



# La gestion des effets indésirables avec la thérapie ciblée orale

Geneviève A.-Desaulniers  
Louis Bergeron  
Pharmaciens régionaux en oncologie  
19 octobre 2012

[pharmacie.oncologie.csssrn@ssss.gouv.qc.ca](mailto:pharmacie.oncologie.csssrn@ssss.gouv.qc.ca)

Téléphone: 418-724-3000 #8853

Télécopieur: 418-724-8595

# Plan de la présentation

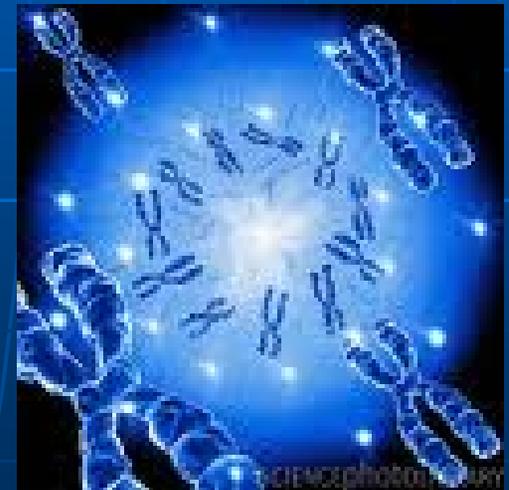
- Contexte
- Définition : thérapies ciblées per os
- Gestion des effets indésirables
  - HTA
  - ↑ QT
  - Dyslipidémie
  - Fatigue et Hypothyroïdie
  - Réactions cutanées
- Nouvelles thérapies

# Contexte

- ↑ nombre de médicaments d'oncologie par voie orale
- Avantages de la médication per os
  - Moindre utilisation des ressources
  - Flexibilité des dosages et de l'horaire d'administration
  - Meilleure qualité de vie
- Modification des effets indésirables et de la prise en charge

# Cancer et thérapies ciblées

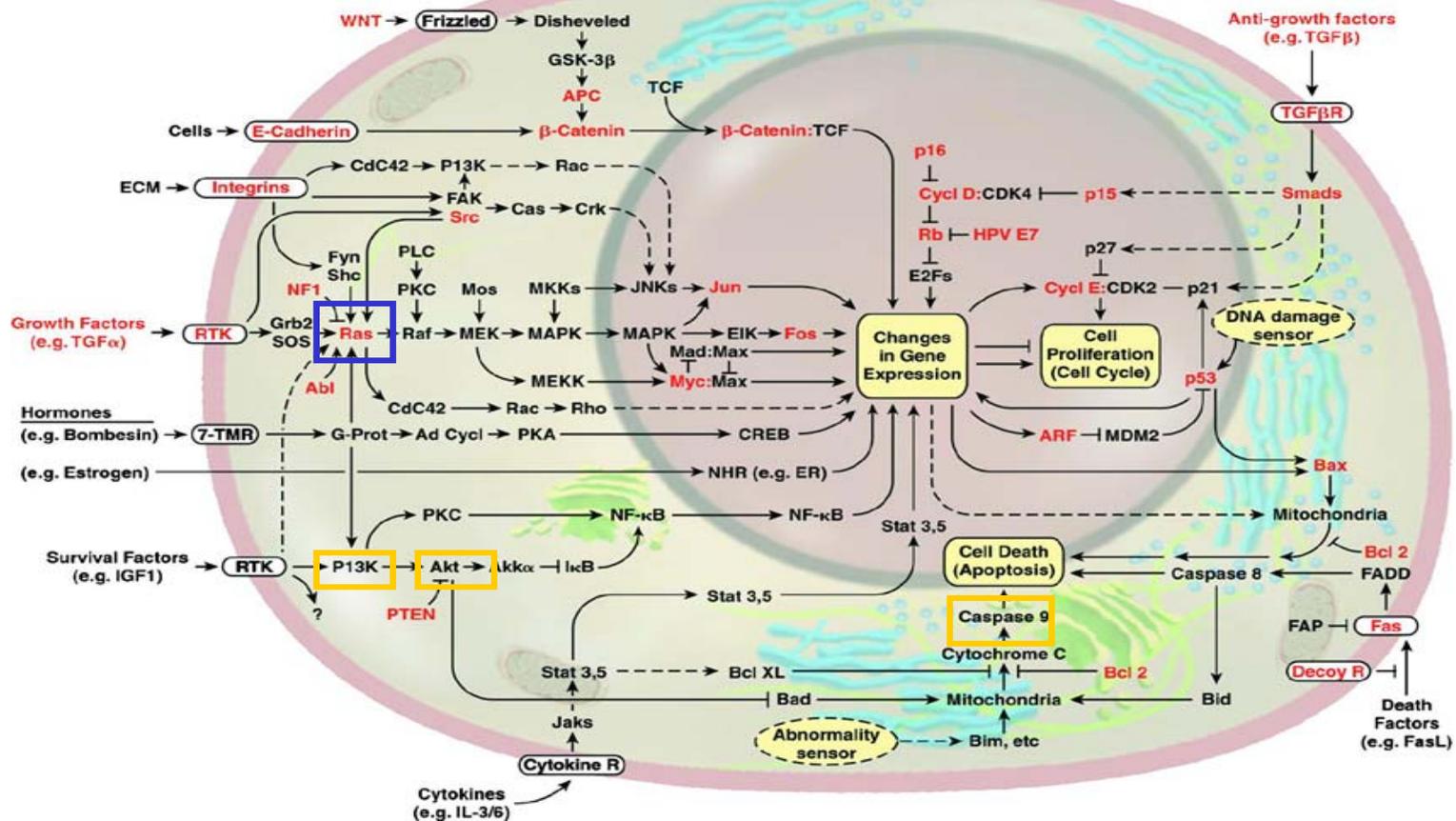
- Le cancer se développe lorsque des gènes corrompus renversent les processus cellulaires normaux
  - Croissance et prolifération
  - Durée de vie cellulaire
  - Angiogénèse
  - Invasion cellulaire
  - Mort cellulaire (apoptose)



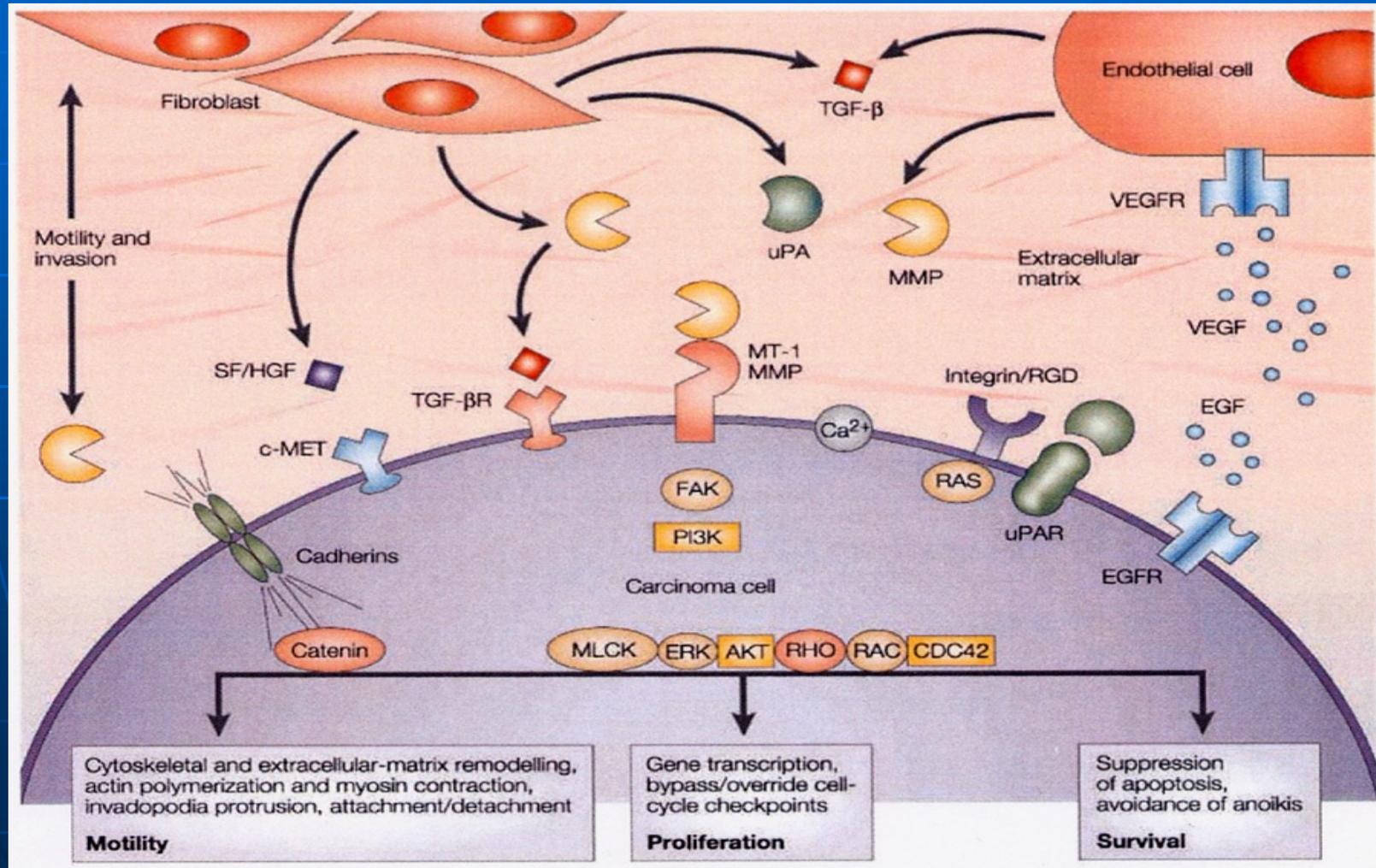
# Thérapies ciblées

- Chimiothérapie traditionnelle
  - Cible toutes les cellules (saines et malignes) et particulièrement celles engagées dans la prolifération cellulaire
- Thérapie ciblée
  - Attaque des molécules cibles faisant partie des voies de signalisation cellulaires.
- Les tyrosines kinases
  - Sites d'action
    - Récepteurs transmembranaires
    - Cibles intracellulaires
  - Rôle essentiel dans la signalisation cellulaire normale
  - Cancer = Perturbation de l'activité régulatrice des tyrosines kinases

# Biologie moléculaire : intracellulaire



# Biologie moléculaire : extracellulaire



# Principales thérapies ciblées par voie orale

Nom commercial	Nom générique	Mode d'action	Indications en oncologie
Sutent®	sunitinib	ITK : VEGF, PDGF et c-Kit	<b>Rein</b> , GIST et PNET
Nexavar®	sorafénib		<b>Rein</b> et hépatoç
Votrient®	pazopanib		<b>Rein</b> et sarcome
Tykerb®	lapatinib	ITK : HER2 et EGF	<b>Sein</b>
Tarceva®	erlotinib	ITK : EGF	<b>Poumon</b>
Iressa®	Gefitinib		<b>Poumon</b>
Afinitor®	évérolimus	Inh. kinase mTOR	<b>Rein</b>
Gleevec®	imatinib	ITK : Bcr-Abl	<b>LMC</b> et GIST
Sprycel®	dasatinib		<b>LMC</b> et LLA
Tasigna®	Nilotinib		<b>LMC</b>

VEGF : facteur de croissance endothéliale vasculaire; EGF : facteur de croissance épidermique  
 PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes; ITK : inhibiteur des tyrosines kinases.

# Principales thérapies ciblées et effets indésirables associés

	ITK VEGF	ITK EGFR	ITK HER2	Inh. mTOR
<b>Effets indésirables cardiovasculaires</b>				
HTA	Sutent, Nexavar, Votrient			
Ins. cardiaque	Sutent, Nexavar		Tykerb	
<b>Effets indésirables dermatologiques</b>				
Syndrome mains-pieds	Sutent, Nexavar			
Folliculite xérose		Tarceva, Iressa, Tykerb	Tykerb	
<b>Effets indésirables digestifs</b>				
No/Vo	Sutent, Nexavar, Votrient	Tarceva, Iressa, Tykerb	Tykerb	Afinitor
Diarrhée	Sutent, Nexavar, Votrient	Tarceva, Iressa, Tykerb	Tykerb	Afinitor
Mucite	Sutent, Nexavar			Afinitor

# Cas # 1

- Homme 45 ans
- Adénocarcinome rénal à cellules claires (1<sup>ère</sup> ligne de traitement)
- Profil pharmacologique
  - Votrient<sup>®</sup> 800 mg PO DIE depuis 2 sem.
  - Elavil<sup>®</sup> 25 mg po HS
  - Synthroid<sup>®</sup> 88 mcg po DIE
- RDV avec MD
  - TA 162/97 mmHg (TA normale initialement)

# Hypertension artérielle

## ■ HTA

- EI fréquent associé aux inh. VEGF
  - Fréquence varie selon le patient et le type de cancer
  - Sutent<sup>®</sup> (15-34 %)
  - Nexavar<sup>®</sup> (9-17 %)
  - Votrient<sup>®</sup> (40 %)
- Mécanisme complexe et multifactoriel
- Biomarqueur de l'efficacité ? (phase I)
- Peut apparaître après quelques jours/semaines de tx ou plus tard...

# Hypertension artérielle

## ■ Suivi de la TA

### • Fréquence

#### ■ À la maison (ou autres)

- DIE  $x \geq 2$  cycles (BCCA et GEOQ)
- 1 x / sem. X 6 sem., puis régulièrement (OnCible)
- 1 x / sem. X 8 sem., puis avant chaque cycle (autres références)
- Tenir un journal des TA à domicile

#### ■ Visite médicale

- À chaque visite

## ■ Diagnostic

- Critères du consensus canadien



# Hypertension artérielle

## ■ Traitement

- Pas de consensus ou d'étude comparative dans ce contexte
  - Modification du mode de vie
    - Peu applicable ...
  - Traitement pharmacologique
    - Selon les lignes directrices canadiennes
    - Classes : choix selon FR et atteinte ou non d'organe cible
      - Diurétiques thiazidiques
      - IECA/ARA \*
      - Bloqueurs des canaux calciques
      - Beta bloqueurs (< 60 ans)
  - Attention aux interactions médicamenteuses
    - Éviter diltiazem et verapamil (CYP3A4)



\* Attention si rein unique sans information sur syst. artériel

# Hypertension artérielle (avant d'initier inh. VEGF)

TA (mmHg)	Inh. VEGF	Tx anti-HTA	Suivi
< 130/80	Débuter tx	---	TA DIE x 2 sem. ou 1 x / sem. x 8 sem. (domicile) et à chaque RDV MD
130-139/ 80-89	Débuter tx	---	
140-159/ 90-99	Débuter si $\Phi$ atteinte organe cible Si atteinte organe cible: débuter tx si TA < 140/90	Suivi TA DIE  Initier ou ajuster anti-HTA	TA DIE (domicile) à chaque RDV MD et consulter PRN
> 160/100	Débuter si TA < 140/90	Initier ou ajuster anti-HTA	TA DIE MD 1x/sem.
> 180/110	Contrôler HTA avant d'initier tx	Initier ou ajuster anti-HTA	Selon MD

# Hypertension artérielle

(pendant le tx avec inh. VEGF – après plus de 2 sem. de tx)

TA (mmHg)	Inh. VEGF	Tx anti-HTA	Suivi
< 130/80	Poursuivre	---	1 x / sem. (domicile)
130-159/80-99	Poursuivre	Poursuivre anti-HTA en cours À considérer si tx non initié et atteinte d'organe cible ou FR	1 x / sem. (domicile) et à chaque visite si tx anti-HTA
> 160/100	Poursuivre	Ajuster anti-HTA pour TA < 160/100	DIE (domicile) et MD 1 x/sem.
180/110 ou Crise HTA	Suspendre	Consulter MD Réévaluer le tx	Selon MD

# Prise en charge de l'hypertension

NCI<sup>a</sup>

Grade	Hypertensive adverse event and recommendations
0	None
1	Asymptomatic, transient (<24 h) increase by >20 mmHg (diastolic) or to >150/100 mmHg if previously within normal limits; not requiring treatment
2	Recurrent, persistent, or symptomatic increase by >20 mmHg (diastolic) or to >150/100 mmHg if previously within normal limits; monotherapy may be indicated
3	Requiring therapy or more intensive therapy than previously
4	Hypertensive crisis

# Hypertension artérielle

- Si anti-VEGF cessé et prise anti-HTA
  - Suivi de la TA
    - DIE ou q 2 jours
  - Ajuster le tx anti-HTA PRN
    - TA < 120/80 mmHg : suspendre anti-HTA

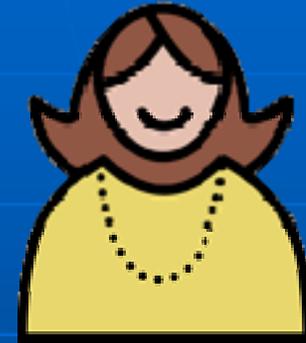


# Cas # 1 (suite)

- Conduite
  - Poursuivre le Votrient®
  - Initier ou considérer fortement un anti-HTA
    - Tenir compte des recommandations du PECH
    - Effectuer les examens préliminaires pertinents
  - Poursuivre suivi de la TA DIE à la maison ad stabilisation, puis selon recommandations
    - Faire un journal de bord
  - Poursuivre suivi de la TA à la clinique avant chaque cycle

# Cas # 2

- Femme de 66 ans
- LMC
- Nouvelle rx
  - Tasigna® 400 mg po BID
- Profil pharmacologique
  - Motilium® 10 mg po TID
  - Serax® 15 mg po HS
- Intervention?



# Allongement de l'intervalle QT



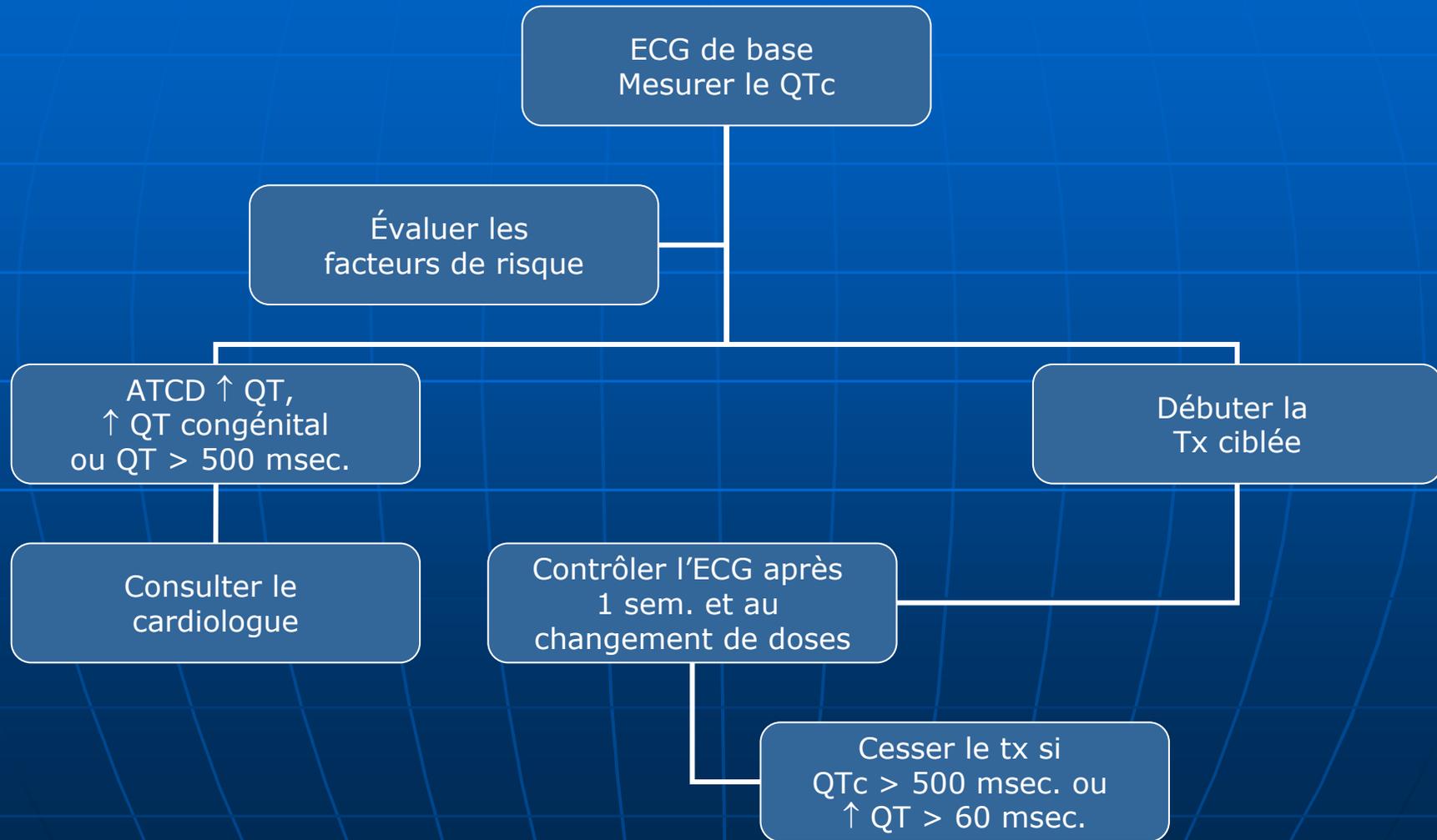
- ↑ QT significatif
  - Allongement > 20 millisecondes
  - Allongement > 500 millisecondes
- Facteurs de risque de torsades de pointes
  - Sexe féminin
  - Âge avancé
  - Maladies cardiaques ou bradycardie
  - Plus d'un mx à risque ↑ QT
  - Troubles électrolytiques
  - IR/IH
  - Prédisposition génétique
  - Allongement de l'intervalle QT congénital

# Thérapies ciblées et ↑ QT

- Médicaments d'oncologie à risque ↑ QT
  - Sutent<sup>®</sup>
  - Tassigna<sup>®</sup>
  - Tykerb<sup>®</sup>
- Autres médicaments à risque ↑ QT  
(liste non exhaustive)
  - Biaxin<sup>®</sup>, Zithromax<sup>®</sup>, Avelox<sup>®</sup>, Levaquin<sup>®</sup>, azoles
  - Cordarone<sup>®</sup>, Sotacor<sup>®</sup>
  - Motilium<sup>®</sup>, Zofran<sup>®</sup>
  - Haldol<sup>®</sup>



# Thérapies ciblées et ↑ QT



# Cas # 2 (suite)

## ■ Conduite

### 1. Cesser le Motilium®

- Association contre-indiquée

### 2. ECG de base

### 3. Analyse des facteurs de risque

### 4. Si aucun facteur de risque :

- Débuter le traitement
- Contrôler l'ECG après 1 semaine de tx
- Suivi périodique des électrolytes
- Informer le patient

# Cas # 3

- Homme 56 ans
- Adénocarcinome rénal à cellules claires métastatique (2<sup>e</sup> ligne)
- Profil pharmacologique
  - Afinitor<sup>®</sup> 10 mg PO ID
  - Celexa<sup>®</sup> 20 mg PO ID
  - Calcium 500 mg/vit. D 400 UI 1 co PO BID
- Est-ce qu'un bilan lipidique est pertinent chez ce patient?

# Dyslipidémies

- Effet indésirable associé aux inh. mTOR
  - Fréquence : 17-77 %
  - Répond aux statines
  - Réversible à l'arrêt
- Suivi
  - Pré traitement
    - Bilan lipidique complet (à jeun)
  - Par la suite
    - Recommandations très variables selon les références
      - Périodique
      - Aux 6 semaines si résultats supérieurs à la normale
      - À tous les mois pour 3 mois, puis aux 3 mois si absence de déséquilibre



# Dyslipidémies

- Prise en charge
  - Grades 1 et 2  
(Cholestérol : 7.75-10.3 et TG : 1.7-5.7 mmol/L)
    - Poursuivre Afinitor® à même dose
    - Initier tx approprié et suivre Chol./TG
  - Grade 3  
(Cholestérol : >10.3-12.9 et TG : >5.7-11.4 mmol/L)
    - Suspendre l'Afinitor®
    - Reprendre à dose diminuée
    - Traiter la dyslipidémie et suivre Chol./TG
  - Grade 4  
(Cholestérol : >12.9 et TG : > 11.4 mmol/L)
    - Cesser le traitement définitivement ...

# Dyslipidémies

## ■ Traitements

### • Selon le risque cardiovasculaire

#### ■ Statines

- #1 : ↑ TG (grades 1 ou 2) et/ou LDL ↑
- Éviter Zocor<sup>®</sup> (interaction médicamenteuse – 3A4)
- Prudence avec Lipitor<sup>®</sup> (interaction médicamenteuse – PGP)

#### ■ Patient déjà sous statine

- Augmenter la dose
- Ajouter Ezetrol<sup>®</sup>

#### ■ Fibrates

- Indiqué si TG > 4 mmol/L (grade 2)\*
- Indiqué si TG > 5,7 mmol/L (grade 3)\*\*

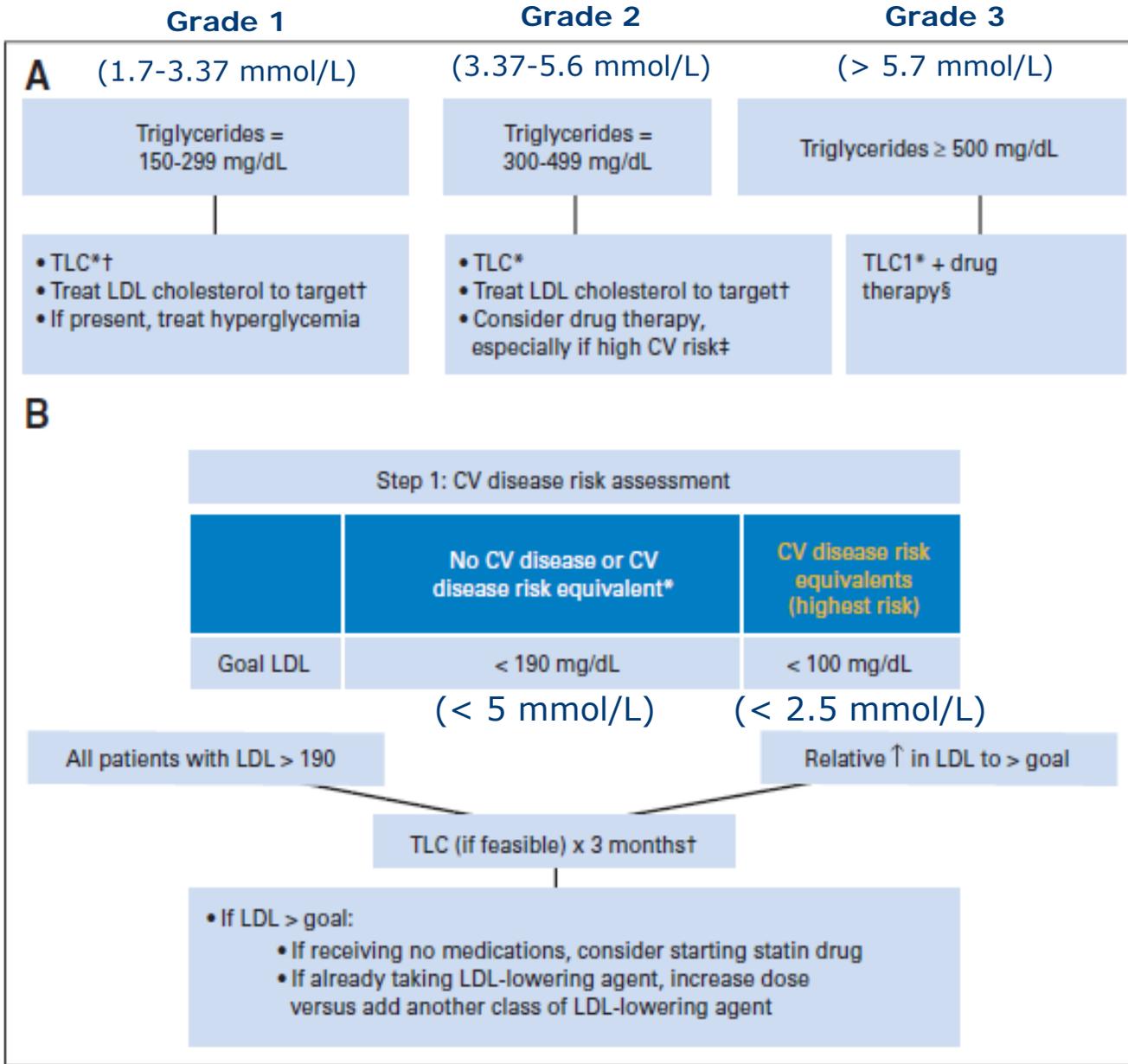
### • Tenir compte du pronostic...

\*La revue du praticien. 62. janvier 2012

\*\*JCO (30) July 9 2012.1-11

Management of Metabolic Effects of PAM Pathway Inhibitors

**Objectifs :**  
 TG < 3.37 mmol/L et  
 LDL < 5 mmol/L ou  
 selon risque CV et  
 pronostic



**Fig 2.** (A) Treatment of phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin (PAM) pathway inhibitor-induced hypertriglyceridemia. (\*) Therapeutic lifestyle changes (TLC), if appropriate: weight reduction, physical activity, avoid simple sugars (Table 2) and alcohol, consult registered dietician. (†) For triglyceride levels of 150 to 499 mg/dL, triglyceride lowering is secondary to achieving individual LDL cholesterol target. (‡) High risk defined as those continuing to receive PAM pathway inhibitor agent, with anticipated increase in triglycerides, or those with diabetes or cardiovascular (CV) disease (Table 2). (§) Options: fibrates (fenofibrate or gemfibrozil), fish oil (omega-3-ethyl esters), extended-release nicotinic acid. (B) Treatment of PAM pathway inhibitor-induced hypercholesterolemia, if prognosis > 1 year. (\*) CV risk equivalents defined in Table 2. (†) TLC in diet and exercise (Table 2).

# Cas # 4

- Homme 65 ans
- Adénocarcinome rénal à cellules claires métastatique (1<sup>ère</sup> ligne)
- Histoire médicamenteuse
  - Sutent
    - 37,5 mg PO ID 4 sem./6
    - 8 cycles complétés
  - Norvasc<sup>®</sup>, Hydrodiuril<sup>®</sup>, Ezetrol<sup>®</sup>, Serax<sup>®</sup>
- Pas d'effets secondaires sauf que patient se plaint de fatigue...

# Fatigue

- Très fréquente avec thérapie ciblée
- Survient habituellement dans les 3 premiers mois de traitement
- Multifactorielle
  - Comorbidités du patient
  - Évolution de la maladie
  - Traitements
    - Chimiothérapie
    - Radiothérapie
    - Thérapie ciblée



# Fatigue

- Prise en charge
  - Éliminer les causes traitables
    - Anémie, hypothyroïdie, troubles métaboliques (hypoMg<sup>+</sup>, hypoPO<sup>4-</sup>), déshydratation, anorexie, douleurs, troubles du sommeil, syndrome dépressif, stress émotionnel
  - Traitement optimal des comorbidités
    - Insuffisance cardiaque ou respiratoire



# Fatigue



- Traitements non-pharmacologiques
  - Hygiène de vie
    - Activités procurant bien-être, exercice, éviter le sommeil durant le jour, pas de caféine en soirée
  - Prise en charge par psychologue
- Traitements pharmacologiques
  - Contre sommeil, anxiété, dépression
  - Diminuer la dose de la thérapie ciblée?

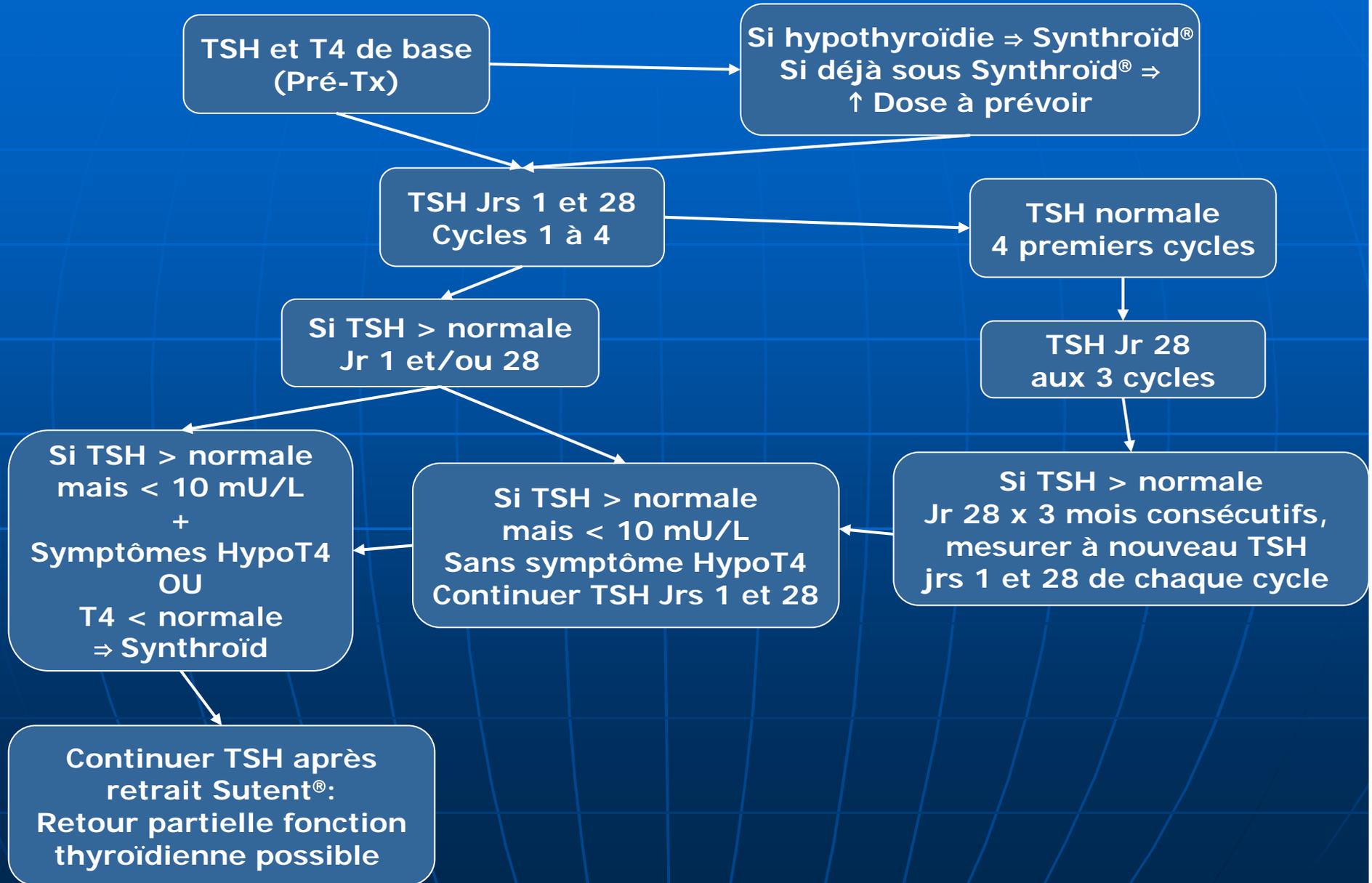
## Cas # 4 (Suite)

- Dans ce cas précis, on diagnostique une fatigue circonstancielle
  - Pt a travaillé fort ces derniers temps
- 1 mois plus tard, le patient consulte à l'urgence pour de la fatigue extrême et un œdème facial
  - TSH: 219 mU/L (N:0.3-4.99)
  - T4 libre: 1.16 (N:8.00-20.00)

# Hypothyroïdie

- Surtout avec inh. multicycliques de la tyrosine kinase
  - Sutent<sup>®</sup>: 36-85%
  - Nexavar<sup>®</sup>: 18-21%
  - Votrient<sup>®</sup>: 7%
  - (Gleevec<sup>®</sup> (Bcr-Abl) : 33%)\*
- Mécanisme incertain
  - ↓ réserve hormonale
  - Effet direct sur les transporteurs d'iode ou sur les récepteurs TSH
  - Atrophie de la glande par blocage anti-VEGF
- Pourrait être un marqueur de réponse
  - Sutent<sup>®</sup> et Nexavar<sup>®</sup> , Votrient<sup>®</sup>?
- Habituellement réversible à l'arrêt
  - 60 jours

# Suivi fonction thyroïdienne sous Sutent



# Hypothyroïdie

## ■ Traitement

### • Synthroid®

- Dose diffère selon références et état clinique
  - Dose de départ 50 mcg/jour puis ajuster pour T4 normale
  - 1.7 mcg/kg/jour puis ajuster
- Ne pas oublier de suivre et réévaluer dose si l'inh. de tyrosine kinase est cessé!

# Cas # 4 (Suite)

## ■ Suivi

- Le patient quitte avec une ordonnance de Synthroid 112 mcg PO die
- Suivi de la TSH aux 6 semaines
- Le médecin souligne l'importance de réévaluer la dose de Synthroid lorsque le Sutent® sera cessé



# Cas # 5

- Homme 60 ans
- Cancer du poumon NPC (2<sup>e</sup> ligne)
- Histoire médicamenteuse
  - Tarceva 150 mg PO ID
  - Aucun autre médicament
- RDV hémato-oncologie pour suivi après 1<sup>er</sup> cycle
- Traitement bien toléré sauf:
  - Boutons +++ à la figure et au dos qui ressemble à de l'acné
  - Pas de desquamation

# Réactions cutanées reliées aux inhibiteurs de l'EGFr

- Eruptions papulopustulaires ou “acne-like”
  - 43-85% pts sous inhibiteurs EGFr
  - Apparition : 7-10 jours après le début du tx
  - Localisation : zone T visage, cou, rétro-auriculaire, épaules, haut du torse/dos
  - Symptômes :
    - Éruptions papulaires et/ou pustulaires +/- prurigineuses
    - Œdème et inflammation possible
    - Infection secondaire fréquente

# Réactions cutanées reliées aux inhibiteurs de l'EGFr



Figure 1. Acneiform eruption. (A) papular lesions on the chest, (B) V-shaped papulopustular eruption on the back, (C) close up of follicular pustules, (D) confluent pustules on the nose.  
From Segae<sup>5</sup> with permission.

# Réactions cutanées reliées aux inhibiteurs de l'EGFr

- Traitement des éruptions cutanées
  - Éruptions légères à modérées
    - Anti-H1 (prurit)
    - Hydrocortisone topique 0,5%
  - Éruptions cutanées modérées à sévères
    - Consulter un médecin
      - Corticostéroïdes topiques
      - Antibiotiques topiques ± per os
  - Hydrater la peau BID
  - Utiliser des savons doux
  - Protection solaire (FPS  $\geq$  15)
  - Éviter le peroxyde de benzoyle et les rétinoïdes

# Réactions cutanées reliées aux inhibiteurs de l'EGFr

- Ordonnance remise au patient sous inhibiteur EGFr
  - Si desquamation (grade 1 = léger)
    - Hydrocortisone 1% crème application locale BID
  - Si desquamation (grade 2 = modéré)
    - Valérate de bétaméthasone 0,1 % crème application locale BID
  - Si éruption cutanée acnéiforme (grade 1 = léger)
    - Clindasol 1% crème Application locale HS
  - Si éruption cutanée acnéiforme (grade 2 = modéré)
    - Minocycline 100 mg 2 caps. PO BID au jour 1, puis 1 caps PO BID x 14 jours
    - Alternative : Septra DS BID x 14 jrs
  - Si réaction grade 3 (sévère)
    - Suspendre le traitement
    - Tx IDEM au stade modéré + ajout cortico systémique (ex: prednisone 25mg ID x 48h suivi 10mg x 10 jrs)

# Exemple d'ordonnance

Centre de santé et de services sociaux  
de Rimouski-Neigette

Nom : \_\_\_\_\_

## **Traitement des éruptions cutanées (associées aux inhibiteurs de l'EGFR)**

Si desquamation (grade 1) :

- Hydrocortisone 1%** crème ( \_\_\_\_ g)  
Application locale BID

Si desquamation (grade 2) :

- Valérate de bétaméthasone 0,1 %** crème ( \_\_\_\_ g)  
Application locale BID

Si éruption cutanée acnéiforme (grade 1) :

- Clindasol 1%** crème (25 g)  
Application locale HS

Si éruption cutanée acnéiforme (grade 2) :

- Minocycline 100 mg** (# 32 co.)  
2 caps. PO BID au jour 1, puis 1 caps PO BID  
x 14 jours.

Rép. : \_\_\_\_ fois

Médecin : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

# Cas # 5 (Suite)

- Patient appliquait déjà « Étape 1 » de sa prescription
  - Hydrocortisone et Clindasol®
  - Débutera « Étape 2 »
    - Minocin® selon posologie recommandée
- Continuera les traitements non-pharmacologiques
  - Hydratation de la peau
  - Utilisation d'un savon doux
  - Protection solaire



# Nouvelles molécules



# Vemurafenib/Zelboraf®

- Classe
  - Inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase BRAF
- Indication
  - Traitement en monothérapie du cancer du mélanome non résectuable ou métastatique chez les patients avec mutation du gène BRAF V600 (50% des patients)
- Posologie
  - 4 cos de 240 mg PO BID (960 mg PO BID)
- Principaux effets indésirables
  - Carcinome épidermoïde cutané (24%)
  - Troubles oculaires
  - Réactions d'hypersensibilité
  - Photosensibilité +++
  - Réactions cutanées
  - Douleurs articulaires
- Statut RAMQ
  - En attente de décision (Liste d'octobre 2012)
  - Programme de la compagnie échoué en août 2012

# Crizotinib/Xalkori®

- Classe
  - Inhibiteur de la tyrosine kinase ALK
    - Anaplastic Lymphoma Kinase
- Indication
  - Traitement en monothérapie du cancer du poumon NPC en stade avancé ou métastatique chez les patients avec mutation du gène ALK (5-10% des patients)
- Posologie
  - 1 caps 250 mg PO BID
- Principaux effets indésirables
  - Troubles visuels (62%)
  - Sensations gustatives
  - Intervalle QT allongé
  - Réactions cutanées
- Statut RAMQ
  - Pas en évaluation pour l'instant
  - Programme de la compagnie

# Axitinib/Inlyta®

- Classe
  - Inhibiteur du VEGF
    - Vascular Endothelial Growth Factor
- Indication
  - Traitement en monothérapie de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après échec à une cytokine ou au sunitinib
- Posologie
  - Initiale: 5 mg PO BID puis ajuster selon tolérance de 2 mg PO BID à 10 mg PO BID
- Principaux effets indésirables
  - Hypertension
  - Saignements
  - Syndrome mains-pieds
- Statut RAMQ
  - Pas en évaluation pour l'instant
  - Programme de la compagnie

# Suivi des laboratoires

- Suivi complexe
  - Beaucoup de nouvelles molécules
  - Suivi particulier selon chaque mx
- Outil développé par Anne-Marie Picard (résidente 2011-2012)
  - Disponible sous peu...



Merci de votre attention!



# Bibliographie

- Appleby L. et al. Management of treatment-related toxicity with targeted therapies for renal cell carcinoma : evidence-based practice and best practices. Hematol Oncol Clin N Am 25 (2011) 893-915
- Bulletin électronique sur l'allongement du QT (consulté le 13 février 2012)
- Coquan E. et al. Principes de prise en charge des effets indésirables des thérapies ciblées en oncologie. La revue du praticien. 62. janvier 2012
- Ederly S. et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies : Towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. Critical Reviews in Oncology/Hematology 80(2011)369-79.
- Hypertension Canada. Programme éducatif canadien sur l'hypertension.2012
- Izzedine H. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. Annals of oncology, jan 15 2009.
- Larochelle P. et al. Hypertension management in patients with renal cell cancer treated with anti-angiogenic agents. Current Oncology. 19(4). 202-8.
- Naifa L. et al. Management of Metabolic Effects Associated With
- Anticancer Agents Targeting the PI3K-Akt-mTOR Pathway. JCO (30) july 9 2012.1-11.
- Zygulska AL. et al. Hypothyroidism during treatment with tyrosine kinase inhibitors. Polish Journal of Endocrinology. 63(4). 302-6
- Oncible. Révisé en 2012
- <http://www.azcert.org> (consulté le 18 octobre 2012)
- <http://www.bccancer.bc.ca> (consulté le 24 septembre 2012)
- <http://www.geog.com> (consulté le 24 septembre 2012)
- <http://www.uptodate.com> (consulté le 17 octobre 2012)