

# Surveillance d'un patient sous thérapie ciblée

## Adaptation des doses

Jean-Louis Legoux

CHR d'Orléans, FFCD



Alger, 15/12/2011



# Thérapies ciblées en cancérologie digestive

- Anti-angiogéniques

Bevacizumab cancer colo-rectal métastatique

- Multicibles dont anti-angiogénique

- Sunitinib GISTs, Tumeurs endocrines pancréatiques
- Sorafénib CHC

- Anti - EGF

- Cetuximab cancer colo-rectal métastatique
- Panitumumab cancer colo-rectal métastatique
- Erlotinib (adénocarcinome pancréatique)

- Anti-mTor

Everolimus tumeurs endocrines pancréatiques

- Anti-cKit

Imatinib

GISTs

**Conseils détaillés [www.tncd.org](http://www.tncd.org)**

Sorafenib  
CHC

# Sorafenib et CHC

- HTA  $\geq 140$  ou  $\geq 90$  : 2 à 3 prises/semaine 6 semaines
  - Asymptomatique et PAD < 110mmHg : traitement (éviter inhibiteurs calciques) sans arrêt Sorafénib
  - Symptomatique et/ou difficile à contrôler : traitement HTA et arrêt Sorafénib. Reprise à 400 mg x 1/j.
- Diarrhée : sensible au lopéramide
  - Arrêt sorafenib si  $\geq 7$  selles / j ou déshydratation
  - Reprise à 50 % dose si < 7 selles /j
  - Retour à 100 % dose en l'absence de récidence
- Asthénie : anémie, dépression, douleurs, insomnies, hypothyroïdie, iatrogène ? Sorafénib ?

# Sorafenib et CHC

## Toxicité dermatologique

– Eruption maculaire ou papulaire, érythème

Grade 2 : + prurit, desquamation < 50 % surface

– Syndrome mains-pieds:

- Grade 1 :

- Erythème, œdème, hyperkératose

- Fourmillements, picotements, brûlure

- Grade 2 :

- Avec douleurs

- Ampoules, cloques

- Grade 3

- Douleur et gêne fonctionnelle

- Epaissement, desquamation, cloques



# Sorafenib et CHC

- Grade 2 :

- Traitement symptomatique et dose réduite 400 mg X 1 / j 1 à 4 semaines
  - Si résolution grade 0-1 : pleine dose 400 mg X 2 / j
  - Si non : arrêt au moins 7 j, jusqu'à grade 0-1, puis demi-dose au moins 7 j puis pleine dose si grade 0-1 stable
- 2<sup>ème</sup> épisode : reprise à dose réduite 400 mg X 1 / j sans remonter à pleine dose

- Grade 3 :

- Traitement symptomatique et arrêt  $\geq 7$  j
- Si résolution grade 0-1 : dose réduite 400 mg X 1 / j 1 à 4 semaines
- Si maintien grade 0-1 : ascension pleine dose 400 mg X 2 / j

# Sorafenib et CHC

- Surveillance de l'hémogramme
- Surveillance des constantes de l'insuffisance hépatocellulaire : TP, albuminémie
- Se préparer à un traitement diurétique éventuel : créatininémie et ionogramme sanguin (+ phosphorémie)
- Surveillance : consultation à 15 jours, à un mois puis mensuelle

# Sunitinib

## TNE pancréatiques, GISTs

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

- Ne pas utiliser si :
  - HTA non contrôlée
  - Insuffisance hépato-cellulaire : cirrhose Child C
  - Femme enceinte ou allaitante, enfant
- Toxicité accrue avec les inhibiteurs du cytochrome p450 : augmentation de la concentration plasmatique
  - Surveiller les associations médicamenteuses
  - Si indispensables : diminution de dose ou arrêt du sument
- Diminution d'efficacité avec les inducteurs du cytochrome p450

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

- Diminution d'efficacité avec les inducteurs du cytochrome p450
  - Rifampicine
  - Corticostéroïdes
  - Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
  - Efavirenz, nevirapine
  - Millepertuis (tisane)
- Eviter ces médicaments
- Si impossible :
  - augmenter la dose de sunitinib par paliers de 12,5 mg/j,
  - sans dépasser 87,5 mg/j

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

- Précautions si
  - IDM récent (12 mois), angor instable ou sévère, allongement de QT, insuffisance cardiaque symptomatique : exclusion dans l'étude initiale
  - Traitement anti-coagulant
  - AVC récent
  - Insuffisance rénale (clairance < 40 ml/mn)
- Pas de précaution spécifique chez le sujet âgé

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

## Avertir le patient des effets secondaires fréquents

- Asthénie
- Nausées, épigastralgies
- Aphtes, Mucite
- Diarrhée
- Peau, cheveux
- Anorexie, dysgueusie
- **Epistaxis**
- Dysthyroïdie possible
- Pas de pamplemousses roses ni oranges sanguines

## Indiquer au patient les symptômes d'alerte

- Dyspnée, Oedèmes
- Douleurs abdominales intenses
- Hémorragies
  
- Consultation si fièvre
- Arrêt sunitinib si chirurgie
  
- Prévoir contraception

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

## Bilan biologique initial

- NFS plaquettes,
- enzymes hépatiques et bilirubine
- Créatininémie et clairance
- T4, TSH
- TP, TCA

## Surveillance mensuelle

- J 15 et J 30 puis tous les mois
  - Clinique : éruptions, aphtes, fatigue, diarrhée
  - Biologie idem sauf TSH et coagulation (3 mois)

## Bilan paraclinique initial

- Imagerie d'évaluation
- ECG
- Echographie cardiaque avec mesure de la FeVG

## Surveillance trimestrielle

- Imagerie d'évaluation
- ECG
- Echographie cardiaque avec mesure de la FeVG

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

- Si toxicité grade 3 ou 4
    - interruption du traitement
    - reprise 2 ou 4 semaines plus tard
  - Surveillance cardiaque
    - FeVG
      - baisse de 20 % et/ou est inférieure à 50 %
      - et reste asymptomatique
    - Apparition de signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive
- arrêt du sunitinib

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

- Surveillance cardiaque

- Allongement du QT, sans antécédents cardiaques et bilan initial normal

- Risque d'arythmies ventriculaires

- Attention aux traitements associés

- Anti-arythmiques

- Halopéridol, dompéridone ...

- Bradycardies

- Troubles électrolytiques : diarrhée +++

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

- Surveillance cardiovasculaire : HTA
  - 30 % des patients
  - Sévère ( $> 200/100$ ) : 5 %
  - Interrogatoire : céphalées, acouphènes, vertiges
  - Automesure à domicile
  - Traitement anti-HTA antérieur : adapter
  - Initier un traitement anti-HTA
  - Attention si arrêt du sunitinib : hypotension

# Sunitinib : TNE pancréatiques, GISTs

- Hypothyroïdie : 5 %
  - Clinique et/ou biologique
  - Sustitution standard
  - Rarement profonde, nécessitant précautions cardiaques en début de traitement
- Pancréatites
  - Augmentation asymptomatique des enzymes sériques : poursuite du sunitinib
  - Pancréatite clinique : arrêt jusqu'à récupération puis réintroduction.

# Everolimus

## TNE pancréatiques

# Everolimus et TNE pancréatiques

- Ne pas utiliser si :
  - Insuffisance hépato-cellulaire : cirrhose Child C  
Si Child B, réduction de 50 % à 5 mg/j
  - Femme enceinte ou allaitante, enfant
- Toxicité accrue avec les inhibiteurs du cytochrome p450 : augmentation de la concentration plasmatique
  - Surveiller les associations médicamenteuses
  - Si modérés : diminution de dose à 5 mg et surveillance +++
  - Si puissants : arrêt éverolimus
- Diminution d'efficacité avec les inducteurs du cytochrome p450

# Everolimus et TNE pancréatiques

- Diminution d'efficacité avec les inducteurs du cytochrome p450
  - Rifampicine
  - Corticostéroïdes
  - Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
  - Efavirenz, nevirapine
  - Millepertuis (tisane)
- **Eviter ces médicaments**
- Si impossible : avec surveillance +++ (dosage sérique)
  - commencer à 10 mg
  - augmenter par paliers de 5 mg tous les 4 j,
  - sans dépasser 20 mg/j

# Everolimus et TNE pancréatiques

- Précautions si
  - Diabète mal équilibré
  - Hypercholestérolémie sévère
- Pas de contreindication si insuffisance rénale même sévère
- Pas de précaution spécifique chez le sujet âgé

# Everolimus et TNE pancréatiques

## Avertir le patient des effets secondaires fréquents

- Asthénie,
- Aphtes,
- Éruptions cutanées
- Nausées, diarrhée
- Anorexie, dysgueusie
- Sécheresse cutanée
- Oedèmes
  
- Pas de pamplemousses roses ni oranges sanguines

## Indiquer au patient les symptômes d'alerte

- Dyspnée,
- Toux
  
- Consultation si fièvre
- Pas de vaccins vivants
- Arrêt everolimus si chirurgie
  
- Prévoir contraception
  
- Troubles métaboliques (glycémie, cholestérol)

# Everolimus et TNE pancréatiques

## Bilan biologique initial

- NFS plaquettes, enzymes hépatiques et bilirubine
- Glycémie, bilan lipidique
- Créatininémie et clairance, protéinurie
- Calcémie, phosphorémie
- Sérologie hépatites

## Surveillance mensuelle

- J 15 et J 30 puis tous les mois
  - Clinique : éruptions, aphtes, fatigue, diarrhée
  - Biologie idem sauf sérologies

## Bilan paraclinique initial

- Imagerie d'évaluation
- Scanner thoracique
- ECG
- Echographie cardiaque avec mesure de la FeVG

## Surveillance trimestrielle

- Imagerie d'évaluation
- Scanner thoracique

# Everolimus et TNE pancréatiques

## Mucite

- **Prévention** : commencée 8 j avant le début du traitement
  - Brosse à dents souple
  - Eviter aliments irritants : gruyères, noix, ananas, aliments épicés, secs, durs, acides
  - Bains de bouche par bicarbonate de sodium après chaque repas
- **Grade 1 : 6 fois / jour**
  - 500 ml de bicarbonate de Na
  - + misoprostol 4 cp                      à renouveler / 4 j
  - Kéal 3 sachets / jour                      Pr René Jean Bensadoun, CHU de Poitiers
  - Veal Oris (Vit E) : 4-6 pulvérisations / j, 4 semaines
  - Veal Olio (huile + Vit E) : 4-6 applications / j, 4 semaines
- **Aphtes** : corticoïdes (clobetasol, Dermoval<sup>R</sup> crème 10 g) + anesthésique (lidocaïne, Dynexan<sup>R</sup> crème 10 g). 2 x / j

# Everolimus et TNE pancréatique

## Pneumopathies non infectieuses

- 12 % des patients traités
- Interrogatoire, auscultation, TDM
- Si anomalies radiologiques :
  - Asymptomatiques : poursuite everolimus
  - Symptomatique :
    - recherche autre cause : infectieuse, néoplasique
    - En fonction des signes (dyspnée, AEG) : biologie, EFR, DLCO, LBA ...
    - Signes modérés : interruption jusqu'à récupération. Reprise à 50 % dose
    - Sévère : arrêt everolimus, corticoïdes... Réintroduction à peser.

# Everolimus et TNE pancréatique

## Troubles métaboliques

- **Hypophosphorémie** : fréquente. Correction per os
- **Hypercholestérolémie** :
  - Certains hypo-cholestérolémiants contrindiqués
  - Autorisés : pravastatine, rosuvastatine, atorvastatine
- **Hyperglycémie** : correction per os... A arrêter si arrêt everolimus
- **Lymphopénie < 500** : prévention pneumocystis par aérosol pentacarinat mensuel

# Imatinib

## GISTs

# Imatinib et GIST

- Métabolisé par cytochrome P450
  - Inhibiteurs augmentent toxicité
  - Inducteurs diminuent activité
- Rétention hydrique : diurétiques
  - Œdème péri-orbitaire
  - Œdème des membres inférieurs
- Hémogramme :
  - Interruption si PNN < 1 000 et/ou plaq < 50 000
  - Reprise lorsque PNN  $\geq$  1 500 et/ou plaq  $\geq$  75 000
  - Second épisode : Reprise à 300 mg/j et non 400 mg/j
- Anorexie, insomnie, céphalées, vertiges, dysgeusie

# Imatinib et GIST

- Nausées, vomissements, diarrhée
- Epistaxis, hémorragies
- Myalgies, crampes, rash
- Constantes hépatiques
  - Interruption si bili  $> 3 \times$  LSN et/ou transa  $> 5 \times$  LSN
  - Reprise lorsque bili  $1,5 \times$  LSN et/ou transa  $< 2,5 \times$  LSN
  - Reprise à 300 mg/j et non 400 mg/j

## Surveillance :

- Consultation tél à 15 jours,
- Consultation à un mois puis mensuelle

# Traitement per os : éducation thérapeutique

- Pourquoi on le prescrit
- Dispensation
- Avec ou sans nourriture mais toujours à la même heure
- Ne pas déconditionner, ouvrir, broyer. Ranger en lieu sûr
- Si oublié : tant pis
- Compliance obligatoire : suivi, contrôle, alerter si Pb



Fin

# Anti-angiogéniques

- HTA : fréquente (bevacizumab, sunitinib)
  - Facile à gérer :
    - augmentation de posologie ou médicament supplémentaire
    - Chapitre cancer colo-rectal métastatique : [www.tncd.org](http://www.tncd.org)
  - Un piège : arrêt de la thérapie ciblée et hypotension
    - Surtout avec traitements per os, arrêtés pour une autre toxicité
- Bevacizumab : protéinurie à la bandelette à chaque séance de chimiothérapie : [www.tncd.org](http://www.tncd.org)

# Anti-angiogéniques

- **Risque hémorragique**
  - Respect des contrindications. VO et sorafénib
  - Petites épistaxis sans gravité : beva, sunitinib, sorafénib
  - Compatible avec anti-coagulation thérapeutique surveillée
- **Risque de perforation**
  - Ulcère gastro-duodéal : FOGD
  - Colon (anastomose) et grêle (carcinose péritonéale)
  - Information du patient
- **Risque de thrombose**
  - Respecter les contrindications : accident coronarien ou vasculaire cérébral récent
  - Pas d'élément de surveillance préventive

# Anti-angiogéniques

- Bevacizumab : ni en pré- ni en post opératoire
  - Extraction dentaire : 4-5 semaines
  - Pose de chambre implantable : 2 jours
  - Arrêt avant intervention programmée : 4-5 semaines
  - Après chirurgie :
    - reprise chimiothérapie 15 j plus tard
    - Bevacizumab 4 semaines plus tard si cicatrisation complète

# Anti-EGFr

- Risque allergique : cetuximab
- Hypomagnésémie
- Toxicité cutanée

# Anti-EGFr

- **Risque allergique : cetuximab**
  - En France, variable selon les régions
  - **Administration systématique de glucocorticoïde et d'anti-H1** avant celle du cetuximab
    - Pas d'oubli si administration tous les 15 j avec chimio (corticothérapie anti-émétique)
  - **Si réduction rapide des symptômes** à l'interruption immédiate et temporaire : reprise perfusion en doublant le temps sans dépasser 4 h
  - **Si choc anaphylactique sévère : arrêt définitif**

# Anti-EGFr

- **Risque allergique : cetuximab**
  - En France, variable selon les régions
  - Administration systématique de glucocorticoïde et d'anti-H1 avant celle du cetuximab
    - Pas d'oubli si administration tous les 15 j avec chimio (corticothérapie anti-émétique)
  - Si réduction rapide des symptômes à l'interruption immédiate et temporaire : reprise perfusion en doublant le temps sans dépasser 4 h
  - Si choc anaphylactique sévère : arrêt définitif
- **Hypomagnésémie : dosée avant chaque cure (15 j)**  
[www.tncd.org](http://www.tncd.org)
  - < 1,2 mg/dl et/ou symptomatique : supplémentation IV par sulfate de magnésium :
  - entre 1,2 et 0,9 mg/dl : 4 g IV en 2 heures à chaque cure
  - < 0,9 mg/dl : 8 g IV en 4 heures/j ou tous les 2 jours jusqu'à normalisation

# Anti-EGFr

Complications cutanées : [www.tncd.org](http://www.tncd.org)

## – Prévention

- Photoprotection
- Doxycycline 100 ou 200 mg/j
- Emollients (Dexeryl crème)

## – Interruption si

- Grade 3
- Suspicion d'infection
- Reprise au retour au grade 2

## - Reprise du traitement :

- 100 % dose premier épisode
- 75 % dose second épisode
- 50 % dose troisième épisode
- Non si quatrième épisode

- Folliculite acnéiforme
- Sécheresse cutanée
- Paronychies : tardives