

Réunion du Groupe Sarcome du Cancéropôle Nord-Ouest

Référentiel de la RCP inter-régionale Sarcome

Participants

CHU Amiens	Pr Bruno Chauffert Oncologue Médical
Centre Oscar Lambret	Dr Nicolas Penel Oncologue Médical
	Pr Jean-Louis Cazin Pharmacien gérant
	Linda Bouasla Cadre de Soins
Centre Henri Becquerel	Dr Cécile Guillemet Oncologue médicale
	Dr Jean-Christophe Thery Oncologue Médical.
Centre François Baclesse	Dr Sabine Noal Oncologue Médicale
	Dr Nathalie Leiber Pharmacien
	Françoise Arnaud Cadre de soins

Préambule

Nous faisons tous le constat de l'hétérogénéité de prescriptions et d'administrations de protocoles de chimiothérapie à l'intérieur de chacun et entre les 4 établissements. Ces différentes modalités sont souvent héritées de protocoles issus d'essais cliniques. Certaines exigences de modalités de prescription ne se justifient pas toujours de manière rationnelle. Nous avons souhaité remettre à plat ces modalités de prescription et d'administration afin de tendre vers une attitude commune.

Nous considérons que l'hydratation, les antiémétiques et les facteurs de croissance font partie intégrante du protocole de chimiothérapie et doivent donc être partie de la prescription de chimiothérapie. Dans le document ci-joint, nous faisons des propositions qui doivent bien sûr être adaptées au cas par cas.

Dans tous les cas, nous avons souhaité simplifier les modalités d'administration autant que possible.

Dans les 4 établissements, le logiciel CHIMIO ® est utilisé. Le plan de soins-type y est associé dans 2 établissements (Lille et Caen). Nous notons tous la difficulté d'interfaçage entre CHIMIO ® et le dossier informatisé.

Les prescriptions sont présentées en DCI.

1^{ère} Partie : Simplification/standardisation des protocoles

L'objectif de cette réunion est de standardiser la prise en charge des patients sur les 4 établissements participants, de simplifier les conditions d'administration du traitement, de diffuser nos propositions aux réseaux régionaux de cancérologie.

A-Chimiothérapies adjuvantes et néo-adjuvantes des sarcomes des tissus mous

B-Première ligne métastatique pour les sarcomes des tissus mous

- Stratégie globale
- Doxorubicine seule
- Associations doxorubicine&Ifosfamide
 - Protocole 3 jours/4 nuits
 - Protocole 2 jours/1 nuit
- Association doxorubicine&déticène
 - Protocole fractionné sur 3 jours
 - Protocole sur 1 jour
- Protocole MAID
- Holoxan seul

C-Deuxième ligne (ou au-delà) métastatique pour les sarcomes des tissus mous

- Stratégie globale
- Trabectedin
- Gemcitabine-Dacarabazine
- Dacarabazine
- Gemcitabine-Docetaxel pour les léiomyosarcomes
- Gemcitabine pour les léiomyosarcomes
- Paclitaxel hebdomadaire
- Ifosfamide 5 g/m²
- Ifosfamide 9 g/m²

A-Chimiothérapies néo-adjuvantes et adjuvantes pour les sarcomes des tissus mous

Ces indications sont très discutées, le niveau de preuve justifiant leur prescription hors essai est limité. L'indication doit être posée en RCP. Si une chimiothérapie adjuvante (5 cures) ou néo-adjuvante (1^{ère} évaluation à 2 cures) doit être réalisée, nous suggérons d'appliquer l'un des protocoles doxorubicine-ifosfamide.

B- Première ligne métastatique des sarcomes des tissus mous

- **Stratégie globale**

Objectif : 2 situations différentes :

- Patient jeune, en bon état général, présentant une maladie métastatique exclusivement pulmonaire accessible à une chirurgie d'exérèse complète et avec une tumeur primitive contrôlée ou contrôlable
L'objectif est ici à d'induire une réponse tumorale maximale et de discuter la résécabilité des lésions après 2 ou 3 cures – On propose alors une poly-chimiothérapie adaptée à l'histologie (Doxo + Ifosfamide) ou (Doxo + Déricène).
Toutefois, on notera que l'avantage des poly-chimiothérapies sur la monothérapie par doxorubicine n'est établi qu'en terme de réponse objective (RECIST 1.1), de temps jusqu'à progression mais pas en survie globale.
- Autres situations : proposer une chimiothérapie palliative pour les patients en relativement bon état général – L'objectif est de maintenir la qualité de vie – La tolérance s'apprécie alors à chaque cycle. Les pauses thérapeutiques sont parties de la séquence thérapeutique.
- **Dans tous les cas l'inclusion dans un essai thérapeutique doit être privilégiée.**

Patient jeune Métastases pulmonaires exclusives et résécables Primitif contrôlé ou contrôlable	Autres situations
Stratégie curative : chimiothérapie de réduction tumorale – chirurgie thoracique	Monochimiothérapie palliative
5% de survivants à 5 ans	Médiane de survie 18 mois
Léiomyosarcome : Doxorubicine+Dacarabazine	Toutes histologies : Doxorubicine
Autres Histologies : Doxorubicine + Ifosfamide	Toutes histologies sauf Léiomyosarcome :
Autre option : MAID	Ifosfamide

- **Doxorubicine seule J1=J21**

- **Référence** : Judson et al. Eur J Cancer 2011 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313175>)

- **Points de vigilance** :

- Fraction d'éjection correcte avant traitement est vérifiée de manière optionnelle après 3 cures
- Bilan hépatique correct (sinon réduction de dose à 60 mg/m²)
- Voie veineuse centrale
- A priori pas de facteur de croissance granulocytaire, sauf sujet âgé (> 65 ans)
- Nombre de cycles maximal recommandé : 6 cycles

- **Proposition** :

- Aprepitant 125 mg PO J1
- Méthylprednisolone 60 mg IV à J1

- Ondansétron 8 mg IV ou per os J1 une fois avant la cure
- Doxorubicine 75 mg/m² J1 administration sur 30 minutes dans 50 à 100 cc de SG5% ou NaCl
- PAE au domicile : Emend 80 J2 et J3 et +/- Méthylprednisolone 40 mg/j le matin 3 jours –
- Contrôle de l'hémogramme avant chaque cycle – Contrôle du bilan hépatique avant le 2^{ème} cycle
- Contrôle de la fraction d'éjection après le 3^{ème} cycle –

- **Doxorubicine et Ifosfamide J1=J21 (Schéma sur 4 jours/3 nuits)**

- Les modalités de prescription/administration de l'association doxorubicine-ifosfamide sont multiples (variation des doses de chaque des cures drogue, fractionnement ou non de chacune des drogues. En l'absence de référence indiscutable et de consensus au sein du groupe nous avons retenu deux modalités d'administration : une administration sur 4 nuits/3 jours et une administration sur 1 nuit/2 jours.
- **Référence** : Fayette et al. Invest New Drug 2009 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148579>) Il existe plusieurs versions du protocole, ici nous adoptons les doses du MAID standard en supprimant le Deticène
- **Points de vigilance** :
 - Fraction d'éjection correcte avant traitement et vérifiée après 3 cures
 - Bilan hépatique correct - Bilan rénal correct – absence d'hématurie à la bandelette
 - Voie veineuse centrale
 - Prévention de la cystite hématurique : Hydratation commençant avant l'administration de l'Holoxan, Alcalinisation des urines, vidange vésicale fréquente, Uromitexan systématique commençant 30 minutes avant l'administration de l'Holoxan et couvrant les 8 heures suivants la fin de l'Holoxan
 - Rechercher les facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide : Métastases cérébro-méningée, **aprépitant**, hypoalbuminémie – Nous ne recommandons pas l'usage de l'aprépitant en 1^{ère} intention avec l'ifosfamide
 - Facteurs de croissance granulocytaire systématique, par exemple:
 - o Pegfilgratim à J4
 - o ou Lenograstim 34 de J6 à J13
 - Surveillance hebdomadaire de la NFS
 - Avant chaque cure : NFS, fonction rénale, BH, albumine, bandelette urinaire

- **Proposition :**

A J1, J2 et J3 :

H0 : Méthyl-prednisolone 80 mg IV H0

H0 : +/- Alprazolam 0.25 mg PO H0 en fonction du profil du patient

H0 : Ondansétron 8 mg IV H0

H0 : Métoclopramide 20 mg IV H0

H0 : Hydratation par 2 litres/m² Bionolyte ® sur 24 heures à commencer au moins 1 heure avant l'ifosfamide

H30 min : Doxorubicine 20 mg/m² dans 50 à 100 cc de SG5% ou NaCl sur 30 minutes

H30 min : Uromitexan 800 mg/m² dans 100 cc de SSI ou SG5%

H1 : Ifosfamide 2500 mg/m² sur 60 min dans 250 cc de SG5% ou NaCl à J1, J2, J3 H2

H5 : Uromitexan 1000 mg/m² dans 100 cc de SSI ou SG5%

H5 : Métoclopramide 20 mg IV

H9 : Ondansétron 8 mg IV

H9 : Uromitexan 800 mg/m² dans 100 cc de SSI ou SG5%

H9 : +/- Métoclopramide 20 mg IV H8

PAE au domicile : Méthylprednisolone 40 mg/j le matin 4 jours – Métoclopramide per os 20 mg trois par jour pendant 4 jours

Avant chaque cure : NFS, fonction rénale, BH, albumine, bandelette urinaire
 Contrôle de la fraction d'éjection avant le 3^{ème} cycle –

- **Doxorubicine et Ifosfamide J1=J21 (Schéma sur 1 nuit/2 jours)**

- **Référence :** Le Cene et al. JCO <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894866>

- **Points de vigilance :**

- Fraction d'éjection correcte avant traitement et vérifiée après 3 cures
- Bilan hépatique correct - Bilan rénal correct – absence d'hématurie à la bandelette
- Voie veineuse centrale
- Prévention de la cystite hématurique : Hydratation commençant avant l'administration de l'Holoxan, Alcalinisation des urines, vidange vésicale fréquente, Uromitexan systématique commençant 30 minutes avant l'administration de l'Holoxan et couvrant les 8 heures suivants la fin de l'Holoxan
- Rechercher les facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide : Métastases cérébro-méningée, **aprépitant**, hypoalbuminémie – Nous ne recommandons pas l'usage de l'aprépitant en 1^{ère} intention avec l'ifosfamide en raison des risques majorés d'encéphalopathies
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19759053>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020190>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18719071>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17389531>
- Facteurs de croissance granulocytaire systématique, par exemple:
 - o Pegfilgratim à J4
 - o ou Lenograstim 34 de J6 à J13
- Surveillance hebdomadaire de la NFS
- Avant chaque cure : NFS, fonction rénale, BH, albumine, bandelette urinaire

- **Proposition :**

A J1

H0 : Méthyl-prednisolone 80 mg IV H0

H0 : +/- Alprazolam 0.25 mg PO H0 en fonction du profil du patient

H0 : Ondansétron 8 mg IV H0

H0 : Métoprolol 20 mg IV H0

H0 : Hydratation par 2 litres/m² Bionolyte ® sur 24 heures à commencer au moins 1 heure avant l'ifosfamide

H30 min : Doxorubicine 60 (*) mg/m² dans 50 à 100 cc de SG5% ou NaCl sur 30 minutes

H30 min : Uromitexan 1600 mg/m² dans 100 cc de SSI ou SG5%

H1 : Ifosfamide 5000 mg/m² sur 4 heures dans 250 cc de SG5% ou NaCl

H5 : Uromitexan 1800 mg/m² dans 100 cc de SSI ou SG5%

H5 : Métoprolol 20 mg IV

H9 : Ondansétron 8 mg IV

H9 : Uromitexan 1600 mg/m² dans 100 cc de SSI ou SG5%

H9 : +/- Métoprolol 20 mg IV H8

PAE au domicile : Méthylprednisolone 40 mg/j le matin 4 jours – Métoprolol per os 20 mg trois par jour pendant 4 jours

Avant chaque cure : NFS, fonction rénale, BH, albumine, bandelette urinaire

Contrôle de la fraction d'éjection avant le 3^{ème} cycle –

(*) dans la publication princeps la dose de doxorubicine est de 50 mg/m²

(**) dans la publication princeps la dose d'ifosfamide est administrée sur 24 heures suivie de 12 heures d'Uromitexan

- **Doxorubicine et Dacarbazine (fractionné sur 3 jours) J1=J21**

- **Référence :** Fayette et al. Invest New Drug 2009 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148579>)

Il existe plusieurs versions du protocole, ici nous adoptons les doses du MAID standard en supprimant l'ifosfamide et son hydratation. La supériorité de l'association doxorubicine-décitabine sur la doxorubicine seule est validée (taux de réponse objective, survie sans progression et survie globale) pour les léiomyosarcomes (Zalupski et al. JNCI 1991)

- **Points de vigilance :**

- Fraction d'éjection correcte avant traitement et vérifiée après 3 cures
- Bilan hépatique correct
- Voie veineuse centrale
- Risque de photosensibilisation
- Facteurs de croissance granulocytaire : Neulasta à J4 ou Granocyte de J6 à J13
- Surveillance hebdomadaire de la NFS
- Avant chaque cure : NFS, BH, albumine
- Contrôle de la fraction d'éjection avant le 3^{ème} cycle

- **Proposition :**

A J1, J2 et J3 :

H0 : Méthylprednisolone **40 mg** IV

H0 : Aprépitant per os 125 mg à J1

H0 : +/- Alprazolam 0.25 mg PO H0

H0 : Ondansétron 8 mg IV H0

H1 : Doxorubicine 20 mg/m² sur 30 minutes dans 250 cc de SG5% ou SSI

H2 : Dacarbazine 300 mg/m² sur 30 minutes dans 250 cc de SG5% ou SSI

H3 : Métoclopramide 20 mg IV H3

PAE au domicile : Aprépitant 80 mg J2 et J3 - Méthylprednisolone 20 mg/j le matin 4 jours – Métoclopramide si nécessaire

Facteurs de croissance granulocytaire : Pegfilgrastim à J4 ou Lenograstim de J6 à J13

Contrôle de l'hémogramme/bilan hépatique avant chaque cycle

Contrôle de la fraction d'éjection avant le 3^{ème} cycle –

- **Doxorubicine et Dacarbazine (Sur 1 jour) J1=J21**

- **Référence : Zalupski et al. JNCI 1991 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2067035>)**

- **Points de vigilance :**

- Fraction d'éjection correcte avant traitement et vérifiée après 3 cures
- Bilan hépatique correct
- Voie veineuse centrale
- Risque de photosensibilisation
- Facteurs de croissance granulocytaire : Neulasta à J4 ou Granocyte de J6 à J13
- Surveillance hebdomadaire de la NFS
- Avant chaque cure : NFS, BH, albumine
- Contrôle de la fraction d'éjection avant le 3^{ème} cycle

- **Proposition :**

A J1 (J1=J21)

H0 : Méthylprednisolone **40 mg** IV

H0 : Aprépitant per os 125 mg à J1

H0 : +/- Xanax 0.25 mg PO H0

H0 : Ondansétron 8 mg IV H0

H1 : Doxorubicine 60 mg/m² sur 30 minutes dans 250 cc de SG5% ou SSI

H2 : Dacarbazine 750 mg/m² sur 30 minutes dans 250 cc de SG5% ou SSI

H3 : Métoclopramide 20 mg IV H3

PAE au domicile : Aprépitant 80 mg J2 et J3 - Méthylprednisolone 20 mg/j le matin 4 jours – Métoclopramide si nécessaire

Facteurs de croissance granulocytaire : Neulasta à J4 ou Granocyte de J6 à J13

Contrôle de l'hémogramme/bilan hépatique avant chaque cycle

- **Protocole MAID**
- **Référence** : Fayette et al. Invest New Drug 2009 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148579>)
- Ce protocole n'est plus utilisé dans les 4 centres.

- **Holoxan seul**

Sleijfer et al. ont montré à partir de la base de l'EORTC que l'Holoxan utilisé en 1^{ère} ligne donné des résultats comparables à la doxorubicine, pour tous les types histologiques sauf pour les léiomyosarcomes, qui répondent moins bien à l'ifosfamide, ses modalités d'administration sont détaillées plus loin. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853437>)

C- Première ligne métastatique des sarcomes des tissus mous

- **Stratégie globale**

Après échec ou intolérance d'une première ligne, les possibilités de prise en charge à visée curative sont quasi nulles. La prise en charge doit avant tout privilégier les soins de support adaptés. Il n'existe aucun essai comparant soins de support à chimiothérapie palliative de seconde ligne (il existe un essai Pazopanib versus placebo qui ne montre pas d'avantage de survie globale, et pour lequel les données de qualité de vie ne sont pas disponibles).

La mise en route d'une chimiothérapie de seconde ligne nécessite de bien mesurer le rapport bénéfice-risque et d'informer clairement le patient des objectifs du traitement.

De manière générale, on propose des mono-chimiothérapies successives, si possibles espacées de pauses thérapeutiques avec discussion de la reprise du traitement à la re-progression tumorale ou à la réapparition de symptômes.

Le choix des molécules dépend de l'histologie (cf. tableau D).

Dans tous les cas l'inclusion dans un essai thérapeutique doit être privilégiée.

- **Trabectedin**
- **Référence** : Demetri et al. J Clin Oncol 2009 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652065>)
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000773/WC500045832.pdf

Points de vigilance :

- Absence d'alopécie – pas de toxicité cumulative
- Voie veineuse centrale fonctionnelle (extravasation désastreuse nécessitant une chirurgie plastique en urgence)
- La corticothérapie donnée à J1 fait partie du protocole et réduit de manière majeure la toxicité
- Bilan préthérapeutique : NFS, BH, Albumine, fonction rénale, CPK
- Chaque cure est suivie d'une hépatite médicamenteuse
- La ré-injection n'est autorisée que si (RCP)
 - PNN > 1500/mm³
 - Hémoglobine supérieure à 9 g/L
 - Bilirubine dans les valeurs normales
 - Phosphatases alc inférieures à 2.5 N
 - Albumine supérieure à 25 g/L
 - TGO et TGP inférieurs à 2,5 N

- Clairance à la créat supérieure à 30 ml/min
- CPK inférieur à 2.5 N

- **L'usage de l'aprépitant est contre-indiqué dans certains essais et pas dans d'autres.**
- **A l'évaluation, se méfier des fausses progressions par nécrose centro-lésionnelle**

Proposition

H0 : Dexaméthasone 20 mg IV ou Méthylprednisolone 80 mg IV H0

H0 : Ondansétron 8 mg IV H0

H0 : Métoproclamide 20 mg IV H0

H1 : Trabectedin 1500 µg/m² **sur 24 heures** (pose non PVC de SSI : 1000 ml)

H8 : Métoproclamide 20 mg IV H8

H8 : +/- Ondansétron 8 mg IV H0

H24 : Métoproclamide 20 mg IV H12

PAE au domicile : Méthylprednisolone 40 mg/jour pendant 4 jours – Métoproclamide 20 mg 3 fois par jour pendant 4 jours – Ondansétron 8 mg deux fois par jour pendant 2 jours

L'usage de l'aprépitant est contre-indiqué dans certains essais cliniques et pas d'autres.

L'usage des facteurs de croissance granulocytaire n'est pas systématique mais laissée à la discrétion du clinicien

Surveillance biologique hebdomadaire : NFS, BH, albumine, Fonction rénale, CPK

- **Association Gemcitabine-Dacarbazine(J1=J15)**
- **Référence** : Garcia-Del Muro J Clin Oncol 2011 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606430>)
- **Points de vigilance** : Cette association a montré un avantage de survie globale contre la dacarbazine seule dans un essai randomisé. A notre connaissance, c'est le seul protocole de chimiothérapie ayant démontré cet avantage. Toutefois, l'expérience clinique est limitée à ce seul essai. La gemcitabine n'ayant pas l'AMM dans cette indication, l'indication doit être validée par une RCP Sarcome.
20% des patients ont nécessité de décaler les cycles toutes les 3 semaines. 20% des patients ont nécessité de réduire les doses de G et D de 20% pour hématotoxicité. 35% de vomissements de grade 3.

• **Proposition**

- H0 : Méthylprednisolone 40 mg IV

- H0 : Aprépitant 125 mg

- H0 : Ondansétron 8 mg IV H0

- H1 : Gemcitabine 1000 mg dans 250 cc de SSI ou SG5% sur 30 min.

- H2 : Dacarbazine 500 mg/m² dans 250 cc de SSI ou SG5% sur 30 min.

- H3 : Métoproclamide 20 mg IV

-

- PAE au domicile : PAE au domicile : Méthyl-prednisolone 20 mg/j le matin 4 jours – Aprépitant 80 mg J2 et J3 - +/- métoproclamide 20 mg trois fois par jour pendant 4 jours

- Hémogramme tous les 15 jours

- Pas de facteur de croissance granulocytaire systématique

- **Dacarbazine seule (J1=J21/28)**
- **Référence** : Garcia-Del Muro J Clin Oncol 2011 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606430>)
- **Points de vigilance** : 15% des patients ont nécessité une réduction de dose à 1000 mg/m². 15% de vomissements de grade 3.

- **Proposition**

- H0 : Méthyl-prednisolone 40 mg IV H0
- H0 : Aprépitant 125 mg à J1
- H0 : Ondansétron 8 mg IV ou per os H0
- H1 : Dacarbazine 1200 à 1000 mg/m² dans 250 cc de SSI ou SG5% sur 30 minutes
-
- PAE au domicile : PAE au domicile : Méthylprednisolone 20 mg/j le matin 4 jours – Aprépitant 80 mg J2 et J3 - +/- métoprolol 20 mg trois fois par jour pendant 4 jours
- Pas de facteur de croissance granulocytaire systématique

- **Gemcitabine-Docétaxel pour les léiomyosarcomes**

- Référence : Pautier et al. Oncologist 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907974>)
- Nous ne recommandons pas cette association, qui n'apporte pas d'avantage par rapport à la gemcitabine seule.

- **Gemcitabine seule pour les léiomyosarcomes (J1=J28)**

- **Référence** : Pautier et al. Oncologist 2012 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907974>)
- Points de vigilance : **La Gemcitabine n'a pas l'AMM pour les sarcomes des tissus**, l'indication doit être pausée par une RCP Sarcome.

- **Proposition :**

- H0 : Méthylprednisolone 40 mg IV ou per os
- H30 min : Gemcitabine 1000 mg/m² dans 250 cc de SSI ou SG5% J1, J8 et J15 en 30 min.
-
- A priori pas de PAE à domicile – Surveillance hebdomadaire de l'hémogramme
- Pas de facteur de croissance granulocytaire systématique

- **Paclitaxel hebdomadaire pour les angiosarcomes**

- **Référence** : Penel et al. J Clin Oncol 2008 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809609>)
- **Points de vigilance** : Le paclitaxel n'a pas l'AMM pour les sarcomes des tissus, l'indication doit être pausée par une RCP Sarcome.

- **Proposition**

Prémédication :
Dexaméthasone 8 mg IV, Cimétidine 200 mg IV, Dexchlorophremanine 5 mg IV
Paclitaxel 80 mg/m² J1, J8 et J15 (J1=J28)

A priori pas de PAE au domicile
Hémogramme hebdomadaire
Pas de facteur de croissance granulocytaire systématique

- **Ifosfamide 5 g/m² (J1=J21)**

- **Référence** : Van Oosterom et al. Eur J Cancer 2002 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460784>)
- **Points de vigilance** :
 - Il n'y a pas de différence en terme de réponse objective et de survie globale entre la dose 5 g/m² et la dose de 9 g/m²

- Prévention de la cystite hématurique : Hydratation commençant avant l'administration de l'Holoxan, Alcalinisation des urines, vidange vésicale fréquente, Uromitexan systématique commençant 30 minutes au moins avant l'administration de l'Holoxan et durant au moins 8 heures
- Rechercher les facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide : Métastases cérébro-méningée, aprépitant, hypoalbuminémie
- Avant chaque cycle, contrôle de l'hémogramme du bilan hépatique/Albuminémie/Créatinine et de la bandelette urinaire
- **Proposition**
 - H0: Méthylprednisolone 80 mg IV
 - H0 : +/- Alprazolam 0.25 mg PO H0 en fonction du profil du patient
 - H0 : Ondansétron 8 mg IV ou per os
 - H0 : Métopropramide 20 mg IV
 - H0 - Hydratation par 2 litres/m² Bionolyte ® sur 24 heures à commencer au moins 1 heure avant l'ifosfamide
 - H30 min. Uromitexan 2 g/m² dans 250 cc de SG5% ou SSI
 - H1 : Ifosfamide 5g/m² dans 250 cc de SG5% ou SSI sur 4 heures
 - H5 : Uromitexan 2 g/m² dans 250 cc de SG5% ou SSI
 - H9 : Uromitexan 2 g/m² dans 250 cc de SG5% ou SSI
 - H9 : Ondansétron 8 mg IV ou per os
 - H9 : Ondansétron 8 mg IV ou per os
 - H0 : Métopropramide 20 mg IV
 - H24 Métopropramide 20 mg IV
- **Surveillance IDE**
 - Point d'intérêt : diurèse à surveillance, bandelette urinaire (hématurie/pH), signes de confusion
- **PAE au domicile :**
 - PAE au domicile : Méthylprednisolone 40 mg/j le matin 4 jours – Ondansétron 8 mg deux fois 2 jours – Métopropramide per os 20 mg trois par jour pendant 4 jours
- **Ifosfamide 9 g/m²**
- **Référence :** Van Oosterom et al. Eur J Cancer 2002 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460784>)
- **Points de vigilance :**
 - Il n'y a pas de différence en termes de réponse objective et de survie globale entre la dose 5 g/m² et la dose de 9 g/m².
 - A réserver peut-être aux synoviosarcomes et chez les patients en bon état général
 - Prévention de la cystite hématurique : Hydratation commençant avant l'administration de l'Holoxan, Alcalinisation des urines, vidange vésicale fréquente, Uromitexan systématique commençant avant l'administration de l'Holoxan et durant au moins 8 heures après la fin de l'ifosfamide
 - Rechercher les facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide : Métastases cérébro-méningée, aprépitant, hypoalbuminémie
 - Avant chaque cycle, contrôle de l'hémogramme du bilan hépatique/Albuminémie/Créatinine et de la bandelette urinaire
- **Proposition**
 - De J1 à J3
 - H0 : Méthylprednisolone 80 mg
 - H0 : +/- Xanax 0.25 mg PO
 - H0 : Ondansétron 8 mg IV ou per os
 - H0 : Métopropramide 20 mg IV H0
 - H0 - Hydratation par 2 litres/m² Bionolyte ® sur 24 heures à commencer au moins 1 heure avant l'ifosfamide
 - H30 min. Uromitexan 1,2 g/m² dans 250 cc de SG5% ou SSI
 - H1 : Ifosfamide 3g/m² dans 250 cc de SG5% ou SSI sur 4 heures
 - H5 : Uromitexan 1,2 g/m² dans 250 cc de SG5% ou SSI
 - H9 : Uromitexan 1,2 g/m² dans 250 cc de SG5% ou SSI
 - H9 : Ondansétron 8 mg IV ou per os
 - H9 : H0 : Ondansétron 8 mg IV ou per os
 - H0 : Métopropramide 20 mg IV

- H24 Métoclopramide 20 mg IV
- Facteurs de croissance obligatoire
- PAE au domicile : Méthylprednisolone 40 mg/j le matin 4 jours – Ondansétron 8 mg deux fois par jour pendant 2 jours – Métoclopramide per os 20 mg trois par jour pendant 4 jours

<http://jco.ascopubs.org/content/17/10/3333.long>

D- Traitements selon les histologies

	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne
Liposarcome	Doxorubicine seule Ou Doxorubicine+Ifosfamide	Trabectedin Gemcitabine-Dacabazine
Léiomyosarcome	Doxorubicine seule Ou Doxorubicine-Détecène	Gemcitabine Ou Trabectedin® Ou Gemcitabine-Dacabazine Ou Pazopanib Ou Dacarbazine
Synovialosarcome	Doxorubicine Ou Doxorubicine-Ifo Ou Ifosfamide (9 g/m ²)	Ifosfamide Trabectin® Pazopanib Ou Gemcitabine-Dacabazine Ou Dabazine
Angiosarcome	Doxorubicine Ou Paclitaxel Hebdo	Taxol hebdo Ou Doxo
Autres histologies	Doxorubicine seule Ou Doxorubicine+Ifosfamide	Trabectedin Pazopanib Gemcitabine-Dacabazine
Dermatofibrosarcome de Darrier et Ferrand localement avancé, inopérable	Glivec ® 400 mg/jour	
Tumeurs desmoïdes évolutives	Avis centre NetSarc : - AINS (Sulindac : Arthroline ®) - Tamoxifène 20 mg/jour - Glivec ® - MTX/Vinblastine	
Rhabdomyosarcomes alvéolaires ou embryonnaires	Prise en charge selon des protocoles « pédiatriques » - IVA/IVADo - Vinorelbine/Cyclophosphamide	
Peripheral neuro-ectodermaltumours (PNET)	Prise en charge selon des protocoles « pédiatriques » - Euro-Ewing - VIDE - VDC/IE En 2 ^{ème} ligne : Témodal/Irinotecan	
Ostéosarcome	Plus de 25 ans : API/AI toutes les 3 semaines Puis bon répondeurs : AI/PI Mauvais répondeur : Ifosfamide/Etoposide	

2^{ème} Partie : place de la trabectedin et du pazopanib

Essais thérapeutiques publiés mis à disposition

Analyse des RCP

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf

	Trabectedin	Pazopanib
AMM	Yondelis est indiqué chez les patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome.	Votrient est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS.
Essais	2 essais de phase II non randomisés 1 essai de phase II randomisé schéma AMM versus schéma hebdomadaire	1 essai de phase III contre placebo
Posologie	1500 µg/m ² sur 24 heures IV toutes les 3 semaines	800 mg/jour per os au long cours
Niveau de preuve (ESMO guidelines)	II B	I B
Statut du médicament au 13/04/2013	AMM en 2007 En dehors de la liste en sus T2A	AMM en 2012 Attente de mise à disposition
Conditions d'administrations	Le traitement par Yondelis ne peut être utilisé que si les critères suivants sont remplis : - Nombre absolu de neutrophiles (NAN) >1 500/mm ³ - Plaquettes >100 000/mm ³ - Taux de bilirubine < limite supérieure de la normale (LSN) - Phosphatases alcalines < 2,5 fois la LSN (envisager un dosage des iso-enzymes hépatiques 5'-nucléotidase ou de la gamma glutamyltranspeptidase (GGT), si l'augmentation peut être d'origine osseuse). - Albumine >25 g/l. - Alanine-aminotransférase (ALAT)	Huit cents milligrammes de pazopanib une fois par jour constitue la posologie recommandée chez les patients présentant de légères anomalies du bilan hépatique sérique (soit une bilirubine normale et une élévation du taux d'ALAT, quel qu'en soit le degré, ou une augmentation de la bilirubine jusqu'à 1,5 X LSN indépendamment du taux d'ALAT). La pression artérielle devra être bien contrôlée préalablement à l'initiation du traitement par pazopanib. ... Le traitement par Pazopanib doit être arrêté en cas de valeurs élevées et persistantes de la pression

et aspartate-aminotransférase (ASAT) <2,5 fois la LSN
- Clairance de la créatinine >30 ml/min (en cas de monothérapie), créatinine sérique <1,5 mg/dl (CPK) <2,5 fois la LSN
- Hémoglobine >9 g/dl.

artérielle (140/90 mmHg) ou en cas d'hypertension artérielle sévère et persistante malgré le traitement anti-hypertenseur et la réduction de la dose de pazopanib.

La sécurité et la pharmacocinétique du pazopanib n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une **insuffisance cardiaque modérée à sévère et** chez ceux dont la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) se situe en dessous de la normale.

Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents **d'allongement de l'intervalle QT**, chez les patients prenant des antiarythmiques ou d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT et chez les patients ayant une maladie cardiaque pré-existante significative. Sous pazopanib, la surveillance par des électrocardiogrammes avant traitement et régulièrement, et le maintien des électrolytes (par ex : calcium, magnésium, potassium) dans les valeurs normales sont recommandés.

Dans les études cliniques avec le pazopanib, infarctus du myocarde, accident ischémique et accident ischémique transitoire ont été observés (voir rubrique 4.8). Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru de présenter ces événements. La décision de traiter devra être prise sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel du patient.

Dans les études cliniques réalisées avec le pazopanib, des événements thromboemboliques veineux tels que thrombose veineuse et embolie pulmonaire d'évolution fatale ont été observés. Bien que rapportés dans les études RCC comme STS, leur incidence était plus élevée dans la population STS (5 %) que dans la population RCC (2 %).

L'utilisation du pazopanib n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents d'hémoptysie, d'hémorragie cérébrale, ou d'hémorragie gastro-intestinale (GI) cliniquement

		<p>significative survenus dans les 6 derniers mois.</p> <p>Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients à risque de perforation ou de fistule gastro-intestinale.</p> <p>Etant donné que les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) peuvent altérer la cicatrisation des plaies, le traitement par pazopanib devra être arrêté au moins 7 jours avant une intervention chirurgicale planifiée.</p> <p>Les études <i>in vitro</i> suggèrent que le métabolisme oxydatif du pazopanib dans les microsomes hépatiques humains est médié principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures des CYP1A2 et CYP2C8. Par conséquent, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent altérer le métabolisme du pazopanib.</p> <p>L'administration concomitante du pazopanib avec d'autres inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4 (par ex : itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole) peut augmenter les concentrations de pazopanib. Le jus de pamplemousse contient un inhibiteur du CYP3A4 et peut également augmenter les concentrations plasmatiques de pazopanib.</p> <p>Les études <i>in vitro</i> avec des microsomes hépatiques humains ont montré que le pazopanib inhibait les enzymes CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, et 2E1</p>
Contre-indications	<p>Hypersensibilité à la trabectédine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection concomitante grave ou non contrôlée - Allaitement - Association au vaccin contre la fièvre jaune 	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p>

Intérêt majeur d'un programme d'éducation thérapeutique oncologue/pharmacien/IDE/liaison avec la ville) pour le pazopanib, dès mise à disposition du produit

