

# Toxicité pulmonaire de l'immunothérapie

Maurice Pérol, Virginie Avrillon

Centre Léon Bérard, Lyon, France

*maurice.perol@lyon.unicancer.fr*

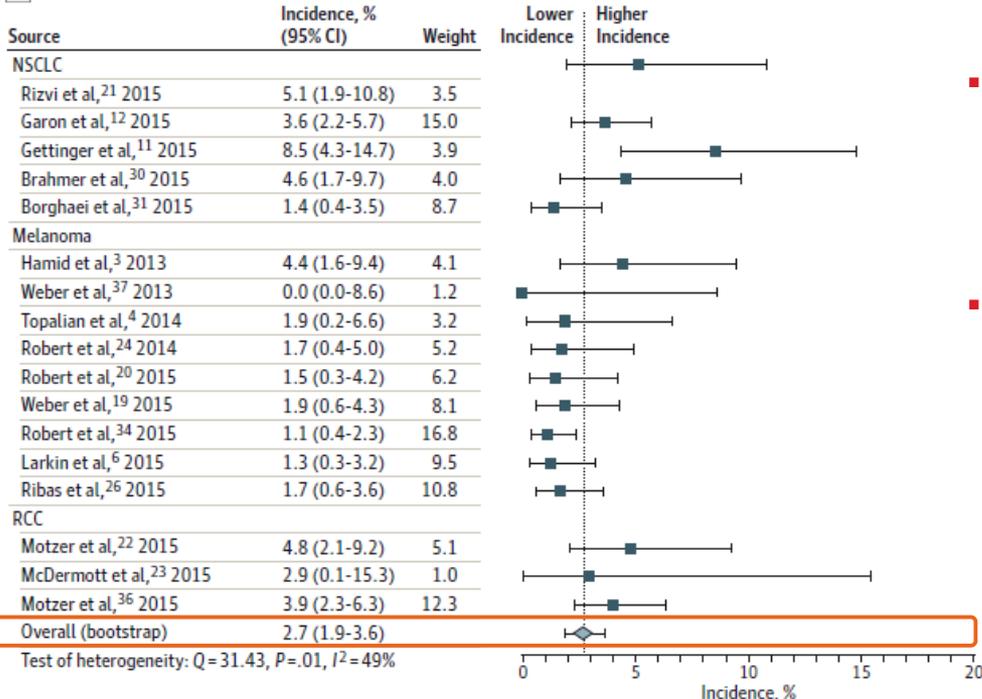
# Liens d'intérêt

- Advisory Boards: Roche, Genentech, Eli Lilly, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Clovis Oncology, MSD, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pierre Fabre, Astra-Zeneca, Takeda
- Institutional grants: Roche, Astra-Zeneca
- Symposiums: Eli Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Pfizer, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Takeda

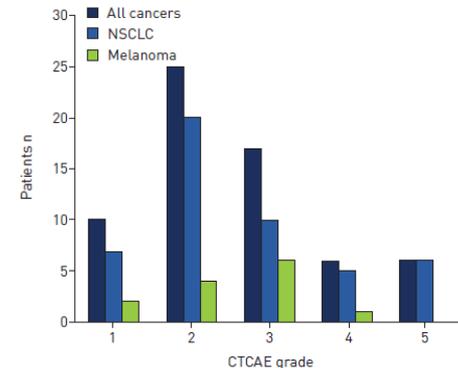
# Incidence des pneumopathies interstitielles sous anti-PD-1

## Impact du type tumoral

**A** Incidence of all-grade pneumonitis during PD-1 inhibitor monotherapy in 17 studies in NSCLC, melanoma, and RCC



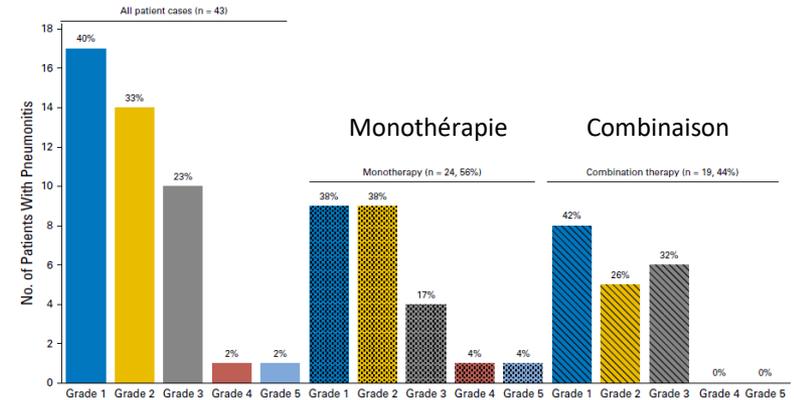
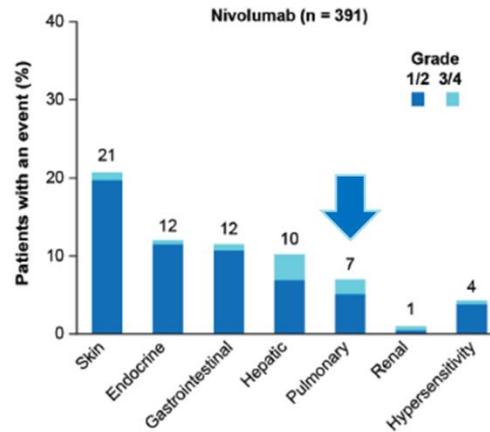
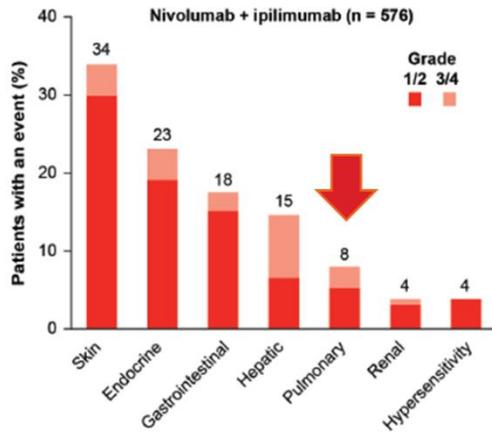
- Incidence globale sous anti-PD-1 : **2,7%** (tous grades) et **0,8%** pour grade  $\geq 3$
- Incidence accrue des pneumopathies interstitielles de tous grades dans les **CBNPC** (4,1%) et les carcinomes rénaux (4,1%) par rapport au mélanome (1,6%)
  - Incidence significativement accrue des pneumopathies de grade  $\geq 3$  pour les CBNPC (1,8%)/mélanome (0,2%)
- Grade 5 : 0,2% (surtout dans les essais précoces)



# Pneumopathies interstitielles sous immunothérapie

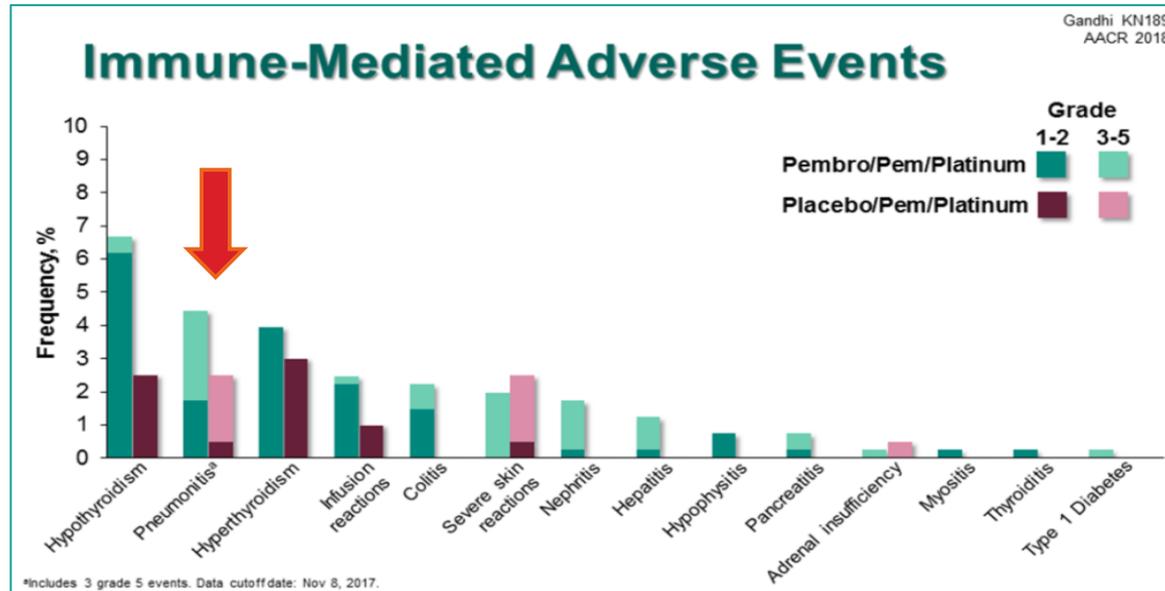
## Rôle des anti-CTLA-4 ?

- Incidence < 1% avec l'ipilimumab en monothérapie
- Augmentation possible de l'incidence avec combinaison ipilimumab + nivolumab / nivolumab seul (10% vs. 3%) mais inconstamment retrouvée
- Sévérité similaire



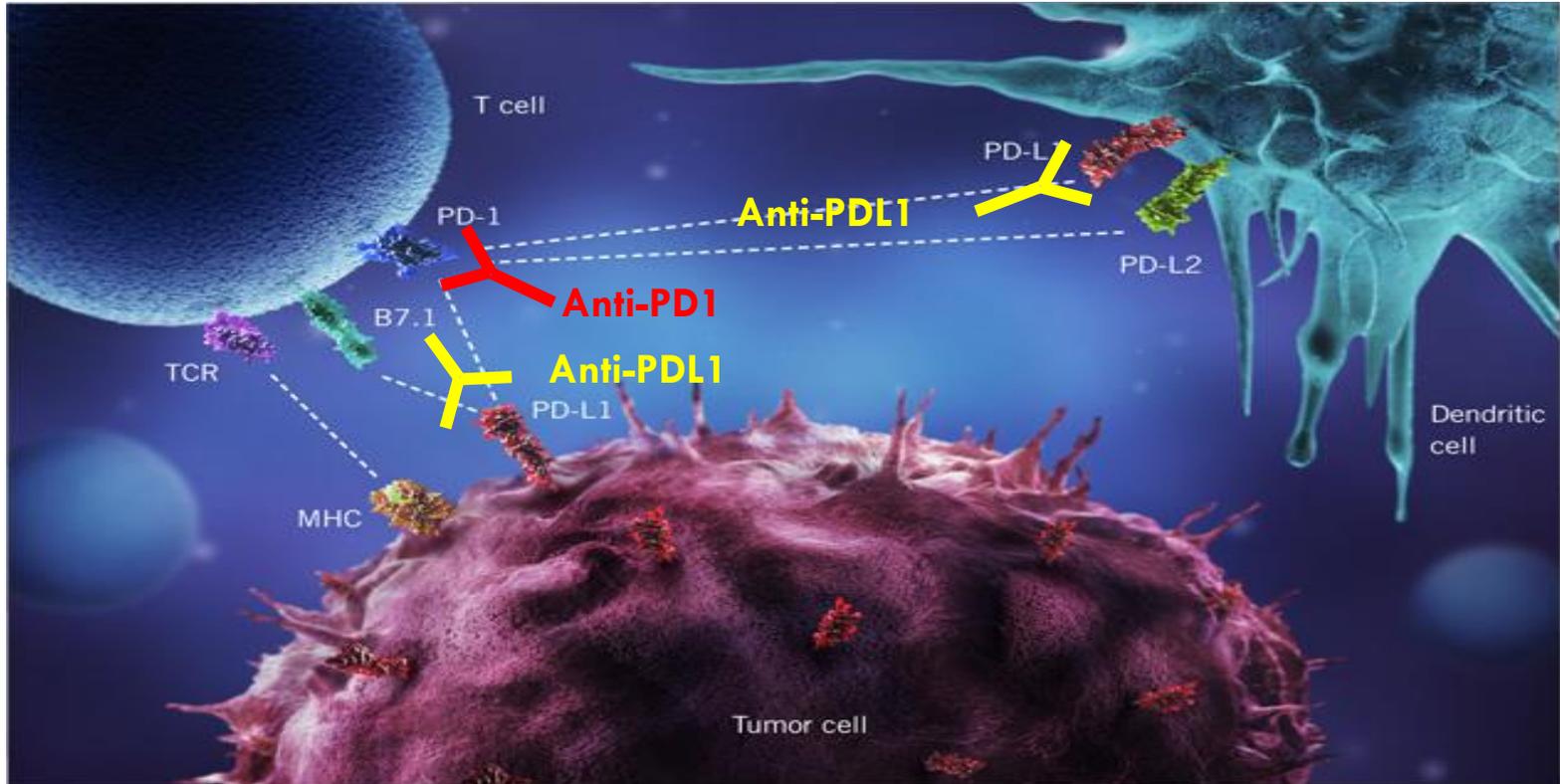
# Pneumopathies interstitielles sous immunothérapie

## Rôle de la chimiothérapie ?



- Toxicité possiblement importante avec association TKI-inhibiteurs des checkpoints
  - Pneumopathies interstitielles avec EGFR TKI +++

# Anti-PD-1 et Anti-PD-L1



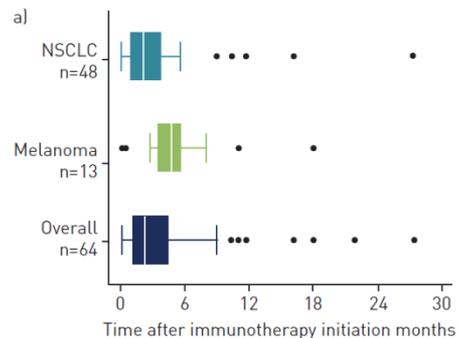
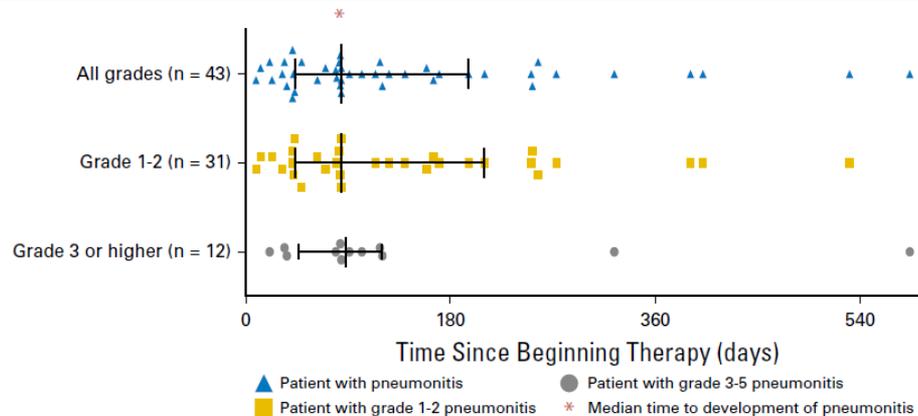
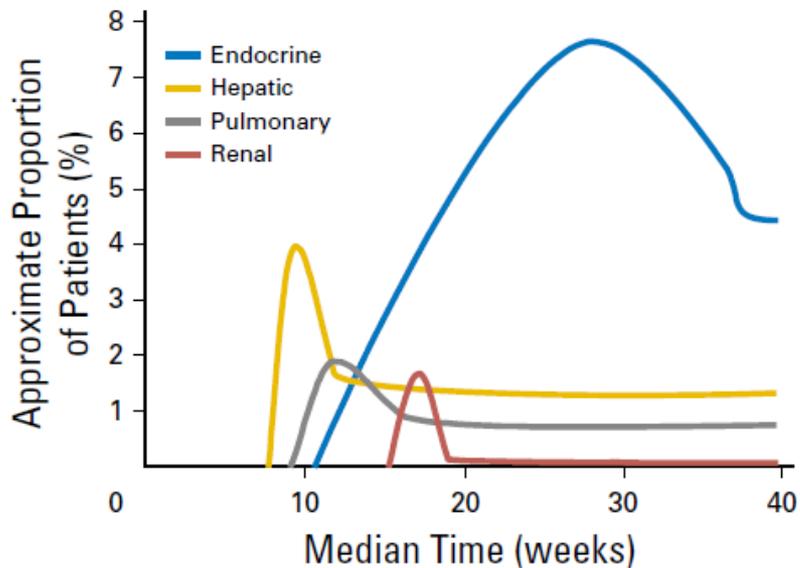
# Pneumopathies interstitielles

## Anti-PD-1 vs. Anti-PD-L1

Table 2 | Incidence of severe organ specific immune-related adverse events by drug. Values are percentages (95% confidence intervals) unless stated otherwise

Drug	No	Colitis		Hepatitis		Pneumonitis		Hypothyroidism		Hypophysitis	
		All*	Serious†	All	Serious	All	Serious	All	Serious	All	Serious
Atezolizumab	751	0.5 (0.2 to 1.4)	0.1 (0.0 to 0.7)	0.4 (0.0 to 1.2)	0.3 (0.0 to 1.0)	0.8 (0.3 to 1.7)	0.5 (0.2 to 1.4)	1.1 (0.5 to 2.1)	0.1 (0.0 to 0.7)	0.0 (0.0 to 0.4)	0.0 (0.0 to 0.4)
Nivolumab	1534	0.3 (0.1 to 0.8)	0.3 (0.1 to 0.8)	0.0 (0.0 to 0.2)	0.0 (0.0 to 0.2)	2.2 (1.5 to 3.1)	1.1 (0.7 to 1.8)	5.9 (4.7 to 7.2)	0.2 (0.0 to 0.6)	0.3 (0.1 to 0.8)	0.2 (0.0 to 0.6)
Pembrolizumab	1518‡	1.1 (0.6 to 1.7)	0.8 (0.4 to 1.4)	0.2 (0.0 to 0.6)	0.2 (0.0 to 0.6)	3.1 (2.2 to 4.0)	2.2 (1.5 to 3.0)	7.6 (6.4 to 9.1)	0.1 (0.0 to 0.5)	0.4 (0.2 to 0.9)	0.4 (0.2 to 0.9)
Total	3803	0.7 (0.4 to 1.0)	0.5 (0.3 to 0.8)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.1 (0.0 to 0.3)	2.2 (1.8 to 2.7)	1.4 (1.1 to 1.9)	5.6 (4.9 to 6.4)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.3 (0.1 to 0.5)	0.2 (0.1 to 0.5)

# Chronologie d'apparition des pneumopathies interstitielles



# Pneumopathies interstitielles sous immunothérapie

## Facteurs de risque ?

- Absence d'impact évident du tabagisme
  - mais incidence accrue dans les CBNPC ...
- Rôle d'une PID préexistante (critère d'exclusion des essais), d'une BPCO ?
- Pas d'impact évident d'une radiothérapie thoracique préalable
- Ligne de traitement indifférente

Pneumonitis (grouped terms) or radiation pneumonitis, n (%) <sup>a</sup>	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Any grade	161 (33.9)	58 (24.8)
Grade 3/4	16 (3.4)	6 (2.6)
Grade 5	5 (1.1)	4 (1.7)
Leading to discontinuation	30 (6.3)	10 (4.3)

Table 1. Baseline Characteristics of Study Population and Primary Outcomes<sup>a</sup>

Characteristic	Patients Receiving CPI Treatment			P Value
	Overall (n = 164)	With TRT (n = 73)	Without TRT (n = 91)	
Age at diagnosis, median (range), y	64 (34-84)	65 (39-84)	63 (34-83)	.79
Male sex	93 (57)	42 (58)	51 (56)	.88
Smoking history	143 (87)	64 (88)	79 (87)	>.99
COPD	102 (62)	50 (68)	52 (57)	.15
Supplemental oxygen	18 (11)	9 (12)	9 (10)	.63
Histologic finding of adenocarcinoma	104 (63)	36 (49)	68 (75)	.001
Targetable mutation (EGFR, ALK, ROS1)	18 (11)	3 (4)	15 (16)	.01
Prior chemotherapy	157 (96)	71 (97)	86 (95)	.46
Chemotherapy lines, median (range)	1 (0-8)	1 (0-8)	1 (0-7)	.48
Prior non-lung cancer RT	12 (7)	8 (11)	4 (4)	.14
PD-1 inhibitor	154 (94)	69 (95)	85 (93)	>.99
CPI cycles, median (range)	4 (1-55)	5 (1-55)	3 (1-36)	.17
Baseline LDH, IU/L <sup>b</sup>	228	211	242	.23
Grade ≥2 IRAEs	24 (14.6)	10 (13.7)	14 (15.4)	.83
All-grade pneumonitis	11 (6.7)	6 (8.2)	5 (5.5)	.54
Grade ≥2 pneumonitis	6 (3.7)	3 (4.1)	3 (3.3)	>.99

# Formes cliniques

- Symptomatologie non spécifique
  - Dyspnée, toux, fièvre possible
- Formes radiologiques variées : TDM ++++
  - Pneumopathie organisée
  - Pneumopathie d'hypersensibilité
  - Pneumopathie interstitielle non spécifique
  - Bronchiolite
  - Mixtes

# Formes radiologiques

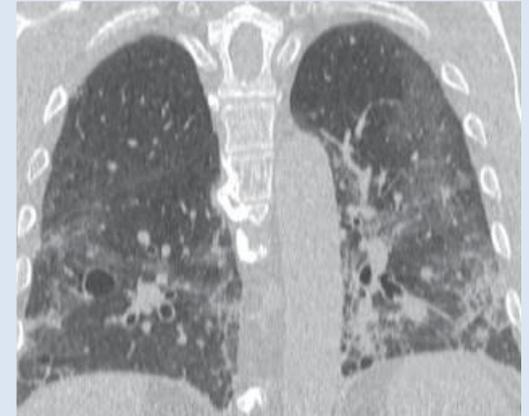
## Pneumopathie organisée (PO)



**19-65%**

*Condensation  
sous pleurale*

## Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)



**15-44%**

*Bronchiectasies  
verre dépoli,  
épaississement  
septa*

# Formes radiologiques

## Pneumopathie Hypersensibilité (PH)



**15-22%**

*Micronodules  
centro-lobulaires  
verre dépoli,  
hyperclarté  
mosaïque*

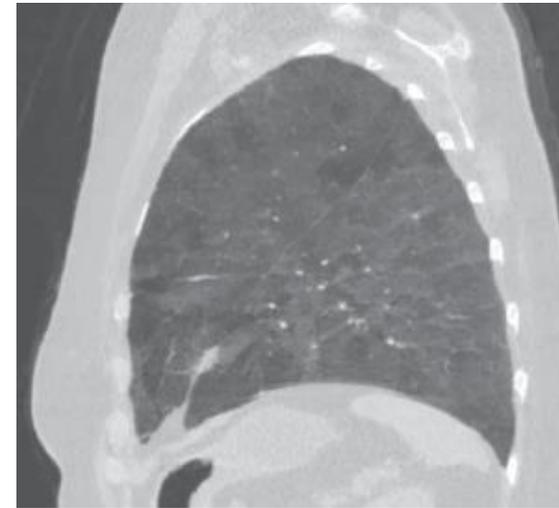
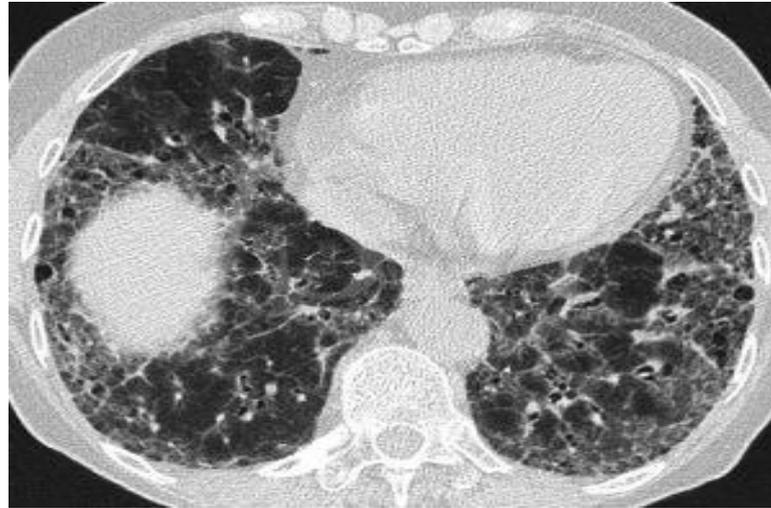
## « inclassable »

**15-36%**

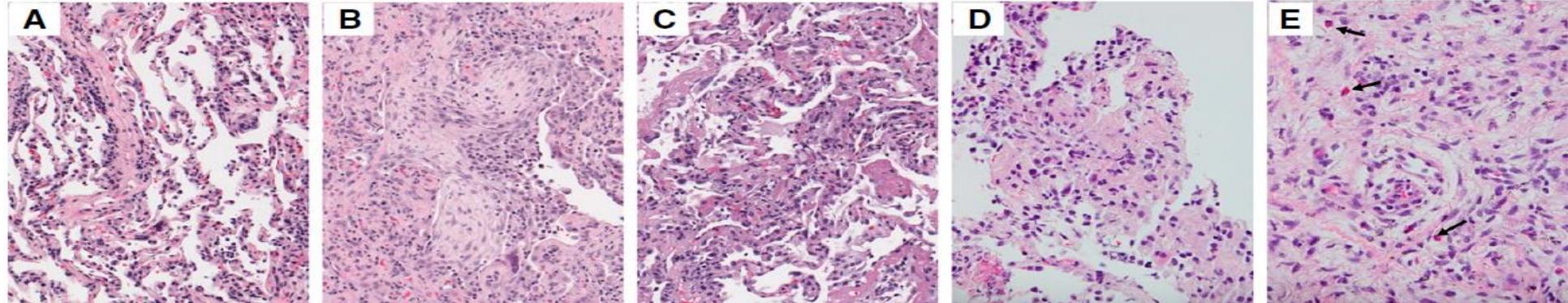
*Syndrome  
alvéolo-  
interstitiel*



# Formes radiologiques



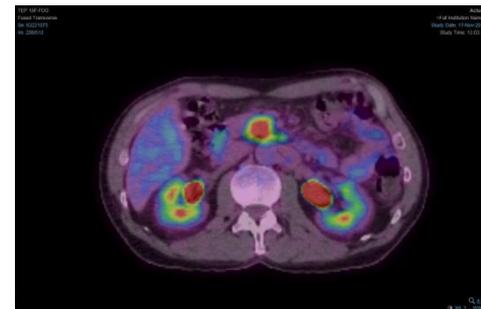
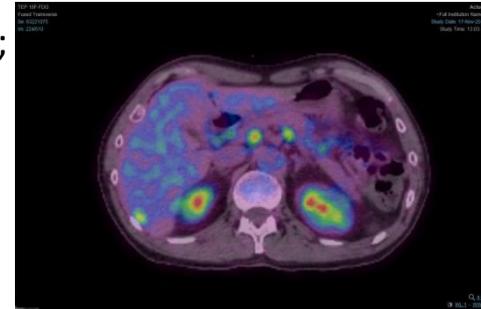
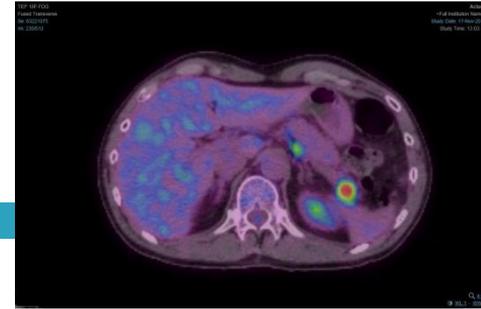
# Anatomopathologie



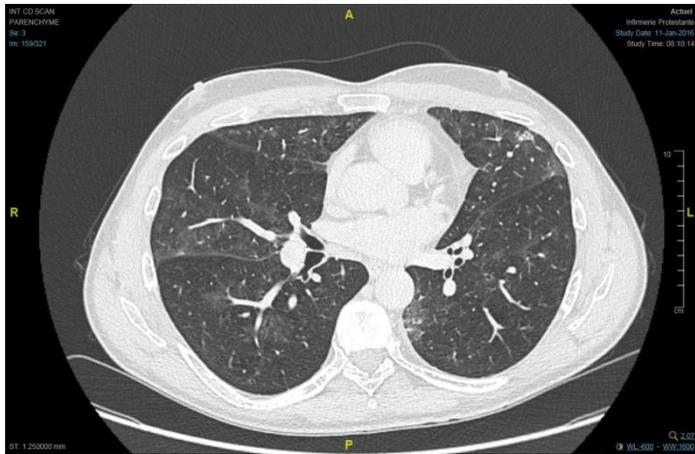
- Pneumopathie interstitielle cellulaire
- Pneumopathie organisée
- Dommage alvéolaire diffus
- Granulome
- Eosinophiles

# Cas clinique

- Patient âgé de 53 ans, ex-tabagique (50 PA), sans antécédent
- Février 2015: adénocarcinome de l'apex gauche avec atteinte foraminale T3-T4 ; absence de mutation ou de réarrangement, PD-L1 1%
- Chimio-radiothérapie concomitante exclusive (cisplatine-pemetrexed + 66 Gy) : réponse partielle avec négativation de la masse résiduelle à la TEP (fin du traitement en mai 2015)
- Novembre 2015 : récurrence métastatique hépatique, pancréatique multifocale avec adénopathies coelio-mésentériques, prouvée par écho-endoscopie
- Traitement par nivolumab : 2 injections en décembre 2015
- Tableau de pneumopathie fébrile dyspnéisante 5 jours après la seconde injection; CRP 220, PNN 11 giga/l



# Tableau initial

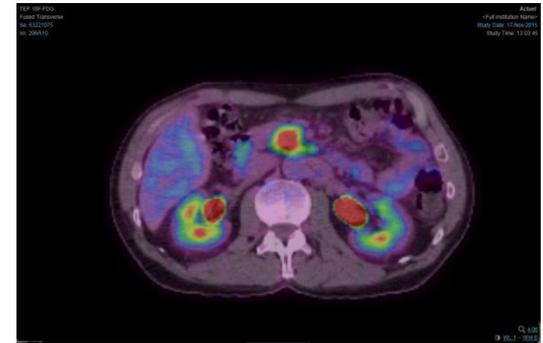
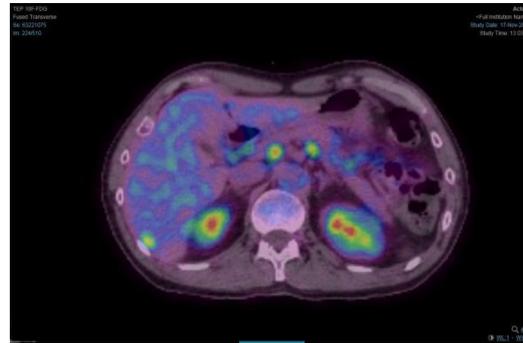
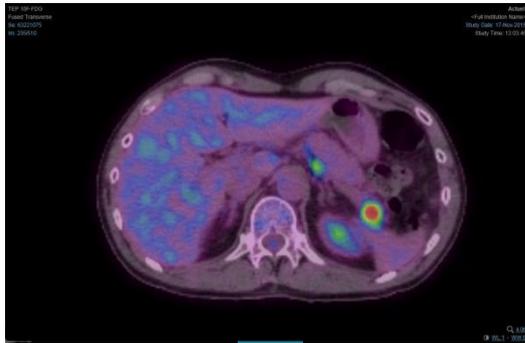


## Cas clinique (2)

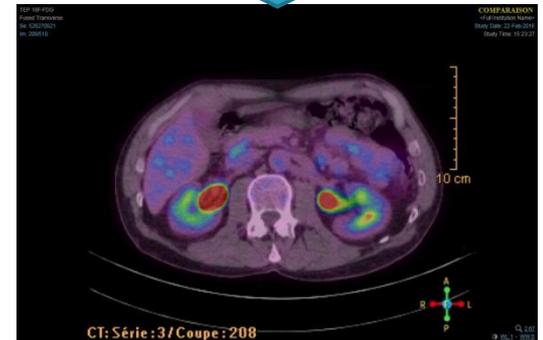
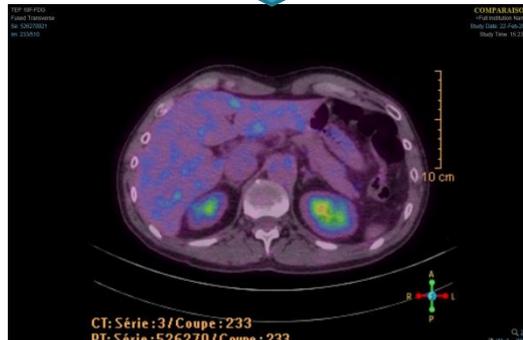
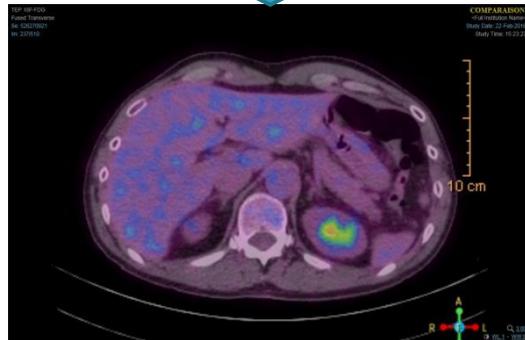
- LBA : aspect endobronchique normal, microbiologie négative
- Interruption nivolumab
- Traitement corticoïde 1 mg/kg + antibiothérapie initiale par amoxicilline + acide clavulanique + macrolide
- Evolution rapidement favorable sous traitement
- Contrôle TEP FDG post-corticothérapie : réponse complète morphologique et métabolique au niveau des lésions sous-diaphragmatiques

# Evolution carcinologique après 2 injections de nivolumab

11.16



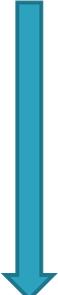
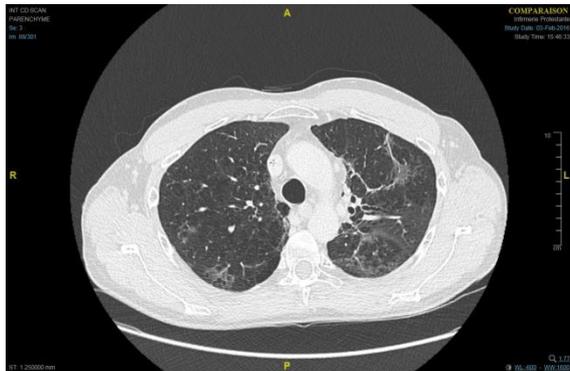
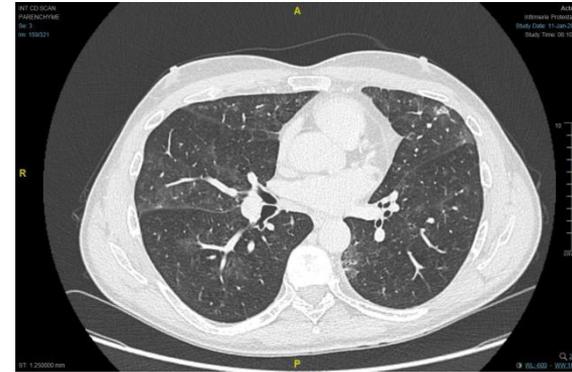
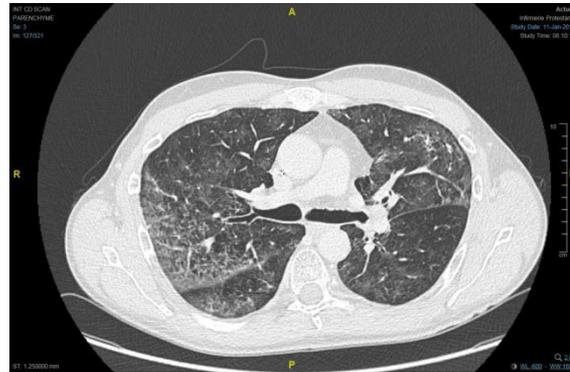
02.17



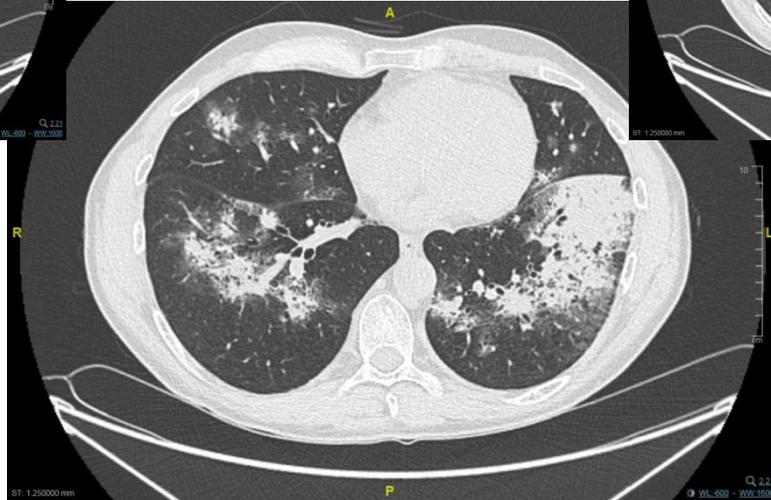
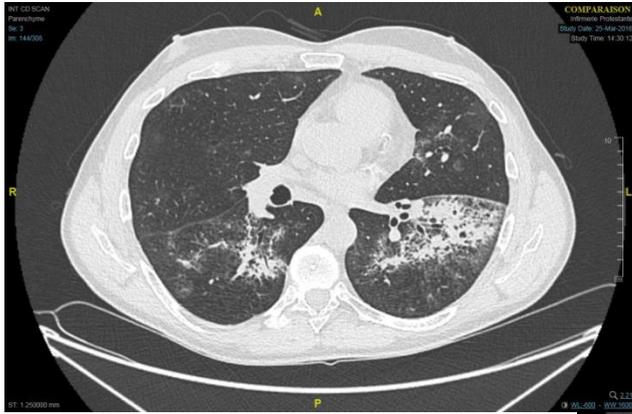
## Cas clinique (3)

- Evolution favorable de la pneumopathie avec décroissance des corticoïdes jusqu'à 10 mg prednisolone/j
- Tentative de réintroduction du nivolumab (3<sup>ème</sup> injection) sous 10 mg prednisolone après 8 semaines de traitement corticoïde

# Evolution de la PID sous corticothérapie

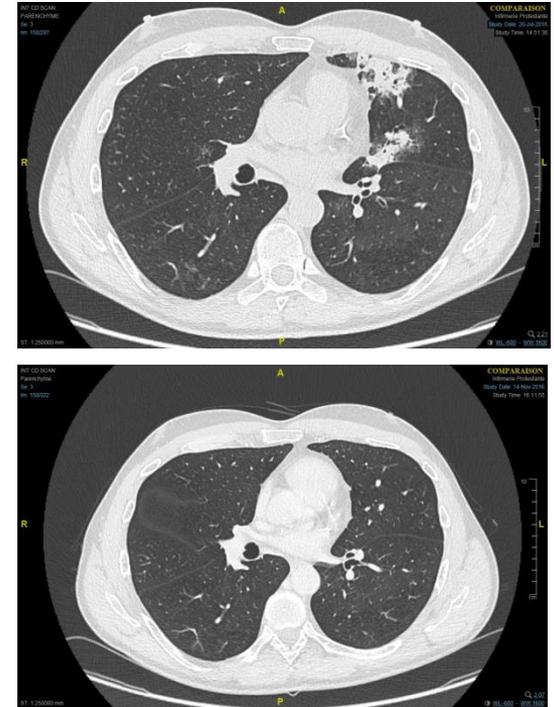


# 5 jours après la 3<sup>ème</sup> injection de nivolumab



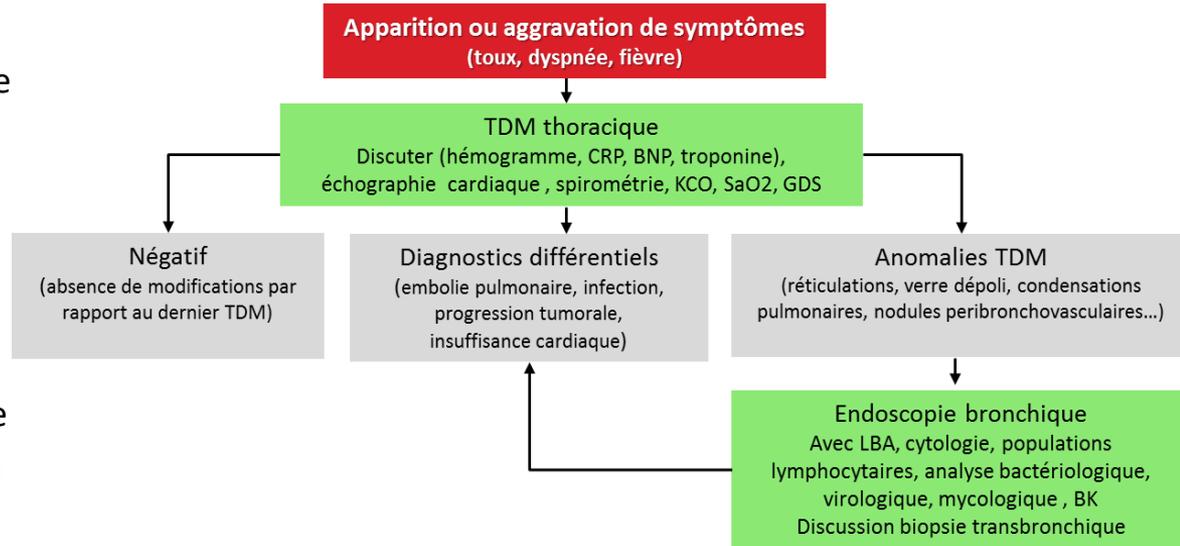
# Evolution

- Corticothérapie 2 mg/kg + Bactrim à doses préventives
- Décroissance lente avec récurrence de la pneumopathie en dessous de 20 mg de prednisolone, nécessitant une réaugmentation des doses
- Sevrage des corticoïde en 4 mois
- Pas de réintroduction du nivolumab
- Rémission complète 2 ans et demi après l'arrêt de tout traitement



# Prise en charge diagnostique

- Diagnostic parfois difficile
  - intérêt majeur du scanner thoracique précoce et du LBA
  - pathologie pulmonaire préexistante (tabagisme)
  - différenciation avec pneumopathie infectieuse opportuniste, lymphangite, insuffisance cardiaque, toxicité pulmonaire médicamenteuse
  - nécessité d'un diagnostic précoce du fait de la sévérité potentielle
  - peu de données histopathologiques pulmonaires rapportées



# "Grading" et management

G1: Asymptomatic, confined to one lobe of the lung or < 25% of lung parenchyma, clinical or diagnostic observations only

Hold ICPI with radiographic evidence of pneumonitis progression  
May offer one repeat CT in 3-4 weeks; in patients who have had baseline testing, may offer a repeat spirometry/DLCO in 3-4 weeks  
May resume ICPI with radiographic evidence of improvement or resolution.  
If no improvement, should treat as G2  
Monitor patients weekly with history and physical examination and pulse oximetry; may also offer CXR

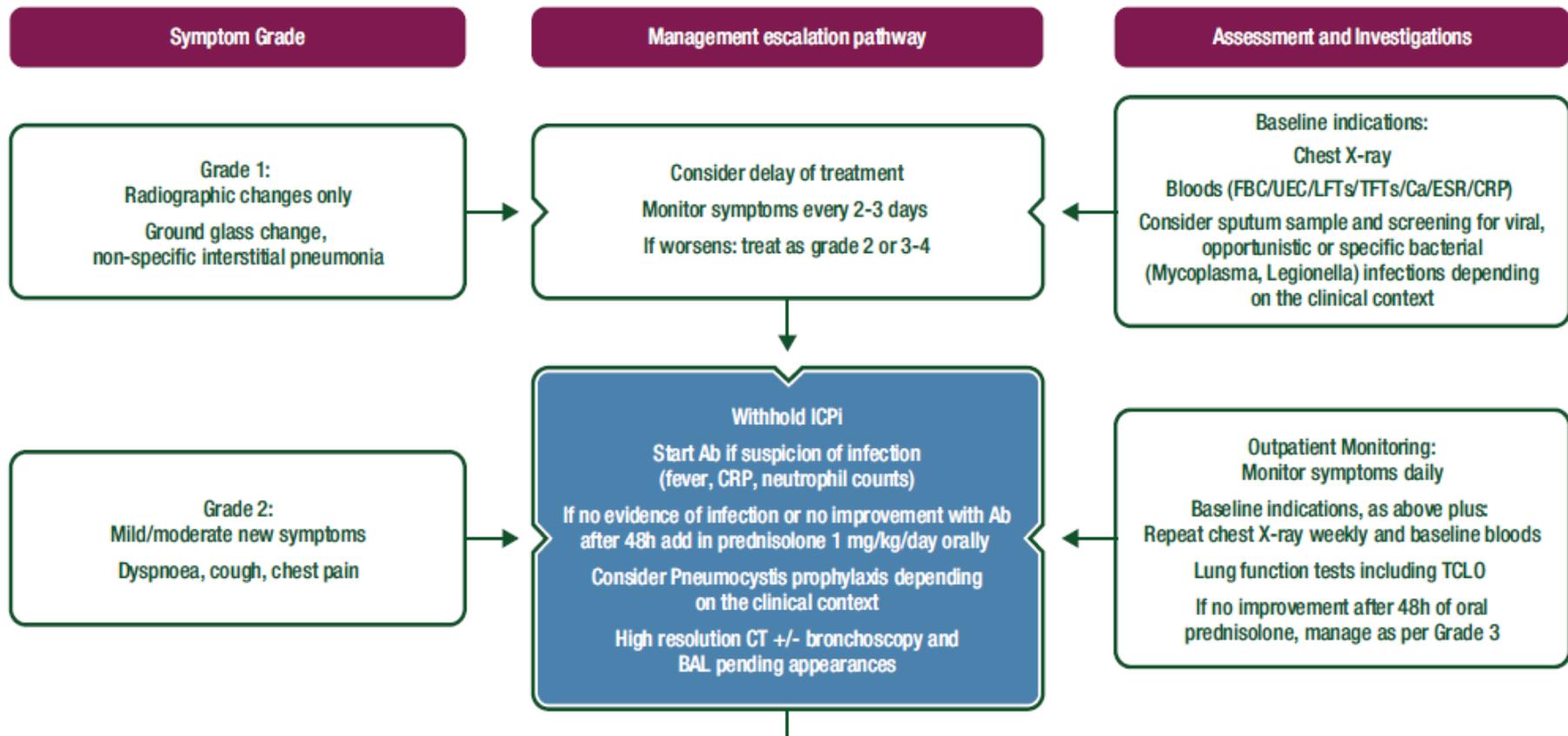
G2: Symptomatic, involves more than one lobe of the lung or 25%-50% of lung parenchyma, medical intervention indicated, limiting instrumental ADL

Hold ICPI until resolution to G1 or less  
Prednisone 1-2 mg/kg/d and taper by 5-10 mg/wk over 4-6 weeks  
Consider bronchoscopy with BAL  
Consider empirical antibiotics  
Monitor every 3 days with history and physical examination and pulse oximetry, consider CXR; no clinical improvement after 48-72 hours of prednisone, treat as G3

G3: Severe symptoms, hospitalization required, involves all lung lobes or > 50% of lung parenchyma, limiting self-care ADL, oxygen indicated

Permanently discontinue ICPI  
Empirical antibiotics; (methyl)prednisolone IV 1-2 mg/kg/d; no improvement after 48 hours, may add infliximab 5 mg/kg or mycophenolate mofetil IV 1 g twice a day or IVIG for 5 days or cyclophosphamide; taper corticosteroids over 4-6 weeks  
Pulmonary and infectious disease consults if necessary  
Bronchoscopy with BAL ± transbronchial biopsy  
Patients should be hospitalized for further management

G4: Life-threatening respiratory compromise, urgent intervention indicated (intubation)



## Symptom Grade

Grade 3 or 4:  
Severe new symptoms  
New/worsening hypoxia  
Life threatening  
Difficulty in breathing, ARDS

History:  
Pulmonary hypertension/respiratory disease/connective tissue disease  
Influenza/Mycobacterium tuberculosis exposure  
Smoking history  
Travel history  
Allergy history including exposure to home/occupational aeroallergens

Differential Diagnosis:  
Pneumonia (including atypical, pneumocystis, tuberculosis)  
Lymphangitis  
Usual interstitial pneumonias  
Pulmonary oedema  
Pulmonary emboli  
Sarcoidosis

## Management escalation pathway

Discontinue ICPI  
Admit patient, baseline tests as above (methyl)prednisolone i.v. 2-4 mg/kg/day  
High resolution CT and respiratory review +/- bronchoscopy and BAL pending appearances  
Cover with empiric Ab  
Discuss escalation and ventilation

If not improving or worsening after 48h

Add infliximab 5 mg/kg or MMF if concurrent hepatic toxicity  
Continue with i.v. steroids- wean as clinically indicated

## Assessment and Investigations

Once improved to baseline:  
Grade 2: wean oral steroids over at least 6 weeks, titrate to symptoms  
Grade 3/4: wean steroids over at least 8 weeks  
Steroid considerations:  
Calcium & Vitamin D supplementation as per local guidelines  
Pneumocystis prophylaxis - cotrimoxazole 480 mg bd M/W/F or inhaled pentamidine if cotrim allergy

# En résumé

## Différer/interrompre le traitement

- GRADE 1 :** surveillance, diagnostic différentiel, si persistance : idem grade 2
- GRADE 2 :** corticothérapie 1mg/kg
- GRADE ≥3 :** corticothérapie 2 à 4mg/kg voire bolus corticoïdes IV forme grave

+/- cyclophosphamide (à 48H)

+/- infliximab (Niveau de preuve très faible, attention au risque infectieux sous anti-TNF)

**Décroissance lente** de la corticothérapie minimum 6 à 8 semaines

**+ PROPHYLAXIE PNEUMOCYTOSE +++**

Contrôle TDM à 3 semaines

# Evolution sous traitement

Clinical Outcomes of Pneumonitis Management, No. (%)

	Completely Resolved	Improved	Worsened	Unknown	Total
1	17 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17
2	10 (71)	3 (21)	0 (0)	1 (8)	14
3	4 (40)	2 (20)	4 (40)	0 (0)	10
4	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
5	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1
Total	32	5	5	1	43

Abbreviation: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4).

\*Additional immunosuppression: Three patients received infliximab alone (all grade 3), and two patients received both infliximab and cyclophosphamide (one grade 3 and one grade 5).

- **12% (5/43) évolution défavorable**
- Décès :
  - Surinfection ++ liée aux traitements immunosuppresseurs (anti-TNF) : pseudomonas, mucormycose, HSV
  - 2 décès "seulement" directement liés à toxicité immunothérapie
- **25% (9/43) récurrence** à décroissance/arrêt corticothérapie

# Risque de récurrence à la réintroduction

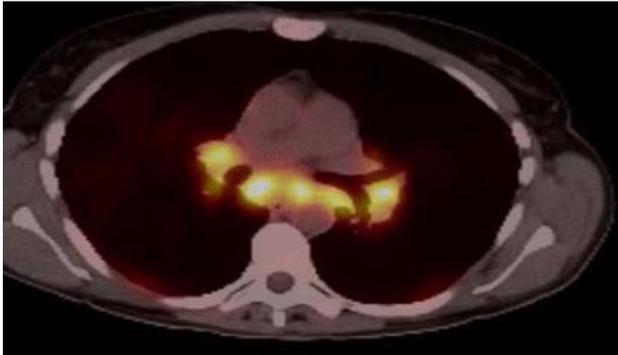
- 25% récurrences de pneumopathie à la réintroduction (n = 12)

Highest CTCAE Grade	No. of Patients With Recurrent Pneumonitis With Anti-PD-1/ PD-L1 Therapy Rechallenge (n = 12)
1	9
2	3
3-5	0

	Clinical Outcomes of Recurrent Pneumonitis With Rechallenge (n = 3)				Total
	Completely Resolved	Improved	Worsened	Unknown	
1	0	1	0	0	1
2	1	1	0	0	2
3-5	0	0	0	0	0
Total	1	2	0	0	3

- Discussion réintroduction après résolution complète en cas de grade initial 1 ou 2, +/- sous couvert de  $\approx$  10mg prednisolone

# Granulomatose pulmonaire sous immunothérapie



- 0,5%
- Grade 1 – 2 : poursuite immunothérapie sans indication corticothérapie
- Grade  $\geq 3$  : corticothérapie
  
- Biopsie / EBUS
- Eliminer infection (tuberculose)
- Eliminer atteinte extra-thoracique

# Granulomatose pulmonaire sous immunothérapie

Age*, Sex	Stage	Immunotherapy (cycle prior to sarcoid diagnosis)	Melanoma Response	Sarcoid Organ Involvement	Symptoms related to Sarcoid	Sarcoid Treatment Required
67 F	IV	Ipilimumab (4+)	stable disease	lung, mediastinum, skin	dyspnea	unknown
62 F	IV	Ipilimumab (not reported)	stable disease	mediastinal LN, skin, bronchus	none	No
49 M	IV	Ipilimumab (4)	complete response	mediastinal/hilar LN	none	NO
48 F	IV	Ipilimumab (2)	progression	Widespread LN, lung, spleen	dyspnea, cough, fatigue	Yes - steroids
63 M	IV	Ipilimumab (4)	progression	lung	dyspnea, dry cough, hypoxia	Yes-steroids
57 M	IIIB	Ipilimumab (6)	Unknown	lung, hilar LN, skin	none	No
55 M	IIIB	Ipilimumab (2)	progression	lung, mediastinal/hilar LN, skin	dyspnea, hypoxia	Yes-steroids
37 M	IV	Ipilimumab (4)	stable disease	mediastinal/hilar LN, brain	fatigue, arthralgia, anorexia, weight loss, headache	Yes-steroids
44 M	IV	Ipilimumab (4)	partial response	spleen	none	No
57 M	IV	Nivolumab (not reported)	complete response	mediastinal/hilar LN, skin	none	No

# Toxicité pulmonaire de l'immunothérapie

## Les points à retenir

- Evènement rare, de survenue parfois plus tardive que les autres toxicités auto-immunes
- Pas de facteur prédisposant clairement identifié
- Symptomatologie non spécifique avec diagnostics différentiels possibles
- Gravité potentielle : **TDM réflexe**, LBA
- Nécessite **interruption de l'immunothérapie + corticothérapie précoce**
- Prophylaxie de la pneumocystose sous corticoïdes/ immuno-suppresseurs
- **Arrêt définitif de l'immunothérapie si grade  $\geq 3$**
- Risque de récurrence à la réintroduction  $\geq 25\%$