



ImmunoScience Academy

Partnering for Education & Optimizing Treatment in ImmunoScience



IMMUNOTHERAPIE IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Met de introductie van immunotherapie worden grote successen geboekt, maar deze recente behandeling brengt ook nieuwe vragen met zich mee in de dagelijkse praktijk: vragen over het gebruik van corticosteroiden bij de behandeling van bijwerkingen, over de duur van de behandeling en over de organisatie van patiënteneducatie en opvolging van hun behandeling. De *ImmunoScience Academy*, georganiseerd en ondersteund door Bristol-Myers Squibb, biedt experts de mogelijkheid om verslag uit te brengen over hun ervaring met die verschillende thema's.

Hebben corticosteroïden invloed op de effectiviteit van immunotherapie?

Dokter Sandrine Aspeslagh (medische oncologie, UZ Brussel) heeft op de jaarlijkse nationale meeting van de *ImmunoScience Academy* (Brussel, december 2019) een samenvatting gegeven van de literatuurgegevens *ad hoc*. Een overzicht.

Een retrospectieve studie die in 2018 is gepubliceerd, heeft het effect geëvalueerd van de dosering van corticosteroïden toegediend in het begin van de behandeling op de werkzaamheid van een behandeling met een PD-L1-antagonist bij patiënten met een niet-kleincellige longkanker (1). De corticosteroïden werden toegediend wegens dyspneu (33%), vermoeidheid (21%) of hersenmetastasen (19%). De resultaten gaven aan dat een dosis van ≥ 10 mg prednison equivalent per dag een negatieve invloed kan hebben op de ziekte-evolutie. *“Voorzichtigheid is echter geboden bij de interpretatie van die observatie. Sommige indicaties voor behandeling met corticosteroïden, zoals hersenmetastasen, wijzen op zichzelf al op een minder goede prognose”*, aldus S. Aspeslagh.

Het effect van corticosteroïden zou verder verschillend zijn indien toegediend voor een probleem dat te maken heeft met de kanker, of in geval van toediening voor comorbiditeit die losstaat van de kanker; zoals chronische obstructieve longziekte en reumatoïde artritis. Als corticosteroïden worden gegeven in geval van een met kanker samenhangend probleem, zouden ze een negatieve invloed hebben op de prognose, maar niet als ze worden voorgeschreven wegens comorbiditeit.

Er is een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd bij 112 patiënten met een vooraf bestaande auto-immuunziekte die werden behandeld met checkpointremmers (2). Die auto-immuunziekten waren o.a. psoriasis (n = 31), reumatoïde artritis (n = 20) en chronische inflammatoire darmaandoeningen (n = 14). 22% van de patiënten kreeg een immunosuppressieve behandeling op het ogenblik dat de checkpointremmer werd gestart. In die studie correleerde een immunosuppressieve behandeling met een minder goede prognose. Opnieuw is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren en veralgemenen van die resultaten. Patiënten die een immunosuppressieve behandeling moeten krijgen vóór een checkpointremmer wordt gestart, vormen een vrij specifieke categorie.

In meerdere klinische studies werd een combinatie van een checkpointremmer en corticosteroïden voorgeschreven. Die combinatie blijkt doeltreffend te zijn en wordt goed verdragen, zoals bij de behandeling van symptomatische hersenmetastasen van een adenocarcinoom van de longen (3).

Hoelang behandelen?

Kan men de duur van de immunotherapie inkorten, wetende dat een hervatting van de behandeling mogelijk en effectief kan zijn? Volgens dr. Stefan Rauh (medische oncologie-hematologie, CHEM Luxemburg) kan een kortere behandeling inderdaad worden overwogen om verschillende redenen: toxiciteit, herhaalde controles in het ziekenhuis, plaatselijke terugbetalingsvoorwaarden...

Belangrijke boodschappen over corticosteroïden bij patiënten die worden behandeld met immunotherapie

- We beschikken enkel over retrospectieve studies. Volgens die studies hebben corticosteroïden geen invloed op de totale sterfte.
- Corticosteroïden zijn noodzakelijk om bepaalde bijwerkingen van immunotherapie te behandelen. Die bijwerkingen kunnen in sommige gevallen levensbedreigend zijn (4).
- In geval van bijwerkingen van immunotherapie waarvoor corticosteroïden vereist zijn, wordt aangeraden de corticosteroïdenbehandeling zo snel mogelijk te starten.
- Het nut van corticosteroïden verschilt naargelang van de aard van de bijwerking.
- Er zijn nog vragen over de dosis, het toedieningsschema en de duur van behandeling met corticosteroïden. Dat zou kunnen afhangen van het type tumor, de aard van de bijwerking, de kenmerken van de patiënt, enz.

Verergering of toxiciteit als enige criteria?

Volgens de SmPC moet nivolumab, afhankelijk van de indicatie, alleen of in combinatie met ipilimumab worden toegediend tot de tumor verergerd of tot er onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Dat wordt ook aanbevolen voor pembrolizumab.

In verschillende klinische studies wordt gezien dat patiënten ook responsen kunnen behouden wanneer de behandeling op een bepaald moment wordt gestopt. Zo werd pembrolizumab in de KEYNOTE-006-studie bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom toegediend gedurende 24 maanden. Na een follow-up van 5 jaar bleek de respons te zijn gehandhaafd, hoewel de patiënten slechts gedurende 2 jaar waren behandeld (5). Die observatie wordt bevestigd door de CheckMate 067-studie, die de combinatietherapie nivolumab + ipilimumab heeft vergeleken met nivolumab in monotherapie en ipilimumab in monotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom (6). Na 5 jaar was een groot aantal patiënten nog altijd in leven, hoewel ze niet meer werden behandeld. In de KEYNOTE 001-studie, waarin eveneens patiënten met een gemetastaseerd melanoom waren geïncludeerd, hield de complete respons aan na stopzetting van pembrolizumab (7). Volgens die studie is ook de aard van de respons belangrijk: het risico op verergering van de tumor na stopzetting van de immunotherapie was hoger in geval van stabilisering van de tumor dan in geval van een complete remissie.

Sommigen vragen zich af of de behandeling niet zou kunnen worden ingekort tot minder dan 2 jaar. Er zijn aanwijzingen dat het risico op progressieve ziekte toeneemt als de behandeling korter is dan 6 maanden, ook als daarmee een complete remissie wordt verkregen (8).

Vragen met betrekking tot een hervatting van de behandeling

Het is niet gezegd dat een hervatting van de behandeling wegens progressie van de tumor bij een patiënt bij wie met de initiële behandeling een complete remissie was bereikt en bij wie de behandeling vroeg werd gestaakt, even effectief zal zijn als de initiële behandeling (8). Er is weinig duidelijkheid daaromtrent. Momenteel lopen er twee gerandomiseerde studies om dat uit te pluizen. De Canadese studie STOP-GAP (NCT02821013) vergelijkt het effect van een behandeling met een PD-1-antagonist gedurende 2 jaar op de totale overleving met dat van een schema waarbij de behandeling wordt toegediend tot een maximale tumorrespons wordt verkregen, en waarbij de behandeling wordt hervat als de tumor verergert. De DANTE-studie wordt uitgevoerd bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom die na een behandeling met een PD-1-antagonist gedurende 12 maanden in twee groepen worden ingedeeld: stopzetting van de behandeling en hervatting ervan bij ziekteprogressie, of voortzetting van de lopende behandeling.

Duur van de toediening van immunotherapie

- Volgens de SmPC moeten nivolumab en pembrolizumab, afhankelijk van de indicatie, worden toegediend tot de tumor verergert of tot er onaantoonbare toxiciteit optreedt.
- In verschillende klinische studies wordt gezien dat patiënten ook responsen kunnen behouden wanneer de behandeling op een bepaald moment wordt gestopt. Er zijn aanwijzingen dat het risico op progressieve ziekte toeneemt als de behandeling korter is dan 6 maanden. Patiënten bij wie de ziekte stabiliseert, hebben een hoger risico op verergering van de tumor na stopzetting van de behandeling dan patiënten wiens behandeling een complete respons oplevert.
- Patiënten die goed hebben gereageerd op de initiële behandeling, reageren niet altijd even goed op een hervatting van de behandeling.

Endocriene bijwerkingen: focus op hypofysitis

De belangrijkste endocriene bijwerkingen van checkpointremmers zijn hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis, adrenaalitis en diabetes.

Hypofysitis wordt meestal waargenomen bij patiënten die worden behandeld met een CTLA-4-antagonist (9). Sommige patiënten die hiermee worden behandeld vertonen auto-antistoffen tegen de cellen van de hypofyse die CTLA-4 tot expressie brengen (10). Die activeren het complementsysteem en vernietigen de klier (11).

Hypofysitis komt minder vaak voor bij behandeling met PD-1- en PD-L1-antagonisten (9) dan bij CTLA-4 en de pathofysiologie ervan is minder duidelijk. Het klinische beeld is vrij heterogeen en kan discreet zijn. De hypofysitis evolueert vaak langzamer dan de hypofysitis die wordt veroorzaakt door een

CTLA-4-antagonist. De patiënt klaagt minder vaak van hoofdpijn, maar kan neuropsychiatrische tekenen vertonen. De beeldvormingsonderzoeken kunnen negatief zijn.

Gemaskeerde hypofysitis

Optreden van vermoeidheid tijdens het afbouwen van corticosteroiden kan een suggestief symptoom zijn. Bijvoorbeeld, bij behandeling van een colitis of een pneumonitis met corticosteroiden, kan vermoeidheid als gevolg van hypofysitis optreden als de dosering van de corticosteroiden wordt verlaagd (terwijl de hypofysitis wel goed onder controle was met de hogere dosering van corticosteroiden). In geval van onverklaarde vermoeidheid moet men dus de cortisol- en ACTH-spiegel meten en de meting zo nodig herhalen.

Niet stelselmatig corticosteroiden voorschrijven

De behandeling van endocriene bijwerkingen bestaat vaak uit een hormoonsubstitutie therapie, bijv. corticosteroiden en meer bepaald hydrocortison bij hypofysitis en schildklierhormonen bij hypothyreoïdie.

De bijwerkingen van immunotherapie hoeven niet altijd te worden behandeld met corticosteroiden. Bij hepatitis zijn corticosteroiden enkel geïndiceerd als er tekenen van leverinsufficiëntie zijn (12). Bij een colitis moet snel worden overgeschakeld op een TNF-alfa-antagonist als er resistentie tegen corticosteroiden optreedt. Een stijging van de lipasen hoeft niet te worden behandeld als er geen klinische tekenen van pancreatitis zijn.

De patiënt informeren

De dagelijkse klinische praktijk is niet altijd goed te vergelijken met de omstandigheden in klinische studies, aldus professor Johan Vansteenkiste (thoracale oncologie, UZ Leuven). Voorlichting en educatie zijn dan ook belangrijk omdat ze indirect invloed hebben op de werkzaamheid van de behandeling.

“Meer dan ooit beslissen de patiënten mee over de behandeling”, onderstreepte professor Tessa Kerre (hematologie, UZ Gent). Het is echter niet makkelijk om immunotherapie uit te leggen aan patiënten. Men moet soms complexe begrippen vertalen in bevattelijke termen. Het is ook erg belangrijk om objectieve informatie te geven. In de pers worden soms alleen de positieve aspecten van immunotherapie belicht, zonder te spreken over de beperkingen en de bijwerkingen ervan.

Visuele taal

Om de communicatie met de patiënten te verbeteren, heeft T. Kerre met haar team een website ontwikkeld, Immunot.inmotion.care, die uitlegt hoe bepaalde vormen van immunotherapie werken bij kanker. De website bestaat in meerdere talen en kan gratis worden geraadpleegd. Ze is gebaseerd op een duidelijk visueel taalgebruik, dat zorgverstrekkers kunnen gebruiken om aan de patiënten uit te leggen wat ze zich vaak moeilijk kunnen voorstellen.

Meerwaarde van oncocoaching

In het UZ Leuven krijgt de patiënt eerst 30 minuten informatie vooraleer de behandeling wordt gestart. Deze eerste sessie

met de patiënt vindt plaats met een verpleegkundige gespecialiseerd in de oncologie, die de zorg coördineert (oncocoach of onconurse), en de persoon die in direct contact met de patiënt staat (*primary care giver*).

De oncocoach moet problemen achterhalen, vooruitlopen op mogelijke bijwerkingen en de patiënt zo nodig verwijzen naar bijv. een diëtist, een psycholoog enzovoort, aldus Marie Vandevelde (onconurse UZ Leuven). Die eerste sessie stelt de patiënt en de persoon die in direct contact staat met de patiënt, in staat om bijwerkingen te voorkomen, snel te herkennen, er goed op te reageren en zo nodig snel contact op te nemen met gezondheidspersoneel.

Na die eerste informatiesessie blijft de onconurse telefonisch bereikbaar, mochten de patiënten nog meer vragen hebben. *“Het is belangrijk dat de patiënten zelf verantwoordelijkheid dragen wat de aanpak van bijwerkingen betreft, dat ze empowerment opbrengen”*, commentarieerde M. Vandevelde. Bij de eerste bijeenkomst kan ook worden nagegaan hoeveel informatie de patiënt wenst, hoe gemotiveerd hij is en of hij de behandeling goed zal naleven, en kan de patiënt ook kennismaken met zijn sociale omgeving.

Blocnotes

De mondelinge informatie wordt aangevuld met schriftelijke informatie in de vorm van een gids. De patiënt krijgt een boekje waarin hij elke dag zijn observaties kan opschrijven. *“Dat boekje is bijzonder belangrijk. De patiënten noteren er symptomen in die bij een stelselmatige anamnese op spreekuur soms worden gemist”*, voegde Annemarie Coolbrandt (verpleegkundig specialist oncologie, UZ Leuven) eraan toe. Er zijn aanwijzingen dat elektronische dagboeken waarin de patiënten hun dagelijkse symptomen invoeren, de communicatie, de aanpak van de symptomen, de levenskwaliteit en zelfs de overleving verbeteren (13).

Interactieve apps met gerichte vragen over bijvoorbeeld spijsverteringsproblemen, vermoeidheid en koorts kunnen de patiënt helpen om zijn dagboek in te vullen. Via die weg kan men de patiënten ook adviezen geven over wat ze kunnen doen en of ze al dan niet contact moeten opnemen met het zorgteam. Het team wordt dan *in real time* ingelicht over het optreden van verontrustende verschijnselen of verschijnselen waarvoor een interventie van het zorgteam vereist is.

Referenties

1. Arbour KC et al. J Clin Oncol 2018;36:2872-8.
2. Tison A et al. Arthritis Rheumatol 2019;71:2100-11.
3. Pluchart H et al. J Med Case Rep 2017;11:183.
4. Wang DY et al. JAMA Oncol 2018;4:1721-8.
5. Robert C et al. Lancet Oncol 2019;20:1239-51.
6. Larkin J et al. N Engl J Med 2019;381:1535-46.
7. Robert C et al. J Clin Oncol 2018;36:1688-74.
8. Jansen YJL et al. Ann Oncol 2019;30:1154-61.
9. Lupi I et al. Endocrinol Diabetes Metab Cas Rep 2019;2019:19-0102.
10. Iwana S et al. Science Translational Medicine 2014;6:230 ra-45.
11. Postow MA et al. N Engl J Med 2018;378:158-68.
12. De Martin E et al. J Hepatol 2018;68:1181-90.
13. Basch E et al. JAMA 2017;318:197-98.

COVID-19 en kanker

De pandemie van COVID-19 confronteert zorgverleners en patiënten, vooral kankerpatiënten, met een moeilijke en onverwachte situatie. De BSMO (*Belgian Society of Medical Oncology*) en de BHS (*Belgian Hematology Society*) doen aanbevelingen om op de meest adequate manier met de situatie om te gaan. De websites van de twee organisaties zijn ook een uitgebreide en up-to-date informatiebron.

BSMO website:

<https://www.bsmo.be/covid-19-and-cancer/>

BHS website:

<https://bhs.be/covid19-guidelines>

Moeten we overwegen de behandeling met checkpoint-inhibitoren vroegtijdig te beëindigen in het licht van de SARS-CoV-2- of COVID-19-pandemie?

S. Rauh: PD-(L)1-checkpointremmers hebben een gunstig tolerantieprofiel in vergelijking met andere kankerbehandelingen, zelfs al is bv. immuungerelateerde pneumonitis één van de meest gedocumenteerde ernstige en zelfs dodelijke bijwerkingen van deze medicijnen. Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten die met PD-(L)1-checkpointremmers worden behandeld een hoger risico lopen om COVID-19 te ontwikkelen.

Alternatieve doseringsschema's kunnen worden overwogen in overeenstemming met de informatie op het productlabel.

Bij gebrek aan sterke gegevens moeten artsen hun klinisch oordeel toepassen en rekening houden met de risico's en voordelen van onderbreking versus voortzetting van de therapie bij patiënten die COVID-19 ontwikkelen.

De website van ESMO kan zeker ook geraadpleegd worden voor aangepaste guidance:

ESMO website: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>

www.immunoscienceacademy.be



Met de steun van Bristol-Myers Squibb



L'IMMUNOTHÉRAPIE EN PRATIQUE QUOTIDIENNE

L'arrivée de l'immunothérapie engendre de grands succès, mais ce traitement récent soulève aussi de nouvelles questions dans la pratique quotidienne. Elles ont trait notamment à l'utilisation des corticoïdes dans la gestion des effets indésirables, à la durée du traitement ou encore à l'organisation à mettre en place dans l'éducation des patients et le suivi de leur traitement. L'*ImmunoScience Academy*, organisée et soutenue par les laboratoires Bristol-Myers Squibb, donne l'occasion à différents experts de nous faire part de leur expérience concernant ces différents aspects.

La corticothérapie a-t-elle un impact sur l'efficacité de l'immunothérapie?

Le Docteur Sandrine Aspeslagh (oncologie médicale, UZ Brussel) a évoqué, lors de la réunion annuelle de l'*ImmunoScience Academy* (Bruxelles, décembre 2019), les données de la littérature susceptibles d'apporter des éléments de réponse à cette question. Quelles sont-elles?

Une étude rétrospective publiée en 2018 a évalué l'impact de la dose de corticoïdes administrée en début de traitement sur l'efficacité d'un traitement par inhibiteur de PD-L1 chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules (1). Dans cette étude, la corticothérapie était administrée en raison d'une dyspnée (33%), d'une fatigue (21%) ou de métastases cérébrales (19%). Les résultats indiquent qu'une dose équivalente de prednisonne ≥ 10 mg par jour est susceptible d'avoir un effet négatif sur l'évolution de la maladie. «*L'interprétation de cette observation doit toutefois être prudente, car certaines des indications de la corticothérapie, comme l'existence de métastases cérébrales, étaient elles-mêmes associées à un pronostic moins favorable*», commente S. Aspeslagh.

Il semblerait par ailleurs que l'impact de la corticothérapie varie fortement en fonction de son administration en raison d'un problème lié à la maladie cancéreuse ou à une comorbidité indépendante du cancer, comme une bronchopneumopathie chronique obstructive ou une arthrite rhumatoïde. Un effet délétère sur le pronostic est observé lorsque la corticothérapie est motivée par une problématique liée au cancer et pas lorsqu'elle est justifiée par une comorbidité.

Une étude de cohorte, rétrospective elle aussi, a porté sur des sujets ($n = 112$) traités par inhibiteurs des points de contrôle ayant une maladie auto-immune préexistante (2). Ces atteintes auto-immunes consistaient, entre autres, en un psoriasis ($n = 31$), une arthrite rhumatoïde ($n = 20$) ou une maladie inflammatoire de l'intestin ($n = 14$). Parmi ces patients, 22% recevaient un traitement immunosuppresseur au moment où l'inhibiteur des points de contrôle a été introduit. Les résultats suggèrent qu'un traitement immunosuppresseur est associé à un pronostic moins favorable. Une fois de plus, la prudence s'impose dans l'interprétation ou la généralisation de ces résultats, car les malades recevant une immunosuppression avant introduction d'un inhibiteur des points de contrôle représentent une catégorie assez spécifique.

Enfin, la combinaison d'un inhibiteur des points de contrôle avec une corticothérapie est utilisée dans plusieurs situations cliniques où elle se révèle à la fois efficace et bien tolérée, comme par exemple dans le cas de métastases cérébrales symptomatiques associées à un adénocarcinome pulmonaire (3).

Combien de temps traiter?

Peut-on limiter la durée de l'immunothérapie en se disant qu'un retraitement efficace est peut-être possible? Comme l'a expliqué le Docteur Stefan Rauh (oncologie-hématologie médicale, CHEM Luxembourg), la question d'une durée restreinte du traitement peut être justifiée sur base de différents facteurs: toxicité, pénibilité des visites hospitalières répétées, conditions locales en termes de remboursement...

Les messages-clés concernant la corticothérapie chez les patients traités par immunothérapie

- Les données dont nous disposons aujourd'hui sont rétrospectives. Elles ne montrent pas d'influence des corticoïdes sur la mortalité globale.
- Les corticoïdes sont nécessaires pour traiter certains effets indésirables liés à l'immunothérapie, qui sont susceptibles, dans certains cas, de mettre en jeu le pronostic vital (4).
- En cas d'effet indésirable lié à l'immunothérapie et requérant des corticoïdes, il est recommandé d'instaurer la corticothérapie le plus rapidement possible.
- La place des corticoïdes varie en fonction du type d'effet indésirable.
- Plusieurs zones d'ombre persistent concernant la dose, le schéma d'administration et la durée de la corticothérapie. Cela pourrait dépendre du type de tumeur, du type d'effet indésirable, des caractéristiques du patient, etc.

La progression ou la toxicité comme uniques critères?

Selon le SmPC, en fonction de l'indication, le nivolumab, utilisé en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, doit être administré jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. La même attitude est préconisée pour le pembrolizumab.

Dans plusieurs études cliniques, on constate que les patients peuvent également conserver des réponses lorsque le traitement est arrêté à un certain moment. En effet, dans l'étude KEYNOTE-006 menée chez des patients atteints de mélanome métastatique, le pembrolizumab était administré durant 24 mois. Les données à 5 ans de cette étude montrent que des patients restent en réponse à 5 ans, alors qu'ils n'ont eu que 2 ans de traitement (5).

L'observation est corroborée par les données de l'étude CheckMate 067, qui a comparé la combinaison nivolumab + ipilimumab avec la monothérapie par nivolumab et avec la monothérapie par ipilimumab dans le mélanome métastatique (6). Après 5 ans, une grande partie des patients étaient toujours en vie, alors qu'ils n'étaient plus sous traitement. Dans l'étude KEYNOTE 001, menée elle aussi chez des sujets ayant un mélanome métastatique, la réponse complète était durable après arrêt du pembrolizumab (7). Cette étude montre par ailleurs que le type de réponse importe: le risque de progression après arrêt de l'immunothérapie est plus élevé en cas de maladie stable qu'en cas de réponse complète.

D'aucuns vont jusqu'à se demander si une durée de traitement inférieure à 2 ans est envisageable. Des données indiquent à ce propos que le risque de progression de la maladie augmente avec une durée de traitement inférieure à 6 mois, même chez les patients en réponse complète (8).

Les zones d'ombre du retraitement

Il n'est pas dit que le retraitement, en raison d'une progression de la tumeur, chez un patient qui était en réponse complète à l'issue d'un traitement initial qui a été arrêté précocement sera aussi efficace que ce traitement initial (8). La question du retraitement n'est donc pas élucidée. Deux études randomisées en cours devraient apporter des éléments de réponse. L'étude canadienne STOP-GAP (NCT02821013) compare, en termes de survie globale, 2 ans de traitement par un anti-PD1 avec un schéma où le traitement est administré jusqu'à l'obtention d'une réponse tumorale maximale avec retraitement au moment de la progression. L'étude DANTE porte sur des patients ayant un mélanome métastatique initialement traités par anti-PD1 durant 12 mois, puis randomisés en deux groupes: arrêt du traitement avec réinstauration possible en cas de progression ou poursuite du traitement en cours.

Combien de temps administrer une immunothérapie?

- Selon le SmPC, le nivolumab et le pembrolizumab, selon l'indication, doivent être administrés jusqu'à progression de la tumeur ou survenue d'une toxicité inacceptable.
- Dans plusieurs études cliniques, on constate que les patients peuvent également conserver des réponses lorsque le traitement est arrêté à un certain moment. Des données indiquent que le risque de progression de la maladie augmente avec une durée de traitement inférieure à 6 mois. Les patients ayant une maladie stable ont un risque plus élevé d'aggravation de la tumeur après arrêt du traitement que les patients chez qui le traitement entraîne une réponse complète.
- Les patients ayant répondu à un traitement initial ne répondront pas forcément à un retraitement.

Effets indésirables endocriniens: focus sur l'hypophysite

Les principaux effets indésirables endocriniens des inhibiteurs de points de contrôle peuvent consister en une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une hypophysite, une adrénalite ou un diabète.

L'hypophysite est le plus souvent observée chez les patients traités par anti-CTLA-4 (9). Certains patients traités par inhibiteur de CTLA-4 expriment en effet des auto-anticorps dirigés contre les cellules de l'hypophyse qui expriment CTLA-4 (10). Cette production d'auto-anticorps dirigés contre les cellules de l'hypophyse aboutit à l'activation du complément et à la destruction de la glande (11).

L'hypophysite associée aux inhibiteurs de PD1 et aux inhibiteurs de PD-L1 est plus rare (9) qu'avec les anti-CTLA-4, et sa physiopathologie est moins claire. Son mode de présentation

est assez hétérogène. Elle peut se manifester de manière discrète, et son évolution est souvent plus lente que dans le cas d'une hypophysite associée à un anti-CTLA-4. Le tableau comporte plus rarement des céphalées, mais peut s'accompagner de signes neuropsychiatriques. L'imagerie peut se révéler négative.

Hypophysite masquée

La survenue d'une fatigue lors d'un sevrage en corticoïdes peut se révéler suggestive. En effet, dans certains cas, une colite ou une pneumonie conduit à l'instauration d'une corticothérapie. La diminution des doses de corticoïdes peut alors être à l'origine d'une fatigue liée à une hypophysite que les doses plus élevées de corticoïdes permettaient de traiter efficacement. Une fatigue inexpliquée devrait ainsi faire envisager une mesure, éventuellement répétée, des taux de cortisol et d'ACTH.

Éviter un recours trop systématique à la corticothérapie

Le traitement des effets indésirables endocriniens repose souvent sur la substitution en hormones. C'est le cas des corticoïdes, en particulier l'hydrocortisone, en cas d'hypophysite ou des hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie.

Les corticoïdes ne sont pas systématiquement requis pour traiter les effets indésirables liés à l'immunothérapie. En cas d'hépatite, ils ne sont nécessaires qu'en présence de signes d'insuffisance hépatique (12), tandis qu'en cas de colite, un passage rapide aux anti-TNF est à envisager si une corticorésistance se profile. Enfin, une augmentation du taux de lipase ne demande pas de traitement en l'absence de signes cliniques de pancréatite.

Comment bien informer le patient?

Comme l'a rappelé le Professeur Johan Vansteenkiste (oncologie thoracique, UZ Leuven), les circonstances de la vraie vie ne sont pas complètement superposables à celles qui sont rencontrées dans les études. L'information et l'éducation sont à cet égard prépondérantes, car elles conditionnent indirectement l'efficacité du traitement.

«Le patient est, aujourd'hui plus qu'hier, impliqué dans le processus de décision thérapeutique», souligne le Professeur Tessa Kerre (hématologie, UZ Gent). Expliquer l'immunothérapie aux malades n'est toutefois pas une tâche aisée, car il faut traduire en termes compréhensibles des notions parfois complexes. L'objectivité des informations apportées est par ailleurs importante car la grande presse ne met parfois à l'avant-plan que les aspects positifs de l'immunothérapie, sans évoquer ses limites ou ses effets indésirables.

Un langage visuel

Soucieuse d'optimiser la communication avec les patients, T. Kerre a développé avec son équipe un site web (Immuno-T.inmotion.care) visant à expliquer comment certaines formes d'immunothérapie sont actives dans le cancer. Cet outil digital est disponible en plusieurs langues et téléchargeable gratuitement. Il est basé sur un langage visuel clair qui peut être utilisé par les soignants pour faire comprendre aux malades ce qu'ils ont souvent du mal à imaginer ou à se représenter.

La valeur ajoutée de l'oncocoaching

À l'UZ Leuven, l'information du patient débute par une session de 30 minutes qui a lieu avant l'instauration du traitement. Cette première séance se déroule avec une infirmière spécialisée en oncologie qui contribue à la coordination des soins (les Anglo-saxons parlent d'oncocoach ou d'onconurse), du patient et de la personne qui est en contact direct avec lui (*primary care giver*).

Comme l'a expliqué Marie Vandeveld (onconurse, UZ Leuven), le rôle de l'oncocoach consiste à identifier les problèmes et à prévoir les effets indésirables susceptibles de se manifester, ainsi que les éventuelles interactions à mettre en place avec des intervenants plus spécifiques: nutritionniste, psychologue... Cette première séance permet au patient et à celui ou celle qui est en lien direct avec lui de prévenir les effets indésirables, de les identifier précocement, d'y répondre de manière appropriée et, au besoin, de contacter sans délai le personnel de santé.

L'onconurse reste accessible par téléphone après cette première session d'information, car celle-ci peut susciter des questions complémentaires. «*Il est important que les patients puissent prendre le contrôle dans la manière d'appréhender les effets indésirables, d'intensifier leur empowerment*», commente M. Vandeveld. La première réunion permet aussi d'évaluer le besoin d'information manifesté par le patient, sa motivation, son souci d'observance, ainsi que de prendre connaissance de son environnement social.

Bloc-notes

L'information donnée oralement est complétée par une information écrite, sous forme de guide. Le patient reçoit par ailleurs un carnet dans lequel il peut noter chaque jour ses observations. «*Ce carnet revêt une importance particulière car les patients y mentionnent des symptômes qui peuvent échapper à l'interrogatoire systématique réalisé en consultation*», ajoute Annemarie Coolbrandt (infirmière spécialisée en oncologie, UZ Leuven). Des données montrent que les carnets digitaux dans lesquels les patients notent leurs symptômes quotidiens améliorent la communication, la manière de gérer les symptômes, la qualité de vie et même la survie (13).

Des applications interactives comprenant des questions ciblées, concernant par exemple l'existence de symptômes digestifs, d'une fatigue ou d'une fièvre, peuvent aider le patient à constituer son carnet d'observations. L'interactivité permet par ailleurs aux malades de disposer de conseils concernant l'attitude à adopter, la nécessité ou non de prendre contact avec l'équipe soignante. Celle-ci est par ailleurs informée en temps réel de la survenue de manifestations préoccupantes ou requérant une intervention du réseau de soignants.

Avec le soutien de Bristol-Myers Squibb

Références

1. Arbour KC et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2872-8.
2. Tison A et al. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:2100-11.
3. Pluchart H et al. *J Med Case Rep* 2017;11:183.
4. Wang DY et al. *Jama Oncol* 2018;4:1721-8.
5. Robert C et al. *Lancet Oncol* 2019;20:1239-51.
6. Larkin J et al. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
7. Robert C et al. *J Clin Oncol* 2018;36:1688-74.
8. Jansen YJL et al. *Ann Oncol* 2019;30:1154-61.
9. Lupi I et al. *Endocrinol Diabetes Metab Cas Rep* 2019;2019:19-0102.
10. Iwana S et al. *Science Translational Medicine* 2014;6:230 ra-45.
11. Postow MA et al. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
12. De Martin E et al. *J Hepatol* 2018;68:1181-90.
13. Basch E et al. *Jama* 2017;318:197-98.

COVID-19 et cancer

La pandémie du COVID-19 confronte les soignants et les patients, en particulièrement les patients cancéreux, à une situation difficile et inattendue. La BSMO (*Belgian Society of Medical Oncology*) et la BHS (*Belgian Hematology Society*) formulent des recommandations pour faire face à la situation de la manière la plus adéquate. Le site web de ces deux sociétés constitue également une source très complète et actualisée d'informations.

Site de la BSMO:

<https://www.bsmo.be/covid-19-and-cancer/>

Site de la BHS:

<https://bhs.be/covid19-guidelines>

Faut-il envisager de terminer précocement le traitement par des inhibiteurs de points de contrôle en raison de la pandémie de COVID-19?

S. Rauh: Les inhibiteurs de point de contrôle PD(L)-1 ont un profil de tolérance favorable par rapport à d'autres traitements contre le cancer, même si, par exemple, les pneumonites immuno-induites représentent un des effets indésirables sévères, et même potentiellement mortels, les plus documentés de cette classe. Il n'y a aucune observation suggérant que les patients traités avec ces inhibiteurs de point de contrôle PD(L)-1 ont un risque plus élevé de développer l'infection à COVID-19.

D'autres schémas posologiques peuvent être envisagés conformément aux informations dans la notice du produit.

En l'absence de données solides, les médecins doivent utiliser leur jugement clinique et considérer les risques et les avantages de l'interruption par rapport à la poursuite du traitement chez les patients développant une infection par le COVID-19.

Le site de l'ESMO peut être consulté pour définir l'attitude la plus appropriée: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>

www.immunoscienceacademy.be



Avec le soutien de Bristol-Myers Squibb