



ROYAUME DU MAROC  
*Université Mohammed V - Rabat*  
*Faculté de Médecine et de Pharmacie*  
RABAT



Année : 2022

MS1122022

*Mémoire de fin d'études*  
*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*  
*en* **CARDIOLOGIE**

**DYSFONCTION VENTRICULAIRE DUE AUX  
ANTHRACYCLINES ET AUX THÉRAPIES CIBLÉES  
AU COURS DU TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN  
AVEC MUTATION HER2 : ÉTUDE DE 269CAS**

Réalisé par :  
**Dr Wafaa LOUIZI**

Encadré par  
**Professeur Nawal DOGHMI**

Année : 2022



# REMERCIEMENTS



*Mes maîtres,*

*Vous nous avez guidés tout au long de notre parcours de résidanat avec bienveillance. Veuillez trouver ici le témoignage de mes plus grands respects et de ma très haute considération et de ma profonde reconnaissance.*

*A mon maître et directeur de mémoire, professeur Nawal DIGHMI*

*Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect que nous vous portons. Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et de le diriger avec pertinence malgré vos obligations. Vous nous avez toujours réservés le meilleur accueil. Votre encouragement, votre amabilité et votre gentillesse méritent toute admiration. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION:</b> .....	<b>11</b>
<b>GENERALITÉS :</b> .....	<b>13</b>
<b>DEFINITION DE CARDIOTOXICITÉ :</b> .....	<b>14</b>
<b>PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>16</b>
<b>A- Mécanismes de cardiotoxicité due aux AC :</b> .....	<b>16</b>
<b>B- Mécanismes de cardiotoxicité induite par les thérapies ciblées :</b> .....	<b>17</b>
<b>MATERIELS ET METHODES :</b> .....	<b>18</b>
<b>A- Le type de l'étude :</b> .....	<b>18</b>
<b>B- Lieu de l'étude :</b> .....	<b>18</b>
<b>C- Population étudiée :</b> .....	<b>18</b>
<b>D- Critères d'inclusion :</b> .....	<b>18</b>
<b>E- Critères d'exclusion :</b> .....	<b>18</b>
<b>F- Recueil des données :</b> .....	<b>18</b>
<b>G- Analyse statistique :</b> .....	<b>19</b>
<b>H- Les limites de l'étude :</b> .....	<b>19</b>
<b>RESULTATS :</b> .....	<b>20</b>
<b>A- Caractéristiques cliniques:</b> .....	<b>20</b>
1- Age :.....	20
2- FRCV :.....	20
3- Localisation cancéreuse :.....	21
4- Profil histologique et immuno-histochimique :.....	22
<b>B- Traitement anticancéreux :</b> .....	<b>22</b>
1- Chimiothérapie : .....	22

2-	Les thérapies ciblées :.....	24
3-	Hormonothérapie :.....	26
4-	Radiothérapie :.....	26
<b>C-</b>	<b>Suivi cardiologique des patientes sous chimiothérapie :.....</b>	<b>26</b>
<b>D-</b>	<b>Caractéristiques écho cardiographiques :.....</b>	<b>26</b>
1-	Étude de la fonction systolique de base : .....	27
2-	Étude de la fonction systolique après arrêt d’anthracycline :.....	27
3-	Étude de la fonction systolique au cours de la thérapie ciblée :.....	27
4-	Évaluation du strain longitudinal global : .....	28
<b>E-</b>	<b>Évaluation de la FEVG par IRM cardiaque :.....</b>	<b>28</b>
<b>F-</b>	<b>Caractéristiques des patientes avec cardiotoxicité :.....</b>	<b>29</b>
1-	Caractéristiques cliniques :.....	29
a-	FRCV : .....	29
b-	Symptomatologie cardiaque:.....	30
c-	Traitement anti-cancéreux : .....	30
2-	Caractéristiques échocardiographiques :.....	31
3-	Prise en charge thérapeutique :.....	33
4-	Évolution et suivi :.....	34
<b>DISCUSSION :</b>	<b>.....</b>	<b>36</b>
<b>A-</b>	<b>Caractéristiques épidémiologiques : .....</b>	<b>36</b>
1-	Cardiotoxicité type I:.....	36
a-	Incidence : .....	36
b-	Facteurs de risque :.....	38
2-	Cardiotoxicité de type 2 (due aux thérapies ciblées) : .....	38
a-	Incidence: .....	38
b-	Facteurs de risque :.....	39

<b>B- Diagnostic de la cardiotoxicité:</b> .....	<b>39</b>
1- L'ECG : .....	41
2- L'échocardiographie : .....	41
3- L'IRM cardiaque :.....	42
4- La scintigraphie myocardique : .....	42
5- Les biomarqueurs cardiaque :.....	42
6- Stratégie de dépistage :.....	44
<b>C- Prise en charge thérapeutique :</b> .....	<b>45</b>
1- Avant un traitement anticancéreux cardiotoxique :.....	45
2- Patients présentant une élévation de la troponine : .....	48
3- Patients présentant une réduction asymptomatique de la FEVG pendant ou après le traitement du cancer :.....	49
4- Patients présentant une diminution asymptomatique du strain longitudinal global pendant la chimiothérapie :.....	50
5- Patients souffrant d'insuffisance cardiaque pendant et après le traitement du cancer : .....	50
6- Interventions non pharmacologiques ayant un effet cardioprotecteur chez les patients atteints de cancer :.....	51
<b>D- Évolution et Surveillance à long-terme :</b> .....	<b>52</b>
<b>CONCLUSION :</b> .....	<b>54</b>
<b>RÉFÉRENCES:</b> .....	<b>58</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AC:** Anthracyclines.

**ADN :** Acide désoxyribonucléique.

**AKt :** Protéine kinase serine/thréonine spécifique.

**ARAII :** Antagoniste de récepteur de l'angiotensine II.

**BB :** Bêtabloquant.

**CCI:** Carcinome canalaire infiltrant

**CT :** Cardiotoxicité.

**DVG :** Dysfonction ventriculaire gauche.

**ECG :** électrocardiogramme.

**ERK :** Extracellular signal-regulated kinase.

**ESC:** European society of cardiology

**ETT :** échographie trans-thoracique

**FE :** Fraction d'éjection.

**FKHR :** Forkhead transcription factor.

**FRCV :** Facteurs de risque cardio-vasculaire.

**GP130 :** Glycoprotéine 130.

**HER2:** Human epidermal growth factor receptor 2

**HTA :** Hypertension artérielle.

**IC:** Insuffisance cardiaque.

**IEC :** Inhibiteur de l'enzyme de conversion.

**IMC :** Indice de masse corporelle.

**ITK:** Inhibiteurs de la tyrosine kinase.

**IV :** Intra-veineux.

**MCV :** Maladie cardio-vasculaire.

**MEC** : Matrice extra-cellulaire.

**NYHA** : New york heart association.

**OAP**: Œdème aigu du poumon.

**SLG** : Strain longitudinal global.

**VG** : Ventricule gauche.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Vue d'ensemble des voies de signalisation altérées dans la cardiotoxicité induite par les AC [20].	16
Figure 2: Répartition des patientes par tranche d'âge.	20
Figure 3: Incidence selon les FRCV.	21
Figure 4: Incidence selon la dose cumulative chez les patientes sous doxorubicine.	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 5: Répartition selon le nombre de cures de trastuzumab reçues.	25
Figure 6: Mesure de la FEVG par la méthode simsom biplan.	27
Figure 7: Mesure de la FEVG chez une patiente suivie pour un CCI du sein gauche et chez qui l'ETT n'a pas pu être effectuée à cause d'une ulcération du sein.	28
Figure 8: Incidence des FRCV chez les patientes avec cardiotoxicité.	29
Figure 9: Répartition selon l'AC reçue chez les patientes avec CT.	30
Figure 10: Protocole thérapeutique adopté chez les patientes avec une cardiotoxicité de type 2.	34
Figure 11: Incidence de cardiotoxicité selon la dose cumulative de la doxorubicine et l'âge des patients [85].	37
Figure 12: Évaluation cardiaque lors de l'administration d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines.	44
Figure 13: Évaluation cardiaque lors de l'administration du trastuzumab	45

## **LISTE TABLEAUX :**

Tableau 1: FEVG corrélée à la thérapie reçue et à la durée du traitement. ....	33
Tableau 2: Stratégie de réduction de la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie. ....	48

## **INTRODUCTION:**

L'estimation des nouveaux cas de cancer actuellement au Maroc est de 30500/an. Le cancer du sein est le plus répandu des cancers chez les femmes au Maroc avec une incidence standardisée de 35,04 pour 100000 femmes/ an, il est également la première cause de décès chez la femme [1].

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec un taux d'incidence de 80,7%, le profil immuno-histochimique HER2 représente 6,6% des cas des tumeurs [2].

La chimiothérapie a amélioré le pronostic, la survie ainsi que la qualité de vie de plusieurs patients cancéreux[3]. À côté de la chimiothérapie classique, l'émergence de thérapies dites « ciblées », inhibant spécifiquement certaines voies de signalisation cellulaires, utilisées seules ou en association, constitue une révolution dans la prise en charge de ces patients. Cependant, ces améliorations sont à contrebalancer avec les effets indésirables, parfois graves, qui peuvent survenir pendant ou même après le traitement de la maladie cancéreuse.

La complication la plus sévère des traitements anticancéreux est l'apparition d'une cardiomyopathie avec altération de la fonction systolique. Les agents les plus fréquemment incriminés de la cardiotoxicité dans le cancer du sein sont les anthracyclines et les thérapies ciblées dont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) [4].

La vitesse de progression et le degré de sévérité de cette cardiotoxicité sont très variables. L'existence de facteurs favorisants peut expliquer une partie de cette variabilité. L'accumulation de ces facteurs est associée à un risque accru de survenue d'une forme précoce et sévère de cardiotoxicité. La connaissance de ces facteurs prédisposants est importante pour l'identification des sujets particulièrement exposés qui devraient bénéficier d'une surveillance plus étroite.

La question complexe de la maladie cardiovasculaire en tant que conséquence d'un traitement anti-cancéreux antérieur exige la création d'équipes multidisciplinaires impliquant des spécialistes en cardiologie et en oncologie pour une meilleure prise en charge de ces patients[5].

Pour ceci, une unité de cardio-oncologie a été créée en novembre 2016, à l'Institut National d'Oncologie en collaboration avec le service de cardiologie B du CHU de rabat, cette unité prend en charge tous les patients nécessitant un suivi cardiologique avant, pendant et après le traitement anti-cancéreux.

Depuis novembre 2016 jusqu'au décembre 2021, 12526 ETT ont été réalisées dans cette unité pour 3556 patients suivis dans l'institut national d'oncologie, parmi lesquels 2756 patientes sont suivies pour un cancer du sein.

L'objectif de cette étude est de connaître les modalités de dépistage et de prévention de la cardiotoxicité afin de déterminer une surveillance adéquate pour chaque patient et le cas échéant pouvoir traiter cette toxicité pour que le patient survivant à un cancer aujourd'hui ne soit pas l'insuffisant cardiaque de demain.

## **GENERALITÉS :**

Deux grandes familles médicamenteuses impliquées dans le traitement du cancer du sein avec mutation HER2 sont à l'origine de complications cardiovasculaires graves dont la plus importante est l'apparition d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche [8], cette cardiotoxicité peut s'exprimer cliniquement à travers différents degrés de sévérité, allant de la dysfonction VG asymptomatique à l'IC congestive réfractaire au traitement, ces deux familles sont :

**Les anthracyclines :** c'est une famille médicamenteuse d'origine naturelle à partir de microorganismes, le *Streptomyces peucetius*. La daunorubicine a été la première anthracycline utilisée notamment dans le traitement de certaines hémopathies [9,10]. Les premiers cas de cardiotoxicité induite par la daunorubicine ont été rapportés en 1967 [11].

Il existe maintenant huit classes d'anthracyclines : la daunorubicine, la doxorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine, la pirarubicine, la daunorubicine liposomale et deux doxorubicines liposomales [12,13].

La doxorubicine et l'épirubicine sont les anthracyclines les plus utilisées en pratique clinique.

**Anticorps monoclonaux et thérapies ciblées:** Ils ciblent un antigène ou une protéine surexprimée dans certains cancers et permettent ainsi de bloquer sa fonction et/ou de provoquer l'apoptose. On peut citer de manière non exhaustive le trastuzumab (ou Herceptine) anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER-2 surexprimé dans certains cancers du sein.

## DEFINITION DE CARDIOTOXICITÉ :

La cardiotoxicité est considérée comme une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) d'au moins 10 % jusqu'à une valeur inférieure à 53%, lors d'évaluations répétées (échocardiographie, imagerie par résonance magnétique cardiaque et scintigraphie myocardique) [14].

On distingue deux types de cardiotoxicité selon la molécule incriminée :

- **La toxicité de type 1** : due aux anthracyclines et dérivés, qui entraînent une nécrose des myocytes avec une destruction de la fibre musculaire cardiaque. Cette toxicité est la conséquence d'un effet cumulatif et de ce fait elle est dite dose dépendante. Son incidence pour la doxorubicine est de 3-5% pour une dose cumulative de 400mg/m<sup>2</sup>, de 7-26% pour une dose cumulative de 550mg/m<sup>2</sup> et de 18-48% pour une dose cumulative de 700mg/m<sup>2</sup>. Quant à l'épirubicine, l'incidence de la cardiotoxicité est de 0,9-11,4% pour une dose cumulative supérieure à 900mg/m<sup>2</sup> [15].

Cette cardiotoxicité peut être [16]:

1. Aiguë (<1%) : survient immédiatement après le perfusion de l'anthracycline ou dans les heures qui suivent. Elle pourrait se manifester par des troubles de rythme ou de conduction, une myopéricardite, ou une insuffisance cardiaque aiguë généralement réversible.
2. Subaiguë précoce (1,6 à 2,1%) : survient pendant le traitement ou dans l'année suivant la fin de celui-ci.
3. Subaiguë tardive (1,6 à 5%) : survient au moins un an après l'arrêt du traitement par les AC. Elle se manifeste généralement par une dysfonction VG de gravité variable pouvant conduire dans certains cas à l'IC congestive.

4. Tardive: survient 10 à 20ans après la première administration du traitement et entraine une dysfonction VG.
- **La toxicité de type 2** : due aux thérapies moléculaires ciblées, qui ne détruisent pas les myocytes mais induisent plutôt une dysfonction réversible par blocage réversible de certaines protéines. Son incidence est de 1,7 à 20,1% [17]. Elle est non dose dépendante, et en général réversible à l'arrêt du traitement et au traitement par IEC/BB permettant la reprise du traitement après récupération [18-19].

## PHYSIOPATHOLOGIE

### A- Mécanismes de cardiotoxicité due aux AC :

Les mécanismes d'action des AC sont associés à l'intercalation dans l'ADN, la génération d'un stress oxydant, et l'inhibition de la topoisomérase II. L'induction de ces mécanismes est à l'origine de l'activité anti-tumorale des AC qui conduit à l'apoptose des cellules cancéreuses. Cependant, l'induction de ces mêmes mécanismes est également à l'origine des atteintes des cardiomyocytes et de leurs voies de signalisation, conduisant à un remodelage cardiaque important.

Les AC induisent l'altération d'une multitude de voies de signalisation dans le cœur dont les voies de signalisation impliquées dans la synthèse de la MEC, la signalisation calcique, les signalisations mitochondriales ainsi que les voies de mort cellulaire (Figure 1) [20].

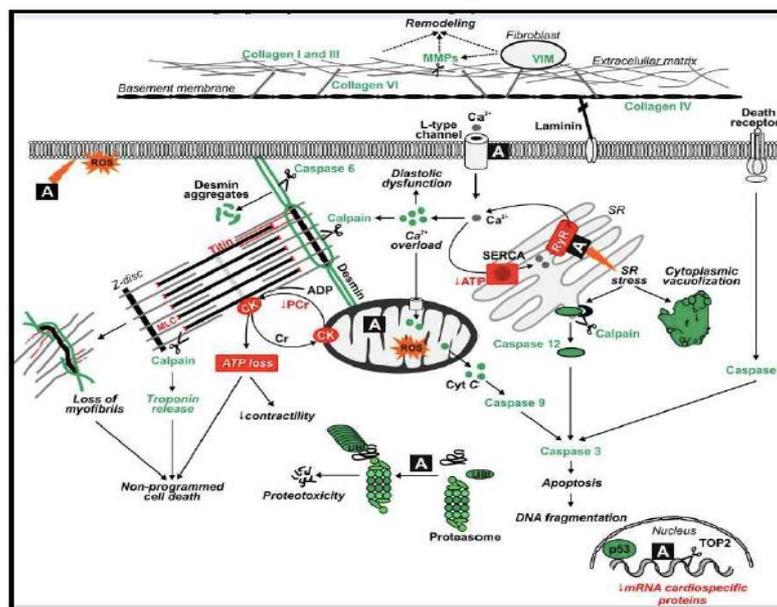


Figure 1: Vue d'ensemble des voies de signalisation altérées dans la cardiotoxicité induite par les AC [20].

## **B- Mécanismes de cardiotoxicité induite par les thérapies ciblées :**

Les mécanismes de cette cardiotoxicité sont encore peu étudiés. L'un des mécanismes proposé serait que le trastuzumab limite ou bloque les voies de signalisation nécessaires à la survie des cardiomyocytes telles que neureguline 1/récepteur HER2/HER4 hétérodimère/Akt/ERK/FKHR ou cardiotrophine 1/GP130/récepteur LIF et notamment ses voies de réparation [21-22]. Une altération du facteur de transcription GATA-4, régulateur clé dans le développement cardiaque, est également impliquée dans cette cardiotoxicité [23]. Une étude récente montre également que le trastuzumab pourrait altérer la différenciation et le fonctionnement des cellules souches résidentes humaines in vitro sans effet sur leur taille ou prolifération et sans induire l'apoptose de ces cellules [24]. Le trastuzumab pourrait ainsi altérer la capacité d'adaptation et/ou de régénération (déjà faible) du cœur. Il est ainsi contre-indiqué en association avec les anthracyclines également utilisé pour le cancer du sein du fait de leur potentiel cardiotoxique[23].

## **MATERIELS ET METHODES :**

### **A- Le type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique qui s'étend sur une période de 4 ans depuis janvier 2018 jusqu'à décembre 2021 portant sur 269 femmes suivies pour un cancer du sein.

### **B- Lieu de l'étude :**

Unité de cardiologie de l'institut national d'oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah de RABAT.

### **C- Population étudiée :**

Nous avons mené une étude portant sur l'évaluation de la fonction cardiaque systolique de 269 patientes atteintes du cancer du sein avec mutation HER 2 et ayant reçues une chimiothérapie à base d'anthracyclines associées à la thérapie ciblée.

### **D- Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude :

- Les patientes ayant une fonction cardiaque systolique initiale normale.
- Les patientes n'ayant jamais reçues un traitement anti-cancéreux auparavant.

### **E- Critères d'exclusion :**

- Les patientes ne répondant pas aux critères d'inclusion.
- Les patientes dont le suivi échocardiographique est incomplet.

### **F- Recueil des données :**

L'évaluation de la fonction cardiaque systolique a été effectuée par la mesure de la FEVG en utilisant la méthode Simpson Biplan et l'étude du Strain longitudinal global.

Les données échocardiographiques ont été recueillies pour l'ensemble des patients après analyses des archives sur serveur de l'unité de cardio-oncologie de l'institut national d'oncologie de rabat.

Les données cliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés dans le logiciel ENOVA.

#### **G- Analyse statistique :**

Les données recueillies ont été informatisées dans le logiciel Microsoft Excel. Ces données concernent : les caractéristiques cliniques, échocardiographies, les traitements anticancéreux reçus, la prise en charge cardiologique des patientes, et le suivi.

#### **H- Les limites de l'étude :**

Seules les patientes avec un suivi échocardiographique complet ont été incluses, ce qui a réduit le nombre total des malades.

Les patientes dont les dossiers sont incomplets ou inexploitable ont été exclues.

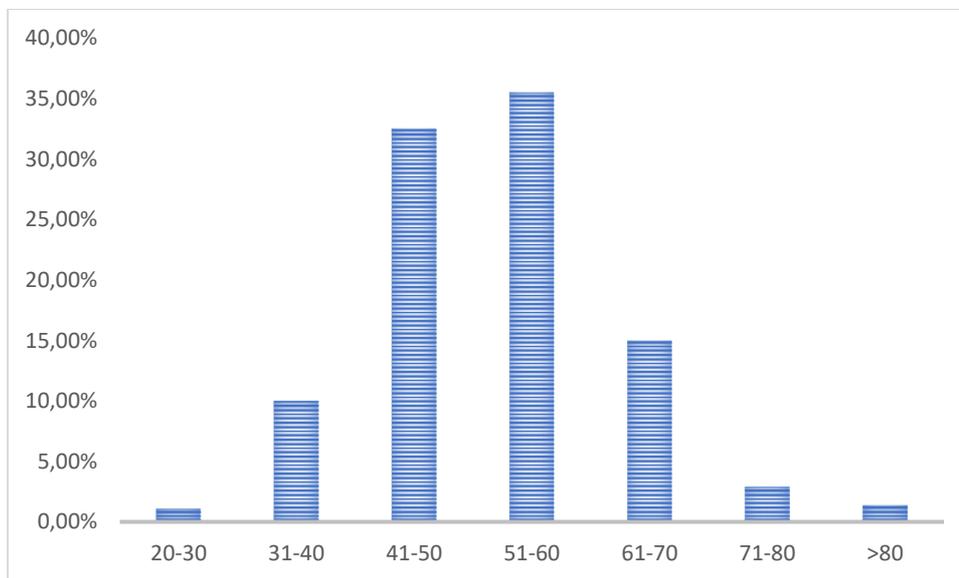
## RESULTATS :

### A- Caractéristiques cliniques:

#### 1- Age :

L'âge moyen de nos patientes était de 54 ans, avec des extrêmes allant de 24 ans à 88 ans. 3 patientes soit 1,1% des cas ont un âge entre 20 et 30 ans, 27 patientes ( 10%) ont un âge entre 31 et 40 ans, 89 patientes (33%) ont un âge entre 41 et 50 ans, 97 patientes (36%) ont un âge entre 51 et 60 ans, 41 patientes (15%) ont un âge entre 61 et 70 ans, 8 (3%) patientes ont un âge entre 71 et 80 ans, et 4 patientes (1,4%) ont un âge supérieur à 80 ans.

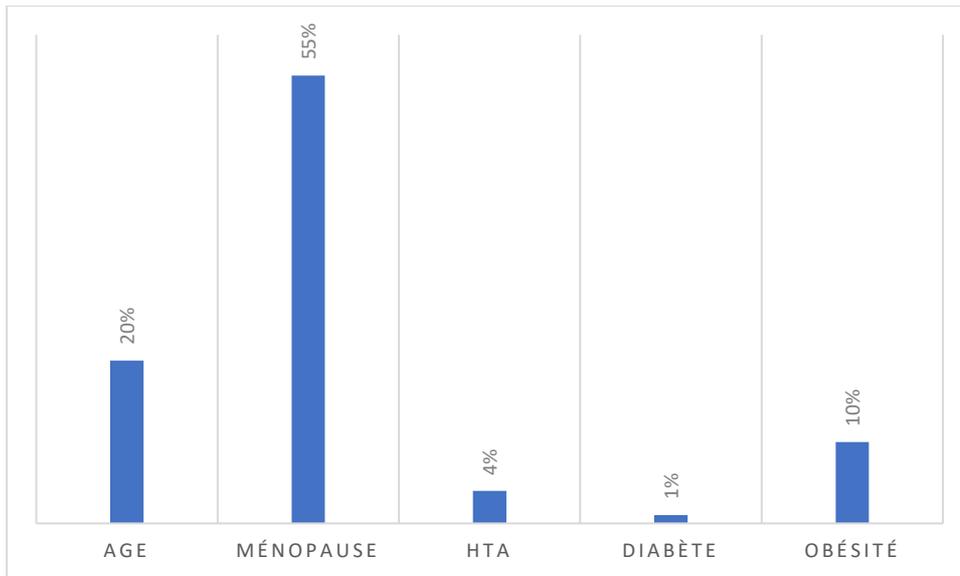
La figure 2 représente l'incidence des patientes par tranche d'âge.



*Figure 2: Répartition des patientes par tranche d'âge.*

#### 2- FRCV :

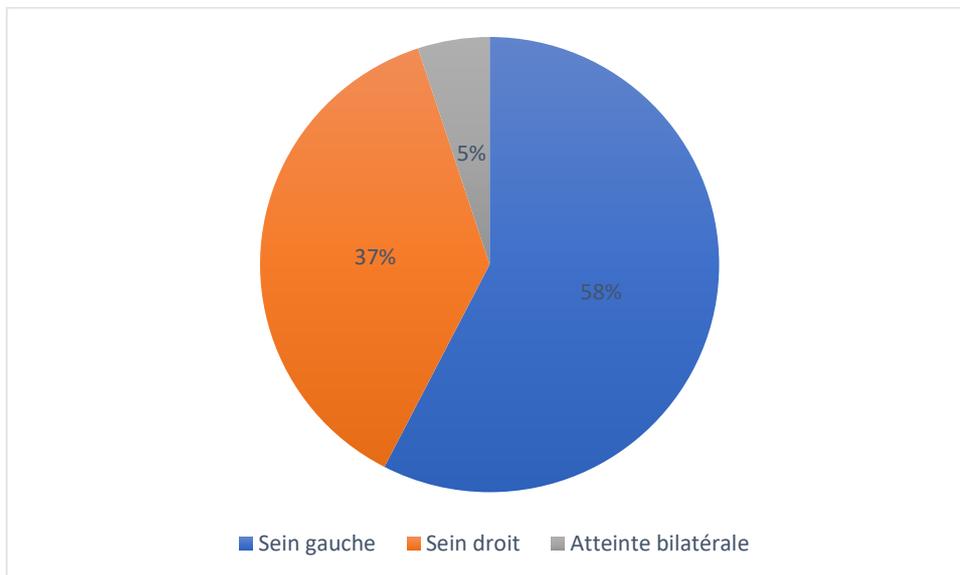
La ménopause représente le premier FRCVx dans notre étude avec une incidence estimée à 55%, suivi de l'âge supérieur à 60ans chez 20% des patientes, l'obésité présente une incidence de 10%, l'HTA est diagnostiquée chez 4% des patients, et 1% sont diabétiques (Figure 3).



**Figure 3: Incidence selon les FRCV.**

### 3- Localisation cancéreuse :

L'atteinte tumorale du sein gauche est prédominante dans notre série avec une incidence de 58%, l'atteinte du sein droit représente 37% des cas et l'atteinte bilatérale a été retrouvée chez 5% des patientes (Figure 4).



**Figure 4: Incidence selon la localisation tumorale**

#### **4- Profil histologique et immuno-histochimique :**

Toutes les patientes de notre série sont atteintes d'un carcinome canalaire infiltrant avec une mutation HER2.

#### **B- Traitement anticancéreux :**

##### **1- Chimiothérapie :**

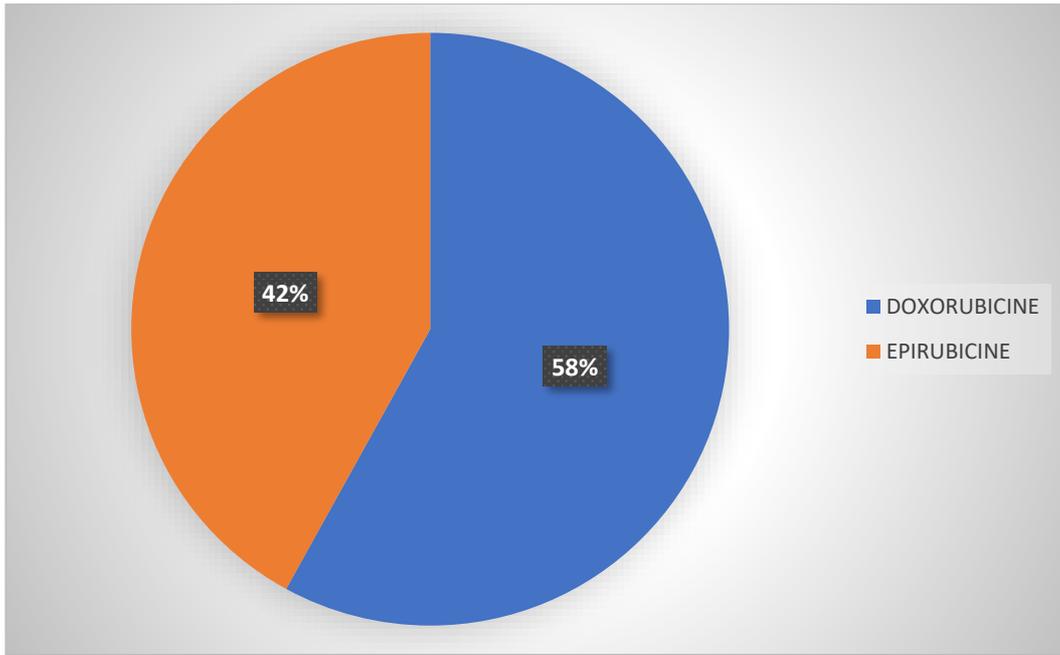
La chimiothérapie a été administrée chez nos patientes comme traitement néoadjuvant ou adjuvant selon le type de l'atteinte tumorale.

##### **- Les anthracyclines :**

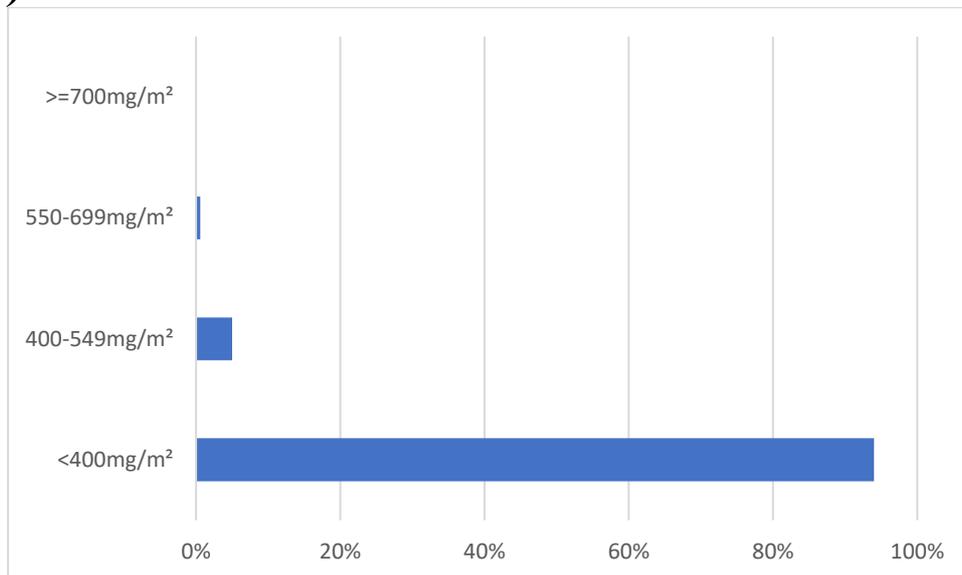
Toutes nos patientes avaient reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines durant 3 à 4 cycles. Les deux molécules utilisées sont la Doxorubicine et l'Epirubicine.

La Doxorubicine a été utilisée chez 156 patientes soit 58% des cas, alors que l'Epirubicine a été prescrite chez 113 patientes soit 42% des cas (Figure 5).

La dose cumulative reçue était entre 179mg/m<sup>2</sup> et 555mg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 302mg/m<sup>2</sup> pour la Doxorubicine, et entre 100mg/m<sup>2</sup> et 904mg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 513mg/m<sup>2</sup> pour l'Epirubicine.



**Figure 5: Répartition selon la molécule d'AC utilisée. Parmi les patientes qui avaient reçu la doxorubicine, 147 (94% des patientes sous doxo) avaient reçu une dose cumulative inférieure à 400mg/m<sup>2</sup>, 8 patientes (5%) avaient reçu dose entre 400 et 549mg/m<sup>2</sup>, et une seule patiente (0,6%) avait reçu une dose entre 550 et 699mg/m<sup>2</sup>, aucune patiente n'a reçu une dose supérieure à 700mg/m<sup>2</sup> (Figure 6).**



**Figure 6: Incidence selon la dose cumulative chez les patientes sous doxorubicine.**

Chez les patientes qui avaient reçu l'épirubicine, une seule patiente (0,8% des patientes sous épirubicine) avait reçu une dose cumulative supérieure à 900mg/m<sup>2</sup>.

- **Les cyclophosphamides :**

Les cyclophosphamides sont utilisés systématiquement chez toutes nos patientes en association avec les ahracyclines

- **Les taxanes :**

Les taxanes sont administrés par la suite pendant 3 ou 4 cycles en association avec les thérapies ciblées.

Les deux molécules utilisées sont le paclitaxel chez 55% des patientes, et le docetaxel chez 45% des patientes.

- **Les fluoropyrimidines :**

La capécitabine est prescrite chez 7% des patientes et qui ont des formes localement avancées.

- **Les vinca-alcaloïdes :**

La vinorelbine est prescrite chez 6% des patientes présentant des formes métastatiques.

- **Autres molécules :**

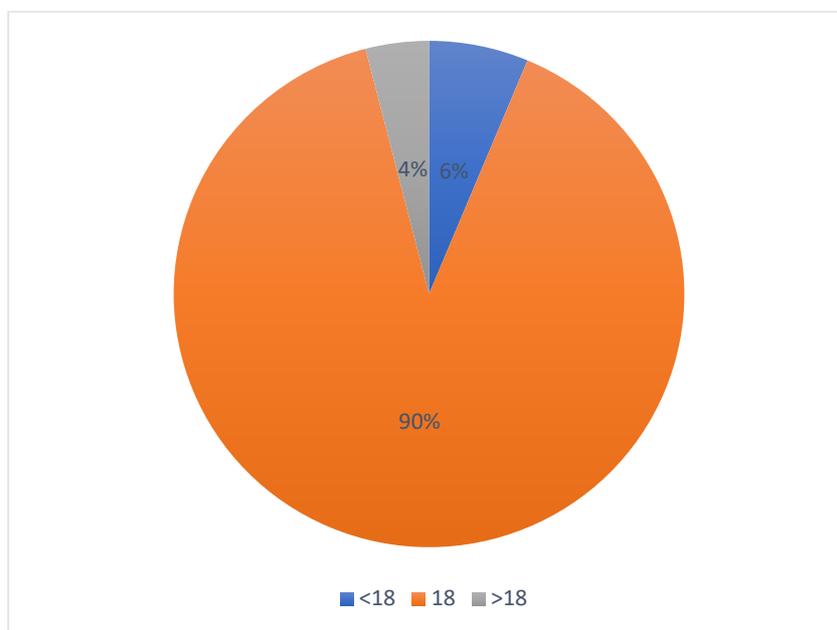
Les biphosphonates sont prescrits chez 0,7% des patientes présentant des métastases osseuses. Et la cisplatine chez 0,3% des patientes.

**2- Les thérapies ciblées :**

- **Trastuzumab :**

Toutes les patientes de notre série ont reçu une thérapie ciblée à base de trastuzumab. La posologie donnée était de 400mg/cure en IV ou 600mg/cure en sous cutané, le délai entre les cures était de 3 à 4 semaines en l'absence de complications.

Le nombre de cures reçues était de 18 cures chez 241 patientes 89,6% des cas pour une durée d'une année, 17 patientes avaient reçu entre 6 et 17 cures et n'ont pas encore totalisé leurs cures soit 6,3% des cas, et 11 patientes avaient reçu plus avec un nombre de cures entre 21 et 49 cures soit 4% des cas (Figure 7).



**Figure 7: Répartition selon le nombre de cures de trastuzumab reçues.**

**- Pertuzumab :**

Le pertuzumab est utilisé en association avec le trastuzumab chez 43 patientes soit une incidence de 16%.

La posologie administrée à nos patientes est de 840mg pour la première cure puis 420mg pendant 3 à 6 cures à 3 semaines d'intervalle en l'absence de complications.

Le nombre de cures reçues est entre 3 et 19 cures avec une moyenne de 16 cures.

**- Lapatinib :**

La lapatinib en association avec le trastuzumab est prescrite chez 3 patientes soit 1,1% des patientes.

### **3- Hormonothérapie :**

#### **- Tamoxifène :**

Le tamoxifène est prescrit chez 245 patientes soit 91% des cas, la posologie donnée est de 20mg par jour sous forme de comprimé pour une durée de cinq ans.

#### **- Les antiaromatases :**

Les anti-aromatases sont utilisés chez 24 des patientes soit une incidence de 9%, dont le letrozole chez 4%, l'anastrozole chez 4% et l'exemestene chez 0,8%.

### **4- Radiothérapie :**

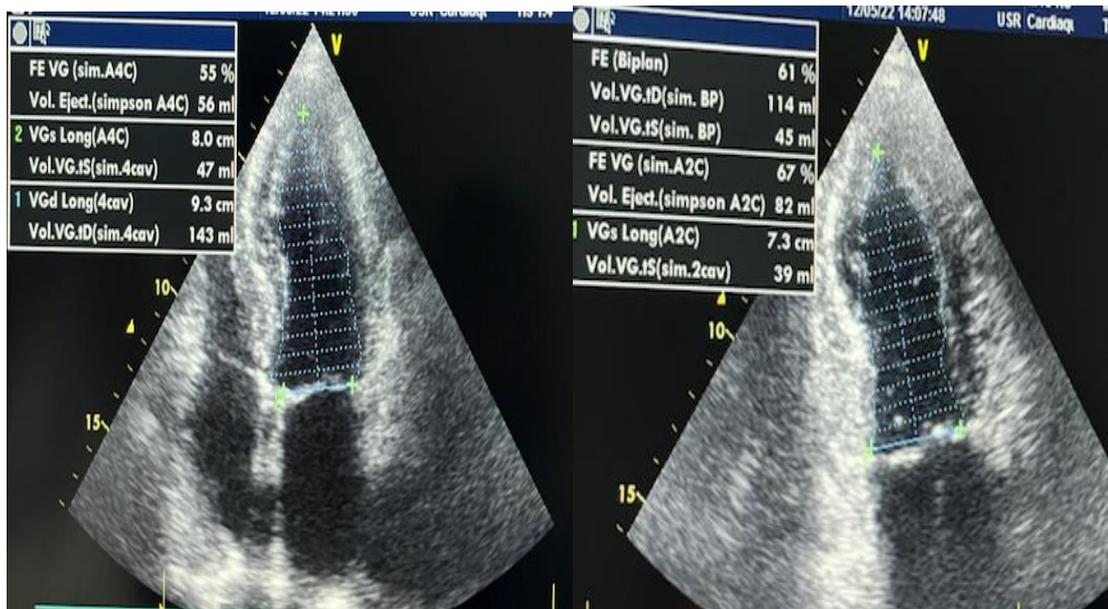
171 patientes soit 63,5% de nos patientes ont reçu une radiothérapie externe selon une technique conformationnelle 3D avec un protocole hypofractionné (15 à 19 fractions) et une dose de 2,8 Gy/fraction.

### **C- Suivi cardiologique des patientes sous chimiothérapie :**

Un suivi cardiologique basé sur l'évaluation de la fonction systolique du VG est effectué chez toutes nos patientes. Il consiste à effectuer une échocardiographie avec mesure de la FEVG et du SLG avant le début de la chimiothérapie, après la cure des AC, après chaque cure de trastuzumab, et à la fin du traitement anti-cancéreux.

### **D- Caractéristiques écho cardiographiques :**

L'évaluation de la cardiotoxicité des patientes de notre série a été basé sur la mesure de la FEVG par la méthode « Simpson biplan », et sur le calcul du strain longitudinal global (Figure 8).



**Figure 8: Mesure de la FEVG par la méthode simpson biplan**

### **1- Étude de la fonction systolique de base :**

Toutes les patientes de notre série ont bénéficié d'une évaluation échocardiographique avant le début du traitement anticancéreux.

La moyenne de la FEVG de base est de 63% avec des extrêmes allant de 50% à 75%.

### **2- Étude de la fonction systolique après arrêt d'anthracycline :**

Le moyenne de la FEVG après arrêt des anthracyclines est de 59,9% avec des extrêmes allant de 40% et 69%.

### **3- Étude de la fonction systolique au cours de la thérapie ciblée :**

#### **a- À 3 mois :**

La moyenne de la FEVG est de 60,2% avec des extrêmes allant de 32% à 73%.

#### **b- À 6 mois :**

La moyenne de la FEVG est de 60,6% avec des extrêmes allant de 41% à 71%.

**c- À 9 mois :**

La moyenne de la FEVG est de 59,8% avec des extrêmes allant de 30 à 72%.

**d- Après 12 mois :**

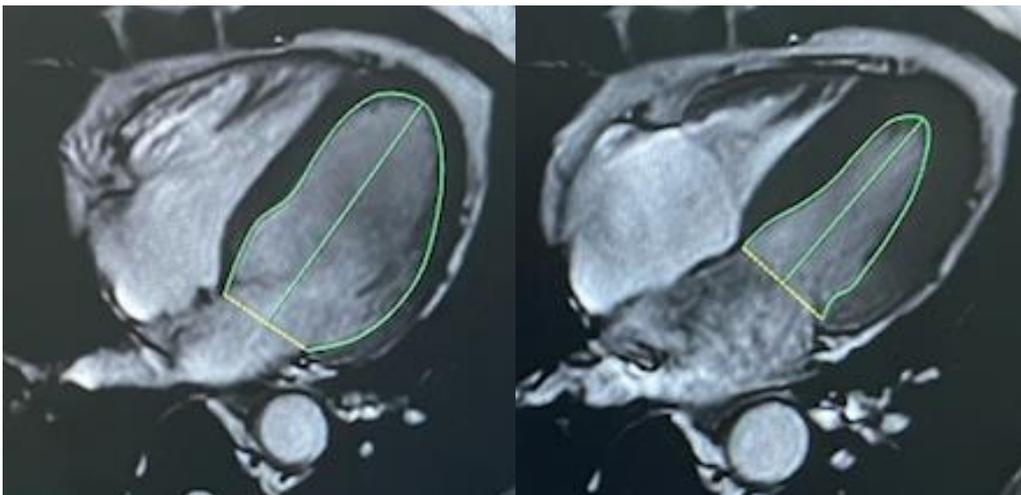
La moyenne de la FEVG est de 61% avec des extrêmes allant de 50 à 75%.

**4- Évaluation du strain longitudinal global :**

L'étude du SLG trouve une moyenne de -18,8% avec des extrêmes allant de -10% à -30%.

**E- Évaluation de la FEVG par IRM cardiaque :**

La mesure de la FEVG par IRM cardiaque est effectuée en cas de difficulté à l'échocardiographie, en particulier chez les patientes anéchogènes, ou qui ont une mauvaise fenêtre à cause d'une cicatrice de mastectomie ou suppuration (Figure 9).



**Figure 9: Mesure de la FEVG chez une patiente suivie pour un CCI du sein gauche et chez qui l'ETT n'a pas pu être effectuée à cause d'une ulcération du sein.**

## **F- Caractéristiques des patientes avec cardiotoxicité :**

35 patientes soit 13% des patientes de notre série avaient présenté une dysfonction VG de sévérité variable au cours du traitement anticancéreux par les anthracyclines et les thérapies ciblées.

### **1- Caractéristiques cliniques :**

#### **a- FRCV :**

- **L'âge :**

10 patientes parmi 35, soit 28,5% des cas avaient un âge supérieur à 60ans.

- **L'HTA :**

L'HTA est présente chez 3 patientes soit 8,5% des cas.

- **Le diabète :**

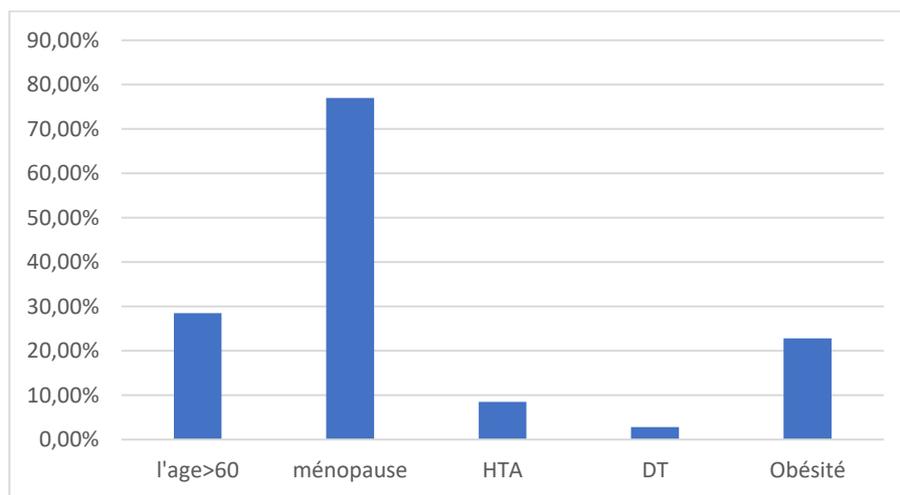
Le diabète est retrouvé chez une seule patiente, soit une incidence de 2,8%.

- **L'obésité :**

8 patientes soit 22,8 % des cas présentent une obésité avec un BMI entre 30,4 kg/m<sup>2</sup> et 35,2Kg/m<sup>2</sup>.

- **La ménopause :**

27 patientes sont ménopausées, soit 77% des cas.



**Figure 10: Incidence des FRCV chez les patientes avec cardiotoxicité.**

**Figure 10**

**b- Symptomatologie cardiaque:**

Parmi les 35 patientes, 26 sont restées asymptomatiques soit une incidence de 74%.

7 patientes ont présenté une dyspnée classe II de la NYHA, soit une incidence de 20%.

Et 2 ont présenté une dyspnée classe III soit une incidence de 5,7%.

Aucune patiente de cette série n'a présenté un tableau d'OAP.

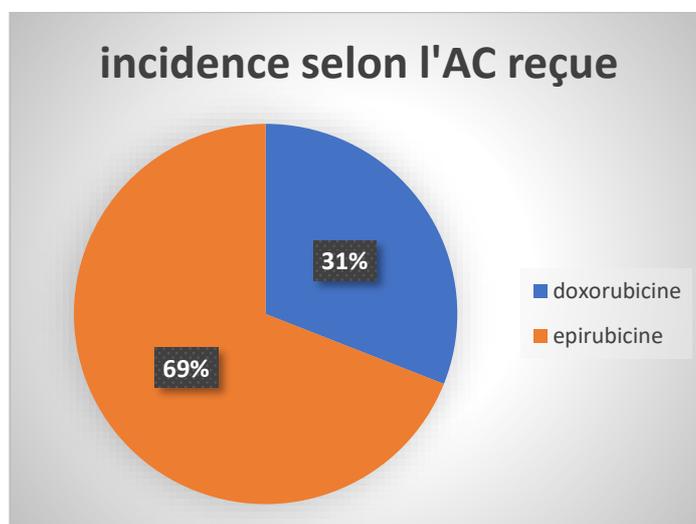
Aucun autre symptôme cardiaque n'est retrouvé.

**c- Traitement anti-cancéreux :**

**- Anthracycline :**

31% des patientes ont reçu la Doxorubicine et 69% ont reçu l'Epirubicine.

La dose cumulative reçue est entre 179 mg/m<sup>2</sup> et 402 mg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 258 mg/m<sup>2</sup> pour la Doxorubicine, et entre 100 mg/m<sup>2</sup> et 904 mg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 370mg/m<sup>2</sup> pour l'Epirubicine.



**Figure 11: Répartition selon l'AC reçue chez les patientes avec CT.**

- **Thérapies ciblées :**

• **Trastuzumab :**

19 patientes avec cardiotoxicité ont reçu moins de 18 cures avec un nombre de cures compris entre 6 et 17, soit une incidence de 54%.

10 patientes ont reçu 18 cures soit une incidence de 28,5%.

6 patientes ont reçu plus de 18 cures, avec un nombre de cures entre 21 et 49, soit une incidence de 17%.

• **Pertuzumab :**

4 patientes ont reçu le pertuzumab soit une incidence de 11,4%.

• **Lapatinib :**

Une seule patiente a reçu le lapatinib, soit 2,8% des cas avec cardiotoxicité.

- **Radiothérapie :**

22 patientes avec cardiotoxicité ont reçu une RTH externe, soit une incidence de 63%.

- **Chirurgie :**

26 patientes soit 74% ont bénéficié d'un traitement chirurgical dont une mastectomie avec curage ganglionnaire chez 22 patientes (62%), et un traitement conservateur par tumorectomie chez 3 patientes (12%).

**2- Caractéristiques échocardiographiques :**

**a- Étude de la fonction systolique après arrêt d'anthracycline :**

Une seule patiente de notre série a présenté une dégradation de la FEVG après une dose cumulative de 904mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine, soit une incidence de 0,37% de l'ensemble des patientes et 2,8% des patientes avec cardiotoxicité.

Cette patiente a récupéré sa fonction systolique après 2 mois de traitement.

**b- Étude de la fonction systolique au cours de la thérapie ciblée :**

• **À 3 mois :**

15 patientes ont dégradé leur FEVG après 3 mois de thérapies ciblées soit une incidence de 5,5% de l'ensemble des patientes et 42,8% des patientes avec cardiotoxicité.

Une seule patiente a dégradé sa FEVG après la première cure, 7 après la troisième cure, 2 après la quatrième cure et 5 après la cinquième cure.

• **À 6 mois :**

9 patientes ont dégradé leurs FEVG après 6 mois de thérapies ciblées soit une incidence de 3,3% de l'ensemble des patientes et 25,7% des patientes avec cardiotoxicité.

Une seule patiente a dégradé sa FEVG après la sixième cure, 3 après la septième cure, et 4 après la huitième cure.

• **À 9 mois :**

6 patientes ont dégradé leurs FEVG après 9 mois de thérapies ciblées soit une incidence de 2,2% de l'ensemble des patientes et 17% des patientes avec cardiotoxicité.

Deux patientes ont dégradé leurs FEVG après la dixième cure, 2 après la treizième cure, et 2 après la quatorzième cure.

• **Après 12 mois :**

4 patientes ont dégradé leur FEVG après 12 mois de thérapies ciblées soit une incidence de 1,4% de l'ensemble des patientes et 11,4% des patientes avec cardiotoxicité.

Une seule patiente a dégradé sa FEVG après la cure 17, 1 après la cure 18, une après la cure 23, et 1 après la cure 30.

FEVG (%)	Normal (n=234)	CM (n=35)	Total (n= 269)
<b>Base :</b>	64[50-75]	62[52-72]	63,5[50-75]
<b>Après AC :</b>	63[58-69]	58,8[40-68]	59,9[40-69]
<b>TC :</b>			
<b>3 mois</b>	61,8 [54-71]	54[32-73]	60,2[32-71]
<b>6 mois</b>	63,8[56-71]	55[41-68]	60,6[41-71]
<b>9 mois</b>	62,3[54-72]	53[30-65]	59,8[30-72]
<b>12 mois</b>	61,1[55-75]	57,9[50-67]	61[50-75]

*Tableau 1: FEVG corrélée à la thérapie reçue et à la durée du traitement.*

### **3- Prise en charge thérapeutique :**

La prise en charge de nos patientes a comporté deux volets :

#### **a- Un volet oncologique :**

##### **- Dans la toxicité de type 1 :**

Chez la patiente qui a présenté une toxicité aux AC, l'initiation des thérapies ciblées a été reporté jusqu'à récupération de la FEVG.

##### **- Dans la toxicité de type 2 :**

Les 34 patientes qui ont présenté une toxicité aux thérapies ciblées ont bénéficié d'un arrêt instantané de la cure du trastuzumab pendant un mois, puis la décision de reprise est décidée après la récupération de la fonction systolique du VG.

#### **b- Un volet cardiologique :**

##### **- Dans la toxicité de type 1 :**

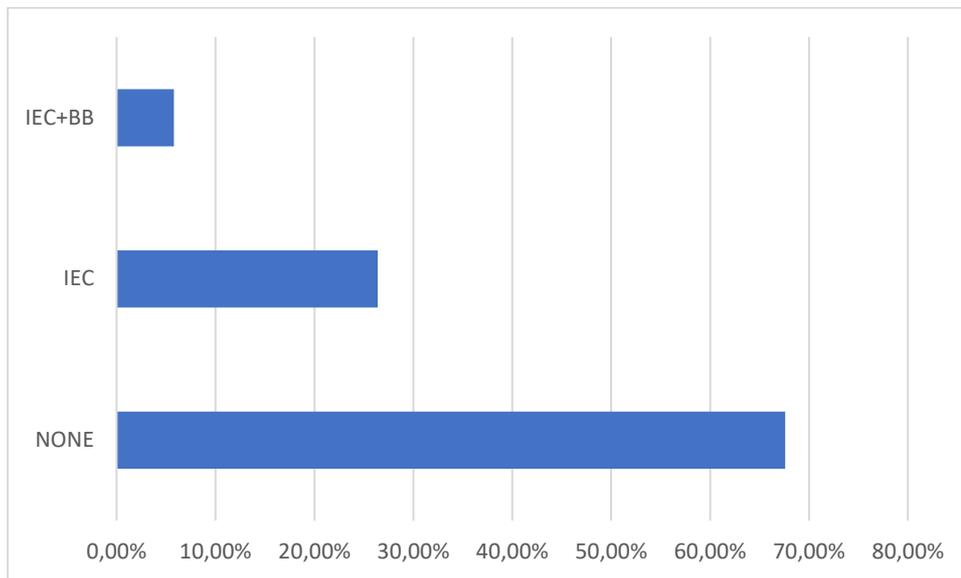
La patiente qui a présenté une toxicité aux AC a bénéficié d'une introduction précoce du traitement de l'insuffisance cardiaque à base de 10mg de ramipril et de 5 mg carvedilol.

- **Dans la toxicité de type 2 (Figure 12):**

23 patientes parmi 34 ( soit une incidence de 67,6% des patientes avec une toxicité de type 2) ont présenté une diminution modérée de la FEVG avec des valeurs entre 47% et 52%, et ont totalement récupéré après arrêt d'un mois de la trastuzumab.

9 patientes (26,4%) ont été mise sous IEC (Ramipril) sans autre traitement d'IC associé.

2 patientes (5,8%) ont reçu une bithérapie à base d'IEC (Ramipril) et de BB (Carvédilol).



**Figure 12: Protocol thérapeutique adopté chez les patientes avec une cardiotoxicité de type 2.**

**4- Évolution et suivi :**

- **Dans la toxicité de type 1 :**

La patiente qui a présenté une toxicité aux AC est restée sous traitement d'insuffisance cardiaque au long cours, avec un suivi cardiologique chaque 6 mois

pendant cinq ans, sa fonction systolique est restée préservée, puis elle est décédée en avril 2022 à cause d'une récurrence tumorale avec des métastases osseuses.

- **Dans la toxicité de type 2 :**

33 patientes ont récupéré leur fonction ventriculaire systolique, soit une incidence de 97,1% des patientes avec cardiotoxicité type 2, et une seule patiente (2,9%) est décédée à cause de métastases cérébrales.

Ces patientes ont bénéficié d'un contrôle échographique mensuel associé à un suivi en consultation de cardiologie chaque 3 mois.

23 patientes ont récupéré leur FEVG après 1 à 2 mois d'arrêt de trastuzumab sans avoir recours à introduire un traitement d'insuffisance cardiaque.

9 patientes traitées par IEC ont récupéré leur FEVG après 1 à 3 mois de traitement.

Parmi les patientes traitées par IEC et BB une patiente a récupéré sa FEVG après 4 mois de traitement, alors que l'autre patiente est décédée à cause de métastases cérébrales.

## **DISCUSSION :**

Plusieurs études se sont intéressées à la cardiotoxicité due à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées. La plus large est l'étude FAERS aux états unis réalisée entre janvier 2004 et septembre 2012 et publiée en décembre 2015 et qui a porté sur l'effet cardiotoxique des thérapies ciblées sur 59739 patients suivis pour un cancer du sein. Une autre étude canadienne effectuée à l'université de Manitoba au Canada et publiée en décembre 2008 ayant porté sur l'étude de la cardiotoxicité due aux thérapies ciblées dans un groupe de 152 patientes suivies pour un cancer du sein HER+. Nous citons également deux études qui avaient porté sur la cardiotoxicité due aux AC dont une est celle de swain et al. sur la doxorubicine, et l'autre de Ryberg et al. sur l'épirubicine et qui a porté sur 469 patients[15,25].

### **A- Caractéristiques épidémiologiques :**

#### **1- Cardiotoxicité type I:**

Les anthracyclines possèdent une grande efficacité dans le traitement des tumeurs solides et des hémopathies malignes. Le fait d'éviter leur utilisation en raison de leurs effets secondaires cardiaques peut avoir un impact négatif sur le pronostic des patients cancéreux [26,27].

d'autre part, cette classe thérapeutique peut avoir des dommages cardiaques graves et irréversibles, qui à leur tour vont aggraver le pronostic [28].

#### **a- Incidence :**

La doxorubicine est associée à un risque de cardiotoxicité de 3 à 5% à une dose de 400mg/m<sup>2</sup>, ce risque augmente considérablement avec la dose cumulative, il est de 7 à 26% à la dose de 550mg/m<sup>2</sup> et de 18 à 48% à une dose de 700mg/m<sup>2</sup> [15]. Les patients âgés de plus de 65 ans sont plus sensibles à cette effet dose et sont également plus nombreux à développer des complications cardiaques après

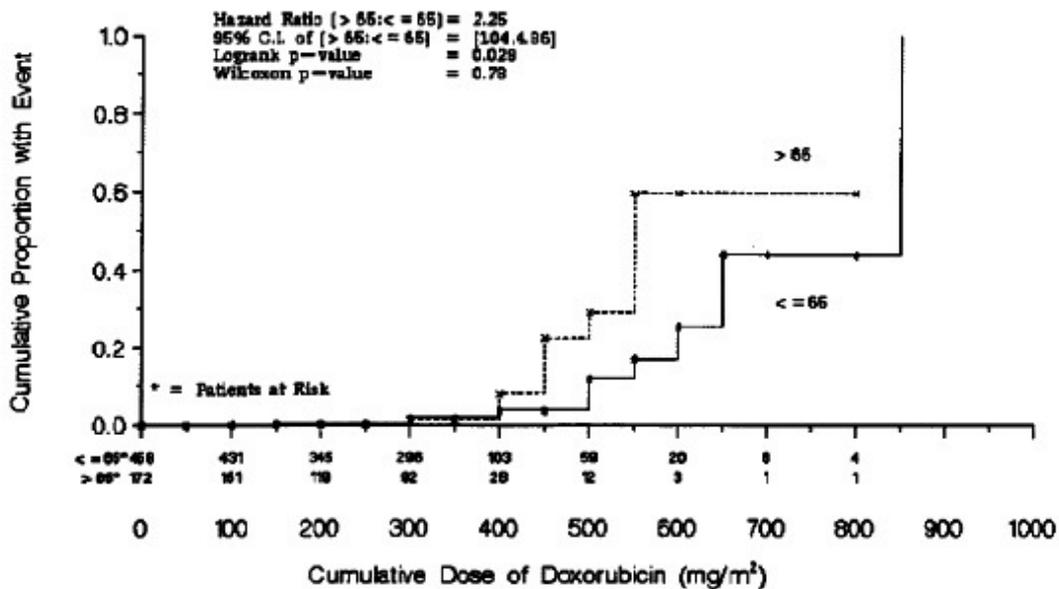


Figure 13: Incidence de cardiotoxicité selon la dose cumulative de la doxorubicine et l'âge des patients [85].

Quant à l'épirubicine, le risque de faire une cardiotoxicité est de 0,9 à 11,4% à partir d'une dose cumulative supérieure à 900mg/m<sup>2</sup>.

Cependant, il existe une susceptibilité individuelle de développer une toxicité cardiaque aux anthracyclines [29].

Dans notre série une seule patiente soit une incidence de 0,37% a présenté une cardiotoxicité subaigue à l'arrêt des anthracyclines après avoir reçu une dose de 904mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine.

Aucune patiente de notre série n'a présenté une toxicité à la doxorubicine pour des doses cumulées entre 179 mg/m<sup>2</sup> et 402 mg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 258mg/m<sup>2</sup>.

### **b- Facteurs de risque :**

Il existe des facteurs qui augmentent le risque de cardiotoxicité aux anthracyclines. Ces facteurs sont [30] :

- La dose cumulative,
- Le sexe féminin,
- L'âge plus de 65 ans et moins de 18 ans,
- L'insuffisance rénale,
- Antécédent de radiothérapie incluant le cœur,
- Chimiothérapie concomitante ( agents alkylants et antimicrotubules, immunothérapies et thérapies ciblées),
- ATCD de maladies cardiaque comportant un stress pariétal, une HTA, ou des facteurs génétiques.

La patiente qui a développé une CT de type 1 dans notre série présente comme facteurs de risque, une dose cumulative supérieure à 900 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine, le sexe, l'association à un agent alkylant (Cyclophosphamide) et une radiothérapie mammaire gauche concomitante.

### **2- Cardiotoxicité de type 2 (due aux thérapies ciblées) :**

#### **a- Incidence:**

Le risque de développer une insuffisance cardiaque sous trastuzumab est de 1,7 à 20,1% [15,25].

L'incidence de la cardiotoxicité due au trastuzumab est de 1,15% dans l'étude FAERES[32], cette cardiotoxicité n'est pas due à un effet cumulatif, et est généralement réversible.

Dans notre série, 34 patientes avaient présenté une cardiotoxicité au trastuzumab soit une incidence de 12,6%.

### **b- Facteurs de risque :**

Le risque de cardiotoxicité est augmenté chez les patients qui présentent un ou plusieurs des facteurs suivant [33,34]:

- Administration d'anthracyclines antécédente ou concomitante (intervalle court entre le traitement par anthracyclines et le traitement anti-HER2)
- L'âge > 65 ans.
- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>
- ATCD de DVG.
- HTA.
- Antécédent de radiothérapie.

Dans notre étude, et parmi les patientes avec cardiotoxicité, 6 patientes, soit 17,6% des cas ont un âge supérieur à 65ans, L'HTA est présente chez 3 patientes soit 8,5% des cas, aucune patiente n'avait un antécédent de DVG, 8 patientes soit 22,8 % des cas présentent une obésité avec un BMI entre 30,4 kg/m<sup>2</sup> et 35,2Kg/m<sup>2</sup>. et 22 patientes avec cardiotoxicité ont reçu une radiothérapie externe, soit une incidence de 63%.

### **B- Diagnostic de la cardiotoxicité:**

La première étape est l'identification des patients à haut risque de cardiotoxicité, avec une évaluation de base soigneuse des facteurs de risque. Cependant, le jugement clinique est requis lors de l'évaluation du risque au niveau de l'individu du fait de l'absence de score de risque validé prospectivement.

L'évaluation de base du risque est souvent faite par l'équipe d'oncologie, en collaboration avec le cardio-oncologue chez les patients à haut risque.

Le choix des examens dépend de l'expertise locale et de la disponibilité des examens.

Plusieurs principes importants doivent être envisagés :

- La même modalité d'imagerie et/ou de biomarqueurs doit être utilisée pendant toute la période thérapeutique ; le changement de modalité d'imagerie ou de biomarqueurs est déconseillé.
- Les modalités et tests qui ont la meilleure reproductibilité sont recommandés.
- Les examens d'imagerie qui fournissent des éléments cliniques additionnels doivent être préférés.
- L'imagerie non irradiante est toujours préférable.

Le moment précis et la fréquence des examens d'imagerie et/ou des biomarqueurs dépendent du traitement spécifique du cancer, de la dose cumulée totale de chimiothérapie cardiotoxique, du protocole et de la durée d'administration et du risque cardiovasculaire de base du patient. Par exemple lorsque le patient a un très haut risque de cardiotoxicité il est licite d'effectuer une surveillance cardiologique plus rapprochée avec dosage des troponines après chaque cure de chimiothérapie, une mesure du SLG afin de détecter une atteinte infra-clinique et instaurer un traitement cardio-protecteur, comme il est possible de discuter avec l'oncologue de réduire la dose cumulée d'anthracyclines, de choisir une autre molécule avec un meilleur profil de tolérance cardiovasculaire si ces alternatives sont acceptables sur le plan de la réponse tumorale.

La détection de la cardiotoxicité repose sur la réalisation d'un ou plusieurs des examens suivants :

## **1- L'ECG :**

Il est utile pour détecter tout signe ECG de toxicité cardiaque, y compris la tachycardie au repos, les modifications de l'onde T ou du segment ST, les troubles de la conduction, l'allongement de l'intervalle QT ou les arythmies. Ces modifications électriques orientent le diagnostic sans jamais signer le développement d'une cardiomyopathie chronique.

## **2- L'échocardiographie :**

L'échocardiographie est la méthode de choix pour détecter les dysfonctionnements myocardiques avant, pendant et après un traitement anticancéreux [37,38].

La détection d'une cardiotoxicité aux anthracyclines repose sur l'évaluation de la FEVG mesurée par la méthode simpson biplan. Celle-ci est définie par la société américaine d'échocardiographie (ASE) et l'association européenne d'imagerie cardio-vasculaire comme une diminution de la FEVG de plus de 10 points de pourcentage, jusqu'à une valeur de  $< 53\%$ , qui doit être confirmée par une imagerie cardiaque répétée 2 à 3 semaines après l'étude de base [35].

L'évaluation du Strain longitudinal global est également primordiale avant et à chaque cycle [40,41]. Une variation du Strain  $> 15\%$  est en faveur d'une dysfonction VG infraclinique, alors qu'une variation  $< 8\%$  plaide en faveur de l'absence d'une dysfonction VG[42].

L'échocardiographie 3D (tridimensionnelle) et l'utilisation d'agents de contraste sont fortement recommandées pour surveiller la fonction du ventricule gauche et quantifier la diminution de la FEVG [39]. Ces deux techniques n'ont pas été effectuées chez nos patientes.

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un suivi échographique avec mesure de la FEVG avant la chimiothérapie, après chaque cure, à la fin du

traitement, et même à long terme. 35 patientes soit 13% des cas ont présenté des critères échocardiographiques de cardiotoxicité.

L'étude du SLG dans notre série trouve une moyenne de -18,8% avec des extrêmes allant de -10% à -30%. Une altération du SLG a été constaté chez les patientes qui ont présenté une cardiotoxicité.

### **3- L'IRM cardiaque :**

L'IRM cardiaque est le gold standard pour évaluer non seulement la fonction du ventricule gauche mais aussi la structure cardiaque. Malheureusement, elle est peu disponible, couteuse et dépend fortement de la tolérance et de la coopération du patient [43,44].

L'IRM cardiaque est effectué dans notre série chez les patientes anéchogènes ou qui ont une mauvaise fenêtre à cause d'une cicatrice de mastectomie, d'une tumeur douloureuse ou d'une suppuration...

### **4- La scintigraphie myocardique :**

La scintigraphie à acquisition multiple (MUGA) a ses limites en ce qui concerne les informations sur la structure cardiaque ou la fonction diastolique, sans compter l'effet négatif de l'exposition aux rayonnements ionisants. Une étude précédente suggère également que la scintigraphie MUGA ne peut pas prédire la cardiotoxicité chez les patients traités à la doxorubicine et souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, car elle n'a pas montré de baisse significative de la FEVG [36].

### **5- Les biomarqueurs cardiaque :**

L'utilisation de biomarqueurs cardiaques pendant la chimiothérapie cardiotoxique peut être envisagée afin de détecter les lésions cardiaques précoces. Le défi est le timing de l'évaluation biologique, la définition de la limite supérieure de la normale pour un test particulier, le choix des différents examens

biologiques, ainsi que la stratégie à adopter en cas d'insuffisance cardiaque [45,46]

Il n'y a pas actuellement de preuves claires pour retenir ou interrompre la chimiothérapie ou les thérapies ciblées sur la base d'un nouveau résultat anormal, en particulier avec l'application de tests de plus en plus sensibles. Cependant, un résultat anormal d'un biomarqueur est indicateur d'un risque accru de cardiotoxicité.

Des études monocentriques montrent, chez les patients recevant une chimiothérapie combinée à forte dose, qu'une nouvelle élévation de la troponine cardiaque I par rapport à une base normale est un marqueur de risque de dysfonction cardiaque en particulier lorsque son élévation persiste. [47,48]

Une nouvelle élévation de la troponine I sérique à haute sensibilité chez des patients recevant des anthracyclines et/ou du trastuzumab est un marqueur de risque d'un dysfonctionnement ultérieure du VG [49].

Chez les patientes atteintes de cancer du sein, une étude a démontré que la combinaison de la troponine à haute sensibilité avec le SLG peut fournir une plus grande sensibilité (93 %) et une valeur prédictive négative (91 %) plus élevée pour prédire une future cardiotoxicité [50].

Le rôle des biomarqueurs cardiaques dans la détection de la cardiotoxicité due aux thérapies moléculaires ciblées, y compris le trastuzumab, n'est toujours pas clair.

Cependant, les preuves soutenant la surveillance à l'aide de la troponine pour prédire une future cardiotoxicité ne sont pas encore claires, et restent toujours limitées.

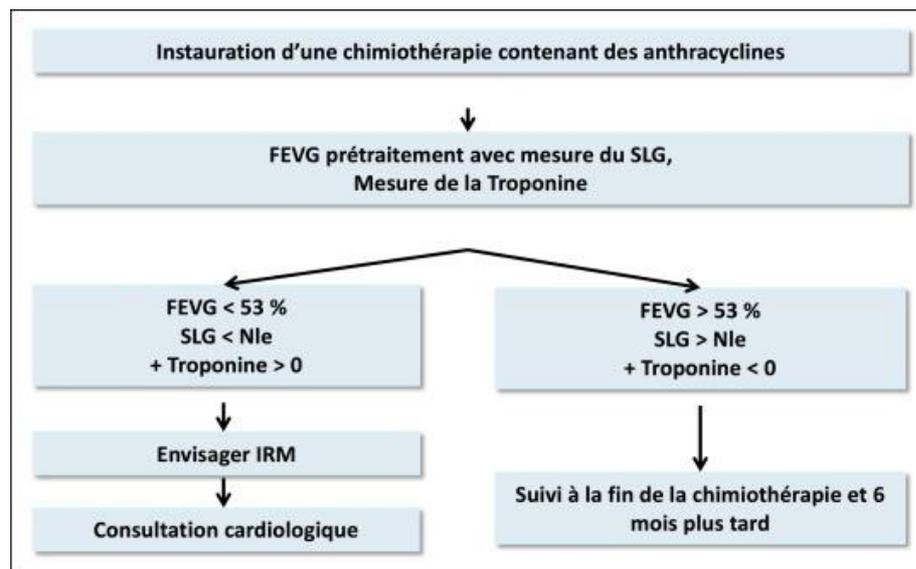
L'utilisation des peptides natriurétiques pour détecter une IC est largement établie, et même des taux très bas peuvent identifier les patients à haut risque et guider la prise en charge thérapeutique [51].

Dans le contexte de la chimiothérapie, le BNP et le NT-proBNP sont les principaux indicateurs d'IC. Mais leur rôle dans la surveillance de routine pour définir les patients à haut risque n'est pas établi [52].

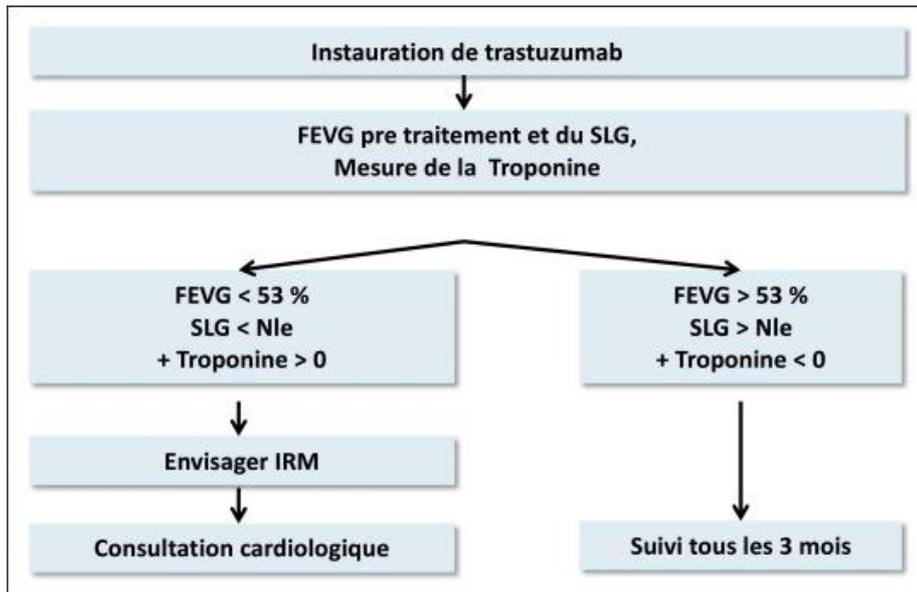
### 6- Stratégie de dépistage :

Dans les études suscitées, la stratégie de dépistage et de diagnostic de cardiotoxicité repose sur l'évaluation de la FEVG par la méthode Simpson biplan, et l'étude de la FEVG par IRM cardiaque. Il existe par ailleurs d'autres études sur l'intérêt de l'évaluation du SLG et du dosage de la troponine.

Les figures 14 et 15 illustrent la stratégie de dépistage d'une cardiotoxicité lors de l'administration d'une chimiothérapie à base d'AC ou de trastuzumab [48].



*Figure 14: Évaluation cardiaque lors de l'administration d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines. [48]*



*Figure 15: Évaluation cardiaque lors de l'administration du trastuzumab [48]*

### **C- Prise en charge thérapeutique :**

La prise en charge thérapeutique de la dysfonction myocardique au cours du traitement anti-cancéreux du cancer du sein comprend plusieurs volets :

#### **1- Avant un traitement anticancéreux cardiotoxique :**

Le moment et le choix de la cardioprotection dépendent de diverses variables cliniques. Si le risque initial de cardiotoxicité est élevé en raison d'une MCV préexistante, d'une chimiothérapie antérieure contenant des anthracyclines ou de facteurs de risque cardiovasculaire mal contrôlés, il convient d'optimiser de manière très stricte le contrôle des facteurs de risque en plus d'un traitement cardio-protecteur à visée prophylactique.

(Tableau 2).

Les patients cancéreux présentant un risque de base faible et devant recevoir des doses cumulatives totales élevées d'antracyclines (>250-300 mg/m<sup>2</sup> de

doxorubicine ou équivalent) peuvent également bénéficier d'un traitement cardioprotecteur prophylactique.

Une petite étude randomisé des adultes ayant des atteintes hématologiques malignes devant recevoir une chimiothérapie à haute dose a prouvé que la prise l'énalapril et du carvedilol avant le premier cycle de chimiothérapie avait permis de réduire la prévalence de diminution de la FEVG observée dans les 6 mois par rapport aux patients qui n'avaient pas reçu un traitement cardioprotecteur [53].

Par ailleurs, les patients traités par des anthracyclines et présentant un faible risque de base, la prise d'un traitement cardioprotecteur IEC, ARAII ou BB n'ont pas de recommandation jusqu'à l'heure actuelle.

Dans un récent essai prospectif, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce traité par anthracyclines, le candésartan, a été comparé à un placebo ou à un bêtabloquant, avait réduit la diminution de la FEVG mais n'a eu aucun effet sur le SLG ou les biomarqueurs cardiaques [54].

Dans cet essai, le métoprolol n'a pas empêché une diminution de la FEVG associée à la chimiothérapie. De même, ni l'IEC (périndopril) ni le betabloquant (Bisoprolol), n'ont eu d'effet sur le remodelage cardiaque chez des patientes traitées par trastuzumab et atteintes d'un cancer du sein précoce, bien que la plupart de ces patientes n'avaient pas été prétraitées par des anthracyclines et présentaient donc un risque plus faible d'effets secondaires cardiaques liés au traitement anticancéreux [55].

Les patients atteints de cancer et qui présentent une IC clinique préexistante ou un dysfonctionnement important du ventricule gauche au départ doivent être examinés par un cardiologue de préférence dans une clinique spécialisée en cardio-oncologie, le cas échéant, et la sélection des options de chimiothérapie doit être discuté avec l'équipe d'oncologie [56,57]. La gestion de ces patients

comprends le choix d'une autre chimiothérapie non cardiotoxique, et en cas de nécessité donner des anthracyclines à faible cardiotoxicité (par exemple, la doxorubicine liposomale), des schémas à dose réduite et/ou des médicaments cardioprotecteurs supplémentaires (IEC, bêtabloquants, antagonistes de l'aldostérone ou la dexrazoxane) (tableau 2).

Le dexrazoxane, est un agent chélateur du fer intracellulaire ayant un effet de détoxification, et qui prévient la dysfonction du ventricule gauche causée par la doxorubicine [58,59]. Par ailleurs, cette molécule n'est pas disponible au maroc. Dans une méta-analyse chez des patients adultes atteints de cancer et traités par des anthracyclines, la dexrazoxane a réduit de manière significative le risque d'IC mais n'a pas eu d'effet sur la survie [60].

D'autres méta-analyses n'ont montré aucune différence en matière d'affections malignes secondaires chez les enfants traités avec le dexrazoxane [61,62].

Actuellement, la licence européenne pour l'utilisation du dexrazoxane ne concerne que les adultes atteints d'un cancer avancé ou métastatique qui ont reçu une dose cumulative de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou de 540 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine et qui bénéficieraient d'un traitement continu par anthracycline [63,64].

Dans notre série, aucune patiente n'avait reçu un traitement cardioprotecteur.

**Tableau 2: Stratégie de réduction de la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie.**

<b>Chimiothérapie</b>	<b>Mesures cardioprotectives potentielles</b>
<b>Tous les traitement de chimiothérapie</b>	Identification et traitement des FDR
	Traitement des comorbidités (CI, IC, AOMI, HTA)
	allongement QTc et torsade de pointe : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Éviter les médicaments prolongeant l'espace QT.</li> <li>- Gestion des troubles hydro-électrolytiques.</li> </ul>
	Minimiser l'irradiation cardiaque.
<b>Anthracyclines et analogues</b>	Limiter la dose cumulative (mg/m <sup>2</sup> ) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daunorubicin &lt;800.</li> <li>- Doxorubicin &lt;360.</li> <li>- Epirubicin &lt; 720.</li> <li>- Mitoxantrone &lt;160.</li> <li>- Idarubicin &lt;150.</li> </ul>
	Système d'administration différent (doxorubicine liposomale) ou perfusion continue.
	Dexrazoxane comme alternative
	IEC ou ARA II
	BB
	Statines
	Exercice aérobie
<b>Trastuzumab</b>	IEC
	BB

## **2- Patients présentant une élévation de la troponine :**

L'instauration d'une cardioprotection peut être envisagée chez les patients atteints de cancer et qui présentent une augmentation de la troponine au cours d'un traitement avec des chimiothérapie à base d'anthracycline.

Un essai clinique randomisé de 114 patients qui ont reçu une forte dose de chimiothérapie et qui ont connu une augmentation précoce (dans les 72 heures après chaque cycle) des taux de la troponine. Il a été constaté une incidence

significativement plus faible d'événements cardiaques, y compris l'IC et la dysfonction asymptomatique du ventricule gauche, après un suivi de 12 mois chez le groupe traité à l'énalapril [48bis].

### **3- Patients présentant une réduction asymptomatique de la FEVG pendant ou après le traitement du cancer :**

La réduction de la FEVG répondant à la définition de la cardiotoxicité peut être considérée comme une IC au stade B (c'est-à-dire les patients présentant une cardiopathie structurale mais sans symptômes actuels ou antérieurs d'IC), en particulier lorsqu'il y a une augmentation concomitante du peptide natriurétique. En fonction de l'ampleur de la diminution et de la valeur de la FEVG, l'initiation d'un ou de plusieurs traitements de l'IC doit être considérée selon les recommandations [64,65].

Une étude observationnelle a évalué l'efficacité de l'énalapril et du carvedilol chez les patients présentant une FEVG  $\leq 45$  % détectée après une chimiothérapie à base d'anthracycline. Bien qu'il n'y ait pas eu de groupe de témoin, une récupération complète de la FEVG a eu lieu chez 42% des patients traités par l'énalapril et le carvedilol.

Il est important de noter que le traitement cardiaque spécifique dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie augmentait la probabilité de récupération de la fonction ventriculaire gauche [66].

Dans une autre étude à plus long terme, un traitement optimal d'IC a semblé être associé à une amélioration de la dysfonction du VG observée après la chimiothérapie [67].

#### **4- Patients présentant une diminution asymptomatique du strain longitudinal global pendant la chimiothérapie :**

Il n'existe actuellement aucune preuve permettant de guider une cardioprotection spécifique si des signes précoces de dysfonctionnement myocardique subclinique sont détectés au cours de la l'échocardiographie [68,69,70].

L'étude du SLG peut être un outil sensible pour détecter une cardiotoxicité précoce, mais sur la base des données actuellement disponibles, le traitement du cancer ne doit pas être arrêté, interrompu ou réduit sur une seule réduction du SLG.

#### **5- Patients souffrant d'insuffisance cardiaque pendant et après le traitement du cancer :**

Les patients atteints de cancer présentant une IC pendant ou après un traitement anticancéreux doivent être traités conformément aux recommandations actuelles de l'ESC [71,72].

Ainsi, l'orientation vers un service spécialisé en cardio-oncologie est souhaitable, et une liaison étroite avec l'équipe d'oncologie est nécessaire pour déterminer la nécessité et la durée de toute interruption du traitement.

L'interruption du traitement anticancéreux est recommandée jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable. Le risque et le bénéfice d'un traitement supplémentaire avec le régime précédent dépendra de plusieurs facteurs cliniques, notamment la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche, le statut clinique du patient, le pronostic du cancer et l'efficacité du traitement anticancéreux.

S'il est prévu de reprendre un médicament ayant déjà généré une cardiotoxicité, la poursuite d'un traitement médicamenteux cardioprotecteur comme les IEC et les bêtabloquants est fortement recommandée[73,74] .

D'autres options potentielles comprennent la sélection de préparations

ayant un effet potentiellement moins cardiotoxique (par exemple, la doxorubicine liposomale) [72,75].

Dans notre série, 23 patientes ont présenté une diminution modérée de la FEVG avec des valeurs entre 47% et 52%, et ont totalement récupéré après arrêt d'un à deux mois de la trastuzumab.

9 patientes ont été mise sous IEC (Ramipril) sans autre traitement d'IC associé.

3 patientes ont reçu une bithérapie à base d'IEC (Ramipril) et de BB (Carvédilol).

### **6- Interventions non pharmacologiques ayant un effet cardioprotecteur chez les patients atteints de cancer :**

La modification de mode de vie avait prouvé son efficacité dans la prévention de la dysfonction systolique secondaire aux traitements anti-cancéreux, ces modifications comprennent ;

- Un régime alimentaire sain.
- L'arrêt du tabac.
- Le control du poids.
- Un exercice physique régulier, en particulier, l'exercice aérobique qui est considéré comme une stratégie non pharmacologique prometteuse pour prévenir et/ou traiter la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie. La marche et les activités de cyclisme, même à des niveaux d'exercice physique importants, ont été testées, et les bénéfices étaient plus importants lorsque l'exercice était plus intensif, mais pas jusqu'à l'épuisement, ce qui devrait être fortement déconseillé [76,77].

Les patients recevant un traitement contre le cancer ont souvent de multiples effets indésirables physiques et psychologiques. Une approche multidisciplinaire est essentielle pour la prise en charge à long terme de ces patients [78].

Une revue de 56 essais impliquant 4826 participants a montré une amélioration de la qualité de vie et de la capacité physique pendant et après un programme d'entraînement physique [79]. parmi ces bénéfices nous citons :

Une Amélioration de :

- La fonction cardiorespiratoire et cardiovasculaire.
- Composition corporelle (augmentation de la masse musculaire, perte de la masse grasse)
- La fonction immunitaire
- Le taux d'achèvement de la chimiothérapie
- La force et la flexibilité musculaire.
- L'image corporelle, estime de soi et humeur.

Une réduction:

- Du nombre et sévérité des effets indésirables comme les nausées, la fatigue et la douleur.
- De la durée d'hospitalisation.
- Du stress, de la dépression et de l'anxiété.

#### **D- Évolution et Surveillance à long-terme :**

Les survivants d'une chimiothérapie à base d'anthracycline présentent un risque à vie de développer une dysfonction ventriculaire gauche et d'IC [15, 80, 81]. Le délai entre le traitement et le développement de l'IC peut être très long (>10 ans) [82]. Ainsi, même chez les patients asymptomatiques traités par des médicaments cardiotoxiques, en particulier les anthracyclines, un dépistage périodique annuel par imagerie cardiaque et biomarqueurs, tels que le BNP, doit être envisagé chez les survivants, en particulier ceux traités avec des doses cumulatives élevées ou qui ont présenté une dysfonction ventriculaire gauche réversible pendant le traitement du cancer [51, 83].

L'arrêt prématuré d'un traitement cardio-protecteur contre l'IC n'est pas recommandé. Bien que les données d'essais cliniques soient encore pauvres, il est recommandé de poursuivre indéfiniment le traitement de l'IC, à moins que la fonction systolique du ventricule gauche normale reste stable après l'arrêt du traitement de l'IC et qu'aucun autre traitement anticancéreux n'est prévu. Dans notre série, la patiente qui a présenté une cardiotoxicité due aux AC, a bénéficié d'un suivi en consultation de cardiologie chaque six mois pendant cinq ans, et elle est gardée sous traitement à base d'IEC et de BB même après récupération de la FEVG, par ailleurs cette patiente a présenté une récurrence néoplasique avec des métastases osseuses et elle est décédée en avril 2022.

Pour le trastuzumab, étant donné que la dysfonction cardiaque est souvent réversible, l'arrêt du traitement d'IC peut être envisagé après normalisation de la FEVG [84]. Dans notre série, les patientes qui ont présenté une cardiotoxicité aux thérapies ciblées ont bénéficié d'un suivi en consultation cardiologique jusqu'à récupération, avec un suivi échographique mensuel jusqu'à l'arrêt du traitement anticancéreux.

## CONCLUSION :

Le nombre des patients qui survivent longtemps après le diagnostic et le traitement du cancer a considérablement augmenté au cours des dernières années du fait de l'avènement des nouvelles thérapeutiques du cancer du sein notamment les thérapies ciblées . Mais ces molécules peuvent également entraîner une cardiotoxicité généralement réversible, mais qui pourrait retarder la prise en charge oncologique de ces patients.

La sensibilisation des survivants du cancer sur la possibilité de maladie cardiaque dès le début de la chimiothérapie, ainsi qu'un suivi cardiologique approprié sont impératifs.

Ainsi, il faut adopter une modalité d'imagerie appropriée aux conditions de chaque patient, et permettant la détection précoce d'une cardiotoxicité afin de pouvoir agir soit par réduction de la dose, modification du protocole de traitement, et/ou l'initiation d'un traitement cardioprotecteur. Quant aux biomarqueurs, les recherches futures doivent déterminer le moment optimal de leur mesure pour les différentes chimiothérapies et confirmer les limites supérieures de chaque test afin de mieux guider les cliniciens.

Il est recommandé également de faire participer le patient dans sa propre prise en charge, de l'impliquer à adopter un mode de vie approprié, comme il faut l'avertir de signaler rapidement tout signe ou symptôme de MCV.

Et comme nous l'avons déjà mentionné, il n'existe pas de lignes directrices pour la gestion de la toxicité cardiaque dans le traitement du cancer du sein. De sorte, une équipe multidisciplinaire spécialisée doit décider de la marche à suivre pour chaque patient.

## RESUMÉ

**Titre:** Dysfonction ventriculaire au cours traitement du cancer du sein avec mutation HER2 : Étude de 269 cas.

**Auteur:** Wafaa LOUIZI

**Mots clés:** Dysfonction ventriculaire, cardiotoxicité, anthracyclines, trastuzumab.

**Introduction :** la chimiothérapie et l'émergence de thérapies ciblées ont nettement amélioré le pronostic des patients atteints du cancer du sein. Cependant, cette amélioration est à contrebalancer avec des effets indésirables parfois graves dont la dysfonction systolique du VG allant de la forme asymptomatique à l'IC congestive.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective analytique qui s'étend sur une période de 4ans, et qui porte sur l'évaluation de la fonction systolique du VG et l'incidence de survenue de cardiotoxicité chez 269 patientes suivies à l'institut national d'oncologie de Rabat pour un cancer de sein avec mutation HER2+.

**Résultats :** Sur une totale de 269 patientes ayant reçue une chimiothérapie à base d'anthracyclines associée au trastuzumab, 35 patientes ont présenté une dysfonction VG soit une incidence de 13%, cette toxicité a été due aux AC chez une seule patiente qui a totalement récupéré après deux mois de traitement à base d'IEC et de bêtabloquant, chez 34 patientes soit 12,6% des cas, cette toxicité a été due au trastuzumab, 33 patientes ont récupérée leur fonction systolique soit après arrêt instantané du trastuzumab, soit après introduction des IEC seules ou associés aux bêtabloquant, et 1 patiente est décédée en cours de son évaluation.

**Conclusion :** Une surveillance cardiologique étroite par chez les patientes suivies pour un cancer du sein avec mutation HER2+ est impérative. Pour cela, il faut adopter une modalité d'imagerie cardiaque appropriée permettant une détection précoce de toute cardiotoxicité et promouvoir une prise en charge rapide et adéquate.

## ABSTRACT

**Title:** Ventricular dysfunction during treatment of breast cancer with HER2 mutation: A study of 269 cases.

**Author:** Wafaa LOUIZI

**Keywords:** Ventricular dysfunction, cardiotoxicity, anthracyclines, trastuzumab.

**Introduction:** Chemotherapy and the emergence of targeted therapies have markedly improved the prognosis of patients with breast cancer. However, this improvement is to be counterbalanced with sometimes serious adverse effects, including left ventricular dysfunction ranging from asymptomatic to congestive heart failure.

**Materials and methods:** This is a retrospective analytical study which extends over a period of 4 years, and which relates to evaluate the systolic function of the left ventricle and the incidence of cardiotoxicity in 269 patients followed at the National Institute of Oncology of Rabat for breast cancer with HER2+ mutation.

**Results:** Out of 269 patients who received anthracycline associated with trastuzumab, 35 patients had presented a left ventricular dysfunction, which represents an incidence of 13%, this toxicity was due to AC in a single patient who had completely recovered after two months of treatment based on ACE inhibitors and beta-blockers. In 34 patients, i.e. 12.6% of cases, this toxicity was due to trastuzumab, of which 33 patients had recovered their LV function either after instantaneous discontinuation of trastuzumab, or after introduction of ACE inhibitors alone or combined with beta-blockers, and 1 patient died during the assessment.

**Conclusion:** Close cardiological monitoring in patients followed for breast cancer with HER2+ mutation is imperative. For this, it is necessary to adopt an appropriate cardiac imaging modality allowing early detection of any cardiotoxicity and to promote rapid and adequate management.

## ملخص

العنوان: ضعف البطين أثناء علاج سرطان الثدي مع طفرة HER2: دراسة حول 269 حالة.

المؤلف: وفاء الويزي

الكلمات المفتاحية: ضعف البطين ، السمية القلبية ، أنثراسيكلين ، تراستوزوماب.

مقدمة: أدى العلاج الكيميائي وظهور العلاجات الموجهة إلى تحسن كبير في حالات مرضى سرطان الثدي. ومع ذلك ، يجب موازنة هذا التحسن بآثار ضائرة قد تكون خطيرة في بعض الأحيان ، بما في ذلك ضعف البطين الأيسر الذي يتراوح من قصور القلب غير المصحوب بأعراض إلى قصور القلب الاحتقاني.

المواد والطرق: هذه دراسة تحليلية بأثر رجعي تمتد على مدى 4 سنوات ، وتتعلق بتقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وحدوث السمية القلبية لدى 269 مريضة بسرطان الثدي مع طفرة HER2. بالمعهد الوطني للتكنولوجيا بالرباط. النتائج: من بين 269 مريضة تلقوا أنثراسيكلين مرتبطاً بتراستوزوماب ، تعرضت 35 مريضة لقصور في البطين الأيسر ، وهو ما يمثل حدوث 13 % ، وهذه السمية كانت بسبب الأنثراسيكلين عند مريضة واحدة تعافت تمامًا بعد شهرين من العلاج القائم. على مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات بيتا. اما عند 34 مريضة ، أي 12.6% من الحالات ، فقد كانت هذه السمية ناتجة عن تراستوزوماب ، حيث استعادت 33 مريضة وظيفة البطين الأيسر إما بعد التوقف الفوري عن تراستوزوماب ، أو بعد إدخال مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين بمفردها أو مع حاصرات بيتا ، في حين توفيت مريضة واحدة أثناء فترة التقييم.

الخلاصة: المراقبة الدقيقة للقلب عند مرضى سرطان الثدي مع طفرة HER2 + أمر حتمي. لهذا ، من الضروري اعتماد طريقة تصوير قلبية مناسبة تسمح بالكشف المبكر عن أي سمية قلبية و كذا اعطاء علاج سريع و مناسب.

## RÉFÉRENCES:

1. RCRC 2004, plan national de prévention et de contrôle, axe épidémiologique.
2. Pan african medical journal, cancer du sein au maroc, profil phenotypique des tumeurs.
3. Wojtacki J, Lewicka-Nowak E, Lesniewski-Kmak K Anthracycline induced cardiotoxicity: clinical course, risks factors, pathogenesis, detection and prevention: review of the literature *Med Sci Monit* 2000; 6:411–20.
4. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al (2010). Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardiooncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 102:14–25.
5. Noori A, Lindenfeld J, Wolfel E, et al. Beta-blockade in adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000; 6: 115-9
6. Weiss RB, The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992; 19:670–686
7. Reference *Eur Heart J* (2016) 37 (36): 2768-2801-  
doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
8. [http://refhub.elsevier.com/S0007-4551\(16\)30085-6/sbref0185](http://refhub.elsevier.com/S0007-4551(16)30085-6/sbref0185)
9. Elisaf, M.S., et al., Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Ann Oncol*, 2000. 11(8): p. 1067-9.
10. Ewer, M.S. and S. Gluck, A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer*, 2009. 115(9): p. 1813-26.
11. Williams, J.K., et al., Tamoxifen inhibits arterial accumulation of LDL degradation products and progression of coronary artery atherosclerosis in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. 17(2): p. 403-8.

12. Towns, K., P.L. Bedard, and S. Verma, Matters of the heart: cardiac toxicity of adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. *Curr Oncol*, 2008. 15(Suppl 1): p. S16-29.
13. Howell, A. and J. Cuzick, Vascular effects of aromatase inhibitors: data from clinical trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005. 95(1-5): p. 143-9.
14. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Plana J. C., Galderisi M., Barac A., Ewer M. S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I. A., Agler D. A., Badano L. P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J. M., Edvardsen T., Flamm S. D., Force T., Griffin B. P., Jerusalem G., Liu J. E., Magalhaes A., Marwick T., Sanchez L. Y., Sicari R., Villarraga H. R., Lancellotti P. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063-1093.
15. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879.
16. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215–21.
17. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH, Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293–1305.

18. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardio- toxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820–6.
19. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemother- apy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900–2.
20. Stěrba M, Popelová O, Vávrová A, Jirkovský E, Kovaříková P, Geršl V, et al. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Mar 10;18(8):899–929
21. Perik PJ, de Korte MA, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Sleijfer DT, de Vries EGE. Cardiotoxicity associated with the use of trastuzumab in breast cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Dec;7(12):1763–71.
22. Campone M, Bourbouloux E, Fumoleau P. [Cardiac dysfunction induced by trastuzumab]. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Nov;91 Suppl 3:166–73.
23. *Cancer and the Heart, Second Edition*. 2 edition. People’s Medical Publishing House - USA, Ltd.; 2013. 550 p.
24. Barth AS, Zhang Y, Li T, Smith RR, Chimenti I, Terrovitis I, et al. Functional impairment of human resident cardiac stem cells by the cardiotoxic antineoplastic agent trastuzumab. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Apr;1(4):289–97.
25. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1058–1067.
26. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–1717.

27. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159–3165.
28. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–1084
29. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823–832.
30. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines.
32. Cardiotoxicity in targeted therapy for breast cancer: A study of the FDA adverse event reporting system (FAERS): Characteristics of adverse event reports that mentioned cardiotoxicity, *FDA Adverse Event Reporting System 2004–2012*.
33. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J, REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–39.
34. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Grigorescu A, Karaseva N,

Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Perol M. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384: 665–673.

35. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Plana J. C., Galderisi M., Barac A., Ewer M. S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I. A., Agler D. A., Badano L. P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J. M., Edvardsen T., Flamm S. D., Force T., Griffin B. P., Jerusalem G., Liu J. E., Magalhaes A., Marwick T., Sanchez L. Y., Sicari R., Villarraga H. R., Lancellotti P. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063-1093.

36. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. Swain Sandra M., Whaley Fredrick S., Ewer Michael S. *Cancer*. 2003;97(11):2869-2879.

37. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.

38. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S, Yang PC, European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–740.
39. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77–84.
40. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603.
41. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493–498.

42. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.
43. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30:2876–2884.
44. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1080–1091.
45. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–129.
- 46.. Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323 – 331.
47. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:517–522.
48. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749–2754.

48 bis. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose. *Circulation* 2006;114:2474–2481. chemotherapy–induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–2481.

49. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:809–816.

50. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603.

51. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, Watson C, O’Hanlon R, Bermingham M, Patle A, Badabhagni MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74.

52. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail* 2014;20:155–158.

53. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients

with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–2362.

54. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storås TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671–1680.

55. Pituskin E, Haykowsky M, Mackey JR, Thompson RB, Ezekowitz J, Koshman S, Oudit G, Chow K, Pagano JJ, Paterson I. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101—Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab-mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer* 2011;11:318.

56. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, Iliescu C, Ky B, Mayer EL, Okwuosa TM, Plana JC, Ryan TD, Rzeszut AK, Douglas PS. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739–2746.

57. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14–25.

58. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, Kramer E, Ferrans V, Hochster H, Meyers M. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:117–127.
59. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD003917.
60. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, Mendenhall NP, Sposto R, Chauvenet A, Schwartz CL. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:493–500.
61. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Larsen EC, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Cohen HJ, Lipshultz SE, Sallan SE, Silverman LB. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol* 2008;26:1106–1111.
62. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127–145.
63. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of dexrazoxane-containing medicines, powder for solution for infusion, 500 mg. Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/)

Referrals\_document/Dexrazoxane\_31/WC500108011.pdf. Date last accessed 12 April 2016.

64. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 2009;54:652–658.

65. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology Foundation,

American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–e239.

66. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–220.

67. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–1988

68. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga

- HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.
69. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–2768.
70. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:324–331.
71. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 2009;54:652–658.
72. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, Welles L, Winer E, TLC D-99 Study Group. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002;94:25–36.
73. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–1988.
74. Clarke E, Lenihan D. Cardio-oncology: a new discipline in medicine to lead us into truly integrative care. *Future Cardiol* 2015;11:359–361.

75. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C, CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440–449.
76. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009;12:428–434.
77. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, Tonorezos E, Soares-Miranda L, Sklar CA, Douglas PS, Robison LL, Oeffinger KC. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3643–3650.
78. Low CA, Beckjord E, Bovbjerg DH, Dew MA, Posluszny DM, Schmidt JE, Lowery AE, Nutt SA, Arvey SR, Rechis R. Correlates of positive health behaviors in cancer survivors: results from the 2010 LIVESTRONG survey. *J Psychosoc Oncol* 2014;32:678–695.
79. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008465
80. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672–1677.
81. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, Dumontet C,

Thieblemont C, Arnaud P, Antal D, Bouafia F, Coiffier B. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22: 1864–1871.

82. de Azambuja E, Ameye L, Diaz M, Vandebossche S, Aftimos P, Bejarano Hernandez S, Shih-Li C, Delhaye F, Focan C, Cornez N, Vindevoghel A, Beauduin M, Lemort M, Paesmans M, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2015;51:2517–2524.

83. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003;10:132–139.

84. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:620.

85. 151. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun 1;97(11):2869–79.