



• LES CLÉS
DE L'IMMUNOTHÉRAPIE
EN ONCOLOGIE

& Inhibiteurs des checkpoints immunologiques
& gestion de leurs effets indésirables

EN PRATIQUE

INTRODUCTION

Ces dernières années, la prise en charge des patients atteints de cancer s'est considérablement modifiée avec le développement des nouvelles molécules d'immunothérapie notamment de la famille des inhibiteurs des checkpoints immunitaires. ⁽¹⁾

Ces traitements ont démontré leur efficacité dans de nombreux cancers.

Par leur mode d'action permettant la levée de voies d'inhibition du système immunitaire, ils peuvent être responsables de la survenue de différentes manifestations de type auto-immunes, appelées « effets indésirables liés à l'immunité (irAE) ». ⁽¹⁻³⁾

Il est important de connaître ces effets indésirables, d'en informer les patients lors de l'instauration de l'immunothérapie et de les dépister systématiquement au cours du traitement. En effet, leur identification précoce et leur prise en charge adaptée sont des éléments essentiels pour permettre la poursuite de ces traitements dans des conditions optimales. ⁽¹⁻³⁾

Dans cette brochure vous retrouverez des informations et des éléments clés concernant les inhibiteurs des checkpoints immunologiques, la prise en charge des irAE, ainsi que des fiches pratiques sur la gestion de certains d'entre eux.

SOMMAIRE

Immunothérapie
et inhibiteurs des checkpoints immunologiques **6**

Prise en charge des irAE associés aux
inhibiteurs des checkpoints immunologiques **8**

Fiches : Gestion des irAE en pratique **29**



IMMUNOTHÉRAPIE

et inhibiteurs des checkpoints immunologiques en oncologie

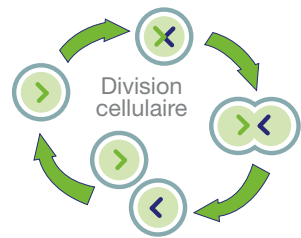
Principe de l'immunothérapie en oncologie

Utiliser la capacité intrinsèque de l'organisme pour générer une réponse immunitaire efficace contre le cancer⁽⁴⁾

Contrairement aux chimiothérapies et thérapies ciblées, l'immunothérapie n'agit pas directement sur les cellules tumorales mais cible le système immunitaire des patients pour le rendre apte à éliminer les cellules cancéreuses.

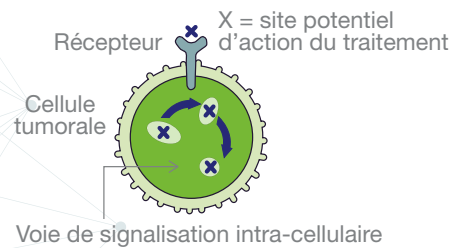
L'immunothérapie a pour objectif de stimuler la réponse anti-tumorale de certaines cellules du système immunitaire.⁽⁴⁻⁷⁾

DIFFÉRENTS MODES D'ACTION DES PRINCIPAUX TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX⁽⁴⁻⁷⁾



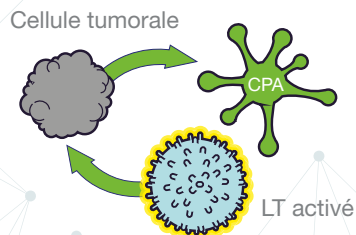
Chimiothérapie

Action directe sur les cellules cancéreuses ou en bloquant leur réplication cellulaire^(5,6)



Thérapies ciblées

Blocage des voies impliquées dans les mécanismes de la prolifération tumorale⁽⁶⁾



Immunothérapie

Stimulation des défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules tumorales^(4,7)

Ac : anticorps ; CPA : cellule présentatrice d'antigène ; CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (antigène-4 des lymphocytes T cytotoxiques) ; LT : lymphocyte T ; PD-1 : programmed death receptor 1 (récepteur 1 de mort cellulaire programmée) ; PD-L1 : programmed death-ligand 1 (ligand 1 de mort cellulaire programmée) ; PD-L2 : programmed death-ligand 2 (ligand 2 de mort cellulaire programmée).

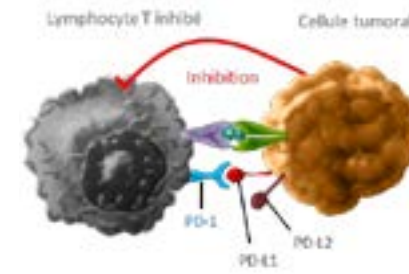
Les inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale des lymphocytes T⁽⁸⁾

Les inhibiteurs des checkpoints immunologiques sont des anticorps monoclonaux dirigés contre des points de contrôle immunitaire (checkpoints immunologiques) situés au niveau des lymphocytes T (ex. : CTLA-4 ou PD-1), que les cellules tumorales mettent à profit pour empêcher le système immunitaire de les éliminer.

Ils agissent en bloquant ces checkpoints immunologiques afin de rétablir la réponse anti-tumorale spécifique des lymphocytes T.^(8,9)

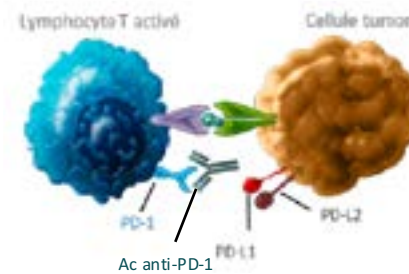
EXEMPLE DES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNOLOGIQUES ANTI-PD-1⁽⁸⁻¹⁰⁾



Échappement tumoral par inhibition des lymphocytes T

Les cellules tumorales sont capables de diminuer l'activité des lymphocytes T en exprimant certaines molécules comme PD-L1.

La liaison de PD-L1 aux récepteurs PD-1 (checkpoints immunologiques) à la surface des lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers.⁽⁹⁾



Réactivation des lymphocytes T par les traitements anti-PD-1

Les inhibiteurs des checkpoints immunologiques anti-PD-1 vont se fixer sur les récepteurs PD-1 à la surface des lymphocytes T, afin d'empêcher leur interaction avec PD-L1.

Ils permettent ainsi de réactiver les lymphocytes T et de restaurer leur activité anti-tumorale.⁽⁸⁻¹⁰⁾

En raison de leur mode d'action par levée de l'inhibition des LT, les immunothérapies peuvent être responsables de l'activation de LT auto-réactifs (reconnaissant les antigènes du soi) avec infiltration des tissus sains, à l'origine de manifestations auto-immunes appelées "effets indésirables liés à l'immunité".⁽¹⁻³⁾



PRISE EN CHARGE DES IRAE

associée aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Les enjeux de prise en charge des irAE⁽¹⁻³⁾

Identification précoce
& traitement rapide des irAE

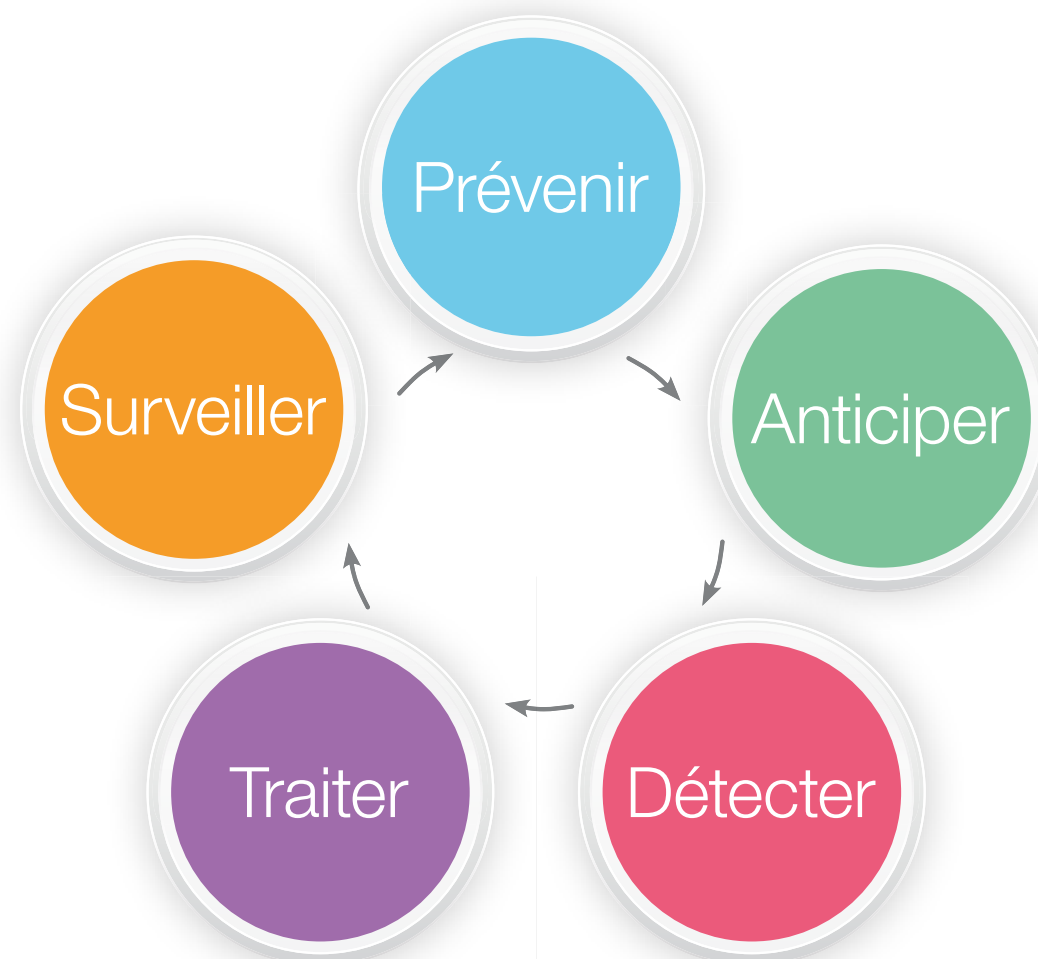


Éviter la survenue de lésions définitives

&

Préserver l'activité anti-tumorale
de l'immunothérapie

Les 5 piliers de la gestion des effets indésirables
des immunothérapies en pratique⁽²⁾



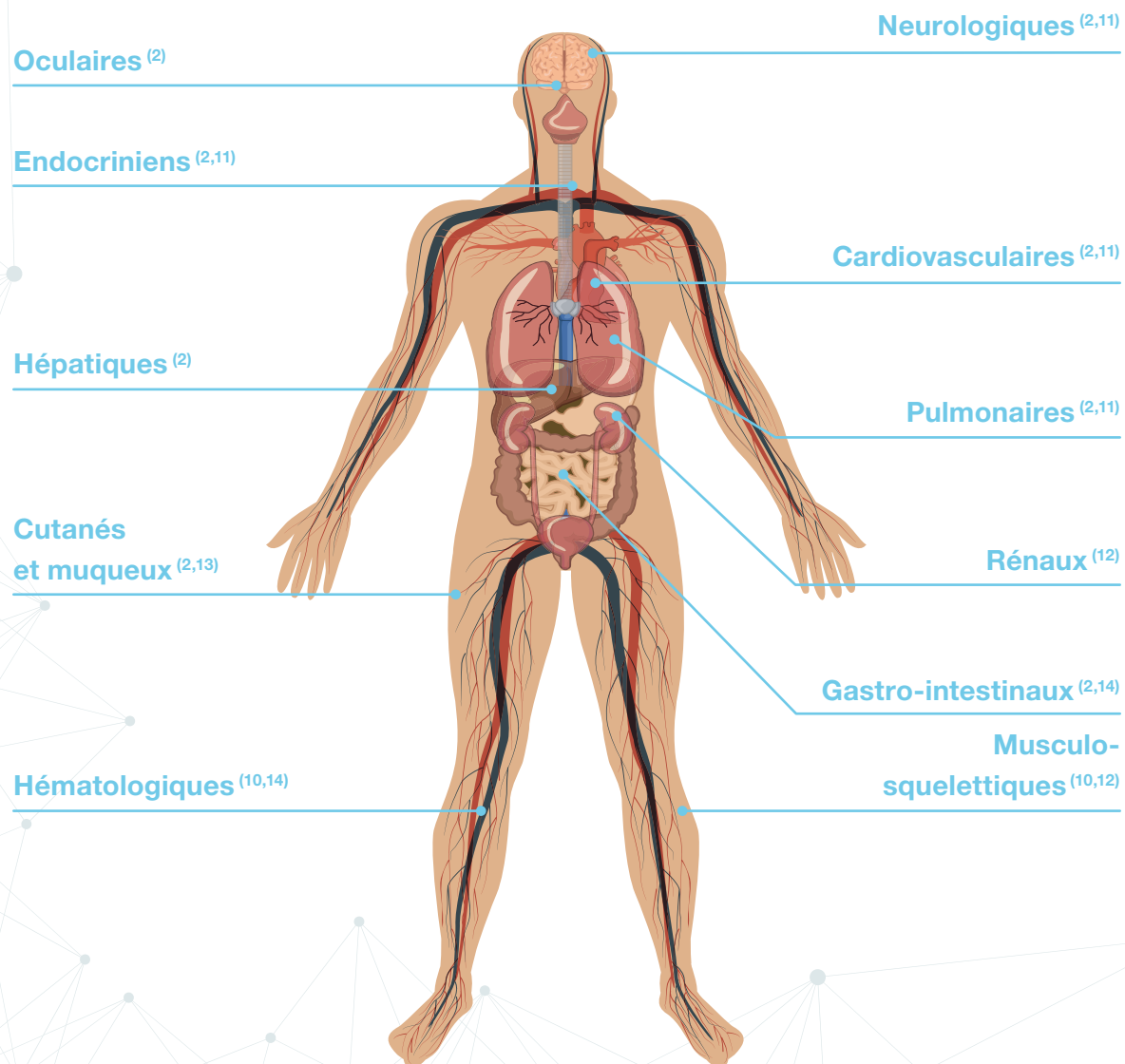


PRISE EN CHARGE DES IRAE

associés aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Connaître le spectre des irAE des immunothérapies anticancéreuses ^(2,11-14)

Principaux IrAE des immunothérapies anticancéreuses ^(2,11-14)



Prévenir

TYPE D'IRAE	IRAE
Oculaire	Uvéite, conjonctivite, sclérite, épisclérite, blépharite, rétinite
Endocrinien	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite, insuffisance surrénalienne, diabète
Hépatique	Hépatites
Cutané et muqueux	Rash, prurit, xérose, psoriasis, vitiligo, DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, réactions lichénoïdes, xérostomie, dysgueusie
Hématologique	Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, hémophilie A
Neurologique	Syndrome de Guillain-Barré, myélite, myasthénie, méningite, encéphalite
Pulmonaire	Pneumopathie, pleurésie, sarcoïdose granulomateuse
Cardiovasculaire	Myocardite, vascularite, péricardite
Rénal	Néphrite
Gastro-intestinal	Diarrhée, colite, iléite, pancréatite, gastrite
Musculo-squelettique	Arthrite, polyarthrite, dermatomyosite

Identifier les facteurs de risque de dysimmunité avant l'initiation du traitement ⁽¹⁻³⁾



Antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes ^(2,3)

- Recherche à l'interrogatoire **des antécédents auto-immuns personnels (et familiaux) ou la présence d'une pathologie auto-immune active**

Digestive	Maladie de Crohn, colite ulcéreuse, maladie cœliaque
Cutanée	Psoriasis
Rhumatologique	Spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, lupus
Endocrinienne	Diabète de type 1, thyroïdite
Respiratoire	Pneumopathie interstitielle, sarcoïdose
Pancréatique	Pancréatite
Rénale	Néphrite
Hématologique	Anémie hémolytique, purpura thrombopénique auto-immun
Neurologique	Myasthénie, sclérose en plaques
Oculaire	Uvéite, sclérite
Cardiovasculaire	Myocardite, vascularite

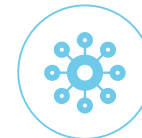
- **Une toxicité immunologique à un traitement antérieur par immunothérapie** doit faire l'objet d'une attention particulière ou être à l'origine d'une contre-indication au traitement.



Infiltration tumorale ⁽²⁾

Identification des patients ayant un risque élevé de lymphangite pulmonaire ou de méningite carcinomateuse :

- Chez ces patients, l'infiltration de la tumeur (favorisée par l'immunothérapie) peut provoquer des céphalées et des difficultés respiratoires, pouvant orienter à tort vers le diagnostic de méningite ou de pneumopathie interstitielle.
- Le diagnostic différentiel de progression tumorale est souvent difficile en l'absence d'autres sites en progression simultanée.



Infection chronique ⁽²⁾

Évaluation des antécédents ou situations à risque d'infection virale chronique :

- Les infections chroniques sont à l'origine d'un état d'épuisement (anergie) des lymphocytes T en induisant l'augmentation de l'expression de récepteurs inhibiteurs, comme PD-1, à la surface des lymphocytes.
- L'immunothérapie peut être responsable d'une réaction inflammatoire vis-à-vis des agents pathogènes par stimulation d'une réponse immunitaire anti-infectieuse.



PRISE EN CHARGE DES IRAE

associés aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Identifier les facteurs de risque de dysimmunité avant l'initiation du traitement ⁽¹⁻³⁾



Traitements concomitants ou exposition professionnelle ⁽²⁾

Certains traitements sont associés à des pathologies auto-immunes tels que :

- les antiarythmiques,
- les antihypertenseurs,
- les antibiotiques,
- les anticonvulsivants
- et les antipsychotiques.

L'immunothérapie pourrait stimuler l'effet "auto-immun" de ces traitements.

Certaines expositions professionnelles sont associées à une augmentation du risque de maladie auto-immune. De même, **l'utilisation de produits chimiques ou l'exposition à des poussières minérales augmentent le risque de développer une maladie auto-immune.**

Même si ces situations ne constituent pas des contre-indications à l'initiation du traitement, elle doivent être consignées dans le dossier du patient.

Prévenir



Interactions médicamenteuses ⁽²⁾

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires sont des **anticorps monoclonaux non métabolisés** par les enzymes du cytochrome P450. **Il n'est donc pas attendu d'interaction métabolique médicamenteuse.**

Une **interaction pharmacodynamique** avec les **corticoïdes systémiques** pourrait exister.

Leur administration n'est donc pas recommandée lors de l'initiation du traitement par immunothérapie.

Les corticostéroïdes systémiques et autres immunosuppresseurs peuvent cependant être utilisés pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique.



PRISE EN CHARGE DES IRAE

associés aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques



Informez les patients et leurs professionnels de santé sur les risques spécifiques d'irAE ⁽¹⁻³⁾

Informations clés à destination des patients et des professionnels de santé ⁽¹⁻³⁾



« Les irAE peuvent survenir à **tout moment** (au début, pendant et après le traitement). Cependant, le risque de survenue est plus important **dans les 3 à 6 mois** après le début du traitement »

« La majorité des irAE sont **modérés** et **réversibles** s'ils sont détectés de **manière précoce** et **traités spécifiquement** »

« Il est important de **signaler sans attendre, toute apparition ou aggravation d'un symptôme** »

« Il est nécessaire **d'informer les professionnels de santé** qui vous suivent, que vous êtes traité(e) par immunothérapie. »

« **L'identification et le traitement rapide des irAE sont essentiels pour limiter leur durée et leur sévérité chez les patients traités par immunothérapie** »

« **Évitez de traiter vous-même les symptômes** sans avis médical préalable »

Principaux signes ou symptômes pouvant être associés aux irAE et nécessitant une prise en charge rapide ⁽²⁾

SYSTÈME	SYMPTÔMES
Nerveux	Céphalées, confusion, faiblesse musculaire, engourdissement
Endocrinien	Asthénie, perte de poids, nausées, vomissements, augmentation de l'appétit ou de la soif, polyurie
Respiratoire	Toux, souffle court
Digestif	Diarrhée, sang ou mucus dans les selles, douleur abdominale sévère
Cutané	Rash étendu, prurit sévère
Musculo-squelettique	Arthralgie, myalgie, douleurs articulaires
Signes généraux et autres symptômes	Fièvre, syndrome hémorragique, perte de vision importante d'un ou des deux yeux



PRISE EN CHARGE DES IRAE

associés aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Anticiper

Anticiper l'apparition des irAE à chaque étape du traitement par immunothérapie^(1-3,15)

Pour anticiper l'apparition d'irAE et savoir les reconnaître, il est important de collecter des **données sur la santé** du patient à **chaque étape du traitement**.

Avant l'initiation du traitement par immunothérapie

BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

IMAGERIE

Radiographie du thorax, TDM thoracique

INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE INITIAL

Antécédent personnel ou familial de **maladie auto-immune**

Antécédents ou situations à risque d'**infection virale chronique**

Traitements en cours

Évaluation clinique et symptomatologique :

- État général : poids, degré d'asthénie, ECG...
- Évaluation du transit intestinal (nombre de selles/j)
- Signes fonctionnels respiratoires (toux, dyspnée)
- Autres symptômes : céphalées...

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

Hématologique : NFS, bilan d'hémostase (TP, TCA)

Inflammatoire : CRP

Rénal : ionogramme, protidémie, créatininémie, protéinurie

Hépatique : ASAT, ALAT, γ -GT, phosphatase alcaline, bilirubinémie

Pancréatique : lipasémie

Endocrinien : TSH, \pm T3, T4, cortisolémie, glycémie

Sérologique : VHB, VHC, VIH, \pm CMV, EBV

Le bilan pré-thérapeutique

a pour objectif de :

- ✓ S'assurer de l'absence de **contre-indications**.
- ✓ Identifier les patients à risque de **réactions auto-immunes** (ex. : traitement immunosuppresseur dans le cadre d'une prévention de rejet de greffe, pathologie auto-immune).
- ✓ Disposer de **données cliniques et paracliniques de référence** pour le suivi du patient.
- ✓ Aider à l'**interprétation de la nature des événements indésirables** survenant au cours du suivi (ex. : cytolyse hépatique survenant chez un patient ayant une HCC ; signes d'atteinte rénale avant traitement).

ALAT : Alanine aminotransférase ; **ASAT** : Aspartate aminotransférase ; **CRP** : Protéine C Réactive ; **CMV** : Cytomégalovirus ; **EBV** : Virus d'Epstein-Barr ; **ECG** : Electrocardiogramme ; **γ -GT** : Gamma glutamyl-transférase ; **HCC** : Hépatite C chronique ; **NFS** : Numération formule sanguine ; **T3** : Triiodothyronine ; **T4** : Thyroxine ; **TCA** : Temps de céphaline activée ; **TDM** : Tomodensitométrie ; **TP** : Taux de prothrombine ; **TSH** : Thyroestimuline ; **VHB** : Virus de l'hépatite B ; **VHC** : Virus de l'hépatite C ; **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

Anticiper l'apparition des irAE à chaque étape du traitement par immunothérapie^(1-3,15)

Pendant & après le traitement par immunothérapie

BILAN DE SUIVI

INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

Identifier l'apparition de **nouveaux symptômes** ou l'aggravation de **symptômes existants**

PRINCIPAUX EXAMENS	PENDANT LE TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT*
TDM thoraco-abdomino-pelvienn	Tous les 3 mois	NS
NFS	À chaque administration	Tous les 3 mois
Bilan hépatique	À chaque administration	Tous les 3 mois
TSH, T4, anticorps antithyroïdiens	1 fois/semaine au cours des deux premiers mois, puis à chaque administration	Tous les 3 mois
CRP	À chaque administration	NS
Glucose sanguin	À chaque administration	Tous les 3 mois
Test de coagulation	À chaque administration	Tous les 3 mois
Ionogramme, créatininémie, protéinurie	À chaque administration	Tous les 3 mois

* Après le traitement : évaluation tous les 3 mois durant la 1^{ère} année puis tous les 6 mois.

irAE: effets indésirables immuno-relatés.



Le **bilan de suivi** permet de :

- ✓ **Dépister** le plus **rapidement** possible les irAE.
- ✓ Mettre en place des **examens complémentaires** si nécessaires (en fonction des symptômes observés et/ou du bilan biologique).

CRP : Protéine C Réactive ; **NFS** : Numération formule sanguine ; **NS** : Non systématique ; **TDM** : tomodensitométrie ; **T4** : Thyroxine ; **TSH** : Thyroestimuline.



PRISE EN CHARGE DES IRAE

associés aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Détecter et identifier les étiologies possibles associées aux événements indésirables ⁽¹⁻³⁾

Lors de la **survenue d'un effet indésirable** au cours du traitement par immunothérapie, il est **important de rechercher sa nature précise** pour une prise en charge appropriée.

Dans ce contexte, **3 étiologies potentielles** doivent être envisagées :

1 Évolution de la maladie

Les événements indésirables sont **liés** le plus fréquemment à la **progression de la maladie**.



Ainsi, devant l'**apparition de tout nouveau symptôme** chez un patient sous immunothérapie, il convient de **réaliser une évaluation de la tumeur à la recherche d'une éventuelle progression**.

2 Événement fortuit

Il faut aussi considérer la possibilité d'**événement non lié au traitement ou à la maladie**, par exemple infections opportunistes, thrombose...

3 Effet dysimmunitaire

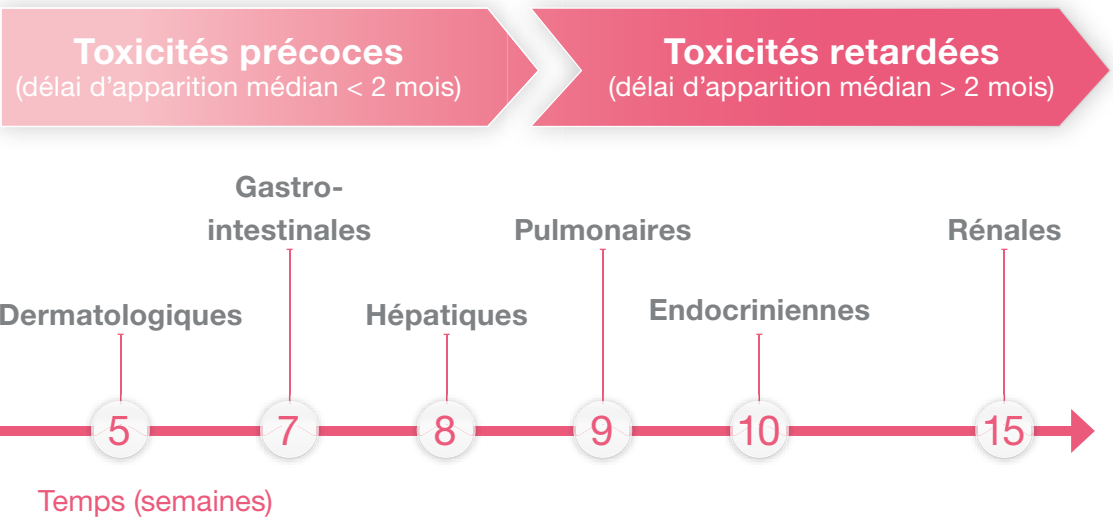
Les irAE doivent toujours être évoqués et en particulier en **cas de maladie stable** chez les patients.

Les irAE surviennent la plupart du temps dans les **3 à 6 mois** après initiation du traitement.

Détecter

Des délais d'apparition différents en fonction des irAE ^(2,3)

Le **délai médian** de survenue **varie selon leur nature** :



Cependant, il faut garder à l'esprit que les irAE sont susceptibles d'apparaître à **tout moment** en cours du traitement, **même de manière retardée** (jusqu'à **plus d'1 an** après le début du traitement). Ils peuvent également être observés **après l'arrêt du traitement**.



PRISE EN CHARGE DES IRAE

associés aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Traiter



Prendre en charge les irAE chez les patients sous immunothérapie ^(1,2,12)

Principes généraux de la gestion des effets indésirables en fonction de leur sévérité

Les modalités de prise en charge des irAE sont basées sur la **gravité des symptômes** évaluée selon la classification CTCAE.

La prise en charge doit être **multidisciplinaire** avec le **soutien de praticiens spécialistes des organes concernés**.

Elle comporte la mise en place de **mesures symptomatiques** fréquemment associées à un traitement par **corticostéroïdes** à dose efficace. Pour les formes les plus graves, le recours à d'autres **traitements immunosuppresseurs** peut être nécessaire et l'immunothérapie doit être arrêtée.

	SÉVÉRITÉ GRADE CTCAE	PRISE EN CHARGE	CORTICOSTÉROÏDES	AUTRES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS	IMMUNOTHÉRAPIE
	1	Ambulatoire	Non recommandés	Non recommandés	Poursuite
	2	Ambulatoire	Topiques ou systémiques <i>per os</i>	Non recommandés	Suspendre temporairement (excepté en cas d'atteintes cutanées ou endocriniennes pour lesquelles l'immunothérapie peut être maintenue)
	3	Hospitalisation	Systémiques <i>per os</i> ou IV	À considérer si symptômes non résolus après 3 à 5 jours sous corticothérapie. Avis spécialisé recommandé	Suspendre et discuter la reprise selon la balance bénéfique/risque pour le patient
	4	Hospitalisation (unité de soins intensifs si nécessaire)	Systémiques IV (methylprednisolone)	À considérer si symptômes non résolus après 3 à 5 jours sous corticothérapie. Avis spécialisé recommandé	Arrêt définitif

irAE : effets indésirables liés à l'immunité ; CTCAE : Common terminology criteria for adverse events (critères communs de terminologie pour les effets indésirables) ; *per os* : Voie orale ; IV : Voie intraveineuse.



PRISE EN CHARGE DES IRAE

associés aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Traiter

Prendre en charge les irAE chez les patients sous immunothérapie ^(1,2,12)

Modalités d'utilisation de la corticothérapie

Vérifier l'absence d'infections avant l'initiation d'une corticothérapie (ou autres immunosuppresseurs)

Initiation du traitement ± **antibiothérapie prophylactique** dans certains cas pour prévenir une infection opportuniste

Amélioration des symptômes ≤ grade 1

Persistance ou aggravation des irAE



Réduction de dose progressive, pendant au moins 1 mois avant arrêt du traitement



Envisager un traitement immunosuppresseur complémentaire*

Critères de reprise ou d'arrêt définitif de l'immunothérapie

CRITÈRES DE REPRISE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Après arrêt, la **reprise du traitement par immunothérapie peut être envisagée** si les 3 conditions suivantes sont remplies :

- ✓ irAE stabilisé à un **grade ≤ 1**,
- ✓ Réduction de la dose **corticostéroïdes ≤ 10 mg/j**,
- ✓ **Absence** d'autre traitement **immunosuppresseur**.

CRITÈRES D'ARRÊT DÉFINITIF DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'arrêt définitif du traitement par immunothérapie doit être envisagé dans les situations suivantes :

- ✓ irAE **menaçant le pronostic vital** (grade 4),
- ✓ irAE **sévère** (grade 3) et **récurrent**,
- ✓ irAE **modéré** (grade 2) persistant ≥ **3 mois** malgré un traitement approprié.

Les troubles endocriniens (même de grade 4) contrôlés par thérapie hormonale ne nécessitent pas d'arrêt du traitement

* En cas de **toxicité sévère** nécessitant l'ajout d'un immunosuppresseur, le patient devra être dépisté pour la tuberculose, et traité sans tarder si nécessaire.



PRISE EN CHARGE DES IRAE

associés aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques

Importance du suivi des patients traités par immunothérapie ⁽²⁾

Surveiller

Survenue possible d'irAE et leur délai de résolution

La plupart des irAE, même les plus sévères, sont **réversibles** et peuvent **disparaître après arrêt** (temporaire ou définitif) de l'immunothérapie.

Le temps de **résolution est très variable** en fonction des toxicités concernées : les effets indésirables gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux sont ceux qui disparaissent le plus rapidement. Les atteintes cutanées et endocriniennes sont les plus longues à disparaître.

Ces dernières peuvent ainsi nécessiter un traitement hormonal sur le long terme.

Complications associées aux traitements immunosuppresseurs

Certains irAE requièrent des traitements immunosuppresseurs prolongés exposant les patients au risque d'**infections opportunistes** (aspergillose pulmonaire, tuberculose, cytomegalovirus, gangrène de Fournier).

SURVEILLANCE

À toutes les étapes du traitement (bilans de suivi : examens cliniques, biologiques, imagerie si nécessaire...)

GESTION DES IRAE

en pratique

IMMUNOTHÉRAPIE
& irAE gastro-intestinaux

IMMUNOTHÉRAPIE
& irAE oculaires

IMMUNOTHÉRAPIE
& irAE endocriniens

IMMUNOTHÉRAPIE
& irAE hépatiques

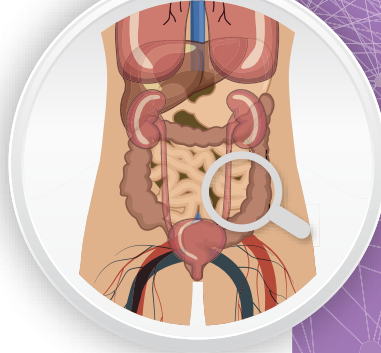
IMMUNOTHÉRAPIE
& irAE cutanés et muqueux

IMMUNOTHÉRAPIE
& irAE neurologiques

IMMUNOTHÉRAPIE
& irAE pulmonaires

IMMUNOTHÉRAPIE
& irAE rénaux

IMMUNOTHÉRAPIE & irAE gastro-intestinaux



Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient ^(1,2)

- Augmentation du nombre de selles/j
- Diarrhées
- Sang ou mucus dans les selles
- Douleurs abdominales
- Nausées
- Vomissements



Explorations complémentaires ^(1,2)

- Coproculture → éliminer une étiologie infectieuse
- Dosage de la calprotectine fécale
- Imagerie



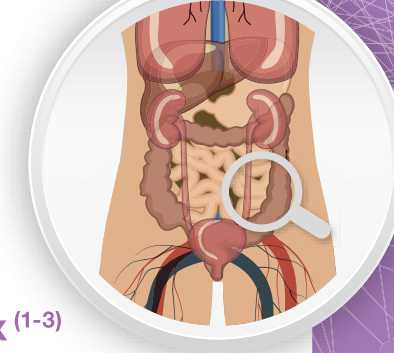
Évaluer la sévérité des symptômes ⁽²⁾

Grade 1	Augmentation du nombre de selles < 4/j Absence de signe de colites
Grade 2	Nombre de selles de 4 à 6/j Colite : douleurs abdominales, rectorragies
Grade 3-4	Augmentation du nombre de selles > 7/j Incontinence Colites : douleurs abdominales sévères, signes péritonéaux

irAE: effets indésirables immuno-relatés.



IMMUNOTHÉRAPIE & irAE gastro-intestinaux



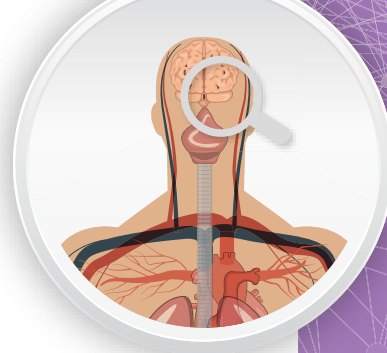
Gestion des irAE gastro-intestinaux ⁽¹⁻³⁾

GRADE	PRISE EN CHARGE	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Surveillance Hydratation <i>per os</i> Traitement symptomatique	Poursuite
2	Hydratation IV (< 24 h) Traitement symptomatique Si persistance > 3 j : corticothérapie Antibiothérapie si nécessaire Discuter endoscopie	Interruption Reprise après amélioration
3-4	Hydratation IV (> 24 h) Antibiothérapie si nécessaire Corticothérapie Discuter endoscopie + avis chirurgical En cas de non amélioration dans les 48h : envisager traitement immunosuppresseur (en l'absence de perforation)	Arrêt définitif

IV : Voie intraveineuse.

1. Kumar V, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:(49) : 1-14. 2. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer.* 2016;103(Suppl 1):S175-85. 3. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

IMMUNOTHÉRAPIE & irAE oculaires



Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient ⁽¹⁻³⁾

- Uvéite
- Épisclérite
- Blépharite
- Conjonctivite
- Inflammation orbitaire
- Douleurs oculaires
- Troubles visuels



Évaluer la sévérité des symptômes ^(2,3)

Grade 1-2

Formes légères à modérées : uvéite, épisclérite, conjonctivite, sans troubles de la vision

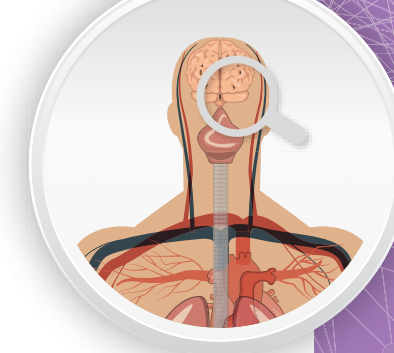
Grade 3-4

Formes résistantes ou sévères : inflammation oculaire sévère, inflammation orbitaire

irAE: effets indésirables immuno-relatés.



IMMUNOTHÉRAPIE & irAE oculaires

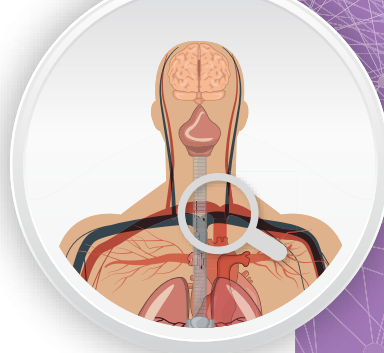


Gestion des irAE oculaires ^(2,3)

GRADE	PRISE EN CHARGE	IMMUNOTHÉRAPIE
1-2	Avis ophtalmologue Collyre corticoïde	Poursuite
3-4	Avis ophtalmologue Corticothérapie	Interruption Reprise après amélioration

1. Jacquin-Porretaz C, *et al.* Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med.* 2017;46:808-817. 2. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer.* 2016;103(Suppl 1):S175-85. 3. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

IMMUNOTHÉRAPIE & irAE endocriniens



Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient ^(1,2)

- Asthénie/fatigue
- Céphalées
- Anorexie
- Perte/prise de poids
- Nausées
- Vomissements
- Polyurie (urines abondantes)
- Vertiges
- Palpitations cardiaques
- Hypotension
- Constipation/diarrhée
- Sueurs/frilosité
- Troubles/perde de mémoire
- Troubles visuels



Explorations complémentaires ⁽²⁻⁵⁾

BILAN ENDOCRINIEN

ATTEINTE THYROÏDIENNE

Hyperthyroïdie TSH ↓ + T4L ↑ ou normale

Hypothyroïdie TSH ↑ + T4L ↓ ou normale

ATTEINTE HYPOPHYSAIRE

Hypophysite

Cortisolémie ↓ + ACTH ↓ ± TSH, T4L ↓
± FSH/LH ↓ ± testostérone (homme) ↓



Évaluer la sévérité des symptômes ^(1,6)

Grade 1 Asymptomatique ou symptômes d'intensité légère

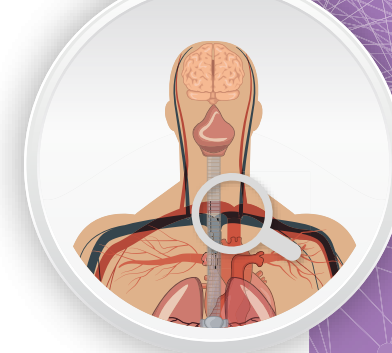
Grade 2 Symptomatologie d'intensité modérée

Grade 3-4 Symptomatologie sévère et/ou aiguë

ACTH : Adrénocorticotrophine ; **irAE**: effets indésirables immuno-relatés ;
FSH : Hormone folliculo-stimulante ; **LH** : Hormone lutéinisante ; **T4L** : Thyroxine libre ;
TSH : Thyroïdostimuline.



IMMUNOTHÉRAPIE & irAE endocriniens

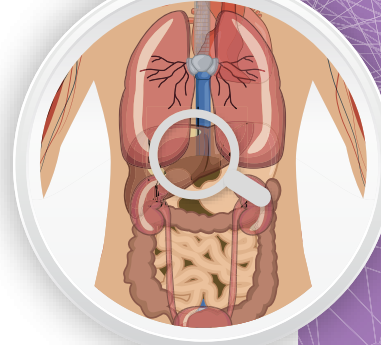


Gestion des irAE endocriniens ^(1,5,6)

GRADE	PRISE EN CHARGE	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Surveillance biologique	Poursuite
2	<p>Bilan biologique endocrinien orienté Supplémentation hormonale (ou anti-thyroïdien)</p> <p><u>En cas d'hyperthyroïdie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement par bêtabloquants <p><u>En cas d'hypophysite</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement symptomatique • supplémentation hormonale avec surveillance biologique • si hyponatrémie ou signes d'effets de masse : corticothérapie 	<p>Poursuite</p> <p><u>En cas d'hypophysite</u> : interruption puis reprise sous supplémentation hormonale</p>
3-4	<p>Avis endocrinologue Corticothérapie</p> <p>Traitement symptomatique Supplémentation hormonale avec surveillance biologique</p>	<p>Interruption Reprise sous supplémentation hormonale.</p> <p><u>En cas d'hypophysite</u> : arrêt définitif</p>

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85. 2. Jacquin-Porretaz C, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med*. 2017;46:808-817. 3. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte Février 2000. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_271847/fr/diagnostic-et-surveillance-biologiques-de-l-hyperthyroïdie-de-l-adulte. Consulté le 02/03/2021 4. Assurance Maladie. Exploration et surveillance biologique thyroïdienne. Septembre 2014. Disponible sur : www.ameli.fr. consulté le 26/02/2021. 5. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42. 6. Kumar V, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:(49) : 1-14.

IMMUNOTHÉRAPIE & irAE hépatiques



Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient ^(1,2,3)

- Douleurs de l'hypochondre droit
- Ictère (jaunisse)
- Fièvre
- Fatigue
- Saignements
- Selles décolorées
- Urines foncées



L'atteinte hépatique se manifeste le plus souvent par une **élévation asymptomatique des paramètres biologiques hépatiques** (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline) ⁽²⁾



Explorations complémentaires ^(1,2)

- Bilan hépatique → ASAT, ALAT, γ-GT, phosphatase alcaline, bilirubinémie
- Sérologie → éliminer une cause infectieuse
- Imagerie → éliminer une progression tumorale



Évaluer la sévérité des symptômes ⁽¹⁾

Grade 1 ALAT ou ASAT < 3 x LNS et/ou bilirubine < 1,5 x LNS

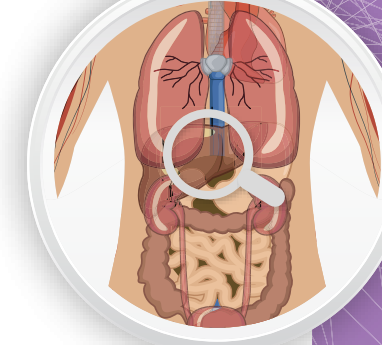
Grade 2 ALAT ou ASAT > 3 et < 5 x LNS et/ou bilirubine > 1,5 et < 3 x LNS

Grade 3-4 ALAT ou ASAT > 5 x LNS et/ou bilirubine > 3 x LNS

ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase ; irAE: effets indésirables immuno-relatés ; γ-GT : Gamma glutamyl-transférase ; LNS : Limite normale supérieure.



IMMUNOTHÉRAPIE & irAE hépatiques

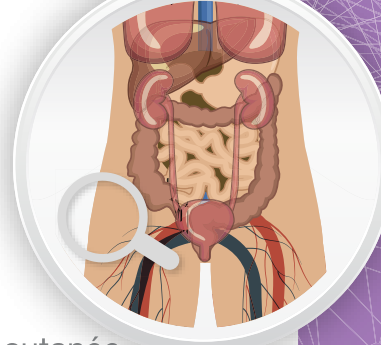


Gestion des irAE hépatiques ^(1,2,4)

GRADE	PRISE EN CHARGE	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Surveillance	Poursuite
2	Surveillance tous les 3 jours Si persistance : corticothérapie Si non amélioration dans les 48h : traitement immunosuppresseur additionnel	Interruption Reprise après amélioration Surveillance bilan hépatique
3-4	Corticothérapie Surveillance tous les 1 à 2 jours Si pas d'amélioration dans les 5 à 7 jours : traitement additionnel	Arrêt définitif

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85. 2. Kumar V, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:(49) : 1-14. 3. Institut national du cancer. Effets indésirables : en pratique. Disponible sur le site : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/Effets-indesirables-en-pratique> (Consulté le 26/02/2021). 4. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

IMMUNOTHÉRAPIE & irAE cutanés et muqueux



Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient ^(1,2,3)

- Éruption maculo-papuleuse
- Prurit
- Vitiligo
- Sécheresse cutanée
- Mucite
- Xérostomie
- Gingivite



Explorations complémentaires ⁽⁴⁾

- Recherche d'une autre étiologie (infection, traitement(s) concomitant(s), maladies systémiques)
- NFS, fonction hépatique et rénale → éliminer une urgence dermatologique (ex. : DRESS, syndrome de Stevens-Johnson)



Évaluer la sévérité des symptômes ⁽⁴⁾

Grade 1	Macules/papules couvrant < 10 % de la SC avec ou sans symptômes associés (ex. : prurit, brûlures, raideur)
Grade 2	Macules/papules couvrant 10 - 30 % de la SC avec ou sans symptômes associés (ex. : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
Grade 3-4	Macules/papules couvrant > 30 % de la SC ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** Réactions mettant en jeu le pronostic vital

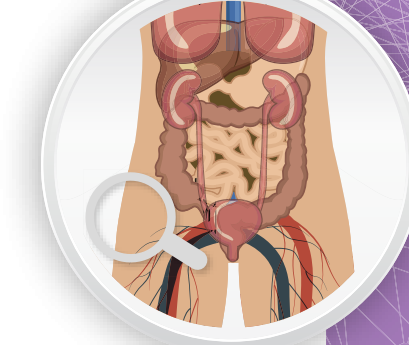
* Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...

** Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

DRESS : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; **irAE** : effets indésirables immuno-relatés ; **NFS** : Numération formule sanguine ; **SC** : Surface corporelle.



IMMUNOTHÉRAPIE & irAE cutanés et muqueux

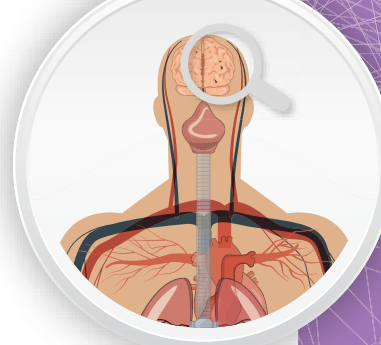


Gestion des irAE cutanés et muqueux ^(2,3,4)

GRADE	PRISE EN CHARGE	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Traitement symptomatique Antihistaminique en cas de prurit Dermocorticoïdes	Poursuite
2	En fonction de la tolérance : traitement symptomatique seul ou en association avec corticothérapie Discuter d'une biopsie	Interruption Reprise après amélioration
3-4	Avis dermatologue et biopsie Traitement symptomatique en association avec corticothérapie Si pas d'amélioration dans les 48h : traitement immunosuppresseur additionnel	Interruption En cas de non résolution, discuter de l'arrêt définitif en fonction du bénéfice/risque

1. Jacquin-Porretaz C, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med.* 2017;46:808-817. 2. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer.* 2016;103(Suppl 1):S175-85. 3. Kumar V, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:(49) : 1-14. 4. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

IMMUNOTHÉRAPIE & irAE neurologiques



Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient ^(1,2)

- Céphalées
- Faiblesse musculaire
- Troubles visuels
- Neuropathies périphériques
- Vertiges
- Confusion
- Hallucinations



Explorations complémentaires ^(2,3)

- Éliminer une autre étiologie (infection, progression de la maladie, trouble métabolique, épilepsie)
- Examen d'imagerie selon le contexte clinique : IRM cérébrale, électromyogramme, ponction lombaire



Évaluer la sévérité des symptômes ⁽⁴⁾

Grade 1	Asymptomatique ou symptômes légers
Grade 2	Apparition de symptômes d'intensité modérée interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
Grade 3-4	Symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** Mise en jeu du pronostic vital

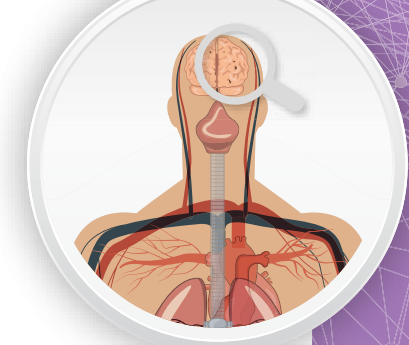
* Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...

** Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

irAE: effets indésirables immuno-relatés ; IRM : Imagerie par résonance magnétique.



IMMUNOTHÉRAPIE & irAE neurologiques

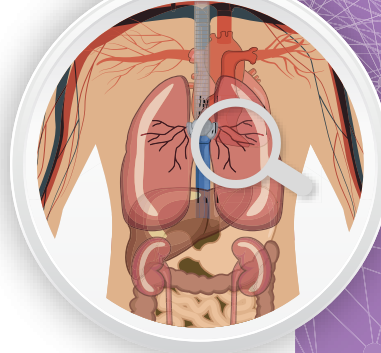


Gestion des irAE neurologiques ^(3,4)

GRADE	PRISE EN CHARGE	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Surveillance	Poursuite
2	Avis du neurologue Définir la nature des troubles : IRM, ponction lombaire... Corticothérapie	Interruption
3-4	Avis neurologue Corticothérapie Si aggravation des symptômes : traitement immunosuppresseur additionnel	Arrêt définitif

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85. 2. Jacquin-Porretaz C, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med*. 2017;46:808-817. 3. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42. 4. Kumar V, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:(49) : 1-14.

IMMUNOTHÉRAPIE & irAE pulmonaires



Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient (1,2,3)

- Toux
- Crépitants (bruits à l'inspiration)
- Dyspnée
- Douleur thoracique
- Essoufflement
- Fièvre



Explorations complémentaires (2,4,5)

- Examen d'imagerie : radiographie du thorax
- Recherche d'une cause infectieuse (LBA)
- Gaz du sang, EFR



Évaluer la sévérité des symptômes (2,3)

Grade 1	Asymptomatiques, modifications radiologiques uniquement
Grade 2	Symptômes d'intensité légère à modérée (toux, dyspnée légère, douleur thoracique) interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
Grade 3-4	Symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** Hypoxie ou insuffisance respiratoire nécessitant une prise en charge en urgence

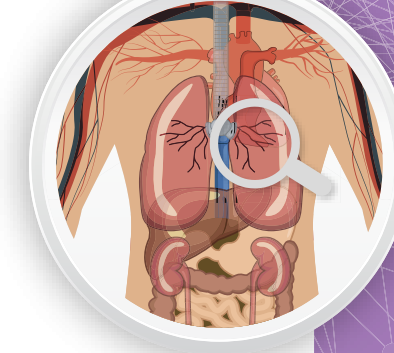
* Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...

** Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire ; irAE : effets indésirables immuno-relatés ; LBA : Lavage broncho-alvéolaire.



IMMUNOTHÉRAPIE & irAE pulmonaires

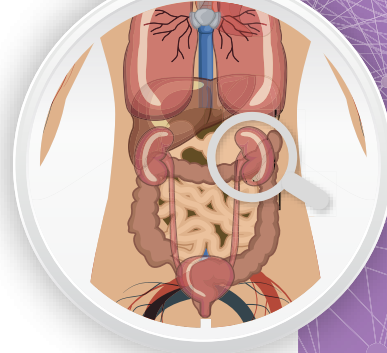


Gestion des irAE pulmonaires (2,3,4)

GRADE	PRISE EN CHARGE	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Surveillance clinique tous les 2-3 jours Avis pneumologue	Poursuite
2	Surveillance clinique quotidienne Discuter LBA ± antibiothérapie probabiliste Corticothérapie	Interruption puis reprise si amélioration dans les 72 h (sinon arrêt définitif)
3-4	Oxygénothérapie Discuter bronchoscopie avec biopsie Corticothérapie Antibiothérapie prophylactique Si non amélioration en 48 h : envisager un traitement immunosuppresseur	Arrêt définitif

1. Jacquin-Porretaz C, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Med.* 2017;46:808-817. 2. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer.* 2016;103(Suppl 1):S175-85. 3. Michot JM, et al. Immune related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-48. 4. Kumar V, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:(49) : 1-14. 5. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

IMMUNOTHÉRAPIE & irAE rénaux



Détecter les signes évocateurs à l'interrogatoire du patient ^(1,2)

- Œdèmes
- Modification de la couleur des urines
- Réduction de la quantité d'urine



Explorations complémentaires ^(1,3,4)

- Ionogramme sanguin
- Créatininémie, urémie
- Protéinurie
- NFS



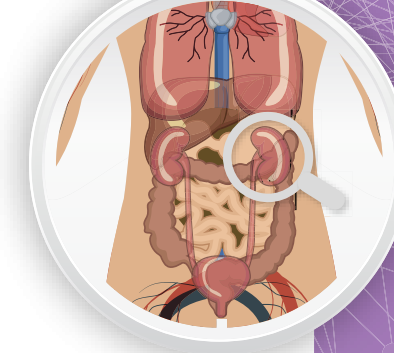
Évaluer la sévérité des symptômes ⁽¹⁾

Grade 1	Créatininémie : 1 - 1,5 x valeur de base Protéinurie < 1 g/24 h (1+)
Grade 2	Créatininémie : 1,5 - 3 x valeur de base Protéinurie : 1 - 3,4 g/24 h (2+)
Grade 3-4	Créatininémie > 3 x valeur de base Protéinurie > 3,4 g/24 h (2+)

irAE: effets indésirables immuno-relatés . NFS : Numération formule sanguine.



IMMUNOTHÉRAPIE & irAE rénaux



Gestion des irAE rénaux ^(1,3,4)

GRADE	PRISE EN CHARGE	IMMUNOTHÉRAPIE
1	Surveillance Traitement symptomatique, hydratation, arrêt des traitements néphrotoxiques	Poursuite
2	Avis néphrologue Surveillance de la créatininémie tous les 2-3 jours Corticothérapie Envisager une biopsie rénale	Interruption Discuter de l'arrêt définitif en fonction du bénéfice/risque
3-4	Avis néphrologue Surveillance de la créatininémie : • Grade 3 : tous les 2-3 jours • Grade 4 : quotidienne Corticothérapie Envisager une biopsie rénale	Arrêt définitif

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85. 2. Institut national du cancer. Effets indésirables : en pratique. Disponible sur le site : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/Effets-indesirables-en-pratique> (Consulté le 26/02/2021). 3. Kumar V, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8(49) : 1-14. 4. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42.

BIBLIOGRAPHIE

1. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-checkpoint inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103(Suppl 1):S175-85.
2. Champiat S, *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74.
3. Kostine M, *et al.* Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge. *Rev Med Interne*. 2017;38(8):513-25.
4. Eggermont AM. Can immuno-oncology offer a truly pan-tumour approach to therapy? *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 8):viii53-7.
5. Shields M (2017). Chemotherapeutics (chapter 14), in *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategies*. London, United Kingdom: *Academic Press*. Pages 295–313.
6. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*. 2008;77(3):311-9.
7. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med*. 2012;209(2):201-9.
8. Pico de Coaña Y, Choudhury A, Kiessling R. Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system. *Trends Mol Med*. 2015;21(8):482-91.
9. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
10. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517-9.
11. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med*. 2017;23(5):540-7.
12. Michot JM, *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48.
13. Sibaud V, *et al.* Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):254-63.
14. Kumar V, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:(49) : 1-14.
15. Haanen JBAG, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42.