

Le traitement des urgences oncologiques (1^{re} partie) – Hypercalcémie, compression médullaire, épanchements péricardiques et épanchements pleuraux

Christine Hamel

Résumé

Objectif : Revoir le traitement de l'hypercalcémie maligne, de la compression médullaire et des épanchements péricardiques et pleuraux malins. Discuter des données probantes disponibles concernant les modalités thérapeutiques de ces urgences.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée avec PubMed. Des études cliniques, des revues de traitement, systématiques ou non, des méta-analyses et des lignes directrices concernant les urgences oncologiques ont été consultées.

Analyse des données : Les résultats de méta-analyses et d'études cliniques, à répartition aléatoire ou non, concernant l'hypercalcémie, la compression médullaire et les épanchements péricardiques et pleuraux sont analysés. Le traitement de l'hypercalcémie maligne consiste en une hydratation agressive ainsi qu'en l'administration de biphosphonates avec ou sans calcitonine. Les modalités thérapeutiques pouvant être utilisées pour la compression médullaire sont les corticostéroïdes, la radiothérapie et la chirurgie. Le traitement des épanchements péricardiques et pleuraux est actuellement controversé en raison du manque de données probantes. Quelques patients atteints d'épanchements péricardiques pourraient bénéficier de l'administration d'une chimiothérapie locale dans l'espace péricardique. En ce qui a trait aux épanchements pleuraux, le talc est l'agent pour lequel le plus de données probantes sont disponibles. Cet agent pourrait être utilisé pour certains patients sélectionnés.

Conclusion : Le pharmacien d'établissement sera de plus en plus confronté aux urgences oncologiques. Une mise en œuvre rapide des traitements étant primordiale lors d'hypercalcémie, de compression médullaire et chez certains patients atteints d'épanchements péricardiques ou pleuraux malins, le pharmacien a avantage à bien connaître ces pathologies et leur traitement.

Mots clés : urgences oncologiques, hypercalcémie, compression médullaire, épanchements pleuraux, épanchements péricardiques

Introduction

Le cancer est de plus en plus fréquent, et plusieurs patients subiront des complications de cette maladie ou de son traitement¹. Plusieurs situations considérées comme des urgences médicales sont liées soit au cancer lui-même, soit à la chimiothérapie^{1,2}. Les urgences oncologiques peuvent affecter divers organes et être classifiées en désordres métaboliques (hypercalcémie), neurologiques (compression médullaire, augmentation de la pression intracrânienne, convulsions), cardiovasculaires et respiratoires (épanchements pleuraux et péricardiques malins, syndrome de la veine cave supérieure [SVCS]), hématologiques (hyperleucocytose et leucostase) ou effets indésirables de la chimiothérapie (neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhées, vomissements et syndrome coronarien aigu)¹⁻⁵. Le traitement des urgences oncologiques sera abordé en trois parties. La première partie traitera de l'hypercalcémie d'origine tumorale, de la compression médullaire ainsi que des épanchements pleuraux et péricardiques malins. La deuxième partie comprendra une discussion du traitement du SVCS, de l'augmentation de la pression intracrânienne, des convulsions puis de l'hyperleucocytose et de la leucostase. Finalement, un troisième article détaillera le traitement des urgences oncologiques liées à la chimiothérapie.

Pour chaque sujet abordé, une revue de la littérature scientifique a été effectuée avec Pubmed. Les résumés d'articles ont été consultés du plus récent au plus ancien, mais tous les résumés ont été évalués. Les données provenant de lignes directrices émises par des organismes reconnus ont eu plus de poids, les données provenant de méta-analyses viennent ensuite, puis les données provenant d'études à répartition aléatoire. Lorsque de telles études n'étaient pas disponibles, les données provenant d'études sans répartition aléatoire ou de séries de cas ont été prises en compte et rapportées.

Hypercalcémie

L'hypercalcémie est un problème relativement fréquent associé au cancer^{3,6,7}. Dans certains cas, la calcémie est tellement élevée qu'elle menace la vie du patient^{8,9}. Une calcémie normale se situe environ entre 2,0 et 2,5 mmol/L, mais les valeurs limites de la normale peuvent varier selon les laboratoires⁹. Puisque le calcium

Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins à Cowansville

est un ion très lié aux protéines plasmatiques, il est important de corriger la calcémie selon l'albuminémie à l'aide de la formule suivante : calcium corrigé (mmol/L) = calcium mesuré (mmol/L) + (0,02 x [40-albumine mesurée] g/L)^{3,6}. Une hypercalcémie est considérée comme légère lorsque la calcémie corrigée se situe entre 2,6 et 3,0 mmol/L, modérée lorsque la calcémie est entre 3,0 et 3,5 mmol/L et grave lorsque la calcémie s'élève à plus de 3,5 mmol/L³. Notons que le calcium ionisé représente un paramètre plus juste pour le suivi de l'hypercalcémie, étant donné qu'il n'est pas influencé par le niveau d'albumine ou de protéines plasmatiques^{2,3,7}. Malheureusement, la plupart des recommandations concernant le traitement de l'hypercalcémie mentionnent d'utiliser le calcium total corrigé^{3,10}. Certains auteurs recommandent de mesurer le calcium ionisé des patients pour lesquels il existe un doute sur la validité des résultats de calcium total⁷.

Présentation clinique

La gravité de l'hypercalcémie dépend de l'intensité des symptômes, de leur rapidité d'installation ainsi que des fonctions rénales et neurologiques de base du patient³. Ces symptômes sont habituellement non spécifiques et se manifestent par de la léthargie, de la confusion, de l'anorexie, des nausées, de la constipation, de la polyurie et de la polydipsie³. Une hypovolémie est présente dans la plupart des cas en raison des pertes importantes de liquide et de l'incapacité des patients à ingérer des fluides³. Non traitée, l'hypercalcémie peut causer des arythmies, une insuffisance rénale aiguë, des convulsions et peut mener au coma et au décès³.

Incidence

Une hypercalcémie a été rapportée chez 10 à 30 % des patients atteints de cancer à un certain moment au cours de leur maladie^{2,3,8,11}. Il s'agit de la complication métabolique la plus commune, mettant en danger la vie de patients cancéreux¹¹. On l'observe surtout chez les patients souffrant du cancer du poumon, du sein, du rein, de l'endomètre, des ovaires, de la tête et du cou ainsi que chez les patients atteints de myélome multiple, mais elle peut également survenir en présence d'autres types de cancers^{3,11}.

Physiopathologie

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la pathogénèse de l'hypercalcémie d'origine tumorale³. Les trois causes les plus fréquentes sont l'hypercalcémie maligne humorale, la destruction locale des os par les cellules néoplasiques et la production d'analogues de la vitamine D par la tumeur³.

L'hypercalcémie maligne humorale est le mécanisme le plus fréquent^{2,3,7,12}. Cette condition est induite par la production d'un analogue de l'hormone parathyroïdienne (PTH), appelée la protéine, apparentée à l'hor-

mone parathyroïdienne (*parathyroid hormone related protein*, PTHrP)^{3,7}. Cette molécule, similaire à la PTH par sa structure, stimule plusieurs actions de cette dernière molécule, telles la résorption osseuse et la réabsorption rénale tubulaire distale du calcium^{2,4}. Une différence notable entre les deux s'exprime par le fait que la PTHrP serait plutôt un messager tissulaire local tandis que la PTH agirait majoritairement à distance de son lieu de production¹². On a observé, dans la plupart des cas, un abaissement de la PTH chez les patients ayant de hauts taux de PTHrP, probablement en raison d'un mécanisme de régulation négative^{3,8}. Une surproduction de PTHrP est plus commune en présence de cancers épidermoïdes du poumon et de la tête et du cou, et de cancers du sein, des reins, de la vessie et des ovaires^{2,3}.

La destruction de l'os par des cellules tumorales primaires ou métastatiques survient fréquemment chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon, ainsi que chez les patients souffrant de myélome multiple³.

On a démontré une surproduction de plusieurs analogues de la vitamine D par les cellules malignes lors d'hypercalcémie associée à des lymphomes, particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin³. Une sécrétion ectopique de PTH par la tumeur constitue un mécanisme très rare d'hypercalcémie³.

Diagnostic

Les symptômes d'hypercalcémie étant peu spécifiques, le diagnostic de cette pathologie repose principalement sur les analyses de laboratoire¹³. Chez un patient présentant une association d'hypercalcémie et de niveaux plasmatiques de PTH abaissés (inférieurs à 20 ng/L), on devrait suspecter une hypercalcémie d'origine humorale⁸. Des lésions osseuses lytiques retrouvées à l'imagerie laissent entendre, quant à elles, une hypercalcémie induite par une résorption osseuse³. L'origine de l'hypercalcémie, soit humorale ou en raison de lésions osseuses, n'influence pas le traitement initial². Certains auteurs ont prétendu que l'hypercalcémie humorale serait plus souvent réfractaire aux biphosphonates que celle causée par une atteinte osseuse, ce qui nécessiterait un recours plus fréquent aux agents de deuxième ligne^{6,14}. De plus, les récurrences surviendraient plus rapidement lors de l'administration de biphosphonates à des patients présentant un taux élevé de PTHrP^{6,15}. Ces patients pourraient théoriquement nécessiter des doses plus rapprochées de ces agents^{6,15}. Cette hypothèse devra être évaluée dans un essai clinique avant que des recommandations puissent être émises.

Traitement

Le traitement de l'hypercalcémie dépend de la gravité de cette condition ainsi que de la présence ou non de symptômes^{3,10}. Les patients ayant une calcémie corrigée inférieure à 3,50 mmol/L et étant asymptomatiques

peuvent être traités de manière non urgente tandis que les patients symptomatiques ou pour lesquels la calcémie est supérieure à 3,50 mmol/L nécessitent dans la plupart des cas une thérapie immédiate¹⁶.

Peu importe la gravité de l'hypercalcémie, la première question à aborder avant tout traitement de cette condition est d'ordre éthique^{3,7}. De fait, l'hypercalcémie survient fréquemment lors de cancer avancé, et il peut être acceptable de se limiter à des soins de confort lorsqu'il s'agit de patients ayant un pronostic très réservé, qui ont fait le choix de ne pas être traités^{3,7}.

Le traitement de l'hypercalcémie maligne permettant le maintien le plus long en normocalcémie est le traitement du cancer sous-jacent³. Or, la plupart des patients ne peuvent être initialement traités de manière définitive dès l'apparition des premiers symptômes en raison de l'instabilité de leur état³. Un traitement visant à diminuer le calcium pourrait donc être instauré initialement dans l'objectif d'administrer un traitement antitumoral subséquent à certains patients bénéficiant d'un bon statut de performance, d'une espérance de vie de plusieurs mois et ayant démontré le désir de recevoir de la chimiothérapie³.

Il est primordial d'éliminer toutes les causes médicamenteuses possibles d'hypercalcémie dès l'arrivée du patient (ex. : les diurétiques thiazidiques, les antiacides contenant du calcium, les suppléments de calcium et de vitamine D, les rétinoïdes, les contraceptifs oraux ainsi que le lithium)^{3,7-9}. Les modalités thérapeutiques utilisées pour le traitement de l'hypercalcémie sont présentées au tableau I.

Une hydratation intraveineuse agressive avec du normal salin demeure la première mesure à introduire, étant donné la déplétion volémique rencontrée chez la majorité des patients^{3,10,13}. Il est important d'ajuster la vitesse d'hydratation selon la gravité de l'hypercalcémie et de la déshydratation ainsi qu'en fonction des comorbidités du patient (ex. : insuffisance rénale ou cardiaque)^{3,10,13}. Les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés de manière concomitante avec l'hydratation afin d'induire une diurèse forcée chez les patients en surcharge liquidienne et de promouvoir l'excrétion et l'élimination du calcium^{3,13}. L'administration de diurétiques de l'anse ne devrait être entreprise qu'après la réplétion volémique pour éviter d'aggraver la déshydratation et la détérioration des fonctions rénales^{3,6,13}. On devrait surveiller au moins quotidiennement plusieurs paramètres au cours de l'hydratation agressive avec ou sans utilisation de diurétiques, soit le bilan ingesta/excréta, le phosphore, la créatinine, le magnésium, le potassium et le sodium^{3,10,13}.

Par la suite, le traitement standard de l'hypercalcémie d'origine tumorale consiste en l'administration d'un biphosphonate^{3,10}. De fait, la supériorité des biphosphonates en comparaison avec l'hydratation seule a été dé-

montrée dans plusieurs études de phase III^{17,18}. Selon plusieurs experts, le pamidronate constitue l'agent de choix en raison de la supériorité qu'il a démontrée par rapport aux biphosphonates de première génération, comme le clodronate, l'etidronate et l'ibandronate^{16,19-22}. Il est à noter qu'un petit essai clinique comparant l'ibandronate et le pamidronate concluait à une efficacité supérieure de l'ibandronate²³. Par contre, cette étude ne possédait pas la puissance nécessaire pour conclure à la supériorité de l'ibandronate, et ces résultats n'étaient pas reproductibles au cours d'autres essais cliniques²³. Des doses de 60 mg et 90 mg de pamidronate se sont montrées plus efficaces qu'une dose de 30 mg en ce qui a trait à l'atteinte de la normocalcémie²⁴. L'Agence provinciale de lutte contre le cancer de Colombie-Britannique (British Columbia Cancer Agency, BCCA) recommande de réserver la dose de 30 mg aux patients asymptomatiques dont le calcium total corrigé est inférieur à 3 mmol/L¹⁰. L'etidronate et l'ibandronate ne sont plus recommandés dans le traitement de l'hypercalcémie maligne, tandis que le clodronate ne devrait être utilisé qu'en présence de symptômes, pour traiter une hypercalcémie inférieure à 3,5 mmol/L¹⁰. Si aucune réponse n'est obtenue avec cet agent après 48 heures, on devrait avoir recours à du pamidronate ou à de l'acide zolédronique¹⁰.

Deux études à répartition aléatoire récentes concluait que l'acide zolédronique serait associé à un taux de réponse complète plus élevé et à une durée de réponse plus longue^{11,25}. Cet agent étant beaucoup plus coûteux que le pamidronate, certains cliniciens suggèrent d'utiliser ce dernier en première ligne et de réserver l'acide zolédronique aux cas réfractaires au pamidronate¹⁶. On recommande une dose initiale de 4 mg d'acide zolédronique, étant donné qu'aucune différence significative en ce qui a trait à la réponse complète, n'a été observée pour des doses de 4 et de 8 mg de cet agent lors d'une étude à répartition aléatoire^{10,11}. De plus, la mortalité toutes causes confondues et la toxicité rénale étaient supérieures avec la dose de 8 mg¹¹. Il est à noter que 52 % des patients réfractaires à une dose de 4 mg d'acide zolédronique ou de 90 mg de pamidronate ont obtenu une réponse avec une dose subséquente de 8 mg d'acide zolédronique¹¹. La BCCA ne recommande pas d'utiliser des doses d'acide zolédronique supérieures à 4 mg et propose plutôt d'administrer une seconde fois cet agent à raison de 4 mg après 48 heures si la calcémie n'est pas normalisée à ce moment-là¹⁰.

Le pamidronate serait le biphosphonate de choix pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, car il serait sûr pour des concentrations sériques de créatinine allant jusqu'à 440 µmol/L²⁶. Lorsqu'une réponse partielle est obtenue lors de la première administration de biphosphonate, une deuxième dose peut être donnée sept à dix jours plus tard¹⁰. Les biphosphonates devraient alors être administrés tous les 21 à 28 jours pour le maintien de la normocalcémie, tant que l'on n'a pas entrepris un traite-

Tableau I : Traitement de l'hypercalcémie reliée au cancer

Médicament	Mécanisme d'action	Doses	Ajustements posologiques	Délai d'action et efficacité	Durée de la réponse
NaCl 0,9 % ^{10,16}	- Amélioration de la fonction rénale - diminution de la résorption tubulaire de calcium secondaire à la déplétion volémique	500 à 1000 ml dans la première heure, puis 250 à 500 ml/h jusqu'à euvolémie, puis 100-150 ml/h jusqu'à réplétion volémique complète	Ajuster la vitesse d'hydratation en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque	Diminution de la calcémie de 0,5 mmol/L, maintien de la calcémie chez 20-30 % des patients lorsqu'elle est utilisée comme seule modalité de traitement	- n. d.
Furosémide ^{6,16}	- Inhibition du transport actif du calcium dans le tubule rénal	20-40 mg par voie intraveineuse deux fois par jour			n. d.
Pamidronate ^{10,16,19,26}	- Pas entièrement élucidé - Diminution de l'activité ostéoclastique par plusieurs mécanismes et par régulation des médiateurs produits par les ostéoblastes	Selon calcémie : 30 à 90 mg par voie intraveineuse dans 250 ml de NaCl 0,9 % en 1 à 4 heures Ca ²⁺ total corrigé ≥ 3,5 mmol/L : 90 mg Ca ²⁺ total corrigé < 3,5 mmol/L avec symptômes : 60-90 mg Ca ²⁺ total corrigé < 3 mmol/L avec symptômes : 30 mg	- Utiliser avec prudence ou utiliser des doses de 30 à 45 mg si créatinine supérieure à 440 µmol/L. Perfuser en 4 heures en cas d'insuffisance rénale	Normocalcémie chez 70-90 % des patients après 48 heures; nadir calcémie : 7 à 10 jours	14 à 28 jours

Tableau I : Traitement de l'hypercalcémie reliée au cancer (suite)

Médicament	Mécanisme d'action	Doses	Ajustements posologiques	Délai d'action et efficacité	Durée de la réponse
Acide zolédronique ^{10,11,25}	- voir pamidronate	Administration par voie intraveineuse dans 100 ml de NaCl 0,9 % en au moins 15 minutes -Traitement initial : 4 mg -Récurrence ou patients réfractaires : 8 mg	Ajustements recommandés par la BCCA selon la clairance à la créatinine : 50 à 60 ml/min : 3,5 mg 40 à 49 ml/min : 3,3 mg 30 à 39 ml/min : 3 mg - Perfusion de 30 minutes en cas d'insuffisance rénale - Ne pas donner de doses subséquentes si créatinine sérique était normale et augmentation \geq 44 $\mu\text{mol/L}$ ou si créat. sérique de départ > 123 $\mu\text{mol/L}$ et augmentation \geq 88 $\mu\text{mol/L}$	Normocalcémie 87-88 % en 48 à 96 h	32 à 43 jours (Temps médian de rechute : 30 jours vs 17 jours pamidronate)
Clodronate ^{10,16}	- idem pamidronate	- 300 mg par voie intraveineuse une fois par jour jusqu'à 7 jours consécutifs ou 1500 mg par voie intraveineuse dans 500 ml de NaCl 0,9 % en 4 heures	Ajustements recommandés par la BCCA selon la clairance à la créatinine : 50 à 80 ml/min : administrer 75 à 100 % de la dose 12 à 50 ml/min : administrer 50 à 75 % de la dose Cl créat < 12 ml/min : administrer 50 % de la dose	- Normocalcémie chez 80-90 % des patients en 3 à 10 jours	14 jours (vs 28 jours pamidronate)

Tableau I : Traitement de l'hypercalcémie reliée au cancer (suite)

Calcitonine ^{8,10,16,28}	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la résorption osseuse⁷ - Augmentation de l'excrétion rénale de calcium 	<ul style="list-style-type: none"> - 4-8 UI/kg par voie sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 12 heures, la dose peut être augmentée jusqu'à 4 à 8 UI/kg toutes les 6 heures après 24 heures de traitement si réponse insatisfaisante 	Aucun ajustement recommandé	<ul style="list-style-type: none"> - Normocalcémie chez 30 % des patients en 24 h, diminution de la calcémie de 0,3-0,5 mmol/L - Début d'action : 2 à 4 h 	1 à 2 jours
Nitrate de gallium ^{14,16,29,30}	<ul style="list-style-type: none"> - Partiellement compris - Inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes - Inhibition de la réabsorption tubulaire de calcium 	200 mg/m ² par voie intraveineuse 1 fois par jour pendant 5 jours	Suspendre si clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min	Normocalcémie atteinte chez 70-80 % des patients en 48 h	Durée médiane normo-calcémie : 7 jours <i>vs</i> 1 jour pamidronate, durée réponse : 10-14 jours
Plicamycine, ^{8,10,16,29,32}	<ul style="list-style-type: none"> - Blocage de la résorption osseuse par inhibition de la synthèse d'ARN des ostéoclastes 	- 25 µg/kg par voie intraveineuse (10-50 µg/kg) dans 1000 ml de NaCl 0,9 % ou de dextrose 5 % en 4 à 6 heures, répéter après 48 heures en cas de non-réponse	Diminuer la dose à 12,5 µg/kg en cas d'insuffisance rénale ou hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Début d'action : 12 h - Nadir : 48 h 	n. d.
Cortico-stéroïdes ^{3,6,8,10}	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'absorption intestinale de calcium - Diminution de la production de calcitriol par les cellules mononucléaires - Effet antitumoral pour certains cancers 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs hématologiques : Prednisone 40 à 100 mg/jour - cancer du sein : 30 mg/jour (controversé) 		- Début d'action de 3-5 jours	n. d.
Phosphate de sodium PO ₄ ^{8,10}	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'absorption intestinale de calcium 	0,5-3 g par jour	n. d.	n. d.	n. d.

n. d. : non disponible, UI : unités internationales BCCA : British Columbia Cancer Agency

ment définitif de la tumeur¹⁰. Un essai clinique à répartition aléatoire, comptant 34 patients, comparait une administration de pamidronate toutes les deux semaines avec une administration toutes les trois semaines²⁷. Les auteurs de cet essai ont conclu que l'administration toutes les deux semaines diminuait significativement la récurrence d'hypercalcémie symptomatique et augmentait la survie par rapport à une administration toutes les trois semaines²⁷. Cependant, étant donné le faible nombre de patients ayant participé à l'étude, d'autres études sont nécessaires afin de déterminer l'innocuité de l'administration bimensuelle. La BCCA recommande que le même médicament utilisé initialement soit poursuivi lors de l'obtention d'une réponse au traitement¹⁰.

La calcitonine, utilisée seule, ne produit qu'une diminution modeste de la calcémie²⁸. De plus, une tachyphylaxie à ce médicament se développe en 48 à 72 heures, probablement en raison d'une diminution du nombre de récepteurs à la surface cellulaire^{8,16}. Par contre, il s'agit de la molécule ayant le début d'action le plus rapide²⁸. La calcitonine devrait donc être utilisée en combinaison avec le pamidronate ou l'acide zolédronique pour des patients ayant une hypercalcémie aiguë très grave (calcium total corrigé supérieur à 4,0 mmol/L), en attendant l'effet complet des biphosphonates¹⁰. Elle devrait également être prise en considération pour des patients dont la fonction rénale ne permet pas l'utilisation de biphosphonates^{10,28}. Il est important de noter que la calcitonine par voie intranasale s'avère inefficace lors du traitement de l'hypercalcémie^{16,28}. La calcitonine ne devrait pas être utilisée pendant plus de 48 heures à la fois en raison de la tachyphylaxie rapide^{10,28}.

Le nitrate de gallium pourrait être utile pour les patients souffrant d'une hypercalcémie maligne humorale réfractaire aux biphosphonates^{8,14}. La plupart des auteurs ne recommandent pas cet agent en première ligne, en raison de la complexité de son administration et de ses effets indésirables (toxicité rénale, nausées, vomissements) plus fréquents que ceux des biphosphonates^{29,30}. Il a néanmoins été démontré que le nitrate de gallium était plus efficace que la calcitonine pour le contrôle aigu de l'hypercalcémie maligne³¹. La plicamycine, anciennement nommée mithramycine, est quant à elle une option de dernier recours, en raison de sa toxicité importante (hépatotoxicité, toxicité rénale, nausées, vomissements, effets myélosuppresseurs)^{8,29,32}. De plus, des essais cliniques à répartition aléatoire ont démontré une efficacité supérieure du pamidronate par rapport à la plicamycine en ce qui a trait à l'atteinte de la normocalcémie et au maintien de celle-ci^{33,34}. La plicamycine ne devrait être envisagée que pour les patients ne répondant pas aux autres modalités thérapeutiques¹⁰. Le nitrate de gallium et la plicamycine ne sont pas commercialisés au Canada.

Les corticostéroïdes, utilisés en concomitance avec des biphosphonates, pourraient permettre de traiter

l'hypercalcémie ou de maintenir la normocalcémie des patients atteints de tumeurs produisant des analogues du calcitriol, comme le myélome multiple ainsi que certains lymphomes et leucémies^{2,3,6,13}. Une étude a démontré une diminution plus importante de la calcémie lorsque la prednisolone était combinée à l'hydratation et au furosémide, en comparaison avec l'hydratation et le furosémide seuls, chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique³². L'utilisation des corticostéroïdes pour le traitement de l'hypercalcémie chez les patientes souffrant de cancer du sein est controversée, étant donné la pauvreté des données probantes^{3,10}. Les corticostéroïdes ayant une toxicité importante à long terme, ces agents ne devraient être utilisés que temporairement et à la dose minimale efficace^{3,10}. Le phosphate de sodium par voie orale ne devrait être utilisé que pour les patients ayant un phosphate sérique égal ou inférieur à la limite inférieure de la normale³. Il ne devrait en aucun cas être administré par voie intraveineuse étant donné le risque de précipitation phosphocalcique dans les organes³. De plus, il est strictement contre-indiqué lors d'hyperphosphatémie ou d'hyperuricémie³. La chloroquine pourrait diminuer les niveaux sériques de 1,25-(OH)₂-vitamine D et a été rarement utilisée pour des patients réfractaires aux corticostéroïdes ou ne pouvant en recevoir^{6,8}. Cependant, le manque de données probantes ne permet pas, pour le moment, de recommander cette molécule dans le traitement de l'hypercalcémie^{6,8}.

L'hémodialyse représente une stratégie efficace pour les patients souffrant de maladies cardiaques ou rénales substantielles, qui ne peuvent tolérer de grandes quantités de liquides ou l'administration de biphosphonates³.

Pronostic

L'hypercalcémie maligne est souvent le signe d'un mauvais pronostic, particulièrement lorsque les niveaux de PTHrP sont élevés de manière concomitante³. La survie médiane rapportée pour cette condition ne serait que de six semaines^{10,13}. De fait, le taux de mortalité à un mois s'élève à 50 % lors du diagnostic d'une hypercalcémie⁷. Cependant, le traitement de l'hypercalcémie pourrait permettre de fournir le temps nécessaire à un traitement plus définitif³.

Lors d'hypercalcémie, des soins de confort sont appropriés chez certains patients très hypothéqués et ne désirant pas de traitement actif^{3,7}. Lorsque la décision est prise de traiter l'hypercalcémie, en raison de sa gravité ou de la présence de symptômes, la mesure initiale à instaurer est une hydratation agressive^{3,10,13}. Des diurétiques ne devraient être administrés que lorsque la réplétion volémique est adéquate^{3,6,13}. Un biphosphonate devrait également être administré à la plupart des patients^{3,10}. Le pamidronate est l'agent de choix pour plusieurs cliniciens, étant donné son faible coût et des données probantes plus étayées portant sur les patients souffrant

d'insuffisance rénale¹⁰. La calcitonine devrait être administrée en concomitance avec un biphosphonate lors d'hypercalcémie très grave, mais pour un maximum de 48 heures à la fois en raison de la tachyphylaxie rapide¹⁰. Certains patients souffrant de myélome multiple, de lymphomes, de leucémies ou de cancer du sein peuvent bénéficier de corticostéroïdes^{3,13}. Le nitrate de gallium et la plicamycine ne devraient être utilisés qu'en dernier recours et ne sont pas commercialisés au Canada¹⁰.

Compression médullaire

La compression médullaire survient lorsqu'une tumeur primaire ou métastatique envahit l'espace épidual ou la moelle elle-même et que cette dernière est comprimée sur n'importe quelle partie de la colonne vertébrale⁴. Il s'agit d'une urgence médicale, car si une intervention n'est pas rapidement entreprise, une paralysie ou une incontinence urinaire ou fécale permanentes peuvent survenir⁴.

Présentation clinique

La douleur dorsale est le symptôme le plus précoce et le plus fréquent de la compression médullaire et affecte jusqu'à 95 % des patients^{2,4,36}. Des signes et symptômes neurologiques sont également présents chez 50 à 85 % des patients lors du diagnostic^{4,36}. Ils consistent en une faiblesse modérée à importante des membres inférieurs ou supérieurs et une perte de sensation localisée^{4,36}. L'apparition de ces symptômes peut être graduelle ou soudaine^{4,36}. Des symptômes de dysfonction du système nerveux autonome, comme la rétention urinaire et l'incontinence fécale, affectent 50 à 60 % des patients lors de la première consultation médicale⁴.

Incidence

L'incidence exacte de la compression médullaire est inconnue, mais certains auteurs rapportent qu'environ 5 % des patients cancéreux en vie souffriraient de cette condition et qu'un autre 5 à 20 % serait découvert à l'autopsie^{4,36,37}. La compression médullaire constitue le premier symptôme de cancer chez approximativement 20 % des patients, et il s'agit de la seconde complication neurologique du cancer en termes de fréquence^{2,4,36}. Plus de 60 % des cas de compression sont dus à des cancers du sein, de la prostate ou du poumon^{2,4}.

Physiopathologie

La moelle est comprimée majoritairement de deux manières, la plus commune étant la dispersion métastatique sur un corps vertébral par voie hématogène^{2,4}. La croissance de la tumeur dans l'os et dans l'espace épidual entraîne subséquentement une compression secondaire de la moelle⁴. L'autre façon dont la moelle peut être affectée, survenant dans environ 15 % des cas, est la croissance d'une tumeur paravertébrale directement

dans le canal de la colonne dans un foramen intervertébral et causant une compression directe^{2,4}.

Au début du processus, la compression cause un œdème de la moelle, ce qui provoque une entrave à la circulation vasculaire². Si la situation n'est pas rapidement corrigée, un infarctus médullaire peut s'ensuivre en raison d'une altération du débit sanguin artériel à la moelle, ce qui cause des dommages irréversibles².

Diagnostic

Toute mention de douleur au dos de la part d'un patient atteint de cancer nécessite une investigation approfondie afin d'éliminer le diagnostic de compression médullaire^{4,38}. Bien que la radiographie puisse détecter certains cas de compression, l'outil diagnostique de choix demeure l'imagerie par résonance magnétique (IRM)^{2,38}. Certains patients sélectionnés peuvent bénéficier d'une angiographie ou d'une myélographie, mais ces technologies ne sont pas disponibles dans tous les établissements^{37,39}. Il est nécessaire d'évaluer plusieurs autres causes de douleurs dorsales chez les patients cancéreux, comme les abcès épiduraux, les myélopathies secondaires à la radiothérapie et les maux de dos bénins⁴.

Traitement

Trois modalités sont maintenant utilisées dans le traitement des compressions médullaires, soit les corticostéroïdes, la radiothérapie et la chirurgie⁴. Les objectifs de traitement sont la réduction de la douleur, le maintien ou la récupération des capacités fonctionnelles ainsi que le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie⁴.

Le traitement initial urgent de la compression médullaire consiste en l'administration par voie intraveineuse de corticostéroïdes afin de soulager l'œdème et la douleur⁴. Un traitement plus définitif devrait être entrepris par la suite, idéalement dans les 24 heures qui suivent le diagnostic de compression médullaire, à l'aide de la chirurgie, de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou d'une combinaison de ces modalités^{4,37}. Une thérapie de soutien est également nécessaire dans la plupart des cas⁴⁰.

Plusieurs auteurs mentionnent qu'on devrait entreprendre l'administration d'un corticostéroïde dès qu'on suspecte une compression médullaire, à moins que le patient ne présente une contre-indication aux agents de cette classe thérapeutique^{2,38}. De fait, ces agents diminueraient la pression exercée sur la colonne vertébrale en diminuant l'œdème péritumoral, et une amélioration symptomatique transitoire est observable chez la majorité des patients à la suite de leur administration². Cependant, peu d'études prospectives ont évalué leur efficacité³⁸. Une petite étude à répartition aléatoire comparant la radiothérapie seule avec une combinaison de radiothérapie et de hautes doses de corticostéroïdes (dose de charge de dexaméthasone de 96 mg par voie intravei-

neuse, suivie de 96 mg par jour pendant trois jours, puis sevrage sur dix jours) a démontré une amélioration significative du statut ambulatoire des patients à six mois avec l'association radiothérapie-corticostéroïdes⁴¹. Il est à noter que la survie médiane n'était cependant pas différente entre les deux groupes⁴¹. D'un autre côté, une méta-analyse Cochrane récente concluait que les données actuellement disponibles étaient insuffisantes pour confirmer le rôle des corticostéroïdes et la dose optimale à utiliser dans le traitement de la compression médullaire⁴². Cette méta-analyse est cependant controversée étant donné l'hétérogénéité des études qu'elle évalue⁴.

Les études effectuées jusqu'à maintenant permettent difficilement de déterminer les catégories de patients bénéficiant le plus des corticostéroïdes^{4,37}. Par contre, plusieurs auteurs s'entendent sur le fait que les corticostéroïdes sont contre-indiqués pour les jeunes patients, dont la masse n'a pas encore été diagnostiquée, car ces agents peuvent avoir un effet oncolytique sur certains lymphomes et thymomes, ce qui peut retarder le diagnostic final³⁷. Certains auteurs prétendent que les corticostéroïdes ne sont peut-être pas nécessaires pour les patients bénéficiant d'un bon statut fonctionnel et moteur avant la radiothérapie, mais il ne s'agit pas d'un standard de pratique, et plusieurs cliniciens préfèrent administrer ces agents dès qu'un diagnostic de compression médullaire est posé^{36,37,42}. Finalement, certains experts considèrent que les corticostéroïdes devraient être utilisés pour tous les patients symptomatiques ou présentant une altération de leur statut fonctionnel ou moteur au moment du diagnostic^{36,38}.

Une controverse existe en ce qui a trait à la dose optimale de corticostéroïdes à utiliser². Seules de hautes doses de corticostéroïdes, combinées à de la radiothérapie, ont démontré des bienfaits cliniques comparativement à la radiothérapie seule dans une unique étude à répartition aléatoire⁴¹. Par contre, lors d'une petite étude à répartition aléatoire évaluant de hautes doses (96 mg par jour) et des doses modérées (16 mg par jour) de dexaméthasone, aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait au statut neurologique⁴³. De plus, une incidence d'infections plus élevée a été observée dans le groupe recevant 96 mg par jour⁴³. Cependant, il s'agissait d'une petite étude ne possédant pas la puissance nécessaire pour établir l'équivalence entre les deux traitements³⁷. D'autres auteurs ont comparé l'effet d'une haute dose de charge de dexaméthasone (100 mg) à celui d'une dose conventionnelle (10 mg), tous les patients recevant par la suite 16 mg par jour⁴⁴. Encore une fois, aucune différence de statut neurologique n'a été notée⁴⁴. En l'absence de consensus, il est difficile de faire des recommandations générales. Le choix de la dose de corticostéroïdes devrait tenir compte des comorbidités et de l'espérance de vie des patients, de même que des bienfaits espérés et des risques pouvant être causés par les corticostéroïdes^{2,3,38,41,43,44}.

Une chirurgie de décompression ou une résection de la tumeur envahissant la moelle peuvent être effectuées chez certains patients sélectionnés ayant une espérance de vie supérieure à trois mois lorsque ces options sont possibles et que les avantages surpassent les risques^{38,39}. Un essai clinique à répartition aléatoire a démontré que l'âge constitue un facteur important lors de la décision de procéder ou non à une chirurgie⁴⁵. De fait, les résultats thérapeutiques obtenus par la chirurgie n'étaient statistiquement pas significativement différents de ceux obtenus par la radiothérapie palliative chez les patients âgés de 65 ans ou plus⁴⁵. La chirurgie est le plus souvent combinée à de la radiothérapie, bien que l'efficacité de cette dernière, en tant que traitement adjuvant, ne soit pas encore clairement démontrée³⁹. De plus en plus d'études démontrent une supériorité de la chirurgie associée à la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule, en ce qui a trait au maintien et au regain de la capacité de marcher, au statut fonctionnel, ainsi qu'à la survie globale^{36,37}. Une méta-analyse incluant 24 études concluait que les patients capables de se déplacer avaient 1,3 fois plus de chances de conserver cette capacité avec la chirurgie qu'avec la radiothérapie, tandis que les patients incapables de se déplacer lors du diagnostic avaient deux fois plus de chances de recouvrer leurs capacités ambulatories⁴⁶. Néanmoins, la chirurgie comporte un risque de mortalité et de morbidité pouvant s'élever respectivement jusqu'à 13 et 54 %³⁷.

On devrait envisager la radiothérapie palliative pour la plupart des patients pour lesquels une chirurgie de décompression est impossible^{2,38}. Peu d'études à répartition aléatoire ont comparé l'efficacité de la radiothérapie à un traitement de soutien, mais ce dernier est le traitement standard de la compression médullaire pratiqué depuis les années 1950^{2,36}. Les résultats thérapeutiques dépendent en grande partie de l'histologie tumorale, les tumeurs les plus radiosensibles (myélome multiple, tumeurs des cellules germinales, lymphomes, cancer du poumon à petites cellules) présentant les meilleures réponses³⁶. Les résultats sont également meilleurs en l'absence de compression osseuse et chez les patients capables de se déplacer avant le début du traitement^{36,37}.

La chimiothérapie tient peu de place dans le traitement aigu de la compression médullaire, même en présence de tumeurs chimiosensibles, car la réponse de celles-ci est trop lente et imprévisible dans la plupart des cas³⁶. Cette modalité thérapeutique peut être efficace, en association avec la radiothérapie, pour les patients atteints de lymphomes (Hodgkinien et non Hodgkinien), de neuroblastome ou de cancer des cellules germinales ou du sein³⁶. Elle est surtout utilisée lors de compression récurrente chez les patients ayant déjà été irradiés et n'étant pas de bons candidats pour la chirurgie³⁶.

Le traitement de soutien vise à soulager les divers symptômes ressentis par le patient souffrant de com-

pression médullaire⁴⁰. Habituellement, les corticostéroïdes ne soulagent pas complètement la douleur, et l'administration d'analgésiques opiacés et de coanalgsiques devrait être prise en considération⁴⁰. Les patients atteints de compression médullaire étaient souvent confinés au repos complet dans le passé, par crainte d'une détérioration de la fonction neurologique causée par la mobilisation⁴⁰. La plupart des patients sont actuellement encouragés à se mobiliser le plus tôt possible afin de faciliter leur réhabilitation, une exception notable étant les patients pour lesquels une instabilité de la colonne vertébrale est détectée à l'IRM⁴⁰. Ces patients devraient être référés de manière urgente à un neurochirurgien et un orthopédiste, et une prophylaxie antithrombotique (héparine non fractionnée, héparine de faible poids moléculaire) devrait être instaurée en raison de l'immobilisation prolongée probable et de l'état d'hypercoagulabilité associée au cancer⁴⁰. En prévention des thromboses veineuses, les patients pour lesquels une anticoagulation est contre-indiquée devraient utiliser une compression veineuse pneumatique ou des bas de compression⁴⁷. Les patients souffrant de rétention urinaire nécessiteront souvent un cathétérisme vésical⁴⁰. La constipation devrait être traitée à l'aide d'un régime agressif, puisqu'un risque d'iléus et de perforation abdominale accompagne la compression médullaire⁴⁰. Puisque plusieurs patients cancéreux sont dénutris ou déshydratés, on devrait procéder à une évaluation du statut nutritionnel et de l'hydratation au moment du diagnostic⁴⁰.

Peu importe le traitement définitif choisi, un suivi étroit des patients atteints de compression médullaire est très important, car la maladie de plusieurs patients progresse malgré un traitement initial efficace, et ils nécessitent alors une autre intervention³⁷. Le taux de récurrence de compression médullaire varie entre 7 et 14 %³¹. Si le site de récurrence est à l'extérieur du champ de radiation antérieur, les mêmes options thérapeutiques que pour l'épisode initial sont disponibles³⁶. Si la récurrence survient dans le même champ de radiothérapie que l'épisode initial, une chirurgie agressive devrait être prise en compte pour les patients ayant une espérance de vie plus longue³⁶. Une irradiation additionnelle dans un champ déjà exposé pourrait augmenter le risque de myélopathie induite par la radiothérapie, et il faudrait peser les risques et les bienfaits de cette modalité thérapeutique³⁶. Certains auteurs avancent que les biphosphonates pourraient diminuer la fréquence de compression médullaire et qu'ils pourraient être utilisés en prévention de récurrences futures, bien que leur efficacité dans ce contexte ne soit actuellement pas démontrée de manière concluante³⁶.

Pronostic

La reconnaissance rapide des symptômes de compression médullaire est essentielle à l'atteinte de bons résul-

tats thérapeutiques⁴. En effet, 75 à 100 % des patients qui sont mobiles avant le diagnostic le resteront après le traitement tandis que seulement 15 à 30 % de ceux dont la condition a progressé jusqu'à la paralysie recouvreront leur capacité de marcher⁴. La compression médullaire est, dans la majorité des cas, un signe de maladie avancée, et le pronostic est plutôt pauvre, la survie médiane des patients atteints de cette condition étant de 3 à 6 mois^{36,40}.

Les trois modalités thérapeutiques de la compression médullaire sont les corticostéroïdes, la radiothérapie et la chirurgie^{4,36}. Les doses de corticostéroïdes à administrer sont controversées^{4,36,38}. La chirurgie n'est envisagée que pour certains patients sélectionnés. On dispose de peu de données probantes concernant l'efficacité de la radiothérapie dans cette pathologie³⁶.

Épanchements péricardiques malins

Les épanchements péricardiques malins consistent en une accumulation de liquide dans la cavité péricardique, ce qui peut conduire à une tamponnade cardiaque^{5,48-50}. Cette condition constitue une urgence médicale étant donné que la tamponnade causée par les épanchements péricardiques est la cause de mortalité de 85 % des patients asymptomatiques et que certains patients souffrant de cancers curables peuvent succomber à des épanchements dans le péricarde non diagnostiqués⁵.

Présentation clinique

La dyspnée, particulièrement à l'effort, est le symptôme le plus commun d'épanchement péricardique à la présentation⁵. D'autres symptômes rencontrés sont la fatigue, des étourdissements, de la tachycardie, de la toux, de la dysphagie ainsi qu'une douleur thoracique rétrosternale⁵.

Incidence

L'incidence exacte des épanchements péricardiques d'origine tumorale est inconnue, puisque cette pathologie est souvent sous-diagnostiquée⁵. Certains auteurs rapportent que des effusions du péricarde sont retrouvées à l'autopsie chez 10 à 30 % des patients atteints de cancer^{5,48,51,52}. Les cancers le plus souvent associés à cette condition sont les cancers du poumon, du sein, de l'estomac, de la prostate, du rein et des ovaires, les mésothéliomes, les mélanomes ainsi que certains sarcomes, lymphomes et leucémies^{5,48,53}. Certains agents de chimiothérapie, particulièrement les anthracyclines, et la radiothérapie thoracique peuvent également causer des épanchements péricardiques⁵.

Physiopathologie

Les épanchements péricardiques seraient causés par une accumulation rapide de liquide dans la cavité péri-

cardiaque⁵. L'accumulation de liquide dans le péricarde causerait une compression progressive des quatre chambres du cœur, ce qui provoquerait d'abord une diminution du remplissage cardiaque puis une diminution de la capacité de pompage du cœur, ce qui entraîne finalement la tamponnade cardiaque⁵.

Diagnostic

L'échographie cardiaque en deux dimensions constitue l'outil privilégié pour le diagnostic des épanchements péricardiques malins⁵. La radiographie thoracique ou l'ECG pourraient être utiles pour certains patients en permettant de détecter des anomalies⁵. Néanmoins, souvent l'ECG ne révèle pas les changements de manière spécifique⁵.

Traitement

L'objectif immédiat du traitement des épanchements péricardiques consiste à retirer le plus rapidement possible le fluide présent afin de renverser l'instabilité hémodynamique⁵. La péricardiocentèse, qui consiste en une ponction du péricarde dans le but d'en évacuer rapidement l'épanchement, constitue la procédure d'urgence privilégiée afin de soulager la tamponnade aiguë⁵⁴. Elle est d'ailleurs souvent utilisée seule chez les patients en fin de vie⁵⁴. Cependant, la péricardiocentèse en monothérapie est associée à un taux élevé de récurrence précoce, pouvant aller jusqu'à 60 %^{48,54}.

Chez les patients atteints d'épanchements péricardiques avec une espérance de vie supérieure à un à trois mois, une thérapie séquentielle plus agressive à l'aide de méthodes chirurgicales plus invasives, de thérapie sclérosante, de chimiothérapie locale ou de radiothérapie est parfois nécessaire⁵⁴⁻⁵⁶. La thérapie sclérosante consiste en l'application d'une substance chimique dans le péricarde à la suite du drainage initial des fluides, tandis que la chimiothérapie locale représente l'administration d'un agent antinéoplasique aux mêmes endroits^{48-52,57}. Ces deux méthodes entraînent une fibrose du péricarde, empêchant les liquides de se réaccumuler⁵⁵. La chimiothérapie locale aurait l'avantage théorique supplémentaire de permettre un contrôle local de la maladie par un effet tumoricide direct lié à un faible risque d'effets indésirables systémiques^{48,58}. Il est cependant à noter que tant la sclérothérapie que la chimiothérapie locale sont associées à des douleurs thoraciques importantes⁵. Le traitement définitif à favoriser n'est actuellement pas défini clairement en raison du manque de données probantes concernant la prévention des récurrences ou l'amélioration de la survie obtenues avec les diverses modalités^{48,54}. Pour le traitement des épanchements péricardiques, l'utilisation de thérapies sclérosantes (tétracycline, doxycycline, minocycline, talc) ou de chimiothérapies locales n'a en effet pas encore démontré sa supériorité par rapport au drainage prolongé par cathéter seul⁵. Les

agents antinéoplasiques ayant été évalués dans le traitement local des épanchements péricardiques, soit l'aclaurubicine, la bléomycine, la carboplatine, la cisplatine, la mitoxantrone et le thiotépa, sont présentés au tableau II^{48-52,56,57}. Malheureusement, la plupart des études évaluant ces agents sont de faible envergure et n'ont aucun groupe de comparaison, il est donc difficile d'en tirer des recommandations cliniques claires. La seule étude à répartition aléatoire évaluant la bléomycine par rapport au drainage seul n'a démontré que de modestes bienfaits⁵¹. Cependant, les patients souffrant d'épanchements péricardiques ayant souvent une espérance de vie limitée, cette modalité thérapeutique peut être utilisée pour certains patients sélectionnés afin de prévenir les récurrences et d'améliorer leur qualité de vie⁵. En ce qui a trait au choix de l'agent à utiliser, plusieurs cliniciens préfèrent utiliser des agents antinéoplasiques plutôt que des agents sclérosants seuls en raison de l'effet antitumoral local théorique⁵⁹. Les antinéoplasiques qui semblent le plus se démarquer jusqu'à maintenant sont la bléomycine et le thiotépa^{48,59}. Ce dernier agent vient cependant d'être retiré du marché canadien.

Les méthodes chirurgicales plus invasives devraient être réservées aux quelques patients bénéficiant d'un bon statut de performance, avec une espérance de vie supérieure à trois mois et subissant une récurrence de leur épanchement ainsi qu'aux patients souffrant de péricardite constrictive induite par la radiothérapie si les bienfaits supposés de la chirurgie sont supérieurs aux risques encourus⁵. On devrait éviter d'avoir recours à la chirurgie dans la plupart des cas de patients souffrant de cachexie, de fibrillation auriculaire ou de maladies coronariennes athérosclérotiques en raison du risque opératoire très élevé⁵.

Pronostic

Le pronostic des patients souffrant d'épanchements péricardiques malins est très pauvre, puisque même le meilleur traitement possible pour des tumeurs répondant bien n'est associé qu'avec une survie d'environ un an, car cette condition est souvent le signe d'une maladie avancée⁵⁴. Bien que la survie de certains patients puisse être plus longue, le développement d'un épanchement péricardique a été associé à une survie médiane d'environ deux à quatre mois⁶⁰.

Peu d'études prospectives sont disponibles pour aider à la détermination de la modalité thérapeutique optimale des épanchements péricardiques malins⁵. La chimiothérapie locale pourrait être envisagée pour certains patients tandis que la chirurgie n'est praticable que pour quelques patients⁵.

Épanchements pleuraux malins

Les épanchements pleuraux malins consistent en une accumulation de liquide dans la cavité pleurale pouvant

Tableau II : Antinéoplasiques évalués dans le traitement des épanchements péricardiques malins

Médicament administré par voie intrapéricardique	Doses (nombre de patients étudiés [n])	Groupe comparatif	Efficacité	Commentaires
Aclarubicin ⁵⁷	15 mg dans 20 ml NaCl 0,9 % (n = 5)	Aucun	- 40 % RC	- Patients avec tamponnade cardiaque non disponible au Canada
Bléomycine ^{49,51}	15 mg puis 10 mg toutes les 48 heures jusqu'au retrait du tube (n = 38)	Drainage péricardique par cathéter ou chirurgie seul (n = 42)	SM 119 jours avec bléomycine vs 79 jours drainage seul, NS - Survie sans récurrences à 2 mois : 46 % bléo vs 29 % (p = 0,086)	- Étude à répartition aléatoire - Patients avec CP - Toxicité : NS entre les groupes
	10 mg, dose répétée après 5 jours si impossible de retirer cathéter (n = 22)	Aucun	- Taux de contrôle de l'effusion péricardique = 95 % ± 0,09 % (IC : 95 %)	- Étude de phase II - Patients avec CPNPC
Carboplatin ⁵⁰	300 mg avec 100 mg lidocaïne dans 50 ml NaCl 0,9 % pendant 40 minutes, dose répétée après 5 jours si impossible de retirer cathéter (n = 10)	Aucun	- Survie médiane 125,3 jours (17,9 semaines)	- Patients avec CPNPC
Cisplatine ⁵²	A : 10 mg dans 20 ml NaCl 0,9 % en 5 minutes pour 5 jours consécutifs (n = 39) B : 50 mg dans 100 ml NaCl 0,9 % en 30 minutes (n = 6) C : 20 mg dans 40 ml NaCl 0,9 % IPC en 10 minutes pendant 5 jours consécutifs (n = 1)	Aucun	- 89 % RC avec une seule dose - Survie de plus de 30 jours chez 82,6 % - SM patients survivant plus de 30 jours : 102,5 jours	- Patients avec épanchement péricardique récurrent et tamponnade cardiaque - Fibrillation auriculaire : 15,2 % - Haute efficacité (93,5 %) patients avec CPNPC
Mitoxantrone ⁵⁶	10 mg (n = 5)	Aucun	- 2 patients RC, 1 patient RP et 2 patients PM	- Patients avec cancer du sein et ovaire
Thiotépa ⁴⁸	15 mg jours 1, 3 et 5 (et 30 mg hydrocortisone, n = 33)	Aucun	- Récurrences : 9,1 % durant le 1 ^{er} mois - SM : 115 jours population globale, 272 jours patients avec cancer du sein	

CP : cancer du poumon; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; IC : intervalle de confiance; NS : non significatif; PM : progression de la maladie; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SM : survie médiane

entraîner une dépression respiratoire^{5,55,61}. Cette condition est le plus souvent le signe d'une maladie avancée, et le traitement est palliatif dans la majorité des cas^{55,62}. Par contre, les épanchements pleuraux peuvent parfois être considérés comme une urgence médicale, car ils peuvent causer une morbidité importante chez les patients qui en souffrent^{60,63}.

Présentation clinique

Les principaux symptômes liés aux épanchements pleuraux malins sont non spécifiques et comprennent la dyspnée, la toux et de la douleur thoracique^{55,64,65}.

Incidence

À l'instar des épanchements péricardiques, l'incidence exacte d'épanchements pleuraux d'origine tumorale est inconnue, mais elle pourrait atteindre 50 %^{5,61}. Les cancers pouvant causer cette pathologie sont les mêmes que pour les épanchements péricardiques, à l'exception des tumeurs cardiaques primaires^{55,66}.

Physiopathologie

Les épanchements pleuraux seraient causés par une accumulation rapide de liquide lymphatique dans la cavité pleurale, ce qui entraînerait une détresse respiratoire par diminution de l'amplitude pulmonaire^{55,60,67}.

Diagnostic

Bien que certaines techniques d'imagerie, comme la tomodensitométrie, pourraient être utiles dans le diagnostic des épanchements pleuraux malins ; la méthode de choix demeure une analyse cytologique du liquide pleural obtenu lors d'une ponction^{55,66}.

Traitement

Le traitement des épanchements pleuraux est presque toujours palliatif, et l'objectif principal demeure l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie du patient⁶¹. On recommande une observation soutenue des patients asymptomatiques pour lesquels le cancer en cause est connu⁶⁸. La thoracocentèse désigne la ponction de la paroi du thorax afin d'évacuer une accumulation de liquide entre les deux plèvres^{55,60}. Les taux de récurrence observés avec cette méthode sont de 90 % à 100 % durant les 30 premiers jours, et celle-ci n'a pas démontré, une amélioration de la survie jusqu'à maintenant^{55,66}. La thoracocentèse devrait donc être réservée aux patients ayant une espérance de vie entre un et trois mois et une accumulation lente (sur plus de 30 jours) des liquides^{60,66}.

Chez certains patients atteints d'épanchement pleuraux avec une espérance de vie supérieure à un à trois mois, une thérapie séquentielle plus agressive à l'aide d'un drainage prolongé avec un cathéter, de méthodes chirurgicales plus invasives, d'une thérapie sclérosante,

d'une chimiothérapie locale ou d'une radiothérapie est parfois nécessaire^{54,55,60}. À l'instar des épanchements péricardiques, le traitement définitif des épanchements pleuraux à favoriser est inconnu à ce jour en raison de l'absence de données probantes démontrant une amélioration de la survie ou une diminution des récurrences pour une modalité comparativement aux autres^{48,54,61,69}. La plupart des patients parviennent à un soulagement de leurs symptômes avec un drainage à l'aide de cathéter seul^{61,70}. Le drainage prolongé par cathéter devrait donc être utilisé chez tous les patients dont l'espérance de vie varie d'un à trois mois et qui désirent être traités à domicile^{5,61}. Plusieurs agents sclérosants ayant été évalués en ce qui a trait aux épanchements pleuraux, dont la doxycycline, la méthylprednisolone, la minocycline, la tétracycline et le talc, sont présentés au tableau III^{61,65,71-73}. Les antinéoplasiques et cytokines pour lesquels des études cliniques ont été effectuées sont la bléomycine, la cisplatine seule ou en combinaison avec le fluorouracile ou la cytarabine, la doxorubicine, l'interféron alpha, l'interleukine-2, la mitomycine C, la mitoxantrone et le paclitaxel^{61-64,67,69,74-79}. Encore une fois, il s'agit, pour la majorité, de petites études n'ayant aucun groupe comparatif⁶¹. Des revues systématiques n'ont pas réussi à détecter une amélioration de la survie ou une diminution des récurrences avec la chimiothérapie locale par rapport aux agents sclérosants⁷⁰⁻⁷². De plus, le talc est actuellement la molécule pour laquelle le plus de données probantes sont disponibles⁷⁰⁻⁷². C'est pourquoi des experts favorisent celui-ci pour certains patients sélectionnés ne répondant pas au drainage par cathéter seul^{60,72}.

Il existe présentement une controverse concernant la formulation de talc à utiliser⁷⁰⁻⁷². D'une part, certains auteurs recommandent d'utiliser du talc mélangé à de l'eau, car le talc sous forme de poudre pourrait être à l'origine de cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)⁷¹. D'autre part, la poudre de talc seule serait plus efficace en raison d'une meilleure répartition dans l'espace pleural par rapport au mélange avec de l'eau⁷¹. Une étude (sans répartition aléatoire) comparant les deux formulations ayant démontré une supériorité du talc sous forme de poudre chez des patients atteints de cancer du poumon et du sein par rapport au mélange avec de l'eau, certains experts recommandent cette formule (taux de symphyse pleurale prolongée respectivement de 82 % et de 62 %)^{5,80}. Cependant, cette étude est contestée étant donné que les groupes n'étaient pas égaux en ce qui a trait au statut de performance au départ^{61,80}. L'étude de Dresler et coll. (sans répartition aléatoire) concluait quant à elle à l'équivalence des deux formules, mais le taux d'abandon s'élevant à 44 % a entravé l'analyse des résultats thérapeutiques obtenus⁸¹. En l'absence de données probantes concluantes et pour des raisons pratiques, plusieurs cliniciens préfèrent le talc mélangé avec de l'eau, qui est moins volatil⁷². De plus, le mélange de talc dans l'eau peut être administré dans la chambre du

Tableau III : Médicaments évalués dans le traitement des épanchements pleuraux malins

Médicament administré par voie intrapéricardique	Doses (nombre de patients étudiés [n])	Groupe comparatif	Efficacité	Commentaires
Agents sclérosants				
Doxycycline ⁷⁴	500 mg (n = 60)	Aucun	- RC : 72 %	- Revue - besoin de doses multiples disponibles par le PAS
Méthylprednisolone (MP) ⁶⁵	160 mg (8 ml) (n = 33)	8 ml NaCl 0,9 % (placebo, n = 34)	- récurrence à 6 semaines : 50 % MP et 56 % placebo (NS)	- Étude à répartition aléatoire - Pas de bienfaits cliniques observés
Minocycline ⁷⁴	300 mg (n = 7)	Aucun	- RC : 86 %	- Revue
Talc ^{71,74}	3-4,5 g (n = 360)	Aucun	- Pleurodèse immédiate : 90,2 % - SM : 6,4 mois - Récurrences : 7,9 % entre 2 et 45 mois	- Revue - SM répondeurs à la thérapie initiale <i>vs</i> non-répondeurs : 7,6 mois <i>vs</i> 2,6 mois (p < 0,001)
Tétracycline ⁷⁴	2,5-10 g IP (n = 165) 500 mg ou 20 mg/kg (n = 359)	Aucun Aucun	- RC : 93 % - RC : 67 %	- Revue - Revue
Antinéoplasiques et cytokines				
Bléomycine ^{64,74}	60 UI (n = 44)	Tétracycline g (n = 41)	- Taux de récurrence à 30 jours : 36 % bléo <i>vs</i> 67 % tétra (p = 0,023) - Taux de récurrence à 90 jours : 30 % bléo <i>vs</i> 53 % tétra (p = 0,047)	- Étude à répartition aléatoire - Toxicité similaire dans les 2 groupes
Cisplatine ⁶⁹	15-240 UI (199) n. d.	Aucun OK-432 (dérivé de streptocoque) ou combinaison cisplatine + OK432	- RC : 54 % - Récurrence à 180 jours : 64,7 % cisplatine, 52,9 % OK432 et 13,3 % combinaison (p = 0,01 combinaison <i>vs</i> autres groupes)	- Revue - Étude à répartition aléatoire (n = 49) - Patients avec CPNPC
Combinaison cisplatine + 5FU ⁷⁰	Cisplatine 10 mg et 5 FU 250 mg 2 fois/semaine IP (n = 22)	Aucun	- SM : 403 jours	- Cancers divers
Combinaison cisplatine et cytarabine ⁶²	Cisplatine 100 mg/m ² + cytarabine 1200 mg (n = 46)	Aucun	- TRG à 3 semaines : 49 % - Durée médiane RC : 9 mois, et RP : 5,1 mois	

Tableau III : Médicaments évalués dans le traitement des épanchements pleuraux malins (suite)

Médicament administré par voie intrapéricardique	Doses (nombre de patients étudiés [n])	Groupe comparatif	Efficacité	Commentaires
Doxorubicine ⁷⁷	Nd (n = 38)	Doxorubicine + LC9018 (n = 38)	- Taux de réponse : 73,7 % groupe combiné vs 39,5 % doxo seule (p < 0,01)	- Étude à répartition aléatoire - Patients avec CP
Interféron alpha ⁶³	Doses croissantes de 3-50 x 106 U/m ² (n = 15)	Aucun	- Stabilisation de l'effusion : 30 %, pas de RC ou RP	- Cancers divers
Interleukine-2 (IL-2) ⁶⁷	n. d.	Aucun	- Disparition des cellules malignes dans toutes les cavités pleurales chez 100 % des patients - survie moyenne : 15,9 mois	- Cancers divers (n = 11)
Mitomycine C ⁷⁵	8 mg q semaine (n = 27)	OK-432, 10 unités KE IP q semaine (n = 26)	- RC + RP : 88 % OK432 et 67 % mito (NS) - SM : 5,8 mois OK432 vs 5,1 mitomycine (NS)	- Étude à répartition aléatoire - Patients avec CP - taux de complication 80 % OK432 vs 30 % mitomycine
Mitoxantrone ⁷⁶	30 mg (n = 29)	Aucun	- RC : 41,3 % (12/29) - RP : 48,3 % (14/29) - SM : 3 mois	- Cancers divers
Paclitaxel ⁷⁸	125 mg/m ² pendant 2 h (n = 15)	Aucun	- RC + RP : 92,9 % - RC : 28,6 %	- Patients avec CPNPC

CP : cancer du poumon; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; IP : intrapleurale; KE : Klinische Einheit (unités cliniques); LC9018 : *Lactobacillus casei* YIT9018; n. d. : non disponible; NS : non significatif; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SM : survie médiane; TRG : taux de réponse globale = RC + RP; UI : unités internationales; 5FU : fluorouracile

patient, tandis que l'administration de talc sous forme de poudre nécessite une thoracoscopie⁶¹. Il est à noter que si l'on choisit le talc sous forme de poudre, l'administration intrapleurale devrait avoir lieu le plus tôt possible après le diagnostic d'épanchement pleural malin, car le SDRA a été corrélé avec un état général et respiratoire altéré des patients au moment de la procédure⁷¹. La société britannique de thoracologie recommande l'administration intrapleurale de lidocaïne à raison de trois milligrammes par kilogramme de poids corporel (jusqu'à une dose maximale de 250 mg) avant d'injecter tout agent sclérosant dans la plèvre, en raison de la douleur importante engendrée par cette procédure⁸¹.

Les méthodes chirurgicales ont peu de place dans le traitement des épanchements pleuraux et sont le plus souvent réservées aux patients bénéficiant d'une espérance de vie plus longue et dont la thérapie sclérosante a échoué ou à ceux qui ont un poumon trappé et pour lesquels il est impossible de procéder à un drainage par cathéter^{55,61,66}. La radiothérapie peut être utilisée pour les patients atteints de tumeurs radiosensibles n'ayant pas été irradiés dans cette région et pouvant en bénéficier, tandis que la chimiothérapie systémique palliative demeure une option pour les patients ayant une tumeur chimiosensible, un bon statut de performance et pour lesquels les bienfaits sont supérieurs aux risques⁶⁵.

Pronostic

Le pronostic des patients souffrant d'épanchements pleuraux malins serait de quatre à neuf mois^{54,71,75}.

La plupart des patients souffrant d'épanchements pleuraux malins sont soulagés par un drainage à l'aide d'un cathéter⁷². Quelques patients sélectionnés pourraient bénéficier de l'administration intrapleurale de talc ou d'une chirurgie⁷². Cependant, les données probantes sont pauvres en ce qui a trait à l'efficacité de différentes modalités thérapeutiques pour le traitement de cette condition⁷².

Conclusion

Le nombre de patients atteints de cancer ne cessant d'augmenter, le pharmacien pratiquant en établissement risque de rencontrer de plus en plus d'urgences oncologiques. Il est donc primordial pour lui de connaître le traitement de pathologies, comme l'hypercalcémie maligne, la compression médullaire et les épanchements péricardiques et pleuraux malins. De plus, le pharmacien aura un rôle important à jouer dans le suivi de la thérapie de ces pathologies. Le bilan liquidien, la fonction rénale, le calcium et les autres électrolytes doivent être suivis régulièrement lors d'hypercalcémie maligne¹³. Le suivi de la douleur et des capacités fonctionnelles du patient souffrant de compression médullaire est important pour l'ajustement de la thérapie avec des corticostéroïdes et le traitement de soutien⁴. Finalement, le suivi des effets

indésirables, comme la douleur thoracique à la suite de l'administration d'agents sclérosants ou de chimiothérapie locale pour le traitement d'épanchements péricardiques et pleuraux malins permet au pharmacien d'offrir un meilleur confort aux patients en fin de vie, souffrant de ces conditions^{48,59,71,79}.

Pour toute correspondance :

Christine Hamel
Département de pharmacie
CSSS La Pommeraie, Hôpital BMP
950, rue Principale
Cowansville (Québec) J2K 1K3
Téléphone : 450 266-4342, poste 5539
Télécopieur : 450 266-2042
Courriel : christinehamel1@gmail.com

Références

- Morton AR, Lipton A. Hypercalcemia. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. 3205 pages
- Behl D, Wahner Hendrickson A, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin* 2010;26:181-205.
- Morton AR, Lipton A. Hypercalcemia. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. p. 957-72.
- Ruckdeschel JC. Spinal cord compression. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. p. 1063-72.
- Spira AI, Brahmer JR. Effusions. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. p. 1179-212.
- Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcemia. *Hormones (Athens)* 2009;8:83-95.
- Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
- Santarpia L, Koch CA, Sarlis NJ. Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management. *Horm Metab Res* 2010;42:153-64.
- Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67:1959-66.
- British Columbia Cancer Agency. BCCA protocol summary guidelines for the diagnosis and management of malignancy related hypercalcemia. [en ligne] http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/8E898B5D-3F12-4623-8E32-5B3C-429C58F7/34090/SCHYPICAL_Protocol_1May09.pdf (site visité le 7 janvier 2011).
- Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD et coll. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.
- Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000;342:177-85.
- Joy MS, Hladik GA. Disorders of sodium, water, calcium, and phosphorus homeostasis. Dans : Dipiro, JT, rédacteurs, *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach* 6e éd, New York : McGraw-Hill; 2005. p. 1061-74.
- Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, Rossi JF, Warrell RP Jr. Randomized, double-blind, phase II of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *Cancer J* 2006;12:47-53.
- Rizzoli R, Thiébaud D, Bundred N, Pecherstorfer M, Herrmann Z, Huss HJ et coll. Serum parathyroid hormone-related protein levels and response to bisphosphonate treatment in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3545-50.
- Hurtado J, Esbrit P. Treatment of malignant hypercalcemia. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:521-7.
- Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R et coll. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 1994;154:1935-44.
- Witte RS, Koeller J, Davis TE, Benson AB 3rd, Durie BG, Lipton A et coll. Clodronate. A randomized study in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1987;147:937-9.
- Micromedex Healthcare series. Monographie du pamidronate. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 7 janvier 2011).
- Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Dryburgh FJ, Fraser WD, Cowan RA et coll. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 1989;2:1180-2.
- Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman P. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1992;10:134-42.
- Prurohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995;72:1289-93.

23. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergtröm B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539-47.
24. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R et coll. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30, 60, and 90 mg dosages. *Am J Med* 1993;95:297-304.
25. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'acide zolédronique. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 7 janvier 2011).
26. British Columbia Cancer Agency. BCCA Cancer drug manual: pamidronate. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Pamidronate.htm> (site visité le 15 janvier 2011).
27. Wimalawansa SL. Optimal frequency of administration of pamidronate in patients with hypercalcaemia of malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:591-5.
28. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de produit : Calcimar. [en ligne] <http://www.sanofi-aventis.ca/products/fr/calcimar.pdf> (site visité le 7 janvier 2011).
29. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcemia of malignancy. *Drug Saf* 1999;21:389-406.
30. Micromedex Healthcare series. Monographie du nitrate de gallium. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 7 janvier 2011).
31. Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. A randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 1988;108:669-74.
32. Micromedex Healthcare series. Monographie de la mithramycine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 7 janvier 2011).
33. Thürlimann B, Waldburger R, Senn HJ, Thiébaud D. Plicamycin and pamidronate in symptomatic tumor-related hypercalcemia: a prospective randomized crossover trial. *Ann Oncol* 1992;3:619-23.
34. Ostenstad B, Andersen OK. Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcemia. *Acta Oncol* 1992;31:861-4.
35. Kristensen B, Ejlersten B, Holmegaard SN, Krarup-Hansen A, Transbol I, Mouridsen H. Prednisolone in the treatment of severe malignant hypercalcemia in metastatic breast cancer: a randomized study. *J Intern Med* 1992;232:237-45.
36. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008;7:459-66.
37. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based strategies for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008;26:3879-85.
38. White BD, Stirling AJ, Paterson E, Asquith-Coe K, Melder A. Diagnosis and management of patients at risk or with metastatic spinal cord compression: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a2538.
39. Sandalcioğlu IE, Gasser T, Asgari S, Lazorisak A, Engelhorn T, Egelhof T et coll. Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: experience with 78 patients. *Spinal Cord* 2005;43:34-41.
40. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008;84:418-27.
41. Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:22-7.
42. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD0006176.
43. Graham PH, Capp A, Delaney G, Goozee G, Hickey B, Turner S et coll. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:70-6.
44. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-7.
45. Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, Tibbs A, Kryscio Rj, Patchell RA. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression: does age matter?: results from a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:431-5.
46. Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005;7:64-76.
47. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et coll. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 suppl.):381S-453S.
48. Martinoni A, Cipolla CM, Cardinale D, Civelli M, Lamantia G, Colleoni M. Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiopeta. *Chest* 2004;126:1412-6.
49. Maruyama R, Yokoyama H, Seto T, Nagashima S, Kashiwabara K, Araki J et coll. Catheter drainage followed by the instillation of bleomycin to manage malignant pericardial effusion in non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Thorac Oncol* 2007;2:65-8.
50. Moriya T, Takiguchi Y, Tabeta H, Watanabe R, Kimura H, Nagao K et coll. Controlling malignant pericardial effusion by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000;83:858-62.
51. Kunitoh H, Tamura T, Shibata R, Imai M, Nishiwaki Y, Nishio M et coll. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). *Br J Cancer* 2009;100:464-9.
52. Tomkowski WZ, Wisniewska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J et coll. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer* 2004;12:53-7.
53. Davidson B. Malignant effusions: from diagnosis to biology. *Diagn cytopathol* 2004;31:246-54.
54. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Management of pericardial effusion. *Heart* 2001;86:235-40.
55. Gasper WJ, Jamshidi R, Theodore PR. Palliation of thoracic malignancies. *Surg Oncol* 2007;16:259-65.
56. Norum J, Lunde P, Aasebo U, Himmelmann A. Mitoxantrone in malignant pericardial effusion. *J Chemother* 1998;10:399-404.
57. Kawashima O, Kurihara T, Kamiyoshihara M, Sakata S, Ishikawa S, Morishita Y. Management of malignant pericardial effusion resulting from recurrent cancer with local instillation of aclarubicin hydrochloride. *Am J Clin Oncol* 1999;22:396-8.
58. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'aclarubicine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 9 janvier 2011).
59. Lestuzzi C, Lafaras C, Bearz A, Grlec R, Viel E, Buonadonna A et coll. Malignant pericardial effusion: sclerotherapy or local chemotherapy? *Br J Cancer* 2009;101:734-5.
60. Uzbeck MH, Almeida FA, Sarkiss MG, Morice RC, Jimenez CA, Eapen GA et coll. Management of malignant pleural effusions. *Adv Ther* 2010;27:334-47.
61. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
62. Rusch VW, Figlin R, Godwin D, Piantadosi S. Intraleural cisplatin and cytarabine in the management of malignant pleural effusions: a Lung Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 1991;9:313-9.
63. Davis M, Williford S, Muss HB, White DR, Cooper MR, Jackson DV et coll. A phase I-II study of recombinant intrapleural alpha interferon in malignant pleural effusions. *Am J Clin Oncol* 1992;15:328-30.
64. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J et coll. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 1991;100:1528-35.
65. North SA, Au HJ, Halls SB, Tkachuk L, Mackey JR. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial of intrapleural instillation of methylprednisolone acetate in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 2003;123:822-7.
66. Lombardi G, Zustovich F, Nicoletto MO, Donach M, Artioli G, Pastorelli D. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion: a systematic literature review and new approaches. *Am J Clin Oncol* 2010;33:420-3.
67. Suzuki H, Abo S, Kitamura M, Hashimoto M, Izumi K. The intrapleural administration of recombinant interleukin-2 (rIL-2) to patients with malignant pleural effusion: clinical trials. *Surg Today* 1993;23:1053-9.
68. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(suppl. 2):ii32-40.
69. Ishida A, Miyazawa T, Miyazu Y, Iwamoto Y, Zaima M, Kanoh K et coll. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non-small cell lung cancer. *Respirology* 2006;11:90-7.
70. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002916.
71. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest* 1996;110:1387-93.
72. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:829-38.
73. Evans TR, Stein RC, Pepper JR, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. A randomised prospective trial of surgical against medical tetracycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:316-9.
74. Figlin R, Mendoza E, Piantadosi S, Rusch V. Intrapleural chemotherapy without pleurodesis for malignant pleural effusions. *LCSG Trial 861*. *Chest* 1994;106(6 suppl.):363-366S.
75. Luh KT, Yang PC, Kuo SH, Chang DB, Yu CJ, Lee LN. Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. A randomized trial. *Cancer* 1992;69:674-9.
76. Aasebo U, Norum J, Sager G, Slordal L. Intrapleurally instilled mitoxantrone in metastatic pleural effusions: a phase II study. *J Chemother* 1997;9:106-11.
77. Masuno T, Kishimoto S, Ogura T, Honma T, Niitani H, Fukuoka M et coll. A comparative trial of LC9018 plus doxorubicin and doxorubicin alone for the treatment of malignant pleural effusion secondary to lung cancer. *Cancer* 1991;68:1495-500.
78. Perng RP, Chen YM, Wu MF, Chou KC, Lin WC, Liu JM et coll. Phase II trial of intrapleural paclitaxel infusion for non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Respir Med* 1998;92:473-9.

Abstract

Objective: To review the treatment of malignant hypercalcemia, spinal cord compressions, and malignant pericardial and pleural effusions. To discuss the evidence for treatment of such oncologic emergencies.

Data sources and study selection: A review of the literature was done using PubMed. Clinical studies, systematic or non-systematic treatment reviews, meta-analyses and guidelines regarding oncologic emergencies were consulted.

Data analysis: The results of meta-analyses and clinical studies, randomized or not, regarding hypercalcemia, spinal cord compression, and pericardial and pleural effusions were analyzed. The treatment of malignant hypercalcemia consisted of aggressive hydration in addition to bisphosphonates with or without calcitonin. Corticosteroids, radiation therapy, and surgery are the therapeutic options available for spinal cord compression treatment. The treatment of pericardial and pleural effusions is controversial due to the lack of evidence. Some patients with pericardial effusions may benefit from the administration of chemotherapy to the pericardial space. Talc has the most evidence for the treatment of pleural effusions. It could be used for a few select patients.

Conclusion: The hospital pharmacist will be confronted more and more with oncologic emergencies. Rapid implementation of treatment for hypercalcemia, for spinal cord compression, and for certain patients with pericardial or malignant pleural effusions is crucial. The pharmacist should well understand the pathologies and their treatment. .

Key words: oncologic emergencies, hypercalcemia, spinal cord compression, pleural effusion, pericardial effusion