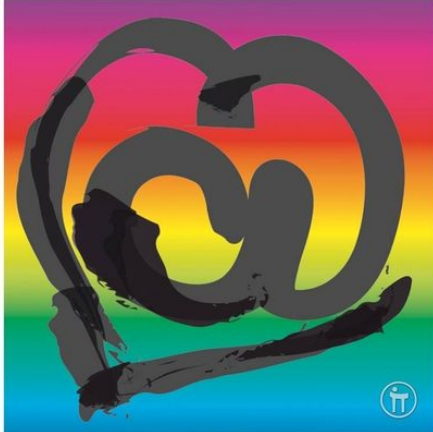




Lignes de coeur de Claudine Grangier



Prévention des complications Cardio-Vasculaires en Cancérologie gynécologique



Centre Hospitalier Régional d'Orléans

Dr Élise Champeaux-Orange

Oncologie-Radiothérapie

25 septembre 2015

Cardiotoxicité

- Complication la plus invalidante
- Pouvant survenir des années après le traitement
- Se manifestant par une insuffisance cardiaque
- Pouvant compromettre le pronostic vital des patients

Collège de Gynécologie CVL

TOXICITÉ CARDIAQUE

- certains agents anti cancéreux par
 - leur mécanisme d'action
 - leur métabolisme
 - *Chimiothérapie* :
 - 5-Fluorouracile
 - Anthracyclines
 - Taxanes
 - Agents alkylants
 - *Thérapies ciblées* : Agents anti HER2
 - *Certains traitements anti hormonaux*
 - *Radiothérapie*



Toxicité cardiaque en cancers gynécologiques

- Cancer du sein **Fluorouracile-Epirubicine-Cyclophosphamide**
- Cancer du col de l'utérus **Sels de Platine**
- Cancer de l'endomètre **Platine-Taxol**
- Cancer de l'ovaire **Platine-Taxol**

Collège de Gynécologie CVL

Chimiothérapie

- Anthracyclines = Doxorubicine - Epirubicine - Caelix®
- 5-Fluorouracile – capécitabine = Xeloda®
- Taxanes = Docétaxel - Taxol®
- Agents alkylant = Cyclophosphamide - Endoxan®

Collège de Gynécologie CVL

Anthracycline : Doxorubicine - Epirubicine

- *Toxicité cardiaque aiguë immédiate* : exceptionnelle et réversible < 1%
 - Troubles du rythme :
 - Toxicité directe de l'anthracycline ou de ses métabolites sur le myocarde
 - Libération de catécholamine et d'histamine induite par anthracycline
 - Perturbation de la circulation transmembranaire du K, Ca²⁺ et Na
 - Altération de la repolarisation
 - Rares troubles de conduction
- *Toxicité subaiguë : 1 an*
 - Myocardite
 - Dysfonction diastolique
 - Mortalité 60 %

Anthracycline : Doxorubicine - Epirubicine

- *Toxicité cardiaque retardée* : 0.4-23%
 - Redoutable, > 1 an après la dernière cure de chimiothérapie
 - Insuffisance cardiaque congestive
 - SF : dyspnée d'effort
 - OAP
 - Diminution de la FEVG
 - Accroissement taille des cavités
 - Remodelage du VG
 - Augmentation des pressions de remplissage diastoliques

Collège de Gynécologie CVL

Anthracycline : Doxorubicine - Epirubicine

- *Toxicité cardiaque retardée*
- Mécanisme d'action
 - Formation de complexes Fer-anthracycline
 - Production de radicaux libres
 - Peroxydation des lipides et altération de la mb cellulaire
 - Perte progressive des myofibrilles
 - Perturbation de l'homéostasie calcique :
 - afflux de Ca
 - diminution de la contractilité
 - Trouble du rythme et de la conduction
 - Insuffisance cardiaque

Anthracycline : Doxorubicine - Epirubicine

- Existe-t-il des patientes plus à risques ?
 - Peu de données et peu de recommandations
- *Facteurs propres au traitement*
 - Dose cumulée car toxicité dose dépendante
 - Durée de perfusion
 - Rythme d'administration (continu ou bolus)
 - Utilisation antérieure ou concomitante de plusieurs agents cardiotoxiques

Collège de Gynécologie CVL

Anthracycline : Doxorubicine - Epirubicine

- Existe-t-il des patientes plus à risques ?
 - *Facteurs propres à la patiente*
 - Femme
 - Age : jeune age ou age avancé
 - HTA
 - Atcd de RTE médiastinale
 - FRDCV
 - Cardiopathie ou altération fonction respiratoire sous jacente
 - Troubles biologiques
 - *Facteurs propres à la tumeur*
 - Envahissement cardiaque par la tumeur ou contiguïté
 - Retentissement tumoral sur fonction respiratoire

Anthracycline : Doxorubicine - Epirubicine

- Évolution d'une insuffisance cardiaque
 - Mortalité importante 50% suivant les 2 ans du dg
 - Évolution à long terme est variable
 - Amélioration fonction VG 30%
 - Stabilisation ou aggravation

Collège de Gynécologie CVL

Anthracycline : Doxorubicine - Epirubicine

Comment prévenir la toxicité ?

- Évaluation et surveillance de la fonction cardiaque
 - Biopsie du tissu myocardique
 - Seul test spécifique et sensible pour dg précocement une tox cardiaque induite par anthracycline
 - technique invasive qui peut sous estimer atteinte du VG
 - Échographie cardiaque et ventriculographie isotopique
 - Évalue la contractilité du myocarde
 - Décèle une dégradation de la fonction VG mais sans spécificité
- Dosage sérique des protéines cardiaques
 - Reflet précoce des lésions myocardiques
 - BNP CPK Mb

Anthracycline : Doxorubicine - Epirubicine

Comment prévenir la toxicité ?

- Surveillance ++ avant, pendant et après
 - Cs cardio avec ECG et échographie cardiaque dans les 6 mois qui suivent
 - puis 1 an pendant 5 ans puis tous les 2 ans
- Avant de débiter : évaluer la fonction cardiaque
 - Examen clinique
 - ECG
 - Mesure de la FEVG
- Si FEVG < 50% ou baisse de 20% : ARRET du traitement

Conclusion

effet CUMULATIF et IRREVERSIBLE

Anthracycline : Doxorubicine Epirubicine

Évolution ?

- Développement de molécules analogues anthracyclines
 - Efficacité équivalente moins cardiotoxique
- Encapsulation d'anthracycline dans liposome : caelyx® farmorubicine
- Limiter la dose cumulée totale
- Chélateurs de fer : cardioxane
 - fer + anthracycline
 - Réduction de la production de radicaux libres donc la toxicité

Collège de Gynécologie CVL

Fluoropyrimidines : 5 FU – Capécitabine – XELODA®

- *Fréquence* de la toxicité cardiaque : 1.5 -18%
 - Rare mais grave
 - Mortalité 2.2-13.3% avec risque de mort subite
 - Incidence orale = IV
 - Survient lors de la 1ere administration
- 3 modes de révélations
 - Douleurs angineuses ou pseudo angineuse 80-90% des cas
 - Arythmie cardiaque diverse auriculaires et ventriculaires
 - Insuffisance cardiaque souvent inaugurale
- Mode d'action : spasme coronaire

Fluoropyrimidines 5 FU – capécitabine - XELODA®

- Bio : enzymes cardiaques normales
- ECG : suggère atteinte ischémique
- CAT : arrêt immédiat et définitif du 5 FU
- Prophylaxie discutée

Collège de Gynécologie CML

Cyclophosphamide - agents alkylants - Endoxan®

- *Fréquence* de la toxicité cardiaque : rare mais souvent létale
 - Insuffisance cardiaque
 - Myocardite
 - Arythmie
 - Tableau mixte
 - +/- péricardite
- Mode apparition brutal
- Survient environ 10j après administration
- Pas de toxicité tardive

Collège de Gynécologie CML

Taxanes : Taxol ou Taxotere ® - Docetaxel

- *Fréquence* de la toxicité cardiaque : rare mais serait sous évaluée
 - Fréquence 29 % dont les 3/4 sont asymptomatiques
 - Bradycardie
 - Bloc Auriculo-ventriculaire ou Bloc de Branche
 - Tachycardie ou extrasystolie
- Facteurs de risques
 - Pathologie cardiovasculaire
 - Désordres électrolytiques
 - Association avec anthracycline
- Non retrouvé avec le Docetaxel

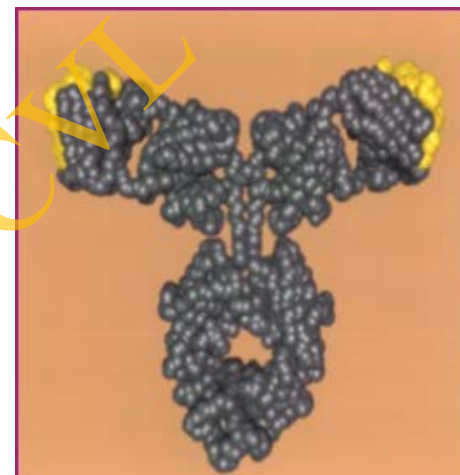
Cisplatine

- *Fréquence* de la toxicité cardiaque : rare
 - Modification électriques décrites
 - Élévation des enzymes cardiaques
 - Diminution de la FEVG
 - Hypokinésie ou akinésie myocardique
- Mécanismes d'action
 - Lésions endothéliales,
 - Fibrose, thrombose,
 - Spasme coronaire,
 - Atteinte du système nerveux autonome

Colège de Gynécologie CVL

Thérapie ciblée = Trastuzumab - Herceptin®

- Anticorps monoclonal humanisé anti HER2
 - 18 perfusions en adjuvant
 - Sans limitation en métastatique (jusqu'à tolérance)
- Fréquence de la toxicité cardiaque :
 - Incidence 7.2% dans les essais randomisés = peu fréquente
- Toxicité = complication précoce
 - Dysfonction cardiaque n'est pas dose dépendante
 - Baisse de la FEVG
 - Pas de modification ECG
 - Récupération de la fonction cardiaque après arrêt du trastuzumab



Collège de Gynécologie OML

Thérapie ciblée = Trastuzumab

Trastuzumab: tolérance cardiaque

Piccart-Gebhart MJ, N Engl J Med, 2005

	Trastuzumab 1 an (N=1677)	Contrôle (N=1710)
Insuffisance cardiaque NYHA III-IV avec baisse de FE \geq 10% et FE < 50%	9 (0.54%)	0
Insuffisance cardiaque NYHA II-IV avec baisse de FE \geq 10% et FE < 50%	29 (1.73%)	1 (0.06%)
Baisse de FE \geq 10% et FE < 50%	113 (7.08%)	34 (2.21%)

9 Presentation Title / Name / Date

Thérapie ciblée = Trastuzumab

Cardiotoxicité du trastuzumab: facteurs de risque

Facteurs cardiovasculaires	Facteurs non cardiovasculaires
Fraction d'éjection (< 54%)	Traitement anthracycline
Maladie coronaire	Age (≥50 ans)
HTA	Radiothérapie
Valvulopathie	Diabète
Arythmie	Obésité

Thérapie ciblée = Trastuzumab

Trastuzumab : réversibilité insuffisance cardiaque

Suter TM, J Clin Oncol, 2007

Événement	N (%)	Médiane	Intervalle
Insuffisance cardiaque III-IV (n=10)	.	.	.
asymptomatique	8 (80%)	.	.
FE ≥ 55%	6 (60%)	124	36-409
Insuffisance cardiaque II-IV (n=36)	.	.	.
FE ≥ 55%	24 (67%)	151	26-831
Diminution de FE (n=51)	.	.	.
FE ≥ 55%	35 (69%)	191	13-831

CC Presentation Title / Name / Date

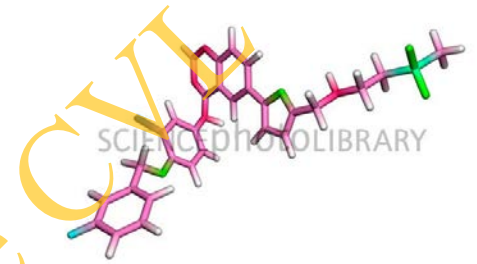
Thérapie ciblée = Trastuzumab

- Mécanisme de la toxicité et mécanisme d'action anti-tumorale intriqués
 - Dysfonction dans la structure des protéines contractiles
 - HER2 : une des voies de la réparation cardiaque au stress oxydatif
- Prévention de la toxicité
 - Surveillance de la fonction cardiaque
 - Avant et pendant le traitement tous les 3 mois par échographie (FEVG)
 - Arrêt du traitement si baisse de 15 % par rapport à la fonction de base
 - Traitement ré-instauré lorsque FEVG rétablie

Conclusion

REVERSIBLE et NON CUMULATIF

Thérapie ciblée = Lapatinib-Tyverb®



- Inhibiteur de TKI
 - AMM en métastatique, 2eme ligne ou plus après Trastuzumab
- Bloque les récepteurs HER2 et EGFR tyrosine kinase :
 - Active AMP kinase qui
 - stimule la réponse métabolique au stress dans les cardiomyocytes,
 - les protégeant contre l'apoptose induite par le TNF alpha
- Affecte rarement la fonction cardiaque
 - Si toxicité : dégradation de la FEVG
 - *Fréquence* de la toxicité cardiaque = 1.6 %

Hormonothérapie

- Tamoxifene
- Anti-aromatases
 - Letrozole
 - Anastrozole
 - Exemestane

Collège de Gynécologie CVL

Hormonothérapie

- Traitement anti oestrogénique : Tamoxifene
- Ne potentialise pas le risque d'IDM
- N'a pas le rôle de cardioprotecteur attribué dans les 2000's
- Diminue le taux de cholestérol total
- Semble augmenter le taux de triglycérides
- Majoration d'accidents thromboemboliques (par modification coag : ATIII et prot S)
 - thromboses veineuses profondes
 - embolies pulmonaires

Collège de Gynécologie CVL

Hormonothérapie

- Traitement par anti-aromatases
 - Pas plus d'accident cardiaque par rapport au Tamoxifene
 - Réduction du risque thromboembolique veineux de 50% par rapport au Tam
 - Surveillance du bilan lipidique avant et après
 - Potentiellement augmentation des lipides
 - Majore le risque de nécrose myocardique

Collège de Gynécologie CVL

Hormonothérapie

Inhibiteurs de l'aromatase: événements cardiovasculaires (ATAC Trialists' group)

	Anastrozole (n= 3092)	Tamoxifène (n=3094)	p
Evénement cardiaque ischémique	127 (4.1%)	104 (3.4%)	0.1
AVC ischémiques	62 (2.0%)	88 (2.8%)	0.03
Evénements thromboemboliques	87 (2.8%)	140 (4.5%)	0.0004

68 Presentation Title / Name / Date

Hormonothérapie

Inhibiteurs de l'aromatase: événements cardiovasculaires (BIG 1-98 Collaborative Group)

	Létrozole (n= 3975)	Tamoxifène (n=3988)	p
Evénements cardiaques	162 (4.1%)	153 (3.8%)	0.61
AVC ou AIT	39 (1.0%)	41 (1.0%)	0.91
Evénements thromboemboliques	61 (1.5%)	140 (3.5%)	<0.001

59 Presentation Title / Name / Date

Radiothérapie

- Indication de radiothérapie sein ou paroi thoracique +/- aires ganglionnaires
 - quasiment toutes les patientes
 - Après tumorectomie
 - Après mastectomie si facteurs de risques
 - pN+
 - Femmes jeunes
 - Lésions multicentriques ou multifocales
 - GHP 3
 - HER 2+++ / triple negative
 - Embols vasculo-lymphatiques

Collège de Gynécologie CVL

Radiothérapie

- Pourquoi une toxicité cardiaque ?
 - Position anatomique
 - Organe critique = à risque à prendre en compte
 - Tissu le moins radiosensible
 - pour toute irradiation thoracique, mammaire ou médiastinale
- Mécanismes physiopathologiques
 - Atteinte de la micro-circulation
 - Ischémie
 - Fibrose cicatricielle
 - Atteinte des cellules endothéliales
 - Relation dose-effet

Collège de Gynécologie CVL

Radiothérapie

- Risques et incidences variables selon les études
 - Toxicité cardiaque aiguë: Peut survenir jusqu'à 6 mois après RTE
 - Atteinte péricardique :
 - Fréquence : 2-20%
 - Bénin
 - Impose l'arrêt du traitement si tamponnade
 - Ne constitue pas un facteur de risque pour péricardite chronique constrictive

Collège de Gynécologie CVL

Radiothérapie

- Toxicité cardiaque tardive: 6 mois après RTE = séquelles
 - Atteinte péricardique : 5%
 - Péricardite chronique constrictive souvent asymptomatique
 - Myocardite 5-50%
 - En général chez des patients ayant déjà une péricardite chronique constrictive
 - Atteinte coronarienne 12-30% (20 ans après traitement)
 - Remodelage de la paroi des artères coronaires
 - Fibrose , hyperplasie fibromusculaire endoluminale
 - Fréquence réelle probablement sous estimée
 - Souvent asymptomatiques

Radiothérapie

- Toxicité cardiaque tardive: 6 mois après RTE = séquelles
 - Valvulopathie :20 %
 - Par atteinte indirecte des valves
 - Fibrose myocardique perivalvulaire
 - Insuffisance mitrale ou aortique
 - Troubles de conduction 5%
 - Asymptomatique difficile de faire le lien avec RTE

Collège de Gynécologie CVL

Radiothérapie

- Décès d'origine cardiaque : RR 1.25 à 1.34
 - *selon meta analyse du Lancet 2005 EBCTCG*
- IDM après RTE sein G : RR de 1.5 à 3.2
- Résultats avec études de > 10 ans de recul mais techniques de RTE < 1990
- Délai d'apparition 5 à 20 ans après la RTE

Collège de Gynécologie CVL

Radiothérapie

- Comment améliorer l'index thérapeutique ?
 - Prise en charge globale
 - Diminuer la toxicité : prise en charge des facteurs de risques de toxicité
 - Sélection des indications et volumes de RTE
 - Amélioration des techniques de RTE

Collège de Gynécologie CVL

Radiothérapie

- *Facteurs de risque de toxicité*
 - Femme âgée
 - ATCD cardiaque
 - Tabac
 - Maladie avec FDRCV
 - Maladie générale
 - Traitements cardiotoxiques associés
 - Atcd de RTE médiastinale et thoracique
 - Évaluation de la FEVG au moindre doute
 - Latéralité du cancer du sein

Collège de Gynécologie CVL

Radiothérapie

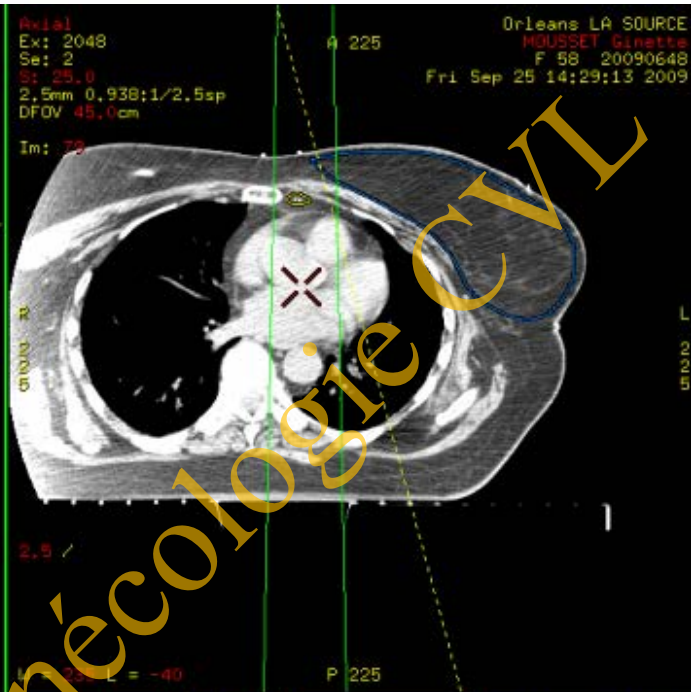
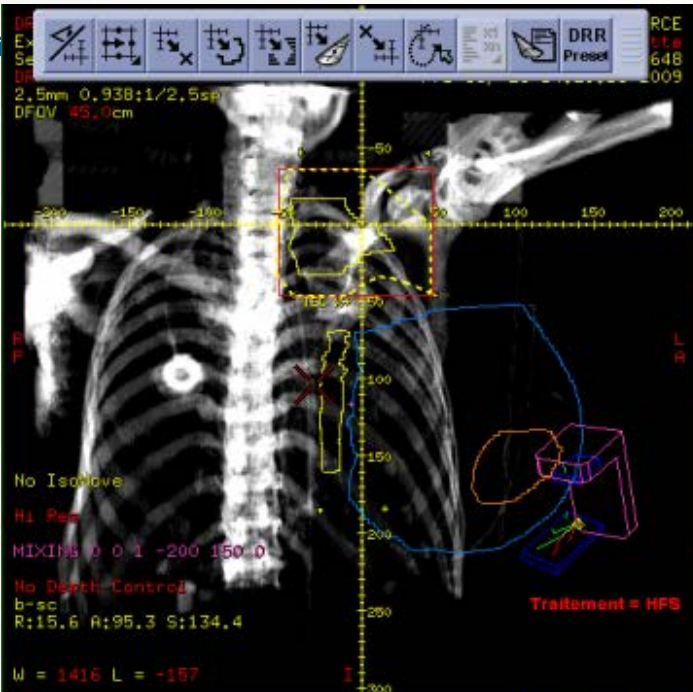
- *sélection des volumes de RTE et indications*

- Indications : sein ou paroi seul +/- aires ganglionnaires (CMI +++)
- Indications ??

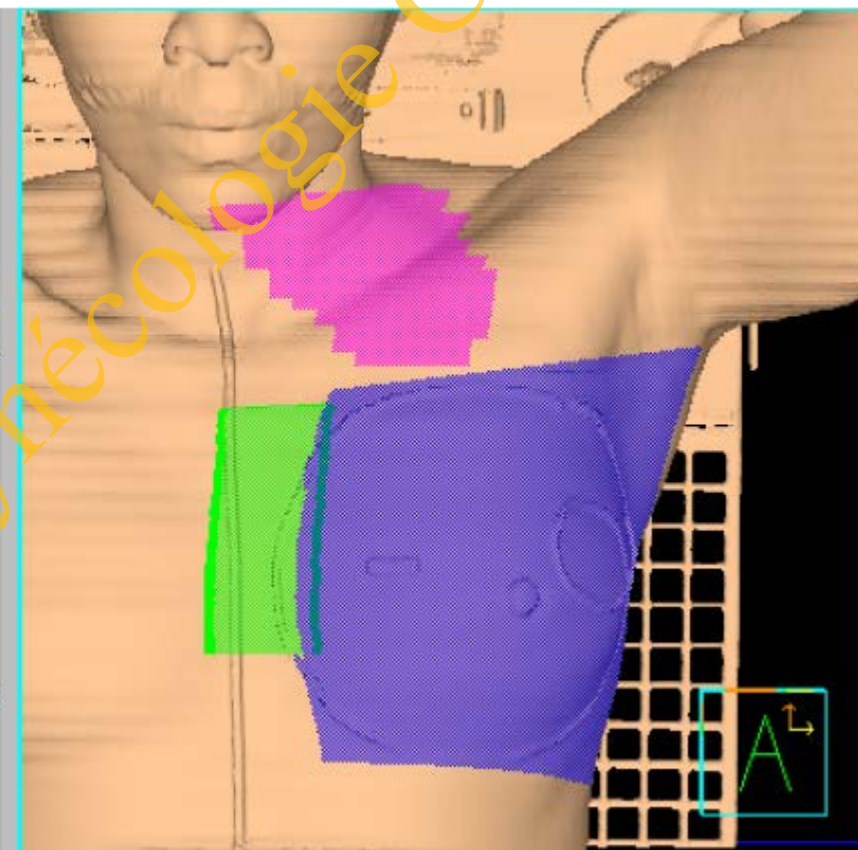
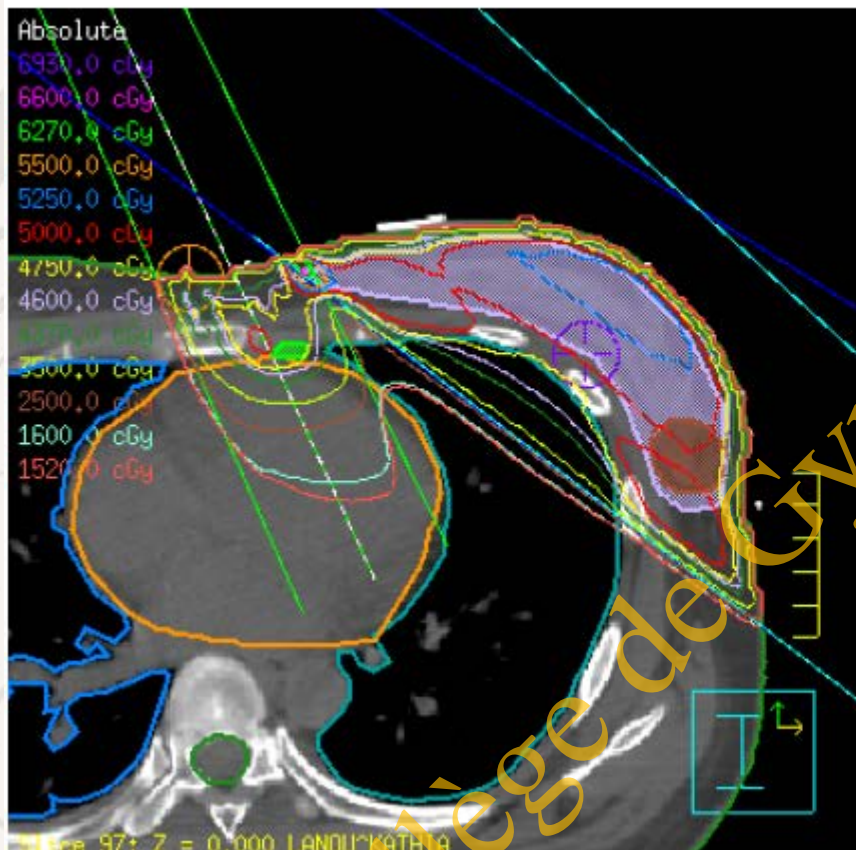
Collège de Gynécologie CVL

Radiothérapie

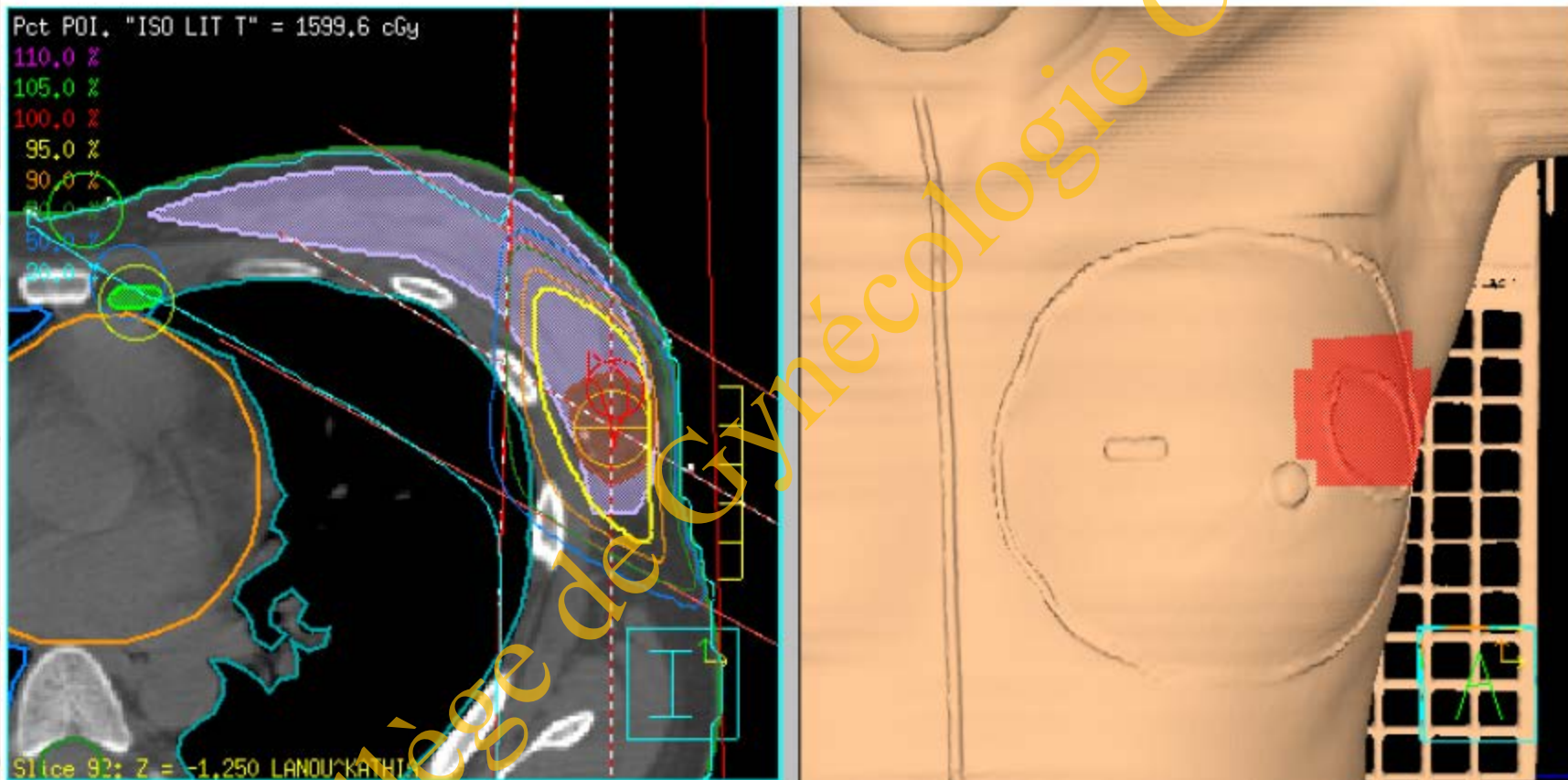
- *Amélioration techniques de RTE*
 - Études récentes : moins de toxicité cardiaque même avec RTE sein G
 - RTE conformationnelle
 - Délimitation des volumes cibles et des organes à risques
 - Estimation des doses reçues par OAR
 - Amélioration de la balistique
 - Radiothérapie par modulation d'intensité : IMRT
 - Arcthérapie dynamique
 - Tomothérapie
 - Sur le plan théorique: nette amélioration des HDV mais
 - Quid des faibles doses : sein controlatéral et poumons ?
 - Non recommandée actuellement sauf cas particulier
 - Thorax concave
 - Seins bilatéraux
 - Irradiation avec prothèse mammaire en place



Collège de Gynécologie CVL

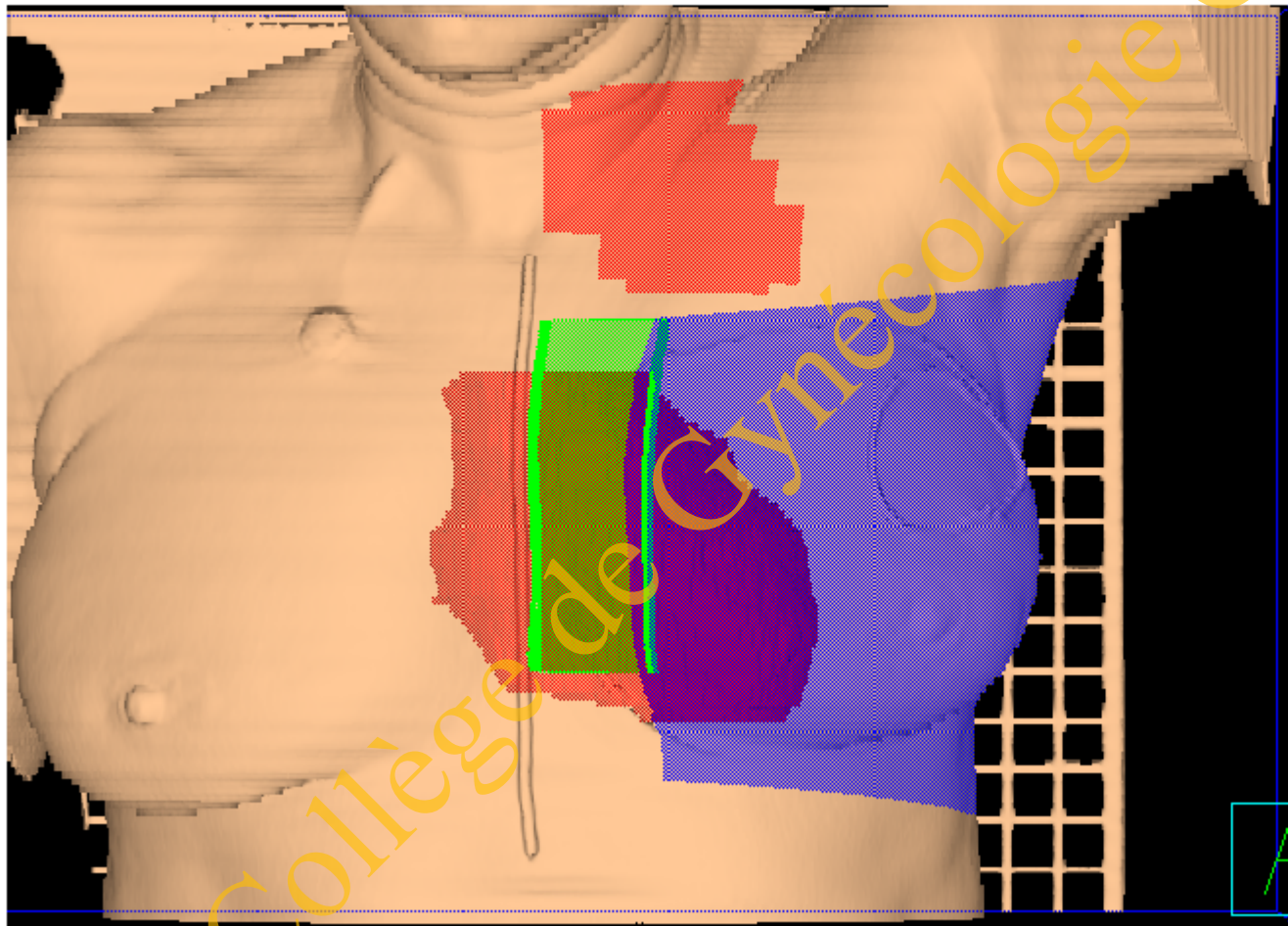


Collège de Gynécologie CVL



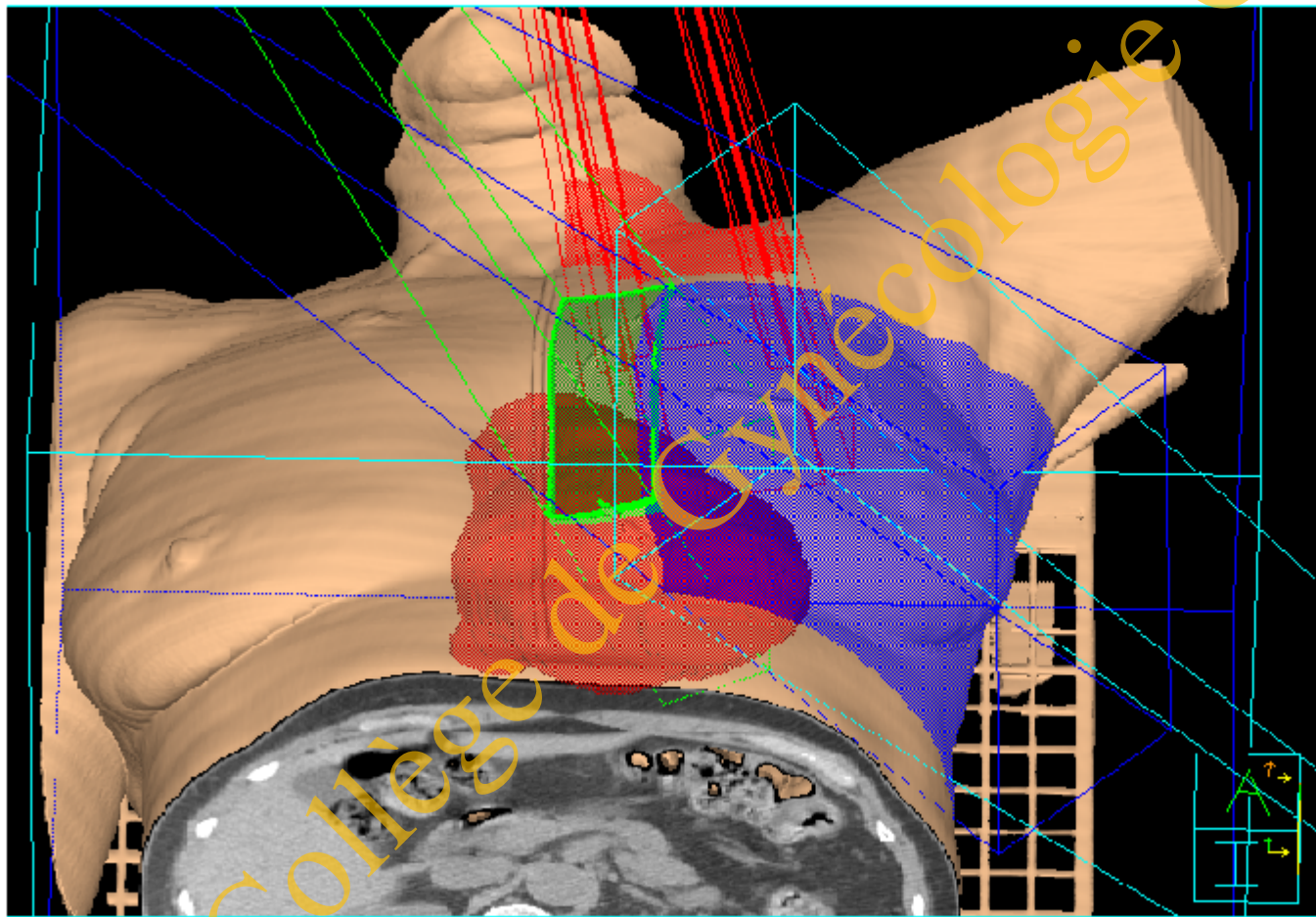


Patient Name:		2015	Date/Time:	2015-09-01 13:36:20	Revision:	R01.P01.D05	Page:	1 of 1
Patient ID:	751304320		Comment:		Planner:	NT	Scaling:	Fill Page
Plan Name:	SEIN G GG		Physician/Physicist:	SEIN G CMI SUS CLAV/	Institution:	CHR ORLEANS V9.0		
Lock Status:	Not Locked							



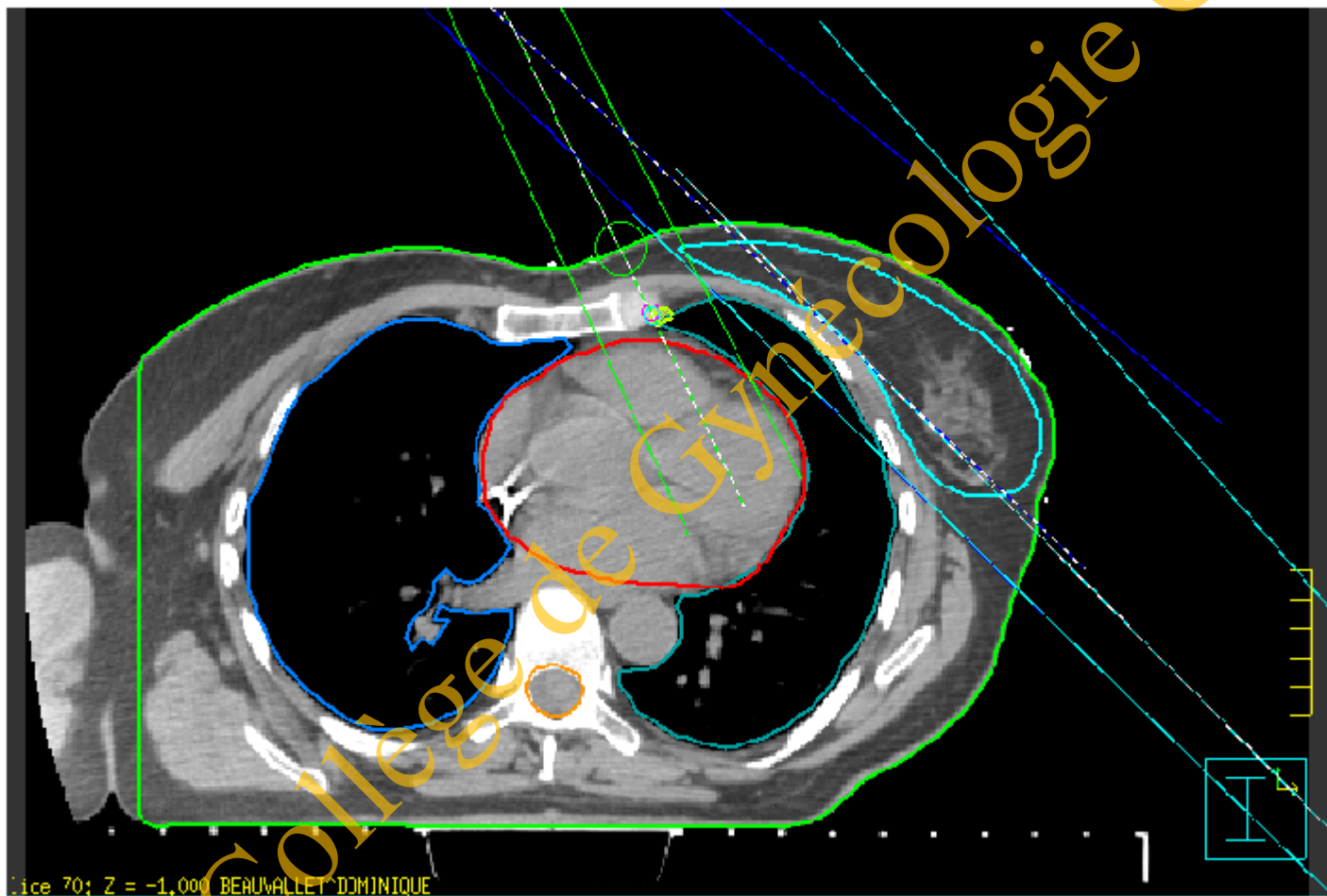


Patient Name:		2015 Date/Time:	2015-09-01 13:37:59	Revision:	R01.P01.D05	Page:	1 of 1
Patient ID:	751304320	Comment:		Planner:	NT	Scaling:	Fill Page
Plan Name:	SEIN G GG	Physician/Physicist:	SEIN G CMI SUS CLAV/	Institution:	CHR ORLEANS V9.0		
Lock Status:	Not Locked						





Patient Name:		Date/Time:	2015-09-01 13:38:32	Revision:	R01.P01.D05	Page:	1 of 1
Patient ID:	751304320	Comment:		Planner:	NT	Scaling:	Fill Page
Plan Name:	SEIN G GG	Physician/Physicist:	SEIN G CMI SUS CLAV/	Institution:	CHR ORLEANS V9.0		
Lock Status:	Not Locked						



Conclusion

- Toxicités décrites dans les phases III
 - *En adjuvant :*
 - Peser balance bénéfique risque
 - Ne pas priver les patientes d'une guérison
 - Ne pas les perdre d'une toxicité irréversible
 - Évaluation gériatrique et cardiologique
 - *En métastatique :*
 - Survie longue
 - Toxicités réversibles à diagnostiquer et à traiter précocement
 - Surveillance cardiologique
- Thérapeutiques nouvelles

Conclusion

- Hormonothérapie - Tamoxifene :
 - Arrêt du traitement si accident thrombo-embolique
 - Prévenir l'oncologue
- Radiothérapie
 - Adapter au mieux la balistique
 - Développer techniques modernes
 - Sélectionner les volumes de traitement

TOUJOURS : AMELIORER L'INDEX THERAPEUTIQUE
PRISE EN CHARGE GLOBALE

MERCI



Collège de Gynécologie CVL