

# Immunothérapie en oncologie thoracique : une révolution

## *Immunotherapy in thoracic oncology: a revolution*

BRANDÃO M.

Laboratoire Heuson de recherche translationnelle en cancérologie mammaire,  
Département de Médecine oncologique, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

L'immunothérapie, notamment les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, est un nouveau traitement contre le cancer, initialement utilisée pour le mélanome mais entre-temps appliquée à différents types de tumeurs dont les tumeurs thoraciques. Son objectif est de lever le « blocage » du cancer sur les cellules immunitaires, comme les lymphocytes, et de cette façon, stimuler le système immunitaire à reconnaître et détruire la tumeur.

Dans cet article, nous parlerons de la révolution apportée par l'immunothérapie en oncologie thoracique, initialement dans les cancers bronchiques non à petites cellules, mais plus récemment aussi dans le cancer bronchique à petites cellules et dans le mésothéliome pleural. Finalement, nous reviendrons sur le profil de toxicité de l'immunothérapie et la prise en charge de ses complications.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 291-297

### ABSTRACT

Immunotherapy, including immune checkpoint inhibitors, is a new cancer treatment, initially used for melanoma but meanwhile applied to different tumor types, including thoracic tumors. Its objective is to remove the «blockage» made by the cancer on immune cells, such as lymphocytes, and in this way, to stimulate the immune system to recognize and destroy the tumor.

In this article, we will talk about the revolution made by immunotherapy in thoracic oncology, initially in non-small cell lung cancer, but more recently also in small cell lung cancer and in pleural mesothelioma. Finally, we will review immunotherapy's toxicity profile and the management of its complications.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 291-297

**Key words :** lung cancer, immunotherapy, mesothelioma, toxicity

## INTRODUCTION

Pendant des décades, le traitement systémique du cancer bronchique a consisté dans la prescription de traitements cytotoxiques (chimiothérapie) et plus récemment, des inhibiteurs de tyrosine kinase qui ciblent des altérations moléculaires de la tumeur comme les mutations *EGFR* ou les translocation *ALK*<sup>1</sup>. Pendant des années, toutes les tentatives pour stimuler le système immunitaire à lutter contre les cancer bronchiques (ex. : vaccins, cytokines comme l'interféron...) ont été une déception<sup>2</sup>.

Néanmoins, la découverte des inhibiteurs des points de contrôle (« *checkpoint* ») immunitaire et son succès dans le traitement du mélanome ont inspiré son application à d'autres tumeurs, même celles considérées « non immunogéniques » comme les tumeurs bronchiques. Le but de ces inhibiteurs des « *checkpoint* » immunitaire

et de lever le « blocage » de la tumeur sur les cellules immunitaires, comme entre autres les lymphocytes ou les cellules dendritiques et de cette façon, stimuler le système immunitaire à reconnaître et détruire la tumeur. Nous disposons de deux classes principales, les anticorps anti-CTLA4 (ex. : ipilimumab, tremelimumab) et les anticorps anti-PD-(L)1 (ex. : pembrolizumab, nivolumab, atézolizumab, durvalumab ...).

Dans cet article, nous parlerons de la révolution apportée par l'immunothérapie en oncologie thoracique, initialement dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), mais plus récemment aussi dans le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) et dans le mésothéliome pleural. Finalement, nous parlerons des implications de l'immunothérapie en termes de suivi des patients et de toxicité.

## CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES

Le premier inhibiteur des « *checkpoint* » immunitaire approuvé pour le traitement des CBNPC avancé a été le nivolumab (Opdivo®, un anticorps anti-PD-1) en 2015 pour les patients en progression sous chimiothérapie à base de platine<sup>3,4</sup>. Ensuite, le pembrolizumab (Keytruda®, anticorps anti-PD-1) et l'atezolizumab (Tecentriq®, anticorps anti-PD-L1) ont été approuvés dans la même indication<sup>5,6</sup>. Entretemps, le pembrolizumab en monothérapie a été comparé à la chimiothérapie à base de platine chez les patients non prétraités et dont la tumeur avait une expression de PD-L1 (un marqueur immunohistochimique) supérieur à 50 % en l'absence d'altérations moléculaires ciblables (mutation *EGFR* ou translocation *ALK* – vu que ces tumeurs répondent très bien aux thérapies-ciblées)<sup>7</sup>. L'étude KEYNOTE-024 a clairement démontré la supériorité du pembrolizumab chez ces patients, avec une augmentation du taux de réponse (passé de 28 % à 45 %) et de la survie médiane (passé de 13,4 mois avec la chimiothérapie à 26,3 mois avec le pembrolizumab). Ultérieurement, une autre étude a comparé la chimiothérapie plus pembrolizumab à la chimiothérapie seule pour les patients « tout venants » (indépendamment du taux de PD-L1) et a aussi démontré le bénéfice de l'association de l'immunothérapie. Plusieurs autres études ont été menées, avec différents inhibiteurs des « *checkpoint* » immunitaire et schémas de chimiothérapie, mais en général, elles démontrent l'utilité de l'immunothérapie, qui est plus importante chez les patients avec des tumeurs ayant une forte expression du PD-L1, mais qui bénéficie aussi aux patients avec des tumeurs PD-L1 négatif.

Chimiothérapie et immunothérapie ont aussi été combinées avec un agent anti-angiogénique, le bevacizumab (Avastin®), dans l'étude IMpower150<sup>8</sup>. Parmi toutes les études pour les CBNPC avancés, elle est la seule qui a démontré un avantage pour l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie chez les patients avec des tumeurs *EGFR* ou *ALK* positifs, peut-être grâce à une immunomodulation du microenvironnement tumoral par le bevacizumab. Ce schéma est actuellement approuvé pour ces tumeurs avec mutation activable et pour les tumeurs non-épidermoïdes avec des métastases hépatiques.

Plus récemment, l'étude CheckMate-9LA a comparé à la chimiothérapie seule, l'association d'ipilimumab (Yervoy®), un anticorps anti-CTLA4, et de nivolumab (anti-PD-1) avec seulement deux cycles de chimiothérapie avant de poursuivre avec la double immunothérapie en maintenance, indépendamment du statut PD-L1<sup>9</sup>. L'adjonction de la double immunothérapie a augmenté la survie médiane de 11,0 à 15,8 mois mais avec une augmentation importante de la toxicité.

Toutes ces études soulignent une caractéristique majeure de l'immunothérapie, rarement observée avec la chimiothérapie (et même les thérapies ciblées) : une proportion significative des patients (environ 30 %) ont des réponses à très long terme, avec des rémissions complètes ou presque complètes, qui peuvent persister même des années après l'arrêt de l'immunothérapie. Cette activation du système immunitaire à long terme a complètement changé l'histoire naturelle des CBNPC dans ce groupe de patients, en permettant un contrôle effectif de la maladie (un état « d'équilibre » entre la tumeur et le système immunitaire). Ceci explique les taux de survie d'environ 30 % à 5 ans après le diagnostic chez les patients avec un PD-L1 $\geq$ 50 % inclus dans le bras « pembrolizumab » de l'étude KEYNOTE-024 – par rapport aux taux de survie de seulement 15 % dans le bras chimiothérapie. Même si nous donnons une immunothérapie « de rattrapage » après une première ligne de chimiothérapie à base de platine, le bénéfice est moindre que pour les patients la recevant déjà en première ligne de traitement.

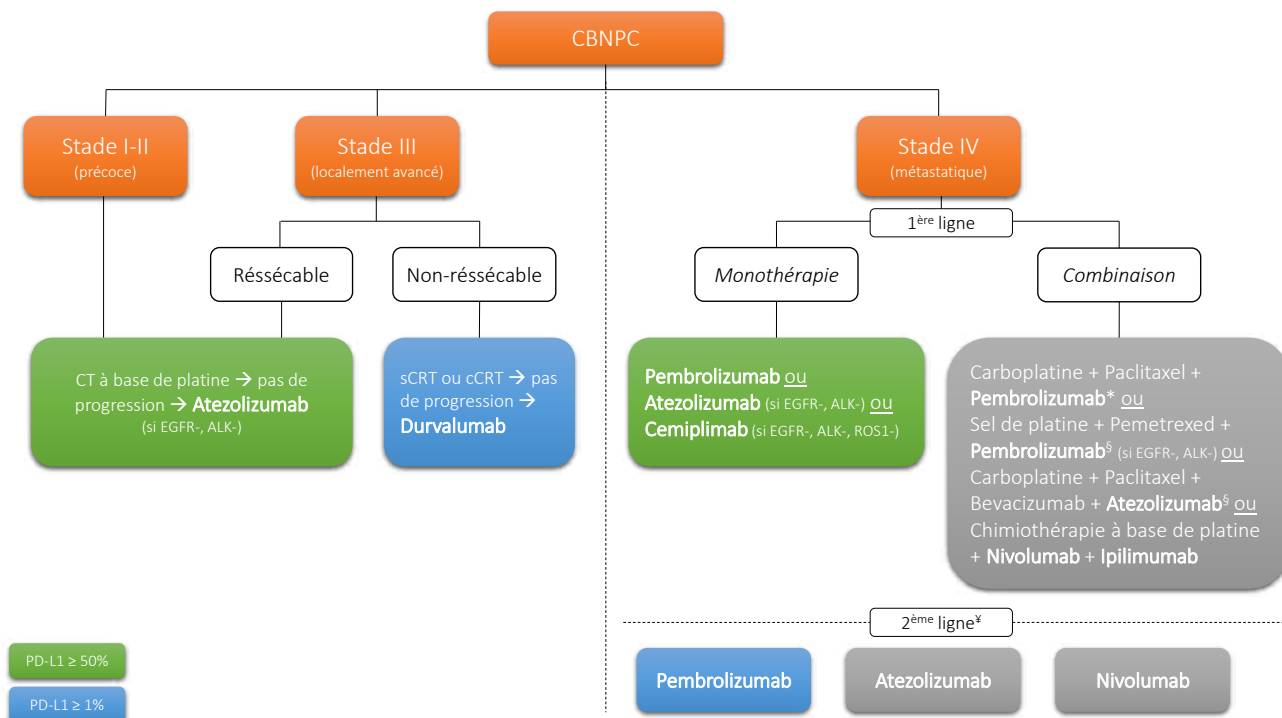
Dans la figure 1, nous avons tous les schémas d'immunothérapie remboursés en Belgique pour les CBNPC avancés en avril 2022.

Vu le bénéfice clair de l'immunothérapie pour le traitement des CBNPC métastatiques, l'étude PACIFIC a comparé un traitement adjuvant pour un an de durvalumab (Imfinzi®, anticorps anti-PD-L1) au suivi simple après radio-chimiothérapie pour les patients avec des tumeurs de stade III non-opérables<sup>10</sup>. De nouveau, nous observons une diminution du risque de progression et une augmentation de la survie globale (proportion de survie à 2 ans de 66,3 % avec durvalumab vs 55,6 % avec placebo), raison pour laquelle le durvalumab a été approuvé en Europe en 2018, mais seulement pour les patients avec une tumeur PD-L1 positif ( $\geq$ 1 % d'expression).

Plus récemment, les études IMpower10<sup>11</sup> et PEARLS<sup>12</sup> ont montré une augmentation de la survie sans récurrence avec un traitement adjuvant d'un an par un inhibiteur de « *checkpoint* » immunitaire (atézolizumab et pembrolizumab, respectivement) après une résection chirurgicale complète (stades IB-III A). Dans le contexte néoadjuvant, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé le nivolumab avec chimiothérapie avant la chirurgie, au vu d'une augmentation du taux de réponse pathologique complète (passant de 2,2 % à 24,0 %) et de la survie sans événement (de 20,8 à 31,6 mois) dans l'étude CheckMate 816<sup>13</sup>. Nous n'avons pas encore les données de survie globale de ces études, cependant l'atézolizumab adjuvant est déjà approuvé en Europe et remboursé en Belgique pour les tumeurs opérées avec un PD-L1  $\geq$ 50%.

Figure 1

Schémas d'immunothérapie approuvés pour le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) en Belgique (en août 2022).



cCRT : chimio-radiothérapie concomitante ; CT : chimiothérapie ; sCRT : chimio-radiothérapie séquentielle;

\* - pour les tumeurs épidermoïdes

§ - pour les tumeurs non-épidermoïdes

¥ - localement avancé ou métastatique, après chimiothérapie

## CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES

Le CBPC est une maladie agressive avec un très mauvais pronostic. Environ deux tiers des patients sont diagnostiqués avec une tumeur au stade déjà avancé pour lequel la survie est <5 % à 5 ans après le diagnostic<sup>14</sup>. Le traitement consiste en une chimiothérapie à base de platine et, après progression, les possibilités thérapeutiques sont très limitées. La communauté scientifique avait un grand espoir dans l'immunothérapie surtout car les CBPC sont fortement associés au tabagisme et potentiellement immunogéniques. Effectivement, l'adjonction de l'immunothérapie (atézolizumab ou durvalumab) à la chimiothérapie à base de platine en première ligne augmente la survie globale, mais la proportion des patients qui en bénéficie est plus modeste (environ 15 %) et les durées de réponse (médiane de 4,2-5,1 mois) et de survie (médiane de 12,3-13,0 mois) sont plus faibles par rapport aux patients avec CBNPC<sup>15,16</sup> : voir la figure 2. Néanmoins, l'adjonction d'immunothérapie est la première innovation thérapeutique efficace depuis les années 1990 dans cette population de patients. Actuellement, il y a plusieurs études en cours sur différentes combinaisons d'immunothérapie (anticorps anti-PD-(L1) plus anticorps anti-TIGIT par exemple), ainsi que dans les stades limités où l'efficacité de l'immunothérapie n'est pas encore validée<sup>17</sup>. Une autre possibilité est de mieux sélectionner les patients qui peuvent bénéficier de l'immunothérapie : dans cette tumeur, le marqueur PD-L1 n'a pas une valeur

prédictive, mais il y a des classifications moléculaires qui pourront aider à l'identification de ces patients, mais qui ne sont pas encore validées pour la pratique clinique<sup>18</sup>.

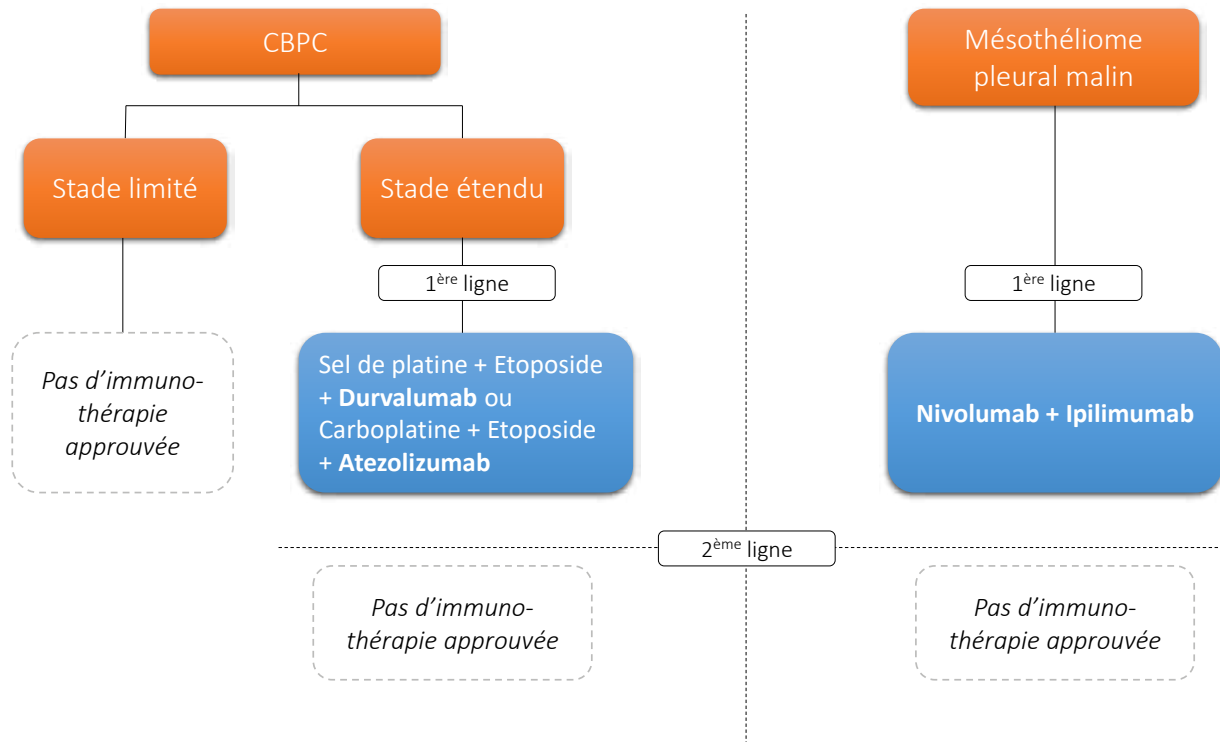
## AUTRES TUMEURS THORACIQUES

Le mésothéliome pleural est une maladie rare, associée à l'exposition à l'amiante. Elle touche des personnes plus âgées (âge moyen au diagnostic de 76 ans) et fréquemment avec d'autres comorbidités (ex. : cardiovasculaires)<sup>19</sup>. Pendant des années, il n'y avait pas de traitement systémique efficace, mais en 2003 la combinaison de chimiothérapie par cisplatine-pémétrexed a permis une amélioration de la survie<sup>20</sup>.

Les premières données sur l'efficacité de l'immunothérapie en deuxième ou troisième ligne de traitement (après la chimiothérapie) ont été encourageantes avec l'utilisation du pembrolizumab seul, du nivolumab seul ou combiné avec l'ipilimumab<sup>21-23</sup>. En 2021, l'étude CheckMate743 a exposé l'avantage de la combinaison de nivolumab-ipilimumab versus chimiothérapie par cisplatine-pémétrexed en première ligne de traitement (survie globale médiane de 18,1 mois vs 14,1 mois respectivement), surtout chez les patients avec des mésothéliomes sarcomatoïdes (18,1 vs 8,8 mois, respectivement) qui ont un pronostic plus sombre<sup>24</sup>. Actuellement, la double immunothérapie est utilisée comme première ligne de traitement du mésothéliome

Figure 2

Schémas d'immunothérapie approuvés pour le traitement du carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) et du mésothéliome pleural malin, en Belgique (en août 2022).



pleural, mais plusieurs études, qui combinent l'immunothérapie avec la chimiothérapie sont en cours.

### TOXICITE

En général, l'immunothérapie est mieux tolérée que la chimiothérapie, avec des taux d'effets secondaires graves (grade 3-5) d'environ 50% avec la chimiothérapie à base de platine versus 25% avec un anticorps anti-PD-(L)1 seul<sup>7</sup>. Néanmoins, les effets secondaires de l'immunothérapie sont plus pléomorphiques et plus difficiles à prévoir que ceux de la chimiothérapie et peuvent apparaître même après l'arrêt du traitement.

Les toxicités immuno-induites « tous grades confondus » (de léger à grave, survenant chez +/- 30% des patients) plus fréquemment associées aux anticorps anti-PD(L)1 sont les endocrinopathies (surtout thyroïdite, mais aussi hypophysite et insuffisance surrénalienne), pneumopathies, réactions cutanées y compris prurit et, plus rarement, hépatite, diarrhée et colite<sup>25</sup>. La plupart des toxicités immuno-induites apparaissent dans les premiers 6 mois de traitement, mais il y a aussi des toxicités « tardives » qui surviennent après la première année de traitement ou, plus rarement, après l'arrêt de l'immunothérapie. Il faut donc penser à cette possibilité même après l'arrêt du traitement.

Les anticorps anti-CTLA-4 sont plus « immunotoxiques » que les anticorps anti-PD(L)1 et des toxicités de n'importe quel grade peuvent survenir jusqu'à 60% des patients traités avec l'ipilimumab, dont 10-30% sont généralement considérées comme sérieuses.

La majorité des toxicités sérieuses surviennent dans les 8 à 12 semaines du début du traitement, diarrhée et/ou colite étant les plus fréquentes (+/- 20% des patients) et éruptions cutanées les plus précoces. D'autres toxicités moins fréquentes (survenant chez 3-20% des patients) comprennent prurit, hépatite et endocrinopathies, telles qu'hypophysite et thyroïdite.

De ce fait, la combinaison d'un anticorps anti-PD(L)1 avec un anti-CTLA-4 (double immunothérapie) a le taux le plus élevé d'effets secondaires – environ 55% des patients développent des toxicités sérieuses qui normalement surviennent plus rapidement par rapport à la monothérapie<sup>25</sup>.

Normalement, les toxicités immuno-induites sont des diagnostics d'exclusion, c'est-à-dire que nous devons toujours réaliser un bilan diagnostique complet pour exclure entre autres des infections sous-jacentes, des causes toxiques (médicamenteuses ou autres) ou des syndromes paranéoplasiques. Quand la toxicité est grave, il est aussi recommandé d'effectuer une biopsie afin de démontrer la présence d'infiltrats inflammatoires et d'exclure d'autres étiologies. Après exclusion d'autres diagnostics (surtout l'infection), le traitement recommandé est généralement basé sur les corticoïdes d'application locale (ex. : crème à base de corticoïde pour le rash) ou systémique (voies orale ou intraveineuse). Parfois, si la toxicité est résistante à la corticothérapie, il peut y avoir indication d'utiliser d'autres immunosuppresseurs comme les immunoglobulines, le rituximab ou l'etanarcept (pour les colites) ou de faire une association avec d'autres immunosuppresseurs oraux comme le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil.



Une chose très importante à prendre en compte est que le sevrage des corticoïdes doit être très progressif, vu le risque de « flare » immunitaire et de réaggravation des symptômes si l'immunosuppression est diminuée trop rapidement. Pour la plupart des toxicités graves, il faut donner des corticoïdes pendant un minimum de 4-6 semaines.

Aucune stratégie validée pour la surveillance des toxicités immuno-induites n'est actuellement disponible, mais il existe cependant un consensus général sur le fait que la prise en charge optimale de ces toxicités repose principalement sur la détection précoce afin de limiter le besoin d'interruptions de traitement, de préserver la qualité de vie et d'éviter ou de minimiser le risque d'issues fatales rares.

Vu la multiplicité des toxicités immuno-induites qui peuvent aller d'un petit rash cutané à une myocardite fatale, il faut être attentif à tout nouveau symptôme présenté par le patient et ne perdre pas de temps avec l'orientation diagnostique, certaines toxicités peuvent évoluer très rapidement et de façon fatale, comme la myocardite, la pneumopathie, la colite perforée ou le diabète de type 1. L'apparition de nouveaux symptômes tels qu'arthralgie, myalgie, dyspnée, douleurs cardiaques ou palpitations, diarrhée, douleur abdominale, syndrome sicca, éruption cutanée, conjonctivite, sclérodémie, céphalées, nausées et vomissements doit inciter à rechercher rapidement une toxicité immuno-induite sous-jacente. Il faut contacter ou envoyer rapidement le patient à son oncologue afin de déterminer s'il s'agit d'une toxicité immune et débiter les traitements spécifiques. Il convient également de souligner que l'incidence des complications graves associés à l'immunothérapie est beaucoup plus faible que pour les thérapies anticancéreuses plus traditionnelles, telles que la chimiothérapie.

La Société belge d'Oncologie médicale (BSMO) met l'outil « Immunomanager » à disposition sur son site web (<https://www.bsmo.be/immunomanager/start/>) afin de guider le médecin pour chaque type d'effet secondaire auto-immun en termes de bilan diagnostique et de traitement. Il y a aussi une réunion multidisciplinaire belge virtuelle (le « BITOX »), toutes les deux semaines, où des cas plus compliqués de toxicité à l'immunothérapie sont discutés par différents experts.

De ce fait, le risque d'effets secondaires immuno-induits et d'exacerbation de la maladie sous-jacente limite l'utilisation de l'immunothérapie chez des patients avec des maladies auto-immunes, comme le lupus, la maladie de Crohn ou l'arthrite rhumatoïde actives. Cependant, ceci n'est pas une contre-indication formelle et dans ces situations, les risques et bénéfices potentiels doivent être jugés au cas par cas<sup>1</sup>. Chez les patients avec des maladies auto-immunes plus légères (psoriasis bien contrôlé, vitiligo, diabète de type 1, etc.), il est possible d'utiliser l'immunothérapie tout en restant vigilant.

D'autres populations dites « spéciales » sont les patients avec hépatite B, hépatite C ou infection par VIH qui ont été exclus de presque toutes les études cliniques avec immunothérapie. Cependant, les recommandations des experts disent que l'immunothérapie peut être donnée aux patients avec VIH sous traitement antirétroviral si la charge virale est indétectable<sup>26</sup>.

## PERSPECTIVES FUTURES

Malgré l'énorme avantage en survie et en qualité de vie apporté par l'immunothérapie, il reste encore de nombreuses questions ouvertes quant à l'utilisation de ces thérapies. La première est de savoir quels patients vont bénéficier le plus de l'immunothérapie, surtout aux stades précoces quand une partie d'entre eux sont guéris avec seulement la chirurgie et chimiothérapie. Le statut PD-L1 aide à sélectionner les patients mais il reste un marqueur très imparfait ; une meilleure intégration de multiples paramètres tumoraux, immunitaires et du patient, tels que la charge mutationnelle tumorale, la distribution et la proportion de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral ou le microbiote digestif pourront aider à surmonter ce problème. Compte tenu de la toxicité (notamment financière) de ces médicaments, il est primordial de bien sélectionner les patients qui en tireront profit.

D'un autre côté, pour les patients avec maladie métastatique qui ont une réponse majeure/complète à l'immunothérapie, il y a un grand débat concernant la durée du traitement : faut-il l'arrêter après deux ans (comme dans les essais cliniques) ou le poursuivre indéfiniment s'il n'y a pas de toxicité majeure. Étant donné l'absence de données d'essais cliniques pour répondre à cette question, la réponse devra provenir de grandes bases de données utilisant des données du monde réel.

Une autre question concerne l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients plus fragiles (avec plus de comorbidités) qui semble être plus faible par rapport aux patients plus en forme et où la toxicité paraît être plus élevée. Il faudra aussi développer des stratégies d'immunothérapie adéquates pour ces patients.

Une autre question est de déterminer comment surmonter la résistance à l'immunothérapie et le développement de nouvelles approches combinées pour améliorer l'efficacité. Une série d'études cliniques en cours combine différents anticorps dirigés contre plusieurs « *checkpoint* » immunitaire, comme le TIGIT ou le LAG-3. Finalement, un nouveau type d'immunothérapie est le « récepteur d'antigène chimérique (CAR) de la cellule T », où les lymphocytes T du patient sont réarrangés en laboratoire pour lutter contre son propre cancer. Cette thérapie est déjà approuvée pour le traitement des tumeurs hématologiques et actuellement des études se concentrent sur l'introduction de cette technologie dans les CBNPC et CBPC<sup>27</sup>.

## CONCLUSION

L'immunothérapie est une révolution dans le traitement des tumeurs thoraciques, surtout chez les patients avec des CBNPC avancés, avec une augmentation significative de la survie globale et l'existence de répondeurs à très long terme. L'introduction de l'immunothérapie dans le traitement des CBNPC de stade III (loco-régional) a entraîné une amélioration de la survie et des données prometteuses attendent confirmation dans les cas chirurgicaux. Les immunothérapies sont désormais également utilisées pour le traitement du CBPC et du mésothéliome.

Cependant, de nombreuses questions subsistent (sélection optimale des patients, durée de traitement, bénéfice chez les patients plus fragiles...) et de nouvelles approches sont nécessaires pour améliorer les résultats de survie et de qualité de vie. Ainsi, les soignants doivent être très attentifs aux toxicités immuno-induites et agir rapidement en cas d'apparition de symptômes suspects.

**Conflits d'intérêt :** le Dr M. Brandão a reçu un Speaker Grant (Janssen, Décembre 2021), Travel Grant (Sanofi, Septembre 2022) et a été Member d'un Advisory Board (Sanofi, Juin 2022).

## Utilisation de l'immunothérapie pour les tumeurs thoraciques

L'immunothérapie est désormais l'épine dorsale du traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie et conduit à une augmentation significative des taux de réponse et de survie, avec environ 30 % des patients qui ont un bénéfice à long-terme.

L'immunothérapie est approuvée comme traitement adjuvant en l'absence de progression après la radiochimiothérapie (pour les stades loco-régionaux) si la tumeur est PD-L1 positive.

Chez les patients avec des cancers bronchiques à petites cellules, le bénéfice est plus modeste mais il y a environ 15 % des patients qui bénéficient de l'ajout de l'immunothérapie à la chimiothérapie standard.

Plus récemment, la double immunothérapie (nivolumab plus ipilimumab) est devenue le nouveau traitement standard pour le traitement de première ligne chez les patients avec un mésothéliome pleural malin.

## Toxicités de l'immunothérapie

L'immunothérapie est mieux tolérée que la chimiothérapie classique, mais les toxicités immuno-induites sont plus pléomorphiques et plus difficiles à prévoir.

Les toxicités immuno-induites les plus fréquentes sont les endocrinopathies (thyroïdite, hypophysite et insuffisance surrénalienne), pneumopathie, réactions cutanées, hépatite, diarrhée et colite. La plupart apparaissent dans les premiers 6 mois de traitement mais il y a aussi des toxicités « tardives » survenant après la première année de traitement ou après l'arrêt de l'immunothérapie.

L'apparition de symptômes tels qu'arthralgie, myalgie, dyspnée, douleurs cardiaques ou palpitations, diarrhée, douleur abdominale, syndrome sicca, éruption cutanée, conjonctivite, sclérodémie, céphalées, nausées et vomissements doit inciter à rechercher rapidement une toxicité immuno-induite sous-jacente.

La prise en charge optimale des toxicités repose principalement sur leur détection précoce afin de limiter le besoin d'interruptions de traitement et de minimiser le risque d'issues fatales rares. Il faut contacter et envoyer rapidement le patient à son oncologue afin d'en faire le diagnostic et débiter les traitements immunosuppresseurs.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
2. Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer: potential targets for immunotherapy. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2013;1(7):551-63.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
5. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.

6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
8. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-301.
9. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(2):198-211.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R *et al.* Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(24):2342-50.
11. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O *et al.* Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;398(10308):1344-57.
12. Paz-Ares L, O'Brien MER, Mauer M, Dafni U, Oselin K, Havel L *et al.* VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: Randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Annals of Oncology.* 2022;33(4):451-3.
13. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM *et al.* Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2022;0(o):null.
14. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA *et al.* The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(7):640-9.
15. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ *et al.* First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(23):2220-9.
16. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D *et al.* Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2019;394(10212):1929-39.
17. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):1-20.
18. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S *et al.* Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell.* 2021;39(3):346-360.e7.
19. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK *et al.* Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology.* 2022;33(2):129-42.
20. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P *et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-44.
21. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A *et al.* A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Annals of Oncology.* 2020;31(12):1734-45.
22. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O *et al.* Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(2):239-53.
23. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, Califano R, Hanna GG, Hill K *et al.* Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(11):1530-40.
24. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;397(10272):375-86.
25. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):563-80.
26. Gonzalez-Cao M, Puertolas T, Riveiro M, Muñoz-Couselo E, Ortiz C, Paredes R *et al.* Cancer immunotherapy in special challenging populations: recommendations of the Advisory Committee of Spanish Melanoma Group (GEM). *J Immunother Cancer.* 2021;9(3):e001664.
27. Steuer CE, Ramalingam SS. Advances in Immunotherapy and Implications for Current Practice in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(11):662-8.

Travail reçu le 19 mai 2022 ; accepté dans sa version définitive le 7 juin 2022.

**CORRESPONDANCE :**

**M. BRANDÃO**

Institut Jules Bordet

Département de Médecine oncologique

Rue Meylemeersch 90 - 1070 Anderlecht / Bruxelles

E-mail : mariana.brandao@bordet.be