



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

Tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant : revue à travers 53 observations

Cardiac safety of trastuzumab in adjuvant: A review across 53 observations

R. Tanz^{a,*}, T. Mahfoud^a, A. Bazine^a, R. Khmamouch^a, Y. Bensouda^b,
N. Ismaili^b, N. Benjaafar^c, B.K. El Gueddari^c, M. Ichou^a, H. Errihani^b

^a Service d'oncologie médicale, hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

^b Service d'oncologie médicale, institut national d'oncologie, Rabat, Maroc

^c Service de radiothérapie, institut national d'oncologie, Rabat, Maroc

Reçu le 23 juin 2010 ; avis du comité de lecture le 20 novembre 2010 ; définitivement accepté le 8 décembre 2010

Disponible sur Internet le 11 janvier 2011

MOTS CLÉS

Trastuzumab ;
Toxicité cardiaque ;
Fraction d'éjection
ventriculaire gauche

Résumé Le trastuzumab a constitué une véritable révolution dans le traitement du cancer du sein surexprimant l'HER. Son utilisation en adjuvant pour une durée d'une année est actuellement un standard international. Sa toxicité majeure est cardiaque, d'où le monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEV) avant et pendant le traitement. Pour évaluer sa tolérance cardiaque chez nos patientes, nous avons réalisé cette étude rétrospective cas témoin. La moyenne de la FEV avant le début du trastuzumab était de 62,5% (51–80) et à la fin du traitement de 60,55 (40–77), soit une diminution en valeur absolue de 2%. Cette différence est significative sur le plan statistique avec un $p < 0,001$. Quarante-vingt-trois pour cent de nos malades ont pu terminer leur traitement dont 26,4% avec un arrêt provisoire dû à la chute régressive de la FEV. Un arrêt définitif a été réalisé dans 17% des cas à cause soit d'une diminution non régressive de la FEV, soit de l'apparition d'une insuffisance cardiaque symptomatique relevée chez deux patientes. L'analyse des facteurs de risque pouvant potentialiser cette toxicité retrouve dans le groupe de malades ayant présenté une cardiotoxicité persistante à un âge moyen et à un nombre moyen de cures d'anthracyclines reçues plus élevés par rapport au reste de notre échantillon, et une FEV de départ diminuée. Mais toutes ces différences étaient non significatives sur le plan statistique. Durant la durée de suivi de ces patientes, six (67%) ont eu une récupération spontanée de leur FEV cinq mois plus ou moins 2,01 après l'arrêt du trastuzumab, une patiente est asymptomatique sous traitement

* Auteur correspondant. 15, rue Moussa Ibn Noussair, residence Mamounia, appartement 7, Kenitra, Maroc.
Adresse e-mail : sidi77@gmail.com (R. Tanz).

médical et garde une FEV inférieure à 50 % et pour les deux cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, ils ont eu une amélioration clinique sous traitement médical mais leur FEV est toujours inférieure à 40 %. La tolérance cardiaque chez notre échantillon paraît comparable avec les données de la littérature mais plutôt située dans la fourchette haute des taux de toxicité. Le manque de puissance statistique ne permet pas d'exclure une toxicité cardiaque du trastuzumab plus marquée chez la femme marocaine et devrait inciter à plus de prudence d'utilisation de cette substance et à la réalisation d'études plus larges qui pourront répondre à cette question.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Trastuzumab;
Cardiac toxicity;
Left ventricular
ejection fraction

Summary Trastuzumab has been a revolution in the treatment of breast cancer overexpressing HER. Its use as an adjuvant for a period of 1 year is currently an international standard. Its major toxicity is cardiac, where the systematic monitoring of the LVEF before and during treatment. To evaluate the cardiac safety for our patients, we conducted this retrospective case-control study. The average in LVEF before the start of trastuzumab was 62.5% (51–80), and at the end of treatment 60.55 (40–77), a decrease in absolute value by 2%. This difference is statistically significant with $P < 0.001$. Eighty-three percent of our patients have completed treatment, of whom 26.4% with a provisional arrest because of a regressive fall in LVEF. A final arrest has been made in 17% cases due to either a nonregressive reduction in LVEF or the appearance of symptomatic heart failure found in two patients. Analysis of risk factors toxicity found in this group of patients with a cardiotoxicity persisting an average age and average number of treatments received anthracyclines higher than the rest of our sample, and diminished baseline LVEF. But all these differences were not statistically significant. During the period of monitoring of these patients, six (67%) had spontaneous recovery of their LFEV 5 months \pm 2.01 after discontinuation of trastuzumab. For two cases of symptomatic heart failure, they had a clinical improvement under medical treatment in February but is still less than 40%. The cardiac safety in our study seems comparable with the literature data but located in the upper range of levels of toxicity. The lack of statistical power of our study does not exclude a greater cardiac toxicity of trastuzumab among Moroccan women and should prompt a more cautious use of this drug and the achievement of larger studies that could answer this question.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'oncoprotéine HER2, qui a révolutionné la prise en charge du cancer du sein quelle que soit la phase de la maladie. Son utilisation pendant une année en adjuvant est un standard international.

La toxicité limitante de ce médicament est cardiaque, avec risque d'insuffisance cardiaque congestive d'où le monitoring systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant et pendant le traitement.

Nous avons réalisé cette étude afin d'apprécier sa tolérance chez nos patientes.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective cas témoins réalisée au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat qui a duré une année de 2008 à 2009 et la collecte de données a été effectuée en février 2010.

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient toute patiente atteinte d'un cancer du sein surexprimant l'HER traitée par trastuzumab en adjuvant et disposant sur son dossier d'au moins cinq valeurs de mesure de la FEV : au début du traitement M0, au troisième mois M3, M6, M9 et à la fin du traitement à M12.

Le moyen de monitoring cardiaque était l'échographie cardiaque transthoracique, les critères de toxicité étaient ceux de la New York Heart Association (NYHA), une fiche d'exploitation détaillée a été réalisée pour chacune de nos patientes et les tests statistiques ont fait appel au logiciel SPSS, la différence était considérée significative si p est inférieur à 0,05.

Résultats

Cinquante-trois patientes ont été incluses dans cette étude, leurs caractéristiques épidémiologique et thérapeutiques sont résumées dans les [Tableaux 1 et 2](#).

La moyenne de la FEV avant le début du trastuzumab était de 62,5% (51–80) et à la fin du traitement de 60,55 (40–77), soit une diminution en valeur absolue de 2%. Cette différence est significative sur le plan statistique avec un $p < 0,001$.

Quatre-vingt-trois pour cent de nos malades ont pu terminer leur traitement dont 26,4% avec un arrêt provisoire dû à la chute régressive de la FEV. Un arrêt définitif a été réalisé dans 17% des cas à cause soit d'une diminution non régressive de la FEV, soit de l'apparition d'une insuffisance cardiaque symptomatique relevée chez deux patientes.

L'analyse des facteurs de risque pouvant potentialiser cette toxicité retrouve dans le groupe de malades ayant

Tableau 1 Caractéristiques de la population.
Population characteristics.

Caractéristiques	Pourcentage
Âge	45 ± 9,03
<i>Statut ménopausique</i>	
Ménopausée	66
Régulée	34
<i>Sein</i>	
Droit	64,2
Gauche	35,8
<i>Type chirurgie</i>	
Radical	79,2
Conservatrice	20,8
<i>Taille tumorale</i>	
T1	17
T2	50,9
T3	22,6
T4	9,4
<i>Statut ganglionnaire</i>	
N+	73,6
N-	26,4
<i>Récepteurs hormonaux</i>	
Positifs	64,2
Négatifs	35,8

présenté une cardiotoxicité persistante à un âge moyen et à un nombre moyen de cures d'anthracyclines reçues plus élevés par rapport au reste de notre échantillon, et une FEV de départ diminuée. Mais toutes ces différences étaient non significatives sur le plan statistique (Tableau 3).

Durant la durée de suivi de ces patientes, six (67%) ont eu une récupération spontanée de leur FEV cinq mois plus ou moins 2,01 après l'arrêt du trastuzumab, une patiente est asymptomatique sous traitement médical et garde une FEV inférieure à 50% et pour les deux cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, ils ont eu une amélioration clinique sous traitement médical mais leur FEV est toujours inférieure à 40%. Les valeurs de FEV de départ des trois

Tableau 2 Traitements reçus.
Treatments received.

Caractéristiques	Pourcentage
<i>Anthracyclines</i>	
Oui	94
Non	6
<i>Taxanes (séquentiel)</i>	
Oui	62,3
Non	37,7
<i>Radiothérapie</i>	
Oui	81,1
Sein droit	47,2
Sein gauche	33,9
Non	18,9

Tableau 3 Analyse des facteurs de risque.
Analysis of risk factors.

Caractéristiques	Valeurs	Significativité
<i>Âge moyen (ans)</i>		
Cardiotoxicité		
Oui	47,77	NS
Non	43,11	
<i>Nombre moyen cures anthracyclines</i>		
Cardiotoxicité		
Oui	4,67	NS
Non	4	
<i>FEV M0 (%)</i>		
Cardiotoxicité		
Oui	63,33	NS
Non	66,64	

patientes qui restent insuffisantes cardiaques étaient 62, 56 et 54%, respectivement.

Discussion

La cardiotoxicité du trastuzumab a été rapportée pour la première fois lors de l'essai phare mené par Slamon et al. [1] en phase métastatique avec des taux d'insuffisance cardiaque symptomatique atteignant 16% des malades lors de l'utilisation concomitante d'anthracyclines et de trastuzumab. Basées sur ces résultats, l'utilisation d'un schéma concomitant anthracyclines-trastuzumab a été bannie et la surveillance de la fonction cardiaque au cours du traitement est devenue systématique.

Cinq essais capitaux ont été publiés en adjuvant, la comparaison de leurs résultats en matière de tolérance cardiaque du trastuzumab est difficile à cause de la différence méthode de surveillance et critères de toxicité utilisés dans chaque étude (Tableau 4) [2].

Les résultats observés dans notre série en termes de taux de diminution asymptomatique de la FEV et du taux d'interruption du traitement sont comparables à ceux de l'analyse combinée *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831* [3], la tolérance paraît meilleure dans l'étude herceptin Adjuvant (HERA) [4], mais toutes les études sont concordantes en matière d'insuffisance cardiaque symptomatique avec des taux ne dépassant pas les 4% pour les schémas de chimiothérapie comportant des anthracyclines (Tableau 5).

Les résultats sont en effet cohérents avec ceux de la littérature mais plutôt dans la fourchette haute de la toxicité, avec 6% qui restent insuffisantes cardiaques et plus de 38% de baisse de FEV. Le manque de puissance statistique ne permet pas d'exclure une toxicité cardiaque plus marquée du trastuzumab chez la femme marocaine et devrait motiver la réalisation d'études plus larges qui pourront répondre à cette question.

Les facteurs de risque pouvant potentialiser ou aggraver la toxicité cardiaque du trastuzumab ont été analysés dans les grandes séries. Dans l'analyse combinée NSABP B-31/NCCTG N9831, un âge supérieur à 50 ans, une FEV de

Tableau 4 Méthodes d'évaluation de la FEV et les critères de toxicités utilisés dans les essais de trastuzumab en adjuvant. *Assessment of LVEF and cardiac toxicity criteria in adjuvant trials of trastuzumab.*

Essai	Méthode d'évaluation de la FEV	Critères de toxicité
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 ^{21,25}	Ventriculographie isotopique (Multi Gated Acquisition Scan)	NYHA
NCCTG N9831 ²¹	MUGA scanning ou échocardiographie	NYHA
HERA ²²	MUGA scanning or echocardiography	NCI–CTC v2.0
Finland Herceptin (FinHer) ²³	MUGA scanning or echocardiography	NCI–CTC v2.0
Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006 ²⁴	Non rapporté	Not reported

NCI–CTC: National Cancer Institute–Common Toxicity Criteria; NYHA: New York Heart Association.

Tableau 5 Résultats de toxicité cardiaque des différentes phases 3. *Results of cardiac toxicity of different phases III trials.*

Études	↓ asymptomatique FEV (%)	Traitement interrompu (%)	ICS (%)
Notre étude	38	17	3,7
NSABP + NCCTG	34	18,9	4,1
HERA	3,7	5,2	2
BCIRG 006	17	NA	AC-TH : 2,3 TCH : 1,2

départ inférieure à 55% et un traitement antérieur par anthracyclines augmentaient de façon significative le risque de cardiotoxicité, alors que la radiothérapie pour un cancer du sein gauche, la race ou l'hypertension artérielle, le diabète et les dyslipémies ne constituaient pas de risque significatif sur le plan statistique.

En analyse multivariée, l'étude HERA retrouvait une majoration du risque cardiaque significative chez les patientes ayant reçues une dose cumulée importante d'anthracyclines, chez les obèses IMC supérieures à 25%, et en cas de FEV de base inférieure à 60%. L'âge, le diabète et l'hyperlipémie ne constituaient pas de risque significatif. Rappelons enfin que les malades ayant des antécédents cardiaques à type d'arythmies ou de maladies coronariennes n'ont pas été incluses dans ces essais [5].

Dans notre série, nous avons relevé dans le groupe de malades ayant présenté une cardiotoxicité persistante à un âge moyen et à un nombre moyen de cures d'anthracyclines reçues plus élevés par rapport au reste de notre échantillon, et une FEV de départ diminuée. Mais toutes ces différences étaient non significatives sur le plan statistique. Cela peut être dû à la faible puissance statistique de notre étude.

Contrairement à la toxicité cardiaque des anthracyclines dose-dépendante et irréversible, celle du trastuzumab est dans la majorité des cas réversible (67% dans notre série) à l'arrêt avec ou sans traitement cardiologique. Cela a déjà été rapporté dans la littérature dans deux analyses rétrospectives [6,7] en adjuvant et en phase métastatique dans un article du centre MD Andersen [8].

Cette différence statistiquement significative retrouvée dans notre échantillon entre la FEV de départ et celle de la fin du traitement à M12 nous amène à poser la question

du devenir cardiaque à long terme des malades traitées par trastuzumab, en effet nous disposons à ce jour de l'actualisation à trois et cinq ans de l'étude NSABP-31 [9], qui rapporte un taux stable sans toxicité surajoutée à moyen terme.

Conclusion

La tolérance cardiaque chez notre échantillon paraît comparable avec les données de la littérature mais plutôt située dans la fourchette haute des taux de toxicité. Le manque de puissance statistique ne permet pas d'exclure une toxicité cardiaque du trastuzumab plus marquée chez la femme marocaine et devrait inciter à plus de prudence d'utilisation de cette substance et à la réalisation d'études plus larges qui pouvant répondre à cette question.

Conflit d'intérêt

Le docteur Rachid Tanz déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant son article intitulé: Tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant: revue à travers 53 observations, accepté pour publication au Journal de gynécologie-obstétrique et biologie de la reproduction sous la référence JGYN 553.

Références

- [1] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.

- [2] Saad A, Abraham J. Trastuzumab and cardiac toxicity: monitoring in the adjuvant setting. *Community Oncol* 2007;4:739–44.
- [3] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
- [4] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
- [5] M. Suter T, Procter M, J. van Veldhuisen D, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin Adjuvant Trial. *JCO* 2007;25:3859–65.
- [6] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811–9.
- [7] Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820–6.
- [8] Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the MD Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2006, doi:10.1200/JCO.2005.04.9551.
- [9] Perez EA, Romond EH, Suman J, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:18S.