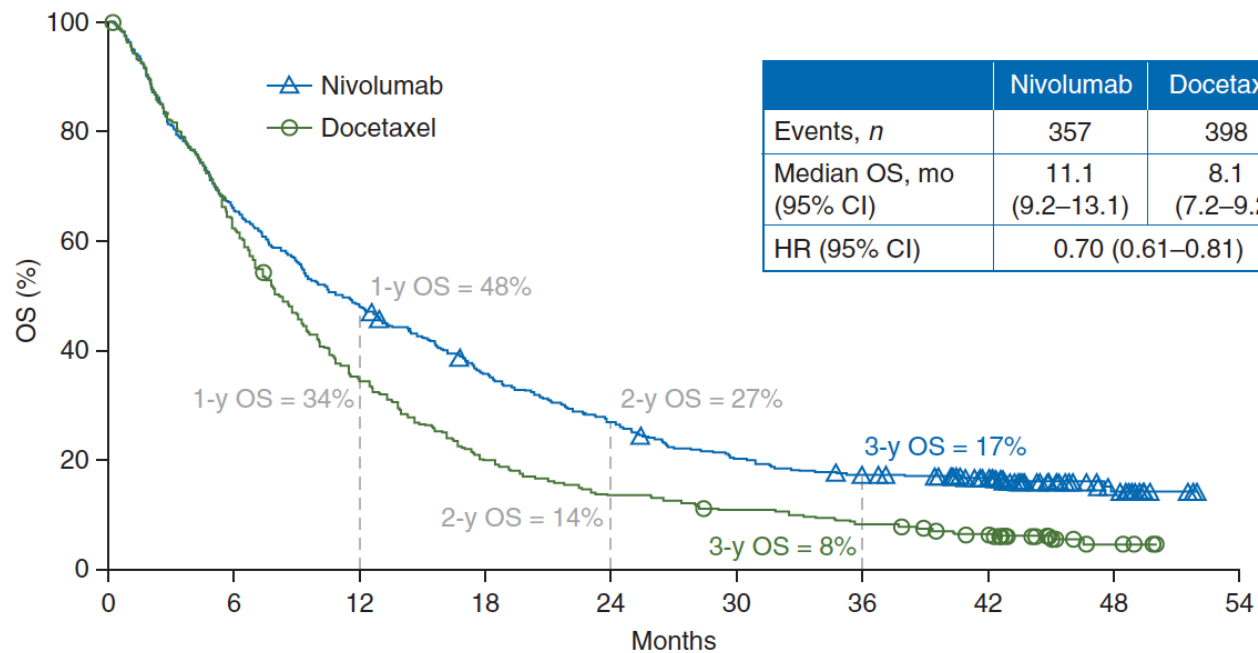


Cancer pulmonaire métastatique en rechute

Nivolumab vs Chimiothérapie

	Nivolumab (n=427)	Docetaxel (n=427)
Taux de réponse	19 %	11 %
Odds ratio	1.91	
Durée de réponse médiane	23.8 mois	5.6 mois

A OS in Pooled CheckMate 017/057



	Nivolumab	Docetaxel
Events, <i>n</i>	357	398
Median OS, mo (95% CI)	11.1 (9.2–13.1)	8.1 (7.2–9.2)
HR (95% CI)	0.70 (0.61–0.81)	

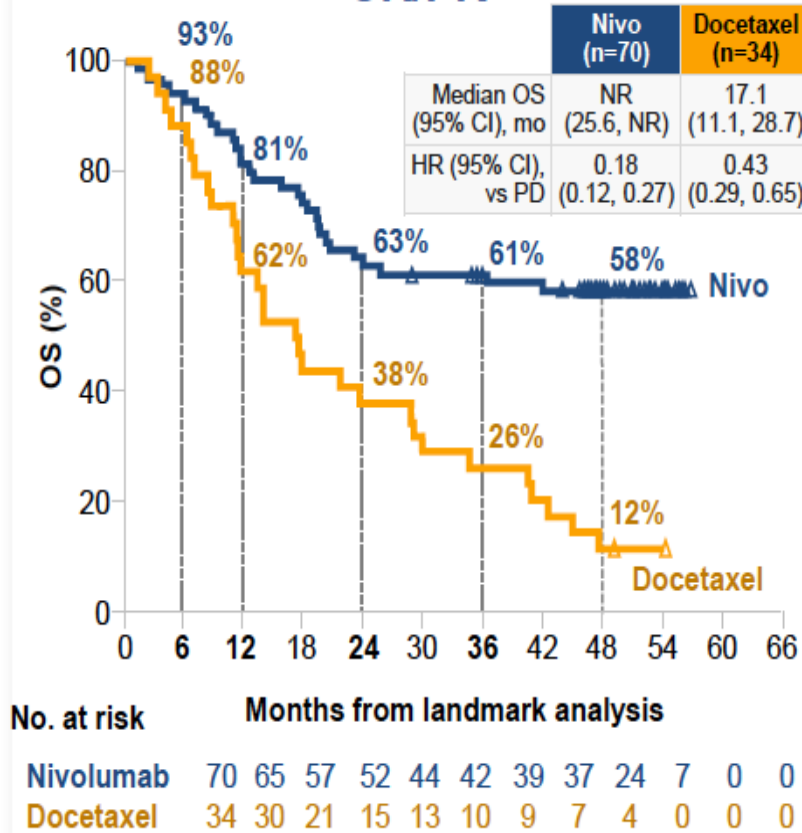
No. of patients at risk

Nivolumab	427	280	205	150	113	84	70	55	15	0
Docetaxel	427	264	145	84	57	45	34	23	4	0

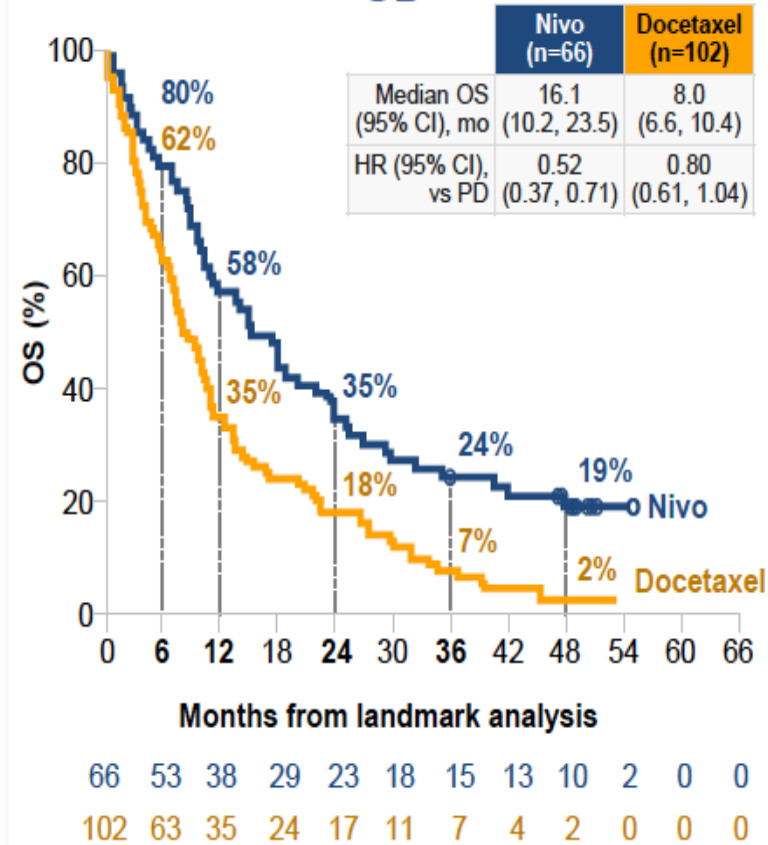
Cancer pulmonaire métastatique en rechute

Nivolumab vs Chimiothérapie

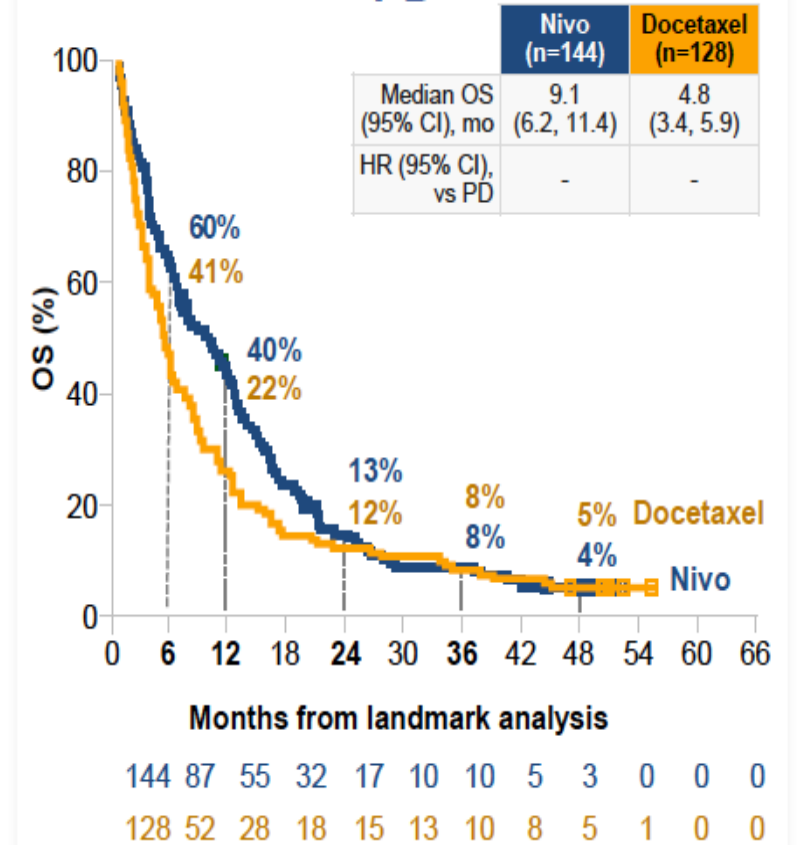
CR/PR



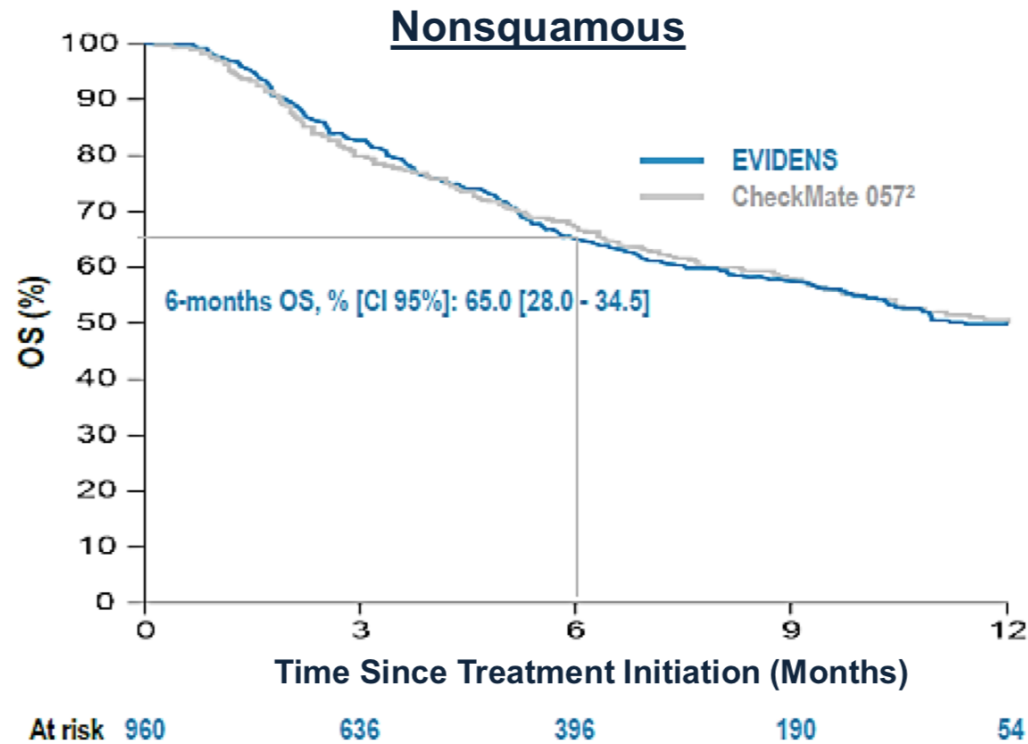
SD



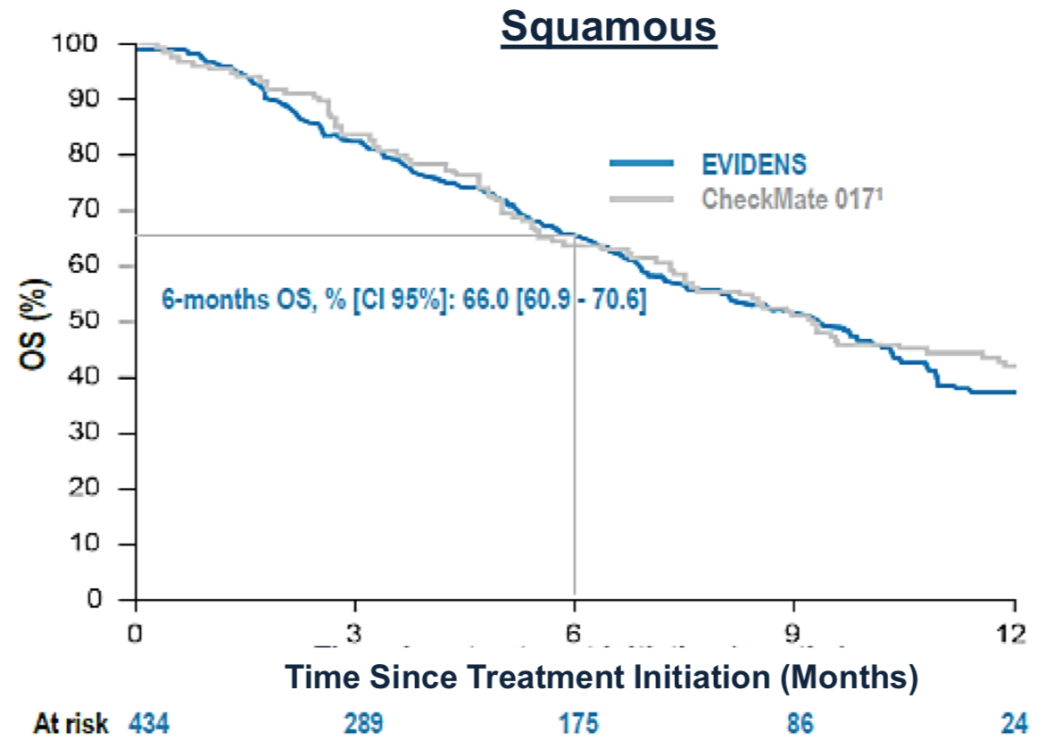
PD



Immune check point inhibiteurs vie réel



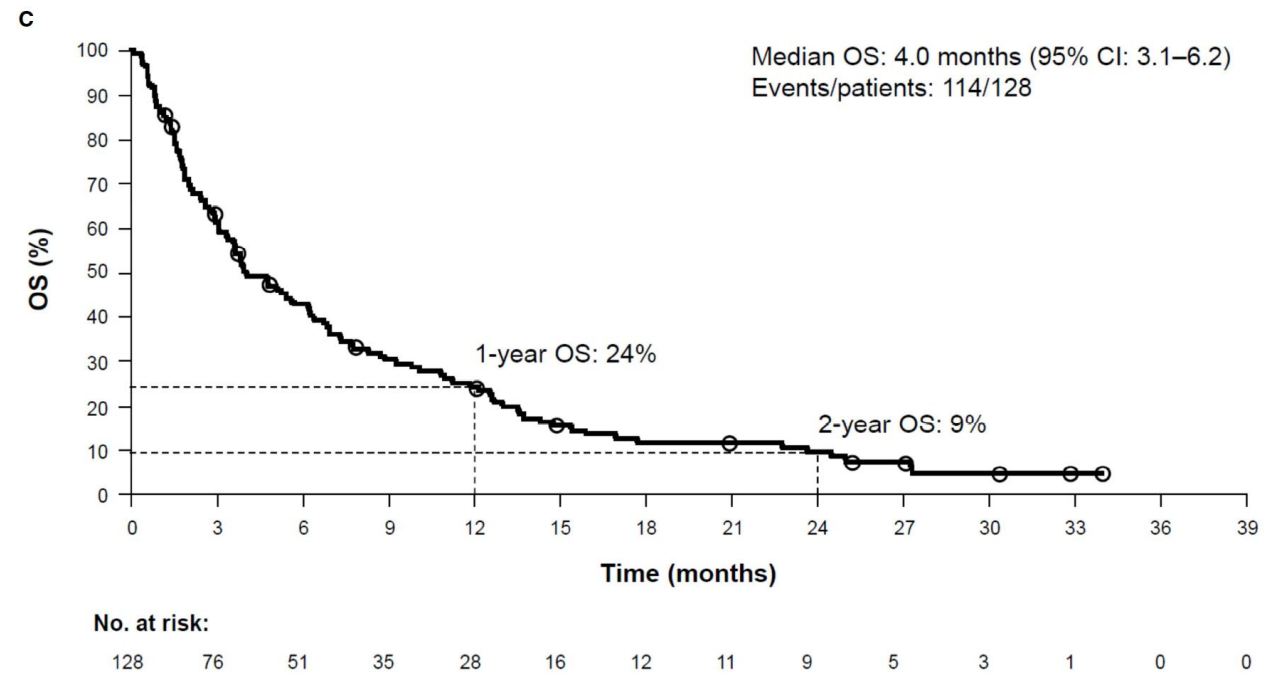
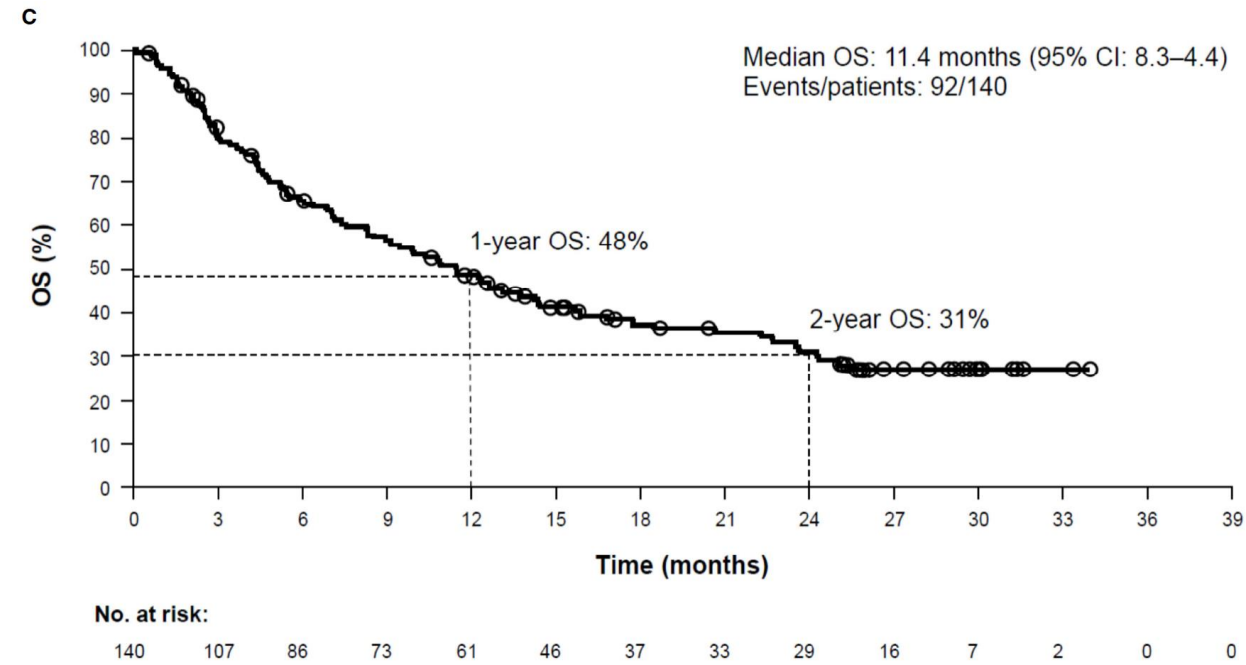
EVIDENS: median OS estimate, months [CI 95%] 11.0 [9.0 - 12.0]



EVIDENS: median OS estimate, months [CI 95%] 9.2 [7.8 - 10.8]

Immune check point inhibiteurs

patients >70 ans ou OMS 2



Immune check point inhibiteurs

vie réel

Octobre 2015

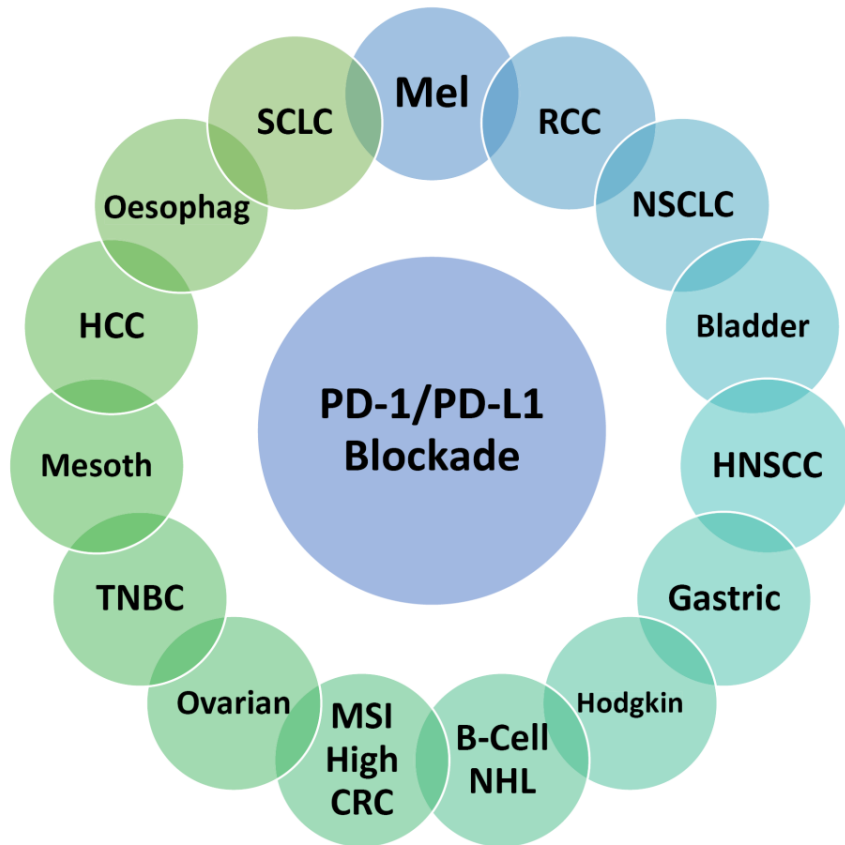


Novembre 2019



Immune check point inhibiteurs

indications



INDICATIONS:

Mélanome adjuvant & métastatique

Ca bronchique

Ca du colon avec MSI-H

Ca ORL

Ca de la vessie

Ca du rein

Hodgkin réfractaire

Ca gastrique

Hépatocarcinome

EVIDENCE OF ACTIVITY (not yet approved)

Mesothéliome

Lymphome B

NO/LITTLE ACTIVITY

Ca Sein , Colon, Prostate. Pancréas, Ovaire, Sarcome, GBM

Effets secondaires immuno-médiés

Cas clinique 1

<input checked="" type="checkbox"/> voir sous MS-Excel Copier les colonnes choisies pour MS-Word Nombre de colonnes affichées : <input type="text" value="6"/>		Unité	Valeurs Réf./Seuil	09/01/2015 15:30:00 OH-INF 09 1803 sgv (*)	09/01/2015 15:25:00 OH-INF 09 1800 sgv (*)	09/01/2015 10:35:00 OH-INF 09 1282 sgv (*)
glucose	mmol/l	4.1 - 6	4.3 [A]			
sodium	mmol/l	136 - 144	122 [A]		123	
potassium	mmol/l	3.6 - 4.6	[B]		3.7	
chlorures	mmol/l	96 - 107				
urée	mmol/l	2.8 - 7.1	3.4 [A]		3.9	
créatinine	μmol/l	35 - 88			59	
eGFR (CKD-EPI)	ml/min/1.73m ²	> 60			106 [C]	

TSH	mUI/l	0.4 - 4	<0.004
T4 libre	pmol/l	10.3 - 23.8	20.1
T3 totale	nmol/l	0.8 - 2.7	1.10

IGF-1	μg/l	94 - 252		118 [D]
estradiol	ng/l			<5 [E]
folitrophine	U/l			4.2 [E]
lutrophine	U/l			1.0 [E]
prolactine	μg/l	4.8 - 23.3		1.0



Effets secondaires immuno-médiés

Cas clinique 2

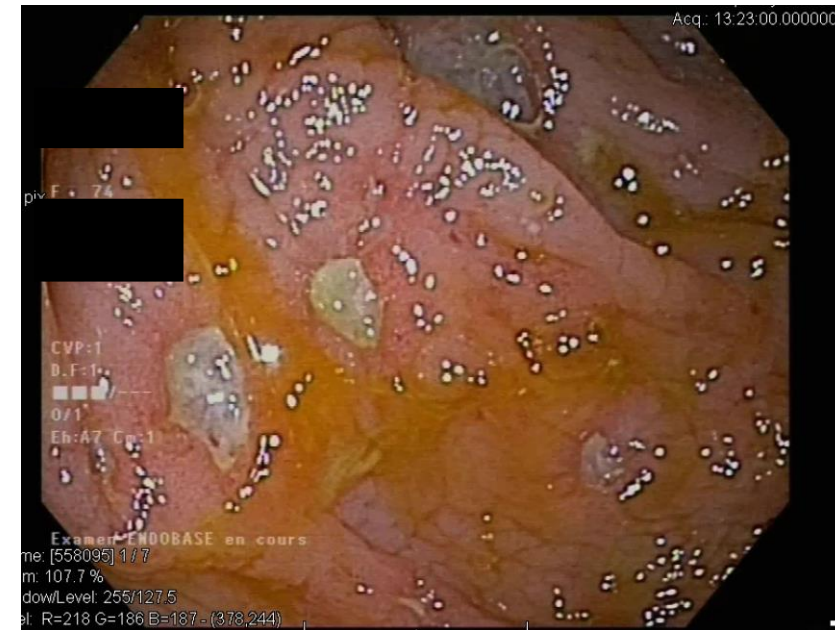
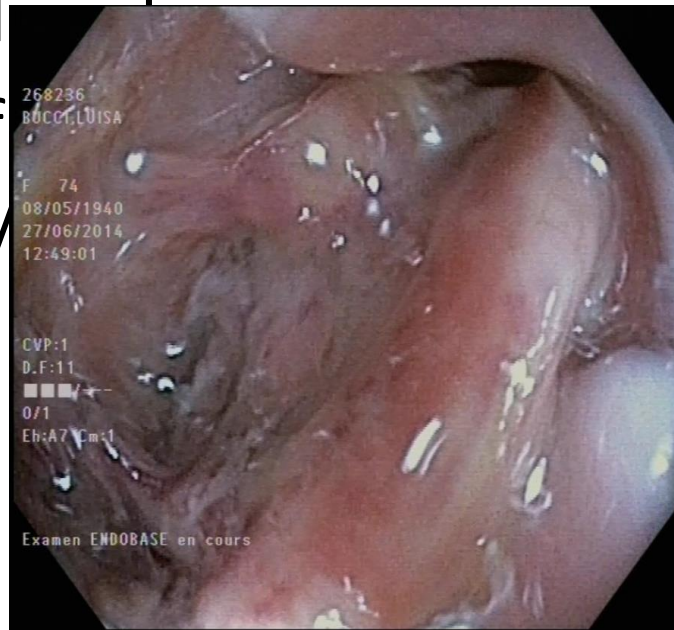
- Patient 26 ans
- Cancer du rein métastatique
- 3 cycles ipilimumab-nivolumab
- MST 40 mg 3x/j pour des douleurs sur carcinose pleurale
- Asténie/ baisse de l'état général/ nausées & vomissement/
constipation

cortisol	nmol/l						388	58
TSH	mIU/l	0.27 - 4.2	1.350 [C]					
T4 libre	pmol/l	12 - 22						
T3 totale	nmol/l	1.3 - 3.1						

Effets secondaires immuno-médiés

Cas clinique 3

- Patiente 56 ans mélanome métastatique



Effets secondaires immuno-médiés

Cas clinique 4

Homme 55 ans carcinome épidermoïde ORL métastatique

Pembrolizumab en 3ème ligne

Hépatite auto-immune et dermatite de sévérité modérée

4 mois plus tard:

Toux, expectorations claires

Dyspnée

EF 39.4

SpO2 85% AA, râles crépitants bilatéraux

Diagnostic différentiel & Attitude ?

Cas clinique 4

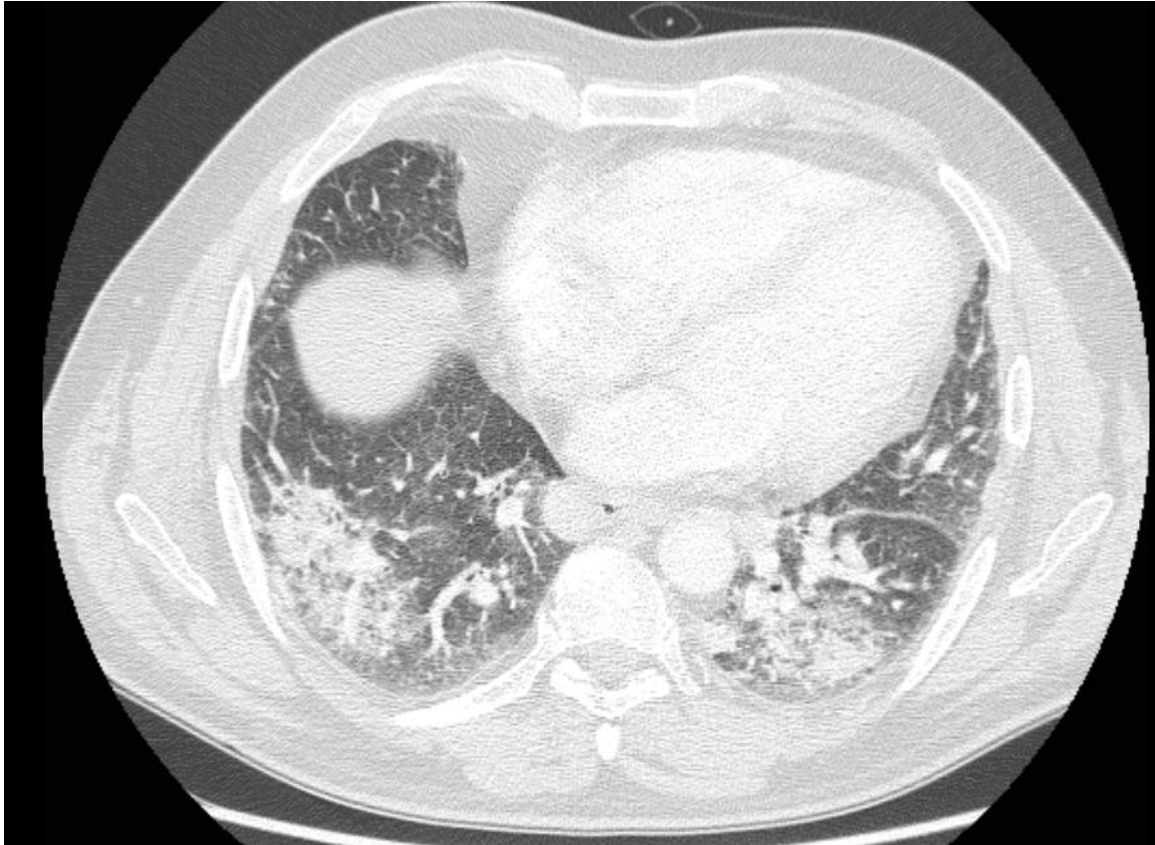
investigations

- GB 12.4 G/L
- CRP 104 mg/L
- ASAT 100 U/L
- ALAT 178 U/L
- LDH 313 U/L



Effets secondaires immuno-médiés

pneumopathie



Radiologic Subtypes	Representative Image	Description
Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%)		Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution
Ground glass opacities (n = 10, 37%)		Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings
Interstitial (n = 6, 22%)		Increased interstitial markings, interlobular septal thickening Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation Honeycomb pattern in severe patient cases
Hypersensitivity (n = 2, 7%)		Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity
Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%)		Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications

Cas clinique

Bronchoscopie

Numération cellulaire		
Numération des éléments	M/l	225
Viabilité	%	99
Macrophages	%	57
Lymphocytes	%	24
Poly.neutrophiles	%	18
Basophile	%	1
CD4/CD8		1.1
Recherche PCP		Neg

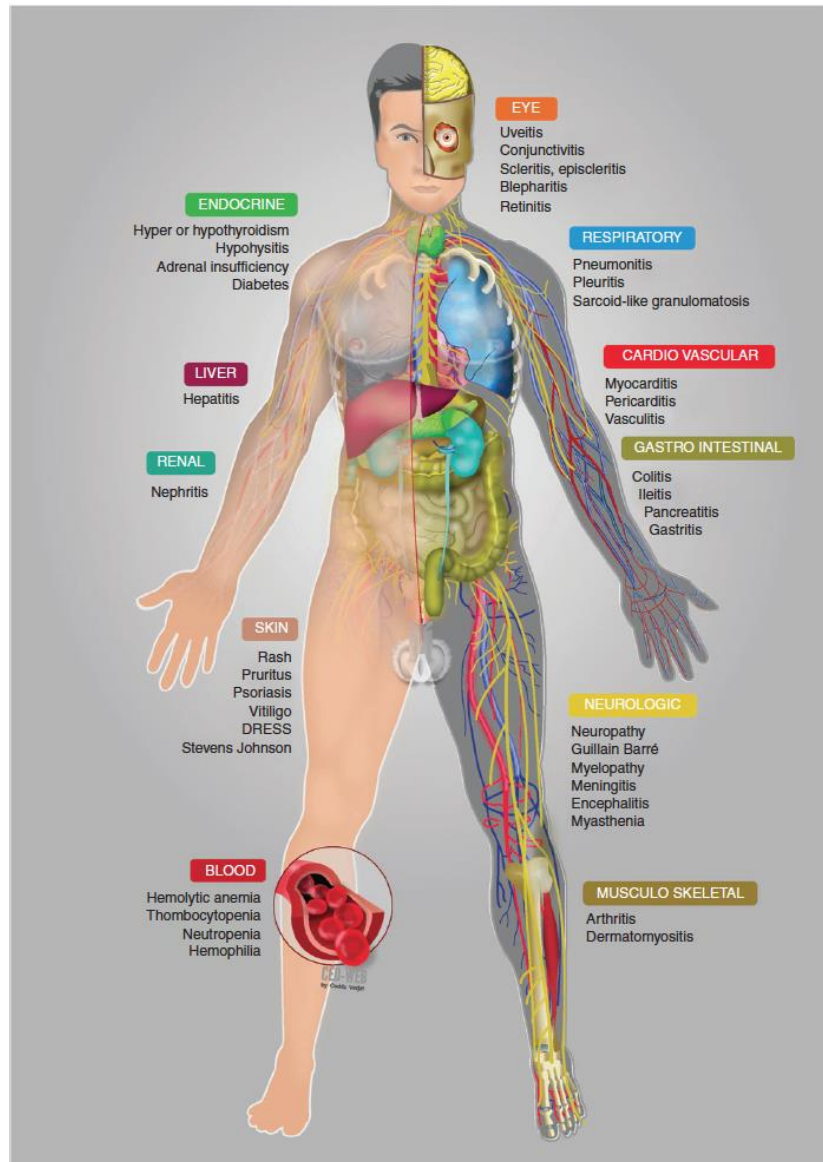
Bactériologie	
Examen direct Levures	ABS
Examen direct PCP	ABS
GRAM	ABS
BAAR Auramine	ABS
PCP par PCR	POS
Chlamydophila pneumoniae par PCR	ABS
Mycoplasma pneumoniae par PCR	ABS
Legionella sp. par PCR	ABS
Culture Actinomyces	ABS
Culture Legionella sp	ABS
Culture Nocardia sp	ABS

PCR virus respiratoires : négatives

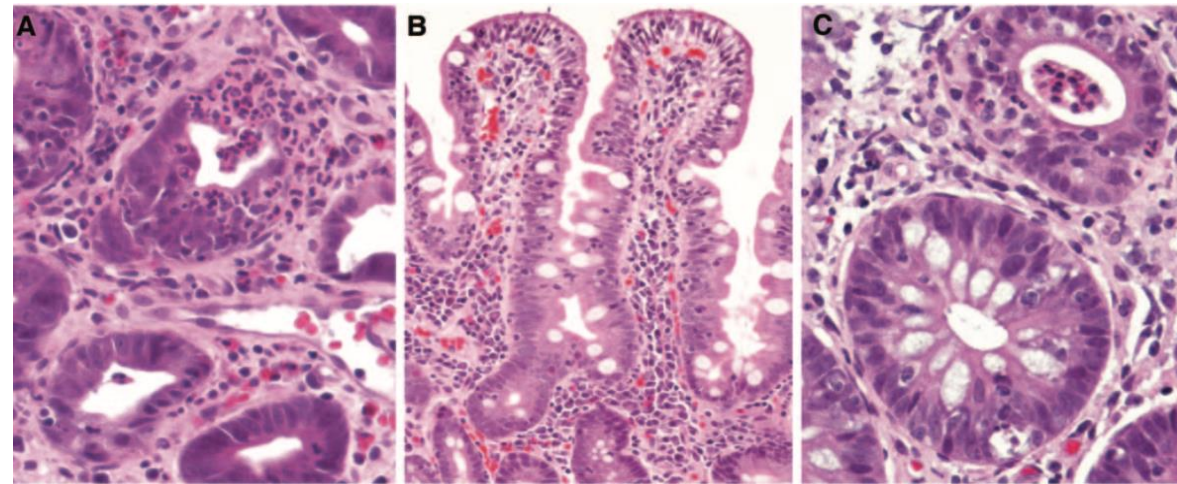
Biopsies trans-bronchiques: Pneumonie chronique granulomateuse, compatible avec une atteinte médicamenteuse

→ **Pneumopathie au Pembrolizumab grade 3**

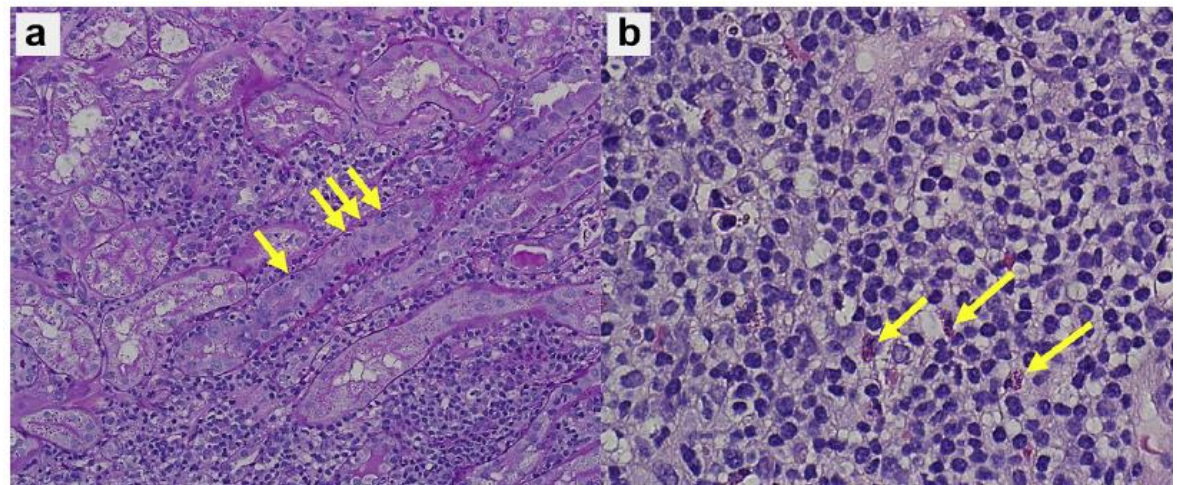
Effets secondaires immuno-médiés physiopathologie



Champiat, *Annals of Oncology* 2016



Verschuren, *Clinical gastroenterology and Hepatology* 2016



F. Cortazar, *Kidney International* 2016

Effets secondaires immuno-médiés cinétique

Anti CTLA-4

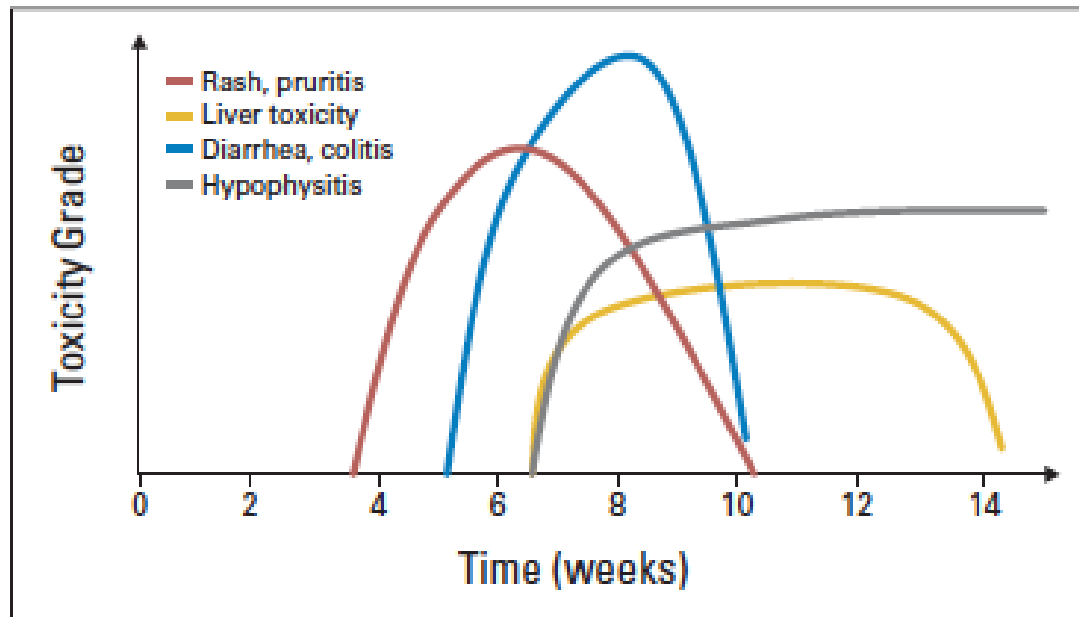
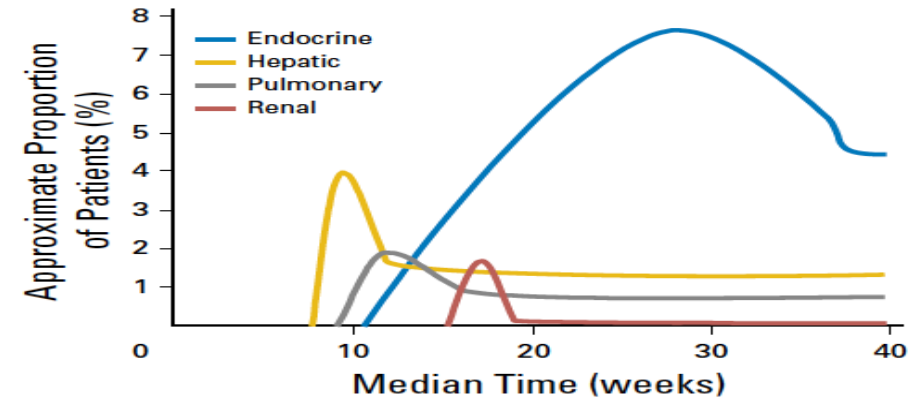
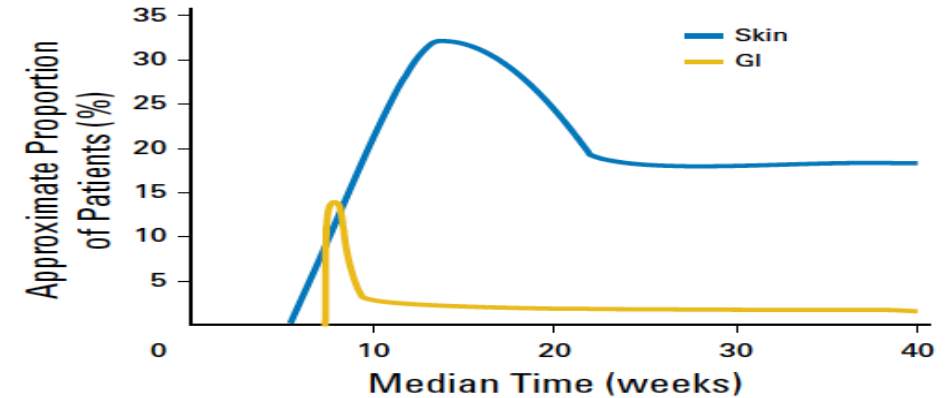


Fig 2. Kinetics of appearance of immune-related adverse event.

Anti PD 1



Take home messages

Avancée majeure dans la prise en charge de certaines tumeurs

Une minorité des patients présente un bénéfice à long terme

Toxicités multiples et parfois sévères