



**HAL**  
open science

## Toxicité pulmonaire induite par l'osimertinib

Y Le Guen, M Lederlin, L Triquet, M Lesouhaitier, Y Le Tulzo, C Ricordel

► **To cite this version:**

Y Le Guen, M Lederlin, L Triquet, M Lesouhaitier, Y Le Tulzo, et al.. Toxicité pulmonaire induite par l'osimertinib. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2022, 39 (1), pp.62-66. 10.1016/j.rmr.2021.12.002 . hal-03514711

**HAL Id: hal-03514711**

**<https://hal.science/hal-03514711>**

Submitted on 8 Apr 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Rubrique : cas clinique

Titre : Toxicité pulmonaire induite par l'osimertinib.

Liste des auteurs : yannick LE GUEN 1, mathieu LEDERLIN 2, louise TRIQUET 3, mathieu LESOUHAITIER 4, yves LE TULZO 4, Charles RICORDEL 1,5

Liste des affiliations des auteurs

1. Service de pneumologie, université de Rennes-1, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France.

2. Service de radiologie, hôpital Pontchaillou, université de Rennes 1, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France.

3. Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance de pharmacologie et d'information sur le médicament, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes, France.

4. Service des maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes cedex9,

5. INSERM U1242, Chemistry Oncogenesis Stress and Signalling, CLCC Eugène Marquis, Rennes, France.

Titre court : Osimertinib et toxicité pulmonaire

Auteur correspondant : yannick LE GUEN Service de pneumologie, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France Téléphone : 02 99 28 37 38 Télécopie : 02 99 28 24 80, Mail : yannick.le.guen@chu-rennes.fr

## Résumé

(180)

Introduction : L'inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) de troisième génération, osimertinib, est recommandé en première intention dans la prise en charge des carcinomes bronchiques métastatiques présentant une mutation Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). La toxicité pulmonaire de l'osimertinib, comme les autres traitements de la même classe thérapeutique est principalement décrite chez les patients japonais. Elle demeure rare dans la population caucasienne.

Observations : Nous rapportons deux observations de patients traités par osimertinib pour un adénocarcinome bronchique métastatique muté EGFR, présentant des manifestations pulmonaires secondaires à la thérapie ciblée. Dans la première observation, la pneumopathie est asymptomatique et évolue favorablement après interruption du traitement. Le second patient présente une forme plus sévère, dont l'évolution est fatale, malgré une corticothérapie systémique.

Conclusion : Les effets secondaires pulmonaires liés à osimertinib sont rares. La plupart des cas sont légers, mais peut faire discuter une interruption du traitement. La mise en place d'un autre TKI ou une réintroduction d'osimertinib, peut être proposée dans certaines situations cliniques sous couvert d'une corticothérapie si cela est nécessaire. La présence d'un dommage alvéolaire est un facteur d'évolution péjorative.

Mots clés : Cancer bronchique, Osimertinib, pneumopathie interstitielle, effets secondaires indésirables des médicaments

Title : Pulmonary manifestations induced by osimertinib.

Abstract

Introduction:

The third generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) osimertinib is recommended as a first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer harboring activating mutation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Pulmonary adverse event related to osimertinib exposure has been described previously mainly in Japanese patients. It remains a rare event in the Caucasian population.

Observation: Herein we report two clinical cases of osimertinib-induced lung toxicities in patients diagnosed with advanced lung adenocarcinoma harboring an EGFR mutation. The first case, interstitial pneumonia was asymptomatic and evolved favorably after osimertinib discontinuation. The second patient presented a more extensive form of lung injuries and the evolution was fatal despite systemic corticotherapy.

Conclusion: Osimertinib-related lung toxicities remain a rare event. The majorities of the form are mild but might require discussing the discontinuation of treatment TKI. Introduction of another TKI or rechallenge with osimertinib might be considered along with corticosteroid therapy in some cases. Diffuse alveolar damage is a bad prognosis factor.

Keywords : Lung cancer, Osimertinib, interstitial pneumonia, drug adverse effects

## Introduction :

Les inhibiteurs tyrosines kinases (TKI) de l'EGFR, dont l'AMM en France a été obtenue pour les premières générations en 2004, ont révolutionné la prise en charge des carcinomes bronchiques présentant une mutation activatrice de l'EGFR. La médiane de survie a été améliorée par l'arrivée récente d'un TKI de troisième génération (osimertinib), entraînant la recommandation de son utilisation en première intention [1]. L'utilisation d'osimertinib en situation adjuvante après résection chirurgicale d'un carcinome bronchique localisé présentant une mutation EGFR est en cours d'évaluation, avec des résultats prometteurs [2].

Les auteurs japonais ont rapidement alerté la communauté médicale sur la toxicité pulmonaire de cette classe thérapeutique [3]. Toutefois cette toxicité est rapportée peu fréquemment dans la population caucasienne. Nous rapportons ici deux cas clinique de toxicité pulmonaire liée à osimertinib.

## Observations

Patient 1. Mme B âgée de 69 ans, dont le tabagisme était sevré depuis 50 ans, avait pour antécédent une ostéoporose. On découvrait dans le cadre du bilan d'une dyspnée une lésion tumorale lobaire supérieure gauche, une atteinte médiastinale, osseuse, surrénalienne gauche et hépatique.

Une echo endoscopie permettait le diagnostic anatomopathologique d'adénocarcinome bronchique de stade IV. L'étude immunohistochimique montrait : Anticorps (Ac) TTF1 +, Ac ALK négatif, Ac anti PDL1 négatif. On retrouvait une mutation délétion du gène *EGFR* au niveau de l'exon 19 c.2236\_2250del p.(Glu746\_Ala750del). Un traitement par Osimertinib 80 mg par jour était débuté.

L'évaluation scannographique à 3 mois retrouvait une réponse partielle et l'apparition de plages en verre dépoli diffuse à prédominance péri hilaires (Figure 1). La patiente était asymptomatique. Aucun nouveau traitement n'avait été initié. Le bilan biologique sanguin et les prélèvements microbiologiques respiratoires n'étaient pas contributifs. L'osimertinib était réduit à 40 mg puis interrompu en raison de la persistance des lésions. A 8 semaines de son interruption on notait une stabilité de la maladie carcinomateuse et une lente régression des lésions en verre dépoli. Un traitement par gefitinib 250 mg était instauré. Après 5 mois de traitement, on constatait la poursuite de la régression des lésions interstitielles associée à une progression tumorale, pour laquelle une chimiothérapie par carboplatine-pemetrexed était débutée.

Patient 2. Mr L âgé de 72 ans ne présentait pas d'antécédents notable. Son tabagisme sevré à l'âge de 30 ans était estimé à 4 paquets année. Il n'avait pas été exposé professionnellement.

Le diagnostic d'adénocarcinome bronchique lobaire supérieur droit métastatique au niveau osseux était posé devant une toux persistante et des douleurs thoraciques. L'analyse immunohistochimique retrouvait un AcTTF1 +, Ac ALK négatif, Ac anti PDL1 exprimé par 40% des cellules tumorales. Il existait une mutation du gène *EGFR* au niveau de l'exon 21 c.2573T>G p.(Leu858Arg) et au niveau de l'exon 20 c.2369C>T p.(Thr790Met).

Le traitement comportait une irradiation antalgique de 20 gray en 5 fractions s'étendant de T2 à T7 suivi d'osimertinib 80 mg par jour et d'un traitement par denosumab 120mg toutes les 4 semaines. Deux mois après le début de la prise en charge une radiographie de thorax objectivait une réponse tumorale majeure. Quatre mois après le début de l'osimertinib le patient rapportait une dyspnée et d'une toux rapidement progressive. On notait des râles crépitants des bases et une dégradation des échanges gazeux. La tomographie thoracique montrait une réponse tumorale de près de 90% sur la lésion pulmonaire, mais il apparaissait des plages en verre dépoli bilatérales diffuses hétérogènes avec des images par

endroits arciformes évocatrices d'un pattern de pneumonie organisée (Figure 2). Le traitement par osimertinib était interrompu et une corticothérapie par 0.5 mg/kg de prednisone soit 40 mg était instaurée. Une dégradation respiratoire rapide justifiant des hauts débits en oxygène conduisait le patient en réanimation. La corticothérapie était maintenue puis majorée à J3 de son hospitalisation à 1 mg/kg en association à une antibiothérapie probabiliste par cefotaxime.

A J5, l'état respiratoire justifiait une intubation oro-trachéale et la mise en place d'une ventilation mécanique. Un LBA était effectué et retrouvait une alvéolite panachée (230 000 cellules/ml dont 18 % de lymphocytes, 37% de polynucléaires neutrophiles, sans polynucléaires éosinophiles), sans bactéries, éléments fongiques ou virologiques. L'évolution était marquée par la survenue d'un pneumothorax gauche qui était drainé. L'absence d'amélioration clinique et scannographique entraînait la réalisation de bolus de corticoïdes (Méthylprednisolone 10 mg/kg pendant 3 jours), sans amélioration des échanges gazeux ni des lésions scannographiques thoraciques. L'absence d'évolution favorable, une sarcopénie et la survenue d'un choc hémorragique en lien avec des rectorragies, conduisait à une limitation des soins. Le patient décédait 28 jours après son admission en réanimation.

## Discussion

La fréquence des effets secondaires pulmonaires liés au TKI de l'EGFR a été évaluée dans une large méta-analyse de 15 731 patients traités à 1.12% et à 0.2 % pour les formes fatales [4]. La survenue et la sévérité de ces événements sont augmentées parmi les patients japonais (respectivement OR 5.04 et 4.55). Dans ce travail il y a peu de patients traités par osimertinib, mais la toxicité semble plus importante dans cette population (3.01%). De même dans les différentes études de phase III évaluant osimertinib il a été rapporté un nombre plus élevé de pneumopathie chez les patients traités par le TKI de troisième génération [1,2]. Une étude

japonaise récente évaluant dans des conditions de « vraie vie » la prescription d'osimertinib a mis en évidence des épisodes de pneumopathie parmi 6.8% de la population traitée [5]. La majorité des tableaux cliniques correspondent à des formes peu sévères comme dans notre première observation. En moyenne les pneumopathies surviennent 63 jours après le début de traitement. Les épisodes sont de sévérité modérée et s'améliorent ou disparaissent dans 77% des cas mais peuvent dans 10 % des cas être responsable d'un décès, soit 0.8% des patients traités par osimertinib [5]. L'ensemble de ces travaux souligne la nécessité d'éliminer un diagnostic alternatif (progression tumorale, étiologie infectieuse, autre toxicité iatrogénique, insuffisance cardiaque).

La présentation radiologique est peu spécifique. Plusieurs patterns histologiques et scanographiques sont décrits : pneumonie organisée (PO), dommage alvéolaire diffus (DAD), pneumonie d'hypersensibilité (PHS), pneumonie interstitielle non spécifique (PINS), pneumonie à éosinophiles (PE). Il a notamment été décrit des lésions pulmonaires labiles associant verre dépoli, nodules péribronchiques et sous pleuraux parfois des condensations [6], évoquant des foyers de PE ou de PO. Ces lésions, qui peuvent être retrouvées jusqu'à 20% des cas selon de petites séries, seraient de bon pronostic et résolutive généralement en 6 semaines sans nécessité d'interrompre le traitement [6,7]. A l'autre bout du spectre lésionnel le DAD apparaît comme un facteur de mauvais pronostic. Il est retrouvé dans 12% des pneumopathies interstitielle mais est responsable de décès dans 56% des cas, alors que les décès ne surviennent que chez 4% des patients présentant s'autres patterns [5].

La probabilité de présenter une toxicité pulmonaire sous osimertinib est plus importante en cas de pré existence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) ou d'un traitement préalable par immunothérapie comme déjà décrit avec d'autres TKI [5].



Le traitement de cette toxicité pulmonaire ne diffère pas de celui des pneumopathies iatrogéniques et repose sur l'interruption du traitement. Le recours à la corticothérapie dépend de la sévérité du tableau. Ainsi des patients présentant une pneumopathie sévère à un TKI de première génération ont interrompu le traitement et bénéficié d'une corticothérapie sous forme de Bolus (méthylprednisolone 10 mg) ou à dose plus faible (prednisone 0.5 mg/kg), comme nous l'avons proposé dans notre seconde observation [9].

Il n'existe pas de recommandations sur les modalités du traitement anticancéreux après la survenue d'une toxicité pulmonaire induite par un TKI. Le bénéfice clinique important, fait discuter la poursuite des traitements. Dans les formes peu sévères l'osimertinib a pu être maintenu par certains auteurs [7], alors que d'autres ont préféré son interruption comme nous l'avons fait pour notre première patiente [8]. La réintroduction de l'osimertinib ou d'un autre TKI a été rapporté parfois associé à des corticoïdes dans les formes plus sévères avec peu de récurrence de la toxicité pulmonaire et sans survenue de décès [5,8].

Les comparaisons historiques avec les autres TKI ciblant EGFR, montrent que les complications surviennent plus tardivement chez les patients bénéficiant d'osimertinib et que le pattern DAD et les formes sévères sont moins fréquents [5,10].

#### Conclusion :

La survenue de pneumopathie secondaire à l'osimertinib reste peu fréquente, en particulier dans les populations non japonaises et peut faire discuter la poursuite du traitement dans les formes asymptomatiques. Si le traitement est interrompu en fonction de la balance bénéfice risque, il peut être évoqué une réintroduction du traitement plus ou moins associée à une corticothérapie ou la mise en place d'un autre TKI. Toutefois l'existence de formes sévères, survenant plus fréquemment chez les patients présentant un pattern DAD peut justifier des fortes doses de corticoïdes et parfois évoluer vers le décès.

Alors que l'osimertinib est depuis peu disponible en traitement adjuvant post-opératoire de carcinomes bronchiques mutés EGFR dans le cadre d'une ATU, les cliniciens doivent garder à l'esprit l'existence de cette toxicité rare mais potentiellement fatale.

Déclaration d'intérêt :

Intérêts en lien avec le thème du manuscrit : aucun

## Références

1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50.
2. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1711-23.
3. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003;361:137-9.
4. Suh CH, Park HS, Kim KW, et al. Pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor: Meta-analysis of 153 cohorts with 15,713 patients: Meta-analysis of incidence and risk factors of EGFR-TKI pneumonitis in NSCLC. *Lung Cancer*. 2018;123:60-9.
5. Gemma A, Kusumoto M, Sakai F, et al. Real-World Evaluation of Factors for Interstitial Lung Disease Incidence and Radiologic Characteristics in Patients With EGFR T790M-positive NSCLC Treated With Osimertinib in Japan. *J Thorac Oncol* 2020;15:1893-1906.
6. Noonan SA, Sachs PB, Camidge DR. Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities Occurring during Osimertinib Treatment. *J Thorac Oncol* 2016;11:2253-8.
7. Lee H, Lee HY, Sun JM, et al. Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities During Osimertinib Treatment and its Clinical Implication. *J Thorac Oncol* 2018;13:1106-12.
8. Kodama H, Wakuda K, Yabe M, et al. Retrospective analysis of osimertinib re-challenge after osimertinib-induced interstitial lung disease in patients with EGFR-mutant non-small cell lung carcinoma. *Invest New Drugs*. 2021;39:571-7.

9.Kashiwabara K, Semba H, Fujii S, et al. Re-administration of Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Recovered from Chemotherapy-induced Interstitial Lung Disease. *In Vivo*. 2018;32:851-7.

10.Gemma A, Kudoh S, Ando M, et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* 2014 ;105:1584-90.

## Légendes des figures

Figure 1 : Pneumonie à l'Osimertinib chez une patiente de 69 ans.

Le scanner thoracique réalisé lors du bilan initial (A) montre l'adénocarcinome muté EGFR dans le lobe supérieur gauche (flèche noire), un petit épanchement pleural homolatéral (tête de flèche blanche) et un parenchyme pulmonaire globalement préservé notamment du côté droit. Le scanner réalisé après 6 mois de traitement par Osimertinib (B) montre la régression de l'adénocarcinome et de l'épanchement pleural, mais l'apparition de plages en verre dépoli bilatérales à prédominance péri-hilaire (flèches blanches) correspondant à la pneumonie médicamenteuse. Le contrôle scanographique réalisé 1 mois après arrêt de l'Osimertinib (C) montre une régression des plages en verre dépoli mais une progression de la lésion tumorale et une réapparition de l'épanchement pleural gauche.

Figure 2 : Pneumonie à l'Osimertinib chez un patient de 72 ans.

Le scanner thoracique réalisé lors du bilan initial en coupes axiales (A) et coronales (B) montre l'adénocarcinome muté EGFR (flèche noire) envahissant le pédicule lobaire moyen et une grande partie du lobe moyen accompagné de lésions de lymphangite carcinomateuse (tête de flèche blanche). Le scanner réalisé après 4 mois de traitement par Osimertinib en coupes axiales (C) et coronales (D) montre la quasi disparition de la lésion tumorale et de la lymphangite, mais l'apparition de plages en verre dépoli bilatérales diffuses accompagnées de petites condensations linéaires ou arciformes (flèches blanches) correspondant à la pneumonie médicamenteuse. Les images rondes aériques des lobes inférieurs correspondent à des bulles d'emphysème centrolobulaire mieux visibles en raison du verre dépoli sous-jacent.



