



# Traitement oral et observance en Oncologie: le cancer du sein

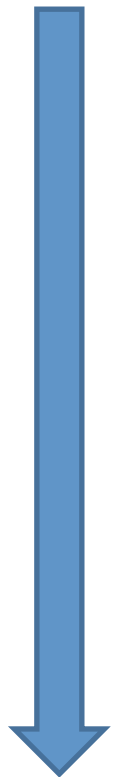
M. Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital St Louis

# Histoire des traitements oraux du cancer du sein

1970



1976: CMF oral adjuvant

**1976 :Tamoxifène en phase métastatique**

**1986 :Tamoxifène en adjuvant**

**1996 :Inhibiteurs d'aromatases en phase métastatique**

2000:Capécitabine monothérapie en phase métastatique

2002 :Capécitabine associée en phase métastatique

2005:Vinorelbine monothérapie en phase métastatique

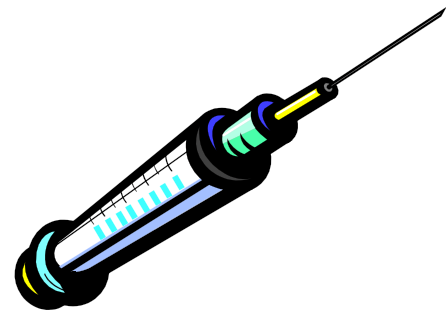
**2004-2006:Inhibiteurs d'aromatases en adjuvant**

2008:Thérapie ciblée en métastatique (**lapatinib**)

2008:Vinorelbine associée en phase métastatique

2010

# La chimiothérapie orale pour qui ?



# La chimiothérapie orale pour qui ?

- **Tout le monde sauf...Facteurs associés à une non compliance aux traitements oraux:**
  - Surveillance inadéquate.
  - Support social inadéquat.
  - Antécédent de non compliance.
  - Troubles mnésiques et comportementaux

# **Chimio orale pour la patiente âgée**

- **Tendance à proposer la chimiothérapie par voie orale aux personnes âgées**
- **Pour ne pas les embêter**
- **Pour éviter des consultations hospitalières**
- **Pour ne pas bouleverser leurs habitudes**

# Chimio orale pour la patiente âgée

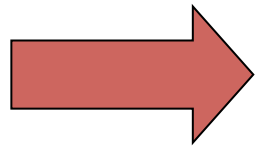
- **Et pourtant, population**
  - Fragilisée
  - Moins surveillée, seule
  - Erreur d'observance
  - Co-morbidités
  - « Polymédicamentée »
    - pas de maîtrise des interactions médicamenteuses



# La chimiothérapie orale pourquoi ?



**D'aiguë, la pathologie cancéreuse devient  
chronique....**



**le patient a besoin de « souffler »**



# Le point de vue de l'oncologue



# Le point de vue de l'oncologue

- **1<sup>iere</sup> ligne** .....manque de données; Les taxanes étant de + en + prescrits en adjuvant la Navelbine, la Capécitabine et la Gemcitabine vont se positionner en 1<sup>ère</sup> ligne
- **2<sup>ième</sup>-3<sup>ième</sup>** ligne de chimio



Explication il s'agit d'une **VRAI CHIMIO +++**

# Le point de vue de l'oncologue

- **Chimiothérapie orale en « entretien » après une chimiothérapie « d'induction » pour pérenniser la réponse....**

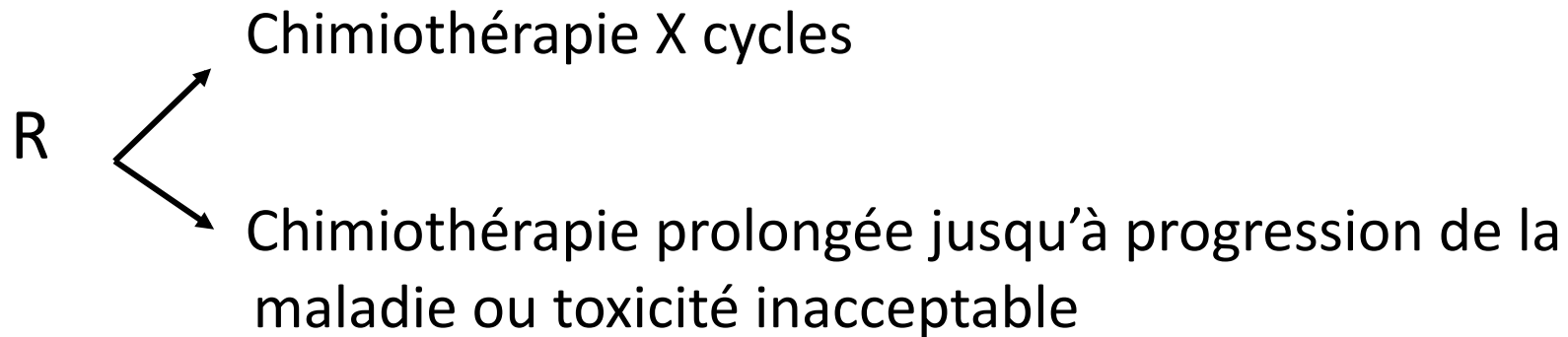
**Maladie chronique = chimiothérapie au long cours**

- **Pour appliquer un traitement continu ou quasi-continu “chimiothérapie métronomique” (petites doses permanentes)**

# Chimiothérapie prolongée

---

- **Coates** : Méta-analyse présentée à l'ASCO 2003

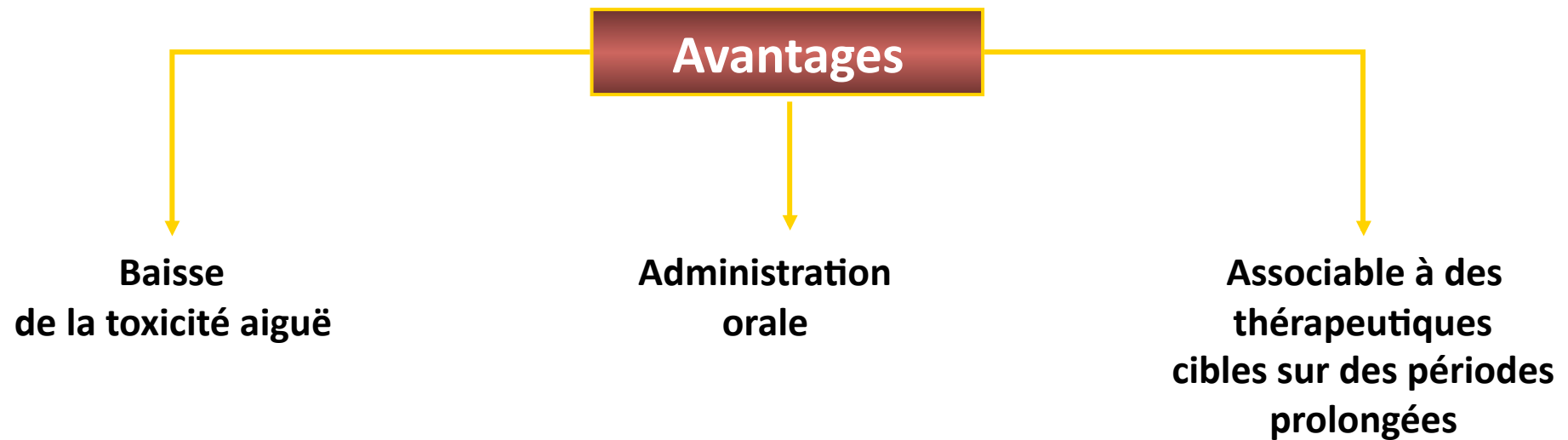


- 7 essais, 1248 patientes
  - Avantage modeste mais significatif de la survie sans progression et de la survie, en faveur d'un traitement prolongé.
  - 1 essai avec étude de la qualité de vie: bénéfique d'un traitement prolongé.

# Chimiothérapie

## Chimiothérapie *metronomic* antiangiogénique

Administration au long cours de faible dose de chimiothérapie  
sans interruption



# Chimio orale, une facilité pour l'oncologue ?

- **Chimio orale prend plus de temps++++** en tout cas tant que nous ne serons pas structurés pour y faire face ..
  - **Le médecin seul interlocuteur face au patient**
  - **Education thérapeutique plus longue qu'avec l'IV**
    - Prise du médicaments (heure, conservation..)
    - Effets secondaires
    - Prévoir les situations (oubli, ne pas doubler la dose..)
- ➔ **Mise en place de système de communication +++**

# Le point de vue de la patiente





# Le point de vue de la Patiente

- **Patiente lasse de l'hôpital..** des allées et venues..et des attentes
- **Désir de ne pas être « bouleversée » dans ses habitudes**
- **Patient actif qui désire travailler....**Attention  
→ La chimio orale ne permet pas tout
- **La voie orale est à la mode**





# ***Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy***

---

- 103 patients métastatiques :  
**92 préfèrent per os, 10 I.V.**
  - Plus de commodité.
  - Pas de problèmes d'accès veineux.
  - Environnement plus agréable.
- **Décision :**
  - 39 % ne veulent pas prendre la décision eux-mêmes.
  - 38 % veulent prendre eux-mêmes la décision.
  - 22 % indifférents !

*Liu, et al, JCO 1997*

# Chimiothérapie orale : qu'en est-il en pratique?

## 1/ Observatoire NAVAL:

### Étude observationnelle:

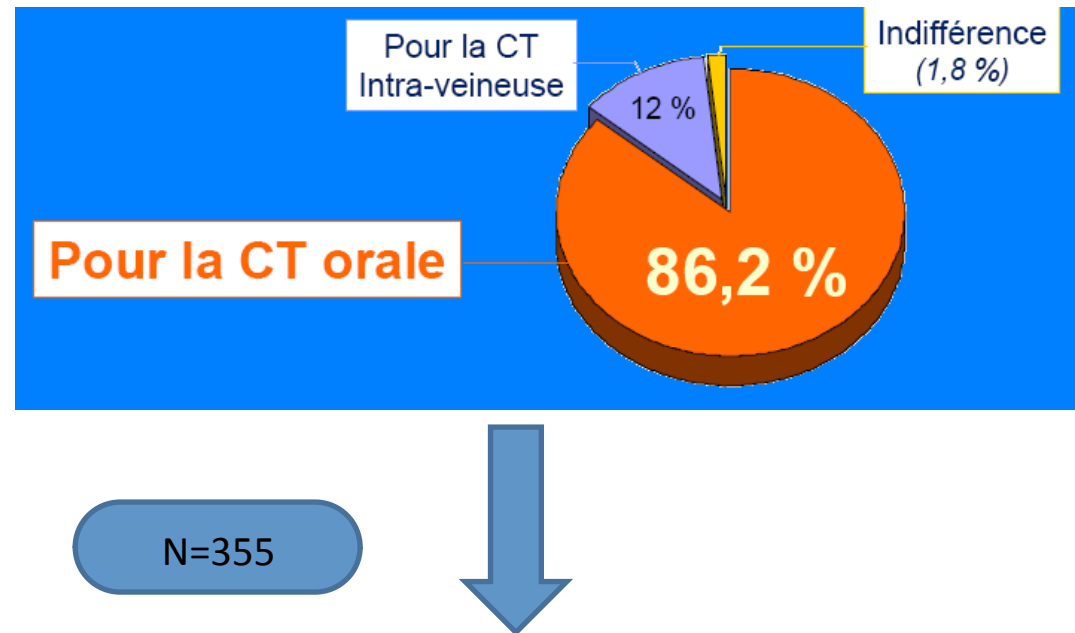
Sur la prise en charge par la chimiothérapie du cancer du sein métastatique.

N=355  
47 médecins

### Objectifs :

- ✓ Impact de la prise orale sur la qualité de vie
- ✓ Définir les raisons de la préférence de la voie per os
- ✓ Définir les facteurs de choix de la forme orale.

# Préférence globale des patientes :



## 3 raisons principales :

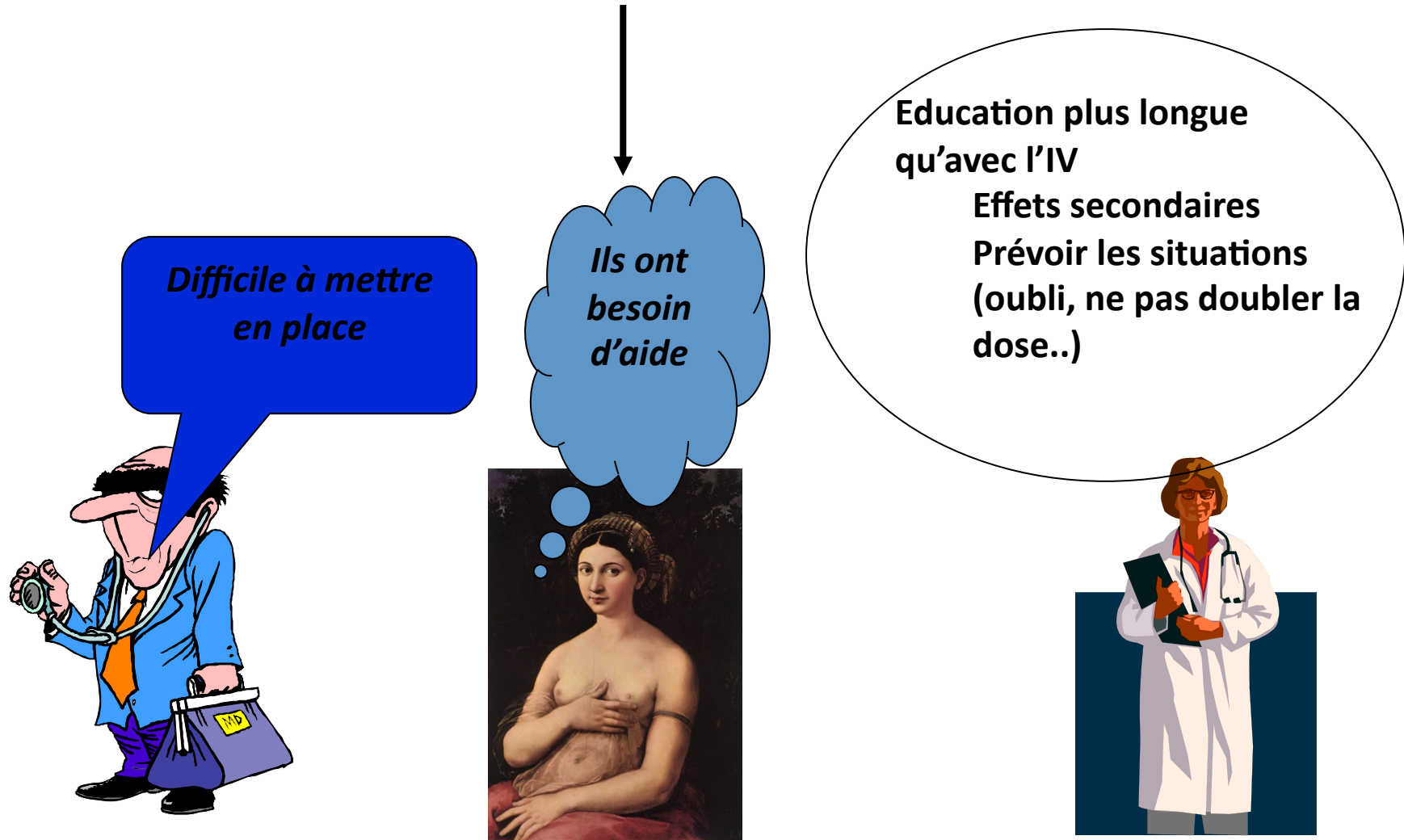
- Plus de temps avec les proches
- Maintien de la vie sociale
- Préférence pour une prise à domicile

# ***La voie orale ressentie par les patients***

---

- Le traitement est-il aussi **efficace** que l'injectable ? ++
  - **Toxicité**, Que dois-je faire en cas de vomissements ?
  - **Quand et comment** dois-je prendre mon traitement?
    - Dois-je prendre des précautions pour **la manipulation** ?

# Nécessité d'une organisation centrée sur le malade



**Mise en place de système de communication +++**

# Qu'en pensent les autorités de santé ?

## **Le plan cancer :**

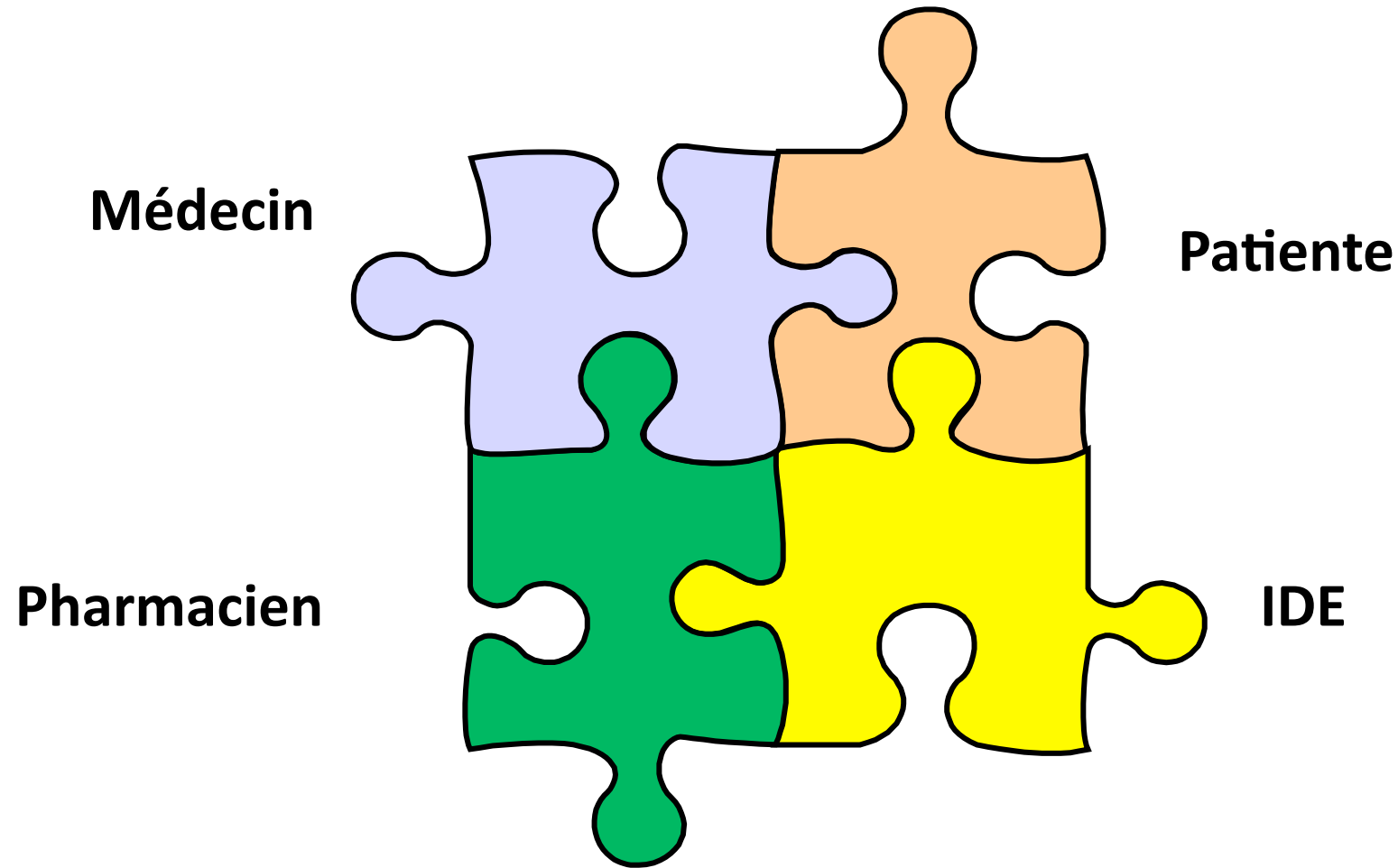
- Assurer une meilleure qualité de vie aux patients
  - Développer la chimiothérapie à domicile
- Faciliter l'accès aux chimiothérapies en per os
  - Développer les soins de support

## **Recommandations ANAES :**

Les médicaments anticancéreux pour les quels une forme per os est disponible sont à considérer comme présentant un degré de sécurité habituellement satisfaisant . À efficacité équivalente ,ils sont donc à privilégier par rapport aux formes parentérales.

# Une confiance mutuelle

---





# Le premier jour...

- **Médecin** : consultation, information
- **En hôpital de jour** : prise du J1
- **IDE** : éducation du patient
- Carnet personnalisé




# Des outils fiables

 Cette pochette contient un médicament.	 This envelope contains a medicine.
Nom du patient <input type="text"/>	Patient Surname
Prénom du patient <input type="text"/>	Patient Forename
Date de la prise <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Date to be taken
Nom du médicament <input type="text"/>	Name of the medicine
Dose totale (mg) <input type="text"/>	Total dose (mg)
Nombre de capsules à 20 mg (couleur beige) <input type="text"/>	Number of 20 mg capsules (light brown colour)
+	
Nombre de capsules à 30 mg (couleur rose) <input type="text"/>	Number of 30 mg capsules (pink colour)
Prise de sang à faire le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Date of blood test
Pierre Fabre Oncologie	
<b>Ce médicament doit impérativement être conservé au réfrigérateur (+2° à +8° C).</b>	<b>This medicine MUST be stored in the fridge (+2° to +8° C).</b>
Ne pas laisser ce traitement à la portée d'autres personnes, et en particulier des enfants.	Keep out of reach of other people, especially children.
Lire également la notice contenue dans chaque boîte.	Read the leaflet enclosed in boxes.

**NAVELBINE®**  
Capsules molles  
voie ORALE

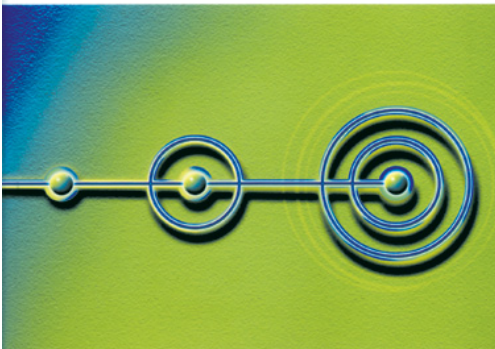
LIVRET DESTINÉ AUX PATIENTS

- Information
- Suivi du traitement
- Notice

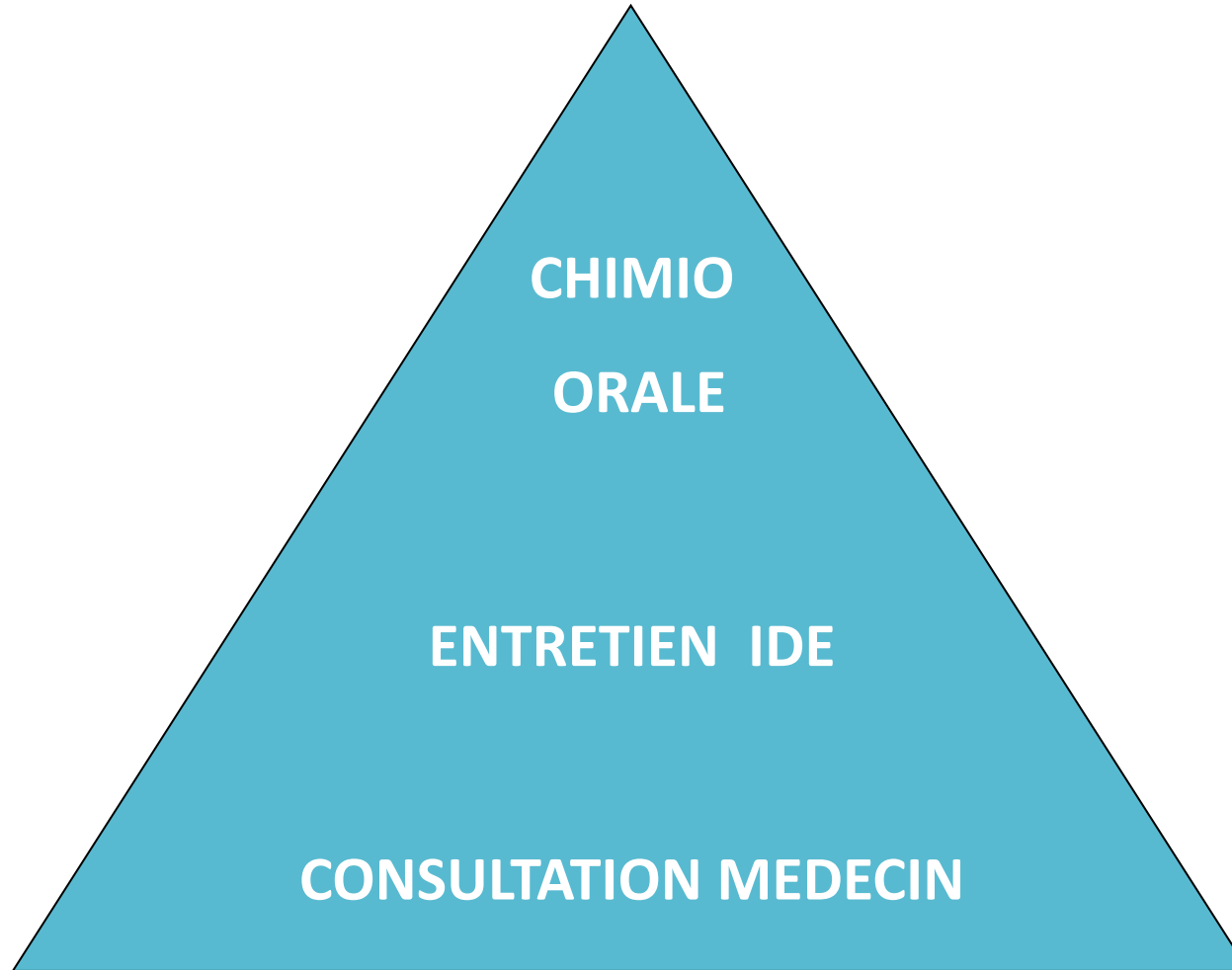
 Roche  
Pharma

**Xeloda®**  
capécitabine

*Carnet de Liaison*



# Chimiothérapie orale : un sommet d'organisation



# L'hôpital au service du patient à domicile

## LES ACTEURS AU DOMICILE

## LES ACTEURS HOSPITALIERS

### Médecin généraliste ou oncologue:

- feu vert pour le traitement

### IDE :

- assure la réalisation du traitement



- Les médecins hospitaliers (recrutement)
- IDE coordinatrice
- L'HAD santé service



# ***Conseils à prodiguer***

## **Importance de l'information au patient**

- Livret de liaison
- Mise en garde contre les effets indésirables
- Patient pouvant se prendre en charge
- Impact sur la famille : moins anxiogène
- Éviter la banalisation

# Conclusion

- **La chimiothérapie orale est une vraie chimiothérapie, active et avec des effets indésirables**
- **Nécessité du suivi à domicile : rôle des réseaux, des médecin correspondants (généraliste)**
- **Importance des carnets de liaison**
- **Accès facile à un interlocuteur hospitalier désigné**
- **Adaptation des doses**
- **Observance des traitements**

# Historique du Cancer du sein métastatique:

## Survie globale

- 1960.....12 mois
- 1972..... 14 mois
- 1975..... 15-18 mois
- 1985..... 18-22 mois
- 1990..... **24** mois
- 2000.....**30** mois ... ?

**10 ans**                      **11.4% survie**

*Greenberg P, JCO 1996; 14: 2197-2205*

Anthracyclines +hormonothérapie

Taxanes

Thérapies ciblées

# Her-2/neu

- Her-2/neu est un proto-oncogène localisé sur le chromosome 17 q qui code pour la production d'une glycoprotéine trans-membranaire appelée protéine ou récepteur HER-2
- Le récepteur HER-2 est composé d'un récepteur extracellulaire, d'un segment trans-membranaire et d'une partie intracellulaire avec une activité tyrosine kinase
- L'amplification ou la sur-expression de C-erbB2 a été mise en évidence dans 10 à 30% des cancers du sein



# Her-2/neu et facteurs pronostiques

- La sur-expression de HER-2/neu est souvent associée à des facteurs de mauvais pronostiques:
  - La taille tumorale
  - Le grade
  - La négativité des récepteurs hormonaux
  - L'envahissement ganglionnaire



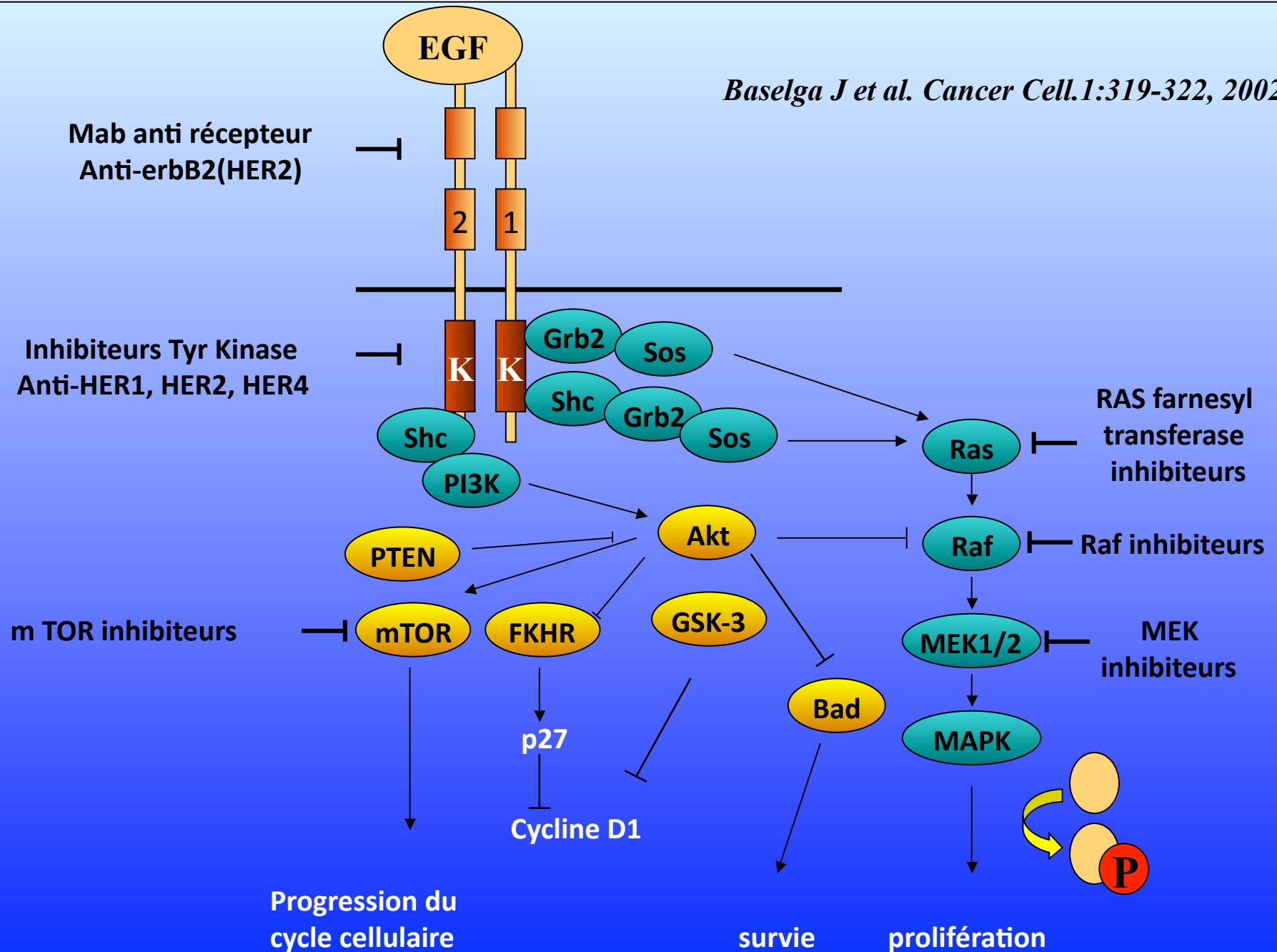
# Trastuzumab: étude randomisée

Slamon, NEJM, 2001

- Première ligne métastatique
- Traitement
-  : Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/21j
-  : AC 60/600 mg/m<sup>2</sup>/21j
- Gain en survie globale pour l'association chimiothérapie + trastuzumab versus chimiothérapie seule: RR = 0,80 (0,64-1,00) p= 0,046
- Épisode cardiaque chez 63/469 patientes (13.4%) dont 51/63 sous trastuzumab (81%)

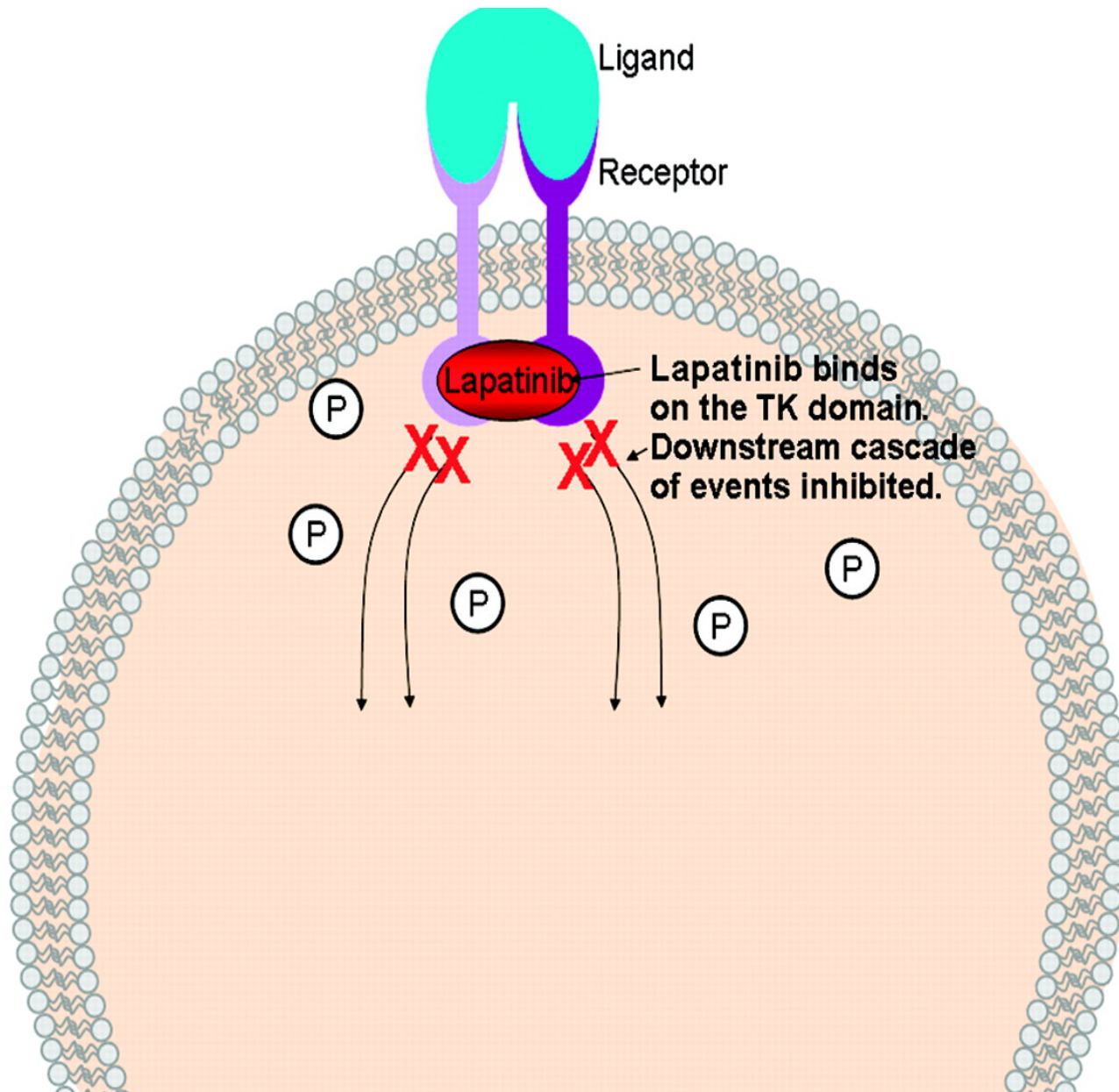
+/-trastuzumab

Baselga J et al. Cancer Cell.1:319-322, 2002



# Lapatinib

- Cible Erb-1 et Erb-2, agit en intracellulaire au niveau du domaine tyrosine kinase et bloque l'activation du récepteur
- C'est une petite molécule
- Avantages théoriques:
  - Inhibe Erb1 et ERb2 (hétérodimères)
  - Inhibe les formes tronquées de CerbB2 (p95erbB2)
  - Franchissement de la barrière hémato-méningée



Étude EGF 100151 internationale de phase III randomisée, en ouvert, comparant capecitabine seule à l'association capecitabine-lapatinib :

- Cancer du sein HER2+ métastatique ou localement avancé en progression
- Traitement antérieur par anthracycline, taxane et trastuzumab
- Maladie mesurable (RECIST)
- Non antérieurement traité par capecitabine

**Stratification :**

- sites métastatiques
- stade de la maladie

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
S  
A  
T  
I  
O  
N

n = 399



lapatinib 1 250 mg/j per os en continu + capecitabine 2 000 mg/m<sup>2</sup>/j, 2 semaines sur 3

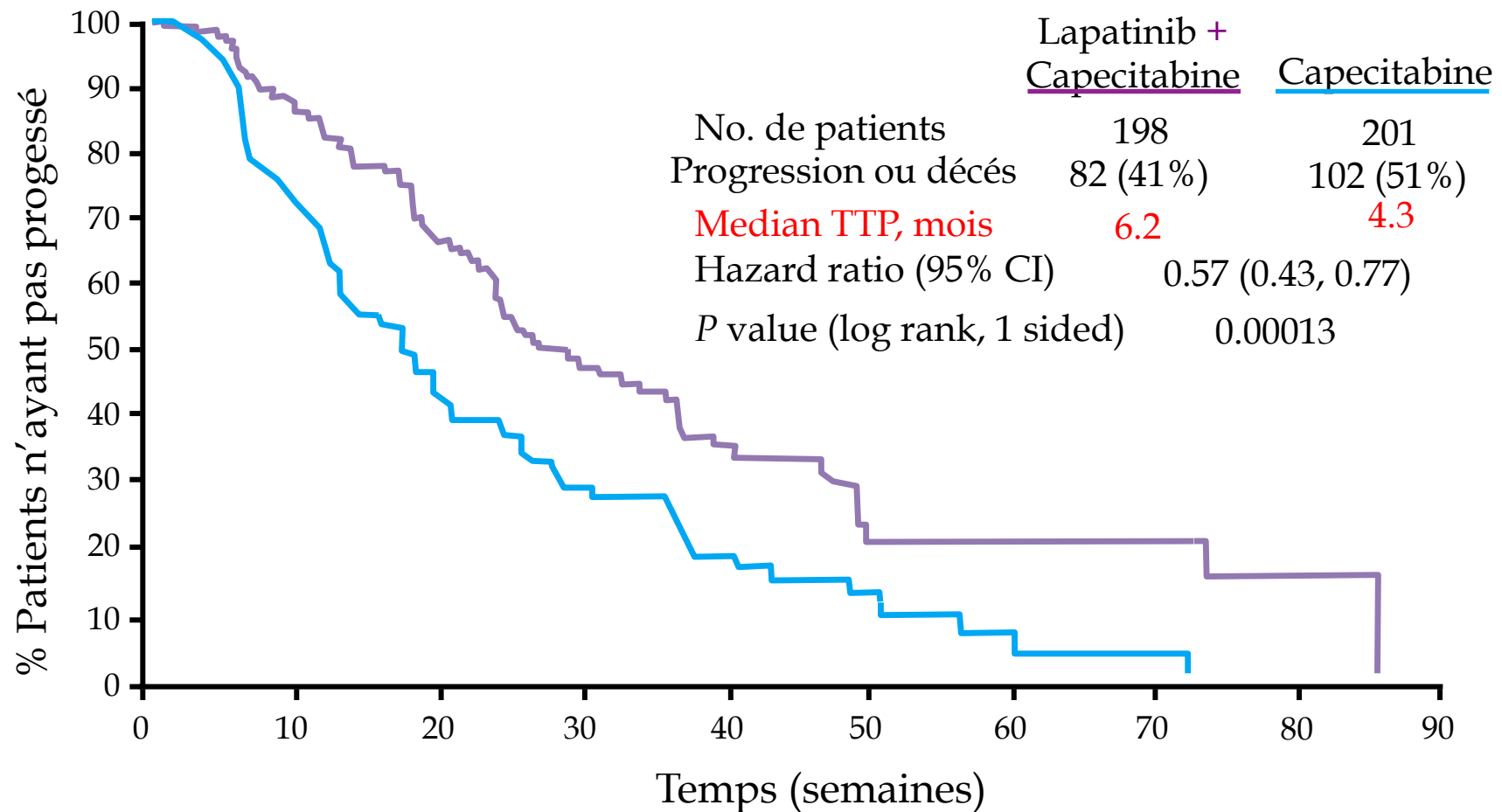


capecitabine 2 500 mg/m<sup>2</sup>/j, 2 semaines sur 3

Patientes traitées jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, suivies ensuite pour la survie

# EGF100151 : critère principal


## Temps jusqu'à progression évalué par IDMC\* Analyse finale



**Étude EGF 100151 :**  
**Lapatinib, associé à la capécitabine: tolérance**

	Lapatinib + Capécitabine n= 198 % de patients					Capécitabine n= 201 % de patients				
<b>Grade NCI</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Total</b>
<b>Diarrhée</b>	31	20	13	1	65	16	14	10	0	40
<b>Nausée</b>	29	13	2	0	44	27	15	2	0	44
<b>Vomisst</b>	15	4	1	0	20	13	7	2	0	22
<b>SMP</b>	13	29	12	0	54	12	25	14	0	51
<b>Fatigue</b>	12	9	3	0	24	11	10	3	<1	25
<b>Rash</b>	20	7	2	0	29	9	4	1	0	14

# CAT : diarrhées de G1/G2

CAT initiale	<ul style="list-style-type: none"><li>• Modifications diététiques : Arrêt des aliments lactés et hydratation orale (8 à 10 verres d'eau)</li><li>• Si G2 : Suspendre la CT cytotoxique et Tyverb®</li></ul>
Traitement	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lopéramide : 4 mg puis 2 mg/4H ou après chaque selle non moulée</li></ul>
	
	<b>1<sup>ère</sup> évaluation 12 à 24 H plus tard</b>



# CAT diarrhées de G1/G2

1<sup>ère</sup> évaluation 12 à 24 H plus tard

## Disparition de la diarrhée

- Poursuite des mesures diététiques
- Arrêt du loperamide après 12h sans diarrhée
- Reprise du Tyverb<sup>®</sup> en association à la capécitabine

## Persistance de la diarrhée

- Administrer du loperamide : 2 mg toutes les 2 heures
- Grade 1 : Reprise du Tyverb<sup>®</sup> en association à la capécitabine \*

2<sup>ème</sup> évaluation 12 à 24 H plus tard

\* Si grade 1 ou retour à la normale : Tyverb 1250 mg/jour. En cas de réapparition de la toxicité : possibilité d'une reprise à une posologie réduite (1000 mg/jour).

## Diarrhées de G3/4 (G1/2 compliqués)



- Hospitalisation
- Réhydratation IV
- Administration d'octréotide
- Administration éventuelle d'antibiotiques (fluoroquinolones)
  - ✓ en cas de diarrhée persistante au delà de 24 heures,
  - ✓ en cas de fièvre
  - ✓ ou en cas de neutropénie de grade 3/4
- Discussion de la reprise du tyverb-Capécitabine à doses réduites en fonction du contexte clinique

**Octréotide:** analogue synthétique de la somatostatine qui inhibe la sécrétion de peptides intestinaux, TSH, prolactine, insuline.

## Les rashes dans les études lapatinib: analyse poolée portant sur 1126 patients

### ❖ Grade :

- ❖ Rashes tous grades : 41% à la dose de 1250mg/j
- ❖ une majorité de grades 1 et 2
- ❖ Essentiellement dermatites et éruptions

### ❖ Grades 3 rares, pas de grade 4

- ❖ Début : 45% des cas : entre J1-J14 après instauration du traitement
- ❖ Durée moyenne de chaque épisode = 29 jours

### ❖ Gestion et résolution:

- ❖ 82% des patients sous lapatinib n'ont pas nécessité de
- ❖ modification de traitement
- ❖ 1% des cas : arrêt du traitement

# Rashes:



- ATB oraux cyclines :(tetralysal)
- ATB locaux:- (dalacine T Topique , Eryfluid)
  - Dermocuirve
  - crème hydratante
  - corticothérapie locale



# Syndrome main-pied:



Grade I



Grade II



Grade III

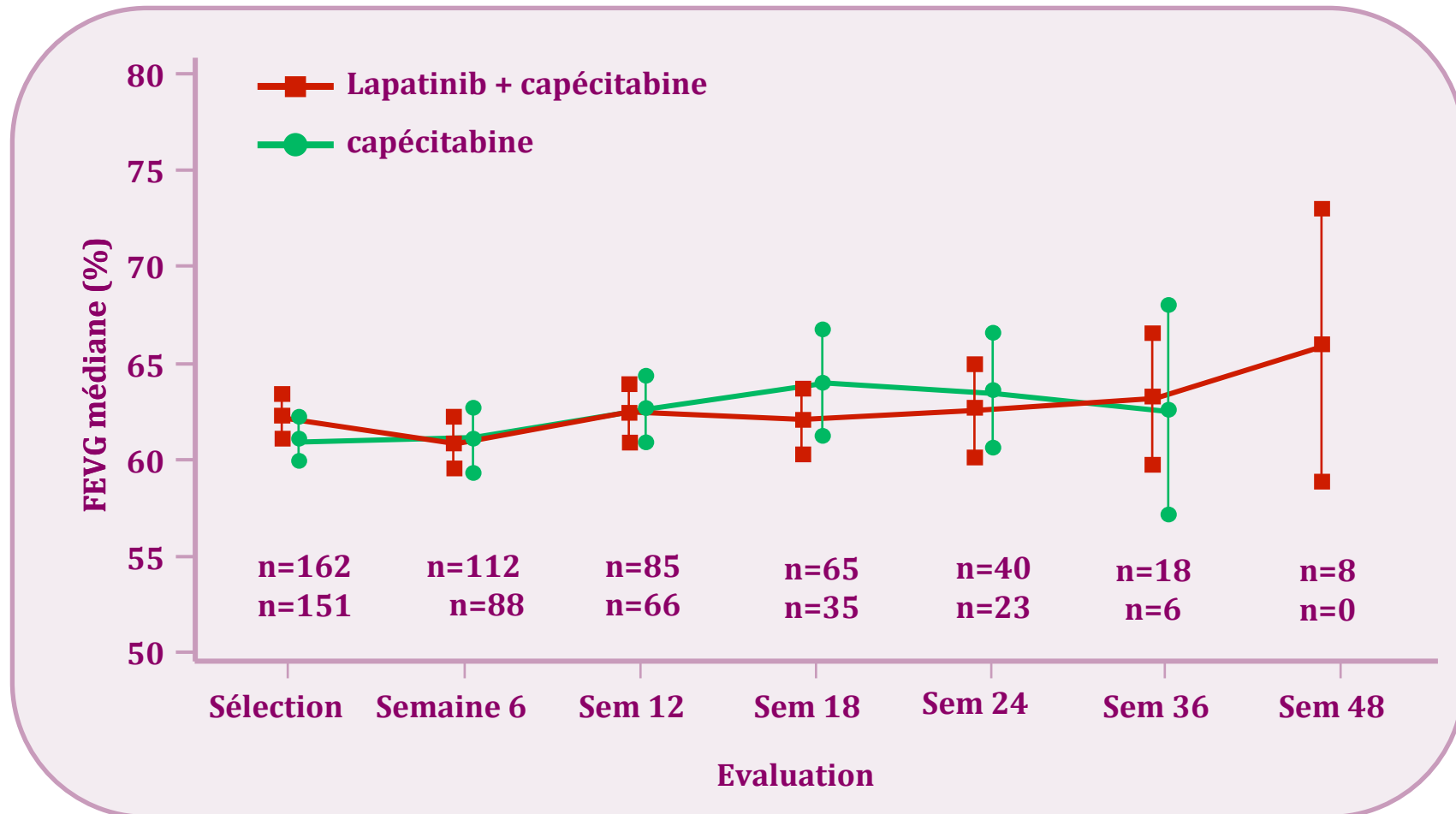
- Interrompre xeloda jusqu'à retour à un Gr I
- Pas de modification Tyverb
- Administration soins locaux:
  - pommade au Calendula (2 à 3/j),
  - poudre d'argile, coldcream

## Perionyxis, fissures:



- Perionyxis:** -diprosone crème (2 x/j),  
-nitrate d'argent batonnet (1x/j)
- Fissures:** baume du commandeur (1x/j)

# Tolérance cardiaque : FEVG médiane



## Bénéfices de la chimiothérapie orale :

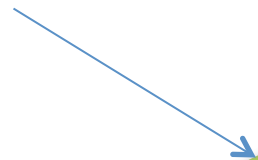


### •Pour le patient:

- Pas de pose de chambre implantable
- Pas de complication liée à la forme IV
- Moins de stress, plus de confort
- Moins de fatigue ,plus de temps à domicile
- Le maintien de son activité

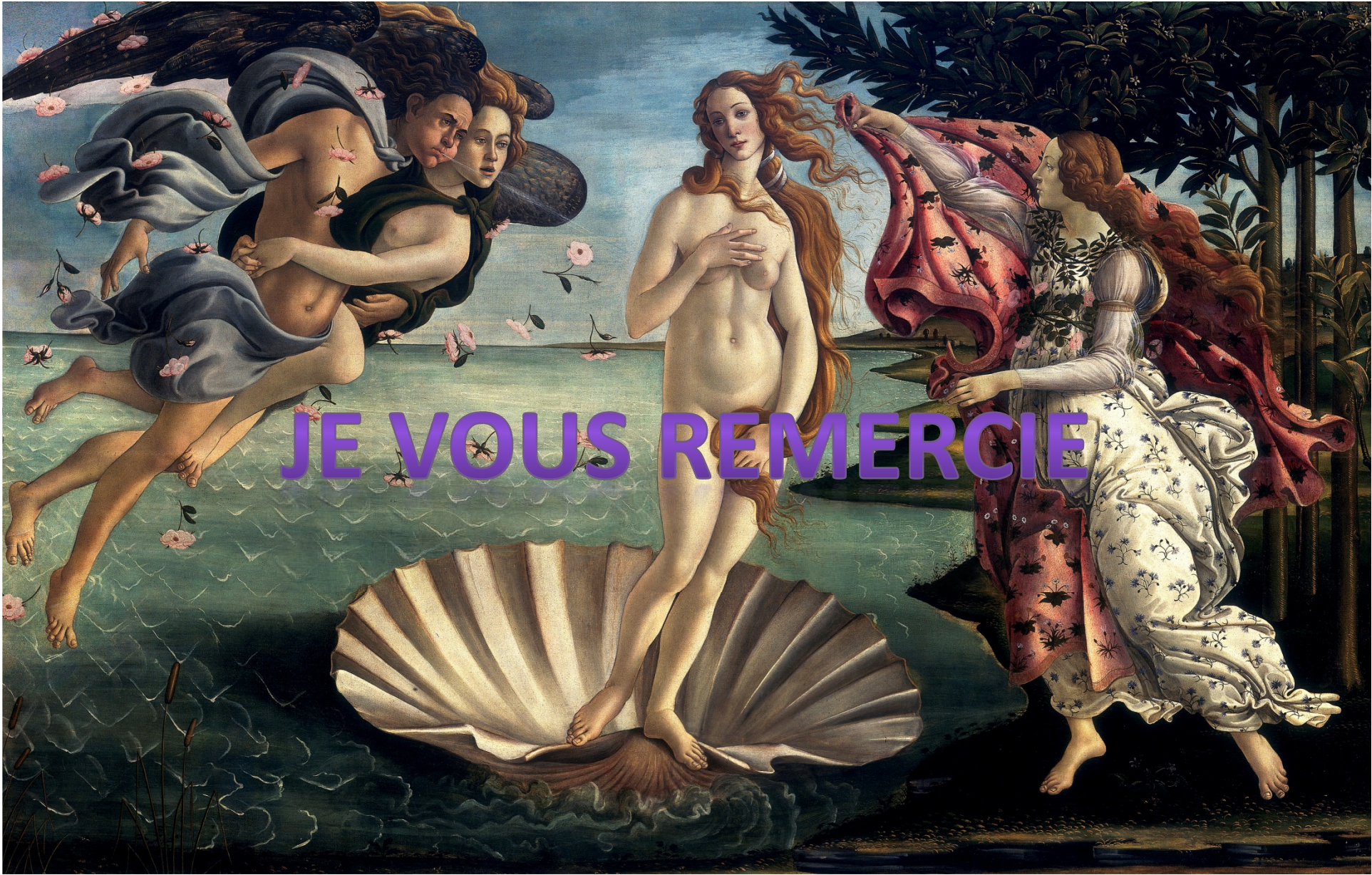
### •Pour l'hôpital:

- Pas de coût d'administration ni de préparation de la forme IV
- Diminution des hospitalisations
- D'avantage de patients pris en charge au global
- Partage avec les acteurs des réseaux ville
- L'oncologue reste l'acteur principal :  
Suivi régulier +++



Acteur  
incontournable:  
l'infirmière





JE VOUS REMERCIE