

Prévalence et facteurs de risque de la prolongation de l'intervalle QTc chez les patients sous curiethérapie pour cancer de la prostate

Simon Saad^a, Guila Delouya^{a,b}, Carole Lambert^{a,b}, Maroie Barkati^{a,b}, Charles Dariane^{c,d}, Mikhael Laskine^{b,e}, Daniel Taussky^{a,b}

^a Department of Radiation Oncology, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

^b CRCHUM-Centre de Recherche du Centre Hospitalier, de l'Université de Montréal, Montreal, Canada

^c Department of Urology, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

^d Department of Urology, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris University, Paris, France

^e Department of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Le 3 février 2022
Séminaire virtuel 2022

Divulgations

N/A

Introduction

L'intervalle QTc, sur l'ECG, représente le temps de repolarisation ventriculaire corrigé pour la fréquence cardiaque.

- La prolongation du QTc est un précurseur de la torsade de pointes, une arythmie maligne pouvant mener à la mort cardiaque subite.
- Chez les personnes âgées de 55 ans et plus, en particulier chez ceux avec comorbidités, la prolongation du QTc est associée non seulement avec le risque de mort subite, mais aussi avec la mortalité cardiaque et cardiovasculaire^{1,2,3}.

Le traitement du cancer de la prostate inclut l'hormonothérapie par déprivation aux androgènes. (ADT)

- L'ADT est un facteur de risque indépendant pour la mortalité cardiaque⁴.
- L'ADT augmente la mortalité chez les patients avec cancer de la prostate intermédiaire ayant été traités curiethérapie⁵.
- L'ADT augmente l'intervalle QTc, surtout chez les patients avec un QTc élevé (>440ms) avant le début du traitement^{6,7}.
- L'importance de la prolongation du QTc dans cette population de patients demeure inconnue.

1. Straus, S. M., et al. (2006). "Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults." *Journal of the American College of Cardiology* **47(2)**: 362-367.

2. De Bruyne, M., et al. (1999). "Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly: the Rotterdam Study." *European heart journal* **20(4)**: 278-284.

3. Zhang, Y., et al. (2011). "Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* **22(5)**: 660.

4. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *European Urology*. 2014;65(3):565-573.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.032>.

5. Keyes M, Merrick G, Frank S, Grimm P, Zelefsky M. American Brachytherapy Society Task Group Report: use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-a systematic literature review. *Brachytherapy*. 2017;16(2):245-65.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.11.017>.

6. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, Spano J-P, Funck-Brentano C, Salem J-E. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):878-894. doi:<https://doi.org/10.1093/cvr/cvz020>.

7. Gagliano-Jucá T, Travison TG, Kantoff PW, Nguyen PL, Taplin M-E, Kibel AS, et al. Androgen deprivation therapy is associated with prolongation of QTc interval in men with prostate cancer. *J Endocr Soc*. 2018;2(5):485-496.

doi:<https://doi.org/10.1210/je.2018-00039>.

Objectifs de l'étude

Étude exploratoire rétrospective ayant comme but d'évaluer:

- **Objectif primaire:** Prévalence de QTc prolongé chez patients avec cancer de la prostate sous curiethérapie, selon la définition AHA/ACCF/HRS (QTc \geq 450ms)
- **Objectif secondaire:** Évaluer les facteurs pouvant être liés à la prolongation du QTc chez ces patients, dont:
 - Médication
 - Niveau de testostérone
 - Marqueurs d'inflammation systémique
 - Sévérité du cancer

Variables:

- Risque selon le Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA)
 - Risque faible (CAPRA 0-2)
 - Risque intermédiaire (CAPRA 3-5)
 - Risque élevé (CAPRA 6-10)
- Taux sérique de testostérone, si disponible
- Taux de neutrophiles, lymphocytes, plaquettes et hémoglobine

Méthodes: population étudiée

Population:

- 880 patients traités par curiethérapie à faible débit (LDR) et haut débit (HDR) de août 2010 à août 2021, choisis aléatoirement.
- Tous les patients ont eu un ECG et une formule sanguine complète avant le début de leur traitement. Le QTc a été calculé automatiquement avec la formule de Bazett.
- À la discrétion du médecin traitant, 246 patients ont eu une mesure de leur concentration de testostérone sérique.

Critères d'exclusions:

- Médication manquante (n = 31)
- Bloc de branche gauche ou biventriculaire, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, présence de pacemaker, QRS ≥ 120 ms (n = 95)

Laissant 754 patients disponibles pour les analyses.

Caractéristiques de la population étudiée

Table 1. Patient characteristics.

Factor	Median	Interquartile range	Minimum–maximum
Age	64	60 – 69	46–79
Neutrophil	4.15	3.25–5.10	0.24–12.59
Lymphocytes	1.70	1.37–2.10	0.40–18.00
Platelets	221	186.75–255.25	86–427
NLR	2.35	1.80–3.24	0.1–11.0
CAPRA	3	2–5	0–10
0–2	30.4% (<i>n</i> = 229)		
3–5	52.5% (<i>n</i> = 396)		
6–10	17.1% (<i>n</i> = 129)		
Diabetes		13.1% (<i>n</i> = 99)	
Hypertension		41.2% (<i>n</i> = 311)	
Hypercholesterolemia		41.8% (<i>n</i> = 315)	
Cardiac disease		19.5% (<i>n</i> = 147)	
Planning on receiving ADT		14.2% (<i>n</i> = 107)	
Diuretic use		11.0% (<i>n</i> = 83)	
Use of drugs with known risk of TdP*		≥1 drug: 3.0% (<i>n</i> = 23)	
		1 drug: 2.9% (<i>n</i> = 22)	
		2 drugs: 0.1% (<i>n</i> = 1)	
Use of drugs with possible risk of TdP**		≥1 drug: 6.5% (<i>n</i> = 49)	
		1 drug: 6.4% (<i>n</i> = 48)	
		2 drugs: 0.1% (<i>n</i> = 1)	
Total use of drugs with known/possible risk of TdP		≥1 drug: 9.0% (<i>n</i> = 68)	
		1 drug: 8.2% (<i>n</i> = 62)	
		2 drugs: 0.8% (<i>n</i> = 6)	

*According to the CredibleMeds list. Includes citalopram/escitalopram (*n* = 19), sotalol (*n* = 2), amiodarone (*n* = 1), fluconazole (*n* = 1) and flecainide (*n* = 1).

**According to the CredibleMeds list. Includes venlafaxine (*n* = 20), alfuzosin (*n* = 17), mirtazapine (*n* = 5), lithium (*n* = 3), nortriptyline (*n* = 1), clopixol (*n* = 1), tramadol (*n* = 1), aripiprazole (*n* = 1) and desipramine (*n* = 1).

CAPRA: Cancer of the Prostate Risk Assessment; TdP: torsade de pointes.

Résultats

Table 2. Correlation between QTc and clinical factors. (Table view)

Factor	N=	r=	p= ^a
Age	754	0.125	0.001
Total testosterone	248	-0.205	0.001
Hemoglobin	750	-0.031	0.389
Neutrophils	749	0.130	<0.001
Lymphocytes	749	0.058	0.113
Platelets	750	0.068	0.064
Neutrophil/leucocyte ratio	749	0.066	0.070
CAPRA (continuous)	754	0.074	0.043

CAPRA: Cancer of the Prostate Risk Assessment.
 Bold values are statistically significant at $p < 0.05$.

^aPearson correlation coefficient.

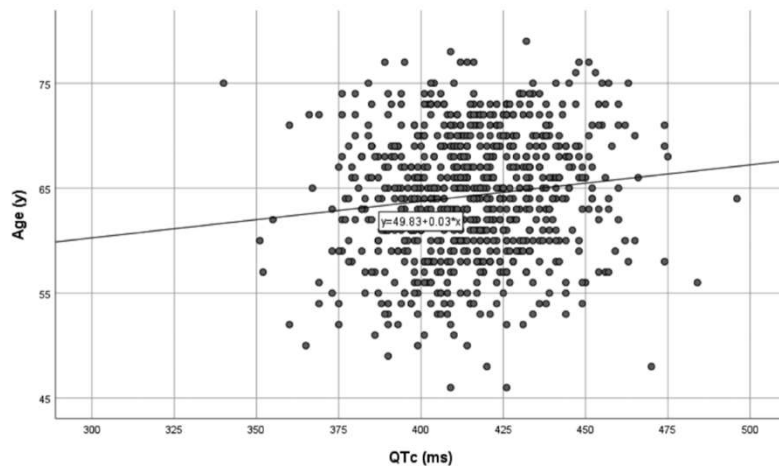


Figure 1. Correlations between QTc and age.

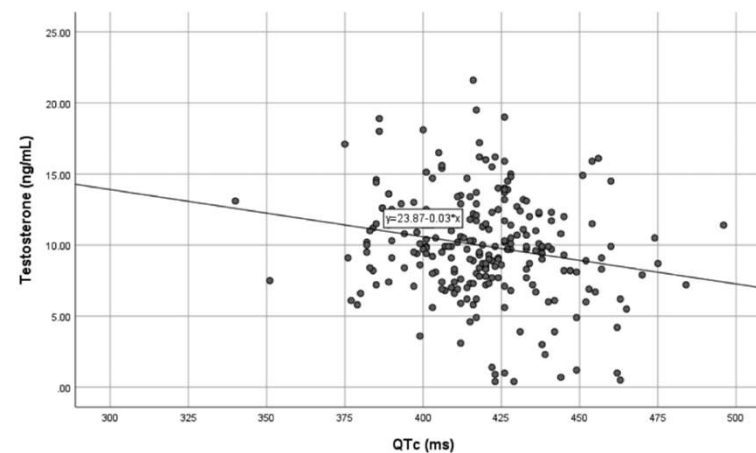


Figure 2. Correlation between QTc and testosterone levels.

Résultats

Table 3. Distribution of QTc prolongation of ≥ 450 ms according to CAPRA score and the factors contributing to the CAPRA score.

Factor (n = 754)	Prevalence of QTc prolongation (n = 45)	p=a
CAPRA		
0-2 (low risk) (n = 229)	4.4% (n = 10)	0.080
3-5 (moderate risk) (n = 396)	5.6% (n = 22)	
6-10 (high risk) (n = 129)	10.1% (n = 13)	
0-5 (low to moderate risk) (n = 625)	5.1% (n = 32)	0.040
6-10 (high risk) (n = 129)	10.1% (n = 13)	
PSA		
<10 (n = 591)	5.9% (n = 35)	0.911
10.1-20 (n = 123)	5.7% (n = 7)	
≥ 20.1 (n = 40)	7.5% (n = 3)	
Gleason score		
Absence of Gleason score 4 or 5 (n = 248)	4.8% (n = 12)	0.134
Secondary Gleason score 4 or 5 (n = 330)	5.2% (n = 17)	
Primary Gleason score 4 or 5 (n = 176)	9.1% (n = 16)	
Absence of Gleason score 4 or 5 or Secondary Gleason score 4 or 5 (n = 578)	5.0% (n = 29)	0.067
Primary Gleason score 4 or 5 (n = 176)	9.1% (n = 16)	
T stage		
T1-2 (n = 714)	5.5% (n = 39)	0.026
T3-4 (n = 40)	15.0% (n = 6)	
Biopsy		
<34% Positive (n = 347)	6.1% (n = 21)	1.000
$\geq 34\%$ Positive (n = 407)	5.9% (n = 34)	

Prevalence of QTc prolongation (= 45)

^aComparison between CAPRA risk-groups and the factors that contribute to the CAPRA score. Chi-square test.

Bold values are statistically significant at $p < 0.05$.

Résultats et discussion

- La prévalence de QTc prolongé dans notre population est de 6.0%.
- La prévalence de QTc prolongé est plus importante (10.1 vs. 5.1%, $p = 0.040$) chez les patients avec cancer à haut risque que ceux à risque faible à intermédiaire.
 - Les patients avec cancer de la prostate à risque élevé sont plus à risque de récives et reçoivent donc plus souvent de l'hormonothérapie.
 - L'hormonothérapie peut avoir un impact supplémentaire sur l'intervalle QTc
- Le QTc, en valeur continue, est corrélé avec l'âge ($r = 0.125$), le taux de neutrophiles ($r = 0.130$) et est corrélé négativement avec le taux sérique de testostérone ($r = -0.205$).
 - Nos données supportent les hypothèses déjà établies reliant la prolongation du QTc avec l'hypogonadisme ainsi que l'inflammation systémique.
 - Il aurait été intéressant d'évaluer des marqueurs d'inflammation plus précis, dont la protéine C réactive.

Conclusion et messages-clés

- La mortalité cardiovasculaire demeure la principale cause de mortalité chez les patients atteints de cancer de la prostate⁸.
- Le traitement du cancer de la prostate par hormonothérapie peut contribuer à la toxicité cardiaque par la prolongation du QTc.
- Les cancers plus agressifs sont associés à une prévalence plus élevée de QTc prolongé.
- Il pourrait être pertinent pour les médecins de monitorer le QTc des patients recevant l'ADT afin de réduire la morbidité et mortalité cardiaque.