

Chimiothérapie et radiothérapie : complications vasculaires

Luc Trudeau, MD, FRCPC

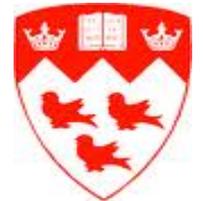
Interniste

Centre de prévention cardiovasculaire

Hôpital général juif

Professeur-adjoint de Médecine

Université McGill



Conflits d'intérêts potentiels

- Aucun

Objectifs

- Évaluer les impacts cardiovasculaires de la chimiothérapie selon leurs classes et de la radiothérapie selon le champ d'irradiation.
- Connaître le suivi recommandé ainsi que les traitements à initier selon la radiothérapie et chimiothérapie reçue.

Cancer et maladie cardiovasculaire: Une nouvelle entité

- Cancer et les maladies CV sont les 2 causes les plus fréquentes de décès
- Chez les patients âgés souffrant de cancer, la maladie CV est la condition de santé associée la plus fréquente
- 20% des patients > 70 ans avec un cancer nouvellement diagnostiqué ont une maladie CV clinique
- Les patients avec un nouveau diagnostic de cancer ont un risque plus élevé de mourir d'un trouble CV
- La maladie CV parfois précède le diagnostic de cancer et peut aussi être la complication d'une thérapie anti-cancéreuse.

Facteurs de risque communs pour la maladie CV et le cancer

	CV	vs	contrôles	Cancer	vs	contrôles
Âge (ans)	62		57	62		57
IMC	28.1		26.7	26.9		26.7
Hommes (%)	67.2		44.2	38.0		45.6
Fumeurs actifs (%)	13.1		10.4	9.8		10.6
Anciens fumeurs	41.0		25.3	31.8		26.0
Alcool (quotidien %)	20.5		20.2	20.2		20.3
Activité physique (jours/sem)	3.62*		3.62	3.56		3.63

* = NS; $p < 0.05$ pour autres

Prévalence des taux de maladie CV selon les types spécifiques de cancer

Table 2. Co-occurrence Rates of CVD Conditions Among Specific Types of Cancers

Cancer Type	No. (%) of Patients by CVD Category				No. (%) of Patients in Combined CVD Categories
	Ischemic Heart Disease (I20-I25)	Other Forms of Heart Disease (I30-I52)	Cerebrovascular Diseases (I60-I69)	Diseases of Arteries, Arterioles, and Capillaries (I70-I79)	
Reference group of patients without cancer	14,492 (3.1)	7,987 (1.7)	2,974 (0.7)	1,975 (0.4)	24,798 (5.2)
Combined cancers	523 (3.9)*	374 (2.8)*	149 (1.1)*	111 (0.9)*	1,032 (7.4)*
Breast	94 (1.6)	99 (1.7)	28 (0.5)	22 (0.4)	219 (3.6)
Colorectal	124 (5.4)*	77 (3.4)*	27 (1.2)*	24 (1.1)*	227 (9.4)*
Hodgkin lymphoma	8 (7.2)	6 (5.5)*	3 (2.8)*	0 (0.0)	14 (12.0)*
Non-Hodgkin lymphoma	53 (5.4)*	38 (3.9)*	16 (1.7)*	8 (0.9)	103 (10.0)*
Prostate	172 (6.2)*	94 (3.5)*	37 (1.4)*	25 (1.0)*	304 (10.5)*
Lung and trachea	68 (8.9)*	55 (7.4)*	29 (4.0)*	32 (4.4)*	147 (17.5)*
Uterus	19 (2.3)	13 (1.6)	12 (1.5)*	1 (0.1)	43 (5.1)

NOTE. Combined cancers are the listed cancer malignancies aggregated together. Combined CVD categories are CVD categories aggregated together.

Abbreviation: CVD, cardiovascular disease.

*Co-occurrence rate for CVD differs significantly from that of the reference group of patients without cancer ($P < .05$).

Association entre les types spécifiques de cancer et les maladies CV associées

Table 3. Association Between Occurrence of Specific Types of Cancer and CVD Categories

Analysis by Cancer Type	OR (95% CI) by CVD Category				OR (95% CI) for Combined CVD Categories
	Ischemic Heart Disease (I20-I25)	Other Forms of Heart Disease (I30-I52)	Cerebrovascular Diseases (I60-I64)	Diseases of Arteries, Arterioles, and Capillaries (I70-I79)	
Breast					
Age and sex	0.8 (0.7 to 1.0)	1.3 (1.1 to 1.6)*	0.9 (0.6 to 1.3)	1.2 (0.8 to 1.8)	1.0 (0.9 to 1.1)
Full	0.8 (0.6 to 1.0)	1.3 (1.0 to 1.6)*	1.0 (0.7 to 1.5)	1.2 (0.8 to 2.0)	1.0 (0.8 to 1.1)
Colorectal					
Age and sex	1.1 (0.9 to 1.3)	1.3 (1.0 to 1.6)*	1.3 (0.9 to 1.9)	1.6 (1.1 to 2.4)*	1.2 (1.1 to 1.4)*
Full	1.0 (0.8 to 1.2)	1.2 (0.9 to 1.5)	0.8 (0.5 to 1.4)	1.5 (0.9 to 2.4)	1.1 (0.9 to 1.3)
Hodgkin					
Age and sex	2.5 (1.2 to 5.3)*	3.4 (1.5 to 7.9)*	4.4 (1.4 to 14.1)*	0.0 (0.0 to inf)	2.6 (1.4 to 4.6)*
Full	0.9 (0.3 to 3.0)	2.5 (0.9 to 6.9)	3.4 (0.8 to 13.9)	0.0 (0.0 to inf)	1.8 (0.9 to 3.6)
Non-Hodgkin					
Age and sex	1.2 (0.9 to 1.7)	1.7 (1.2 to 2.4)*	2.0 (1.2 to 3.3)*	1.4 (0.7 to 2.9)	1.5 (1.2 to 1.8)*
Full	1.1 (0.8 to 1.5)	1.3 (0.9 to 2.0)	1.6 (0.8 to 3.0)	1.5 (0.7 to 3.3)	1.3 (1.0 to 1.7)*
Prostate					
Age and sex	0.8 (0.7 to 0.9)	0.9 (0.7 to 1.1)	1.1 (0.8 to 1.5)	0.9 (0.6 to 1.4)	0.9 (0.8 to 1.0)
Full	0.8 (0.7 to 1.0)	0.9 (0.8 to 1.2)	1.1 (0.8 to 1.6)	1.0 (0.6 to 1.6)	0.9 (0.8 to 1.1)
Lung and trachea					
Age and sex	1.9 (1.5 to 2.5)*	3.0 (2.3 to 4.0)*	4.5 (3.1 to 6.5)*	6.9 (4.3 to 10.0)*	2.6 (2.2 to 3.1)*
Full	1.7 (1.3 to 2.4)*	3.2 (2.3 to 4.4)*	3.7 (2.3 to 6.0)*	4.2 (2.5 to 7.0)*	2.3 (1.8 to 2.9)*
Uterus					
Age and sex	1.1 (0.7 to 1.8)	1.2 (0.7 to 2.0)	2.7 (1.5 to 4.7)*	0.4 (0.1 to 2.6)	1.3 (1.0 to 1.8)
Full	1.0 (0.6 to 1.6)	1.2 (0.7 to 2.0)	2.7 (1.5 to 4.9)*	0.5 (0.1 to 3.5)	1.3 (0.9 to 1.7)
Combined cancers					
Age and sex	1.0 (0.9 to 1.1)	1.3 (1.2 to 1.5)*	1.4 (1.2 to 1.7)*	1.5 (1.3 to 1.9)*	1.1 (1.1 to 1.2)*
Full	0.9 (0.8 to 1.0)	1.2 (1.1 to 1.4)*	1.3 (1.1 to 1.6)*	1.4 (1.1 to 1.8)*	1.1 (1.0 to 1.2)*

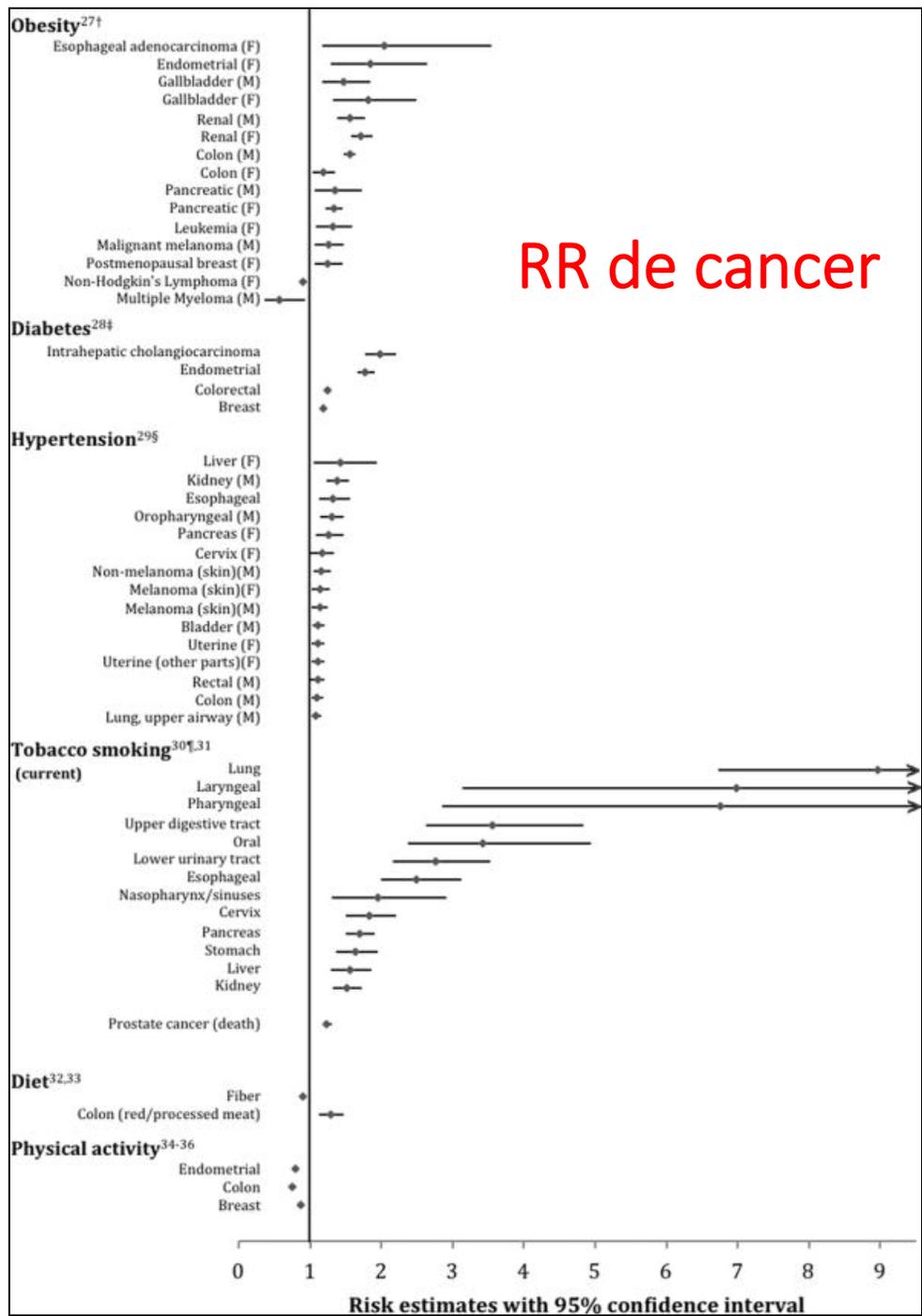
NOTE. The model was adjusted for age and sex; the fully adjusted model had additional adjustments for lifestyle variables (body mass index, smoking, alcohol frequency, physical activity, and material deprivation).

Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; OR, odds ratio.

*Significant effects ($P < .05$).

RR de cancer

Similitude des facteurs de risque communs pour la maladie CV et le cancer



Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer.
 Koene, Ryan; Prizment, Anna; Blaes, Anne; MD, MS; Konety, Suma; MD, MS
 Circulation. 133(11):1104-1114, March 15, 2016.
 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406

Obésité

- 20% des cancers sont reliés au poids, gain de poids et l'obésité (Wolin, 2010)
- Évidence pour adénoCA de l'œsophage, pancréas, foie, colorectal, sein post-ménopause, endomètre et rein
- Mécanismes: production accrue de cytokines pro-inflammatoires et d'hormones dans le tissu adipeux

Diabète

- Association avec cancer colorectal, sein, endomètre, foie, pancréas, vessie et cholangiocarcinome
- Mécanismes: hyperinsulinémie, hyperglycémie, facteur de croissance insulinique (IGF), inflammation

Hypertension

- RR = 1.07 pour risque de cancer ♂
- RR = 1.12 ♂ et RR = 1.06 ♀ pour mortalité par cancer
- Associée aux cancers du rein, foie, œsophage, ORL, pancréas et cervix
- Mécanismes: facteurs angiogéniques (VEGF, angiotensine II) et stress oxydatif

Hyperlipidémie

- Le 27-hydroxycholestérol a une structure et une fonction similaire à l'estradiol
- Le traitement aux statines atténue la croissance d'un cancer du sein
- Mécanisme: état pro-inflammatoire

Tabagisme

- Responsable de 30% de tous les cancers (Heindenreich, 2011)
- Surtout cancers de la sphère ORL, respiratoire , vessie et voie digestive haute
- Mécanismes: production d'irritants, substances carcinogènes, inflammation et oxydation
- Nicotine inhibe l'apoptose et ↑ angiogenèse

Diète

- Lien établi avec obésité, HTA, hyperlipidémie, inflammation chronique
- Carence en folate (méthylation), toxines (aflatoxines, nitrosamines) et dérivés de ruminants (bœuf, produits laitiers)
- Insuffisance de fruits et légumes (polyphénols)

Alcool

- Pour \cong 50 g/jour, 3x cancers oro-pharyngés, 2x cancers laryngés et esophagiens et 1.5x cancer du sein
- Polymorphismes des, métabolisme folate/méthionine, réparation de l'ADN
- \uparrow estrogène, solvant pour carcinogènes du tabac

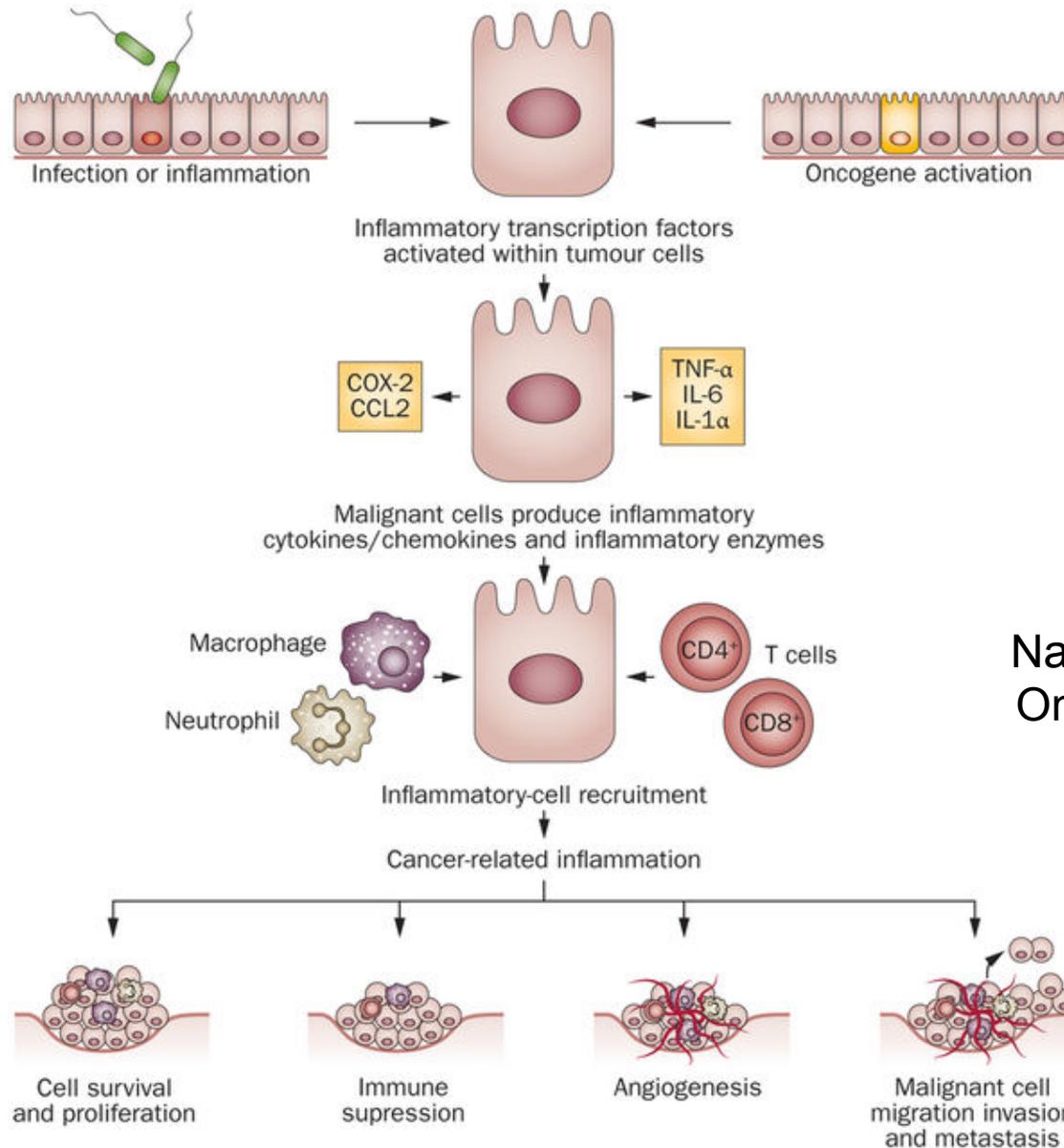
Activité physique

- Cancers reliés au manque d'activité physique
- 2° diète et obésité
- Mécanismes: hormones sexuelles, insuline, leptine et inflammation

Thérapies CV et cancer

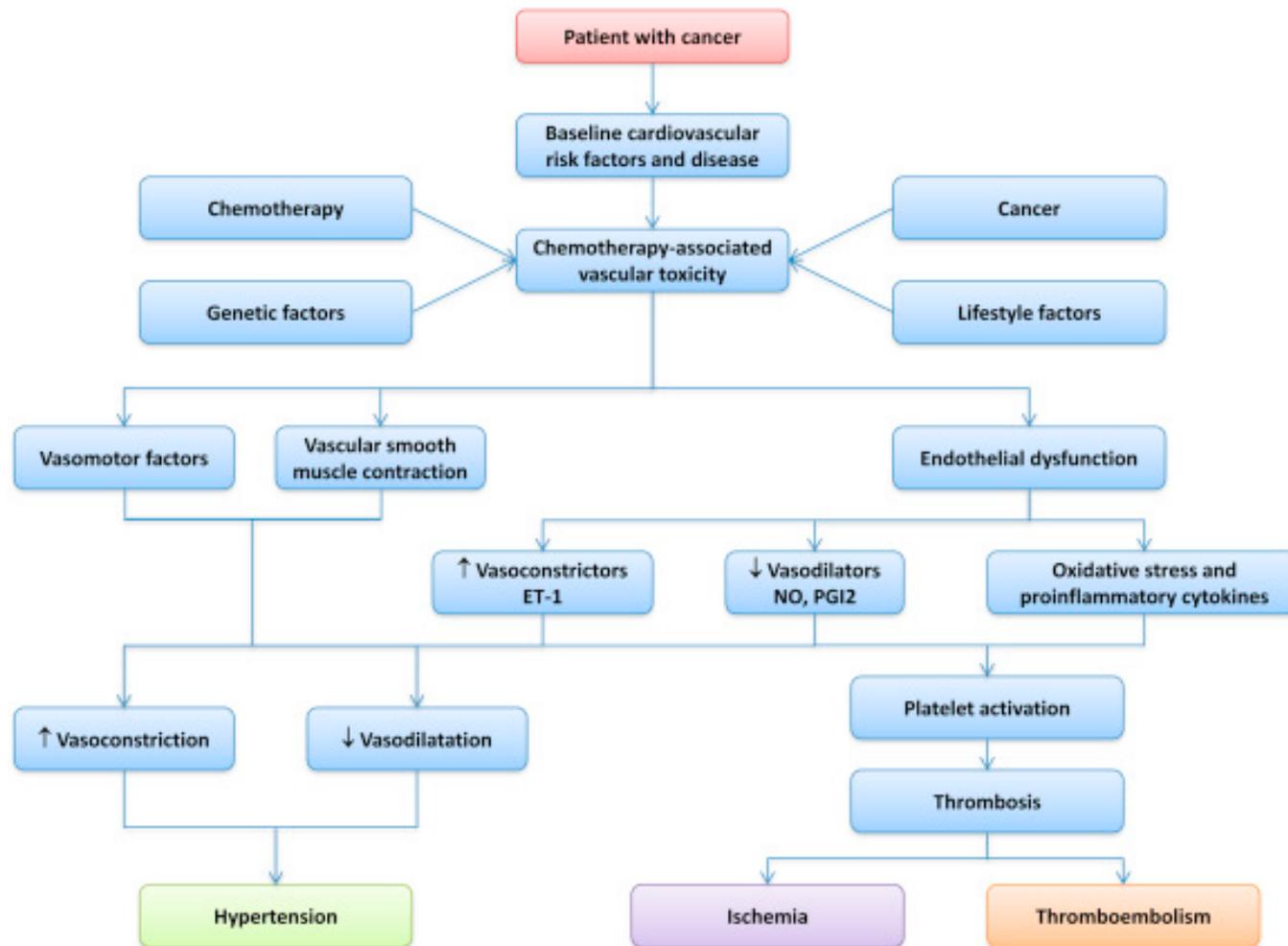
- ↑ risque avec analogues de l'insuline
- ↑ RR (=1.55) avec diurétiques (hctz, furosémide), usage prolongé et ♀ (rein)
- ↑ récurrence de cancer du sein avec iECA (RR=1.56; étude LACE)

Rôle de l'inflammation



Nature Reviews Clinical
Oncology 12, 584–596,
2015

Complications vasculaires de la chimiothérapie (1)



Complications vasculaires de la chimiothérapie (2)

→ Inhibiteurs de la tyrosine kinase:

ponatinib, nilotinib, dasatinib

- Résistance à l'insuline, hyperglycémie, élévation de la TA, dyslipidémie
- Trouble de signalisation dans la voie du VEGF
- Incidence plus élevée de thromboses (artérielles > veineuses)
- Ponatinib: - 12% thromboses artérielles à 2 ans (aigues)
- 2.9% thromboses veineuses à 2 ans.
- Nilotinib: 15% thromboses artérielles à 2 ans (membres inf.)
- Souvent sans égard au risque CV de base

Complications vasculaires de la chimiothérapie (3)

- Agents alkalisants:
- Cisplatine: complications CV précoces et tardives
 - HTA. Jusqu'à 53% ↑ TA avec haute dose. Répond mieux aux BCC.
 - Ischémie myocardique et infarctus. Cause vasospasme (dysfonction endothéliale) et hypoMg⁺⁺.
 - Thromboses. 9% souffrent de thromboembolie par dysfonction et dommage endothéliaux, activation des plaquettes et ↓ NO. AVC par thromboses in situ (?).

- Peuvent favoriser une récurrence ou cancer 2°

Complications vasculaires de la chimiothérapie (4)

- Anti métabolites: 5-Fluorouracil (5-FU)
- Ischémie myocardique par dysfonction et dommage endothéliaux (thrombose), surtout vasospasme
- MCAS connue est un facteur prédisposant
- Symptômes récurrents; changer de thérapie

Complications vasculaires de la chimiothérapie (5)

→ Antibiotiques anti-cancéreux:

- Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin):
 - Toxicité directe cardiaque et sévère (dysfonction ventriculaire et ICC); aigue, précoce et progressive, tardive et progressive
 - Reliée à la dose totale, bolus IV, fortes doses uniques, radiothérapie, ♀, **maladie CV, chimio cardiotoxique**
- Bléomycine:
 - ↓ croissance cellulaire endothéliale et ↑ apoptose
 - Ischémie myocardique et infarctus, thrombose et thromboembolie, fibrose pulmonaire, Raynaud

Complications vasculaires de la chimiothérapie (6)

- Inhibiteurs de la polymérisation des microtubules:
- Taxanes (eg paclitaxel) et alcaloïdes vinca (eg vincristine, vinblastine)
 - Ischémie précoce cardiaque (angine, infarctus)
 - Thrombose , hypertension
 - Angiogénèse, détachement cellulaire de l'endothélium, apoptose. Vasospasme artériel.

Complications vasculaires de la chimiothérapie (7)

→ Anticorps monoclonaux:

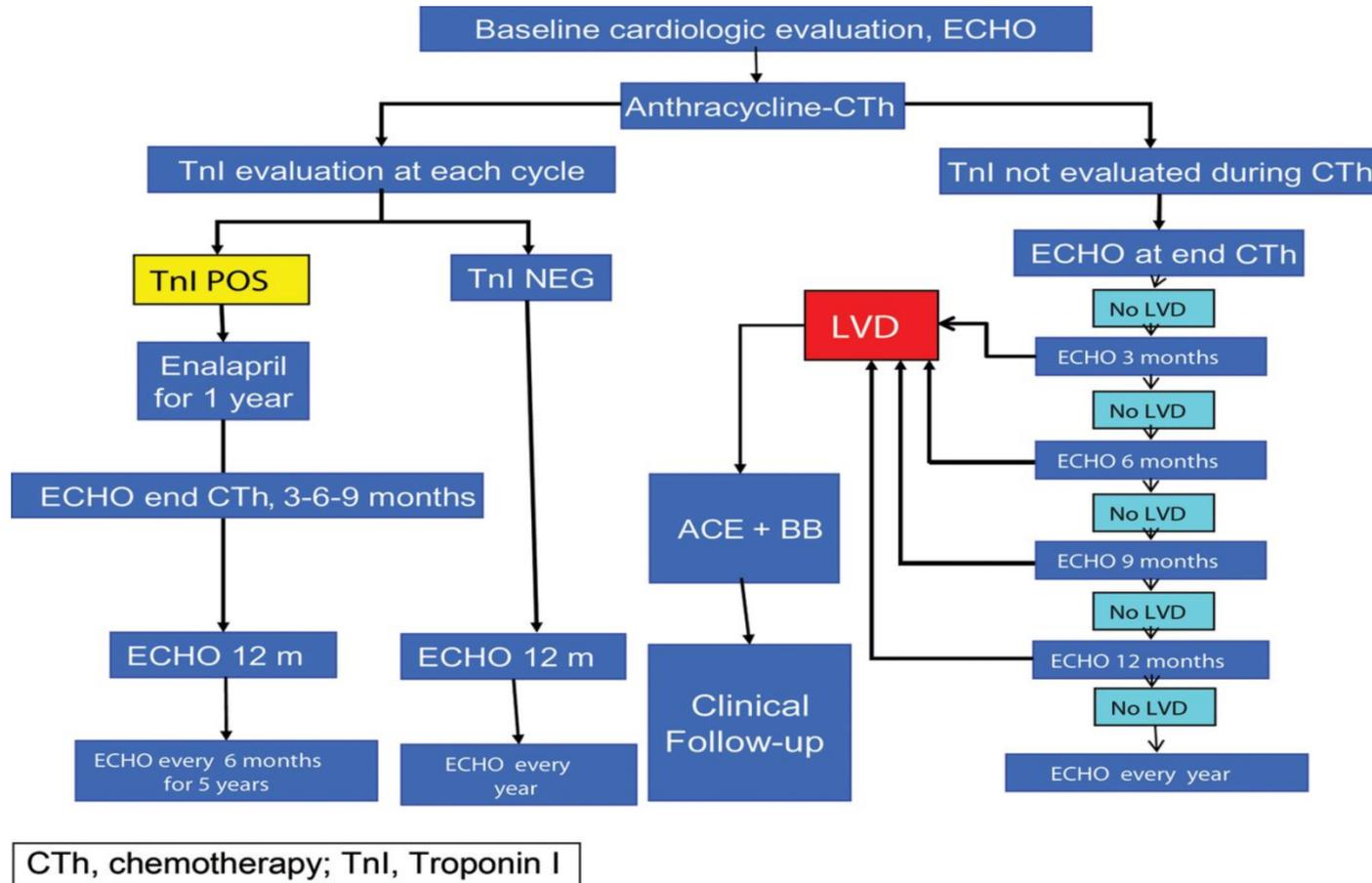
- Trastuzumab (HER-2); rare toxicité cardiaque (IC) sans autre agent cardiotoxique. Réversible.
- Bevacizumab (anti-VEGF); rare toxicité cardiaque (IC) sans autre agent cardiotoxique. ↑ dysfonction VG comme adjuvant ($\geq 2x$)

Les facteurs de risque de la maladie CV prédisent la cardiotoxicité

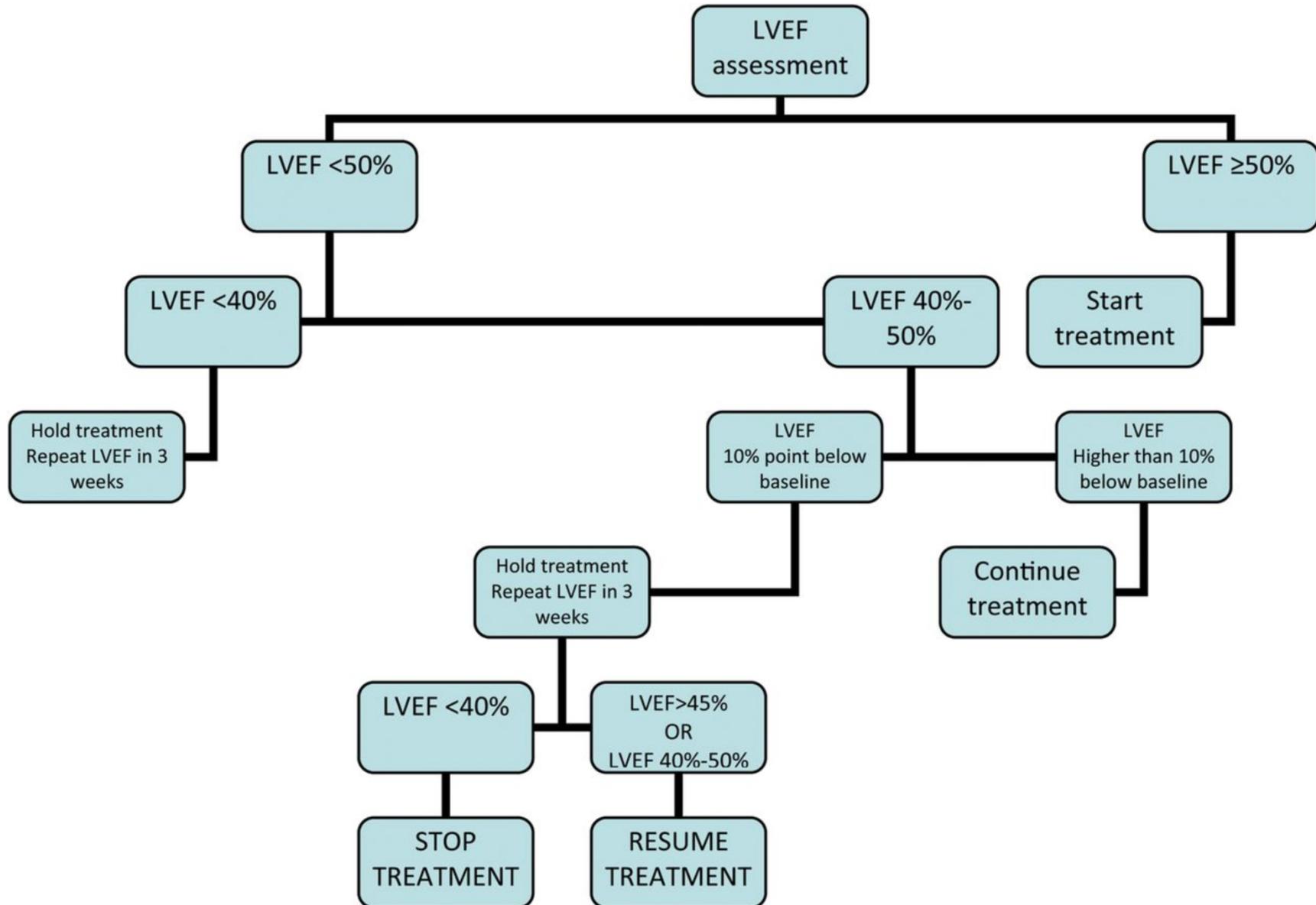
- Âge, dysfonction cardiaque et MCAS, HTA, tabagisme, obésité.
- ↑ dose selon le poids = ↑ toxicité chez patients obèses
- ↑ toxicité chez patients avec HTA/diabète avec bloqueurs de récepteurs de facteurs de croissance
- Prédiction de risque pour le trastuzumab: score de 7 composantes
→ âge, chimiothérapie adjuvante, MCAS, fibrillation/flutter, diabète, HTA, insuffisance rénale)

Prévention, détection, traitement de la dysfonction VG

- Carvedilol peut prévenir la toxicité liée au doxorubicin
- Valsartan diminue la toxicité des anthracyclines



Algorithme de traitement avec le trastuzumab selon FE



Traitement de la dysfonction VG

- FE < 40%: iECA + BB (symptomatique ou pas)
- iECA si EF ↓ à 40 – 50% (symptomatique ou pas)

Traiter l'HTA reliée à la chimiothérapie

Table 2. Summary of the approaches to management of chemotherapy associated hypertension

Aspect of therapy	Drug class	Examples	Indications/benefits	Cautions/contraindications
First- and second-line therapy	ACE inhibitors	Captopril Enalapril Lisinopril Perindopril Ramipril	<ul style="list-style-type: none"> • VEGFI associated hypertension • Younger patients • Proteinuria • Diabetic nephropathy • Left ventricular dysfunction • Quick onset of action 	<ul style="list-style-type: none"> • Renovascular disease • Peripheral vascular disease • Renal impairment • Chemotherapy with renal clearance • Hyperkalaemia
	Angiotensin II receptor antagonists	Candesartan Irbesartan Losartan Valsartan	<ul style="list-style-type: none"> • VEGFI-associated hypertension • Cough related to ACE inhibitor • Younger patients • Proteinuria • Diabetic nephropathy • Left ventricular dysfunction • Quick onset of action 	<ul style="list-style-type: none"> • Renovascular disease • Peripheral vascular disease • Renal impairment • Chemotherapy with renal clearance • Hyperkalemia
	Dihydropyridine calcium channel antagonists	Amlodipine Lercanidipine	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-associated hypertension • Elderly patients • Isolated systolic hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> • Ankle swelling • Slow onset of action
Third-and fourth-line therapy	Thiazide diuretics	Bendroflumethiazide Chlorthalidone Hydrochlorothiazide Indapamide	<ul style="list-style-type: none"> • Elderly patients • Isolated systolic hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> • Gout • Hypercalcaemia • Hypokalaemia • QTc prolonging drugs
	Mineralocorticoid receptor antagonists β-blockers	Eplerenone Spironolactone Bisoprolol Carvedilol Metoprolol	<ul style="list-style-type: none"> • Resistant hypertension • Ischemic heart disease 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalemia • Gynecomastia (spironolactone) • Bradycardia • Heart block • Asthma or COPD
Agents to avoid	Non-dihydropyridine calcium channel antagonists	Verapamil Diltiazem	N/A	
BP management during chemotherapy “off periods” or after stopping or completing chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Monitor for rebound hypotension with or without downtitration or stop antihypertensive therapy • Regular monitoring of blood pressure after stopping or completing chemotherapy 			

Radiothérapie et maladies vasculaires

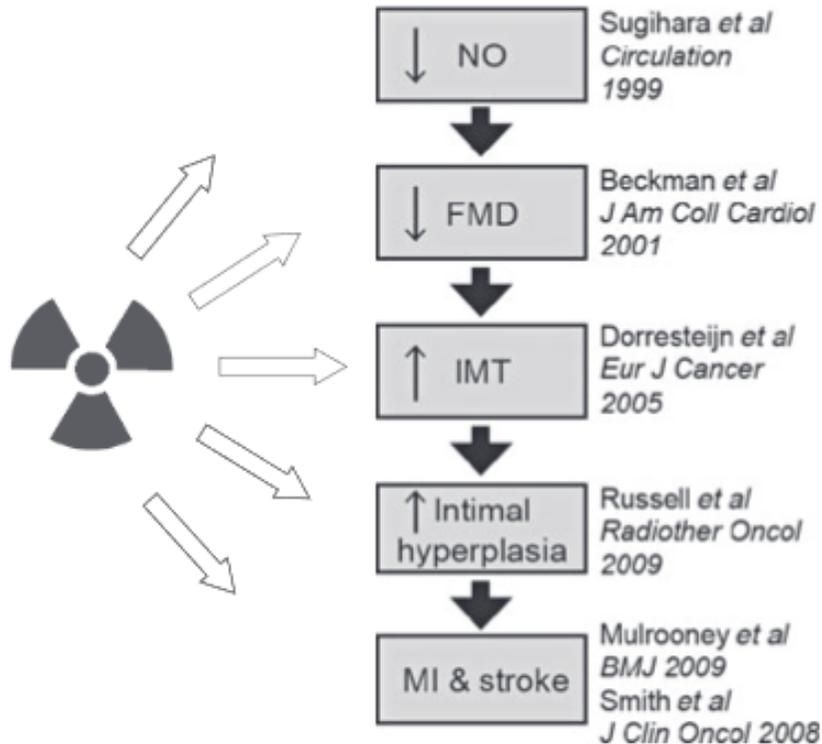
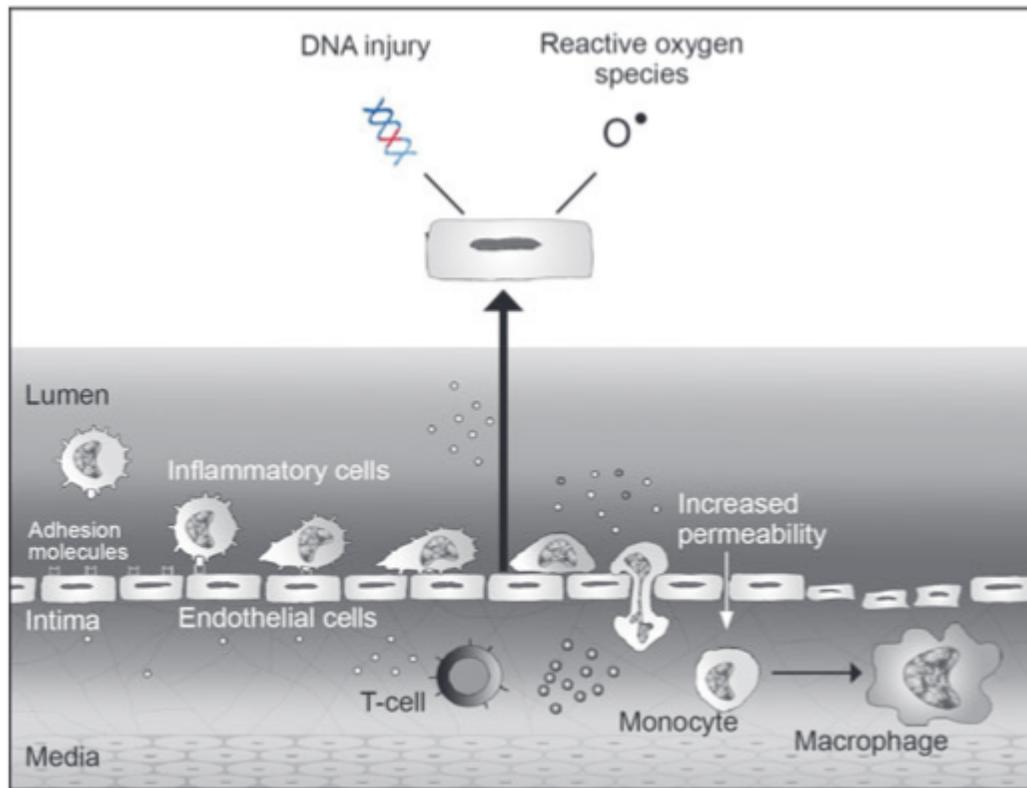


Table 1 *Studies of the association between radiation therapy and cardiovascular disease*

Type of CVD	Type of cancer	Radiotherapy dose	References
CHD	BC, HL	>15 Gy	3, 18, 20, 22
Other heart disease	BC, HL	>15 Gy	18–22
Stroke	CNST, HL, H&N	>40 Gy	23–28
PVD	BC, PC	–	8, 31, 32

Activation endothéliale:

- vascular adhesion m.'s
- chimiockines, cytokines
- ↑ athérosclérose
- ↑ activation plaquettaire

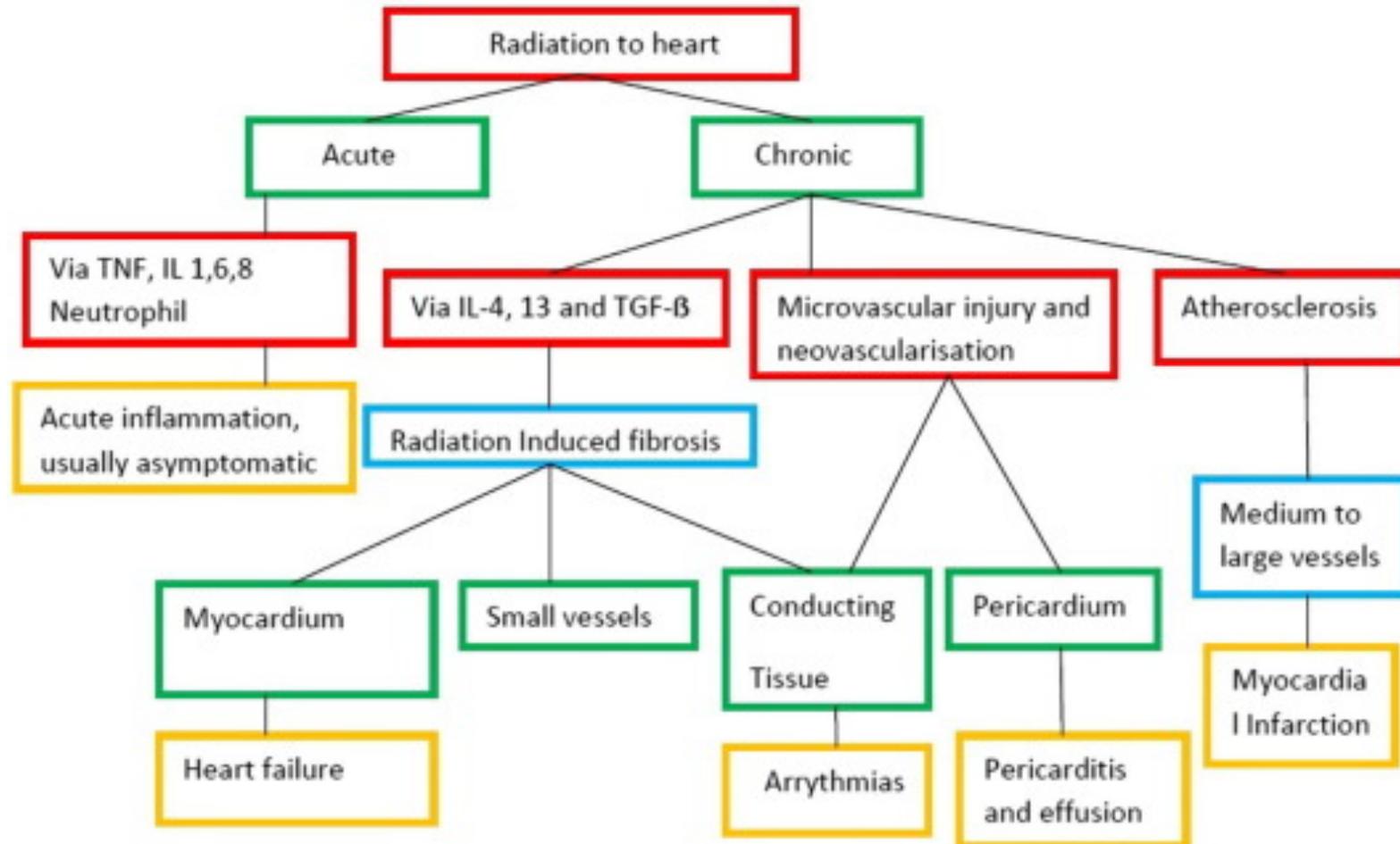


Facteurs de risque:

- dose > 30 – 35 Gy
- dose > 2 Gy à la fois
- grande fraction de cœur irradié
- jeune âge
- chimiothérapie cytotoxique
- trastuzumab
- diabète, HTA, DLP, obésité, tabac

- Maladies cardiaques: infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, valvulopathie, péricardite
- AVC: occlusion des artères de calibre moyen
- Sténoses des artérielles et veineuses au niveau axillaire et inguinale (cancers du sein et pelvien)
- Rarement occlusion des capillaires

Radiothérapie et toxicité cardiaque



→ Synergie avec anthracyclines et le trastuzumab

Table 1 Summary of various radiation induced heart syndromes.

Syndromes	Clinical features	Investigations	Treatment
Acute pericarditis	Fever, chest pain and pericardial rub	ECG 2D-Echo Investigations to rule out other causes-TB, SLE etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Self-limiting • Bed rest • NSAIDs • Diuretics
Chronic pericarditis and tamponade	Dyspnoea, Low blood pressure and weak pulse Elevated JVP	ECG 2D-Echo Chest X-ray CECT chest Needle pericardiocentesis	<ul style="list-style-type: none"> • Loop diuretics • ACE Inhibitors • Nitro-glycerine • Vasodilators • Inotropic agents • Drugs-depending on type of valvular lesion • Dilatation and valvuloplasty
Cardiomyopathy and CHF	Dyspnoea Fatigue and weakness Oedema Pulmonary oedema	ECG 2D-Echo Cardiac enzymes	<ul style="list-style-type: none"> • ACE Inhibitors • Nitro-glycerine • Vasodilators • Inotropic agents • Drugs-depending on type of valvular lesion • Dilatation and valvuloplasty
Valvular disease	Symptoms of valvular regurgitation or stenosis [aortic and mitral valves]	ECG 2D-Echo Cardiac MRI	<ul style="list-style-type: none"> • ACE Inhibitors, beta blockers • Dilatation • Stents • Coronary artery bypass graft
Coronary artery disease	Chest pain or heaviness Dyspnoea Fatigue and weakness	ECG 2D-Echo Angiography Cardiac enzymes	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-platelets • ACE Inhibitors, beta blockers • Dilatation • Stents • Coronary artery bypass graft
Conduction abnormalities	Palpitations Dizziness Shortness of breath Chest discomfort or pain	ECG Holter monitoring 2D-Echo	<ul style="list-style-type: none"> • Antiarrhythmic drugs • Antiplatelet drugs • Pacemaker placement • Catheter ablation

Traiter les facteurs de risques CV pour prévenir le cancer

- Étude EPIC: 23 153 sujets âgés de 35 à 65 ans
 - Suivi moyen de 7.8 années
 - Adhérence à 4 conditions de santé (ne pas fumer, IMC < 30, activité physique > 3.5 heures/semaine, diète santé) :
 - ↓ RR de 36% (RR = 0.64, IC = 0.43 – 0.95) pour le cancer
 - Aussi: - ↓ 93% diabète
 - ↓ 81% infarctus du myocarde
 - ↓ 50% AVC
- Sous-étude de l'étude ARIC de 1987-2006: 13 253 sujets âgés 45 à 64 ans
 - Adhérence à au moins 6/7 paramètres CV de santé (seulement 2.7% de la population): ↓ RR de 51 % pour le cancer p/r à 0 adhérence

Conclusion

- Immense recoupement entre les facteurs de risque pour la maladie CV et le cancer
- L'inflammation chronique a un rôle important dans les deux conditions
- Le cancer peut se prévenir en contrôlant les facteurs de risque de la maladie CV
- Les patients atteints de cancer ont souvent un risque CV élevé
- Dépistage et traitement des conditions CV à envisager chez les patients atteints du cancer
- Patients qui ont survécu à un cancer et qui sont âgés > 35 ans ont $\uparrow 5$ x du risque de souffrir d'un IM ou d'un AVC p/r à des contrôles sains.