

## Etude du risque de cardiotoxicité radio-induite précoce chez des patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein à partir de la cohorte prospective BACCARAT

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n° 570, Santé Publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Epidémiologie

Unité de recherche : IRSN, PSE-SANTE, SESANE, Laboratoire d'Epidémiologie

Référent : Faculté de médecine

**Thèse présentée et soutenue en visioconférence totale,  
Le 6 octobre 2020, par**

**Valentin WALKER**

### Composition du Jury

**Loïc JOSSERAN**

PU-PH, APHP Hôpital Raymond-Poincaré

Président

**Jean-Philippe EMPANA**

Directeur de Recherche, INSERM U970 PARCC

Rapporteur

**Juliette THARIAT**

PU-PH, CLCC A.BACLESSE

Rapporteur

**Marianne AZNAR**

Ph.D., Division of cancer sciences, University of Manchester

Examinatrice

**Stéphane EDERHY**

PH, APHP Hôpital Saint-Antoine

Examineur

**Dominique LAURIER**

Ph.D., IRSN

Directeur de thèse

**Jean FERRIERES**

PU-PH, CHU Rangueil, INSERM UMR1027

Co-Directeur de thèse

**Sophie JACOB**

Ph.D., IRSN

Co-encadrante

*Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP*



Réseau doctoral  
en santé publique

Le réseau doctoral est animé par



# REMERCIEMENTS

Au Docteur Sophie JACOB, j'adresse mes remerciements les plus sincères. Je te suis tout particulièrement reconnaissant pour ta patience, ta bienveillance et le soutien que tu m'as accordé tout au long de ces trois années. Tu as joué un rôle plus que primordial dans l'ensemble des aspects de ces travaux, et je ne doute pas que le résultat serait bien différent sans les efforts que tu as fournis pour me guider et me conseiller à chaque étape.

Je remercie également mes deux directeurs de thèse, le Professeur Jean FERRIERES et le Docteur Dominique LAURIER, pour leurs nombreux apports qui auront permis d'enrichir ces travaux.

Merci à la Clinique Pasteur qui a rendu le projet BACCARAT possible. En particulier, son directeur : Dominique Pon ; l'équipe des radiothérapeutes : Dr Gaëlle Jimenez - Dr Denis Franck - Dr Christian Chevelle - Dr Olivier Gallocher - Dr Igor Latorzeff - Dr Baptiste Pinel ; l'équipe des physiciens médicaux : Dr Jérémy Camilléri et Dr Marianne Ducassou ; l'équipe des cardiologues : Pr Atul Pathak - Dr Olivier Fondard - Dr Loïc Panh ; l'équipe des radiologues : Dr Matthieu Lapeyre - Dr Eric Bruguière - Dr Daniel Colombier ; l'équipe du laboratoire d'analyse : Dr Benoit Fontenel et Thierry Belleau ; et les Attachées de Recherche Clinique (CardioConsult) pour leur disponibilité et leur aide : Juliette Goutner, Samantha Castro et Amélie Maack.

Merci au Docteur David BROGGIO et au Docteur Sylvie DERREUMAUX pour tout ce qu'ils ont réalisés concernant la dosimétrie de l'étude BACCARAT.

Merci au Professeur Olivier LAIREZ qui nous a accordé son temps à de nombreuses reprises concernant les échocardiographies et la technique du 2D-strain.

Merci au Docteur Fabien MILLIAT et à George TARLET pour leurs conseils et efforts sur l'analyse des biomarqueurs sanguins.

Merci à l'ensemble des membres du jury qui m'ont accordé leur temps afin de juger cette thèse : les Professeurs Loïc JOSSERAN et Juliette THARIAT et les Docteurs Jean-Philippe EMPANA, Marianne AZNAR et Stéphane EDERHY.

Merci au Réseau Doctoral en santé publique animé par l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique qui m'a permis de découvrir d'autres aspects de la santé publique via leurs formations.

Cette thèse a été financée dans le cadre du projet européen MEDIRAD (programme de recherche et de formation Euratom 2014-2018 dans le cadre de la convention de subvention n ° 755523).

Merci à tous les étudiants/doctorants de l'IRSN que j'ai côtoyé en formations, en congrès et/ou aux journées des thèses pour les beaux souvenirs qu'ils me laissent.

Merci aux « Lepidiens » qui m'ont toujours accueilli chaleureusement à Fontenay-aux-Roses.

Merci à Aurélie VILLARD et à Fanny PARIS, mes collègues et amies Toulousaines du LEPID, pour vos encouragements, votre aide et votre soutien.

Merci à mes collègues et amis Toulousains, français comme italiens, pour tout ce que nous avons partagé tout au long de ces années.

Pour finir, je souhaite remercier mes proches, ma famille et mes amis, pour leur présence et leur soutien sans faille depuis de très nombreuses années. Je vous en suis infiniment reconnaissant.



# TABLES DES MATIERES

|                                                                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>PREAMBULE.....</b>                                                                                                         | <b>8</b>  |
| <b>PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE .....</b>                                                             | <b>10</b> |
| <b>LISTE DES FIGURES .....</b>                                                                                                | <b>12</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>                                                                                               | <b>13</b> |
| <b>LISTE DES ACRONYMES .....</b>                                                                                              | <b>14</b> |
| <b>CHAPITRE I.....</b>                                                                                                        | <b>15</b> |
| I. INTRODUCTION .....                                                                                                         | 16        |
| A. <i>Le cancer du sein</i> .....                                                                                             | 16        |
| 1. La glande mammaire .....                                                                                                   | 16        |
| 2. Généralités sur le cancer du sein.....                                                                                     | 17        |
| a) « Cancérisation » : un processus en trois étapes.....                                                                      | 17        |
| b) Types et classification des cancers du sein .....                                                                          | 19        |
| c) Epidémiologie des cancers du sein .....                                                                                    | 21        |
| 3. Prise en charge et traitements du cancer du sein .....                                                                     | 23        |
| a) Chirurgie .....                                                                                                            | 25        |
| b) Chimiothérapie .....                                                                                                       | 25        |
| c) Hormonothérapie.....                                                                                                       | 26        |
| d) Radiothérapie .....                                                                                                        | 27        |
| B. <i>La radiothérapie pour le cancer du sein</i> .....                                                                       | 28        |
| 1. Généralités sur les rayonnements ionisants.....                                                                            | 28        |
| a) Origines, types, sources d'exposition .....                                                                                | 28        |
| b) Effets des rayonnements ionisants.....                                                                                     | 32        |
| 2. Historique de la radiothérapie du sein .....                                                                               | 33        |
| a) Descriptif des différentes techniques de radiothérapie .....                                                               | 35        |
| b) Technique de guidage par l'image .....                                                                                     | 36        |
| c) Impact sur la dose au cœur .....                                                                                           | 36        |
| 3. Principe et déroulement de la radiothérapie pour le cancer du sein .....                                                   | 37        |
| 4. Irradiation du cœur au cours d'une radiothérapie du sein .....                                                             | 41        |
| a) Dosimétrie cardiaque .....                                                                                                 | 41        |
| b) Impact cardiovasculaire des techniques de RT.....                                                                          | 42        |
| i. Impact sur la dose au cœur .....                                                                                           | 42        |
| ii. Optimisation pendant le traitement.....                                                                                   | 42        |
| c) Histogramme dose volume et contrainte de dose .....                                                                        | 43        |
| C. <i>Effets cardiovasculaires de la radiothérapie pour le cancer du sein</i> .....                                           | 46        |
| 1. Anatomie du cœur et grandes familles de maladies cardiovasculaires.....                                                    | 46        |
| 2. Physiopathologie de la cardiotoxicité des rayonnements ionisants.....                                                      | 50        |
| 3. Complications et changements cardiaques cliniques et infracliniques après radiothérapie pour un cancer du sein ...         | 51        |
| A) Signes cliniques des complications cardiaques radio-induites après radiothérapie du sein .....                             | 51        |
| b) Signes infracliniques et marqueurs biologiques des lésions cardiaques radio-induites après RT du sein .....                | 54        |
| i. Anomalies précoces de la fonction myocardique après RT et focus sur l'échographie 2D strain.....                           | 54        |
| (a) Pertinence de la FEVG.....                                                                                                | 54        |
| (b) Apports du 2D strain par rapport à la FEVG.....                                                                           | 55        |
| (c) Impact de la radiothérapie sur la contractilité myocardique : revue des études .....                                      | 56        |
| ii. Impact de la radiothérapie au niveau des artères coronaires .....                                                         | 62        |
| iii. Evaluation d'atteintes cardiovasculaires après radiothérapie par IRM cardiaque .....                                     | 66        |
| iv. Impact de la radiothérapie dans l'évolution précoce de biomarqueurs potentiellement impliqués dans la cardiotoxicité..... | 68        |
| 4. Cardiotoxicité des traitements médicaux anticancéreux .....                                                                | 71        |
| a) La chimiothérapie.....                                                                                                     | 71        |
| b) L'hormonothérapie.....                                                                                                     | 73        |

|                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| c) Autres traitements anticancéreux .....                                                   | 74         |
| D. Synthèse .....                                                                           | 76         |
| E. Objectifs de la thèse .....                                                              | 77         |
| 1. Objectifs de l'étude BACCARAT .....                                                      | 77         |
| 2. Objectifs spécifiques de la thèse .....                                                  | 78         |
| <b>CHAPITRE II .....</b>                                                                    | <b>80</b>  |
| II. PRESENTATION DES ETUDES BACCARAT ET EARLY-HEART .....                                   | 81         |
| A. La cohorte française BACCARAT .....                                                      | 81         |
| 1. Population concernée .....                                                               | 81         |
| 2. Critères d'éligibilité .....                                                             | 82         |
| a) Critères d'inclusion .....                                                               | 82         |
| b) Critères de non-inclusion .....                                                          | 83         |
| c) Critères d'exclusion .....                                                               | 84         |
| d) Sorties volontaires ou involontaires de l'étude .....                                    | 85         |
| 3. Modalités de recrutements .....                                                          | 85         |
| 4. Schéma général de l'étude et étapes du protocole .....                                   | 86         |
| 5. Déroulement des examens cardiaques et prélèvements sanguins .....                        | 88         |
| a) Echographies .....                                                                       | 88         |
| b) Coroscanners .....                                                                       | 88         |
| c) Prélèvements sanguins et préparation des aliquots .....                                  | 89         |
| 6. Justification du nombre de sujets nécessaires .....                                      | 89         |
| 7. Considérations éthiques et réglementaires .....                                          | 90         |
| B. La cohorte EARLY-HEART du projet européen MEDIRAD .....                                  | 91         |
| 1. Modalités de recrutement .....                                                           | 91         |
| 2. Déroulement de l'étude, recueil des données et examens réalisés .....                    | 91         |
| 3. Considérations éthiques .....                                                            | 93         |
| C. Caractéristiques générales des patientes de BACCARAT .....                               | 93         |
| 1. Nombre de patientes avec des données disponibles à chaque temps de suivi .....           | 93         |
| 2. Caractéristiques de la population à l'inclusion .....                                    | 94         |
| <b>CHAPITRE III .....</b>                                                                   | <b>97</b>  |
| III. RADIOTHERAPIE ET EVALUATION DE LA DOSIMETRIE CARDIAQUE DES PATIENTES DE BACCARAT ..... | 98         |
| A. Introduction et objectifs .....                                                          | 98         |
| B. Matériels et Méthodes .....                                                              | 100        |
| 1. Réalisation de la radiothérapie et de la dosimétrie à la Clinique Pasteur .....          | 100        |
| 2. Dosimétrie pour le ventricule gauche et artères coronaires : les grandes étapes .....    | 102        |
| a) Utilisation des coroscanners .....                                                       | 102        |
| b) Fusion des informations issues du coroscanner et du scanner de radiothérapie .....       | 103        |
| c) Dosimétrie manuelle de l'IRSN .....                                                      | 105        |
| C. Résultats .....                                                                          | 107        |
| 1. Caractéristiques de la population considérée pour la dosimétrie .....                    | 107        |
| 2. Doses cardiaques : cœur, ventricule gauche et artères coronaires .....                   | 109        |
| D. Conclusion et éléments de discussion .....                                               | 112        |
| <b>CHAPITRE IV .....</b>                                                                    | <b>114</b> |
| IV. IMPACT DE LA RADIOTHERAPIE SUR L'ÉVOLUTION DE LA CONTRACTILITE MYOCARDIQUE .....        | 115        |
| A. Introduction et objectifs .....                                                          | 115        |
| B. Matériels et méthodes .....                                                              | 116        |
| 1. Réalisation des échocardiographies et mesure du strain .....                             | 116        |
| 2. Population d'étude .....                                                                 | 119        |
| 3. Analyse statistique .....                                                                | 120        |
| a) Analyse de la relation dose-réponse .....                                                | 121        |
| b) Description des variations en fonction des couches myocardiques .....                    | 122        |
| c) Analyse de variabilité .....                                                             | 123        |
| C. Résultats .....                                                                          | 124        |
| 1. Association entre dose cardiaque et altération du GLS>10% .....                          | 124        |
| a) Population d'étude .....                                                                 | 124        |
| b) Doses cardiaques .....                                                                   | 126        |

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| c)                                                                                                                                            | Comparaison des mesures échographique et de strain à l'inclusion et 6 mois post RT .....                                        | 128        |
| d)                                                                                                                                            | Relation dose au cœur et au ventricule gauche et réduction du GLS >10% .....                                                    | 130        |
| i.                                                                                                                                            | Modèle 1.....                                                                                                                   | 132        |
| ii.                                                                                                                                           | Modèle 2.....                                                                                                                   | 132        |
| 2.                                                                                                                                            | Variations globales et régionales du strain multicouche 6 mois post RT .....                                                    | 134        |
| 3.                                                                                                                                            | Analyse de la variabilité intra-opérateur .....                                                                                 | 139        |
| D.                                                                                                                                            | <i>Conclusion et éléments de discussion</i> .....                                                                               | 141        |
| 1.                                                                                                                                            | Association entre dose cardiaque et dysfonction infraclinique du ventricule gauche .....                                        | 141        |
| a)                                                                                                                                            | Baisse du global longitudinal strain .....                                                                                      | 141        |
| b)                                                                                                                                            | Evènement infraclinique et association avec la dose cardiaque .....                                                             | 142        |
| c)                                                                                                                                            | Prise en compte des autres facteurs de risque.....                                                                              | 143        |
| 2.                                                                                                                                            | Approche multicouche et régionale du GLS .....                                                                                  | 143        |
| a)                                                                                                                                            | Approche multicouche .....                                                                                                      | 143        |
| b)                                                                                                                                            | Différences d'altération du strain en fonction de la localisation .....                                                         | 144        |
| 3.                                                                                                                                            | Limites .....                                                                                                                   | 145        |
| <b>CHAPITRE V .....</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                 | <b>148</b> |
| V. EVOLUTION PRECOCE D'UN PANEL DE BIOMARQUEURS SANGUINS ET RISQUE DE DYSFONCTION CARDIAQUE INFRACLINIQUE 6 MOIS APRES RADIOTHERAPIE..... 149 |                                                                                                                                 |            |
| A.                                                                                                                                            | <i>Introduction et objectifs</i> .....                                                                                          | 149        |
| B.                                                                                                                                            | <i>Matériels et Méthodes</i> .....                                                                                              | 150        |
| 1.                                                                                                                                            | Population d'étude.....                                                                                                         | 150        |
| 2.                                                                                                                                            | Analyses de laboratoire .....                                                                                                   | 151        |
| 3.                                                                                                                                            | Analyses statistiques .....                                                                                                     | 152        |
| C.                                                                                                                                            | <i>Résultats</i> .....                                                                                                          | 153        |
| 1.                                                                                                                                            | Caractéristiques de la population étudiée .....                                                                                 | 153        |
| 2.                                                                                                                                            | Changements du niveau des biomarqueurs entre la mesure avant RT et en fin de RT .....                                           | 154        |
| 3.                                                                                                                                            | Association entre l'évolution des biomarqueurs plasmatiques et une dysfonction cardiaque infraclinique .....                    | 156        |
| D.                                                                                                                                            | <i>Conclusion et éléments de discussion</i> .....                                                                               | 160        |
| 1.                                                                                                                                            | L'évolution précoce des biomarqueurs sanguins .....                                                                             | 160        |
| 2.                                                                                                                                            | Niveau de fibrinogène et associations avec les valeurs échocardiographiques .....                                               | 161        |
| 3.                                                                                                                                            | Limites .....                                                                                                                   | 162        |
| <b>CHAPITRE VI.....</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                 | <b>163</b> |
| VI. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....                                                                                                 |                                                                                                                                 |            |
| A.                                                                                                                                            | <i>Principaux résultats de la thèse</i> .....                                                                                   | 165        |
| 1.                                                                                                                                            | Dosimétrie cardiaque .....                                                                                                      | 165        |
| 2.                                                                                                                                            | L'échocardiographie de strain : un outil pour évaluer précocement une dysfonction ventriculaire gauche radio-induite.....       | 166        |
| 3.                                                                                                                                            | Apport des biomarqueurs en complément de la dosimétrie cardiaque pour la prédiction d'une dysfonction ventriculaire gauche..... | 167        |
| B.                                                                                                                                            | <i>Retombées des résultats dans le domaine de la cardiotoxicité des radiothérapies pour le cancer du sein ..</i>                | 168        |
| 1.                                                                                                                                            | Sur la prise en charge et le suivi des patientes.....                                                                           | 168        |
| 2.                                                                                                                                            | Sur l'orientation de futures études .....                                                                                       | 170        |
| C.                                                                                                                                            | <i>Perspectives</i> .....                                                                                                       | 171        |
| 1.                                                                                                                                            | Analyse des données de suivi à 24 mois dans BACCARAT .....                                                                      | 171        |
| a)                                                                                                                                            | Evolution des mesures echocardiographiques de Global Longitudinal Strain .....                                                  | 171        |
| b)                                                                                                                                            | Exploitation des données de coroscanners .....                                                                                  | 172        |
| c)                                                                                                                                            | Evolution des concentrations de biomarqueurs plasmatiques .....                                                                 | 173        |
| 2.                                                                                                                                            | Analyse des données de l'étude EARLY HEART .....                                                                                | 173        |
| 3.                                                                                                                                            | Au-delà de BACCARAT et EARLY HEART .....                                                                                        | 173        |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                                                                                                                     |                                                                                                                                 | <b>175</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>                                                                                                                           |                                                                                                                                 | <b>188</b> |

# PREAMBULE

## ***Intérêt de la détection précoce de modifications infracliniques cardiovasculaires suite à une radiothérapie pour un cancer du sein***

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes, avec près de 60.000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France. C'est également la première cause de mortalité par cancer chez la femme. La radiothérapie externe tient une place majeure dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie. Les différentes évolutions des techniques de radiothérapie, de l'imagerie médicale et de l'informatique ont contribué à améliorer le contrôle des tumeurs, ce qui a permis une augmentation du taux de survie des patientes. Cependant, le suivi à long terme (> 10 ans) de ces patientes a mis en évidence une mortalité cardiovasculaire accrue, notamment suite aux effets secondaires de la radiothérapie sur ces tissus sains.

Les principales connaissances sur les effets cardiovasculaires de cette exposition aux rayonnements ionisants proviennent d'études rétrospectives portant sur des cohortes de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein entre les années 30 et les années 90. Ces études, qui utilisaient des techniques plus fortement irradiantes pour la sphère thoracique qu'aujourd'hui, ne sont plus en adéquation avec les méthodologies actuelles qui ont permis une forte réduction des doses absorbées. Sans attendre que de nouvelles cohortes fournissent des résultats de morbidité et de mortalité quant aux conséquences cardiovasculaires actuelles, de nouvelles techniques et technologies peuvent permettre l'observation précoce de changements cardiaques infracliniques survenant après la radiothérapie. La compréhension de ces changements précoces et leur exploitation pourraient permettre une prise en charge améliorée des patientes, permettant in fine une réduction des effets secondaires et une amélioration de leur survie. Ces travaux de thèse se sont inscrits dans cette démarche d'évaluation des changements cardiaques survenant après la radiothérapie pour le cancer du sein.

## ***Défi de la dosimétrie aux sous-structures cardiaques***

La dosimétrie du cœur entier est une étape incontournable dans le cadre de la planification de la radiothérapie avec des contraintes de dose à respecter pour le cœur dans sa globalité. Cependant, peu d'études se sont intéressées précisément aux doses pouvant être absorbées au niveau des sous-structures cardiaques, comme le ventricule gauche ou les artères coronaires. En effet, dans les planifications actuelles de traitements, la résolution et le contraste du scanner de radiothérapie permettent de rendre le cœur visible, mais ce n'est généralement pas suffisant pour la visualisation des artères coronaires. Le ventricule gauche, comme les artères coronaires, ne sont jamais contourés en routine, bien qu'il soit connu aujourd'hui que la dose au cœur est hétérogène et que certaines de

ses sous-structures, au niveau du ventricule gauche ou de certaines artères coronaires, peuvent recevoir des niveaux de doses très élevés qui ne sont pas identifiés dans la mesure « globale » de la dose moyenne absorbée par le cœur entier. Cette évaluation précise au niveau individuel des sous-structures cardiaques est l'un des défis de l'étude BACCARAT (**Chapitre III**), proposant une méthodologie d'imagerie plus précise.

### ***Impact de la radiothérapie sur la déformation ventriculaire gauche après 6 mois de suivi***

La littérature est abondante concernant les effets de la chimiothérapie sur la fonction ventriculaire gauche. Pour la détection et la gestion de la cardiotoxicité, les cardiologues ont recours à l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à partir d'échocardiographies. La Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction (CTRCD) est définie comme une diminution de la FEVG de plus de 10% à un niveau inférieur à 53% [1]. Néanmoins, la FEVG peut s'avérer moins sensible, à des stades précoces après traitement, que la mesure de la contractilité myocardique (strain). La CTRCD peut alors être définie par une diminution supérieure à 10-15% de la déformation longitudinale globale (Global Longitudinal Strain - GLS) par rapport à un GLS de base considéré comme normal. Dans le cadre des études portant sur les effets précoces de la radiothérapie pour le cancer du sein, la FEVG reste souvent stable bien qu'un dysfonctionnement ventriculaire gauche infraclinique mesuré par la baisse du GLS soit observé. Dans le cadre de l'étude BACCARAT, nous avons eu recours à cette technique d'échographie de strain qui, combinée à une dosimétrie cardiaque précise, nous a permis d'évaluer la relation dose-réponse entre l'évènement dysfonctionnement ventriculaire gauche infraclinique 6 mois post-radiothérapie et la dosimétrie cardiaque (**Chapitre IV**).

Par ailleurs, l'analyse de la contractilité myocardique peut se faire par une approche globale (GLS) mais également par une approche dite « multicouche », en fonction des couches myocardiques, et « territoriale » en fonction des zones du ventricule gauche considérées. Cette approche a été retenue pour évaluer précisément les différences éventuelles d'altération de la contractilité myocardique après radiothérapie, en particulier pour faire un lien avec les niveaux de doses absorbées par les sous structures cardiaques, telles que les artères coronaires (**Chapitre IV**).

### ***Apport de la mesure de biomarqueurs plasmatiques dans la prédiction d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche infraclinique***

Un large panel de biomarqueurs pouvant être associés à une forme de cardiotoxicité ont été mesurés pour les patientes de l'étude BACCARAT. En complément de la dosimétrie cardiaque, considérée pour établir un lien avec la survenue d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche infraclinique, ces biomarqueurs ont été testés afin d'identifier le potentiel d'amélioration de la prédiction de ce dysfonctionnement par l'un ou plusieurs de ces biomarqueurs (**Chapitre V**).

# PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE

## **Publications**

**Walker V**; Crijns A; Langendijk JA; Spoor D; Vliegenthart R; Combs S; Mayinger M; Eraso A; Guedea F; Fiuza M; Constantino Rosa Santos S; Tamarat R; Laurier D; Ferrières J; Mousseaux E; Frija G; Cardis E; Jacob S. Early detection of cardiovascular changes after radiotherapy for breast cancer: Protocol for a European multicenter prospective cohort (MEDIRAD EARLY HEART Study). JMIR Research Protocol 2018; 7(10):e178. doi: 10.2196/resprot.9906.

Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, **Walker V**, Lairez O, Lapeyre M, Bruguier E, Pathak A, Bernier MO, Laurier D, Ferrières J, Gallocher O, Jimenez G, Broggio D. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). Radiat Oncol 2019; 14(1):29. doi: 10.1186/s13014-019-1234-z.

**Walker V**, Lairez O, Fondard O, Pathak A, Pinel B, Chevelle C, Franck D, Jimenez G, Camilleri J, Panh L, Broggio D, Derreumaux S, Bernier MO, Laurier D, Ferrières J et Jacob S. Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain changes (BACCARAT Study). Radiat Oncol 2019; 14(1):204. doi: 10.1186/s13014-019-1408-8.

**Walker V**, Lairez O, Fondard O, Jimenez G, Camilleri J, Panh L, Broggio D, Bernier MO, Laurier D, Ferrières J, Jacob S. Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left breast cancer patients (BACCARAT study). Radiat Oncol. 2020;15. doi:10.1186/s13014-020-01635-y.

**Walker V**, Villard A, Tarlet G, Lairez O, Fondard O, Jimenez G, Camilleri J, Panh L, Broggio D, Bernier MO, Laurier D, Ferrières J, Milliat F, Jacob S. Early changes in circulating biomarkers after breast cancer radiotherapy: measuring fibrinogen could help to predict the risk of subclinical cardiac dysfunction (BACCARAT study). **En cours d'écriture.**

Jacob S, Villard A, **Walker V**, Jimenez G, Broggio D, Bernier MO, Ferrières J, Laurier D, Milliat F. Impact of breast cancer radiotherapy on the early evolution of multiple biomarkers with a potential role in cardiotoxicity (BACCARAT study). **En cours d'écriture.**

## **Communications affichées**

**Walker V**, Broggio D, Derreumaux S, Camilleri J, Bruguière E, Lapeyre M, Fondard O, Lairez O, Bernier MO, Laurier D, Chevelle C, Jimenez G, Ferrières J, Jacob S. Cardiac radiation exposure associated with breast cancer radiotherapy: dose distribution to the heart substructures and coronary arteries (BACCARAT Study). 29ème Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie (JESFC 2019), Paris, 16-19 janvier 2019.

**Walker V**, Jacob S, Crijns A, Langendijk J A, Spoor D S, Vliegenthart R, Combs S E, Mayinger M, Borm K, Eraso A, Guedea F, Fiuza M, Constantino Rosa Santos S, Tamarat R, Laurier D, Ferrières J, Cardis E, Mousseaux E. Radiotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: new approaches of early detection and prediction based on cardiac imaging and circulating biomarkers (European MEDIRAD EARLY-HEART study). 29ème Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie (JESFC 2019), Paris, 16-19 janvier 2019.

**Walker V**, Lairez O, Fondard O, Jimenez G, Broggio D, Laurier D, Ferrières J, Jacob S. Utilisation de l'imagerie 2D-strain du myocarde pour la détection précoce de la cardiotoxicité induite par la radiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (étude BACCARAT). 13<sup>ème</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN), Toulouse, 15-17 mai 2019.

## **Communications orales**

**Walker V**, Broggio D, Derreumaux S, Camilleri J, Bruguière E, Lapeyre M, Chevelle C, Jimenez G, Pathak A, Bernier MO, Ferrières J, Laurier D, Jacob S. Stressing the importance of considering radiation doses to cardiac substructures and coronary arteries in breast cancer radiotherapy-induced cardiotoxicity studies: example of the BACCARAT Study. European Radiation Protection Week (ERPW 2018), Rovinj Rovigno, 1-5 octobre 2018.

**Walker V**, Lairez O, Fondard O, Jimenez G, Bernier MO, Broggio D, Laurier D, Ferrières J, Jacob S. Apports de la dosimétrie cardiaque et de l'échographie 2D STRain pour la détection précoce de la cardiotoxicité induite par la radiothérapie du cancer du sein (Etude BACCARAT). 12ème Congrès National de Radioprotection (SFRP), La Rochelle, 18-20 juin 2019.

**Walker V**, Lairez O, Fondard O, Jimenez G, Camilleri J, Broggio D, Bernier MO, Laurier D, Ferrières J, Jacob S. Cardiotoxicity after breast cancer radiotherapy: relationship between cardiac doses and early myocardial dysfunction (BACCARAT study). 16th International Congress of Radiation Research (ICRR), Manchester, 25-29 août 2019.

**Walker V\***, Lairez O, Fondard O, Jimenez G, Camilleri J, Broggio D, Bernier MO, Laurier D, Ferrières J, Jacob S. Cardiotoxicity and breast cancer radiation therapy: an analysis of the association between early myocardial dysfunction and cardiac doses (BACCARAT study). 15th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA15), Séoul, 11-15 mai 2020.

**Walker V\***, Villard A, Tarlet , Jimenez G, Ferrières J, Bernier MO, Laurier D, Milliat F, Jacob S. Impact of Radiation Therapy for Breast Cancer on the Evolution of Thrombomodulin Plasma Levels as an Index of Cardiotoxicity and Association with Cardiac Doses (BACCARAT study). 15th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA15), Séoul, 11-15 mai 2020.

**\* Annulation liée à la pandémie de Covid-19.**

# Liste des figures

|                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1 : La glande mammaire.....                                                                                                                        | 17  |
| Figure 2 : Schéma présentant une dissémination du cancer par voie sanguine .....                                                                          | 18  |
| Figure 3 : Incidence et Mortalité des cancers du sein par tranche d'âge en France en 2012 [10] .....                                                      | 22  |
| Figure 4 : Taux d'Incidence et de Mortalité des cancers du sein estimés de 1980 à 2012 [10].....                                                          | 22  |
| Figure 5 : Capacité de pénétration de différentes formes de rayonnement.....                                                                              | 29  |
| Figure 6 : Les différentes doses en radioprotection .....                                                                                                 | 29  |
| Figure 7 : Exposition moyenne de la population aux rayonnements ionisants - Bilan IRSN 2015.....                                                          | 31  |
| Figure 8 : Le fonctionnement de la radiothérapie face au cancer .....                                                                                     | 37  |
| Figure 9 : Histogramme Dose Volume du cœur d'une patiente traitée par radiothérapie pour un cancer du sein.....                                           | 44  |
| Figure 10 : Histogramme Dose Volume de l'artère interventriculaire antérieure d'une patiente traitée par radiothérapie pour un cancer du sein.....        | 44  |
| Figure 11 : Artères et veines du cœur .....                                                                                                               | 47  |
| Figure 12 : Segmentation des différentes artères coronaires .....                                                                                         | 48  |
| Figure 13 : Composition de la paroi cardiaque.....                                                                                                        | 61  |
| Figure 14 : Déroulement des différents examens au sein de la cohorte BACCARAT.....                                                                        | 87  |
| Figure 15 : Logigramme du nombre de patientes à chaque moment de l'étude pour les différentes analyses .....                                              | 94  |
| Figure 16 : Coupe axiale du coeur avec matrice de dose .....                                                                                              | 106 |
| Figure 17 : Modèle à 16 segments selon les directives de l'American Society of Echocardiography .....                                                     | 117 |
| Figure 18 : Distribution typique de l'artère coronaire droite (RCA), de l'artère interventriculaire antérieure (LAD) et de l'artère circonflexe (CX)..... | 118 |
| Figure 19 : Processus d'exclusion des patientes de l'étude BACCARAT pour l'analyse du Strain ....                                                         | 119 |
| Figure 20 : Découpage des zones par segments en fonction des artères coronaires et des niveaux du ventricule gauche .....                                 | 123 |
| Figure 21 : Moyennes des 16 segments du strain endocardique.....                                                                                          | 135 |
| Figure 22 : Répartition des doses à l'artère Interventriculaire Antérieure pour la couche endocardique.....                                               | 137 |
| Figure 23 : Répartition des doses à l'artère circonflexe pour la couche endocardique.....                                                                 | 138 |
| Figure 24 : Répartition des doses à l'artère coronaire droite pour la couche endocardique .....                                                           | 138 |
| Figure 25 : Analyse de la variabilité intra-opérateur - Graphique de Bland et Altman.....                                                                 | 139 |
| Figure 26 : Analyse de la variabilité intra-opérateur - Graphique de Bland et Altman enrichi.....                                                         | 140 |
| Figure 27 : Courbes ROC illustrant les régressions logistiques avec la dose moyenne au VG et le fibrinogène.....                                          | 159 |



# Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : Stades du cancer du sein en fonction de la classification Tumor, Node, and Metastasis (TNM) breast cancer staging system .....                                   | 20  |
| Tableau 2 : Effets déterministes en fonction de la dose reçue par un organe .....                                                                                            | 32  |
| Tableau 3 : Critères de toxicité cardiaque selon la terminologie Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 .....                                    | 49  |
| Tableau 4 : Échelle de Zubrod ECOG/OMS.....                                                                                                                                  | 82  |
| Tableau 5 : Classification de Ring & Messner .....                                                                                                                           | 84  |
| Tableau 6 : Répartition des effectifs du projet EARLY HEART par centre .....                                                                                                 | 92  |
| Tableau 7 : Caractéristiques de base de la population étudiée .....                                                                                                          | 95  |
| Tableau 8 : Caractéristiques liés au traitement par radiothérapie .....                                                                                                      | 96  |
| Tableau 9 : Caractéristiques de base de la population étudiée .....                                                                                                          | 108 |
| Tableau 10 : Doses d'irradiation aux différentes structures cardiaques de la population en Gray..                                                                            | 111 |
| Tableau 11 : Caractéristiques de base des patientes étudiées vs. caractéristiques de bases des patientes exclues .....                                                       | 120 |
| Tableau 12 : Caractéristiques de base de la population : antécédents démographiques, tumoraux et cardiovasculaires .....                                                     | 125 |
| Tableau 13 : Doses d'irradiation aux différentes structures cardiaques en Gray.....                                                                                          | 127 |
| Tableau 14 : Paramètres d'échocardiographies à l'inclusion et 6 mois après la radiothérapie.....                                                                             | 129 |
| Tableau 15 : Strain longitudinal à l'inclusion et 6 mois après la radiothérapie .....                                                                                        | 129 |
| Tableau 16 : Associations univariées concernant le dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche (baisse relative du GLS > 10%) 6 mois après la radiothérapie .....   | 130 |
| Tableau 17 : Facteurs pouvant être associés avec la réduction du GLS (réduction du strain supérieure à 10%) 6 mois après radiothérapie .....                                 | 131 |
| Tableau 18 : Associations entre les doses et le dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche (baisse relative du GLS > 10%) 6 mois après la radiothérapie .....      | 132 |
| Tableau 19 : Associations entre les doses de radiation cardiaque et le dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche (baisse relative du GLS>10%) 6 mois post RT..... | 133 |
| Tableau 20 : Strain longitudinal par couche à l'inclusion et 6 mois après la radiothérapie.....                                                                              | 134 |
| Tableau 21 : Analyse régionale du GLS endocardique .....                                                                                                                     | 135 |
| Tableau 22 : Analyse territoriale du GLS endocardique .....                                                                                                                  | 136 |
| Tableau 23 : Caractéristiques de base des patientes.....                                                                                                                     | 153 |
| Tableau 24 : Description des biomarqueurs dans la population .....                                                                                                           | 155 |
| Tableau 25 : Association entre le pourcentage de variation des biomarqueurs pré/post RT et la présence d'une dysfonction cardiaque infraclinique.....                        | 157 |
| Tableau 26 : Régressions logistiques avec paramètres cardiaques et fibrinogène .....                                                                                         | 158 |
| Tableau 27 : Performances prédictives des régressions logistiques .....                                                                                                      | 159 |

# Liste des acronymes

|                 |                                                                             |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>3D-CRT</b>   | Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy                               |
| <b>ADN</b>      | Acide Désoxyribonucléique                                                   |
| <b>BACCARAT</b> | BreAst Cancer and CArdiotoxicity Induced by RAdioTherapy                    |
| <b>CD</b>       | Artère Coronaire Droite                                                     |
| <b>CIPR</b>     | Commission Internationale de Protection Radiologique                        |
| <b>CMI</b>      | Chaine Mammaire Interne                                                     |
| <b>CT</b>       | Computed Tomography                                                         |
| <b>CTRCD</b>    | Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction                                  |
| <b>CTV</b>      | Clinical Target Volume                                                      |
| <b>CX</b>       | Artère coronaire CirconfleXe                                                |
| <b>DICOM</b>    | Digital Imaging and Communications in Medicine                              |
| <b>DL50</b>     | Dose Létale à 50% (en Gy)                                                   |
| <b>FEVG</b>     | Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche                                    |
| <b>GLS</b>      | Global Longitudinal Strain                                                  |
| <b>GTV</b>      | Gross Tumor Volume                                                          |
| <b>HDV</b>      | Histogramme Dose-Volume                                                     |
| <b>IC 95%</b>   | Intervalle de Confiance à 95%                                               |
| <b>IMRT</b>     | Intensity Modulated Radiation Therapy                                       |
| <b>IQ</b>       | Inter-Quartile (3 <sup>ème</sup> quartile Q3 – 1 <sup>er</sup> quartile Q1) |
| <b>IRSN</b>     | Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire                          |
| <b>IVA</b>      | Artère coronaire Inter-Ventriculaire Antérieure                             |
| <b>NTCP</b>     | Normal Tissue Complication Probability                                      |
| <b>OAR</b>      | Organe à Risque                                                             |
| <b>PTV</b>      | Planned Target Volume                                                       |
| <b>RCP</b>      | Réunion de Concertation pluridisciplinaire                                  |
| <b>RI</b>       | Rayonnements ionisants                                                      |
| <b>RT</b>       | Radiothérapie externe                                                       |
| <b>SF2</b>      | Fraction survivante 2 Gy                                                    |
| <b>SR</b>       | Strain Rate                                                                 |
| <b>TC</b>       | Tronc Commun                                                                |
| <b>TEL</b>      | Transfert d'Énergie Linéique                                                |
| <b>TPS</b>      | Treatment Planning System                                                   |
| <b>VG</b>       | Ventricule Gauche                                                           |
| <b>VMAT</b>     | Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie        |

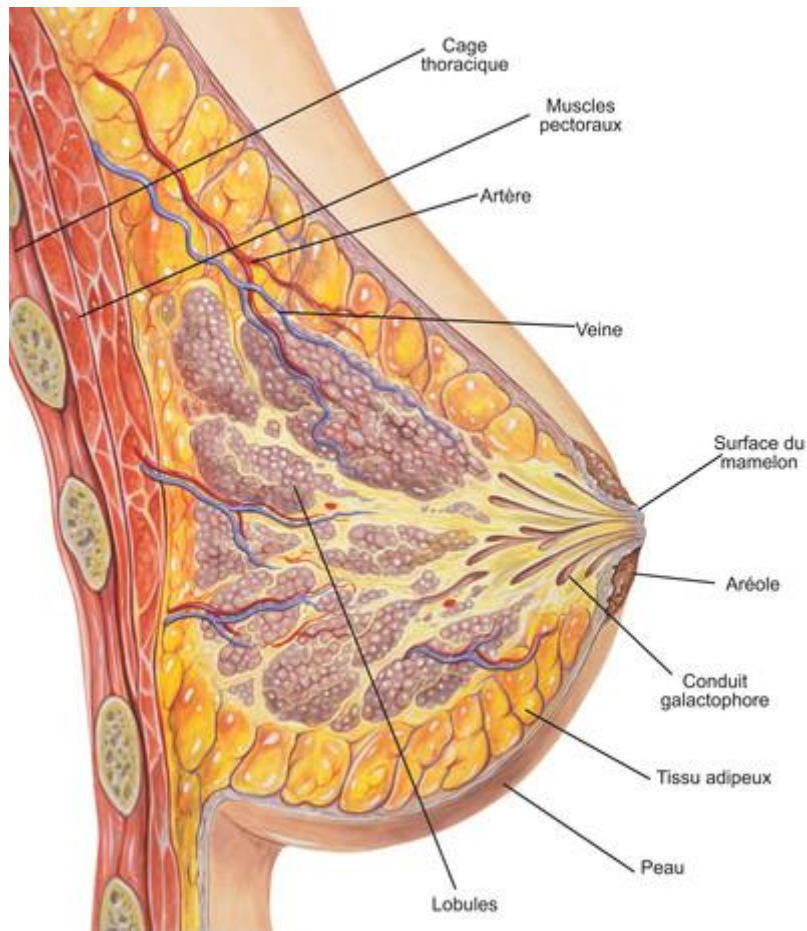
# **CHAPITRE I**

# I. Introduction

## A. Le cancer du sein

### 1. La glande mammaire

Le sein est une glande exocrine tubulo-alvéolaire formée de tissu adipeux, de tissu fibroglandulaire et de peau dont l'intégrité repose sur la présence de crêtes fibroglandulaires de Duret rattachées au derme par les ligaments suspenseurs de Cooper. La glande mammaire est divisée en quinze à vingt lobes enfouis dans du tissu graisseux, sous-divisés en 20 à 40 lobules, également sous-divisés en 10 à 100 acini. Un acinus est une cavité arrondie qui forme la partie sécrétrice de la glande mammaire, constituées de cellules épithéliales appelés lactocytes, organisées en couches basales et luminales. Les acini sont organisés autour d'un canal excréteur commun, appelé canal galactophore. Bien qu'un réseau rudimentaire de canaux galactophores soit présent chez les individus des deux sexes, seules les femmes, sous l'influence hormonale à partir de la puberté (œstrogène et progestérone, produites par les ovaires), développent la partie glandulaire par l'activation de la prolifération cellulaire. Ainsi, les canaux galactophores partent du mamelon et se ramifient progressivement en canaux lobulaires puis en canalicules. A la surface, le canal se dilate et forme un sinus lactifère (**Figure 1**). La structure formée par le canalicule suivi du lobule terminal est appelée « unité terminale ducto-lobulaire » qui est une structure particulièrement sensible aux variations hormonales, la rendant propice au développement tumoral. Le tissu mammaire est également formé de cellules adipeuses, fibroblastiques, vasculaires et immunitaires. Les cellules adipeuses constituent la majeure partie du stroma mammaire, qui constitue un réservoir de lipides nécessaire au processus de production de lait. Les fibroblastes ont un rôle dans la survie des cellules épithéliales, dans la morphogénèse du tissu adipeux, produisent la matrice extracellulaire mammaire, le collagène, la fibronectine, les protéoglycanes et synthétisent des métalloprotéases, enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire qui permettent la libération et le passage de certains facteurs de croissance ou de cytokines.



*Figure 1 : La glande mammaire*

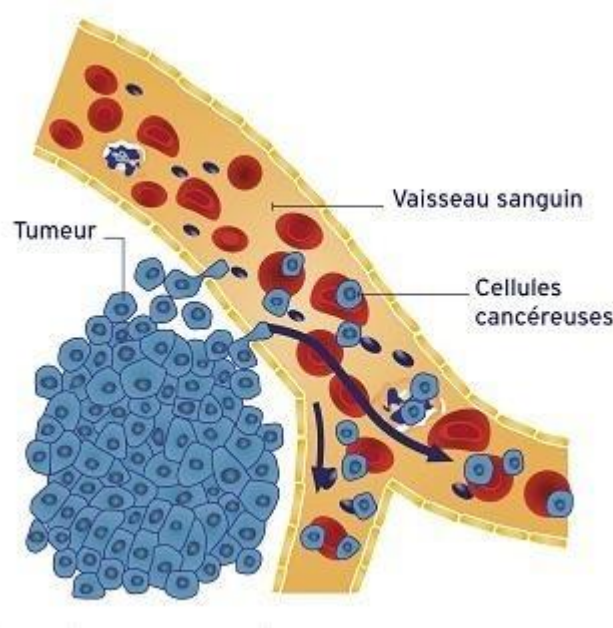
## **2. Généralités sur le cancer du sein**

### **a) « Cancérisation » : un processus en trois étapes**

Le terme « cancer » englobe un groupe de pathologies se caractérisant par la multiplication et la propagation anarchique de cellules devenues anormales à la suite de perturbations et de dysfonctionnement répétés. Bien que le cancer soit désormais l'une des principales causes de décès au 21<sup>ème</sup> siècle [2], ce dernier possède une histoire particulièrement ancienne. En effet, les différentes formes du cancer accompagnent l'humanité depuis des millénaires [3]. Ainsi, certains des premiers cas de mélanomes furent décrits par Hippocrate 500 ans avant JC [4]. Cependant, la description la plus ancienne d'une forme de cancer peut être retracée jusqu'aux archives de la médecine de l'Égypte ancienne, pendant le règne d'Amenhotep 1<sup>er</sup> : daté du XVI<sup>ème</sup> siècle avant JC, le papyrus Ebers est l'un des plus anciens traités médicaux qui nous soient parvenus : il décrit les premiers cas enregistrés de tumeurs incurables du sein [5]. Sans indication plus précise, ces papyrus égyptiens décrivaient

l'observation de gonflements et de bosses au niveau du sein et présentaient des cas d'excision d'une masse mammaire [6].

Dans le cadre du cancer, les cellules anormales et dérégées impliquées finissent par former une « tumeur maligne » correspondant à une masse localisée à l'endroit où ces cellules dérégées ont commencé à proliférer. C'est un processus multi-étape et complexe qui résulte de l'accumulation de mutations génétiques au sein d'une cellule, à la suite de nombreux phénomènes. Ainsi, la « cancérisation » peut se caractériser en trois grandes étapes : la phase d'initiation, la phase de promotion et la phase de progression [7]. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse constitue la phase d'initiation. Cette étape est induite par de multiples altérations du génome ayant échappé aux processus de réparation de l'ADN, ce qui affecte le contrôle du cycle cellulaire. L'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs et/ou l'activation des gènes favorisant la tumorigenèse (oncogènes) font partie des points clés de cette étape. La phase de promotion se caractérise par une prolifération anarchique de cellules qui va donner, à partir de cette cellule cancéreuse initiale, un ensemble de clones pour former la tumeur maligne. La dernière phase, où la tumeur grossit, constitue la phase de progression. Lors de cette phase, les cellules cancéreuses ont par la suite tendance à envahir les tissus voisins en se détachant de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une ou plusieurs autres tumeurs : on parle alors de métastases et de cancers métastasés (**Figure 2**).



*Figure 2 : Schéma présentant une dissémination du cancer par voie sanguine*

Le Centre International de la Recherche sur le Cancer [8] a recensé 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer dans le monde en 2018. Le cancer du sein est le second cancer avec l'incidence la plus importante (11,6 % des cas), après le cancer des poumons, et représente la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme.

### b) Types et classification des cancers du sein

Bien qu'il existe différents types de cancers du sein, celui-ci apparaît le plus souvent dans les cellules tapissant les canaux, qui sont des tubes qui transportent le lait des glandes au mamelon. Ce type de cancer du sein est appelé « carcinome canalaire » et fait partie des adénocarcinomes. L'adénocarcinome peut aussi se former dans les cellules des lobules, qui sont les groupes de glandes productrices de lait. Cette sous-catégorie porte le nom de carcinome lobulaire. Le carcinome canalaire et le carcinome lobulaire peuvent être in situ ou infiltrant (aussi appelés invasifs). Les carcinomes in situ sont des cellules cancéreuses localisées à l'intérieur des canaux ou des lobules sans traverser la membrane basale et sans atteindre les tissus environnants. En fonction de la localisation canalaire ou lobulaire, on parle respectivement de carcinome canalaire in situ ou de carcinome lobulaire in situ. Les carcinomes lobulaires in situ sont des formes moins fréquentes et ne représentent que 10 à 15% des carcinomes in situ. Lorsque les cellules tumorales traversent la membrane basale et atteignent les tissus avoisinants, on parle alors de carcinomes infiltrants. Les carcinomes infiltrants sont des cellules cancéreuses ayant traversé la membrane basale des canaux ou des lobules pour atteindre les tissus qui entourent les canaux ou les lobules. Tout comme les carcinomes in situ, on distingue les carcinomes canaux infiltrants, encore appelés carcinomes non différenciés, et les carcinomes lobulaires infiltrants. Lorsque la maladie évolue, les carcinomes infiltrants peuvent à leur tour se propager et atteindre les ganglions, mais aussi d'autres organes, ce qui conduit à la phase métastatique.

Une fois que le cancer du sein est diagnostiqué, des tests sont réalisés afin de déterminer le stade de la maladie, tests dont les résultats vont orienter les traitements que vont recevoir les patientes. Les différents stades cliniques du cancer du sein sont identiques pour tous les sous-types de cancer du sein selon la classification TNM de l'*American Joint Committee on*

*Cancer (AJCC) and the International Union for Cancer Control (UICC) Tumor, Node, and Metastasis (TNM) breast cancer staging system.* Les différents stades existants sont synthétisés dans le **Tableau 1**.

*Tableau 1 : Stades du cancer du sein en fonction de la classification Tumor, Node, and Metastasis (TNM) breast cancer staging system*

| Stades       | Définition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0</b>     | Les cellules cancéreuses se trouvent seulement dans le revêtement d'un canal mammaire. C'est un carcinome canalaire in situ (CCIS).<br>OU<br>Il y a une accumulation de cellules anormales dans les lobules du sein. C'est un carcinome lobulaire in situ (CLIS).<br>OU<br>On observe la maladie de Paget sans carcinome infiltrant, CCIS ou CLIS.                                                                                                                                                                             |
| <b>I.A</b>   | La tumeur mesure 2 cm ou moins.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>I.B</b>   | La tumeur mesure 2 cm ou moins ou on ne détecte aucune tumeur dans le sein. On observe un petit nombre de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques (micrométastases). Chaque ganglion atteint par le cancer ne mesure pas plus de 2 mm.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>II.A</b>  | La tumeur mesure 2 cm ou moins ou on ne détecte aucune tumeur dans le sein. On observe des cellules cancéreuses dans 1 à 3 ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires), dans des ganglions lymphatiques situés à l'intérieur du thorax, autour du sternum (ganglions mammaires internes) ou dans ces deux régions.<br>OU<br>La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm.                                                                                                                               |
| <b>II.B</b>  | La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm. Le cancer s'est également propagé à 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires, aux ganglions lymphatiques mammaires internes ou à ces deux régions.<br>OU<br>La tumeur mesure plus de 5 cm.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>III.A</b> | La tumeur mesure 5 cm ou moins ou on ne détecte aucune tumeur dans le sein. On observe des cellules cancéreuses dans 4 à 9 ganglions lymphatiques axillaires ou dans des ganglions lymphatiques mammaires internes mais pas dans des ganglions axillaires.<br>OU<br>La tumeur mesure plus de 5 cm. Le cancer s'est également propagé à 1 à 9 ganglions lymphatiques axillaires ou à des ganglions lymphatiques mammaires internes ou bien il peut s'être propagé à 1 à 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires internes. |
| <b>III.B</b> | La tumeur a envahi les muscles de la paroi thoracique ou la peau ou bien les deux. Le cancer peut aussi s'être propagé à 1 à 9 ganglions lymphatiques axillaires ou à des ganglions lymphatiques mammaires internes ou bien il peut s'être propagé à 1 à 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires internes.<br>OU<br>C'est un cancer inflammatoire du sein.                                                                                                                                                               |
| <b>III.C</b> | Le cancer s'est propagé à au moins 10 ganglions lymphatiques axillaires ou à des ganglions lymphatiques situés sous la clavicule (ganglions infra-claviculaires).<br>OU<br>Le cancer s'est propagé à plus de 3 ganglions lymphatiques axillaires et ganglions lymphatiques mammaires internes.<br>OU<br>Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires).                                                                                                     |
| <b>IV</b>    | Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases à distance ou cancer métastatique).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

**Note :** CCIS : Carcinome canalaire in situ ; CLIS : Carcinome lobulaire in situ ;



### c) Epidémiologie des cancers du sein

Le cancer du sein reste le cancer féminin le plus fréquent à travers le monde devant le cancer colorectal et le cancer du poumon [9]. Celui-ci dépend de facteurs intrinsèques, comme le sexe, l'âge ou les antécédents médicaux, mais également de facteurs extrinsèques comme le mode de vie ou encore la situation géographique. Quel que soit l'état de développement du pays, le sein reste la localisation la plus fréquente du cancer chez la femme. En 2018, ce sont près de 2 millions de nouveaux cas qui ont été observés dans le monde, soit 25% des cancers féminins. De 1975 à 2000, l'incidence des cancers du sein a augmenté dans tous les pays du monde de 0,5 à 1,5% par an selon les pays. Ces augmentations peuvent s'expliquer par l'évolution des modes et durées de vie, mais aussi par l'amélioration de l'enregistrement des cas [10] (**Figure 3 et 4**). Le cancer du sein est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans presque tous les pays avec, en 2018, près de 625 000 décès. La mortalité par cancer du sein décroît depuis une trentaine d'année dans les pays les plus industrialisés, hormis dans les pays d'Asie de l'Est. Ainsi en Europe de l'Ouest, les taux de mortalité ont montré un pic vers les années 1985–1990 et ont diminué régulièrement de 1 à 3 % par an depuis les années 2000 [11]. En France, 58 459 nouveaux cas de cancer du sein chez la femme ont été observés en 2018. Le taux d'incidence standardisé au niveau mondial était de 99,9 cas pour 100 000 personnes-années. Avec 12 146 décès en 2018, le cancer du sein est au 1<sup>er</sup> rang des décès par cancer chez la femme pour un taux de mortalité standardisé de 14,0 pour 100 000 [12].

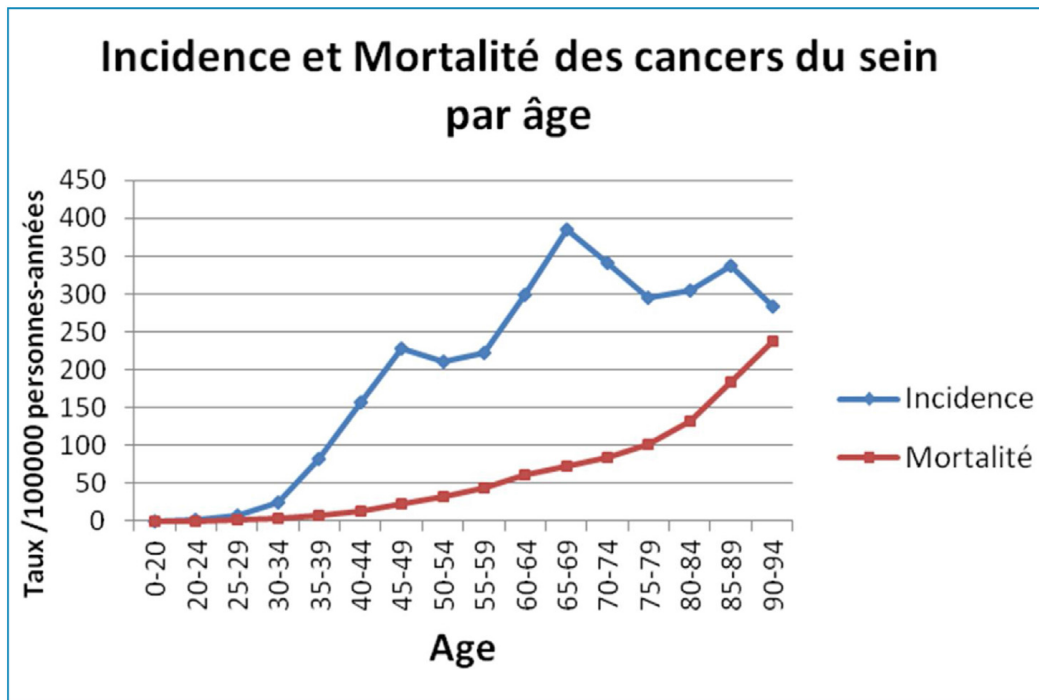


Figure 3 : Incidence et Mortalité des cancers du sein par tranche d'âge en France en 2012 [10]

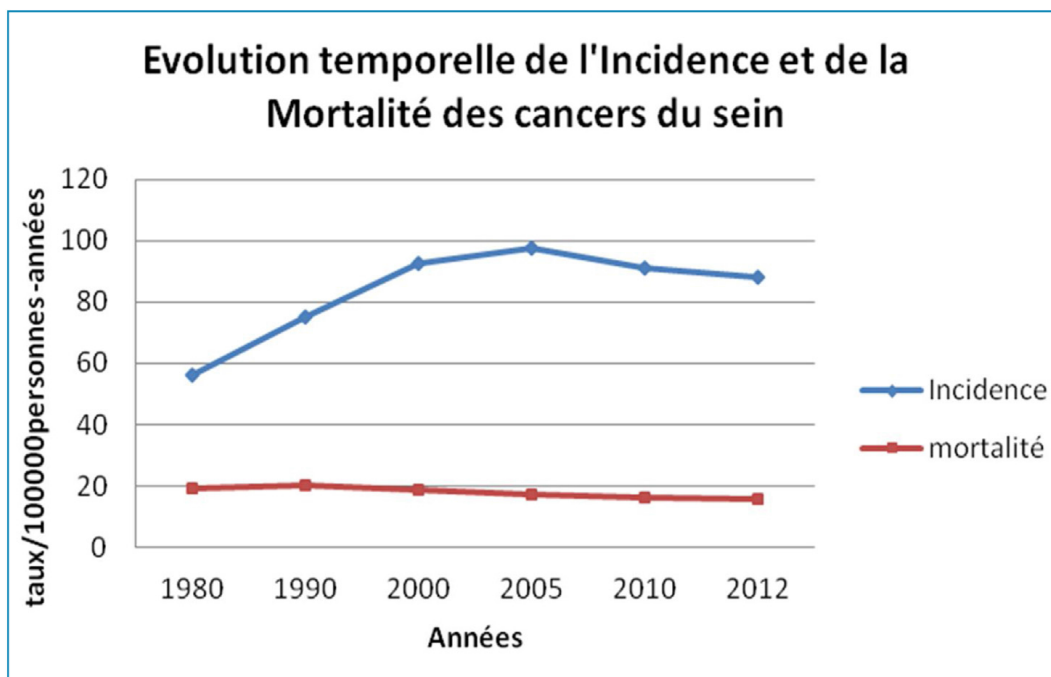


Figure 4 : Taux d'Incidence et de Mortalité des cancers du sein estimés de 1980 à 2012 [10]

### **3. Prise en charge et traitements du cancer du sein**

La prise en charge thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein (ou de tout autre cancer) ainsi que tous changements de l'orientation thérapeutique de cette patiente sont décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en présence de médecins de différentes spécialités (chirurgiens, radiothérapeutes, oncologues, anatomo-pathologistes), comme cela est indiqué dans l'article D6124-131 du Code de la Santé Publique [13]. A travers ces RCP, l'objectif est de proposer une solution thérapeutique adaptée et personnalisée à chaque patiente tout en favorisant la préservation de leur qualité de vie. La prise en charge thérapeutique du cancer du sein prend en compte les propriétés anatomo-pathologiques de la tumeur ainsi que les caractéristiques cliniques et biologiques de la patiente.

La prise en charge varie majoritairement en fonction du type histologique de la tumeur et du stade de la maladie. Les cancers du sein in situ, du fait d'une agressivité moindre, se verront généralement proposer une prise charge plus légère que les cancers du sein infiltrants. Pour les carcinomes lobulaires in situ, il sera généralement proposé une surveillance de la maladie. Les carcinomes canaux in situ seront eux préférentiellement traités par chirurgie (conservatrice ou non) qui peut être accompagnée d'une exérèse du ganglion sentinelle (qui consiste à enlever le ou les premiers ganglions lymphatiques de l'aisselle les plus proches de la tumeur pour vérifier, par analyse anatomopathologique, s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses : l'objectif est de préciser si la tumeur s'étend au-delà du sein, de déterminer si un traitement complémentaire par chimiothérapie ou si une radiothérapie des ganglions est nécessaire).

En ce qui concerne les cancers du sein infiltrants non métastatiques, la prise en charge repose principalement sur un traitement locorégional par le biais d'une chirurgie mammaire conservatrice (mastectomie partielle) ou non conservatrice (mastectomie totale) incluant une exérèse du ganglion sentinelle ou un curage ganglionnaire, le tout complété si nécessaire par une radiothérapie. Ce traitement peut être complété en fonction de la présence ou non de facteurs de risque de récurrence, c'est-à-dire de caractéristiques du cancer qui augmentent

son risque de récidiver après un traitement locorégional. Parmi les facteurs de risque de récurrence d'un cancer du sein, on compte par exemple la taille de la tumeur, son grade (ou degré d'agressivité), le fait que les ganglions lymphatiques soient atteints ou non et leur nombre, le caractère hormonodépendant ou non de la tumeur ou encore la surexpression de la protéine HER2 ou non.

En présence de ces facteurs de risque, les médecins étudient l'opportunité de réaliser le ou les traitements complémentaires suivants :

- En cas de chirurgie conservatrice :
  - une radiothérapie de la glande mammaire. Une dose additionnelle (aussi appelée boost) peut être réalisée sur le lit tumoral ;
  - une radiothérapie des aires ganglionnaires.
- En cas de chirurgie non conservatrice :
  - une radiothérapie de la paroi thoracique ;
  - une radiothérapie des aires ganglionnaires.
- Quelle que soit la chirurgie :
  - une chimiothérapie, éventuellement associée à une thérapie ciblée si la tumeur est HER2 positive ;
  - une hormonothérapie si la tumeur est hormonosensible.

Dans tous les cas, l'objectif est de limiter le risque de récurrence et d'optimiser les chances de guérison. Par ailleurs, dans certains cas, comme pour un cancer inflammatoire ou quand la tumeur est trop volumineuse pour être opérée d'emblée, l'intervention chirurgicale est précédée d'un traitement médical (chimiothérapie ou hormonothérapie en cas de tumeur hormonosensible) appelé néoadjuvant.

Le cancer du sein métastatique, du fait de l'extension de la maladie, est généralement traité par des traitements « systémiques » et sa prise en charge reposera donc majoritairement sur une chimiothérapie et/ou une thérapie ciblée, voire sur une hormonothérapie en fonction des caractéristiques de la tumeur. En fonction des situations, les patientes présentant une

tumeur au stade précoce peuvent être amenées à bénéficier de plusieurs types de traitement [14].

### a) Chirurgie

Concernant les traitements, la chirurgie constitue le traitement de référence du cancer du sein, avec pour objectif de réaliser une ablation complète de la tumeur avec de bonnes marges de sécurité afin de réduire les risques de rechute. Deux types de chirurgie peuvent être proposés. La chirurgie conservatrice (tumorectomie) consiste à retirer uniquement la tumeur. Elle est réalisée en priorité lorsque la lésion est unique et de petite taille (inférieure à 2 cm), ce qui permet une conservation du sein. L'autre option, la mastectomie « non conservatrice », consiste en une ablation complète du sein. Elle est réalisée en présence d'une ou plusieurs tumeurs multifocales et/ou de grandes tailles. La chirurgie peut parfois être accompagnée de l'exérèse d'un ganglion sentinelle pour évaluer l'atteinte ganglionnaire. Si le résultat est positif ou si l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pu avoir lieu, un curage axillaire peut être réalisé. Le curage axillaire revient à retirer une dizaine de ganglions afin d'examiner la présence de cellules tumorales [15]. Après chirurgie, les caractéristiques tumorales recueillies sur la biopsie seront à nouveau analysées sur la pièce opératoire. Des informations complémentaires telles que la taille tumorale ou l'atteinte ganglionnaire seront disponibles et permettront de définir la classification histopathologique de la tumeur. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée avant la chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur et en faciliter le retrait.

### b) Chimiothérapie

La chimiothérapie, de son côté, est un traitement adjuvant qui a une action sur les cellules à division rapide, notamment les cellules cancéreuses. On y retrouve différents traitements, tels que les agents alkylants, les antimétabolites, les alcaloïdes végétaux, les inhibiteurs de la topoisomérase, les antibiotiques anti-tumoraux ou encore les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. L'indication de la chimiothérapie n'est pas systématique dans le cancer du sein mais se décide après évaluation des différents facteurs de risque incluant les critères cliniques, biologiques, tumoraux et parfois génétiques. Le principe de la chimiothérapie consiste à agir sur les mécanismes de division cellulaire afin

de détruire les cellules tumorales ou d'inhiber leur croissance et leur prolifération, que ce soit par le biais d'un ou plusieurs traitements différents. Elle peut être administrée soit par voie orale, soit par voie veineuse. Cette méthode d'administration présente un impact global sur les cellules (donc les cellules cancéreuses, mais aussi certaines cellules saines telles que les cheveux, les ongles, etc.) entraînant par conséquent des toxicités. Ces toxicités diverses peuvent varier en fonction de la molécule ou des molécules administrées. Il est donc probable d'avoir plusieurs effets secondaires à la fois. Les toxicités les plus retrouvées sont : l'alopecie, les toxicités unguéales, les nausées, les vomissements, les neuropathies, les mucites et les toxicités hématologiques. Chez les femmes non ménopausées, on retrouve également une gonadotoxicité entraînant une aménorrhée chimio-induite voire une ménopause chimio-induite. De plus, à moyen et à long terme, une cardiotoxicité liée à cette chimiothérapie peut également apparaître et est désormais bien documentée [16–20].

### c) Hormonothérapie

Un autre traitement adjuvant important est l'hormonothérapie. En effet, Les tumeurs qui expriment les récepteurs à la progestérone et/ou à l'œstrogène (hormonosensibles) représentent environ 70% des cancers du sein. Chez ces patientes, les hormones participent à la stimulation de la croissance tumorale et une indication d'hormonothérapie peut être proposée dans le but d'inhiber cette croissance par l'inhibition de la production des œstrogènes (ou en bloquant, par compétition, leur action sur les récepteurs). Plusieurs travaux ont démontré l'efficacité de cette prise en charge, mettant en évidence une amélioration de la survie globale sans rechute [21]. L'hormonothérapie est souvent proposée en traitement adjuvant pour une durée de 5 ans après la chirurgie et tous les autres traitements adjuvants afin de réduire le risque de récurrence de la maladie. Plus rarement, elle peut également être proposée en situation néoadjuvante afin de réduire la taille tumorale et ainsi faciliter la prise en charge chirurgicale tout comme la chimiothérapie néoadjuvante précédemment mentionnée. Le choix de l'hormonothérapie dépend du statut ménopausique de la patiente puisque la production des œstrogènes par les ovaires est stoppée à partir de la ménopause et que le taux d'œstrogènes circulant provient alors essentiellement d'une conversion de l'androgène par l'aromatase [22]. Ainsi, trois grands

types de traitements antihormonaux peuvent être proposés : les inhibiteurs de l'aromatase, les anti-œstrogènes et les analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH). D'autres moyens peuvent être employés afin d'inhiber la fonction ovarienne, notamment une intervention chirurgicale qui consiste en une ablation des ovaires (oophorectomie ou ovariectomie) et/ou de l'utérus (hystérectomie) et qui peut être proposée aux patientes plus âgées (à partir de 40 ans en général), voire une radiothérapie des ovaires afin de stopper la production de l'œstrogène par les ovaires.

#### d) Radiothérapie

La radiothérapie constitue un autre type de traitement adjuvant du cancer du sein qui sera plus détaillée dans la partie suivante. Cette dernière consiste à utiliser des rayonnements ionisants sur la zone où se trouve la tumeur afin de détruire les cellules tumorales et de les empêcher de se multiplier. De manière générale, la radiothérapie a souvent lieu après la chirurgie dans le but d'éliminer les cellules tumorales résiduelles et de réduire les risques de rechute. Dans le cas des tumorectomies, elle est fortement préconisée et l'irradiation concerne la glande mammaire tandis que pour les mastectomies, elle n'est conseillée qu'en cas de tumeurs particulièrement envahissantes et consiste à irradier la paroi thoracique. En cas d'atteinte ganglionnaire, une irradiation des aires sus-et sous-claviculaires peut être indiquée. Cependant, l'irradiation des aires axillaires après curage peut augmenter le risque de lymphœdème, ce qui limite son indication [23–25].

## **B. La radiothérapie pour le cancer du sein**

Par l'utilisation de rayonnements ionisants, la radiothérapie est un traitement locorégional du cancer du sein permettant de détruire les cellules cancéreuses en bloquant ainsi le développement de la tumeur.

### **1. Généralités sur les rayonnements ionisants**

#### **a) Origines, types, sources d'exposition**

Les rayonnements ionisants sont des émissions particulières ou électromagnétiques qui possèdent une énergie suffisamment forte pour induire une ionisation des atomes du milieu qu'ils traversent. Les rayonnements ionisants peuvent se présenter sous la forme de particules chargées (particules alpha, bêta, protons ou ions lourds) directement ionisantes ou de particules non chargées indirectement ionisantes, comme des neutrons ou des photons (rayonnement X ou  $\gamma$ ), l'énergie du rayonnement de ces particules n'étant déposée que lorsque celles-ci auront interagi avec une particule chargée déjà présente dans la matière.

Les conséquences de ce dépôt d'énergie seront des modifications de la matière traversée, lié à la capacité de pénétration dans la matière (**Figure 5**). Ces modifications dépendent de la dose d'irradiation et de la nature des rayonnements ionisants ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , X).



## Capacité de pénétration de différentes formes de rayonnement

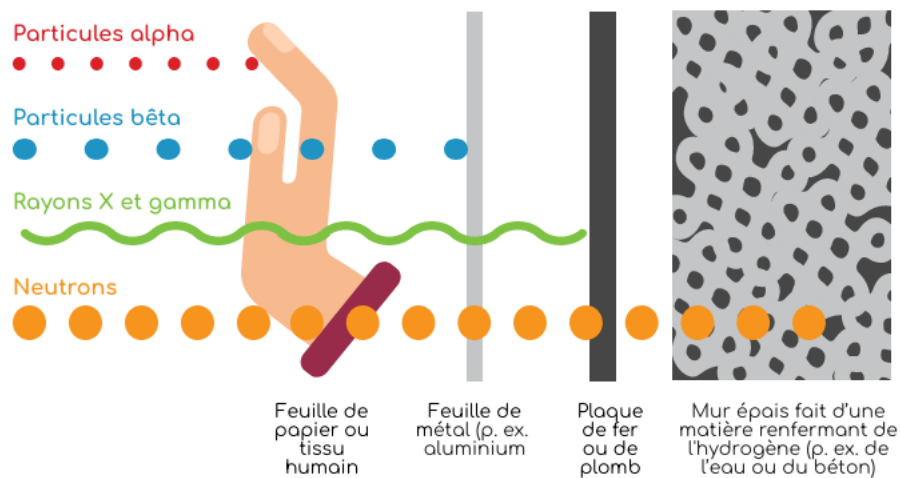


Figure 5 : Capacité de pénétration de différentes formes de rayonnement

La dose d'irradiation correspond à la quantité d'énergie transférée par le rayonnement ionisant à la matière traversée. Plusieurs catégories de doses sont utilisées pour rendre compte des différents effets de ces transferts d'énergie (Figure 6).



Figure 6 : Les différentes doses en radioprotection

Concernant la dose absorbée, la dose se mesure en gray. Le gray (Gy) mesure la dose physiquement « absorbée » par la matière et représente l'énergie absorbée par un kilogramme exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'1 joule :  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ . Ainsi, cette unité est utilisée pour quantifier la dose absorbée par un organe, comme les poumons, le cœur ou le sein par exemple.

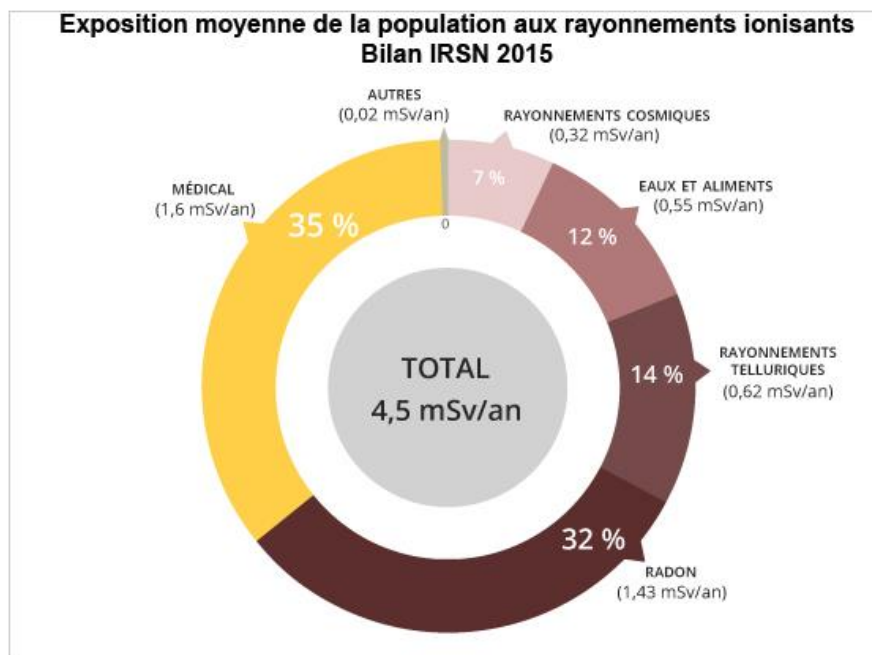
D'autre part, pour prendre en compte l'influence de deux paramètres (le type de tissu ou d'organe touché et le type de rayonnement), deux doses sont calculées :

La première correspond à la dose équivalente (en Sievert, Sv) qui prend en compte le type de rayonnement. Elle est calculée en multipliant la dose absorbée par un facteur dépendant du type de rayonnement (X, gamma...). Cette unité permet également de quantifier la dose absorbée par un organe, mais cette fois-ci en tenant compte de la distribution de l'énergie dans la matière vivante.

La seconde, qualifiée de dose efficace, prend en compte le type de tissu ou d'organe touché, toujours en Sv, et permet notamment d'apprécier l'impact à l'échelle de l'organisme entier d'une exposition aux rayonnements ionisants d'un ou plusieurs organes.

Le Sv est l'unité de mesure de ces doses équivalentes et efficaces qui permet d'évaluer l'impact du rayonnement sur la matière vivante. Cela rend possible la comparaison de l'effet d'une même dose délivrée par des rayonnements de nature différente à l'organisme entier, à des organes ou à des tissus qui n'ont pas la même sensibilité aux rayonnements.

En parallèle des sources naturelles d'exposition aux rayonnements ionisants terrestres ou extraterrestres qui nous soumettent à une exposition perpétuelle, les sources non naturelles d'exposition aux rayonnements ionisants comptent pour environ 35% de la dose annuelle reçue par un être humain (**Figure 7**).



*Figure 7 : Exposition moyenne de la population aux rayonnements ionisants - Bilan IRSN 2015*

Celles-ci proviennent principalement des examens médicaux tels que les tomodensitométries et les radiographies (le reste provenant des retombées issues de tests militaires ou industriels). L'exposition à ces rayonnements ionisants naturels ou artificiels peut s'opérer principalement selon deux modes : l'exposition externe et l'exposition interne. L'exposition externe est le mode d'exposition le plus fréquent. La source de rayonnements ionisants est située à l'extérieur du sujet et l'irradiation a lieu sans contact direct avec la source de rayonnements ionisants. L'exposition interne provient de l'ingestion ou de l'inhalation de sources de rayonnements ionisants dans l'organisme. Les sources se présentent essentiellement sous forme d'aérosols, de poussières ou de denrées contaminées. La pénétration de ces émetteurs de rayonnements ionisants dans le corps induit une radio-toxicité. Le transfert d'énergie linéique (TEL) permet de décrire la qualité d'un faisceau en se focalisant sur l'absorption d'énergie par le milieu au passage d'une particule chargée par unité de longueur. Les rayonnements ionisants à TEL élevé ou faible peuvent agir malgré leur faible pénétration. Ce type d'exposition survient généralement lors d'accident de manipulation de sources non scellées ou lors de traitements médicaux tel que la curiethérapie.

## b) Effets des rayonnements ionisants

Une exposition à des rayonnements ionisants peut provoquer des effets dont la fréquence augmente avec la dose mais qui semble aléatoire et difficile à reproduire. C'est ce que l'on nomme les « effets stochastiques ». Ces effets sont dus à des modifications biologiques des cellules exposées, et notamment de l'acide désoxyribonucléique (ADN) cellulaire, induites par l'exposition aux rayonnements ionisants. Ces effets apparaissent plusieurs années, voire plusieurs décennies après l'exposition. Ils comprennent le développement d'un cancer chez des individus exposés, et le développement d'une maladie chez leur descendance (effets héritables).

Une exposition supérieure à un certain seuil de dose de rayonnements ionisants peut entraîner des réactions tissulaires nocives. On qualifie ces effets de « déterministes », principalement en raison de l'élimination et du dysfonctionnement de cellules à la suite de fortes doses. Au-delà d'un certain seuil de dose, la gravité des effets déterministes augmente avec la dose reçue (**Tableau 2**). Parmi ces effets, on compte des effets précoces (quelques jours ou quelques semaines après l'irradiation) comme l'inflammation des tissus et des effets plus tardifs comme les brûlures radiologiques, la fibrose ou la nécrose tissulaire. Sur le corps entier, une dose de plus de 4,5 Gy est mortelle dans 50% de cas en l'absence de traitement (ce qui correspond à la dose létale 50% - DL50). Cependant, lors de radiothérapies, l'utilisation de doses à l'organe allant jusqu'à 60 Gy pour cibler une tumeur est possible. Le syndrome d'irradiation aiguë correspond à une exposition importante et généralisée sur l'organisme entier.

*Tableau 2 : Effets déterministes en fonction de la dose reçue par un organe*

| Organe                   | Effets déterministes         | Dose seuil (Gy) |
|--------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>Testicules</b>        | Stérilité temporaire         | 0,15            |
|                          | Stérilité permanente         | 3,5 - 6         |
| <b>Ovaires</b>           | Stérilité                    | 2,5 - 6         |
| <b>Moelle osseuse</b>    | Diminution de l'hématopoïèse | 0,5             |
| <b>Cristallin</b>        | Opacité                      | 0,5             |
| <b>Cœur et vaisseaux</b> | Maladies cardiovasculaires   | 0,5             |

Des preuves concernant l'augmentation de la fréquence de maladies autres que le cancer chez certaines populations irradiées se sont accumulées, en particulier pour les cataractes et les maladies cardiovasculaires [26]. La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) note les incertitudes actuelles sur la forme de la relation dose-effet aux faibles doses. Malgré tout, la CIPR propose d'après les différentes données disponibles l'existence d'un seuil de dose aux alentours de 0,5 Gy concernant l'apparition de maladies cardiovasculaires. Des preuves supplémentaires sur les effets non cancérogènes des rayonnements, bien qu'à des doses élevées, proviennent d'études sur des malades cancéreux traités par radiothérapie, mais ces données ne clarifient pas la question de l'existence d'un seuil de dose. Des connaissances sont encore manquantes en ce qui concerne les mécanismes cellulaires et tissulaires qui pourraient être à l'origine de ces affections non cancéreuses radio-induites.

## **2. Historique de la radiothérapie du sein**

De manière générale, l'usage des rayonnements ionisants a révolutionné le monde des sciences, avec des impacts importants sur les secteurs de l'énergie, de l'armement et, pour ce qui nous intéresse ici, de la médecine. En effet, l'exploitation des rayonnements ionisants en médecine a rapidement débouché sur des applications médicales liées à l'imagerie et au traitement de pathologies.

Les effets biologiques des rayonnements ionisants ont été exploités dès le début du XXème siècle dans le traitement des cancers par « radiothérapie ». En un siècle, la radiothérapie externe a ainsi atteint un haut degré de sophistication technique et s'intègre actuellement dans des stratégies thérapeutiques complexes associant plusieurs formes de traitements.

A ses débuts, la radiothérapie utilisait les rayons X émis par le radium ou ceux produits par des différences de potentiel pouvant atteindre 200kV (ce qui est à peine plus élevé que ceux utilisés pour les clichés radiologiques actuels). La collimation des rayons était inefficace et les traitements peu précis en termes de ciblage. C'est avec l'arrivée des appareils de télécobalthérapie en 1955 que l'on observe de véritables progrès dans le domaine. L'énergie moyenne des rayonnements émis par le Cobalt 60 est de 1,25 MeV, ce qui augmente considérablement la pénétration des rayons dans les tissus. Des collimateurs ont également

été installés sur les appareils afin de mieux cibler l'émission des rayons dans la tumeur.

Les premiers accélérateurs linéaires d'électrons apparaissent à la fin des années 60. Les électrons de haute énergie produits peuvent être utilisés directement. Leur pénétration dans les tissus est alors limitée aux premiers centimètres. Ils peuvent également (et à partir de la même machine) être dirigés vers une cible (généralement composée de tungstène) pour produire, par rayonnement de freinage, un rayonnement de photons de haute énergie. La collimation de ces particules est largement améliorée (avec l'arrivée du collimateur multi-lames en 1965) et les faisceaux de plus en plus fins permettent de considérablement améliorer le ciblage des volumes à traiter.

La tomodensitométrie (ou imagerie scanner) apparaît en 1974. La naissance de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (ou Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy en anglais) est désormais possible. Cette technique repose sur l'imagerie en trois dimensions de la tumeur et des organes avoisinants. Le contour des faisceaux est ajusté à la forme de la tumeur, de manière à minimiser la dose reçue par les tissus sains avoisinants, ce qui réduit considérablement les effets secondaires de la radiothérapie. Dans les années 90, le développement de l'informatique et des Systèmes de Planification de traitement permettra ensuite de réaliser un calcul tridimensionnel de la dose et de planifier les traitements de manière beaucoup plus précise grâce à la prise en compte de l'anatomie de chaque patiente et des contraintes de doses à ne pas dépasser sur certains organes à risque. Les traitements continuent de se moderniser dans les années 2000 avec l'apparition de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité - RCMI (ou Intensity-Modulated Radiation Therapy en anglais) et, plus récemment, avec la tomothérapie : une technique de RCMI hélicoïdale qui tourne autour du patient. L'intensité du rayonnement n'est plus constante à l'intérieur d'un même faisceau, mais modulée à l'aide du mouvement continu des lames du collimateur multi-lames et de la variation du débit de photons. Elle permet principalement de mieux épargner les tissus sains localisés autour de la tumeur.

### **a) Descriptif des différentes techniques de radiothérapie**

La technique de radiothérapie externe la plus répandue est la radiothérapie conformationnelle 3D (3D-CRT). Cette technique permet de construire des images 3D de la tumeur et des organes proches grâce à l'imagerie médicale et permet de faire correspondre le plus précisément possible le volume sur lequel vont être dirigés les rayons au volume de la tumeur (optimisation de la distribution des doses). Dans les irradiations uniques de sein ou de paroi, cette technique reste la plus employée, éventuellement couplée à la technique du « champ-dans-le-champ » qui permet de protéger les zones correspondant à des points chauds.

Il existe également des techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT). L'IMRT classique consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter, et ce même s'il comporte des « creux » ou des concavités, ce qui permet d'augmenter la précision du traitement.

Dans les irradiations incluant les aires ganglionnaires, l'Arcthérapie Volumétrique Modulée, dans le prolongement de l'IMRT, permet généralement une amélioration de la couverture des volumes-cibles, notamment au niveau de la Chaîne Mammaire Interne (CMI).

La radiothérapie hélicoïdale, également appelé tomothérapie, permet de réaliser des irradiations en combinant la rotation continue de l'accélérateur d'électrons au déplacement longitudinal du patient en cours d'irradiation, ce qui permet de réaliser une modulation de l'intensité du rayonnement, aussi bien pour de grands volumes de forme complexe que des lésions très localisées.

Il existe également des techniques de radiothérapie en conditions stéréotaxiques qui permettent d'irradier à forte dose et avec une précision millimétrique (grâce à de multiples mini-faisceaux convergeant au centre de la cible) une zone cible.

Finalement l'hadronthérapie, qui est une technique de traitement basée sur l'utilisation de faisceaux de particules chargées, protons (protonthérapie) et noyaux de carbone, permet d'assurer une distribution de dose très localisée lors des traitements. En effet, la dose délivrée au voisinage de la tumeur à irradier est moindre, le volume de tissu sain irradié est donc drastiquement réduit.

### b) Technique de guidage par l'image

Une grande partie de ces techniques de radiothérapie nécessitent un repositionnement journalier précis.

Un dispositif radiologique est généralement intégré à l'accélérateur de particules, ce qui permet de contrôler la position exacte de la zone à traiter d'une séance à l'autre.

Les modalités plus récentes de repositionnement combinent deux avantages potentiels : être plus précises, et/ou non ionisantes.

### c) Impact sur la dose au cœur

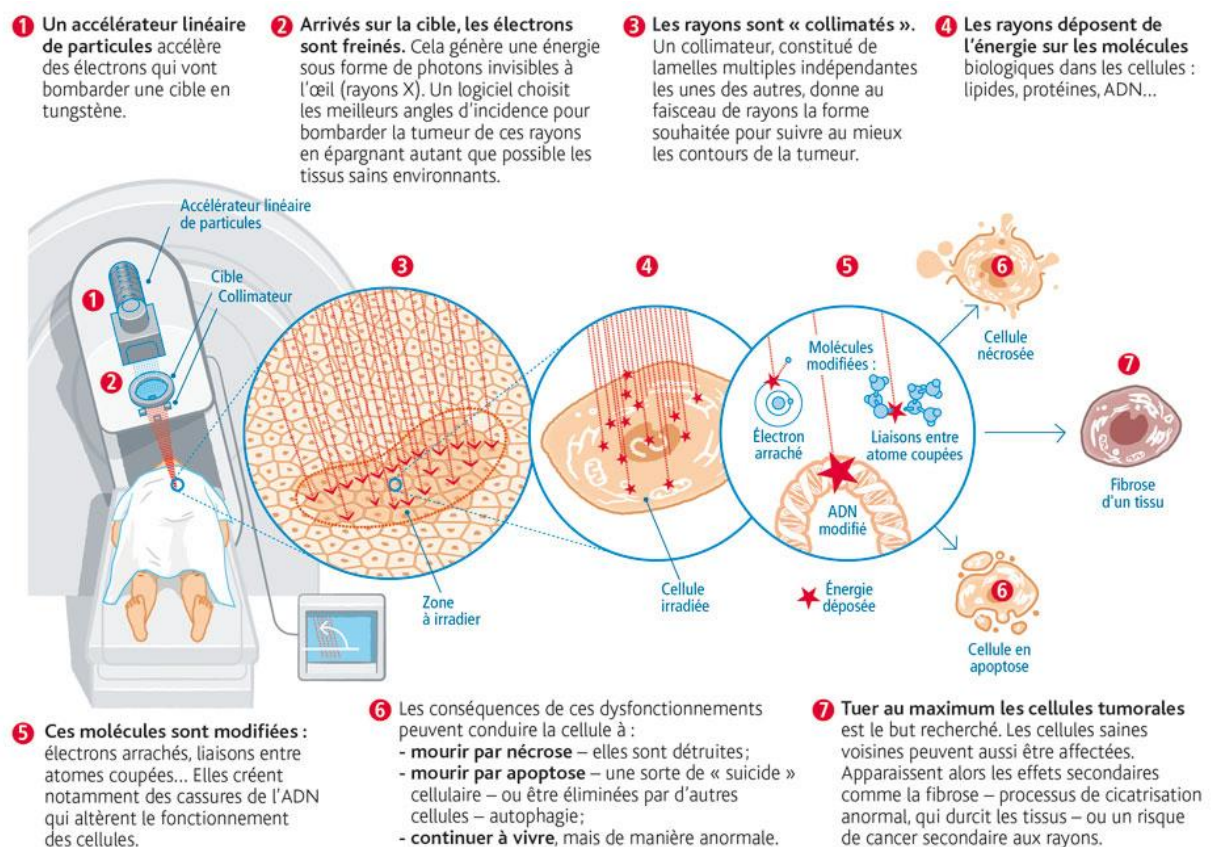
Chaque technique présente des avantages et des inconvénients. Si l'évolution de ces techniques a pour objectif un gain en efficacité dans le traitement du cancer et donc l'obtention de la meilleure irradiation possible de la zone à traiter, l'irradiation secondaire des organes proches est également considérée dans l'évolution de ces techniques, en particulier pour le cœur (voir partie I.B.4.b).



### 3. Principe et déroulement de la radiothérapie pour le cancer du sein

La possibilité de mettre en place une radiothérapie en tant que traitement contre le cancer fut possible suite au constat d'une différence de radiosensibilité entre les cellules saines et les cellules tumorales, ce qui a fait naître le concept de fenêtre thérapeutique [27]. L'objectif du radiothérapeute, lors d'une radiothérapie, est d'obtenir une dose cumulée générant le meilleur contrôle possible de la zone tumorale tout en restant à une probabilité acceptable de générer des lésions aux tissus sains. Le fonctionnement de la radiothérapie est détaillé

**Figure 8.**



*Figure 8 : Le fonctionnement de la radiothérapie face au cancer*

Au cours de la planification d'un traitement en radiothérapie, plusieurs volumes sont déterminés pour définir la zone à irradier. Le volume tumoral macroscopique (GTV, Gross Tumor Volume) correspond à la zone tumorale observable par imagerie (scanner ou IRM). Le volume-cible clinique (CTV, Clinical Target Volume) inclut le GTV ainsi que les extensions

tumorales infracliniques non détectables par l'imagerie (mais connue par l'évolution classique de la pathologie). Le volume-cible planifié (PTV, Planned Target Volume) prend en compte l'incertitude de positionnement ainsi que les potentiels mouvements des organes et du patient. Le volume traité est celui qui reçoit effectivement la dose de traitement et il doit ainsi correspondre au plus près au PTV. Une fois l'ensemble de ces éléments calculés, la zone irradiée correspond à la zone à traiter ainsi que les tissus à proximité recevant une dose partielle. On peut ainsi déterminer facilement les surfaces exposées à un certain pourcentage de la dose totale.

La détermination de ces volumes nécessaires pour traiter au mieux le volume tumoral est également indispensable pour protéger les organes à risques (OAR), c'est-à-dire les tissus sains proches de la tumeur. Leur tolérance respective à l'irradiation constitue la principale limite dans la détermination de la dose délivrable à la tumeur. Il est donc fondamental de connaître quels sont les tissus sains présents à proximité directe de la zone à traiter et quelles sont leurs tolérances respectives face aux rayonnements ionisants. Pour chaque protocole de radiothérapie, il faut donc identifier quels sont les organes potentiellement exposés aux rayonnements, quelles doses maximales ils peuvent supporter et quel est le volume de tissu concerné, ceci afin de restreindre au maximum les risques de toxicité.

Concernant la dose qui sera délivrée, celle-ci dépend de la nature du cancer et de l'association ou non de la radiothérapie à d'autres méthodes de traitement. Pour les cancers du sein, la gamme de dose classiquement utilisée est comprise entre 45 et 54 Gy selon une fréquence de 4 à 5 séances par semaine avec des fractions allant de 2 à 2,5Gy, le tout programmé sur plusieurs semaines.

Ainsi, d'importantes avancées en termes de balistique ont permis de diminuer considérablement le volume de tissus sains irradié lors du traitement en permettant de cibler précisément la tumeur et d'assurer un meilleur contrôle.

Ces dernières années, de grands essais cliniques ont changé les pratiques, notamment la définition des volumes cibles. Ces essais ont évalué l'intérêt de l'irradiation supplémentaire des aires ganglionnaires en cas de présence de nodules, en plus de l'irradiation classique du sein. Poortmans et al., dans l'étude EORTC portant sur 4004 femmes atteintes d'un cancer du sein [28], ont montré l'intérêt de l'irradiation systématique de la CMI et de l'irradiation

sus-claviculaire en cas de présence de nodules. En effet, à 10 ans, la survie globale était de 82,3% dans le groupe avec irradiation des aires ganglionnaires et de 80,7% dans le groupe témoin, tandis que le taux de survie sans maladie était de 72,1% et de 69,1% dans le groupe contrôle. Enfin, le taux de mortalité due au cancer du sein était de 12,5% contre 14,4% chez le groupe contrôle. Peu d'effets secondaires liés à cette irradiation supplémentaire étaient constatées. Dans l'étude MA.20 de Whelan et al., portant également sur une irradiation des aires ganglionnaires supplémentaires (1832 femmes) [29], le taux de survie sans maladie était de 82% dans le groupe irradié et de 77% dans le groupe témoins.

Le plus souvent, la radiothérapie du cancer du sein est une radiothérapie externe, dont la source d'irradiation est à l'extérieur du malade. La radiothérapie conformationnelle permet alors de délivrer la dose maximale sur la zone tumorale tout en minimisant la dose pour les tissus voisins. Plusieurs orientations de faisceaux (4 à 6) sont alors utilisées en les adaptant individuellement à la forme du champ d'irradiation et au volume tumoral.

Or, quand un faisceau de rayonnements ionisants traverse un tissu biologique, une partie de son énergie est absorbée, une autre partie se diffuse au reste des tissus et la dernière partie est transmise sans interaction avec la matière. Cette énergie provoque des ionisations ou des excitations électroniques dans les tissus biologiques.

L'action biologique des rayonnements ionisants se décline alors en 3 phases distinctes [30–32] :

- Une phase physique de très courte durée correspondant à des ionisations et des excitations moléculaires faisant suite à la traversée du faisceau ;
- Une phase physico-chimique qui dure quelques secondes à quelques minutes. Pendant cette phase, les molécules ionisées et excitées lors de la phase précédente réagissent entre elles et avec les molécules voisines. On assiste alors à un effet direct sur les macromolécules comme l'ADN et indirect par l'intermédiaire des radicaux libres générés par la radiolyse de l'eau. On comprend ainsi mieux « l'effet oxygène » qui correspond à la plus grande radiosensibilité des cellules en présence d'oxygène du fait de la création de radicaux libres à fort pouvoir oxydant.

- Une phase biologique qui apparaît comme la conséquence des radiations ionisantes sur les macromolécules et qui se traduit par une perturbation des principales fonctions cellulaires. On distingue ainsi l'action sur les acides nucléiques, les protéines et les lipides. Sur les acides nucléiques qui représentent la cible élective, on constate le plus souvent des cassures simple brin mais aussi des cassures simple brin avec gap, c'est-à-dire perte d'un sucre et d'une base, des altérations des bases et des cassures double brin. L'altération des protéines conduit à une altération de la perméabilité membranaire, une diminution de la communication intercellulaire et des modifications de la transduction transmembranaire. Au niveau des lipides, on assiste à des peroxydations lipidiques ayant différentes conséquences telle qu'une diminution de la fluidité membranaire.

Cette action sur les différentes structures peut conduire à des lésions létales, non réparables d'emblée, à l'accumulation de lésions sublétales ou à la non-réparation de lésions potentiellement létales. Un paramètre simple permet de caractériser la radiosensibilité d'un tissu, il s'agit de la fraction survivante à 2 Gy (SF2). Plus la SF2 est grande, moins la lignée cellulaire est radiosensible. Généralement, moins la cellule est différenciée, plus elle est radiosensible. Pour une même lignée, la radiosensibilité est fonction de différentes caractéristiques cellulaires comme la position des cellules dans le cycle cellulaire, le degré d'oxygénation, le pH, le contenu en ADN, la teneur en glutathion et thiols, l'efficacité des systèmes de réparation des lésions radio-induites mais aussi en fonction de la technique d'irradiation et en particulier la nature du rayonnement, du fractionnement (nombre total de séances) et de l'étalement (durée du traitement) du débit de dose [30,31,33].

L'intérêt du fractionnement est multiple. Il permet la réparation des lésions dites sublétales qui deviennent létales en cas d'accumulation et facilite la repopulation, la réoxygénation du tissu tumoral et la redistribution des cellules. La réparation des tissus sains avoisinants peut s'initier grâce à ce fractionnement et ce beaucoup plus vite que dans les tissus tumoraux. C'est sur cet effet différentiel entre tissu sain et tumoral qu'est basée la radiothérapie.

## **4. Irradiation du cœur au cours d'une radiothérapie du sein**

### **a) Dosimétrie cardiaque**

Au cours d'une radiothérapie pour un cancer du sein (ou pour tout autre cancer de la sphère thoracique), bien que tout soit fait pour en limiter l'irradiation, le cœur absorbe une partie des RI ciblant la zone tumorale. Ainsi, bien que le cœur soit un organe relativement radio-résistant, il constitue un organe « critique » pour la radiothérapie du sein du fait de sa position anatomique [34].

Selon la localisation de la tumeur, l'irradiation peut concerner la glande mammaire, la paroi thoracique, la chaîne mammaire interne, le creux sous claviculaire ou axillaire. Pour des cancers du sein traités entre les années 1950 et 1990, la dose moyenne au cœur entier était alors de 0,9 à 14 Gy pour le traitement d'un cancer du sein gauche et de 0,4 à 6 Gy pour le traitement d'un cancer du sein droit (7). L'irradiation des chaînes mammaires internes engendrait des doses au cœur de 3 à 17 Gy pour un cancer du sein gauche et de 2 à 10 Gy pour un cancer du sein droit.

Les progrès majeurs réalisés dans les techniques de RT au cours des dernières décennies, tels que les Treatment Planification System (TPS), ont permis de réduire la dose de rayonnement reçue par le cœur (par un facteur proche de 5 entre les années 70 et les années 2000). Taylor et al. ont analysé comparativement les doses cardiaques moyennes provenant de la RT aux structures cardiaques sur plusieurs décennies, et ont décrit des réductions de la dose cardiaque moyenne de 13,3Gy dans les années 1970 à 4,7Gy dans les années 1990, et 2,3Gy en 2006 [35–37]. Cette diminution semble avoir favorisé un plus faible risque de décès dus aux maladies cardiaques radio-induites, du moins pour les femmes ne présentant pas de facteurs de risque cardiaque [38].

Néanmoins certaines régions du cœur, notamment au niveau de l'apex du ventricule gauche ou de l'artère inter-ventriculaire antérieure, site anatomique propice à l'athérosclérose pouvant provoquer des infarctus du myocarde, reçoivent encore aujourd'hui des doses élevées dépassant les 20 Gy (8). Dans le cadre des règles de radioprotection, certaines

contraintes de doses doivent être respectées. Ces règles sont appliquées au cours de la phase de contourage des organes lors du scanner de plan de traitement (10).

## b) Impact cardiovasculaire des techniques de RT

### i. Impact sur la dose au cœur

Chaque technique de radiothérapie (présentée en partie I.B.2.a) a des avantages et des inconvénients. Si l'évolution de ces techniques a pour objectif un gain en efficacité dans le traitement du cancer et donc l'obtention de la meilleure irradiation possible de la zone à traiter, l'irradiation secondaire des organes proches est également considérée dans l'évolution de ces techniques, en particulier pour le cœur. Par exemple, dans le cadre de la 3D-CRT, cette dernière entraîne généralement une dose moyenne au cœur plus faible que l'IMRT (dose moyenne au cœur sein gauche : 3 Gy vs. 5,5 Gy). En revanche, les études dosimétriques cardiaques ont montré des distributions de doses moins homogènes en 3D-CRT, avec notamment la présence de nombreux points chauds au niveau de l'apex du cœur qui ne sont pas retrouvées en IMRT, technique qui entraîne des doses moyennes plus faibles sur des volumes plus importants du cœur. Ces constations faites sur la comparaison 3D-CRT – IMRT se retrouvent également avec les techniques citées ci-dessus, comme la VMAT et la protonthérapie, illustrant l'importance de la réflexion du radiothérapeute sur la meilleure technique à utiliser en fonction de la patiente (bénéfice/risque). Viennent s'ajouter à cela des techniques d'optimisation et/ou meilleur contrôle de la dose au cœur.

### ii. Optimisation pendant le traitement

Afin de réduire la dose moyenne atteignant le cœur dans les différentes techniques de radiothérapies existantes (notamment en IMRT qui majore cette dose moyenne), plusieurs techniques de positionnement cardiaques existent :

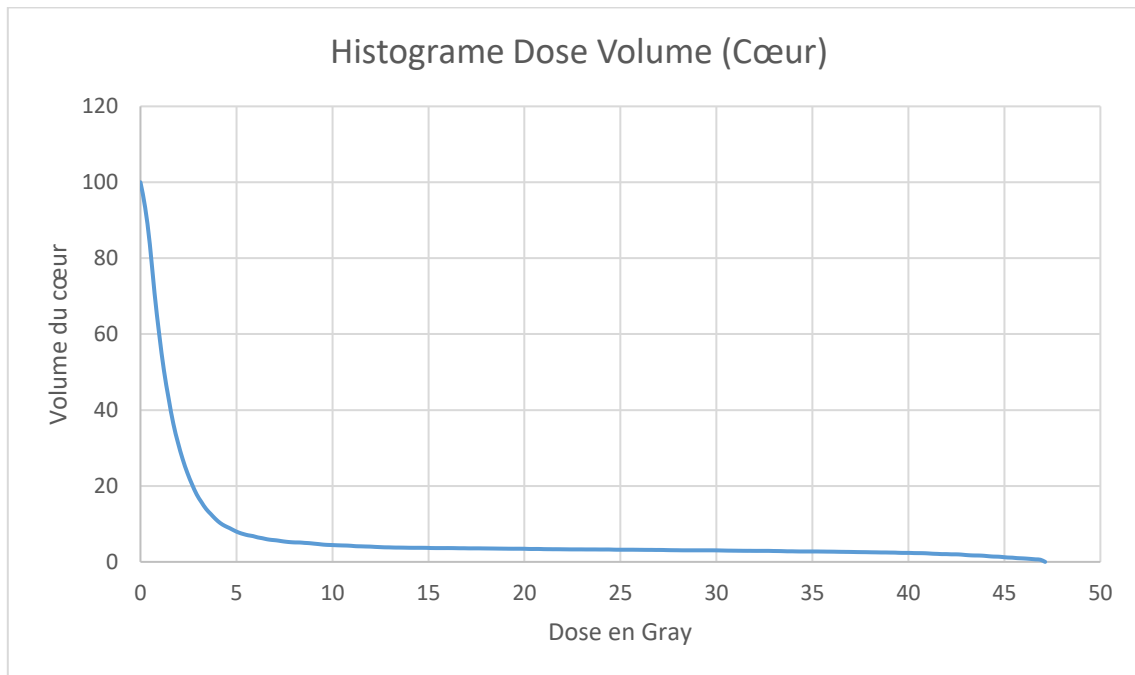
- L'asservissement respiratoire ou inspiration bloquée, aidé par logiciel, permet l'enregistrement des amplitudes respiratoires afin de proposer un guidage audio-visuel visant à optimiser la régularité des cycles respiratoires vis-à-vis de l'irradiation. Des

réductions de la dose moyenne au cœur de l'ordre de 50% en inspiration bloquée associée à une 3D-CRT ont été observées dans certaines études [39]. L'inspiration bloquée permet également une diminution des doses cardiaques pour le traitement d'un cancer du sein gauche en IMRT et en Arc-thérapie de l'ordre de 20%, l'arc-thérapie offrant également une meilleure épargne globale que l'IMRT ;

- Le décubitus latéral permet de diminuer la dose moyenne au cœur, notamment dans le cas d'une irradiation portant uniquement sur la glande mammaire chez les patientes présentant des volumes mammaires importants. Il permet, par exemple, en cas de 3D-CRT pour un sein gauche, de passer à des doses moyennes de 3Gy au cœur à des doses proche de 1,5 Gy ;
- Le décubitus ventral, permettant de majorer la distance entre le cœur et le bord postérieur des faisceaux, permet également de réduire la dose moyenne au cœur, toujours chez les patientes présentant des volumes mammaires importants. Il permet, par exemple, en cas de 3D-CRT pour un sein gauche, de passer à des doses moyennes de 3Gy au cœur à des doses parfois inférieure à 1 Gy.

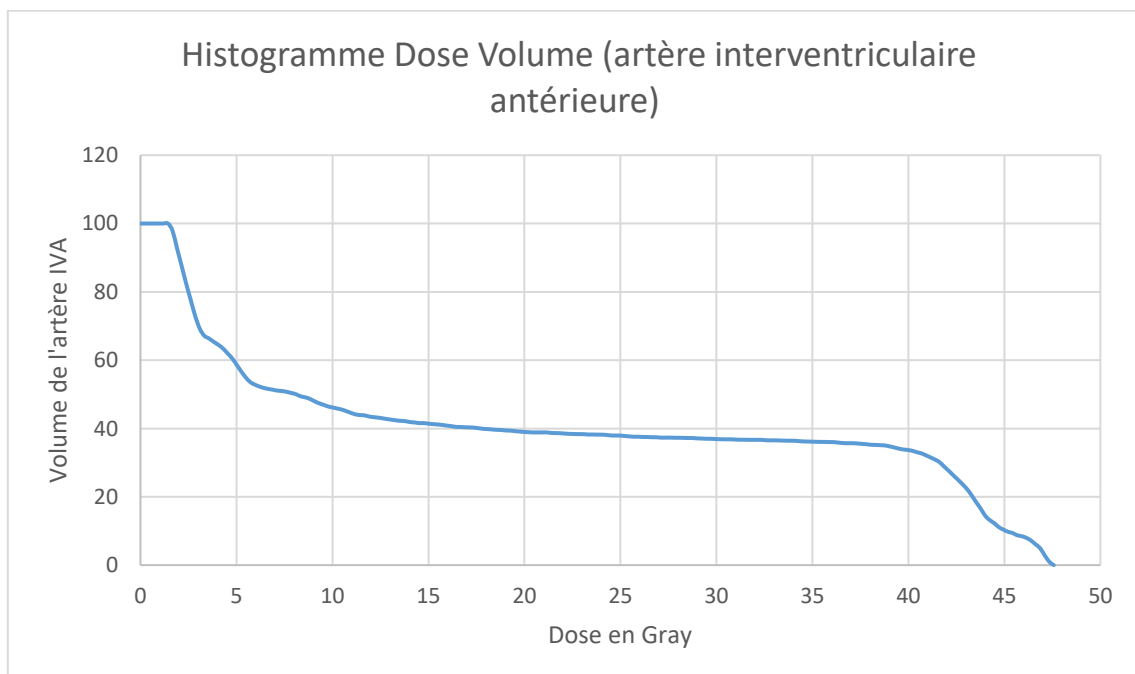
### c) Histogramme dose volume et contrainte de dose

Dans le domaine de la radiothérapie, la dosimétrie des zones à traiter comme celle des organes à risques comme le cœur est souvent résumée par différents paramètres dosimétriques. Pour commencer, la dose moyenne à une zone ou un organe correspond à la moyenne de dose pour cet organe rapportée à son volume. La D2%, également appelé la dose « near maximum » indique la dose minimale absorbée par les 2% de volume de l'organe les plus exposés (autrement dit, on peut parler de zone « chaude », il s'agit de la dose maximale absorbée par une petite région du cœur), la D95% indique la dose minimale absorbée par 95% du volume de l'organe. L'Histogramme Dose Volume (HDV) permet d'obtenir une représentation graphique, via une courbe, du volume de l'organe considéré (en ordonnées) qui reçoit une dose, au moins égale à la dose lue en abscisses. Il est alors possible d'y lire des doses  $V_x$ , qui correspondent (en %) au volume relatif de la structure exposée à au moins X Gy (**Figure 9 et 10**).



*Figure 9 : Histogramme Dose Volume du cœur d'une patiente traitée par radiothérapie pour un cancer du sein*

Ainsi, par exemple dans cet HDV, le volume du cœur ayant reçu une dose au moins égale à 10 Gray est de 4,4%, ce qui correspond à la V10.



*Figure 10 : Histogramme Dose Volume de l'artère interventriculaire antérieure d'une patiente traitée par radiothérapie pour un cancer du sein*

Dans ce second exemple, nous observons ici que 45 % du volume de l'artère IVA a reçu une dose au moins égale à 10 Gray, ce qui correspond à la V10.



Les recommandations de QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) pour les organes à risques spécifient que le cœur doit toujours être contourné et que la V25 Gy issu des HDV doit être inférieure à 10% du volume (en 2 Gy par fraction) [40]. En dépit de ces recommandations, les Radiotherapy-Induced Cardiovascular Diseases (RIHD) sont responsables d'un excès de mortalité cardiaque chez les patientes survivantes d'un cancer (risque relatif entre 2,5 et 3,5) [16], ce qui conduit d'autres équipes à formuler des recommandations plus précises quant aux doses maximales qui devraient être considérées [41].

Néanmoins, aucune recommandation de doses n'est appliquée en routine au niveau des artères coronaires qui peuvent pourtant recevoir des doses extrêmement élevées. C'est notamment le cas de l'artère interventriculaire antérieure, dans le cadre du traitement par radiothérapie des cancers du sein gauche, en raison de sa position anatomique qui peut être touchée par les fortes doses du champ d'irradiation de la tumeur. En pratique clinique, elles ne sont pas contournées et prises en compte pour la balistique. Ainsi, lors de l'étape de scanner de planification du traitement, les contraintes de doses à respecter ne prennent en compte que le volume global du cœur sans précision sur les artères coronaires [42].

## **C.Effets cardiovasculaires de la radiothérapie**

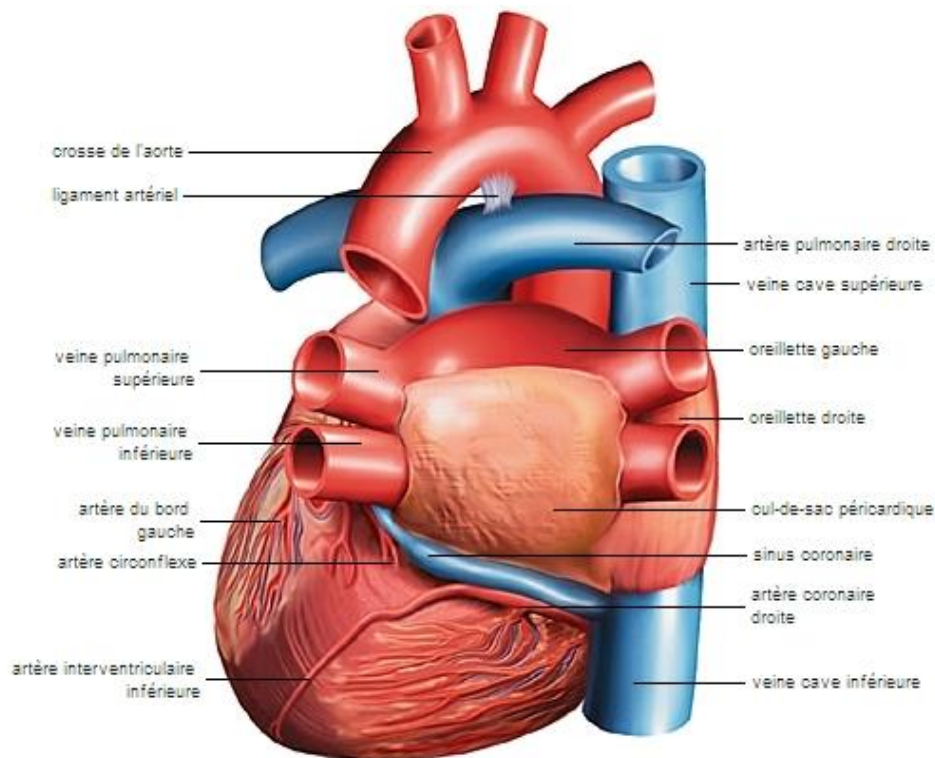
### **pour le cancer du sein**

#### **1. Anatomie du cœur et grandes familles de maladies cardiovasculaires**

Organe vital à la survie de tout organisme vivant équipé d'un système sanguin, le cœur assure la distribution du sang en continu. Situé dans le médiastin antérieur entre le sternum, les poumons et l'œsophage, il repose sur le diaphragme. Il est contenu dans une poche appelée péricarde, constituée de 2 feuillets (pariétal et viscéral), séparés par quelques millilitres de liquide péricardique. Il est généralement décrit comme pointant vers le côté inférieur gauche du médiastin antérieur, la pointe constituant l'apex du cœur.

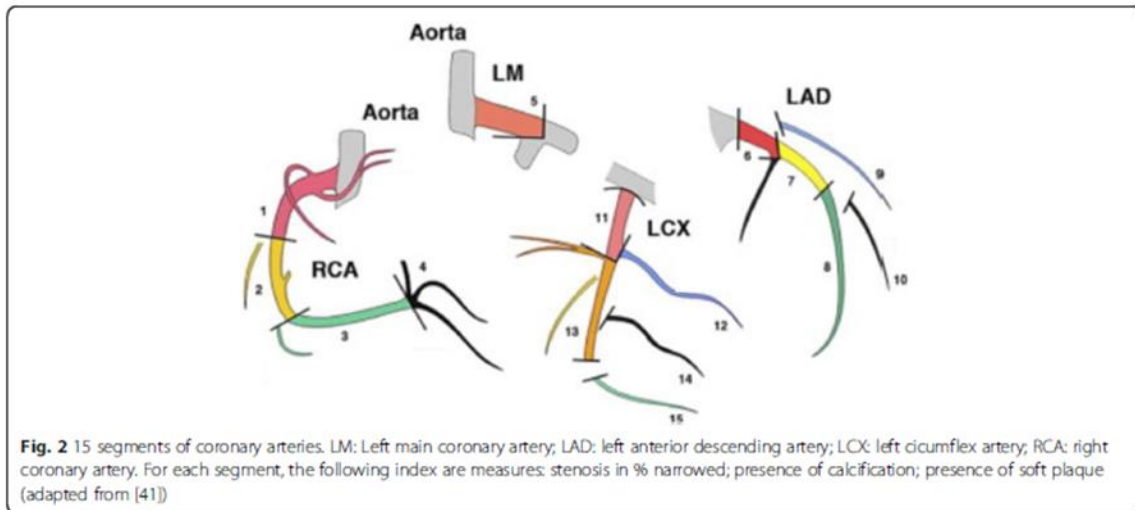
C'est un organe musculaire creux composé de 4 cavités (2 oreillettes et 2 ventricules). Il est divisé en une partie droite et une partie gauche séparées par une cloison : le septum. L'oreillette et le ventricule droits communiquent par l'orifice tricuspide tandis que l'oreillette et le ventricule gauche communiquent par l'orifice mitral. Chaque orifice présente une valve afin d'éviter les reflux sanguins lors des contractions cardiaques. Les parois interne et externe du myocarde sont respectivement recouvertes par l'endocarde et l'épicarde. Des artères et des veines coronariennes permettent la vascularisation du myocarde (**Figure 11**). L'artère interventriculaire antérieure (IVA), passant dans le sillon interventriculaire, donne naissance à des artères diagonales et septales. L'artère circonflexe (CX), passant dans le sillon auriculoventriculaire gauche, donne naissance à des artères marginales. L'artère coronaire droite (CD), passant par le sillon auriculo-ventriculaire droit, donne naissance à des artères atriales, ventriculaires antérieures, marginale droite et septales postérieures, et se divise dans la partie inférieure du cœur en une artère interventriculaire postérieure et une artère retro-ventriculaire gauche. Les veines coronariennes assurant le drainage du sang sont essentiellement des veines rejoignant le sinus coronarien débouchant dans l'oreillette droite, avec les grande, moyenne et petite veines ainsi que celle oblique de l'oreillette gauche et

postérieure du ventricule gauche. Cependant, certaines veines antérieures aboutissent directement dans l'oreillette droite.



*Figure 11 : Artères et veines du cœur*

Chaque artère coronaire est divisible en segments (**Figure 12**). L'artère coronaire gauche présente un premier segment, le tronc commun (TC), avant de se diviser en 2 artères : l'IVA et la CX. L'IVA est divisible en 3 segments : l'IVA proximale, l'IVA moyenne/médiane et l'IVA distale. La CX est divisible en 2 segments : la CX proximale et la CX distale. L'artère coronaire droite (CD) est divisible en 3 segments : la CD proximale, la CD moyenne/médiane et la CD distale. La paroi des artères coronariennes est formée de trois tuniques : interne, moyenne et externe.



*Figure 12 : Segmentation des différentes artères coronaires*

Tous les tissus cardiaques (péricarde, coronaires, myocarde, valves, tissu conducteur) peuvent être lésés par l'irradiation, impliquant des complications différentes. L'évaluation de la gravité de l'ensemble de la toxicité cardiaque peut se faire selon la classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v 4.0) qui est résumée dans le (Tableau 3). Il s'agit d'une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables. Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme.

*Tableau 3 : Critères de toxicité cardiaque selon la terminologie Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0*

| Effets secondaires                    | Grade 1                                                                                                | Grade 2                                                                              | Grade 3                                                                                                             | Grade 4                                                                                                                                                | Grade 5 |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Péricardite                           | Asymptomatique, ECG ou examen clinique compatible avec une péricardite (ex : frottement)               | Symptomatique (ex : douleur thoracique)                                              | Péricardite avec conséquences physiologiques (ex : constriction péricardique)                                       | Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : tamponnade péricardique)                                             | Décès   |
| Myocardite                            | Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP ou à l'imagerie)                                   | Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré                                       | Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement                  | Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)                    | Décès   |
| Insuffisance cardiaque                | Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP ou à l'imagerie)                                   | Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré                                       | Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement                  | Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)                    | Décès   |
| Syndrome coronaire aigu               | -                                                                                                      | Symptomatique, angor progressif ; enzymes cardiaques normales ; hémodynamique stable | Symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique stable | Mise en jeu du pronostic vital ; symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique instable | Décès   |
| Valvulopathie                         | Epaississement valvulaire asymptomatique avec ou sans régurgitation valvulaire ou sténose à l'imagerie | Asymptomatique ; régurgitation ou sténose modérée à l'imagerie                       | Symptomatique ; régurgitation ou sténose sévère à l'imagerie ; symptômes contrôlés par un traitement médical        | Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : emplacement valvulaire, valvuloplastie)                              | Décès   |
| Trouble du rythme ou de la conduction | Asymptomatique, ne nécessitant aucun traitement                                                        | Prise en charge médicale non urgente                                                 | Nécessitant un traitement médical                                                                                   | Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge urgente                                                                               | Décès   |

## **2. Physiopathologie de la cardiotoxicité des rayonnements ionisants**

La radiothérapie utilisée dans le traitement du cancer du sein provoque des altérations de l'architecture et de la fonction cardiaque [43–46]. Tous les tissus cardiaques peuvent être lésés par l'irradiation (péricarde, myocarde, endocarde, artères coronaires, valves, tissus de conduction) impliquant des complications différentes mais de physiopathologie commune [34]. Quelle que soit la structure cardiaque touchée, il existe certainement une relation dose-effet.

Pour chaque constituant du cœur, 3 types de toxicité existent. Tout d'abord, une toxicité subaiguë apparaissant dans les mois suivant l'irradiation. Une toxicité chronique peut se manifester dans les années suivant la dernière séance de radiothérapie et une cardiotoxicité tardive peut se révéler plus de 5 à 10 ans après la fin du traitement.

Ces toxicités cardiaques sont regroupées sous le nom de cardiopathies radio-induites (Radiation-Induced Heart Disease ou RIHD). Les mécanismes physiopathologiques concernant cette irradiation relèvent probablement tous des mêmes phénomènes successifs avec initialement une atteinte de la microcirculation des différents tissus, suivie d'une potentielle ischémie, processus conduisant par la suite à une fibrose cicatricielle [47]. Au niveau cellulaire, c'est la micro-vascularisation qui est la plus touchée et notamment les cellules endothéliales.

Deux types de lésions ont pu être identifiées : les lésions microvasculaires, considérées comme le mécanisme principal de la cardiotoxicité radio-induite, et les lésions macrovasculaires au niveau du réseau artériel coronaire :

- Au niveau microvasculaire, l'irradiation entraîne un enchaînement de lésions cellulaires qui aboutissent à la production de cytokines et de facteurs de croissance, responsables d'une augmentation de la perméabilité des microvaisseaux avec exsudat inflammatoire, altération de la synthèse de collagène et atteinte des cellules endothéliales des capillaires. L'épaississement des capillaires aboutit à une ischémie et à une fibrose cicatricielle interstitielle des tissus irradiés. La fibrose se définit par une accumulation anormale de matrice extracellulaire, avec remodelage permanent et évolutif. Les nécroses cellulaires sont rares, car les cellules différenciées comme les

myocytes sont radiorésistantes. Ces altérations aboutissent à un remodelage myocardique et à l'apparition de calcifications à l'origine d'une perte d'élasticité du myocarde expliquant notamment la distension des ventricules.

- Au niveau du réseau artériel coronaire, les dommages inflammatoires post-radiques entraînent une fibrose et un épaississement de l'adventice, une destruction des cellules musculaires lisses de la média, la prolifération inflammatoire de l'intima avec thrombus endoluminal et des dépôts de fibrinogène. Le processus d'athérosclérose est accéléré et peut aboutir à une sténose coronaire, le plus souvent monotronculaire et proximale.

Les pathologies cardiovasculaires radio-induites résultent à la fois d'atteintes de la microvascularisation du cœur et d'atteintes des gros vaisseaux. Il convient de dissocier les complications cardiaques résultant de l'atteinte des microvaisseaux (péricardite, myocardite et endocardite) dont le stade ultime est la fibrose cardiaque radique et les complications cardiaques résultant de l'atteinte des artères coronaires (pouvant être à l'origine de cardiopathies ischémiques et d'infarctus du myocarde).

### **3. Complications et changements cardiaques cliniques et infracliniques après radiothérapie pour un cancer du sein**

#### **a) Signes cliniques des complications cardiaques radio-induites après radiothérapie du sein**

La radiothérapie induit une exposition aux rayonnements ionisants des cellules et structures sensibles du cœur, notamment le péricarde, le myocarde, les valves cardiaques ou encore les artères coronaires. Les manifestations des lésions dues aux rayonnements comprennent les maladies péricardiques, les maladies coronariennes, les cardiomyopathies, les maladies valvulaires et les anomalies de la conduction qui peuvent se manifester de nombreuses années après l'exposition. Les anciennes techniques de radiothérapie utilisées jusque dans les années 1990 pour traiter le cancer du sein [35] étaient clairement responsables d'une surmortalité du fait de complications cardiaques. Selon les études et l'événement considéré, on trouve des risques relatifs (RR) compris entre 1,2 et 3,5 par rapport à la population

générale [48]. La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) chiffre à 1,27 l'excès de mortalité cardiovasculaire à 15 ans chez les femmes ayant subi une radiothérapie adjuvante pour cancer du sein par rapport aux femmes non traitées par radiothérapie (2005, données de plus de 30 000 femmes diagnostiquées entre 1976 et 1991) [23]. La dose absorbée par le cœur est liée au risque cardiovasculaire : une étude a montré que le risque de mortalité était lié à la dose moyenne au cœur, avec une augmentation du risque de 3,1% par Gy [49], voire 7,4% par Gy [50]. L'influence de la latéralité avec des doses généralement plus élevées pour des radiothérapies du sein gauche par rapport au sein droit a également été mise en évidence [51] : les ratios entre sein gauche et sein droit ont montré un excès de risque d'infarctus du myocarde et d'angine de poitrine (infarctus : HR = 1,22, IC 95% = 1,06-1,42 ; angine de poitrine : HR = 1,25 ; IC 95% = 1,05-1,49) [52].

Plus précisément, concernant le péricarde, on assiste initialement à une période inflammatoire avec une augmentation de la prolifération et de la perméabilité vasculaire ainsi qu'à une altération de la fibrinolyse. Cliniquement, ces modifications peuvent se manifester par une péricardite qui est souvent associée à un épanchement riche en protéines. Cependant, l'évolution est généralement lente, la réaction péricardique restant mineure [53]. L'apparition d'une péricardite aiguë n'est pas un facteur de risque de développement futur d'une péricardite chronique constrictive et on peut même observer l'apparition de véritable péricardite aiguë jusqu'à 2 ans après la radiothérapie. Par la suite, il peut apparaître une fibrose avec un dépôt de collagène et de fibrine au niveau tissulaire ainsi qu'au niveau de la paroi des veines et des vaisseaux lymphatiques, conduisant à leur épaississement et à une réduction de la lumière vasculaire. Cela provoque des symphyses péricardiques qui donnent naissance à des péricardites chroniques. Autre partie du cœur, il existe initialement une atteinte myocardique micro-vasculaire aiguë qui se traduit par une myocardite aiguë post-radique. Cette myocardite est rare mais souvent asymptomatique. Son incidence peut augmenter en cas d'association entre une chimiothérapie et des anthracyclines. Histologiquement, elle correspond à une inflammation artériolaire et capillaire ainsi qu'à la présence d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles. Par la suite, on assiste à une destruction de l'endothélium artériolaire et capillaire. Ces lésions peuvent



évoluer vers des obstructions micro-vasculaires secondaires, des thromboses ou des micro-ruptures des parois vasculaires conduisant à des zones d'ischémie myocardique et de nécroses focales. La cicatrisation du tissu myocardique va être associée à l'apparition d'une fibrose interstitielle plus ou moins extensive qui peut donner naissance à une cardiomyopathie restrictive ou dilatée. On assiste alors à une fibrose endomyocardique.

Au niveau des artères coronaires, dans le cadre d'études rétrospectives basées sur des registres de patients ayant eu recours à des coronarographies, il a pu être observé un lien entre irradiation et localisation des sténoses puisque des sténoses siégeaient régulièrement sur l'artère inter-ventriculaire antérieure [54,55]. Des études ont montré que les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein présentaient davantage de sténoses que des populations contrôles non exposées avec au moins 5 ans de recul par rapport à l'irradiation, en particulier au niveau de l'artère coronaire interventriculaire antérieure [55,56]. Pour mieux comprendre les effets cardiaques de la radiothérapie, ces études ont révélé l'importance de la prise en compte simultanée de la localisation des doses de radiation au niveau des structures du cœur combinée aux effets localisés, notamment en ce qui concerne les artères coronaires [57].

En effet, suite à l'irradiation, les cellules de la paroi des artères coronaires rentrent pour certaines en apoptose, conduisant à une migration des cellules musculaires lisses à partir de la média et une disparition de cette couche cellulaire. On peut alors constater l'apparition d'une fibrose, l'épaississement de la média et de l'adventice, une thrombose des vasa-vasorum et l'apparition de plaques intimaux fibreuses et pauvres en lipides : on parle alors d'hyperplasie fibromusculaire endoluminale. Il en résulte une oblitération de la lumière des vaisseaux secondaires et des sténoses fibreuses essentiellement mono-tronculaires et proximales [58].

Enfin, s'il a été montré que la radiothérapie du cancer du sein pouvait entraîner une augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires, des facteurs de risque classiques peuvent interagir : l'âge de la patiente [59], l'hypertension, le diabète, le tabagisme ou encore des antécédents de cardiopathies ischémiques ou la prise d'agents chimiothérapeutiques [60,61].

## b) Signes infracliniques et marqueurs biologiques des lésions cardiaques radio-induites après RT du sein

- i. Anomalies précoces de la fonction myocardique après RT et focus sur l'échographie 2D strain

### **(a) Pertinence de la FEVG**

La détection de toute anomalie de la structure cardiaque, la mesure de la performance du ventricule gauche et l'évaluation de la gravité des maladies valvulaires sont des éléments essentiels de l'évaluation et de la gestion des RIHD [62]. Les dysfonctionnements cardiaques résultant de l'exposition aux traitements anticancéreux ont été reconnus pour la première fois dans les années 1960, avec l'introduction généralisée des anthracyclines. Au cours des dernières décennies, l'évaluation non invasive de la Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) a gagné en importance et est devenue la stratégie la plus utilisée pour surveiller les changements de la fonction cardiaque, tant pendant qu'après l'administration d'un traitement anticancéreux potentiellement cardiotoxique. Cependant, le moment où survient le dysfonctionnement du ventricule gauche peut varier selon les agents anticancéreux.

Tout d'abord, la FEVG correspond au volume de sang en pourcentage que le ventricule gauche est capable d'éjecter à chaque battement. Cette FEVG permet de définir si le sujet présente un cœur sain ou, le cas échéant, de définir le type d'insuffisance cardiaque. Concernant cette insuffisance cardiaque mesurée par la FEVG, nous pouvons en décrire trois types :

- Une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVG  $\geq$  50%) ;
- Une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire (FEVG entre 40 et 49%) ;
- Une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (FEVG inférieure à 40%).

Cette FEVG est généralement estimée par la mesure des volumes télédiastolique et télésystolique du VG via la méthode de Simpson modifiée, méthode basée sur une simplification de la géométrie du VG. De plus, l'appréciation visuelle de la cinétique pariétale y est nécessaire. Bien que cette méthode semble facile à réaliser, cette approche qualitative requiert une certaine expertise et expose à une variabilité intra- et inter-observateurs potentielle ainsi qu'à la non-identification de zones d'anomalie de cinétique. De plus,

l'évaluation visuelle de la cinétique pariétale implique uniquement la déformation radiale du myocarde, alors même que la contractilité myocardique est un phénomène complexe associant raccourcissement, épaissement et torsion.

Concernant la cardiotoxicité, un consensus d'experts européens et américains a permis de préciser et de classer les dysfonctions cardiaques associées aux thérapies anti-cancéreuses (*Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction: CTRCD*) [1]. Ce consensus a défini les CTRCD comme une diminution de la FEVG de plus de 10 points (%) pour aboutir à une FEVG inférieure à un seuil de 53 % qui doit être confirmée par d'autres modalités d'imagerie (IRM, scintigraphie). Une nouvelle mesure doit être effectuée 2 à 3 semaines après le diagnostic de CTRCD, afin de déterminer si la réduction de la FEVG est associée à des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (symptomatique) (IC) et de vérifier son caractère réversible (ou non). Les études ayant porté sur des populations de patientes traitées par radiothérapie et par chimiothérapie ont montré que la FEVG n'était pas un paramètre suffisamment sensible pour mettre en évidence une altération de manière précoce [63–65]. En effet, le cœur dispose d'une « réserve cardiaque » importante, et l'expression des dommages sous forme d'altérations des paramètres systoliques ou diastoliques peut ne pas être manifeste tant qu'une quantité substantielle de réserve cardiaque n'a pas été épuisée. Ainsi, les dommages cardiaques peuvent ne devenir apparents que des années, voire des décennies, après avoir reçu le traitement cardiotoxique.

#### **(b) Apports du 2D strain par rapport à la FEVG**

C'est ici que nous pouvons introduire l'échocardiographie 2D-strain qui est un outil précis de quantification de la fonction et de la contractilité myocardiques, apparu il y a plus d'une dizaine d'années. Le « strain » (déformation) et le « strain rate » (taux de déformation) peuvent être obtenus au moyen d'une technique échocardiographique dénommée le 2D speckle tracking (marqueurs acoustiques naturels) ou 2D strain. Ce strain correspond à la capacité de déformation ou de contraction du muscle myocardique, nécessaire à la contraction du cœur directement impliquée dans la circulation du sang. Des informations plus détaillées sont disponibles dans l'**Annexe 1**. Ainsi, depuis plus d'une décennie, le nombre de publications intégrant cette technique pour l'obtention de leurs résultats sur la

contractilité du myocarde n'a fait qu'augmenter. Des études portant sur des individus en bonne santé ont permis d'en confirmer la précision, comme l'étude de Dalen et al. en 2010 [66]. Etant donné que la radiothérapie du cancer du sein réduit sa récurrence et améliore la survie des patientes [24], celle-ci continue d'être très largement utilisée, provoquant comme mentionné précédemment un risque accru de morbidité associée à des complications cardiaques à long terme, y compris des maladies des artères coronaires, en raison de la présence de tissus cardiaques dans le champ d'irradiation [41,49,67], et de mortalité cardiovasculaire [23]. Bien avant l'apparition d'événements cardiaques cliniquement décelables, l'évaluation du dysfonctionnement myocardique « précoce » (avant un impact sur la FEVG et la survenue d'un événement clinique) a pu être étudiée et a conduit à de premières recommandations [68] basées sur cette technique d'échocardiographie 2D-strain [69,70]. Par exemple, une étude de Tsai et al. menée auprès des survivants de la maladie de Hodgkin a rapporté que le "strain longitudinal global" (GLS) issu du 2D-strain était capable de différencier les patients recevant une radiothérapie de ceux recevant à la fois une radiothérapie et une chimiothérapie, alors que la FEVG n'était pas affectée [71]. Par ailleurs, une méta-analyse de 16 études incluant des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'infarctus aigus et de cardiopathie valvulaire a montré une valeur prédictive supérieure de l'évaluation par le GLS par rapport à la FEVG concernant la prédiction des événements cardiaques indésirables majeurs [72]. Il a aussi été démontré que la détection d'une baisse de la FEVG après radiothérapie peut être trop tardive pour permettre la mise en place d'un traitement dans les temps [73]. Le GLS est donc considéré comme un paramètre de déformation optimal pour la détection précoce des dysfonctionnements infracliniques du ventricule gauche et leur prise en charge [1].

**(c) Impact de la radiothérapie sur la contractilité myocardique : revue des études**

De nombreuses études ont évalué le dysfonctionnement myocardique précoce à l'aide du 2D strain après une prise en charge potentiellement cardiotoxique pour un cancer du sein. Les premières études souhaitant s'intéresser à l'effet des rayonnements ionisants ont porté sur des patientes traitées par radiothérapie, mais également par chimiothérapie. Ce fut par exemple le cas de deux études d'Erven et al. En effet, à la suite de la description d'un cas

clinique d'une patiente de 48 ans présentant une réduction du GLS post-radiothérapie pour un cancer du sein gauche en 2007 par leur équipe [74], une première étude pilote d'Erven et al. a démontré, lors d'une publication en 2011 portant sur 30 patientes [63], qu'une diminution significative du GLS survenait juste après la radiothérapie chez les patientes traitées pour un cancer du sein gauche, diminution qui se maintenait lors du suivi des patientes au cours du temps (GLS à l'inclusion :  $-19,5 \pm 2,1\%$  ; GLS post-RT :  $-17,6 \pm 1,5\%$  ; GLS 2 mois post-RT :  $-17,4 \pm 2,3\%$  ;  $p < 0,001$ ). Cependant, aucune diminution du GLS n'était observée chez les patientes avec un cancer du sein droit. De plus, parmi les patientes avec un cancer du sein gauche, le GLS diminuait de manière significative au niveau des segments apicaux du ventricule gauche (GLS à l'inclusion :  $-19,3 \pm 3,0\%$  ; GLS post-RT :  $-15,3 \pm 2,5\%$  ; GLS 2 mois post-RT :  $-14,3 \pm 3,7\%$  ;  $p < 0,01$ ) mais restait stable au niveau des autres segments. Cette réduction était d'autant plus forte au niveau des segments recevant plus de 3 Gy. La seconde étude d'Erven et al. datant de 2012 et portant sur 75 patientes a renforcé leurs résultats [64], mettant en avant une réduction du GLS immédiatement après la radiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche, réduction se maintenant à 8 mois post-RT et à 14 mois post-RT (GLS à l'inclusion :  $-19,4 \pm 2,4\%$  ; GLS post-RT :  $-17,5 \pm 1,9\%$  ; GLS 8 mois post-RT :  $-16,6 \pm 1,4\%$  ; GLS 14 mois post-RT :  $-17,7 \pm 1,9\%$  ;  $p < 0,01$ ), toujours sans réduction pour les patientes atteintes d'un cancer du sein droit. Avec des conclusions similaires à leur étude pilote, les résultats montraient également qu'aucune altération de paramètres échocardiographiques classiques n'était observée malgré la diminution du GLS, comme pour la FEVG.

Cependant, une étude de Yu et al. présentait en 2019 des observations plus mitigées sur 47 patientes, tout en fournissant des résultats plus précis concernant les 3 strains existants (longitudinal, circonférentiel et radial) [65]. Ainsi, malgré la présence d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie adjuvante, seule une baisse légère des différents strain, sans différence significative, était observée.

Bien que ces résultats soient instructifs, la présence d'une chimiothérapie normalement cardiotoxique (et dont les effets impactent également le GLS) constitue une limite importante quant à l'obtention de résultats spécifiques à la cardiotoxicité liée aux

rayonnements ionisants [75,76]. C'est pourquoi la mise en place d'études exploitant le GLS et incluant uniquement des patientes traitées par radiothérapie était nécessaire. Ainsi, afin d'obtenir des résultats ne présentant pas de billets de mesures liés à la chimiothérapie, des études ont commencé à s'intéresser à des patientes traitées par chirurgie dont le traitement adjuvant était une radiothérapie, sans chimiothérapie. Commençons par une étude ayant porté sur quarante patientes atteintes d'un cancer du sein gauche traitées par radiothérapie, sans chimiothérapie et ayant fait l'objet de plusieurs publications. Lors d'une première publication par Lo et al. en 2014, leur étude a mis en avant le fait que, malgré une FEVG inchangée, le GLS de ces patientes présentait une réduction significative pendant la RT qui se maintenait à l'issue de 6 semaines de suivi (GLS à l'inclusion :  $-20,4 \pm 2,7\%$  ; GLS pendant la RT :  $-18,6 \pm 2,7\%$  ; GLS 6 semaines post-RT :  $-18,3 \pm 2,9\%$  ;  $p < 0,001$ ), malgré l'absence de chimiothérapie. Lo et al. mettaient également en avant une corrélation modeste entre l'évolution du GLS et les doses au cœur (évolution du GLS/V30 :  $R = 0,288$  et  $p = 0,076$  ; évolution du GLS/MHD :  $R = 0,346$  et  $p = 0,031$ ). Lors d'une seconde publication par Sritharan et al. en 2017, leur étude montrait qu'avec la séparation de leurs patientes en deux groupes, l'un présentant une réduction du strain  $\geq$  à 10% et l'autre présentant une réduction  $<$  à 10% du GLS post-RT, une réduction plus importante était observée dans le groupe avec une réduction  $>$  à 10% de la fonction systolique évaluée avec le GLS. De plus, lorsque les patientes étaient divisées en fonction de la dose de la moyenne V30, un changement plus important de Strain Rate était observé chez ceux ayant reçu une dose supérieure à cette moyenne. Dans leur 3<sup>ème</sup> publication, signée par Lo et al. en 2017 [77], ces derniers se sont intéressés aux segments et ont pu constater une réduction du GLS avec une réduction plus importante dans les segments apicaux, ce qui correspondait aux segments recevant les doses les plus fortes de rayonnements ionisants (GLS apical à l'inclusion :  $-21,21 \pm 3,5\%$  ; GLS apical 6 semaines post-RT :  $-18,7 \pm 3,3\%$  ; % de changement : 11,88%,  $p = 0,002$ ). Une modeste corrélation était toujours observée avec les segments apicaux. Leur dernière publication en date sur cette étude, écrite par Trivedi et al. en 2019 [78], rapporte des résultats à 12 mois de suivi pour 37 patientes sur les 40 initialement incluses. Ce suivi plus long leur a permis de constater que la FEVG restait inchangée malgré une augmentation des volumes diastolique et systolique du VG au cours du temps. Concernant le GLS, celui-ci

restait significativement plus faible 12 mois après radiothérapie par rapport aux valeurs à l'inclusion (GLS à l'inclusion :  $-20,6 \pm 2\%$  ; GLS 12 mois post-RT :  $-18,9 \pm 3\%$  ;  $n = 37$ ,  $p < 0,001$ ). Pour finir, une part plus importante des patientes présentait un GLS ayant chuté d'au moins 10% (16 patientes) et la réduction allait même au-delà de 20% chez 4 patientes.

Une étude de 2017, publiée par Tuohinen et al. [79], portait également sur l'analyse de 80 patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par radiothérapie, sans chimiothérapie. Ils ont montré une diminution du GLS (GLS à l'inclusion :  $-18,3 \pm 3,1\%$  ; GLS post-RT :  $-17,2 \pm 3,3\%$ ,  $p = 0,003$ ) et du strain apical (GLS à l'inclusion :  $-18,7 \pm 5,3\%$  ; GLS post-RT :  $-16,7 \pm 4,9\%$ ,  $p = 0,002$ ) pour le cancer du sein gauche. Dans ce groupe de patientes, une augmentation « compensatoire » du strain basal semblait apparaître (Strain basal à l'inclusion :  $-21,6 \pm 5,0\%$  ; GLS post-RT :  $-23,3 \pm 4,9\%$ ,  $p = 0,024$ ). Les autres paramètres échocardiographiques conventionnels ne montraient toujours aucun changement de la fonction systolique du VG. Concernant les patientes traitées pour un cancer du sein du côté droit, un point intéressant de l'analyse du GLS révélait une diminution de la contractilité dans les segments basaux antérieurs (GLS à l'inclusion :  $-26,3 \pm 7,6\%$  ; GLS post-RT :  $-18,8 \pm 8,9\%$ ,  $p < 0,001$ ), résultat confirmé par Doppler. Les changements observés dans le GLS correspondaient alors à la région du cœur subissant la plus forte irradiation selon le côté gauche ou droit. Toujours sur cette étude, lors d'une seconde publication en 2019, Tuohinen et al. présentaient leurs résultats à 3 ans de suivi post-RT [80]. Le GLS restait ainsi diminué (GLS à l'inclusion :  $-18,0 \pm 3,3\%$  ; GLS 3 ans post-RT :  $-17,0 \pm 3,0\%$ ,  $p = 0,015$ ), et un déclin du GLS d'au moins 15% était observé chez 19 patientes. Une fois de plus, le déclin le plus fort était observé chez les patientes traitées pour le sein gauche, avec un déclin important du strain de la région apical (GLS à l'inclusion :  $-18,6 \pm 5,1\%$  ; GLS 3 ans post-RT :  $-15,4 \pm 4,5\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Toujours en 2019, une étude réalisée par Van den Bogaard et al. a pu fournir des résultats de GLS sur 52 patientes traitées par RT, sans chimiothérapie [81]. Comme précédemment, aucune relation entre la dose absorbée et la FEVG n'était observée. Par contre, l'analyse multivariée du GLS montrait que la dose maximale reçue par l'artère IVA était particulièrement importante parmi les facteurs de risque.

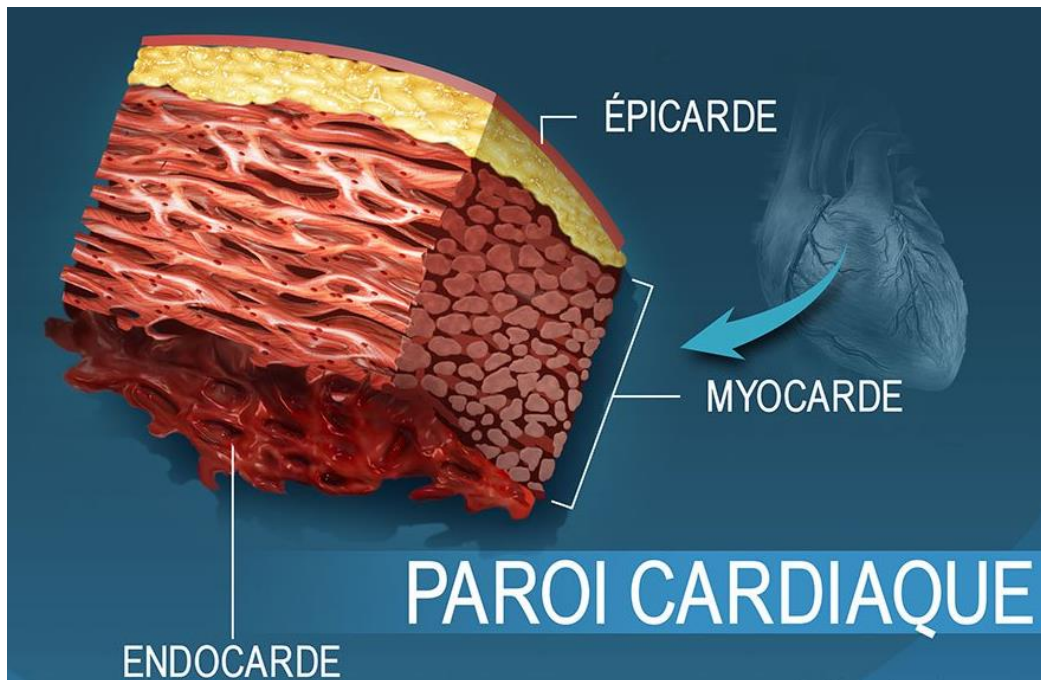
Sans rentrer plus dans les détails, de nombreuses autres études ont pu constater des effets similaires sur le GLS après une radiothérapie du sein, quelle que soit la durée de suivi. Ces effets restaient ainsi liés à la zone la plus touchée du cœur par les rayonnements ionisants (généralement la zone apical du VG pour les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche), effets semblant être corrélés à la dose absorbée. Sans se focaliser sur le VG, ces résultats concernaient aussi les artères coronaires, les valves cardiaques, voir des arythmies liées à la radiothérapie [82,83].

Malgré tout, dans ces études, peu de résultats ont été présentés spécifiquement pour les patientes présentant une baisse du GLS par rapport à un seuil, alors que la définition d'un seuil à 10% est considéré comme définissant un dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche et a été signalé comme prédictif d'une cardiotoxicité ultérieure, que ce soit dans le cadre d'une cardiotoxicité chimio-induite [84] ou d'une cardiotoxicité liée à une radiothérapie [85].

D'autre part, les connaissances sur la relation entre l'exposition cardiaque et la diminution du strain restent limitées. Comme cité précédemment, un dysfonctionnement myocardique régional lié à la dose dans la phase aiguë après la radiothérapie a été constaté chez les patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche avec la plus grande réduction dans la partie apicale du ventricule gauche, qui a reçu la plus forte dose de radiation [77], mais aucune association significative n'a été trouvée entre la dose cardiaque moyenne et la réduction du GLS [65]. L'étude de ces doses pourraient améliorer les connaissances sur la relation dose-réponse en fonction du type de cardiotoxicité et de sa localisation [86].

Concernant la paroi du ventricule gauche, celle-ci est composée de trois couches : une couche endocardique, une couche mid-myocardique et une couche épicaudique (**Figure 13**).





*Figure 13 : Composition de la paroi cardiaque*

De ces trois couches, la couche endocardique semble être la plus susceptible de subir une lésion ischémique et des lésions ischémiques infracliniques potentiellement induites par la radiothérapie. Le 2D-strain permet également l'analyse de ces différentes couches [87,88], mais l'évaluation séparée de la déformation endocardique, mid-myocardique et épicaudique du myocarde n'a que peu été analysée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. De plus, aucune étude à ce jour ne semble s'être intéressée à ce sujet chez les patientes n'ayant subi qu'une radiothérapie. Malgré le manque d'étude, Sarvari et al., en s'intéressant simplement aux couches par rapport à la présence d'atteintes coronariennes [89], ont pu mettre en évidence le fait que la fonction endocardique était la plus affectée chez ces patientes. Une évaluation minutieuse de ces couches, en particulier de la couche endocardique, pourrait accroître la détection précoce de la cardiotoxicité radio-induite dans ce contexte, étant donné que les études analysant la relations dose-réponse avec le GLS ont montré que c'était les segments les plus irradiés qui présentaient les réductions les plus importantes. Pour rappel, l'étude de Lo et al. basée sur le GLS avait détecté une corrélation entre la réduction de la fonction myocardique régionale (niveau basal, moyen et apical) et la dose de RI locale [77] car la diminution du GLS au niveau apical était la plus importante.

Ainsi, l'exposition cardiaque due à la radiothérapie du cancer du sein n'étant pas homogène

[86], les doses de rayonnement cardiaque les plus élevées sont susceptibles d'être délivrées au niveau de la partie antérieure du cœur, notamment au niveau de l'artère interventriculaire antérieure (IVA), et sont observées sur l'apex et dans le segment apical-antérieur où l'on trouve certains points chauds >50Gy, comme dans l'étude de Moignier et al. [90]. L'hétérogénéité des doses que reçoivent les différentes artères coronaires a également été démontrée [86,91], mais cette hétérogénéité a été peu explorée pour l'analyse du GLS, alors que l'utilisation de l'analyse multicouches et la segmentation du ventricule gauche peuvent fournir des strain segmentaires qui peuvent être attribués aux territoires des artères coronaires [92]. Ainsi, l'analyse de la fonction myocardique par couche et l'analyse territoriale pourraient être pertinentes dans le contexte de la détection précoce de la cardiotoxicité induite par la radiothérapie et l'utilisation du 2D strain.

## ii. Impact de la radiothérapie au niveau des artères coronaires

Les pathologies cardiovasculaires radio-induites résultent à la fois de l'atteinte de la microvascularisation du cœur et de l'atteinte de plus gros vaisseaux, comme les artères coronaires. Il est nécessaire de dissocier les complications cardiaques liées aux microvaisseaux (péricardite, myocardite et endocardite) et les complications cardiaques liées à l'atteinte des artères coronaires pouvant être à l'origine de cardiopathies ischémiques et/ou d'infarctus du myocarde.

Ainsi, les RI peuvent provoquer des lésions macrovasculaires au niveau des artères coronaires, et plusieurs études ont souligné l'importance de la dose reçue par celles-ci [81,90], ces dernières n'étant pas contourées en routine et donc non prises en compte pour la balistique de la RT [42].

Au niveau des artères coronaires, les dommages inflammatoires post-RT peuvent entraîner une fibrose et un épaississement de l'adventice, une destruction des cellules musculaires lisses de la média, la prolifération inflammatoire de l'intima avec thrombus endoluminal et des dépôts de fibrinogène. De plus, le processus d'athérosclérose semble accélérer [93] et peut aboutir à une sténose coronaire, le plus souvent proximale et ostiale plutôt que distale [94].

L'évolution de la maladie coronarienne chez les patientes traitées par radiothérapie peut varier. La maladie peut survenir à un stade précoce, avec des symptômes de syndrome coronarien aigu et même de mort cardiaque subite, mais elle se développe généralement lentement et est détectée environ 15 ans après le traitement, plutôt en avant, dans la région qui a le plus de risques d'être incluse dans les faisceaux tangentiels, avec 85% d'anomalies impliquant l'artère IVA [95].

Bien que les complications coronariennes soient rares, plusieurs études se sont intéressées à la distribution de l'incidence de pathologies coronariennes après une radiothérapie pour un cancer du sein, comme l'étude de Correa et al [95]. Dans leur étude, au moment du diagnostic du cancer du sein, les patientes atteintes du côté gauche ou du côté droit avaient le même risque estimé de développer une maladie coronarienne sur 10 ans. À une médiane de 12 ans post-RT et suite à la réalisation de tests d'effort sur 82 patientes (46 seins gauches et 36 seins droits), une prévalence statistiquement significative plus élevée d'anomalies des tests d'effort a été constatée chez les patientes irradiées du côté gauche par rapport aux patientes irradiées du côté droit (27 sur 46 vs. 3 sur 36 ;  $P < 0,001$ ). En outre, 19 des 27 anomalies du côté gauche se trouvaient au niveau de l'artère IVA. De plus, 13 patientes irradiées du côté gauche ont également subi un cathétérisme cardiaque, révélant que 12 de ces 13 patientes présentaient des sténoses coronaires et que 8 de ces 13 patientes présentaient des sténoses coronaires uniquement à l'artère IVA. Cette étude permettait alors de conclure que les patientes traitées par RT pour un cancer du sein gauche présentaient un risque accru de lésions coronariennes associées aux RI, notamment pour l'artère IVA.

Dans une étude similaire de Nilsson et al. [96], il a été possible d'observer un risque plus élevé de sténoses graves chez les patientes traitées par RT pour un cancer du sein gauche par rapport à un cancer du sein droit (OR : 7,22 ; IC à 95% : 1,64 - 31,8). De plus, lors de la réalisation d'une radiothérapie à haut risque (forte irradiation) par rapport à une radiothérapie à faible risque (ou à l'absence de radiothérapie) chez ces patientes, la probabilité de développer des sténoses dans les zones sensibles était deux fois plus élevée (OR : 1,90 ; IC à 95 % : 1,11 - 3,24). Ainsi, une augmentation des sténoses, notamment au niveau de l'IVA, était observée pour une radiothérapie du cancer du sein gauche. De plus,

une association entre la radiothérapie et les sténoses dans les zones à risque d'irradiation indiquait un lien direct entre cette irradiation et la localisation des sténoses coronaires.

Une étude de Wang et al. portant sur 91 patientes a aussi montré que les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein présentaient davantage de sténoses que les femmes des populations de contrôle (non exposées) avec au moins 5 ans de recul par rapport à l'irradiation, en particulier au niveau de l'artère IVA [56].

Dans une autre étude, Darby et al. ont trouvé une relation linéaire entre les événements coronariens majeurs et la dose de RI, sans seuil (7,4% par Gy en plus à la dose moyenne au cœur) [50]. L'effet relatif de l'irradiation était similaire pour tous les patients, mais l'effet absolu était radicalement différent en fonction des facteurs de risque cardiaque antérieurs et de l'âge : le rapport global des événements coronariens majeurs était 6,7 fois plus élevé chez les patients ayant des antécédents cardiaques que chez les autres. Bien que le risque absolu d'un événement coronarien majeur soit faible, cet article souligne l'importance de limiter l'exposition aux radiations cardiaques. Van den Bogaard et al. ont validé ces résultats dans une cohorte moderne avec une dose moyenne au cœur de 2,4 Gy [97]. Chez 910 patients avec un suivi médian de 9 ans, ils ont constaté une augmentation relative des événements coronariens aigus de 16,5 % par Gy, ce qui se traduit par environ 10 événements (1 %) et 3 décès coronariens (0,3 %) attribuables à la RT sur 9 ans.

Ces études, et d'autres avant elles [46,52,59], ont ainsi permis de révéler l'importance de la prise en compte simultanée de la localisation des doses de radiation au niveau des structures du cœur combinée aux effets localisés, notamment au niveau des artères coronaires [57].

Concernant l'ischémie myocardique, la coronarographie est l'examen de référence pour diagnostiquer les sténoses cliniquement significatives (> 70 % en diamètre (ou 50 % en surface) pour les trois gros troncs coronariens épicaudiques et leurs principales branches de division, et >50 % en diamètre sur le tronc commun de l'artère coronaire gauche), mais cet examen est invasif et n'est donc proposé qu'aux patients présentant des symptômes cliniques de l'athérosclérose : l'épreuve d'effort est indiquée pour la détection d'éventuelles sténoses coronaires, l'échocardiographie de stress et la scintigraphie myocardique de perfusion (examen isotopique) permettent une localisation du territoire atteint. La tomoscintigraphie par émission mono-photonique (TEMP), communément appelée

scintigraphie, a été utilisée pour détecter des anomalies post-radiothérapie du sein. Des anomalies de perfusion myocardique survenant entre quelque mois et une dizaine d'années post-RT ont été observés dans plusieurs études, notamment localisées au niveau de l'artère IVA [54,98–101]. Néanmoins, la scintigraphie est un examen fonctionnel, irradiant, qui reste limité dans l'exploration de l'apparition de sténoses.

C'est ici qu'intervient la tomodensitométrie (TDM) cardiaque, ou coroscanner, qui est une technique non invasive utilisant les rayons X et permettant la réalisation en post-traitement de reconstructions 3D surfaciques ou volumiques. La TDM fournit des informations morphologiques : la visualisation des artères coronaires (coro-TDM) réalisée avec l'injection de produit de contraste iodé ; la visualisation des calcifications des artères coronaires et la détermination du score calcique (qui est le reflet de l'évolution de la maladie coronaire). Le coroscanner peut visualiser et localiser les plaques riches en lipides (peu ou non calcifiées), plaques supposées « vulnérables » pour le risque d'occlusion aiguë de l'artère. Cet examen est donc adapté dans le cadre d'une détection précoce d'atteintes coronaires chez des femmes à risque telles que les femmes traitées par radiothérapie du sein [102]. L'exposition aux RI est toujours un problème, mais les scanners modernes permettent de fortement réduire la dose de cet examen.

Une étude de Küpeli et al. portant sur 119 patients traités par radiothérapie au niveau du thorax pour un lymphome de Hodgkin s'est appuyée sur le coroscanner [103] et a pu mettre en évidence un lien avec la RT. Une autre étude de Rosendaal et al. a pu montrer que le nombre d'examens anormaux était supérieur dans le cadre d'une radiothérapie, avec des pathologies coronariennes plus nombreuses, plus sévères, plus répandues et plus proximales que chez le groupe contrôle [104]. Néanmoins, il manque encore des connaissances concernant les populations de femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein alors que le coroscanner présente beaucoup de potentiel pour suivre au mieux l'apparition ou l'évolution d'atteintes coronaires débutantes liées à l'irradiation pour cette population. L'étude de Lehman et al. avait montré ce potentiel de suivi précis de la progression des plaques calcifiées et non calcifiées à partir d'une population de 69 patients présentant des douleurs thoraciques examinés deux fois à 2 ans d'intervalle [105]. A partir du suivi de près de 9000 segments d'artères coronaires, ils ont pu observer des modifications significatives

du nombre de segments contenant des plaques ( $16,5 \pm 25,3$  vs.  $18,6 \pm 25,5$ ,  $p=0,01$ ). Si cette étude n'a pas considéré l'impact d'une irradiation du cœur, elle illustre néanmoins que le coroscanner est un outil performant pour le suivi à court terme de l'évolution des atteintes coronaires. Quelques études commencent néanmoins à produire des données dans ce domaine. Une étude de Roos et al., portant sur des patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein, a mis en évidence qu'un taux élevé de calcium dans les artères coronaires avant le traitement par radiothérapie était associé à des événements coronariens aigus chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par radiothérapie postopératoire, même après correction des facteurs de confusion tels que la dose cardiaque moyenne [106].

### iii. Evaluation d'atteintes cardiovasculaires après radiothérapie par IRM cardiaque

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est une excellente méthode pour évaluer de manière fiable la structure et la fonction cardiaques. Elle permet de visualiser la forme, la construction et le rétrécissement des artères coronaires ainsi que la fonction cardiaque, y compris en ce qui concerne le fonctionnement des valves cardiaques et de la circulation sanguine. Il est alors possible de déterminer si le tissu cardiaque est endommagé et manque d'oxygène ou si le tissu cardiaque est sain, mais elle pose des problèmes logistiques et économiques importants, ce qui limite son utilisation en routine et dans la recherche. Malgré ce facteur limitant, l'IRM est considérée comme la référence en matière d'imagerie afin de caractériser le tissu myocardique et de mesurer les volumes et la fonction ventriculaire, notamment en raison de son caractère non invasif, de l'excellent contraste des tissus mous, de sa haute résolution spatiale et de sa nature multiparamétrique et non irradiante. L'IRM permet une évaluation complète de l'anatomie, de la fonction régionale et globale et de la viabilité du myocarde, avec l'avantage supplémentaire de la caractérisation *in vivo* des tissus [107,108], en fournissant des informations sur les lésions tissulaires aiguës telles que l'œdème ou la nécrose et les déficits de perfusion myocardique, et peut également être utilisé pour prévoir la nécessité d'une revascularisation chez les patients suspectés de maladie coronarienne [109,110]. En cas de défaillance cardiaque non ischémique, l'IRM cardio-vasculaire permet d'évaluer la fibrose, l'infiltration et la surcharge en fer. Jusqu'à

présent, la tomodensitométrie est la modalité de choix pour l'évaluation des maladies coronariennes. L'IRM cardiovasculaire joue un rôle central dans le diagnostic de la défaillance cardiaque, comme dans l'évaluation du dysfonctionnement ventriculaire global et régional, dans la visualisation du myocarde ayant subi une lésion [110] et fournit des indications sur l'évolution de la maladie [111].

Il a été démontré par IRM, dans une étude de Heggemann et al. portant sur 49 patientes ayant reçu une radiothérapie pour un cancer du sein, que la fonction systolique du ventricule droit a diminué à 24 mois de suivi post-RT [112]. En outre, des diminutions temporaires de la fraction d'éjection ont été observées à l'IRM (chez les patientes traitées par 3D-CRT et non chez les patients traités par IMRT) à 6 mois, diminutions se résorbant à 24 mois. Les fonctions systoliques ventriculaires gauche et droite déterminées par IRM avaient également diminué à 24 mois (mais toujours dans la plage normale) pour l'ensemble de la cohorte. En outre, grâce à la cartographie T1 (une technique de quantification des lésions morphologiques des tissus), il a été démontré que la fibrose myocardique interstitielle/diffuse était plus élevée trois ans après une chimiothérapie à base d'anthracyclines, indépendamment du cancer sous-jacent ou des comorbidités, ce qui suggère que les biomarqueurs d'imagerie de la fibrose interstitielle sont liés à la réception préalable d'un traitement anticancéreux potentiellement cardiotoxique [113] identifiable par IRM.

Une étude de Lamy et al. a également permis de confirmer la très bonne reproductibilité des différentes mesures cardiovasculaires via l'IRM, comme pour les mesures de strain [114].

Finalement, l'IRM cardio-vasculaire du cœur et notamment des artères coronaires présente plusieurs avantages en tant qu'outil de dépistage par rapport à la tomodensitométrie, en montrant un contraste supérieur des tissus mous pour la visualisation de la morphologie des plaques d'athérome, en n'étant pas affecté par l'efflorescence calcique et, surtout, en n'impliquant pas de rayonnement ionisant [115]. Le développement et la validation de nouvelles techniques d'IRM cardio-vasculaire, par exemple pour la quantification de la fibrose, la caractérisation des plaques et les interventions ciblées, représentent les principaux défis de la recherche pour l'avenir. D'un point de vue clinique, un autre défi important consiste bien sûr à accroître la disponibilité de cette modalité pour les patients.

#### iv. Impact de la radiothérapie dans l'évolution précoce de biomarqueurs potentiellement impliqués dans la cardiotoxicité

Les mécanismes qui sous-tendent les maladies cardiaques radio-induites ne sont pas encore bien connus car combinant différents mécanismes physiologiques, notamment le dysfonctionnement endothélial, les lésions oxydatives, l'inflammation, les modifications prothrombotiques, la coagulation et la fibrose.

En fonction de la distribution des doses au cœur, les rayonnements ionisants génèrent des lésions cardiaques qui pourraient potentiellement être détectées par des biomarqueurs circulants/sanguins. Il n'y a actuellement pas de liste réellement définie de biomarqueurs spécifiques aux lésions cardiaques radio-induites. Selon le type d'atteintes cardiaques (raréfactions micro-vasculaires, atteintes coronaires, inflammation tissulaire) les biomarqueurs potentiellement pertinents sont différents. Evaluer la cardiotoxicité radio-induite des radiothérapies pour un cancer du sein pourrait donc se faire par une stratégie de biomarqueurs circulants multiples fondée sur des marqueurs précoces et chroniques de la dysfonction endothéliale, de l'atteinte des gros vaisseaux et du tissu myocardique.

De nombreuses études montrent que la RT induit une activation ou une dysfonction endothéliale aiguë perdurant plusieurs semaines après l'irradiation et entraînant un phénotype endothélial pro-inflammatoire, prothrombotique, procoagulant et antifibrinolytique. L'activation radio-induite de l'endothélium vasculaire se traduit par une augmentation maintenue dans le temps de l'expression des molécules d'adhésion participant au recrutement des cellules circulantes. Des surexpressions de VCAM-1, d'ICAM-1, de PECAM-1, et des E- et P-sélectines ont été décrites in vitro sur des cellules endothéliales irradiées favorisant les interactions plaquettes/endothélium et leucocytes/endothélium. L'activation du système de coagulation fait également partie des processus physiologiques stimulés après une irradiation. La perte radio-induite de la thromborésistance endothéliale résulte de la stimulation de la fibrinogénèse et d'une baisse de la fibrinolyse associées à des surexpressions du facteur tissulaire, du facteur von Willebrand, de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 (PAI-1), et à des diminutions d'expression de la prostacycline et de la thrombomoduline [116,117].



De nombreux biomarqueurs classiques (par exemple, la protéine C-réactive, le peptide natriurétique de type N-terminal pro-B (NT-proBNP) et la troponine I (TnI)) se sont révélés être des biomarqueurs potentiels de dommages cardiaques post-radiothérapie [118]. En outre, les cytokines inflammatoires circulantes ont également été liées à l'inflammation des tissus [119]. En outre, il a été démontré que l'irradiation induisait une activation ou un dysfonctionnement endothélial aigu qui peut être observé plusieurs semaines après l'irradiation et qui se traduit par un phénotype endothélial pro-inflammatoire.

Il a été démontré que les biomarqueurs cardiaques classiques sont des candidats potentiels pour surveiller les dommages cardiaques après la radiothérapie. Cependant, les mesures de prévention primaire et secondaire nécessitent une connaissance exacte de la relation entre l'exposition à la dose de structures cardiaques spécifiques et le moment où les changements cardiaques subcliniques précoces font leur apparition. La troponine I (TnI) et la troponine T (TnT) sont des marqueurs sensibles et spécifiques de la morbidité cardiaque. Plusieurs études ont montré le rôle de la TnI et de la TnT en tant que biomarqueurs de la cardiotoxicité post-chimiothérapie [120,121]. En outre, le peptide cérébral natriurétique (BNP) et son fragment amino-terminal (NT pro-BNP) sont des hormones natriurétiques qui sont libérées du cœur dans la circulation, ce qui permet de prédire l'insuffisance cardiaque [122]. De nombreuses études ont révélé une augmentation des niveaux de ces peptides après la radiothérapie, ce qui suggère que ces protéines peuvent devenir des marqueurs potentiels pour la détection précoce de la cardiotoxicité radio-induite. D'Errico et al. ont clairement démontré une augmentation des niveaux de NT-pro BNP post-RT [118]. Dans l'étude de Erven et al., ils ont trouvé des niveaux moyens plus élevés de TnI chez 51 patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche post-RT [64]. De même, une autre étude a observé une corrélation positive entre l'augmentation des niveaux de TnT et une dose de rayonnement plus élevée pour l'ensemble du cœur et le ventricule gauche chez 58 patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche [123].

De plus, la protéine C-réactive (CRP), une protéine en phase aiguë dont l'expression est liée aux cytokines inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1, l'IL-6 et le facteur de nécrose tissulaire- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), pourrait être un marqueur prédictif potentiel supplémentaire de la cardiotoxicité post-RT. De nombreuses études ont déjà souligné la forte association entre

des niveaux élevés de CRP et un pronostic défavorable chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque [124–126]. Lipshultz et al. ont constaté que des niveaux élevés de CRP étaient liés à une masse plus faible du ventricule gauche, indépendamment de l'exposition antérieure à un traitement cardiotoxique [127].

Selon ces résultats, certains biomarqueurs sanguins pourraient représenter un outil prometteur pour la prédiction d'un dysfonctionnement myocardique précoce.

À ce stade, les biomarqueurs sanguins et l'échocardiographie 2D-strain pourraient jouer un rôle important dans la détection des lésions du cœur et de ses sous-structures après une radiothérapie [128]. Grâce à une stratégie d'analyses simultanées de plusieurs biomarqueurs impliqués dans ces mécanismes, l'identification de nouveaux biomarqueurs reflétant la diversité des processus biologiques et l'évaluation des doses cardiaques associées à leur évolution peuvent fournir des informations importantes pour améliorer les connaissances sur la cardiotoxicité de la radiothérapie du sein. Comme les pathologies cardiovasculaires radio-induites combinent de nombreux mécanismes physiologiques encore mal compris, allant du dysfonctionnement endothélial à la fibrose, l'analyse de différents biomarqueurs sanguins (capables de mesurer des variations biologiques telles que l'inflammation, les dysfonctionnements endothéliaux ou les lésions cardiaques [129]), et leur relation avec des résultats échocardiographiques (2D strain) pourrait permettre de mettre en évidence une relation entre l'évolution de certains biomarqueurs et les conséquences possibles sur la contractilité du myocarde, qui a déjà été observée sur certains biomarqueurs sanguins spécifiques [130,131].

## **4. Cardiotoxicité des traitements médicaux anticancéreux**

S'il a été montré par les études précédemment détaillées que la radiothérapie pouvait entraîner une augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires, les autres traitements adjuvants pour le traitement du cancer du sein ne sont pas dépourvus d'effets cardiotoxiques et peuvent interagir avec l'effet de la radiothérapie.

### **a) La chimiothérapie**

La cardiotoxicité de la chimiothérapie a rapidement été étudiée à la suite de la surreprésentation de pathologies cardiaques chez les patientes ayant survécu à un cancer du sein, permettant la mise en place de recommandations et de procédures de suivi.

Ainsi, la chimiothérapie peut provoquer une cardiotoxicité par le biais de plusieurs traitements tels que les anthracyclines, les antimétabolites, les agents alkylants ou encore les taxanes.

Concernant les anthracyclines, qui sont les agents chimiothérapeutiques les plus utilisés du fait de leur haut potentiel antinéoplasique (ils sont utilisés contre les cancers hématologiques et une variété de tumeur solides, le cancer du sein étant le plus fréquent), l'utilisation de cette famille de molécules peut conduire à plusieurs types de cardiotoxicité dose-dépendante [16,17,132]. Une cardiotoxicité aiguë peut apparaître rapidement après l'administration du traitement et peut être observée par des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque, une myo-péricardite ou des anomalies électrocardiographiques comme des troubles de la repolarisation ou un allongement du QT sans manifestation clinique. Cette partie de la cardiotoxicité n'est pas dose-dépendante et est généralement réversible. Des cas de mort subite ou de cardiomyopathies aiguës ont malgré tout été reportés. Une cardiotoxicité subaiguë peut apparaître dans les semaines qui suivent l'administration et peut provoquer une myocardite généralement rare mais comptant pour 60% de la mortalité liée. Enfin, une toxicité chronique [133,134] est généralement diagnostiquée dans les 10 ans après l'administration et peut provoquer une dysfonction au niveau du ventricule gauche et l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive. Les

patientes les plus à risque de développer une cardiomyopathie liée aux anthracyclines sont celles ayant des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaire, celles où une association de cette chimiothérapie à une radiothérapie médiastinale a eu lieu (ou à d'autres chimiothérapies ou immunothérapies) et celles dont l'âge est particulièrement avancé [18,53,135,136]. Par le biais de biopsies endomyocardiques de tissu atteint, l'étude histologique met en évidence une déformation du réticulum sarcoplasmique, la formation de vacuoles, des distorsions myofibrillaires, une raréfaction des myofibrilles ainsi qu'une nécrose myocardique [58].

Concernant les antimétabolites, celles-ci semblent principalement provenir des Fluoropyrimidines (et notamment de la fluorouracil, ou encore 5-fluorouracile, abrégé en 5-FU). Les décompensations cardiaques sur dysfonction du ventricule gauche représentent plus de 25% des événements cliniques [137]. Les autres manifestations sont variées allant de l'angor à la mort subite en passant par les troubles du rythme et l'infarctus du myocarde. Certains facteurs ont été reconnus comme favorisant cette cardiotoxicité. Parmi eux, les antécédents de maladie coronaire, une chimiothérapie cardiotoxique ou une radiothérapie concomitante et l'administration continue de 5-FU [53,138]. Des manifestations cardiaques sous 5-FU doivent conduire à un arrêt définitif de cette thérapeutique. Même si cette cardiotoxicité apparaît réversible après arrêt du traitement, la reprise du 5-FU conduit dans 82% des cas à une récurrence plus précoce et plus importante de cette cardiotoxicité [137].

Concernant la cardiotoxicité des agents alkylants, nous pouvons citer le cyclophosphamide et le cisplatine. Le cyclophosphamide peut conduire à une atteinte cardiaque sévère [133]. On assiste cependant parfois à l'apparition de troubles du rythme ou de la conduction, des épisodes de décompensation cardiaque voire de véritables chocs cardiogéniques [136]. Le cyclophosphamide est aussi à l'origine d'une ischémie myocardique du fait de phénomènes vasospastiques et thrombotiques au niveau vasculaire. Cette cardiotoxicité semble corrélée à l'importance d'une dose. Toutes ces complications sont plus fréquentes chez les personnes âgées, les patients ayant déjà été traités par anthracyclines ou ayant bénéficié d'une irradiation médiastinale [139]. Concernant la cardiotoxicité du cisplatine, celui-ci, en plus d'une toxicité aiguë, possède une cardiotoxicité chronique qui prend la forme d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'une cardiomyopathie ischémique. Cette toxicité

apparaît 10 à 20 ans après l'administration de cette chimiothérapie. On constate aussi plus d'hypertension artérielle et d'accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'une perturbation de l'agrégation plaquettaire. Elle possède une néphrotoxicité qui peut conduire au retard dans l'élimination de métabolites cardiotoxiques ou qui peut être responsable de troubles hydro-électrolytiques potentiellement arythmogènes [133].

Concernant les taxanes, c'est principalement le paclitaxel qui conduit essentiellement à l'apparition d'une bradycardie asymptomatique qui apparaît dans les heures suivant son administration et qui est spontanément résolutive [53,133,139], sauf exception où l'implantation d'un pacemaker peut être nécessaire [136].

### b) L'hormonothérapie

Dans le cadre spécifique du cancer du sein, l'hormonothérapie repose sur deux types de molécules qui sont le tamoxifène et les anti-aromatase.

Sur le plan des marqueurs biologiques, le tamoxifène [140–146] conduit à une diminution de la Protéine C réactive (CRP), du fibrinogène et même de l'homocystéine [143,147]. Il agit comme un agent anti-agrégant plaquettaire par la diminution du calcium intra-plaquettaire qu'il engendre [133]. Il diminue les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol, d'apolipoprotéine A1 et de lipoprotéine A (LPA) mais il semble augmenter le taux de triglycérides [45,143,148,149]. La prescription de tamoxifène s'accompagne d'une augmentation de la survenue de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires. Ces complications seraient secondaires à des modifications de la coagulation avec une diminution du taux d'antithrombine III et de protéine S [133].

Les anti-aromatases sont largement utilisées comme traitement endocrinien pour les patientes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, à un stade précoce et dans un contexte métastatique. Toutefois, les inhibiteurs de l'aromatase sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires par rapport au tamoxifène. En effet, malgré des doutes [150], ces molécules seraient potentiellement à l'origine d'une augmentation des concentrations sériques de lipides et d'apolipoprotéines majorant le risque de nécroses myocardiques [45,143,149,151]. C'est pourquoi, pour les patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et en particulier ceux qui reçoivent des traitements adjuvants, les

recommandations standards pour l'évaluation et la réduction du risque cardiovasculaire doivent être strictement appliquées. En particulier, ils devraient être contrôlés périodiquement pour la pression artérielle, le poids et le profil lipidique, et devraient être encouragés à adopter un mode de vie sain [152].

### c) Autres traitements anticancéreux

Concernant les autres traitements anti-cancéreux dont cette thèse n'explore pas les effets, 4 types de traitements peuvent être cités, à savoir le Trastuzumab, l'immunothérapie, les anti-tyrosine-kinases et les anti-angiogéniques.

Concernant le Trastuzumab, le Trastuzumab Herceptin prescrit dans le traitement du cancer du sein métastatique ou en situation adjuvante est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'oncorécepteur HER2. Or, cette molécule peut conduire au développement d'une myocardiopathie [153]. Elle se développe rarement chez des patientes ayant une monothérapie par Trastuzumab, chez des patientes ayant une association Paclitaxel-Trastuzumab et chez plus de 27 % des patientes traitées par une association Anthracycline-Cyclophosphamide-Trastuzumab [45,154–156]. En monothérapie, le risque de dysfonction cardiaque induite par le Trastuzumab est de l'ordre de 4 %. Ce risque est largement majoré lors de l'association Trastuzumab-anthracycline. Hormis l'association aux anthracyclines, un âge supérieur à 50 ans, une FEVG subnormale avant traitement et des antécédents cardiovasculaires constituent des facteurs de risque de développement d'une myocardiopathie au Trastuzumab.

Concernant l'immunothérapie, désormais 4<sup>ème</sup> traitement le plus utilisé dans la lutte anti-cancer mammaire, des effets cardiotoxiques ont été observés. En particulier, les anticorps anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et PDL-1 (atézolizumab, durvalumab, avelumab) introduits depuis une dizaine d'années ont amélioré le pronostic de cancer dont les prévisions étaient défavorables. Cependant, ces composés peuvent induire un large spectre d'évènements indésirables, dont des myocardites auto-immunes. Au cours de ces dernières années, plusieurs myocardites et insuffisances cardiaques ont été rapporté précocement chez des patientes ayant suivi ces traitements [157,158].

Concernant les anti-tyrosine kinases, celles-ci inhibent ces enzymes dans les tissus tumoraux mais aussi dans les tissus sains ce qui explique leurs effets secondaires [154,156]. On divise cette toxicité en 2 groupes appelés « on-target toxicity » et « off-target toxicity » [159]. Dans le 1er cas, la tyrosine kinase cible du traitement anti-cancéreux est impliquée dans le bon fonctionnement cardiaque et son inhibition conduit à des effets délétères cardiovasculaires. Dans le second cas, l'anti-tyrosine kinase en plus d'inhiber la tyrosine kinase cible, inhibe une autre kinase importante pour le bon fonctionnement cardiaque [160]. Le spectre de l'atteinte cardiaque secondaire à ces molécules est large allant de l'allongement asymptomatique du QT au syndrome coronarien aigu en passant par l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle [161].

Concernant les traitements anti-angiogéniques, l'HTA représente la principale atteinte cardiovasculaire secondaire à la prescription d'un traitement anti-angiogénique [162]. Dans les différentes études cliniques réalisées, jusqu'à 35% des patients traités par Bevacizumab ont développé une hypertension artérielle qu'elle que soit son grade. Dans la majorité des cas, l'introduction d'un traitement antihypertenseur permettait la normalisation des chiffres tensionnels et la poursuite du traitement. Dans d'autres cas, une interruption du traitement était nécessaire devant l'absence de normalisation de la pression artérielle sous traitement ou l'apparition de complications comme une encéphalopathie hypertensive ou une hémorragie intracérébrale [19].

## **D. Synthèse**

Les techniques de radiothérapie utilisées jusque dans les années 1990 pour traiter le cancer du sein étaient responsables, à échéance de 5-10 ans, voire plus, de complications cardiaques. Cependant, les études rétrospectives ayant conduit à ces conclusions présentaient des limites, notamment du fait de l'hétérogénéité des patientes, traitées selon des techniques anciennes et imprécises, éventuellement associées à une chimiothérapie cardiotoxique. Les détails des protocoles de radiothérapie, en particuliers les doses et l'énergie, les facteurs de risque cardiovasculaires et les traitements associés sont mal documentés. Ces études rendent difficiles l'analyse précise de la cardiotoxicité radio-induite, en particulier pour les femmes traitées aujourd'hui.

Les protocoles innovants de radiothérapie épargnent théoriquement le cœur de nombreuses fortes doses d'irradiation, mais il n'existe pas, pour le moment, faute de recul, de résultats récents sur la survenue d'événements cardiovasculaires suite à une radiothérapie actuelle pour les cancers du sein.

Certaines études récentes ont souligné que d'importants changements cardiaques fonctionnels (contractilité myocardique) ou anatomiques (au niveau des artères coronaires), identifiés comme des lésions cardiaques infracliniques, pouvaient apparaître dans les premiers mois ou années après la radiothérapie chez des patients asymptomatiques, mais ces résultats doivent encore être développés. Par ailleurs, la compréhension des mécanismes biologiques de l'initiation et la progression des effets secondaires précoces de la radiothérapie sur les tissus sains non tumoraux tel que les tissus cardiaques est également une question importante. Une meilleure connaissance de la relation entre les doses de radiation absorbées par les différentes structures du cœur et la toxicité cardiaque précoce pourrait aider à définir une stratégie de dépistage des effets cardiaques à long terme afin de prévenir des décès ou des effets graves. Les données cliniques et biologiques sur la cardiotoxicité potentielle des dernières générations de radiothérapie doivent encore être étudiées.

Si des données existent quant aux associations entre événements cliniques et modifications



de biomarqueurs (la CRP et l'infarctus du myocarde par exemple) ou lésions infracliniques et événements cliniques (indice de plaques coronaires élevé et sténoses significatives >50%, strain global longitudinal altéré et FEVG altérée puis éventuelle insuffisance cardiaque), les liens de causalité sont encore loin d'être établis et des travaux sont toujours en cours sur ces sujets de dépistages précoces et liens de causalités à partir de facteurs potentiellement prédictifs d'événements cliniques.

Sans attendre une quinzaine d'années pour observer les éventuelles complications cliniques à long terme, la cardiotoxicité précoce liée à la radiothérapie pour le cancer du sein pourrait être étudiée à l'aide d'examens complémentaires au suivi classique. Ainsi, l'apparition et l'évolution de lésions cardiaques infracliniques pourraient être suivies par échographie cardiaque et coroscaner complétés du suivi de marqueurs biologiques d'atteintes cardiaques, en prenant en compte les doses absorbées par le cœur et ses sous structures, notamment les artères coronaires.

L'étude BACCARAT a ainsi été mise en place pour identifier des paramètres de cardiotoxicité infracliniques ou biologiques corrélés à une dose absorbée par le cœur qui seraient potentiellement prédictifs d'un événement cardiaque à plus long terme. En combinant 3 axes (Imagerie cardiaque, Radiobiologie et Dosimétrie), l'étude doit permettre un gain de connaissances sur la cardiotoxicité des protocoles de radiothérapie actuels dans les mois et premières années qui suivent le traitement.

## **E. Objectifs de la thèse**

### **1. Objectifs de l'étude BACCARAT**

L'objectif général de l'étude BACCARAT sur laquelle s'est appuyé cette thèse est d'évaluer précocement la toxicité cardiaque radio-induite de la radiothérapie dans une cohorte de patientes traitées pour un cancer du sein et suivies pendant 2 ans.

L'objectif principal de BACCARAT est d'évaluer, au cours des 2 premières années suivant la radiothérapie, l'apparition et l'évolution avant/après radiothérapie (RT) d'atteintes cardiaques infracliniques au niveau myocardique et coronaire en s'appuyant sur des techniques récentes d'imagerie cardiaque : la mesure de la contractilité myocardique (strain

et strain rate) à partir d'échographies cardiaques « 2D strain » et la mesure d'indice de plaques coronaires à partir de scanners coronaires.

Les objectifs secondaires de l'étude BACCARAT sont :

- Reconstruire individuellement la dose d'irradiation absorbée par le cœur entier et au niveau des différents segments du cœur (notamment les artères coronaires).
- Evaluer, au cours des 2 premières années suivant la RT, les changements dans les mesures de biomarqueurs circulants de raréfaction vasculaire et d'atteintes coronaires.
- Etudier les relations dose-réponse entre les lésions cardiaques infracliniques, les marqueurs biologiques, et les doses absorbées aux différentes zones du cœur.

## **2. Objectifs spécifiques de la thèse**

Si les données de suivi à 2 ans devaient initialement être intégrées dans le travail de la thèse, le retard pris dans le codage des échocardiographies et des coroscanners, d'abord expliqué par une surcharge de travail des cardiologues et radiologues impliqués dans ce codage, puis par l'arrêt des protocoles de recherche de Mars à Juin 2020 en raison de la pandémie du COVID-19, ne nous a pas permis d'exploiter ces données. Par conséquent, la thèse ne porte que sur le suivi intermédiaire jusqu'à 6 mois après RT.

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'impact de la radiothérapie pour le cancer du sein sur la survenue de certaines formes de cardiotoxicité précoce au niveau de la fonction myocardique en s'appuyant sur l'étude prospective BACCARAT (BreAst Cancer and Cardiotoxicity induced by RAdioTherapy). Plus précisément, la thèse s'est centrée autour des objectifs suivants :

- Evaluer l'hétérogénéité des distributions de doses absorbées par le cœur et les sous-structure cardiaques, notamment le ventricule gauche et les artères coronaires, des patientes de l'étude BACCARAT ;
- Etudier l'impact de la radiothérapie sur l'évolution à 6 mois de suivi de la contractilité myocardique évaluée par échocardiographie de strain (ou speckle tracking) en s'appuyant d'une part sur une approche globale du strain longitudinal et d'autre part sur une approche multicouche et régionale du strain longitudinal ;

- Etudier l'impact de la radiothérapie sur l'évolution précoce de biomarqueurs mesurés avant et en fin de RT potentiellement impliqués dans la cardiotoxicité radio-induite et estimer la valeur prédictive de cette évolution sur la survenue de dysfonctions myocardiques infracliniques ;

## **CHAPITRE II**

Ce chapitre est consacré à l'étude de cohorte prospective BACCARAT (étude française) sur laquelle ont porté les travaux de recherche. Un paragraphe supplémentaire portera sur l'étude de cohorte prospective EARLY HEART incluse dans le projet européen MEDIRAD [163]. Le design de cette étude est en grande partie semblable à celui de l'étude BACCARAT, construit à l'échelle multicentrique européenne. Une partie des données d'EARLY HEART (suivi intermédiaire à 6 mois) devait initialement être traitée dans la thèse. Cependant, le projet ayant pris beaucoup de retard par rapport à la période de recrutement des patientes, les données n'ont pas pu être incluses dans cette thèse. Par conséquent, seules les grandes lignes du protocole seront présentées dans ce manuscrit de thèse, aucun résultat n'étant actuellement disponible sur le projet.

## **II. Présentation des études BACCARAT et EARLY-HEART**

### **A. La cohorte française BACCARAT**

La cohorte française **BACCARAT** (**B**re**A**st **C**ancer and **C**Ardiotoxicity Induced by **R**Adio**T**herapy), coordonnée par Sophie Jacob, épidémiologiste IRSN, a été initiée en octobre 2015. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et monocentrique de femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein [164]. Les inclusions des patientes participant à l'étude ont toutes eu lieu à la Clinique Pasteur de Toulouse à partir d'octobre 2015 et se sont poursuivies jusqu'à la fin du mois de décembre 2017. La participation à l'étude comportait un suivi des femmes jusqu'à 24 mois après la fin de leur radiothérapie.

#### **1. Population concernée**

La population concernée regroupait des femmes diagnostiquées avec un cancer unilatéral du sein dont le traitement était une radiothérapie adjuvante post-chirurgie réalisée à la clinique Pasteur de Toulouse.

## 2. Critères d'éligibilité

### a) Critères d'inclusion

La cohorte a inclus des femmes traitées chirurgicalement pour un cancer localisé dans le sein gauche ou dans le sein droit et pour lequel le traitement adjuvant à la chirurgie était une radiothérapie avec irradiation du sein ou de la paroi thoracique (voir éventuellement une irradiation des chaînes ganglionnaires), sans chimiothérapie.

Leur âge devait être compris entre 40 et 75 ans et la radiothérapie adjuvante était obligatoirement effectuée à la Clinique Pasteur de Toulouse. Les femmes devaient être affiliées à un régime de Sécurité sociale (ou équivalent) et devaient être volontaires pour participer à l'étude en ayant signé le formulaire de consentement. Celles-ci étaient également soumises à l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), publiée par Oken *et al.* en 1982 [165], également appelée « échelle de l'OMS » ou « échelle de Zubrod » (**Tableau 4**). Cette dernière s'étend sur six valeurs, de 0 à 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès : son avantage principal réside dans sa simplicité d'utilisation et de compréhension. L'indice de performance des patientes devait ici être inférieur à 2 afin qu'elles soient éligibles à l'inclusion.

*Tableau 4 : Échelle de Zubrod ECOG/OMS*

| Échelle de Zubrod ECOG/OMS |                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indice                     | Description                                                                                                                                                                              |
| 0                          | Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).                                                                                 |
| 1                          | Symptomatique (gêne pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage). |
| 2                          | Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).                                  |
| 3                          | Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).  |
| 4                          | Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).                                                                             |
| 5                          | Mort.                                                                                                                                                                                    |

## b) Critères de non-inclusion

Différents critères de non-inclusion étaient présents dans l'étude BACCARAT afin de limiter les biais liés au recrutement des patientes.

Une partie de ces critères concernait la présence d'une ou plusieurs métastases cliniquement ou radiologiquement décelable, des antécédents personnels de cancer du sein ou autre cancer ayant nécessité une radiothérapie au niveau du thorax, des antécédents personnels d'insuffisance coronaire ou d'infarctus (manifestations cliniques), la présence d'une pathologie ou d'une infection grave et/ou non contrôlée pouvant compromettre la participation à l'étude ou encore la participation de la patiente à un autre protocole incluant des produits de santé cardiotoxiques (et pouvant donc avoir un impact sur les changements que nous allions observer).

De plus, l'existence de contre-indications à la réalisation de l'examen de tomodensitométrie (le coroscanner), examen indispensable au bon déroulement de l'étude BACCARAT, notamment concernant ses travaux dosimétriques, constituait également un critère de non-inclusion.

D'une part, l'injection de produit de contraste iodé nécessaire pour le coroscanner ne pouvait être réalisée dans les cas suivant :

- Présence d'antécédents d'allergie sévère prouvée au produit de contraste (stade III ou IV de la classification de Meissner, **Tableau 5**) ;
- Insuffisance rénale avec baisse de la clairance de la créatininémie à moins de 45ml/mn ;
- Grossesse ;
- Allaitement ;
- Hyperthyroïdie non substituée et non équilibrée.

D'autre part, des contre-indications formelles aux B-Bloquants (pour le coroscanner) constituaient également un critère de non-inclusion :

- Asthme vraie ou BPCO sévère avec décompensation récente sous traitement de fond ;

- Insuffisance cardiaque décompensée ou récemment décompensée ;
- Psoriasis sévère ;
- Syndrome de Raynaud sévère ;
- Trouble conducteur de haut degré non appareillé ;
- Rétrécissement aortique sévère.

*Tableau 5 : Classification de Ring & Messner*

| Grade | Classification de Ring & Messner                                                                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I     | Signes cutanéomuqueux : érythème généralisé, urticaire localisé avec ou sans angioedème.                                                                           |
| II    | Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs.                                |
| III   | Atteinte mono ou multiviscérale sévère : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs. |
| IV    | Arrêt cardiaque                                                                                                                                                    |

Pour finir, toute personne privée de liberté, sous tutelle ou sous curatelle, ne pouvait prendre part à l'étude, et toute personne étant actuellement en situation de grossesse ou d'allaitement ne pouvaient également y prétendre.

### c) Critères d'exclusion

Une fois les patientes incluses dans l'étude BACCARAT, des critères d'exclusions étaient nécessaires afin d'exclure toutes possibilités de résultats pouvant biaiser la recherche. Ainsi, l'existence d'une échographie cardiaque anormale avant la radiothérapie constituait un critère d'exclusion lorsque la Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) était inférieure à 45%.

De plus, si l'examen de tomodensitométrie montrait avant la radiothérapie qu'une prise en charge thérapeutique était nécessaire pour des raisons médicales, notamment avec la présence d'un score calcique supérieur à 600, la patiente devait également être exclue de l'étude.



A noter que, dans le cas où les patientes présentaient un de ces critères d'exclusion, une prise en charge cardiologique adaptée leur était proposée.

#### d) Sorties volontaires ou involontaires de l'étude

Plusieurs motifs de sorties d'étude ont été retenus.

Ainsi, si des éléments médicaux le justifient, une patiente pourra être amenée à sortir de l'étude, comme lors d'un événement de santé imprévu (autre maladie, voir le décès...) ou du recours à une chimiothérapie au cours des 2 ans de suivi post-radiothérapie un décès en cours de suivi.

Les patientes pouvaient également être sorties de l'étude lorsque celles-ci étaient perdues de vue par les soignants de la Clinique Pasteur.

Bien sûr, toute patiente était libre de quitter la recherche à n'importe quel moment, sans avoir à se justifier, et sans que cela n'ait de conséquence sur la qualité de son suivi. Il lui suffisait de le signaler au radiothérapeute investigateur pour que l'information nous soit remontée et que ses données ne soient plus utilisées dans le cadre de l'étude.

### **3. Modalités de recrutements**

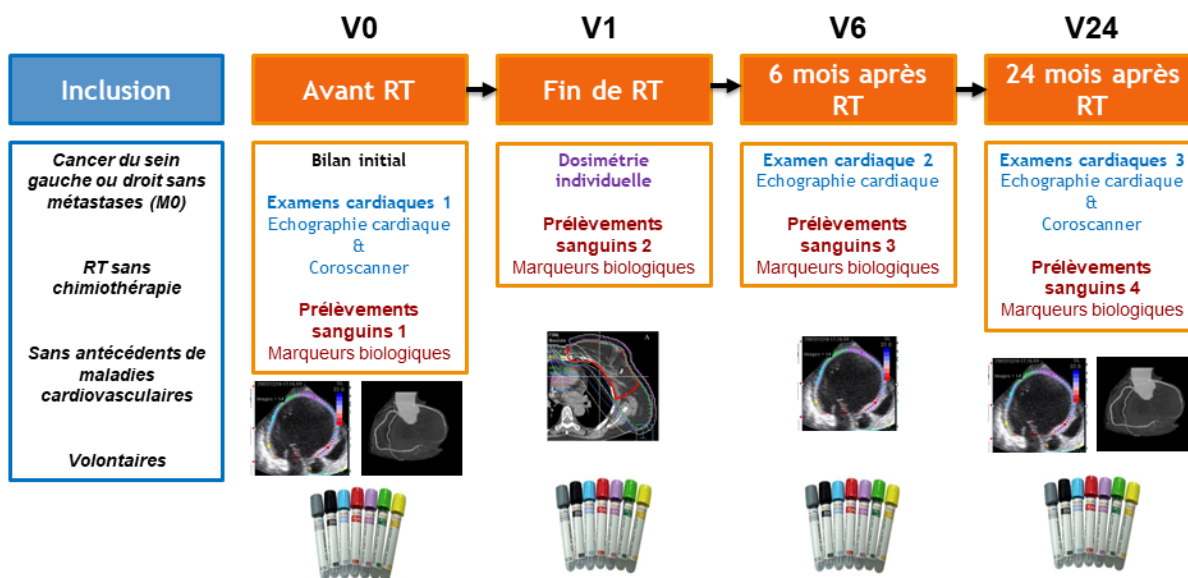
S'agissant d'une étude prospective, les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein gauche ou droit dont le traitement retenu était une radiothérapie sans chimiothérapie et se présentant à la Clinique Pasteur étaient sollicitées par les radiothérapeutes de la clinique. La prise de contact était réalisée lors de la première consultation ayant lieu environ 1 mois avant la radiothérapie, lorsque le traitement adjuvant à la chirurgie était une radiothérapie, sans programmation de chimiothérapie. Le radiothérapeute présentait alors l'étude BACCARAT aux femmes. Celui-ci devait au préalable s'assurer que ces dernières répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Environ deux semaines avant le début de la radiothérapie, à l'occasion de la consultation pour le scanner de plan de traitement (aussi appelé « scanner pré-thérapeutique » ou « scanner de radiothérapie »), les femmes qui acceptaient de participer à l'étude pouvaient alors fournir leur formulaire de consentement signé et étaient considérées comme incluses.

A noter qu'au cours du recrutement des patientes, il a été demandé aux radiothérapeutes d'inclure une majorité de patientes avec un cancer du sein gauche (environ 80%) par rapport aux patientes avec un cancer du sein droit. En effet, l'objectif dans BACCARAT était d'inclure à la fois des patientes traitées pour un sein gauche, connues pour être les patientes recevant les doses moyennes au cœur les plus élevées, mais il était également prévu d'inclure des patientes sein droit avec des doses moyennes absorbées par le cœur beaucoup plus faibles. Ainsi, BACCARAT couvrait des étendues de doses au cœur larges allant de quelques centigrays à plusieurs Gy, situation adaptée à l'étude de la relation dose-réponse.

#### **4. Schéma général de l'étude et étapes du protocole**

Près de 120 femmes volontaires devaient être incluses dans l'étude BACCARAT avant le début de leur radiothérapie et suivies par plusieurs examens complémentaires (mesures de recherche et non soins-courants) afin de suivre l'évolution de différents paramètres liés à leur santé (prélèvements sanguins, examens d'échocardiographie et examens de tomodensitométrie). L'étude était construite de telle façon à ce que les patientes de la cohorte deviennent leur propre témoin au cours du suivi, c'est-à-dire en étant initialement incluses avec un statut « non exposé » aux rayonnements ionisants et passant par la suite à un statut « exposé » à leur radiothérapie. Cette technique permettait d'obtenir un groupe « témoin » non exposé parfaitement semblable (à l'exception du statut d'exposition) au groupe exposé puisqu'il s'agissait des mêmes femmes. Cela garantissait l'absence de biais de populations entre les deux groupes, ce qui aurait pu limiter la pertinence des résultats de l'étude, notamment concernant la radiosensibilité individuelle qui était ici contrôlée par le fait que chaque patiente était son propre témoin.

Le schéma ci-dessous simplifie la compréhension du déroulement de l'étude (**Figure 14**).



*Figure 14 : Déroulement des différents examens au sein de la cohorte BACCARAT*

- Ainsi, avant la radiothérapie, une prise de sang était réalisée à la Clinique Pasteur, qui servait à la mesure des marqueurs biologiques pour l'étude. Toujours avant la radiothérapie, l'inclusion se terminait par la consultation pré-radiothérapie avec le cardiologue à la Clinique Pasteur afin de réaliser le recueil des informations individuelles, notamment sur les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (tabac, BMI, antécédents, ...). Toujours à cette période, un cardiologue se chargeait de réaliser l'échographie 2D Strain pour la mesure de la contractilité myocardique et un radiologue procédait à la réalisation du scanner coronaire pour quantifier les plaques au niveau des coronaires et fournir les données supplémentaires nécessaires à la dosimétrie spécifique de l'étude BACCARAT (réalisé par l'IRSN).
- A la fin de la radiothérapie, une prise de sang était nécessaire pour la mesure des marqueurs biologiques pour l'étude. C'était également à partir de ce moment que la dosimétrie spécifique était réalisée, afin de pouvoir obtenir les doses aux différentes sous-structures.
- Six mois après la radiothérapie, en plus de la consultation classique de suivi à 6 mois avec le radiothérapeute et la consultation avec le cardiologue référent pour l'étude à la Clinique Pasteur, une prise de sang était réalisée à la suite d'une visite programmée en

routine à 6 mois. C'était également à ce moment qu'était réalisé la deuxième échocardiographie de suivi 6 mois après la fin de la radiothérapie.

- Vingt-quatre mois après la fin de la radiothérapie avait lieu la consultation classique de suivi avec le radiothérapeute, une prise de sang à la suite d'une visite programmée en routine à 24 mois, une consultation avec le cardiologue référent de la Clinique Pasteur et la réalisation de la dernière échographie 2D Strain ainsi que la réalisation par le radiologue du deuxième et dernier scanner des artères coronaires pour la quantification des plaques et des sténoses.

## **5. Déroulement des examens cardiaques et prélèvements sanguins**

### **a) Echographies**

A chaque visite de suivi (V0, V6 et V24), un cardiologue de la Clinique Pasteur réalisait l'échographie cardiaque selon le protocole d'acquisition présenté en **Annexe 2**. Cet examen était sauvegardé en deux exemplaires sur CD-rom (Acuson S2000 – Siemens Medical Solutions UVA, Inc. Malvern, USA).

Ces CD-roms étaient ensuite remis au cardiologue référent pour les échographies du CHU Rangueil pour l'analyse en *post-processing* de l'examen sur une console dédiée à ce travail. Au cours de cette analyse, différents paramètres échographiques étaient évaluée, en particulier la FEVG et le strain longitudinal.

### **b) Coroscanners**

A chaque visite de suivi (V0 et V24), un radiologue de la Clinique Pasteur réalisait le coroscanner selon le protocole d'acquisition présenté en **Annexe 3**. Cet examen était sauvegardé en deux exemplaires sur CD-rom.

Un des CD-rom était envoyé à la dosimétrie de l'IRSN, le second étant analysé en *post-processing* par un radiologue de la Clinique Pasteur.

### c) Prélèvements sanguins et préparation des aliquots

A chaque visite de suivi (V0, V1, V6, V24), un prélèvement sanguin était réalisé au laboratoire d'analyse de la Clinique Pasteur. Dans les heures suivant le prélèvement, les aliquots étaient préparés et conservés sur place selon le protocole décrit en **Annexe 4**. Ils étaient dans un deuxième temps envoyés par transporteurs au laboratoire de radiobiologie de l'IRSN pour la mesure des biomarqueurs (Voir détails dans le chapitre V).

## 6. Justification du nombre de sujets nécessaires

L'objectif de l'étude BACCARAT est de mettre en évidence un changement au niveau de la fonction myocardique, évalué par l'altération du strain longitudinal. Le nombre de sujets à inclure a été calculé pour répondre à cet objectif.

Les données de la littérature suggéraient les valeurs attendues suivantes avant radiothérapie :

- Strain longitudinal global : moyenne = -16.5% ± écart type = 2.1%

Le calcul du nombre de sujets nécessaire fut basé sur les hypothèses suivantes :

- Puissance de 80%, risque de première espèce de 5% ;
- Analyse des critères de jugement reposant sur des tests de comparaison de distributions en séries appariées ;
- Différence attendue standardisée (standardized effect size)\* de 0,30 (correspondant à une variation faible à modérée).

*\* Standardized effect size :  $(\mu_1 - \mu_2) / \sigma$ , avec  $\mu_1$  et  $\mu_2$  les moyennes du paramètre étudié (strain) avant et après radiothérapie, et  $\sigma$  l'écart type de la variation du paramètre étudié entre la mesure avant et celle après radiothérapie. Une différence attendue standardisée de 0,20 correspond à une variation faible ; 0,50 à une variation modérée ; et 0,80 à une variation importante. [[166], p.48].*

Compte-tenu de ces hypothèses, le nombre de femmes nécessaire était de 90 [[166], p.83]. Cet effectif fut porté à 100 (+10%) pour prendre en compte le fait que des tests non paramétriques de comparaison de distributions pouvaient être employés en raison d'une

distribution non gaussienne des critères de jugement ([166], p.50).

Ces 100 sujets devaient également permettre de mettre en évidence une variation de l'ordre de 5% du strain (diminution de -16.5% avant radiothérapie à -15.6% après radiothérapie, avec l'hypothèse d'un écart type de 2,1%), sur la base de tests de comparaison de distributions pour échantillons indépendants.

Ces variations (5% pour le strain) sont celles qui ont été précédemment décrites dans des études préliminaires et considérées comme pouvant être cliniquement significatives.

D'après les critères d'exclusion, les femmes pour qui l'échographie cardiaque ou le coroscanner étaient anormaux et nécessitant une prise en charge thérapeutique devaient être exclues. Il fut estimé que 10% des femmes pouvaient être concernées. De plus, certaines femmes pouvaient avoir recours à une chimiothérapie cardiotoxique au cours des 2 ans de suivi (moins de 5%) et devaient être exclues. Ces femmes seront de fait non analysables pour le suivi complet.

L'inclusion initiale de 120 femmes devait permettre de prendre en compte au moins 100 femmes dans les analyses statistiques afin d'atteindre la puissance souhaitée de 80%.

## **7. Considérations éthiques et réglementaires**

L'étude BACCARAT a reçu en 2015 l'approbation éthique du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer IV (ID : CPP2015/66/2015-A00990-69) et de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire des Produits Médicaux et de Santé (Référence : 150873B-12).

## **B. La cohorte EARLY-HEART du projet européen MEDIRAD**

L'étude européenne EARLY-HEART fait partie du projet MEDIRAD [163]. C'est une étude de cohorte prospective et multicentrique de femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein, reprenant la méthodologie de l'étude française BACCARAT à l'échelle multicentrique européenne [167]. Ainsi, cette dernière visait le recrutement de 250 femmes pour un suivi de 2 ans après radiothérapie sans chimiothérapie.

### **1. Modalités de recrutement**

Concernant le recrutement, cinq centres d'investigation sont impliqués dans l'étude :

- La Clinique Pasteur (Toulouse, France) pour l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN - Fontenay-aux-Roses, France), avec 50 patientes de l'étude BACCARAT incluses dans l'étude MEDIRAD EARLY-HEART ;
- Le Centre Médical Universitaire de Groningue (UMCG ; Groningue, Pays-Bas) ;
- L'Hôpital « Rechts der Isar » de l'université de Munich (TUM MED ; Munich, Allemagne) ;
- L'Institut Catalan d'Oncologie (Gérone, Espagne) ;
- Le Centre cardiovasculaire de l'université de Lisbonne (Lisbonne, Portugal).

En outre, l'Université Paris Descartes (Paris, France) participe à l'étude en tant que laboratoire central pour l'analyse centralisée de la tomodensitométrie et de l'IRM cardiaque.

Le reste des modalités de recrutement est similaire à l'étude BACCARAT (inclusion, non inclusion, exclusion, et sorties d'études).

### **2. Déroulement de l'étude, recueil des données et examens réalisés**

A l'image de BACCARAT, l'étude EARLY-HEART reprend la méthodologie et les échéances relatives aux déroulements de l'étude (visite avant inclusion, examens avant le début de la radiothérapie, examens au cours du suivi de 24 mois) ainsi qu'aux recueils de données, que ce soit pour les biomarqueurs sanguins, les coroscanners et les échocardiographies.

Des examens d'Imagerie par Résonnance Magnétique ont également été programmés afin de mesurer la fonction ventriculaire ainsi que la taille et l'épaisseur de la paroi des deux cavités cardiaques. Cela devait également permettre de caractériser des tissus par amélioration différée et de cartographier au mieux le ventricule gauche.

Pour résumer les examens réalisés au cours de l'étude MEDIRAD EARLY-HEART :

- Les coroscanners sont réalisés avant le début de la radiothérapie et 24 mois après la fin de la radiothérapie ;
- Les échocardiographies sont réalisées avant le début de la radiothérapie, 6 mois et 24 mois après la fin de la radiothérapie ;
- Les biomarqueurs sanguins sont prélevés avant le début de la radiothérapie, à la fin de la radiothérapie, 6 mois et 24 mois après la fin de la radiothérapie ;
- Les IRM sont réalisées avant le début de la radiothérapie, 6 mois et 24 mois après la fin de la radiothérapie.

La période d'inclusion s'est achevée en Décembre 2019 (au lieu de Septembre 2018) avec 259 patientes incluses. La répartition des effectifs par centre est décrite dans le **Tableau 6** :

*Tableau 6 : Répartition des effectifs du projet EARLY HEART par centre*

| Centre  | Patientes incluses | Technique de radiothérapie |
|---------|--------------------|----------------------------|
| CCUL    | 26                 | 3D-CRT                     |
| UMCG    | 120                | VMAT                       |
| IRSN    | 50                 | 3D-CRT                     |
| TUM-MED | 23                 | 3D-CRT, IMRT et VMAT       |
| ICO     | 40                 | 3D-CRT                     |
| Total   | 259                |                            |

**Note :** **CCUL** : Centre Cardiovasculaire de l'Université de Lisbonne ; **UMCG** : Centre Médical Universitaire de Groningue ; **IRSN** : Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire ; **TUM-MED** : L'Hôpital « Rechts der Isar » de l'université de Munich ; **ICO** : Institut Catalan d'Oncologie.



### **3. Considérations éthiques**

Cette étude est menée conformément à la déclaration d'Helsinki et conformément aux principes de "bonne pratique clinique" et à la loi sur la recherche médicale impliquant des sujets humains.

Les 5 centres d'investigation ont reçu l'approbation de leur comité éthique local :

- France : Comité de Protection de Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer IV, ID : CPP2015/66/2015-A00990-69-R1, et de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments, ID : 150873B-12 ;
- Pays-Bas : Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Groningen [METc UMCG], ID: METc 2017/379,NL62360.042.17 ;
- Allemagne : Ethikkommission der Technischen Universität München, ID: 235/17 S;
- Espagne : Comitè d'Ètica d'Investigació CEAi GIRONA, ID: EARLY HEART v1.1 05/07/2017 i FIP v1.3 ;
- Portugal : Comissão de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Norte e do Centro Académico de Medicina de Lisboa [CHLN e CAML], ID: 257/2017.

## **C. Caractéristiques générales des patientes de BACCARAT**

### **1. Nombre de patientes avec des données disponibles à chaque temps de suivi**

Parmi les 118 patientes initialement incluses dans l'étude BACCARAT, plusieurs n'ont pas pu être incluses dans les différentes analyses qui vont être présentés au cours des prochains chapitres faute de données exploitables.

Ainsi, parmi ces 118 patientes, 5 ont retiré leur consentement de participation à l'étude. Le détail à chaque étape du protocole est présenté ci-dessous (**Figure 15**). Il est à noter qu'une de ces patientes n'est décédée au cours du suivi.

En dosimétrie, pour certaines patientes dont le déroulement de la radiothérapie a nécessité un second scanner de planification après une première série de séances, la dosimétrie du ventricule gauche et des artères coronaires n'a pas pu être évaluée. Pour les

échocardiographies, certaines patientes présentaient des images de qualité trop médiocre (qualité de l'échographie analysé à posteriori par le cardiologue référent lors de l'analyse de ces dernières, fournissant un score de qualité allant de 0 à 3, prenant en compte la disponibilité des coupes et leur qualité visuelle) pour pouvoir fournir une mesure fiable issue du 2D Strain, ce qui a conduit à l'exclusion de la prise en compte de leurs résultats.

Pour les biomarqueurs, certains échantillons n'ont pas pu être analysés dans les temps, notamment en raison de l'arrêt ou du ralentissement des protocoles de recherche durant les mois de Mars, Avril et Mai 2020 (lié à la pandémie de COVID 19).

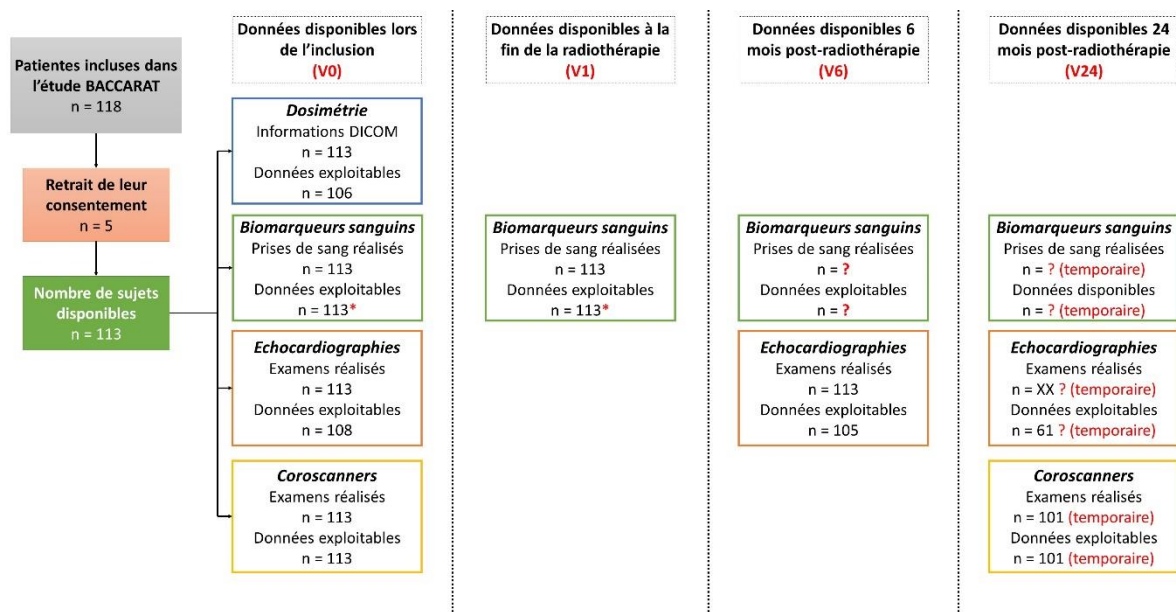


Figure 15 : Logigramme du nombre de patientes à chaque moment de l'étude pour les différentes analyses

## 2. Caractéristiques de la population à l'inclusion

Les caractéristiques cliniques des 113 patientes à l'inclusion sont présentées dans le **Tableau 7**. Près de 83% des patientes étaient traitées par un cancer du sein gauche (en accord avec le protocole de l'étude, une majorité de patientes devaient présenter un cancer du sein gauche). Parmi les différentes caractéristiques individuelles et cliniques, aucune différence significative n'était observée entre les femmes traitées pour un sein gauche et celles traitées pour un sein droit.

*Tableau 7 : Caractéristiques de base de la population étudiée*

|                                                      | <b>Tous</b><br>n = 113 | <b>Sein droit</b><br>n = 19 | <b>Sein gauche</b><br>n = 94 | <b>p-value</b> |
|------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>Âge</b> en année, moyenne $\pm$ EC                | 58,4 $\pm$ 8,1         | 59,9 $\pm$ 7,5              | 58,1 $\pm$ 8,2               | 0,3352         |
| <b>Poids</b> en kg, moyenne $\pm$ EC                 | 65,0 $\pm$ 12,1        | 65,3 $\pm$ 14,6             | 65,0 $\pm$ 11,6              | 0,9278         |
| <b>Taille</b> en cm, moyenne $\pm$ EC                | 162,2 $\pm$ 5,6        | 162,5 $\pm$ 5,4             | 162,1 $\pm$ 5,6              | 0,8144         |
| <b>IMC</b> en kg/m <sup>2</sup> , moyenne $\pm$ EC   | 24,7 $\pm$ 4,2         | 24,6 $\pm$ 4,6              | 24,7 $\pm$ 4,2               | 0,9376         |
| <b>PAS</b> en mmHg, moyenne $\pm$ EC                 | 122 $\pm$ 16           | 123 $\pm$ 21                | 122 $\pm$ 14                 | 0,7189         |
| <b>PAD</b> en mmHg, moyenne $\pm$ EC                 | 76 $\pm$ 11            | 74 $\pm$ 13                 | 76 $\pm$ 10                  | 0,3969         |
| <b>Cholestérol LDL</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC   | 3,6 $\pm$ 0,9          | 3,6 $\pm$ 1,1               | 3,6 $\pm$ 0,8                | 0,9075         |
| <b>Cholestérol HDL</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC   | 1,8 $\pm$ 0,5          | 1,8 $\pm$ 0,6               | 1,8 $\pm$ 0,5                | 0,7840         |
| <b>Cholestérol total</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC | 5,9 $\pm$ 1,0          | 6,0 $\pm$ 1,3               | 5,9 $\pm$ 0,9                | 0,8502         |
| <b>Triglycérides</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC     | 1,1 $\pm$ 0,6          | 1,2 $\pm$ 0,7               | 1,1 $\pm$ 0,6                | 0,6919         |
| <b>Statut tabagique</b> , n (%)                      |                        |                             |                              |                |
| Non-fumeur                                           | 59 (52%)               | 10 (53%)                    | 49 (52%)                     | 0,99           |
| Ancien fumeur                                        | 30 (27%)               | 5 (26%)                     | 25 (27%)                     |                |
| Fumeur                                               | 24 (21%)               | 4 (21%)                     | 20 (21%)                     |                |
| <b>Patientes avec hypertension</b> , n (%)           | 37 (33%)               | 7 (37%)                     | 30 (32%)                     | 0,67           |
| <b>Patientes avec diabète</b> , n (%)                | 8 (7%)                 | 1 (5%)                      | 7 (7%)                       | 0,74           |
| <b>Patientes avec hypercholestérolémie</b> , n (%)   | 38 (34%)               | 5 (26%)                     | 33 (35%)                     | 0,46           |

**Note :** EC : Ecart-Type ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein.

Concernant les caractéristiques des cancers et de leur traitement (**Tableau 8**), près de 80% des cancers étaient invasifs et présentaient un grade égal ou supérieur à 2 dans 61% des cas. La chirurgie appliquée était majoritairement conservatrice (94% des cas) et était suivie d'une radiothérapie standard à 50 Gy pour 78% des patientes. Un boost était réalisé dans la majorité des cas (92%) et les trois-quarts des patientes suivaient une hormonothérapie (74%). Une fois de plus, aucune différence significative n'était observée entre les patientes traitées pour un cancer du sein droit ou un cancer du sein gauche.

Tableau 8 : Caractéristiques liés au traitement par radiothérapie

|                                                   | Tous<br>n = 113 | Sein droit<br>n = 19 | Sein gauche<br>n = 94 |
|---------------------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Histologie, n (%)</b>                          |                 |                      |                       |
| In situ                                           | 22 (19%)        | 3 (16%)              | 19 (20%)              |
| Invasif                                           | 91 (81%)        | 16 (84%)             | 75 (80%)              |
| <b>Grade du cancer, n (%)</b>                     |                 |                      |                       |
| 1                                                 | 44 (39%)        | 7 (37%)              | 37 (39%)              |
| 2                                                 | 56 (50%)        | 11 (58%)             | 45 (48%)              |
| 3                                                 | 13 (11%)        | 1 (5%)               | 12 (13%)              |
| <b>Type de chirurgie, n (%)</b>                   |                 |                      |                       |
| Conservatrice                                     | 106 (94%)       | 19 (100%)            | 87 (93%)              |
| Mastectomie                                       | 7 (6%)          | 0 (0%)               | 7 (7%)                |
| <b>Volume d'irradiation, n (%)</b>                |                 |                      |                       |
| Sein                                              | 106 (94%)       | 19 (100%)            | 87 (93%)              |
| Paroi                                             | 7 (6%)          | 0 (0%)               | 7 (7%)                |
| <b>Protocole de radiothérapie, n (%)</b>          |                 |                      |                       |
| Standard - 50 Gy                                  | 88 (78%)        | 16 (84%)             | 72 (77%)              |
| Hypo-fractionné - 47 Gy                           | 25 (22%)        | 3 (16%)              | 22 (23%)              |
| <b>Atteintes des aires ganglionnaires, n (%)</b>  |                 |                      |                       |
| Non                                               | 79 (70%)        | 16 (84%)             | 63 (67%)              |
| Oui                                               | 34 (30%)        | 3 (16%)              | 31 (33%)              |
| <i>Chaîne Mammaire Interne seule</i>              | 4               | 0                    | 4                     |
| <i>Sus-claviculaire seule</i>                     | 3               | 2                    | 1                     |
| <i>Irradiation double</i>                         | 27              | 1                    | 26                    |
| <b>Irradiation des aires ganglionnaires, n(%)</b> |                 |                      |                       |
| Sus-claviculaire                                  |                 |                      |                       |
| <i>47 Gy</i>                                      | 5 (17%)         | 0 (0%)               | 5 (19%)               |
| <i>50 Gy</i>                                      | 25 (83%)        | 3 (100%)             | 22 (81%)              |
| Chaîne Mammaire Interne                           |                 |                      |                       |
| <i>47 Gy</i>                                      | 5 (16%)         | 0 (0%)               | 5 (17%)               |
| <i>50 Gy</i>                                      | 26 (84%)        | 1 (100%)             | 25 (83%)              |
| <b>Boost de radiothérapie, n (%)</b>              |                 |                      |                       |
| Non                                               | 9 (8%)          | 1 (5%)               | 8 (9%)                |
| Oui                                               | 104 (92%)       | 18 (95%)             | 86 (91%)              |
| <i>9 Gy</i>                                       | 1               | 1                    | 0                     |
| <i>12 Gy</i>                                      | 74              | 6                    | 68                    |
| <i>12,5 Gy</i>                                    | 27              | 11                   | 16                    |
| <i>15 Gy</i>                                      | 2               | 0                    | 2                     |
| <b>Hormonothérapie adjuvante, n (%)</b>           |                 |                      |                       |
| Non                                               | 29 (26%)        | 3 (16%)              | 26 (28%)              |
| Oui                                               | 84 (74%)        | 16 (84%)             | 68 (72%)              |
| <i>Anti-aromatase</i>                             | 50              | 10                   | 40                    |
| <i>Tamoxifène</i>                                 | 34              | 6                    | 28                    |

Note : EC : Gy : Gray.

## **CHAPITRE III**

### **III. Radiothérapie et évaluation de la dosimétrie cardiaque des patientes de BACCARAT**

#### **A. Introduction et objectifs**

Darby et al. [50] ont établi une relation linéaire entre la dose moyenne au cœur et le taux d'événements coronariens, qui a augmenté de 7,4 % par Gy. Ces résultats sur les cardiopathies ischémiques radio-induites ont été confirmés sur des patientes traitées par 3D-CRT [97]. La prédominance des cardiopathies ischémiques observées dans ces études indique que les artères coronaires pourraient être des structures critiques pour le développement de la morbidité cardiaque induite par les radiations. Parmi les trois principales artères coronaires (IVA, CX et CD), l'IVA vascularise une grande partie du myocarde. Par conséquent, l'occlusion de l'IVA peut causer une large zone de nécrose et entraîner une altération du ventricule gauche et une insuffisance cardiaque congestive.

La dose moyenne au cœur est actuellement utilisée comme dose de référence pour l'analyse de la relation dose-réponse. Cependant, les doses cardiaques les plus élevées peuvent être observées au niveau de l'apex et du segment apical-antérieur du cœur, sachant que certains points chauds > 50Gy persistent [90]. De plus, on peut supposer que le risque accru de maladies coronariennes se manifesterait en grande partie dans les artères coronaires qui se trouvent directement dans le champ de rayonnement. Cela a été confirmé par une étude [54] dans laquelle les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche avec RT présentaient un taux statistiquement significatif de sténoses accru dans l'IVA par rapport à ceux atteints d'un cancer du côté droit. Cette observation concorde avec l'orientation des faisceaux de la radiothérapie et avec le fait que les doses les plus élevées sont susceptibles d'être administrées à la partie antérieure du cœur, y compris à l'IVA. En conséquence, la dose moyenne au cœur peut être un mauvais paramètre de substitution pour refléter la dose aux sous-structures cardiaques, en particulier l'IVA [168]. La principale difficulté reste que les artères coronaires sont des structures difficiles à délimiter en raison de leur faible volume. Certains atlas et certaines méthodes d'auto-segmentation ont été développés pour tracer le contour des sous-structures cardiaques [169,170], mais ils présentent des limites en raison des nombreuses incertitudes concernant ces petites structures, et ne peuvent donc pas

considérer les variabilités au niveau individuel de ces structures

L'un des défis de l'étude BACCARAT était d'évaluer précisément les doses absorbées par les sous-structures cardiaques, en particulier les artères coronaires, à l'échelle individuelle, afin d'améliorer dans un deuxième temps l'analyse dose-réponse lors de l'examen de la cardiotoxicité précoce.

Dans ce chapitre, les grandes lignes de la méthodologie retenue par les dosimétristes pour l'évaluation des doses cardiaques (notamment pour le ventricule gauche et les artères coronaires) sont présentées, ainsi qu'un descriptif de ces doses actualisées. Ces résultats avaient fait l'objet d'une publication ne rentrant pas dans les publications « en premier auteur » de la thèse et ne seront donc pas discutés ici [86].

## **B. Matériels et Méthodes**

### **1. Réalisation de la radiothérapie et de la dosimétrie à la Clinique Pasteur**

L'ensemble des patientes présentent dans la cohorte BACCARAT ont réalisé leur radiothérapie à la clinique Pasteur de Toulouse. Dans le service de radio-oncologie, à l'heure actuelle, toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein sont traitées par radiothérapie 3D-CRT, ce qui permet d'obtenir des images de coupes d'une épaisseur de 1.25 mm (sauf très rare exception).

Avant de passer à l'étape de la réalisation de la radiothérapie, l'oncologue radiothérapeute de la Clinique Pasteur procède à la phase de repérage avec la patiente : il repère la zone tumorale au niveau du sein sur laquelle les rayons doivent être dirigés. Il repère également à ce moment les organes à protéger (les organes à risques).

Pour se faire, le radiothérapeute utilise une imagerie en trois dimensions (3D) de la tumeur et des organes voisins. Cette imagerie se déroule dans la salle du scanner (réalisation du scanner de radiothérapie) et dure de 30 minutes à plus d'une heure. Pendant ce repérage, la position de la patiente est soigneusement définie, position qui sera reprise à l'identique par la patiente lors de chaque séance de radiothérapie future. A la Clinique Pasteur, la position retenue est la position allongée sur le dos avec les bras au-dessus de la tête : cela permet à la patiente d'être dans la position la moins contraignante possible afin d'éviter tout mouvement due à un inconfort et qui pourrait modifier la répartition des rayons tangentiels (et donc fausser la dosimétrie). Afin de faciliter le repérage, des points de repère sont généralement dessinés sur la peau et doivent être conservés pendant toute la durée du traitement.

Une fois ces mesures initiales réalisées, l'oncologue radiothérapeute détermine les limites de doses acceptables par les organes à risque situés à proximité de la tumeur localisée dans le sein. C'est l'étape de dosimétrie. Outre les types de rayons à utiliser, la dimension et l'orientation des faisceaux, l'étape de dosimétrie consiste à déterminer, par une étude informatisée, la distribution (autrement dit la répartition) de la dose de rayons à appliquer à la zone à traiter. Avec l'oncologue radiothérapeute, le physicien et le dosimétriste optimisent



ainsi l'irradiation de façon à traiter au mieux la tumeur tout en épargnant les tissus sains voisins.

Le plan de traitement définitif établit notamment la dose et ses modalités de délivrance (dose par séance, nombre de séances, espacement des séances, etc.). L'objectif de cette procédure de planification du traitement pour les radiothérapeutes de la Clinique Pasteur est d'optimiser et de normaliser les doses par rapports aux points de référence du sein de la Commission internationale des unités et mesures de rayonnement (ICRU) et de respecter les recommandations de QUANTEC pour les organes à risques, qui spécifient que le cœur doit toujours être contourné et que la V25 Gy doit être inférieure à 10% du volume (en 2 Gy par fraction) [40]. De plus, à la Clinique Pasteur, une contrainte supplémentaire est utilisée : la dose moyenne du cœur doit rester inférieure à 5Gy lors de cette phase préparatoire. Si ces contraintes ne sont pas respectées en procédure standard (dose cardiaque moyenne inférieure à 5 Gy et V25 Gy inférieure à 10%), le radiothérapeute de la Clinique Pasteur utilise alors la « radiothérapie synchronisée à la respiration » (ou « breath-hold gating » en anglais). Cette radiothérapie synchronisée à la respiration est généralement utilisée pour les patientes traitées pour un cancer du sein gauche dont le cœur est très proche de la paroi thoracique antérieure, ce qui permet de limiter l'exposition de ce dernier aux rayonnements ionisants. Ainsi, pour l'étude BACCARAT, toutes les patientes ont été traitées par des rayons photoniques de 6 et 25 MeV en 3D-CRT par champs tangentiels. Le traitement consistait en une irradiation du sein et éventuellement des aires ganglionnaires, précédée chez certaines patientes d'une zone de surimpression (i.e. zone de boost) séquentielle au niveau du lit opératoire.

- La dose au sein était de 50 Gy délivrée en 25 fractions quotidiennes de 2 Gy sur 5 semaines ou de 47 Gy délivrée en 20 fractions quotidiennes de 2,35 Gy sur 5 semaines pour les patientes traitées entre janvier 2016 et mai 2016 (des problèmes techniques ont eu lieu dans un appareil de 3D-CRT pendant cette période et ce choix d'hypofractionnement n'a été motivé que par la nécessité de limiter légèrement le nombre de séances par patiente). Pour la plupart des patientes, des photons de 6 MV ont été utilisés, sauf dans quelques cas de patientes ayant une poitrine plus dense où des photons supplémentaires de 25 MV ont été utilisés.

- Le boost, de 12 Gy dans la plupart des cas (4 fractions à 3 Gy), utilisait des faisceaux de photons/électrons d'une énergie allant de 6 MeV à 18 MeV.

Le gating a été très rarement utilisé car seulement 4 patientes étaient au-delà des contraintes de doses s'imposant à la Clinique Pasteur (dose cardiaque moyenne inférieure à 5 Gy et V25 Gy inférieure à 10%).

Le système de planification du traitement (TPS) utilisé pour calculer les doses était Eclipse™ avec l'algorithme « Analytical Anisotropic Algorithm » (AAA v13.6) (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA).

Les médecins médicaux de la clinique Pasteur fournissaient pour chaque patiente une matrice de dose cumulée préparée pour l'analyse dosimétrique de l'IRSN. Cette matrice de doses cumulées correspondait à la somme des différentes matrices de doses, prenant en compte tous les faisceaux : chaîne mammaire interne, ganglions axillaires, les différents tangentiels et les boost électrons ou photons.

A partir de cette matrice de dose cumulée, la clinique Pasteur fournissait pour chaque patiente la dose moyenne absorbée par le cœur ainsi que l'histogramme dose volume pour le cœur entier.

Le format des fichiers informatiques produit à l'issue du processus de planification était le format classique DICOM, nécessaire à la reconstruction dosimétrique qui était réalisée à l'IRSN pour l'exploitation des sous-structures cardiaques liées au coroscanner de chaque patiente.

## **2. Dosimétrie pour le ventricule gauche et artères coronaires : les grandes étapes**

### **a) Utilisation des coroscanners**

Si le ventricule gauche peut être contourné sur le scanner de radiothérapie, des structures aussi petites que les artères coronaires sont peu visibles sur cet examen, contrairement au coroscanner. En effet, les artères coronaires sont des structures étroites et mobiles ; par conséquent, le scanner de radiothérapie rend difficile, voire impossible, le traçage des contours appropriés. Ainsi, le coroscanner réalisé avant la radiothérapie pour les patientes

de l'étude BACCARAT était une source d'information considérable pour localiser et contourner les artères coronaires. Ainsi, la clinique Pasteur fournissait au dosimétriste de l'IRSN les données issues de ce coroscaner ainsi que les données issues du scanner de radiothérapie.

#### b) Fusion des informations issues du coroscaner et du scanner de radiothérapie

Une fois les DICOM obtenus par le service de dosimétrie de l'IRSN, les fichiers bruts du scanner de radiothérapie et du coroscaner étaient exploités lors de la phase de diastole.

Il était alors nécessaire de trouver des points de repérage présents sur les deux images.

En général, le plus intéressant était de trouver un maximum de point sur le cœur, comme la bifurcation entre l'artère circonflexe et l'IVA (qui se voit uniquement sur un CT scan sur 2), l'apex du cœur, un point au centre de l'aorte (à la bonne hauteur, à quelques cm sous le tronc pulmonaire), parfois la pointe du sternum, parfois un renflement que fait la veine qui va au foie et qui passe le long du cœur, voire des points de placements en fonction des plaques de calcium.

Chaque nouvelle image était alors insérée dans le TPS ISOgray (version 4.2, Dosisoft, Cachan, France), au format DICOM.

Le logiciel faisait alors un recalage rigide (ISOgray ne permettant pas de recalage élastique et ce choix n'ayant pas été retenu par les dosimétristes de l'IRSN en raison des nombreuses contraintes et incertitudes quant à la fusion des images). Une fois les différents points en correspondance, le logiciel faisait le recalage (par translation, rotation et dilatation étant donné que les images n'étaient pas à la même échelle).

A cette étape, la visualisation de ce qui a été recalé était disponible. La majorité du temps, un ajustement manuel supplémentaire était nécessaire afin de faire une translation dans n'importe quel axe, voire parfois des rotations. Cette opération était réalisée jusqu'à ce que le résultat soit satisfaisant (notamment l'alignement des aortes sur les deux images).

Une fois cette problématique résolue, le logiciel ré-échantillonne le coroscaner. Une nouvelle image était alors obtenue sur laquelle la segmentation de chaque sous-structure cardiaque pouvait être manuellement réalisée.

Une fois cette image exportée, les derniers ajustements pouvaient être réalisés afin de

s'assurer de l'homogénéité de l'image (par exemple, recalculer une nouvelle fois si l'aorte passe à travers une partie du poumon).

C'est lors de l'obtention d'une image jugée exploitable que la phase de segmentation/contourage des sous-structures commençait. Il est à noter cependant qu'à cette étape, quelques incertitudes demeurent quant à la localisation parfaite des artères, liées aux possibles approximations faites lors de la fusion des images acquises dans des conditions d'acquisition différentes.

### c) Dosimétrie manuelle de l'IRSN

Une fois le nouveau fichier obtenu, le thorax comprenait ainsi les contours externes, les poumons, la colonne vertébrale, le sternum, l'aorte et le cœur.

La représentation détaillée du cœur et de ses sous structures nécessitait la segmentation manuelle sur ces nouvelles images du ventricule gauche et des artères coronaires : l'artère interventriculaire antérieure gauche, l'artère coronaire droite et l'artère circonflexe.

Pour chacune de ces structures, un contourage manuel a été réalisé en plaçant des points de délimitation autour de ces structures sur les différentes coupes de l'image issue de la fusion. A partir de ces différentes coupes, une structure en 3D était générée par ISOgray qui allait permettre le calcul des doses reçues par son volume.

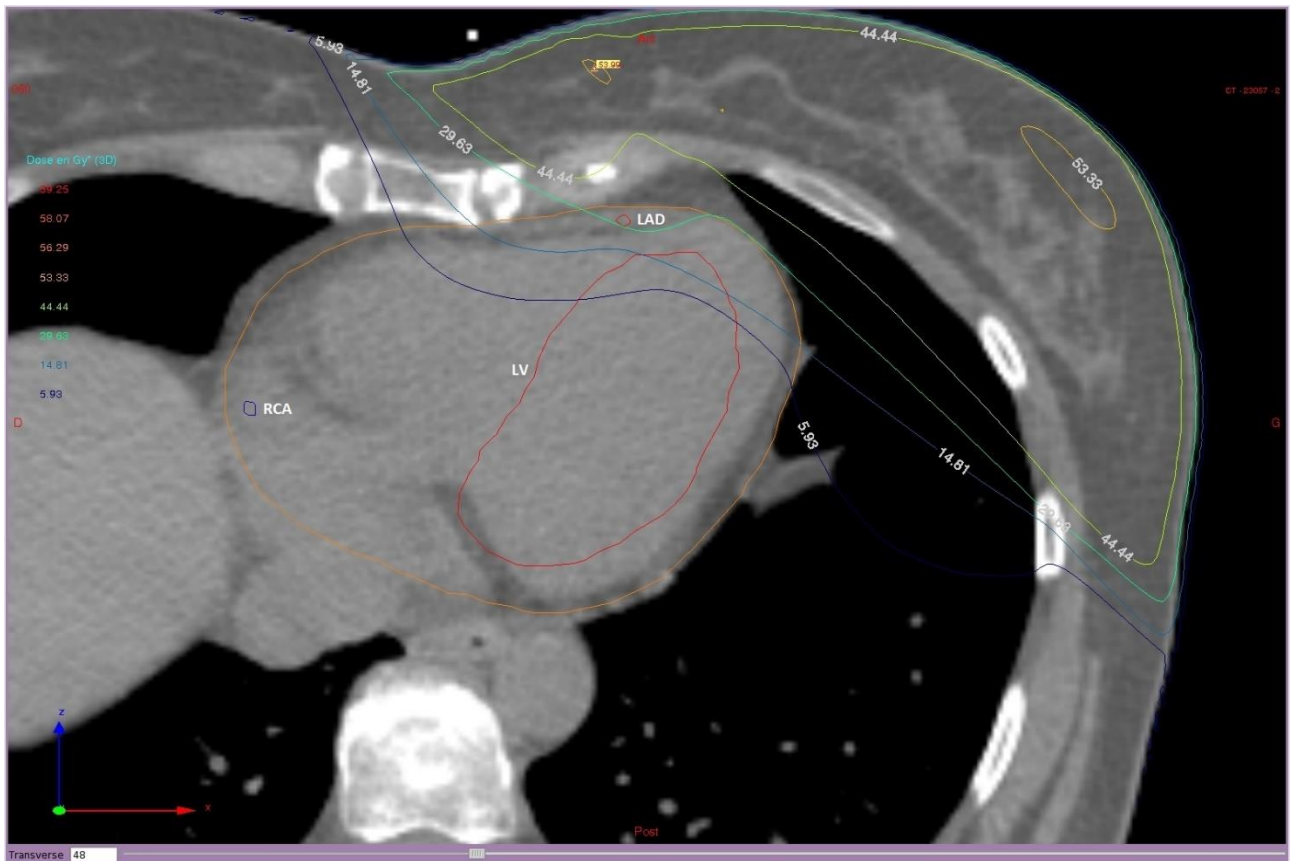
En utilisant la matrice de dose 3D générée lors de la planification du traitement et les nouvelles sous-structures délimitées ici, les Histogrammes Dose-Volume (HDV) pour le ventricule gauche et les artères coronaires ont été générées avec ISOgray par le service de dosimétrie de l'IRSN.

À partir de ces HDV, les mesures de dose absorbée suivantes ont été calculées pour toutes les structures cardiaques délimitées : la dose moyenne (en Gy) qui est la dose moyenne pondérée en fonction du volume ; la D2 (en Gy) qui est la dose minimale reçue par les 2% du volume de la structure les plus irradiés et qui peut être considérée comme la dose quasi maximale ; les doses minimales et maximales enregistré sur chaque structure et les doses « V » (en %) correspondant aux volume relatif exposé à au moins une certaine dose en Gray.

Nous avons ainsi exploité les doses pour les structures cardiaques suivantes :

- Le cœur ;
- Le ventricule gauche ;
- Le tronc commun ;
- L'artère interventriculaire antérieure gauche ;
- L'artère circonflexe ;
- L'artère coronaire droite.

Une coupe issue de ce travail est présentée **Figure 16**.



*Figure 16 : Coupe axiale du coeur avec matrice de dose*

## **C. Résultats**

### **1. Caractéristiques de la population considérée pour la dosimétrie**

Parmi les 113 patientes décrites dans le chapitre III, 7 patientes (6%) ont été exclues des analyses suite à l'absence de données de dosimétrie disponibles pour ces patientes liées à une difficulté méthodologique de scanner de radiothérapie multiple.

Les caractéristiques du cancer et de la radiothérapie des 106 patientes incluses ici sont présentées dans le **Tableau 9**, tout en présentant séparément les patientes atteintes d'un cancer du sein droit et les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche.

L'âge moyen de la population était de  $58 \pm 8$  ans, sans différence significative entre les patientes atteintes d'un cancer du sein droit et les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche.

Parmi ces patientes, 87 avaient un diagnostic de carcinome canalaire invasif et 99 avaient subi une chirurgie conservatrice du sein.

La dose de radiation prescrite était de 50 Gy en 25 séances pour 76% de la population. Une dose supplémentaire de 9 à 15 Gy a été appliquée au site de la tumeur lorsque cela était cliniquement indiqué.

Tableau 9 : Caractéristiques de base de la population étudiée

|                                                   | Tous<br>n = 106 | Sein droit<br>n = 17 | Sein gauche<br>n = 89 |
|---------------------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Histologie, n (%)</b>                          |                 |                      |                       |
| In situ                                           | 19 (18%)        | 3 (18%)              | 16 (18%)              |
| Invasif                                           | 87 (82%)        | 14 (82%)             | 73 (82%)              |
| <b>Grade du cancer, n (%)</b>                     |                 |                      |                       |
| 1                                                 | 43 (41%)        | 7 (41%)              | 36 (41%)              |
| 2                                                 | 51 (48%)        | 9 (53%)              | 42 (47%)              |
| 3                                                 | 12 (11%)        | 1 (6%)               | 11 (12%)              |
| <b>Type de chirurgie, n (%)</b>                   |                 |                      |                       |
| Conservatrice                                     | 99 (93%)        | 17 (100%)            | 82 (92%)              |
| Mastectomie                                       | 7 (7%)          | 0 (0%)               | 7 (8%)                |
| <b>Volume d'irradiation, n (%)</b>                |                 |                      |                       |
| Sein                                              | 99 (93%)        | 17 (100%)            | 82 (92%)              |
| Paroi                                             | 7 (7%)          | 0 (0%)               | 7 (8%)                |
| <b>Protocole de radiothérapie, n (%)</b>          |                 |                      |                       |
| Standard - 50 Gy                                  | 81 (76%)        | 14 (82%)             | 67 (75%)              |
| Hypo-fractionné - 47 Gy                           | 25 (24%)        | 3 (18%)              | 22 (25%)              |
| <b>Atteintes des aires ganglionnaires, n (%)</b>  |                 |                      |                       |
| Non                                               | 74 (70%)        | 16 (94%)             | 58 (65%)              |
| Oui                                               | 32 (30%)        | 1 (6%)               | 31 (35%)              |
| <i>Chaîne Mammaire Interne seule</i>              | 4               | 0                    | 4                     |
| <i>Sus-claviculaire seule</i>                     | 2               | 1                    | 1                     |
| <i>Irradiation double</i>                         | 26              | 0                    | 26                    |
| <b>Irradiation des aires ganglionnaires, n(%)</b> |                 |                      |                       |
| Sus-claviculaire                                  |                 |                      |                       |
| 47 Gy                                             | 5 (18%)         | 0 (0%)               | 5 (19%)               |
| 50 Gy                                             | 23 (82%)        | 1 (100%)             | 22 (81%)              |
| Chaîne Mammaire Interne                           |                 |                      |                       |
| 47 Gy                                             | 5 (17%)         | 0 (0%)               | 5 (17%)               |
| 50 Gy                                             | 24 (83%)        | 0 (0%)               | 24 (83%)              |
| <b>Boost de radiothérapie, n (%)</b>              |                 |                      |                       |
| Non                                               | 9 (8%)          | 1 (6%)               | 8 (9%)                |
| Oui                                               | 97 (92%)        | 16 (94%)             | 81 (91%)              |
| 9 Gy                                              | 1               | 1                    | 0                     |
| 12 Gy                                             | 71              | 5                    | 66                    |
| 12,5 Gy                                           | 23              | 10                   | 13                    |
| 15 Gy                                             | 2               | 0                    | 2                     |
| <b>Hormonothérapie adjuvante, n (%)</b>           |                 |                      |                       |
| Non                                               | 26 (25%)        | 3 (18%)              | 23 (26%)              |
| Oui                                               | 80 (75%)        | 14 (82%)             | 66 (74%)              |
| <i>Anti-aromatase</i>                             | 47              | 9                    | 38                    |
| <i>Tamoxifène</i>                                 | 33              | 5                    | 28                    |

Note : Gy : Gray.



## 2. Doses cardiaques : cœur, ventricule gauche et artères coronaires

De manière générale, la dose moyenne au cœur et la dose moyenne en ventricule gauche étaient respectivement de  $2,54 \pm 1,50$  Gy et de  $5,29 \pm 3,80$  Gy (**Tableau 10**). Ainsi, la dose moyenne reçue par le ventricule gauche était plus de deux fois supérieure à la dose moyenne reçue par le cœur dans sa globalité ( $p = <0,0001$ ). Concernant les doses aux artères coronaires pour l'ensemble de la population, celles-ci étaient de  $13,25 \pm 8,95$  Gy,  $1,40 \pm 0,88$  Gy et  $0,82 \pm 0,52$  Gy pour l'IVA (les doses les plus élevées), la CX et la CD (les doses les plus faibles), respectivement.

De manière plus précise, la dose cardiaque moyenne était de  $2,91 \pm 1,34$  Gy pour les patientes atteintes du côté gauche, et de  $0,61 \pm 0,46$  Gy pour les patientes atteintes du côté droit.

Il est important de souligner que la contrainte de dose QUANTEC au niveau du cœur ( $V25Gy < 10\%$ ) a été respecté pour l'ensemble des différentes patientes avec une valeur maximale atteinte pour la V25 de 8,72%. La variabilité inter-patiente de la dose moyenne au cœur était assez importante, en particulier pour les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche, avec une gamme de valeurs allant de 0,87 à 6,72 Gy, et confirmée par la gamme de valeur de la dose D2 quasi-maximale allant de 3,95 à 48,87 Gy. La variabilité intra-patiente pour la dose au cœur était également extrêmement élevée, avec un rapport individuel moyen de la D2 sur la dose moyenne ( $D2/Dose\ moyenne$ ) de 9,24 Gy pour les patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche et un rapport individuel moyen de la D2 sur la dose moyenne de 4,05 Gy pour les patientes atteintes d'un cancer du sein du côté droit, illustrant l'hétérogénéité des doses absorbées par le cœur pour chaque catégorie de patientes.

En ce qui concerne les sous-structures cardiaques des patientes atteintes d'un cancer du sein gauche, le ventricule gauche et l'artère IVA étaient les structures les plus exposées avec des doses moyennes respectives de  $6,3 \pm 3,4$  Gy et  $15,7 \pm 7,5$  Gy. Cependant, la variabilité intra-patiente des doses ( $D2/Dose\ moyenne$ ) était plus faible que celle observée pour le cœur

(5,47 Gy et 2,45 Gy respectivement). Pour l'artère coronaire droite, nous avons observé que la dose moyenne absorbée était plus élevée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein droit que pour les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche ( $0,70 \pm 0,35$  Gy contre  $1,46 \pm 0,78$  Gy), et plus élevée que la dose cardiaque moyenne pour le cancer du sein du côté droit (au VG :  $0,61 \pm 0,46$  Gy).

*Tableau 10 : Doses d'irradiation aux différentes structures cardiaques de la population en Gray*

|                           | Tous<br>n = 106   |              | Sein droit<br>n = 17 |              | Sein gauche<br>n = 89 |               |
|---------------------------|-------------------|--------------|----------------------|--------------|-----------------------|---------------|
|                           | Moyenne $\pm$ EC  | Min - Max    | Moyenne $\pm$ EC     | Min - Max    | Moyenne $\pm$ EC      | Min - Max     |
| <b>Cœur</b>               |                   |              |                      |              |                       |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 2,54 $\pm$ 1,50   | 0,25 – 6,72  | 0,61 $\pm$ 0,46      | 0,25 – 2,17  | 2,91 $\pm$ 1,34       | 0,87 – 6,72   |
| D2 (Gy)                   | 22,96 $\pm$ 17,92 | 1,11 – 48,87 | 2,47 $\pm$ 1,14      | 1,11 – 5,40  | 26,88 $\pm$ 16,92     | 3,95 – 48,87  |
| V1 (%)                    | 47,32 $\pm$ 19,46 | 2,96 – 90,70 | 18,58 $\pm$ 16,81    | 2,96 – 70,01 | 52,81 $\pm$ 14,51     | 22,92 – 90,70 |
| V2 (%)                    | 24,24 $\pm$ 14,99 | 0 – 76,14    | 6,77 $\pm$ 13,08     | 0 – 52,13    | 27,57 $\pm$ 12,91     | 6,91 – 76,14  |
| V5 (%)                    | 7,84 $\pm$ 6,69   | 0 – 29,68    | 0,29 $\pm$ 1,02      | 0 – 4,17     | 9,28 $\pm$ 6,33       | 0,92 – 29,68  |
| V10 (%)                   | 4,14 $\pm$ 4,31   | 0 – 20,27    | 0                    | 0 – 0        | 4,94 $\pm$ 4,27       | 0 – 20,27     |
| V15 (%)                   | 3,20 $\pm$ 3,36   | 0 – 15,53    | 0                    | 0 – 0        | 3,82 $\pm$ 3,33       | 0 – 15,53     |
| V20 (%)                   | 2,65 $\pm$ 2,73   | 0 – 11,80    | 0                    | 0 – 0        | 3,16 $\pm$ 2,69       | 0 – 11,80     |
| V25 (%)                   | 2,23 $\pm$ 2,27   | 0 – 8,72     | 0                    | 0 – 0        | 2,66 $\pm$ 2,23       | 0 – 8,72      |
| V30 (%)                   | 1,92 $\pm$ 1,99   | 0 – 6,55     | 0                    | 0 – 0        | 2,28 $\pm$ 1,97       | 0 – 6,55      |
| V35 (%)                   | 1,62 $\pm$ 1,80   | 0 – 6,25     | 0                    | 0 – 0        | 1,93 $\pm$ 1,80       | 0 – 6,25      |
| V40 (%)                   | 1,30 $\pm$ 1,57   | 0 – 5,47     | 0                    | 0 – 0        | 1,54 $\pm$ 1,60       | 0 – 5,47      |
| <b>Ventricule gauche</b>  |                   |              |                      |              |                       |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 5,29 $\pm$ 3,80   | 0,04 – 13,42 | 0,17 $\pm$ 0,29      | 0,04 – 1,24  | 6,26 $\pm$ 3,35       | 1,16 – 13,42  |
| D2 (Gy)                   | 28,83 $\pm$ 18,84 | 0,17 – 55,48 | 0,54 $\pm$ 0,60      | 0,17 – 2,53  | 34,23 $\pm$ 15,46     | 4,49 – 55,48  |
| V1 (%)                    | 64,40 $\pm$ 30,36 | 0 – 99,14    | 4,55 $\pm$ 15,17     | 0 – 61,51    | 75,83 $\pm$ 15,28     | 37,30 – 99,14 |
| V2 (%)                    | 40,92 $\pm$ 22,23 | 0 – 81,66    | 1,04 $\pm$ 4,30      | 0 – 17,74    | 48,54 $\pm$ 14,84     | 14,05 – 81,66 |
| V5 (%)                    | 18,51 $\pm$ 12,64 | 0 – 42,92    | 0                    | 0 – 0        | 22,04 $\pm$ 10,57     | 0,70 – 42,92  |
| V10 (%)                   | 11,27 $\pm$ 9,61  | 0 – 33,00    | 0                    | 0 – 0        | 13,41 $\pm$ 9,00      | 0 – 33,00     |
| V15 (%)                   | 9,47 $\pm$ 8,78   | 0 – 29,17    | 0                    | 0 – 0        | 11,28 $\pm$ 8,45      | 0 – 29,17     |
| V20 (%)                   | 8,29 $\pm$ 7,93   | 0 – 25,70    | 0                    | 0 – 0        | 9,88 $\pm$ 7,70       | 0 – 25,70     |
| V25 (%)                   | 7,00 $\pm$ 7,36   | 0 – 24,28    | 0                    | 0 – 0        | 8,34 $\pm$ 7,30       | 0 – 24,28     |
| V30 (%)                   | 6,12 $\pm$ 7,07   | 0 – 23,03    | 0                    | 0 – 0        | 7,29 $\pm$ 7,15       | 0 – 23,03     |
| V35 (%)                   | 5,43 $\pm$ 6,72   | 0 – 21,43    | 0                    | 0 – 0        | 6,46 $\pm$ 6,87       | 0 – 21,43     |
| V40 (%)                   | 4,55 $\pm$ 6,05   | 0 – 20,00    | 0                    | 0 – 0        | 5,42 $\pm$ 6,23       | 0 – 20,00     |
| <b>Tronc Commun</b>       |                   |              |                      |              |                       |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 1,17 $\pm$ 0,70   | 0,13 – 4,72  | 0,63 $\pm$ 0,76      | 0,13 – 2,90  | 1,27 $\pm$ 0,64       | 0,60 – 4,72   |
| D2 (Gy)                   | 1,48 $\pm$ 0,89   | 0 – 4,95     | 0,69 $\pm$ 0,80      | 0 – 3,08     | 36,16 $\pm$ 14,73     | 0,69 – 4,95   |
| V1 (%)                    | 53,69 $\pm$ 43,69 | 0 – 100      | 11,76 $\pm$ 33,21    | 0 – 100      | 77,07 $\pm$ 14,87     | 0 – 100       |
| V2 (%)                    | 8,57 $\pm$ 24,63  | 0 – 100      | 11,76 $\pm$ 33,21    | 0 – 100      | 49,65 $\pm$ 15,05     | 0 – 100       |
| <b>Artère IVA</b>         |                   |              |                      |              |                       |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 13,25 $\pm$ 8,95  | 0,04 – 34,63 | 0,28 $\pm$ 0,53      | 0,04 – 2,16  | 15,73 $\pm$ 7,54      | 1,68 – 34,63  |
| D2 (Gy)                   | 32,37 $\pm$ 19,08 | 0,06 – 56,42 | 0,51 $\pm$ 0,74      | 0,06 – 2,64  | 38,46 $\pm$ 14,17     | 2,19 – 56,42  |
| V1 (%)                    | 84,47 $\pm$ 35,03 | 0 – 100      | 7,85 $\pm$ 24,06     | 0 – 93,23    | 99,11 $\pm$ 2,89      | 78,72 – 100   |
| V2 (%)                    | 72,68 $\pm$ 35,03 | 0 – 100      | 6,63 $\pm$ 22,29     | 0 – 90,61    | 85,29 $\pm$ 13,78     | 26,47 – 100   |
| V5 (%)                    | 47,54 $\pm$ 27,95 | 0 – 99,18    | 0                    | 0 – 0        | 56,62 $\pm$ 20,29     | 0 – 99,18     |
| V10 (%)                   | 32,55 $\pm$ 23,29 | 0 – 72,86    | 0                    | 0 – 0        | 38,76 $\pm$ 20,09     | 0 – 72,86     |
| V15 (%)                   | 27,64 $\pm$ 21,78 | 0 – 67,77    | 0                    | 0 – 0        | 32,92 $\pm$ 19,75     | 0 – 67,77     |
| V20 (%)                   | 25,15 $\pm$ 21,22 | 0 – 64,93    | 0                    | 0 – 0        | 29,96 $\pm$ 19,80     | 0 – 64,93     |
| V25 (%)                   | 23,45 $\pm$ 20,40 | 0 – 62,90    | 0                    | 0 – 0        | 27,93 $\pm$ 19,23     | 0 – 62,90     |
| V30 (%)                   | 20,77 $\pm$ 19,13 | 0 – 61,82    | 0                    | 0 – 0        | 24,74 $\pm$ 18,37     | 0 – 61,82     |
| V35 (%)                   | 18,04 $\pm$ 18,51 | 0 – 60,79    | 0                    | 0 – 0        | 21,48 $\pm$ 18,27     | 0 – 60,79     |
| V40 (%)                   | 15,15 $\pm$ 17,59 | 0 – 59,54    | 0                    | 0 – 0        | 18,05 $\pm$ 17,78     | 0 – 59,54     |
| <b>Artère circonflexe</b> |                   |              |                      |              |                       |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 1,40 $\pm$ 0,88   | 0,04 – 4,34  | 0,28 $\pm$ 0,43      | 0,04 – 1,77  | 1,61 $\pm$ 0,77       | 0,53 – 4,34   |
| D2 (Gy)                   | 2,33 $\pm$ 4,68   | 0,09 – 48,66 | 0,53 $\pm$ 0,72      | 0,09 – 2,69  | 2,68 $\pm$ 5,02       | 0,75 – 48,66  |
| V1 (%)                    | 65,37 $\pm$ 39,58 | 0 – 100      | 7,78 $\pm$ 25,02     | 0 – 100      | 76,37 $\pm$ 31,50     | 0 – 100       |
| V2 (%)                    | 18,55 $\pm$ 30,18 | 0 – 100      | 2,91 $\pm$ 8,27      | 0 – 27,14    | 21,54 $\pm$ 31,91     | 0 – 100       |
| V5 (%)                    | 0,44 $\pm$ 4,56   | 0 – 46,98    | 0                    | 0 – 0        | 0,53 $\pm$ 4,98       | 0 – 46,98     |
| <b>Artère CD</b>          |                   |              |                      |              |                       |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 0,82 $\pm$ 0,52   | 0,14 – 4,01  | 1,46 $\pm$ 0,78      | 0,68 – 4,01  | 0,70 $\pm$ 0,35       | 0,14 – 2,50   |
| D2 (Gy)                   | 1,42 $\pm$ 0,84   | 0,33 – 5,24  | 2,10 $\pm$ 1,23      | 0,33 – 5,24  | 1,29 $\pm$ 0,67       | 0,35 – 3,93   |
| V1 (%)                    | 27,11 $\pm$ 28,81 | 0 – 100      | 68,60 $\pm$ 29,51    | 0 – 100      | 19,18 $\pm$ 20,87     | 0 – 100       |
| V2 (%)                    | 4,99 $\pm$ 14,88  | 0 – 88,02    | 17,56 $\pm$ 27,02    | 0 – 88,02    | 2,59 $\pm$ 9,76       | 0 – 68,55     |
| V5 (%)                    | 0,14 $\pm$ 1,44   | 0 – 14,86    | 0,87 $\pm$ 3,60      | 0 – 14,86    | 0                     | 0 – 0         |

**Note :** EC : Ecart-type ; Gy : Gray ; D2 : dose minimale reçue par les 2 % les plus irradiés du volume de la structure ; VX (en %) est le volume relatif de la structure exposée à au moins X Gy ; IVA : Interventriculaire antérieure ; CD : Coronaire Droite.

## **D. Conclusion et éléments de discussion**

Ce chapitre présente une description la plus précise possible de la partie « Dosimétrie » de l'étude BACCARAT qui pourra servir de référence pour les prochains chapitres. À notre connaissance, BACCARAT a été la première étude à utiliser le scanner de radiothérapie des patientes en les combinant à un coroscaner spécifique à chaque patiente pour estimer à l'échelle individuelle la dose reçue par les différentes sous-structures du cœur, que ce soit le ventricule gauche ou les artères coronaires, pour un nombre aussi important de patientes. D'une part, ces résultats descriptifs illustrent que les niveaux de doses au cœur, s'ils ont beaucoup diminué au cours des dernières années [35,36], restent non négligeables, en particulier pour les femmes traitées pour un cancer du sein gauche.

D'autre part, les différences de niveau de doses entre les sous-structures cardiaques sont majeures illustrant l'hétérogénéité de la dose au cœur. La dose moyenne au cœur est encore souvent utilisée comme mesure de référence pour les études de cardiotoxicité [50]. Cependant, il y a de plus en plus d'arguments concernant l'importance de considérer les différentes sous-structures cardiaques de manière individuelle comme le ventricule gauche [97] ou l'artère IVA [54,55] en tant que composants importants du cœur associés aux maladies cardiovasculaires radio-induites, étant donné que celles-ci subissent un rayonnement particulièrement important lors de la radiothérapie.

Il est important de souligner que dans une étude récente [97], la dose au ventricule gauche semblait être un meilleur prédicteur des événements coronariens majeurs que la dose moyenne au cœur. De même, dans ces analyses, le ventricule gauche a été choisi comme structure d'intérêt car sa dose peut être plus représentative des paramètres cardiaques que la dose moyenne au cœur. En effet, le ventricule gauche pompe le sang dans la circulation systémique vers la plus grande partie du corps par l'aorte (alors que le ventricule droit ne remplit que les poumons). La raison la plus fréquente de l'orientation vers l'échocardiographie est la fonction du ventricule gauche. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est extrêmement importante car elle est en corrélation avec les

symptômes, le pronostic, les événements et les complications dans un grand nombre de pathologies et de nombreuses décisions en cardiologie sont basées sur la fonction ventriculaire gauche [171].

Ainsi, pour l'étude BACCARAT, cette dosimétrie cardiaque précise constitue un atout pour l'analyse d'un dysfonctionnement myocardique précoce basée sur l'échographie cardiaque et pour l'analyse avancée des segments d'artères coronaires basée sur le coroscanner.

## **CHAPITRE IV**

## **IV. Impact de la radiothérapie sur l'évolution de la contractilité myocardique**

### **A. Introduction et objectifs**

Pour les complications cardiaques à long terme induites par la RT, des relations dose-réponse entre la dose moyenne au cœur et le taux d'événements coronariens majeurs ont été observées [50,97,172]. Bien avant l'apparition d'événements cardiaques cliniquement pertinents, l'évaluation du dysfonctionnement myocardique précoce a été étudiée après la RT du cancer du sein [68]. Cette méthode est basée sur l'échocardiographie 2D strain qui a permis de mesurer avec précision la déformation du myocarde à l'échelle globale et régionale [69,70]. Plusieurs études ont montré la plus grande sensibilité et la valeur pronostique du strain longitudinal globale par rapport à la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) pour la détection précoce de dysfonctionnement, et il a été démontré que la détection d'une baisse de la FEVG après RT était trop tardive pour la mise en place efficace d'un traitement [72,73].

Dans la plupart des études précédentes, une diminution statistiquement significative du strain a été observée chez les patients atteintes d'un cancer du sein gauche, allant de 5 à 14% à différents moments après la RT, de quelques semaines à 14 mois [63,64,75,77–79], alors qu'aucune altération mesurable de la FEVG n'était observée. Toutefois, dans ces études, aucun ou peu de résultats n'ont été présentés spécifiquement pour les patientes présentant une réduction du strain longitudinal global > 10 %, alors que ce seuil est considéré comme définissant un dysfonctionnement subclinique du ventricule gauche et a été signalé comme prédictif d'une cardiotoxicité ultérieure [84,85].

Ce volet de la thèse consacré aux examens d'échocardiographies et au 2D Strain présentait plusieurs objectifs :

- Etudier le lien éventuel entre la dosimétrie (du cœur et du ventricule gauche) et la survenue d'une dysfonction cardiaque infraclinique caractérisée par une altération du GLS à 6 mois post-RT d'au moins 10% (relation dose-réponse) ;

- Evaluer le potentiel de sensibilité de l'approche multicouche et régionale du strain longitudinal pour mieux caractériser et localiser l'impact de la RT et de l'exposition du cœur sur la contractilité myocardique pré-RT / RT+6 mois ;

## **B. Matériels et méthodes**

### **1. Réalisation des échocardiographies et mesure du strain**

Pour chaque patiente de l'étude, une échographie cardiaque était réalisée par un cardiologue à la clinique Pasteur avant la RT, 6 mois et 24 mois post RT. Toutes les échographies étaient réalisées sur un échographe Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions USA, Inc Malvern, USA) disponible dans le commerce et utilisant un transducteur de 3 MHz. Cet examen fournissait une mesure de la FEVG faite selon la méthode *Simpson biplan*, enregistrée de manière qualitative dans le dossier BACCARAT de la patiente (normale, anormale).

L'analyse des images a été réalisée dans un second temps de manière indépendante par des observateurs (85% des échographies codées par l'observateur principal) en aveugle qui n'avaient pas connaissance des données cliniques de chaque patiente (les données issues de l'échocardiographie cardiaque étaient enregistrées sur un CD enfin de permettre à l'analyse à posteriori).

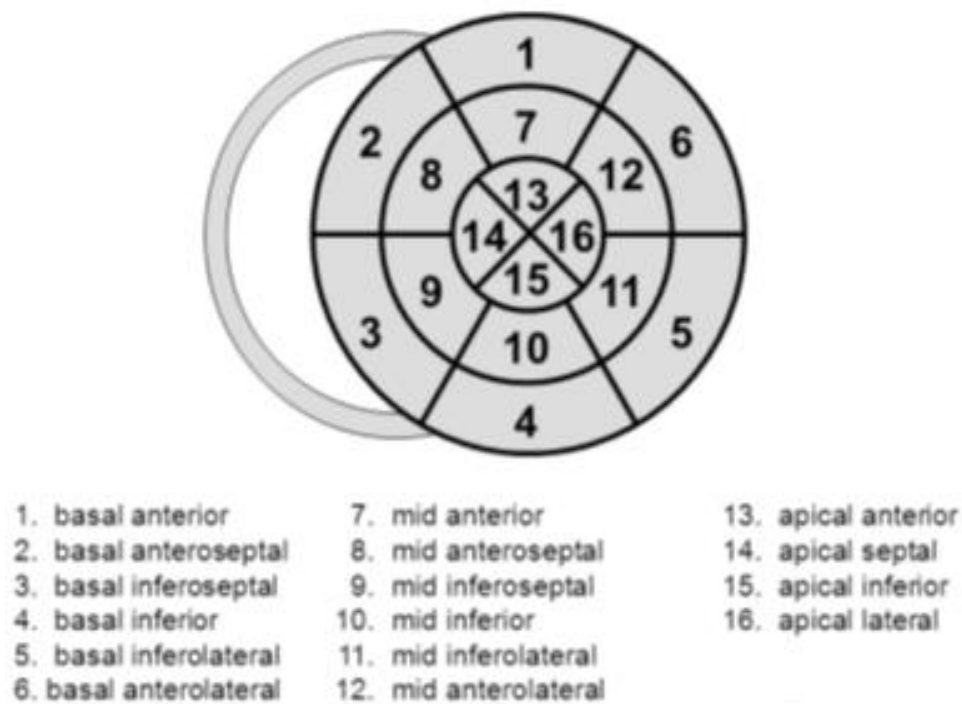
Le logiciel Syngo Velocity Vector Imaging 2.0 (Siemens Medical Solutions USA, Inc, Mountain View, Calif, USA) a été utilisé pour l'exploitation des résultats d'échocardiographies.

Au cours de cette lecture, l'observateur fournissait des paramètres classiques d'échographie tels que la masse du VG, le débit cardiaque (DC), les critères E (vélocité de l'onde diastolique précoce E), A (vélocité de l'onde diastolique), le Ratio E/A, le TAPSE (excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide), l'ITV ou encore le rythme cardiaque. La FEVG était calculée à partir des moyennes issues des différentes valeurs VTD (Volume télé-diastolique) et VTS (Volume télé-systolique) du VG.

$$FEVG = (VTD - VTS)/VTD$$



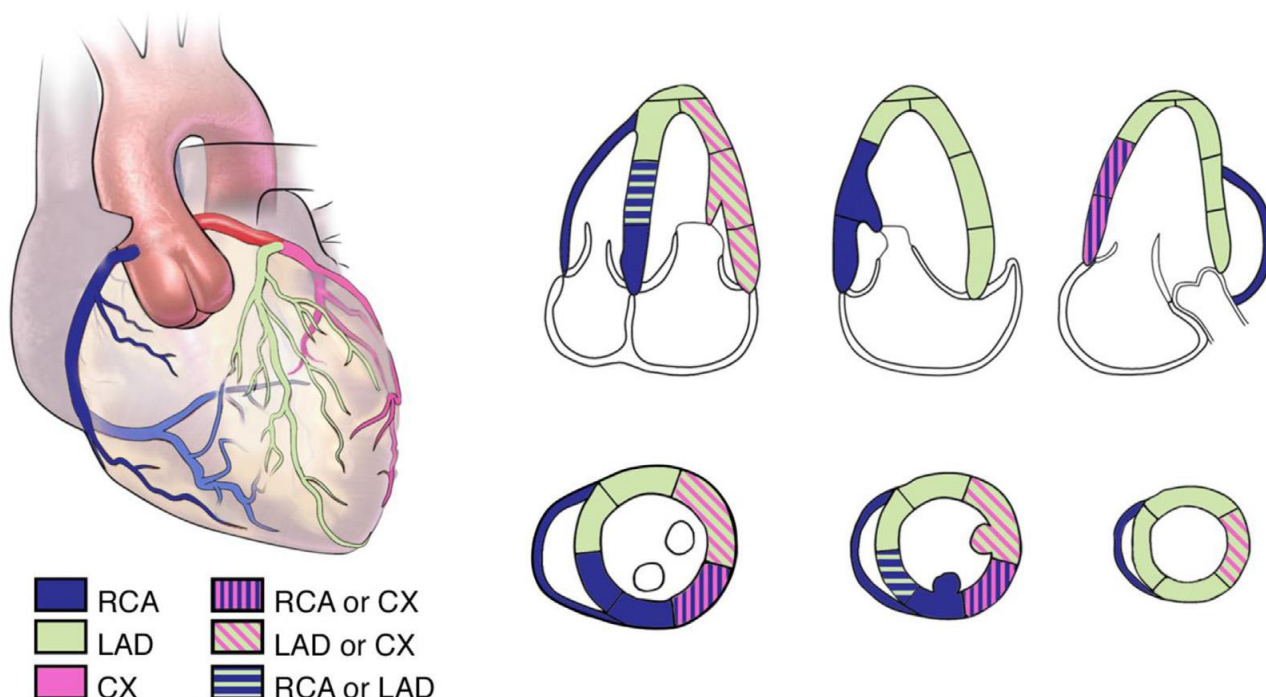
Afin de recueillir les mesures de strain, les images ont été analysées dans un modèle à 16 segments selon les directives de l'American Society of Echocardiography [92] (**Figure 17**).



*Figure 17 : Modèle à 16 segments selon les directives de l'American Society of Echocardiography*

La paroi du ventricule gauche comprenant une couche endocardique, une couche mid-myocardique et une couche épicardique [88], des résultats pour chacune de ces couches nous ont été fournies.

D'autre part, afin de localiser des éventuelles variations de l'évolution du strain longitudinal post RT en fonction des segments du VG correspondant aux secteurs des trois artères coronaires dont les doses étaient connues, des moyennes de strain par secteur coronaires à partir des mesures segmentaires de strain ont été exploitées (**Figure 18**).



*Figure 18 : Distribution typique de l'artère coronaire droite (RCA), de l'artère interventriculaire antérieure (LAD) et de l'artère circonflexe (CX)*

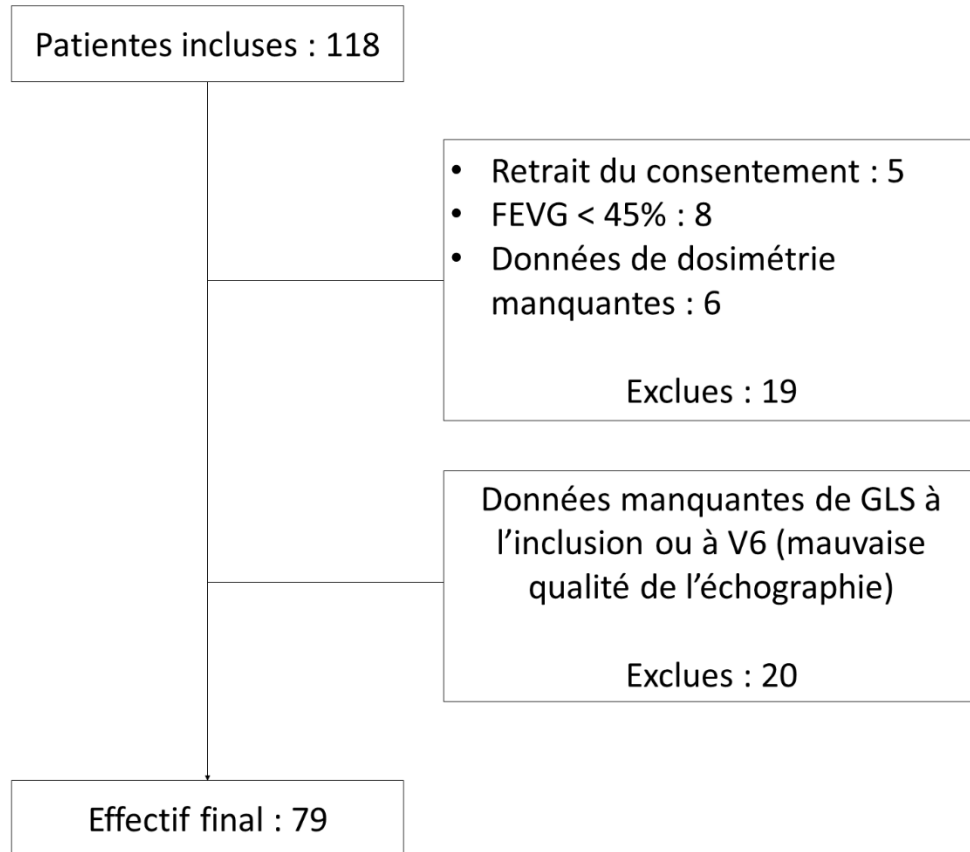
Pour les analyses portant sur la relation dose-réponse, sur recommandation de notre cardiologue référent, nous avons pris en compte la couche mid-myocardique comme référence pour le strain et le strain rate, étant donné que les autres valeurs n'étaient alors pas disponibles sur le moment (strain endocardique et épicaudique).

Par la suite, la moyenne de toutes les valeurs segmentaires (calculée à l'aide du suivi bidimensionnel par speckle tracking) [173] a permis de calculer la moyenne du strain longitudinal de chaque couche (en %) ainsi que le taux de déformation longitudinale de chaque couche (en s<sup>-1</sup>).

Concernant les sous-analyses portant uniquement sur les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche, nous avons été en mesure de calculer le strain de chaque couche pour chaque niveau régional (basal, moyen et apical) et pour chaque territoire d'artère coronaire (IVA, CX et CD) [92]. Les strain longitudinaux aux niveaux régional et territorial ont été définis comme la moyenne des strain longitudinaux segmentaires inclus dans ces niveaux.

## 2. Population d'étude

Ce chapitre dédié aux échocardiographies porte sur la population des 79 patientes pour lesquelles les mesures échocardiographiques étaient disponibles avant RT et 6 mois post-RT (**Figure 19**).



*Figure 19 : Processus d'exclusion des patientes de l'étude BACCARAT pour l'analyse du Strain*

L'analyse dédiée à la relation dose-réponse intègre ces 79 patientes. L'analyse des variations du strain en fonction des couches s'est focalisée sur les 64 patientes de cette population atteintes d'un cancer du sein gauche.

Les caractéristiques de bases des 79 patientes étudiées n'étaient pas significativement différentes des caractéristiques des patientes exclues (**Tableau 11**), à l'exception de l'HTA ( $p = 0,0013$ ) et de la PAS ( $p = 0,0040$ ). Aucune autre différence n'existait concernant les caractéristiques du cancer ou vis-à-vis de la prise en charge des patientes.

*Tableau 11 : Caractéristiques de base des patientes étudiées vs. caractéristiques de bases des patientes exclues*

|                                                      | <b>Tous</b><br>n = 113 | <b>Inclus</b><br>n = 79 | <b>Exclus</b><br>n = 34 | <b>p-value</b> |
|------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| <b>Âge</b> en année, moyenne $\pm$ EC                | 58,4 $\pm$ 8,1         | 57,8 $\pm$ 8,5          | 59,6 $\pm$ 7,1          | 0,2458         |
| <b>Poids</b> en kg, moyenne $\pm$ EC                 | 65,0 $\pm$ 12,1        | 64,2 $\pm$ 11,6         | 66,8 $\pm$ 13,0         | 0,2771         |
| <b>Taille</b> en cm, moyenne $\pm$ EC                | 162,2 $\pm$ 5,6        | 162,1 $\pm$ 5,9         | 162,4 $\pm$ 5,0         | 0,8238         |
| <b>IMC</b> en kg/m <sup>2</sup> , moyenne $\pm$ EC   | 24,7 $\pm$ 4,2         | 24,4 $\pm$ 4,1          | 25,3 $\pm$ 4,6          | 0,2898         |
| <b>PAS</b> en mmHg, moyenne $\pm$ EC                 | 122 $\pm$ 16           | 119 $\pm$ 12            | 128 $\pm$ 19            | 0,0040         |
| <b>PAD</b> en mmHg, moyenne $\pm$ EC                 | 76 $\pm$ 11            | 74 $\pm$ 10             | 80 $\pm$ 11             | 0,4075         |
| <b>Cholestérol LDL</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC   | 3,6 $\pm$ 0,9          | 3,6 $\pm$ 0,9           | 3,7 $\pm$ 0,8           | 0,5417         |
| <b>Cholestérol HDL</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC   | 1,8 $\pm$ 0,5          | 1,8 $\pm$ 0,5           | 1,8 $\pm$ 0,5           | 0,5758         |
| <b>Cholestérol total</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC | 5,9 $\pm$ 1,0          | 5,9 $\pm$ 1,0           | 6,0 $\pm$ 1,0           | 0,7873         |
| <b>Triglycérides</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC     | 1,1 $\pm$ 0,6          | 1,1 $\pm$ 0,6           | 1,2 $\pm$ 0,7           | 0,8175         |
| <b>Statut tabagique</b> , n (%)                      |                        |                         |                         |                |
| Non-fumeur                                           | 59 (52%)               | 40 (53%)                | 19 (50%)                | 0,1130         |
| Ancien fumeur                                        | 30 (27%)               | 23 (31%)                | 7 (18%)                 |                |
| Fumeur                                               | 24 (21%)               | 12 (16%)                | 12 (32%)                |                |
| <b>Patientes avec hypertension</b> , n (%)           | 37 (33%)               | 17 (23%)                | 20 (53%)                | 0,0013         |
| <b>Patientes avec diabète</b> , n (%)                | 8 (7%)                 | 5 (7%)                  | 3 (8%)                  | 0,8100         |
| <b>Patientes avec hypercholestérolémie</b> , n (%)   | 38 (34%)               | 22 (29%)                | 16 (42%)                | 0,1746         |

**Note :** **EC** : Ecart-Type ; **IMC** : Indice de Masse Corporelle; **PAS** : Pression Artérielle Systolique ; **PAD** : Pression Artérielle Diastolique ; **LDL** : Low Density Lipoprotein; **HLD** : High Density Lipoprotein.

### 3. Analyse statistique

Les variables continues sont présentées par des valeurs de moyenne avec leur écart-type ou par des valeurs de médiane associées à leur intervalle interquartile. Les valeurs catégorielles sont présentées avec des pourcentages.

Le test T de Student et le test non paramétrique de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les variables continues, adaptés aux échantillons appariés pour la comparaison des différentes variables recueillies avant le début de la radiothérapie et 6 mois après la fin de la radiothérapie.

La variation en pourcentage du strain des différentes couches a été définie comme le rapport

de la différence entre la mesure obtenue 6 mois après radiothérapie et la mesure avant RT sur la mesure avant RT.

Nous avons présenté des p-values non ajustées pour les comparaisons de moyennes, mais afin de prendre en compte les tests multiples, nous avons également appliqué la méthode Holm-Bonferroni, une procédure descendante effectuée après avoir réalisées de multiples tests de comparaison.

La valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative pour l'ensemble des tests. Toutes les analyses statistiques présentées dans cette partie consacrée aux échocardiographies ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SAS (Version 9.4 TS1M4 – SAS Institute, Cary, NC) sous Windows 10.

#### a) Analyse de la relation dose-réponse

Une diminution supérieure ou égale à 10% du strain longitudinal global (GLS) est généralement considérée comme cliniquement pertinente [78,84,85] pour détecter un dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche. Pour cette partie, les analyses ont porté sur le GLS de la couche mid-myocardique.

Nous avons analysé les associations entre la réduction du strain d'au moins 10% et les différents facteurs que nous pouvions considérer (doses et facteurs d'ajustements) dans une analyse univariée basée sur des régressions logistiques qui ont fourni des rapports de cotes (OR).

Concernant les éléments en rapport à la dosimétrie, nous avons pris en compte la latéralité du cancer du sein, la dose moyenne, la D2 et les VX du cœur et du ventricule gauche (décrit au chapitre III). Les facteurs non liés à la dosimétrie comprenaient l'âge, le poids, la taille, l'IMC, le tabagisme, l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie (et divers autres paramètres relatifs au cholestérol) ainsi que l'hormonothérapie ou encore le fractionnement de la radiothérapie prescrite.

Dans un premier temps, dans une analyse univariée basée sur une régression logistique, chaque paramètre dosimétrique a été testé. Seuls les paramètres présentant une p-value  $< 0.20$  ont été retenus pour l'analyse multivariée.

L'analyse multivariée a consisté à construire pour chaque variables dosimétriques

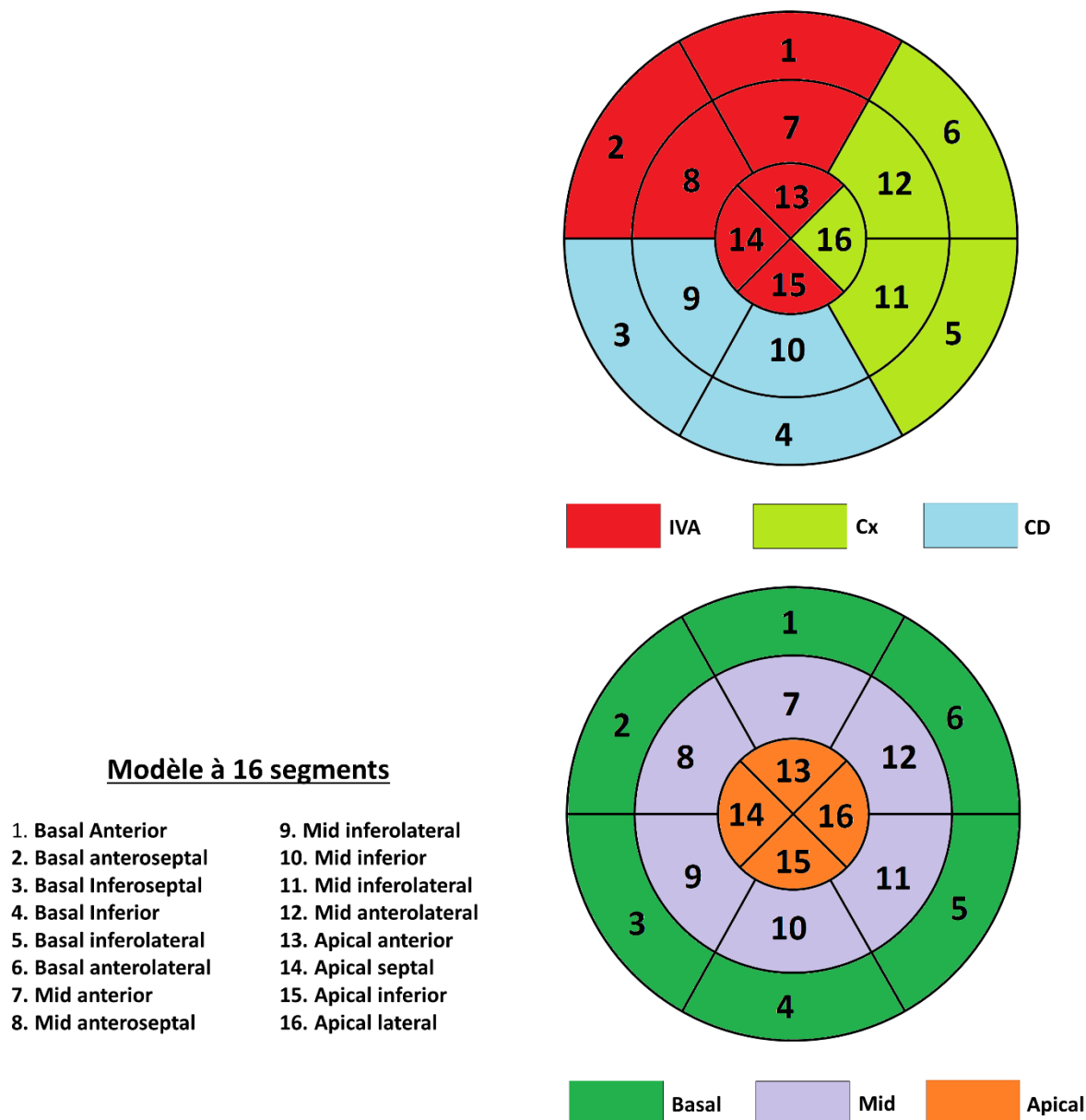
précédemment identifié un modèle prenant en compte cette variable, ajustée sur : modèle 1 (hormonothérapie, IMC et hypercholestérolémie) et modèle 2 (Hormonothérapie et triglycérides). Note : Le modèle 2 a pu être réalisé grâce à la disponibilité retardée de la mesure des triglycérides.

Pour chaque modèle, une estimation de l'aire sous la courbe (AUC) a été déterminée afin de déterminer le meilleur modèle et donc, le meilleur paramètres dosimétriques pour évaluer le risque de survenu d'une altération infraclinique de la fonction cardiaque.

#### b) Description des variations en fonction des couches myocardiques

Des comparaisons de strain spécifiques par couche à l'inclusion et 6 mois après RT ont été effectuées concernant les seins gauches (Test de Student ou Test de Wilcoxon-Mann-Whitney), et le changement relatif moyen a été évalué ( $\text{Moyenne} = V6 - V0 / V0$ ).

Pour chaque couche, une analyse spécifique des valeurs de strain segmentaires a été effectuée, et l'évolution du strain régionale et territorial avant radiothérapie et à 6 mois après la fin de la radiothérapie a été analysée (Test de Student ou Test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Le découpage est présenté dans la **Figure 20**. Nous avons comparé ces évolutions en fonction du groupe d'exposition ("Elevé" pour les patientes ayant des doses cardiaques > 66ème percentile de la distribution des doses, "Faible" pour les autres).



*Figure 20 : Découpage des zones par segments en fonction des artères coronaires et des niveaux du ventricule gauche*

### c) Analyse de variabilité

Une analyse de variabilité intra-observateur a été réalisée sur 15 échographies (15 mesures à nouveau obtenu par notre cardiologue référent) concernant les mesures de strain, permettant de mesurer la répétabilité, la reproductibilité et la concordance sur nos échocardiographies, ce qui a permis de générer des graphiques de Bland et Altman.

## **C. Résultats**

### **1. Association entre dose cardiaque et altération du GLS > 10%**

#### **a) Population d'étude**

Les caractéristiques baseline des 79 patientes incluses ici sont décrites dans le **Tableau 12**, tout en présentant séparément les patientes atteintes d'un cancer du sein droit et les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche.

L'âge moyen était de  $58 \pm 9$  ans. La plupart des patientes (84 %) ont reçu un diagnostic de carcinome canalaire invasif, ont subi une chirurgie conservatrice du sein (96 %) et ont reçu une hormonothérapie (76 %).

La dose de radiation prescrite était de 50 Gy en 25 séances pour 75 % de la population, tandis qu'un boost relatif à la radiothérapie était appliqué dans 95% des cas.

En ce qui concerne les facteurs de risque cardiaque, 47% des patientes étaient fumeuses ou ex-fumeuses, 24 % avaient de l'hypertension, 6% du diabète et 30 % de l'hypercholestérolémie.



*Tableau 12 : Caractéristiques de base de la population : antécédents démographiques, tumoraux et cardiovasculaires*

|                                                     | <b>Tous</b><br>n = 79 | <b>Sein droit</b><br>n = 15 | <b>Sein gauche</b><br>n = 64 |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Âge</b> en année, moyenne $\pm$ EC               | 57,8 $\pm$ 8,5        | 59,0 $\pm$ 7,0              | 57,5 $\pm$ 8,9               |
| <b>Poids</b> en kg, moyenne $\pm$ EC                | 64,1 $\pm$ 11,7       | 63,8 $\pm$ 13,1             | 64,1 $\pm$ 11,4              |
| <b>Taille</b> en cm, moyenne $\pm$ EC               | 161,9 $\pm$ 5,9       | 163,0 $\pm$ 5,9             | 161,7 $\pm$ 5,9              |
| <b>IMC</b> en kg/m <sup>2</sup> , moyenne $\pm$ EC  | 24,4 $\pm$ 4,1        | 23,9 $\pm$ 3,7              | 24,5 $\pm$ 4,20              |
| <b>PAS</b> en mmHg, moyenne $\pm$ EC                | 119 $\pm$ 13          | 121 $\pm$ 18                | 119 $\pm$ 12                 |
| <b>PAD</b> en mmHg, moyenne $\pm$ EC                | 74 $\pm$ 10           | 72 $\pm$ 12                 | 75 $\pm$ 10                  |
| <b>Cholestérol LDL</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC  | 3,6 $\pm$ 0,9         | 3,7 $\pm$ 1,2               | 3,6 $\pm$ 0,8                |
| <b>Cholestérol HDL</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC  | 1,8 $\pm$ 0,5         | 1,9 $\pm$ 0,7               | 1,8 $\pm$ 0,5                |
| <b>Cholestérol total</b> en mmo/L, moyenne $\pm$ EC | 5,9 $\pm$ 1,0         | 6,1 $\pm$ 1,3               | 5,8 $\pm$ 0,9                |
| <b>Triglycérides</b> en mmol/L, moyenne $\pm$ EC    | 1,1 $\pm$ 0,6         | 1,2 $\pm$ 0,8               | 1,1 $\pm$ 0,5                |
| <b>Histologie</b> , n (%)                           |                       |                             |                              |
| In situ                                             | 13 (16%)              | 2 (13%)                     | 11 (17%)                     |
| Invasif                                             | 66 (84%)              | 13 (87%)                    | 53 (83%)                     |
| <b>Grade du cancer</b> , n (%)                      |                       |                             |                              |
| 1                                                   | 33 (42%)              | 6 (40%)                     | 27 (42%)                     |
| 2                                                   | 37 (47%)              | 8 (53%)                     | 29 (45%)                     |
| 3                                                   | 9 (11%)               | 1 (7%)                      | 8 (13%)                      |
| <b>Type de chirurgie</b> , n (%)                    |                       |                             |                              |
| Conservatrice                                       | 76 (96%)              | 15 (100%)                   | 61 (95%)                     |
| Mastectomie                                         | 3 (4%)                | 0 (0%)                      | 3 (5%)                       |
| <b>Protocol de radiothérapie</b> , n (%)            |                       |                             |                              |
| Standard - 50 Gy                                    | 59 (75%)              | 12 (80%)                    | 47 (73%)                     |
| Hypo-fractionné - 47 Gy                             | 20 (25%)              | 3 (20%)                     | 17 (27%)                     |
| <b>Atteintes des aires ganglionnaires</b> , n (%)   |                       |                             |                              |
| Chaîne Mammaire Interne seule                       | 2 (9%)                | 0 (0%)                      | 2 (9%)                       |
| Sus-claviculaire seule                              | 2 (9%)                | 1 (100%)                    | 1 (5°)                       |
| Irradiation double                                  | 19 (82%)              | 0 (0%)                      | 19 (86%)                     |
| <b>Irradiation des aires ganglionnaires</b> , n(%)  |                       |                             |                              |
| Sus-claviculaire 47 Gy                              | 4 (19%)               | 0 (0%)                      | 4 (20%)                      |
| 50 Gy                                               | 17 (81%)              | 1 (100%)                    | 16 (80%)                     |
| Chaîne Mammaire Interne 47 Gy                       | 4 (19%)               | 0 (0%)                      | 4 (19%)                      |
| 50 Gy                                               | 17 (81%)              | 0 (0%)                      | 17 (81%)                     |
| <b>Boost de radiothérapie</b> , n (%)               |                       |                             |                              |
| Non                                                 | 4 (5%)                | 0 (0%)                      | 4 (6%)                       |
| Oui                                                 | 75 (95%)              | 15 (100%)                   | 60 (94%)                     |
| 9 Gy                                                | 1                     | 1                           | 0                            |
| 12 Gy                                               | 55                    | 5                           | 50                           |
| 12,5 Gy                                             | 17                    | 9                           | 8                            |
| 15 Gy                                               | 2                     | 0                           | 2                            |
| <b>Hormonothérapie adjuvante</b> , n (%)            |                       |                             |                              |
| Non                                                 | 19 (24%)              | 2 (13%)                     | 17 (27%)                     |
| Oui                                                 | 60 (76%)              | 13 (87%)                    | 47 (73%)                     |
| Anti-aromatase                                      | 34                    | 9                           | 25                           |
| Tamoxifène                                          | 26                    | 4                           | 22                           |
| <b>Statut tabagique</b> , n (%)                     |                       |                             |                              |
| Non-fumeur                                          | 42 (53%)              | 8 (53%)                     | 34 (53%)                     |
| Ancien fumeur                                       | 23 (29%)              | 3 (20%)                     | 20 (31%)                     |
| Fumeur                                              | 14 (18%)              | 4 (27%)                     | 10 (16%)                     |
| <b>Patientes avec hypertension</b> , n (%)          | 19 (24%)              | 5 (33%)                     | 14 (22%)                     |
| <b>Patientes avec diabète</b> , n (%)               | 5 (6%)                | 0 (0%)                      | 5 (8%)                       |
| <b>Patientes avec hypercholestérolémie</b> , n (%)  | 24 (30%)              | 4 (27%)                     | 20 (31%)                     |

**Note :** EC : Ecart-type ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; PAS : Pression artérielle systolique ; PAD : Pression artérielle diastolique.

## b) Doses cardiaques

Les doses de rayonnement absorbées par le cœur et les différentes sous-structures cardiaques sont détaillées dans le **Tableau 13**.

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche, la dose moyenne au cœur et la dose moyenne en ventricule gauche étaient respectivement de  $3,05 \pm 1,31$  Gy et de  $6,68 \pm 3,36$  Gy. Ainsi, la dose moyenne reçue par le ventricule gauche était plus de deux fois plus élevée que la dose moyenne reçue par le cœur entier ( $p = <0,0001$ ).

Les doses aux artères coronaires chez les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche étaient respectivement de  $16,41 \pm 7,41$  Gy,  $1,65 \pm 0,82$  Gy et  $0,71 \pm 0,37$  Gy pour l'IVA (les doses les plus élevées), la CX et la CD (les doses les plus faibles).

De manière générale, les doses absorbées étaient beaucoup plus faibles chez les patientes atteintes d'un cancer du sein droit, à l'exception des doses concernant l'artère coronaire droite où celles-ci étaient en moyenne de  $1,53 \pm 0,80$  Gy.

Plusieurs paramètres classiques d'HDV ont été explorés afin de détecter les meilleurs d'entre eux pour la relation dose-réponse (V1, V2, V5, V10, V20 et V30 qui sont ici présentés sont les paramètres classiquement utilisés en radiothérapie).

**Tableau 13 : Doses d'irradiation aux différentes structures cardiaques en Gray**

|                           | <b>Tous</b><br>n = 79 |              | <b>Sein droit</b><br>n=15 |              | <b>Sein gauche</b><br>n=64 |               |
|---------------------------|-----------------------|--------------|---------------------------|--------------|----------------------------|---------------|
|                           | Moyenne ±<br>EC       | Min - Max    | Moyenne ±<br>EC           | Min - Max    | Moyenne ±<br>EC            | Min - Max     |
| <b>Cœur</b>               |                       |              |                           |              |                            |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 2,59 ± 1,53           | 0,25 – 6,37  | 0,65 ± 0,49               | 0,25 – 2,17  | 3,05 ± 1,31                | 0,87 – 6,37   |
| D2 (Gy)                   | 23,66 ± 18,31         | 1,11 – 48,87 | 2,57 ± 1,16               | 1,11 – 5,40  | 28,61 ± 16,85              | 4,16 – 48,87  |
| V1 (%)                    | 47,59 ± 20,24         | 2,96 – 90,70 | 19,79 ± 17,46             | 2,96 – 70,01 | 54,11 ± 14,57              | 22,92 – 90,70 |
| V2 (%)                    | 24,58 ± 15,99         | 0 – 76,14    | 7,49 ± 13,80              | 0 – 52,13    | 28,59 ± 13,72              | 6,91 – 76,14  |
| V5 (%)                    | 7,94 ± 6,89           | 0 – 29,55    | 0,33 ± 1,08               | 0 – 4,17     | 9,73 ± 6,43                | 1,19 – 29,55  |
| V10 (%)                   | 4,26 ± 4,37           | 0 – 20,27    | 0                         | 0 – 0        | 5,26 ± 4,28                | 0 – 20,2      |
| V20 (%)                   | 2,74 ± 2,68           | 0 – 10,22    | 0                         | 0 – 0        | 3,38 ± 2,58                | 0 – 10,22     |
| V30 (%)                   | 2,01 ± 2,01           | 0 – 6,55     | 0                         | 0 – 0        | 2,48 ± 1,96                | 0 – 6,55      |
| <b>Ventricule gauche</b>  |                       |              |                           |              |                            |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 5,44 ± 3,96           | 0,06 – 13,42 | 0,19 ± 0,30               | 0,06 – 1,24  | 6,68 ± 3,36                | 1,16 – 13,42  |
| D2 (Gy)                   | 29,40 ± 19,30         | 0,22 – 55,48 | 0,57 ± 0,63               | 0,22 – 2,53  | 36,16 ± 14,73              | 4,75 – 55,48  |
| V1 (%)                    | 63,41 ± 32,11         | 0 – 99,14    | 5,16 ± 16,12              | 0 – 61,51    | 77,07 ± 14,87              | 37,30 – 99,14 |
| V2 (%)                    | 40,45 ± 23,51         | 0 – 81,66    | 1,18 ± 4,58               | 0 – 17,74    | 49,65 ± 15,05              | 14,05 – 81,66 |
| V5 (%)                    | 18,82 ± 13,12         | 0 – 42,92    | 0                         | 0 – 0        | 23,23 ± 10,44              | 1,36 – 42,92  |
| V10 (%)                   | 11,67 ± 9,79          | 0 – 33,00    | 0                         | 0 – 0        | 14,41 ± 8,87               | 0 – 33,00     |
| V20 (%)                   | 8,66 ± 8,02           | 0 – 25,70    | 0                         | 0 – 0        | 10,69 ± 7,58               | 0 – 25,70     |
| V30 (%)                   | 6,51 ± 7,38           | 0 – 23,03    | 0                         | 0 – 0        | 8,04 ± 7,42                | 0 – 23,03     |
| <b>Artère IVA</b>         |                       |              |                           |              |                            |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 13,35 ± 9,21          | 0,05 – 34,63 | 0,30 ± 0,56               | 0,05 – 2,16  | 16,41 ± 7,41               | 1,68 – 34,63  |
| D2 (Gy)                   | 32,81 ± 19,32         | 0,09 – 56,42 | 0,54 ± 0,78               | 0,09 – 2,64  | 40,37 ± 12,49              | 2,19 – 56,42  |
| V1 (%)                    | 81,95 ± 37,31         | 0 – 100      | 8,89 ± 25,52              | 0 – 93,23    | 99,08 ± 3,15               | 78,72 – 100   |
| V2 (%)                    | 70,36 ± 34,69         | 0 – 100      | 7,51 ± 23,68              | 0 – 90,61    | 85,08 ± 14,31              | 26,47 – 100   |
| V5 (%)                    | 46,84 ± 28,91         | 0 – 99,18    | 0                         | 0 – 0        | 57,82 ± 19,75              | 0 – 99,18     |
| V10 (%)                   | 32,90 ± 23,75         | 0 – 72,86    | 0                         | 0 – 0        | 40,61 ± 19,51              | 0 – 72,86     |
| V20 (%)                   | 25,91 ± 21,46         | 0 – 64,93    | 0                         | 0 – 0        | 31,98 ± 19,32              | 0 – 64,93     |
| V30 (%)                   | 21,20 ± 19,27         | 0 – 61,82    | 0                         | 0 – 0        | 26,17 ± 18,10              | 0 – 61,82     |
| <b>Artère circonflexe</b> |                       |              |                           |              |                            |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 1,40 ± 0,93           | 0,06 – 4,34  | 0,30 ± 0,46               | 0,06 – 1,77  | 1,65 ± 0,82                | 0,53 – 4,34   |
| D2 (Gy)                   | 2,49 ± 5,39           | 0,12 – 48,66 | 0,56 ± 0,76               | 0,12 – 2,69  | 2,94 ± 5,89                | 0,75 – 48,66  |
| V1 (%)                    | 64,85 ± 40,15         | 0 – 100      | 8,82 ± 26,56              | 0 – 100      | 77,98 ± 30,28              | 0 – 100       |
| V2 (%)                    | 17,54 ± 30,36         | 0 – 100      | 3,30 ± 8,76               | 0 – 27,14    | 20,88 ± 32,63              | 0 – 100       |
| V5 (%)                    | 0,59 ± 5,29           | 0 – 46,98    | 0                         | 0 – 0        | 0,73 ± 5,87                | 0 – 46,98     |
| <b>Artère CD</b>          |                       |              |                           |              |                            |               |
| Dose moyenne (Gy)         | 0,87 ± 0,57           | 0,14 – 4,01  | 1,53 ± 0,80               | 0,68 – 4,01  | 0,71 ± 0,37                | 0,14 – 2,50   |
| D2 (Gy)                   | 1,51 ± 0,92           | 0,33 – 5,24  | 2,20 ± 1,28               | 0,33 – 5,24  | 1,35 ± 0,73                | 0,35 – 3,93   |
| V1 (%)                    | 29,47 ± 30,21         | 0 – 100      | 72,17 ± 29,19             | 0 – 100      | 19,47 ± 20,13              | 0 – 100       |
| V2 (%)                    | 6,43 ± 16,87          | 0 – 88,02    | 19,90 ± 28,00             | 0 – 88,02    | 3,27 ± 11,17               | 0 – 68,55     |
| V5 (%)                    | 0,19 ± 1,67           | 0 – 14,86    | 0,99 ± 3,84               | 0 – 14,86    | 0                          | 0 – 0         |

**Note :** **EC** : Ecart-type ; **Gy** : Gray ; **D2** : dose minimale reçue par les 2 % les plus irradiés du volume de la structure ; **VX** (en %) est le volume relatif de la structure exposée à au moins X Gy ; **IVA** : Interventriculaire antérieure ; **CD** : Coronaire Droite.

### c) Comparaison des mesures échographique et de strain à l'inclusion et 6 mois post RT

Aucune toxicité clinique aigue sur le plan cardiaque n'a été observée au cours du suivi (ex : péricardite). Les résultats issus des échocardiographies pour cette partie sont résumés dans les **Tableaux 14 et 15**.

Par rapport aux mesures lors de l'inclusion avant la radiothérapie, une légère diminution non significative de la FEVG a été observée (62% avant radiothérapie à 60% 6 mois après la fin de la radiothérapie,  $p = 0,0570$ ). Cependant, ces valeurs restant dans une moyenne considérée comme normale (supérieur à 54%), aucun impact de la radiothérapie sur la FEVG n'a été relevée 6 mois après l'irradiation.

Concernant les autres mesures échocardiographiques, aucun changement significatif n'était apparu (masse du VG, onde protodiastolique E, onde télédiastolique A, le TAPSE, etc...) à l'exception du ratio E/A chez les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche dont la réduction restait limitée (1,03 vs. 0,96 ;  $p = 0,02$ ).

Concernant le strain longitudinal, le GLS présentaient des valeurs significativement plus faibles 6 mois après la radiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche ( $16,0 \pm 2,7$  % au départ contre  $-15,0 \pm 3,1$  % 6 mois après radiothérapie,  $p = 0,02$ ) avec une diminution moyenne de 6 %. Cependant, les différences observées tendaient à disparaître après correction.

En considérant spécifiquement le GLS de la couche mid-myocardique, nous avons défini un évènement infraclinique pour le ventricule gauche, caractérisé par une réduction du GLS supérieure ou égale à 10%. Cet évènement était présent chez 37 patientes (47%) : 48% des patientes atteintes d'un cancer du sein gauche ( $n = 31$ ) et 40% des patientes atteintes d'un cancer du sein droit ( $n = 6$ ).

*Tableau 14 : Paramètres d'échocardiographies à l'inclusion et 6 mois après la radiothérapie*

|                                          | <b>Tous</b><br>n = 79 | <b>Sein droit</b><br>n = 15 | <b>Sein gauche</b><br>n = 64 |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>FEVG (en %)</b>                       |                       |                             |                              |
| Avant radiothérapie                      | 62 ± 7                | 64 ± 8                      | 61 ± 7                       |
| Six mois post-radiothérapie              | 60 ± 9                | 63 ± 8                      | 60 ± 9                       |
| <i>p-value</i>                           | <b>0,0570</b>         | <b>0,5150</b>               | <b>0,0725</b>                |
| <b>Masse du ventricule gauche (en g)</b> |                       |                             |                              |
| Avant radiothérapie                      | 142 ± 45              | 147 ± 56                    | 141 ± 43                     |
| Six mois post-radiothérapie              | 141 ± 48              | 123 ± 33                    | 145 ± 50                     |
| <i>p-value</i>                           | <b>0,7714</b>         | <b>0,1701</b>               | <b>0,2422</b>                |
| <b>E</b>                                 |                       |                             |                              |
| Avant radiothérapie                      | 0,68 ± 0,14           | 0,69 ± 0,11                 | 0,67 ± 0,15                  |
| Six mois post-radiothérapie              | 0,64 ± 0,13           | 0,66 ± 0,16                 | 0,64 ± 0,13                  |
| <i>p-value</i>                           | <b>0,1030</b>         | <b>0,7832</b>               | <b>0,0970</b>                |
| <b>A</b>                                 |                       |                             |                              |
| Avant radiothérapie                      | 0,68 ± 0,17           | 0,64 ± 0,12                 | 0,69 ± 0,18                  |
| Six mois post-radiothérapie              | 0,68 ± 0,16           | 0,63 ± 0,12                 | 0,70 ± 0,17                  |
| <i>p-value</i>                           | <b>0,9610</b>         | <b>0,5013</b>               | <b>0,7168</b>                |
| <b>Ratio E/A</b>                         |                       |                             |                              |
| Avant radiothérapie                      | 1,04 ± 0,29           | 1,11 ± 0,25                 | 1,03 ± 0,30                  |
| Six mois post-radiothérapie              | 0,99 ± 0,29           | 1,09 ± 0,34                 | 0,96 ± 0,27                  |
| <i>p-value</i>                           | <b>0,0967</b>         | <b>0,5105</b>               | <b>0,0241</b>                |
| <b>ESPAT</b>                             |                       |                             |                              |
| Avant radiothérapie                      | 2,48 ± 0,44           | 2,55 ± 0,38                 | 2,46 ± 0,45                  |
| Six mois post-radiothérapie              | 2,41 ± 0,38           | 2,44 ± 0,32                 | 2,41 ± 0,39                  |
| <i>p-value</i>                           | <b>0,4482</b>         | <b>0,6689</b>               | <b>0,5300</b>                |
| <b>S</b>                                 |                       |                             |                              |
| Avant radiothérapie                      | 0,14 ± 0,03           | 0,16 ± 0,04                 | 0,14 ± 0,03                  |
| Six mois post-radiothérapie              | 0,15 ± 0,03           | 0,16 ± 0,04                 | 0,15 ± 0,03                  |
| <i>p-value</i>                           | <b>0,4656</b>         | <b>0,9414</b>               | <b>0,4092</b>                |
| <b>VTI</b>                               |                       |                             |                              |
| Avant radiothérapie                      | 0,21 ± 0,04           | 0,22 ± 0,05                 | 0,21 ± 0,04                  |
| Six mois post-radiothérapie              | 0,21 ± 0,03           | 0,22 ± 0,04                 | 0,20 ± 0,03                  |
| <i>p-value</i>                           | <b>0,1934</b>         | <b>0,8008</b>               | <b>0,1711</b>                |

**Note.** FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; **E** : Onde protodiastolique positive E ; **A** : Onde télédiastolique A ;  
**ESPAT** : Excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide ; **S** : Onde S ; **VTI** : Vitesse-Temps-Intégrale.

*Tableau 15 : Strain longitudinal à l'inclusion et 6 mois après la radiothérapie*

|                                 | <b>Tous</b><br><b>N = 79</b><br>Moyenne ± EC | <b>Sein droit</b><br><b>N=15</b><br>Moyenne ± EC | <b>Sein gauche</b><br><b>N=64</b><br>Moyenne ± EC |
|---------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>GLS (en %)</b>               |                                              |                                                  |                                                   |
| Avant radiothérapie             | -16,06 ± 2,67                                | -16,21 ± 2,83                                    | -16,03 ± 2,66                                     |
| Six mois post-radiothérapie     | -15,05 ± 3,22                                | -15,15 ± 3,97                                    | -15,03 ± 3,05                                     |
| <i>p-value</i>                  | <b>0,0096</b>                                | <b>0,2617</b>                                    | <b>0,0212</b>                                     |
| <b>GLSR (en s<sup>-1</sup>)</b> |                                              |                                                  |                                                   |
| Avant radiothérapie             | -0,9 ± 0,1                                   | -1,0 ± 0,1                                       | -0,9 ± 0,1                                        |
| Six mois post-radiothérapie     | -1,0 ± 0,2                                   | -1,1 ± 0,3                                       | -1,0 ± 0,2                                        |
| <i>p-value</i>                  | <b>0,0896</b>                                | <b>0,3763</b>                                    | <b>0,1514</b>                                     |

**Note.** GLS : Global Longitudinal Strain ; GLSR : Global Longitudinal Strain Rate ; EC : Ecart-Type.

d) Relation dose au cœur et au ventricule gauche et réduction du GLS > 10%

Dans l'analyse univariée (**Tableau 16**), la latéralité du cancer du sein n'était pas associée de manière significative à l'événement « réduction du GLS supérieur à 10% » ( $p = 0,56$ ), contrairement à la dose moyenne administrée au cœur et au ventricule gauche : Odds Ratio = 1,37,  $p = 0,04$  pour la dose moyenne au cœur ; OR = 1,14,  $p = 0,03$  pour la dose moyenne au ventricule gauche. En outre, une association a été observée pour le V20 du ventricule gauche (OR = 1,08,  $p = 0,02$ ).

*Tableau 16 : Associations univariées concernant le dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche (baisse relative du GLS > 10%) 6 mois après la radiothérapie*

|                                                | Analyse univariée  |             |
|------------------------------------------------|--------------------|-------------|
|                                                | OR (95% IC)        | p-value     |
| <b>Latéralité du cancer</b> (Gauche vs. Droit) | 1,41 (0,45 – 4,42) | 0,56        |
| <b>Cœur</b>                                    |                    |             |
| Dmean (Gy)                                     | 1,37 (1,01 – 1,86) | <b>0,04</b> |
| D2 (Gy)                                        | 1,02 (0,99 – 1,05) | 0,13        |
| V5 (%)                                         | 1,07 (1,00 – 1,15) | <b>0,05</b> |
| V10 (%)                                        | 1,12 (1,00 – 1,25) | <b>0,05</b> |
| V20 (%)                                        | 1,20 (1,01 – 1,43) | <b>0,04</b> |
| V30 (%)                                        | 1,23 (0,98 – 1,55) | 0,08        |
| <b>Ventricule gauche</b>                       |                    |             |
| Dmean (Gy)                                     | 1,14 (1,02 – 1,29) | <b>0,03</b> |
| D2 (Gy)                                        | 1,02 (0,99 – 1,04) | 0,22        |
| V5 (%)                                         | 1,04 (1,00 – 1,08) | <b>0,03</b> |
| V10 (%)                                        | 1,06 (1,01 – 1,12) | <b>0,01</b> |
| V20 (%)                                        | 1,08 (1,01 – 1,14) | <b>0,02</b> |
| V30 (%)                                        | 1,06 (1,00 – 1,13) | 0,07        |

**Note :** IC : Intervalle de confiance ; Gy : Gray ; D2 : dose minimale reçue par les 2 % les plus irradiés du volume de la structure ; VX (en %) est le volume relatif de la structure exposée à au moins X Gy.

Parmi les facteurs associés à une réduction du GLS de plus de 10%, de nombreux paramètres ressortaient des analyses univariées avec une p-value inférieure à 0,20, tels que le poids, la taille l'IMC, le taux de cholestérol HDL, le taux de triglycérides, l'hypocholestérolémie et l'hormonothérapie (**Tableau 17**). L'association significative avec l'hormonothérapie (OR = 3,20 (1,02 - 1,30),  $p = 0,04$ ) était particulièrement significative pour les patientes traitées par anti-aromatase (OR = 4,52 (1,32 - 15,53)).

*Tableau 17 : Facteurs pouvant être associés avec la réduction du GLS (réduction du strain supérieure à 10%) 6 mois après radiothérapie*

|                                                                    | <b>OR (95% IC)</b>     | <b>p-value</b> |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
| <b>Âge</b> en année                                                | 0.98 (0.93 – 1.04)     | 0.52           |
| <b>Poids</b> en kg                                                 | 1,03 (0,99 – 1,07)     | <b>0,15</b>    |
| <b>Taille</b> en cm                                                | 0,93 (0,86 – 1,00)     | <b>0,06</b>    |
| <b>IMC</b> en kg/m <sup>2</sup>                                    | 1.15 (1.02 – 1.30)     | <b>0.02</b>    |
| <b>PAS</b> en mmHg                                                 | 0,99 (0,96 – 1,03)     | 0,74           |
| <b>PAD</b> en mmHg                                                 | 0,99 (0,95 – 1,04)     | 0,75           |
| <b>Cholestérol</b> LDL en mmol/L                                   | 1,21 (0,73 – 2,02)     | 0,45           |
| <b>Cholestérol</b> HDL en mmol/L                                   | 0,33 (0,12 – 0,91)     | <b>0,03</b>    |
| <b>Cholestérol</b> total en mmol/L                                 | 1,08 (0,69 – 1,68)     | 0,74           |
| <b>Triglycérides *</b> en mmol/L                                   | 10,60 (2,12 – 52,96) * | <b>0,004 *</b> |
| <b>Statut tabagique</b>                                            |                        |                |
| Ancienne vs. Non fumeuse                                           | 0.59 (0.20 – 1.68)     | 0.31           |
| Actuelle vs. Non fumeuse                                           | 1.98 (0.57 – 6.91)     | 0.28           |
| <b>Hypertension</b>                                                | 1.03 (0.37 – 2.89)     | 0.95           |
| <b>Diabète</b>                                                     | 1.77 (0.28 – 11.19)    | 0.55           |
| <b>Hypercholestérolémie</b>                                        | 1.95 (0.74 – 5.15)     | <b>0.18</b>    |
| <b>Hormonothérapie</b>                                             | 3.20 (1.02 – 10.01)    | <b>0.045</b>   |
| Anti-aromatase                                                     | 4.52 (1.32 – 15.53)    | 0.02           |
| Tamoxifène                                                         | 2.05 (0.57 – 7.41)     | 0.27           |
| <b>Protocol de radiothérapie</b><br>(Hypo fractionné vs. Standard) | 0.91 (0.33 – 2.51)     | 0.85           |

**Note :** **OR** : Odds Ratio ; **IC** : Intervalle de Confiance ; **IMC** : Indice de Masse Corporelle ; **PAS** : Pression artérielle systolique ; **PAD** : Pression artérielle diastolique.\* mesure obtenue dans un second temps après la construction du premier modèle dose-réponse

Les variables avec une p-value <0.20 ont été considérées pour l'ajustement en analyse multivariée et plusieurs modèles ont été testés. Nous avons retenu deux modèles dans le cadre de ces analyses multivariées.

## i. Modèle 1

Concernant l'analyse multivariée, le modèle 1 reposait sur l'ajustement des différentes doses par l'hormonothérapie, l'IMC et l'hypercholestérolémie (**Tableau 18**).

*Tableau 18 : Associations entre les doses et le dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche (baisse relative du GLS > 10%) 6 mois après la radiothérapie*

|                                                   | Analyse univariée  |             |       | Analyses multivariées* |         |       |
|---------------------------------------------------|--------------------|-------------|-------|------------------------|---------|-------|
|                                                   | OR (95% IC)        | P-value     | AUC   | OR (95% IC)            | P-value | AUC   |
| <b>Latéralité du cancer</b><br>(Gauche vs. Droit) | 1,41 (0,45 – 4,42) | 0,56        | 0,526 | -                      | -       | -     |
| <b>Cœur</b>                                       |                    |             |       |                        |         |       |
| Dmean (Gy)                                        | 1,37 (1,01 – 1,86) | <b>0,04</b> | 0,629 | 1,22 (0,87 – 1,71)     | 0,2603  | 0,750 |
| D2 (Gy)                                           | 1,02 (0,99 – 1,05) | 0,13        | 0,585 | 1,01 (0,98 – 1,04)     | 0,4269  | 0,748 |
| V5 (%)                                            | 1,07 (1,00 – 1,15) | <b>0,05</b> | 0,616 | 1,04 (0,97 – 1,13)     | 0,2796  | 0,746 |
| V10 (%)                                           | 1,12 (1,00 – 1,25) | <b>0,05</b> | 0,615 | 1,07 (0,95 – 1,21)     | 0,2602  | 0,746 |
| V20 (%)                                           | 1,20 (1,01 – 1,43) | <b>0,04</b> | 0,620 | 1,13 (0,93 – 1,37)     | 0,2285  | 0,751 |
| V30 (%)                                           | 1,23 (0,98 – 1,55) | 0,08        | 0,603 | 1,16 (0,91 – 1,49)     | 0,2300  | 0,748 |
| <b>Ventricule gauche</b>                          |                    |             |       |                        |         |       |
| Dmean (Gy)                                        | 1,14 (1,02 – 1,29) | <b>0,03</b> | 0,630 | 1,10 (0,97 – 1,25)     | 0,1537  | 0,745 |
| D2 (Gy)                                           | 1,02 (0,99 – 1,04) | 0,22        | 0,595 | -                      | -       | -     |
| V5 (%)                                            | 1,04 (1,00 – 1,08) | <b>0,03</b> | 0,651 | 1,03 (0,99 – 1,07)     | 0,2063  | 0,754 |
| V10 (%)                                           | 1,06 (1,01 – 1,12) | <b>0,01</b> | 0,645 | 1,04 (0,99 – 1,10)     | 0,1220  | 0,752 |
| V20 (%)                                           | 1,08 (1,01 – 1,14) | <b>0,02</b> | 0,648 | 1,05 (0,99 – 1,12)     | 0,1194  | 0,755 |
| V30 (%)                                           | 1,06 (1,00 – 1,13) | 0,07        | 0,605 | 1,05 (0,98 – 1,12)     | 0,2028  | 0,745 |

**Note :** **OR** : Odds Ratio ; **IC** : Intervalle de Confiance ; **D2** : dose minimale reçue par les 2 % les plus irradiés du volume de la structure ; **VX** (en %) est le volume relatif de la structure exposée à au moins XX Gy ; \*Ajusté sur l'hormonothérapie, l'IMC et l'hypercholestérolémie.

## ii. Modèle 2

Le modèle 2 se composait d'une dose ajustée sur l'hormonothérapie et le taux de triglycérides, une fois l'ensemble de mesures obtenues.

En analyse multivariée, l'ensemble des associations précédemment observées se retrouvait renforcé après l'ajustement sur l'hormonothérapie et les triglycérides (**Tableau 19**).



*Tableau 19 : Associations entre les doses de radiation cardiaque et le dysfonctionnement infraliquine du ventricule gauche (baisse relative du GLS > 10%) 6 mois post RT*

|                                                | Analyse univariée  |             |       | Analyses multivariées* |               |       |
|------------------------------------------------|--------------------|-------------|-------|------------------------|---------------|-------|
|                                                | OR (95% IC)        | P-value     | AUC   | OR (95% IC)            | P-value       | AUC   |
| <b>Latéralité du cancer</b> (Gauche vs. Droit) | 1,41 (0,45 – 4,42) | 0,56        | 0,526 | -                      | -             | -     |
| <b>Cœur</b>                                    |                    |             |       |                        |               |       |
| Dmean (Gy)                                     | 1,37 (1,01 – 1,86) | <b>0,04</b> | 0,629 | 1,51 (1,07 – 2,15)     | <b>0,0205</b> | 0,769 |
| D2 (Gy)                                        | 1,02 (0,99 – 1,05) | 0,13        | 0,585 | 1,03 (1,00 – 1,06)     | 0,0714        | 0,771 |
| V5 (%)                                         | 1,07 (1,00 – 1,15) | <b>0,05</b> | 0,616 | 1,09 (1,01 – 1,19)     | <b>0,0317</b> | 0,766 |
| V10 (%)                                        | 1,12 (1,00 – 1,25) | <b>0,05</b> | 0,615 | 1,16 (1,02 – 1,32)     | <b>0,0239</b> | 0,771 |
| V20 (%)                                        | 1,20 (1,01 – 1,43) | <b>0,04</b> | 0,620 | 1,27 (1,04 – 1,55)     | <b>0,0173</b> | 0,776 |
| V30 (%)                                        | 1,23 (0,98 – 1,55) | 0,08        | 0,603 | 1,32 (1,02 – 1,71)     | <b>0,0322</b> | 0,773 |
| <b>Ventricule gauche</b>                       |                    |             |       |                        |               |       |
| Dmean (Gy)                                     | 1,14 (1,02 – 1,29) | <b>0,03</b> | 0,630 | 1,18 (1,03 – 1,35)     | <b>0,0141</b> | 0,778 |
| D2 (Gy)                                        | 1,02 (0,99 – 1,04) | 0,22        | 0,595 | -                      | -             | -     |
| V5 (%)                                         | 1,04 (1,00 – 1,08) | <b>0,03</b> | 0,651 | 1,05 (1,01 – 1,10)     | <b>0,0179</b> | 0,765 |
| V10 (%)                                        | 1,06 (1,01 – 1,12) | <b>0,01</b> | 0,645 | 1,08 (1,02 – 1,14)     | <b>0,0083</b> | 0,779 |
| V20 (%)                                        | 1,08 (1,01 – 1,14) | <b>0,02</b> | 0,648 | 1,09 (1,02 – 1,17)     | <b>0,0085</b> | 0,779 |
| V30 (%)                                        | 1,06 (1,00 – 1,13) | 0,07        | 0,605 | 1,07 (1,00 – 1,15)     | <b>0,0402</b> | 0,764 |

**Note :** **OR** : Odds Ratio ; **IC** : Intervalle de Confiance ; **D2** : dose minimale reçue par les 2 % les plus irradiés du volume de la structure ; **VX** (en %) est le volume relatif de la structure exposée à au moins XX Gy ; \*Ajusté sur l'hormonothérapie et les triglycérides.

En analyse univariée, la latéralité de cancer n'était pas associée de manière significative avec notre évènement (réduction du GLS > 10% ; p = 0,56). C'était en revanche le cas des doses moyennes au cœur et au VG (OR = 1,37 ; p = 0,04 pour le cœur et OR = 1,14 ; p = 0,03 pour le VG). En outre, une association a été observée pour les différentes valeurs V5, 10 et V20 (OR = 1,08 ; p 0,02 pour la V20). En analyse multivariée, pour le premier modèle, aucune de ces associations n'est restée significative après ajustement sur l'hormonothérapie, l'IMC et l'hypercholestérolémie. La V20 du VG présentait le meilleur AUC (= 0,755).

Le second modèle, plus pertinent grâce à l'ajout de la variables « triglycérides », nous a permis de mettre en évidence des résultats significatifs en analyses multivariées, ajustées sur l'hormonothérapie et les triglycérides, notamment pour les doses moyennes et les doses « VX » qui présentaient les meilleurs indicateurs au niveau de la dose moyenne et de la V20 (AUC V20 VG = 0,779 ; p = 0,0085). Nous avons ainsi pu mettre en avant un OR de 1,18 par Gy au niveau de la dose moyenne du ventricule gauche, ainsi qu'un OR de 1,09 par Gy au niveau de la V20 du VG.

## 2. Variations globales et régionales du strain multicouche 6 mois post RT

Un gradient a été observé sur les différentes couches du strain à la fois lors de l'inclusion des patientes et lors de la visite à 6 mois post-radiothérapie, avec une diminution de la valeur du strain allant de la couche endocardique à la couche épicardique. Une diminution significative a été observée pour chaque couche, mais le changement relatif moyen le plus élevé entre la valeur à l'inclusion et la valeur à 6 mois a été observé dans la couche endocardique (-4,7%,  $p=0,05$ ) alors que pour les autres couches, le changement relatif moyen était légèrement inférieur (**Tableau 20**).

*Tableau 20 : Strain longitudinal par couche à l'inclusion et 6 mois après la radiothérapie*

|                                                   | Tous<br>n = 79<br><i>Moyenne ± EC</i> | Sein droit<br>n = 15<br><i>Moyenne ± EC</i> | Sein gauche<br>N = 64<br><i>Moyenne ± EC</i> |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Strain endocardique longitudinal (en %)</b>    |                                       |                                             |                                              |
| Avant radiothérapie                               | -20,12 ± 3,25                         | -20,46 ± 3,39                               | -20,04 ± 3,24                                |
| Six mois post-radiothérapie                       | -18,93 ± 3,98                         | -19,29 ± 4,83                               | -18,85 ± 3,80                                |
| <i>p-value</i>                                    | 0,0081                                | 0,2770                                      | <b>0,0169</b>                                |
| <b>Strain mid-myocardique longitudinal (en %)</b> |                                       |                                             |                                              |
| Avant radiothérapie                               | -16,06 ± 2,67                         | -16,21 ± 2,83                               | -16,03 ± 2,66                                |
| Six mois post-radiothérapie                       | -15,05 ± 3,22                         | -15,15 ± 3,97                               | -15,03 ± 3,05                                |
| <i>p-value</i>                                    | 0,0096                                | 0,2617                                      | <b>0,0212</b>                                |
| <b>Strain épicardique longitudinal (en %)</b>     |                                       |                                             |                                              |
| Avant radiothérapie                               | -12,39 ± 2,51                         | -12,63 ± 2,56                               | -12,34 ± 2,52                                |
| Six mois post-radiothérapie                       | -11,38 ± 2,85                         | -11,29 ± 3,35                               | -11,40 ± 2,75                                |
| <i>p-value</i>                                    | 0,0054                                | 0,1397                                      | <b>0,0197</b>                                |

**Note :** EC : Ecart-Type.

Ces résultats significatifs de la couche endocardique nous ont ensuite conduit à poursuivre les analyses sur le strain de la couche endocardique pour les 64 patientes atteintes d'un cancer du sein gauche (afin de garantir une certaine homogénéité des doses).

Parmi les trois niveaux régionaux du ventricule gauche, une diminution significative du Strain n'a été observée que dans le niveau apical ( $-26,3 \pm 6,0\%$  contre  $-24,2 \pm 7,1\%$ ,  $p = 0,03$ ). Tout en séparant les patientes en deux groupes selon leur exposition au ventricule gauche (**Tableau 21**), l'analyse régionale a montré que le strain diminuait significativement après la RT au niveau apical dans le groupe fortement exposé correspondant aux 22 patientes avec une dose au VG > 66e percentile = 8,6 Gy ( $-25,5 \pm 6,3$  à V0 à  $-22,7 \pm 6,9$  à V6 ;  $p = 0,04$ ).

Tableau 21 : Analyse régionale du GLS endocardique

|                  |              | Faibles doses au VG<br>n = 42 |             | Fortes doses au VG<br>n = 22 |             |
|------------------|--------------|-------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|
|                  |              | V0                            | V6          | V0                           | V6          |
| Niveau Basal, %  | Moyenne ± EC | -16,7 ± 5,6                   | -17,1 ± 5,0 | -19,0 ± 3,5                  | -17,8 ± 3,2 |
|                  | p-value      | 0,52                          |             | 0,10                         |             |
| Niveau Mid, %    | Moyenne ± EC | -18,6 ± 3,0                   | -17,0 ± 5,2 | -17,6 ± 3,4                  | -17,5 ± 4,7 |
|                  | p-value      | 0,06                          |             | 0,90                         |             |
| Niveau Apical, % | Moyenne ± EC | -26,7 ± 5,8                   | -25,0 ± 7,2 | -25,5 ± 6,3                  | -22,7 ± 6,9 |
|                  | p-value      | 0,18                          |             | <b>0,04</b>                  |             |

Note : VG : Ventricule gauche.

Les **faibles doses au VG** correspondent aux patientes ayant reçu < 8,6 Gy au VG (66<sup>th</sup> percentile de la distribution des doses parmi les 64 patientes). Les **fortes doses au VG** correspondent aux patientes ayant reçu >8,6 Gy.

Plus précisément, l'analyse segmentaire des valeurs de déformation (**Figure 21**) a montré une diminution dans tous les segments du niveau apical (en orange), avec des détériorations significatives dans le segment apical inférieur (segment 15 – en rouge). Le segment mid-antéroseptal (segment 8) a également subi une détérioration significative. Les segments n'ayant pas présenté de changements sont en bleu.

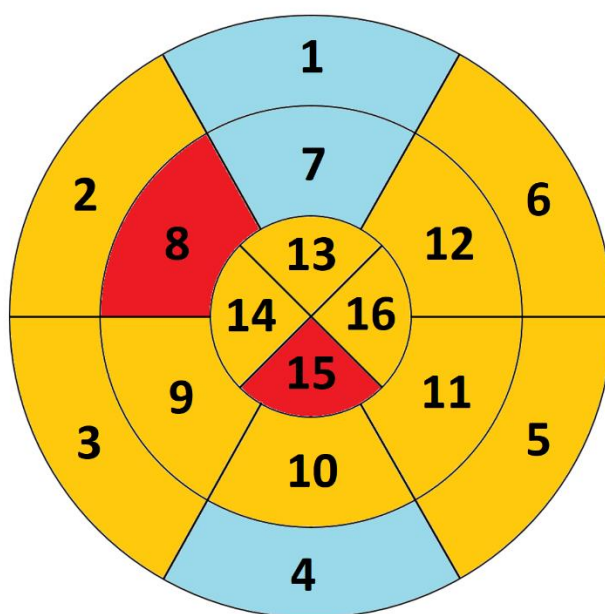


Figure 21 : Moyennes des 16 segments du strain endocardique.

L'analyse territoriale des artères coronaires n'a pas montré de diminution significative pour l'artère Cx et l'artère CD. Cependant, une altération du strain a été observée pour le territoire IVA (-22,8 ± 4,0% contre -21,4 ± 4,8%, p = 0,03). En séparant les patientes en deux groupes

selon leur exposition au ventricule gauche (**Tableau 22**), une altération du strain a été observée pour le territoire de l'artère IVA dans le groupe fortement exposé correspondant aux patientes recevant > 8,6Gy au VG ( $-22,7 \pm 3,4$  à V0 à  $-20,7 \pm 4,5$  à V6 ;  $p = 0,05$ ).

*Tableau 22 : Analyse territoriale du GLS endocardique*

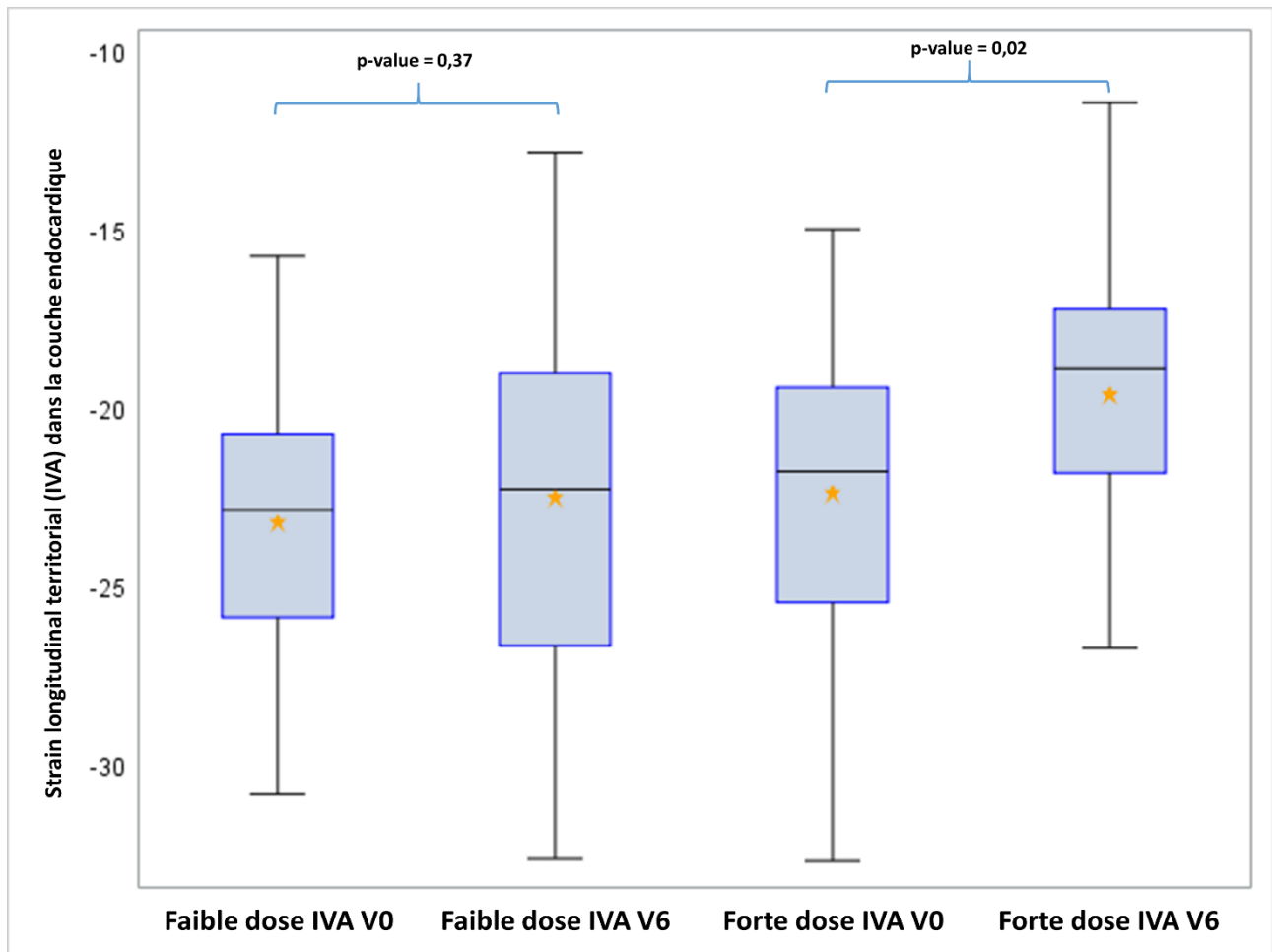
|                     |                     | Faibles doses au VG<br>n = 42 |                 | Fortes doses au VG<br>n = 22 |                 |
|---------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
|                     |                     | V0                            | V6              | V0                           | V6              |
| <b>TLS - IVA, %</b> | <b>Moyenne ± EC</b> | $-22,9 \pm 4,3$               | $-21,8 \pm 5,0$ | $-22,7 \pm 3,4$              | $-20,7 \pm 4,5$ |
|                     | <b>p-value</b>      | 0,20                          |                 | <b>0,05</b>                  |                 |
| <b>TLS - CX, %</b>  | <b>Moyenne ± EC</b> | $-19,0 \pm 4,9$               | $-17,5 \pm 5,1$ | $-19,5 \pm 3,8$              | $-17,9 \pm 5,5$ |
|                     | <b>p-value</b>      | 0,10                          |                 | 0,25                         |                 |
| <b>TLS - CD, %</b>  | <b>Moyenne ± EC</b> | $-16,2 \pm 4,7$               | $-16,2 \pm 5,2$ | $-16,9 \pm 4,8$              | $-15,6 \pm 5,1$ |
|                     | <b>p-value</b>      | 0,97                          |                 | 0,35                         |                 |

**Note :** VG : Ventricule Gauche; TLS: Territorial Longitudinal Strain; IVA: artère Interventriculaire Antérieure; CX: Artère circonflexe; CD: artère Coronaire Droite.

Les **faibles doses au VG** correspondent aux patientes ayant reçu < 8,6 Gy au VG (66<sup>th</sup> percentile de la distribution des doses parmi les 64 patientes). Les **fortes doses au VG** correspondent aux patientes ayant reçu >8,6 Gy.

De plus, la diminution du strain longitudinal dans le territoire de l'artère IVA pourrait être associée au niveau de dose reçue par l'artère IVA : une diminution significative a été observée dans le groupe fortement exposé correspondant aux 22 patientes ayant reçu une dose à l'IVA > 66e percentile = 19,9 Gy ( $p=0,02$ ), alors qu'aucune différence significative n'a pu être observée chez les patientes moins exposées, correspondant à une diminution du strain de -22,3 % à V0 à -19,5 % à V6 (**Figure 22**).

Cependant, il est à noter que ces résultats n'étaient plus significatifs après nos corrections pour tests-multiples, à l'exception des résultats correspondant aux 22 patientes ayant reçu une dose à l'IVA > 66e percentile = 19,9 Gy ( $p=0,04$ ).



*Figure 22 : Répartition des doses à l'artère Interventriculaire Antérieure pour la couche endocardique*

En comparaison, aucune différence significative n'a pu être observée pour l'artère CX et l'artère CD aux expositions les plus élevées, même en tenant compte de la dose précise à ces sous-structures (**Figures 23 et 24**).

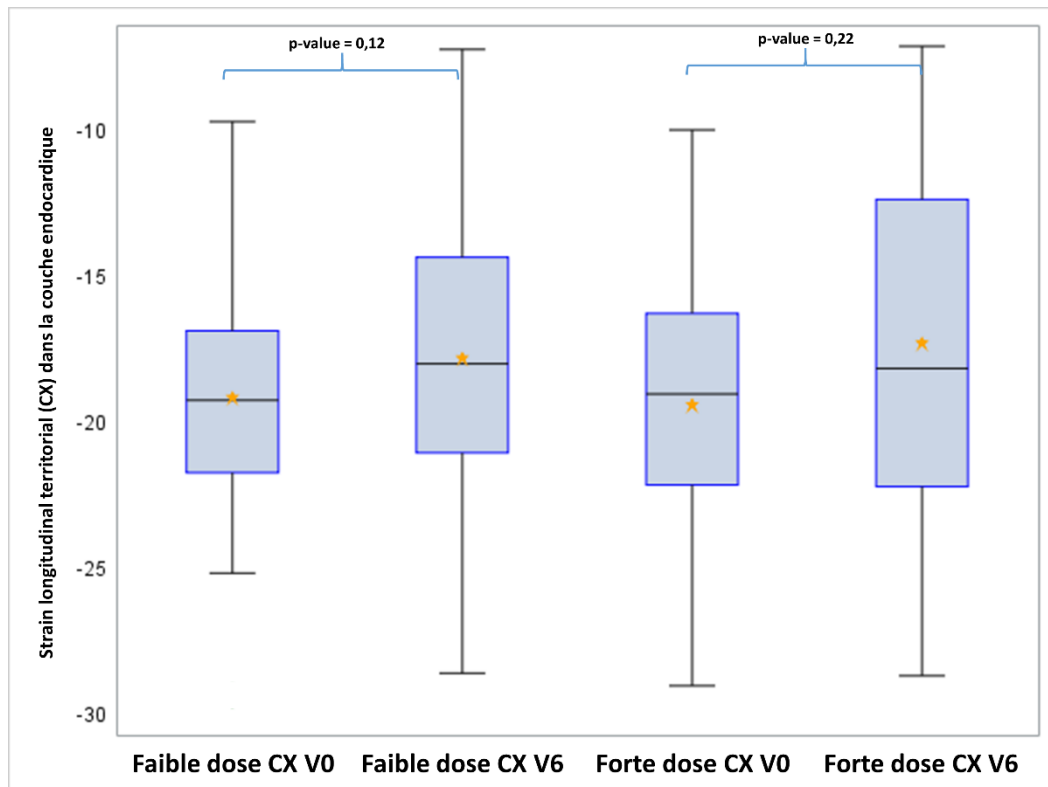


Figure 23 : Répartition des doses à l'artère circonflexe pour la couche endocardique

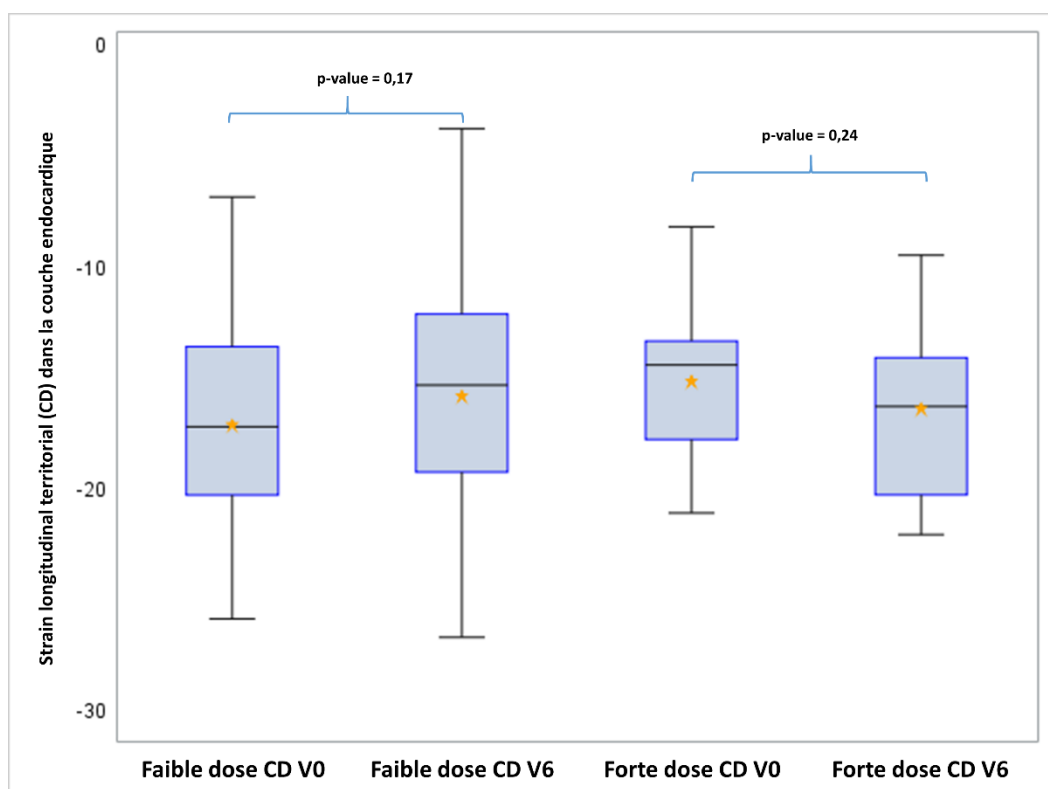
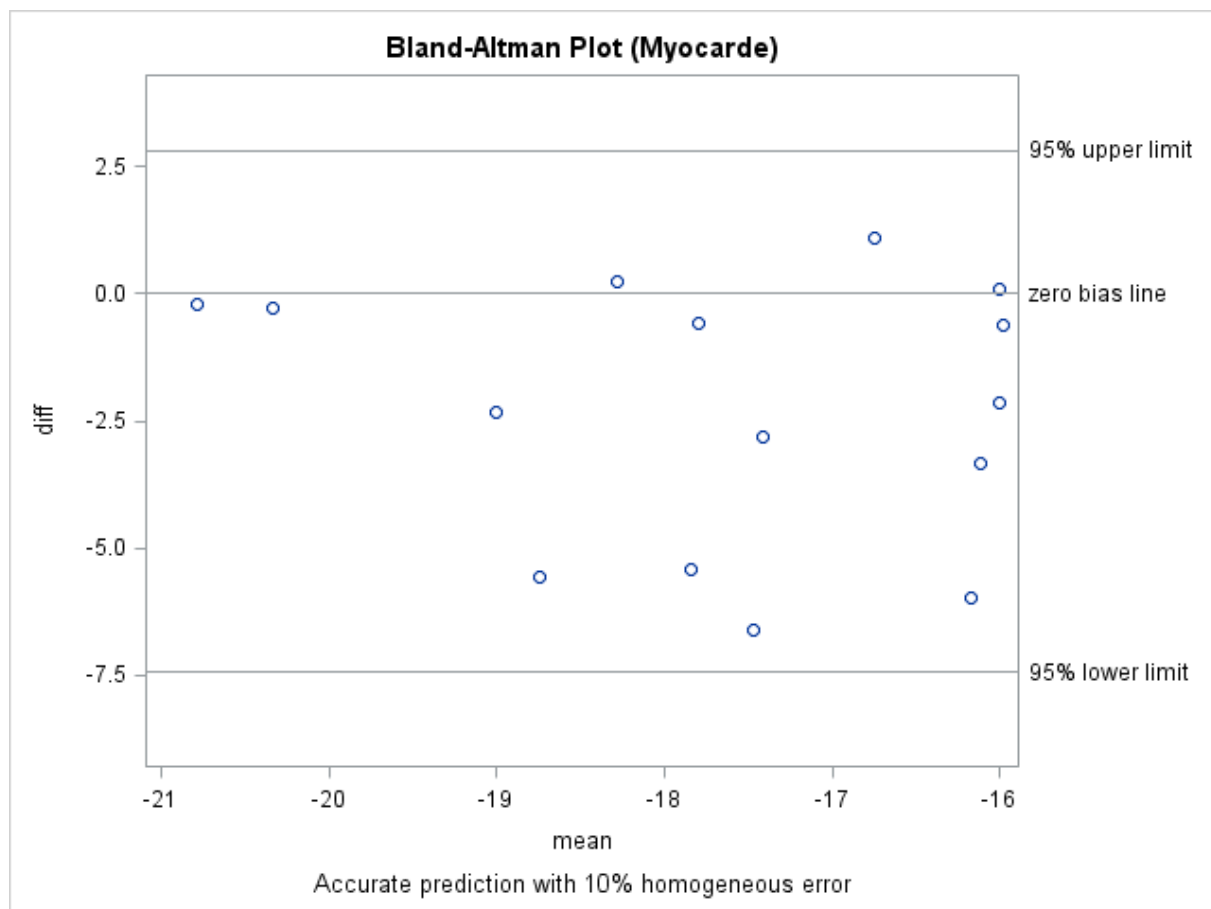


Figure 24 : Répartition des doses à l'artère coronaire droite pour la couche endocardique

### 3. Analyse de la variabilité intra-opérateur

Une comparaison des valeurs obtenues a été réalisée pour 15 échocardiographies, afin d'étudier la variabilité des mesures. Ces échographies avaient été codées une première fois en 2018 puis ont été recodées par le même observateur 18 mois plus tard en 2019. La machine et la version du logiciel étaient restées identiques.

Les différences en termes de pourcentages entre les deux valeurs de global longitudinal strain (GLS) sont représentées sur la **Figure 25** et la **Figure 26**.



*Figure 25 : Analyse de la variabilité intra-opérateur - Graphique de Bland et Altman*

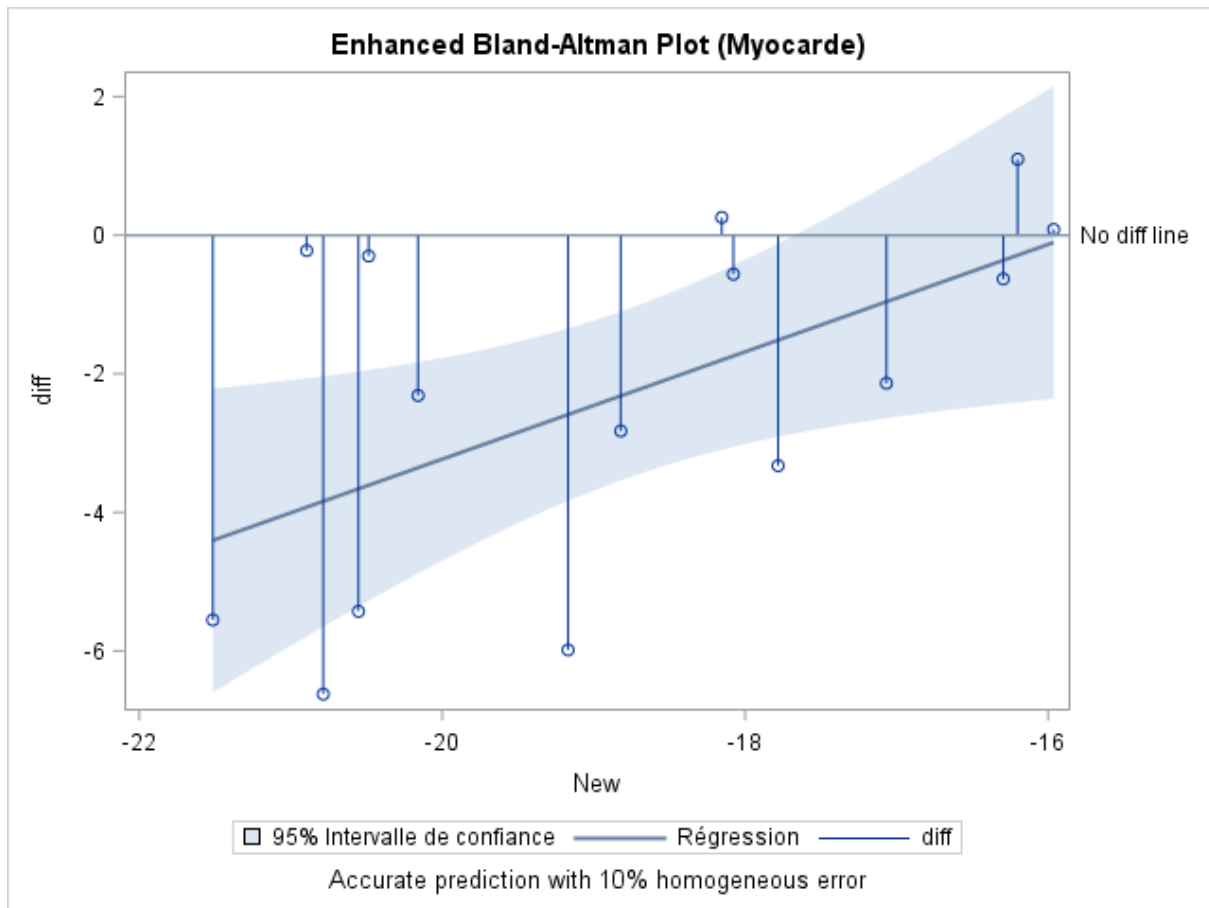


Figure 26 : Analyse de la variabilité intra-opérateur - Graphique de Bland et Altman enrichi

Chaque point représente la différence entre deux valeurs pour une même échographie : plus le point est éloigné de la « No diff line », plus l'écart est important. Ces éléments bruts nous permettent également de calculer le Coefficient de corrélation intraclass (Intraclass Correlation Coefficient ou ICC en anglais). Notre ICC était ici de 0,24.

L'ICC peut être utilisé pour mesurer le degré d'accord entre plusieurs mesures dans une situation où l'échelle de l'évaluation est continue ou ordinale, que ce soit plusieurs mesures d'un même individu ou des mesures provenant d'observateurs différents.

Ainsi, l'ICC détermine la fiabilité des évaluations en comparant la variabilité des différentes évaluations à la variation totale de l'ensemble des évaluations :

- Un ICC élevé (proche de 1) indique une grande similitude entre les valeurs ;
- Un ICC faible (ICC proche de zéro) signifie que les valeurs ne sont pas similaires.



Ces résultats montrent que des écarts particulièrement importants existent entre les valeurs de 2018 et de fin 2019, mettant en avant un potentiel biais intra-observateur. La variabilité inter-observateur n'a pu être évaluée compte tenu de l'absence d'échographie mesurée à la fois par l'observateur principal et le second observateur. Néanmoins, il est à noter que moins de 15% des échographies avaient été codées par le second observateurs.

## **D. Conclusion et éléments de discussion**

### **1. Association entre dose cardiaque et dysfonction infraclinique du ventricule gauche**

Les données de l'étude BACCARAT ont permis d'observer une baisse du strain longitudinal 6 mois après la RT mais également une augmentation du risque de dysfonction infraclinique du VG définie par une baisse relative du GLS d'au moins 10% en fonction de la dose absorbée par le cœur et plus particulièrement le VG.

#### **a) Baisse du global longitudinal strain**

Une diminution du GLS avait déjà été observée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche, avec un suivi allant de quelques jours à 14 mois après la radiothérapie [63,79,77,174] et une diminution relative moyenne du strain longitudinal global allant de 5% à près de 15% [64]. Dans notre étude, la diminution moyenne des différents strains longitudinaux était d'environ 6% six mois après la radiothérapie, ce qui est dans l'intervalle des diminutions observées précédemment malgré un pourcentage relativement faible. L'absence de diminution significative du strain chez les patientes atteintes d'un cancer du sein du côté droit a également été observée précédemment dans ces études, même si la taille limitée du groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein du côté droit pourrait expliquer en partie ces résultats non significatifs. Comme la plupart des autres études précédentes [64,75,77,79,174], aucune diminution significative réelle (faisant état d'une altération) de la FEVG n'a été observée 6 mois post-radiothérapie chez nos patientes. Par ailleurs, l'absence de diminution significative du GLSR pourrait s'expliquer par l'échelle et l'entendu des mesures, rendant plus difficile la mise en évidence d'une baisse significative compte-tenu des effectifs limités par rapport au GLS.

## b) Evènement infraclinique et association avec la dose cardiaque

Nous avons considéré un dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche défini comme une réduction du GLS d'environ 10% qui a été jugé cliniquement pertinent [85] et qui a également été prise en compte dans d'autres études antérieures [84,175]. Cet évènement précoce de cardiotoxicité a été observé chez 48% de nos patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche 6 mois après radiothérapie, ce qui est supérieur aux 28% observés ailleurs avec un suivi plus court limité à la fin de la RT [79]. Ce type de dysfonctionnement infraclinique peut nécessiter un suivi plus long pour se développer.

Même si toutes les études précédentes ont conclu que le strain longitudinal était réduit après la radiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche et non pour celles atteintes d'un cancer du sein droit, on sait peu de choses sur l'association entre les doses cardiaques et la diminution du strain longitudinal. Une corrélation modeste avait été observée entre la réduction du GLS 6 semaines après la RT et la dose cardiaque moyenne ou la V30 ( $R = 0.35$ ,  $R = 0.22$ ) [174,175], mais aucune différence de dose entre le groupe avec ou sans réduction de plus de 10 % du strain n'a été observée. Cela pourrait s'expliquer par le nombre limité de patientes et aussi par la contribution potentielle de facteurs autres que la dose de radiation [78]. Avec un suivi très court (fin de la RT), une autre étude n'a pas trouvé d'association entre la dose cardiaque moyenne et la réduction moyenne du strain [79].

Nos modèles dans BACCARAT ont permis de mettre en évidence une association significative entre la dose au cœur et au VG et le risque de strain altéré, en particulier pour la dose au VG (AUC et AIC plus élevé pour les modèles basés sur le VG que les modèles basés sur le cœur). Nos analyses encouragent la prise en compte de la dose absorbée par le ventricule gauche. Dans une précédente étude réalisée par Van Den Bogaard et al. [97], une association entre le volume du ventricule gauche recevant 5 Gy (V5) et l'incidence cumulative d'événements coronariens aigus a été observée. Leur analyse a montré que le V5 du ventricule gauche était le paramètre pronostic dose-volume le plus important.

### c) Prise en compte des autres facteurs de risque

La contribution de facteurs autres que la dose de rayonnement sur le risque de maladie cardiovasculaire à long terme, tels que l'âge, l'hypertension, le diabète ou les maladies cardiaques préexistantes, a été précédemment observée car ils avaient un effet additif à la radiothérapie sur le risque de survenue de complications [50]. À l'échelle du dysfonctionnement infraclinique du ventricule gauche, quantifié par le GLS, il était important de considérer leur contribution sur les associations avec la dose au cœur. Parmi les différents facteurs que nous avons examinés, l'hormonothérapie était associée au dysfonctionnement infraclinique du VG (OR = 3,20, IC à 95 % (1,02 - 10,10)), en particulier pour les inhibiteurs de l'aromatase (OR = 4,25, IC à 95 % (1,32 - 15,53)) qui sont des facteurs de risque connus de maladie cardiovasculaire [176]. Une association entre une réduction du GLS et l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase a également été observée précédemment [79]. L'association entre l'hormonothérapie et l'altération de la contractilité s'apparente donc à une association causale. Enfin, la cardiotoxicité de la chimiothérapie, comme pour les anthracyclines ou le trastuzumab, est connue pour modifier le GLS [1,177]. L'un des points forts de notre étude a été d'inclure des patients n'ayant jamais subi de chimiothérapie, ce qui a permis d'évaluer plus précisément l'association avec l'exposition aux radiations sans interférence due à la chimiothérapie.

## **2. Approche multicouche et régionale du GLS**

### a) Approche multicouche

Il est communément admis que l'endocarde est la couche du myocarde la plus sensible aux lésions ischémiques [178,179]. De plus, il a été démontré que le strain longitudinal de la couche endocardique était supérieur aux autres couches pour identifier les maladies coronariennes importantes [89]. D'autre part, des recherches antérieures ont mis en évidence une relation entre la localisation des sténoses coronaires et la dose de radiation absorbée lors d'une RT, principalement au niveau de l'IVA [54,55,57,180].

La différence de strain longitudinal selon les couches myocardiques que nous avons rapportées ici, entre les valeurs à l'inclusion et les valeurs 6 mois post-radiothérapie, avec

des valeurs plus élevées dans la couche endocardique et des valeurs plus faibles dans la couche épicaudique, a été précédemment observée pour la chimiothérapie [181]. Dans un cœur sain, la contraction est plus importante dans la couche endocardique que dans la couche épicaudique [182] et cette différence d'amplitude de la contraction du myocarde est liée à l'orientation des fibres myocardiues dans le cœur, car le sous-endocarde est principalement composé de fibre myocardique longitudinale.

De plus, le fonctionnement du ventricule gauche est principalement régi par la couche endocardique du myocarde, ce qui peut expliquer la diminution significative simultanée du strain longitudinal global dans les trois couches. Cependant, avec une contraction plus importante et des besoins énergétiques plus élevés, la couche endocardique est plus susceptible de montrer une forme de cardiotoxicité qui se caractériserait par une diminution relative du strain est légèrement plus importante dans la couche endocardique.

#### b) Différences d'altération du strain en fonction de la localisation

Contrairement à la chimiothérapie, dont l'impact sur la fonction myocardique peut être considéré comme global à l'échelle du ventricule gauche, la radiothérapie affecte le cœur de façon plus localisée car le niveau apical du ventricule gauche est particulièrement exposé aux faisceaux tangentiels de la 3D-CRT [86]. Cela peut expliquer la plus forte diminution du strain de la couche endocardique au niveau apical comme observé précédemment [63]. En outre, dans une étude antérieure sur des patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche [80], les segments présentant une réduction significative du strain longitudinal juste après la RT et 3 ans après la RT étaient similaires à ceux trouvés dans notre étude, en particulier en ce qui concerne le segment mid-antérolatéral et le segment apical-inférieur. Cependant, l'association entre la diminution du strain et la dose cardiaque est loin d'être claire et nos corrélations entre la diminution du strain et les doses aux différentes structures cardiaques étaient extrêmement faibles, quelle que soit la couche myocardique considérée, comme cela a été observé précédemment dans plusieurs autres études [63,77,79].

Certaines études ont examiné plus précisément les changements de strain longitudinaux sur la base de l'évaluation segmentaire du ventricule gauche [92]. Lo et al. ont détecté un

dysfonctionnement régional du myocarde lié à la dose reçue lors de la radiothérapie, avec la plus grande réduction dans la partie apicale du ventricule gauche, qui a reçu la plus forte dose de rayonnements [77]. Dans une étude de Erven et al. [63], les changements étaient plus prononcés dans la paroi du ventricule gauche recevant la plus forte dose de radiothérapie (paroi antérieure).

Concernant l'analyse territoriale du strain relatif aux artères coronaires, nous avons constaté une détérioration significative du strain endocardique pour l'artère IVA et l'artère circonflexe, qui était plus importante pour l'IVA (changement relatif moyen = 4,6% pour l'IVA et -3,9% pour la CX). L'impact plus important sur le territoire de l'IVA pourrait s'expliquer par le fait que les segments liés à cette artère coronaire ont reçu des doses de radiation bien plus élevées [86].

Nos résultats ont indiqué que l'impact de la radiothérapie sur le strain longitudinal pouvait être observé en particulier sur la couche endocardique, notamment sur le territoire de l'IVA, ce qui est conforme aux précédentes publications. L'artère IVA est connue pour être l'artère coronaire la plus touchée lors d'un suivi à long terme après une radiothérapie du cancer du sein. Par conséquent, bien que le strain ne soit pas un marqueur direct de maladies coronariennes, une détérioration significative du strain de la couche endocardique dans les segments du territoire où se situe l'artère IVA, avec un suivi à court terme, pourrait être un marqueur potentiel d'une autre maladie cardiaque, comme un marqueur précoce d'une blessure potentielle plus grave de l'IVA.

### **3. Limites**

Si l'évaluation du strain longitudinal devient de plus en plus fréquente dans les études s'appuyant sur l'échographie cardiaque, en particulier celles portant sur l'évaluation précoce de l'effet de la radiothérapie sur la fonction cardiaque, cette technique reste néanmoins discutable. D'une part des variations dans la mesure du strain entre constructeurs existent, rendant la mesure absolue du strain difficilement interprétable. Néanmoins, dans notre étude, les résultats s'appuient essentiellement sur l'évolution relative du strain entre la mesure faite avant radiothérapie et 6 mois après radiothérapie sur les mêmes échographes. D'autre part, la reproductibilité de cette méthode d'analyse du strain est encore vivement

critiquée [183], notamment le strain multicouche, Par conséquent, l'une des principales limites de ce travail concerne la nature même des données de strain. En effet, l'analyse de la variabilité intra-observateur a montré une faible reproductibilité des mesures concernant les valeurs issues des échocardiographies avec un effet du temps entre les valeurs les plus anciennes présentant globalement des valeurs plus basses (donc plus dans des gammes de strain dits « normaux ») que les mesures faites plus récemment. On peut donc suspecter dans le codage des échographies de BACCARAT un effet d'apprentissage, et nous sommes donc confrontés à un possible biais de codage. Cette limite, trop peu souvent rapportée quant aux difficultés d'homogénéisation des critères pour le codage des échographies de strain et l'obtention des mesures de strain, est également rencontrée dans l'étude européenne EARLY-HEART avec des variabilités importantes entre centres. Il est actuellement envisagé de recoder toutes les échographies de l'étude par un « core-lab » qui appliquera les mêmes critères pour toutes les échographies et devrait permettre de gagner en termes de reproductibilité.

Un autre point, qui n'est pas spécifique à notre étude, constitue une limite générale du strain pour savoir comment les changements pourraient se traduire en événements cliniques cardiaques (morbidité/mortalité).

Dans le contexte de la chimiothérapie, il a été démontré qu'il existe une corrélation et une valeur prédictive de la diminution du GLS sur la présence ultérieure de dysfonction (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction - CTRCD) défini par une diminution de la FEVG d'au moins 10% à une valeur <53% [1].

Toutefois, ces CTRCD peuvent être réversibles dans certains cas et ne se traduisent pas toujours par une morbidité cardiaque clinique. Bien que la diminution de la déformation longitudinale et de la FEVG semble persister au moins partiellement tout au long du traitement, on ignore quelle sera leur évolution au cours des années suivantes, et si des mesures précoces de la déformation permettront de prédire une diminution persistante de la FEVG ou une insuffisance cardiaque symptomatique.

Dans le contexte de la population générale, une vaste étude danoise a établi qu'un GLS réduit était associé à un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque, d'infarctus aigu du myocarde ou de décès d'origine cardiovasculaire (HR 1,12 [1,08–1,17],  $p < 0,001$  pour une

diminution de 1%) [184].

Dans le contexte de la radiothérapie, on ignore encore si les modifications du strain se traduiront par une morbidité ou une mortalité cardiaque clinique. En résumé, sur la base de différentes études dans différents contextes, l'utilisation de la mesure de strain dans le contexte spécifique des patientes traitées par radiothérapie est de plus en plus fréquente en tant que paramètre supplémentaire (en particulier pour la FEVG) pour prédire potentiellement la morbi/mortalité cardiaque ultérieure, mais elle doit encore être étudiée et validée dans des études observationnelles avec un long suivi.

## **CHAPITRE V**



## **V. Evolution précoce d'un panel de biomarqueurs sanguins et risque de dysfonction cardiaque infraclinique 6 mois après radiothérapie**

### **A. Introduction et objectifs**

La prise en compte des modifications biologiques et des changements fonctionnels qui surviennent après la radiothérapie, par l'évaluation de biomarqueurs sanguins et l'utilisation de l'imagerie cardiovasculaire, pourrait contribuer à améliorer la connaissance des mécanismes potentiellement impliqués dans la cardiotoxicité radio-induite.

En effet, dans la majorité des études précédentes sur le dysfonctionnement myocardique précoce après une RT, une diminution statistiquement significative du strain a été observée chez les patientes avec un cancer du sein gauche à différents moments après la RT [63,75,78,79].

Comme les pathologies cardiovasculaires radio-induites combinent de nombreux mécanismes physiologiques encore mal connus, allant du dysfonctionnement endothélial à la fibrose, l'analyse de différents biomarqueurs sanguins (capables de mesurer des variations biologiques telles que l'inflammation, les dysfonctionnements endothéliaux ou les dommages cardiaques [129]), et leur relation avec nos résultats échocardiographiques pourrait nous permettre de mettre en évidence une relation entre l'évolution de certains biomarqueurs et les conséquences possibles sur la contractilité du myocarde, qui a déjà été observée sur certains biomarqueurs sanguins spécifiques [130,131].

En effet, les précédentes analyses du Chapitre IV ont permis de mettre en évidence une association entre les doses au cœur et au VG et le risque de dysfonction cardiaque infraclinique définie par une baisse relative du GLS d'au moins 10%. Les processus biologiques impliqués dans la survenue possible d'évènements cardiaques plusieurs années après la radiothérapie mettent en jeu des mécanismes biologiques en cascade, encore mal connus. En s'appuyant sur l'événement infraclinique défini pour les patientes de BACCARAT, étudier un large panel de biomarqueurs potentiellement impliqués dans cette forme de

cardiotoxicité, leur évolution en fin de RT par rapport au niveau avant RT et leur potentiel de prédiction de l'évènement infraclinique, pourrait permettre d'identifier certains biomarqueurs dont l'évolution précoce permettrait de prédire le risque de séquelles infracliniques et donc améliorer le suivi et la prise en charge des patientes.

A partir d'un large panel de biomarqueurs potentiellement impliqués dans la cardiotoxicité, l'objectif de cette partie était d'identifier des marqueurs dont l'évolution précoce était associée à la survenue à 6 mois post RT d'un dysfonctionnement cardiaque infraclinique et évaluer leur caractère prédictif pour cet évènement.

## **B. Matériels et Méthodes**

### **1. Population d'étude**

Compte tenu de l'objectif, la population considérée ici était constituée des patientes chez qui la survenue à 6 mois post RT d'un dysfonctionnement cardiaque infraclinique avait pu être évaluée, soit 79 patientes (décrites dans le chapitre précédent). De plus, parmi ces 79 patientes, pour 4 patientes, la mesure de certains biomarqueurs n'a pu être évaluée (retard lié à la situation sanitaire de 2020).

Ainsi, les analyses ont porté sur 75 patientes pour lesquelles nous disposions des concentrations avant RT et en fin de RT des biomarqueurs suivants :

- Marqueurs classiques d'atteintes cardiaques : Protéine C réactive (CRP, de l'anglais C-Reactive protein), Troponine I (TnI), B-type natriuretic peptide (NT-ProBNP), Bêta-2 Microglobuline (B2) ;
- Cytokines inflammatoires : Interleukine 6 (IL6), Interleukine 8 (IL8), Interleukine 18 (IL18), Facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ );
- Activation et dysfonction endothéliale : Protéine d'adhésion cellulaire sVCAM-1 (VCAM1), Protéine d'adhésion cellulaire s-ICAM-1 (ICAM1), E-selectin (ESELEC), P-selectin (PSELEC), Facteur de von Willebrand (vWF), Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), Fibrinogène (FIBR), Thrombomoduline (THROMBO), Facteur de croissance transformant Bêta 1 (TGF- $\beta$ 1).

## **2. Analyses de laboratoire**

Les échantillons de sang ont été prélevés sur des tubes de collecte (EDTA ou héparine), centrifugés et conservés à -80°C jusqu'à l'analyse. Les échantillons de sang ont été obtenus avant la radiothérapie (V0) (7-13 jours avant le traitement), à la fin de la radiothérapie (V1) (2-7 jours après la dernière fraction d'irradiation). Avant l'analyse, les aliquots de plasma EDTA décongelé ont été mélangés par vortex à faible vitesse jusqu'à ce qu'elles soient visiblement homogènes, puis ont été centrifugés selon les recommandations du protocole utilisé (1000 G pendant 15 min, 2000 G pendant 10 min ou 3000 G pendant 10 min). Les surnageants clairs ont ensuite été transférés dans de nouveaux tubes avant d'être analysés. Sur les 17 biomarqueurs sélectionnés, certains ont été traités par test multiplex, d'autres par test ELISA. Pour les tests multiplex, nous avons utilisé des kits sur mesure de R&D Systems (fournisseur de Bio-Techne) pour le TGF- $\beta$ 1 (1 plex),  $\beta$ 2-microglobuline (1 plex), CRP/PAI-1 (2 plex) et ICAM-1 / VCAM-1 / E-selectin / P-selectin / Thrombomodulin / IL6 / IL8 / IL18 / TNF- $\alpha$  (9 plex). Les niveaux de tous ces analytes ont été mesurés en double avec un système luminex 200 (Bio-Rad) dans lequel les concentrations de chaque analyte ont été déterminées à partir d'une courbe d'étalonnage multipoint (régression 5PL) obtenue à partir d'une solution mère avec le logiciel de gestion Bio-Plex. Pour le TGF $\beta$ 1 : les échantillons de plasma EDTA ont été préactivés puis dilués à un facteur de dilution final de 1:15 avant d'être analysés. Pour la  $\beta$ 2-microglobuline : les échantillons de plasma EDTA ont été dilués à un facteur de dilution final de 1:4000 avant le test. Pour le panel de 2 plex : les échantillons de plasma EDTA ont été dilués à un facteur de dilution final de 1:200 avant le test. Pour le panel de 9 plex : les échantillons de plasma EDTA ont été dilués à un facteur de dilution final de 1:2 avant l'analyse.

Pour les tests ELISA, kits de R & D Systems (fournisseur de Bio-Techne) ont été utilisées pour le NT Pro-BNP, des kits d'Abcam pour la Troponine I et des kits d'Abnova (fournisseur de Bio-Techne) pour le Fibrinogène et le VWF. Alors que les échantillons de plasma EDTA ont été utilisés non dilués pour le test NT Pro-BNP, ceux utilisés pour les tests de fibrinogène et de VWF ont été dilués au 1:500 avant le test. Les échantillons de plasma d'héparine ont été utilisés non dilués uniquement pour la troponine I.

Les concentrations de tous ces analytes ont été mesurées en double avec le système de

lecture de microplaques TECAN Infinite M200 Pro, à l'aide du logiciel Magellan, dans lequel les concentrations de chaque analyte ont été déterminées à partir d'une courbe d'étalonnage multipoint (régression 4PL) obtenue à partir d'une solution mère avec les outils d'analyse de données ELISA en ligne sur [www.myassays.com](http://www.myassays.com).

### **3. Analyses statistiques**

Une analyse descriptive des caractéristiques de base des patientes a été effectuée. Les variables continues sont présentées avec leur moyenne et l'écart-type associé ou la médiane et l'intervalle interquartile, tandis que les valeurs catégorielles sont décrites avec des pourcentages.

L'évolution du biomarqueur a été représentée par le pourcentage de changement de sa concentration entre sa mesure à la fin de la radiothérapie (V1) et sa mesure au moment de l'inclusion (V0) ( $PC = V1 - V0 / V0$ ).

Des régressions logistiques univariées ont permis d'évaluer l'association entre dysfonction cardiaque infraclinique et évolution des biomarqueurs. Les biomarqueurs présentant une association significative avec l'événement, quantifiés par un OR > 1 avec une valeur de  $p < 0.20$  ont ensuite été retenus pour la phase d'évaluation du caractère prédictif de ces biomarqueurs. Pour cela, des régressions logistiques ont été construites prenant en compte différentes doses cardiaques (dose moyenne et doses issues des HDV (Vx) du cœur et du ventricule gauche) et les covariables précédemment identifiées comme facteur d'ajustement du risque d'évènement de dysfonction cardiaque infraclinique (Hormonothérapie et taux de triglycérides à l'inclusion). Les biomarqueurs précédemment identifiés en analyse univariée ont ensuite été ajoutés aux modèles. Les modèles ont été résumés avec les valeurs d'OR (et leur IC), les p-values et l'aire sous la courbe (AUC). Chaque modèle a été validé par une validation croisée à 5 niveaux et répétée 30 fois. Les taux d'erreur de classification, les sensibilités et les spécificités ont été calculés en prenant la moyenne des répétitions.

Toutes les analyses statistiques présentés dans cette partie consacrée aux échocardiographies ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SAS (Version 9.4 TS1M4 – SAS Institute, Cary, NC) et du logiciel statistique R (R Core Team – Vienne, Autriche) sous Windows 10.

## C. Résultats

### 1. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques générales des patientes sont résumées dans le **Tableau 23**. Ainsi, soixante-quinze patientes ont été retenues pour ces analyses, dont 62 patientes atteintes d'un cancer du sein du côté gauche et 13 patientes atteintes d'un cancer du sein du côté droit. Sur ces 75 patientes, l'âge moyen était de 57,8 ans. Dix-huit patientes (24 %) souffraient d'hypertension, douze patientes (16 %) étaient des fumeuses actuelles, cinq patientes (7 %) étaient diabétiques lors de l'inclusion et 22 patientes (29 %) souffraient d'hypercholestérolémie. Une hormonothérapie a été utilisée chez 76 % des patientes, dont 32 sous anti-aromatase (43 %).

*Tableau 23 : Caractéristiques de base des patientes*

|                                   | <b>Toutes<br/>N=75</b> |
|-----------------------------------|------------------------|
| <b>Age</b> (en année)             | 57,8 ± 8,6             |
| <b>Poids</b> (en kilogrammes)     | 64,3 ± 11,5            |
| <b>Taille</b> (en centimètres)    | 162,2 ± 5,8            |
| <b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )   | 24,4 ± 4,1             |
| <b>Hypertension</b>               |                        |
| Oui                               | 18 (24%)               |
| Non                               | 57 (76%)               |
| <b>Statut tabagique</b>           |                        |
| Ancien fumeur                     | 23 (31%)               |
| Fumeur                            | 12 (16%)               |
| Non-fumeur                        | 40 (53%)               |
| <b>Diabète</b>                    |                        |
| Oui                               | 5 (7%)                 |
| Non                               | 70 (93%)               |
| <b>Ménopause</b>                  |                        |
| Oui                               | 52 (69%)               |
| Non                               | 23 (31%)               |
| <b>Glucose sanguin</b> (mmol/L)   | 5,2 ± 1,0              |
| <b>Urée</b> (mmol/L)              | 5,5 ± 1,5              |
| <b>Créatinine</b> (μmol/L)        | 63,8 ± 8,9             |
| <b>Hypercholestérolémie</b>       |                        |
| Oui                               | 22 (29%)               |
| Non                               | 53 (71%)               |
| <b>LDL</b> (mmol/L)               | 3,6 ± 0,9              |
| <b>HDL</b> (mmol/L)               | 1,8 ± 0,5              |
| <b>Cholestérol total</b> (mmol/L) | 5,9 ± 1,0              |
| <b>Triglycérides</b> (mmol/L)     | 1,1 ± 0,6              |

|                                                   |             |
|---------------------------------------------------|-------------|
| <b>Sein</b>                                       |             |
| Gauche                                            | 62 (83%)    |
| Droit                                             | 13 (17%)    |
| <b>Histologie du cancer</b>                       |             |
| In situ                                           | 13 (17%)    |
| Invasif                                           | 62 (83%)    |
| <b>Taille de la tumeur (en mm)</b>                | 12,2 ± 12,5 |
| <b>Grade</b>                                      |             |
| 1                                                 | 31 (41%)    |
| 2                                                 | 35 (47%)    |
| 3                                                 | 9 (12%)     |
| <b>Type de chirurgie</b>                          |             |
| Chirurgie conservatrice                           | 72 (96%)    |
| Mastectomie                                       | 3 (4%)      |
| <b>Atteintes des aires ganglionnaires, n (%)</b>  |             |
| Chaîne Mammaire Interne seule                     | 2 (9%)      |
| Sus-claviculaire seule                            | 2 (9%)      |
| Irradiation double                                | 19 (82%)    |
| <b>Irradiation des aires ganglionnaires, n(%)</b> |             |
| Sus-claviculaire 47 Gy                            | 4 (19%)     |
| 50 Gy                                             | 17 (81%)    |
| Chaîne Mammaire Interne 47 Gy                     | 4 (19%)     |
| 50 Gy                                             | 17 (81%)    |
| <b>Hormonothérapie</b>                            |             |
| Oui                                               | 57 (76%)    |
| Non                                               | 18 (24%)    |
| <b>Type d'hormonothérapie</b>                     |             |
| Anti-aromatase                                    | 32 (43%)    |
| Tamoxifène                                        | 25 (33%)    |
|                                                   | 18 (24%)    |
| <b>Boost</b>                                      |             |
| Oui                                               | 71 (95%)    |
| Non                                               | 4 (5%)      |
| <b>Dose prescrite</b>                             |             |
| 50 Gy                                             | 56 (75%)    |
| 47 Gy                                             | 19 (25%)    |

**Note :** **IMC** : Indice de Masse Corporelle ; **LDL** : Low Density Lipoprotein; **HLD** : High Density Lipoprotein; **Gy** : Gray.

## 2. Changements du niveau des biomarqueurs entre la mesure avant RT et en fin de RT

Toutes les concentrations de troponine étant en dessous du seuil de détection (0,156 ng/mL), ce biomarqueurs n'est pas présenté. Les concentrations de CRP, IL18, ESELEC et PAI ont augmenté au cours de cette période (respectivement +3,0 %, +6,7 %, +1,0 % et +6,9 %) tandis que les concentrations de B2, IL6, IL8, TNF-α, FIBR, THROMBO, TGF-β1 et vWF ont diminué (respectivement -1,7 %, -4,9 %, -3,4 %, -3,9 %, -0,7 %, -3,3 %, -4,1 % et -8,1 %). Le

**Tableau 24** détails ces différents résultats.

Les autres biomarqueurs (NT Pro-BNP (0,35 %), ICAM1 (0,30 %) et VCAM1 (0,38 %)) n'ont montré pratiquement aucun changement entre V0 et V1.

*Tableau 24 : Description des biomarqueurs dans la population*

| Famille       | Biomarqueur              | Avant RT (V0)<br>Médiane<br>[Q1-Q3]  | Fin de RT (V1)<br>Médiane<br>[Q1-Q3] | Pourcentage de changement**<br>Médiane (%)<br>[Q1-Q3] |
|---------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Classique     | B2<br>(pg/mL)            | 1.73. 106<br>[1.40. 106 – 2.16. 106] | 1.69. 106<br>[1.43. 106 – 2.10. 106] | -1.67<br>[-18.53 – 30.13]                             |
|               | CRP<br>(pg/mL)           | 1.18. 106<br>[4.35. 105 – 2.88. 106] | 1.28. 106<br>[5.12. 105 – 3.62. 106] | 2.96<br>[-37.11 – 87.96]                              |
|               | NT-ProBNP<br>(pg/mL)     | 1980<br>[1573 – 2321]                | 1953<br>[1491 – 2373]                | 0.35<br>[-11.96 – 11.79]                              |
| Inflammatoire | IL6<br>(pg/mL)           | 7.65<br>[4.93 – 10.56]               | 7.68<br>[4.44 – 10.04]               | -4.87<br>[-17.56 – 11.47]                             |
|               | IL8<br>(pg/mL)           | 14.28<br>[10.29 – 19.29]             | 13.52<br>[10.21 – 18.88]             | -3.35<br>[-14.58 – 10.58]                             |
|               | IL18<br>(pg/mL)          | 154.45<br>[120.20 – 206.40]          | 173.65<br>[129.90 – 230.20]          | 6.68<br>[-7.91 – 24.49]                               |
|               | TNF- $\alpha$<br>(pg/mL) | 34.57<br>[26.80 – 43.91]             | 32.96<br>[22.68 – 43.37]             | -3.90<br>[-12.14 – 2.67]                              |
| Endothélial   | FIBR<br>( $\mu$ g/mL)    | 4339<br>[3746 – 4910]                | 4388<br>[3595 – 4942]                | -0.67<br>[-13.36 – 10.39]                             |
|               | ICAM1<br>(pg/mL)         | 3.40. 105<br>[2.71. 105 – 5.35. 105] | 3.38. 105<br>[2.79. 105 – 5.34. 105] | 0.30<br>[-6.03 – 6.87]                                |
|               | VCAM1<br>(pg/mL)         | 7.93. 105<br>[6.60. 105 – 9.62. 105] | 8.14. 105<br>[6.69. 105 – 9.40. 105] | 0.38<br>[-9.47 – 15.80]                               |
|               | ESELEC<br>(pg/mL)        | 2.17. 104<br>[1.63. 104 – 2.79. 104] | 2.17. 104<br>[1.68. 104 – 2.84. 104] | 1.03<br>[-10.37 – 9.64]                               |
|               | PSELEC<br>(pg/mL)        | 2.10. 104<br>[1.71. 104 – 2.66. 104] | 2.11. 104<br>[1.70. 104 – 2.54. 104] | -0.27<br>[-9.72 – 11.41]                              |
|               | PAI-1<br>(pg/mL)         | 1.67. 104<br>[1.08. 103 – 2.45. 104] | 1.91. 104<br>[1.09. 104 – 2.61. 104] | 6.90<br>[-25.91 – 41.20]                              |
|               | THROMBO<br>(pg/mL)       | 5141<br>[4396 – 6932]                | 5284<br>[4308 – 6664]                | -3.27<br>[-7.83 – 5.10]                               |
|               | TGF- $\beta$<br>(pg/mL)  | 2.40. 104<br>[1.59. 104 – 3.66. 104] | 2.16. 104<br>[1.58. 104 – 3.30. 104] | -4.10<br>[-37.50 – 48.09]                             |
|               | vWF<br>(mIU/mL)          | 1947<br>[1692 – 2417]                | 1867<br>[1661 – 2056]                | -8.12<br>[-19.68 – 6.42]                              |

**Note :** **B2** : Bêta-2 Microglobuline ; **CRP** : Protéine C réactive ; **NT-ProBNP** : B-type natriuretic peptide ; **IL6** : Interleukine 6, **IL8** : Interleukine 8 ; **IL18** : Interleukine 18 ; **TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  ; **FIBR** : Fibrinogène ; **ICAM1** : Protéine d'adhésion cellulaire s-ICAM-1 ; **VCAM1** : Protéine d'adhésion cellulaire sVCAM-1 ; **ESELEC** : E-selectin ; **PSELEC** : P-selectin ; **PAI-1** : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 ; **THROMBO** : Thrombomoduline ; **TGF- $\beta$ 1** : Facteur de croissance transformant Bêta 1 ; **vWF** : Facteur de von Willebrand. \*\* Ratio [(V1-V0)/V0]\*100.

### **3. Association entre l'évolution des biomarqueurs plasmatiques et une dysfonction cardiaque infraclinique**

La médiane de l'évolution des biomarqueurs est présentée dans le **Tableau 25**.

Les résultats sont séparés en deux groupes : absence de dysfonction cardiaque infraclinique à 6 mois (réduction du GLS <10%) et présence d'une dysfonction cardiaque infraclinique à 6 mois (réduction du GLS >10%). Au total, 35 patientes (47 %) ont présenté une dysfonction cardiaque infraclinique.

Parmi les biomarqueurs classiques des lésions cardiaques (B2, CRP et NT-ProBNP), les cytokines inflammatoires (IL6, IL18 et TNF- $\alpha$ ) et les marqueurs endothéliaux (ICAM1, VCAM1, ESELEC, PSELEC, PAI-1, THROMBO, TGF-B1, vWF), il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. L'IL8 avait une p-value très proche du seuil significatif (0,05). Seul le fibrinogène a montré une différence significative entre les deux groupes. Le fibrinogène a diminué (-8,1%) chez les patients sans l'événement de dysfonction infraclinique, contrairement à l'autre groupe avec l'événement où le fibrinogène a augmenté (5,4%) entre V0 et V1. À chaque augmentation de 1 % du fibrinogène, le risque d'appartenir au groupe présentant une dysfonction cardiaque infraclinique augmentait de 3,4 %. Cette relation linéaire a été vérifiée en catégorisant la variable d'évolution du fibrinogène en 3 classes (<0% ; 0-12% ; >12%). En prenant en compte la catégorie <0% en référence, les résultats ont montré une augmentation du risque d'événement en lien avec le niveau d'augmentation du fibrinogène.



*Tableau 25 : Association entre le pourcentage de variation des biomarqueurs pré/post RT et la présence d'une dysfonction cardiaque infraclinique*

| Famille       | Biomarqueur                    | Patientes sans dysfonction cardiaque infraclinique |                | Patientes avec une dysfonction cardiaque infraclinique |                | OR [IC 95%] |               | p-value       |
|---------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------|----------------|-------------|---------------|---------------|
|               |                                | Médiane                                            | [Q1 ; Q3]      | Médiane                                                | [Q1 ; Q3]      |             |               |               |
| Classique     | <b>B2</b>                      | -4,5                                               | [-20,7 ; 29,7] | -1,7                                                   | [-13,9 ; 33,8] | 1,004       | [0,992-1,017] | 0,49          |
|               | <b>CRP</b>                     | -9,0                                               | [-44,5 ; 88]   | 19,3                                                   | [-23,6 ; 88,0] | 1,000       | [0,999-1,002] | 0,43          |
|               | <b>NT-ProBNP</b>               | 0,3                                                | [-11,8 ; 15,8] | 0,3                                                    | [-12,0 ; 9,2]  | 0,991       | [0,968-1,015] | 0,46          |
| Inflammatoire | <b>IL6</b>                     | -6,3                                               | [-18,5 ; 8,2]  | -2,0                                                   | [-11,9 ; 19,4] | 1,014       | [0,997-1,031] | 0,10          |
|               | <b>IL8</b>                     | -4,7                                               | [-15,4 ; 4,9]  | 0,5                                                    | [-11,6 ; 20,5] | 1,025       | [0,999-1,051] | 0,06          |
|               | <b>IL18</b>                    | 6,2                                                | [-10,9 ; 24,3] | 6,7                                                    | [-7,7 ; 35,8]  | 1,009       | [0,993-1,026] | 0,26          |
|               | <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | -4,6                                               | [-15,3 ; 2,3]  | -3,7                                                   | [-11,1 ; 2,8]  | 1,022       | [0,993-1,051] | 0,13          |
| Endothélial   | <b>FIBR</b>                    | -8,1                                               | [-14,0 ; 4,6]  | 5,4                                                    | [-3,1 ; 17,1]  | 1,034       | [1,006-1,063] | <b>0,0165</b> |
|               | <b>ICAM1</b>                   | -0,6                                               | [-7,1 ; 7,2]   | 1,0                                                    | [-3,0 ; 6,7]   | 1,014       | [0,989-1,040] | 0,27          |
|               | <b>VCAM1</b>                   | -1,6                                               | [-15,5 ; 15,4] | 4,7                                                    | [-6,9 ; 15,8]  | 1,010       | [0,985-1,035] | 0,43          |
|               | <b>ESELEC</b>                  | 0,4                                                | [-12,1 ; 9,0]  | 1,0                                                    | [-6,6 ; 12,2]  | 1,017       | [0,993-1,041] | 0,16          |
|               | <b>PSELEC</b>                  | -4,1                                               | [-12,3 ; 10,7] | 2,3                                                    | [-4,3 ; 16,8]  | 1,009       | [0,982-1,038] | 0,51          |
|               | <b>PAI-1</b>                   | 9,4                                                | [-27,4 ; 63,4] | 4,9                                                    | [-23,6 ; 35,3] | 0,995       | [0,987-1,004] | 0,29          |
|               | <b>THROMBO</b>                 | -4,1                                               | [-9,0 ; 2,5]   | -1,4                                                   | [-5,7 ; 7,0]   | 1,013       | [0,990-1,036] | 0,27          |
|               | <b>TGF-<math>\beta</math>1</b> | -8,5                                               | [-38,2 ; 48,6] | -3,3                                                   | [-34,7 ; 48,1] | 1,001       | [0,995-1,007] | 0,68          |
|               | <b>vWF</b>                     | -5,6                                               | [-20,1 ; 6,4]  | -8,6                                                   | [-16,8 ; 7,1]  | 1,012       | [0,987-1,038] | 0,36          |

**Note :** Le groupe de référence pour la régression logistique est la réduction du strain <10%.

**B2 :** Bêta-2 Microglobuline ; **CRP :** Protéine C réactive ; **NT-ProBNP :** B-type natriuretic peptide ; **IL6 :** Interleukine 6, **IL8 :** Interleukine 8 ; **IL18 :** Interleukine 18 ; **TNF- $\alpha$  :** Facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  ; **FIBR :** Fibrinogène ; **ICAM1 :** Protéine d'adhésion cellulaire s-ICAM-1 ; **VCAM1 :** Protéine d'adhésion cellulaire sVCAM-1 ; **ESELEC :** E-selectin ; **PSELEC :** P-selectin ; **PAI-1 :** Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 ; **THROMBO :** Thrombomoduline ; **TGF- $\beta$ 1 :** Facteur de croissance transformant Bêta 1 ; **vWF :** Facteur de von Willebrand.

Afin d'évaluer la contribution du biomarqueur pour prédire un dysfonctionnement ventriculaire gauche infraclinique, 2 modèles ont été utilisés pour chaque dose (Dose moyenne et V20) : un modèle contenant uniquement la dose et les covariables et un second contenant, en plus, le fibrinogène (**Tableau 26**).

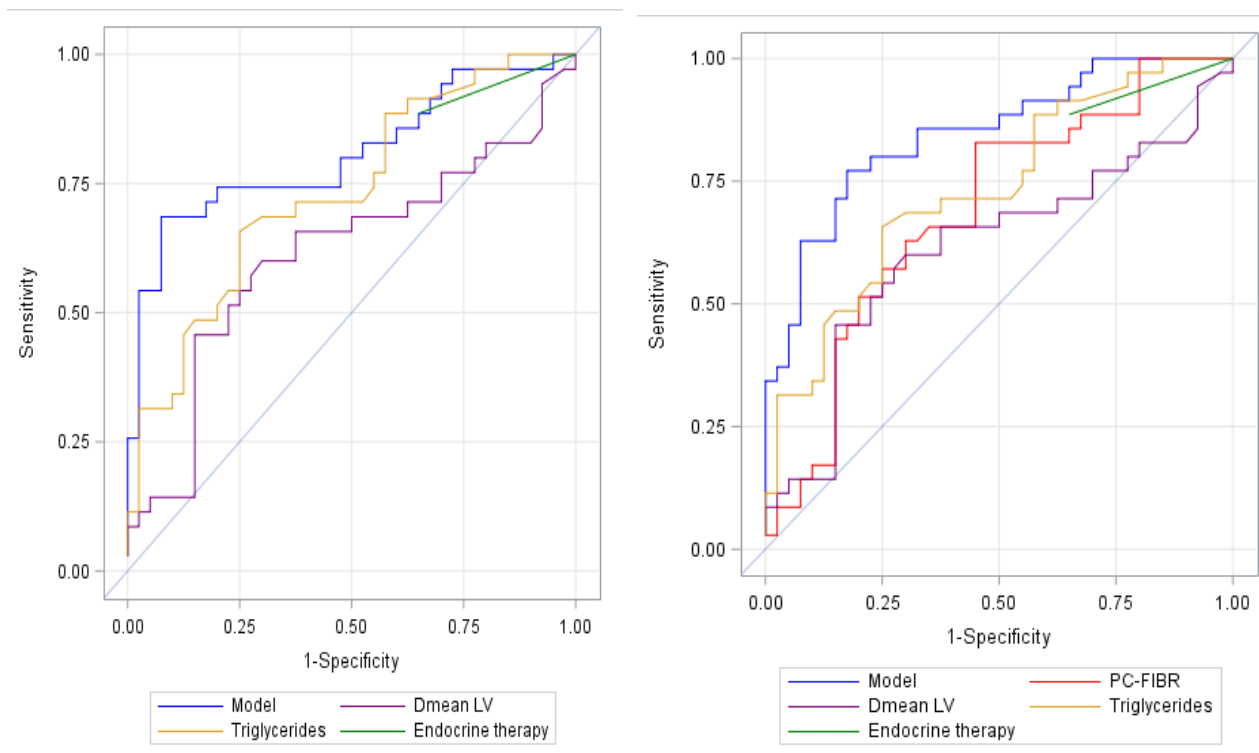
L'ajout de l'évolution du taux de fibrinogène dans les modèles comprenant les doses moyennes au cœur et au ventricule gauche ainsi que les variables d'ajustement a permis d'augmenter les AUC des modèles passant de 0,79 à 0,83 avec les doses au cœur et de 0,81 à 0,85 avec les doses au Ventricule gauche. Pour chaque augmentation de 10% du niveau de fibrinogène en fin de RT par rapport au niveau avant RT, le risque de présenter une dysfonction cardiaque infraclinique était augmenté de 60% (en rappelant que la médiane observée d'évolution dans la population avec une dysfonction était de 5%). Cette amélioration du modèle de prédiction par l'ajout de l'évolution du taux de fibrinogène au modèle comprenant la dose au VG et les covariables est illustrée par l'amélioration de la courbe ROC et de l'AUC correspondant (**Figure 27**)

*Tableau 26 : Régressions logistiques avec paramètres cardiaques et fibrinogène*

|                                   | OR [IC <sub>95%</sub> ] |                 | P-value | AUC   |                 |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|---------|-------|-----------------|
| Cœur + covariables*               |                         |                 |         |       |                 |
| <b>Dose cœur</b>                  | 1,405                   | [0,971 ; 2,032] | 0,07    | 0,785 | [0,676 ; 0,894] |
| <b>V20 cœur</b>                   | 1,224                   | [0,994 ; 1,507] | 0,06    | 0,790 | [0,682 ; 0,899] |
| Fibrinogène + cœur + covariables* |                         |                 |         |       |                 |
| <b>Fibrinogène**</b>              | 1,509                   | [1,094 ; 2,100] | 0,01    | 0,827 | [0,732 ; 0,922] |
| <b>Dose cœur</b>                  | 1,431                   | [0,950 ; 2,155] | 0,09    |       |                 |
| <b>Fibrinogène</b>                | 1,509                   | [1,083 ; 2,080] | 0,01    | 0,829 | [0,734 ; 0,925] |
| <b>V20 cœur</b>                   | 1,225                   | [0,978 ; 1,535] | 0,08    |       |                 |
| VG + covariables*                 |                         |                 |         |       |                 |
| <b>Dose VG</b>                    | 1,167                   | [1,016 ; 1,340] | 0,03    | 0,806 | [0,702 ; 0,910] |
| <b>V20 VG</b>                     | 1,085                   | [1,013 ; 1,161] | 0,02    | 0,806 | [0,704 ; 0,909] |
| Fibrinogène + VG + covariables*   |                         |                 |         |       |                 |
| <b>Fibrinogène**</b>              | 1,598                   | [1,149 ; 2,240] | 0,0059  | 0,846 | [0,758 ; 0,934] |
| <b>Dose VG</b>                    | 1,215                   | [1,040 ; 1,419] | 0,0142  |       |                 |
| <b>Fibrinogène**</b>              | 1,598                   | [1,138 ; 2,240] | 0,0066  | 0,847 | [0,759 ; 0,936] |
| <b>V20 VG</b>                     | 1,103                   | [1,022 ; 1,190] | 0,0113  |       |                 |

**Note :** Le groupe de référence pour la régression logistique est la réduction GLS <10%. Les OR du fibrinogène ont été donnés pour une augmentation de 10%. **IC** : Intervalle de Confiance ; **V20** :

\*Ajustés sur l'hormonothérapie et les triglycérides. \*\* Ratio [(V1-V0)/V0]\*100.



*Figure 27 : Courbes ROC illustrant les régressions logistiques avec la dose moyenne au VG et le fibrinogène*

Chaque modèle décrit précédemment a été testé par une validation croisée à 5 niveaux et répété 30 fois. Les taux d'erreur de classification, les sensibilités et les spécificités sont présentés dans le **Tableau 27**. Le meilleur modèle était celui combinant fibrinogène, dose moyenne au ventricule gauche, hormonothérapie et triglycérides avec un taux d'erreur de classification de 23% (Se = 0,76 & Sp = 0,78), ce qui nous indique que sur nos 75 patientes, seules 17 environ ont été mal classées par le modèle de prédiction.

*Tableau 27 : Performances prédictives des régressions logistiques*

|                                        | Taux d'erreur de classification (en %) | Sensibilité (Se) | Spécificité (Sp) |
|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------|------------------|
| Cœur + covariables*                    | 31                                     | 0,64             | 0,73             |
| V20 cœur + covariables*                | 30                                     | 0,65             | 0,74             |
| Cœur + fibrinogène + covariables*      | 26                                     | 0,74             | 0,75             |
| V20 cœur + fibrinogène + covariables*  | 24                                     | 0,74             | 0,78             |
| VG + covariables*                      | 29                                     | 0,67             | 0,75             |
| V20 VG + covariables*                  | 29                                     | 0,67             | 0,74             |
| <b>VG + fibrinogène + covariables*</b> | <b>23</b>                              | <b>0,76</b>      | <b>0,78</b>      |
| V20 VG + fibrinogène + covariables*    | 24                                     | 0,74             | 0,78             |

**Note :** Validation croisée à 5 niveaux, répétée 30 fois pour chaque modèle. \*hormonothérapie et triglycérides

## **D. Conclusion et éléments de discussion**

Dans les chapitres précédents, nos résultats ont montré que la dose au ventricule gauche semblait être plus informative dans l'étude du risque de dysfonction ventriculaire gauche infraclinique que la dose au cœur [86]. Ici, les mesures du fibrinogène avant RT et en fin de RT ont montré que l'évolution précoce de ce biomarqueur combiné aux informations dosimétriques sur le ventricule gauche ainsi que le recours à une hormonothérapie et le taux de triglycérides à l'inclusion permettaient de mieux prédire le risque à 6 mois de dysfonction ventriculaire gauche infraclinique caractérisé par une réduction d'au moins 10% du GLS.

### **1. L'évolution précoce des biomarqueurs sanguins**

Les biomarqueurs sanguins pourraient jouer un rôle important dans la détection des dommages causés au cœur et à ses sous-structures après une radiothérapie. Plusieurs biomarqueurs classiques ont déjà été étudiés pour leur impact et leur relation avec l'apparition de complications cardiaques après une radiothérapie. La littérature sur les biomarqueurs sanguins est riche et parfois contradictoire, mélangeant des études sur la chimiothérapie et la radiothérapie.

Ainsi, bien que de nombreuses études soulignent le rôle de la troponine (I et T), une étude de D'Errico et al. n'a observé aucun changement dans les niveaux de TnT chez les patientes atteintes d'un cancer du sein gauche 5 à 22 mois après leur radiothérapie. Néanmoins, ils ont clairement démontré une augmentation des niveaux de NT-pro BNP [118]. Parmi les biomarqueurs classiques, le NT pro-BNP est une hormone natriurétique qui est libérée du cœur dans la circulation et qui a été décrite comme étant capable de prédire l'insuffisance cardiaque [122]. Avec un suivi peut-être trop court, nous n'avons pas trouvé de résultats intéressants pour le NT-pro BNP.

La phase aiguë de la réponse aux rayonnements ionisants consiste en un processus inflammatoire impliquant la protéine C-réactive (CRP), une protéine de phase aiguë, ainsi que des cytokines inflammatoires telles que les interleukines (IL-6 et IL-8) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), qui peuvent être des marqueurs prédictifs supplémentaires

de la cardiotoxicité après irradiation. Cela ne semble pas être le cas pour la détection d'un événement infraclinique selon nos résultats. Cela est néanmoins concordant avec les résultats de Morris et al. qui, après avoir mesuré les niveaux de CRP chez 95 patientes atteintes d'un cancer du sein pendant leur traitement chimiothérapeutique, n'avaient trouvé aucune relation entre le biomarqueur et les modifications de la FEVG [185].

## **2. Niveau de fibrinogène et associations avec les valeurs échocardiographiques**

A partir de nos données, seul le fibrinogène (un facteur de coagulation essentiel qui joue également un rôle important dans la réponse inflammatoire) présentait une association avec le risque de survenue de dysfonction cardiaque infraclinique. Le fibrinogène est associé à un risque accru de décès, avec des différences suggérées selon le sexe, la qualité de l'alimentation, la race/ethnicité et les morbidités. Toutefois, les données actuelles sont limitées et certaines directives de pratique ont considéré que les preuves de l'utilité de la mesure du fibrinogène n'étaient pas concluantes [129].

D'après nos précédents résultats, nous savons que le ventricule gauche semble recevoir des doses de radiation beaucoup plus élevées que le cœur [86]. Le ventricule gauche pourrait donc être un paramètre plus sensible pour la radiothérapie. En outre, ce sont les patientes recevant les doses les plus élevées qui semblent connaître les plus fortes diminutions du strain [186].

Une revue de la littérature portant sur 52 études prospectives a pu mettre en évidence le fait que le fibrinogène était un prédicteur pertinent d'événements cardiovasculaires [187]. Par conséquent, le processus inflammatoire associé à la coagulation dans la phase aiguë post-RT, quantifié par la mesure du fibrinogène, pourrait également être impliqué dans le mécanisme de dysfonctionnement cardiaque observé à une phase ultérieure.

### **3. Limites**

Avec 75 patientes, la taille de la population impliquait une capacité prédictive limitée, ces résultats restent donc à confirmer. En outre, avec une durée de suivi limitée, nos résultats resteraient à valider pour des durées plus longues. De même, avec 23% de cas mal classés par notre modèle actuel, l'utilisation de ce dernier ne semble pas pertinent à ce stade pour une utilisation directe. Néanmoins, la mesure du taux de fibrinogène pouvant refléter un processus inflammatoire à court terme après la radiothérapie, bien connu, il resterait à valider l'impact de ce processus inflammatoire précoce sur l'apparition des effets cardiovasculaires de la RT qui mettent des années à se manifester.

## **CHAPITRE VI**

## VI. Conclusion générale et perspectives

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes, avec près de 60.000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France. Les accomplissements des vingt dernières années en termes de traitement des formes précoces de cancer du sein sont majeurs. Cependant, ces traitements peuvent dans certains cas entraîner des effets secondaires importants et affecter la qualité de vie des patientes ayant survécu à leur cancer. Parmi les effets secondaires, le cœur, en raison de sa position anatomique dans la région thoracique, constitue un organe critique pour la radiothérapie du sein.

Il est désormais reconnu que les patientes traitées par radiothérapie du sein jusqu'aux années 90 présentaient un risque accru à long terme (> 5-10 ans) d'insuffisance cardiaque, de maladies coronariennes, d'infarctus du myocarde et in fine de décès cardiovasculaire [50]. Néanmoins, les progrès faits ces dernières années sur les modalités techniques d'irradiation ont rendu limité la portée de ces « anciennes » études. Cependant, les progrès de la radiothérapie n'ont pas permis de supprimer complètement l'irradiation des tissus cardiaques. Le risque de cardiotoxicité radio-induite existe donc toujours chez ces patientes. Dans le cadre de la détection et de la gestion de la cardiotoxicité, les cardiologues ont recours à l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui présente cependant des limites dans ses capacités diagnostiques et pronostiques [1].

Dans ce contexte, bien avant l'apparition d'événements cardiaques cliniquement significatifs, ce travail de thèse visait à développer des connaissances sur la détection précoce et la prédiction de changements cardiaques secondaires aux radiothérapies du sein. Plus précisément, l'enjeu était d'identifier des marqueurs de cardiotoxicité, des marqueurs d'imagerie cardiaque (contractilité myocardique par mesure échocardiographique du strain) et des biomarqueurs circulants, en lien avec l'irradiation cardiaque, qui permettent de détecter une lésion cardiaque à des stades plus précoces de la maladie.



## **A. Principaux résultats de la thèse**

### **1. Dosimétrie cardiaque**

Dans la cadre des radiothérapies pour le cancer du sein, en routine, seule la dosimétrie du cœur entier est réalisée et doit respecter des contraintes de doses. Dans notre étude, la moyenne de dose absorbée par le cœur était de  $2,91 \pm 1,34$  Gy pour les patientes traitées pour un sein gauche et de  $0,61 \pm 0,46$  Gy pour les patientes traitées pour un sein droit. Par ailleurs, les D2% pouvaient atteindre près de 50Gy pour certaines patientes, illustrant la présence de « points chauds », sans pouvoir préciser leur localisation. La dosimétrie des sous-structures cardiaques, en particulier du ventricule gauche et des artères coronaires, n'est pas faite en routine. Pourtant, dans l'étude de la cardiotoxicité des radiothérapies du sein, résumer l'irradiation du cœur uniquement à la dose moyenne absorbée par le cœur peut s'avérer imprécis et insuffisant compte tenu des différences majeures de niveau d'irradiation en fonction des zones du cœur. Si l'évaluation des doses absorbées par le ventricule gauche pourrait être réalisée à partir du scanner de radiothérapie, la dosimétrie des artères coronaires est plus ardue compte tenu de leur petite taille et des difficultés de visualisation, et donc de contourage sur le scanner de radiothérapie. À notre connaissance, BACCARAT est la première étude à avoir combiné, individu par individu, les informations anatomiques des artères coronaires à partir des coroscanners avec les informations dosimétriques du scanner de radiothérapie et de la matrice de dose associée. Ce travail a permis de faire une description précise des doses au ventricule gauche et aux artères coronaires. En particulier, la dose moyenne au ventricule gauche était de  $6,26 \pm 3,35$  Gy et celle de l'interventriculaire antérieure (IVA) était de  $15,73 \pm 7,54$  Gy pour les patientes traitées pour un sein gauche, soit près de 2 et 5 fois plus que la dose moyenne au cœur (voir Chapitre III). La seule prise en compte de la dose moyenne absorbée par le cœur entier ne peut donc prévenir une irradiation élevée de sous-structure cardiaque et la valeur prédictive de la dose moyenne au cœur n'est pas suffisante pour les sous-structures cardiaques. Ces résultats indiquent que pour des études précises de cardiotoxicité induite par la radiothérapie, il reste nécessaire d'évaluer la dose absorbée par le cœur entier ainsi que les sous-structures cardiaques, en particulier le ventricule gauche et l'IVA.

## **2. L'échocardiographie de strain : un outil pour évaluer précocement une dysfonction ventriculaire gauche radio-induite**

Si les limites connues de sensibilité de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) pour la détection précoce de changements fonctionnels ont à nouveau été observées dans notre étude en ne montrant pas de baisse significative de la FEVG 6 mois post-RT, la mesure de la contractilité myocardique par le global longitudinal strain (GLS) a permis de confirmer les résultats précédemment observés par d'autres études d'une baisse significative de cette mesure 6 mois après la radiothérapie, avec une baisse moyenne relative de 6% par rapport à la mesure initiale avant radiothérapie (Chapitre IV). La définition retenue pour la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique pour les patientes avec une baisse relative du GLS d'au moins 10%, qui a été jugé cliniquement pertinente [85] et qui a également été prise en compte dans d'autres études antérieures [84,175], nous a par ailleurs permis d'établir une association entre la dose cardiaque et la survenue de cet événement. Plus particulièrement, notre étude a permis d'observer une relation dose-réponse pour la dose au ventricule gauche avec un OR/Gy= 1,18 [1,03 – 1,35] après ajustement sur l'hormonothérapie et le taux de triglycérides. Ces résultats nous conduisent à insister sur l'importance de la dose au ventricule gauche, en plus de la dose au cœur entier dans l'étude des dysfonctions du ventricule gauche.

D'autre part, l'étude précise du strain longitudinal chez les patientes traitées pour un sein gauche a montré que la détérioration précédemment rapportée du strain 6 mois après la radiothérapie est observée sur les trois couches qui constituent la paroi myocardique, mais la couche endocardique présente la baisse relative la plus forte en termes de GLS (-4.7%,  $p=0.05$ ). De plus cette baisse du strain au niveau de la couche endocardique semble être plus marquée chez les patientes recevant des doses au ventricule gauche les plus fortes (au niveau apical :  $-25,5 \pm 6,3$  Gy avant RT versus  $-22,7 \pm 6,9$  Gy 6 mois après RT,  $p=0,04$  chez les patientes avec une dose moyenne au VG  $> 8,6$  Gy), mais également lorsque la zone de l'artère coronaire interventriculaire antérieure est considérée (au niveau IVA :  $-22,3 \pm 4,1$  Gy avant RT versus  $-19,5 \pm 4,0$  Gy 6 mois après RT,  $p=0,02$  chez les patientes avec une dose moyenne à l'IVA  $> 19,9$ Gy) .

### **3. Apport des biomarqueurs en complément de la dosimétrie cardiaque pour la prédiction d'une dysfonction ventriculaire gauche**

Après la mise en évidence d'une association entre la dose cardiaque et la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique (définie par la baisse relative du GLS > 10%) six mois après la radiothérapie, notre étude a permis de montrer le potentiel d'un biomarqueur particulier pour prédire la survenue de cet événement : le fibrinogène.

Plus précisément, l'augmentation de 10% du taux de fibrinogène entre la mesure avant radiothérapie et la mesure juste en fin de radiothérapie est associée à un risque accru de dysfonction ventriculaire gauche infraclinique (OR=1,6 IC95% [1,1 – 2,1], p = 0,005) pouvant refléter d'une certaine manière la part du processus inflammatoire caractérisé par cette évolution précoce du taux de fibrinogène dans le développement plus tardif d'une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique. D'autre part, la prise en compte de cette évolution du taux de fibrinogène avant/post RT a permis d'améliorer la prédiction du risque de survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique passant d'un taux de mal classé de 29% en considérant le dose au ventricule gauche seule, contre 23 % en combinant le dose au VG et l'évolution du taux de fibrinogène.

## **B. Retombées des résultats dans le domaine de la cardiotoxicité des radiothérapies pour le cancer du sein**

### **1. Sur la prise en charge et le suivi des patientes**

Si l'étude BACCARAT et, en particulier, les données sur lesquelles le travail de thèse a portées présentent des limites (discutées dans les différentes sections, notamment en ce qui concerne la taille limitée de la population et la durée de suivi restreinte à 6 mois), il ressort néanmoins de nos résultats quelques points qui pourraient, doré et déjà, alimenter les discussions quant à la prise en charge et au suivi des patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein.

En premier lieu, le travail réalisé sur la dosimétrie cardiaque a permis d'illustrer les limites de la dose moyenne absorbée par le cœur pour évaluer au mieux l'impact cardiotoxique de l'irradiation cardiaque. Il en ressort que l'hétérogénéité de la dose au cœur rend hasardeuse la simple extrapolation de cette dose au cœur entier à des sous-structures d'intérêt pour l'évaluation de la cardiotoxicité telle que le ventricule gauche ou les artères coronaires. L'évaluation de la dose absorbée par les coronaires, en particulier l'interventriculaire antérieure, semble difficile à mettre en place dans la phase de contourage en routine des organes à risque. En revanche, le contourage du ventricule gauche, directement à partir du scanner de radiothérapie, est envisageable et pourrait être fait en routine. Il n'existe pas actuellement de contraintes de doses à respecter sur le ventricule gauche. Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence une relation dose-réponse entre la dose au cœur et au ventricule gauche et la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique mais ne fournit pas de seuil de dose qui pourrait être appliqué comme de nouvelles recommandations de contrainte de dose. Les radiothérapeutes sont déjà sensibilisés aux bénéfices de limiter autant que possible l'irradiation du cœur dans sa globalité. Le contourage supplémentaire du ventricule gauche pourrait permettre, en amont de la mise en place de contraintes de doses sur cette structure, d'optimiser la limite d'irradiation cardiaque et, par conséquent, les éventuelles altérations fonctionnelles.

L'événement de dysfonction ventriculaire gauche infraclinique étudié ici et défini par l'altération relative du global longitudinal strain est discutable (Chapitre IV). En effet, seule la mise en évidence d'un réel impact clinique à plus long terme de cette dysfonction infraclinique précocement garantirait l'intérêt clinique de cette mesure. L'échographie de strain, comme toute échographie, nécessite d'être réalisée dans de bonnes conditions, parfois difficiles à obtenir, pour être exploitable sur des altérations précoces chez des patientes asymptomatiques. De plus, certains systèmes, tels que General Electric, ont un meilleur recul que d'autres pour une analyse optimale du strain (comme Siemens qui a été utilisé pour les patientes de l'étude BACCARAT). C'est la raison pour laquelle certains cardiologues ont une confiance limitée dans ces mesures. Néanmoins, nos résultats, en montrant une association entre les mesures d'altération de strain et la dose cardiaque, conduisent à recommander la réalisation de l'échographie avant la radiothérapie (comme cela est fait pour les patientes traitées par chimiothérapie). Ils conduisent aussi à recommander un suivi échographique, en particulier chez les patientes ayant recours à une hormonothérapie pour lesquelles nous avons observé un rôle important dans le risque de dysfonction infraclinique. La temporalité de ces échographies, sur la seule base des résultats de cette thèse, est difficile à préciser. En effet, seule la mesure à 6 mois post-RT a pu être analysée. D'autres études ont regardé les évolutions en fin de RT, à 3 mois, 18 mois ou encore 36 mois post-RT, mais l'impact clinique reste à évaluer.

Enfin, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la cardiotoxicité précoces sur la base du panel de biomarqueurs étudiés reste difficile. Néanmoins, le processus inflammatoire précoce survenant à court terme après la radiothérapie, caractérisé par l'augmentation du taux de fibrinogène avant/après radiothérapie, s'est montré intéressant pour améliorer la prédiction du risque de dysfonction ventriculaire gauche infraclinique. La mesure du fibrinogène est simple à obtenir dans les laboratoires d'analyses biologiques, contrairement à certains biomarqueurs testés ici qui relèvent plus de la recherche fondamentale que de la pratique clinique. Il pourrait donc être intéressant de proposer la mesure du fibrinogène aux patientes qui vont être traitées par radiothérapie afin d'évaluer à l'avenir le rôle de ce biomarqueur pour prédire le risque de complications cardiaques des patientes.

## **2. Sur l'orientation de futures études**

Au moment où s'achèvent ces travaux de thèse, le recueil des premières données de suivi à 6 mois de l'étude du projet européen MEDIRAD EARLY HEART est en cours de finalisation. Les résultats observés sur les patientes de l'étude BACCARAT pourront donc prochainement être confrontés aux résultats d'EARLY HEART. Viendront ensuite les résultats de suivi à 24 mois de l'étude BACCARAT, puis ceux d'EARLY HEART. Mais ces deux études, avec une temporalité des visites identiques, ne permettront pas d'évaluer l'impact à plus long terme des changements observés au cours des 2 ans de suivi.

La recherche en Cardio-Oncologie est en plein essor. Si elle porte beaucoup sur l'effet de chimiothérapies et d'immunothérapies, la place de la radiothérapie reste à développer. Les techniques de radiothérapie pour le cancer du sein sont nombreuses et présentent des doses moyennes différentes au cœur. A titre d'exemple, l'étude ancillaire à BACCARAT, l'étude PROBAC (Protéger les coRONaires dans la cohorte BACCARAT), réalisée par le Pr. Juliette Thariat et le Dr Emmanuel Kammener sur une dizaine de patientes, a permis d'observer que les « points chauds » au ventricule gauche et à l'artère coronaire interventriculaire antérieure pouvaient être largement diminués par la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) par rapport à la Radiothérapie Conformationnelle 3D (3D-CRT). En effet, il a été possible de voir la « D near max » de 33.1 Gy versus 20.6 Gy pour le VG, et de 37.2 Gy versus 29.5 Gy pour l'artère IVA, la dose moyenne au cœur restant inférieure avec la 3D-CRT par rapport à la RCMI (3.7 Gy versus 5.7 Gy). Ceci illustre l'importance du travail de dosimétrie du cœur et des sous structures dans les études portant sur la cardiotoxicité des radiothérapies.

L'échographie de strain semble donc être un outil intéressant dans la détection précoce de dysfonction ventriculaire gauche infraclinique, mais cela reste un outil à manipuler avec précaution afin de limiter au maximum la variabilité intra-inter observateur. De plus la mesure du GLS, s'il a fait ses preuves pour prédire le risque de CTRCD (Cancer Therapy related Cardiovascular Disease) reste à valider pour prédire le risque de RICVD (Radiotherapy Induced Cardiovascular Disease).

Les biomarqueurs potentiellement impliqués dans la cardiotoxicité restent également à développer, qu'il s'agisse de leur rôle dans la compréhension des mécanismes, mais aussi

leur rôle pour la prédiction d'évènements cardiaques cliniques ou infracliniques.

Le potentiel d'informations des coroscanners pour l'évaluation de l'initiation ou de l'accélération de processus d'athérosclérose n'a pour l'instant pas été étudié dans l'étude BACCARAT. Il le sera prochainement avec les données de suivi à 24 mois. Enfin, les IRM cardiaques sont également une source d'informations considérable pour l'évaluation de la cardiotoxicité, qui sera en particulier exploitée dans l'étude EARLY HEART.

En résumé, afin de couvrir tous les champs d'une étude complète sur l'évaluation de la cardiotoxicité des radiothérapies pour le cancer du sein, la combinaison de plusieurs disciplines (Oncologie, Radiothérapie, Dosimétrie, Cardiologie, Radiologie, Biologie, en plus de l'Epidémiologie) est nécessaire. Cette démarche initiée dans les études BACCARAT et EARLY HEART reste à poursuivre pour de futures études.

## **C.Perspectives**

### **1. Analyse des données de suivi à 24 mois dans BACCARAT**

#### **a) Evolution des mesures echocardiographiques de Global Longitudinal Strain**

Les analyses concernant l'évolution du GLS avec 24 mois de suivi n'ont pas pu être réalisées dans le cadre de cette thèse. Si tous les examens ont été réalisés fin février, l'important travail de codage des échographies pour extraire les mesures du strain longitudinal n'a pas pu être finalisé sur la durée de la thèse en raison, d'une part, d'une charge importante de travail pour le cardiologue responsable de ce codage, mais également en raison de l'arrêt des protocoles et de l'activité de recherche perturbée depuis le mois de Mars en raison de la pandémie de COVID 19.

D'ici fin 2020, ces données devraient être disponibles et seront analysées dans le cadre de la thèse de doctorat en épidémiologie du Docteur Hazrije Mustafic. L'analyse de ces données permettra de confirmer ou non l'altération du GLS observée à 6 mois de suivi, et la pertinence de l'évènement de dysfonction ventriculaire gauche infraclinique défini par la baisse relative du GLS >10%. Par ailleurs, avec un suivi complet, il sera possible d'évaluer le caractère

prédictif de l'altération du GLS à 6 mois de suivi sur l'évènement défini par la baisse de la FEVG d'au moins 10% à un niveau inférieur à 53% à 24 mois de suivi. Néanmoins, il n'est pas à exclure que la contractilité myocardique à 24 mois de suivi ait pu se re-normaliser à son niveau initial avant radiothérapie. En effet, certaines études ont pu observer que l'altération du strain après une radiothérapie avait tendance à diminuer dans le temps, par un phénomène de compensation [79] ou encore par la disparition des différentes conséquences biologiques et infracliniques de la radiothérapie telles que, par exemple, les inflammations. Par ailleurs les difficultés liées à la variabilité intra-observateur sont une limite qui perdurera avec l'inclusion des données à 24 mois. Nous pourrions alors envisager un recodage complet de toutes les échographies de strain sur un logiciel de transcodage (TomTec) permettant de passer de la marque Siemens à la marque General Electric, qui semble être plus performante pour ce type d'analyse en termes de variabilités.

#### b) Exploitation des données de coroscanners

Dans cette thèse, les données issues des coroscanners n'ont pas été étudiées. Pour chaque patientes de l'étude, un coroscaner a été réalisé avant la radiothérapie et 24 mois après la radiothérapie. La crise sanitaire du COVID-19 a également retardé le codage des coroscanners à 24 mois de suivi, ne permettant pas leur analyse, même préliminaire. Pour chaque coroscaner, un radiologue est chargé de mesurer le score calcique global et par artère coronaire, mais également de fournir une description des plaques sur les sous-segments des artères coronaires afin d'en apprécier l'évolution sur les parois et d'en voir les sténoses qui en résultent).

Concernant les conséquences de la radiothérapie, l'athérosclérose coronarienne accélérée est considérée comme l'un des mécanismes de la cardiotoxicité radio-induite et peut entraîner une morbidité et une mortalité cardiaques graves [188]. Au sein de l'étude BACCARAT, les doses absorbées au niveau des trois artères coronaires ont pu être mesurées. Concernant les doses aux artères coronaires pour l'ensemble de la population, celles-ci étaient respectivement de  $13,25 \pm 8,95$  Gy,  $1,40 \pm 0,88$  Gy et  $0,82 \pm 0,52$  Gy pour l'artère IVA (les doses les plus élevées), l'artère CX et l'artère CD (les doses les plus faibles) (Chapitre III). Cette dose particulièrement élevée à l'IVA pourrait ainsi être à l'origine d'une future



athérosclérose coronarienne accélérée. L'exploration des données de coroscanners couplées aux données de dosimétrie sera donc intéressante et réalisée dans le cadre de la thèse du Docteur Hazrije Mustafic.

### c) Evolution des concentrations de biomarqueurs plasmatiques

Le travail de dosage des concentrations des biomarqueurs plasmatiques a pu reprendre début juillet. Ces données, une fois complètes, fourniront les mesures de 16 biomarqueurs avant RT, en fin de RT, 6 mois post-RT et 24 mois post-RT. Par une approche en modèles mixtes, il sera intéressant d'évaluer l'impact de la radiothérapie à court et moyen terme sur l'évolution de ces biomarqueurs, mais également d'étudier leur potentiel de prédiction sur des événements infracliniques basés sur les échographies et les coroscanners. Ce travail sera réalisé dans le cadre de la thèse du Docteur Hazrije Mustafic.

## **2. Analyse des données de l'étude EARLY HEART**

Dans cette étude multicentrique coordonnée par l'IRSN, le volet échographie sera analysé par l'IRSN. Il sera donc intéressant de comparer les résultats observés dans BACCARAT à ceux observés dans EARLY HEART. La distribution des doses cardiaques sera plus large dans l'étude européenne car différentes techniques de radiothérapie, en fonction de centres, sont utilisées (3D-CRT, RCMi et VMAT - Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie). Le travail dosimétrique aura donc une grande importance, ainsi que les variabilités de codage des échographies inter-centres. Ce travail sera réalisé dans le cadre d'un post-doctorat qui démarrera en Novembre 2020.

## **3. Au-delà de BACCARAT et EARLY HEART**

Les études ayant mis en évidence le rôle de la radiothérapie dans l'apparition de complications cardiovasculaires s'appuient sur de « vieilles » cohortes rétrospectives de patientes traitées par des protocoles de radiothérapie plus irradiants pour le cœur que ceux d'aujourd'hui et donc considérés comme dépassés. Le constat est le même pour les études

ayant porté sur les radiothérapies dans le cadre du traitement de patients atteints de lymphome de Hodgkin. En raison des efforts importants pour améliorer la conformation des faisceaux afin d'épargner les tissus sains, la communauté scientifique s'interroge donc quant à la cardiotoxicité radio-induite avérée des radiothérapies actuelles. Il est pour le moment trop tôt pour pouvoir se prononcer de façon certaine. Cependant, des doses élevées au niveau du cœur et des artères coronaires semblent difficilement évitables en raison de la proximité de la tumeur. La diminution des doses moyennes au cœur n'est pas nécessairement corrélée à une diminution des doses au niveau des points chauds sur les artères coronaires. La cardiotoxicité de la radiothérapie reste donc une réalité pour cette population.

Face à l'ensemble des défis présents dans ce domaine, la prédiction de la cardiotoxicité peut permettre de réduire l'incidence de pathologies pouvant avoir des conséquences importantes sans prise en charge suffisamment précoce.

Il apparaît encore nécessaire qu'une large étude internationale prospective se mette en place afin de suivre sur du plus long terme une cohorte de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein. Seul un long suivi permettra d'observer les éventuelles implications cliniques des signes infracliniques observés.

Ce travail reste à faire...

# BIBLIOGRAPHIE

1. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. 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;15:1063–93.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WORLD HEALTH STATISTICS 2019: monitoring health for the sdgs, sustainable development goals. S.l.: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2019.
3. Dib EG, Kidd MR, Saltman DC. Case reports and the fight against cancer. *J Med Case Reports* [Internet]. 2008 [cited 2020 May 10];2. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-2-39>
4. Urteaga B. O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer*. 1966;19:607–10.
5. Lalanne B, Métra G, editors. *Le texte médical du Papyrus Ebers: transcription hiéroglyphique, translittération, traduction, glossaire et index*. Bruxelles: Editions Safran; 2017.
6. Farrow JH. Antiquity of breast cancer. *Cancer*. 1971;28:1369–71.
7. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 2018;5:77–106.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
9. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
10. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *Presse Médicale*. 2019;48:1076–84.
11. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–403.
12. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. 1990;161.
13. Code de la santé publique - Article D6124-131. *Code Santé Publique*.
14. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
15. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569–75.
16. Dietz B. Late-onset cardiotoxicity of chemotherapy and radiotherapy. 2003;61:4.
17. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther*. 2010;125:196–218.

18. Birtle AJ. Anthracyclines and Cardiotoxicity. :7.
19. Yeh ETH. Cardiotoxicity Induced by Chemotherapy and Antibody Therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:485–98.
20. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21:v277–82.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2011;378:771–84.
22. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2001;344:276–85.
23. Clarke M, Collins R, Darby SC, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366:2087.
24. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet.* 2011;378:1707–16.
25. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2014;383:2127–35.
26. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs - Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Report No.: 118.
27. Liauw SL, Connell PP, Weichselbaum RR. New paradigms and future challenges in radiation oncology: an update of biological targets and technology. *Sci Transl Med.* 2013;5:173sr2.
28. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:317–27.
29. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:307–16.
30. Hennequin C, Quero L, Favaudon V. Déterminants et facteurs prédictifs pour la radiosensibilité tumorale. *Cancer/Radiothérapie.* 2008;12:3–13.
31. Kassir AI. Therapeutic Radionuclides: Biophysical and Radiobiologic Principles. *Semin Nucl Med.* 2008;38:358–66.
32. Prise KM, Schettino G, Folkard M, Held KD. New insights on cell death from radiation exposure. *Lancet Oncol.* 2005;6:520–8.
33. Cosset J-M. Effets secondaires des rayonnements sur les tissus sains et organes à risque. *Cancer/Radiothérapie.* 2010;14:228–31.
34. Mège A, Ziouèche A, Pourel N, Chauvet B. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie.* 2011;15:495–503.
35. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol.* 2007;69:1484–95.

36. Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, et al. Cardiac Dose From Tangential Breast Cancer Radiotherapy in the Year 2006. *Int J Radiat Oncol*. 2008;72:501–7.
37. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol*. 2009;90:127–35.
38. Weberpals J, Jansen L, Müller OJ, Brenner H. Long-term heart-specific mortality among 347 476 breast cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a registry-based cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:3896–903.
39. Vikström J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Dybvik KI. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol*. 2011;50:42–50.
40. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76:S77–85.
41. Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol*. 2019;195:1–12.
42. Ortholan C, Estivalet S, Barillot I, Costa A, Gérard J-P. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. *Cancer/Radiothérapie*. 2007;11:329–30.
43. Geiger AM, Chen W, Bernstein L. Myocardial infarction risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:1614–20.
44. Ntaios G. Evaluation of cardiotoxicity five years after 2D planned, non-simulated, radiation therapy for left breast cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;Volume 4:1359–62.
45. Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary Strategy for Managing Cardiovascular Risks When Treating Patients with Early Breast Cancer. *The Oncologist*. 2008;13:1224–34.
46. Patt DA, Goodwin JS, Kuo Y-F, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA, et al. Cardiac Morbidity of Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7475–82.
47. Yarnold J, Vozenin Brotons M-C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol*. 2010;97:149–61.
48. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2000;355:1757–70.
49. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76:656–65.
50. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–98.
51. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, Garbay J-R, Garsi J-P, Brindel P, et al. Long-Term Cardiovascular Mortality After Radiotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:445–52.
52. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011;100:167–75.

53. Tolba KA, Deliargyris EN. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *Cancer Invest* [Internet]. 2009 [cited 2020 May 12]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/07357909909021433?needAccess=true>
54. Correa CR, Litt HI, Hwang W-T, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary Artery Findings After Left-Sided Compared With Right-Sided Radiation Treatment for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3031–7.
55. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:380–6.
56. Wang W, Wainstein R, Freixa X, Dzavik V, Fyles A. Quantitative coronary angiography findings of patients who received previous breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2011;100:184–8.
57. Zagar TM, Marks LB. Breast Cancer Radiotherapy and Coronary Artery Stenosis: Location, Location, Location. *J Clin Oncol*. 2012;30:350–2.
58. Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:630–7.
59. Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, et al. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 10-Year Survivors of Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365–75.
60. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:3493–501.
61. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D’hooge J, et al. Acute Cardiac Functional and Morphological Changes After Anthracycline Infusions in Children. *Am J Cardiol*. 2007;99:974–7.
62. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:438–48.
63. Erven K, Jurcut R, Weltens C, Giusca S, Ector J, Wildiers H, et al. Acute Radiation Effects on Cardiac Function Detected by Strain Rate Imaging in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol*. 2011;79:1444–51.
64. Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurcut R, Wildiers H, et al. Subclinical Cardiotoxicity Detected by Strain Rate Imaging up to 14 months After Breast Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2013;85:1172–8.
65. Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, Thor ME, Lee Chuy K, Eaton A, et al. Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast Radiation Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:521–8.
66. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2010;11:176–83.
67. Gagliardi G, Lax I, Rutqvist LE. Partial irradiation of the heart. *Semin Radiat Oncol*. 2001;11:224–33.
68. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multimodality 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;14:721–40.

69. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789–93.
70. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith H-J, et al. New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation*. 2005;112:3149–56.
71. Tsai H-R, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fosså A, Fosså SD, et al. Left Ventricular Function Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Long-Term Survivors of Hodgkin's Lymphoma Treated by Mediastinal Radiotherapy With or Without Anthracycline Therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107:472–7.
72. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100:1673–80.
73. Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of sub-clinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1301–9.
74. Jurcut R, Ector J, Erven K, Choi HF, Voigt J-U. Radiotherapy effects on systolic myocardial function detected by strain rate imaging in a left-breast cancer patient. *Eur Heart J*. 2007;28:2966–2966.
75. Heggemann F, Grotz H, Welzel G, Dösch C, Hansmann J, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Cardiac Function After Multimodal Breast Cancer Therapy Assessed With Functional Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography Imaging. *Int J Radiat Oncol*. 2015;93:836–44.
76. Chen L, Ta S, Wu W, Wang C, Zhang Q. Prognostic and Added Value of Echocardiographic Strain for Prediction of Adverse Outcomes in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer after Radiotherapy. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45:98–107.
77. Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Lonergan D, et al. Strain Imaging Detects Dose-Dependent Segmental Cardiac Dysfunction in the Acute Phase After Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol*. 2017;99:182–90.
78. Trivedi SJ, Choudhary P, Lo Q, Sritharan HP, Iyer A, Batumalai V, et al. Persistent reduction in global longitudinal strain in the longer term after radiation therapy in patients with breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019;132:148–54.
79. Tuohinen SS, Skyttä T, Poutanen T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen P-L, et al. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:463–72.
80. Tuohinen SS, Skyttä T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Raatikainen P. Left Ventricular Speckle Tracking Echocardiography Changes Among Early-stage Breast Cancer Patients Three Years After Radiotherapy. *Anticancer Res*. 2019;39:4227–36.
81. van den Bogaard VAB, van Luijk P, Hummel YM, van der Meer P, Schuit E, Boerman LM, et al. Cardiac Function After Radiotherapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 11]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301619301932>
82. Chirakarnjanakorn S, Popović ZB, Wu W, Masri A, Smedira NG, Lytle BW, et al. Impact of long-axis function on cardiac surgical outcomes in patients with radiation-associated heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1643-1651.e2.

83. Barros MVL, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH, Carmo AAL, Lage TAR, et al. Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography Is Associated with Malignant Arrhythmias in Chagas Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:368–74.
84. 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;26:493–8.
85. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751–68.
86. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol*. 2019;14.
87. Adamu U, Schmitz F, Becker M, Kelm M, Hoffmann R. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters. *Eur J Echocardiogr*. 2008;10:303–8.
88. Leitman M, Lysiansky M, Lysiansky P, Friedman Z, Tyomkin V, Fuchs T, et al. Circumferential and Longitudinal Strain in 3 Myocardial Layers in Normal Subjects and in Patients with Regional Left Ventricular Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:64–70.
89. Sarvari SI, Haugaa KH, Zahid W, Bendz B, Aakhus S, Aaberge L, et al. Layer-Specific Quantification of Myocardial Deformation by Strain Echocardiography May Reveal Significant CAD in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:535–44.
90. Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, El Baf F, Mandin A-M, Girinsky T, et al. Dependence of Coronary 3-Dimensional Dose Maps on Coronary Topologies and Beam Set in Breast Radiation Therapy: A Study Based on CT Angiographies. *Int J Radiat Oncol*. 2014;89:182–90.
91. Nilsson G, Witt Nyström P, Isacsson U, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, et al. Radiation dose distribution in coronary arteries in breast cancer radiotherapy. *Acta Oncol*. 2016;55:959–63.
92. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.e14.
93. Amromin GD, Gildenhorn HL, Solomon RD, Nadkarni BB, Jacobs ML. The synergism of x-irradiation and cholesterol-fat feeding on the development of coronary artery lesions. *J Atheroscler Res*. 1964;4:325–34.
94. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of Radiation-Induced Heart Disease: :8.
95. Correa et al. - 2007 - Coronary Artery Findings After Left-Sided Compared.pdf.
96. Nilsson et al. - 2012 - Distribution of Coronary Artery Stenosis After Rad.pdf.
97. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol*. 2017;35:1171–8.



98. Seddon B, Cook A, Gothard L, Salmon E, Latus K, Underwood SR, et al. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2002;64:53–63.
99. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol*. 2001;49:1023–8.
100. Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou S-M, et al. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol*. 2003;55:914–20.
101. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, Zhou S-M, Yu X, Blazing MA, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: Analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer*. 2007;110:1840–50.
102. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1287–306.
103. Küpeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, et al. Evaluation of Coronary Artery Disease by Computed Tomography Angiography in Patients Treated for Childhood Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1025–30.
104. van Rosendael AR, Daniëls LA, Dimitriu-Leen AC, Smit JM, van Rosendael PJ, Schalijs MJ, et al. Different manifestation of irradiation induced coronary artery disease detected with coronary computed tomography compared with matched non-irradiated controls. *Radiother Oncol*. 2017;125:55–61.
105. Lehman SJ, Schlett CL, Bamberg F, Lee H, Donnelly P, Shturman L, et al. Assessment of Coronary Plaque Progression in Coronary Computed Tomography Angiography Using a Semiquantitative Score. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1262–70.
106. Roos CTG, van den Bogaard VAB, Greuter MJW, Vliegenthart R, Schuit E, Langendijk JA, et al. Is the coronary artery calcium score associated with acute coronary events in breast cancer patients treated with radiotherapy? *Radiother Oncol*. 2018;126:170–6.
107. Lota AS, Gatehouse PD, Mohiaddin RH. T2 mapping and T2\* imaging in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017;22:431–40.
108. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:32.
109. Bernhardt P, Engels T, Levenson B, Haase K, Albrecht A, Strohm O. Prediction of necessity for coronary artery revascularization by adenosine contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2006;112:184–90.
110. Kim RJ, Simonetti O. The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;9.
111. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1407–24.

112. Heggemann F, Grotz H, Welzel G, Dösch C, Hansmann J, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Cardiac Function After Multimodal Breast Cancer Therapy Assessed With Functional Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93:836–44.
113. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, D'Agostino RB, Meléndez GC, Hamilton CA, et al. Anthracycline-Associated T1 Mapping Characteristics Are Elevated Independent of the Presence of Cardiovascular Comorbidities in Cancer Survivors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004325-.
114. Lamy J, Soulat G, Evin M, Huber A, de Cesare A, Giron A, et al. Scan-rescan reproducibility of ventricular and atrial MRI feature tracking strain. *Comput Biol Med*. 2018;92:197–203.
115. Dweck MR, Williams MC, Moss AJ, Newby DE, Fayad ZA. Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance in Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2201–16.
116. Milliat F, Benderitter M, Gaugler M-H. Les effets des rayonnements ionisants sur le système cardiovasculaire. *Radioprotection*. 2011;46:493–510.
117. Drouet L, Sollier CBD. FIBRINOGEN ET RISQUE D'ACCIDENT CARDIO-VASCULAIRE. *J Mal Vasc*. 2020;14.
118. D'Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, Gianicolo EAL, Tramacere F, Monetti A, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Plasma Levels as a Potential Biomarker for Cardiac Damage After Radiotherapy in Patients With Left-Sided Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2012;82:e239–46.
119. Ito T, Ikeda U. Inflammatory Cytokines and Cardiovascular Disease. *Curr Drug Target -Inflamm Allergy*. 2003;2:257–65.
120. Cardinale Daniela, Sandri Maria T., Colombo Alessandro, Colombo Nicola, Boeri Marina, Lamantia Giuseppina, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749–54.
121. Garrone O, Crosetto N, Lo Nigro C, Catzeddu T, Vivenza D, Monteverde M, et al. Prediction of Anthracycline Cardiotoxicity after Chemotherapy by Biomarkers Kinetic Analysis. *Cardiovasc Toxicol*. 2012;12:135–42.
122. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess [Internet]*. 2009 [cited 2020 Mar 6];13. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta13320/>
123. Skyttä T, Tuohinen S, Boman E, Virtanen V, Raatikainen P, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl [Internet]*. 2015 [cited 2020 Jun 1];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496940/>
124. Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J*. 2006;151:845–50.
125. Windram JD, Loh PH, Rigby AS, Hanning I, Clark AL, Cleland JGF. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J*. 2007;153:1048–55.
126. Arruda-Olson AM, Enriquez-Sarano M, Bursi F, Weston SA, Jaffe AS, Killian JM, et al. Left Ventricular Function and C-Reactive Protein Levels in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105:917–21.

127. Lipshultz SE, Landy DC, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cardiovascular Status of Childhood Cancer Survivors Exposed and Unexposed to Cardiotoxic Therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:1050–7.
128. Gkantaifi A, Papadopoulos C, Spyropoulou D, Toumpourleka M, Iliadis G, Kardamakis D, et al. Breast Radiotherapy and Early Adverse Cardiac Effects. The Role of Serum Biomarkers and Strain Echocardiography. *Anticancer Res*. 2019;39:1667–73.
129. NACB LMPG Committee Members, Myers GL, Christenson RHM, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2009;55:378–84.
130. Aula H, Skyttä T, Tuohinen S, Luukkaala T, Hämäläinen M, Virtanen V, et al. Decreases in TGF- $\beta$ 1 and PDGF levels are associated with echocardiographic changes during adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 6];13. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-018-1150-7>
131. Aula H, Skyttä T, Tuohinen S, Luukkaala T, Hämäläinen M, Virtanen V, et al. Transforming growth factor beta 1 levels predict echocardiographic changes at three years after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 6];14. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-019-1366-1>
132. Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu ; relations avec les données cliniques. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2006;55:104–12.
133. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:300–11.
134. Hershman DL, Neugut AI. Anthracycline Cardiotoxicity: One Size Does Not Fit All! *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1046–7.
135. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:791–809.
136. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2231–47.
137. Bakouboula B, Morel O, Douchet M-P, Chauvin M. Réversibilité d'un état de choc cardiogénique sous 5-fluorouracil. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2005;54:216–9.
138. Stewart T, Pavlakakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina: Fluoropyrimidine cardiotoxicity. *Intern Med J*. 2010;40:303–7.
139. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7685–96.
140. Hernandez RK, Sorensen HT, Jacobsen J, Pedersen L, Lash TL. Tamoxifen Treatment in Danish Breast Cancer Patients and 5-Year Risk of Arterial Atherosclerotic Events: A Null Association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2509–11.
141. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652–62.
142. Grainger DJ, Schofield PM. Tamoxifen for the Prevention of Myocardial Infarction in Humans: Preclinical and Early Clinical Evidence. *Circulation*. 2005;112:3018–24.

143. Bird BRJH, Swain SM. Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems. *Clin Cancer Res*. 2008;14:14–24.
144. Nordenskjöld B, Rosell J, Rutqvist L-E, Malmström P-O, Bergh J, Bengtsson N-O, et al. Coronary Heart Disease Mortality After 5 Years of Adjuvant Tamoxifen Therapy: Results from a Randomized Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1609–10.
145. Costantino JP, Dignam J, Kuller LH, Ives DG, Fisher B. Coronary Heart Disease Mortality and Adjuvant Tamoxifen Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1997;89:776–82.
146. Geiger AM, Fischberg GM, Chen W, Bernstein L. Stroke Risk and Tamoxifen Therapy for Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1528–36.
147. Cushman M, Costantino JP, Tracy RP, Song K, Buckley L, Roberts JD, et al. Tamoxifen and Cardiac Risk Factors in Healthy Women: Suggestion of an Anti-inflammatory Effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:255–61.
148. Elisaf MS, Nakou K, Liamis G, Pavlidis NA. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Ann Oncol*. 2000;11:1067–70.
149. Ewer MS, Glück S. A woman's heart: The impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer*. 2009;115:1813–26.
150. Towns K. Matters of the Heart: Cardiac Toxicity of Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2008;15:16–29.
151. Howell A, Cuzick J. Vascular effects of aromatase inhibitors: Data from clinical trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;95:143–9.
152. Foglietta J, Inno A, de Iuliis F, Sini V, Duranti S, Turazza M, et al. Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2017;17:11–7.
153. Bria E, Cuppone F, Milella M, Verma S, Carlini P, Nisticò C, et al. Trastuzumab cardiotoxicity: biological hypotheses and clinical open issues. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8:1963–71.
154. Mellor HR, Bell AR, Valentin J-P, Roberts RRA. Cardiotoxicity Associated with Targeting Kinase Pathways in Cancer. *Toxicol Sci*. 2011;120:14–32.
155. McArthur HL, Chia S. Cardiotoxicity of Trastuzumab in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2007;357:94–5.
156. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:332–44.
157. Semper H, Muehlberg F, Schulz-Menger J, Allewelt M, Grohé C. Drug-induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1- negative squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2016;99:117–9.
158. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749–55.
159. Cheng H, Force T. Why do Kinase Inhibitors Cause Cardiotoxicity and What can be Done About It? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:114–20.
160. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *The Lancet*. 2007;370:2011–9.

161. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol.* 2009;48:964–70.
162. Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, De Giuli L, Catalano O, Tondini C, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *The Breast.* 2011;20:176–83.
163. Home | MEDIRAD [Internet]. [cited 2020 Mar 29]. Available from: <http://www.medirad-project.eu/>
164. Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol.* 2016;11.
165. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649–656.
166. Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH. *Sample Sizes for Clinical, Laboratory and Epidemiology Studies.* John Wiley & Sons; 2018.
167. Walker V, Crijns A, Langendijk J, Spoor D, Vliegenthart R, Combs SE, et al. Early Detection of Cardiovascular Changes After Radiotherapy for Breast Cancer: Protocol for a European Multicenter Prospective Cohort Study (MEDIRAD EARLY HEART Study). *JMIR Res Protoc.* 2018;7:e178.
168. Duma MN, Herr A-C, Borm KJ, Trott KR, Molls M, Oechsner M, et al. Tangential Field Radiotherapy for Breast Cancer—The Dose to the Heart and Heart Subvolumes: What Structures Must Be Contoured in Future Clinical Trials? *Front Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 17];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00130/full>
169. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:10–8.
170. Jung JW, Lee C, Mosher EG, Mille MM, Yeom YS, Jones EC, et al. Automatic segmentation of cardiac structures for breast cancer radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2019;12:44–8.
171. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277–314.
172. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hooning MJ, et al. Radiation Dose-Response for Risk of Myocardial Infarction in Breast Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol.* 2019;103:595–604.
173. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:183–93.
174. Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Delaney GP, et al. Subclinical Cardiac Dysfunction Detected by Strain Imaging During Breast Irradiation With Persistent Changes 6 Weeks After Treatment. *Int J Radiat Oncol.* 2015;92:268–76.

175. Sritharan HP, Delaney GP, Lo Q, Batumalai V, Xuan W, Thomas L. Evaluation of traditional and novel echocardiographic methods of cardiac diastolic dysfunction post radiotherapy in breast cancer. *Int J Cardiol.* 2017;243:204–8.
176. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ.* 2018;k3845.
177. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, Cha SS, Pellikka PA, Ye Z, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2018;18.
178. Duncker DJ, Traverse JH, Ishibashi Y, Bache RJ. Effect of NO on transmural distribution of blood flow in hypertrophied left ventricle during exercise. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1999;276:H1305–12.
179. Geer JC, Crago CA, Little WC, Gardner LL, Bishop SP. Subendocardial Ischemic Myocardial Lesions Associated With Severe Coronary Atherosclerosis. *Am J Pathol.* 1980;98:18.
180. Wennstig A-K, Garmo H, Isacson U, Gagliardi G, Rintelä N, Lagerqvist B, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. *Radiat Oncol [Internet].* 2019 [cited 2020 Feb 28];14. Available from: <https://rojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-019-1242-z>
181. Ancedy Y, Ederhy S, Lang S, Hollebecque A, Dufour LS, Adavane-Scheuble S, et al. Multilayer global longitudinal strain in patients with cancer: A comparison of two vendors. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111:285–96.
182. Tsutsui H, Uematsu M, Yamagishi M, Haruta S, Shimakura T, Miyatake K. Usefulness of the subendocardial myocardial velocity gradient in low-dose dobutamine stress echocardiography. *Heart Vessels.* 2000;15:11–7.
183. Orloff E, Fournier P, Bouisset F, Moine T, Cournot M, Elbaz M, et al. Myocardial multilayer strain does not provide additional value for detection of myocardial viability assessed by SPECT imaging over and beyond standard strain. *Echocardiography.* 2018;35:1300–9.
184. Biering-Sørensen Tor, Biering-Sørensen Sofie Reumert, Olsen Flemming Javier, Sengeløv Morten, Jørgensen Peter Godsk, Mogelvang Rasmus, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e005521.
185. Morris PG, Chen C, Steingart R, Fleisher M, Lin N, Moy B, et al. Troponin I and C-Reactive Protein Are Commonly Detected in Patients with Breast Cancer Treated with Dose-Dense Chemotherapy Incorporating Trastuzumab and Lapatinib. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3490–9.
186. Walker V, Lairez O, Fondard O, Pathak A, Pinel B, Chevelle C, et al. Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study). *Radiat Oncol.* 2019;14.
187. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med.* 2012;367:1310–20.
188. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular Damage as an Underlying Mechanism of Cardiac and Cerebral Toxicity in Irradiated Cancer Patients. *Radiat Res.* 2010;174:865–9.



## **ANNEXES**



## ***L'échographie 2D-strain***

**Définition du Strain :** paramètre représentant la **déformation** d'un objet par rapport à sa forme originelle, sans unité physique, en se basant sur des points fixes (les speckles : voir plus bas).

Le **Strain** est défini comme une valeur négative lorsque la distance entre les points diminue (raccourcissement / déformation négative), et est défini comme une valeur positive lorsque la distance entre les points marqués augmente (allongement / déformation positive).

Le **Strain** est exprimé en pourcentage de modification par rapport à sa dimension originelle :

$$S = DL/L0 = [L-L0/L0]$$

S : Strain longitudinal - DL : changement absolu de longueur - L0 : longueur de base

**Définition du Strain Rate :** représente la vitesse à laquelle la déformation survient. Le **Strain Rate** correspond à un taux local de déformation qui équivaut à la différence de vitesse par unité de longueur :

$$SR = S/Dt = (DL/L0)/Dt = (DL/Dt)/L0 = DV/L0$$

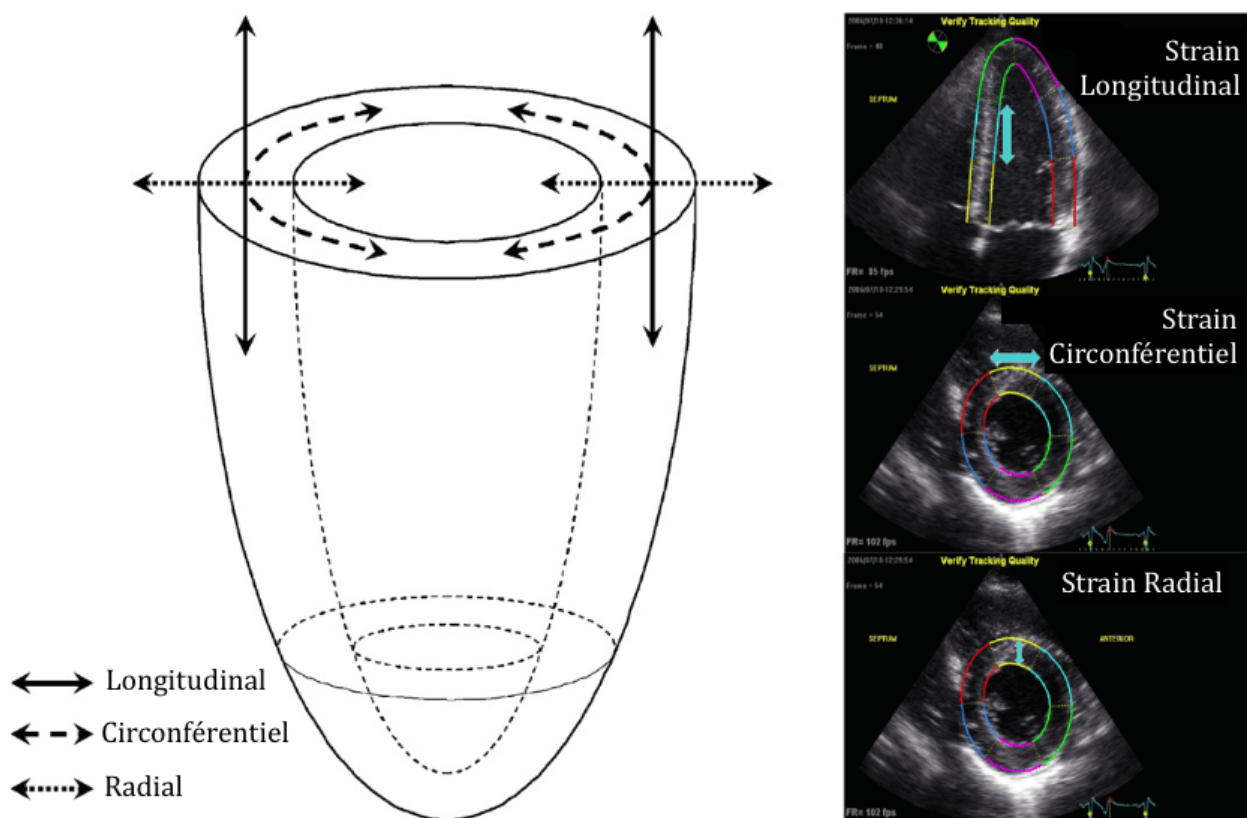
SR : Strain Rate - DV : gradient de vitesse au niveau du segment étudié

Ainsi, le « **2D Strain** » (aussi connu sous le nom de « **2D speckle tracking** ») permet l'analyse du mouvement myocardique par le tracking automatique ou manuel des « **speckles** », des marqueurs acoustiques naturels, au sein de l'image obtenu en 2D et qui mesure de plusieurs dizaines de pixels.

Ces « **speckles** » sont statistiquement répartis de façon égale au sein du myocarde et peuvent être identifiés et suivis au cours des cycles cardiaques grâce à la génération d'images consécutives du myocarde.

Les différents logiciels sur le marché permettent le traitement de ces images, spatial comme temporel, et permettent la reconnaissance et la sélection de ces **speckles**. Le déplacement de chaque **speckle** représente le mouvement local des différents tissus au sein du myocarde. En suivant ces **speckles** grâce au suivi assuré par le logiciel, il est possible de calculer les vitesses tissulaires, le **Strain** et le **Strain Rate**.

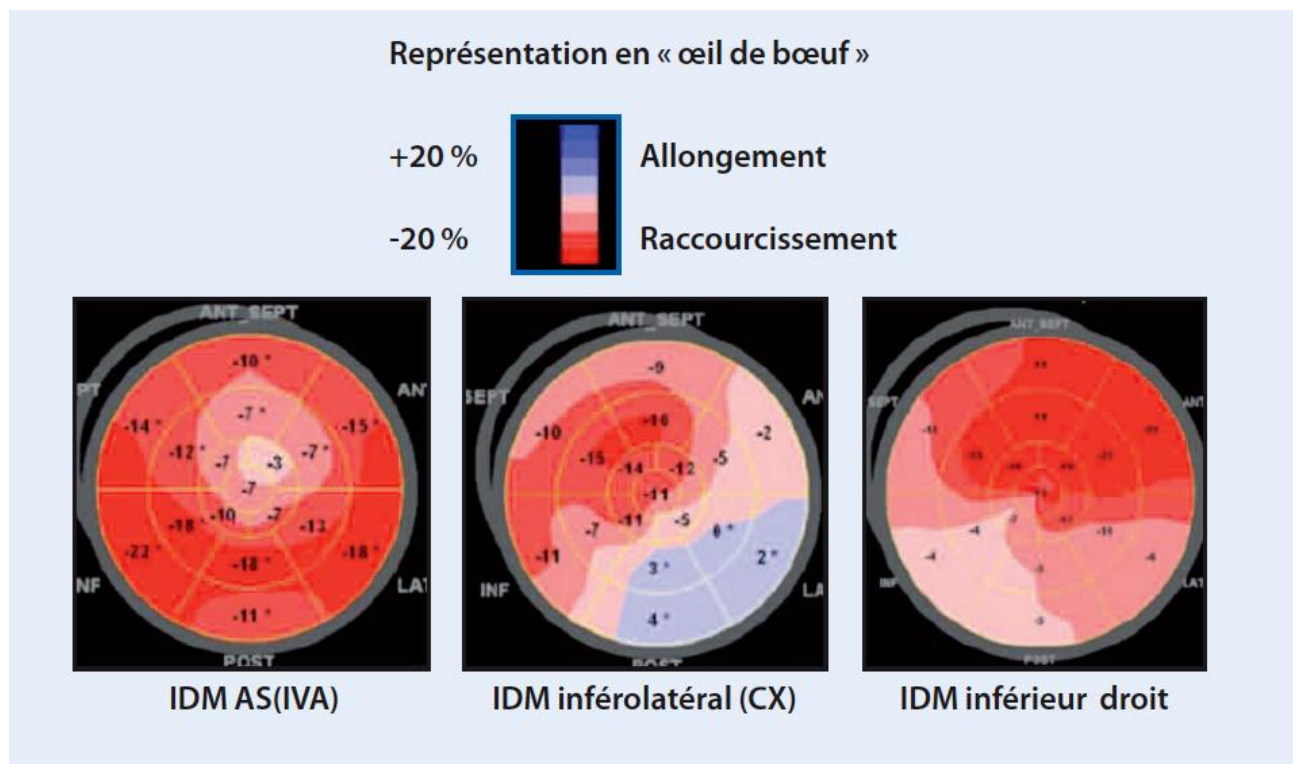
L'avantage du **2D Strain**, par rapport à ses prédécesseurs comme le **Strain** par **Doppler Tissulaire**, est de permettre la dérivation directe du **Strain** indépendamment de l'angle d'acquisition. Le **2D Strain** utilise ainsi le myocarde adjacent comme point de référence, ce qui lui permet une quantification angle-indépendante du **Strain** et du **Strain rate** du ventricule gauche dans les trois axes orthogonaux (circonférentiel, radial et longitudinal) (**Figure A**), ce qui était moins précis via le Doppler Tissulaire.



*Figure A : Strain Longitudinal, Circumferential et Radial.*

La technique d'acquisition du **2D Strain** ne nécessite qu'un seul cycle cardiaque, et le traitement et l'interprétation de l'examen peuvent être fait à postériori. Cependant, il est nécessaire que la qualité de l'imagerie 2D issue de l'échographie soit excellente, sans quoi l'analyse via le **2D Strain** risque d'être faussée.

L'acquisition des Strain permet alors une représentation en « **œil de bœuf** » (**Figure B**), détaillant les valeurs selon le type de segmentation choisis (16, 17 ou 18 segments).



*Figure B : Représentation du Strain Longitudinal en « œil de bœuf » d'après une classification en 17 segments.*

La technique du **2D Strain** a été validée sur de nombreux modèles in vivo et in vitro, avec de bonnes corrélations et concordance avec d'autres techniques comme l'IRM.

De plus, lorsque les examens d'échocardiographies sont de bonnes qualités, une variabilité intra- et inter-observateurs relativement faible a été constatée, ce qui permet d'obtenir des résultats robustes pour la prise en charge de pathologies cardiovasculaires débutantes.

## ***Annexe 2 : Protocole d'acquisition échocardiographique***

Examen réalisé sur Vivid 9, GE.

Numérisation **dynamique** de 3 cycles cardiaques par coupe.

Images stockées sur l'ImageVault.

**La synchronisation à l'ECG avec un tracé de qualité est indispensable**

**La tension artérielle doit être prise avant l'examen et numérisée avec les renseignements cliniques relatifs aux patients**

### **Mode bidimensionnel :**

- ☐ 1 coupe apicale 4 cavités centrée sur le VG (n'incluant pas l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 4 cavités centrée sur le VD (n'incluant pas l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 2 cavités centrée sur le VG (n'incluant pas l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 3 cavités centrée sur le VG (n'incluant pas l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 4 cavités centrée sur le VG (incluant l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 2 cavités centrée sur le VG (incluant l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 3 cavités centrée sur le VG (incluant l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 4 cavités zoomée l'OG
- ☐ 1 coupe apicale 2 cavités zoomée l'OG
- ☐ 1 coupe parasternale grand axe zoomée sur la CCVG et la valve aortique
- ☐ 1 coupe parasternale petit axe segments basaux du VG
- ☐ 1 coupe parasternale petit axe segments médians du VG
- ☐ 1 coupe parasternale petit axe segments apicaux du VG
- ☐ 1 coupe sous-costale centrée sur la VCI

### **Mode bidimensionnel avec Doppler tissulaire couvrant la coupe :**

- ☐ 1 coupe apicale 4 cavités centrée sur le VG (n'incluant pas l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 4 cavités centrée sur le VD (n'incluant pas l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 2 cavités centrée sur le VG (n'incluant pas l'OG)
- ☐ 1 coupe apicale 3 cavités centrée sur le VG (n'incluant pas l'OG)

### **Mode bidimensionnel avec Doppler couleur :**

- ☐ 1 coupe apicale 4 cavités avec Doppler couleur sur la valve mitrale
- ☐ 1 coupe apicale 2 cavités avec Doppler couleur sur la valve mitrale
- ☐ 1 coupe apicale 3 cavités avec Doppler couleur sur la valve mitrale et la valve aortique
- ☐ 1 coupe parasternale grand axe zoomée sur la valve aortique avec Doppler couleur

### **Mode TM :**

- ☐ 1 tir TM parasternal grand axe sur le VG
- ☐ 1 tir TM sur la partie latérale de l'anneau tricuspide

### **Mode Doppler pulsé :**

- ☐ Flux mitral
- ☐ Flux sous-aortique
- ☐ Flux d'insuffisance pulmonaire

**Mode Doppler tissulaire :**

- ☐ Anneau mitral (latéral)
- ☐ Anneau mitral (septal)
- ☐ Anneau tricuspide (latéral)

**Mode Doppler continu :**

- ☐ Flux aortique
- ☐ Flux d'insuffisance tricuspide

**Toute autre anomalie doit être documentée.**

**Les régurgitations valvulaires doivent être quantifiées.**

### ***Annexe 3 : Protocole d'acquisition des coroscanners***

#### **1- Préparation de la patiente**

- a. Convocation 15 minutes avant le début de l'examen.
- b. Explication du déroulement de l'examen, explication du bénéfice attendue et des risques encourues.
- c. Vérification du taux de créatininémie et de sa clairance (ordonnance envoyée avec la convocation, prélèvement datant de moins de 72 h. en l'absence, patiente adressée au laboratoire de la clinique pasteur avec une ordonnance émise par le service).
- d. Vérification de l'absence d'allergie vraie (stade III de la classification de ring et meisner) et de l'absence de contre-indication à l'injection de Bbloquants.

NB : Contre-indications aux bbloquants :

- Asthme vraie ou BPCO sévère avec décompensation récente sous traitement de fond.
- Insuffisance cardiaque décompensée ou récemment décompensée
- Psoriasis sévère
- Syndrome de Raynaud sévère
- Trouble conducteur de haut degré non appareillé.
- Rétrécissement aortique sévère

#### **2- En salle d'examen :**

- a. Patiente allongée en décubitus dorsal, torse nu, bras au-dessus de la tête.
- b. Pose de 4 électrodes et recueil d'un bon signal ECG.
- c. Pose d'une voie veineuse au moins 18 G et test d'un débit important.
- d. En fonction du rythme cardiaque et l'absence de CI, injection de B bloquant :
  - i. Tant que FC > 70 mg, injection mg par mg d'ATENOLOL IV. Dose maximale théorique 20 mg.
- e. Test d'apnée
- f. Préparation de l'injecteur :
  - i. XENETIX ou OPTIJECT 350
  - ii. Bolus de 80 ml (adaptation au poids)
  - iii. Débit de 5 à 6 ml/sec
  - iv. Rincage par 40 ml de sérum physiologique à 3 cc/sec
- g. Si TA s > 100 mm Hg, administration d'une bouffée de NATISPRAY.

#### **3- Préparation de l'acquisition**

- a. Par ordre de faisabilité choix du protocole le moins irradiant possible :
  - i. FLASH sinon PROSPECTIF sinon RETROSPECTIF

- b. Réalisation des scouts
- c. Positionnement boîte de la carène à 2 cm sous le diaphragme
- d. Paramètres adaptées au protocole d'acquisition et à la morphologie de la patiente avec toujours choix du moins irradiant possible :
  - i. Si BMI patiente <25, utilisation de 100 kv, sinon 120 kv
  - ii. Mas adaptée au principe ALARA

#### 4- Acquisition

- a. Calcium scoring et si >600. Arrêt de l'examen.
- b. Roi dans l'aorte ascendante et déclenchement manuel
- c. Apnée
- d. Recueil DLP.

#### 5- Reconstruction

- a. Calcul automatique de la meilleure phase
- b. Reconstruction toutes les 10 % sur le segment temporel exploitable
- c. Transfert des données sur une console d'acquisition par le réseau PORTAL
- d. Gravage CD avec meilleur phase et multiphase.
- e. Sauvegarde des données sur PORTAL (verrouillage).

#### 6- Interprétation

- a. Etablissement d'un compte rendu par le radiologue posté
- b. Si anomalie coronaire potentiellement sérieuse, appel téléphonique du cardiologue personnel de la patiente ou à défaut du professeur PATHAK ou à défaut d'un membre de son service.
- c. Transmission d'un double du CR (avec la DLP) et du double du CD à l'ARC chargé du programme.
- d. Transmission d'un double du CR et du CD à la patiente.

#### ***Annexe 4 : Précisions concernant les biomarqueurs circulants***

Les données collectées sont issues de prélèvements sanguins qui sont des gestes supplémentaires par rapport au traitement ou suivi classique.

Les approches méthodologiques et techniques choisies pour quantifier les bio-marqueurs sont les dosages par multiplex (Cytokines, chemokines...), la cytométrie en flux (micropaticules) et la PCR en temps réel (microARNs)

Dosages :

- CRP, Tn I, BNP, NT-Pro BNP, 2- $\mu$ Globulin, IL-6, IL-8, IL 18, TNF-a, sVCAM-1, s-ICAM-1, sE-Sel, sP-Sel, vWF, PAI-1, Fibrinogène, TM, TGF-1.

5 tubes au total : - 1 tube Heparine 5mL (bouchon vert)

- 2 tubes de 5mL EDTA (bouchon violet)

- 2 tubes de 5mL en verre citraté (bouchon bleu)



**Modes opératoires à réaliser dans l'heure qui suit le prélèvement :**

**Commencer par sortir un tube d'IPF (Inhibiteur polymérisation fibrinogène) stocké à -20°C afin qu'il puisse décongeler pendant la centrifugation des tubes.**

*NB : Centrifugation de tous les tubes de prélèvement à 1500xg pendant 15 minutes*

**✓ Protocole expérimental à partir du tube Heparine:**

- Préparation du plasma par centrifugation du sang à 1500 x g pendant 15 minutes à la température de la pièce (20°C).
- Récupération du plasma et préparation de **6 microtubes** de 500 µl avec étiquette spéciale portant le *numéro d'anonymat - H (exemple : SJ001-H)*
- Stockage à **-80 °C** juste après récupération du plasma

**✓ Protocole expérimental à partir des 2 tubes EDTA:**

- Préparation du plasma par centrifugation du sang à 1500 x g pendant 15 minutes à la température de la pièce (20°C).
- Récupération du plasma et préparation de **12 microtubes** de 500 µl avec étiquette spéciale portant le *numéro d'anonymat - E (exemple : SJ001-E)*
- Stockage à **-80 °C** juste après récupération du plasma

**✓ Protocole expérimental à partir des 2 tubes Citrate:**

- Préparation du plasma par centrifugation du sang à 1500 x g (2000 rpm) pendant 15 min à la température de la pièce (20°C).
- Récupération du surnageant avec une pipette en plastique et transfert dans un tube stérile (10 ml)
- Le plasma pauvre en plaquettes (PPP) est obtenu immédiatement après centrifugation du surnageant à 13500 x g (11000 rpm) pendant 5 min à la température de la pièce.
- Le PPP est prélevé délicatement en utilisant une pipette en plastique, en évitant de toucher le culot de plaquettes, le surnageant est :

I. 1000 µl de PPP sont **mélangés à 5µL d'IPF** et aliquotée dans **4 microtubes** de 500 µl avec étiquette spéciale portant le *numéro d'anonymat – C/IPF (exemple : SJ001-C/IPF)* et congelés immédiatement à **-80°C**

II. l'autre partie de PPP restante est aliquotée dans **4 microtubes** de 500 µl avec étiquette spéciale portant le *numéro d'anonymat - C (exemple : SJ001-C)* et congelés immédiatement à **-80°C**

***Annexe 5 : Article - Early Detection of Cardiovascular Changes After Radiotherapy for Breast Cancer: Protocol for a European Multicenter Prospective Cohort Study (MEDIRAD EARLY HEART Study)***

Protocol

# Early Detection of Cardiovascular Changes After Radiotherapy for Breast Cancer: Protocol for a European Multicenter Prospective Cohort Study (MEDIRAD EARLY HEART Study)

Valentin Walker<sup>1</sup>, MSc; Anne Crijns<sup>2</sup>, MD, PhD; Johannes Langendijk<sup>2</sup>, MD, PhD; Daan Spoor<sup>2</sup>, MSc; Rozemarijn Vliegenthart<sup>3</sup>, MD, PhD; Stephanie E Combs<sup>4,5,6</sup>, MD, PhD; Michael Mayinger<sup>4</sup>, MD; Arantxa Eraso<sup>7</sup>, MD, PhD; Ferran Guedea<sup>8</sup>, MD, PhD; Manuela Fiuza<sup>9</sup>, MD, PhD; Susana Constantino<sup>10</sup>, PhD; Radia Tamarat<sup>11</sup>, PhD; Dominique Laurier<sup>12</sup>, PhD; Jean Ferrières<sup>13,14</sup>, MD, PhD; Elie Mousseaux<sup>15</sup>, MD, PhD; Elisabeth Cardis<sup>16,17,18</sup>, PhD; Sophie Jacob<sup>1</sup>, PhD

<sup>1</sup>Pôle Santé-Environnement (PSE-SANTE), Service de recherche sur les effets biologiques et sanitaires des rayonnements ionisants (SESANE), Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID), Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France

<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands

<sup>3</sup>Center for Medical Imaging, Department of Radiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands

<sup>4</sup>Department of Radiation Oncology, Technische Universität München (TUM), München, Germany

<sup>5</sup>Department of Radiation Sciences (DRS), Institute of Innovative Radiotherapy (iRT), Helmholtz Zentrum München (HMGU), München, Germany

<sup>6</sup>Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, München, Germany

<sup>7</sup>Department of Radiation Oncology, Institut Català d'Oncologia, Girona, Spain

<sup>8</sup>Department of Radiation Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain

<sup>9</sup>Department of Cardiology, Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

<sup>10</sup>Laboratory of Angiogenesis, Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

<sup>11</sup>Pôle Santé-Environnement (PSE-SANTE), Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France

<sup>12</sup>Pôle Santé-Environnement (PSE-SANTE), Service de recherche sur les effets biologiques et sanitaires des rayonnements ionisants (SESANE), Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France

<sup>13</sup>Department of Cardiology B and Epidemiology, University Hospital, Toulouse, France

<sup>14</sup>Unité Mixte de Recherche (UMR) 1027, The Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Toulouse, France

<sup>15</sup>Department of Radiology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris Descartes University, Paris, France

<sup>16</sup>Institute for Global Health (ISGlobal), Radiation Programme, Barcelona Biomedical Research Park (PRBB), Barcelona, Spain

<sup>17</sup>Pompeu Fabra University (UPF), Barcelona, Spain

<sup>18</sup>Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

**Corresponding Author:**

Sophie Jacob, PhD

Pôle Santé-Environnement (PSE-SANTE), Service de recherche sur les effets biologiques et sanitaires des rayonnements ionisants (SESANE)

Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID)

Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN)

BP17

Fontenay-aux-Roses,

France

Phone: 33 5 61 14 56 08

Email: [sophie.jacob@irsn.fr](mailto:sophie.jacob@irsn.fr)

## Abstract

**Background:** Breast cancer is the most common cancer among women, and radiotherapy plays a major role in its treatment. However, breast cancer radiotherapy can lead to incidental irradiation of the heart, resulting in an increased risk for a variety of heart diseases arising many years after radiotherapy. Therefore, identifying breast cancer patients at the highest risk for radiation-induced cardiac complications is crucial for developing strategies for primary and secondary prevention, which may



contribute to healthy aging. There is still a need for precise knowledge on the relationship between radiation dose to specific cardiac structures and early subclinical cardiac changes and their occurrence over time that could finally lead to cardiac complications.

**Objective:** The MEDIRAD EARLY HEART study aims to identify and validate new cardiac imaging and circulating biomarkers of radiation-induced cardiovascular changes arising within first 2 years of breast cancer radiotherapy and to develop risk models integrating these biomarkers combined with precise dose metrics of cardiac structures based on three-dimensional dosimetry.

**Methods:** The EARLY HEART study is a multicenter, prospective cohort study in which 250 women treated for breast cancer and followed for 2 years after radiotherapy will be included. Women treated with radiotherapy without chemotherapy for a unilateral breast cancer and aged 40-75 years meet the inclusion criteria. Baseline and follow-up data include cardiac measurements based on two-dimensional speckle-tracking echocardiography, computed tomography coronary angiography, cardiac magnetic resonance imaging, and a wide panel of circulating biomarkers of cardiac injury. The absorbed dose will be evaluated globally for the heart and different substructures. Furthermore, the dose-response relationship will allow modeling the radiation-induced occurrence and evolution of subclinical cardiac lesions and biomarkers to develop prediction models.

**Results:** This study details the protocol of the MEDIRAD EARLY HEART study and presents the main limits and advantages of this international project. The inclusion of patients began in 2017. Preliminary results are expected to be published in 2019, and complete analysis should be published in 2021.

**Conclusions:** The MEDIRAD EARLY HEART study will allow identifying the main cardiac imaging and blood-based determinants of radiation-induced cardiac injuries to better propose primary and secondary preventive measures in order to contribute to enhanced patient care and quality of life.

**Trial Registration:** ClinicalTrials.gov NCT03297346; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03297346> (Archived by WebCite at <http://www.webcitation.org/72KS7MIUU>)

**Registered Report Identifier:** RR1-10.2196/9906

(*JMIR Res Protoc* 2018;7(10):e178) doi:[10.2196/resprot.9906](https://doi.org/10.2196/resprot.9906)

## KEYWORDS

biomarkers; breast cancer; cardiotoxicity; cardiac diagnostic imaging; radiotherapy; radiation dosimetry

## Introduction

Cancer is a major burden on society, which is expected to increase worldwide due to the growth and aging of the population. Furthermore, breast cancer (BC) is the most commonly diagnosed cancer among women. In 2016, BC accounted for 29% of the total new cancer cases and 14% of the total cancer-related deaths among women worldwide [1]. While its incidence has been increasing in the past decade, the prognosis has markedly improved over the last decades with enhanced screening and medical support for these patients, resulting in longer life expectancy and 5-year relative survival rate > 60%-95% according to the age class in most Western countries [2]. This is due to improved detection programs and treatment modalities, including improved radiotherapy (RT) techniques. In the past few decades, RT has been increasingly used for the treatment of BC. Research has shown that RT presents a benefit in terms of reducing local recurrence and deaths resulting from BC [3]. Due to this increased survival rate, the interest in potential adverse effects and long-term consequences related to RT has spiked.

RT plays a major role in the treatment of BC, as >60% of all BC patients are irradiated as part of their curative treatment, and it improves outcome in terms of reducing the local recurrence and deaths resulting from BC [4]. However, BC RT can lead to incidental irradiation of the heart due to its presence within the irradiation field, resulting in an increased risk for a variety of heart diseases arising many years after RT [5], such as ischemic heart disease, congestive heart failure, arrhythmias,

conduction defects, valvular disease, or pericarditis, with relative risks within the range of 1.2-3.5 on comparing patients with left-sided BC (corresponding to patients with higher exposure to the heart) to patients with right-sided BC [6-8]. In parallel with the increase in the incidence of BC, the prevalence of BC survivors at risk for cardiac complications will, thus, gradually increase [3,4,6-8]. Technological developments in RT over the last decades, such as intensity-modulated radiotherapy or volumetric modulated arc therapy and deep inspiration breath-hold, have allowed for a marked reduction of cardiac doses, in particular for patients with left-sided BC; the mean heart dose has decreased from >5 Gy in the 1950s to <3 Gy in the last decade [9]. It has been shown that the use of these techniques in BC patients is of concern to the radiation oncologists and is widely implemented [10,11]. However, cardiac damage has been shown to be correlated with the mean heart dose, with a 7.4% increase in the rate of acute coronary events per 1 Gy (95% CI 2.9-14.5;  $P<.001$ ), with no minimum threshold for risk [8]. The risk for acute coronary events within first 9 years of RT has recently been confirmed by an additional publication [12], showing marked relationship between cardiac radiation dose and acute coronary event incidence. Therefore, as there appears to be no threshold dose below which cardiac complications do not appear, radiation-induced cardiac diseases remain potential, severe, late complications of BC RT. Moreover, dose distributions in the heart are extremely heterogeneous, and some cardiac substructures such as the apex and the apical-anterior segment can still receive higher doses. Therefore, there is still an urgent need for preventive measures. Long before the onset of clinically significant late cardiac



complications, subclinical cardiac changes may occur over weeks, months, or years after RT that can be detected using anatomical and functional cardiac imaging or circulating biomarkers [13].

In the context of BC RT-induced functional cardiac changes, a recent advanced echocardiographic technique (automated two-dimensional speckle-tracking echocardiography, ECHO-ST, or cardiac strain) has been used for detecting and quantifying subtle (subclinical) disturbances in left ventricular strain and function. A Belgian team first showed that global longitudinal strain and strain rate were substantially decreased (mean 5%) during the first year following breast RT [14]. This result was confirmed by other studies in patients with left-sided BC whose global longitudinal strain and apical strain were diminished. In addition, the basal regions showed a compensatory increase in function, although not sufficient to compensate for the global functional loss resulting in a decrease in the global longitudinal strain [14-18]. Moreover, among patients with right-sided BC RT, a deterioration in basal anterior strain segments after RT was observed, whereas the global function remained unaffected [19].

Cardiac computed tomography (CT) without contrast and CT coronary angiography (CTCA) allows the determination of the coronary artery calcium (CAC) score and detection of plaques and stenosis along the coronary arteries. The presence and diffusion of calcium, plaque, and stenosis expose patients to a higher risk for coronary artery disease (CAD). Based on an analysis of 15 segments of coronary arteries per patient with acute chest pain, an increase in calcified and noncalcified plaques of around 15% was observed during a 2-year follow-up [20]. While this study did not consider radiation exposure of the heart, it does illustrate that the CTCA could be used for monitoring short-term coronary changes and has the potential to detect the onset or progression of early coronary changes due to irradiation among women treated with BC RT. To date, three studies have measured the amount of CAC in the years following RT treatment for BC. In two studies, no elevated CAC scores in BC patients were found 5-15.7 years after RT treatment, whereas one study did find an increase in the CAC score depending on the radiation dose to the heart [21-23]. Among the studies that did not find a CAC score increase, one did not include baseline CAC scores and the other only included a relatively small number of patients, making it difficult to draw definitive conclusions from these two studies. In young Hodgkin's lymphoma survivors (all aged <55 years), elevated CAC scores have been found 5-35 years after RT [24-26]. A study concerning the general population investigated CAC scores at baseline and after 10 years of follow-up [27]; the results showed that the diagnosis of cancer and its treatments were markedly associated with an increase in CAC scores even after accounting for cardiac risk factors. The results of these studies suggest that RT is associated with increased CAC scores in the long term and, therefore, support the hypothesis that accelerated atherosclerosis is one of the mechanisms contributing to an increase in RT-induced cardiac events after cardiac irradiation.

Cardiac magnetic resonance imaging (MRI), which is considered as the gold standard to characterize myocardial tissue and

measure ventricular volumes and function, was used to show that right ventricular systolic function was decreased in a BC cohort at 24 months after RT [16]. Furthermore, a decline in temporary ejection fraction was observed on MRI (in patients treated with three-dimensional [3D] conformal radiotherapy and not in patients treated with intensity-modulated radiotherapy) at 6 months, which resolved at 24 months. Left and right ventricular systolic functions determined using MRI were reduced at 24 months (but still within the normal range) for the whole cohort. Furthermore, using T1 mapping, a promising technique to quantify morphologic tissue injuries, it was shown in cancer survivors (including BC patients) that interstitial or diffuse myocardial fibrosis was elevated 3 years after anthracycline-based chemotherapy independent of the underlying cancer or comorbidities, suggesting that imaging biomarkers of interstitial fibrosis are related to prior receipt of potentially cardiotoxic cancer treatment [28], which may also include ionizing radiation.

A major challenge is the identification of reliable circulating biomarkers that could help diagnose and predict cardiotoxicity. Many classical biomarkers (eg, C-reactive protein, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and troponin) have been shown to be potential biomarkers for cardiac damage after RT [29]. In addition, circulating inflammatory cytokines indicated tissue inflammation [30]. Radiation injury to the myocardium is primarily caused by damage to the microvasculature, leading to inflammatory and thrombotic changes, capillary loss, focal ischemia, and interstitial fibrosis [31,32]; these pathological changes can cause congestive heart failure.

One relatively recent advancement in this area is the discovery of circulating extracellular vesicles (EVs), including microparticles and exosomes, and their emergence as mediators of a new important mechanism of cell-to-cell communication [33]. The role of EVs in mediating vascular dysfunction suggests that they may represent novel pathways in short- or long-distance paracrine intercellular signaling in the vascular environment. High levels of circulating EVs (involving microparticles) found in many cardiovascular diseases demonstrate the importance of platelet, monocyte, and endothelial activation and could condition remote sustainability illnesses [34].

Exosomes carry a composite cargo of cardiac microRNAs (miRNAs). MiRNAs are posttranscriptional inhibitory regulators of gene expression that are emerging as important mediators of intercellular communication, being involved in the transmission of biological signals between cells. To date, several miRNAs have been identified as having a primary impact on many biological processes that are of direct relevance to cardiovascular complications. The exosomal trafficking of miRNAs from the heart is largely unexplored. Interventional cardiologists have already provided evidence that cardiac-expressed miRNAs (miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-208a, miR-208b, and miR-499) increase in the blood acutely following a myocardial infarction, and some of these studies have additionally scrutinized the diagnostic potential of miRNAs by comparing them with cardiac troponin [35,36]. In a clinical study, it has been demonstrated that the plasma concentration of EVs and their cargo of cardiac miRNAs increased in patients undergoing



coronary artery bypass graft and were positively correlated with cardiac troponin [36]. Another hypothesis that remains to be explored is that the irradiation may be responsible for an increase in the number of circulating levels of EVs associated with certain miRNAs expressed by the cells of the heart tissue. Finally, studies have examined the global DNA methylation and risk for cardiovascular disease. The methylation of Bcl-2/adenovirus E1B 19kD-interacting protein 3, SuperOxide Dismutase, Glutathione S-transferase P, Apolipoprotein E, B-cell lymphoma 2, BCL-2-associated X protein, and tissue inhibitor of metalloproteinases-3 promoters has been associated with the presence of CAD, which is the most prevalent cardiovascular disease following the exposure to radiation and may be useful for diagnostic and monitoring purposes [37].

These previous studies have shown that early subclinical cardiac changes can occur in BC patients after RT. Additionally, classical cardiac biomarkers have been shown to be potential candidates to monitor cardiac damage after RT. Identifying the main cardiac imaging and blood-based determinants of radiation-induced cardiac injuries is crucial for developing strategies for primary and secondary prevention. Primary prevention includes radiation dose optimization to the most critical structures of the heart. Secondary prevention requires identification of patients at risk as early as possible before and after RT. So far, little has been done regarding the relationship between dose distribution to different anatomical cardiac structures during RT and early cardiovascular changes that may lead to cardiac complications. Mathematical models have been developed in recent years with the aim of using dosimetric data to estimate a complication probability—the Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models. Research on parameters to optimize the NTCP models (physical imaging, dosimetry, and clinical) is a major challenge to improve knowledge on the relationship between a received dose and toxicity to healthy tissue [38,39]. Moreover, the enrichment of these models with biological data is fundamental to improve risk prediction. Primary and secondary prevention measures require precise knowledge of the relationship between the dose to specific cardiac structures and the occurrence of early subclinical cardiac changes over time. To date, little has been done on elucidating the specific relationships between doses to cardiac structures and subsequent early cardiac toxicity, and NTCP models have been poorly exploited [40]. However, a prerequisite for further sparing of tissue subregions, as well as the analysis of NTCP properties, requires prospective identification of these structures, and their dose-volume properties must be taken into account in prospective treatment planning [41].

In this context, in the frame of the European MEDIRAD project [42], the EARLY HEART study was launched in July 2017 with the aims of identifying and validating the most important cardiac imaging biomarkers (based on ECHO-ST, CTCA, and MRI) and circulating biomarkers of radiation-induced cardiovascular changes arising within first 2 years of BC RT and of developing risk prediction models, such as NTCP models,

integrating these biomarkers combined with precise dose metrics of cardiac structures based on 3D-dosimetry.

## Methods

### Study Design

MEDIRAD EARLY HEART (NCT03297346) is a multicenter, prospective cohort study that will include female patients with left- and right-sided BC treated with postoperative RT without chemotherapy after primary breast-conserving surgery. The patients will be followed for 2 years after RT, based on cardiac imaging and circulating biomarkers further detailed below. Five investigating centers are involved in the study: Clinique Pasteur (Toulouse, France) for the Institute of Radiation Protection and Nuclear Safety (Fontenay-aux-Roses, France), the University Medical Center Groningen (UMCG; Groningen, the Netherlands), die Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM MED; Munich, Germany), Institut Català d'Oncologia (Girona, Spain), and Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa (Lisbon, Portugal). Furthermore, Paris Descartes University (Paris, France) is involved in the study as core lab for the centralized analysis of cardiac CT and cardiac MRI. Data collection is expected to be performed until autumn 2020.

### Ethical Considerations

This study will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (amended at the 64th World Medical Association General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) and in accordance with the principles of “Good Clinical Practice” and the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO). The 5 investigating centers have received approvals from their local ethical committees (France: Comité de Protection de Personnes Sud-Ouest IV, ID: CPP2015/66/2015-A00990-69-R1, and Agence Nationale de Sécurité des Médicaments, ID: 150873B-12; the Netherlands: Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Groningen [METc UMCG], ID: METc 2017/379, NL62360.042.17; Germany: Ethikkommission der Technischen Universität München, ID: 235/17 S; Spain: Comité d'Ética d'Investigatio CEAi GIRONA, ID: EARLY HEART v1.1 05/07/2017 i FIP v1.3; Portugal: Comissao de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Norte e do Centro Académico de Medicina de Lisboa [CHLN e CAML], ID: 257/2017).

### Study Population, Site Participation, and Recruitment

In this study, we plan to include 250 female patients with unilateral BC treated at the 5 participating centers with postoperative modern photon-based planning CT after breast-conserving surgery, without chemotherapy, who are aged 40-75 years at the time of RT. The determination of the size of the study population is based on power calculation detailed later.

**Textbox 1** details the additional inclusion and exclusion criteria as well as early dismissal (after inclusion) criteria. Each patient is included at the baseline before RT and followed for 2 years after RT. Informed consent of each patient was collected before inclusion.



**Textbox 1.** Inclusion, exclusion, and early dismissal criteria in the EARLY HEART study.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Female unilateral breast cancer patients</li> <li>• Treated with primary breast-conserving surgery for stage I-III invasive adenocarcinoma of the breast or ductal carcinoma <i>in situ</i></li> <li>• Age 40-75 years at the time of starting radiotherapy</li> <li>• World Health Organization performance status 0-1</li> <li>• Planned for radiotherapy alone to the breast with or without the lymph node areas</li> <li>• Radiotherapy based on planning-computed tomography using either three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, or volumetric modulated arc therapy/RapidArc</li> <li>• Written informed consent</li> </ul> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Male breast cancer patients</li> <li>• Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy</li> <li>• M1 disease (metastatic breast cancer)</li> <li>• Medical history of coronary artery disease and myocardial infarction and atrial fibrillation</li> <li>• Previous thoracic or mediastinal radiation</li> <li>• Contraindications to injection of iodinated contrast such as allergy or renal failure</li> <li>• Pregnancy or lactation</li> </ul> <p>Dismissal criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrial fibrillation detected on electrocardiogram before radiotherapy</li> <li>• Abnormal echocardiography before radiotherapy defined as either left ventricular ejection fraction &lt;50% or longitudinal strain <math>\leq -16\%</math> or longitudinal strain rate <math>&lt; -1\%</math> or abnormal wall motion</li> <li>• Computed tomography coronary angiography results before radiotherapy requiring revascularization</li> <li>• Presence of myocardial infarction based on magnetic resonance imaging before radiotherapy</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Conduct of the Study

### Before Inclusion

At each center, radiation oncologists enable first contact with women diagnosed with BC. During the first visit with the radiation oncologist, he or she presents the study and its implications to female patients for whom RT is planned. The radiation oncologist ensures that women meet the inclusion criteria in the study and study information leaflet detailing the protocol is given with a consent form.

### Before Start of Radiotherapy

About 1-2 weeks before the start of RT, women agreeing to participate in the study hand their signed written informed consent form and are then considered as included. Once included, the women's follow-up protocol is implemented. Before the start of RT, several interventions are performed.

- An electrocardiogram to detect any arrhythmia, followed by an automated ECHO-ST, which is the most commonly used modality to evaluate myocardial dysfunction and a new technique for assessing myocardial deformation.
- CTCA using both low-dose, nonenhanced and enhanced CT scans to evaluate coronary artery lesions by assessing

morphological information, including plaques and stenosis of the arteries, and determination of the CAC score.

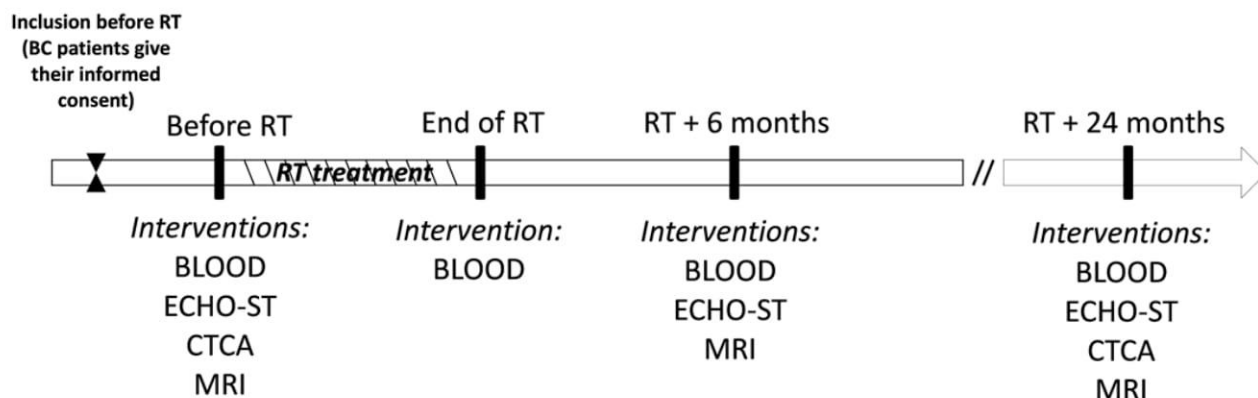
- MRI to measure the ventricular function and size and wall thickness of the two heart chambers; tissue characterization by delayed enhancement; and pre- or postcontrast T1 mapping and precontrast T2 mapping of the left ventricle.
- Blood sampling (BLOOD) will be performed to allow analyses of circulating biomarkers based on a panel of circulating classical and novel blood-based biomarkers (further details below).

Furthermore, toxicity is assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03), which is widely accepted throughout the oncology community as the standard classification and severity grading scale for adverse events in cancer therapy clinical trials and other oncology settings.

### Subsequent Follow-Up

During subsequent follow-up, imaging and circulating biomarkers are collected at specific time points after RT up to 24 months: (1) at the end of RT: BLOOD; (2) 6 months after RT: ECHO-ST, MRI, and BLOOD; (3) 2 years after RT: electrocardiogram and ECHO-ST, CTCA, MRI, and BLOOD. Figure 1 describes the different steps of the EARLY HEART study protocol.

**Figure 1.** Main steps of the EARLY HEART study protocol. RT: radiotherapy; BC: breast cancer; BLOOD: blood sample for circulating biomarkers; ECHO-ST: two-dimensional speckle-tracking echocardiography; CTCA: computed tomography coronary angiography; MRI: magnetic resonance imaging.



## Data Collection

A precise description of the cancer and information about main risk factors of a cardiac event (eg, age, body mass index [BMI], smoking status, blood pressure, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, etc) are collected at inclusion. In addition, we collect information on the use of hormone therapy, such as antiaromatase, as it may lead to an increased cardiovascular risk [43,44]. Cardiac imaging (ECHO-ST, CT, and MRI) and circulating biomarkers measurements are detailed in [Textbox 2](#) and [Figures 1 and 2](#). Strain measurements will be based on automated ECHO-ST, which partly depends on the type of device (eg, GE, Philips, and Siemens). Not all the centers use the same device, but each patient from each center will be followed using the same device; this will allow comparing the evolution of strain measurements from baseline to the end of follow-up as a relative value, without been biased by the type of device [45].

## Dosimetry

For cardiac dosimetry, automated segmentation of all cardiac structures (including coronary arteries) is performed to ensure the uniformity of the segmentation procedure across centers. This multiatlas automatic segmentation tool of the heart, developed by UMCG, is based on the atlas by Feng et al [48] (Mirada RTx [version 1.6]; Mirada Medical, Oxford, United Kingdom) [49]. This automatic segmentation allows reducing the interobserver variability in contouring organs at risk. With delineated volumes, it is possible to calculate the exact planned radiation dose for the different volumes of the heart. Using the individual doses of patients, the dose-effect relationship can be calculated independently of RT technique or treatment volume. For the cardiac structures such as the whole heart, left atrium, right atrium, left ventricle, right ventricle, strain segments of the left ventricle, and coronary arteries, a minimum dose ( $D_{\min}$ ) is obtained, as well as a maximum dose ( $D_{\max}$ ), a mean dose ( $D_{\text{mean}}$ ), volumes of the structure receiving at least 1, 2, up to the total dose of Gy ( $V_1$ ,  $V_2$ ,...until the  $V_{\text{total dose}}$ ). The same is obtained for the  $D_1$ ,  $D_2$ , and so on, up to  $D_{100}$  (the dose to 1%, 2%, up to the total of 100% of the volume).

## Study Endpoints

### Primary Endpoint

The primary endpoint is a mean decrease in the global longitudinal strain or global longitudinal strain rate, determined using cardiac ECHO-ST, of at least 2.5% between the baseline and 24 months after RT [50,51].

### Secondary Endpoints

Secondary endpoints are defined as follows:

- Changes in myocardial function compared with baseline assessed using echocardiography 6-24 months after RT.
- Anatomical changes in coronary artery atherosclerosis compared with baseline (number of coronary segments containing any plaque or stenosis and calcium score) on CTCA 24 months after RT. The endpoint is defined as  $\geq 15\%$  changes.
- Myocardial changes (morphology, function, tissue characterization by the delayed enhancement, and pre- or postcontrast T1 mapping) compared with baseline on MRI 6-24 months after RT. The endpoint is an increase in the mean precontrast T1 mapping value of, at least, 7%.
- Temporal changes in circulating biomarkers at the end of RT and 6-24 months after RT compared with baseline. The endpoint is a statistically significant increase or decrease in each biomarker between time points.

## Statistical Analysis

### Sample Size Calculation

The MEDIRAD EARLY HEART study includes 250 women. With 250 patients, this study will have a statistical power of 80% to detect a minimum decrease of 2.5% in global longitudinal strain between baseline measurement and 24 months after RT measurement [14]. The baseline value was derived from the literature: mean global longitudinal strain before RT =  $-16.5\%$  (SD 2.1%) [52]. In addition, an alpha level of 5% was considered, based on paired tests for comparison with the baseline reference value. Furthermore, the final size was slightly increased to consider the possible loss to follow-up due to death or other reason.



**Textbox 2.** Main cardiac imaging and circulating biomarkers in the EARLY HEART study.

## Two-dimensional speckle-tracking echocardiography

- Global and segmental longitudinal strain and strain rate (more details on the definition of segments in [Figure 2 \[46\]](#))
- Global and segmental radial strain and strain rate
- Left ventricular ejection fraction using Simpson's biplane method
- E/A wave ratio: ratio of peak velocity blood flow from gravity in early diastole (the E wave) to peak velocity flow in late diastole caused by atrial contraction (the A wave)
- E/Ea wave ratio: ratio of peak velocity blood flow from gravity in early diastole (the E wave) to Early diastolic velocity of lateral mitral annulus (e' lateral)
- Tricuspid annular plane systolic excursion
- Heart rate
- Cardiac output measured by multiplying heart rate by the stroke volume

## Computed tomography coronary angiography

- Coronary artery calcium score, based on Agatston, volume, and mass; overall and per artery (left main coronary artery, left anterior descending artery, left circumflex artery, and right coronary artery)
- Presence and type of plaque (noncalcified, partly calcified, and calcified); overall and per segment or artery (more details in [Figure 3 \[47\]](#))
- Presence and severity of luminal narrowing based on plaque; overall and per segment or artery

## Magnetic resonance imaging

- Cardiac morphology: right ventricular end-diastolic and end-systolic volumes, left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes, left ventricular mass, etc
- Cardiac function: left ventricular ejection fraction, right ventricular ejection fraction
- Presence and extent of myocardial infarction based on delayed enhancement
- Tissue characterization based on pre- or postcontrast T1 mapping
- Presence of myocardial edema based on T2 mapping

## Circulating biomarkers

- Classical markers:
  - Markers of cardiac injury: C-reactive protein, Troponin I, Troponin T, B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal-proBNP, beta2-microglobulin, Galectin 3
- New biomarkers:
  - Extracellular vesicles: microparticles: CD14 (monocytes), CD31 (endothelial), CD41 (platelets), CD3 (lymphocytes), CD235a (erythrocytes); exosomes
  - MicroRNAs (miRNAs): cardiac miRNAs (miR-1, miR-24, miR-133a/b, miR-208a/b, miR-210); noncardiovascular miRNAs (miR-122)
  - Circulating DNA methylation

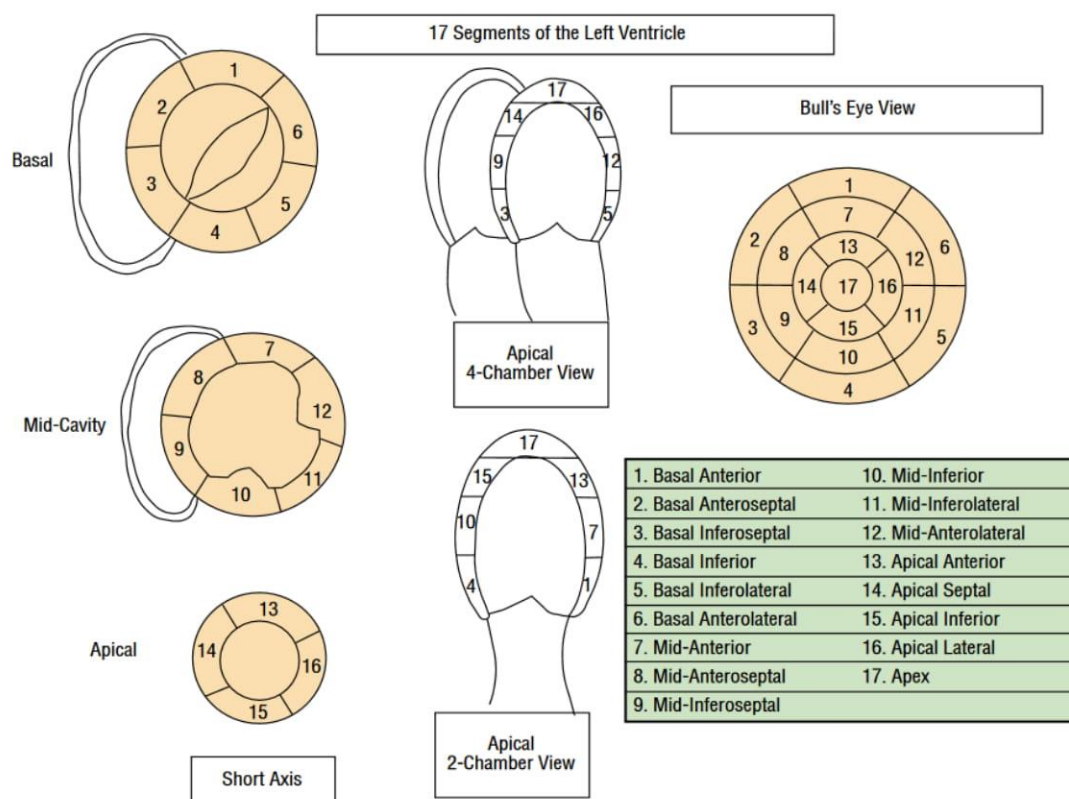
**Planned Analysis**

Differences in biomarkers between unexposed and paired exposed groups (eg, right- vs left-sided breast RT) at different time points will be analyzed to generate preliminary hypotheses on the effects of RT on the heart. To investigate the time course of continuous variables extracted from ECHO-ST, CTCA, or MRI measurements and the relation with radiation dose to a variety of cardiac structures, mixed regression models will be used. Confounding variables such as age, blood pressure, BMI, smoking status, hypertension, hypercholesterolemia, or use of hormone therapy will be included in the risk models. Changes

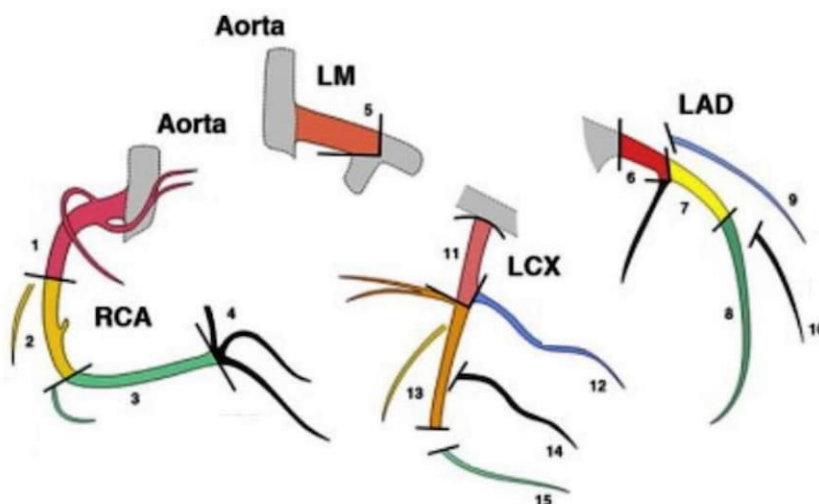
in cardiac biomarkers will be correlated with dose distribution data. An integrative clinical-biological risk score will be developed for individual risk prediction and, finally, multivariable NTCP models will be constructed integrating these biomarkers combined with dose metrics of cardiac structures based on 3D-dosimetry.

All statistical analyses will be performed using SAS statistical software for Windows (SAS Institute, Cary, NC). Furthermore, linear regression models will be performed using generalized estimating equations (Proc Genmod) and linear mixed models (Proc Mixed). An alpha level of .05 will be accepted as significant.

**Figure 2.** Classification of the 17 segments of the left ventricle in bull's-eye view, echocardiographic parasternal short-axis slices, and apical 4- and 2-chamber views.



**Figure 3.** The 15 segments of the coronary arteries. LM: left main coronary; LAD: left anterior descending artery; LCX: left circumflex artery; RCA: right coronary artery.



## Results

The inclusion of patients in this European cohort began in 2017. Preliminary results are expected to be published in 2019, and complete analysis should be published in 2021.

## Discussion

### Summary

The MEDIRAD EARLY HEART study is an original multidisciplinary approach to detect and evaluate early

radiation-induced cardiotoxicity based on a prospective multicenter cohort study that will finally include 250 patients. It was designed to combine both cardiac imaging information regarding potential early myocardial dysfunction, anatomical coronary changes, and changes in a large panel of circulating cardiac damage biomarkers occurring within first 2 years of RT, based on a precise cardiac dosimetry, allowing to analyze the effect of not only mean heart dose but also doses absorbed by specific heart structures, which better reflect the heterogeneity of dose absorbed by the heart. Provided with patients' own biological, clinical, and dosimetric parameters, our risk models



should allow obtaining individualized risk for patients and enhance knowledge for primary and secondary prevention in these patients.

### Strengths and Limitations

A strength of the MEDIRAD EARLY HEART study is the use of ECHO-ST, CTCA, and MRI, which is the most complete approach used for assessing cardiac changes so far. Effects of specific doses to the whole heart and to specific cardiac substructures have only been assessed in a few studies [8,53] that have revealed the importance of better knowledge for assessing the effects of RT to critical structures of the heart, including the effect of both radiation dose and volume of the heart exposed, further illustrated in a previous study that showed that the use of mean heart dose as a surrogate to the coronary doses was not reliable [47,53,54]. This heart substructure dosimetry was retained for the MEDIRAD EARLY HEART study with an automatic method for the treatment of dosimetry that should allow us to obtain consistent results. The approach of simultaneous assessment of multiple biomarkers, including EVs and cardiac miRNAs, has never been used before and should help understand some biological mechanisms involved in the radiation-induced cardiac changes. The study will allow

producing short-term results about subclinical cardiac changes but will not produce, at this stage, results on long-term consequences of early cardiovascular changes. The long-term significance of the observed changes will remain an important issue, and our results should help focus on “at-risk” patients for longer follow-ups.

### Conclusions

In the context of RT, cardiac risks exist due to the presence of normal cardiac tissue in the irradiated field; this can, unfortunately, affect the quality of life of BC survivors, whose numbers are increasing. As a consequence, there is a need for further research to improve the early detection of late cardiac effects in mostly asymptomatic patients and also to improve the prediction and prevention among these patients [55]. MEDIRAD EARLY HEART results will allow for the optimization of RT protocols, leading to personalized treatments with increased therapeutic efficacy and will, therefore, contribute to improve the radiation protection of BC patients. Additionally, it should improve the prediction and prevention of potential lesions to normal cardiac tissues surrounding tumors and ultimately enhance patients' care and quality of life.

### Acknowledgments

The EARLY HEART study is supported by the European Community's Horizon 2020 Programme, in the frame of the MEDIRAD-Implications of Medical Low Dose Radiation Exposure—a project for the period 2017-2021 (this project has received funding from the Euratom research and training programme 2014-2018 under grant agreement No. 755523).

### Conflicts of Interest

None declared.

### References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30 [FREE Full text] [doi: [10.3322/caac.21332](https://doi.org/10.3322/caac.21332)] [Medline: [26742998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742998/)]
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015 Mar 14;385(9972):977-1010 [FREE Full text] [doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)] [Medline: [25467588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25467588/)]
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011 Nov 12;378(9804):1707-1716 [FREE Full text] [doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)] [Medline: [22019144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019144/)]
4. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 Dec 17;366(9503):2087-2106 [FREE Full text] [doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7)] [Medline: [16360786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360786/)]
5. Jacob S, Ferrières J. Breast cancer radiotherapy: A case of double jeopardy. *Arch Cardiovasc Dis* 2016 Nov;109(11):587-590 [FREE Full text] [doi: [10.1016/j.acvd.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.09.001)] [Medline: [27836785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27836785/)]
6. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005 Aug;6(8):557-565. [doi: [10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5)] [Medline: [16054566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054566/)]
7. Giordano SH, Kuo Y, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 Mar 16;97(6):419-424 [FREE Full text] [doi: [10.1093/jnci/dji067](https://doi.org/10.1093/jnci/dji067)] [Medline: [15770005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15770005/)]
8. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013 Mar 14;368(11):987-998. [doi: [10.1056/NEJMoa1209825](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825)] [Medline: [23484825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23484825/)]



9. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Dec 01;69(5):1484-1495. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2007.05.034](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.034)] [Medline: [18035211](#)]
10. Duma M, Münch S, Oechsner M, Combs SE. Heart-sparing radiotherapy in patients with breast cancer: What are the techniques used in the clinical routine?: A pattern of practice survey in the German-speaking countries. *Med Dosim* 2017;42(3):197-202. [doi: [10.1016/j.meddos.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.03.002)] [Medline: [28502653](#)]
11. Duma MN, Münch S, Oechsner M, Combs SE. Are heart toxicities in breast cancer patients important for radiation oncologists? A practice pattern survey in German speaking countries. *BMC Cancer* 2017 Aug 23;17(1):563 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12885-017-3548-2](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3548-2)] [Medline: [28835224](#)]
12. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol* 2017 Apr 10;35(11):1171-1178. [doi: [10.1200/JCO.2016.69.8480](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.8480)] [Medline: [28095159](#)]
13. Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol* 2016 Apr 07;11:54 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s13014-016-0627-5](https://doi.org/10.1186/s13014-016-0627-5)] [Medline: [27056179](#)]
14. Erven K, Jurcut R, Weltens C, Giusca S, Ector J, Wildiers H, et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Apr 01;79(5):1444-1451. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.004)] [Medline: [20605341](#)]
15. Tuohinen SS, Skyttä T, Virtanen V, Luukkaala T, Kellokumpu-Lehtinen P, Raatikainen P. Early effects of adjuvant breast cancer radiotherapy on right ventricular systolic and diastolic function. *Anticancer Res* 2015 Apr;35(4):2141-2147. [Medline: [25862870](#)]
16. Heggemann F, Grotz H, Welzel G, Dösch C, Hansmann J, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Cardiac Function After Multimodal Breast Cancer Therapy Assessed With Functional Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Nov 15;93(4):836-844. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2015.07.2287](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2287)] [Medline: [26530752](#)]
17. Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurcut R, Wildiers H, et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Apr 01;85(5):1172-1178. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.09.022](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.022)] [Medline: [23149005](#)]
18. Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Lonergan D, et al. Strain Imaging Detects Dose-Dependent Segmental Cardiac Dysfunction in the Acute Phase After Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017 Sep 01;99(1):182-190. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.05.030](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.030)] [Medline: [28816145](#)]
19. Tuohinen SS, Skyttä T, Poutanen T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017 Apr;33(4):463-472. [doi: [10.1007/s10554-016-1021-y](https://doi.org/10.1007/s10554-016-1021-y)] [Medline: [27873127](#)]
20. Lehman SJ, Schlett CL, Bamberg F, Lee H, Donnelly P, Shturman L, et al. Assessment of coronary plaque progression in coronary computed tomography angiography using a semiquantitative score. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009 Nov;2(11):1262-1270 [FREE Full text] [doi: [10.1016/j.jcmg.2009.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.07.007)] [Medline: [19909929](#)]
21. Tjessem KH, Johansen S, Malinen E, Reinertsen KV, Danielsen T, Fosså SD, et al. Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Oct 01;87(2):337-343. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2013.05.038](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.038)] [Medline: [23886416](#)]
22. Chang M, Suh J, Kirtani V, Dobrescu A, Haas J, Zeldis S, et al. Coronary Calcium Scanning in Patients after Adjuvant Radiation for Early Breast Cancer and Ductal Carcinoma In situ. *Front Oncol* 2013;3:253 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fonc.2013.00253](https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00253)] [Medline: [24093087](#)]
23. Mast ME, Heijnenbroek MW, van KML, Petoukhova AL, Scholten AN, Wolterbeek R, et al. Less increase of CT-based calcium scores of the coronary arteries : Effect three years after breast-conserving radiotherapy using breath-hold. *Strahlenther Onkol* 2016 Oct;192(10):696-704. [doi: [10.1007/s00066-016-1026-4](https://doi.org/10.1007/s00066-016-1026-4)] [Medline: [27534410](#)]
24. Andersen R, Wethal T, Günther A, Fosså A, Edvardsen T, Fosså SD, et al. Relation of coronary artery calcium score to premature coronary artery disease in survivors >15 years of Hodgkin's lymphoma. *Am J Cardiol* 2010 Jan 15;105(2):149-152. [doi: [10.1016/j.amjcard.2009.09.005](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.005)] [Medline: [20102909](#)]
25. Apter S, Shemesh J, Raanani P, Portnoy O, Thaler M, Zissin R, et al. Cardiovascular calcifications after radiation therapy for Hodgkin lymphoma: computed tomography detection and clinical correlation. *Coron Artery Dis* 2006 Mar;17(2):145-151. [Medline: [16474233](#)]
26. Rademaker J, Schöder H, Ariaratnam NS, Strauss HW, Yahalom J, Steingart R, et al. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: coronary CT angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Jul;191(1):32-37. [doi: [10.2214/AJR.07.3112](https://doi.org/10.2214/AJR.07.3112)] [Medline: [18562721](#)]
27. Whitlock MC, Yeboah J, Burke GL, Chen H, Klepin HD, Hundley WG. Cancer and Its Association With the Development of Coronary Artery Calcification: An Assessment From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2015 Nov 09;4(11) [FREE Full text] [doi: [10.1161/JAHA.115.002533](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002533)] [Medline: [26553214](#)]



28. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, D'Agostino RB, Meléndez GC, Hamilton CA, et al. Anthracycline-Associated T1 Mapping Characteristics Are Elevated Independent of the Presence of Cardiovascular Comorbidities in Cancer Survivors. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016 Aug;9(8) [FREE Full text] [doi: [10.1161/CIRCIMAGING.115.004325](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004325)] [Medline: [27502058](#)]
29. D'Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, Gianicolo EAL, Tramacere F, Monetti A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Feb 01;82(2):e239-e246. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.03.058](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.058)] [Medline: [21640499](#)]
30. Ito T, Ikeda U. Inflammatory cytokines and cardiovascular disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003 Sep;2(3):257-265. [Medline: [14561160](#)]
31. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003 Jul;13(3):346-356. [doi: [10.1016/S1053-4296\(03\)00026-2](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00026-2)] [Medline: [12903022](#)]
32. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 2010 Dec;174(6):865-869. [doi: [10.1667/RR1862.1](https://doi.org/10.1667/RR1862.1)] [Medline: [21128810](#)]
33. Flamant S, Tamarat R. Extracellular Vesicles and Vascular Injury: New Insights for Radiation Exposure. *Radiat Res* 2016 Aug;186(2):203-218 [FREE Full text] [doi: [10.1667/RR14482.1](https://doi.org/10.1667/RR14482.1)] [Medline: [27459703](#)]
34. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001 Nov 27;104(22):2649-2652 [FREE Full text] [Medline: [11723013](#)]
35. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2011 Nov;51(5):872-875. [doi: [10.1016/j.yjmcc.2011.07.011](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.07.011)] [Medline: [21806992](#)]
36. Emanueli C, Shearn AIU, Laftah A, Fiorentino F, Reeves BC, Beltrami C, et al. Coronary Artery-Bypass-Graft Surgery Increases the Plasma Concentration of Exosomes Carrying a Cargo of Cardiac MicroRNAs: An Example of Exosome Trafficking Out of the Human Heart with Potential for Cardiac Biomarker Discovery. *PLoS One* 2016;11(4):e0154274 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0154274](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154274)] [Medline: [27128471](#)]
37. Duan L, Hu J, Xiong X, Liu Y, Wang J. The role of DNA methylation in coronary artery disease. *Gene* 2018 Mar 10;646:91-97. [doi: [10.1016/j.gene.2017.12.033](https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.033)] [Medline: [29287712](#)]
38. Trott K, Doerr W, Facoetti A, Hopewell J, Langendijk J, van LP, et al. Biological mechanisms of normal tissue damage: importance for the design of NTCP models. *Radiother Oncol* 2012 Oct;105(1):79-85. [doi: [10.1016/j.radonc.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.05.008)] [Medline: [22748390](#)]
39. Acosta O, Drean G, Ospina JD, Simon A, Haigron P, Lafond C, et al. Voxel-based population analysis for correlating local dose and rectal toxicity in prostate cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2013 Apr 21;58(8):2581-2595 [FREE Full text] [doi: [10.1088/0031-9155/58/8/2581](https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/8/2581)] [Medline: [23528429](#)]
40. Cella L, Oh JH, Deasy JO, Palma G, Liuzzi R, D'Avino V, et al. Predicting radiation-induced valvular heart damage. *Acta Oncol* 2015 Nov;54(10):1796-1804 [FREE Full text] [doi: [10.3109/0284186X.2015.1016624](https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1016624)] [Medline: [25800857](#)]
41. Duma MN, Herr A, Borm KJ, Trott KR, Molls M, Oechsner M, et al. Tangential Field Radiotherapy for Breast Cancer-The Dose to the Heart and Heart Subvolumes: What Structures Must Be Contoured in Future Clinical Trials? *Front Oncol* 2017;7:130 [FREE Full text] [doi: [10.3389/fonc.2017.00130](https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00130)] [Medline: [28674678](#)]
42. MEDIRAD project: Implications of Medical Low Dose Radiation Exposure. URL: <http://www.medirad-project.eu/> [accessed 2018-01-22] [WebCite Cache ID 6wVy0OLQH]
43. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007 Dec 20;25(36):5715-5722. [doi: [10.1200/JCO.2007.12.1665](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.1665)] [Medline: [17998546](#)]
44. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists' Group, Buzdar A, Cuzick J, Wale C, Distler W, et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006 Aug;7(8):633-643. [doi: [10.1016/S1470-2045\(06\)70767-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70767-7)] [Medline: [16887480](#)]
45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 Jan;28(1):1-39.e14. [doi: [10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003)] [Medline: [25559473](#)]
46. San RJA, Candell-Riera J, Arnold R, Sánchez PL, Aguadé-Bruix S, Bermejo J, et al. Quantitative analysis of left ventricular function as a tool in clinical research. Theoretical basis and methodology. *Rev Esp Cardiol* 2009 May;62(5):535-551 [FREE Full text] [Medline: [19406068](#)]
47. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975 Apr;51(4 Suppl):5-40. [Medline: [1116248](#)]



48. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jan 01;79(1):10-18 [[FREE Full text](#)] [doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.10.058](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.058)] [Medline: [20421148](#)]
49. Van Dijk-Peters F, Sijtsma N, Kierkels R, Vliegthart R, Langendijk J, Maduro J, et al. OC-0259: Validation of a multi-atlas based auto-segmentation of the heart in breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 2015 Apr;115:S132-S133. [doi: [10.1016/S0167-8140\(15\)40257-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(15)40257-9)]
50. Erven K, Weltens C, Nackaerts K, Fieuws S, Decramer M, Lievens Y. Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Feb 01;82(2):701-707. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.12.058](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.058)] [Medline: [21398052](#)]
51. Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Delaney GP, et al. Subclinical cardiac dysfunction detected by strain imaging during breast irradiation with persistent changes 6 weeks after treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Jun 01;92(2):268-276. [doi: [10.1016/j.ijrobp.2014.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.11.016)] [Medline: [25968824](#)]
52. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010 Mar;11(2):176-183. [doi: [10.1093/ejehocard/jep194](https://doi.org/10.1093/ejehocard/jep194)] [Medline: [19946115](#)]
53. Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, Beaudré A, Girinsky T, Paul J, et al. Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: A study based on patient specific artery segments dose calculation. *Radiother Oncol* 2015 Dec;117(3):467-472. [doi: [10.1016/j.radonc.2015.07.043](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.043)] [Medline: [26277431](#)]
54. Taylor C, Darby SC. Ischemic heart disease and breast cancer radiotherapy: the way forward. *JAMA Intern Med* 2014 Jan;174(1):160-161. [doi: [10.1001/jamainternmed.2013.9131](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9131)] [Medline: [24166032](#)]
55. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012 Oct 20;30(30):3657-3664. [doi: [10.1200/JCO.2012.45.2938](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2938)] [Medline: [23008297](#)]

## Abbreviations

**BC:** breast cancer  
**BLOOD:** blood sample for circulating biomarkers  
**CAC:** coronary artery calcium  
**CAD:** coronary artery disease  
**CT:** computed tomography  
**CTCA:** computed tomography coronary angiography  
**ECHO-ST:** two-dimensional speckle-tracking echocardiography  
**EV:** extracellular vesicle  
**miRNAs:** microRNAs  
**MRI:** magnetic resonance imaging  
**NTCP:** Normal Tissue Complication Probability  
**RT:** radiotherapy  
**UMCG:** University Medical Center Groningen

*Edited by G Eysenbach; submitted 22.01.18; peer-reviewed by J Thariat, X Cheng; comments to author 22.02.18; revised version received 30.03.18; accepted 17.04.18; published 01.10.18*

### *Please cite as:*

*Walker V, Crijns A, Langendijk J, Spoor D, Vliegthart R, Combs SE, Mayinger M, Eraso A, Guedea F, Fiuza M, Constantino S, Tamarat R, Laurier D, Ferrières J, Mousseaux E, Cardis E, Jacob S*  
*Early Detection of Cardiovascular Changes After Radiotherapy for Breast Cancer: Protocol for a European Multicenter Prospective Cohort Study (MEDIRAD EARLY HEART Study)*

*JMIR Res Protoc* 2018;7(10):e178

URL: <https://www.researchprotocols.org/2018/10/e178/>

doi: [10.2196/resprot.9906](https://doi.org/10.2196/resprot.9906)

PMID: [30274965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274965/)

©Valentin Walker, Anne Crijns, Johannes Langendijk, Daan Spoor, Rozemarijn Vliegthart, Stephanie E Combs, Michael Mayinger, Arantxa Eraso, Ferran Guedea, Manuela Fiuza, Susana Constantino, Radia Tamarat, Dominique Laurier, Jean Ferrières, Elie Mousseaux, Elisabeth Cardis, Sophie Jacob. Originally published in JMIR Research Protocols (<http://www.researchprotocols.org>), 01.10.2018. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction

in any medium, provided the original work, first published in JMIR Research Protocols, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <http://www.researchprotocols.org>, as well as this copyright and license information must be included.

***Annexe 6 : Article – Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study)***



RESEARCH

Open Access



# Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study)

Valentin Walker<sup>1</sup>, Olivier Lairez<sup>2</sup>, Olivier Fondard<sup>3</sup>, Atul Pathak<sup>3</sup>, Baptiste Pinel<sup>4</sup>, Christian Chevelle<sup>4</sup>, Denis Franck<sup>4</sup>, Gaëlle Jimenez<sup>4</sup>, Jérémy Camilleri<sup>4</sup>, Loïc Panh<sup>5</sup>, David Broggio<sup>6</sup>, Sylvie Derreumaux<sup>7</sup>, Marie-Odile Bernier<sup>1</sup>, Dominique Laurier<sup>7</sup>, Jean Ferrières<sup>8,9</sup> and Sophie Jacob<sup>1\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Breast cancer (BC) radiotherapy (RT) can induce cardiotoxicity, with adverse events often observed many years after BC RT. Subclinical left ventricular (LV) dysfunction can be detected early after BC RT with global longitudinal strain (GLS) measurement based on 2D speckle-tracking echocardiography. This 6-month follow-up analysis from the BACCARAT prospective study aimed to investigate the association between cardiac radiation doses and subclinical LV dysfunction based on GLS reduction.

**Methods:** The patient study group consisted of 79 BC patients (64 left-sided BC, 15 right-sided BC) treated with RT without chemotherapy. Echocardiographic parameters, including GLS, were measured before RT and 6 months post-RT. The association between subclinical LV dysfunction, defined as GLS reduction > 10%, and radiation doses to whole heart and the LV were performed based on logistic regressions. Non-radiation factors associated with subclinical LV dysfunction including age, BMI, hypertension, hypercholesterolemia and endocrine therapy were considered for multivariate analyses.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [sophie.jacob@irsn.fr](mailto:sophie.jacob@irsn.fr)

<sup>1</sup>Laboratory of Epidemiology (LEPID), PSE-SANTE, SESANE, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

**Results:** A mean decrease of 6% in GLS was observed ( $-15.1\% \pm 3.2\%$  at 6 months vs.  $-16.1\% \pm 2.7\%$  before RT,  $p = 0.01$ ). For left-sided patients, mean heart and LV doses were  $3.1 \pm 1.3$  Gy and  $6.7 \pm 3.4$  Gy respectively. For right-sided patients, mean heart dose was  $0.7 \pm 0.5$  Gy and median LV dose was 0.1 Gy. Associations between GLS reduction  $> 10\%$  (37 patients) and mean doses to the heart and the LV as well as the V20 were observed in univariate analysis (Odds Ratio = 1.37 [1.01–1.86],  $p = 0.04$  for Dmean Heart; OR = 1.14 [1.01–1.28],  $p = 0.03$  for Dmean LV; OR = 1.08 [1.01–1.14],  $p = 0.02$  for LV V20). In multivariate analysis, these associations did not remain significant after adjustment for non-radiation factors. Further exploratory analysis allowed identifying a subgroup of patients (LV V20  $> 15\%$ ) for whom a significant association with subclinical LV dysfunction was found (adjusted OR = 3.97 [1.01–15.70],  $p = 0.048$ ).

**Conclusions:** This analysis indicated that subclinical LV dysfunction defined as a GLS decrease  $> 10\%$  is associated with cardiac doses, but adjustment for non-radiation factors such as endocrine therapy lead to no longer statistically significant relationships. However, LV dosimetry may be promising to identify high-risk subpopulations. Larger and longer follow-up studies are required to further investigate these associations.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov: [NCT02605512](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02605512), Registered 6 November 2015 - Retrospectively registered

**Keywords:** Breast Cancer, 3D conformal radiation therapy, Cardiac dysfunction, Strain imaging, Cardiac Dosimetry

## Background

Breast cancer (BC) radiotherapy (RT) reduces BC recurrence and improves survival [1]. However, increased risk of cardiac death many years after BC RT has been documented [2]. For long-term radiotherapy-induced cardiac complications, dose-response relationships between the mean heart dose and the rate of major coronary events were observed [3–5]. Long before the onset of clinically relevant cardiac events, evaluation of early myocardial dysfunction was investigated after BC RT [6]. This was based on two-dimensional speckle tracking echocardiography (2DSTE) that has allowed accurate measurements of global and regional myocardial deformation with strain [7, 8]. Several studies have showed the higher sensitivity and prognostic value of the global longitudinal strain (GLS), compared with left ventricular ejection fraction (LVEF), for early detection of left ventricular dysfunction, and it has been shown that detecting a decreased LVEF after RT may be too late for treatment [9, 10].

In most of previous studies on early myocardial dysfunction post BC RT, a statistically significant decrease in GLS was observed among left-sided BC patients, ranging from 5 to 14% at different post-RT time points from few weeks to 14 months [11–16], whereas no measurable alteration of LVEF was observed. However, in these studies, no or few results were specifically presented for patients with a drop in GLS  $> 10\%$  whereas this threshold is considered to define subclinical left ventricular dysfunction and has been reported to be predictive of subsequent cardiotoxicity [17, 18].

Knowledge on the relationship between cardiac exposure and the decrease of strain is limited. A dose-related regional myocardial dysfunction in the acute phase after RT was found in left-sided BC patients with the greatest

reduction in the apical part of the left ventricle, which received the highest radiation dose [15], but no significant association was found between the mean heart dose and the GLS reduction [19]. Further studies are needed to investigate the association between cardiac exposure and the evolution of GLS after RT, considering in particular the doses absorbed to the whole heart as well as to cardiac substructures such as the left ventricle or the coronary arteries. Indeed, these doses could enhance knowledge on the dose-response relationship according to the type of cardiotoxicity and its location [20].

Based on the BACCARAT prospective cohort of BC patients treated with 3D-CRT (3-Dimensional Conformal Radiotherapy), we aimed to present a 6-month follow-up analysis of the association between radiation exposure to the whole heart and the left ventricle (LV) and the evolution of GLS from baseline to 6 months after RT, in particular for subclinical LV dysfunction defined as GLS reduction  $> 10\%$ , a secondary endpoint of BACCARAT.

## Materials and methods

### Patient population

This prospective, monocentric observational clinical study [21] initially included 118 female patients of the Clinic Pasteur Toulouse from October 2015 to December 2017, aged 40 to 75 years old, mainly with left unilateral BC, and in a smaller proportion with right-sided unilateral BC, followed from baseline before RT to 6 months after RT. All patients were treated with adjuvant 3D-CRT after breast conserving surgery or mastectomy, without chemotherapy. Five patients withdrew consent and 8 patients had abnormal LVEF before RT (LVEF  $< 45\%$ ). For this analysis, we excluded all echocardiographies for which the image quality was too low for a reliable assessment of



longitudinal strain ( $n = 20$ ). In addition, 6 patients without available cardiac dosimetry (see details below) were excluded. Finally, the patient study group consisted of 79 patients.

### Radiotherapy treatment

After the surgical treatment of BC, all patients were treated with 3D-CRT with 6 and 25 MV photon beams by tangential fields. The planning target volume dose was 50 Gy delivered in 25 daily fractions of 2 Gy over 5 weeks or 47 Gy delivered in 20 daily fractions of 2.35 Gy over 5 weeks for patients treated between January 2016 and May 2016 (technical problems arose in one 3D-CRT machine during this period and this hypofractionation choice was only driven by the need to slightly limit the number of sessions per patient). For most patients, 6MV photons were used, except few cases of patients with big breast where 25 MV additional photons were used. Additional boost of 9–15 Gy could be applied to the tumor site using photon/electron beams with energies ranging from 6 MeV to 18 MeV. The treatment planning system (TPS) used to perform dose calculations was Eclipse™ with the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA v13.6) (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA). Each patient's RT was planned such that the dose distribution was optimized and normalized to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) reference point of the breast and to achieve QUANTEC dose constraints to organs at risk including the heart [22].

### Evaluation of radiation doses

The methodology of the complete evaluation of radiation doses in BACCARAT patients was previously described [20, 21]. Only whole heart and left ventricle were considered in the analyses presented here. Dose-Volume-Histogram (DVH) for the heart was generated by the Clinic Pasteur RT department. Manual delineation of the left ventricle was performed. Using the 3D dose matrix generated during planning treatment and the new delineated substructure, DVH for LV was generated with ISOGray TPS by the dosimetric department of IRSN in collaboration with the Clinic Pasteur RT department. From the DVHs, the following absorbed dose metrics for whole heart and left ventricle were calculated: Dmean (in Gy) is the volume-weighted mean dose; D2 (in Gy) is the minimal dose received by the most irradiated 2% of the structure volume, which can be considered as the near maximum dose; V20 (in %) is the relative volume exposed to at least 20 Gy.

### Echocardiographic examinations

A comprehensive 2D echocardiography study was performed at baseline before RT and 6 months after RT

with a commercially available ultrasound Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions USA, Inc. Malvern, USA), using a 3 MHz transducer. Image analysis was independently performed by a single blinded observer unaware of clinical data. LV ejection fraction (LVEF) was measured using the biplane Simpson's method from apical two- and four-chamber windows. Myocardial function by longitudinal myocardial strain was calculated using two-dimensional speckle tracking echocardiography (2DSTE) and the automated function imaging technique for tracking of acoustic markers (speckles) [23]. The 2DSTE vendor offline Syngo Velocity Vector Imaging 2.0 software (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Mountain View, Calif, USA) was used. Images were analyzed in a 16-segment model according to the American Society of Echocardiography guidelines [24]. Moreover, the LV wall is not homogenous and includes an endocardial, a mid-myocardial, and an epicardial layer [25]. There are concurrent definitions as a basis for GLS calculation using endocardial, midwall, epicardial or average deformation. Measures of midwall longitudinal strain have been shown in several studies to be robust and reproducible [24] and for this analysis, we considered on the mid-myocardial layer for strain and strain rate. All segmental values were averaged to Global Longitudinal Strain (GLS, in %) and Global Longitudinal Strain Rate (GLSR, in  $s^{-1}$ ).

### Statistical analysis

Continuous variables are presented with mean and standard deviation or median and (interquartile) range values. Categorical values are presented with percentages. Student's *t*-test or Wilcoxon non-parametric test was used to compare continuous variables, adapted to paired samples for the comparison of echocardiographic variables (LVEF, GLS, GLSR) before RT and 6 months after RT. Percent change in GLS was defined as the ratio of the difference between RT + 6 months measurement and baseline measurement. A more than 10% decrease in the GLS is generally considered clinically relevant [16–18] to detect subclinical left ventricular dysfunction. For whole heart and left ventricle, we considered the following dosimetric parameters: Dmean, D2 (in Gy), and V20 (in %). The continuous association between dose measures and GLS change was illustrated with scatter plots with a non-parametric smooth (Lowess method). Comparison of the dosimetric parameters between the group GLS reduction > 10% and GLS reduction ≤ 10% was performed. In order to take into account multiple testing in these comparisons, we applied the Holm–Bonferroni method, a step-down procedure performed after conducting the 6 comparison tests. We analyzed the associations between GLS reduction > 10% and radiation and non-radiation factors in univariate analysis based on

logistic regressions which provided odds ratios (OR). Cardiac radiation factors included the laterality of BC, Dmean, D2 and V20 of the heart and the left ventricle. Non radiation factors included age, BMI, smoking status, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and endocrine therapy. We also tested the association with the prescribed RT fractionation. For multivariate analysis, we only considered non-radiation variables with  $p$ -value  $< 0.20$  in univariate analysis. Finally,  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analysis was performed using SAS statistical software for Windows (Version 9.4 – SAS Institute, Cary, NC).

## Results

### Study population

A total of 79 BC patients (64 left-sided and 15 right-sided) were included in the analysis. Baseline patients' characteristics are shown in Table 1. The mean age was  $58 \pm 9$  years. Most patients (84%) were diagnosed with an invasive ductal carcinoma, underwent breast conserving surgery (97%) and received endocrine therapy (76%). The prescribed radiation dose was 50 Gy in 25 sessions for 75% of the population. Concerning cardiac risk factors, 24% of the patients had hypertension and 30% hypercholesterolemia. No significant differences in these characteristics were observed between left-sided and right-sided BC patients (data not shown).

### Cardiac doses

Radiation doses received by the heart and the left ventricle are detailed in Table 2. For left-sided patients, mean heart dose and mean LV dose were respectively  $3.05 \pm 1.31$  Gy and  $6.68 \pm 3.36$  Gy. Doses were much lower among right-sided patients. Half of left-sided patients received doses higher than 20 Gy to a volume of LV  $> 10\%$ .

### Echocardiographic findings

The results of echocardiography are summarized in Table 3. Compared with baseline pre-RT, no significant decrease in either LVEF or GLSR was observed. However, the GLS was significantly lower 6 months after RT at least for left-sided patients ( $-16.0 \pm 2.6\%$  at baseline vs.  $-15.0 \pm 3.0\%$  at RT + 6 months,  $p = 0.02$ ) with a mean decrease of 6%. We observed subclinical LV dysfunction defined as GLS reduction  $> 10\%$  in 37 patients corresponding to 48% of left-sided BC patients and 40% of right-sided BC patients. Moreover, 18 patients with a GLS increase  $> 10\%$  were observed (27% among right-sided BC patients and 21% among left-sided BC patients).

**Table 1** Baseline characteristics of the study population: demographic, tumor and treatment cardiovascular history

|                                                      | All patients<br>N = 79 |
|------------------------------------------------------|------------------------|
| Age in years, mean $\pm$ SD                          | 58 $\pm$ 9             |
| Left-sided BC patients                               | 64 (81%)               |
| Type of cancer, n (%)                                |                        |
| In situ                                              | 13 (16%)               |
| Invasive                                             | 66 (84%)               |
| Grade, n (%)                                         |                        |
| 1                                                    | 33 (42%)               |
| 2                                                    | 37 (47%)               |
| 3                                                    | 9 (11%)                |
| Surgery, n (%)                                       |                        |
| Breast conserving                                    | 76 (96%)               |
| Mastectomy                                           | 3 (4%)                 |
| RT protocol, n (%)                                   |                        |
| Standard - 50 Gy                                     | 59 (75%)               |
| Hypo-fractionated - 47 Gy                            | 20 (25%)               |
| Boost, n (%)                                         | 75 (95%)               |
| Regional lymph node irradiation, n (%)               | 24 (30%)               |
| Supraclavicular alone                                | 2                      |
| Internal mammary alone                               | 2                      |
| Both                                                 | 19                     |
| Endocrine therapy, n (%)                             | 60 (76%)               |
| Anti-aromatase                                       | 34                     |
| Tamoxifen                                            | 26                     |
| Body mass index in kg/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD | 24.4 $\pm$ 4.1         |
| Smoking, n (%)                                       |                        |
| Never-smokers                                        | 42 (53%)               |
| Former smokers                                       | 23 (29%)               |
| Current smokers                                      | 14 (18%)               |
| Systolic blood pressure, in mmHg, mean $\pm$ SD      | 119 $\pm$ 13           |
| Diastolic blood pressure in mmHg, mean $\pm$ SD      | 74 $\pm$ 10            |
| Hypertension, n (%)                                  | 19 (24%)               |
| Diabetes, n (%)                                      | 5 (6%)                 |
| Hypercholesterolemia, n (%)                          | 24 (30%)               |

BC Breast Cancer, RT Radiotherapy, SD Standard Deviation

### Associations between GLS reduction $> 10\%$ and radiation and non-radiation factors

As illustrated in Fig. 1, no continuous association between dose measures and GLS change was observed with Spearman correlation coefficients between  $-0.03$  and  $-0.10$ . The comparison of cardiac doses between patients with subclinical LV dysfunction (GLS reduction  $> 10\%$ ) and those without dysfunction (GLS reduction  $\leq 10\%$ ) showed higher doses in heart or LV for patients with GLS reduction  $> 10\%$ , in particular



**Table 2** Radiation doses to the heart and the left ventricle

|                | Left-sided BC patients<br>N = 64   |            | Right-sided BC patients<br>N = 15  |           |
|----------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|-----------|
|                | Mean $\pm$ SD<br>Median<br>(Q1-Q3) | Range      | Mean $\pm$ SD<br>Median<br>(Q1-Q3) | Range     |
| Heart          |                                    |            |                                    |           |
| Dmean (Gy)     | 3.05 $\pm$ 1.31                    | 0.87–6.37  | 0.65 $\pm$ 0.49                    | 0.25–2.17 |
| D2 (Gy)        | 28.60 $\pm$ 16.85                  | 4.16–48.87 | 2.57 $\pm$ 1.16                    | 1.11–5.40 |
| V20 (%)        | 3 (1–6)                            | 0–10       | 0                                  | 0         |
| Left Ventricle |                                    |            |                                    |           |
| Dmean (Gy)     | 6.68 $\pm$ 3.36                    | 1.16–13.42 | 0.09 (0.08–0.12)                   | 0.06–1.24 |
| D2 (Gy)        | 36.28 $\pm$ 14.81                  | 4.49–55.48 | 0.38 (0.29–0.45)                   | 0.22–2.53 |
| V20 (%)        | 11 (4–18)                          | 0–26       | 0                                  | 0         |

BC Breast Cancer, SD Standard Deviation, Q1-Q3: Interquartile range; D2 (in Gy): Minimal dose received by the most irradiated 2% of the structure volume; Dmean: Mean dose to the structure; V20 (in %): Relative volume of the structure exposed to at least 20 Gy

for LV V20 (11.1% vs. 6.6%) (Fig. 2). After Holm-Bonferroni method for multiple testing, none of these differences reached statistical significance. Among non-radiation factors associated with GLS reduction > 10%, BMI, hypercholesterolemia and endocrine therapy reached a *p*-value of less than 0.20 and were considered in further analysis (Table 4). The significant association with endocrine therapy (OR = 3.20 (1.02–1.30), *p* = 0.04), was in particular significant for patients treated with anti-aromatase (OR = 4.52 (1.32–15.53)). In univariate

**Table 3** Echocardiographic measurements at baseline and 6 months after RT

|                                            | All<br>BC patients<br>N = 79 | Left-sided<br>BC patients<br>N = 64 | Right-sided<br>BC patients<br>N = 15 |
|--------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| LVEF (in %)                                |                              |                                     |                                      |
| Before RT                                  | 62 $\pm$ 7                   | 61 $\pm$ 7                          | 64 $\pm$ 8                           |
| RT + 6 months                              | 60 $\pm$ 9                   | 60 $\pm$ 9                          | 63 $\pm$ 8                           |
| <i>p</i> -value                            | 0.07                         | 0.09                                | 0.51                                 |
| GLS (in %)                                 |                              |                                     |                                      |
| Before RT                                  | -16.1 $\pm$ 2.7              | -16.0 $\pm$ 2.6                     | -16.2 $\pm$ 2.8                      |
| RT + 6 months                              | -15.1 $\pm$ 3.2              | -15.0 $\pm$ 3.0                     | -15.2 $\pm$ 4.0                      |
| <i>p</i> -value                            | <b>0.01</b>                  | <b>0.02</b>                         | 0.26                                 |
| Patients with GLS reduction > 10% after RT | 37 (47%)                     | 31 (48%)                            | 6 (40%)                              |
| GLSR (in s <sup>-1</sup> )                 |                              |                                     |                                      |
| q Before RT                                | -0.93 $\pm$ 0.14             | -0.92 $\pm$ 0.15                    | -0.98 $\pm$ 0.11                     |
| RT + 6 months                              | -0.98 $\pm$ 0.21             | -0.96 $\pm$ 0.16                    | -1.06 $\pm$ 0.34                     |
| <i>p</i> -value                            | 0.09                         | 0.15                                | 0.37                                 |

LVEF Left Ventricular Ejection Fraction, GLS Global Longitudinal Strain, GLSR Global Longitudinal Strain Rate, BC Breast Cancer, RT Radiotherapy; *p*-values in bold are significant (<0.05)

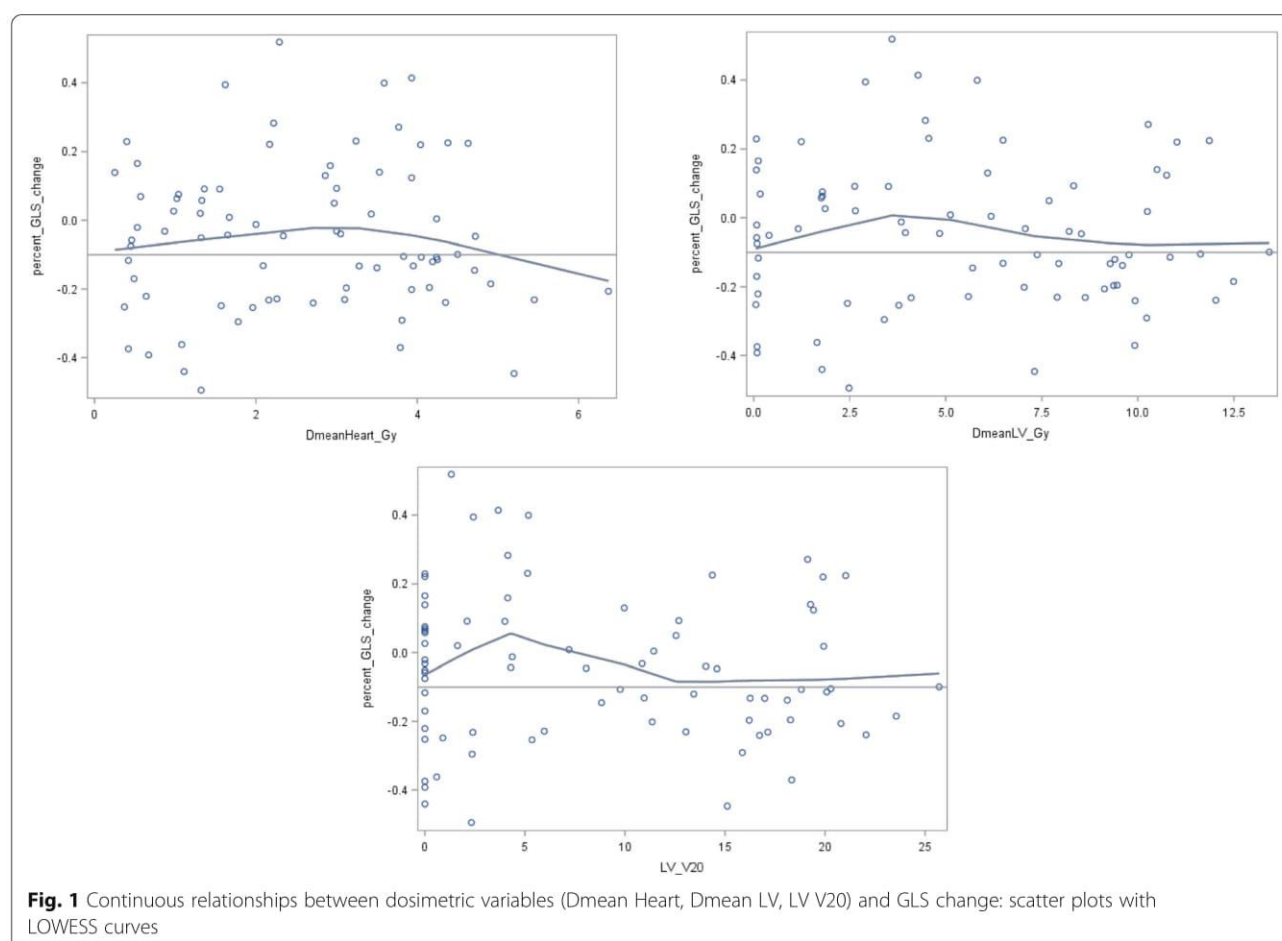
analysis, laterality of BC was not significantly associated with the event GLS reduction > 10% (*p* = 0.55), in contrast with mean dose to the heart and to the left ventricle (Table 5): Odds Ratio = 1.37, *p* = 0.04 for Dmean Heart; OR = 1.14, *p* = 0.03 for Dmean LV. Furthermore, an association was observed for LV V20 (OR = 1.08, *p* = 0.02). In multivariate analysis, none of these associations remained significant after adjustment for BMI, hypercholesterolemia and endocrine therapy. The LV V20 was the closest from statistical significance (OR = 1.05 [0.99–1.12], *p* = 0.12). In further exploratory analysis of the LV V20, patients were grouped according to whether the LV V20 was 0%, less than 15%, or 15% or more. There was a 4-fold increase in the adjusted odds ratio for subclinical LV dysfunction for the most exposed category, as compared with the 0% category (OR = 3.97 [1.01–15.74], *p* = 0.048) (Fig. 3).

## Discussion

In this prospective study, we evaluated the association between cardiac exposure and subclinical LV dysfunction defined as GLS reduction > 10% from baseline before RT to 6 months after RT in BC patients treated with 3D-CRT without chemotherapy. The associations with mean doses to the heart and the LV as well as the heart and LV V20 were significant in univariate analysis. In multivariate analysis, these associations were no longer significant after adjustment for non-radiation factors including BMI, hypercholesterolemia and endocrine therapy. Further exploratory analysis allowed identifying a subgroup of patients (LV V20 > 15%) with a significant association with subclinical LV dysfunction which remained significant after adjustment.

Decrease in longitudinal strain was previously observed in left-sided BC patients with follow-up ranging from few days to 14 months after RT [11, 14, 15, 26] and mean relative decrease in longitudinal strain ranging from 5% to nearly 15% [12]. In our study, the mean decrease of GLS was 6% at 6 months after RT, in the range of previously observed decreases. The absence of significant decrease of GLS in right-sided BC patients was also previously observed in these studies even if the limited size of right-sided BC patients group could partly explain these non-significant results. Similarly to most other previous studies [12–15, 26], no significant decrease in LVEF was observed at RT + 6 months in our patients compared with pre-RT.

We considered a subclinical LV dysfunction defined as GLS reduction > 10% which has been considered clinically relevant [18] and which was also considered in other previous studies [17, 27]. This early index of cardiotoxicity was observed in 48% of our left-sided BC patients 6 months after RT, which is higher than the 28% observed elsewhere with a shorter follow-up limited to end of RT

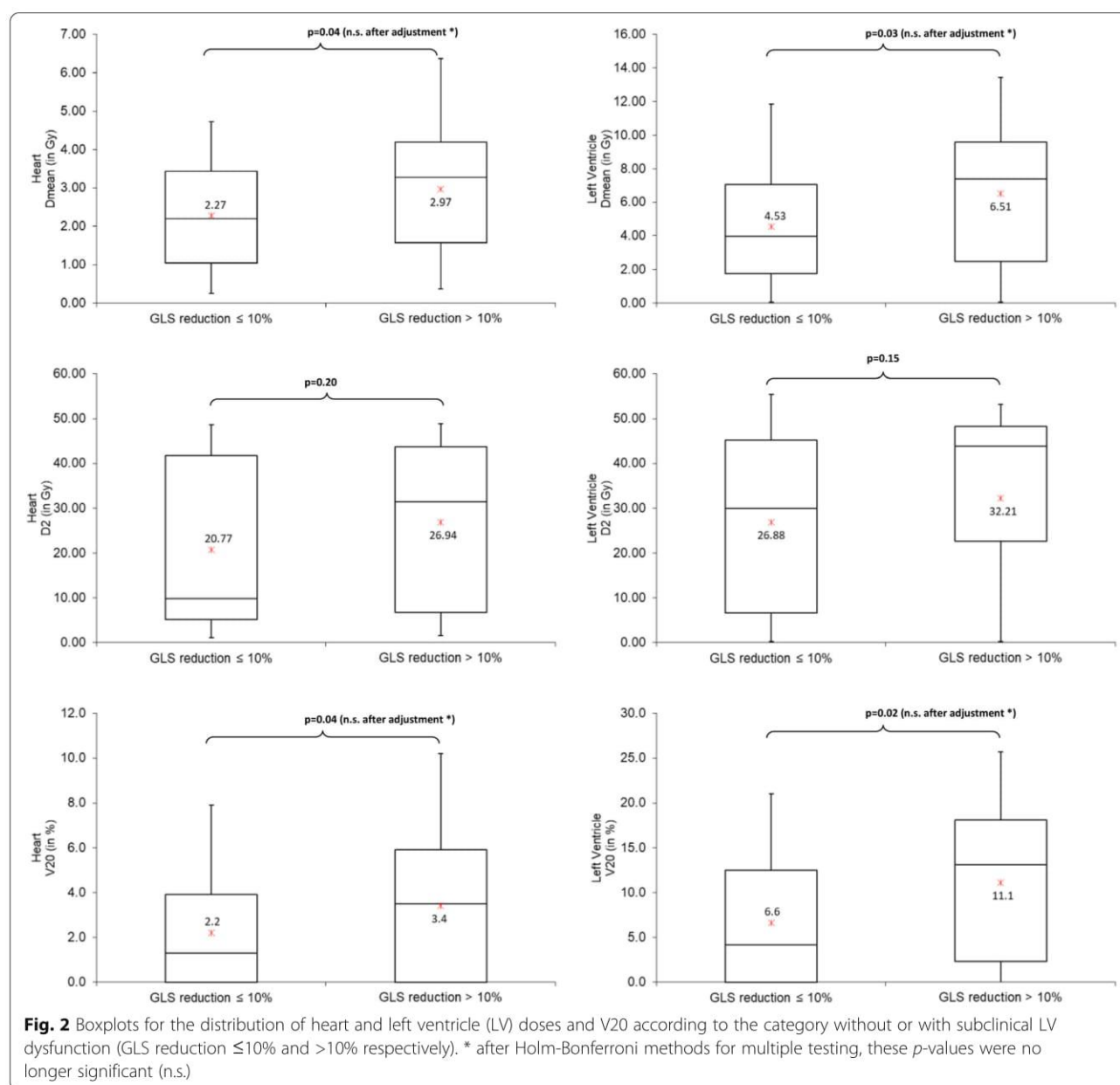


[14]. Such subclinical dysfunction may need longer follow-up to develop. No other study evaluated the frequency of this subclinical event as they mainly considered the GLS as a continuous variable which may limit the clinical implication and applications.

Even if all previous studies concluded that longitudinal strain was decreased after RT for left-sided BC patients and not for right-sided BC patients, little was known on the association between cardiac doses and decrease in longitudinal strain. A modest correlation was observed between GLS reduction 6 weeks after RT and mean heart dose or V30 ( $R = 0.35$ ,  $R = 0.22$ ) [26, 27], but no difference in radiation dose between the group with or without a  $>10\%$  reduction in GLS was observed. That could be explained by the limited number of patients and also the potential contribution of factors apart from radiation dose [16]. With a very short follow-up (end of RT), another study did not find an association between mean heart dose and the mean GLS reduction [14]. In our study, we observed significant associations between cardiac doses and subclinical LV dysfunction defined as GLS reduction  $>10\%$ . However, these associations were no longer significant after adjustment for non-radiation

factor also associated with subclinical LV dysfunction including BMI, hypercholesterolemia and endocrine therapy. It was interesting to note that LV exposure, in particular V20 of the LV, was associated with subclinical LV dysfunction. As exploratory analysis, we identified a subgroup of patients with LV V20  $>15\%$  and there was for this group a 4-fold increase in the adjusted odds ratio for subclinical LV dysfunction, as compared with the 0% category. This may be an indication for future research investigating strain evolution post-RT and subclinical LV dysfunction: instead of whole heart doses, analysis of LV exposure may provide better information to understand the association with RT. In a previous work published by Van Den Bogaard et al. [5], an association between the volume of the left ventricle receiving 5 Gy (LV-V5) and cumulative incidence of acute coronary event (ACE) was observed. Their analysis showed that LV-V5 was the most important prognostic dose-volume parameter. In our study, LV-V5 was significantly associated with GLS reduction  $>10\%$  in univariate analysis (OR = 1.04 [1.00–1.08],  $p = 0.04$ ) but was no longer significant in multivariate analysis (OR = 1.03 [0.99–1.07],  $p = 0.21$ ).





Contribution of factors apart from radiation dose on the risk of long term cardiac disease, such as age, hypertension, diabetes or preexisting cardiac diseases was previously observed [3] as they had an additive effect on the risk of cardiac disease. At the scale of subclinical LV dysfunction, quantified by longitudinal strain, it was also important to consider their contribution on the associations. Among the different factors that we considered, endocrine therapy was associated with subclinical LV dysfunction (OR = 3.20, 95% CI (1.02–10.10)), in particular for aromatase inhibitors (OR = 4.25, 95% CI (1.32–15.53)) which are known risk factors for cardiovascular disease [28]. An independent association between a reduction in GLS and the use of aromatase inhibitors was

also previously observed [14]. The BMI was also important to consider in multivariate analysis, as it was a confounding factor: associated with both the cardiac event and the dose. We observed that patients with higher BMI had higher cardiac doses (Heart Dmean = 2.1 Gy for patient with BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  vs. 3.3 Gy for patients with BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0.01$ ), as previously observed [29]. Last, the cardiotoxicity of chemotherapy, such as anthracyclines or trastuzumab, are known to alter the longitudinal strain [30, 31]. A strength of our study was to include chemotherapy-naïve patients, which allowed a precise evaluation of the association with radiation exposure without confounding due to chemotherapy.

**Table 4** Non radiation factors associated with subclinical LV dysfunction (GLS reduction > 10%) after RT

|                                             | OR (95% CI)       | p-value                 |
|---------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Age (in years)                              | 0.98 (0.93–1.04)  | 0.52                    |
| BMI (in Kg.m <sup>-2</sup> )                | 1.15 (1.02–1.30)  | <b>0.02<sup>a</sup></b> |
| Smoking                                     |                   |                         |
| Former vs. No                               | 0.59 (0.20–1.68)  | 0.31                    |
| Current vs No                               | 1.98 (0.57–6.91)  | 0.28                    |
| Hypertension                                | 1.03 (0.37–2.89)  | 0.95                    |
| Diabetes                                    | 1.76 (0.28–11.19) | 0.55                    |
| Hypercholesterolemia                        | 1.95 (0.74–5.15)  | <b>0.18<sup>a</sup></b> |
| Endocrine therapy                           | 3.20 (1.02–10.10) | <b>0.04<sup>a</sup></b> |
| Anti-aromatase                              | 4.52 (1.32–15.53) | <b>0.02</b>             |
| Tamoxifen                                   | 2.05 (0.57–7.41)  | 0.27                    |
| RT protocol (hypofractionated vs. standard) | 0.91 (0.33–2.51)  | 0.84                    |

BMI Body Mass Index, <sup>a</sup>variables with p-value < 0.20 are considered for adjustment in multivariate analysis for the relationship between cardiac exposure and GLS reduction > 10%

Some studies investigated more precisely the longitudinal strain changes based on the segmental evaluation within the LV [32]. Lo et al. detected dose-related regional myocardial dysfunction in the acute phase after RT with the greatest reduction in the apical part of the LV, which received the highest radiation dose [15]. In the Erven's study [11], changes were more pronounced in the LV wall receiving the highest RT dose (anterior wall). Heterogeneity of cardiac exposure [20] may be considered for precise evaluation of cardiotoxicity with the assessment of doses to cardiac substructures such as LV or LAD. The LV segmentations and assignment of these segments to coronary arterial territories are still not sharply defined and confusing [32]. However, we are now collecting strain segmental values for each echocardiography of our patients and will further analyze this

**Table 5** Associations between cardiac radiation doses and subclinical LV dysfunction (GLS reduction > 10%) after RT

|                                   | Univariate analysis |             | Multivariate analysis <sup>a</sup> |         |
|-----------------------------------|---------------------|-------------|------------------------------------|---------|
|                                   | OR (95% CI)         | p-value     | OR (95% CI)                        | p-value |
| Laterality of BC (left vs. right) | 1.41 (0.45–4.42)    | 0.55        | –                                  | –       |
| Heart                             |                     |             |                                    |         |
| Dmean (Gy)                        | 1.37 (1.01–1.86)    | <b>0.04</b> | 1.21 (0.87–1.71)                   | 0.26    |
| D2 (Gy)                           | 1.02 (0.99–1.05)    | 0.13        | –                                  | –       |
| V20 (%)                           | 1.20 (1.01–1.43)    | <b>0.04</b> | 1.13 (0.93–1.36)                   | 0.23    |
| Left Ventricle                    |                     |             |                                    |         |
| Dmean (Gy)                        | 1.14 (1.01–1.28)    | <b>0.03</b> | 1.09 (0.96–1.25)                   | 0.17    |
| D2 (Gy)                           | 1.02 (0.99–1.04)    | 0.22        | –                                  | –       |
| V20 (%)                           | 1.08 (1.01–1.14)    | <b>0.02</b> | 1.05 (0.99–1.12)                   | 0.12    |

<sup>a</sup>Adjusted for BMI, hypercholesterolemia and endocrine therapy; p-values in bold are significant (<0.05)

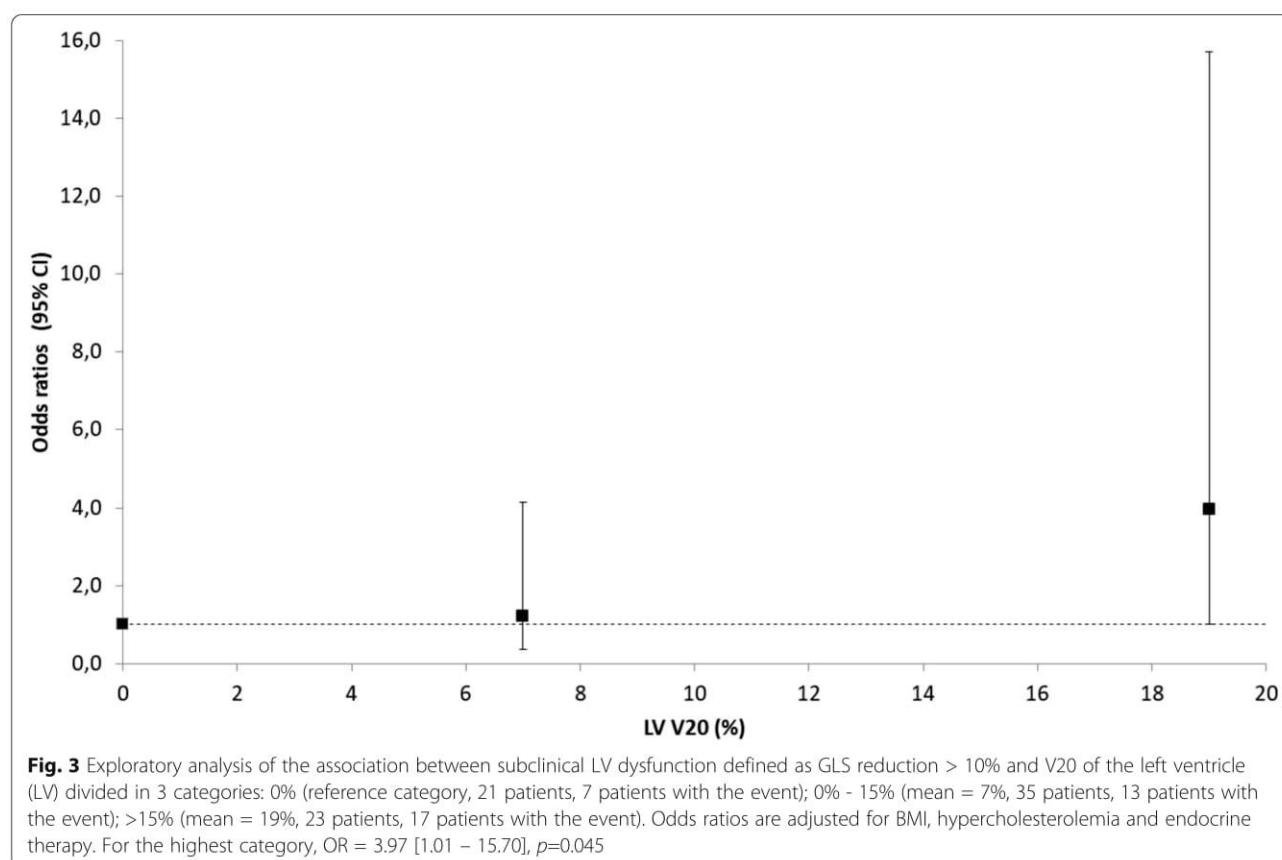
data according to the precise individual dose evaluation of each coronary artery [20]. On the other side, the strain is not uniform over the LV. The LV wall is not homogenous and comprises an endocardial, a mid-myocardial, and an epicardial layer [25]. Recent 2DSTE software allows separate evaluation of myocardial layers deformation [33]. Our measurements of longitudinal strain focused on individual evaluation of midwall deformations. Our results at baseline (GLS =  $-16.1 \pm 2.7\%$ ) is consistent with the GLS observed in previous study [34]. Other studies averaged the three layers of GLS [11, 26], but we chose to focus here on the middle layer considering that this GLS would be a good indicator of the association with radiation exposure in the LV wall in addition to the fact that it has been shown in several studies to be robust and reproducible [24]. Further analysis detailing the three layers are in progress and may allow refining our results as previously observed for chemotherapy [35].

Research on radiation-induced changes in LV-function and association with cardiac exposure in patients treated with RT is not only relevant for BC patients. Patients treated for other organ with relevant heart doses like esophagus cancer, lung cancer or Hodgkin's lymphoma are also of concerns. Some studies showed that, similarly to BC patients, these patients could receive high doses to the heart and its substructures [36] and GLS could be decreased after lung RT [37]. It is thus important to further develop studies, not only for BC patients, but also for other patients with thoracic RT.

### Limitations

Even if we could observe associations between cardiac doses and the risk of subclinical LV dysfunction, our study showed the importance to consider also non-radiation factors such as BMI or endocrine therapy in the investigation of these association with doses as the results didn't remain significant after adjustment. Our study is one of the largest ever published in this research area. However, with 79 patients, the size of the population involved a limited statistical power for odds ratios sub-analyses which may partly explain the absence of significant results in multivariate analysis. A large multicenter European study (MEDIRAD EARLY-HEART study) is ongoing and plan to include 250 patients which should provide results without this limitation [38]. Some alternatives to cardiac echocardiography for assessment of early cardiac damage exist, such as myocardial scintigraphy or cardiac magnetic resonance imaging. Myocardial scintigraphy is an important noninvasive method in the evaluation of patients with suspected coronary artery disease due to its high diagnostic accuracy, as well as being able to define the extent, severity and location of myocardial perfusion abnormalities. It is used for detecting ischemia in symptomatic patients, but its use in





asymptomatic ones, like our BC patients, is less clear, which conducted us not to consider this examination in our cohort. However cardiac magnetic resonance imaging for assessment of the function and structure of the cardiovascular system is very promising and will be further investigated in MEDIRAD EARLY-HEART study [38]. The subclinical LV dysfunction defined as a GLS reduction > 10% is an indication of a beginning effect of radiation on LV function which corresponded to a secondary endpoint of BACCARAT study [21].

## Conclusions

This is the first study to investigate the associations between BC RT-induced cardiac doses and subclinical LV dysfunction defined as a GLS reduction > 10%, 6 months after RT. This 6-month follow-up analysis indicated a significant association with mean heart dose, V20 of the heart, mean LV dose and V20 of the LV in univariate analysis. However, they didn't remain significant in multivariate analysis in particular after adjustment for endocrine therapy. An exploratory analysis in our study allowed identifying a subgroup of patients (LV V20 > 15%) for whom a significant association with subclinical LV dysfunction was observed. LV dosimetry may be promising to identify high-risk subpopulations. Larger

and longer follow-up studies are required to further investigate these associations.

## Abbreviations

3D-CRT: 3 Dimensional Conformal Radiotherapy; BACCARAT: Breast Cancer and Cardiotoxicity Induced by Radiotherapy; BC: Breast Cancer; BMI: Body Mass Index; CT: Computed Tomography; DVH: Dose Volume Histogram; GLS: Global Longitudinal Strain; GLSR: Global Longitudinal Strain Rate; LS: Longitudinal Strain; LV: Left Ventricle; LVEF: Left Ventricle Ejection Fraction; MHD: Mean Heart Dose; RT: Radiotherapy; TPS: Treatment Planning System

## Acknowledgements

Not applicable.

## Authors' contributions

Conceived study: SJ, VW, OL, GJ, MOB, DL, JF. Data analysis: OL, OF, AP, BP, CC, DF, GJ, JC, LP, DB, SD, JF, SJ. Statistical analysis: VW, MOB, JF, DL, SJ. All authors participated in the writing, and manuscript edition. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

The study received funding for collection of data from the Fédération Française de Cardiologie (FFC), from Electricité de France (EDF) and from the H2020 Euratom research and training program 2014–2018 under grant agreement No 755523 in the frame of the MEDIRAD project.

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Ethics approval and consent to participate

This study received ethical approval from the French South West Committee for Protection of Persons (ID: CPP2015/66/2015-A00990–69) and from

National Agency for Medical and Health products Safety (Reference: 150873B-12). All patients enrolled in the study provided their written informed consent.

# Consent for publication

Not applicable.

# Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

# Author details

<sup>1</sup>Laboratory of Epidemiology (LEPID), PSE-SANTE, SESANE, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France. <sup>2</sup>Cardiac Imaging Center, Toulouse University Hospital, Toulouse, France. <sup>3</sup>Department of Cardiology, Clinique Pasteur, Toulouse, France. <sup>4</sup>Department of Radiation Oncology (Oncorad), Clinique Pasteur, Toulouse, France. <sup>5</sup>Department of Cardiac Arrhythmia, Clinique Pasteur, Toulouse, France. <sup>6</sup>Department of Dosimetry, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France. <sup>7</sup>Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France. <sup>8</sup>Department of Cardiology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France. <sup>9</sup>INSERM, UMR1027, Toulouse, France.

Received: 2 August 2019 Accepted: 28 October 2019

Published online: 14 November 2019

# References

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707–16.
- Clarke M, Collins R, Darby SC, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–98.
- Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hoening MJ, et al. Radiation dose-response for risk of Myocardial infarction in Breast Cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103:595–604.
- van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast Cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol*. 2017;35:1171–8.
- Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. 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;14:721–40.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789–93.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith H-J, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112:3149–56.
- Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100:1673–80.
- Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1301–9.
- Erven K, Jurcut R, Weltens C, Giusca S, Ector J, Wildiers H, et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1444–51.
- Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurcut R, Wildiers H, et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after Breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:1172–8.
- Heggemann F, Grotz H, Welzel G, Dösch C, Hansmann J, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Cardiac function after multimodal breast cancer therapy assessed with functional magnetic resonance imaging and echocardiography imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93:836–44.
- Tuohinen SS, Skyttä T, Poutanen T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen P-L, et al. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:463–72.
- Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Loneragan D, et al. Strain imaging detects dose-dependent segmental cardiac dysfunction in the acute phase after breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:182–90.
- Trivedi SJ, Choudhary P, Lo Q, Sritharan HP, Iyer A, Batumalai V, et al. Persistent reduction in global longitudinal strain in the longer term after radiation therapy in patients with breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019;132:148–54.
- 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;26:493–8.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751–68.
- Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, Thor ME, Lee Chuy K, Eaton A, et al. Assessment of early radiation-induced changes in left ventricular function by myocardial strain imaging after breast radiation therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:521–8.
- Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol*. 2019;14:29.
- Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol*. 2016;11:54.
- Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:577–85.
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/industry task force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:183–93.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–63.
- Leitman M, Lysyansky M, Lysyansky P, Friedman Z, Tyomkin V, Fuchs T, et al. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in Normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:64–70.
- Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Delaney GP, et al. Subclinical cardiac dysfunction detected by strain imaging during breast irradiation with persistent changes 6 weeks after treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:268–76.
- Sritharan HP, Delaney GP, Lo Q, Batumalai V, Xuan W, Thomas L. Evaluation of traditional and novel echocardiographic methods of cardiac diastolic dysfunction post radiotherapy in breast cancer. *Int J Cardiol*. 2017;243:204–8.
- Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ*. 2018;363:k3845.
- Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The impact of obesity on breast Cancer diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21:41.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. 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;15:1063–93.
31. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, Cha SS, Pellikka PA, Ye Z, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:1037.
  32. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1–39.e14.
  33. Shi J, Pan C, Kong D, Cheng L, Shu X. Left ventricular longitudinal and circumferential layer-specific myocardial strains and their determinants in healthy subjects. *Echocardiography*. 2016;33:510–8.
  34. Ancedy Y, Ederhy S, Lang S, Hollebecque A, Dufour LS, Adavane-Scheuble S, et al. Multilayer global longitudinal strain in patients with cancer: a comparison of two vendors. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111:285–96.
  35. Kang Y, Xiao F, Chen H, Wang W, Shen L, Zhao H, et al. Subclinical Anthracycline-induced Cardiotoxicity in the long-term follow-up of lymphoma survivors: a multi-layer speckle tracking analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110:219–28.
  36. Shiraishi Y, Xu C, Yang J, Komaki R, Lin SH. Dosimetric comparison to the heart and cardiac substructure in a large cohort of esophageal cancer patients treated with proton beam therapy or intensity-modulated radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2017;125:48–54.
  37. Chen L, Ta S, Wu W, Wang C, Zhang Q. Prognostic and added value of echocardiographic strain for prediction of adverse outcomes in patients with locally advanced non-small cell lung Cancer after radiotherapy. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45:98–107.
  38. Walker V, Crijns A, Langendijk J, Spoor D, Vliegenthart R, Combs SE, et al. Early detection of cardiovascular changes after radiotherapy for breast Cancer: protocol for a European multicenter prospective cohort study (MEDIRAD EARLY HEART study). *JMIR Res Protoc*. 2018;7:e178.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



***Annexe 7 : Article – Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left breast cancer patients (BAC-CARAT study)***



RESEARCH

Open Access



# Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left-sided breast cancer patients (BACCARAT study)

Valentin Walker<sup>1</sup>, Olivier Lairez<sup>2,3,4</sup>, Olivier Fondard<sup>5</sup>, Gaëlle Jimenez<sup>6</sup>, Jérémy Camilleri<sup>6</sup>, Loïc Panh<sup>7</sup>, David Broggio<sup>8</sup>, Marie-Odile Bernier<sup>1</sup>, Dominique Laurier<sup>9</sup>, Jean Ferrières<sup>2,10,11</sup> and Sophie Jacob<sup>1\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Radiotherapy for breast cancer (BC) and its resulting cardiac exposure are associated with subclinical left ventricular dysfunction characterized by early decrease of global longitudinal strain (LS) measurement based on 2D speckle-tracking echocardiography. Recent software allows multi-layer and segmental analysis of strain, which may be of interest to quantify and locate the impact of cardiac exposure on myocardial function and potentially increase the early detection of radiation-induced cardiotoxicity. The aim of the study was to evaluate whether decrease in LS 6 months after radiotherapy is layer-specific and if it varies according to the left ventricular regional level and the coronary arterial territories.

**Methods:** LS was measured at baseline before radiotherapy and 6 months post-radiotherapy. The LS was obtained for each myocardial layer (endocardial, mid-myocardial, epicardial), left ventricular regional level (basal, mid, apical) and coronary artery territory (left anterior descending artery (LAD), circumflex artery, right coronary artery).

**Results:** The study included 64 left-sided BC patients. Mean age was 58 years, mean doses to the heart, the left ventricle and the LAD were respectively 3.0, 6.7 and 16.4 Gy. The absolute decrease of LS was significant for the three layers (endocardial:  $-20.0 \pm 3.2\%$  to  $-18.8 \pm 3.8\%$ ; mid-myocardial:  $-16.0 \pm 2.7\%$  to  $-15.0 \pm 3.1\%$ ; epicardial:  $-12.3 \pm 2.5\%$  to  $-11.4 \pm 2.8\%$ , all  $p = 0.02$ ), but only the relative decrease of LS in the endocardial layer was close to be significant ( $-4.7\%$ ,  $p = 0.05$ ). More precisely, the LS of the endocardial layer was significantly decreased for the most exposed parts of the left ventricle corresponding to the apical level ( $-26.3 \pm 6.0\%$  vs.  $-24.2 \pm 7.1\%$ ,  $p = 0.03$ ) and LAD territory ( $-22.8 \pm 4.0\%$  vs.  $-21.4 \pm 4.8\%$ ,  $p = 0.03$ ).

**Conclusion:** Six months post-radiotherapy, LS decreased predominantly in the endocardial layer of the most exposed part of the left ventricle. For precise evaluation of radiotherapy-induced cardiotoxicity and early left ventricular dysfunction, the endocardial layer-based LS might be the most sensitive parameter.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov: [NCT02605512](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02605512), Registered 6 November 2015 - Retrospectively registered.

**Keywords:** Radiation therapy, Cardiac toxicity, Echocardiography, Multilayer strain, Coronary arteries

\* Correspondence: [sophie.jacob@irsn.fr](mailto:sophie.jacob@irsn.fr)

<sup>1</sup>Pôle Santé-Environnement (PSE-SANTE), Service de recherche sur les effets biologiques et sanitaires des rayonnements ionisants (SESANE), Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID), Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses cedex, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

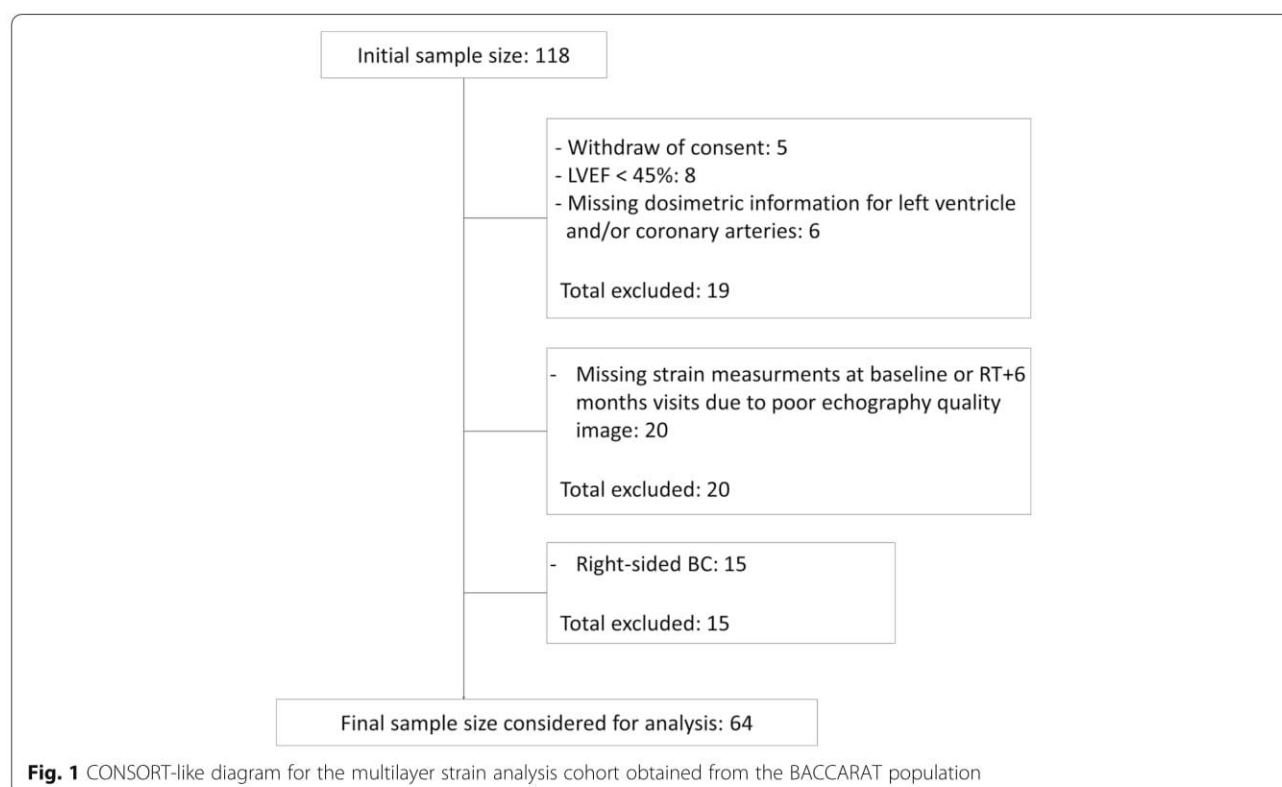
## Background

Radiotherapy (RT) is a major component of breast cancer treatment. Despite its benefits, it is now commonly accepted that breast cancer RT can be associated with long-term cardiac complications, including coronary artery diseases, due to the presence of cardiac tissues in the irradiation field [1–3]. Long before the onset of clinically detectable cardiac events, sensitive parameters of left ventricular myocardial dysfunction based on echocardiography can be investigated. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography is a semi-automated quantitative technique for assessment of strain, a measure of myocardial deformation to evaluate the myocardial systolic function. Global longitudinal strain (LS) is often considered as an optimal parameter of deformation for the early detection of sub-clinical left ventricular dysfunction [4, 5]. Many studies on early myocardial dysfunction after BC RT showed a significant decrease in global LS among left-sided breast cancer patients at different times post-RT, from few weeks to 3 years [6–14], whereas no measurable alteration of left ventricular ejection fraction (LVEF) was observed. Moreover, some previous works showed an association between the global LS decrease after BC RT and the mean heart dose or the mean left ventricular dose [15].

However, the left ventricular wall of the heart is composed of three myocardial layers: endocardial, mid-myocardial, and epicardial. Of these 3 layers, the endocardial layer is the most susceptible of ischemic injury

[16] and potentially radiotherapy-induced subclinical ischemic injury. Recent softwares allow multi-layer strain analysis [17, 18], but separate evaluation of endocardial, mid-myocardial and epicardial myocardial deformation has never been analyzed in breast cancer patients treated with RT. A careful evaluation of these layers, in particular the endocardial layer, might increase the early detection of radiation-induced cardiotoxicity in this context.

Cardiac exposure due to breast cancer RT is not homogeneous [19]. Highest cardiac radiation doses are likely to be delivered to the anterior part of the heart and the left ventricle, including the left anterior descending coronary artery (LAD), and are observed in the apex and in the apical-anterior segment where some hot spots >50Gy can be found [20]. One study based on strain imaging detected a correlation between the reduction in regional myocardial function (basal level, mid-level and apical level) and the local radiation dose [10] as the decrease in global LS at the apical level was the most important. Heterogeneity of doses among coronary arteries was also demonstrated [19, 21], but it was never considered for LS analysis whereas left ventricular segmentations provide segmental strains that can be assigned to coronary arterial territories [22]. Thus, analysis of territorial myocardial function (LAD, circumflex artery (Cx) and right coronary artery (RCA)) might also be relevant in the context of early detection of RT-induced cardiotoxicity.



**Fig. 1** CONSORT-like diagram for the multilayer strain analysis cohort obtained from the BACCARAT population



Based on the BACCARAT prospective cohort of left and right BC patients treated with 3D-CRT, we had presented a 6-month interim follow-up analysis on a secondary outcome measure defined by a decrease of global LS from baseline to 6 months after RT [15]. In the continuation of these previous results, the aim of this new paper was to evaluate among left-sided BC patients whether this decrease in global LS at the scale of the left ventricle was myocardial layer-specific, depending on regional level and coronary arterial territories, and whether coronary arteries doses were associated with territorial strain changes.

## Patients and methods

### Study population

The BACCARAT study initially included 118 female patients of the Clinic Pasteur Toulouse from October 2015 to December 2017, aged 40 to 75 years old, mainly with left unilateral BC, and in a smaller proportion with right-sided unilateral BC. All patients were treated with adjuvant 3D-CRT after breast conserving surgery or mastectomy, without chemotherapy. Five patients withdrew consent, 8 patients had abnormal LVEF before RT (LVEF < 45%) and 6 patients without available cardiac dosimetry were excluded. We excluded patients with echocardiographies for which the image quality was too low for a reliable assessment of longitudinal strain ( $n = 20$ ) remaining 79 patients [15, 23]. For the analysis presented here, we focused on left-sided BC patients, and finally, the patient study group consisted of 64 patients (Fig. 1). With a follow-up of 6-months after RT, none of the 64 patients included had undergone chemotherapy.

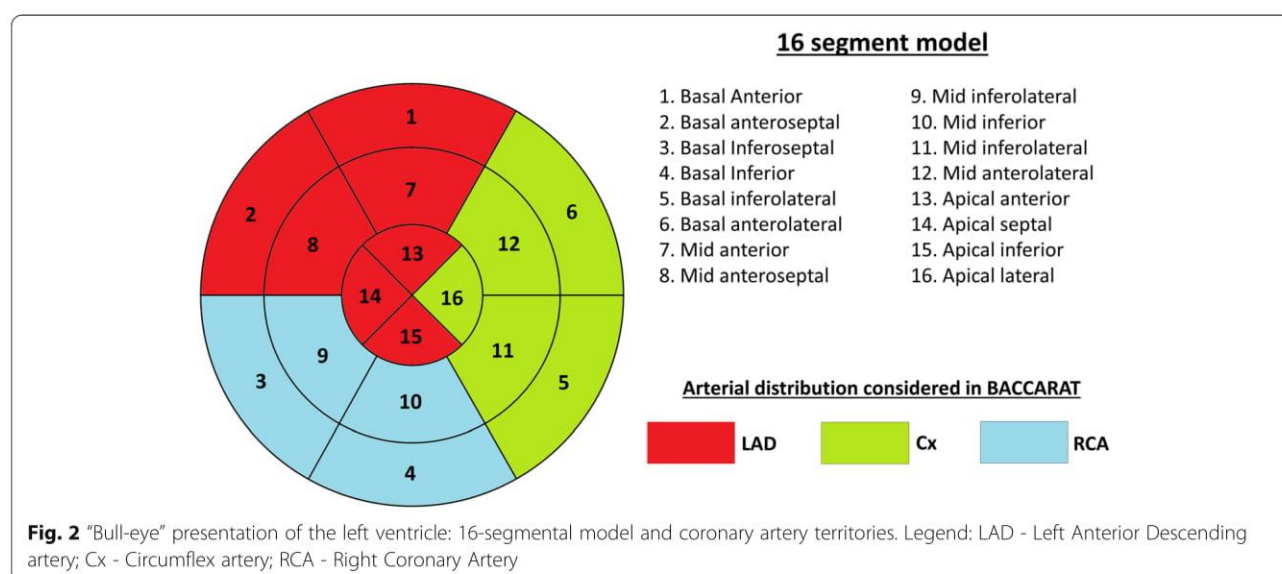
### Radiotherapy treatment and radiation doses evaluation

All patients were treated with 3D-CRT. The prescription dose was delivered over 5 weeks: either 50 Gy in 25 daily

fractions of 2 Gy or 47 Gy in 20 daily fractions of 2.35 Gy. The methods to evaluate radiation doses in BACCARAT patients were presented elsewhere [15, 19, 23]. Dose-Volume-Histogram (DVH) for the heart was generated by the Clinic Pasteur radiotherapy department. Before RT, a coronary computed tomography angiography (CCTA) was performed for all patients as planned in the BACCARAT protocol. For dosimetric evaluation of coronary arteries, the simulation CT scan, the CCTA, the RT dose and RT structure files in DICOM format were used. Merging anatomical information from the simulation CT scan and the CCTA was performed. Once inserted in ISOgray TPS (version 4.2, Dosisoft, Cachan, France; <http://www.dosisoft.com/en/radiotherapy/planning-products.html>), manual delineation was performed for the left ventricle (LV), the left anterior descending artery (LAD), the left circumflex artery (Cx) and the right coronary artery (RCA). Using the 3D dose matrix generated during treatment planning and the new delineated substructures, DVH for LV and coronary arteries were generated with ISOgray TPS by the dosimetric department of IRSN in collaboration with the Clinic Pasteur radiotherapy department. We thus obtained mean doses for the following cardiac structures: whole heart, left ventricle, left anterior descending artery, circumflex artery and right coronary artery.

### Transthoracic echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed at baseline before RT and 6 months after RT with ultrasound Acuson S2000 device (Siemens Medical Solutions USA, Inc. Malvern, USA), using a 3 MHz transducer. Image analysis was independently performed by a single blinded observer unaware of clinical data. Longitudinal strain (LS) measurement was evaluated using two-dimensional speckle tracking [24] using a 16-segment model as



recommended by the American Society of Echocardiography guidelines [25]. Global LS for the whole left ventricle was obtained for each myocardial layer (endocardial, mid-myocardial and epicardial). Mean LS for each regional level (basal, mid and apical) and for each coronary artery territory (Territorial Longitudinal Strain (TLS) LAD, TLS Cx and TLS RCA) [22] was calculated as the mean of segmental LS included in these levels (Fig. 2). In particular, the specific LS corresponding to the segments of the LAD (TLS LAD), was based on the average of segments 1, 2, 7, 8, 13, 14 and 15 as indicated in Fig. 2.

### Statistical analysis

Continuous variables are presented with mean and standard deviation or median and interquartile range values. Categorical values are presented with percentages. Student's *t*-test or Wilcoxon non-parametric test was used to compare continuous variables, adapted to paired samples for the comparison of echocardiographic variables before RT and 6 months after RT. Comparison of layer-specific LS at baseline and RT + 6 months were performed, mean relative change was evaluated ( $\text{Mean} = V6 - V0 / V0$ ). Specific analysis of segmental strains values according to regional level or coronary arteries territorial areas was performed, and the evolution of LS in these levels from baseline to RT + 6 months was analyzed. We compared these evolutions according to the group of exposure ("High" for patients with cardiac doses >66th percentile of dose distribution, "Low" for others). Given the exploratory nature of this work, we presented unadjusted *p*-values for comparisons, but in order to take into account multiple testing in these comparisons we also applied the Holm–Bonferroni method, a step-down procedure performed after conducting the multiple comparison tests. Finally, *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analysis was performed using SAS statistical software for Windows (Version 9.4 TS1M4 – SAS Institute, Cary, NC).

## Results

### Study population

Sixty-four left-sided breast cancer patients were included in the analysis. Baseline characteristics of the population are shown in Table 1. The mean age at inclusion was  $58 \pm 9$  years. Concerning cardiac risk factors, 14 (22%), 20 (31%) and 28 (44%) patients had hypertension, hypercholesterolemia and a BMI over  $25 \text{ kg/m}^2$ , respectively. Moreover, 8% of patients had diabetes, and 47% were current smokers. The mean dose received by the left ventricle was more than twice as high as the mean dose received by the whole heart ( $6.68 \pm 3.36$  versus  $3.05 \pm 1.31$ ,  $P = < 0.0001$ ). For coronary arteries exposure, the highest mean dose was found in the LAD ( $16.41 \pm 7.41 \text{ Gy}$ ), while the lowest mean dose was found in the RCA ( $0.71 \pm 0.37 \text{ Gy}$ ).

**Table 1** Baseline characteristics of the study population

|                                                           | Left-sided BC patients <i>n</i> = 64 |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Age</b> in years, mean $\pm$ SD                        | $58 \pm 9$                           |
| <b>Type of cancer</b> , <i>n</i> (%)                      |                                      |
| In situ                                                   | 11 (17%)                             |
| Invasive                                                  | 53 (83%)                             |
| <b>Surgery</b> , <i>n</i> (%)                             |                                      |
| Breast conserving                                         | 61 (95%)                             |
| Mastectomy                                                | 3 (54%)                              |
| <b>Regional lymph node irradiation</b>                    | 22 (34%)                             |
| Supraclavicular alone                                     | 1                                    |
| Internal mammary alone                                    | 2                                    |
| Both                                                      | 19                                   |
| <b>Body mass index</b> in $\text{kg/m}^2$ , mean $\pm$ SD | $24.5 \pm 4.2$                       |
| <b>Smoking</b> , <i>n</i> (%)                             |                                      |
| Never-smokers                                             | 34 (53%)                             |
| Former smokers                                            | 20 (31%)                             |
| Current smokers                                           | 10 (16%)                             |
| <b>Systolic blood pressure</b> , in mmHg, mean $\pm$ SD   | $119 \pm 12$                         |
| <b>Diastolic blood pressure</b> in mmHg, mean $\pm$ SD    | $75 \pm 10$                          |
| <b>Hypertension</b> , <i>n</i> (%)                        | 14 (22%)                             |
| <b>Diabetes</b> , <i>n</i> (%)                            | 5 (8%)                               |
| <b>Hypercholesterolemia</b> , <i>n</i> (%)                | 20 (31%)                             |
| <b>Cardiac doses</b> in Gy                                |                                      |
| <b>Whole Heart</b>                                        |                                      |
| Mean $\pm$ SD                                             | $3.05 \pm 1.31$                      |
| Min – Max                                                 | 0.87–6.37                            |
| <b>Left Ventricle</b>                                     |                                      |
| Mean $\pm$ SD                                             | $6.68 \pm 3.36$                      |
| Min – Max                                                 | 1.16–13.42                           |
| <b>Left Descending Artery</b>                             |                                      |
| Mean $\pm$ SD                                             | $16.41 \pm 7.41$                     |
| Min – Max                                                 | 1.68–34.63                           |
| <b>Circumflex Artery</b>                                  |                                      |
| Mean $\pm$ SD                                             | $1.65 \pm 0.82$                      |
| Min – Max                                                 | 0.53–4.34                            |
| <b>Right Coronary Artery</b>                              |                                      |
| Mean $\pm$ SD                                             | $0.71 \pm 0.37$                      |
| Min – Max                                                 | 0.14–2.50                            |

BC Breast Cancer, SD Standard Deviation

### Multilayer evolution of the global longitudinal strain

Echocardiography parameters are displayed in Table 2. Left ventricular ejection fraction (LVEF) remained within normal range after RT. A significant decrease in global longitudinal strain was observed for each myocardial layer, but the highest mean relative change from baseline to RT + 6



**Table 2** Comparison of baseline and follow-up measurements of echocardiographic data

|                      | Baseline <i>n</i> = 64 | 6 months after RT <i>n</i> = 64 | <i>P</i> -value | Relative change (%) <i>p</i> -value |
|----------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| <b>LVEF, %</b>       | 61 ± 7                 | 60 ± 9                          | 0.073           | Na.                                 |
| <b>GLS, %</b>        |                        |                                 |                 |                                     |
| Endocardial layer    | −20.0 ± 3.2            | −18.8 ± 3.8                     | <b>0.02</b>     | −4.7%; <b>0.05</b>                  |
| Mid-myocardial layer | −16.0 ± 2.7            | −15.0 ± 3.1                     | <b>0.02</b>     | −4.4%; 0.11                         |
| Epicardial layer     | −12.3 ± 2.5            | −11.4 ± 2.8                     | <b>0.02</b>     | −4.2%; 0.25                         |

LVEF Left Ventricular Ejection Fraction, GLS Global Longitudinal Strain, Na. Not assessed

months was observed in the endocardial layer (−4.7%, *p* = 0.05) whereas for other layers, the mean relative change was slightly lower.

#### Left ventricular regional evolution of the longitudinal strain in the endocardial layer

Among the three regional left ventricular levels, a significant decrease of the LS was observed only in the apical level (−26.3 ± 6.0% vs. −24.2 ± 7.1%, *p* = 0.03). After Holm-Bonferroni method for multiple testing for 3 tests, this decrease did not reach statistical significance. While separating patients into two groups according to their exposure to the left ventricle (Table 3), the regional analysis showed that LS decreased significantly after RT at the apical level in the highly exposed group corresponding to the 22 patients with LV Dose >66th percentile = 8.6 Gy (−25.5 ± 6.3 at V0 to −22.7 ± 6.9 at V6; *p* = 0.04), which did not remain significant after multiple testing correction. More precisely, the segmental analysis of strain values (Fig. 3) showed a decrease in all segments of the apical level, with significant deteriorations in the apical inferior segment (segment 15) and the mid-anteroapical segment (segment 8), but not significant after Holm-Bonferroni method.

#### Coronary arteries territorial evolution of the endocardial layer longitudinal strain

The coronary arteries territorial analysis showed no significant decrease for the Cx and the RCA. However, an

alteration of the LS was observed for the LAD territory (−22.8 ± 4.0% vs. −21.4 ± 4.8%, *p* = 0.03). While separating patients into two groups according to their exposure to the left ventricle (Table 4), an alteration of the LS was observed for the LAD territory in the highly exposed group corresponding to patients receiving >8.6Gy to the LV (−22.7 ± 3.4 at V0 to −20.7 ± 4.5 at V6; *p* = 0.05).

Moreover, longitudinal strain decrease in the LAD territory could be associated with the dose level of the LAD with a significant decrease observed in the highly exposed group corresponding to the 22 patients with LAD Dose >66th percentile = 19.9 Gy (*p* = 0.02), and this result remained significant after Holm-Bonferroni method for 2-tests comparisons. No significant difference could be observed in less exposed patients, corresponding to a decrease of LS from −22.3% at V0 to −19.5% at V6 (Fig. 4). In comparison, no significant difference could be observed for the Cx and the RCA at the highest exposures, even by taking into account the precise dose to these substructures (Figs. 5 and 6).

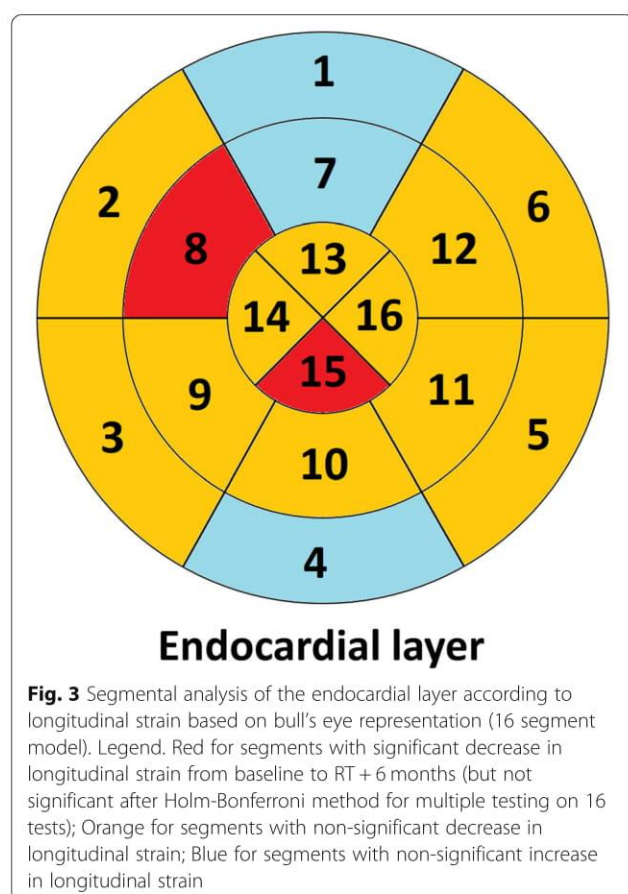
#### Discussion

At the scale of the whole left ventricle, the previously reported deterioration of LS 6 months after BC RT [15], is confirmed on the three layers of the myocardial wall. However, our study suggests that the LS strain change may be more relevant in the endocardial layer, in particular in the most exposed areas of the left ventricle, corresponding to the apical region and the LAD territory.

**Table 3** Regional analysis of longitudinal strains in the endocardial layer

|                        |                       | Low dose to the LV <i>n</i> = 42 |             | High dose to the LV <i>n</i> = 22 |             |
|------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|                        |                       | V0                               | V6          | V0                                | V6          |
| <b>Basal level, %</b>  | <b>Mean ± SD</b>      | −16.7 ± 5.6                      | −17.1 ± 5.0 | −19.0 ± 3.5                       | −17.8 ± 3.2 |
|                        | <b><i>p</i>-value</b> | <b>0.52</b>                      |             | <b>0.10</b>                       |             |
| <b>Mid-level, %</b>    | <b>Mean ± SD</b>      | −18.6 ± 3.0                      | −17.0 ± 5.2 | −17.6 ± 3.4                       | −17.5 ± 4.7 |
|                        | <b><i>p</i>-value</b> | <b>0.06</b>                      |             | <b>0.90</b>                       |             |
| <b>Apical level, %</b> | <b>Mean ± SD</b>      | −26.7 ± 5.8                      | −25.0 ± 7.2 | −25.5 ± 6.3                       | −22.7 ± 6.9 |
|                        | <b><i>p</i>-value</b> | <b>0.18</b>                      |             | <b>0.04<sup>a</sup></b>           |             |

LV Left Ventricle. Low dose to the LV corresponds to patients receiving <8.6 Gy to the LV (66th percentile of dose distribution among the 64 patients). High dose to the LV corresponds to patients receiving >8.6 Gy. <sup>a</sup>Not significant after Holm-Bonferroni method for multiple testing



#### Difference of strain according to myocardial layers

The LS difference according to the myocardial layers that we observed in either baseline or RT + 6 months values, with higher values in the endocardial layer and lower values in the epicardial layer, has been previously observed [26]. In normal heart, contraction is greater in the endocardial layer than in the epicardial layer [27] and the difference in amplitude of myocardial contraction between the endocardial and epicardial regions is related to the orientation pattern of myocardial fiber in the heart as the subendocardium

is predominantly composed of longitudinal myocardial fiber. Moreover, the longitudinal left ventricular mechanics are predominantly governed by the subendocardial layer of the myocardium, which may explain the significant decrease in global LS from baseline to RT + 6 months visits in the three layers. However, with greater contraction and higher energy requirements, endocardial layer is more susceptible to injury which may explain that the relative decrease in LS was slightly higher in the endocardial layer.

#### Location of LS deterioration

Unlike chemotherapy, which impact on myocardial function can be considered global at the scale of the left ventricle, RT affects the heart in a more localized way as the apical level of the left ventricle is particularly exposed to the tangential beams of the RT [19]. This may explain the strongest decrease of the LS at the apical level as previously observed [6]. Moreover, in a previous study of patients with left-sided breast cancer [12], the segments with a significant strain reduction just after RT and 3 years post-RT were similar to those found in our study, particularly with regards to the mid-anterolateral segment and the apical-inferior segment. However, the association between LS decrease and cardiac dose is far to be clear and our correlations between LS decrease and doses to the different cardiac structures were low (under 0.3), as previously observed in several other studies [6, 10, 11].

Concerning the coronary arteries territorial analysis of LS, we found significant deterioration of the LS for the LAD. The strongest impact on the LAD territory could be explained by the fact that the segments related to this coronary artery received highest radiation doses [19]. Moreover, patients with the highest LAD doses (> 20 Gy) were those with a clear LS deterioration as illustrated in Fig. 3.

#### LS of the endocardial layer and LAD territory

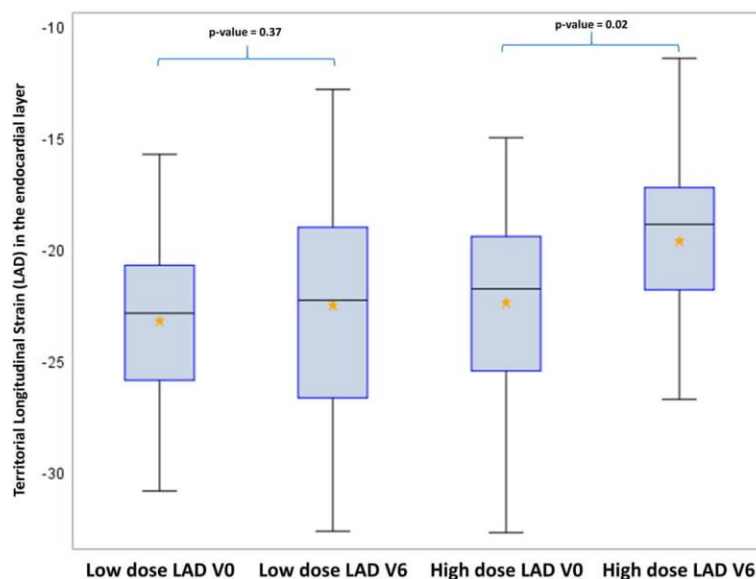
It is commonly accepted that the endocardium is the most susceptible target to ischemic injury [28, 29]. Moreover, it has been shown that LS of the endocardial

**Table 4** Territorial analysis of longitudinal strains in the endocardial layer for the coronary arteries

|              |           | Low dose to the LV <b>N</b> = 42 |              | High dose to the LV <b>N</b> = 22 |              |
|--------------|-----------|----------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|
|              |           | V0                               | V6           | V0                                | V6           |
| TLS - LAD, % | Mean ± SD | − 22.9 ± 4.3                     | − 21.8 ± 5.0 | − 22.7 ± 3.4                      | − 20.7 ± 4.5 |
|              | p-value   | <b>0.20</b>                      |              | <b>0.05<sup>a</sup></b>           |              |
| TLS - Cx, %  | Mean ± SD | − 19.0 ± 4.9                     | − 17.5 ± 5.1 | − 19.5 ± 3.8                      | − 17.9 ± 5.5 |
|              | p-value   | <b>0.10</b>                      |              | <b>0.25</b>                       |              |
| TLS - RCA, % | Mean ± SD | − 16.2 ± 4.7                     | − 16.2 ± 5.2 | − 16.9 ± 4.8                      | − 15.6 ± 5.1 |
|              | p-value   | <b>0.97</b>                      |              | <b>0.35</b>                       |              |

Left Ventricle; TLS Territorial Longitudinal Strain, LAD Left Anterior Descending artery, Cx Circumflex artery, RCA Right Coronary Artery. Low dose to the LV corresponds to patients receiving < 8.6 Gy to the LV (66th percentile of dose distribution among the 64 patients). High dose to the LV corresponds to patients receiving > 8.6 Gy. <sup>a</sup>Not significant after Holm-Bonferroni method for multiple testing

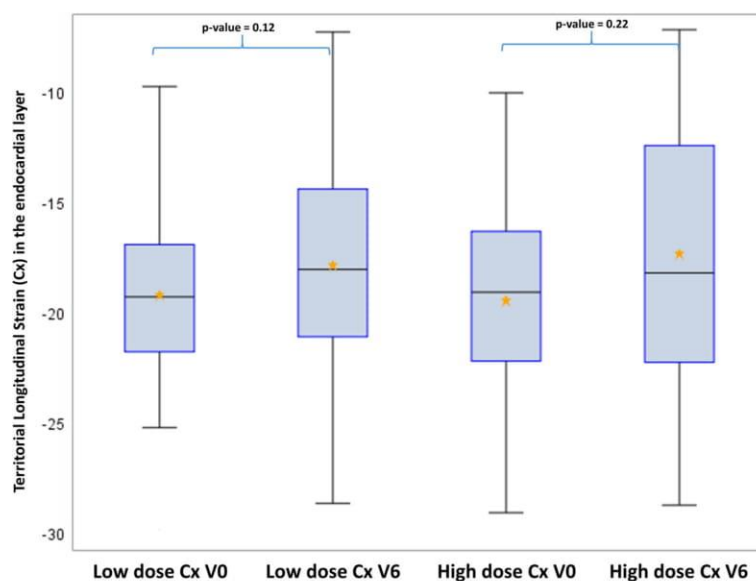




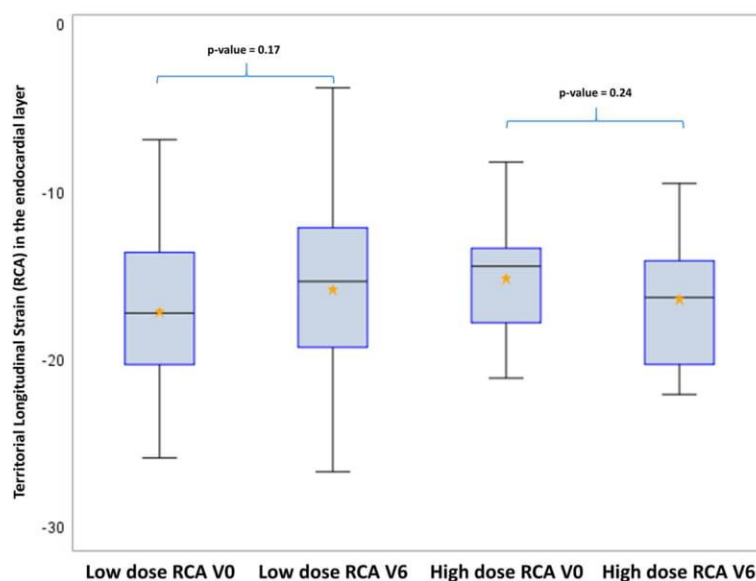
**Fig. 4** Longitudinal strain in the endocardial layer for the LAD territory according to the exposure level of the LAD. Legend: LAD = Left Anterior Descending artery; High dose for patients with LAD dose > 19.9 Gy; Low doses for patients with LAD dose < 19.9 Gy). V0 = Baseline; V6 = 6 months after radiotherapy. NB: After Holm-Bonferroni method for multiple testing (2 tests), the  $p$ -value of 0.02 remain significant

layer was superior to other layers to identify significant coronary artery disease [16]. On the other hand, previous researches pointed toward a relationship between the location of coronary stenosis and radiation dose after RT, primarily at the LAD [30–33]. Our results indicated that the impact of RT on LS could be observed particularly in the endocardial layer within the LAD territory, which is concordant with these previous publications.

LAD is known to be the most affected coronary artery with long term follow up after BC RT. Therefore, although LS is not a direct marker of coronary artery disease, a significant deterioration of endocardial layer LS in the segments of the LAD territory with a short follow-up could be a potential marker of other cardiac disease such as an early marker of potential more severe injury in the LAD.



**Fig. 5** Longitudinal strain in the endocardial layer for the Cx territory according to the exposure level of the Cx. Legend: Cx = Circumflex artery; High dose for patients with LAD dose > 1.8 Gy; Low doses for patients with LAD dose < 1.8 Gy). V0 = Baseline; V6 = 6 months after radiotherapy



**Fig. 6** Longitudinal strain in the endocardial layer for the RCA territory according to the exposure level of the RCA. Legend: RCA = Right Coronary Artery; High dose for patients with LAD dose > 0.8 Gy; Low doses for patients with LAD dose < 0.8 Gy. V0 = Baseline; V6 = 6 months after radiotherapy

### Limitations

Several limitations should be mentioned. The first point is not specific of our study, but a general limitation of global LS to know how the changes in LS might translate into clinical cardiac outcome parameters (morbidity/mortality). In the context of chemotherapy, it has been showed that there is a correlation and a predictive value of GLS decrease on the later presence of the outcome CTRCD (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction) defined by a decrease in LVEF of at least 10% to a value < 53% [4]. However, such CTRCD may be reversible in some cases and do not translate into clinical cardiac morbidity. Although the decrease in longitudinal strain and LVEF appears to at least partially persist throughout the treatment it is unknown what their evolution will be in subsequent years, and whether early deformation measurements will predict persistent decreases in LVEF or symptomatic heart failure. In the context of general population, a wide Danish study established that lower GLS was associated with a higher risk of a composite endpoint defined by incident heart failure, acute myocardial infarction or cardiovascular death (HR 1.12 [1.08–1.17],  $p < 0.001$  per 1% decrease) [34]. In the context of radiotherapy, it is still unknown whether changes in LS will translate into clinical cardiac morbidity or mortality. In summary, based on different studies in different contexts, use of GLS measurement in the specific context of radiotherapy-treated patients is more and more frequent as an additional parameter (in particular to

LVEF) to potentially predict later cardiac morbi/mortality, but it has still to be investigated and validated in observational studies with long follow-up. As a second limitation, our study is a prospective study but based on short follow-up and a relatively small population of left-sided BC patients, which did not provide information on the value of specific myocardial deformation parameters in the prognosis of cardiac complication, in particular injury to the LAD. Further studies with clear clinical endpoints will be required to determine the clinical significance of our findings. In particular, the observation of decreased LS in the LAD territory as well as in the apical region of the left ventricle should be compared with observations from computed tomography coronary angiography analysis [19, 31]. Furthermore, multi-layer strain analysis is controversial [35], limited by poor reproducibility and important variability [26]. Our results were exploratory and should be confirmed by other studies.

### Conclusions

With a follow-up of 6 months after RT, LS decrease was predominantly in the endocardial myocardial layer and appeared to be localized in the most exposed part of the left ventricle. For precise evaluation of RT-induced cardiotoxicity and early left ventricular dysfunction, the endocardial layer-based LS might be the most sensitive parameter, in particular to evaluate the impact of radiation exposure during BC RT to the LAD. However, this exploratory analysis remains to be confirmed with larger studies and longer follow-up.

## Abbreviations

3D-CRT: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy; Cx: Circumflex artery; LAD: Left Anterior Descending coronary artery; LS: Longitudinal Strain; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; RCA: Right Coronary Artery; RT: Radiotherapy (or Radiation Therapy)

## Acknowledgements

Not applicable.

## Authors' contributions

Conceived study: SJ, VW, OL, GJ, MOB, DL, JF. Data analysis: OL, OF, GJ, JC, LP, DB, JF, SJ. Statistical analysis: VW, MOB, JF, DL, SJ. All authors participated in the writing, and manuscript edition. All authors read and approved the final manuscript.

## Authors' information

Not applicable.

## Funding

The study received funding for collection of data from the Fédération Française de Cardiologie (FFC), from Electricité de France (EDF) and from the H2020 Euratom research and training program 2014–2018 under grant agreement No 755523 in the frame of the MEDIRAD project.

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Ethics approval and consent to participate

This study received ethical approval from the French South West Committee for Protection of Persons (ID: CPP2015/66/2015-A00990-69) and from National Agency for Medical and Health products Safety (Reference: 150873B-12). All patients enrolled in the study provided their written informed consent.

## Consent for publication

Not applicable.

## Competing interests

Declarations of interest: none.

## Author details

<sup>1</sup>Pôle Santé-Environnement (PSE-SANTE), Service de recherche sur les effets biologiques et sanitaires des rayonnements ionisants (SESANE), Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID), Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses cedex, France. <sup>2</sup>Department of Cardiology, Rangueil University Hospital, 31059 Toulouse, France. <sup>3</sup>Cardiac Imaging Centre, Rangueil University Hospital, 31059 Toulouse, France. <sup>4</sup>Medical School of Rangueil, University Paul Sabatier, 31400 Toulouse, France. <sup>5</sup>Department of Cardiology, Clinique Pasteur, 31300 Toulouse, France. <sup>6</sup>Department of Radiation Oncology (Oncorad), Clinique Pasteur, 31300 Toulouse, France. <sup>7</sup>Department of Cardiac Arrhythmia, Clinique Pasteur, 31300 Toulouse, France. <sup>8</sup>Department of dosimetry, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France. <sup>9</sup>Division of Health and Environment, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France. <sup>10</sup>Medical School of Purpan, University Paul Sabatier, 31000 Toulouse, France. <sup>11</sup>INSERM, UMR1027, 31000 Toulouse, France.

Received: 23 June 2020 Accepted: 4 August 2020

Published online: 20 August 2020

## References

- Gagliardi G, Lax I, Rutqvist LE. Partial irradiation of the heart. *Semin Radiat Oncol.* 2001;11:224–33.
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol.* 2010;76:656–65.
- Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol.* 2019;195:1–12.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. 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;15:1063–93.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2751–68.
- Erven K, Jurcut R, Weltens C, Giusca S, Ector J, Wildiers H, et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast Cancer patients. *Int J Radiat Oncol.* 2011;79:1444–51.
- Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurcut R, Wildiers H, et al. Subclinical Cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol.* 2013;85:1172–8.
- Heggenmann F, Grotz H, Welzel G, Dösch C, Hansmann J, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Cardiac function after multimodal breast Cancer therapy assessed with functional magnetic resonance imaging and echocardiography imaging. *Int J Radiat Oncol.* 2015;93:836–44.
- Sritharan HP, Delaney GP, Lo Q, Batumalai V, Xuan W, Thomas L. Evaluation of traditional and novel echocardiographic methods of cardiac diastolic dysfunction post radiotherapy in breast cancer. *Int J Cardiol.* 2017;243:204–8.
- Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Lonergan D, et al. Strain imaging detects dose-dependent segmental cardiac dysfunction in the acute phase after breast irradiation. *Int J Radiat Oncol.* 2017;99:182–90.
- Tuohinen SS, Skyttä T, Poutanen T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen P-L, et al. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:463–72.
- Tuohinen SS, Skyttä T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Raatikainen P. Left ventricular speckle tracking echocardiography changes among early-stage breast Cancer patients three years after radiotherapy. *Anticancer Res.* 2019;39:4227–36.
- Chen L, Ta S, Wu W, Wang C, Zhang Q. Prognostic and added value of echocardiographic strain for prediction of adverse outcomes in patients with locally advanced non-small cell lung Cancer after radiotherapy. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45:98–107.
- Trivedi SJ, Choudhary P, Lo Q, Sritharan HP, Iyer A, Batumalai V, et al. Persistent reduction in global longitudinal strain in the longer term after radiation therapy in patients with breast cancer. *Radiother Oncol.* 2019;132:148–54.
- Walker V, Lairez O, Fondard O, Pathak A, Pinel B, Chevelle C, et al. Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study). *Radiat Oncol.* 2019;14:204.
- Sarvari SI, Haugaa KH, Zahid W, Bendz B, Aakhus S, Aaberge L, et al. Layer-specific quantification of myocardial deformation by strain echocardiography may reveal significant CAD in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:535–44.
- Adamu U, Schmitz F, Becker M, Kelm M, Hoffmann R. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters. *Eur J Echocardiogr.* 2008;10:303–8.
- Leitman M, Lysiansky M, Lysiansky P, Friedman Z, Tyomkin V, Fuchs T, et al. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in Normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:64–70.
- Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol.* 2019;14:29.
- Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, El Baf F, Mandin A-M, Girinsky T, et al. Dependence of coronary 3-dimensional dose maps on coronary topologies and beam set in breast radiation therapy: a study based on CT angiographies. *Int J Radiat Oncol.* 2014;89:182–90.



21. Nilsson G, Witt Nyström P, Isacsson U, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, et al. Radiation dose distribution in coronary arteries in breast cancer radiotherapy. *Acta Oncol.* 2016;55:959–63.
22. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1–39 e14.
23. Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol.* 2016;11:54.
24. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/industry task force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:183–93.
25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440–63.
26. Ancey Y, Ederhy S, Lang S, Hollebecque A, Dufour LS, Adavane-Scheuble S, et al. Multilayer global longitudinal strain in patients with cancer: a comparison of two vendors. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111:285–96.
27. Tsutsui H, Uematsu M, Yamagishi M, Haruta S, Shimakura T, Miyatake K. Usefulness of the subendocardial myocardial velocity gradient in low-dose dobutamine stress echocardiography. *Heart Vessel.* 2000;15:11–7.
28. Duncker DJ, Traverse JH, Ishibashi Y, Bache RJ. Effect of NO on transmural distribution of blood flow in hypertrophied left ventricle during exercise. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1999;276:H1305–12.
29. Geer JC, Crago CA, Little WC, Gardner LL, Bishop SP. Subendocardial ischemic myocardial lesions associated with severe coronary atherosclerosis. *Am J Pathol.* 1980;98:18.
30. Correa CR, Litt HI, Hwang W-T, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3031–7.
31. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:380–6.
32. Zagar TM, Marks LB. Breast Cancer radiotherapy and coronary artery stenosis: location, location, location. *J Clin Oncol.* 2012;30:350–2.
33. Wennstig A-K, Garmo H, Isacsson U, Gagliardi G, Rintelä N, Lagerqvist B, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. *Radiat Oncol.* 2019;14:40 [cited 2020 Feb 28]. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-019-1242-z>.
34. Tor B-S, Reumert B-SS, Javier OF, Morten S, Godsk JP, Rasmus M, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e005521.
35. Orloff E, Fournier P, Bouisset F, Moine T, Cournot M, Elbaz M, et al. Myocardial multilayer strain does not provide additional value for detection of myocardial viability assessed by SPECT imaging over and beyond standard strain. *Echocardiography.* 2018;35:1300–9.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





**Titre :** Etude du risque de cardiotoxicité radio-induite précoce chez des patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein à partir de la cohorte prospective BACCARAT

**Mots clés :** Cardiotoxicité, Radiothérapie, Dosimétrie, Echocardiographie, Strain longitudinal, Biomarqueurs circulants

**Résumé :** La radiothérapie (RT), traitement adjuvant du cancer du sein, est associée à un risque accru de pathologies cardiovasculaires plusieurs années post-RT. L'identification de signes précoces de cardiotoxicité et la mise en évidence de leurs liens avec la dose de rayonnements ionisants absorbée par le cœur pourraient favoriser la prédiction de la survenue de pathologies cardiovasculaires et améliorer la prévention chez les patientes à risque.

Cette thèse s'appuie sur la cohorte BACCARAT constituée d'une centaine de patientes traitées par RT du sein, sans chimiothérapie et suivies jusqu'à 24 mois post-RT. Une reconstitution individuelle des doses absorbées par le cœur, le ventricule gauche (VG) et les artères coronaires a été réalisée.

Les signes précoces de cardiotoxicité sont définis par la quantification des dysfonctions cardiaques infracliniques mesurées par échocardiographies et par la mesure de l'évolution des concentrations d'un panel de biomarqueurs circulants potentiellement impliqués dans la cardiotoxicité.

Avec un suivi de 6 mois, l'analyse des données a permis de montrer une relation dose-réponse entre une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique caractérisée par une diminution >10% de l'indice de contractilité myocardique (longitudinal strain) et la dose moyenne absorbée par le VG. L'ajout de la mesure de l'altération précoce en fin de RT du taux de fibrinogène à la dose au VG permettait une amélioration de la prédiction du risque.

**Title :** Study of the risk of early radiation-induced cardiotoxicity in patients treated with radiotherapy for breast cancer from the prospective BACCARAT cohort

**Keywords:** Cardiotoxicity, Radiation therapy, Dosimetry, Echocardiography, Longitudinal strain, Circulating biomarkers.

**Abstract:** Radiation therapy (RT), an adjuvant treatment for breast cancer, is associated with an increased risk of cardiovascular disease several years after RT. Identifying early signs of cardiotoxicity and their relationship to the dose of ionizing radiation absorbed by the heart could help predict the occurrence of cardiovascular disease and improve prevention in patients at risk.

This thesis is based on the BACCARAT cohort that included a hundred of patients treated with breast RT without chemotherapy and followed during 24 months post-RT. An individual reconstitution of the doses absorbed by the heart, the left ventricle (LV) and the coronary arteries was performed.

Early signs of cardiotoxicity were defined by subclinical cardiac dysfunctions evaluated by echocardiography and by changes in the concentrations of a panel of circulating biomarkers potentially involved in cardiotoxicity.

With an intermediate follow-up of 6 months, the analysis of data showed a dose-response relationship between subclinical left ventricular dysfunction characterized by a >10% decrease in the myocardial contractility index (longitudinal strain) and the average dose absorbed by the LV. The alteration of fibrinogen levels at the end of RT, combined with the LV dose, improved risk prediction (based on longitudinal strain).