

# Behandeling met Sunitinib en Everolimus in de praktijk



Sophie Bunskoek

Jourik Gietema

Afdeling Medische Oncologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

24 maart 2011

# Casus 1 mevrouw T.

- 69 j
- VG blanco
- 2004 groot ischemisch CVA
- zeer proactieve revalidatie
- langdurig verblijf in verpleeghuis
- zorg specifiek gericht op herstel CVA

# mevrouw T.

- belang van gestandariseerde zorg
- gericht op zorg en supportieve care op relevante gebieden
- je ziet het pas als je het ziet (Johan C).

# Systemische behandeling RCC

- Start van een behandeling is eenvoudigste stap.
- Bij een tumor respons of clinical benefit vaak langdurige behandeling.
- Hoe manage je de toxiciteit zo goed mogelijk?
- Bijwerkingen ontstaan doordat er meer targets zijn dan verondersteld.
- Bijwerkingen zijn trigger om de behandeling door een afdeling medische oncologie te laten geven.

# Systemische behandeling RCC

- Als je langere tijd systemisch moet behandelen hoe kan je dan het beste op een patiënt passen.
- Trigger en focus op de juiste items
- Medisch oncoloog: **weet ik al**; zoekt key momenten
- Verpleegkundig specialist: in rustiger vaarwater **gestandariseerde controle** onder supervisie

# Follow up bij medische oncologie

- Gestandaardiseerde controle á 2,4 of 6 weken
- Anamnese gericht op klachten & toxiciteit
- Lichamelijke onderzoek (RR, huid, longen)
- Laboratorium onderzoek (oa. bloedbeeld, lever-, nier-, schildklierfunctie, cholesterol, glucose)
- Respons evaluatie

# Follow up door verpleegkundig specialist

- Interval controles onder supervisie oncoloog
- Gestandariseerd follow-up sjabloon
- Symptomen en toxiciteit scoren volgens CTC
- Conclusie/beleid:
  - medicatie continueren, tijdelijk stoppen, reduceren
  - supportive care
  - toxiciteit bestrijden

# Bijwerkingen van Sunitinib

<i>Event</i>	<i>Sunitinib (%)</i>	
	<i>All grade</i>	<i>Grade 3/4</i>
<i>Fatigue</i>	51	7
<i>Diarrhea</i>	53	5
<i>Nausea</i>	44	3
<i>Stomatitis</i>	25	1
<i>Hand-foot syndrome</i>	20	5
<i>Neutropenia</i>	77	15/1
<i>Anemia</i>	78	5/1

# meneer B.

## na 2 cycli sunitinib

- Heeft een respons en er is sprake van clinical benefit: de behandeling met sunitinib wordt gecontinueerd
- Met name last van fatigue, hand-voet klachten, stomatitis en diarree
- Tijdens 3<sup>e</sup> cyclus sunitinib persisteert de hypertensie met RR-metingen geregeld boven 170/100 mmHg

# Initial Assessment, Surveillance, and Management of Blood Pressure in Patients Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibitors

Michael L. Maitland, George L. Bakris, Henry R. Black, Helen X. Chen, Jean-Bernard Durand, William J. Elliott, S. Percy Ivy, Carl V. Leier, JoAnn Lindenfeld, Glenn Liu, Scot C. Remick, Richard Steingart, W. H. Wilson Tang, Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee

Agent	First author, year (reference)	Total No. of patients treated	Total incidence, %	Incidence of grade $\geq 3$ , %
Aflibercept	Tew, 2007 (15)	162	46	18
Axitinib†	Rugo, 2007 (16)	167	30	5
Bevacizumab‡	Hurwitz, 2004 (17)	790	22	11
Cediranib†	Hirte, 2008 (18)	49	72	33
Motesanib	Sherman, 2008 (19)	93	56	25
Pazopanib‡	Hutson, 2007 (20)	161	37	8
Sorafenib†	Escudier, 2007 (21)	902	17	4
Sunitinib†	Motzer, 2007 (22)	735	24	8
Vandetanib	Arnold, 2007 (23)	106	21	2

**17-72 %**

recommendations: 1) conduct and document a formal risk assessment for potential cardiovascular complications, 2) recognize that preexisting hypertension will be common in cancer patients and should be identified and addressed before initiation of VSP inhibitor therapy, 3) actively monitor BP throughout treatment with more frequent assessments during the first cycle of treatment, and 4) manage BP with a goal of less than 140/90 mmHg for most patients (and to lower, prespecified goals in patients with specific preexisting cardiovascular risk factors). Proper agent selection, dosing, and scheduling of follow-up should enable maintaining VSP inhibition while avoiding the complications associated with excessive or prolonged elevation in BP.

# Hypertensie bij angiogeneseremmer



# meneer B.

## na 4 cycli sunitinib

- Aanhoudende respons
- De sunitinib wordt gecontinueerd
  
- Maar:
  - Vermoeiheid neemt toe
  - Ontwikkelt enkeloedeem beiderzijds

## Cardiac Toxicity of Sunitinib and Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

Manuela Schmidinger, Christoph C. Zielinski, Ursula M. Vogl, Andja Bojic, Marija Bojic, Christoph Schukro, Marquerite Ruhsam, Michael Hejna, and Herwig Schmidinger

From the Clinical Division of Oncology, Department of Medicine I and Cancer Center and Department of Cardiology, Medical University Vienna, Vienna, Austria.

Submitted December 5, 2007; accepted July 17, 2008; published online ahead of print at www.jco.org on October 6, 2008.

Supported by the Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Presented in part at the 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 1-5, 2007, Chicago, IL.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Manuela Schmidinger, MD, Clinical Division of Oncology, Department of Medicine I and Cancer Center, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, A-1090, Vienna, Austria; e-mail: manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at.

© 2008 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/08/2632-5204/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2007.15.6331

### A B S T R A C T

#### Purpose

Sunitinib and sorafenib are tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that have considerable efficacy in metastatic renal cell carcinoma. TKI-associated cardiotoxicity was reported in approximately 10% of the patients. Detailed cardiovascular monitoring during TKI treatment may reveal early signs of myocardial damage.

#### Patients and Methods

In this observational, single-center study, all patients intended for TKI treatment were analyzed for coronary artery disease (CAD) risk factors, history or evidence of CAD, hypertension, rhythm disturbances, and heart failure. Monitoring included assessment of symptoms, ECGs, and biochemical markers (ie, creatine kinase-MB, troponin T). Echocardiography was performed at baseline in selected patients and in all patients who experienced a cardiac event. A cardiac event was defined as the occurrence of increased enzymes if normal at baseline, symptomatic arrhythmia that required treatment, new left ventricular dysfunction, or acute coronary syndrome.

#### Results

A total of 86 patients were treated with either sunitinib or sorafenib. Among 74 eligible patients, 33.8% experienced a cardiac event, 40.5% had ECG changes, and 18% were symptomatic. Seven patients (9.4%) were seriously compromised and required intermediate care and/or intensive management (ie, medication, coronary intervention). These patients were considered eligible for TKI treatment. There was no difference between patients who experienced a cardiac event and those who did not experience a cardiac event.

#### Conclusion

Our observations indicate that cardiac damage from TKI treatment is a largely underestimated phenomenon but is manageable if patients have careful cardiovascular monitoring and cardiac treatment at the first signs of myocardial damage.

**33 % cardiac events**

# meneer B. na 4 cycli sunitinib

- MUGA met LVEF 55% vooraf aan sunitinib  
51% na 4 cycli
- Hb is stabiel 6.8 mmol/L

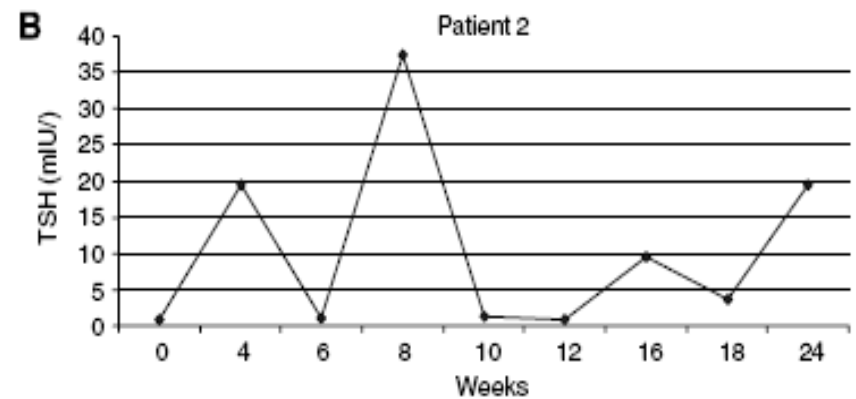
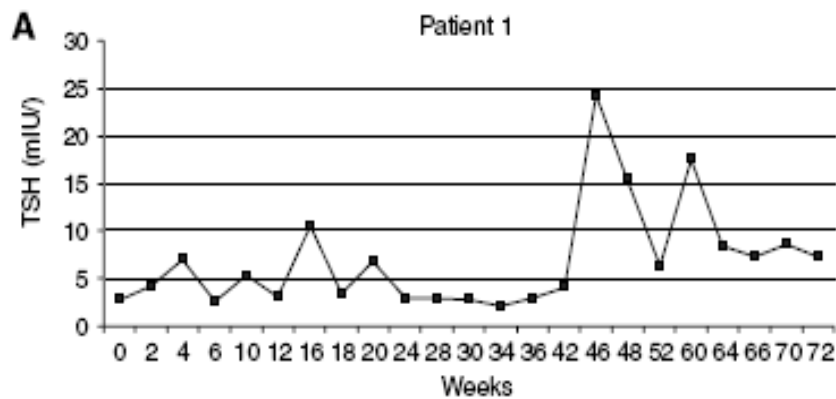
# meneer B.

## vervolgen vermoeidheid

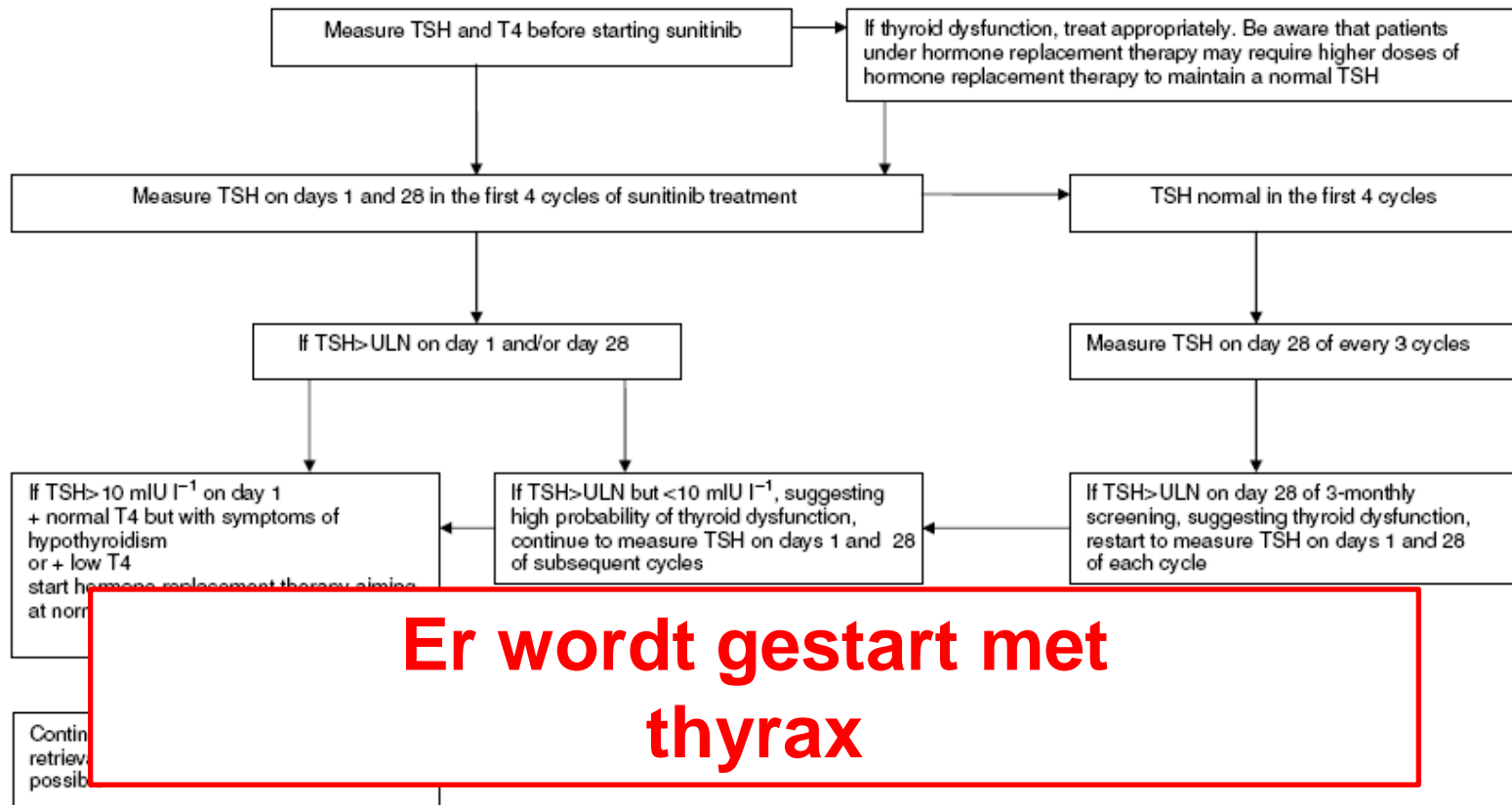
- Hart goed maar moeheid blijft
- Daarnaast ontstaat er ook periorbitaal oedeem  
Z'n broer vindt dat de stem van patiënt is veranderd
- Lab:  
TSH 70 mE/L; FT4 8.4 pmol/L; FT3 3.1 pmol/L

# Hypothyreoidie bij sunitinib

- Frequentie 4-23%, subklinisch 60-85%
- Risico neemt toe met behandelduur



# Hypothyreoidie bij sunitinib



**Er wordt gestart met thyrox**

Figure 2 Proposed algorithm to diagnose and treat thyroid dysfunction during sunitinib treatment.

# meneer B. vandaag

- Nu bijna 3 jaar op sunitinib
- Persisterende response/clinical benefit
- Dosis reductie sunitinib 1dd 37.5 mg

- Sandalen
- Kleurspoeling
- Handschoenen
- Aangepaste voeding

- Loperamide
- Lisinopril
- Thyrax

# Bijwerkingen van Everolimus

<i>Event</i>	<i>Everolimus(%)</i>	
	<i>All grade</i>	<i>Grade 3/4</i>
<i>Stomatitis</i>	40	9
<i>Rash</i>	25	2
<i>Diarrhea</i>	17	4
<i>Fatigue</i>	20	3
<i>Hypercholesterolaemia</i>	76	3
<i>Hyperglycemia</i>	13	5
<i>Pneumonitis</i>	8	3

# meneer S.

## recente voorgeschiedenis

- Neuroendocriene tumor met clinical benefit op everolimus
- 9 maand geleden gestart
- Wisselend graad 1-2 rash sinds start, waarvoor kortdurend staken everolimus

# meneer S.

## sinds start everolimus

- Stomatitis wisselend aanwezig
- Daarnaast langzaam oplopend glucose en fors verhoogd cholesterol waarvoor start **tolbutamide** en **atorvastatine**

# Beleid huidbeeld graad 3

## 9 mnd na start

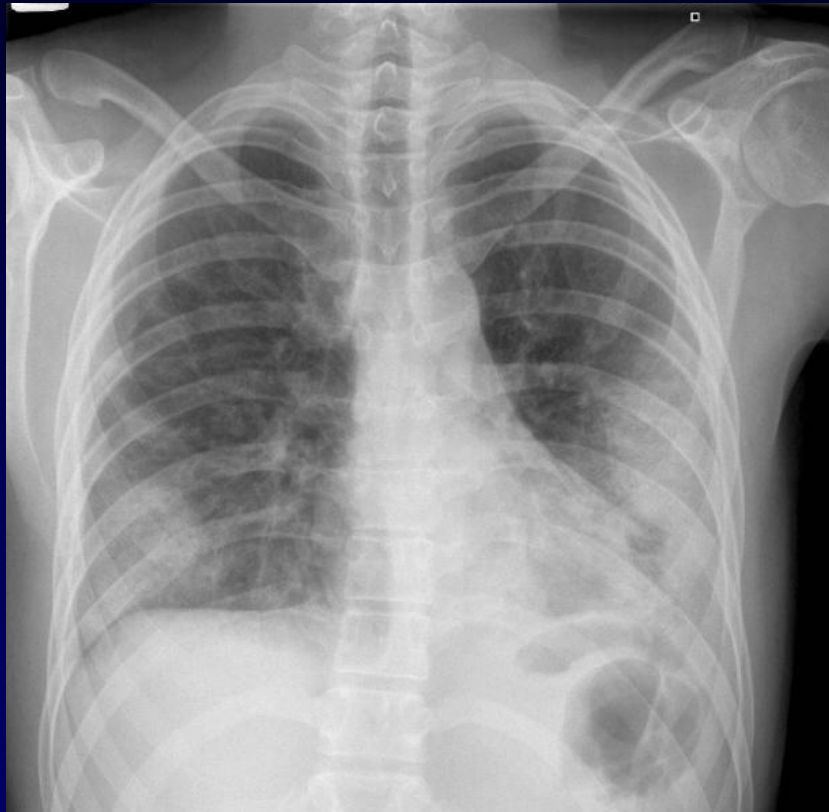
- Everolimus werd gestaakt
- Consult dermatoloog
  - Start tetracyclinezalf en corticosteroidzalf
- Na herstel tot graad 1 herstart everolimus in gereduceerde dosis, 1 dd 5 mg

# meneer S.

## 16 mnd na start

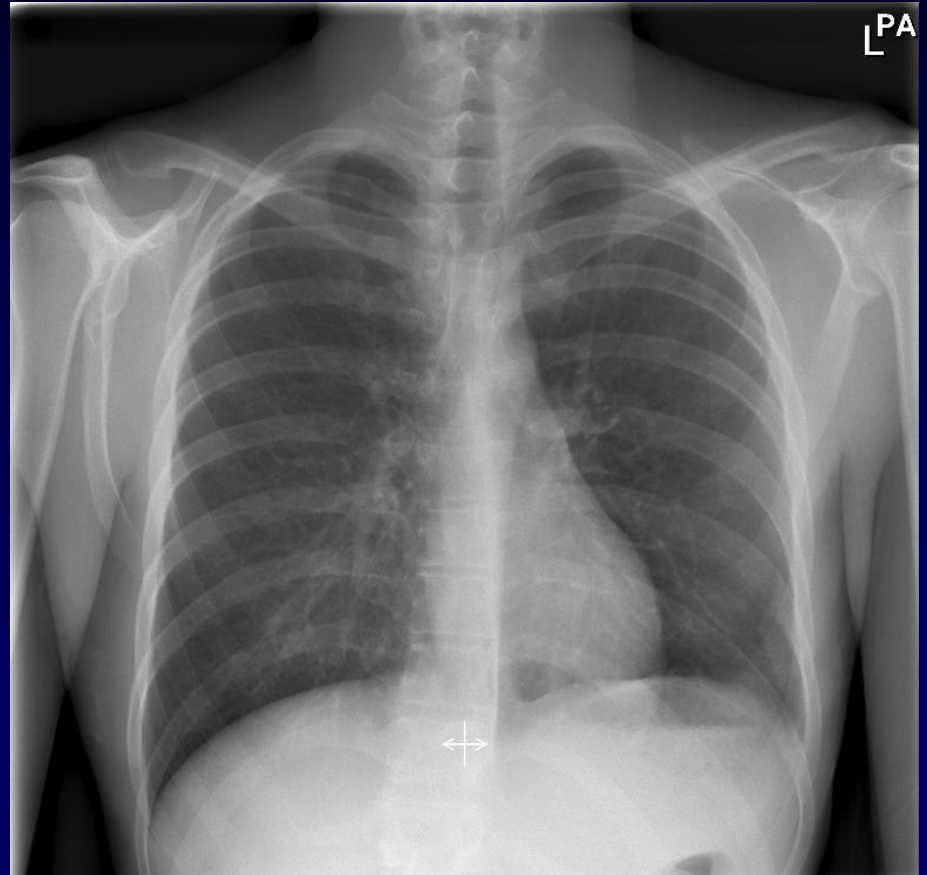
- 1 dd 5 mg everolimus
- Clinical benefit blijft aanwezig
- Maar:
  - Wisselend klachten van dyspnoe bij inspanning en droge hoest
  - Klachten langzaam progressief

meneer S.  
dyspnoe en hoesten



# meneer S. beleid dyspnoe en hoesten

- Tijdelijk staken everolimus
- Kliniek en foto verbeteren
- Herstart met dosisreductie:  
5 mg om de dag



# meneer S.

## 2 jaar na start

- Persisterend stabiele ziekte van zijn NET
- Aanhoudend clinical benefit
- Everolimus 5 mg om de dag

- Aangepaste voeding
- Aangepaste kleding
- Zonnebrand op niet bedekte huid

- Tolbutamine
- Atorvastatine
- Tetracycline zalf en corticosteroidzalf

# Tot slot

- Chronische behandeling gaat gepaard met chronische klachten en gevolgen
- Bij toxiciteit is het belangrijk om dit vroegtijdig en **voortdurend** te signaleren voor optimale interventie en ondersteuning
- De verpleegkundig specialist kan samen met medisch oncoloog zorgdragen voor optimale behandeling

