

# Soins hospitaliers Immunothérapies et prise en charge des effets indésirables

**Célia Darnac**

*ICLS, Coordinatrice scientifique, CHUV*

**Prof. Olivier Michielin**

*Médecin chef, Département oncologie, CHUV*

4<sup>ème</sup> Journée de formation continue des  
infirmier(ère)s du réseau romand d'oncologie  
10 mai 2019



# Gestion des effets secondaires : des guidelines

Reference: ESMO Guidelines  
Haanen, *Ann. Oncol.* 2017

## CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

### Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>

J. B. A. G. Haanen<sup>1</sup>, F. Carbonnel<sup>2</sup>, C. Robert<sup>3</sup>, K. M. Kerr<sup>4</sup>, S. Peters<sup>5</sup>, J. Larkin<sup>6</sup> & K. Jordan<sup>7</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee<sup>‡</sup>

<sup>1</sup>Netherlands Cancer Institute, Division of Medical Oncology, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Kremlin Bicêtre Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; <sup>3</sup>Department of Medicine, Dermatology Unit, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; <sup>4</sup>Department of Pathology, Aberdeen University Medical School & Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK; <sup>5</sup>Oncology Department, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland; <sup>6</sup>Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>7</sup>Department of Medicine V, Hematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany

<sup>‡</sup>Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via L. Taddai 4, CH-6962 Vignanello Lugano, Switzerland. E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

<sup>†</sup>Approved by the ESMO Guidelines Committee, May 2017.

#### General aspects of immune checkpoints blockade

##### Incidence and epidemiology

Immunotherapy with monoclonal antibodies (MoAbs) targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) and the programmed death-1 receptor (PD-1) and its ligand PD-L1 has become standard of care for an increasing number of indications (Table 1). Therefore, an increasing number of patients will be exposed to these drugs with a chance of developing toxicities from these treatments. Depending on the immune checkpoint that is targeted, the incidence of toxicity varies. Toxicities from immune checkpoint inhibitors (ICPIs) can be divided into infusion reactions and immune-related adverse events (irAEs) or adverse events of special interest (AeOSI). The latter will be the subject of these Clinical Practice Guidelines. Any organ or tissue can be involved, although some irAEs occur much more commonly than others. The most frequently occurring irAEs affect skin, colon, endocrine organs, liver and lungs. Others are very infrequent, but may be very serious, even lethal, such as neurological disorders and myocarditis.

##### Ipilimumab-associated immune-related toxicities

irAEs from ipilimumab, anti-CTLA4, at a dose of 3 mg/kg, have been documented to occur in 60%–85% of patients [1, 2], mostly grades 1 and 2, but between 10% and 27% of patients develop

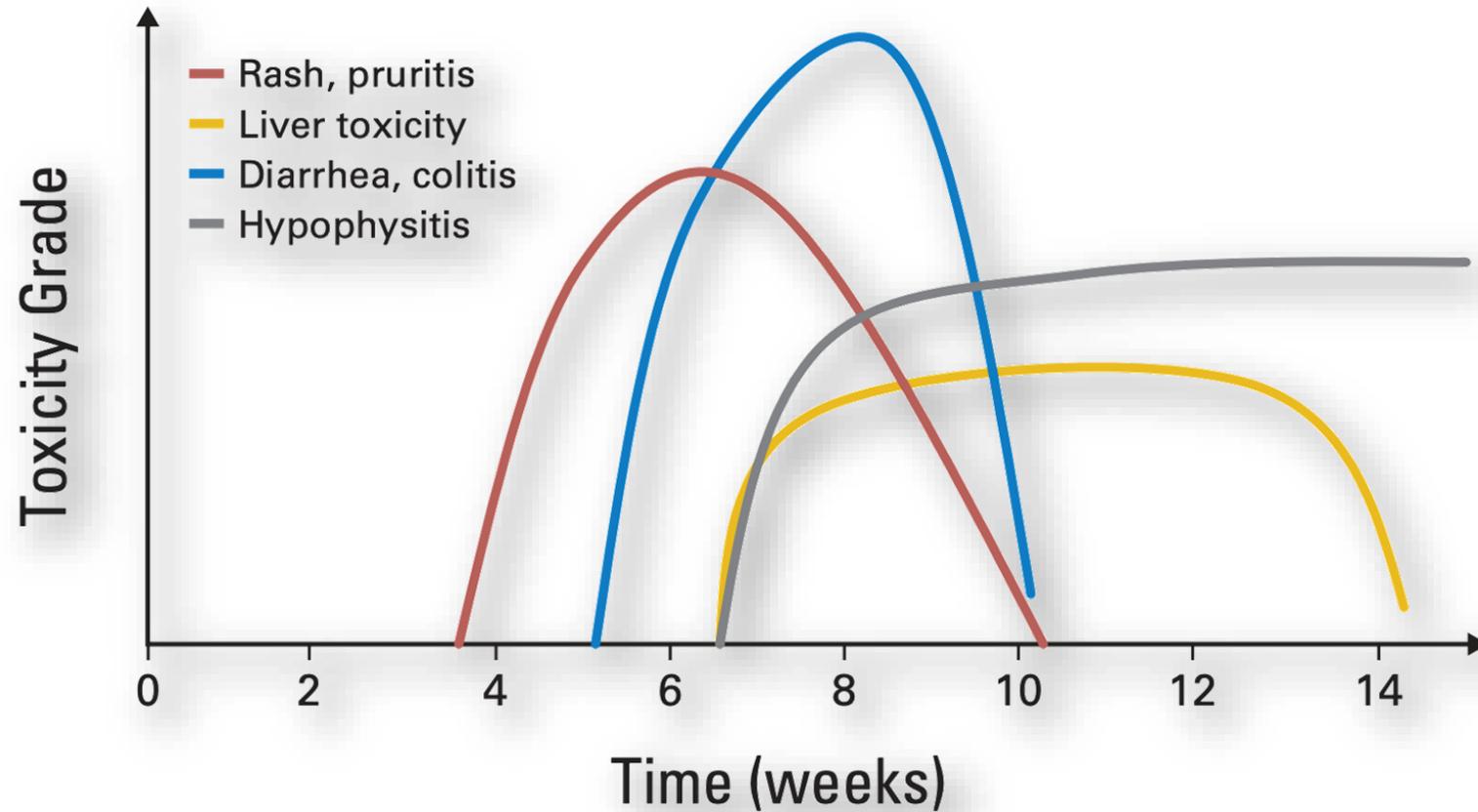
grade 3 to 4 toxicities, and 2.1% ipilimumab-related deaths have been reported in the first phase III trial [1]. The onset of these toxicities varies but usually starts within the first 8 to 12 weeks of initiation of treatment [an example of onset of adverse events (AEs) upon ipilimumab treatment is depicted in Figure 1], with skin toxicities often being the first to develop. These toxicities are dose-dependent as no grade 3 to 4 AEs were observed at a dose of 0.3 mg/kg ipilimumab, whereas these toxicities increased to 30% with a dose of 10 mg/kg [3]. In the adjuvant setting with ipilimumab 10 mg/kg followed by a maintenance dose, the recorded grade 3 to 4 irAE rate was 41.6%, and the grade 5 irAE rate 1.1% [4].

##### PD-1/PD-L1 blockade immune-related toxicities

The most frequently reported AE with anti-PD-1/PD-L1 is fatigue. Incidence of fatigue, of which the pathogenesis is poorly understood, across single drug studies, is 16%–37% for anti-PD-1 and 12%–24% for anti-PD-L1 [5]. Only in a minority of patients fatigue can be attributed to hypothyroidism. High-grade toxicities from anti-PD-1 (either nivolumab or pembrolizumab) are less common than for the CTLA4 blocking agent ipilimumab. For nivolumab, any treatment-related AE was documented in 74%–85% of patients, with 12%–20% being grade 3 and 4 [2, 6, 7] for metastatic melanoma patients, 58% and 7%, respectively, for advanced cisplatin refractory squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) [8], 69% and 10%, respectively, for metastatic cisplatin refractory non-squamous NSCLC [9] and 79% and



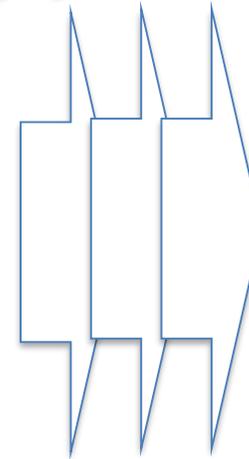
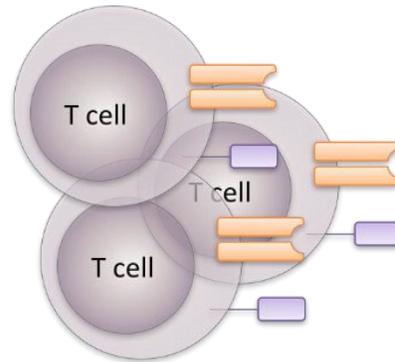
# Cinétique des effets indésirables



# Types d'évènements indésirables liés aux immunothérapies irAEs :

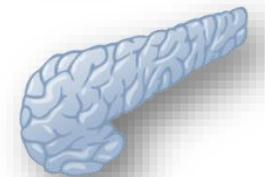
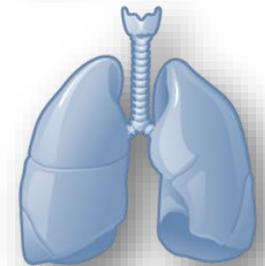
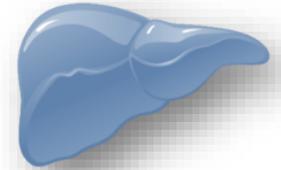
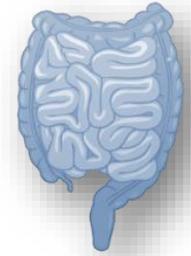
irAEs fréquents et moins fréquents:

1. Cutané
2. Gastro-intestinal
3. Hépatique
4. Pulmonaire
5. Endocrinien
6. Rare:  
Neurologique,  
pancréatique,  
rénal,  
oculaire,  
...



Points clefs:

1. Les cellules T peuvent attaquer presque n'importe quelles cellules → tout nouveau symptôme est suspect!
2. Les cellules T ne vont pas s'arrêter avec le traitement → nous devons les contrecarrer!



# Liste des signes d'alarme des irAE:

Organe	Signes ou Laboratoire d'Alarme
Poumon	dyspnée, diminution de la saturation en O2, toux, sibilances
Gastro-intestinal	diarrhée, douleur abdominale, hématochésie, mucite, constipation, iléus, nausée, vomissement, perte de poids
Hépatique	élévation des transaminases, de la cholestase, bilirubine, ictère
Rénal	péjoration de la créatinine, protéinurie, troubles hydro-électrolytiques
Endocrine	céphalée, fatigue, déshydratation, choc, changement de comportement, troubles électrolytiques, hypotension, troubles du rythme cardiaque
Neurologique	neuropathie sensitive ou motrice, confusion, faiblesse musculaire
Peau	rash, prurit, excoriation
Yeux	inflammation des tissus de l'œil (conjonctivite, uvéite, , épisclérite), trouble visuel, déficit du champ visuel
Général	Fièvre, fatigue



# L'exemple des irAE Cutané

**Présentations cliniques** : dermatose neutrophile maculopapuleuse, papulopustuleuse, dermatose neutrophile aiguë fébrile (syndrome de Sweet), dermatite folliculaire ou urticarienne.

**IRAEs sévères** : pemphigoïde bulleux, syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)

**Toxicité pour les muqueuses** : éruption lichénoïde, mucite buccale, gingivite, syndrome de type sicca.

**Vitiligo**

**Diagnostics différentiels** : 1. Infections : Gale, infection par les poux ou piqûres d'insectes  
2. Central : maladie hépatique (bilirubine), rénale, paranéoplasique

**Examens** : évaluation cutanée, biopsie cutanée, tests de la fonction rénale et hépatique, tryptase et IgE.

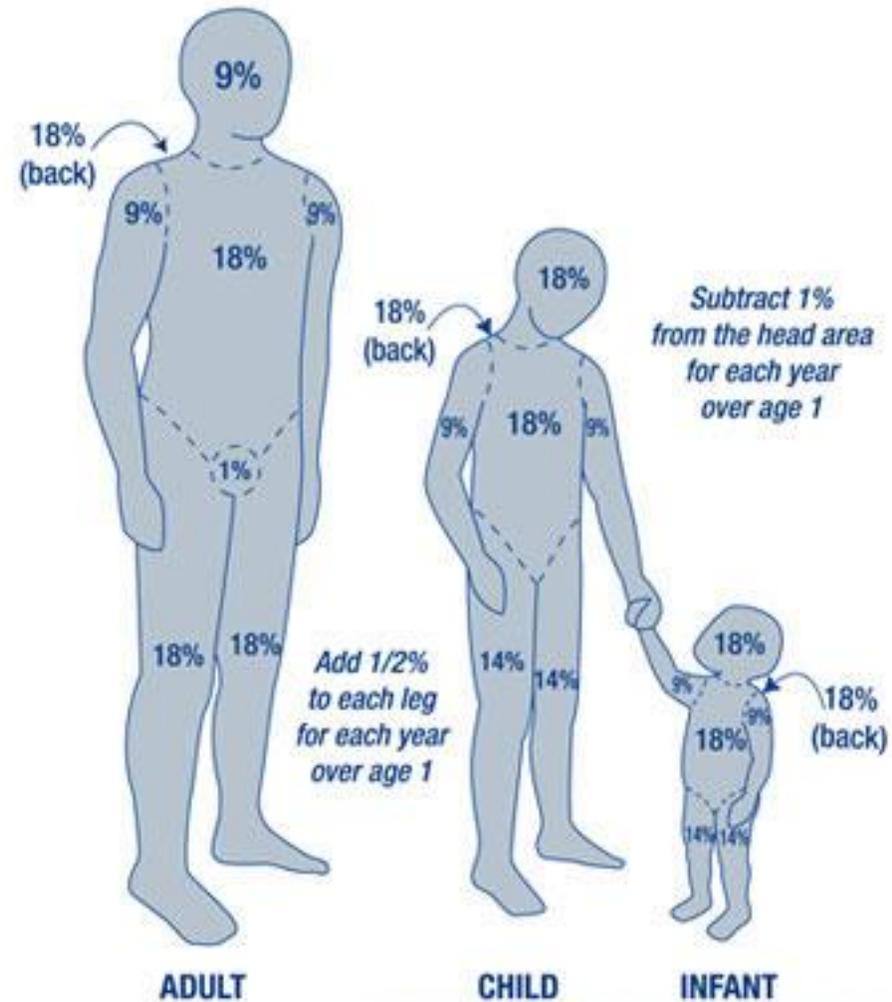
Les éruptions cutanées sont plus fréquentes avec le pembrolizumab (39 %), suivi du nivolumab (34 %) et de l'ipilimumab à 21 %. Vitiligo 10 % avec le pembrolizumab et 2 % avec l'ipilimumab



# Exemple d'effets indésirables cutanés



# Grading des irAEs cutanés



© copyright 2003 Regents of the University of Michigan



# CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

## Immune-related skin toxicity

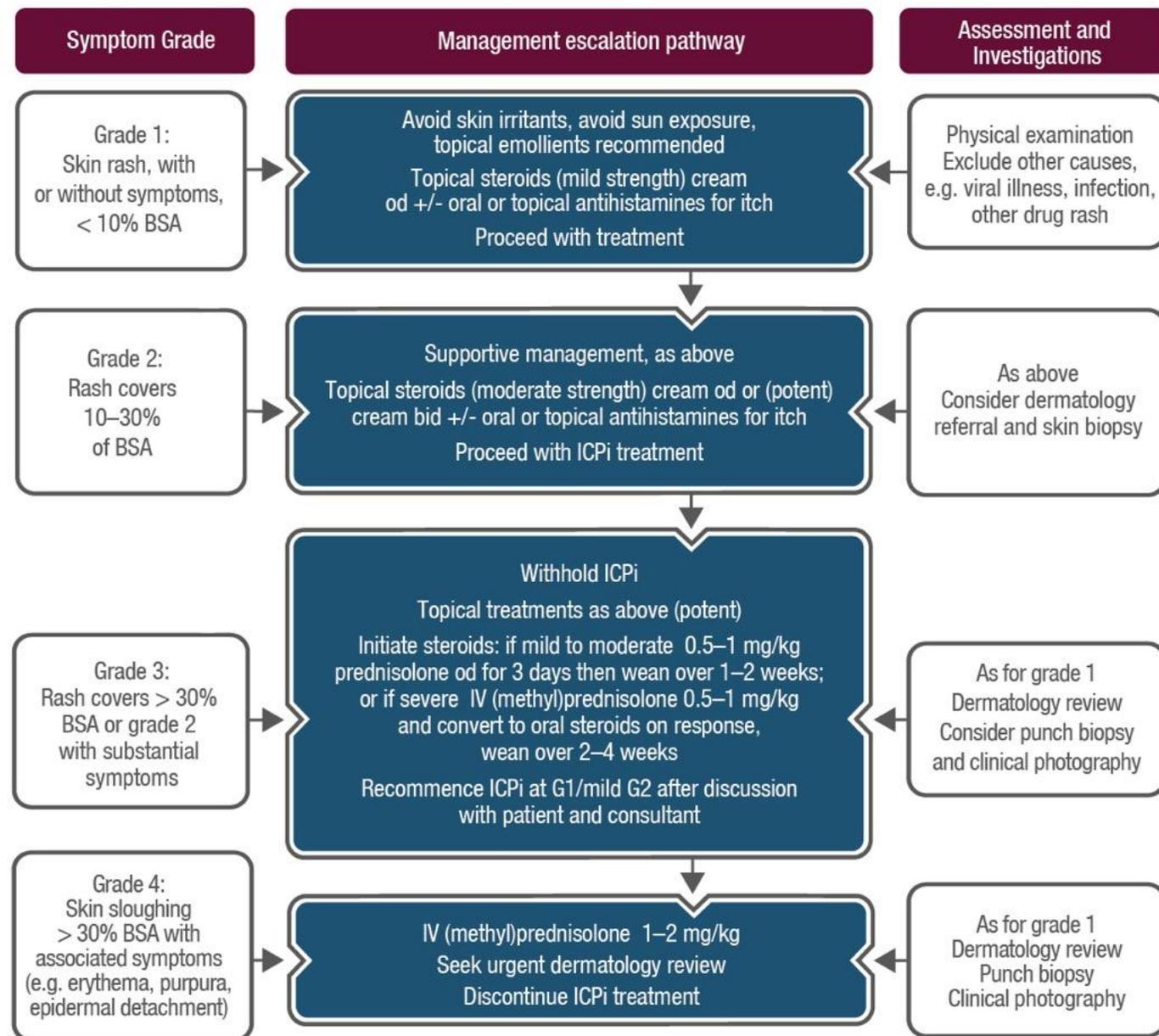
ICPi-related toxicity:  
Management of skin rash/toxicity

### Recognised skin AEs include:

Most common: Erythema, maculopapular and pustulopapular rash

Rare: TEN, Steven-Johnson syndrome and DRESS

Vasculitis may also be present with purpuric rash

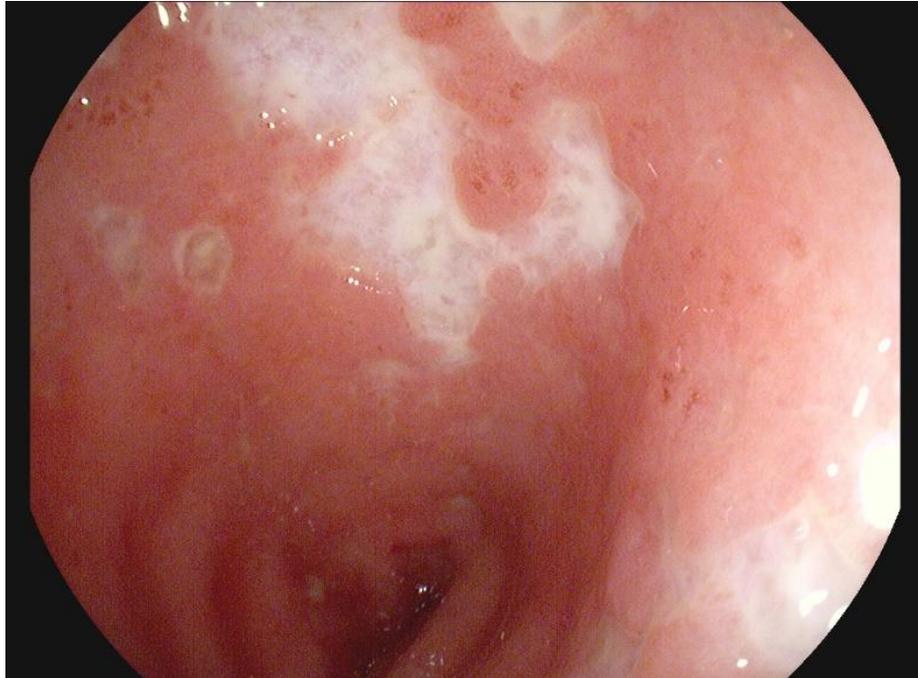


# Un autre exemple : les irAEs gastro-intestinales

- **Symptômes:** 1. Diarrhée sous forme d'augmentation de la fréquence des selles 2. colite : douleurs abdominales, le côlon descendant est le site le plus fréquent
- **Diagnostic différentiel:** 1. infections, y compris les infections manifestes (bactériennes, virales, fongiques)
- **Examens:** coloscopie avec biopsies pour chaque diarrhée de grade 2 ou saignement rectal, CT seulement si douleurs abdominales sévères et/ou signes de péritonite, diarrhée persistante ou > de grade 2 : Éliminer l'infection. C. Difficile, cultures de selles, parasites
- Plus fréquent avec CTLA4 (5-8%), moins avec le couple PD-1/PD-L1 1-3%.
- **Pathologie:** infiltration neutrophile et lymphocyte
- **Gravité :** peut entraîner une perforation.



# Coloscopie irAE: endoscopie montrant des ulcères profonds



# CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

## Immune related gastrointestinal toxicities

ICPi-related toxicity: Management of diarrhoea and colitis

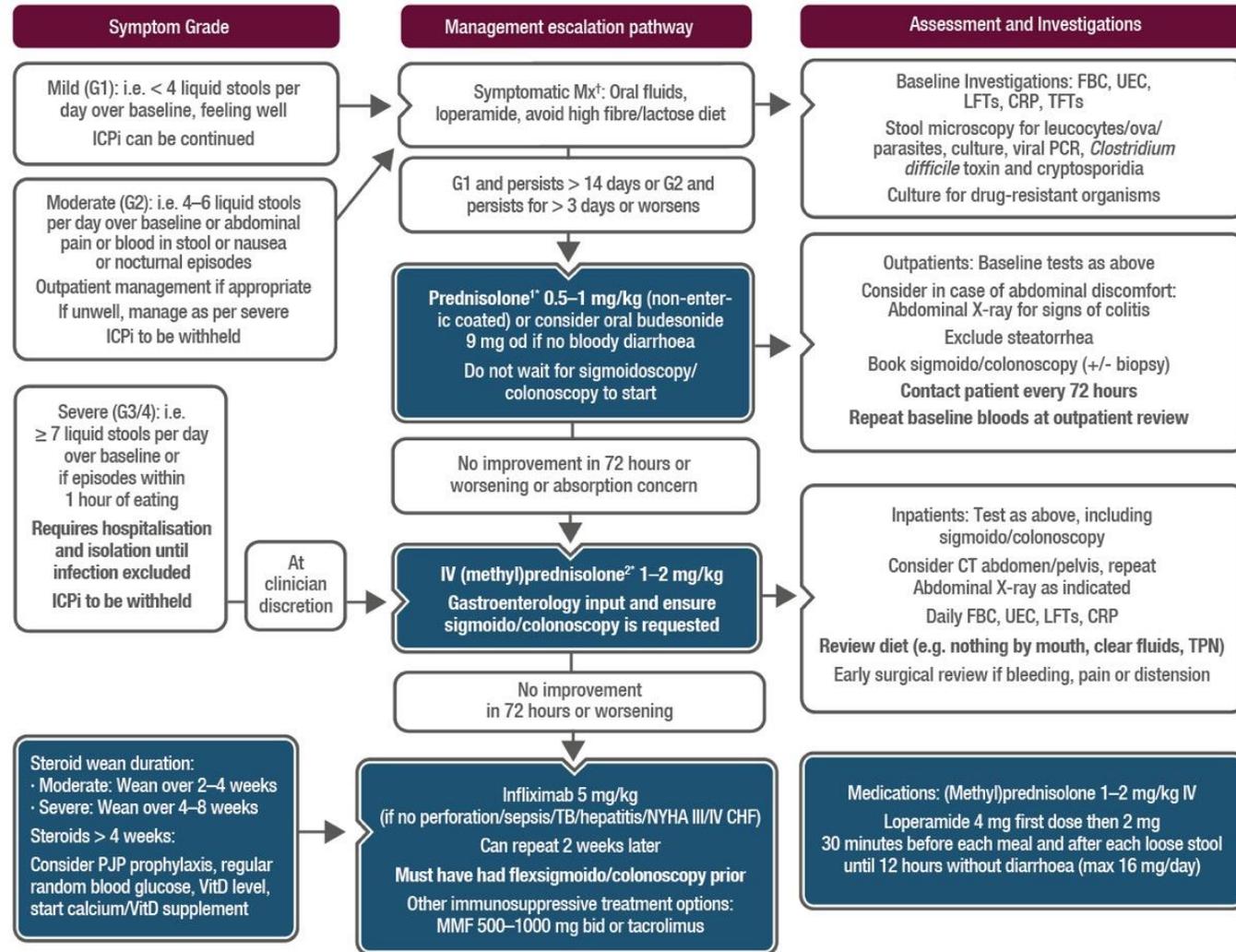
†Loperamide 4 mg first dose then 2 mg 30 minutes before each meal and after each loose stool until 12 hours without diarrhoea (max 16 mg/day)

Steroid wean duration:

<sup>1</sup>Moderate: wean over 2–4 weeks

<sup>2</sup>Severe: wean over 4–8 weeks

\*Steroids > 4 weeks: Consider PJP prophylaxis, regular random blood glucose, VitD level, start calcium/VitD supplement



# CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

## Immune related gastrointestinal toxicities

GI toxicity of ICPis – management, follow-up and long-term implications



### Summary of recommendations

#### Management

Non-severe diarrhoea

Treatment with antidiarrhoeals, fluid and electrolyte supplementation, if required, and ICPis can be continued

Persistent grade 2 / severe grade 3–4 / grade 1-2 with alarm symptoms

ICPi discontinuation and initiation of systemic corticosteroids (1 to 2 mg/kg IV daily)

Response to IV corticosteroids

Responding (within 3–5 days): switch to the oral form, treatment tapered over 8–12 weeks

Not responding: switch to infliximab 5 mg/kg (unless contraindicated)

Colonic perforation (with or without intra-abdominal abscess)

Emergency subtotal colectomy with ileostomy and endoscopy

#### Follow-up and long-term implications

Corticosteroids or infliximab treatment does not affect response and OS of patients treated with ipilimumab

Reintroduction of ICPi in patients previously experiencing enterocolitis is associated with a high risk of relapse - discuss on an individual basis



## Immune related gastrointestinal toxicities

GI toxicity of ICPIs (most commonly observed with anti-CTLA-4 alone or anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1)

### Summary of recommendations

Most common symptoms	Diarrhoea, abdominal pain, hematochezia, weight loss, fever and vomiting, mouth ulcers, anal lesions and extra-intestinal manifestations (Upper GI symptoms and endoscopic lesions have been reported)
Main biological abnormalities	Anaemia, increased serum CRP and low serum albumin levels
Ruling out infection and cancer as causes	Bacterial enteropathogens and <i>Clostridium difficile</i> toxin content of stools and investigation of GI metastases
Further investigations	Flexible endoscopy can confirm the diagnosis of enterocolitis



## Immune related gastrointestinal toxicities

GI toxicity of ICPIs (most commonly observed with anti-CTLA-4 alone or anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1)

### Summary of recommendations

#### Anti-PD-1

Common symptoms	Diarrhoea, nausea/vomiting and abdominal pain, with a median time to symptom onset of 3 months
Endoscopic findings	Normal mucosa through mild erythema to severe inflammation and histological findings include lamina propria expansion, villus blunting, intra-epithelial neutrophils and increased crypt/gland apoptosis
Different patterns of GI irAEs	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acute colitis</li><li>• Microscopic colitis</li><li>• Upper GI involvement</li><li>• Pseudo-obstruction</li></ul>

#### Combined anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies

With this combined treatment, pancreatitis and small bowel enteritis, which may be visible on CT scan, require ICPI treatment discontinuation and initiation of immunosuppression



# Comment grade-t-on les toxicités?

## CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

### Immune related gastrointestinal toxicities

ICPi-related toxicity: Management of diarrhoea and colitis

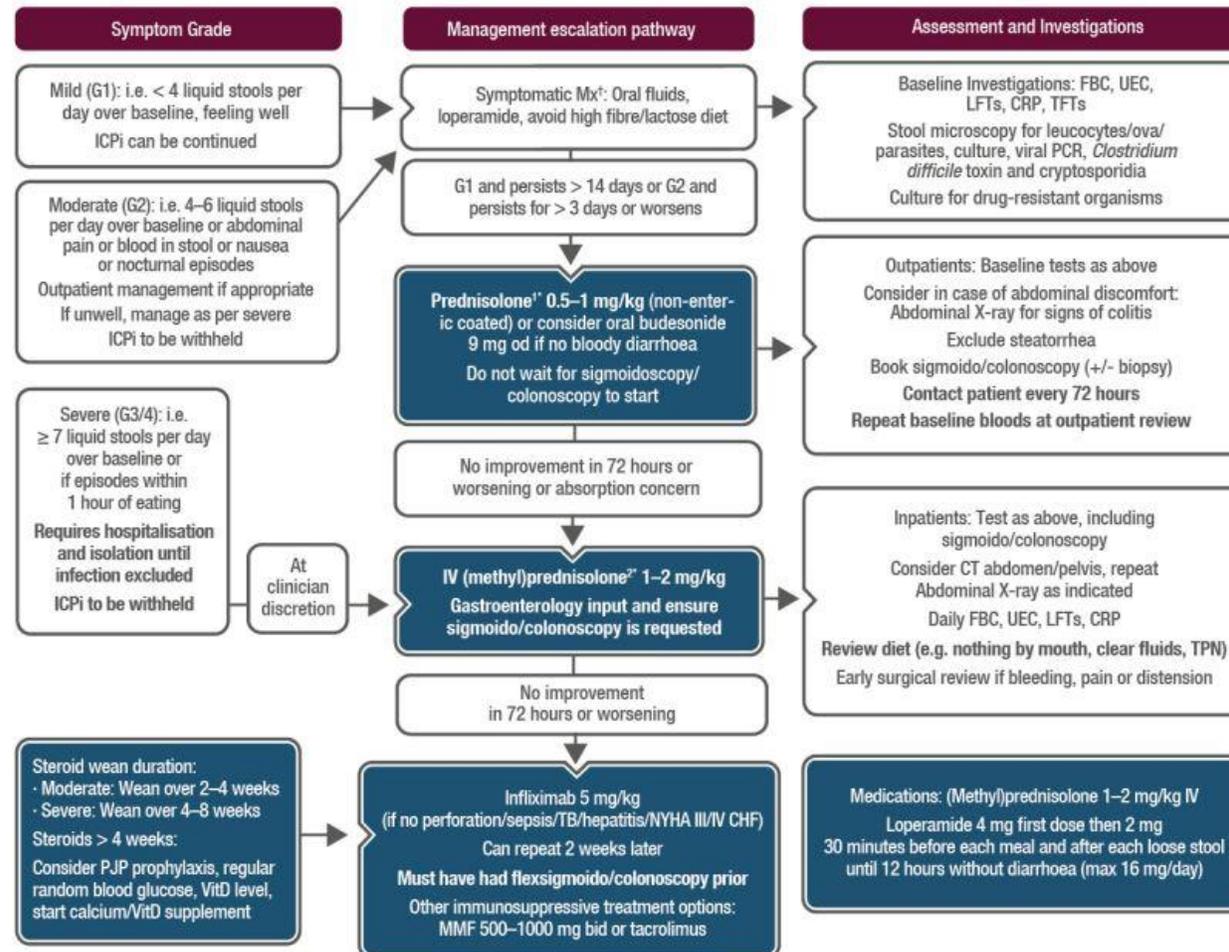
<sup>†</sup>Loperamide 4 mg first dose then 2 mg 30 minutes before each meal and after each loose stool until 12 hours without diarrhoea (max 16 mg/day)

Steroid wean duration:

<sup>1</sup>Moderate: wean over 2–4 weeks

<sup>2</sup>Severe: wean over 4–8 weeks

<sup>\*</sup>Steroids > 4 weeks: Consider PJP prophylaxis, regular random blood glucose, VitD level, start calcium/VitD supplement



**Symptom Grade**

Mild (G1): i.e. < 4 liquid stools per day over baseline, feeling well  
ICPi can be continued

Moderate (G2): i.e. 4–6 liquid stools per day over baseline or abdominal pain or blood in stool or nausea or nocturnal episodes  
Outpatient management if appropriate  
If unwell, manage as per severe  
ICPi to be withheld

Severe (G3/4): i.e.  $\geq 7$  liquid stools per day over baseline or if episodes within 1 hour of eating  
**Requires hospitalisation and isolation until infection excluded**  
ICPi to be withheld

Moins de 4 selles liquides par jour de plus que l'habitude, sensation de bien être général

De 4 à 6 selles liquides par jour de plus que d'habitude ou des douleurs abdominales ou sang dans les selles ou nausée ou épisode nocturne

Plus de 7 selles liquides par jour de plus que l'habitude ou si épisode de diarrhée se produit 1 heure après le repas



Grade 1

Léger



Grade 2

Modéré



Grade 3

Grave

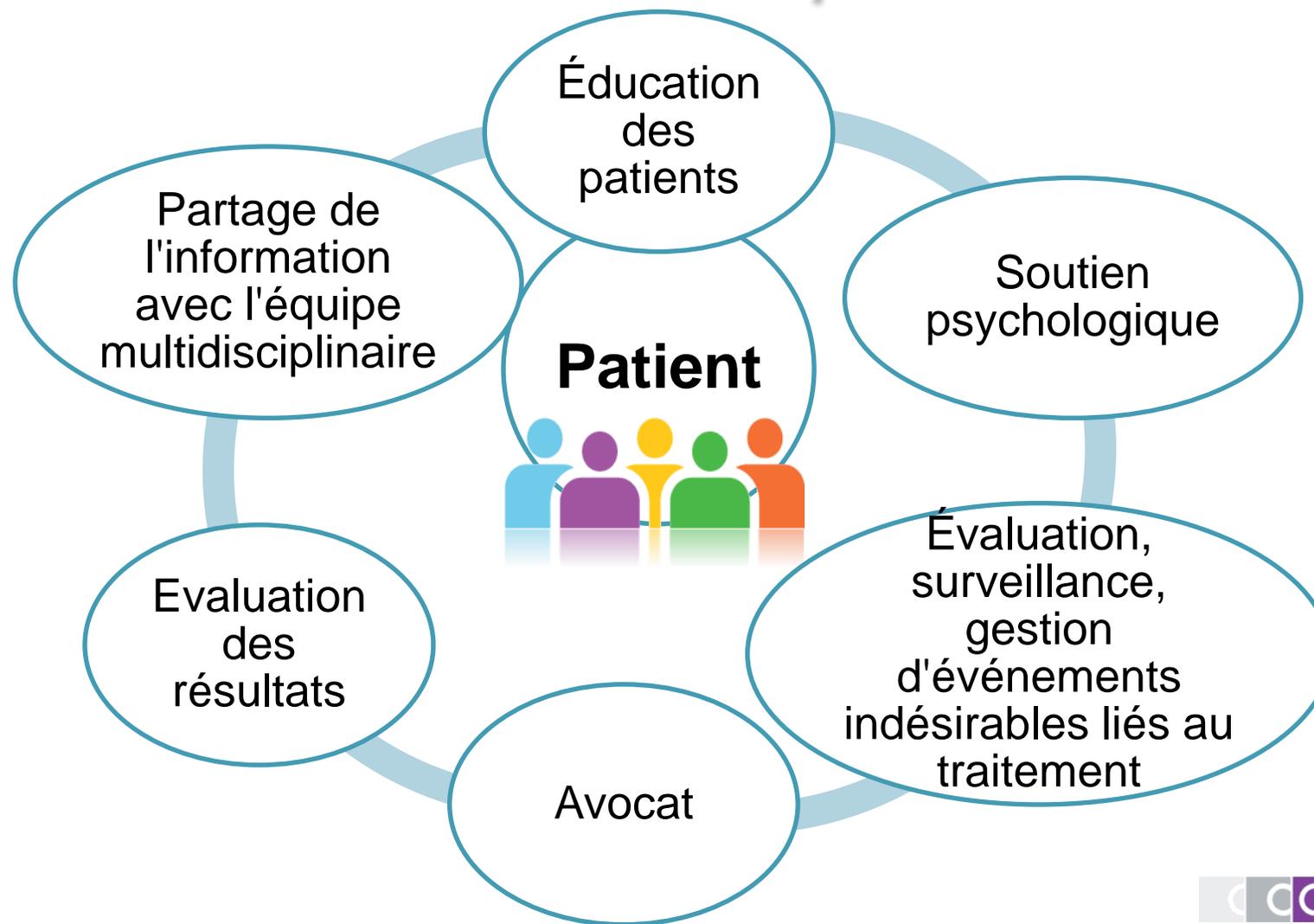


Grade 4

Très grave



# Quel est le rôle infirmier pour le patient sous immunothérapie ?



# Formation et compétences

# Principes d'administration

# Sécurité

As the use of immunotherapeutic agents increases in single-agent and multimodality treatment regimens, oncology nurses face the challenge of administering and caring for patients receiving new and unique agents. Oncology Nursing Society clinical staff and clinical nurses collaborated to produce a set of recommendations to educate nurses involved with the monitoring of patients receiving immunotherapy on administration procedures and safe handling of these agents to ensure patient and staff safety and to reduce risk of error. The recommendations are meant to provide clinical nurses with a framework on which to build policies and procedures for administering new treatment modalities.

## AT A GLANCE

## Immunotherapy Administration

### Oncology Nursing Society recommendations

Kathleen Wiley, RN, MSN, AOCNS®, Kristine B. LeFebvre, PhD, RN, MT(ACNS), CIP, Lisa Wall, PhD, RN, Abigail Baldwin-Medsker, MSN, MT(ACNS), CIP, Lisa Marsh, BSN, MA, RN, CCRP, and Diane Baniewicz, PhD, RN, MT(ACNS), CIP



**A**lthough many unknowns exist, the base of literature on administration considerations, anticipated side effects, and treatment strategies for immuno-oncology is broadening. However, little has been published regard-

ommendations, and a process to ensure patient safety (ONS, 2015). The same position holds true for immunotherapy agents. ONS recommends that nurses have a fundamental knowledge of the class of immunotherapy the patient is receiving, as well as knowledge of specific agents and protocols to follow, and apply this knowl-



# Administrations

- Les réactions à la perfusion avec des checkpoints inhibiteurs sont très rares.
- Déclaré pour 10 % des patients.
- Habituellement bénigne : arrêter la perfusion et recommencer à un rythme plus lent.
- Pas de stéroïdes : les prémédications ne sont pas nécessaires.
- Comme pour toute perfusion, surveillez attentivement et ayez des médicaments d'urgence à portée de la main.



# Evaluation clinique du patient

Exemple : toxicités gastro-intestinales.

Evaluation des **signes** et **symptômes associés** : faiblesse, fatigue, fièvre, perte d'appétit, amaigrissement significatif (>5%) ou anormalement trop rapide, déshydratation extra (pli cutané, hypotension) et intracellulaire (soif, sécheresse des muqueuses), modification de la fréquence des selles et modification de leur consistance, douleurs abdominales.



# Evaluation clinique du patient

**Identifier** : anomalies sanguines, déshydratation, cause infectieuse, signes de perforation intestinale (douleurs, ballonnements)

**Rôle d'éducation thérapeutique** pour le patient : besoin de créer un vrai **partenariat**. Le patient et sa famille sont en 1<sup>ère</sup> ligne.

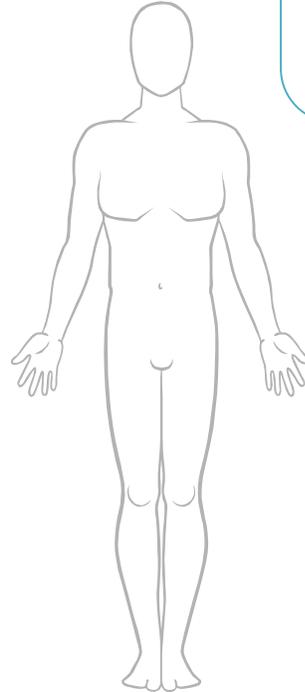


**Voies respiratoires**  
Détresse respiratoire, toux

**Foie**  
Augmentation des valeurs  
hépatiques, ASTA, ALAT ou  
bilirubine totale

**Gastro-intestinal**  
Diarrhée, colite, maux d'estomac,  
sang dans les selles

**Système nerveux**  
Neuropathie, Maux de tête, Sensation  
de vertige, Faiblesse musculaire,  
Phénomènes de paralysie



**Système endocrinien**  
Signes ou symptômes tels que : fatigue, maux de  
tête, modification de l'état psychique, résultats  
manifestent de tests fonctionnels de la thyroïde  
et/ou de biochimie sérique

**Reins**  
Symptômes tels que : sang dans  
les urines, élévation de la  
créatinine sérique, diminution de  
la quantité d'urine

**Peau**  
Symptômes tels que  
Démangeaisons, éruption  
cutané



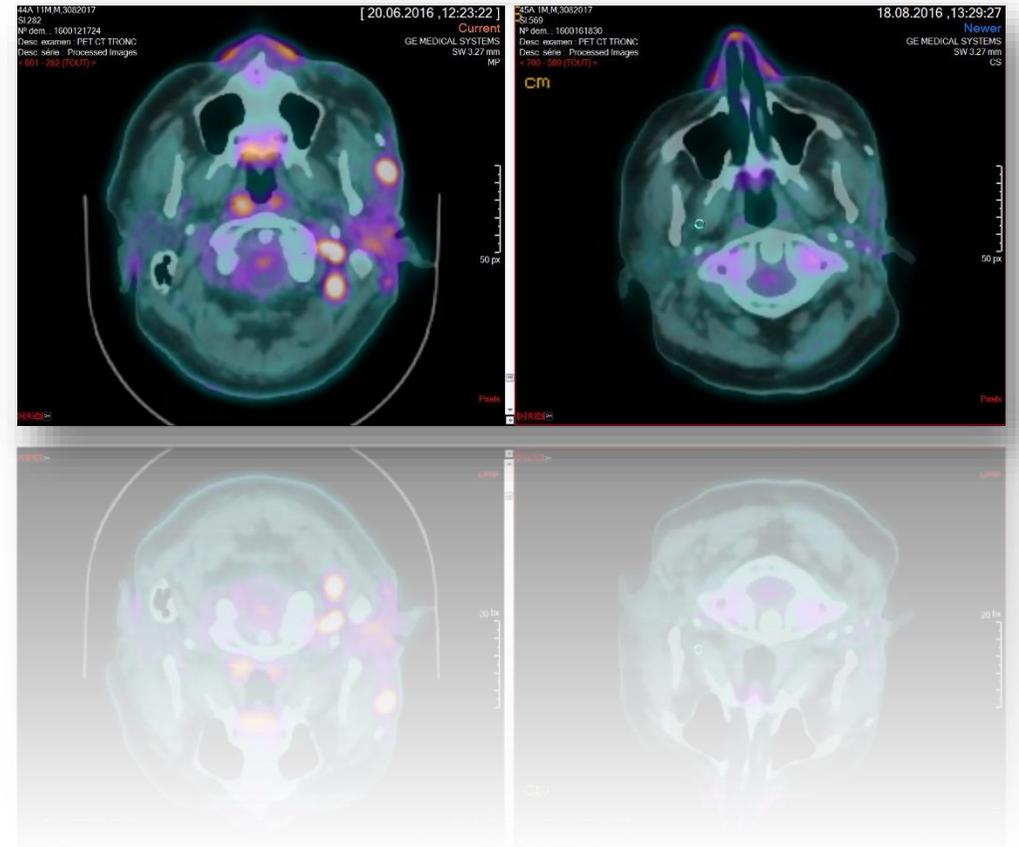
# CAS CLINIQUES



# CAS CLINIQUE n°1

## Cas de patient :

- Atteint de mélanome Stage IV
- Traités par ipilimumab / nivolumab combo



# CAS CLINIQUE n°1

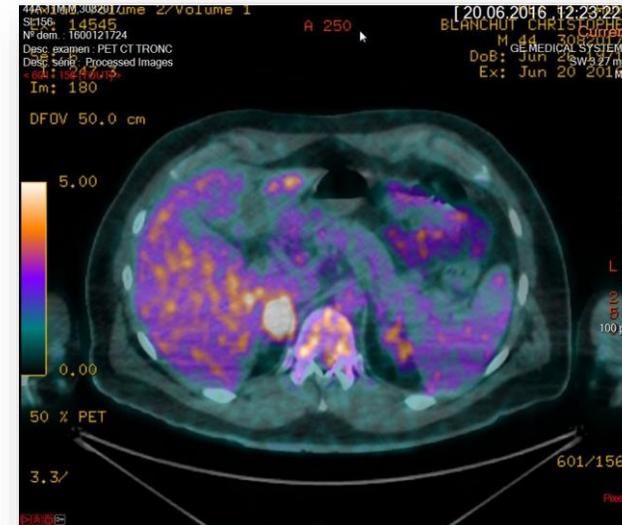
- Patient âgé de 56 ans sans co-morbidités associées.
- Résection d'un mélanome nodulaire ulcéré de Breslow 10 mm, pré-auriculaire gauche au 04/16 avec ganglions lymphatiques cliniquement palpables, confirmés par une biopsie. Excision large avec parotidectomie superficielle et lymphadénectomie radicale le 04/16: 12/55 ganglions positifs, effraction capsulaire, chirurgie R0 BRAF WT, NRAS muté.
- Stade initial pT4b pN3 M0
- 03/16 : rechute clinique avec récurrence au niveau de l'oreille gauche et des joues.
- Atteinte multiple de ganglions lymphatiques ipsi- et contra-latéraux avec métastases surrenaliennes, hépatiques, pulmonaires et osseuses.



# CAS CLINIQUE n°1



- 03.2016: apparition de lésions pigmentées dans la même région.
- PET-CT 22.03.2016: métastase loco-régionale ipsilatérale, confirmée par biopsie



# CAS CLINIQUE n°1

- Du 14.6.16 au 05.07.16, le patient a reçu comme traitement :
  - ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg q3w (Checkmate-067 regimen)
- Patient présente des diarrhées 4 à 5 fois par jour ainsi que des nausées de grade 2.
- 11.07.2016: à la colonoscopie le diagnostic est établi:
  - Colite modérée



# CAS CLINIQUE n°1 / Questions

- Quel est le grade des diarrhées ?

Grade 2

- Quel tableau clinique pour des nausées de grade 2 ?

Réduction des apports alimentaires sans perte de poids

- Quelles surveillances infirmières pour ce patient ?

Nombre selles par 24h, changement d'aspect ?, signes déshydratation ?, douleur abdominale associée ? Diminution du poids ?, fatigue ? Autres symptômes ?



# CONCLUSION ET PRISE EN CHARGE

- **Conclusion:** Diarrhées de grade 2
- **Traitement :**
  - Dexaméthasone 8 mg/day
  - 48h après: aucune amélioration (13.07.2016)
  - Dexaméthasone 12 mg/day
  - 24h après: aggravation des symptômes (14.07.2016) > grade 3
- **Evolution:**
  - Hospitalisation. I.V hydratation, culture de selles, Methylprednisolone 125 mg i.v
  - Arrêt des diarrhées après 24h
  - Rechute de diarrhée après 48h et aggravation jusqu'au grade 4
  - Nouvelle colonoscopie: colitis – Mayo 2



# CAS CLINIQUE n°2

- Mme M, 72 ans atteinte d'un mélanome T4 N1 diagnostiquée en novembre 2012.
- Présentation initiale : Lésion T4 du pied gauche, réséquée en même temps que le pied gauche.
- 2013 : atteinte inguinale récurrente ; en cours d'essai clinique avec inhibiteur du BRAF par voie orale.
- Participation à 3 essais cliniques supplémentaires avant de décider de prendre une pause dans le traitement
- 2018 : masses pelviennes bilatérales, chacune > 4 cm, causant des douleurs, plus 2 nouvelles lésions hépatiques
- Février 2018 : début du traitement par l'ipilimumab (Yervoy®)
- Premier cycle relativement bien toléré d'ipilimumab : elle s'est seulement plainte de fatigue avec des rougeurs et des démangeaisons de la peau.
- Pas d'éruption cutanée visible, mais les démangeaisons sont inconfortables pour elle.



# CAS CLINIQUE n°2

- Lors de la deuxième dose, les laboratoires montrent une insuffisance rénale légère et une légère anémie; les signes vitaux et le poids sont stables.
- Que conseillerez-vous à la patiente vis-à-vis de son régime de soins à domicile ?
- Quels sont les EI les plus susceptibles de se développer au cours de ce deuxième cycle d'ipilimumab ?



# CAS CLINIQUE n°2 / réponses

- Le traitement peut être administré.
- Conseillez-lui de boire plus d'eau. Elle peut également bénéficier de mesures pour ses démangeaisons, comme des topiques, des antihistaminiques oraux ou des stéroïdes. Les antihistaminiques oraux de deuxième génération, comme la loratadine, peuvent être bénéfiques.
- Il est important de surveiller de près le développement de la colite, car cet effet indésirable est plus susceptible de survenir entre le deuxième et le troisième cycle de l'ipilimumab.



# CAS CLINIQUE n°2

- Au retour de sa troisième dose d'ipilimumab, son éruption cutanée s'aggrave.
- Présence d'éruption papuleuse sur la poitrine, le dos et les bras avec des démangeaisons l'empêchant de dormir la nuit.
- Devrait-elle recevoir la troisième dose d'ipilimumab ?
- Quelles seraient les potentielles interventions à mettre en place pour la gestion de cet EI?



# CAS CLINIQUE n°2

- On a déterminé qu'elle avait une éruption cutanée de grade 2 et on lui a donné une crème stéroïde de puissance modérée à utiliser. A ce stade, il n'y avait pas de lésions bulleuses ni de desquamation.
- La patiente devrait recevoir son troisième traitement par l'ipilimumab. L'éruption cutanée est encore relativement mineure et peut être traitée sans interruption du traitement. Si l'éruption cutanée progresse de façon significative (p. ex., présente des vésicules ou des lésions bulleuses, entraîne une desquamation), on peut utiliser des stéroïdes à forte puissance et interrompre temporairement le traitement. Une fois amélioré, l'ipilimumab pourrait être repris.

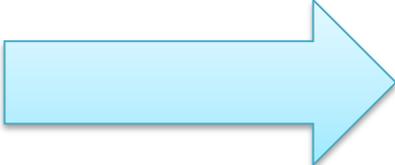


# CAS CLINIQUE n°2

- Elle a complété les 4 cycles d'ipilimumab sans aggravation de son éruption cutanée.
- L'éruption cutanée a persisté pendant plusieurs semaines après l'administration de l'ipilimumab avec des démangeaisons et brûlures de la peau.
- Est-ce que c'est normal ?
- Les éruptions cutanées peuvent durer des semaines ou des mois après l'administration de l'ipilimumab et, à l'occasion, elles peuvent se manifester de nouveau. Continuez à prodiguer des soins accés sur la gestion des symptômes.



# CONCLUSION ATELIER

- La clef de la prise en charge réside dans la détection précoce des effets secondaires.
- Reconnaître et grader la toxicité  Rôle clef
- Enjeux dans l'éducation au patient, utilisation des PRO CTCAE (évaluation des symptômes reportés par le patient lui-même) : voie d'avenir pour les soins infirmiers.

[https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae\\_french\\_\(belgium\\_france\\_switzerland\).pdf](https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_french_(belgium_france_switzerland).pdf)



# Pour aller plus loin, quelques liens

- [clinicaloptions.com/oncology](http://clinicaloptions.com/oncology)
- <http://www.inpractice.com/Textbooks/Oncology-Nursing.aspx>
- <https://www.esmo.org/Guidelines>
- <https://www.esmo.org/content/download/151567/2718664/file/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Toxicities-Immunotherapy.pdf>
- [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412150/pdf/A\\_PJON-4-127.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412150/pdf/A_PJON-4-127.pdf)
- <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/immunotherapy?redirect=true>



**MERCI DE  
VOTRE  
ATTENTION**

