UCOG
PACA OUEST

Toxicité cardiaque des anticancéreux

Jeudi 12 Février 2014

Docteur F.ROUSSEAU

Institut PAOLI CALMETTES

PLAN

1. Chimiothérapie
   1. Anthracyclines
   2. Agents Alkylants
   3. FluoroPyrimidines
   4. Anti microtubules
2. Thérapeutiques ciblées
   1. Trastuzumab
   2. Anti Vegf
3. Conclusions

Anthracyclines

- Antibiotique isolé à partir d'une levure Streptomyces Peusetius (1963)
- Agent Intercalant : stabilisation du complexe ADN Topoisomerase II , inhibition helicase et des ARN Polymerases.
- Doxorubicine
- Epirubicine isomère moins cardiotoxique .

  Ratio 1/1,8 (50 mg = 90 mg)

- Cancer du Sein
- Sarcomes
- Leucemies
- Lymphomes

- Toxicité générale (Myélosuppression , alopécie, Mucite, Vomissements , Causticité)
- Toxicité cardiaque :
  - Aigue : immédiate .exceptionelle < 1% . Réversible
  - Subaigue :1 an .Myocardite et dysfonction diastolique . Mortalité : 60%
  - Chronique . Cumulative
  - « myofibrillar drop out »: perte progressive des myofibrilles , troubles du rythme et de la conduction et insuffisance cardiaque

Toxicite Dose Dépendante

- Insuffisance cardiaque congestive survient ds
- 3 à 5% si doses cumulatives > 450 mg/m2 Doxorubicine
- 7 à 26% si doses cumulatives > 550 mg/m2
- 18 à 48% si doses cumulatives > 700 mg/m2

Dose recommandée « life time » : 550 mg/m2

Facteurs de risque de Toxicité aux Anthracyclines:

- Dose cumulée
- Administration en Bolus
- Dose élevée
- Autres agents associés (Paclitaxel,Trastuzumab, Endoxan)

Facteurs de risque de Toxicité aux Anthracyclines:

- Sexe feminin
- Ages extrêmes (enfant et plus de 65 ans)
- Pathologies cardiovasculaires sous jacentes (diabete Hypertension artérielle)
- Augmentation des biomarqueurs cardiaques (troponine et Peptide natriuretique)

Mécanisme d’action

- Formation de complexes Fer/Anthracyclines :

↓

- Production de Radicaux libres

↓

- Peroxydation des lipides et altération de la membrane cellulaire.

↓

- Afflux de Ca++ et diminution de la contractilité.

Toxicité des Anthracyclines

Cumulative

Irréversible

Agents Alkylants

- Endoxan forte dose : 120-200 mg / Kg
  - Arythmies
  - Troubles de la conduction
  - Décompensation Cardiaque
  - Myopéricardite
- Délai d’apparition : 1 -2 semaines.
- Rare.
- Léthale.

Fluoropyrimidines

- 5Fu - Capecitabine (Xeloda R)
- Toxicité cardiaque : rare mais grave
- Incidence voie IV = voie orale
- Incidence de 3% avec 0.8% grade 3-4
- Dans la majorité des cas dès la 1ere administration.
- L'événement le plus fréquent : Angor.
- Autres manifestations : trouble du rythme, dyspnée , modification ECG (Décalage ST et modifications onde T

- Mort subite.
- Peuvent survenir chez des patients jeunes sans facteur de risque cardio vasculaire
- Toxicité probablement sous estimée

Mécanisme d’ Action

- Spasme coronaire
  - Atteinte directe de l’endothélium vasculaire ?
  - Activation de coagulationet thrombose coronaire ?
  - Mécanisme autoimmun?

Taxanes : Paclitaxel

- Bradycardie
- Bloc Auriculo ventriculaire ou Bloc de Branche
- Tachycardie ou Extrasystolie
- Thromboses.
- Rare : Ischémie ou Infarctus .
- Fréquence : 29 % dont les ¾ sont asymptomatiques.

Facteurs de risque

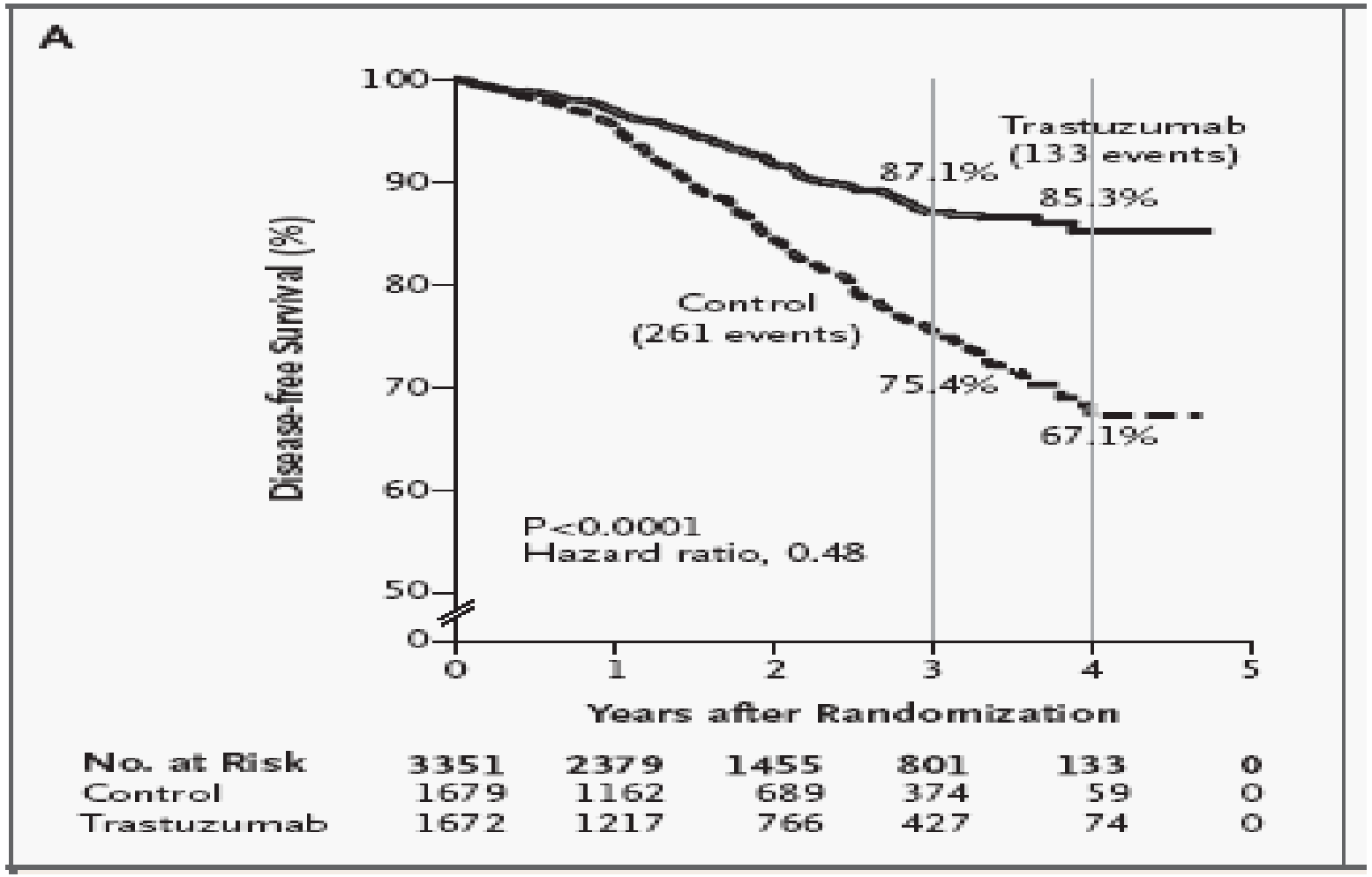
- Pathologie Cardiovasculaires
- Désordres électrolytiques
- Association Anthracyclines
- ! Séquence :
- Anthracyclines // 4h //Taxol .
- Non retrouvé avec le Taxotère .

Trastuzumab

- Anti corps anti HER2

- Cancer sein HER2 +++
  - Situation adjuvante
  - Situation métastatique
- Effet secondaire majeur : Cardiotoxicité
- Adjuvant : 6mg/kg 21 jours pendant 1an
- Métastatique : 6mg/kg 21 jours jusqu ‘à progression

NSABP B31 & NCCTG N931: DFS
Edward H. Romond, M.D., et al, N Engl J Med 2005;353:1673-84.



TOXICITE CARDIAQUE

- **Baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche**
- **Pauci symptomatique .**
- **Amélioration après 6 semaines d'interruption.**
- **Réadministration possible .**
- **Pas de modification ECG.**
- **Incidence : 7,2 % dans les essais randomisés**
- **Décompensation Cardiaque : 1,6 %**

Mécanisme d’ Action

- **Pas de Mort cellulaire .**
- **Dysfonction dans la structure des protéines contractiles .**
- **HER2 : 1 des voies de la réparation cardiaque au stress oxydatif.**
- **Pas d’administration concomitante d’ Anthracyclines.**

Facteurs de Risque

- Pathologies cardiovasculaires.
- HTA
- Pathologies coronariennes
- Diabète
- Hyperlipémie
- Obésité
- Age > 65 ans .
- Radiothérapie .Anthracyclines

Therapeutiques ciblees : Trastuzumab (Herceptyn^{R})

Non Cumulative

Réversible

Chen et al : Heart Failure or Cardiomyopathy after trastuzumab therapy for breast cancer. JACC2012

- Data Base Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)
- 2000 -2007 45537 patientes atteintes de cancer du sein non métastatique.
- Age : 67-94 ans .
- Age médian : 76 ans.

Chen et al : Heart Failure or Cardiomyopathy after trastuzumab therapy for breast cancer. JACC2012

- 431patientes (1 %) ont reçu du Trastuzumab.
- 431 patientes ont reçu Anthracyclines puis Trastuzumab
- 5257 patientes (11%)ont reçu Anthracyclines
- 2712 patientes (5,9%) ont reçu une chimiothérapie sans Anthracyclines.
- 36700 patientes (19%) n'ont pas reçu de traitement complémentaire .

Chen et al : Heart Failure or Cardiomyopathy after trastuzumab therapy for breast cancer. JACC2012

Incidence cumulative de Décompensation ou de Cardiomyopathie	Anthracycline + Trastuzumab N= 431	Anthracycline seule N=5257	Trastuzumab N= 437	Pas de traitement complémentaire N=36700
1 an	16.4	7.7	15.7	6.8
2 an	23.8	11.9	20.7	12.1
3 an	28.2	15.3	26.7	16.9

- Cardiotoxicité : a une incidence supérieure chez les patientes âgées .
- Indications des Anthracyclines à bien évaluer .
- Consultation cardiologique avec mesure de la fraction d'éjection ventriculaire **Avant** tout traitement.
- Suivi échographique tous les 3mois.
- Arret si ↘de 15% par rapport à la valeur de base.

Anti Angiogènes :

- Anti VEGF :
  - Bevacizumab (AVASTIN^{R}).
- Anti VEGFR :
  - Sunitinib (Sutent^{R})
  - Sorafenib (Nexavar^{R})

Bevacizumab (Avastin^{R})

- Se fixe sur le VEGF et empêche sa fixation sur son récepteur empêchant son effet pro angiogenique.
- Indication : 1ére ligne métastatique en association avec Paclitaxel.
- Colon métastatique, Sein métastatique HER2-,Ovaire

Bevacizumab (Avastin)

- Toxicité principale :
- HTA : 22-36% (5% forme sévère)
- Décompensation Cardiaque : 2-4 %
- Evénement thrombo embolique artériel (angor , AVC) : 4-5%
  - Incidence de 3% chez les plus de 65 ans (1% dans la population générale).

Sunitinib (Sutent^{R})/ Sorafenib (Nexavar^{R})

- Inhibiteurs des Tyrosine Kinases.
- Voie orale .
- Cancer Rein (cellules claires) Métastatiques.
- Hépatocarcinome
- HTA :
  - 15- 47% Sunitinib
  - 17-24% Sorafenib

Sorafenib (Nexavar^{R})

(Etude Target Escudier et al J Clin Oncol 2012;27:3312-8)

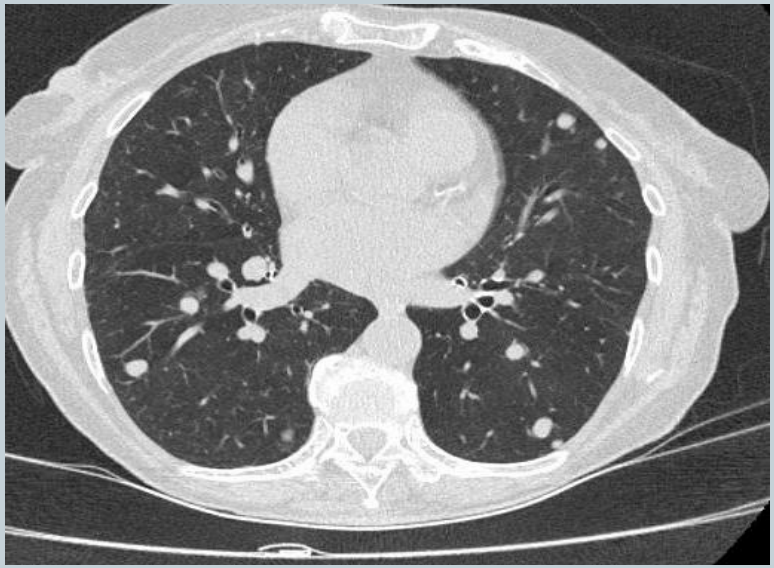
- N= 903 pts Cancer Rein métastatique
- Sorafenib/ Placebo

Incidence effets secondaires	> 70 ans	<70 ans
Ischémie / Infarctus	4,3 %	2,6 %
Baisse FEV	1 patient	3 patients

CAS CLINIQUE:

- Mme D. 79ans

- Cancer du rein métastatique avec localisations pulmonaires diagnostiqué en aout 2013 sur des biopsies rénales et pulmonaires.



CAS CLINIQUE :

- **<u>Bilan pré-thérapeutique</u>** :

- <u>Bilan cardiaque avant traitement</u>: *ECG rythme sinusal régulier*
  ETT : FEVG 70%

- <u>Evaluation gériatrique</u> :

Comorbidité : HTA équilibrée sous TENSTATEN

Critères de fragilité : isolement social, DPE, éléments anxio-dépressifs

Patiente considérée comme vulnérable, PS 2

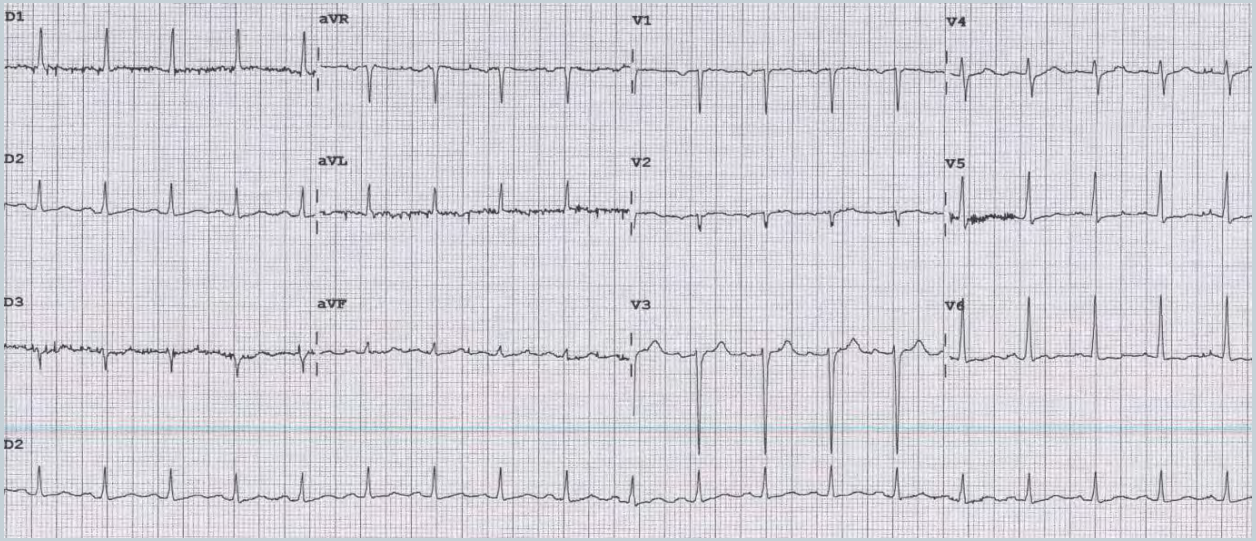
>> Début d'un traitement par <u>SUNITINIB</u> 25mg/j en décembre 2013

CAS CLINIQUE :

- Tableau clinique
- Contexte de dyspnée progressive et d'AEG depuis 1semaine
- Admise en urgence le 7.01.2014 pour orthopnée, et oppression thoracique

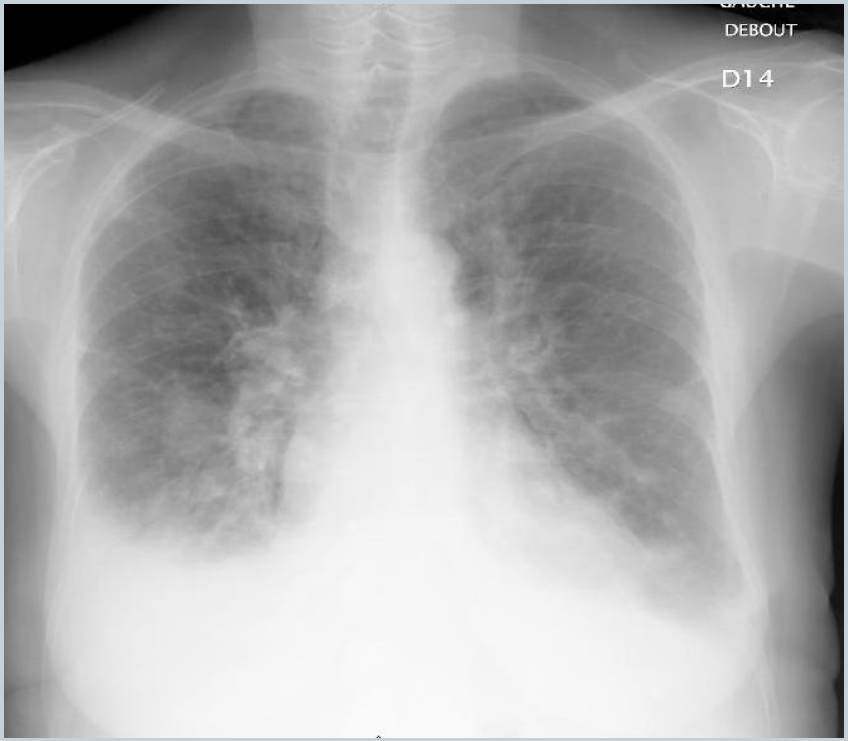
>> tableau **d'OAP inaugural** sans facteur de décompensation retrouvé chez une patiente sans cardiopathie sous-jacente.

Bilan biologique :
Pas d'anémie
Thrombopénie à 45G/L
Fonction rénale conservée
Troponine +: 0.34 et 0.48
BNP à 1880 et 2910

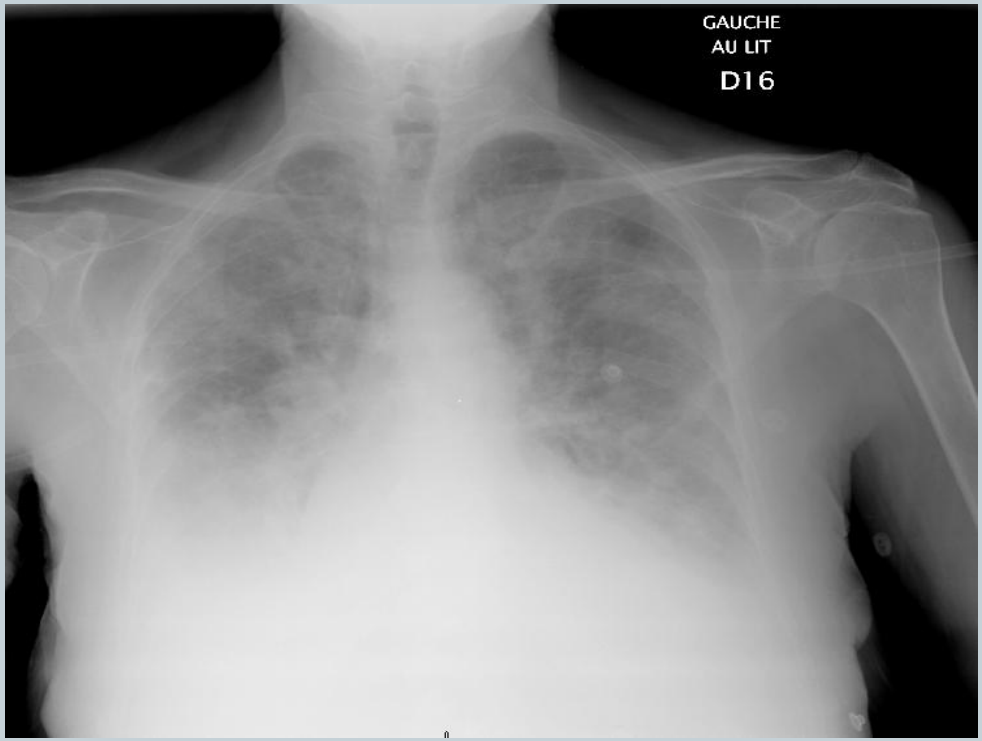


CAS CLINIQUE :

6.01



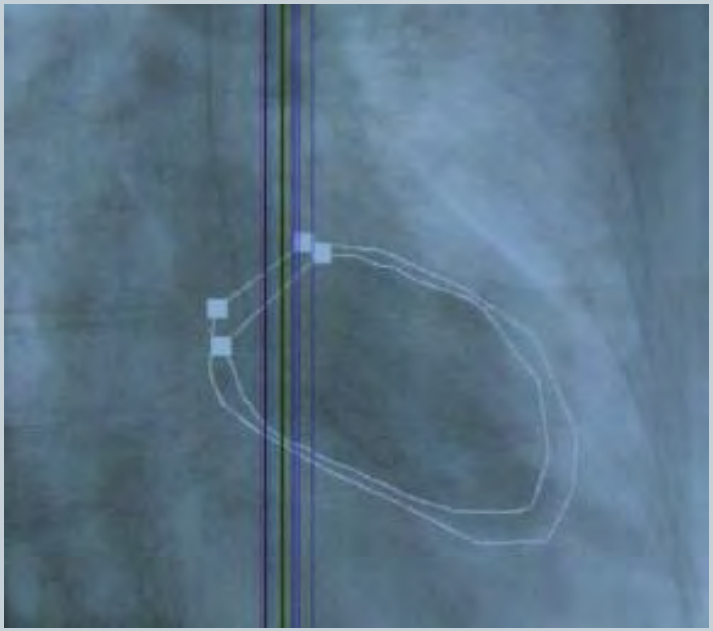
8.01



CAS CLINIQUE :

- Transfert en service de Cardiologie :

- ETT :
- Akinesie antero-moyenne + apicale
- FE environ 30%
- IM ¾
- PAP 60 mmHg
- Pas d'épanchement péricardique



Coronarographie :

- **Coronarographie dans les limites de la normale**
- Plaques non significatives courte de la circonflexe proximale et de la coronaire droite proximale

CAS CLINIQUE :

- HYPOTHESE DIAGNOSTIQUE :

  Suspicion syndrome de Tako-Tsubo

- **Arrêt du traitement par SUTENT**

- Syndrome de TAKO-TSUBO pourrait être évoqué chez cette patiente sous réserve d'une récupération de la fonction cardiaque à distance de l'épisode

- Stress aigu ne peut être exclu

- Limites :

- Présentation atypique sans troubles ECG, peuvent être retardés (pas de notion de contrôle de l'ECG après son transfert)
- ATCD d'HTA mais bien équilibrée sous traitement

Rappel syndr. de TAKO-TSUBO:

- «syndrome de ballonnisation apicale transitoire du ventricule gauche»

- Présentation similaire :

À un **syndrome coronarien aigu**

- Facteur déclenchant : stress aigu ??

- **<u>Angiographie des artères coronaires</u>** :

>> pas de stenose coronarienne significative

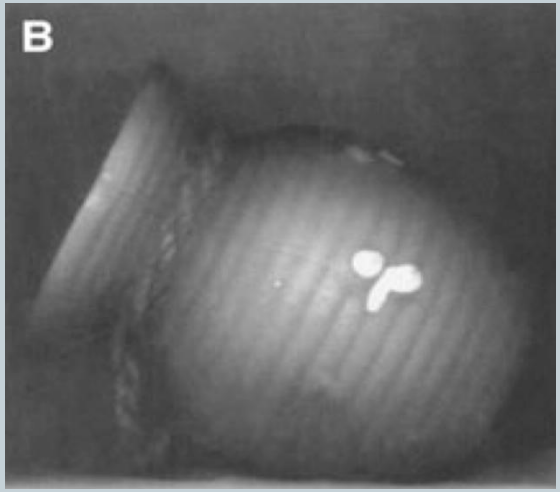
<u>Ventriculographie :</u>

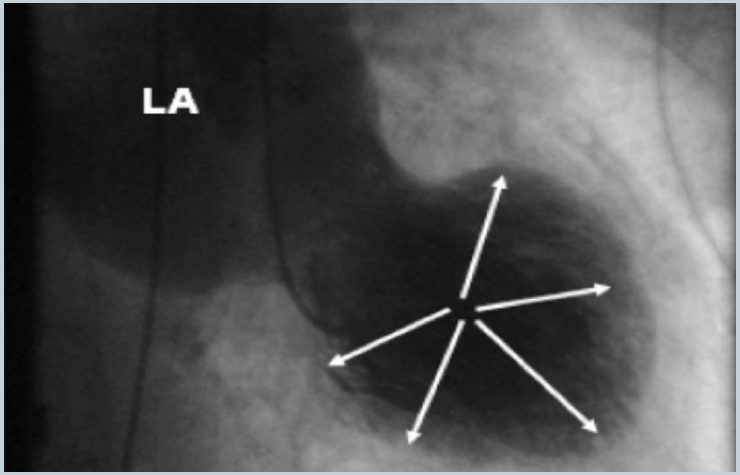
Akinésie de la partie distale du ventricule gauche

+

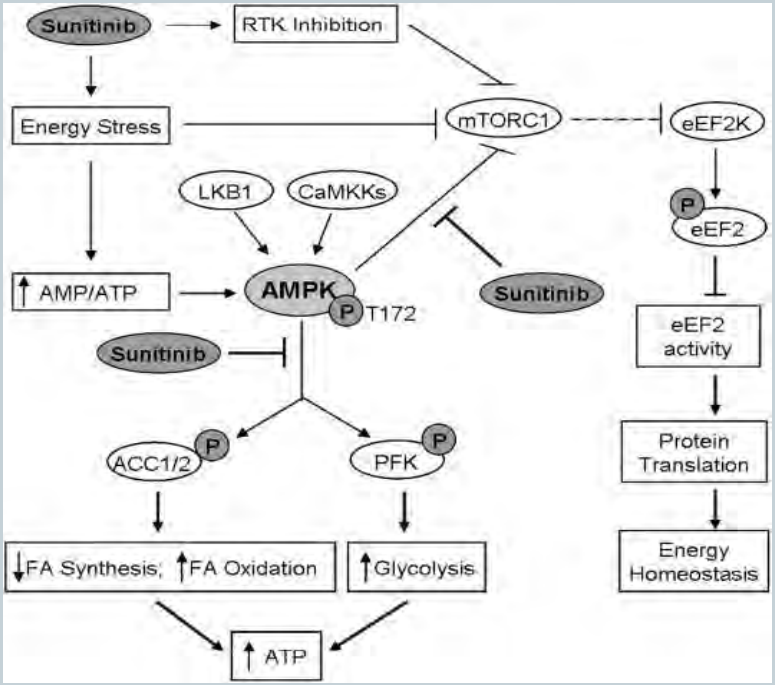
hyperkinésie de sa partie basale.

Ballonnisation apicale du ventricule gauche





CARDIOTOXICITE :



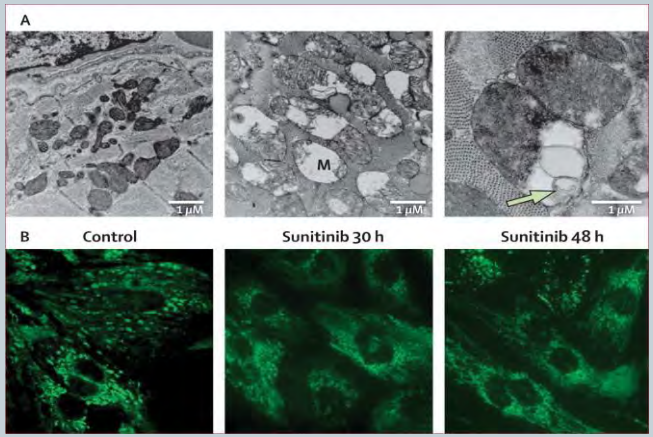
Modèle :

OFF-TARGET TOXICITY

- Perte du potentiel de mb mitochondriale
- Réduction de l'activité AMPK (homéostasie métabolique)

Etudes précliniques chez l'animal :

- Anomalies des cardiomyocytes (gonflement mitochondrial, modif dégénératives) en ME + Apoptose des cardiomyocytes



Kerkela R, Woulfe KC, Durand JB, et al. **Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off-target inhibition of AMP-activated protein kinase.** *Clin Transl Sci.* 2009;2:15–25

Incidence et risque d'OAP chez des patients traités par SUNITINIB pour tout types de cancer

- Analyse des bases de données Medline pour les articles publiés entre janvier 1966 et février 2011.
- Limitées aux essais de phase II et III chez des patients porteurs de **tout types de tumeurs traités par le sunitinib**.

- **Resultats :**

- 6935 patients inclus au total.
- **Incidence globale d'OAP** chez les patients traités par sunitinib = 4,1% (IC 95%, 1,5% à 10,6%).
- **RR d'OAP** chez les patients traités par sunitinib par rapport aux patients du groupe placebo = 1,81 (IC 95%, 1,30 à 2,50, p <0,001)

J Clin Oncol 29:3450-3456.

Facteurs prédictifs de décompensation cardiaque:

Table 4. Predictors of CHF at univariate analysis (should be published online only)

	CHF ($n = 12$)	No CHF ($n = 163$)	*P* value
Mean age (years)	64	60	0.1
Gender			
Men	8	107	0.8
Women	4	57	
Mean WHO PS			
0	7	104	1.0
1	4	42	
2	1	17	
Cardiac risk factors			
Hypertension	9	50	0.008
Coronary artery disease	7	0	0.0005
Diabetes mellitus	4	43	0.9
Smoking	3	32	0.9
Hyperlipidemia	1	30	1.0
Prior therapy with			
Interferon	3	24	0.7
Interleukin-2	2	18	0.7
Sunitinib dosing schedule			
Full doses	9	129	0.8
Reduced doses	3	34	
Medication on sunitinib			
ACE inhibitors	4	26	0.04
ARB	1	16	0.4
β-Blocker	1	11	0.3

CHF, congestive heart failure; WHO, World Health Organization; PS, performance status; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker.

L'analyse multivariée a suggéré que des **antécédents de maladie coronarienne** [odds ratio (OR) 18 , intervalle de confiance à 95 % (IC) 4-160 , p = 0,005] et l'**hypertension** (OR 3 , IC 95% 1,5 à 80 , P = 0,04) était les seuls facteurs prédictifs indépendants significatifs d'OAP

Annals of Oncology 20: 1535–1542, 2009

DISCUSSION : TAKO-TSUBO et SUTENT

- **1 autre cas décrits dans la littérature** :

- Patiente de 57ans, traitée par SUTENT 12,5mg/j pour un carcinome rénal à cellules claires.

- Avec développement d'une hypothyroïdie et d'une HTA sous traitement

- Présentation clinique similaire avec OAP inaugural mais sus-décalage de ST
- ETT :

Hypokinésie severe du VG avec ballonnement apical en systole et diastole + IM severe. FECG 20%

- Coronarographie normale

- ETT à 3mois montrant une recuperation de la fct cardiaque

Syndrome de TAKO-TSUBO également décrits avec le 5-FU

Conclusions 1

- Thérapeutiques nouvelles .
- Toxicités décrites dans des phases III.
- Attention à la phase IV pour les sujets âgés.

Conclusions 2

Adjuvant

- Balance Bénéfice / Risque
- Ne pas priver les patients âgés d'une guérison.
- Ne pas les « perdre » d'une toxicité irréversible.

Métastatique

- Survie longue
- Toxicités réversibles à diagnostiquer et à traiter précocément.
- Surveillance cardiologique.

- Evaluation Gériatrique et Cardiologique

Cardio - Oncologie

- Remerciements :
- Alban Macagno Interne Oncologie Médicale IPC
- Madame Brigitte Molto Laboratoire Roche