

LES DÉSORDRES MÉTABOLIQUES EN ONCOLOGIE

Journée scientifique en oncologie
Rimouski – Le 22 octobre 2010

PLAN

- Désordres induits par le cancer
- Désordres induits par la chimiothérapie et autres agents antinéoplasiques

OBJECTIFS

- Connaître l'origine des désordres métaboliques dans le contexte oncologique.
- Savoir investiguer un désordre métabolique en oncologie.
- Savoir traiter adéquatement les désordres métaboliques en oncologie.

**DÉSORDRES
MÉTABOLIQUES INDUITS
PAR LE CANCER**

HYPERCALCÉMIE

Manifestations cliniques

- ⊙ Asymptomatique
- ⊙ Neuropsychiatriques
 - Léthargie, humeur dépressive, psychose, diminution des interactions sociales et dysfonction cognitive
 - Confusion, coma
- ⊙ Gastro-intestinales
 - Constipation, anorexie, nausées et vomissements

Manifestations cliniques - 2

○ Rénales

- Diabète insipide néphrogénique et insuffisance rénale

○ Cardiaques

- Diminution du QT

○ Musculosquelettiques

- Faiblesse musculaire et douleur osseuse

4 types de mécanismes

Type	Fréquence (%)	Métastases osseuses	Agents	Tumeurs typiques
Ostéolyse locale	20	Atteinte extensive	Cytokines, chemokines, PTHrP	Sein, MM, lymphome
Humorale	80	Atteinte minimale	PTHrP	Carcinomes épidermoïdes, rein, ovaire, endomètre, sein
Sécrétion 1,25(OH) ² D	< 1	Variable	1,25(OH) ² D	Lymphomes
Hyperparathyroïdie ectopique	< 1	Variable	PTH	Variable

Investigations

- Calcémie et albumine
- Calcium ionisé
- Hypercalciurie des 24 heures
- Créatinine
- Phosphorémie
- PTH normale à diminuée
- PTHrP élevée
- 1,25(OH)²D
- Scintigraphie osseuse et série osseuse métastatique

Interventions

- ⊙ Thérapie anti-tumorale
- ⊙ Ne pas nuire...
 - Éviter narcotiques et sédatifs
 - Cesser suppléments de calcium
 - Cesser Rx induisant hypercalcémie (thiazides, vitamine D, lithium,...)
- ⊙ Réplétion de l'hypophosphorémie po

Interventions - 2

Interventions	Posologie	Effets secondaires
Induire la calciurèse		
Hydratation NaCl 0,9 %	200 à 500 cc/hre	Surcharge
Furosémide	20 à 40 mg iv	Déshydratation, hypoK+
Réplétion du phosphore, si < 1,0 mmol/L		IR, hypoCa+, convulsions, diarrhées,...
Médication		
Pamidronate	60 à 90 mg iv	IR
Zoledronate	4 mg iv	IR
Stéroïdes	Prednisone 60 mg po die ou décadron 4 mg po bid X 10 jours	Hyperglycémie, hyperTA, rétention hydrosodée, ...
Calcitonine	100 à 200 UI in bid	Flushing, nausées

SIADH

⊙ Classique...

- Carcinome pulmonaire à petites cellules

⊙ Production ectopique d'ADH par la tumeur

⊙ Symptômes

- Anorexie, nausées et vomissements, céphalées, crampes musculaires, dysgueusie...
- Œdème cérébral si hyponatrémie rapide et sévère : irritabilité, changements de personnalité, confusion, coma, convulsions, arrêt respiratoire,...

Investigations

- Osmolalité sérique < 275 mOsm/kg
- Osmolalité urinaire > 100 mOsm/kg
- Natriurie > 40 mmol/L
- TSH normale
- Fonction surrénalienne normale
- Acide urique plasmatique < 238 μ mol/L
- Urée < 3,5 mmol/L

Interventions

- ⦿ Thérapie anti-tumorale
- ⦿ Réduire l'accès à l'eau
 - < 800 à 1000 mL/jour
- ⦿ Accroître les apports alimentaires en NaCl
 - Si à domicile, comprimés de NaCl
- ⦿ Ne pas augmenter la natrémie de plus de 10-12 mmol/jour, car risque de myélonise centro-pontine

Interventions - 2

- Si hyponatrémie rapide, sévère et symptomatique
 - Calculer le déficit en sel = volume d'eau corporel total X (Na ciblée – Na actuelle)
 - NaCl 3% = 513 Meq Na+
- Si ne répond toujours pas...
 - Petites doses de furosémide
- Malheureusement, la déméclocycline n'est plus disponible

SYNDROME DE CUSHNIG

- Sécrétion indépendante d'ACTH
- Classiques
 - Carcinomes pulmonaires à petites cellules
 - Tumeurs neuroendocriniennes différenciées
 - Tumeurs digestives

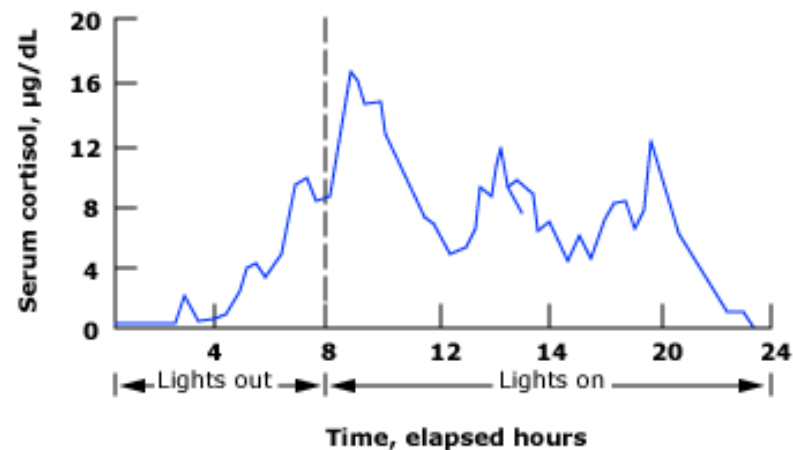
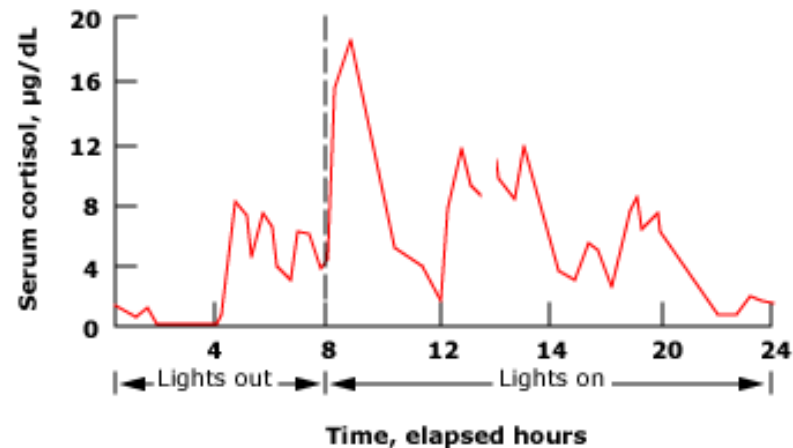
Symptoms and signs of Cushing's syndrome

Symptom or sign	Reported incidence, percent
Centripetal obesity	79-97
Facial plethora	50-94
Glucose intolerance	39-90
Weakness, proximal myopathy	29-90
Hypertension	74-87
Psychological changes	31-86
Easy bruisability	23-84
Hirsutism	64-81
Oligomenorrhea or amenorrhea	55-80
Impotence	55-80
Acne, oily skin	26-80
Abdominal striae	51-71
Ankle edema	28-60
Backache, vertebral collapse, fracture	40-50
Polydipsia, polyuria	25-44
Renal calculi	15-19
Hyperpigmentation	4-16
Headache	0-47
Exophthalmos	0-33
Tinea versicolor infection	0-30
Abdominal pain	0-21

Investigations

- Hypokaliémie
- Cortisol sérique > 800 nmol/L
- Cortisolurie des 24 heures > 1300 nmol/L
- ACTH sérique à minuit > 100 ng/L
- Absence de suppression à la dexaméthasone

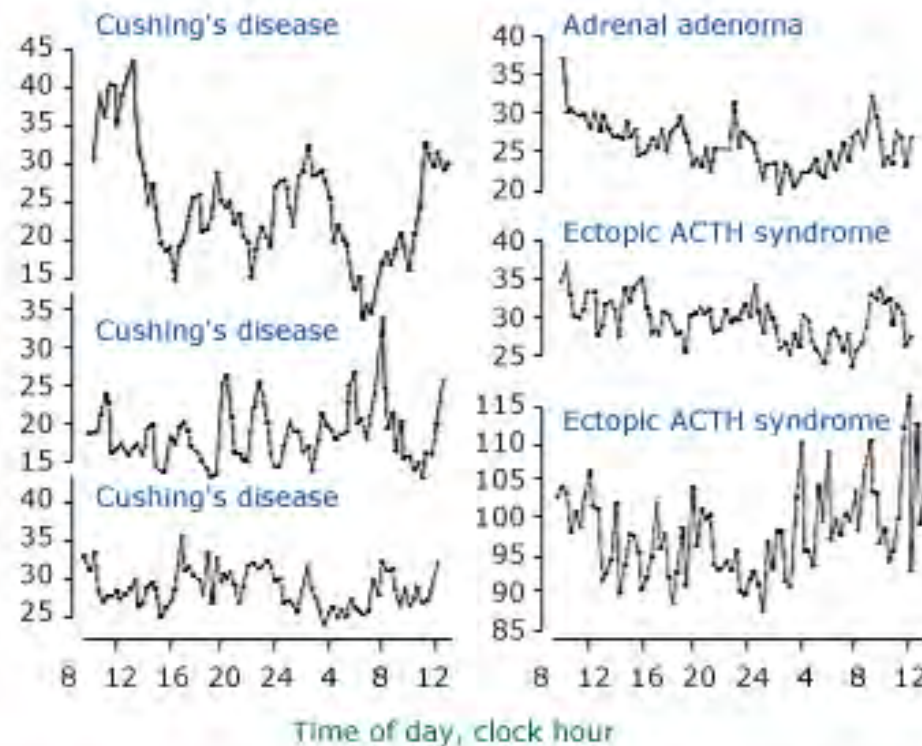
Circadian rhythm in serum cortisol



Circadian rhythm in serum cortisol concentrations in two normal subjects. Blood samples were drawn every 20 to 30 minutes. The shaded areas indicate the hours of the day during which the lights were turned out. To convert serum cortisol values to nmol/L, multiply by 27.6.

Data from Weitzman, ED, Fukushima, DK, Nogeire, C, et al, *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 33:14.

Episodic cortisol secretion in Cushing's syndrome



Serum cortisol concentrations throughout the day in patients with different forms of Cushing's syndrome. There is episodic hormone release in both ACTH-dependent and ACTH-independent (adrenal adenoma) forms of the syndrome. To convert serum cortisol to nmol/L, multiply by 27.6).

Data from Sederberg-Olsen, P, Binder, C, Kehlet, H, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36:906.

Suppression à faible dose de dexaméthasone

- 1 mg de dexaméthasone entre 23 h et minuit
 - Mesurer le cortisol sérique à 8 h
 - Non supprimé si > 50 nmol/L
- Likelihood ratio de 16.4 (CI 9.3-28.8) pour un résultat anormal et de 0.06 (0.03-0.14) pour un résultat normal

Suppression à haute dose de dexaméthasone

- Rationnelle : en augmentant la dose de dexaméthasone de 4 à 8 fois, la sécrétion d'ACTH est supprimée dans la plupart des maladies de Cushing. Par contre, dans les cas de sécrétion ectopique non hypophysaire, il n'y a pas de feedback négatif du cortisol
- 8 mg de dexaméthasone entre 23 h et minuit
 - Mesure du cortisol sérique à 8 h
 - Non supprimé si > 140 nmol/L (maladie de Cushing)

Interventions

- ⦿ Thérapie anti-tumorale
- ⦿ Ketoconazole 200-400 mg po tid
- ⦿ Mitotane 0,5 à 8 g die
 - Surrénalectomie bilatérale
- ⦿ Antihypertenseurs et épargneurs du potassium

HYPOGLYCÉMIE

- ⦿ Production ectopique d'IGF-2 et parfois d'insuline
- ⦿ Classiques
 - Personnes âgées, cancer avancé
 - Mésothéliome
 - Sarcomes
 - Néoplasies pulmonaires
 - Néoplasies gastro-intestinales

Manifestations

⦿ Neurogéniques

- Tremblements
- Palpitations
- Anxiété
- Sudations
- Faim
- Paresthésies

⦿ Neuroglycopéniques

- Troubles conitifs
- Changements de comportement
- Anomalies psychomotrices
- Troubles de concentration
- Convulsions
- Coma

Investigations

- ⦿ Hypoglycémie
- ⦿ Insulinémie < 25 pmol/L
- ⦿ C-peptide $< 0,1$ nmol/L
- ⦿ IGF-1 abaissé
- ⦿ IGF-2 normal ou élevé
- ⦿ Ratio IGF-1:IGF-2 élevé

Interventions

- ⦿ Thérapie anti-tumorale
- ⦿ Glucose po ou iv
 - Efficacité du po en 15 à 30 minutes
 - Sinon ampoule de D50 % iv (25g)
- ⦿ Si récurrence ou chronicité
 - Décadron 4 mg po bid à tid
 - Prednisone 10-15 mg po die
 - Glucagon 0,06-0,3 mg/hre iv
 - Diazoxide 3-8 mg/kg po en 2-3 doses die
 - Sandostatine 50-1500 µg sc die ou LAR 20-30 mg im par mois
 - HGH 2 U sc die

UN CAS ANECDOTIQUE

- H, 55 ans
- Raison de consultation
 - Nausées et vomissements réfractaires
 - Aucune autre plainte par ailleurs
- Bilan initial
 - TDM thorax : multiples adénopathies médiastinales et métastases pulmonaires
 - Bronchoscopie : N
 - Biospsie ganglionnaire : choriocarcinome

- ⊙ Orchiectomie : tératome immature 90 %, séminome 10 % et possibilité de choriocarcinome involués
 - SCA post-orchiectomie
- ⊙ DONC : tumeur germinale non séminomateuse à mauvais risque
- ⊙ Afin de compléter le staging
 - LDH N
 - α FP N
 - B-HCG 1 200 000

À VOTRE AVIS???

Hyperthyroïdie paranéoplasique

- Le β -HCG est un homologue de la TSH et stimule l'activité thyroïdienne pouvant causer une hyperthyroïdie et induire les nausées et vomissements
 - TSH abaissée
 - T4 libre et T3 augmentées
- Traitement
 - Tapazole
 - PEB

**DÉSORDRES
MÉTABOLIQUES INDUITS
PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE**

TOXICITÉS HÉPATIQUES

Mécanismes

- ⦿ Lésion hépatocellulaire
- ⦿ Inflammation
- ⦿ Cholestase
- ⦿ Maladie veno occlusive
 - Oblitération des petites veines hépatiques par des dépôts sous-endothéliaux de fibrine
 - Triade : ictère, hépatalgie, ascite
 - Busulfan, DTIC et ABVD

Common toxicity criteria hepatic toxicity grading

Grade	0	1	2	3	4
Alkaline phosphatase	WNL	>ULN to 2.5 x ULN	>2.5 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
Bilirubin	WNL	>ULN to 1.5 x ULN	>1.5 to 3 x ULN	>3 to 10 x ULN	>10 x ULN
Bilirubin associated with graft-versus-host-disease (GVHD) for BMT studies	Normal	≥2 to <3 mg/dL	≥3 to <6 mg/dL	≥6 to <15 mg/dL	≥15 mg/dL
GGT (Γ; -glutamyl transpeptidase)	WNL	>ULN to 2.5 x ULN	>2.5 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
Hepatic enlargement*	Absent	-	-	Present	-
Hypoalbuminemia	WNL	<LLN to 3 g/dL	≥2 to <3 g/dL	<2 g/dL	-
Liver dysfunction/failure (clinical)	Normal	-	-	Asterixis	Encephalopathy or coma
Portal vein flow	Normal	-	Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow	-
SGOT (AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase)	WNL	>ULN to 2.5 x ULN	>2.5 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
SGPT (ALT) (serum glutamic pyruvic transaminase)	WNL	>ULN to 2.5 x ULN	>2.5 to 5 x ULN	>5 to 20 x ULN	>20 x ULN
Hepatic-other	None	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening or disabling

VOD: veno-occlusive disease; WNL: within normal limits; ULN: upper limit of normal; LLN: lower limit of normal.

* Grade hepatic enlargement only for treatment-related adverse event including VOD.

Reproduced with permission from: King, PD, Perry, MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* 2001; 6:162. Copyright © 2001 AlphaMed Press.

<http://www.TheOncologist.com>

Cytotoxic chemotherapy dose modification in patients with preexisting liver disease*

Agent	Bilirubin	Aminotransferases	Percent dose administered	Ref
Bortezomib	>1.5 x ULN		Reduced starting dose (0.7 mg/m ²)	
Cyclophosphamide	3.1 to 5 mg/dl	AST ≥180 IU/L	75 percent	[1]
	>5 mg/dL		0 percent	
Cytarabine		Any	50 percent; subsequent increase by monitoring toxicity	[1]
Dactinomycin		Any	50 percent; subsequent increase by monitoring toxicity	
Daunorubicin	1.2 to 3 mg/dL		75 percent	[1]
	3 to 5 mg/dL		50 percent	
	>5 mg/dL		0 percent	
Docetaxel			See text	
Doxorubicin	1.2 to 3 mg/dL	ALT or AST >3 x ULN	50 percent	[1]
	3 to 5 mg/dL		25 percent	
	>5 mg/dL		0 percent	
Epirubicin	1.2 to 3 mg/dL	2 to 4 x ULN	75 percent	[1]
	>3 mg/dL	>4 x ULN	50 percent	
Etoposide	1.5 to 3 mg/dL	AST >3 x ULN	50 percent	[1]
FU	>5 mg/dL		0 percent	[1]
Gemcitabine	>1.6 mg/dL		80 percent•	
Ifosfamide	>3 mg/dL		25 percent	[1,2]
Irinotecan	1.5 to 3 mg/dL		75 percent	[1]
Ixabepilone monotherapy	≤1 x ULN	AST and ALT ≤2.5 x ULN	Initial dose (40 mg/m ²)	
	≤1 x ULN	AST and ALT ≤10 x ULN	Initial dose (32 mg/m ²)	
	>1.5 x ULN to ≤3 x ULN	AST and ALT ≤10 x ULN	Initial dose (20-30 mg/m ²)	
Ixabepilone plus capecitabine	≥2.5 x ULN	Above ULN	Omit	
Paclitaxel			See text	
Procarbazine	>5 mg/dL	ALT or AST >3 x ULN	0 percent	[1]
Vincristine, vinblastine	>3 mg/dL		50 percent	[3]
Vinorelbine	2.1 to 3 mg/dL		50 percent	[1]
	>3 mg/dL		25 percent	

TOXICITÉS RÉNALES

Facteurs de risque

- ⊙ Diminution du volume intravasculaire
 - Déshydratation, pertes externes, 3^e espace,...
- ⊙ Utilisation concomitante d'autres molécules néphrotoxiques
 - Antibiotiques, AINS, produits de contraste en radiologie
- ⊙ Causes anatomiques
 - Compression extrinsèque du système urinaire par la tumeur
- ⊙ Maladie rénale sous-jacente

Renal diseases associated with malignancy

Urinary tract obstruction

Intratubular obstruction

Uric acid

Immunoglobulin light chains

Methotrexate

Glomerular diseases

Membranous nephropathy - primarily solid tumors

Minimal change disease or focal glomerulosclerosis - primarily Hodgkin's disease

Proliferative glomerulonephritis - chronic lymphocytic leukemia

Primary amyloidosis - multiple myeloma

Secondary amyloidosis - renal cancer, Hodgkin's disease

Hemolytic-uremic syndrome

Mucin-producing tumors,

Certain forms of chemotherapy

Conditioning for bone marrow transplantation

Tubulointerstitial diseases

Hypercalcemia

Platinum

Nitrosoureas

Tubular dysfunction due to ifosfamide or acute myeloid leukemia

Tumor infiltration in lymphoma or leukemia

Prerenal disease

Hepatorenal syndrome

Capillary leak syndrome due to interleukin-2

Hyponatremia

Syndrome of inappropriate ADH secretion

Volume depletion

Adrenal insufficiency

Polyuria

Central diabetes insipidus

Nephrogenic due to hypercalcemia

Hypokalemia

Tubular dysfunction

Hypomagnesemia

Hyperkalemia

Renal failure

Adrenal insufficiency

Massive cell breakdown (tumor lysis syndrome)

Chemotherapeutic agents associated with nephrotoxicity and proposed mechanisms of renal damage

Drug	Renal toxicity (type)	Mechanism	Prevention
Bevacizumab	Proteinuria, nephrotic syndrome	Renal thrombotic microangiopathy?	
Carboplatin	Rare Hypomagnesemia; recurrent salt wasting	Tubular injury (reversible)	
Cetuximab	Hypomagnesemia	Tubular injury	
Cisplatin	Renal failure; renal tubular acidosis; hypomagnesemia (dose related and cumulative)	Tubulointerstitial injury	Aggressive hydration Forced diuresis Cytoprotectants (eg, amifostine)
Cyclophosphamide	Hyponatremia Hemorrhagic cystitis	Direct effect on distal tubules	Use of mesna Adequate hydration
Gemcitabine	Hemolytic uremic syndrome	Microangiopathic lesions	
Ifosfamide	Fanconi syndrome, renal tubular acidosis, nephrogenic diabetes insipidus; hemorrhagic cystitis	Proximal tubular damage by acrolein and chloroacetic acid	Use of mesna Adequate hydration Electrolyte monitoring
Interferons	Proteinuria; renal failure	Minimal changes; ATN	
Interleukin-2	Prerenal azotemia	Renal hypoperfusion (capillary leak syndrome)	Strict patient selection Control volume and hemodynamic status Avoid other nephrotoxins
Methotrexate	Non-oliguric renal failure (high doses)	Intratubular deposition of methotrexate	Aggressive hydration with normal saline Urine alkalinization Forced diuresis (3L/day)
	Hyponatremia	SIADH	
Mitomycin C	Hemolytic uremic syndrome (4-6 percent)	Microangiopathic lesions	
Nitrosureas	Chronic interstitial nephritis with progressive renal failure	Glomerular sclerosis tubular fibrosis	Adequate hydration
Panitumumab	Hypomagnesemia	Tubular injury	
Rituximab	Acute renal failure	Tumor lysis syndrome	
Sorafenib	Proteinuria, nephrotic syndrome	Renal thrombotic microangiopathy?	
Streptozocin	Proteinuria common (65-75 percent); tubular syndromes	Proximal tubular damage	
Sunitinib	Proteinuria, nephrotic syndrome	Renal thrombotic microangiopathy?	
Vinca alkaloids	Hyponatremia	SIADH	

Néphrotoxicité au cisplatine

● Indications

- Radiosensibilisant : ORL, col, oesophage
- Poumon petites et non petites cellules
- Lymphomes
- Estomac
- Vessie
- Mésothéliome

Facteurs de risque

- Pic plasmatique
- Expositions antérieures
- Atteinte rénale préexistante
- Administration concomitante d'autres molécules néphrotoxiques
- Âge
- Hypoalbuminémie

Mécanismes

- ⊙ Toxicité cellulaire
 - Tubule proximal
- ⊙ Vasoconstriction
- ⊙ Inflammation
 - Sécrétion de cytokines proinflammatoires et des caspases qui activent les cellules de la réponse inflammatoire et augmentent l'expression des molécules d'adhésion endothéliales, infiltrant les tissus rénaux et causant l'insuffisance rénale aiguë

Mécanismes - 2

- Atteinte du tubule proximal
 - Cellules particulièrement sensibles au cisplatine

Manifestations rénales

- Dysfonction rénale
- Microangiopathie thrombotique
- Hypomagnésémie
- Syndrome Fanconi-like
- Perte rénale de Na^+
- Anémie

Prévention

- ⦿ Ajustement des doses
- ⦿ Changer pour le carboplatin
- ⦿ Hydratation +++
- ⦿ Néphroprotecteurs
 - amifostine

Traitements

- Hydratation +++
- Réplétion des pertes ioniques
- Cesser l'usage du cisplatine

Néphrotoxicité à l'ifosfamide

● Indications

- Lymphomes en rechute
- Tumeurs germinales en rechute
- Sarcomes

● Mécanisme

- Métabolite néphrotoxique
- Chloracetaldehyde > acrolein

Facteurs de risque

- ⦿ Dose cumulative
- ⦿ Enfants
- ⦿ Usage concomitant de cisplatine

Manifestations rénales

- Hypophosphatémie
- Hypokaliémie
- Acidose tubulaire
- Polyurie
 - Diabète insipide

Prévention

- ⦿ Ajustement des doses
- ⦿ Chélateur de métabolite (acrolein)

INFERTILITÉ ET CHIMIOTHÉRAPIE

Homme

○ Mécanismes

- Atteinte de l'épithélium germinal
 - Azoospermie en 2-3 mois
 - Récupération en 12 semaines après arrêt du traitement
- Atteinte des cellules de Leydig
 - Hypogonadisme subclinique avec augmentation de la LH et diminution de la testostérone

○ Néoplasies associées à une anomalie de la spermatogenèse

- Hodgkin
- Néo testiculaire

⊙ Chimiothérapies incriminées

- Cisplatine et néo testiculaire 50 %
- MOPP/BEACOPP et Hodgkin 90 %
- ABVD et Hodgkin 20-35 %

⊙ Prévention

- Cryopréservation

Femme

- ⦿ Atteinte des cellules de la granulosa et de la theca
- ⦿ Si FSH/LH élevés et estradiol diminué = ménopause
- ⦿ Facteurs prédictifs
 - Âge
 - Régime de chimiothérapie

Ovarian toxicity of chemotherapeutic agents

Drug	Class (action)
Definitely associated with ovarian damage	
Nitrogen mustard	Mechlorethamine (alkylating agent)
L-phenylalanine mustard	Mechlorethamine (alkylating agent)
Chlorambucil	Chloroethylamine (alkylating agent)
Cyclophosphamide	Chloroethylamine (alkylating agent)
Busulfan	Alkylalkane sulfonate (alkylating agent)
Procarbazine	Substituted hydrazine
Probably associated with ovarian damage	
Doxorubicin	Anthracycline
Vinblastine	Vinca alkaloid
Cytosine arabinoside (Ara-C)	Antimetabolite
Cis-platinum	Heavy metal
Carmustine	Nitrosourea (alkylating agent)
Lomustine	Nitrosourea (alkylating agent)
VP-16 (etoposide)	Podophyllotoxin
Unlikely to cause ovarian damage	
Methotrexate	Antimetabolite
Fluorouracil (5-FU)	Antimetabolite
6-mercaptopurine	Antimetabolite
Vincristine	Vinca alkaloid
Unknown	
VM-26	Podophyllotoxin
Daunorubicin	Anthracycline
Bleomycin	Peptide
Melphalan	Chloroethylamine
Decarbazine	Substituted hydrazine
Vindesine	Vinca alkaloid

Prévention

- Agoniste GnRH
- Transposition des ovaires
- Cryopréservation
 - Embryons
 - Ovules

Bibliographie

- Up to date 18.2
- Hypercalcemia Associated with Cancer, NEJM 2005; 352: 373-79
- The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis, NEJM 2007; 356: 2064-72
- Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment, Mayo Clin Proc 2010; 85: 838-54
- Syndromes paranéoplasiques endocriniens: diagnostic et prise en charge, Revue Médicale Suisse 2009; 5: 1668-74