



## Aspects pratiques de la prescription du sunitinib



### Practical aspects concerning the prescription of sunitinib

#### Frédéric Thibault

Service d'urologie et de transplantation rénale,  
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, (AP-HP),  
Paris.

#### Résumé

Le sunitinib est depuis 2007 indiqué en première ligne dans le cancer du rein métastatique. L'objectif de cet article est de faire une mise au point sur les modalités pratiques de prescription et de gestion des effets secondaires du sunitinib. Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée concernant le sunitinib, son utilisation et les toxicités rapportées. Autant que possible, les auteurs ont proposé une attitude pratique concernant la gestion des toxicités appuyées par les données de la littérature, les mécanismes physiopathologiques de ces toxicités et leur expérience. Les toxicités les plus fréquemment observées sous sunitinib sont l'asthénie, les troubles gastro-intestinaux et l'hypertension artérielle. Le plus souvent, ces toxicités ne nécessitent pas de suspension du traitement. En revanche, des mesures de prévention et de surveillance simples, un dépistage précoce et un traitement adapté de ces toxicités permettent d'améliorer considérablement la tolérance et l'observance du traitement.

**Mots-clés :** Cancer du rein métastatique, sunitinib, effets secondaires, pratique clinique.

#### Abstract

*Sunitinib is indicated since 2007 in first line of metastatic renal cell carcinoma. The objective of this article is to make a bet in the point on the practical modalities of prescript and management of side effects of sunitinib. An exhaustive revue of literature was accomplished concerning sunitinib, its use and brought back toxicities. Each time possible, the authors offered a practical attitude concerning the management of toxicities supported by the data of literature, the physiopathological mechanisms of these toxicities and their experience. Toxicities most often occurred with sunitinib are the asthenia, gastro-intestinal disturbances and high blood pressure. Most often, these toxicities do not require suspension of the treatment. Early detection and adapted treatment of these toxicities allow ameliorating considerably tolerance and observance of the treatment.*

**Key-words:** Kidney cancer, sunitinib, side effects, clinical practice.

#### Correspondance

##### Frédéric Thibault

Consultation en urologie et thérapies ciblées  
Service d'urologie et de transplantation rénale  
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière  
47-83, boulevard de l'Hôpital  
75013 Paris.  
Université Pierre-et-Marie-Curie  
Paris VI, 4, place Jussieu, 75005 Paris.  
frederic.thibault@psl.aphp.fr

#### Introduction

Le nombre de cancers du rein découverts chaque année est en constante augmentation dans les pays industrialisés.

Si le pronostic des formes localisées est globalement bon avec une espérance de vie à cinq ans de 90,4 %, les formes localement avancées et métastatiques sont quant à elles grevées d'un pronostic sombre avec

une espérance de vie à cinq ans, respectivement de 61,7 % et 9,5 %. Le carcinome rénal à cellules claires représente la forme la plus fréquente : 87,7 % des cancers du rein [1].

Le traitement des formes métastatiques reposait jusqu'en 2007 sur l'immunothérapie avec un taux de réponse relativement bas : 8 à 26 % pour l'IL2 [2] et 7 à 23 % pour l'INF $\alpha$  [3] ; une importante toxicité mais un

**Tableau I** : Effets secondaires du sunitinib.

Manifestation	Fréquence	Sévérité	Conduite à tenir	Remarques
Asthénie	50 %	Grades I et II Grades III et IV	Pas de modification de dose <b>Suspension temporaire du traitement</b>	Rechercher une hypothyroïdie
Anorexie	10 à 20 %	Grades I et II	Pas de modification de dose	Rechercher une hypothyroïdie
Diarrhée	50 à 60 %	Grades I et II dans 90 % des cas Grades III et IV	Pas de modification de dose <b>Suspension temporaire du traitement</b>	
Nausées et vomissements	15 %	Grades I et II	Pas de modification de dose	Éviter les sétrons et les antidopaminergiques
Stomatite	30 %	Grades I et II	Pas de modification de dose	
Neutropénie	70 à 80 %	Grades I et IV	Pas de modification de dose	
Thrombopénie	70 à 80 %	Grades I et IV	Pas de modification de dose	
Hypothyroïdie	85 %		Pas de modification de dose	Peut majorer l'asthénie, l'anorexie
HTA		Grades I et II Grades III et IV	Pas de modification de dose <b>Suspension temporaire du traitement</b>	Auto-surveillance ; les dérivés nitrés sont contre-indiqués
Syndrome main-pied		Grades I et IV	<b>Suspension temporaire du traitement</b>	Reprise à pleine dose dès disparition des symptômes
Hémorragie	20 à 30 %	Grades I et II	<b>Suspension temporaire du traitement</b>	Les anticoagulants oraux et les antiagrégants plaquettaires sont contre-indiqués
Diminution de la FEVG	10 à 15 %		Suspension du traitement en cas de baisse de la FEVG en dessous de 50 % ou de 20 % par rapport à la mesure de référence	

taux de réponse complète est noté parmi les répondeurs, de l'ordre de 33 %.

En 2007, le sunitinib a fait la preuve de sa supériorité par rapport à l'INF $\alpha$  en première ligne métastatique dans les formes de bon pronostic et pronostic intermédiaire de carcinomes rénaux à cellules claires. Le sunitinib a permis un taux de réponse objective de 31 % contre 6 % pour l'INF $\alpha$  et une survie sans progression de 11 mois contre cinq mois pour l'INF $\alpha$  [4]. De plus, la survenue d'événements indésirables paraissait moindre sous sunitinib (8 %) en comparaison de l'INF $\alpha$  (13 %) [5]. Enfin, le sunitinib semble montrer un bénéfice clinique dans certains sous-groupes peu étudiés : patients présentant des métastases cérébrales [6], carcinome rénal non à cellules claires, âge

supérieur à 65 ans et score de performance supérieur à 2 [7].

Le sunitinib est actuellement en cours d'évaluation en phase adjuvante après néphrectomie dans les cancers à haut risque de récurrence.

Le sunitinib est administré par voie orale à la dose initiale de 50 mg/j en continu pendant quatre semaines, suivies de deux semaines de pause (schéma IGR). Une réduction de dose à 37,5 mg est possible. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 à 12 heures et 90 % du sunitinib se lie aux protéines plasmatiques. Le sunitinib est métabolisé par le CYP3A4 au niveau du foie. Son élimination est fécale pour 61 % et urinaire pour 16 %. La demi-vie du sunitinib est de 40 à 60 heures [5]. Son administra-

tion chez le patient en grande insuffisance rénale est possible [8].

La bonne connaissance et la gestion précoce des effets secondaires du sunitinib (**tableau I**) sont importantes pour améliorer la qualité de vie et l'observance du patient, pour éviter les réductions de dose et donc augmenter l'efficacité du traitement.

## Effets secondaires gastro-intestinaux

### Anorexie

Elle survient chez 10 à 20 % des patients. Son intensité dépasse exceptionnellement le grade II [5,9]. Elle peut être consécutive à une hypothyroïdie [10–12], aux autres effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhée, stomatite, nausées) du sunitinib, à une modification du goût.

L'anorexie impose rarement une diminution de dose. Après avoir recherché une cause curable, une consultation avec un diététicien permet d'améliorer la qualité de vie du patient.

### Nausées et vomissements

Les vomissements surviennent chez près de 15 % des patients sous sunitinib. Dans moins de 5 % des cas, ils sont sévères (grade III ou IV) [5,9]. Les nausées surviennent chez 20 % des patients sous sunitinib.

Les traitements antiémétiques conventionnels sont efficaces sur ces symptômes et peuvent être donnés à titre prophylactique. L'utilisation d'anti-dopaminergiques et d'antagonistes de la 5HT<sub>3</sub> (classe des sétrons) en association avec le sunitinib expose à un risque d'allongement du QT et de torsade de pointe (voir le paragraphe sur la toxicité cardiaque).

### Diarrhées

Elles surviennent chez 50 à 60 % des patients. Elles sont sévères (grade III ou IV) dans moins de 10 % des cas [5,9]. Elles cèdent dès l'arrêt du traitement lors des deux semaines de pause.



Lors de diarrhées peu sévères (grades I et II), l'hydratation et les traitements anti-diarhéiques oraux suffisent.

Lors de diarrhées plus sévères (grades III et IV), le traitement doit être interrompu jusqu'à diminution de l'intensité des diarrhées.

En cas de diarrhées sévères (grade III ou IV) récidivantes, une diminution de dose du sunitinib à 37,5 mg/j sur le long cours doit être envisagée.

### Stomatite

Elle survient chez près de 30 % des patients mais est sévère dans moins de 5 % des cas. Les symptômes disparaissent lors de la période de pause du traitement mais réapparaissent dès les premiers jours du cycle de traitement suivant.

Des bains de bouche associant une solution non alcoolisée, de l'eau tiède et une solution de HCO<sub>3</sub>Na à 14 % et répétés six à huit fois dans la journée, soulagent le patient. Une hygiène dentaire rigoureuse est indispensable.

### Hypothyroïdie

Des anomalies hormonales sont présentes chez 85 % des patients : augmentation de la TSH, diminution de la T3 et de la T4. Ces anomalies biologiques peuvent apparaître très précocement. L'incidence de l'hypothyroïdie semble augmenter de façon proportionnelle à la durée du traitement par sunitinib [10,12]. La thyroïdostimuline (TSH) doit être dosée avant le début du traitement puis tous les trois mois (**tableau II**). La majorité des patients présentant une anomalie du bilan hormonal présenteront des symptômes d'hypothyroïdie : asthénie, anorexie, myxoédème, intolérance au froid. Une hormonothérapie substitutive est parfois nécessaire. Elle permet la disparition des symptômes liés à l'hypothyroïdie dans 50 % des cas.

### Hématotoxicité

Une neutropénie et une thrombopénie sont observées chez 70 à 80 % des patients sous

**Tableau II : Examens à réaliser sous sunitinib.**

	Avant le début du traitement	En début de cycle	Anomalie recherchée
Numération sanguine	Oui	À chaque cycle	Anémie Neutropénie
Ionogramme sanguin	Oui	À chaque cycle	Déshydratation
Créatininémie et urée	Oui	À chaque cycle	Insuffisance rénale aiguë
Protéinurie des 24 h	Oui	Non	Protéinurie > 1 g
Bandelette urinaire	Non	À chaque cycle	Protéinurie > 3 croix
TSH	Oui	1 cycle sur 2	Hypothyroïdie
Échographie cardiaque	Oui	1 cycle sur 2	Diminution de la FEVG < 50 %
Électrocardiographie (ECG)	Oui	Non	Allongement du QT

sunitinib. Une neutropénie et une thrombopénie sévère sont observées chez 10 à 15 % des patients. Aucun cas de fièvre neutropénique n'a été rapporté [5,9]. Ces anomalies hématologiques disparaissent rapidement durant la période de pause du traitement. Une numération-formule sanguine doit être réalisée avant chaque début de cycle (**tableau II**). Une lymphopénie et une anémie sévère (grade III ou IV) ne requièrent en principe pas de diminution de dose ou d'arrêt du traitement. Les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens majorent le risque hémorragique lorsque survient une thrombopénie.

### Hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est un effet de classe des inhibiteurs de l'angiogénèse. Elle survient chez 5 à 61 % des patients sous sunitinib [5,9]. Il semblerait que la survenue d'une hypertension et son intensité soient corrélées à la réponse au sunitinib [4]. L'hypertension artérielle disparaît le plus souvent lors de la période de pause entre chaque cycle de traitement. Un dépistage puis un traitement précoce, agressif et adapté, de l'hypertension sous sunitinib sont donc recommandés [13]. La prise d'un traitement antihypertenseur précédant la mise sous sunitinib impose l'ajustement de ce dernier avant le début du traitement.

Une surveillance étroite de la pression artérielle est nécessaire. Les patients sous sunitinib doivent utiliser un dispositif automatique de mesure de la pression artérielle. Trois mesures doivent être réalisées le matin et le soir, trois jours par semaine lorsque les patients sont sous traitement. Ces mesures doivent être reportées dans un carnet de surveillance qui doit être contrôlé par le praticien à chaque fin de cycle.

Les objectifs tensionnels sont : une pression artérielle systolique inférieure à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg. Le patient doit être informé de ces objectifs.

En cas d'hypertension artérielle sévère (PAS > 200 mmHg ou PAS > 110 mmHg), le sunitinib doit être interrompu jusqu'à normalisation de la pression artérielle.

Les traitements les plus appropriés de l'hypertension artérielle sous sunitinib sont les inhibiteurs de l'angiotensine II, les inhibiteurs calciques, les antihypertenseurs centraux, les diurétiques et les  $\beta$ -bloquants. Une bithérapie est parfois nécessaire.

Les dérivés nitrés et les traitements qui interagissent avec le CYP3A4 sont contre-indiqués.

### Hémorragies

Une hémorragie est observée chez 20 à 30 % des patients sous sunitinib. Le plus souvent, il

**Tableau III** : Inducteurs du CYP3A4.
**Médicaments inhibiteurs du cytochrome P450  
(liste non-exhaustive – les anti-infectieux sont soulignés)**

CYP1A2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
Amiodarone	<u>Fluconazole</u>	Célécoxib	<u>Macrolides</u>
Cimétidine	Fluoxétine	Cimétidine	Clarithromycine
<u>Fluoroquinolones</u>	Fluvoxamine	Fluoxétine	Érythromycine
Fluvoxamine	<u>Isoniazide</u>	Haloperidol	PAS azithromycine
	Oméprazole	Paroxétine	<u>Azles</u>
	<u>Ritonavir</u>	Quinidine	Fluconazole
		<u>Ritonavir</u>	Itraconazole
			Kétoconazole
			Miconazole
			<u>Anti-HIV</u>
			Indinavir
			Nelfinavir
			Ritonavir
			Saquinavir
			Amiodarone
			Cimétidine
			Diltiazem
			Jus de pamplemousse

**Médicaments inducteurs du cytochrome P450  
(liste non-exhaustive – les anti-infectieux sont soulignés)**

CYP1A2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
Barbituriques	Barbituriques	?	<u>Anti-HIV</u>
Carbamazépine	<u>Rifampicine</u>		Éfavirenz
Cigarette			Névirapine
Oméprazole			Barbituriques
Phénytoïne			Carbamazépine
<u>Ritonavir</u>			Glitazones
			Glucocorticoïdes
			Millepertuis
			Phénytoïne
			<u>Rifabutine</u>
			<u>Rifampicine</u>

s'agit d'épistaxis, plus rarement de rectorragies, de gingivorragies, d'hémorragies digestives hautes. En cas d'épistaxis de faible ou moyenne abondance (grade I ou II), le traitement ne doit pas être interrompu. En cas d'épistaxis plus sévère ou d'hémorragie d'origine indéterminée, le traitement doit être interrompu jusqu'au contrôle de l'hémorragie. L'association sunitinib et anticoagulant est théoriquement contre-indiquée.

### Toxicité cardiaque

Une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est observée chez 10 à 15 % des patients sous sunitinib. Cependant, cette diminution de la FEVG n'est symptomatique que chez 1 à 3 % des patients [14,15]. Une arythmie, une bradycardie, un allongement du QT et du PR ont été observés dans moins de 1 % des cas [16,17]. La FEVG doit être évaluée avant

le début du traitement puis tous les deux cycles, en particulier lorsque préexistent des facteurs de risque cardiovasculaire ou un accident cardiaque récent (**tableau III**). Une diminution de la FEVG en dessous de 50 % ou de 20 % par rapport à la mesure de référence impose une diminution de dose du sunitinib. En cas de symptômes d'insuffisance cardiaque gauche, le sunitinib doit être interrompu.

### Asthénie

L'asthénie représente la plainte principale des patients. Elle est observée chez plus de 50 % des patients sous sunitinib. Elle est sévère (grade III ou IV) dans 10 % des cas [5,9]. Elle est multifactorielle : on observe en effet une déshydratation et une dénutrition liées aux effets gastro-intestinaux, de l'hypothyroïdie et de l'anémie. Un syndrome dépressif secondaire peut participer fortement à cette asthénie. Elle ne devrait pas imposer de diminution de dose ou d'arrêt de sunitinib mais un encouragement régulier du patient par son médecin, un soutien psychologique et un traitement préventif des causes secondaires d'asthénie.

### Toxicité cutanée

Elle apparaît après trois à quatre semaines de traitement. Les manifestations sont variées : syndrome main-pied (SMP) (**figures 1 et 2**) allant de l'érythème aux hyperkératoses douloureuses, blanchiment des poils et des cheveux, érythème scrotal psoriasiforme, coloration jaunâtre de la peau (**figure 3**), œdème périorbitaire, peau sèche, hémorragies en flammèches sous-unguéales.

### Syndrome main-pied (SMP)

En cas de SMP invalidant (15 % des patients traités), une suspension brève du traitement plutôt qu'une diminution de dose est recommandée. Le sunitinib doit être repris à pleine dose dès régression des



**Figure 1** : Syndrome main-pied.

symptômes. Des soins de pédicurie sur les kératoses avant l'initiation du traitement représentent une mesure préventive particulièrement efficace.

Les chaussures ouvertes avec semelle absorbante confortable sans points d'appuis vicieux doivent être préférées aux chaussures fermées. L'utilisation quotidienne d'une crème hydratante et/ou cicatrisante est utile sur les mains et pieds. Une explication du SMP avec une conduite à tenir adaptée en cas d'apparition est de plus en plus pratiquée dans certains centres d'étude et de recours des toxicités des inhibiteurs de l'angiogénèse avec tenue d'un carnet de suivi. En l'absence de traitement évalué prospectivement, il semble indiqué de proposer selon



**Figure 2** : Syndrome main-pied.



**Figure 3** : Coloration jaune des téguments.

les grades de toxicité : une crème réparatrice type Avibon® pour le grade I, un dermocorticoïde fort pour le grade II. Une crème à base d'urée (Xerial® 50+) sur les kératoses très épaisses soulage les patients.

### Rash cutané

Plusieurs types sont décrits. Un érythème maculopapuleux plus ou moins étendu, parfois

ecchymotique, des lésions péri-orificielles érosives, un érythème scrotal avec ou sans atteinte des plis inguinaux, d'aspect psoriasiforme sont observés sous sunitinib [18]. Le plus souvent, il s'agit de manifestations cutanées peu sévères (grades I et II). Une photoprotection d'indice 50+ est souhaitable en période d'ensoleillement pour les patients prenant un anti-angiogénique.



## Toxicité chirurgicale

L'utilisation du sunitinib durant la période périopératoire semble peu dangereuse. Aucun accident hémorragique, thrombotique ou anesthésiologique n'a été décrit. En cas de toxicité cutanée sévère préexistante, le sunitinib semble exposer à un risque important de nécrose cutanée et retard de cicatrisation. Il est recommandé d'interrompre le traitement durant les dix jours qui précèdent et qui suivent l'intervention chirurgicale [19].

## Interaction avec le CYP3A4

Le sunitinib est métabolisé par le CYP3A4. Ainsi, la co-administration d'un inducteur du CYP3A4 (**tableau III**) peut diminuer l'efficacité du traitement alors que la co-administration d'un inhibiteur du CYP3A4 peut entraîner un surdosage et la survenue d'effets secondaires sévères [5].

Le jus de pamplemousse est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et il est donc contre-indiqué chez les patients sous sunitinib. Sa prise peut entraîner des signes de surdosage.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Les points essentiels à retenir

- Le sunitinib est depuis 2007 le traitement de référence des carcinomes rénaux à cellules conventionnelles.
- Le bilan initial préthérapeutique comprend, en plus du bilan d'extension, un ionogramme sanguin, une créatininémie, une protéinurie de 24 heures, une numération sanguine, une TSH, un ECG et une échographie cardiaque.
- Les principaux effets indésirables du traitement sont l'asthénie, le syndrome main-pied, l'hypertension artérielle et l'hypothyroïdie.
- Une bonne information du patient sur les signes initiaux des effets secondaires du sunitinib permet de reconnaître et de traiter précocement ces effets secondaires.
- Un traitement précoce et agressif des effets secondaires permet d'améliorer l'observance et donc l'efficacité du traitement.
- Le sunitinib fait maintenant partie intégrante de l'arsenal disponible dans la prise en charge du cancer du rein métastatique. Sa place en situation adjuvante et néo-adjuvante devrait se préciser dans les années à venir.

## Remerciements

Un grand merci au docteur Caroline Robert de l'institut Gustave-Roussy pour les illustrations concernant la toxicité cutanée du sunitinib.

## Références

[1] Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23:2763-71.

[2] Weiss RH, Lin PY. Kidney cancer: identification of novel targets for therapy. *Kidney Int* 2006;69:224-32.

[3] van Spronsen DJ, Mulders PF, De Mulder PH. Novel treatments for metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:177-91.

[4] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.

[5] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.

[6] Thibault F, Billemonet B, Rixe O. Regression of brain metastases of renal cell carcinoma with antiangiogenic therapy. *J Neurooncol* 2008;86:243-4.

[7] Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-63.

[8] Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renée N, et al. Pharmacokinetics of sunitinib in hemodialysis. *Ann Oncol* 2009;20:190-2.

[9] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24.

[10] Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:81-3.

[11] Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007;17:1147-9.

## Conclusion

L'efficacité et l'apparente simplicité de prescription du sunitinib ne doivent pas faire ignorer les nombreux effets secondaires du sunitinib. La bonne connaissance de ces effets secondaires par l'urologue, la mise en place de mesures préventives simples, le traitement précoce et agressif de ces effets dès leur apparition devraient permettre une amélioration de la qualité de vie des patients sous traitement et une amélioration de l'observance.

Afin d'obtenir les meilleurs bénéfices, une information claire du patient et une adhésion complète au programme thérapeutique sont indispensables. La place du sunitinib est établie dans les cancers du rein métastatiques et devrait se préciser dans les années à venir en situation adjuvante et néo-adjuvante. Il est indispensable que les urologues maîtrisent mieux la prescription du sunitinib qui devrait venir intégrer à tous les stades de la maladie l'arsenal dont ils disposent déjà dans le traitement du cancer du rein.



[12] Cohen R, Bihan H, Uzzan B, et al. Sunitinib et hypothyroïdie. *Ann Endocrinol* 2007;68:332-6.

[13] Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95-7.

[14] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-9.

[15] Chorianopoulos E, Jager D, Katus HA, et al. Severe cardiomyopathy in a patient with renal cell carcinoma after treatment with the novel tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Clin Res Cardiol* 2007;96:829-30.

[16] Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:332-44.

[17] Joensuu H. Cardiac toxicity of sunitinib. *Lancet* 2007;370:1978-80.

[18] Billefont B, Barete S, Rixe O. Scrotal cutaneous side effects of sunitinib. *N Engl J Med* 2008;359:975-6 [discussion 976].

[19] Thibault F. Utilisation en période périopératoire et complications chirurgicales du sunitinib. Thèse pour le doctorat en médecine, 2007.