



LES CONSÉQUENCES CARDIAQUES DES TRAITEMENTS DU CANCER

Nicolas Pranno

Cardiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Le 23 novembre 2013

Divulgation

- Honoraires de conférencier
 - Hoffman-Laroche
 - Boehringer-Ingelheim
 - Astra-Zeneca

- Aucun conflit d'intérêt...

Survie à 5 ans (%) durant 3 décennies selon le site du néo

Site	1975-1977	1984-1986	1996-2002
• Tous les sites	50	53	66
• Sein	75	79	89
• Colon	51	59	65
• Leucémie	35	42	49
• Poumons	13	13	16
• Mélanome	82	86	92
• LNH	48	53	63
• Ovaires	37	40	45
• Pancreas	2	3	5
• Prostate	69	76	100
• Rectum	49	57	66
• Vessie	73	78	82



Pourquoi la cardio-oncologie?

Le patient en rémission du cancer d'aujourd'hui
ne veut pas devenir le patient cardiaque de demain...

Objectifs

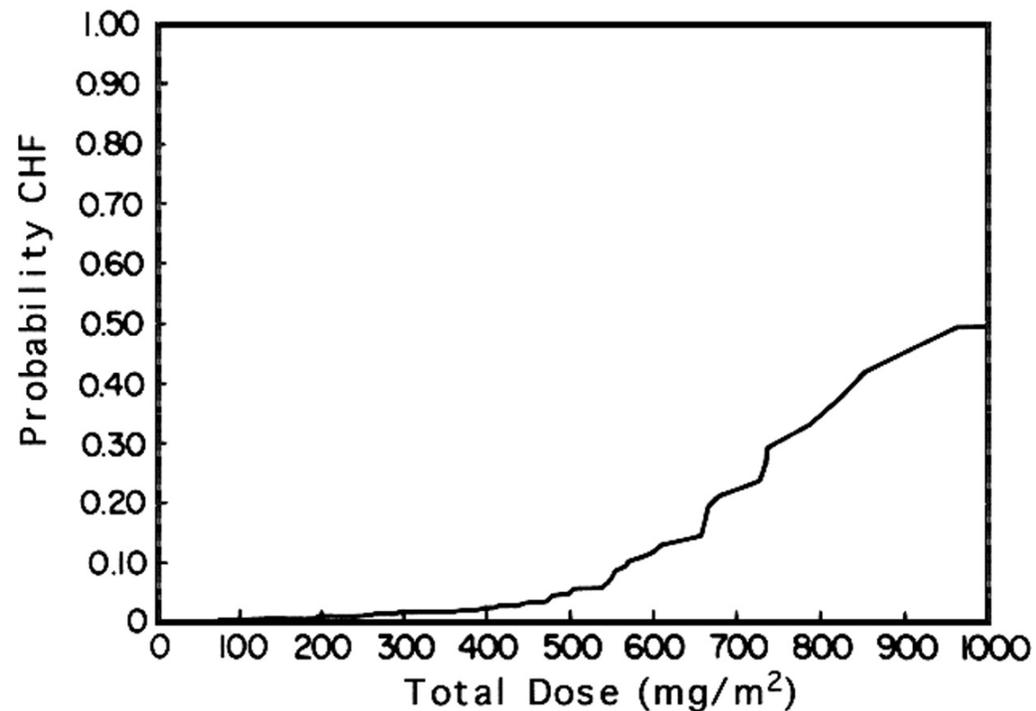
- Revoir les complications cardiaques à moyen et long terme
 - Anthracyclines
 - Radiothérapie

Anthracyclines

- Cardiotoxicité aiguë/sub-aiguë
 - Du début du traitement ad quelques semaines après l'arrêt
 - Rares (autour de 3%) et habituellement bénignes
 - Ectopie ventriculaire, TSV, blocs AV
 - Changements ECG
 - Syndrome péricardite-myocardite
 - Dysfonction VG
 - Relation avec développement de complications à long terme pas claire...
- Chronique
 - Précoce (≤ 1 an post arrêt) vs tardive
 - **Cardiomyopathie dilatée**

Complications à long terme: anthracyclines

- Plus gros facteurs de risque: dose cumulative



Complications à long terme: anthracyclines

- 11% si ≤ 400 mg/m²
- 23% entre 400-600 mg/m²
- 47% entre 500-800 mg/m²
- 100% si ≥ 800 mg/m²

Complications à long terme: anthracyclines

- Qui est à risque?
 - Cardiomyopathie sous-jacente
 - HTA, DM, MCVAS
 - Femmes
 - Thérapies combinées (RoTx, autres agents cardiotoxiques)
 - Âge (extrêmes)
 - Hépatopathie

Complications à long terme: anthracyclines

- Mécanismes possibles incluent
 - Formation de radicaux libres par la dégradation des AC et atteinte de l'homéostasie ferrique
 - Atteinte de l'homéostase calcique avec perte de contractilité
 - Dommage direct sur l'ADN
 - Accumulation de protéines non dégradées
 - Libération de cytokines inflammatoires
 - Mort myocytaire
- **Atteinte de type 1**

Complications à long terme: anthracyclines

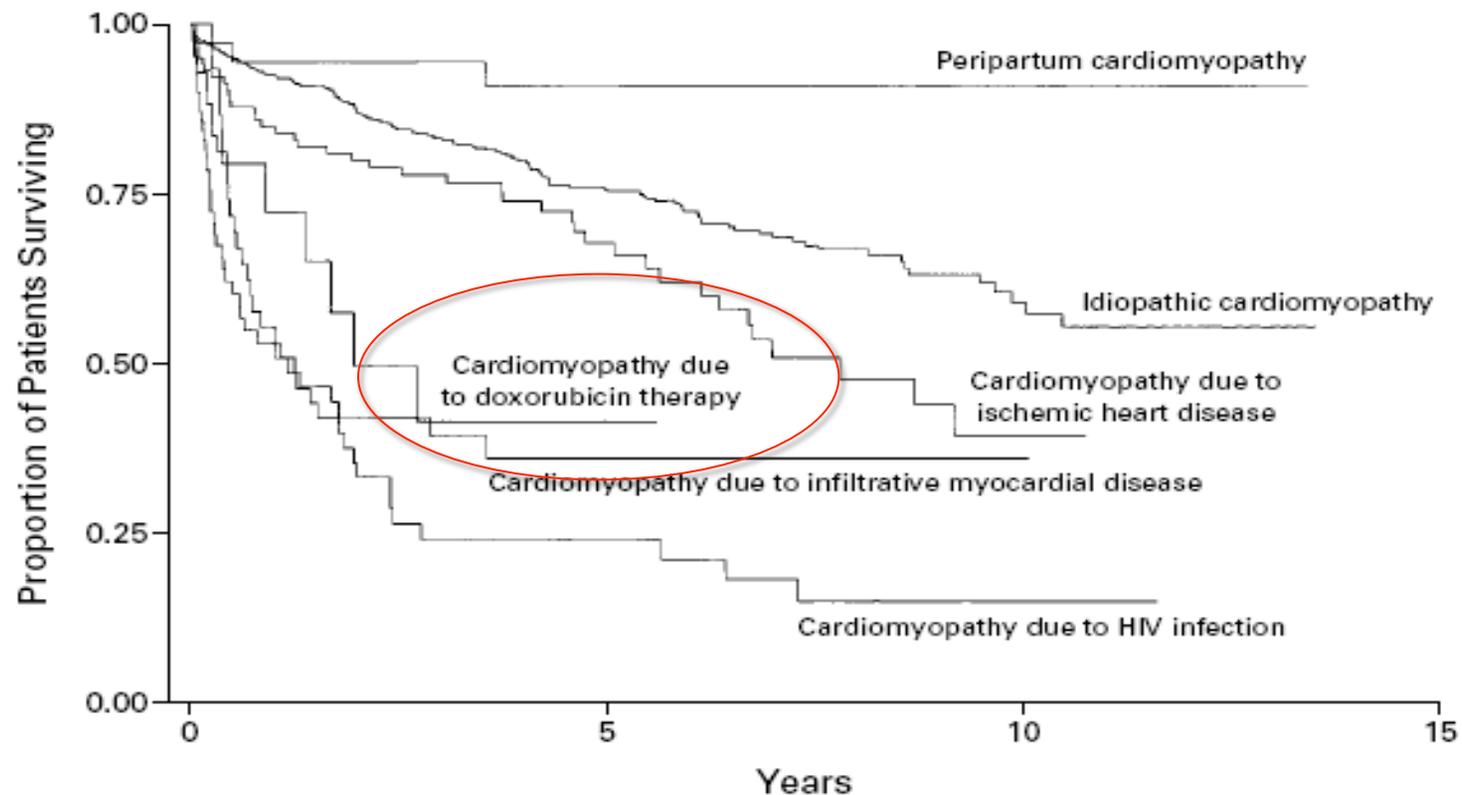
Table 1. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction

	Type I (myocardial damage)	Type II (myocardial dysfunction)
Characteristic agent	Doxorubicin	Trastuzumab
Clinical course, response to CRCD therapy	May stabilize, but underlying damage appears to be permanent and irreversible; recurrence in months or years may be related to sequential cardiac stress	High likelihood of recovery (to or near baseline cardiac status) in 2-4 months (reversible)
Dose effects	Cumulative, dose related	Not dose related
Mechanism	Free radical formation, oxidative stress/damage	Blocked ErbB2 signaling
Ultrastructure	Vacuoles; myofibrillar disarray and dropout; necrosis (changes resolve over time)	No apparent ultra structural abnormalities
Noninvasive cardiac testing	Decreased ejection fraction by ultrasound or nuclear determination: global decrease in wall motion	Decreased ejection fraction by ultrasound or nuclear determination: global decrease in wall motion
Effect of rechallenge	High probability of recurrent dysfunction that is progressive, may result in intractable heart failure and death	Increasing evidence for the relative safety of rechallenge; additional data needed
Effect of late sequential stress	High likelihood of sequential stress related cardiac dysfunction	Low likelihood of sequential stress-related cardiac dysfunction

Abbreviation: CRCD, chemotherapy-related cardiac dysfunction

Complications à long terme: anthracyclines

- Pronostic et survie



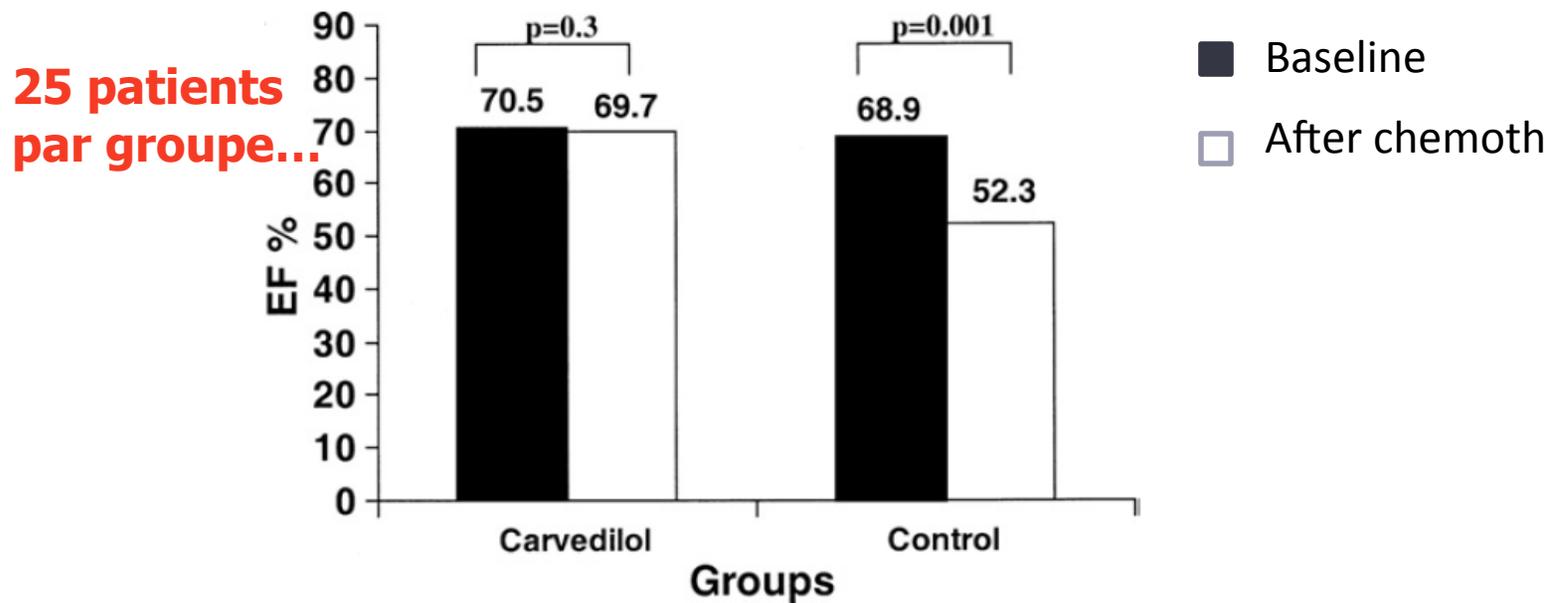
Complications à long terme: anthracyclines

- Moyen de réduire le risque?
 - Prévention de la cardiotoxicité
 - Doses réduites...
 - Infusions prolongées (6 hres)
 - Bolus = OR 4
 - Dexrazoxane
 - AC de deuxième génération
 - Epirubicine, mitoxantrone
 - Réduction potentielle ad 70%
 - Événements CV comparables à doses cytotoxiques similaires
 - Encapsulation liposomiale
 - OR 0,2

Complications à long terme: anthracyclines

- Carvedilol

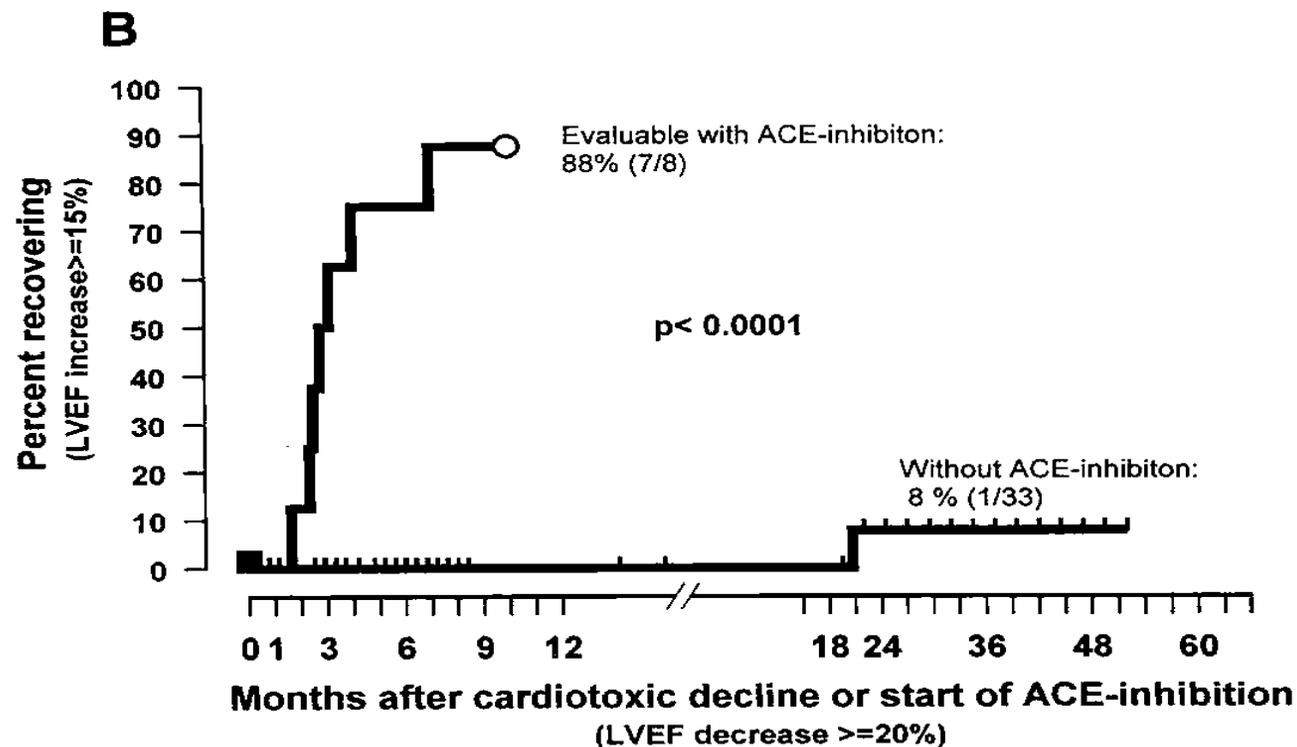
Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy



Kalay N J Am Coll Cardiol 2006;48:2258–62

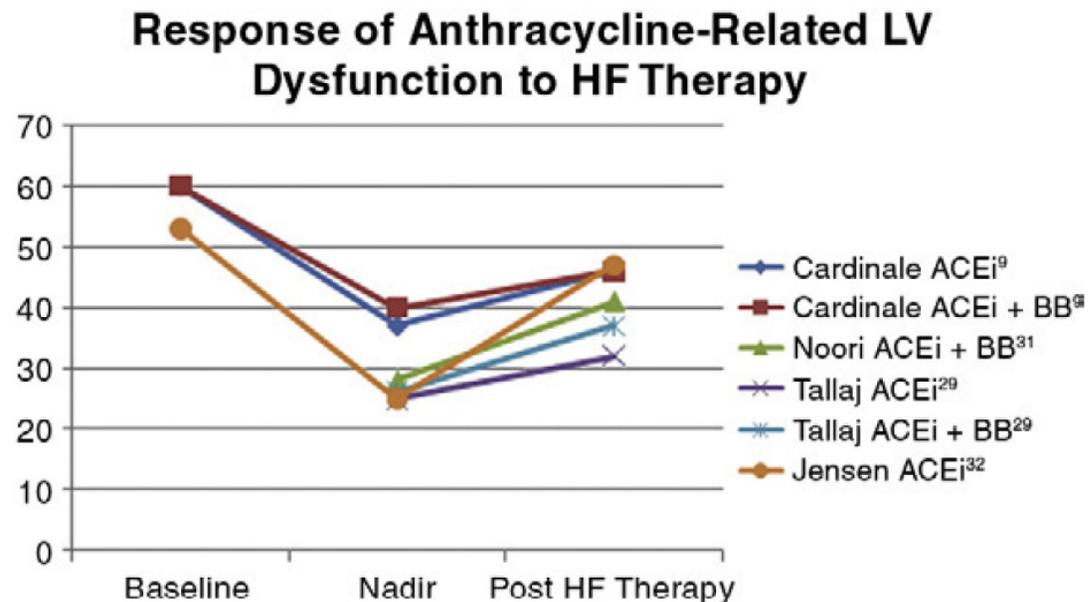
Complications à long terme: anthracyclines

- IECA



Complications à long terme: anthracyclines

- Traitement à long terme



Anthracyclines en bref

- Effets à court terme possibles mais généralement bénins
- Effets à long terme plus redoutés
- Plusieurs facteurs de risque dont la dose cumulative
- Mauvais pronostic...
- Quelques moyens de réduire le risque
- Peu d'études mais B-Bloqueurs et IECA-ARA potentiellement intéressants comme traitement; en prévention?

Cardiotoxicité de la radiothérapie

- Souvent utilisée pour le cancer du sein et lymphome de Hodgkin
- Touche anatomiquement tout le coeur
- Relation dose –dépendante entre l'atteinte cardiaque et le niveau d'irradiation; pas de dose minimale sécuritaire
 - Augmentation de 7.4% / Gy d'événements coronariens
- Dépend du type et de la localisation du néo; plus fréquent avec néo gauche

Cardiotoxicité de la radiothérapie

- Débute dans les premiers 5 ans et se poursuit pour au moins 20 ans; plus de risques si FR présents à la base ou si agents cardiotoxiques utilisés
- Risques réduits en limitant exposition cardiaque et la fractionation de la dose (pour le Hodgkin)
- Mécanisme principal: atteinte des petits vaisseaux
- Avec les nouvelles techniques d'irradiation – bénéfices dépassent quand même les risques...

Cardiotoxicité de la radiothérapie

- Atteinte péricardique
 - Ad 70-100% des patients traités
 - Différentes présentations
 - Épaississement fibreux (65-94%)
 - Épanchement (57-75%)
 - Adhésions fibrineuses (25%)
 - Péricardite aiguë et constriction (36%)
 - Péricardite aiguë : souvent post-traitement mais ad 2 ans après... beaucoup plus rare aujourd'hui
 - Constriction : habituellement après 1 an, ad plus de 20 ans
 - Plus difficile à traiter; survie à 5 ans post péricardectomie de 11% vs 64% pour autres causes...)

Cardiotoxicité de la radiothérapie

- Maladie coronarienne athérosclérotique
 - Dommage endothélial cause le développement de plaques athérosclérotiques inflammatoires précoces
 - Composante aussi pro-thrombotique
 - MCAS donc accélérée
 - Surtout chez patients avec FR
 - Mais ad 38% des jeunes patients de moins de 33 ans qui ont reçus plus de 35 Gy

Cardiotoxicité de la radiothérapie

- Maladie coronarienne athérosclérotique
 - Atteinte dépend du site et de la dose
 - Néo du sein gauche touche plus souvent IVA et diagonales
 - RoTx médiastinale touches souvent 3 Vx mais plus fréquemment les ostiums
 - Augmente les risques de resténose intra-stent
 - Risque demeure acceptable...
 - Risques de faire un événement avant 80 ans d'une femme de 50 ans sans FR avec dose cardiaque de 10 Gy
 - Mortalité de 1.9% monte à 3.4%
 - SCA de 4.5% monte à 7.7%

Cardiotoxicité de la radiothérapie

- Cardiomyopathie
 - Touche 50 à 63% des patients (à l'autopsie)
 - Même si demeure "normale", FEVG plus basse chez les patients post RoTx
 - Mécanisme principal demeure la fibrose myocardique mais peut aussi être ischémique
 - RoTx potentialise la cardiotoxicité aux anthracyclines
 - Atteinte souvent diastolique...avec cardiomyopathie restrictive
 - Ad 14%, 18 ans post traitement...

Cardiotoxicité de la radiothérapie

- Valvulopathies
 - Atteinte fibrotique, touche ad 75% des patients
 - Ad 33% d'atteinte valvulaire légère à modérée après 10 ans...
 - Plus souvent
 - les valves aortiques et mitrales
 - insuffisance valvulaire, mais les sténoses sont plus souvent symptomatiques
 - La grande majorité asymptomatique

Cardiotoxicité de la radiothérapie

- MVAS
 - Atteinte des carotides et sous-clavières (de plus de 40%) chez 7.4% après 17 ans
- Troubles du rythme
 - Blocs de branche, BAV 1 degré
 - Souvent aussi dysfonction autonome
 - Ad 75% des patients après 15 ans...
 - Présentation souvent syncopale, en moyenne 12 ans post Tx

Conclusions

- Amélioration notable de la survie chez les patients atteints d'un cancer grâce aux traitements disponibles
- Cependant plusieurs complications cardiaques possibles...
- Dont plusieurs sont en aigu et facile à identifier et traiter
- Malheureusement plusieurs surviennent des mois ou années après le traitement...souvent difficile de prouver la relation cause à effets
- Pas de recommandations claires chez les patients post chimiothérapie ou radiothérapie...



Cardiomyopathie secondaire au trastuzumab



- Anticorps monoclonal contre le récepteur HER-2 (human epidermal growth factor 2)
- Utilisé
 - chez les 15-20% de cas de néo du sein avec surexpression du HER-2 avec amélioration de la survie de 33%
 - Métastatique
 - Tx adjuvant

Cardiomyopathie secondaire au trastuzumab



- Définition

Table 2. Cardiac review and evaluation committee definition of trastuzumab-associated cardiotoxicity [21]

Cardiomyopathy defined as a reduction in LVEF, either global or more severe in the septum

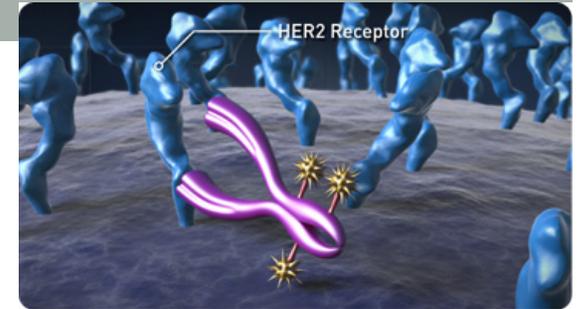
Symptoms associated with HF

Signs associated with HF, e.g., S3 gallop, tachycardia, or both

Reduction in LVEF from baseline of $\geq 5\%$ to $< 55\%$ with accompanying signs or symptoms of HF, or a reduction in LVEF of $\geq 10\%$ to $< 55\%$, without accompanying signs or symptoms

Abbreviations: HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Cardiomyopathie secondaire au trastuzumab



- Atteinte myocardique de type II

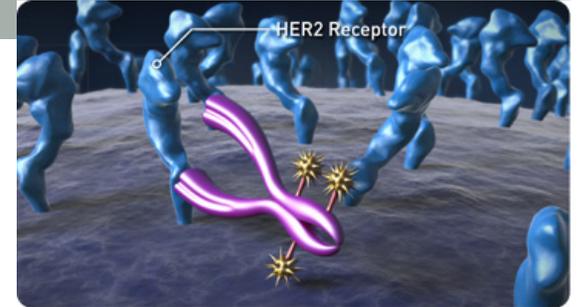
Table 1. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction

	Type I (myocardial damage)	Type II (myocardial dysfunction)
Characteristic agent	Doxorubicin	Trastuzumab
Clinical course, response to CRCD therapy	May stabilize, but underlying damage appears to be permanent and irreversible; recurrence in months or years may be related to sequential cardiac stress	High likelihood of recovery (to or near baseline cardiac status) in 2-4 months (reversible)
Dose effects	Cumulative, dose related	Not dose related
Mechanism	Free radical formation, oxidative stress/damage	Blocked ErbB2 signaling
Ultrastructure	Vacuoles; myofibrillar disarray and dropout; necrosis (changes resolve over time)	No apparent ultra structural abnormalities
Noninvasive cardiac testing	Decreased ejection fraction by ultrasound or nuclear determination: global decrease in wall motion	Decreased ejection fraction by ultrasound or nuclear determination: global decrease in wall motion
Effect of rechallenge	High probability of recurrent dysfunction that is progressive, may result in intractable heart failure and death	Increasing evidence for the relative safety of rechallenge; additional data needed
Effect of late sequential stress	High likelihood of sequential stress related cardiac dysfunction	Low likelihood of sequential stress-related cardiac dysfunction

Abbreviation: CRCD, chemotherapy-related cardiac dysfunction.

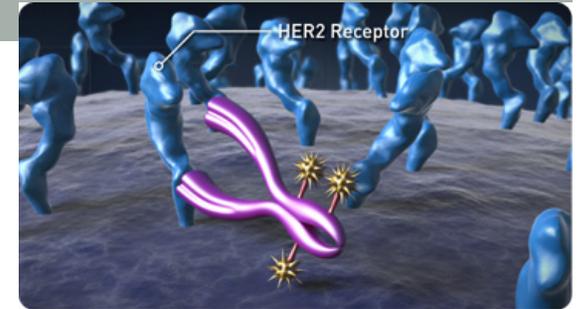
- Probablement relié à la présence de récepteurs HER2 cardiaque (rôle dans le maintien de fonction et réparation cellulaire)

Cardiomyopathie secondaire au trastuzumab



- Incidence
 - Études prospectives (mais cardiopathies sous-jacentes de base exclues...) en traitement adjuvant:
 - Défaillance symptomatique : 0 – 4% (autour de 2%)
 - ↓ FEVG 10-15% : 3 – 34% (autour de 6%)
 - Dans les études observationnelles : ad 20%...
 - 70% des nouveaux néo du sein \geq 65 ans
 - Études prospectives incluent patientes \leq 65 ans

Cardiomyopathie secondaire au trastuzumab



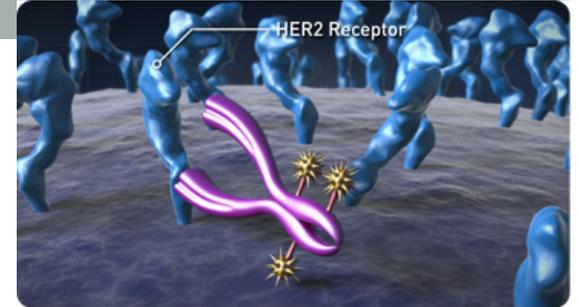
- Facteurs de risque

Table 3. Potential risk factors for the development of trastuzumab-associated cardiac dysfunction [21, 48, 49]

Cardiovascular factors	Noncardiovascular factors
Left ventricular dysfunction	Doxorubicin exposure
Coronary artery disease	Older age
Uncontrolled hypertension	Chest wall irradiation (especially to the left side)
Valvular heart disease	Diabetes
Cardiac arrhythmia	Obesity

Pas inclus dans les études

Cardiomyopathie secondaire au trastuzumab

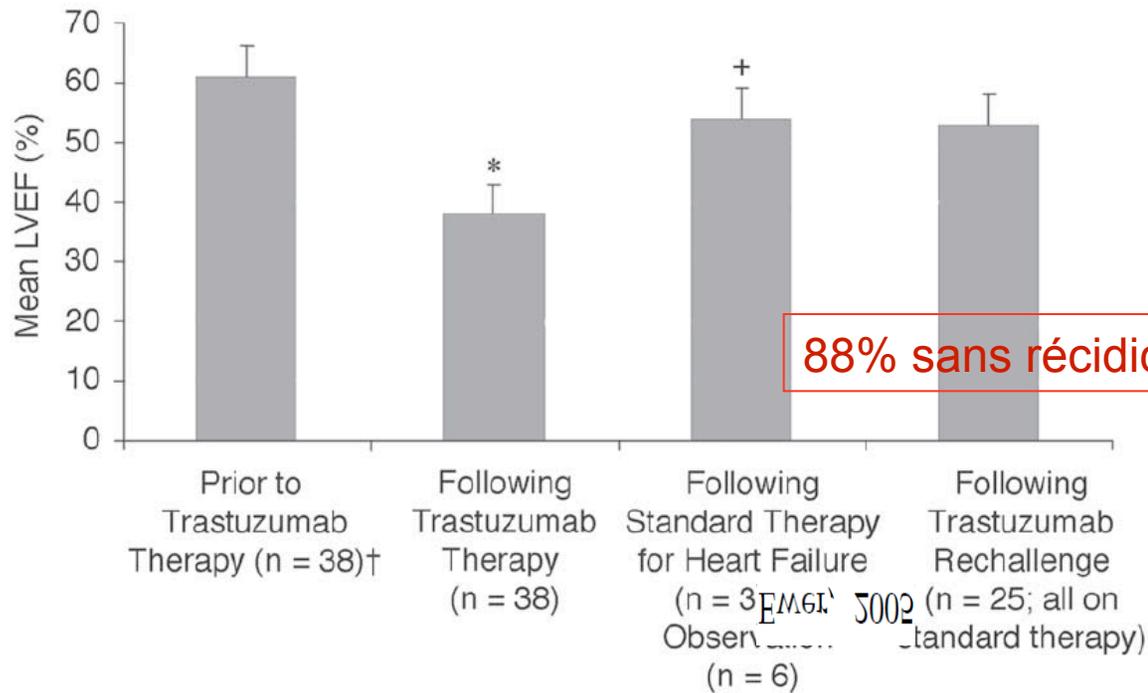


- Évolution clinique
 - Grande majorité s'améliorent/se normalise en cessant chimio
 - Défaillance symptomatique: 79% s'améliorent avec Tx IVG
 - ↓ FEVG asx: normalisation chez 89% avec arrêt Tx (indépendamment du Tx VG); et 75% se normalisent avec Tx IVG même en continuant trastuzumab!
 - Temps médian de 1,5 mois avec Tx IVG, beaucoup plus long si non-traitée

Cardiomyopathie secondaire au trastuzumab



- Ré-administration



Probablement sécuritaire avec traitement IVG

Le trastuzumab en bref

- Incidence d'environ 6%; majorité asymptomatique
- Survient durant le traitement, habituellement entre le 3ième et 6ième mois
- Atteinte de type II donc réversible
- Traitement avec B-Bloqueurs-IECA semble prometteur

Complications péri-traitement: Anti-métabolites

- 5-FU
 - Douleur thoracique
 - non spécifique vs angineuse...
 - Souvent associée à changement ECG
 - Habituellement dans les 72 hres du cycle
 - Incidence : 1-19%...autour de 6%
 - Facteurs de risque : perfusion (vs bolus), MCAS, RoTx
 - Mécanisme = vasospasme...mais aussi Tako-Tsubo, myocardite, thrombus secondaire à cytotoxicité endothéliale
 - Traitement : cesser 5-FU...avec anti-angineux
 - Récidive d'au moins 50% si ré-essai...pas recommandé.

Complications péri-traitement: Taxanes

- Paclitaxel
 - Bloc AV et bradycardie, souvent asymptomatique; rare et monitoring pas recommandé.

Complications péri-traitement:

Agents alkilants

- Cyclophosphamide
 - Cardiomyopathie aiguë (doses élevées)
 - Surtout chez lymphomes, VG anormal de base, âge avancé et ATCD de RoTx.
 - Autres effets rares: myopéricardite hémorragique, épanchements péricardiques.
- Cysplatine
 - Arythmie supra-ventriculaire, bradycardie, BBG
 - Ischémie myocardique (ad infarctus).
 - Toxicité vasculaire (Raynaud, HTA, AVC)

Complications à long terme: anthracyclines

- IECA

	Total (n=114), n (%)	ACEI Group (n=56), n (%)	Control Subjects (n=58), n (%)	P
Sudden death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0*
Cardiac death	2 (2)	0 (0)	2 (3)	0.49*
Acute pulmonary edema	4 (3)	0 (0)	4 (7)	0.07*
Heart failure	14 (12)	0 (0)	14 (24)	<0.001
Arrhythmias requiring treatment	11 (10)	1 (2)	10 (17)	0.01
Cumulative events	31	1	30	<0.001

Reprinted from Cardinale, D. et al. (2006). Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, Vol. 114, pp. 2474-2481