



HAL
open science

Évolution des techniques d'irradiation externe et pertinence de leur application dans les carcinomes mammaires localement avancés ou avec envahissement ganglionnaire

Emmanuel Kammerer

► **To cite this version:**

Emmanuel Kammerer. Évolution des techniques d'irradiation externe et pertinence de leur application dans les carcinomes mammaires localement avancés ou avec envahissement ganglionnaire. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02103110

HAL Id: dumas-02103110

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02103110>

Submitted on 18 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le :

29 Octobre 2018

par

Mr Emmanuel Kammerer

Né (e) le 07/10/1989 à Evreux (*Eure*)

TITRE DE LA THÈSE :

Evolution des techniques d'irradiation externe et pertinence de leur application dans les carcinomes mammaires localement avancés ou avec envahissement ganglionnaire

Président : Madame le Professeur Juliette Thariat

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Louis Habrand

Monsieur le Professeur Jacques Balosso

Monsieur le Docteur Serge Danhier

Madame la Physicienne Médicale Solène Collet

Directeur de thèse : Pr Juliette Thariat

UNICAEN	UNIVERSITÉ DE CAEN - NORMANDIE		
	UFR SANTÉ		

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AOUBA	Achille	Médecine interne
M. AGOSTINI	Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE	Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE	Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES	Arnaud	Chirurgie digestive
M. BABIN	Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU	Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST	Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER	Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT	Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU	Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO	Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD	Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY	Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON	Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD	Bénédicte	Médecine et santé au travail

M. COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
M. DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M. DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUTTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M. HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie

Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé
et prévention	
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé
et prévention	
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de
communication	
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses

Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. LUET Jacques Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Médecine générale
---	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François	Addictologie
---------------------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS

HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small>	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale

Mme LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small>	Génétique
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. REPESSÉ Yohann	Hématologie
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M. GRUJARD Philippe	Médecine générale
M. LE BAS François	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale

Remerciements :

Au Professeur Thariat, pour la réalisation de cette thèse, pour son accompagnement et son enseignement,

Au Professeur Habrand, pour sa disponibilité et son enseignement tout au long de mon internat,

Au Professeur Balosso et au Dr Danhier, pour m'avoir fait l'honneur d'être dans mon jury de thèse,

A Madame Solène Collet, pour sa participation dans ce travail, et pour m'avoir fait l'honneur de faire partie dans mon jury de thèse,

A Madame Sophie Jacob et Monsieur David Broggio, pour leur précieuse aide,

A l'ensemble du personnel du service de radiothérapie, incluant les membres du jury précédemment cités, pour la qualité de la formation que j'ai reçue tout au long de mon internat.

A ma famille et à mes amis, un grand merci de m'avoir aidé tout au long de mes études de médecine et de mon internat, et surtout pour m'avoir incité et soutenu à choisir l'oncologie, option radiothérapie.

A Jennifer, pour m'avoir beaucoup aidé, et pour m'avoir fait la joie d'accepter de devenir ma femme.

A Hervé, qui m'a toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

Aux patients que j'ai pris en charge, merci pour tout ce que vous m'avez apporté et appris.

A ceux qui ne sauront pas qu'ils sont nommés ici : Isabelle, Alexandra, Katherine.

Abréviations

BACCARAT: *Breast Cancer and CARDiotoxicity induced by RAdioTherapy*

CBCT: *Cone Beam Computed Tomography*

CMI: Chaîne mammaire interne

EPID : *Electronic Portal Imaging Device*

IVA : Artère InterVentriculaire

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

NTCP: Normal Tissue Complication Probability

PACS: *Picture Archiving and Communication System*

PROBAC : Protéger les coRONaires dans la cohorte BACCARAT

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

RADCOMP: Pragmatic Randomized Trial of Proton vs Photon Therapy for Patients with Non-Metastatic Breast Cancer: A Radiotherapy Comparative Effectiveness

VMAT : *Volumated Modulated Arc-Therapy*

Tableaux et figures

Figure 1 : Diagramme de flux.

Figure 2 : Capture d'écran du scanner et des structures d'une patiente avec la délimitation telle qu'elle aurait pratiquée sur le scanner (en rouge), et en vert la position réelle de l'IVA, obtenue via le coroscanner.

Figure 3 : Captures d'écran du logiciel ARTIVIEW, illustrant la différence d'irradiation entre RCMI (à gauche) et 3D (à droite), pour la même patiente. En haut, échelle : 2-55 Gy. Au milieu, échelle : 10-55 Gy. En bas : 47.5-55 Gy. RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité.

Figure 4 : Exemple de faisceaux tangentiels élargis

Figure 5 : Exemple de protocole qui permettrait d'évaluer la valeur prédictive de l'échographie de contractilité pour les événements cardio-vasculaires tardifs

Figure 6 : Proposition d'algorithme de choix de technique pour une irradiation adjuvante

Tableau I : Critères d'inclusion de l'étude PROBAC.

Tableau II : Contraintes de dose utilisées pour la réalisation des dosimétries de RCMI et de protonthérapie

Tableau III : Principales données cliniques de la population étudiée

Tableau IVa : Principaux résultats de l'analyse intermédiaire concernant les volumes-cibles

Tableau IVb : Principaux résultats de l'analyse intermédiaire concernant les organes à risque

Sommaire

Introduction	1
Matériel et méthodes	2
Résultats	7
Discussion	15
Conclusion.....	32
Bibliographie.....	33
Annexe I : Article soumis dans la revue « Bulletin du Cancer », en cours de review	37
Annexe II : Article publié dans la revue « Cancer et Radiothérapie ».....	66
Annexe III : Article publié dans la revue « Cancer Treatment Reviews ».....	83
Annexe IV : Article publié dans la revue « Cardiologie pratique »	119
Annexe V : Résumé à l’usage du grand public	138

Introduction

Les cancers du sein sont une maladie fréquente, avec 300 000 nouveaux cas par an dans le monde, dont 57 000 en France. Ils représentent 12000 décès annuellement en France. Les cancers localisés sont généralement traités par radiothérapie, en situation adjuvante. Post-tumorectomie, le volume traité inclut le sein en totalité avec éventuellement un complément de dose au niveau de l'ancienne localisation tumorale, ou uniquement l'ancienne zone tumorale en cas d'irradiation partielle per-opératoire. Post-mastectomie, la radiothérapie intéresse la paroi thoracique, en cas de facteurs d'agressivité loco-régionale. En cas d'envahissement ganglionnaire axillaire, les aires sus et sous claviculaires et la Chaîne Mammaire Interne (CMI) sont incluses dans le volume-cible. La radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires apporte un bénéfice en survie sans récurrence de 3% à 10 ans ($p=0.04$)(1,2). Elle conduit cependant à une augmentation des volumes d'organes sains irradiés.

L'irradiation des organes sains adjacents engendre des effets indésirables, maintenant bien connus, grâce à un recul de près de 30 ans. L'étude de Darby *et al.* a montré qu'il existait une relation linéaire, en cas de radiothérapie 2D ou 3D, entre dose moyenne cardiaque et événements cardio-vasculaires tardifs, avec un excès de risque de 7% par Gy de dose moyenne cardiaque, au-delà de 5 Gy, sans seuil supérieur apparent (3). Ces données ont été confirmées par l'étude de Van Den Bogaard *et al.*, avec un excès de risque cardio-vasculaire de 16% par Gy de dose moyenne cardiaque (4). Quant aux complications pulmonaires, celles-ci semblent plus rares : la bronchiolite oblitérante d'organisation pulmonaire affecterait 1% des patientes irradiées pour un cancer du sein (5).

La tendance actuelle est d'utiliser la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), qui permet d'avoir une meilleure couverture du volume-cible, lors des irradiations impliquant les aires ganglionnaires. La meilleure conformation de la modulation d'intensité par rapport à la 3D classique permet de diminuer les volumes d'organe à risque irradiés à forte dose. Dans les irradiations incluant la CMI, Taylor *et al.* ont montré via une revue de la littérature que la RCMI diminuait

la dose moyenne cardiaque par rapport à la radiothérapie 3D (8.6 Gy pour la RCMI versus 9.2 Gy avec la 3D) (6).

La place de la RCMI reste cependant débattue, car elle peut conduire à majorer les volumes cardiaques et pulmonaires recevant de faibles doses. L'étude PROBAC (Protéger les coRONaires dans la cohorte BACCARAT) est une étude ancillaire de l'étude BACCARAT (*BreAst Cancer and CArdiotoxicity Induced by RAdioTherapy*) (7). Celle-ci est une étude de cohorte, dont l'objectif principal est d'améliorer les connaissances en ce qui concerne la détection et de prédiction de la toxicité cardiaque post-radiothérapie adjuvante mammaire. Nous avons eu la chance de pouvoir utiliser certaines données dosimétriques de cette cohorte, de manière à réaliser un travail original évaluant l'apport de la RCMI par rapport à la 3D pour optimiser la dose réellement délivrée aux coronaires dans des irradiations mammaires adjuvantes, locorégionales. Les résultats intermédiaires (RCMI versus 3D) sont présentés ici, l'analyse définitive comparera 3 techniques : 3D, RCMI, et protonthérapie. Ce travail a été l'occasion pour moi de développer mes compétences en sénologie, de manière à préparer mon activité dans ce domaine, à la demande du chef de service, lors de mon assistantat de 2 ans au centre François Baclesse.

Matériel et méthodes

Inclusion des patientes et récupération des données

La cohorte BACCARAT, prospective, monocentrique, comporte 120 patientes traitées pour des carcinomes mammaires gauches, avec radiothérapie postopératoire. L'objectif de cette étude est d'améliorer les connaissances fondamentales en ce qui concerne la prédiction de la cardiotoxicité d'origine radique. De manière à évaluer la toxicité cardiaque liée à la radiothérapie, les patientes qui avaient eu une chimiothérapie adjuvante n'ont pas été incluses dans la cohorte BACCARAT. Toutes les patientes incluses dans cette cohorte ont eu un large panel d'explorations cardiaques pré-radiothérapie, dont les résultats seront comparés à ceux obtenus après radiothérapie. Les explorations pré-thérapeutiques

incluaient généralement un coroscanner pré-radiothérapie, une scintigraphie cardiaque, une échographie de contractilité, et des bio-marqueurs cardiaques. Le positionnement de chaque artère a été repéré via un coroscanner. De manière à évaluer précisément la dose délivrée au réseau coronaire lors de la radiothérapie, chaque artère coronaire a été délinéée sur le scanner de centrage, après superposition de celui-ci et du coroscanner. Dans la cohorte BACCARAT, les patientes ont toutes été traitées par radiothérapie adjuvante en 3D, sans RCMI. L'emploi de la technique du champ-dans-le champ (*field-in-field* en anglais) était possible.

L'étude PROBAC est une étude ancillaire, réalisée au Centre François Baclesse, en partenariat avec l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), pour évaluer la dose délivrée aux artères coronaires suivant 3 techniques : 3D, protonthérapie, et RCMI. L'IRSN est le promoteur de l'étude BACCARAT. Après accord des investigateurs principaux de BACCARAT, j'ai récupéré les données anonymisées de certaines patientes, à l'IRSN, à Fontenay-aux-Roses. Ces données étaient au format dicom standard, et comportaient, pour chaque patiente, le scanner de centrage, les structures, et la dosimétrie 3D. Les critères d'inclusion et de non-inclusion pour PROBAC sont détaillés dans le tableau I.

Critères d'inclusion :	Critères de non-inclusion :
<ul style="list-style-type: none"> - Patientes de la cohorte BACCARAT, ayant une irradiation du sein gauche avec complément de dose dans le lit tumoral, de l'aire sus-claviculaire, et de la CMI. - Patientes de la cohorte BACCARAT dont les coronaires ont été délinéées sur le scanner de centrage en utilisant un coroscanner pré-radiothérapie (et superposé avec le scanner de centrage). - Fractionnements admis : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 fois par semaine, ou 47 Gy en 20 fractions de 2.35 Gy, 4 fois par semaine. Complément de dose : 4 fractions journalières de 3 Gy. 	<ul style="list-style-type: none"> - Patientes de la cohorte BACCARAT ayant un volume de traitement différent du sein gauche avec aires ganglionnaires et complément de dose sur le lit tumoral. - Absence de coroscanner pré-thérapeutique, ou absence de superposition de celui-ci sur le scanner de centrage.

Tableau I : Critères d'inclusion de l'étude PROBAC. PROBAC : Protéger les coRONaires dans la cohorte BACCARAT. BACCARAT : BreAst Cancer and CArdiotoxicity Induced by RAdioTherapy

Le scanner de centrage et les structures ont été intégrés au PACS (*Picture Archiving and Communication System*) du centre François Baclesse, de manière à pouvoir être exporté vers le logiciel de délinéation employé dans le service de radiothérapie (Isogray). J'ai ensuite récupéré l'ensemble des données dans Isogray, et standardisé de manière homogène les noms des différentes structures (mais sans modifier celles-ci). J'ai ensuite créé pour chaque patient une nouvelle structure correspondant à l'ensemble du contour externe hormis volumes-cibles, puis exporté l'ensemble des données vers le

logiciel de dosimétrie (Eclipse). Les données dosimétriques 3D n'ont été ni importées, ni consultées, dans un premier temps, de manière à réaliser l'étude en aveugle

Dosimétries et analyse statistique

Une nouvelle dosimétrie a été réalisée, pour chaque patiente, employant la RCMI avec arc-thérapie, telle que réalisée dans notre service. Le logiciel de dosimétrie employé était Eclipse. Un bolus virtuel a été employé pour chaque dosimétrie. Cette technique consiste à rajouter une couche de matière, généralement de 10 mm d'épaisseur, au niveau du volume-cible, lors de la conception de la dosimétrie. Ce bolus reste virtuel, et n'est donc pas appliqué réellement sur la patiente lors du traitement. L'optimisation est réalisée en considérant que le bolus fait partie du volume-cible, et qu'il doit donc recevoir une dose conforme à la prescription. La dosimétrie réalisée est ainsi plus robuste vis-à-vis des erreurs de repositionnement et vis-à-vis des mouvements liés à la respiration.

Les contraintes de dose employées pour réaliser ces dosimétries étaient les mêmes que celles de la cohorte BACCARAT, et figurent au tableau II. Une contrainte de dose supplémentaire était ajoutée, sur le ventricule gauche, mais n'était pas prioritaire par rapport aux autres contraintes.

Le protocole a été amendé à l'issue de la réalisation de la première dosimétrie en RCMI. Le complément de dose au lit tumoral est généralement réalisé via un mixe photons-électrons, en 3D, sans arc-thérapie. Pour pouvoir comparer RCMI et 3D, ce complément de dose aurait dû être réalisé en arc-thérapie également, ou éventuellement en boost intégré, et non en 3D. Pour cette raison, les dosimétries en RCMI ont été réalisées sans complément de dose, et ont été comparées aux dosimétries 3D sans complément de dose (les patientes de la cohorte BACCARAT ont toutes cependant reçu ce complément de dose).

Les dosimétries en RCMI ont été validées par un binôme physicien-médecin. En cas d'impossibilité d'irradier les volumes-cibles sans dépasser 6 Gy de dose moyenne cardiaque, le régime de

priorité était le suivant, dans cet ordre : la couverture du sein, la dose moyenne cardiaque, et la couverture de la CMI.

Tous les Volume-cibles	- V95% compris entre 95% et 105%
Cœur	- V25Gy < 10% - Dose moyenne < 6 Gy - V5Gy du ventricule gauche < 30%
Poumon gauche	- Dose moyenne < 15 Gy - V20Gy < 30% - V30 < 20%
Poumon droit	- V10 < 50% - V12 < 35% - V15 < 20%
Sein droit	- V10Gy < 20 % - V20Gy < 15 %
Œsophage	- V50Gy < 50%
Moëlle	- V45Gy < 10% - D2% < 50 Gy
<i>Ventricule gauche</i>	- <i>V5Gy < 15%</i>

Tableau II : Contraintes de dose utilisées pour la réalisation des dosimétries de RCMI et de protonthérapie.

Les contraintes en plus de celles de la cohorte BACCARAT, optionnelles, sont en italique. RCMI :

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. VXGy et VX% : Volume d'organe recevant

X Gy et X % de la dose prescrite. BACCARAT : BreAst Cancer and CARDiotoxicity Induced by

RADioTherapy.

Export des données dosimétriques et analyse statistique

L'ensemble des dosimétries ont été exportées dans le logiciel ARTVIEW, de manière à pouvoir comparer visuellement 3D et RCMI. Les histogrammes dose-volume ont alors été exportés sous la forme de tableau Excel, Gy par Gy, pour chaque structure existante. Une comparaison statistique a alors été réalisée, via un t-test de Student. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

Résultats

Le diagramme de flux est visible à la figure I. Parmi les 120 patientes de la cohorte BACCARAT, 14 patientes répondaient aux critères d'inclusion. 5 n'ont pas été incluses dans l'analyse intermédiaire présentée ici : 2 n'ont pas été incluses car l'import du scanner de centrage était impossible (fichier dicom corrompu) ; la dosimétrie 3D manquait partiellement ou totalement pour 2 autres patientes ; enfin, 1 dosimétrie 3D n'était pas analysable (fichier dicom corrompu). Les données principales de la population figurent au niveau du tableau III.

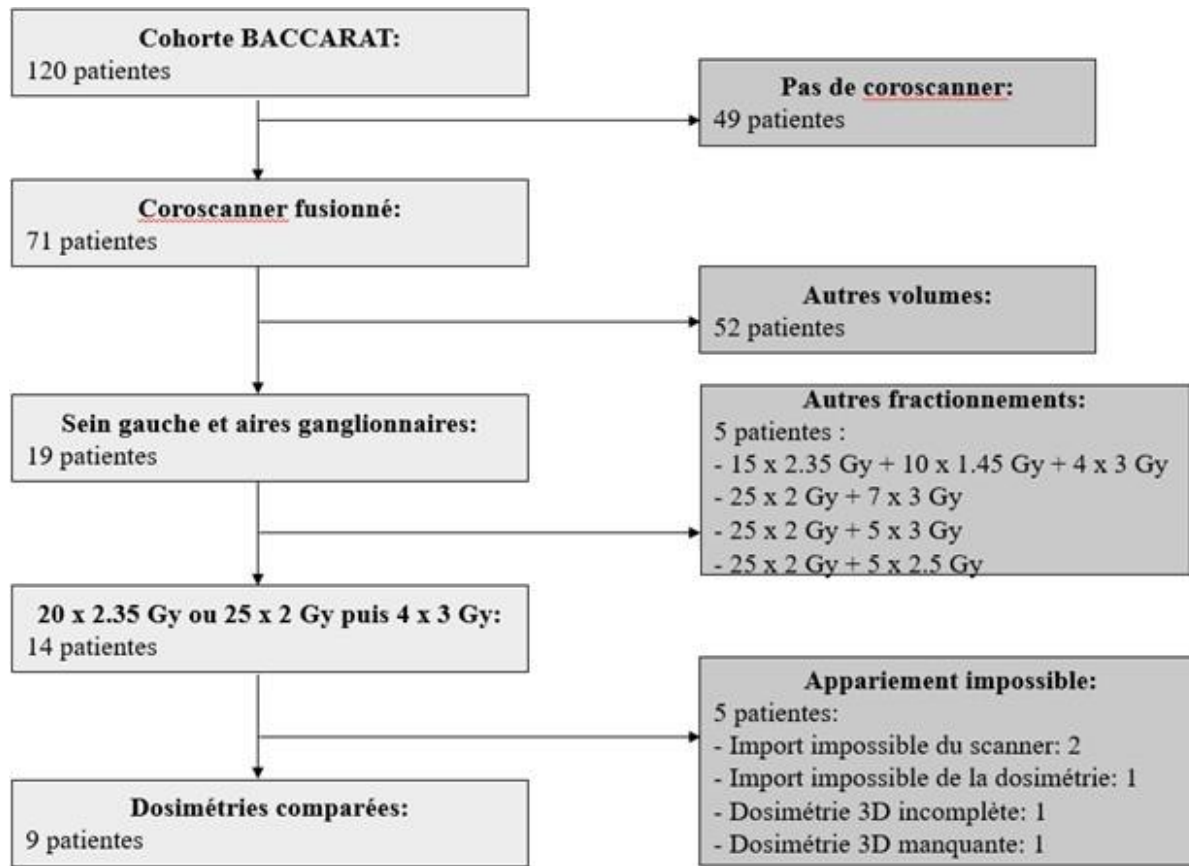


Figure 1: Diagramme de flux.

N=9	Moyenne ±écart-type
Âge	59.4 ±9.9
Indice de masse corporelle	25.0 ±4.2
Taille lésionnelle	13.4 ±8.8
In situ strict	0
Invasif	9 (100%)
Invasif et in situ	0
Grade I	3 (33%)
Grade II	5 (56%)
Grade III	1 (11%)
Présence d'embolies vasculaires	0
Surexpression d'HER-2	0
Récepteurs hormonaux Oestrogènes + Progesterone +	8 (89%) 6 (67%)
Ménopause	7 (78%)
Exploration ganglionnaire Ganglion sentinelle Curage axillaire	7 (78%) 2 (22%)
Hormonothérapie Tamoxifène Anti-aromatase	7 (78%) 2 5

Tableau III : Principales données cliniques de la population étudiée.

Une capture d'écran du logiciel ISOGRAY est visible au niveau de la figure 2, illustrant le repérage de l'Artère InterVentriculaire (IVA) via le coroscanner. La position de l'IVA semble décalée par rapport à ce qui aurait été délimité sans coroscanner (la position réelle moyenne de l'IVA ayant été repérée sur le coroscanner). Des captures d'écran du logiciel ARTIVIEW sont visibles au niveau de la figure 3, avec la distribution de dose en RCMI et en 3D.

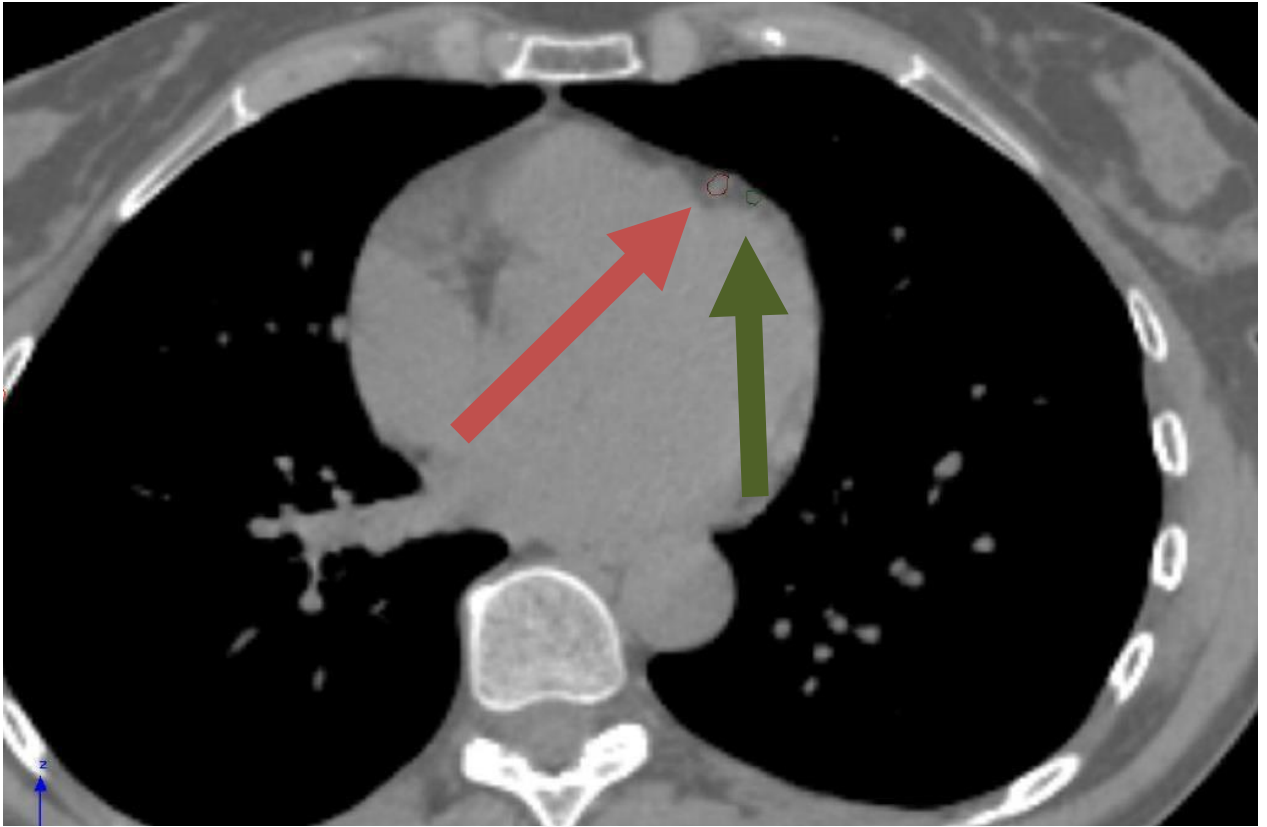


Figure 2 : Capture d'écran du scanner et des structures d'une patiente avec la délinéation telle qu'elle aurait pratiquée sur le scanner (en rouge), et en vert la position réelle de l'IVA, obtenue via le coroscaner.

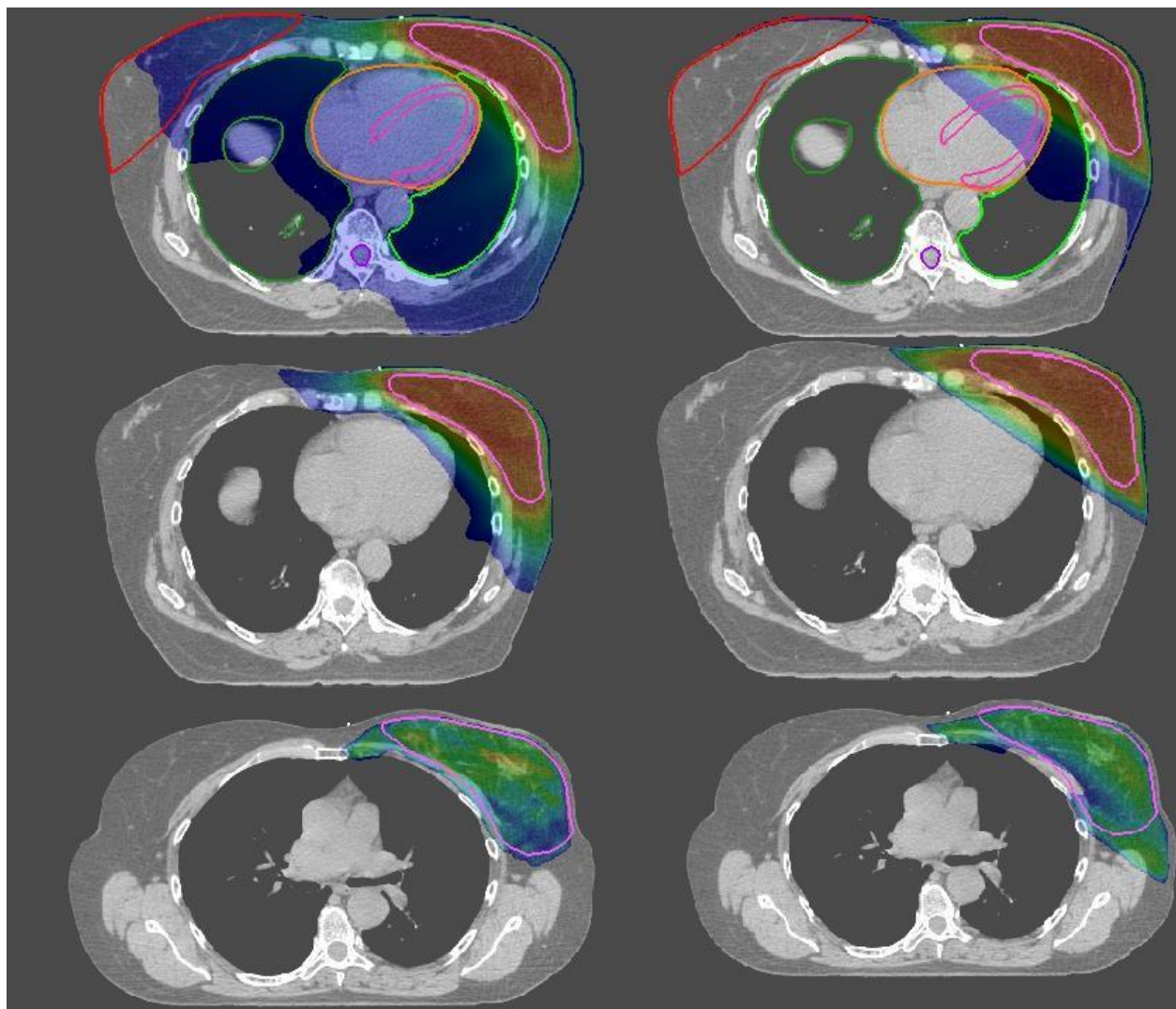


Figure 3 : Captures d'écran du logiciel ARTIVIEW, illustrant la différence d'irradiation entre RCM (à gauche) et 3D (à droite), pour la même patiente. En haut, échelle : 2-55 Gy. Au milieu, échelle : 10-55 Gy. En bas : 47.5-55 Gy. RCM : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité.

Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire à 9 patientes figurent aux tableaux IVa et IVb. Concernant la couverture (tableau IVa), celle-ci était globalement meilleure avec la RCM, en particulier au niveau sus-claviculaire. La couverture du PTV total était meilleure en RCM, avec un volume recevant 96% de la dose à 93.4% en RCM pour 87.5% en 3D. Les zones de surdosage à 102% de la dose prescrite étaient également significativement moins importantes en RCM. La couverture de la CMI n'était pas

statistiquement différente (volume recevant 96% de la dose prescrite à 50.5% en 3D pour 64.7% en

RCMI). Les index d'homogénéité $HI = \frac{\text{Dose maximale}}{\text{Dose de référence}}$ étaient statistiquement non différents entre les

deux techniques, sauf pour l'aire sus-claviculaire.

	3D			RCMI			Valeur de p
	Moyenne	Médiane	Etendue	Moyenne	Médiane	Etendue	
PTV CMI							
V96%	50.5	63.9	0.0 – 71.1	64.7	67.7	2.4 – 92.7	0.329
V102%	21.4	21.3	0.0 – 39.3	24.3	22.3	0.0 – 40.4	0.687
V106%	0.9	0.0	0.0 – 5.4	0.5	0.4	0.0 – 1.3	0.607
HI	0.4	0.3	0.3 – 0.5	0.2	0.2	0.1 – 0.4	0.117
PTV SC							
V96%	80.6	82.3	70.6 – 85.6	94.7	94.4	92.8 – 96.7	0.0006
V102%	31.3	36.5	5.0 – 55.0	15.3	14.6	1.0 – 29.2	0.046
V106%	3.0	0.2	0.0 – 9.7	0.4	0.2	0.0 – 1.1	0.101
HI	0.3	0.3	0.1 – 0.4	0.1	0.1	0.1 – 0.1	0.015
PTV Sein							
V96%	87.6	92.6	62.8 – 94.9	94.6	94.9	93.1 – 95.4	0.083
V102%	41.9	40.4	29.8 – 67.2	35.9	35.2	24.5 – 46.7	0.075
V106%	2.3	0.7	0.0 – 15.8	1.5	0.8	0.2 – 4.4	0.623
HI	0.2	0.1	0.1 – 0.5	0.1	0.1	0.1 – 0.1	0.115
PTV total							
V96%	87.5	89.8	75.1 – 93.5	93.4	93.6	90.4 – 95.1	0.030
V102%	40.9	39.0	30.3 – 64.6	34.2	32.5	23.3 – 42.7	0.047
V106%	2.2	0.9	0.0 – 14.2	1.4	0.8	0.2 – 4.1	0.607
HI	0.2	0.1	0.1 – 0.6	0.1	0.1	0.1 – 0.2	0.087

Tableau IVa : Principaux résultats de l'analyse intermédiaire concernant la couverture des volumes-cibles.

Les résultats statistiquement significatifs sont en gras. RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. PTV : volume-cible prévisionnel. CMI : Chaîne mammaire interne. SC : Sus-claviculaire. HI : index d'homogénéité. $HI = \frac{\text{Dose maximale}}{\text{Dose de référence}}$

Les paramètres évalués concernant les organes à risque figurent au tableau IVb. La dose moyenne cardiaque était plus élevée en RCMI (5.7 Gy) qu'en 3D (3.7 Gy), avec une diminution du volume recevant

50% de la dose prescrite en RCMI, mais avec un volume recevant 5 Gy nettement majoré. Les résultats étaient similaires concernant le ventricule gauche.

L'IVA était significativement mieux protégée avec la RCMI. Le volume recevant 40 Gy était quasi-nul en RCMI, et le volume recevant 20 Gy était moins important en RCMI. Les volumes recevant 10 Gy étaient équivalents entre les deux techniques.

Néanmoins, la dose moyenne au niveau du poumon gauche était moins bonne en RCMI, de même que les volumes recevant 5 et 10 Gy. Les volumes recevant 20 et 30 Gy étaient meilleurs en RCMI. La structure Body-PTV était nettement mieux épargnée en 3D (volume recevant 1 Gy à 28.7% en 3D pour 79% en RCMI).

	3D			RCMI			Valeur de p
	Moyenne	Médiane	Etendue	Moyenne	Médiane	Etendue	
Cœur							
Dnear-max	32.6	39.5	13.2 – 43.3	21.4	22.4	12.5 – 30.9	0.019
Dmean	3.7	3.4	1.7 – 6.6	5.7	5.4	4.2 – 7.5	0.0003
V50%	3.9	4.3	0.1 – 8.4	1.7	1.6	0.1 – 4.0	0.030
V10%	13.3	10.6	3.5 – 29.9	37.2	33.3	21.8 – 58.6	0.00000
VG							
Dnear-max	33.1	37.6	20.9 – 45.0	20.6	20.6	13.0 – 31.6	0.014
V50%	7.3	3.6	0.0 – 16.7	1.7	0.6	0.0 – 7.4	0.039
V10%	22.4	23.1	8.5 – 37.3	46.4	42.3	24.4 – 75.9	0.00001
Coronaire droite							
Dnear-max	2.1	1.3	0.8 – 8.4	7.4	7.6	4.3 – 10.2	0.00033
Dmean	0.0	0.0	0.0 – 0.0	0.8	0.0	0.0 – 4.0	0.173
V20%	4.1	0.0	0.0 – 36.6	34.4	28.9	0.0 – 84.9	0.004
V10%							
IVA							
Dnear-max	37.2	41.8	22.5 – 47.6	29.5	30.3	19.9 – 38.0	0.108
V96%	0.0	0.0	0.0 – 0.0	0.0	0.0	0.0 – 0.0	NA
V80%	11.3	5.2	0.0 – 40.4	0.1	0.0	0.0 – 0.6	0.042
V40%	34.7	27.6	19.5 – 66.2	22.0	27.8	1.1 – 47.7	0.003
V20%	40.2	33.3	27.6 – 66.7	43.5	45.3	21.5 – 66.2	0.137
SeinD							
Dnear-max	6.3	4.5	3.6 – 19.4	15.8	16.2	11.0 – 19.0	0.0002
Dmean	0.9	0.8	0.5 – 1.8	5.6	5.9	3.8 – 7.6	0.00000
V40%	0.5	0.2	0.0 – 2.1	0.8	1.0	0.0 – 2.0	0.142
V20%	0.9	0.5	0.0 – 3.4	13.9	12.7	3.1 – 28.0	0.0008
V2%	22.4	20.0	12.9 – 46.5	85.0	99.7	39.6 – 100.0	0.00003
Body-PTV							
Dmean	4.0	4.2	3.3 – 4.6	5.7	5.9	4.6 – 6.5	0.00003
V10%	12.0	12.7	9.3 – 13.2	33.7	35.3	27.0 – 37.9	0.00002
V2%	28.7	29.2	23.3 – 32.2	79.0	84.8	63.6 – 88.2	0.00000
Poumon droit							
Dmean	0.2	0.2	0.1 – 0.4	5.2	5.3	3.8 – 6.5	0.00000
V30%	0.0	0.0	0.0 – 0.0	2.0	1.9	0.1 – 4.3	0.0026
V20%	0.0	0.0	0.0 – 0.1	12.9	12.7	6.3 – 21.7	0.00004
V10%	0.1	0.0	0.0 – 0.4	42.7	46.1	247.5 – 57.2	0.00005

Poumon gauche								
Dmean	12.3	12.5	9.5 – 15.1	14.3	14.1	12.6 – 15.9	0.021	
V60%	19.7	21.3	9.3 – 27.1	11.6	12.2	7.0 – 14.4	0.0029	
V40%	25.7	26.8	20.0 – 30.2	23.7	23.5	20.9 – 26.9	0.215	
V20%	33.8	34.0	29.5 – 36.8	54.4	53.2	39.6 – 75.3	0.0028	
V10%	44.5	44.2	39.6 – 48.6	87.1	90.4	68.2 – 98.0	0.00000	

Tableau IVb : Principaux résultats de l'analyse intermédiaire concernant les organes à risque. Les résultats significatifs sont en gras. VG : Ventricule gauche. IVA : Interventriculaire antérieure. Body-PTV : Structure virtuelle correspondant à l'ensemble du patient hors volume-cible prévisionnel total, dans les limites de l'acquisition par scanner.

Discussion

Analyse méthodologique

La méthodologie employée pour l'étude PROBAC est robuste, tant au niveau de la récupération des données étudiées que pour la réalisation des dosimétries. De manière à éviter des biais, notamment concernant l'optimisation entre dose moyenne cardiaque et couverture de la CMI, les dosimétries de la RCMI ont été réalisées en aveugle. La délinéation a été réalisée via un coroscanner, ce qui permet d'avoir une dosimétrie prenant en compte la position moyenne des coronaires tout au long du cycle cardiaque et du cycle respiratoire. Par ailleurs, la délinéation des sous-structures cardiaques (notamment le ventricule gauche et les autres artères coronaires) permettra à terme une comparaison précise entre trois techniques. L'étude semble par contre peu reproductible en pratique clinique, la réalisation d'un coroscanner pré-scanner de centrage n'étant pas réalisable en routine. La place d'un volume à risque pour l'IVA est discutée plus bas.

Les points faibles de l'étude incluent le nombre relativement limité de patients à ce stade. En effet, 5 patientes sur 14 n'ont pas pu être incluses dans l'analyse intermédiaire. La perte de données liées à des fichiers DICOM corrompus est à mettre en balance avec la complexité globale du travail, au niveau informatique. Au total, les données ont été utilisées sur 6 logiciels : ECLIPSE pour le contourage et la dosimétrie 3D, puis ISOGRAY à l'IRSN, puis TELEMIS pour le PACS du centre François Baclesse, puis

de nouveau ISOGRAY, puis de nouveau ECLIPSE, puis ARTIVIEW. L'intégration des données sur les différents logiciels au centre François Baclesse a été relativement complexe, notamment pour ECLIPSE. En effet, pour une même patiente, il existait des différences d'identification entre les différents fichiers dicom, et ECLIPSE ne permet pas d'intégrer ces fichiers dans le même dossier (à l'inverse d'ARTIVIEW). Les données définitives porteront sur 11 patientes au moins (en récupérant les deux dosimétries manquantes), voire 12 si la dosimétrie corrompue peut être récupérée.

L'export des données sous la forme d'un tableau EXCEL, tel qu'il a été réalisé, constitue un autre point faible. En effet, il a conduit à analyser les volumes-cibles ayant reçu 96% de la dose prescrite, et non 95% (paramètre sur lequel l'optimisation avait été réalisée). L'export des histogrammes dose-volume dans un tableau EXCEL a été réalisé Gy par Gy, et correspondait donc aux volumes ayant reçu 1 Gy, 2 Gy, etc. Le volume ayant reçu 95% de la dose prescrite (soit 47.5Gy) n'était donc pas disponible. Ceci sera corrigé pour l'analyse définitive.

L'amendement consistant à exclure la réalisation d'un complément de dose au lit tumoral ne constitue pas un biais, mais diminue légèrement la validité externe de l'étude. L'ensemble des patientes de la cohorte PROBAC ont en effet reçu en réalité un tel complément de dose. Cependant, l'impact du complément de dose sur la dose délivrée aux coronaires est variable, et dépend de l'emplacement du lit tumoral initial. Enfin, la différence entre les deux fractionnements (25 x 2 Gy ou 20 x 2.35Gy) employés n'est pas significative, puisque ces deux fractionnements sont équivalents biologiquement.

Place de la RCMI par rapport à la 3D

La RCMI s'est progressivement répandue comme une alternative à la 3D dans certaines irradiations adjuvantes. La modulation d'intensité est une technique récente de radiothérapie, qui consiste à moduler la fluence du faisceau en tout point, grâce aux lames du collimateur multi-lames de la tête de l'appareil. Cette modulation de fluence permet d'augmenter la précision du traitement. Complexe, elle

nécessite une planification dite inverse, dans laquelle la balistique de traitement est calculée grâce à un logiciel dédié. Le logiciel recherche un plan de traitement qui respecte les contraintes de dose fournies a priori par le radiothérapeute, pour chaque volume-cible et chaque organe à risque.

La technique dite du champ-dans-le-champ est une technique avancée de radiothérapie 3D, faisant appel à des faisceaux tangentiels pour l'irradiation adjuvante du sein. Elle emploie des plus petits champs, à l'intérieur du tangentiel initial, de manière à cacher, grâce au collimateur multi-lames, les zones correspondant à des points chauds. Plusieurs variations de cette technique existent, utilisant au final 4, 5 ou 8 champs (8). Appelée *field-in-field* dans la littérature anglo-saxonne, elle est parfois improprement assimilée RCMI dans la littérature. En effet, elle est réalisée en optimisation directe (et non indirecte comme la RCMI).

Dans les irradiations de sein seul, ou de paroi seule, la technique 3D reste la plus employée, éventuellement avec champ-dans-le-champ. La 3D permet d'avoir une couverture acceptable des volumes-cibles, sans surdosage significatif grâce à la technique du champ-dans-le-champ. Pignol *et al.* ont montré que le champ-dans-le-champ pouvait permettre de diminuer le taux de radiodermite de grade III, par rapport à la 3D seule (9).

Néanmoins, dans les irradiations incluant les aires ganglionnaires, la RCMI par arc-thérapie (couramment appelée VMAT, pour *Volumated Modulated Arc-Therapy*) s'est progressivement imposée comme alternative à la 3D. Comparativement à celle-ci, elle permet généralement d'améliorer la couverture des volumes-cibles, notamment au niveau de la CMI. La RCMI présente également des avantages dosimétriques dans les anatomies défavorables, telles que les *pectus excavatum*.

Une analyse détaillée de l'apport de la RCMI et du champ-dans-le-champ peut être trouvée en annexe I.

Couverture des volumes-cibles dans la cohorte PROBAC

La couverture globale (incluant le sein et les aires ganglionnaires) était améliorée avec la RCMI (Volume recevant 96% de la dose : 93.6% en RCMI versus 87.5% en 3D, p=0.030), avec un index d'homogénéité HI ($HI = \frac{\text{Dose maximale}}{\text{Dose de référence}}$) tendant vers la significativité.

L'absence de différence significative en ce qui concerne la couverture de la CMI (Volume recevant 96% de la dose à 50.5% en 3D pour 64.7% en RCMI) peut s'expliquer par un biais de sélection de la population et par les données manquantes. L'analyse du volume recevant 96% (et non 95%) de la dose a également pu jouer. En effet, un tel résultat est discordant avec la littérature (10). L'optimisation dosimétrique de la 3D et de la RCMI a en fait conduit à dégrader volontairement la couverture de la CMI pour améliorer la dose moyenne cardiaque.

Un des choix faits lors de la réalisation des dosimétries en RCMI était de privilégier la dose moyenne cardiaque par rapport à la couverture de la CMI, en ramenant si possible la dose moyenne cardiaque à moins de 6 Gy. Ce choix est en effet celui du service du centre François Baclesse, et permet de minorer le sur-risque cardio-vasculaire. Ceci n'a cependant pas été réalisable pour toutes les patientes (médiane de la dose moyenne cardiaque : 5.4 Gy), particulièrement chez les patientes ayant un cœur situé immédiatement derrière le gril costal, sans volume pulmonaire d'interposition entre les côtes et le cœur. Un choix similaire a visiblement été fait pour la réalisation des dosimétries en 3D. Par ailleurs, la relative faiblesse de l'échantillon a également pu rendre la différence non significative.

En ce qui concerne la 3D dans la cohorte BACCARAT, l'irradiation de la CMI dans la cohorte a le plus souvent fait appel à des champs tangentiels élargis. Les deux faisceaux tangentiels du sein étaient élargis en interne et en postérieur, de manière à couvrir la CMI. Ces tangentiels élargis augmentaient la dose moyenne cardiaque, par rapport à des tangentiels « standards » qui n'incluraient que le sein.

La figure 4 illustre la difficulté de trouver un compromis entre dose moyenne cardiaque et couverture de la CMI, pour cette technique. Une alternative aurait pu être d'utiliser un faisceau complémentaire d'électrons pour irradier la CMI, mais avec un risque de toxicité cutanée accrue. Cette option n'a visiblement pas été retenue pour ces patientes dans la cohorte BACCARAT (hormis pour une patiente).

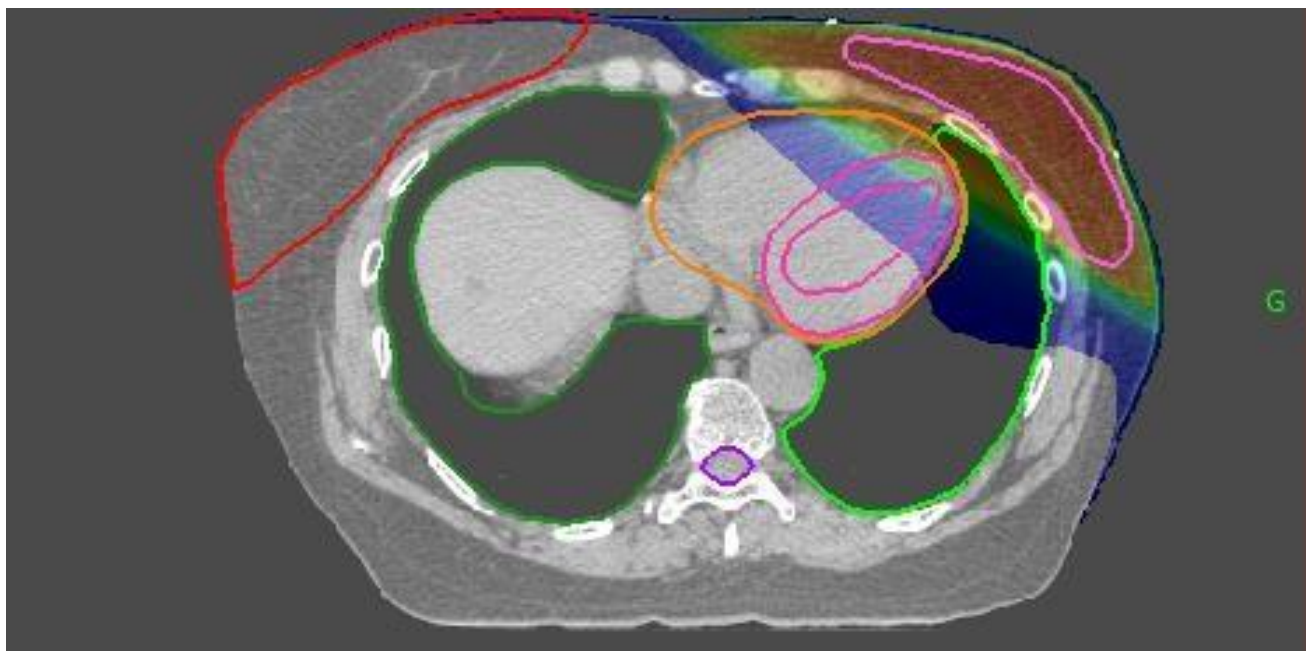


Figure 4 : Exemple de faisceaux tangentiels élargis

La couverture de l'aire sus-claviculaire était nettement améliorée avec la RCMI (volume recevant 96% de la dose prescrite : 80.6% en 3D versus 94.7% en RCMI, $p = 0.0006$), de manière concordante avec la littérature. Ceci est l'un des principaux avantages de la RCMI, et est cohérent avec le choix du Centre François Baclesse de tendre à privilégier la RCMI dans les irradiations adjuvantes impliquant les aires ganglionnaires.

L'absence de différence significative au niveau de la couverture du sein peut s'expliquer par le biais lié à l'export (l'optimisation étant faite sur le volume recevant 95% de la dose) et par la relative

faiblesse de l'échantillon. L'analyse définitive, qui comportera vraisemblablement 12 patientes, offrira peut-être d'autres résultats.

Dosimétrie cardiaque et du ventricule gauche

La dose moyenne cardiaque était significativement moins bonne en RCMI (5.7 Gy) qu'en 3D (3.7Gy, $p=0.0003$), et ce malgré l'emploi de tangentiels élargis. La valeur prédictive de la dose moyenne cardiaque reste débattue en RCMI. La dose moyenne cardiaque est prédictive de la toxicité cardiaque tardive en 3D, mais elle n'est peut-être pas le paramètre le plus pertinent. Constitué de 3 tuniques distinctes, le cœur comporte des sous-unités elles-mêmes en parallèle (tissu musculaire) ou en série (voies de conduction). Le cœur n'est cependant lui-même ni en série ni en parallèle. Dans la série de Van Den Bogaard, après radiothérapie 3D, la dose moyenne cardiaque n'était pas incluse dans le meilleur paramètre prédictif de complications cardio-vasculaires à 9 ans post-radiothérapie (4). Les paramètres inclus étaient un score de facteurs de risque cardio-vasculaire, le volume de ventricule gauche recevant 5 Gy, et l'âge.

L'impact de la dose moyenne cardiaque dépend peut-être de la technique de radiothérapie. Schneider *et al.* ont modélisé l'excès de risque cardiovasculaire lié à la radiothérapie, via un modèle de sérialité relative et un modèle de prédiction des complications des organes à risques liés à la radiothérapie (NTCP, *Normal Tissue Complication Probability*) (11). En assimilant le cœur à une sphère, et en considérant qu'une partie du cœur était irradiée à forte dose, le modèle d'analyse retrouvait une augmentation linéaire du risque cardio-vasculaire avec la dose moyenne délivrée au cœur. A l'inverse, en considérant que le cœur était irradié globalement à faible dose (soit une irradiation plus proche de celle avec RCMI), la relation entre excès de risque et dose moyenne cardiaque était alors une sigmoïde, avec un risque négligeable en-deçà d'une dose moyenne cardiaque d'environ 15 Gy. Quoiqu'issu d'une modélisation mathématique, cette publication suggère que la dose moyenne cardiaque pourrait n'être qu'un reflet très partiel du risque de complications cardiaques, en RCMI.

Dans la cohorte PROBAC, le ventricule gauche était mieux protégé en termes de fortes doses (volume recevant 50% de la dose prescrite, 7.3% en 3D versus 1.7% en RCMI, $p=0.039$), mais pas en termes de faibles doses (volume recevant 5 Gy, 22.4% en 3D versus 46.4% en RCMI, $p=0.00001$). Vu l'augmentation du volume de ventricule gauche recevant 5 Gy avec la RCMI, et en l'absence d'un suivi longitudinal sur plusieurs décennies de patientes traitées par RCMI et ayant eu une délinéation a priori de l'IVA et du ventricule gauche, il est difficile de conclure formellement.

Dosimétrie de l'IVA et prise en compte du mouvement

Dans l'étude PROBAC, l'IVA était mieux protégée avec la RCMI. Les volumes recevant 80% et 40% de la dose prescrite étaient diminués en RCMI, sans différence concernant le volume recevant 20% de la dose prescrite (tableau IVb).

Néanmoins, la délinéation des coronaires telles que faite dans la cohorte BACCARAT n'est pas reproductible. Compte-tenu de leur mouvement, leur délinéation sur un scanner réalisé en respiration libre ne reflète qu'une position à un instant donné du cycle respiratoire et du cycle cardiaque. Kataria *et al.* ont mesuré la mobilité des artères coronaires sur 20 scanners de centrage couplés à des électrocardiogrammes, en inspiration bloquée et en expiration bloquée (12). L'IVA se déplaçait, en moyenne, entre systole et diastole, de 3.0 ± 1.6 mm en axe droite-gauche, de 2.8 ± 1.5 mm en hauteur, et 3.6 ± 2.0 mm en antéropostérieur. Entre inspiration et expiration bloquées, les mouvements moyens de l'IVA étaient de 3.3 ± 1.5 mm en axe droite-gauche, de 8.0 ± 3.4 mm en hauteur, et 3.8 ± 1.8 mm en antéropostérieur. Le mouvement moyen en hauteur de la partie de l'IVA proche du grill costal était de 12.2 ± 4.4 mm. De plus, les coronaires sont des structures fines, dont le diamètre est souvent inférieur à un demi-centimètre. L'optimisation dosimétrique sur une structure aussi fine et mobile devrait faire appel à un volume à risque (*Internal Risk Volume*), dans lequel l'artère se trouve réellement en permanence. La marge optimale d'un tel volume reste à déterminer. La mobilité de l'IVA ne permet pas actuellement de la prendre en compte

dans l'optimisation dosimétrique. Des travaux de recherche visant à déterminer la faisabilité d'emploi d'un volume à risque sont en cours.

La pertinence clinique de cette différence d'irradiation de l'IVA entre RCMI et 3D est inconnue, en l'absence de suivi à long terme. Néanmoins, Taylor *et al.* ont étudié récemment cette problématique sur une cohorte de 456 patientes irradiées entre 1958 et 2001, soit sur le sein droit, soit sur le sein gauche, et ayant toutes eu un évènement coronaire majeur ultérieurement (13). Il existait, pour le segment coronaire responsable de l'ischémie, une corrélation significative entre le côté du sein traité et la différence de dose délivrée à celui-ci entre côté gauche et côté droit. Par exemple, quand la dose délivrée sur un segment coronaire lors d'une radiothérapie sur le sein droit était supérieure de plus de 4 Gy à la dose analogue délivrée lors d'une radiothérapie sur le sein gauche, le ratio droite-gauche de patientes avec une atteinte de ce segment était significativement supérieur à 1. Ceci suggère que l'IVA n'est pas la seule artère coronaire à prendre en compte pour optimiser l'excès de risque cardio-vasculaire lié à la radiothérapie.

Dosimétrie pulmonaire et faibles doses

L'étude PROBAC s'est également intéressée à la dose reçue par les poumons, et à la dispersion des faibles doses (environ 1 Gy) avec la RCMI.

Concernant les poumons, les résultats sont concordants avec la littérature, particulièrement au niveau pulmonaire (diminution des volumes pulmonaires irradiés à fortes doses avec la RCMI mais nette augmentation des volumes irradiés à faibles doses). Concernant le poumon controlatéral, le volume recevant 5 Gy était quasi-nul en 3D (0,1%), pour 42.7% en RCMI ($p=0.00005$). La dose moyenne reçue par le poumon droit était de 5 Gy plus élevée en RCMI. Pour le poumon gauche, la dose moyenne était à 12.3 Gy en 3D pour 14.3Gy en RCMI. La revue systématique des doses pulmonaires dans les irradiations mammaires adjuvantes, menée par Aznar *et al.*, a retrouvé des résultats similaires avec une dose moyenne

au poumon homolatéral à 14 Gy en cas de traitement incluant la CMI et l'aire sus-claviculaire (14). Cette dose moyenne était réduite de 3 Gy en cas de radiothérapie en inspiration bloquée.

Outre le risque de pneumopathie radique, le risque de cancers pulmonaires secondaires est probablement majoré par la RCMI. Grantzau *et al.* ont évalué le lien entre dose moyenne pulmonaire et risque de cancer pulmonaire radio-induit, dans une étude cas-témoins portant sur 23627 patientes traitées au Danemark entre 1982 et 2007 (avec 151 cas et 443 témoins) (15). Après reconstruction en 3D, le risque de développer un cancer pulmonaire radio-induit était linéairement lié à la dose moyenne pulmonaire, avec un excès de risque de 8.5% par Gy (intervalle de confiance à 95% : [3,1 ; 23,3], $p < 0.001$). Chez les patientes fumeuses, ce risque était plus élevé, à 17.3% par Gy (intervalle de confiance à 95% : [4,5%, 54%], $p < .005$). Ces résultats suggèrent un risque accru de second cancer pulmonaire avec la RCMI.

Concernant le risque de second cancer non pulmonaire, les paramètres dosimétriques sont en faveur de la 3D, aussi bien pour ce qui concerne le sein droit que pour la structure virtuelle Body – PTV (qui correspond à l'ensemble du volume scanné hors volume-cible). Le volume de sein droit recevant 1 Gy était de 22.4% en 3D pour 85.0% en RCMI ($p=0.00003$). L'excès de risque de cancer du sein controlatéral a été corrélé à la dose reçue lors de la radiothérapie adjuvante par Stovall *et al.*. Les patientes de moins de 40 ans qui avaient reçu plus de 1 Gy dans un quadrant du sein controlatéral avaient un risque relatif de cancer controlatéral de 2.5 par rapport à celles ayant reçu moins de 1 Gy dans le sein controlatéral (16).

Le volume de la structure Body-PTV recevant 1 Gy était de 28.7% en 3D versus 84.8% en RCMI, $p < 0.00001$). L'impact de l'irradiation à faible dose du Body-PTV doit être évalué, mais la réduction des doses délivrées hors volume-cibles est une recommandation de la Commission Internationale de Protection Radiologique.

Modalités de la radiothérapie guidée par l'image

La meilleure conformation de la RCMI nécessite un meilleur repositionnement journalier. Les modalités plus récentes de repositionnement combinent deux avantages potentiels : être plus précises, et/ou non ionisantes. Une analyse détaillée des différentes modalités d'IGRT et de leur impact est disponible en annexe II.

La technique de repositionnement la plus utilisée actuellement emploie soit des imageries portales électroniques (*Electronic Portal Imaging Device, EPID*) soit des imageries volumétriques par faisceau conique (*Cone beam computed tomograph, CBCT*). CBCT et EPID sont ionisants, avec des énergies de l'ordre du kV pour le CBCT, soit 1-10 cGy, et de l'ordre du MV pour les EPID, soit 4-16 cGy pour une paire d'images. La radiothérapie adjuvante des seins sans irradiation ganglionnaire fait généralement appel à la 3D, et donc à des EPIDS, recalés sur les images digitales reconstruites à partir du scanner de centrage. L'emploi d'un CBCT dans cette indication ne semble pas être associé à un meilleur repositionnement. Lors d'une irradiation des aires ganglionnaires, en RCMI, des CBCT sont généralement employés, recalés sur le scanner de centrage. Le recalage des CBCT peut s'effectuer soit sur l'os, soit sur les tissus mous.

Une nouvelle modalité de repositionnement est en cours de développement : le repositionnement surfacique. Non ionisant, il en existe plusieurs modèles. AlignRT® utilise des caméras 3D dans la salle de traitement pour comparer le positionnement de la surface corporelle traitée par rapport à la position de référence, avant et pendant la séance de traitement, ce qui permet d'interrompre automatiquement la séance si un écart trop important est constaté. Evalué par Shah *et al.* dans des irradiations 3D, AlignRT® assurait un meilleur repositionnement qu'un recalage cutané associé à des EPID (17). Catalyst System® est une autre modalité d'imagerie surfacique par balayage optique, qui fait appel à un projecteur et une caméra. La caméra permet de comparer la surface corporelle à la surface initiale théorique. Le projecteur permet d'éclairer la surface du patient de différentes couleurs (bleu, vert, rouge) en fonction des erreurs de

repositionnement. Crop *et al.* ont montré que cette technique était prometteuse dans cette indication, avec des erreurs de repositionnement à environ 2 mm avec Catalyst System®, pour 4 à 5 mm avec un recalage par lasers (18).

Outre leur possible meilleure précision, les systèmes de repositionnement non ionisants pourraient permettre de diminuer le taux de cancer secondaire lié à la radiothérapie. L'impact de la réalisation d'un CBCT quotidien sur le sein controlatéral a été évalué sur fantôme par Quinn *et al.* (19). La dose délivrée par les CBCT était de 28 cGy, avec un sur-risque absolu de cancer radio-induit de 0.2%. L'impact de la réalisation d'un CBCT quotidien n'a pas fait l'objet d'un essai randomisé dans les irradiations mammaires adjuvantes. A titre de comparaison, Crevoisier *et al.* ont réalisé un essai randomisé comparant CBCT hebdomadaire et CBCT quotidien dans des irradiations prostatiques (20). La réalisation journalière d'un CBCT permettait de diminuer le taux de complications tardives, sans différence en survie sans récurrence biologique. La survie globale était significativement moins bonne dans le groupe avec CBCT quotidiens (hazard ratio à 2.12, intervalle de confiance à 95% [1.03 – 4.37], $p = 0.042$), possiblement à cause d'une moins bonne survie sans cancer secondaire (hazard ratio à 2.2, intervalle de confiance à [1.10 – 4.44], $p = 0.026$). L'impact de l'emploi de CBCT quotidiens en pathologie mammaire reste donc à évaluer.

Place de la Protonthérapie

La protonthérapie présente l'avantage d'être plus conformationnelle que la photonthérapie, grâce aux propriétés balistiques des protons. A l'inverse des photons, les protons perdent la majeure partie de leur énergie en fin de parcours. Le pic de Bragg correspond à un dépôt de dose très localisé en fin de parcours, avec une dose nulle au-delà. Néanmoins, du fait de sa faible épaisseur, un pic de Bragg isolé ne couvre pas tout le volume-cible. Ainsi, une succession de pics de Bragg de différentes énergies est nécessaire pour irradier celui-ci en totalité. La technique dite « passive », plus ancienne, étale ces pics de Bragg suffisamment largement pour pouvoir traiter toute l'épaisseur du volume-cible. Un collimateur et

une ouverture permettent de modifier la largeur et la hauteur du faisceau. Variables suivant le faisceau, ils doivent être manufacturés individuellement. A l'inverse, la technique dite « active », plus récente, utilise des aimants de manière à déplacer un fin faisceau de protons sur la totalité du volume-cible, de sa partie distale vers sa partie proximale. Plus précise que la technique « passive », cette technique est cependant plus sensible aux erreurs de repositionnement.

La dose déposée au-delà du volume-cible étant nulle, passé quelques millimètres, la protonthérapie a été évaluée dans les irradiations mammaires adjuvantes, notamment avec pour objectif de diminuer la dose reçue par le cœur. L'emploi de la protonthérapie assure une aussi bonne couverture du volume-cible que la 3D ou la RCMI, avec cependant moins d'hétérogénéité, particulièrement au niveau ganglionnaire. Dans une étude menée par Flejmer *et al.*, le volume recevant 105% de la dose était significativement réduit par la protonthérapie ($0.1\% \pm 0.2\%$) par rapport à la 3D en inspiration bloquée ($5.0\% \pm 2.9\%$) (21).

Concernant la toxicité cardiaque, la revue de la littérature disponible en annexe III a montré que la protonthérapie permettait de réduire la dose moyenne cardiaque, dans les irradiations de carcinomes mammaires localement avancés, d'un facteur 2 ou 3 (22). La dose moyenne cardiaque était d'environ 1 Gy en protonthérapie, de 3 Gy en 3D et de 6 Gy en RCMI. Le sur-risque cardio-vasculaire lié à la radiothérapie a été modélisé par Stick *et al.*, qui ont montré que celui-ci, à 10 ans, était de 1.0% en photons pour 0.13% en protonthérapie. La place de la protonthérapie par rapport à la RCMI avec inspiration bloquée demeure inconnue, en l'absence d'étude spécifique (23).

Du fait de la nette diminution du volume de tissu sain irradié à faible dose, la protonthérapie est probablement moins pourvoyeuse de complications pulmonaires que la RCMI. Xu *et al.* ont comparé 3D, RCMI et une technique hybride (proton thérapie « passive » couplée à une photonthérapie) dans des irradiations de carcinomes localement avancés (24). Le volume pulmonaire recevant 5 Gy était significativement réduit avec la technique hybride (3D : 70% [54-77], RCMI : 81% [70-90], hybride :

50% [34-68]). Les cancers secondaires induit par la radiothérapie semblant être liés à une irradiation d'au moins 1 Gy (25), la protonthérapie est possiblement moins à risque de générer des cancers secondaires que la RCMI ou la 3D.

La protonthérapie semble par ailleurs être la technique de choix pour les irradiations partielles accélérées de sein. Wang *et al.* ont montré qu'elle permettait de diminuer les volumes irradiés de sein, de cœur, et de poumon homolatéral (volume pulmonaire recevant 20 Gy : 38.8% vs 60.2%) (26). Les résultats cosmétiques semblent également encourageants, lorsque la protonthérapie utilise plusieurs champs. Bush *et al.* ont obtenu, chez 100 patientes traitées à la dose de 40 Gy équivalents en 10 séances, 90% de résultats cosmétiques bons à excellents à 5 ans (27). L'efficacité carcinologique de cette technique demeure débattue, du fait du manque de recul.

L'avantage dosimétrique de la protonthérapie a fait l'objet de nombreuses études, mais les données cliniques sont encore peu nombreuses. La toxicité cutanée aiguë pourrait théoriquement être accrue, même s'il n'a pas été retrouvé d'excès de toxicité dans les séries cliniques disponibles. Des données cliniques précises seront apportées par l'essai RADCOMP [*Pragmatic Randomized Trial of Proton vs. Photon Therapy for Patients With Non-Metastatic Breast Cancer: A Radiotherapy Comparative Effectiveness*]. 1720 patients auront été inclus d'ici à 2020, avec une randomisation 2 : 1. Les résultats de survie sont attendus pour 2030.

Concernant le ratio coût-efficacité, Vega *et al.* ont évalué celui de la protonthérapie par rapport à la photonthérapie via une cohorte de Markov dans les irradiations mammaires adjuvantes (28). L'analyse supposait que les deux techniques avaient la même efficacité carcinologique, et utilisaient les résultats de Darby *et al.* L'analyse incluait 3 tranches d'âge (40, 50 ou 60 ans), 3 statuts pour les patientes (vivante et en bonne santé ; vivante et avec une pathologie coronarienne ; décédée), et la présence ou non de facteurs de risque cardio-vasculaire. La protonthérapie n'était pas avantageuse en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire et si la dose moyenne cardiaque était inférieure à 5 Gy. La protonthérapie pouvait être

économiquement avantageuse chez les patientes ayant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire et une dose cardiaque moyenne supérieure à 5 Gy en protonthérapie, via une réduction du taux de complications cardiaques.

L'un des principaux problèmes de la protonthérapie reste la reproductibilité du traitement. Du fait de sa haute conformation, la protonthérapie reste sensible aux erreurs de repositionnement et aux mouvements internes. Par ailleurs, la modélisation physique du comportement des protons reste également débattue, notamment en termes d'efficacité biologique relative.

Le centre François Baclesse dispose depuis juillet 2018 d'un centre de protonthérapie, utilisant un Proteus®One. Les premiers patients traités ont essentiellement des tumeurs de la base du crâne, mais une extension de l'activité en sénologie est prévue, notamment via un projet hospitalier de recherche clinique mené par l'institut Curie. L'apport potentiel de la protonthérapie fait donc partie des problématiques actuelles du service.

Prévention des complications cardiaques

La diminution de l'excès de risque cardio-vasculaire lié à la radiothérapie passe probablement par une meilleure collaboration entre oncologues radiothérapeutes et cardiologues (une revue pratique est disponible en annexe IV). En effet, l'évolution naturelle des maladies cardio-vasculaires, en particulier ischémiques, est profondément modifiée par les traitements médicamenteux disponibles, aussi bien en prévention primaire que secondaire. La détection précoce des patientes à risque de complications cardiaques est un enjeu de santé publique. L'adjonction de thérapeutiques cardiotoxiques à la radiothérapie (telles que les anthracyclines et le trastuzumab) rend difficile d'identifier la cardiotoxicité propre de la radiothérapie. Des données comparatives précises seront apportées par l'étude BACCARAT (dans laquelle n'ont été incluses que des patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de trastuzumab).

L'examen d'imagerie le plus prometteur à l'heure actuelle est l'échographie de contractilité, technique non-invasive qui consiste à repérer des défauts de déformation myocardique segmentaire. L'échographie de contractilité est facilement disponible, peu chère, non irradiante. Sawaya *et al.* ont évalué celle-ci dans la toxicité cardiaque post-trastuzumab et anthracyclines (29). Une baisse de la contractilité mesurée par échographie à 3 mois, et une augmentation de la troponine ultra-sensible à 3 mois étaient prédictives d'une toxicité cardiaque à 1 an, comme définie par les recommandations (baisse absolue de 5% de la fraction d'éjection gauche, inférieure à 55%, avec symptômes d'insuffisance cardiaque, ou baisse absolue de 10%, inférieure à 55%). Erven *et al.* ont montré que la radiothérapie mammaire adjuvante gauche était associée à des diminutions significatives de la contractilité, jusqu'à 14 mois après radiothérapie (30). La contractilité était surtout diminuée dans la partie antérieure du ventricule gauche, qui est la partie du cœur la plus irradiée dans les irradiations mammaires adjuvantes. Malheureusement, sa reproductibilité reste opérateur-dépendant et appareil-dépendant.

La scintigraphie cardiaque est une autre technique prometteuse dont la valeur prédictive est à l'étude. Kaidar-Person *et al.* ont mené une revue de la littérature sur la prévalence de défauts perfusionnels lors de scintigraphies cardiaques, après radiothérapie mammaire adjuvante gauche, avec une comparaison entre avant et après radiothérapie (31). Les 6 études prospectives qui correspondaient aux critères d'inclusion trouvaient des défauts principalement dans les parties apicale et antéro-apicale du ventricule gauche. 3 études trouvaient un lien entre dose délivrée au ventricule gauche et défauts perfusionnels. Aucun défaut perfusionnel n'était retrouvé si les patientes avaient été irradiées en inspiration bloquée.

Sur le plan biologique, de nombreux biomarqueurs de souffrance cardiaque existent, notamment la troponine et le peptide natriurétique de type B. Leur augmentation pendant la chimiothérapie par anthracyclines est généralement associée à une baisse ultérieure significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les données concernant la radiothérapie sont rares.

L'absence de données de long terme empêche actuellement d'employer en routine un marqueur précoce de cardiotoxicité. L'impact exact des thérapies médicamenteuses post-radiothérapie (inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour diminuer le remodelage cardiaque, bêta-bloquants, etc) est également inconnu. Une schématisation d'un protocole de recherche qui permettrait d'évaluer la valeur prédictive de l'échographie de contractilité et des biomarqueurs cardiaques simples est disponible à la figure 5.

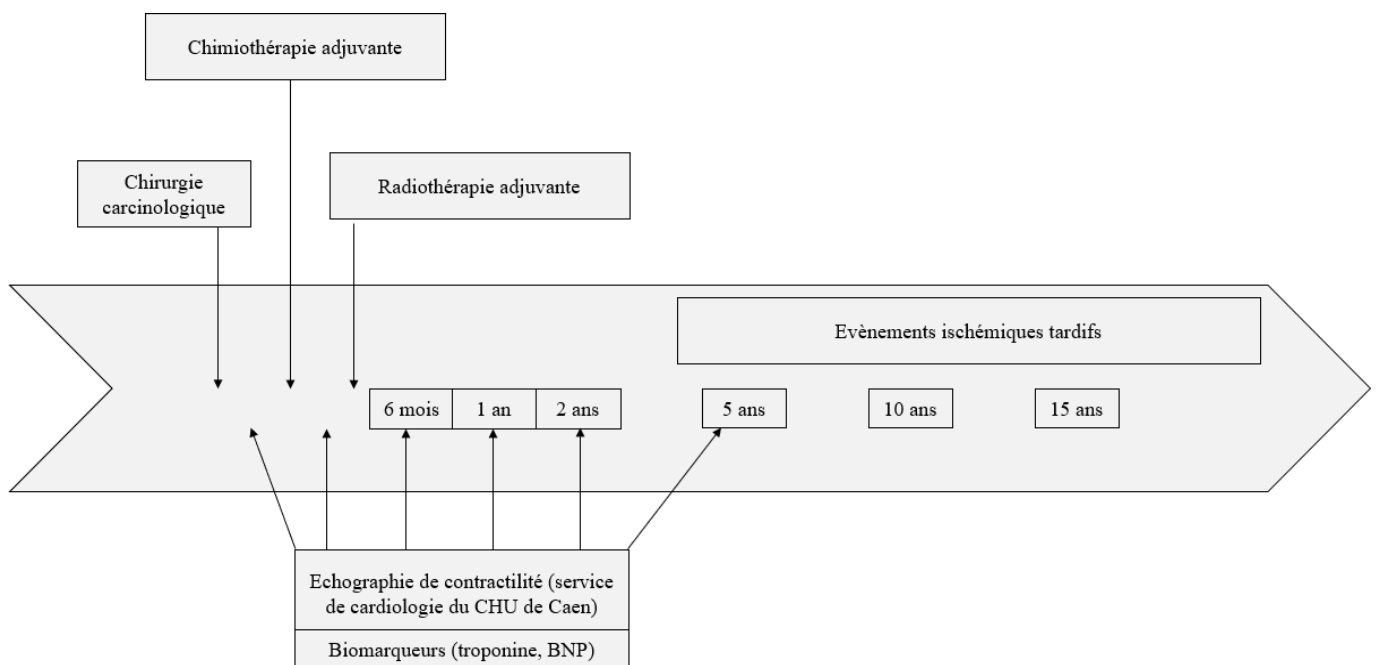


Figure 5 : Exemple de protocole qui permettrait d'évaluer la valeur prédictive de l'échographie de contractilité pour les évènements cardio-vasculaires tardifs. BNP : Peptide natriurétique cérébral

Proposition d'algorithme de choix entre RCMI et 3D

La figure 6 propose un algorithme de choix de la technique la mieux adaptée à l'issue du scanner de centrage, à adapter suivant les disponibilités locales.

Chez les patientes ayant des carcinomes de mauvais pronostic, le risque de complications cardiovasculaires, ou de cancers secondaires, est probablement moins important que la couverture des volumes-cibles. Ceci passe vraisemblablement par une radiothérapie avec une couverture optimisée, et donc par la RCMI. Chez les patientes ayant une irradiation de la CMI nécessaire (soit par envahissement de celle-ci, soit en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire massif), la RCMI semble être l'option de choix, du fait d'un meilleur compromis entre couverture de la CMI et optimisation cardiaque. A l'inverse, les patientes avec des carcinomes de bon pronostic, chez qui les complications tardives sont problématiques, pourraient être traitées plutôt en 3D, idéalement avec inspiration bloquée. Enfin, en l'absence de données claires, les patientes avec une anatomie cardiaque défavorable (chez qui l'IVA se situe immédiatement derrière le grill costal) devraient idéalement être traitées en 3D avec inspiration bloquée. La RCMI avec optimisation sur l'IVA (avec un volume interne à risque) pourrait être une alternative, la RCMI avec inspiration bloquée étant actuellement très peu employée. La mise en place d'une délinéation systématique des sous-structures cardiaques devrait permettre d'avoir des données de long terme plus exhaustives. La place de la protonthérapie reste à évaluer, de même que les modalités d'IGRT.

Actuellement, l'idéal théorique reste malgré tout de comparer directement plusieurs dosimétries pour une même patiente.

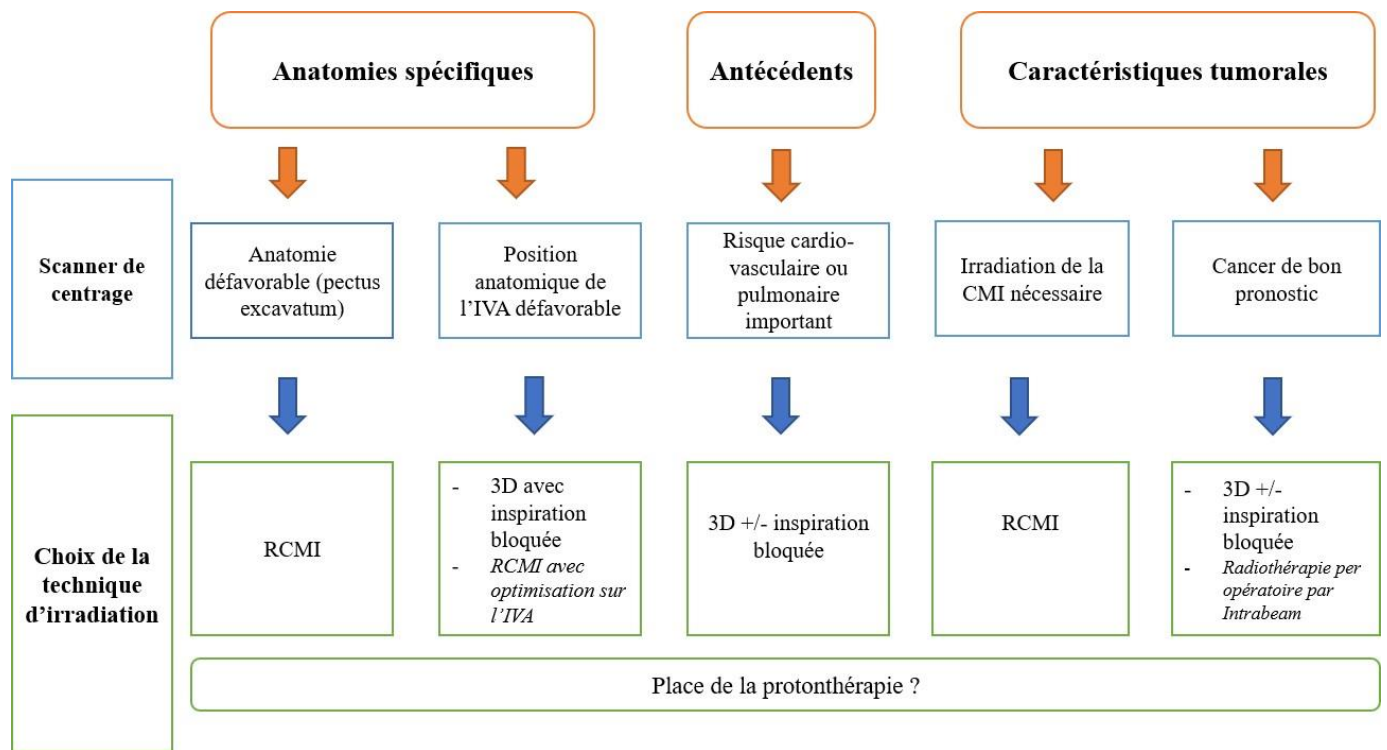


Figure 6 : Proposition d'algorithme de choix de technique pour une irradiation adjuvante

Conclusion

L'étude PROBAC, étude ancillaire de la cohorte BACCARAT, a montré que la RCMI pourrait permettre de mieux protéger l'IVA dans les irradiations mammaires adjuvantes. L'optimisation dosimétrique ne peut cependant pas prendre en compte l'IVA, compte-tenu de sa petite taille et de sa mobilité. La prévention des complications cardio-vasculaires passe probablement par une coopération étroite avec les services de cardiologie, et par plusieurs progrès technologiques (protonthérapie, IGRT non irradiante) dont l'impact doit être évalué prospectivement.

Bibliographie

1. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2018 Mar 16];373(4):307–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415340>
2. 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* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2017 Aug 10];373(4):317–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415369>
3. 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* [Internet]. 2013 Mar 14 [cited 2017 May 6];368(11):987–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1209825>
4. 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* [Internet]. 2017 Apr 10 [cited 2017 Aug 10];35(11):1171–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.69.8480>
5. Ducray J, Vignot S, Lacout A, Pougnet I, Marcy P-Y, Chapellier C, et al. Complications pulmonaires de la radiothérapie après cancer du sein : penser à la BOOP. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2017 Apr [cited 2018 Sep 29];21(2):148–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1278321817300458>
6. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Nov 15;93(4):845–53.
7. 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* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Aug 23];11(1). Available from: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-016-0627-5>
8. Tanaka H, Hayashi S, Hoshi H. Determination of the optimal method for the field-in-field technique in breast tangential radiotherapy. *J Radiat Res (Tokyo)* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2018 Sep 29];55(4):769–73. Available from: <https://academic.oup.com/jrr/article-lookup/doi/10.1093/jrr/rrt233>
9. Pignol J-P, Truong P, Rakovitch E, Sattler MG, Whelan TJ, Olivotto IA. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Jan 2];121(3):414–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814016342852>
10. Ranger A, Dunlop A, Hutchinson K, Convery H, Maclennan MK, Chantler H, et al. A Dosimetric Comparison of Breast Radiotherapy Techniques to Treat Locoregional Lymph Nodes Including the Internal Mammary Chain. *Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Sep 29];30(6):346–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655518300487>

11. Schneider U, Ernst M, Hartmann M. The dose-response relationship for cardiovascular disease is not necessarily linear. *Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Mar 17];12(1). Available from: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-017-0811-2>
12. Kataria T, Bisht SS, Gupta D, Abhishek A, Basu T, Narang K, et al. Quantification of coronary artery motion and internal risk volume from ECG gated radiotherapy planning scans. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Apr 27];121(1):59–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814016312476>
13. Taylor C, McGale P, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2018 Sep 29];36(22):2288–96. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6351>
14. Aznar MC, Duane FK, Darby SC, Wang Z, Taylor CW. Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: A systematic review of lung doses published 2010–2015. *Radiother Oncol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Sep 29];126(1):148–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814017327421>
15. Grantzau T, Thomsen MS, Væth M, Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Sep 29];111(3):366–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814014001844>
16. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the Contralateral Breast From Radiotherapy and Risk of Second Primary Breast Cancer in the WECARE Study. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2018 Sep 29];72(4):1021–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301608003489>
17. Shah AP, Dvorak T, Curry MS, Buchholz DJ, Meeks SL. Clinical evaluation of interfractional variations for whole breast radiotherapy using 3-dimensional surface imaging. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Jun 24];3(1):16–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879850012000409>
18. Crop F, Pasquier D, Baczkiewicz A, Doré J, Bequet L, Steux E, et al. Surface imaging, laser positioning or volumetric imaging for breast cancer with nodal involvement treated by helical TomoTherapy. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Jun 24];17(5):200–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1120/jacmp.v17i5.6041>
19. Quinn A, Holloway L, Hardcastle N, Tomé WA, Rosenfeld A, Metcalfe P. Normal tissue dose and second cancer risk due to megavoltage fan-beam CT, static tomotherapy and helical tomotherapy in breast radiotherapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2018 Jun 24];108(2):266–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814013002399>
20. de Crevoisier R, Bayar MA, Pommier P, Muracciole X, Pène F, Dudouet P, et al. Daily versus weekly prostate cancer image-guided radiotherapy: Phase 3 multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Sep 29]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301618334631>
21. Flejmer AM, Nyström PW, Dohlmar F, Josefsson D, Dasu A. Potential Benefit of Scanned Proton Beam versus Photons as Adjuvant Radiation Therapy in Breast Cancer. *Int J Part Ther* [Internet].

2015 Mar [cited 2017 May 6];1(4):845–55. Available from: <http://theijpt.org/doi/10.14338/IJPT-14-00013.1>

22. Kammerer E, Guevelou JL, Chaikh A, Danhier S, Geffrelet J, Levy C, et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Sep 29];63:19–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737217301986>
23. Stick LB, Yu J, Aznar MC, Pedersen AN, Bentzen SM, Vogelius IR. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 May 6];97(4):754–61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301616335465>
24. Xu N, Ho MW, Li Z, Morris CG, Mendenhall NP. Can proton therapy improve the therapeutic ratio in breast cancer patients at risk for nodal disease? *Am J Clin Oncol*. 2014 Dec;37(6):568–74.
25. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Sep 29];102(1):220–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/6605435>
26. Wang X, Amos RA, Zhang X, Taddei PJ, Woodward WA, Hoffman KE, et al. External-Beam Accelerated Partial Breast Irradiation Using Multiple Proton Beam Configurations. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Sep 29];80(5):1464–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610006668>
27. Bush DA, Slater JD, Garberoglio C, Do S, Lum S, Slater JM. Partial breast irradiation delivered with proton beam: results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer*. 2011 Aug;11(4):241–5.
28. Mailhot Vega RB, Ishaq O, Raldow A, Perez CA, Jimenez R, Scherrer-Crosbie M, et al. Establishing Cost-Effective Allocation of Proton Therapy for Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):11–8.
29. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Jan 16];107(9):1375–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291491100141X>
30. 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* [Internet]. 2013 Apr [cited 2018 Jan 2];85(5):1172–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301612036000>
31. Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, Matney J, Jones EL, Das S, et al. Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer: is there a volume response? *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Sep 29];164(2):253–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-017-4248-y>

Annexe I : Article soumis dans la revue « Bulletin du Cancer », en cours de review

Complications cardiaques de la radiothérapie mammaire

Cardiac complications of breast radiation therapy

Emmanuel Kammerer¹, Jennifer Le Guévelou¹, Sophie Jacob², Julien Geffrelot¹, Serge Danhier¹, Eric Saloux³, François Sichel⁴, Carine Laurent⁴, Christelle Levy⁵, Juliette Thariat¹

Affiliations :

¹: Centre de lutte contre le cancer François Baclesse, service de radiothérapie, 3 avenue du général Harris, 14000 Caen

²: Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, 31 avenue de la Division Leclerc, 92262 Fontenay-aux-Roses

³: CHU de Caen, Service de cardiologie, avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen

⁴: Centre François Baclesse, 3 avenue du général Harris, 14000 Caen

⁵: Centre François Baclesse, Institut Normand du Sein, 3 avenue du général Harris, 14000 Caen

Auteur correspondant :

Pr Juliette Thariat,

3 Avenue du général Harris, 14000 Caen,

jthariat@gmail.com

Fax : 02 31 45 50 20

Résumé :

La radiothérapie adjuvante mammaire s'est imposée comme un standard de prise en charge des cancers du sein, soit en situation post-chirurgicale, soit dans les cancers avec envahissement ganglionnaire. La Chaîne Mammaire Interne est de plus en plus incluse dans les volumes-cibles, du fait d'un gain en survie. Ce gain en survie est cependant à mettre en balance avec les complications cardiaques dans les cancers du sein gauche. La Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI) est volontiers employée dans cette indication, de manière à mieux couvrir les volumes-cibles, mais elle tend à majorer les volumes sains irradiés, notamment cardiaques. La dose moyenne cardiaque est plus élevée avec RCMI, alors qu'elle est par ailleurs prédictive d'évènements cardio-vasculaires chez les patientes traitées en 3D. Cet article a pour but de faire un état des lieux des irradiations de la CMI, ainsi qu'une revue des mécanismes de toxicité cardiaque radio-induite et des moyens de la diagnostiquer précocement. Une coopération entre oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, et cardiologues est nécessaire de manière à mieux prendre en charge les patientes.

Mots clés : Radiothérapie, cancer du sein, toxicité cardiaque, Chaîne mammaire interne

Abstract:

Adjuvant radiation therapy in breast cancer is a standard of care, either post-lumpectomy or in case of lymph node involvement. Internal Mammary Chain (IMC) is more and more included in the clinical target volume, because it increases overall survival. This increase must be weighed against cardiac complications in left breast cancer. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) is used in this indication in order to better cover target volumes, but tends to increase irradiated healthy volumes, including the heart. The average cardiac dose is higher with IMRT, while it is also predictive of

cardiovascular events in patients treated in 3D. This article aims to make an inventory of the IMC irradiations, as well as a review of the mechanisms of radiation-induced cardiac toxicity and ways to diagnose it early. Cooperation between medical oncologists, radiotherapy oncologists and cardiologists is needed to better support patients.

Key words: Radiation Therapy, Breast Cancer, Cardiac Toxicity, Internal Mammary Chain

Introduction :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec 1.4 million de nouveaux cas par an dans le monde. Les progrès thérapeutiques des dernières décennies ont permis d'améliorer le pronostic et l'espérance de vie de ces patients. La radiothérapie adjuvante est un standard, avec une irradiation mammaire (post-tumorectomie)¹, de paroi, ou locorégionale (en cas d'envahissement ganglionnaire) en fonction de la présentation de la maladie ². Veronesi *et al.* ³ ont rapporté les résultats d'un essai randomisé évaluant l'apport d'un curage de la Chaîne Mammaire Interne (CMI) à une chirurgie par mastectomie radicale emportant le muscle pectoral, dite de Halsted. La CMI était envahie dans 20% des cas, mais le curage des deux premiers espaces intercostaux (de manière à éviter la morbidité d'un curage plus étendu) n'apportait pas de bénéfice en survie aux patientes. Aucune patiente n'avait eu de traitement adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie). Huang *et al.* ont montré en 2008 que le taux d'envahissement de la CMI était corrélé au nombre de ganglions axillaires envahis, ainsi qu'à la localisation tumorale et à l'âge. Ainsi, 40% des patientes ayant au moins 7 ganglions axillaires envahis avaient également un envahissement de la CMI. Trois essais randomisés ont été entrepris entre 1991 et 2007 pour évaluer l'impact d'une irradiation adjuvante ganglionnaire en cas d'envahissement axillaire, en incluant la CMI (irradiation axillaire, CMI, sus-claviculaire).

L'essai Canadien MA.20 retrouvait un bénéfice absolu en survie à 5 ans de 1.6% ⁴, l'essai international EORTC 22922-10925 retrouvait un bénéfice absolu en survie à 10 ans de 1.6% ². Un essai français ⁵ comportait une randomisation pour la réalisation d'une CMI, et retrouvait un bénéfice absolu en survie spécifique liée au cancer du sein de 3.3% à 10 ans, cependant non significatif par rapport au bras sans irradiation. Le bénéfice en survie reste faible et il est apparu, pour certains, que ceci était lié à une morbidité cardiaque en cas d'irradiation étendue à gauche. Du fait des complications cardiaques associées, et du faible taux de récurrence au niveau de la CMI, l'irradiation de celle-ci a été progressivement abandonnée, hors essai, en situation adjuvante, pour les cancers du sein gauche. Le groupe de coopération Danois a ainsi décidé en 2003, de façon pragmatique, de ne réaliser une irradiation de la CMI que dans les cancers du sein droit. A 8 ans de suivi, le taux de survie globale était de 75.9% avec irradiation de la CMI versus 72.2% sans RT de la CMI⁶. Le bénéfice dans les quatre études présentées paraît donc excéder le risque en termes de survie spécifique. Une publication récente a remis la morbidité cardiaque au centre des préoccupations. Ainsi, Darby⁷ *et al.* ont rapporté en 2013 un lien linéaire de 7% d'excès de risque cardiovasculaire (ischémique) par Gy de dose moyenne cardiaque post-irradiation mammaire adjuvante en radiothérapie conformationnelle classique (RT3D), indépendamment des traitements systémiques. Ces données ont été confirmées dans une étude indépendante en corrélant la dose moyenne à celle reçue au ventricule gauche⁸. D'autres études suggèrent que la radiothérapie pourrait également être responsable de valvulopathies, troubles du rythme et de conduction et d'insuffisance cardiaque. La plupart des données ont été obtenues avec une irradiation tridimensionnelle. Or, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) dans les cancers du sein avec envahissement ganglionnaire s'est imposée du fait d'une meilleure couverture des volumes-cibles (notamment pour la CMI) et d'une diminution des doses maximales délivrées aux Organes A Risque (OAR). La RCMI se traduit, cependant, par une augmentation des doses faibles dispersées et de la dose moyenne au cœur, dont la pertinence clinique a été soulignée par l'étude pivotale de Darby *et al.*⁷.

L'enjeu des années futures est donc de proposer une prévention primaire efficace, avec un dépistage précoce adapté et individualisé. Cet article est un état des connaissances concernant l'emploi de la RCMI, ainsi que des causes, mécanismes, et moyens de prévention des complications cardiaques, en situation adjuvante.

ETAT DES LIEUX

RCMI en situation adjuvante

- **Seins seuls et parois**

La radiothérapie conformationnelle (RT3D) pose des problèmes de surdosage ou de sous-dosage (notamment au niveau de la jonction entre faisceaux mammaires et sus-claviculaire), pouvant conduire à une toxicité accrue et/ou un risque accru de récurrence locale. Pour les irradiations du sein seul, Pignol *et al.*⁹ ont réalisé un essai randomisé comparant RT3D et RCMI (certaines patientes du groupe RCMI avaient en réalité une RT3D en planification directe avec technique du champ dans le champ). La RT3D avec technique du champ dans le champ décompose en multiples sous-faisceaux les deux faisceaux tangentiels placés a priori. Ces multiples sous-faisceaux sont ensuite optimisés de manière à éliminer les points chauds existants. A contrario, la RCMI en planification inverse optimise informatiquement le nombre et le positionnement des faisceaux.

La couverture était identique entre les 2 bras (cf Tableau 1), mais avec moins de surdosage dans le bras avec RCMI. Cet avantage d'homogénéité permettait d'obtenir un meilleur taux de radiodermite exsudative (31.2% versus 47.8% en RT3D, $p=0.02$), sans différence à 10 ans en termes de douleurs.

Haciislamoglu *et al.* ont comparé en 2014 cinq techniques de radiothérapie mammaire pour sein gauche : RT3D, RT3D avec technique du champ-dans-le-champ, RCMI en planification inverse, tomothérapie hélicoïdale et arc-thérapie. La couverture obtenue n'était pas sensiblement différente entre les 5 techniques, avec cependant une moins bonne homogénéité pour la RT3D et l'arc-thérapie, statistiquement

significative. Xie et al.¹⁰ ont rapporté des résultats similaires en comparant RT3D, RCMI en planification inverse, et une technique hybride RT3D-RCMI inverse. La RCMI permettait de réduire le volume recevant 110% de la dose prescrite, avec une couverture satisfaisante pour la RT3D par ailleurs.

Dans les irradiations de paroi, Rudat *et al.* ont montré que la RT3D avec champ dans le champ apportait une meilleure conformité par rapport à la RT3D (Indice de conformité = Volume irradié à une dose donnée / Volume-cible total), sans gain en homogénéité toutefois.

Dans les irradiations de sein ou de paroi, la RT3D offre une couverture acceptable ; l'usage de la technique du champ dans le champ assure généralement une bonne conformité sans surdosage.

- **Aires ganglionnaires**

Cho et al ont montré une amélioration de couverture avec RCMI en cas d'irradiation du sein et de la CMI. Ils ont comparé 3 techniques : RT3D avec 2 faisceaux tangentiels de photons et une association électrons-photons pour la CMI ; RT3D avec tangentiels obliques élargis; RCMI avec planification inverse. La RCMI offrait le meilleur compromis de couverture du sein (cf tableau 1). La couverture de la CMI était comparable entre les 3 techniques.

Osman et al. ont comparé RT3D avec champ dans le champ à arc-thérapie, en respiration libre versus respiration bloquée (cf tableau 1). L'arc-thérapie, quel que soit le mode de respiration, offrait une meilleure couverture globale que la RT3D, en particulier au niveau des aires ganglionnaires, plus spécifiquement la CMI.

Par ailleurs, la RCMI a permis l'utilisation du boost intégré, qui permet de délivrer les 16 Gy de boost en même temps que l'irradiation mammaire, sans majoration du nombre total de séances. Singla et al. ont évalué un boost intégré en RCMI en planification directe, comparativement à 4 techniques de RT3D,

employant photons ou électrons pour le boost. Les couvertures étaient similaires, avec une meilleure conformation de dose pour la RCMI. Cette technique semble par ailleurs bien tolérée.

- **Majoration des doses faibles**

Dans les irradiations de sein seul, Xie *et al.*¹⁰ ont rapporté une dégradation dosimétrique cardiaque avec la RCMI en planification inverse. Il n'y avait aucune différence entre les 3 techniques concernant la dose maximale et le volume recevant 30 Gy. La RCMI (hybride ou non) dégradait significativement le volume recevant 5 Gy, la RCMI non hybride dégradait également le volume recevant 10 Gy.

Dans les irradiations de sein et de CMI, Beckham *et al.* ont comparé RT3D (meilleur plan entre tangentiels élargis et tangentiels avec mixe électrons et photons pour la CMI) et RCMI (planification inverse). La RCMI offrait une meilleure homogénéité du PTV mais également une meilleure épargne des volumes irradiés à forte dose des OAR (cf tableau 2). Les volumes irradiés à faible dose étaient plus importants en RCMI qu'en RT3D.

L'étude d'Osman *et al.* (arc-thérapie versus RT3D dans les irradiations loco-régionales adjuvantes) retrouvait des résultats analogues, avec une dose moyenne cardiaque similaire entre RT3D en inspiration bloquée, et arc-thérapie en inspiration bloquée ou libre (4.1Gy à 5.8Gy). Cependant, la RT3D en respiration bloquée offrait une meilleure épargne des volumes cardiaques irradiés à faible doses que l'arc-thérapie en respiration bloquée (cf tableau 2). L'arc-thérapie en inspiration bloquée offrait cependant une meilleure épargne que la RT3D en inspiration bloquée (mais est peu utilisée en routine clinique). La RCMI en planification inverse offre une diminution des volumes d'OAR irradiés à forte dose, mais au prix d'une augmentation des volumes d'OAR irradiés à faible dose (cf figure 1).

Physiopathologie des complications cardiaques

Le cœur comprend 3 tuniques : l'endocarde, le myocarde et le péricarde. Le péricarde est fait de cellules mésothéliales, qui produisent le liquide péricardique. L'endocarde est une membrane faite elle aussi de tissu endothélial, contient, au niveau ventriculaire, les fibres de conduction. Le myocarde est un tissu musculaire hautement vascularisé, reposant majoritairement sur un système artériolaire de faible calibre. Du fait de la variété des types cellulaires rencontrés, la réponse du cœur à l'irradiation est complexe. Elle peut impliquer la mort des cellules du parenchyme et des cellules endothéliales, l'influx de cellules inflammatoires et de vagues de cytokines pro-inflammatoires, et la production d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO). Les effets fonctionnels de l'irradiation sont séparés en deux phases : une phase précoce après l'exposition aux rayonnements et une phase tardive de fibrose radio-induite se développant dans les mois suivant l'irradiation.

Dans les minutes suivant une irradiation, les rayonnements interagissent avec l'oxygène et les molécules d'eau dans les cellules, résultant en une production d'ERO telles que l'anion superoxyde ou le radical hydroxyle. A de faibles concentrations, les ERO et les espèces réactives de l'azote sont impliquées dans la modulation de la fonction cellulaire (différentiation, prolifération) et jouent un rôle dans les réactions inflammatoires et dans la signalisation en tant que seconds messagers. A des concentrations plus élevées, ces radicaux peuvent être néfastes. Afin de s'en protéger, la cellule dispose de systèmes de défense. Quand ces systèmes de défense sont dépassés ou inefficaces, un déséquilibre se produit en faveur des radicaux libres, conduisant alors à un stress oxydatif pathologique pour les cellules et les tissus. Les radicaux s'attaquent aux macromolécules biologiques dans l'environnement direct de leur lieu de production. Les radicaux étant très réactifs et ayant une durée de vie courte, toutes les molécules biologiques possédant des doubles liaisons sont susceptibles d'être touchées, engendrant des produits de dégradation (bases oxydées, cassures de l'ADN nucléaire et mitochondrial, produits de peroxydations lipidiques, protéines oxydées, cholestérol oxydé). Ces produits de dégradation ont une durée de vie plus longue et certains d'entre eux

entraînent l'activation ou la répression de gènes. De plus, les ERO sont produites non seulement par l'irradiation elle-même mais aussi par les phénomènes inflammatoires.

Les lésions cellulaires myocardiques et capillaires causent une inflammation locale (avec une vasodilatation et une majoration de perméabilité vasculaire), ce qui facilite le recrutement de cellules pro-inflammatoires avec la production de nombreuses cytokines : Facteur de Nécrose Tissulaire, interleukines 1, 6, et 8. L'ischémie myocardique induite est responsable d'une fibrose myocardique progressive, et de la sécrétion du facteur induit par l'hypoxie. En effet, une augmentation du niveau d'ERO se produit à la suite de l'hypoxie du tissu, résultant de l'atteinte de la micro vascularisation, perturbant la balance entre ERO et espèces réactives de l'azote, entraînant la déplétion du monoxyde d'azote tissulaire.

Les lésions artérielles vont activer le système de coagulation, produisant un dépôt de fibrine quasi immédiat. Après quelques heures, des cytokines pro-fibrosantes sont relarguées, telles que le Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes (PDGF), le Facteur de Croissance Transformant (TGF) bêta, le Facteur de Croissance Fibroblastique (FGF), le Facteur de Croissance ressemblant à l'Insuline (IGF). Les dépôts de fibrines couplés à l'ingestion de lipoprotéines vont induire une athérosclérose accélérée.

L'inflammation et l'ischémie vont être responsables des effets indésirables immédiats (péricardite aiguë, infarctus) alors que la fibrose myocardique associée à l'athérosclérose coronaire va être responsables des événements cardio-vasculaires tardifs. L'inflammation chronique qui s'installe à long terme après irradiation résulte en une série de stress qui peuvent conduire à une sénescence prématurée ou à la mort des cellules par apoptose ou nécrose. Même si l'origine des lésions tardives est encore sujette à débat, le rôle du stress oxydatif dans l'apparition des effets tardifs de l'irradiation semble être prépondérant.

Pathologies cardiaques radio-induites :

- **Lésions péricardiques :**

Les pathologies péricardiques radio-induites sont dominées, au stade aigu, par des péricardites non exsudatives, rapidement résolutes, et au stade chronique, par les péricardites constrictives et les tamponnades. Les péricardites aiguës associent douleurs thoraciques, tachycardie, fièvre, avec éventuellement un frottement péricardique et un micro-voltage. Elles sont rapidement réversibles avec une corticothérapie.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les péricardites tardives sont les mêmes que ceux responsables des dommages myocardiques : atteinte micro vasculaire, ischémie chronique. La néo vascularisation résultant de ces phénomènes, induisant une augmentation de la perméabilité capillaire, entretient les phénomènes de fibrose. Cette fibrose engendre quant à elle un défaut d'absorption du liquide péricardique produit, entraînant l'accumulation d'un riche liquide exsudatif, responsable du phénomène de tamponnade. 20% des patients ayant eu une effusion péricardique significative auront de manière chronique une péricardite constrictive après 18 mois.

Des corrélations entre péricardite et volume cardiaque irradié à haute dose ont été retrouvées par Wang *et al*¹¹, dans des irradiations de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules de stade III, en analysant les doses délivrées à des sous-structures cardiaques (ventriculaire gauche, atrium droit et gauche), chez des patients ayant eu des complications cardiovasculaires (divisées en 3 catégories : évènements péricardiques, évènements ischémiques, arythmies). Le suivi moyen était de 8,8 années. Parmi les 112 patients analysés, 9 ont eu une péricardite, 7 ont eu un évènement cardiaque ischémique, 12 ont eu des arythmies. Les évènements péricardiques étaient corrélés au volume cardiaque recevant 30 Gy, ainsi qu'au volume d'oreillette droite et gauche recevant 30 Gy. Aucune corrélation n'était retrouvée entre dose au ventricule gauche et péricardite.

- **Lésions coronaires :**

Les modifications pathologiques radio-induites sont à l'origine des dommages athérosclérotiques sur les moyens et gros vaisseaux. Sur les plus gros vaisseaux, au stade précoce, une infiltration lymphocytaire de la media et de l'adventice est constatée, avec une accumulation plus tardive de collagène dans l'intima. Les cellules musculaires lisses sont progressivement remplacées par du tissu fibreux.

La formation de ces plaques fibreuses, en contexte d'athérosclérose sous-jacente, peut engendrer une rupture de plaque et une thrombose aiguë. Les plaques de fibrose radio-induites sont plus instables que les plaques athéromateuses, et se rompent plus fréquemment¹².

Darby *et al.*⁷ ont montré une majoration de 7% du risque cardiovasculaire ischémique (IC 3%-14%) pour chaque majoration d'1Gy de la dose cardiaque moyenne. L'analyse n'était pas stratifiée sur l'administration ou non d'une chimiothérapie. De la même manière, Sardaro et al ont estimé cette majoration de risque cardiaque à 4% pour chaque augmentation d'1Gy, basée sur une étude de la population suédoise et danoise. Utilisant une méthodologie similaire sur une autre population traitée avec des techniques plus modernes, Van Den Bogaard et al.⁸ ont retrouvé une augmentation des événements coronaires de 16.5% par Gy de dose moyenne cardiaque dans les irradiations mammaires.

De nombreuses interrogations persistent quant à la radiosensibilité des artères coronaires et sur l'athérosclérose radio-induite. En effet, toutes ces études rétrospectives n'ont pris en compte que le volume cardiaque total, et non ses sous-segmentations

Anatomiquement, l'Artère Inter ventriculaire Antérieure (IVA) est l'artère la plus responsable d'évènements cardio-vasculaires ischémiques radio-induits post-radiothérapie mammaire gauche. Nilsson *et al*¹³ ont montré que l'irradiation mammaire gauche était un facteur de risque de sténose au niveau de l'IVA, au niveau médial et distal, et au niveau de la portion distale de l'artère diagonale (branche de l'IVA), avec un OR de 4,38 pour les sténoses de grade 3-5 et de 7,22 pour les sténoses de grade 4-5, vs 1,90 pour les patientes n'ayant pas eu d'irradiation.

Dans la série de Wang *et al.*¹¹ d'irradiation thoracique, les évènements ischémiques étaient corrélés avec le volume cardiaque recevant 30 Gy et avec le volume ventriculaire gauche recevant 30 Gy. Hahn *et al.*¹⁴ ont étudié la toxicité cardiaque tardive dans les irradiations médiastinales pour lymphome de Hodgkin, en corrélant les évènements cardiaques aux dosimétries des 3 artères coronaires. 44 évènements cardiovasculaires étaient documentés, dont 70% d'évènements ischémiques. Plusieurs modèles pour la prédiction des évènements cardiovasculaires ischémiques étaient évalués. Le meilleur était celui qui intégrait l'âge, le volume d'IVA recevant 5 Gy, et le volume d'artère circonflexe gauche recevant 20 Gy. Le modèle qui incluait le volume cardiaque global uniquement n'incluait pas la dose moyenne, mais bien l'homogénéité de dose et le volume cardiaque recevant 30 Gy.

Plusieurs auteurs ont utilisé des modèles permettant de calculer des probabilités de complications au niveau du tissu cardiaque. Van den Bogaard⁸ *et al.* ont retrouvé, dans leur cohorte, que le volume du ventricule gauche recevant 5 Gy était le meilleur paramètre prédictif d'évènements coronaires aigus. Ils ont également proposé un modèle de probabilité de complications des tissus sains (*Normal Tissue Complication Probability*, NTCP), intégrant le volume de ventricule gauche recevant 5 Gy, l'âge, et une pondération des facteurs de risque cardio-vasculaires (c-statistique, 0.83, Intervalle de confiance 95% : [0.75-0.91]). Schneider *et al.* ont évalué le risque cardiaque en comparant un modèle de sérialité relative aux résultats de Darby⁷. De manière intéressante, les résultats étaient concordants pour une irradiation tangentielle (beaucoup de dose dans peu de volume), mais étaient discordants pour une irradiation plus proche de celle de la RCMI (peu de dose dans beaucoup de volume). Le risque cardio-vasculaire semblait alors suivre une courbe sigmoïde - et non plus linéaire - avec un risque négligeable en deçà de 15 Gy.

La toxicité ischémique post-radiothérapie mammaire gauche est liée à la dose moyenne cardiaque, mais semble également liée aux doses délivrées à l'IVA. Le manque de données limite la conception de modèles prédictifs robustes.

□ **Cardiomyopathie :**

La vascularisation du myocarde s'effectue à partir d'un réseau capillaire particulièrement développé. La myocardiopathie radique apparaît lorsque ces capillaires se thrombosent, après dommage radique. La diminution de densité capillaire engendre des îlots d'hypoxie myocardique. Ces zones ischémiques seront remplacées progressivement par des zones de fibrose. Ces atteintes peuvent engendrer une moindre capacité des ventricules à se distendre, et donc diminuer leurs relaxation en diastole.

• **Lésions valvulaires :**

Les valves cardiaques n'étant pas vascularisées, les dommages radio-induits ne sont pas liés à une éventuelle atteinte capillaire, comme cela est le cas pour le myocarde. Plus vraisemblablement, ces dommages sont la conséquence de la maladie myocardique sous-jacente, néanmoins, cette physiopathologie reste encore peu connue. Si l'incidence des pathologies valvulaires post-irradiation semble être élevée sur des séries autopsiques (fibrose, calcifications, sténoses...), les patients semblent n'avoir que des symptômes très modérés en rapport.

□ **Arythmies**

Les pathologies conductives et rythmiques sont majoritairement dues à une atteinte micro vasculaire, mais aussi potentiellement à une atteinte directe de structures cardiaques dites « critiques », comme le nœud sino-atrial et le nœud atrioventriculaire. Les troubles constatés peuvent être à type de bloc de branche droit, blocs nécessitant une implantation de pacemaker (notamment si la dose moyenne cardiaque était élevée), ou bien extrasystoles ventriculaires, fréquentes et asymptomatiques.

- **Interaction médicamenteuse**

La cardiotoxicité induite par les traitements anti-cancéreux a été définie récemment par le *Cardiac Review and Evaluation Committee of trastuzumab-associated cardiotoxicity* comme une réduction de plus de 5% de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) en cas de symptômes associés, ou de plus 10%.

Si l'évaluation de la cardiotoxicité propre liée à la radiothérapie reste complexe en elle-même, elle l'est d'autant plus du fait des associations avec des médicaments connus pour leur toxicité comme les anthracyclines et le trastuzumab. Le trastuzumab est régulièrement administré de manière concomitante à la radiothérapie, ce qui rend encore plus difficile le discernement des toxicités propres à chacun. En effet, beaucoup d'études de cardiotoxicité sont conçues de manière à diagnostiquer la cardiotoxicité de l'association Trastuzumab-radiothérapie, sans effectuer de comparatif avec une population témoin afin de déterminer la part propre de chaque facteur. Malgré le fait que certaines études montrent qu'il n'y a pas de synergie de risque cardio-vasculaire entre la radiothérapie et la prescription d'anthracycline, d'autres études suggèrent que le risque de cardiotoxicité radique et médicamenteuse est au minimum additif.

La toxicité regroupe en réalité plusieurs pathologies différentes, vraisemblablement corrélées à des paramètres dosimétriques différents en fonction de la sous-structure étudiée. Des cohortes prospectives ciblées sont nécessaires, avec un suivi étendu (20 ans pour les complications ischémiques⁷), pour confirmer des modèles de NTCP comme celui de van den Bogaard⁸.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques de prise en charge des complications cardiaques radio-induites. Les complications coronaires sont donc généralement traitées par l'association bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, statines...

PREVENTION DES COMPLICATIONS

Prévention primaire

- Radiothérapie :
 - Envahissement de la CMI

En supposant que les patientes les plus susceptibles de bénéficier d'une irradiation mammaire interne sont celles qui ont un envahissement ganglionnaire microscopique, plusieurs techniques d'imagerie ont été évaluées pour détecter un envahissement de la CMI. La tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose, l'échographie et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peuvent en moyenne détecter des lésions de taille supérieure à 5mm. Les métastases ganglionnaires faisant seulement quelques millimètres sont trop petites pour être détectées par ces techniques. Caudle et al. ont publié des résultats encourageants concernant la technique du ganglion sentinelle. Après une injection péri-tumorale ou péri-aréolaire, 71 patientes (sur 808) avaient un drainage scintigraphique au niveau de la CMI. Après curage, 60 patients (85%) d'entre eux n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire au niveau de la CMI. Parmi les 11 patientes (15%) ayant un envahissement de la CMI, 7 d'entre elles n'avaient pas d'envahissement axillaire associé. 5 patientes ont eu un traitement adjuvant modifié sur ces données.

De nouveaux radiotraceurs, spécifiques du drainage lymphatique mammaire interne, devraient rendre l'évaluation de celui-ci systématique dans les années à venir. Des modifications de la technique d'injection peuvent également améliorer les performances de détection. Qiu *et al.* ont rapporté une amélioration de 15.5 à 71% de la détection des ganglions en CMI en utilisant un guidage échographique, un volume plus important de radiotraceur, et une injection péri-aréolaire (par rapport à la voie péri-tumorale).

- Asservissement respiratoire

En vue d'une diminution de la dose moyenne cardiaque, et ce d'autant plus que la RCMI peut majorer cette dose moyenne, plusieurs techniques de positionnement cardiaque ont été développées. Le cœur étant situé derrière la paroi thoracique, avec une frange pulmonaire peu épaisse, la première technique apparue est celle dite du traitement en inspiration bloquée. Le logiciel Catalyst/Sentinel® a été développé dans cette optique : pendant que le système Catalyst apporte le contrôle visuel nécessaire pendant le traitement, le système Sentinel enregistre les amplitudes inspiratoires, à partir d'un laser. Un guidage audiovisuel est réalisé afin d'optimiser la régularité des cycles respiratoires. Cette technique a été évaluée prospectivement par Schöenberg *et al.*¹⁵ sur 13 patientes ayant des cancers du sein gauche, comparativement à la respiration libre. 4 patientes avaient une épargne cardiaque jugée correcte en respiration libre. Les 9 autres avaient un plan de traitement optimisé en inspiration bloquée, avec une diminution de la dose moyenne cardiaque de 52% (2.73Gy à 1.31Gy, $p=0.011$). De même, les doses maximales cardiaques et de l'interventriculaire antérieure étaient significativement réduites, respectivement de 59 % (47.90 to 19.74 Gy; $p=0.008$) et 75 % (38.55 to 9.66 Gy; $p=0.008$). Pour 6 patientes, le cœur se retrouvait en totalité à l'extérieur du volume irradié. Comparativement, la dose moyenne cardiaque en respiration libre semble plus faible que celles rapportées dans la littérature, l'épargne cardiaque obtenue grâce à Catalyst/Sentinel est donc potentiellement sous-évaluée. De même, Hjelstuen *et al.*, Vikström *et al.*¹⁶ et Stranzl *et al* ont obtenu une réduction des doses moyennes cardiaques de l'ordre de 50 à 56% en inspiration bloquée associée à une RT3D utilisant des faisceaux tangentiels. L'inspiration bloquée permet également de diminuer les doses cardiaques en RCMI. Sakka *et al.* ont évalué RCMI et arc-thérapie, en respiration libre et inspiration bloquée, dans des cancers du sein gauche. La dose moyenne cardiaque était améliorée en inspiration bloquée (RCMI/arc-thérapie : -20% et -23%), de même que la dose délivrée à l'interventriculaire antérieure (-9% et -16%). L'arc-thérapie offrait une meilleure épargne globale que la RCMI. La dose pulmonaire ne semblait pas significativement augmentée.

En utilisant les résultats de risque cardio-vasculaire publiés par Darby en 2013⁷, le taux d'évènement cardiovasculaire pourrait être nettement diminué avec cette technique. Celle-ci n'est néanmoins pas utilisée en routine, du fait qu'elle nécessite la coopération du patient, un contrôle strict pendant les séances et qu'elle peut augmenter le temps de traitement.

Une autre technique développée par l'institut Curie, le décubitus latéral, permet de diminuer les doses délivrées au cœur et au poumon homolatéral, dans le cas d'une irradiation mammaire seule. Utilisée majoritairement pour les patientes ayant des volumes mammaires importants, ou des antécédents cardio-pulmonaires, elle est associée à de bonnes doses moyennes cardiaques (1,53 Gy chez 832 femmes)¹⁷.

De même, la radiothérapie en décubitus ventral a été développée pour les femmes ayant des volumes mammaires élevés, ou des anatomies complexes. Cette technique a pour avantage de majorer la distance entre le cœur et le bord postérieur des faisceaux, et donc de diminuer la dose délivrée au cœur. Une analyse de 100 patientes traitées en RT3D (dont 53 traitées pour un cancer du sein gauche) a permis de mettre en évidence une diminution de 12 mL du volume cardiaque inclus dans le champ d'irradiation, chez 90% des patientes. Le bénéfice de cette technique n'a néanmoins pas été retrouvé chez des patients ayant de petits volumes mammaires, pas plus qu'en RCMI.

- Optimisation dosimétrique

L'hypo fractionnement semble majorer le risque de complications. Dans la cohorte de Tjessem *et al.*, les patientes recevant 4.3Gy 3 fois par semaine avaient plus de risque de développer un évènement coronaire que les patientes traitées en 2.5Gy 5 fois par semaine (hazard ratio= 2.37, 95% CI : 1.06-5.32, p=0.036). La technique du bloc de compensation électronique chez des patientes irradiées sur un sein gauche permet d'améliorer l'épargne cardiaque. Un cache est ajouté sur le faisceau tangentiel médial afin de protéger le cœur, les zones sous couvertes étant ensuite irradiées par électrons. Kang *et al.* ont comparé

cette technique à la RCMI et à la RT3D classique. Le bloc avec compensation électronique diminuait la dose moyenne reçue par le cœur, à 4 Gy versus 12.9Gy pour la RT3D et 5.1 Gy pour la RCMI.

- Optimisation technologique

Plusieurs études ont évalué la protonthérapie dans les irradiations de sein gauches, avec ou sans aires ganglionnaires associées. En effet, les caractéristiques propres des protons permettent une chute rapide de la dose délivrée, grâce à un étalement du pic de Bragg. Ares *et al.*¹⁸ ont comparé RT3D, RCMI, et protonthérapie avec modulation d'intensité, avec 3 plans de traitements différents, allant du sein (ou paroi) gauche à une irradiation loco-régionale incluant la CMI. Dans tous les cas, la protonthérapie permettait de réduire la dose moyenne cardiaque (maximale à 3 Gy dans les irradiations loco-régionales) sans majoration des volumes cardiaques irradiés à faible dose (volume maximal recevant 5 Gy à 8%). Une revue récente de la littérature a comparé protonthérapie et RCMI dans les irradiations loco-régionales, et concluait à un avantage dosimétrique pour la protonthérapie.

Lin *et al.*¹⁹ ont comparé protonthérapie et RCMI réalisée en inspiration bloquée dans des irradiations de sein gauche, en regardant notamment l'épargne réalisée sur l'artère coronaire gauche. La protonthérapie épargnait mieux le cœur et les poumons que la RCMI. La réduction était modeste au niveau cardiaque, à cause des bons résultats de la RCMI en inspiration bloquée (dose moyenne inférieure à 0.1Gy en protonthérapie versus 1.6 Gy en RCMI). La réduction la plus intéressante était obtenue au niveau de l'interventriculaire antérieure (dose moyenne : 5.6 Gy en RCMI, inférieure à 0.1Gy en protonthérapie, dose maximale à 31.8Gy en RCMI, inférieure à 1 Gy en protonthérapie).

Stick *et al.*²⁰ ont évalué le sur risque cardio-vasculaire d'origine radique, en comparant RT3D et protonthérapie. Utilisant les données de deux essais randomisés, et après modélisation (suivant les données de l'essai de Darby *et al.*⁷) sur les doses moyennes cardiaques obtenues, ils ont évalué le sur-risque d'évènement cardio-vasculaire à 10 ans à 1.0% en photons, et à 0.13% en protonthérapie.

- Cardio-protection médicamenteuse :

La cardiotoxicité radique semble être associée au stress oxydatif chronique. Plusieurs études ont donc évalué le rôle des antioxydants dans la prévention de la cardiotoxicité radique. Parmi ces antioxydants, l'amifostine a montré son efficacité sur un modèle animal, dans le cadre de la prévention de la fibrose cardiaque radio-induite, mais n'est pas employé aujourd'hui. De même, le traitement de rats par ester d'acide phényl-caféique a permis de diminuer les lésions lipidiques et d'augmenter les défenses antioxydantes qui étaient diminuées par l'irradiation. Il a également été suggéré que la pentoxifylline pourrait avoir un effet protecteur sur la cardiotoxicité radio induite en bloquant la translocation du facteur pro-inflammatoire Facteur Nucléaire Kappa B, mais aucune preuve expérimentale n'a été fournie en faveur de cet effet. Gulati *et al.* ont réalisé un essai randomisé de phase 3 pour évaluer le bénéfice potentiel d'un antagoniste du récepteur à l'angiotensine (le candésartan) associé ou non à un bêta-bloquant (le métoprolol) chez des femmes ayant reçu un traitement adjuvant potentiellement cardiotoxique dans le cadre de leur cancer du sein (radiothérapie, trastuzumab ...). Le candésartan semblait protecteur quand prescrit seul, avec une diminution plus faible de la FEVG. Des données de long terme sont attendues. Par ailleurs, les statines, du fait de leur activité anti-inflammatoire et anti-coagulantes sur les cellules endothéliales, pourraient avoir un effet bénéfique^{21,22}. D'autres essais sont encore actuellement en cours, comme l'essai OVERCOME ou l'essai MANTICORE, évaluant le bénéfice potentiel des B-bloquants et des inhibiteurs de récepteurs de l'angiotensine.

Diagnostic précoce

- Evaluation par imagerie :

Plusieurs méthodes d'imagerie sont apparues pour dépister les lésions cardiaques induites par les thérapies anticancéreuses, notamment l'échographie cardiaque avec évaluation de la FEVG. La FEVG seule

s'est progressivement avérée insuffisante, car diagnostiquant des dysfonctions myocardiques à un stade tardif.

Avec l'hypothèse qu'en prenant en charge ces patients plus précocement, la cardiotoxicité pourrait être évitée, de nouvelles techniques se sont développées. Tout d'abord, l'évaluation des performances diastoliques a été étudiée par Saiki *et al.* Après avoir irradié des rats à 10 ou 20 Gy sur le cœur, une tomographie cardiaque par émission de positons à l'Iode 125 était effectuée 20 semaines plus tard. Les rats avaient une diminution de la capacité à l'exercice, une augmentation de la rigidité ventriculaire gauche diastolique, et surtout une diminution de la relaxation ventriculaire, mais avec des résultats similaires en terme d'élastance systolique, et de FEVG.

D'autres auteurs ont publié des résultats intéressants sur la fonction diastolique comme marqueur prédictif de toxicité après anthracyclines. Sawaya *et al.*^{23,24} ont montré que l'échographie de contractilité (échographie qui permet de détecter les déformations myocardiques segmentaires), pouvait être un paramètre précoce prédictif de cardiotoxicité post-chimiothérapie. La FEVG était abaissée majoritairement après 3 mois de traitement, chez 32% des patients. Les valeurs de FEVG immédiatement après chimiothérapie n'étaient pas prédictives de cardiotoxicité ultérieure. A l'inverse, une diminution de la contractilité longitudinale systolique post-chimiothérapie était significativement corrélée à la survenue d'une baisse de la FEVG ($p=0.0003$), avec une valeur-seuil de 19% (74% des patients développant une cardiotoxicité avait une contractilité inférieure à 19%). Un modèle incluant troponine et contractilité longitudinale systolique semblait prometteur. De nombreux facteurs peuvent expliquer la meilleure sensibilité de l'échographie de contractilité par rapport à la mesure de la FEVG : la toxicité induite par la chimiothérapie engendrerait des atteintes régionales avant d'engendrer un dysfonctionnement global ; à un stade précoce, la FEVG est donc conservée, par phénomène de compensation.

Negishi *et al.*²⁵ ont aussi évalué le bénéfice de l'échographie de contractilité post-trastuzumab: une réduction de la contractilité longitudinale globale de 11% était associée à une baisse d'au moins 10% de la

FEVG ultérieurement. L'échographie de contractilité a aussi été étudiée dans le cadre de la cardiotoxicité radique. Erven *et al* ont montré que l'échographie de contractilité permettait de détecter des altérations de fonction cardiaque, particulièrement chez les patientes irradiées sur un sein gauche, jusqu'à 14 mois après la fin de la radiothérapie (-17.5% +/-1.9% immédiatement après la radiothérapie, -16.6% +/- 1.4% à 8 mois, et -17.7% +/- 1.9% à 14 mois vs -19.4% +/- 2.4% avant la radiothérapie, $p < .01$). De plus, ces altérations étaient localisées spécifiquement au niveau de la partie la plus antérieure du ventricule gauche, zone qui recevait les plus hautes doses.

Lo *et al.* ont rapporté également des résultats encourageants sur la contractilité, qui retrouvait des défauts dépendants de la dose reçue, dans une cohorte de patientes ayant une radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie. Néanmoins, à ce jour, aucune étude n'a permis de mettre en lien l'altération précoce de la contractilité et les événements cardio-vasculaires à long terme.

L'échographie cardiaque par voie trans-thoracique a permis l'analyse d'un autre paramètre, qui pourrait permettre de prédire précocement la cardiotoxicité radique : il s'agit de la *cyclic variation of the integrated back scattered* (CVIBS). L'amplitude des modifications de réflectivité cardiaque correspondant en effet aux capacités contractiles myocardiques régionales, le CVIBS révèle les dysfonctions myocardiques plus précocement que l'évaluation de la FEVG dans de nombreuses pathologies. Dans une étude menée par Tuohinen *et al*, le CVIBS était diminué de manière proportionnelle à la dosée délivrée, à partir de 2Gy, et ce particulièrement au niveau du septum interventriculaire et du mur postérieur. Il est à noter que la majoration de la dose moyenne pulmonaire était associée à une chute du CVIBS, de manière indépendante, en analyse multivariée.

Le coroscanner semble également montrer des résultats intéressants. Mast *et al.* ont montré que l'augmentation de la charge calcique post-irradiation était moins importante si les patientes étaient irradiées avec asservissement respiratoire. A contrario, Chang *et al.* n'ont pas retrouvé de différence de score calcique dans une étude pilote, sur une série de 20 patients.

Heggeman *et al.* ont étudié la place de l'IRM, dans la surveillance des patients ayant été irradiées de manière adjuvante pour un cancer du sein, soit par RT3D, soit par RCMI, si les doses délivrées au cœur dépassaient les contraintes fixées. Parmi les 49 patientes, 20 avaient reçu de la chimiothérapie au préalable. Les résultats de l'échographie de contractilité et l'IRM étaient comparables. Les baisses les plus précoces et les plus importantes de FEVG étaient constatées, à 6 mois, chez les patientes traitées par RT3D, et ce de manière significative chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie (62%-59% $p=0,03$). Ces patientes avaient reçu les plus hautes doses maximales cardiaques. Cette diminution n'était néanmoins plus significative à 12 et 24 mois. Aucune baisse de FEVG n'était significative pour les patients irradiés en RCMI. D'autres auteurs rapportent également que l'IRM peine parfois à détecter les déficits de perfusion là où l'échographie de contractilité pourrait les révéler. L'IRM est donc moins sensible que l'échographie de contractilité pour la détection des défauts de perfusion, mais plus sensible dans la détection des anomalies de cinétique cardiaque.

La scintigraphie cardiaque pourrait aussi être une technique prometteuse d'évaluation de la cardiotoxicité radique précoce. Marks *et al.* ont prospectivement évalué la scintigraphie cardiaque chez 114 patientes ayant un cancer du sein gauche, en comparant la fonction cardiaque avant et après irradiation avec scintigraphie au Tc 99 ou au tetrofosmine. A 6, 12, 18 et 24 mois, 27, 29, 38 et 42% des patients, respectivement, avaient des défauts de perfusion, associés à des anomalies de cinétique cardiaque, visualisables en échocardiographie.

□ Evaluation par biomarqueurs

Les biomarqueurs de cardiotoxicité sont actuellement en cours d'évaluation pour le diagnostic et la prédiction de cardiotoxicité. Parmi eux, la troponine, déjà utilisée couramment pour le diagnostic de syndromes coronariens aigus, a été particulièrement étudiée. Cardinale *et al.* ont mesuré la troponine chez 204 patients qui recevaient de la chimiothérapie cardiotoxique. Une élévation de troponine était retrouvée

chez 32% des patients et associée à une baisse ultérieure de FEVG. De même, une augmentation de troponine ultrasensible >30pg/mL serait prédictive de cardiotoxicité (p=0,04). Le Brain Natriuretic Peptid semble être lui aussi un facteur prédictif de défaillance cardiaque. Néanmoins, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure.

M'Kacher *et al.* ont montré que le raccourcissement des télomères était corrélé à la survenue d'évènements cardio-vasculaires, dans une cohorte prospective de patients irradiés pour un lymphome de Hodgkin. De manière intéressante, seules l'hypertension et la longueur des télomères étaient corrélées avec la survenue d'un évènement cardio-vasculaire en analyse multivariée.

Des données précises seront apportés dans quelques années par l'étude BACCARAT²⁶, qui étudie l'échographie de contractilité, le coro-scanner et un large panel de biomarqueurs cardiaques chez 120 patientes irradiées pour un cancer du sein, sans avoir reçu de chimiothérapie, avec un suivi de 2 ans et une dosimétrie précise au sous-structures cardiaques.

Conclusion :

La radiothérapie mammaire adjuvante apporte un bénéfice significatif en termes de contrôle local de survie sans progression locale ou métastatique. Les complications cardio-vasculaires induites surviennent tardivement, avec au premier plan les complications ischémiques, responsables d'une surmortalité non évaluée précisément actuellement. Elles semblent directement corrélées à la dose moyenne cardiaque en RT3D, mais sont difficiles à apprécier précocement. La RCMI s'est imposée comme une pratique courante dans les irradiations à volume complexe, même si elle majore la dose cardiaque. Des méthodes précoces d'évaluation de sont en cours d'examen, de même que des interventions médicamenteuses. Il n'existe pas actuellement de recommandation de suivi, en-dehors qu'un contrôle renforcé des facteurs de risques cardio-vasculaires – nécessitant une collaboration entre cardiologues et oncologues. Un suivi longitudinal de cohortes est par ailleurs nécessaire.

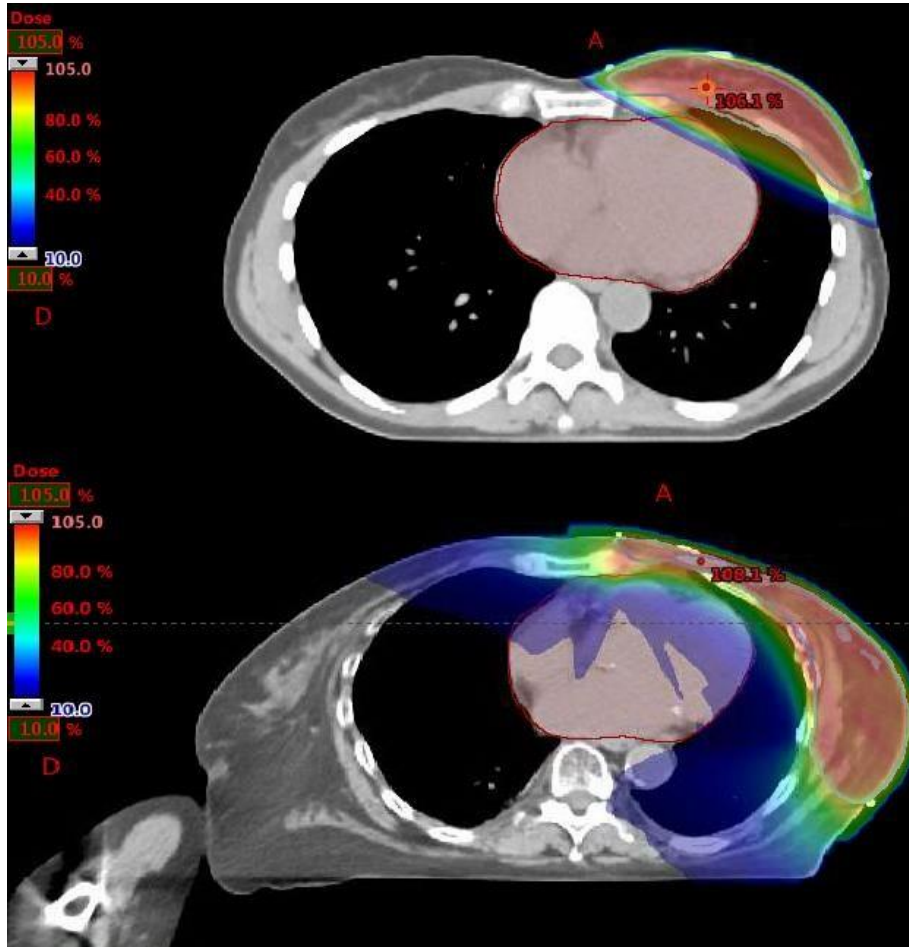


Figure 1 : Radiothérapie conformationnelle « classique » (en haut) versus Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (en bas)

Selon Pignol <i>et al.</i>				Selon Cho <i>et al.</i>			
	RT3D	RCMI	Valeur de p		RT3D	RCMI	Valeur de p
V95%	973 mL	958 mL	0.14	V95% sein	80%	89.3%	0.1
V105%	16.9%	7.7%	< 0.01	V107% sein	0.1%	2.5%	0.06
V107%	7.9%	2.6%	< 0.01	V95%-V107% sein	79.9%	86.8%	0.02
V110%	2.1%	0.5%	< 0.01	V95% CMI	94.1%	93.7%	0.8
V115%	0.1%	0%	< 0.01	V107% CMI	5.0%	2.0%	0.1
Osman <i>et al.</i>							
	RT3D libre	RT3D bloquée	Arc-thérapie libre	Arc-thérapie bloquée			
V95%	95.3 ± 2.5 (89.3–98.3)	95.3 ± 2.7 (90.3–98.3)	95.4 ± 1.2 (94.0–98.1)	96.0 ± 1.5 (93.6–99.1)			
D1%	116.6 ± 4.4	117.3 ± 4.4	111.4 ± 3.2	111.2 ± 2.4			
Intervalle de confiance	0.4 ± 0.1 (0.3–0.6)	0.4 ± 0.1 (0.3–0.5)	0.7 ± 0.1 (0.6–0.8)	0.7 ± 0.1 (0.6–0.8)			

Tableau 1 : Dosimétries comparées pour la couverture du volume-cible, entre RCMI et RT3D.

PTV : *Planning Target Volume*, volume-cible prévisionnel. RT3D : Radiothérapie classique en 3 Dimensions. RCMI : Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité. V95%, V105%, V107%, V110%, V115% : Volume du volume-cible, recevant respectivement 95%, 105%, 107%, 110%, 115% de la dose prescrite. D1% : Dose la plus forte reçue par 1% du volume-cible.

Selon Beckham <i>et al.</i>				Selon Osman <i>et al.</i>		
	RCMI	RT3D	Valeur de p		RT3D bloquée	Arc-thérapie
V40Gy	0.39%	6.6%	< 0.001	V30Gy	4.9% ± 4.7	1.0% ± 1.2
V30Gy	1.7%	12.5%	< 0.001	V20Gy	7.9% ± 7.3	3.9% ± 2.5
V20Gy	8.3%	22.1%	< 0.001	V5Gy	24.3% ± 15.0	33.6% ± 16.3
V10Gy	41.3%	46.0%	0.13	V2Gy	42.3% ± 13.7	87.1% ± 13.5
V5Gy	89.2%	75.2%	< 0.001	Dose moyenne	5.0Gy ± 2.1	5.8Gy ± 1.6

Tableau 2 : Dosimétrie cardiaque des études de **Beckham *et al.*** et de **Osman *et al.*** . RCMI : radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité, RT3D : Radiothérapie conformationnelle. RT3D bloquée : RT3D réalisée en inspiration bloquée. V40Gy, V30Gy, V20Gy, V10Gy, V5Gy, V2Gy : Pourcentage de volume cardiaque recevant respectivement 40Gy, 30Gy, 20Gy, 10Gy, 5Gy, 2Gy. Les résultats statistiquement significatifs sont en gras.

Références

1. Group, E. B. C. T. C. & others. 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. *The Lancet* **366**, 2087–2106 (2006).
2. Poortmans, P. M. *et al.* Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 317–327 (2015).
3. Veronesi, U., Marubini, E., Mariani, L., Valagussa, P. & Zucali, R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **35**, 1320–1325 (1999).
4. Whelan, T. J. *et al.* Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 307–316 (2015).
5. Hennequin, C. *et al.* Ten-Year Survival Results of a Randomized Trial of Irradiation of Internal Mammary Nodes After Mastectomy. *Int. J. Radiat. Oncol.* **86**, 860–866 (2013).
6. Thorsen, L. B. J. *et al.* DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **34**, 314–320 (2016).
7. Darby, S. C. *et al.* Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **368**, 987–998 (2013).
8. van den Bogaard, V. A. B. *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.* **35**, 1171–1178 (2017).
9. Pignol, J.-P. *et al.* A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2085–2092 (2008).
10. Xie, X. *et al.* Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3D-CRT, IP-IMRT and hybrid IMRT. *Oncol. Rep.* **31**, 2195–2205 (2014).
11. Wang, K. *et al.* Heart dosimetric analysis of three types of cardiac toxicity in patients treated on dose-escalation trials for Stage III non-small-cell lung cancer. *Radiother. Oncol.* **125**, 293–300 (2017).
12. Stewart, F. A. *et al.* Ionizing Radiation Accelerates the Development of Atherosclerotic Lesions in ApoE^{-/-} Mice and Predisposes to an Inflammatory Plaque Phenotype Prone to Hemorrhage. *Am. J. Pathol.* **168**, 649–658 (2006).
13. Nilsson, G. *et al.* Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **30**, 380–386 (2012).

14. Hahn, E. *et al.* Late Cardiac Toxicity After Mediastinal Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Contributions of Coronary Artery and Whole Heart Dose-Volume Variables to Risk Prediction. *Int. J. Radiat. Oncol.* **98**, 1116–1123 (2017).
15. Schönecker, S. *et al.* Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst™/Sentinel™ system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat. Oncol.* **11**, (2016).
16. Vikström, J., Hjelstuen, M. H. B., Mjaaland, I. & Dybvik, K. I. 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.* **50**, 42–50 (2011).
17. Bronsart, E. *et al.* Whole breast radiotherapy in the lateral isocentric lateral decubitus position: Long-term efficacy and toxicity results. *Radiother. Oncol.* **124**, 214–219 (2017).
18. Ares, C. *et al.* Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76**, 685–697 (2010).
19. Lin, L. L. *et al.* Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **54**, 1032–1039 (2015).
20. Stick, L. B. *et al.* Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **97**, 754–761 (2017).
21. Talebpour Amiri, F., Hamzeh, M., Naeimi, R. A., Ghasemi, A. & Hosseinimehr, S. J. Radioprotective effect of atorvastatin against ionizing radiation-induced nephrotoxicity in mice. *Int. J. Radiat. Biol.* **94**, 106–113 (2018).
22. Seicean, S., Seicean, A., Plana, J. C., Budd, G. T. & Marwick, T. H. Effect of Statin Therapy on the Risk for Incident Heart Failure in Patients With Breast Cancer Receiving Anthracycline Chemotherapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 2384–2390 (2012).
23. Sawaya, H., Plana, J. C. & Scherrer-Crosbie, M. Newest Echocardiographic Techniques for the Detection of Cardiotoxicity and Heart Failure During Chemotherapy. *Heart Fail. Clin.* **7**, 313–321 (2011).
24. Sawaya, H. *et al.* Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am. J. Cardiol.* **107**, 1375–1380 (2011).
25. Negishi, K. *et al.* Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **26**, 493–498 (2013).
26. Jacob, S. *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat. Oncol.* **11**, (2016).



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Modalités et intérêt de radiothérapie guidée par l'image pour les cancers du sein en situation adjuvante

Modalities and advantages of image guided radiation therapy of breast cancer in adjuvant setting

E. Kammerer^a, P. Fenoglio^b, C. Bourcier^{b,*}, c, d

^a Centre François-Baclesse, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France

^b Institut régional du cancer de Montpellier (ICM), Val d'Aurelle, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

^c Inserm U1194, 641, avenue du Doyen Gaston-Géraud, 34000 Montpellier, France

^d Faculté de médecine, université de Montpellier, 641, avenue du Doyen Gaston-Géraud, 34000 Montpellier, France

info article

Historique de l'article :

Reçu le 5 juillet 2018

Accepté le 7 juillet 2018

Mots clés :

Radiothérapie guidée par l'image
Cancer du sein

Keywords:

Image guided radiation therapy
Breast cancer

résumé

La radiothérapie adjuvante mammaire intéresse le sein ou la paroi thoracique et, dans certaines indications, les aires ganglionnaires de drainage (axillaire, chaîne mammaire interne, aire sus-claviculaire). La complexité géométrique du volume-cible ainsi que la proximité du cœur et des poumons nécessitent un repositionnement précis des patientes, rendu possible par la radiothérapie guidée par l'image (*image guided radiation therapy, IGRT*). Cet article présente un état des lieux des modalités actuelles de la radiothérapie guidée par l'image en sénologie, et des modifications des pratiques déjà permises par celle-ci.

© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

abstract

In adjuvant setting, breast cancer radiotherapy volumes include whole mammary gland or chest wall, and when indicated, nodal area such as axilla, supraclavicular, and internal mammary chain. An accurate patients positioning is required due to some geometric complexity of target volumes closed to organs at risk as heart and lung. Image guided radiation therapy allows such accuracy. Here we propose a review on image guided radiotherapy for breast cancer.

© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Cancer le plus fréquent chez la femme en France, la survie spécifique du cancer du sein s'est considérablement allongée ces dernières décennies, notamment grâce à la radiothérapie [1,2]. En situation adjuvante, les volumes-cibles de la radiothérapie intéressent le sein dans sa totalité et la cavité postopératoire (« boost ») en cas de conservation mammaire ou la paroi après mastectomie ; et les aires ganglionnaires de drainage (chaîne mammaire interne,

aire sus et sous-claviculaire). L'irradiation des aires ganglionnaires a longtemps été discutée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade pN1 ou pN0 à haut risque de récurrence. Récemment, deux essais randomisés multicentriques de phase III ont étudié l'impact de cette irradiation après traitement conservateur, et ont confirmé que l'irradiation locorégionale augmente significativement la probabilité de survie sans récurrence à 10 ans [3,4] ; contrairement à l'essai français [5] qui a évalué l'intérêt d'une irradiation de la chaîne mammaire interne après mastectomie et n'a montré aucun gain significatif de probabilité de survie à 10 ans.

Cette prise en compte des aires ganglionnaires dans le volume à irradier présente, cependant, le désavantage de placer près de ce dernier des organes à risque tels que le poumon ou le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : celine.bourgier@montpellier.unicancer.fr (C. Bourcier).

cœur, augmentant le risque de survenue de complications tardives, notamment cardiaque après irradiation de la chaîne mammaire interne. Darby et al. ont étudié le risque d'évènement coronaire sévère au sein d'une large cohorte de patientes issues du registre national suédois du cancer et prises en charge entre 1958 et 2001, et du groupe coopératif danois du cancer du sein, prises en charge entre 1977 et 2000 [6]. Le risque de complications cardiovasculaires ischémiques tardives était corrélé avec la dose moyenne cardiaque, avec une augmentation de ce risque de 7 % par Gy de dose moyenne cardiaque. Toutefois, ce risque est à moduler en fonction de l'âge de la patiente et des antécédents cardiovasculaires. En outre, cette étude incluait de nombreuses patientes pour lesquelles la planification de traitement en deux dimensions ne permettait pas d'avoir une estimation exacte de la dose cardiaque reçue. Taylor et al. ont rapporté récemment une synthèse de données publiées entre 2003 et 2013 dans PubMed et mis en évidence que la dose moyenne cardiaque (*mean heart dose*, MHD) variait selon la technique d'irradiation utilisée [7]. Lors d'une radiothérapie tridimensionnelle conformationnelle d'un cancer du sein gauche, en respiration libre et sans irradiation de la chaîne mammaire interne, la dose moyenne cardiaque a été estimée à 3,8 Gy. En inspiration bloquée, cette valeur diminuait à 1,3 Gy. Cependant, lorsque la chaîne mammaire interne était incluse dans les volumes d'irradiation, la dose moyenne cardiaque était significativement augmentée, avec une valeur à 9,4 Gy lors d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, 8,6 Gy lors d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), mettant en évidence que l'augmentation de la dose moyenne cardiaque n'est pas liée à la technique d'irradiation, mais au changement de volume d'intérêt.

À ce jour, la technique de référence pour l'irradiation des cancers du sein en situation adjuvante reste la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Pour certaines indications cliniques, d'autres modalités de radiothérapie peuvent être choisies, telle que la RCMI [8–10] ou l'irradiation partielle accélérée du sein [11]. Comparativement à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, la RCMI permet d'obtenir une couverture optimale des volumes-cibles lorsque ces derniers ont une forme complexe ou que la morphologie de la patiente ne permet pas d'éviter des zones de surdosage ou « sous-dosage » au niveau de la jonction des faisceaux. Bien que l'exposition aux doses élevées des organes à risque soit réduite, la RCMI majore leur exposition aux faibles doses. Les effets à long terme de cette exposition ont été étudiés par de nombreux auteurs. Fogliata et al. ont mis en évidence un risque de cancer radio-induit identique entre une technique conformationnelle tridimensionnelle complexe (faisceaux tangentiels avec technique du champ dans le champ) et arthrothérapie pour les organes controlatéraux, tout en réduisant la probabilité de complications aiguës et tardives pour les organes homolatéraux [12]. L'arthrothérapie pourrait être considérée comme une technique sûre pour ces aspects. L'utilisation de la RCMI pour les volumes complexes et de l'irradiation partielle accélérée du sein pour réduire le volume-cible impose un repositionnement précis des patientes, obtenu grâce à l'utilisation d'imagerie embarquée (*image guided radiation therapy*, IGRT). Nous proposons ici un état des lieux de l'emploi et de l'intérêt de la radiothérapie guidée par l'image en situation adjuvante des cancers du sein.

Le guidage par l'image repose sur un contrôle régulier du positionnement du patient lors de la séance de radiothérapie, classiquement soit par acquisition tridimensionnelle réalisée sur l'appareil de traitement (tomographie conique, *cone beam computed tomography*, CBCT), recalée sur la scanographie de dosimétrie, soit par imagerie portale utilisant un rayonnement de haute (MV) ou basse (kV) énergie, recalée sur les radiographies numériques reconstruites (*digitally reconstructed radiograph*, DR). Des techniques non

irradiantes sont en cours d'évaluation, par reconnaissance surfacique (voire infra) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM).

2. Technique d'imagerie ionisantes

En radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, trois modalités d'imagerie de repositionnement ont été comparées dans le cadre d'une irradiation mammaire par deux faisceaux tangentiels ($n=25$ patientes) [13] : l'imagerie portale électronique (*electronic portal imaging device*, EPID), la tomographie conique avec recalage sur l'os et la tomographie conique avec recalage sur les tissus mous. Les tomographies coniques ont été réalisées une fois par semaine, et les imageries portales électroniques ont été reconstruites à partir des tomographies coniques. Le recalage sur l'os a été effectué par rapport aux radiographies numériques reconstruites issues de la scanographie de simulation. Les erreurs systématiques dans l'axe crâniocaudal et dans celui droite-gauche des images portales électroniques étaient respectivement de 3,7 mm et 2,8 mm (les erreurs aléatoires, respectivement, de 2,9 et 2,5 mm), celles des tomographies coniques avec recalage sur l'os, de 3,4 mm et 3,5 mm (les erreurs aléatoires étaient respectivement de 3 et 2,8 mm), celles des tomographies coniques avec recalage sur les tissus mous de 3,7 mm et 3 mm (les erreurs aléatoires étaient respectivement de 3 et 3,1 mm). Dans la dimension antéropostérieure, les erreurs systématiques et aléatoires ont été mesurées à 2,2 mm et 2,7 mm en cas de tomographie conique avec recalage sur l'os ; et à 2,1 mm et 2,9 mm en cas de tomographie conique avec recalage sur les tissus mous. La variation de détection entre images portales électroniques et tomographies coniques était donc faibles, ne permettant pas d'affirmer qu'une technique était meilleure que l'autre. Cependant, du fait d'une corrélation entre l'indice de masse corporelle, la taille des seins et les erreurs de positionnement de la tomographie conique avec recalage sur les tissus mous, l'emploi de celui-ci pourrait être conseillé chez certaines patientes. En situation d'irradiation de paroi en RCMI, Feng et al. ont retrouvé un intérêt à la réalisation d'une tomographie conique hebdomadaire en plus d'images portales électroniques journalières, chez 21 patientes. La marge nécessaire pour couvrir 95 % des erreurs de repositionnement avec images portales électroniques hebdomadaires était de 7 mm, mais la réalisation journalière d'images portales électroniques retrouvait qu'une rotation était nécessaire pour 32 ± 17 % des séances. Malgré des images portales électroniques journalières, la réalisation d'une tomographie conique hebdomadaire retrouvait une marge nécessaire de 6 mm dans l'axe antéropostérieur, 4 mm dans celui droite-gauche, et 8 mm dans celui supéro-inférieur.

Le recalage par image portale électronique reste le standard actuel lors d'une irradiation mammaire par deux faisceaux tangentiels. En cas d'irradiation mammaire à volumes complexes et requérant une RCMI, une tomographie conique est alors utile pour le repositionnement des patientes avant et en cours de traitement. Cela est également vrai en cas d'irradiation partielle, où la réduction des marges du volume traité nécessite une précision accrue du repositionnement [14]. L'intérêt de cette information interne doit être bien estimé, car elle induit une dose supplémentaire à optimiser [15,16].

3. Modalités d'imagerie non ionisantes

D'autres modalités de guidage par l'image sont en cours d'évaluation, avec deux avantages potentiels : être plus précis et/ou moins irradiant.

3.1. Système de repositionnement surfacique

Ce système non irradiant, se réfère à un contour surfacique de référence.

Lors d'une radiothérapie mammaire par deux faisceaux tangentiels, Shah et al. ont évalué l'apport d'un système de repositionnement quotidien non irradiant (AlignRT®) [17]. Cela consiste en l'utilisation de caméras pour évaluer le positionnement de la surface corporelle du patient, avant et pendant la séance de radiothérapie. Un total de 1258 fractions ($n=50$ patientes) a été analysé, et parmi celles-ci, 60% (soit 749 fractions) ont été comparées à des imageries portales de haute énergie. En moyenne, après repositionnement par laser et prenant en compte les marquages à la peau, les erreurs de positionnement étaient de $4,1 \pm 2,6$ mm dans l'axe antéropostérieur, $2,7 \pm 1,4$ mm dans celui crâniocaudal, et $2,6 \pm 2,2$ mm dans celui droite-gauche. Avec l'aide du système de repositionnement quotidien surfacique, les erreurs systématiques dans les axes antéropostérieur, crâniocaudal et droite-gauche étaient respectivement de 2,6 mm, 1,4 mm et 1,2 mm, les erreurs aléatoires de 3,2 mm, 2,2 mm et 2,2 mm. Un décalage supérieur à 3 mm nécessitait un contrôle par imagerie portale. Cela a été effectué pour 104 fractions, et a concerné les cinq premières fractions dans 37 % des cas. Ces résultats suggèrent que le repositionnement par surface pourrait permettre de réduire les marges d'erreur par rapport à un repositionnement par marquage cutané et images portales, avec un éventuel gain dosimétrique.

Lors d'une radiothérapie adjuvante complexe incluant les aires ganglionnaires, un autre système de repositionnement surfacique a été étudié (Catalyst system) [18]. Ce système de vérification en temps réel fait une comparaison avec la surface initiale obtenue par scanographie de basse énergie. Après l'utilisation de lasers, les erreurs systématiques dans les axes crâniocaudal, antéropostérieur et droite-gauche ont été respectivement mesurées à 6,1 mm, 3,8 mm et 4,9 mm. Avec l'utilisation du système surfacique, les erreurs systématiques dans les axes crâniocaudal, antéropostérieur et droite-gauche ont été respectivement mesurées à 2,4 mm, 2,7 mm et 2,4 mm. Les auteurs n'ont pas constaté de variations significatives entre les opérateurs. Ils ont également étudié les variations pendant les fractions et ont montré après 4 minutes un déplacement moyen des patientes mesuré dans les axes crâniocaudal, antéropostérieur et droite-gauche respectivement de 1,9 mm, 2,2 mm et 1,6 mm, et après 10 minutes, de 2,3 mm, 2,8 mm et 2,2 mm.

Batin et al. ont montré que le repositionnement par AlignRT® était prometteur pour les irradiations utilisant des protons, après mastectomie [19]. Comparativement à des images portales électroniques, les erreurs de repositionnement obtenues par AlignRT® étaient dans la marge de tolérance (images portales : $3,2 \pm 2,0$ mm crâniocaudalement, $3,1 \pm 3,0$ mm longitudinalement, $2,6 \pm 2,5$ mm latéralement ; AlignRT® : $1,3 \pm 1,3$ mm crâniocaudalement, $0,8 \pm 1,2$ mm longitudinalement, $1,5 \pm 1,4$ mm latéralement.

3.2. Transpondeurs électromagnétiques

Le système Calypso® utilise des transpondeurs électromagnétiques de manière à permettre la détection de cibles mobiles. Ce système a été particulièrement étudié pour le cancer de la prostate. L'équipe de Janssen a rapporté une étude basée sur l'utilisation de fantômes de tumeurs mammaires sphériques et complexes et contenant soit des transpondeurs, soit des grains d'iode dans le cadre d'une chirurgie conservatrice guidée (*navigation-guided breast conserving surgery*, Nav-BCS) permettant ainsi une meilleure détection peropératoire des tumeurs du sein [20]. Les auteurs ont observé un taux de résection incomplète de 6,7 % après utilisation de chirurgie conservatrice guidée contre 20 % après utilisation des grains d'iode. Les marges d'exérèse étaient plus grandes après la

chirurgie conservatrice guidée avec un minimum de 3 mm pour des tumeurs sphériques (contre 2,5 mm après grains d'iode) ; et de 2,2 mm en cas de tumeurs complexes (contre 0,9 mm après grains d'iode).

Outre la probable optimisation de l'exérèse chirurgicale grâce aux transpondeurs, l'utilisation de ces derniers a été étudiée lors d'une radiothérapie adjuvante pariétale chez 15 patientes atteintes d'un cancer du sein gauche traitées entre juillet 2012 et juin 2013 [21]. Les patientes ont été repositionnées grâce à des images portales électroniques quotidiennes, comparées aux radiographies numériques reconstruites. Des transpondeurs électromagnétiques de surface étaient positionnés sur la paroi thoracique des patientes afin d'évaluer en temps réel la position de la paroi thoracique en inspiration bloquée. Des plans de traitements ont été générés en l'absence d'inspiration bloquée et ont été comparés à ceux générés en inspiration bloquée, dont l'objectif était d'étudier et comparer la dose moyenne cardiaque et la dose de l'artère coronaire gauche antérieure descendante. Les auteurs ont constaté que les erreurs de repositionnement étaient principalement plus marquées en entre les fractions, et notamment dans la direction longitudinale (en moyenne 2,3 mm). L'inspiration bloquée avec l'utilisation du système Calypso® a permis de réduire significativement l'exposition cardiaque, et notamment de l'artère coronaire gauche.

Les systèmes de repositionnement surfaciques et l'emploi de transpondeurs électromagnétiques sont prometteurs et pourraient permettre d'éviter le recours à des imageries ionisantes. Ils doivent, cependant, encore faire l'objet d'évaluations soigneuses.

4. Applications cliniques de la radiothérapie guidée par l'image pour les cancers du sein

Le guidage par l'image — quelle que soit la technique employée — a déjà permis plusieurs modifications des pratiques cliniques.

4.1. Réduction des marges du boost

La réduction des marges du lit de tumorectomie tend à diminuer l'exposition des tissus sains (mammaire, pulmonaire, cardiaque) aux rayonnements ionisants et, par conséquent, pourrait réduire le risque de survenue d'effets secondaires tardifs. Hlavka et al. ont évalué les marges nécessaires lors d'un complément de dose délivré au lit de tumorectomie [22]. Un total de 184 patientes ayant un cancer du sein ont été prises en charge entre mars 2013 et avril 2014 par chirurgie conservatrice et irradiation mammaire adjuvante. Le repositionnement tenait compte du marquage cutané et lasers, et a été comparé à l'emploi de clips chirurgicaux visualisés sur image portale électronique. Le recalage d'après le marquage cutané nécessitait des marges antéropostérieure, crâniocaudale et latérale respectivement de 9,4 mm, 11,1 mm et 11,1 mm. Le guidage par l'image basé sur les clips chirurgicaux permet de réduire ces marges dans toutes les directions : marges antéropostérieure, crâniocaudale et latérale respectivement de 4,7 mm, 5,1 mm et 5,9 mm. Ainsi, les auteurs préconisent un volume-cible prévisionnel avec une marge de 12 mm en cas de repositionnement n'employant qu'un marquage cutané et des lasers, et avec une marge réduite de 6 mm en cas de guidage par l'image. Une récente revue de la littérature conclut que les marges utiles dépendent du centre, car devant tenir compte des modalités de repositionnement disponibles sur site [23]. Les marges rapportées dans la littérature variaient entre 5 et 7 mm en cas de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, et de 7 mm en cas de RCMI.

4.2. Boost *intégré*

Scorsetti et al. ont publié les résultats d'une étude de phase I–II évaluant la faisabilité et la toxicité aiguë après radiothérapie (arc-thérapie) hypofractionnée avec *boost* intégré dans les cancers du sein traités par chirurgie conservatrice [24]. En tout, 50 patientes ont été incluses dans cette étude. La dose totale mammaire était de 40,5 Gy, avec un *boost* intégré de 48 Gy en 15 fractions. Le repositionnement des patientes était effectué quotidiennement par tomographie conique. Le recalage était réalisé automatiquement, avec des modifications manuelles des opérateurs si besoin. La tolérance globale était excellente (toxicité cutanée de grade 0–1, $n = 52$; de grade 3 : $n = 1$), avec un résultat esthétique à 6 mois jugé bon ou excellent.

Un des facteurs modifiant le lit de tumorectomie est le délai postopératoire et l'étalement. En effet, Truong et al. ont rapporté des modifications de taille du lit opératoire en cours de traitement [25]. Pour ce faire, des tomographies coniques ont été effectuées chaque semaine afin d'évaluer le volume du lit opératoire ($n = 20$ patientes). Le lit opératoire diminuait régulièrement de taille (de 0,15 % par jour), avec une diminution plus marquée (de 0,47 % par jour) lorsque le volume opératoire était plus important (supérieur à 25,7 mm), et de 16 % après 35 jours de traitement.

Enfin, l'utilisation de la tomographie conique est le support de la radiothérapie adaptative. Zegers et al. ont spécifiquement étudié ce point en montrant que le guidage par tomographie conique pouvait conduire à des planifications en cours de traitement avec un impact dosimétrique pour 3 % de leurs patientes traitées en 2016 [26]. Les causes de re planification étaient : modification de taille du sérum ($n = 18$), de l'hématome ($n = 1$), de l'œdème ($n = 1$), variation dans le positionnement des patientes ($n = 1$) ou problèmes survenus lors de l'inspiration bloquée ($n = 2$). Toutes ces patientes ont eu une nouvelle scanographie de centrage, et l'écart de volume recevant 95 % de la dose prescrite était estimé à 9,8 ± 3,3 % pour le *boost* intégré, et 0,4 ± 0,4 % pour le sein en totalité. Peu de différences ont été constatées concernant l'exposition pulmonaire ou cardiaque entre les deux planifications (initiale ou en cours de traitement).

4.3. Irradiation partielle accélérée du sein

L'impact des erreurs entre les fractions a été étudié lors d'irradiation partielle et accélérée de cancer du sein ($n = 10$) [27]. La dose totale était 38,5 Gy en dix fractions sur cinq jours, et une tomographie conique a été réalisée avant et après chaque séance. Une correction était requise en cas de translation supérieure à 3 mm. Les erreurs systématiques et les erreurs aléatoires, estimées avant le traitement sur la base du marquage cutané, étaient au maximum de 2,3 mm dans les trois directions. Avec une correction en cas d'erreur de 3 mm, ces erreurs étaient globalement inchangées après les traitements. À l'inverse, une tolérance plus importante (allant de 4 à 6 mm), voire une absence d'emploi de la tomographie conique conduisait à des erreurs de 6,4 mm à 10,5 mm dans les trois directions. Les auteurs ont ainsi suggéré la nécessité d'une marge de 10 mm pour la réalisation du volume-cible prévisionnel, avec une correction pour toute erreur de 5 mm au maximum.

Les repères fiduciels en or ont été évalués par Seiler et al., qui ont montré que leur pose par échographie était bien tolérée, et permettait un remplacement optimal dans une étude de phase I d'irradiation partielle accélérée du sein stéréotaxique chez 51 patientes [28]. Aucun incident n'était à déplorer suite à la pose des repères fiduciels. Enfin, Acharya et al. ont évalué le guidage par IRM de 0,35 T dans des irradiations partielles accélérées du sein [29]. Cette technique nécessite d'employer un accélérateur doté d'une IRM, encore peu disponible. Les mouvements pendant les fractions, évalués par ciné-IRM, étaient inframillimétriques. La dose réellement délivrée était proche de la dose prévue (après une estimation de la dose déli-

vrée via le recalage de la cartographie scanographique de densité électronique sur IRM). La marge moyenne pour qu'au moins 90 % du volume du *boost* soit dans le volume traité 90 % du temps était de 0,7 mm.

Le guidage par l'image a déjà permis de diminuer la durée totale de traitement, avec la technique du *boost* intégré. L'irradiation partielle accélérée du sein est une technique encore en cours d'évaluation, sur le plan de son efficacité carcinologique notamment. La réduction des marges et la radiothérapie adaptative sont encore expérimentales.

5. Majoration du risque de second cancer

La plupart des imageries couramment employées pour le guidage par l'image sont irradiantes à faible dose, donc vraisemblablement associées à un surrisque de cancer secondaire. L'évaluation de ce risque demeure imprécise. Quinn et al. ont estimé le risque de second cancer après une radiothérapie mammaire sur fantôme, en tomographie statique et hélicoïdale, suivant les modalités de guidage par l'image : traitement seul, tomographies coniques hebdomadaires, tomographies coniques quotidiennes [30]. Le risque de second cancer a été évalué sur le sein et le poumon controlatéraux, suivant un modèle couramment employé dans les faibles doses [31]. La réalisation hebdomadaire d'une tomographie conique avec la dose la plus faible conduisait à une irradiation du sein controlatéral de 28 cGy, avec une augmentation du risque absolu de second cancer de 0,2 %. La dose analogue au poumon droit était de 22 cGy, pour une augmentation absolue de risque de 0,5 %. Kumar et al. ont évalué *in vivo* la dose délivrée au sein traité et au sein controlatéral par la tomographie conique de basse énergie respectivement à 0,88–1,63 cGy et 0,43–0,91 cGy [32]. En comparaison, Grantzau et al. ont estimé sur registre le taux de cancer radio-induit après irradiation mammaire à un cancer pour 200 patientes traitées [33].

6. Conclusion

Le guidage par l'image reste nécessaire de manière à optimiser la dose réellement reçue par la patiente. Aucun essai randomisé n'a été réalisé pour évaluer son apport en termes de contrôle local et métastatique, de séquelles esthétiques, et de second cancer. Il n'existe pas de standard de guidage par l'image actuellement, même si celle-ci est recommandée en pratique courante. Le taux de second cancer lié au guidage par l'image n'a pas fait l'objet d'évaluation prospective, mais semble négligeable. Le repositionnement par surface, non irradiant, est en cours d'évaluation.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Group EBCTC, 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;378:1707–16.
- [2] 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* 2014;383:2127–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
- [3] 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415369>.
- [4] 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415340>.

- [5] Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois J-B, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol* 2013;86:860–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.03.021>.
- [6] 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>.
- [7] Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:845–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2292>.
- [8] Bourcier C, Fenoglio P, Lemanski C, Ducteil A, Charissoux M, Draghici R, et al. Techniques d'irradiation du cancer du sein en 2016 : intérêt et indications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2016;20:572–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.067>.
- [9] Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer Radiother* 2016;20:S139–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.025>.
- [10] Fenoglio P, Bourcier C, Riou O, Lemanski C, Azria D. Impact de la modulation d'intensité dans l'irradiation des aires ganglionnaires du cancer du sein. *Cancer Radiother* 2015;19:265–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2015.02.009>.
- [11] Chand-Fouché M-E, Lam Cham Kee D, Gautier M, Hannoun-Levi J-M. Technique d'irradiation partielle du sein : radiothérapie externe et curiethérapie. *Cancer Radiother* 2016;20:587–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.087>.
- [12] Fogliata A, De Rose F, Franceschini D, Stravato A, Seppälä J, Scorsetti M, et al. Critical appraisal of the risk of secondary cancer induction from breast radiation therapy with volumetric modulated arc therapy relative to 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol* 2018;100:785–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.10.040>.
- [13] Batumalai V, Phan P, Choong C, Holloway L, Delaney GP. Comparison of setup accuracy of three different image assessment methods for tangential breast radiotherapy. *J Med Radiat Sci* 2016;63:224–31, <http://dx.doi.org/10.1002/jmrs.180>.
- [14] Mészáros N, Major T, Stelczer G, Zaka Z, Mózsai E, Pukancsik D, et al. Implementation of image-guided intensity-modulated accelerated partial breast irradiation: three-year results of a phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 2017;193:70–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1074-9>.
- [15] Alvarado R, Booth JT, Bromley RM, Gustafsson HB. An investigation of image guidance dose for breast radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14:25–38, <http://dx.doi.org/10.1120/jacmp.v14i3.4085>.
- [16] Siiskonen T, Kaijaluoto S, Florea T. Imaging practices and radiation doses from imaging in radiotherapy. *Phys Med* 2017;42:247–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.03.012>.
- [17] Shah AP, Dvorak T, Curry MS, Buchholz DJ, Meeks SL. Clinical evaluation of interfractional variations for whole breast radiotherapy using 3-dimensional surface imaging. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:16–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.proro.2012.03.002>.
- [18] Crop F, Pasquier D, Baczkiewicz A, Doré J, Bequet L, Steux E, et al. Surface imaging, laser positioning or volumetric imaging for breast cancer with nodal involvement treated by helical TomoTherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:200–11, <http://dx.doi.org/10.1120/jacmp.v17i5.6041>.
- [19] Batin E, Depauw N, MacDonald S, Lu H-M. Can surface imaging improve the patient setup for proton postmastectomy chest wall irradiation? *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e235–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.proro.2016.02.001>.
- [20] Janssen N, Eppenga R, Peeters M-JV, van Duijnhoven F, Oldenburg H, van der Hage J, et al. Real-time wireless tumor tracking during breast conserving surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2018;13:531–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-017-1684-4>.
- [21] Kathpal M, Tinnel B, Sun K, Ninneman S, Malmer C, Wendt S, et al. Deep inspiration breath hold with electromagnetic confirmation of chest wall position for adjuvant therapy of left-sided breast cancer: technique and accuracy. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e195–202, <http://dx.doi.org/10.1016/j.proro.2015.12.008>.
- [22] Hlavka A, Vanasek J, Odrázka K, Stuk J, Dolezel M, Ulrych V, et al. Tumor bed radiotherapy in women following breast conserving surgery for breast cancer-safety margin with/without image guidance. *Oncol Lett* 2018;15:6009–14, <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2018> [Epub 2018 Feb 16. PubMed PMID: 29556317; PubMed Central PMCID: PMC5844069].
- [23] Cabanne A, Schick U, Pradier O, Rivera S. Détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel dans les cancers du sein. *Cancer Radiother* 2016;20:640–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.083>.
- [24] Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, Pentimalli S, Navarria P, Lobefalo F, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012;7:145, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-7-145>.
- [25] Truong MT, Hirsch AE, Kovalchuk N, Qureshi MM, Damato A, Schuller B, et al. Cone-beam computed tomography image guided therapy to evaluate lumpectomy cavity variation before and during breast radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14:209–19, <http://dx.doi.org/10.1120/jacmp.v14i2.4243>.
- [26] Zegers CML, Baeza JA, van Elmpt W, Murrer LHP, Verhoeven K, Boersma L, et al. Three-dimensional dose evaluation in breast cancer patients to define decision criteria for adaptive radiotherapy. *Acta Oncol* 2017;56:1487–94, <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1349334>.
- [27] Cai G, Hu W-G, Chen J-Y, Yu X-L, Pan Z-Q, Yang Z-Z, et al. Impact of residual and intrafractional errors on strategy of correction for image-guided accelerated partial breast irradiation. *Radiat Oncol* 2010;5:96, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-5-96>.
- [28] Seiler S, Rahimi A, Choudhery S, Garwood D, Spangler A, Cherian S, et al. Ultrasound-guided placement of gold fiducial markers for stereotactic partial-breast irradiation. *Am J Roentgenol* 2016;207:685–8, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.15.14771>.
- [29] Acharya S, Fischer-Valuk BW, Mazur TR, Curcuro A, Sona K, Kashani R, et al. Magnetic resonance image guided radiation therapy for external beam accelerated partial-breast irradiation: evaluation of delivered dose and intrafractional cavity motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:785–92.
- [30] Quinn A, Holloway L, Hardcastle N, Tomé WA, Rosenfeld A, Metcalfe P. Normal tissue dose and second cancer risk due to megavoltage fan-beam CT, static tomotherapy and helical tomotherapy in breast radiotherapy. *Radiation Oncol* 2013;108:266–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.019>.
- [31] Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, Monson RR, Cleaver JE, Abrams HL, Bingham E, Buffer PA, et al. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington DC: National Academies Press; 2006, <http://dx.doi.org/10.17226/11340>.
- [32] Kumar AS, Singh IR, Sharma SD, John S, Ravindran BP. Radiation dose measurements during kilovoltage-cone beam computed tomography imaging in radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2016;12:858–63.
- [33] Grantzau T, Mellekjær L, Overgaard J. Second primary cancers after adjuvant radiotherapy in early breast cancer patients: a national population based study under the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Radiation Oncol* 2013;106:42–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.01.002>.

Accepted Manuscript

Systematic or Meta-analysis Studies

Proton therapy for locally advanced breast cancer: a systematic review of the literature

Emmanuel Kammerer, Jennifer Le Guevelou, Abdulhamid Chaikh, Serge Danhier, Julien Geffrelot, Christelle Levy, Eric Saloux, Jean-Louis Habrand, Juliette Thariat

PII: S0305-7372(17)30198-6
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.006>
Reference: YCTRV 1703

To appear in: *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews*

Received Date: 13 September 2017
Revised Date: 13 November 2017
Accepted Date: 15 November 2017

Please cite this article as: Kammerer, E., Guevelou, J.L., Chaikh, A., Danhier, S., Geffrelot, J., Levy, C., Saloux, E., Habrand, J-L., Thariat, J., Proton therapy for locally advanced breast cancer: a systematic review of the literature, *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews* (2017), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.006>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.



Proton therapy for locally advanced breast cancer: a systematic review of the literature**Authors name and affiliations:****Emmanuel Kammerer^a Jennifer Le Guevelou^a Abdulhamid Chaikh^b Serge Danhier^a****Julien Geffrelot^a Christelle Levy^c Eric Saloux^d Jean-Louis Habrand^a Juliette Thariat^a**

^a Service de Radiothérapie, Centre François Baclesse, 3 avenue du Général Harris, 14000, Caen, France – Normandie Université - Unicaen

e.kammerer@baclesse.unicancer.fr

j.le-guevelou@baclesse.unicancer.fr

s.danhier@baclesse.unicancer.fr

geffrr@baclesse.unicancer.fr

jl.habrand@baclesse.unicancer.fr

j.thariat@baclesse.unicancer.fr

^b Laboratoire de physique corpusculaire (LPC), CNRS-UMR6534, 6 boulevard du maréchal Juin, 14000, Caen, France

abdulhamedc@yahoo.com

^c Service d'Oncologie Médicale Sénologique, 3 avenue du Général Harris Centre François Baclesse, 14000, Caen, France

c.levy@baclesse.unicancer.fr

^d Service de Cardiologie, Centre Hospitalo-Universitaire, avenue de la côte de nacre, 14000, Caen, France

saloux-e@chu-caen.fr

Corresponding author:

Pr Juliette Thariat

jthariat@gmail.com

3 avenue du Général Harris, 14000, Caen, France

Conflicts of interest:

None, for each author.

Proton therapy for locally advanced breast cancer: a systematic review of the literature

Abstract

Background: Radiation therapy plays a major role in the management of adjuvant breast cancer with nodal involvement, with an iatrogenic increase of cardio-vascular risk. Photon therapy, even with intensity modulation, has the downsides of high mean heart dose and heterogeneous target coverage, particularly in the case of internal mammary irradiation. This systematic review of the literature aims to evaluate proton therapy in locally advanced breast cancer.

Material and Methods: PubMed was searched for original full-text articles with the following search terms: «Proton Therapy» and «Breast Cancer». On-going trials were collected using the words “Breast Cancer” and “Protons”.

Results: 13 articles met the criteria: 6 with passive proton therapy (Double Scattering), 5 with Pencil Beam Scanning (PBS) and 2 with a combination of both. Proton therapy offered a better target coverage than photons, even compared with intensity modulation radiation therapy (including static or rotational IMRT or tomotherapy). With proton therapy, volumes receiving 95% of the dose were around 98%, with low volumes receiving 105% of the dose. Proton therapy often decreased mean heart dose by a factor of 2 or 3, i.e. 1 Gy with proton therapy versus 3 Gy with conventional 3D, and 6 Gy for IMRT. Lungs were better spared with proton therapy than with photon therapy. Cutaneous toxicity observed with double scattering is improved with PBS.

Conclusion: Proton therapy reduces mean heart dose in breast cancer irradiation, probably reducing late cardio-vascular toxicity. Large clinical studies will likely confirm a clinical benefit of proton therapy.

Keywords: Proton therapy, radiation therapy, breast cancer, systematic review, cardiotoxicity, heart

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women. Five- and 10-year survivals at all stages are 86.6% and 78.4%, respectively, according to “www.cancerresearchuk.org”. Post-operative radiotherapy is a critical step in the management of breast cancer patients, including those with nodal involvement[1]. Clarke *et al*[2]. showed a 5.4% decrease in 15-year breast cancer mortality with radiotherapy. In case of lymph node involvement, the volume of irradiated tissue includes the whole breast/chest wall, as well as the supraclavicular area (SC) and the internal mammary chain (IMC). Poortmans *et al.*[3] showed that this irradiation provided a 3% benefit in term of 10-year disease-free survival. Conventional conformal irradiation (3D) with tangential beams for the breast/chest wall and additional beam arrangements for the IMC and SC areas often result in a compromise between proper coverage of target volumes (particularly nodal areas) and safe dose to the lungs and the heart (in case of left breast cancers) or even the contralateral breast[4]. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) offers better coverage at the cost of increased irradiation of Organs At Risk (OARs), particularly the heart. Taylor *et al*[5] estimated the 10-year overall relative risk of cardiac death after irradiation for breast cancer at 1.3%. Lesions of the coronary arteries are the main source of cardiac death after radiotherapy[6,7], particularly because of the proximity of the left anterior descending artery[8] in case of left breast irradiation. Virmani *et al*[9]. showed that radiotherapy induces atherosclerotic lesions with medial thinning and adventitial scarring. Coronary toxicity may appear because of low-dose radiations, through genomic instability[10]. The risk of ischemic heart disease has been described by Darby[11] *et al.* and is now a medico-legal reference, despite methodological criticism due to *a posteriori* reconstitution of treatment plans and obsolescence of the radiation techniques used. The Darby’s pivotal study showed a significant risk of cardiac morbidity beyond a mean cardiac dose of 5 Gy, with a 7% increase for each additional Gy.

There was also a risk of pericarditis and heart failure. External validation by Van Den Bogaard *et al.*[12] showed a global increase of 16.5% in the cumulative incidence of acute coronary events (consistent with the Darby's findings[11]) with hazard ratios of 16.3% increase per Gy in the first 4 years and 15.5% in the 5 to 9 years after radiotherapy. These risks are cumulative with those of cytotoxic treatments and pre-existing comorbidities, particularly in elderly women. The risk of toxicity may also be worrying in the long term for young women because of their long-life expectancy. The probability of toxic lung and heart doses increases with advanced lymph node involvement and/or mastectomy. The current trend is to propose IMRT to ensure better coverage of target volumes[13]. However, IMRT often leads to the delivery of mean cardiac doses of 8-10 Gy in average, and of higher mean pulmonary doses than 3D[14,15]. Currently, with IMRT, most teams do not take into account respiratory movements, although deep inspiration breath hold has shown substantial heart and lung sparing with 3D[16,17].

This review of the literature evaluates the contribution of Proton Therapy (PT) to mammary irradiation in case of nodal irradiation (breast or chest wall, IMC, SC +/- axillary lymph node areas) in comparison to a technique of increasing use despite relatively low evidence (IMRT), and to 3D, in terms of target volume coverage and of OAR sparing.

Material and methods

A critical systematic analysis of the current literature searched for potential indications and limitations of PT, for locally-advanced breast cancer. The review was made using PUBMED with the keywords: "Proton therapy" and "breast cancer". Three successive analyses were carried out: on titles, on abstracts and on full texts. Other emerging indications (per-surgery radiotherapy, partial breast irradiation, etc.) were not analyzed here. Articles were not included if they were about partial irradiation, irradiation without nodal irradiation,

without protons, or if they were not about irradiation at all (radiological or pharmaceutical studies). Phase I, II and III trials, dosimetric studies, literature reviews were eligible, as long as they had new dosimetric or clinical data and were available online. Cost-effectiveness articles were not included in the analysis.

Additionally, research of ongoing trials was performed using clinicaltrials.gov, specifying “breast cancer” as the disease, and “proton” for the other terms. Articles were included in this systematic review if they were about breast irradiation and nodal areas, using protons.

Finally, radiobiological modelling may allow individual prediction of cardio-pulmonary toxicities. A search of the current literature was performed to evaluate the potential of model-based medicine to predict cardiac toxicities with PT and other techniques.

Each statistically significant result is presented using the same test as the authors (usually a T test).

Results

Results of the literature search

The PubMed search found 306 results. See the flow chart in **Figure 1** for more details. Only 46 studies were selected based on title (260 were excluded because they weren't about PT), in which only 13 were finally selected.

Results of ongoing trials search

Clinicaltrials.gov yielded 41 studies, in which five met the required criteria. “A Trial of 15-Fraction vs 25-Fraction Pencil Beam Scanning Proton Radiotherapy After Mastectomy in Patients Requiring Regional Nodal Irradiation” will evaluate the safety of use of 40 Gy Relative Biological Effectiveness (RBE) in 15 fractions vs 50.0 Gy RBE in 25 fractions. “Cardiotoxicity of Radiation Therapy” will evaluate cardio-vascular injury following

mediastinal lymphomas/Lung cancer/ Breast cancer (and regional nodes) irradiation, with protons or photons. “Proton Radiation for Stage II/III Breast Cancer” compares dosimetric and clinical data in patients having breast/chest wall and lymph node irradiation. “Pragmatic Randomized Trial of Proton vs. Photon Therapy for Patients With Non-Metastatic Breast Cancer: A Radiotherapy Comparative Effectiveness (RADCOMP) Consortium Trial” (NCT02603341) compares photons and protons in breast/chest wall and regional lymph nodes areas radiotherapy, focusing on cardiac toxicity and recurrence rates. “Proton Therapy for Lymph Nodes in Breast Cancer (BR01)” is a phase III trial comparing protons to photons.

Technical considerations

In order to irradiate the whole tumor, due to its depth, successive pristine Bragg Peaks of decreasing energy and intensity are used to form a Spread-Out Bragg Peak (SOBP). Two main techniques can be used in order to deliver the protons. The passive technique is the oldest one. For large tumors, protons are spread with a double scattering system that uses two successive scatterers. The range and energy of the protons are modulated to create a SOBP that is wide enough to treat all the tumor target in depth. A range compensator is used to conform the protons to the distal shape of the tumor target. The aperture and collimator, mounted on a snout, shape the beam to the desired profile in broadness. Apertures and collimators are usually patient specific, shaped in-house or outsourced. The active technique, or Pencil-Beam Scanning (PBS) is a more recent technique. Depending on the equipment (cyclotron, synchrotron or synchrocyclotron), proton energy modulation is obtained differently. PBS uses a small beam that is magnetically scanned throughout the tumor target, from the distal edge of the target to its proximal edge. Scanning magnets then spread the protons to the lateral and deep to superficial borders of the tumor. This technique is more sensitive to movements and may require layer repainting.

Dose optimization is obtained using Single Field Uniform Dose (SFUD) or Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT). SFUD optimizes the fluence of each spot individually so that the dose delivered through each beam is homogenous. In contrast, IMPT allows heterogenous beams and produces very steep gradients. SFUD is more robust to uncertainties or set-up errors, while IMPT may be more flexible to more complex anatomies.

Most clinical data come from studies using passive delivery (Figure 1). PBS is more flexible and has the potential to better spare organs at risk, including the skin, than passive methods. Recent PT facilities are increasingly equipped with PBS only. Several clinical studies, including trials, are ongoing.

Dosimetric comparison of target coverage between PT, IMRT, and 3D

Ares *et al.*[18] published the treatment plans of 20 patients having radiotherapy after left breast surgery (including 10 post-mastectomy), assuming nodal (IMC and SC) irradiation was necessary. Prescribed dose was 50 Gy RBE, 25 fractions, 5 days a week. For each patient, three plans were calculated: 3D, IMRT, PT using PBS. 3D plans used 6 MeV non-opposing parallel tangential beams, antero-posterior/postero-anterior oblique beams for SC area, with a combination of electrons and photons for IMC. IMRT used 11 photons beams of 6 MeV. PBS required four fields of 138 MeV or 160 MeV.

Johansson *et al.*[19] compared dosimetries of 11 post-lumpectomy patients with left breast cancer, using three techniques (patched 3D, IMRT, passive PT). Targets were breast, IMC, SC and axillary areas. Patched 3D technique used two electrons and six photons beams (with a multileaf collimator), providing reduced heart and lung doses at the cost of inhomogeneous coverage. IMRT used 6 coplanar 6 MeV photons beams so that at least 95% of the prescribed dose was delivered to the whole PTV, without dose above 105%. PT used one oblique beam (30°).

Results are in **Table 1**. Whatever the technique used for PT, target coverage was better with IMRT and PT than with 3D. None of these studies evaluated the impact of respiratory control techniques.

Flejmer *et al.*[20] evaluated the impact of respiratory control, comparing six treatment plans in 10 patients: 3D, PBS with SFUD or IMPT, each with or without enhanced inspiration gating. Each patient was treated on the left breast or chest wall, with regional lymph nodes, at the dose of 50 Gy in 25 fractions. Patients were audio-coached. Inhale and exhale times of 4-5 seconds were used. The gating made it possible to irradiate the patients in a phase of the respiratory cycle individually chosen, based on the respiration amplitude. 3D used two tangential 6 MeV fields, as well as antero-posterior fields for the regional lymph nodes. The posterior field used photons of 10 or 18 MeV, with an additional field of lower weight, in order to shield the lung. PBS used 3 fields, with angles of 20°, 60° and 340°. The dose-volume constraints used for each plan were the same: V95% of 100% for the CTV of breast/chest wall, and V93% of 100% for the PTV, with a V105% as low as possible.

Results are in **Table 2**. Breathing control allowed better target coverage with protons than with photons.

Patel *et al.*[21] published a study of 10 patients with left breast cancer with unfavorable cardiac anatomy (3D planning with estimated $\geq 5\%$ of heart volume receiving ≥ 20 Gy and/or the left anterior descending artery receiving maximum dose ≥ 20 Gy). Target was the breast/chest wall/implant and loco-regional nodal areas at the dose of 50 Gy RBE. Each patient had four treatment plans: 3D, passive PT, and PBS with or without free-breathing. Photons plan used partially wide tangent fields, with deep-inspiration breath hold and field-in-field technique. Passive PT plan with free-breathing used en-face beams of maximum 235 MeV, while matched supraclavicular area and chest wall fields with a gap of 2-4 mm. PBS used fields placed at 30° from vertical. Target coverage was the same for the 4

plans on the breast, IMC, or supraclavicular area, with V95% of the prescribed dose ranging from 96.0% to 99.8%, without any statistical difference.

Stick *et al.*[22] tried to estimate the gain obtained with PT in term of recurrence, using clinical data from the meta-analysis of the EORTC 22922/10925, and NCIC-CTG MA.20 trials. The meta-analysis yielded a hazard ratio of recurrence (HR=0.86) when adding nodal irradiation. Assuming a linear dose-response for the benefit of IMC's mean dose, they estimated the excess of absolute risk as the absolute loss comparing to the literature (10-year disease-free survival without nodal irradiation of 71.6%, from weighed mean of trials). The median estimated excess of absolute risk of breast cancer recurrence after 10 years was 0.10 with photons [0%-0.9%] versus 0.02% [0%-0.07%] with protons.

These studies suggest that PT gives better target coverage than 3D and IMRT. Breathing control doesn't seem to improve target coverage with PT, which seems to offer the same coverage than 3D with deep inspiration breath hold. There is no data concerning PT versus IMRT with deep inspiration breath hold. PT may reduce the risk of recurrence in comparison with 3D without breathing control.

Dosimetric comparison of OAR's sparing between 3D, IMRT, and PT

Ares *et al.* [17] also compared dose volume relationships for OAR with PBS, IMRT, and 3D. PBS offered better sparing than IMRT or 3D, particularly for the heart. Adding IMC to the target volume increased the benefit of PT. See **Table 3** for dosimetric parameters in 10 chest wall patients.

Lomax *et al.*[23] compared 3D, two IMRT with different dose constraints, and PBS in one patient, the target being left breast and regional nodal areas at the dose of 50 Gy. 3D used two-wedge 6 MeV photons tangent fields, with an anterior 6 MeV field for axillary and supraclavicular nodes, and another anterior field for IMC (26 Gy with 6 MeV photons, 24 Gy

with 12 MeV electrons). IMRT used 9 fields of 15 MeV photons. PBS used right and left anterior obliques. In the first plan (IMRT1), using trial-and-error technique, lung and heart dose were reduced to the minimum while preserving the same target homogeneity as achieved with protons. In the second one (IMRT2), doses to lung and heart were reduced to the same level as those achieved with protons. PBS provided better sparing than every other plan, even IMRT2 (who had unacceptable target coverage: V95% of 88.1%, minimum dose of 47%). Results are in **Table 3**.

Xu *et al.*[24] published the dosimetries of 10 patients with left breast cancer and nodal irradiation. They compared 3D, IMRT, and hybrid protons-photons plan with a passive technique at the dose of 50.4 Gy RBE in 28 fractions. Target coverage objectives and OARs sparing were the same for every technique. 3D used 6 fields: two opposed tangent photons fields for breast/chest wall, two electrons fields for IMC, two photons fields for supraclavicular and axillary nodes. Hybrid protons-photons plan used the same design, but with five fields. Electrons for the IMC area were replaced by protons, as well as for the supraclavicular area (thus rendering the addition of a posterior supraclavicular field useless). Superior border of the IMC field and inferior border of supraclavicular field were half-beam blocked. Both field apertures were designed to be the same as for their electrons/photons counterparts to maintain adequate aperture margins to account for penumbrae. Distal margin was 10 mm beyond CTV and proximal margin was 15 mm, in order to account for the stopping power of protons, respiratory movements and anatomical changes. Electrons fields for chest wall were not replaced with protons because of the minimal dosimetric advantages of protons over electrons in this precise indication. IMRT used 6 fields of 6 MeV photons. For left lung and heart, hybrid protons-photons plan provided better sparing in comparison with 3D or IMRT (see **Table 3**), whereas 3D offered slightly better OAR sparing than IMRT (data

not presented). Target coverage was the same (data not presented) between IMRT and hybrid photons-protons. 3D did worse.

Patel *et al.*[21] compared cardiac sparing and left lung sparing in 10 patients, between 3D with deep-inspiration breath hold, passive PT, and PBS with free-breathing and with deep-inspiration breath hold. Dose-Volume Histograms showed that each technique of PT did statistically better than 3D even with deep-inspiration breath hold (omnibus $p < 0.0001$, more precise data not presented). There was no statistical difference between the three protons techniques (data not presented).

These four studies suggest that PT may allow better OAR sparing than 3D with breath hold or IMRT. PT doesn't seem to benefit of breathing control – at least with *en-face* beams.

Toxicity of PT

Macdonald *et al.*[25] presented in 2013 the preliminary results of a prospective study with 12 adjuvant irradiations of chest wall and nodal areas, using passive PT. All fields were *en-face* (anterior slight oblique fields), with matched fields (because of the limitation of the nozzle). In order to increase the robustness of the field, aperture margin was increased by 3 mm, as well as the range compensator. Range uncertainty was solved by increasing the distal SOBP by 3.5% + 1 mm. There was no grade III skin toxicity during radiotherapy, but nine patients (75%) had grade II skin toxicity, and three patients (25%) grade I. Only three patients had skin toxicity (grade I) eight weeks after radiotherapy.

Verma *et al.*[26] described acute toxicities in patients who had adjuvant breast/chest wall radiotherapy, including axilla levels I-III and IMC. Median dose was 50.4 Gy RBE. Patients either had PBS (or passive PT before 2016) at the discretion of the physician. PBS plans used a single field, passive PT used 4-beam arrangements with superior/inferior anterior oblique fields, and superior/inferior antero-superior oblique fields. Toxicities were assessed

weekly during treatment according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Results are in **Table 4**.

Cuaron *et al.*[27] reported 30 patients who had post-operative irradiation of breast/chest wall with regional lymph nodes, including the IMC, with passive PT. They extended the supraclavicular lymph node volume in order to include the fossa that is deep and posterior to the sternocleidomastoid (because this area is usually covered with photons). Prescribed dose was 45 Gy RBE, followed by 5.4 Gy RBE to the chest wall. PT used passive delivery with two matched fields: one anterior for chest wall and regional lymph nodes, matched to an anterior supraclavicular field. To feather the match, beams were shifted 1 cm in the superior/inferior direction – in total 4 fields were used daily. Setup accuracy was confirmed with daily X-Ray verification – post-lumpectomy patients had low-dose computed tomographies. Authors described the same toxicities than Macdonald *et al.* (see **Table 4**), with one grade III toxicity in a patient who had had a previous reconstruction (with removal of implant and bilateral reconstruction, because of recurrent cellulitis).

Because of the lack of long-term follow-up data, no study we are aware of has ever shown a reduction of late cardiac toxicity – which may possibly be the main advantage of PT in this indication. Stick *et al.*[22] tried to assess the clinical gain with PBS, by comparing dosimetries of 41 patients who had post-lumpectomy loco-regional breast irradiation, including IMC. All patients had two plans, one with 3D and one with PBS. Prescribed dose was 50 Gy RBE. 3D used two tangential opposing breast fields and supraclavicular field, and forward planned supplementary 6 to 11 fields of 6 MeV. Two patients were treated with volumetric modulated arc therapy. Dosimetric objectives were to cover respectively the breast CTV/lymph node CTV by between 95-107%/90-107% of the prescribed dose. Protons plan used 5mm-PTVs, covered with two enface beams. Combining the median cardiac dose in both techniques and the predictive model of cardiac toxicity of Darby *et al.*[11], they estimated the

excess absolute risk of cardiac morbidity. Using the same definition of cardiac morbidity than Darby *et al.*, (myocardial infarction, coronary revascularization, angina, or death from ischemic heart disease), and a bivariate polynomial interpolation between table values from Darby *et al.* and mean heart dose, this excess of risk was smaller with PT than with photon therapy at 80 years: median of 1.0% (0.2-2.9%) versus of 0.5% (0.03%-1.0%), with cardiac risk factors. Without cardiac risk factors, the reduction of this excess of risk with protons was of the same magnitude: 0.13% (0.02-0.5%) versus of 0.06% (0.004%-0.3%).

Radiobiological modelling

Jacob *et al*[28]. launched in 2016 a monocentric prospective study, called BACCARAT (BreAst Cancer and Cardiotoxicity Induced by RAdioTherapy). With a 2-year follow-up prospective cohort of patients, it will assess the predictive and diagnostic value of cardiac imaging as well as biomarkers and heart dosimetry, including strain rate (2D echocardiography), coronary computed tomography angiography, and biomarkers (troponin, brain natriuretic peptide, inflammatory cytokines, markers of endothelial activation and dysfunction, micro particles, and some micro ribonucleic acids).

Discussion

This systematic review of the literature evaluates the contribution of PT in breast/chest wall and nodal areas adjuvant irradiation.

One of the limitations of this review is the relatively low number of publications, which limits the possibility to draw definitive conclusions at this time. Moreover, clinical data have been acquired so far mostly with passive technique. Whether PT should be proposed to patients with locally advanced breast cancer is a clinical consideration that is being investigated with clinical large-scale studies – several are ongoing and mature results are not available yet. As new PT centers are opening, it may become easier to conduct such studies.

Already ongoing studies may evaluate more precisely the potential gain. However, some critical data emerge from this review.

Target coverage seems to be better with PT, whatever the dosimetric parameters used in the studies. International Commission of Radiation Units and Measurements objectives seem to be easily achievable. Despite the heterogeneity of the different studies, with different protons techniques and different methodologies, global PTVs V95% are usually around 95%, with negligible V105% (around 2%), without any compromise on nodal irradiation. The homogeneity of coverage seems to be another gain of PT, avoiding hot and cold spots. Due to the lack of late clinical data, we cannot conclude about a possible gain in terms of loco-regional failure, or distant progression. The model used by Stick *et al*[22]. estimated the gain obtained with PT in terms of recurrence, combining data from meta-analysis and a hypothetical linear dose-response. For example, if the mean dose to the IMC was 70% of the prescribed dose, the local control gain estimate was 70% in their meta-analysis. This model has to be validated with a large clinical cohort. On the other side, it is a comparison between theoretical protons plans and delivered photons plans, with delineation variations between patients (2 to 5 intercostal spaces for IMC). The benefit of PT may be undervalued (assuming than the clinical benefit would be correlated with the number of delineated intercostal spaces). However, there was no breathing control in these patients, meaning that the clinical gain of PT could be overvalued – in comparison with 3D with breathing control.

This review provides two messages on cardiac dosimetry. Firstly, PT often results in better mean cardiac dose (around 7 Gy with IMRT versus 2 Gy with PT). This may lead to a significant clinical gain in terms of late cardio-vascular complications. Secondly, it is possible to obtain such results with IMRT – but with failure in target coverage. Due to the lack of clinical data, clinical conclusion cannot be made. Some on-going studies will probably help answering these questions (see supra). International recommendations of imaging[10,29]

provide valuable lessons about radiation-induced heart disease. The estimated aggregate incidence seems to be at 10-30% by 5-10 years post-treatment [30]. Cardio-vascular disease may be the most common non-malignant cause of death for these patients[10]. Physiopathology is not yet fully understood[31], as well as precise individual risk estimation. There is currently no recommendation on individual monitoring. However, international recommendations stress out the importance of three-dimensional echocardiography for monitoring left ventricle function, with good accuracy and reproducibility, before and after treatment in selected patients. Strain rate may be the key to achieve individual prediction of late cardio-vascular effects[32]. In this review, lowest cardiac dose could be achieved with PT, meaning that PT may be a real asset in this indication. Future perspectives have been described by Jacob *et al.*[33] in 2016, and include early detection of late effects, precise evaluation of individual risks, as well as dosimetric subdivision of the heart. Precise evaluation may be based on models[34].

In the same way, lungs are more spared with protons than with photons, with reductions of several Gy in all the studies (and sometimes even half). Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia[35] is the most common complication, but is rare (2.3%)[36,37]. It depends on smoking and age, but not on the lung volume receiving 20 Gy[27]. Late pulmonary fibrosis is less common, but dose-dependent. The dosimetric gain with PT may not yield clinical gain. However, Cella *et al.*[38]. showed that heart irradiation plays a major role in the risk of developing lung injury after sequential radio-chemotherapy in patients with Hodgkin Lymphoma – thus suggesting that PT may decrease the risk of lung injury in breast cancer.

With respect to the PT technique, one study[21] directly compared PBS to with passively scattered protons. The lack of significant benefit with PBS may be due to the already low doses obtained with passively scattered protons. However, PBS is sensitive to set-

up uncertainties, and technical and physical questions remain [38]. Treatment times are usually longer with PBS (because multiple spots required different energies, while the energy change time is about one second). Moreover, spot size can often not be changed inside one facility and thus cannot be individually adapted. The uncertainty in the stopping power value due to successive soft tissue/rib/lung penetration often leads to the use of Hounsfield units as an empirical surrogate (converting it into relative stopping power)[39] [40]. Physical and technical uncertainties make PBS a challenge in daily practice, particularly with IMPT.

Literature offers little information about skin toxicity. PT has the downside of relatively high skin doses (Galland *et al*[41]. reported a higher rate of skin toxicity with PT in case of accelerated partial irradiation). Preliminary clinical data suggests no excess of grade III complications (in very small cohorts), but with up to 100% of grade II transient skin complications. Phase III studies are warranted to more precisely assess toxicity rates and late cosmetic complications. Models predicting individual skin toxicity already exist with photons[42], mainly based on dose-surface histograms. However, Tommasino *et al*. [43] published a model-based approach that showed that PBS with skin dose optimization may result in a lower risk of acute skin toxicity than IMRT.

One of the most obvious concerns with PT for breast cancers is its low availability. However, should ongoing phases III be conclusive, PT may become more widely used, particularly in young patients (in whom a reduction of excess risk of cardio-vascular disease seems more important). Last but not least, the cost of building and running a PT center may discourage the use of this technique. Nonetheless, preliminary data of economic studies revealed that it could be more cost efficient than photons in patients who are at risk of cardio-vascular disease[44–46].

4D scanner allows image reconstruction at specific phases of the breathing cycle, (thus allowing the radiation oncologist to choose the phase of the breathing cycle that gives the best

dosimetry). However, its place remains debated in breast cancer [47,48]. 3D benefits of deep-inspiration breath hold[49,50] and offers then the same target coverage than PT – but with worse OAR sparing. IMRT with breath hold may offer better cardiac sparing than 3D[51,52]. Due to a lack of data, deep-inspiration breath hold remains controversial with PT. There is no study comparing IMRT with breath hold and PT.

However, both techniques (deep inspiration breath hold and 4D scanner) require precise patient positioning, due to the reduction of safety margins[53]. Protik *et al*[54] showed that the dose distribution of PBS is mostly degraded due to interplay effects (whereas range and blurring effects seemed more negligible). Commercial 3D surface-imaging system (Catalyst™/Sentinel™) [55,56] includes a laser-based surface scanner (Sentinel™) and an optical-based surface scanner (Catalyst™), allowing continuous surface scanning while the accelerator is triggered, and giving feedback to the patient. This system used with deep inspiration breath hold showed a reduction of 75% of maximum dose to left anterior descending artery (38.55 to 9.66 Gy, $p=0.008$), with reliable control of positions. Walter *et al.*[55] showed that Catalyst™ may be useful for daily positioning – without a significant improvement compared to skin mark. Nevertheless, PT is probably more sensible to set-up errors than photon therapy due to its ballistic advantages, thus making optimal control a necessity. Catalyst™/Sentinel™ could probably be a real asset in order to avoid systematic errors.

Finally, risks for radiation-induced toxicities can be predicted using Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models. Such models, incorporating tissue architecture, dose and multivariable logistic models may be used to compare protons vs photons plans [57]. In the case of breast cancers, dosimetric data[11] derived from dose volume histograms and toxicities can be exploited to estimate the NTCP for OARs. These models may be used to predict cardiotoxicity. As most models were initially designed from photons treatments, the

integration of these models for PT should be used with caution to avoid an underestimation of benefit from protons[58]. Ultimately, these models may integrate other variables such as cost effectiveness criteria and quality of life, such as QALYs (quality of life adjusted years).

Conclusion

In conclusion, PT appears to be promising in left breast cancer adjuvant radiotherapy including nodal areas. Dosimetric gains seem to be consistent, particularly in case of post-mastectomy irradiation, or irradiation of CMI. Cardiac sparing seems the most appealing reason to use PT, but it remains to be evaluated whether PT actually brings a reduction in late cardiac toxicity. Skin toxicity remains a concern but may be reduced with new techniques of PT, such as PBS.

References

- [1] Group EBCTC, others. 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;378:1707–1716.
- [2] Group EBCTC, others. 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. *The Lancet* 2006;366:2087–2106.
- [3] 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. doi:10.1056/NEJMoa1415369.
- [4] Tyrán M, Mailleux H, Tallet A, Fau P, Gonzague L, Minsat M, et al. Volumetric-modulated arc therapy for left-sided breast cancer and all regional nodes improves target volumes coverage and reduces treatment time and doses to the heart and left coronary artery, compared with a field-in-field technique. *J Radiat Res (Tokyo)* 2015;56:927–37. doi:10.1093/jrr/rrv052.
- [5] Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:1641–9. doi:10.1200/JCO.2016.72.0722.
- [6] Harris EER, Correa C, Hwang W-T, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late Cardiac Mortality and Morbidity in Early-Stage Breast Cancer Patients After Breast-Conservation Treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4100–6. doi:10.1200/JCO.2005.05.1037.
- [7] Marlière S, Vautrin E, Saunier C, Chaikh A, Gabelle-Flandin I. Lésions cardiaques radio-induites chez la femme: mise au point. *Ann Cardiol Angéiologie* 2016;65:411–9. doi:10.1016/j.ancard.2016.10.012.

- [8] 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. doi:10.1200/JCO.2011.34.5900.
- [9] Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Pathology of radiation-induced coronary artery disease in human and pig. *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:98–101.
- [10] 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. doi:10.1093/ehjci/jet123.
- [11] 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. doi:10.1056/NEJMoa1209825.
- [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;35:1171–8. doi:10.1200/JCO.2016.69.8480.
- [13] Yang J-F, Lee M-S, Lin C-S, Chao H-L, Chen C-M, Lo C-H, et al. Long-Term Breast Cancer Patient Outcomes After Adjuvant Radiotherapy Using Intensity-Modulated Radiotherapy or Conventional Tangential Radiotherapy: Medicine (Baltimore) 2016;95:e3113. doi:10.1097/MD.00000000000003113.
- [14] Lauche O, Kirova YM, Fenoglio P, Costa E, Lemanski C, Bourgier C, et al. Helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy: New therapeutic arms in the breast cancer radiotherapy. *World J Radiol* 2016;8:735. doi:10.4329/wjr.v8.i8.735.
- [15] Goddu SM, Chaudhari S, Mamalui-Hunter M, Pechenaya OL, Pratt D, Mutic S, et al. Helical Tomotherapy Planning for Left-Sided Breast Cancer Patients With Positive Lymph Nodes: Comparison to Conventional Multiport Breast Technique. *Int J Radiat Oncol* 2009;73:1243–51. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.004.
- [16] Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol* 2006;65:1375–80. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.046.
- [17] Aznar MC, Korreman S-S, Pedersen AN, Persson GF, Josipovic M, Specht L. Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. *Br J Radiol* 2011;84:743–6. doi:10.1259/bjr/12497075.
- [18] Ares C, Khan S, Macartain AM, Heuberger J, Goitein G, Gruber G, et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:685–97. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.062.
- [19] Johansson J, Isacson U, Lindman H, Montelius A, Glimelius B. Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2002;65:89–98.
- [20] Flejmer AM, Edvardsson A, Dohlmar F, Josefsson D, Nilsson M, Witt Nyström P, et al. Respiratory gating for proton beam scanning versus photon 3D-CRT for breast cancer radiotherapy. *Acta Oncol* 2016;55:577–83. doi:10.3109/0284186X.2015.1120883.
- [21] Patel SA, Lu H-M, Nyamwanda JA, Jimenez RB, Taghian AG, MacDonald SM, et al. Postmastectomy radiation therapy technique and cardiopulmonary sparing: A dosimetric comparative analysis between photons and protons with free breathing versus deep inspiration breath hold. *Pract Radiat Oncol* 2017. doi:10.1016/j.ppro.2017.06.006.

- [22] Stick LB, Yu J, Maraldo MV, Aznar MC, Pedersen AN, Bentzen SM, et al. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2017;97:754–61. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.12.008.
- [23] Lomax AJ, Cella L, Weber D, Kurtz JM, Miralbell R. Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:785–92.
- [24] Xu N, Ho MW, Li Z, Morris CG, Mendenhall NP. Can proton therapy improve the therapeutic ratio in breast cancer patients at risk for nodal disease? *Am J Clin Oncol* 2014;37:568–74. doi:10.1097/COC.0b013e318280d614.
- [25] MacDonald SM, Patel SA, Hickey S, Specht M, Isakoff SJ, Gadd M, et al. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:484–90. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.01.038.
- [26] Verma V, Iftekaruddin Z, Badar N, Hartsell W, Han-Chih Chang J, Gondi V, et al. Proton beam radiotherapy as part of comprehensive regional nodal irradiation for locally advanced breast cancer. *Radiother Oncol* 2017;123:294–8. doi:10.1016/j.radonc.2017.04.007.
- [27] Cuaron JJ, Chon B, Tsai H, Goenka A, DeBlois D, Ho A, et al. Early toxicity in patients treated with postoperative proton therapy for locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:284–91. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.005.
- [28] 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. doi:10.1186/s13014-016-0627-5.
- [29] 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911–39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
- [30] Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991–4008. doi:10.1200/JCO.2007.10.9777.
- [31] 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
- [32] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
- [33] Jacob S, Ferrières J. Breast cancer radiotherapy: A case of double jeopardy. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:587–90. doi:10.1016/j.acvd.2016.09.001.
- [34] Das SK, Baydush AH, Zhou S, Miften M, Yu X, Craciunescu O, et al. Predicting radiotherapy-induced cardiac perfusion defects: Predicting radiotherapy-induced cardiac perfusion defects. *Med Phys* 2004;32:19–27. doi:10.1118/1.1823571.
- [35] Murofushi KN, Oguchi M, Goshō M, Kozuka T, Sakurai H. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age. *Radiat Oncol* 2015;10. doi:10.1186/s13014-015-0393-9.
- [36] Epler GR. Post-breast cancer radiotherapy bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:109–12. doi:10.1586/ers.13.1.

- [37] Katayama N, Sato S, Katsui K, Takemoto M, Tsuda T, Yoshida A, et al. Analysis of Factors Associated With Radiation-Induced Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Syndrome After Breast-Conserving Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2009;73:1049–54. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.05.050.
- [38] Cella L, D'Avino V, Palma G, Conson M, Liuzzi R, Picardi M, et al. Modeling the risk of radiation-induced lung fibrosis: Irradiated heart tissue is as important as irradiated lung. *Radiother Oncol* 2015;117:36–43. doi:10.1016/j.radonc.2015.07.051.
- [39] Kooy HM, Grassberger C. Intensity modulated proton therapy. *Br J Radiol* 2015;88:20150195. doi:10.1259/bjr.20150195.
- [40] Safai S, Bortfeld T, Engelsman M. Comparison between the lateral penumbra of a collimated double-scattered beam and uncollimated scanning beam in proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 2008;53:1729–50. doi:10.1088/0031-9155/53/6/016.
- [41] Galland-Girodet S, Pashtan I, MacDonald SM, Ancukiewicz M, Hirsch AE, Kachnic LA, et al. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:493–500. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.008.
- [42] Pastore F, Conson M, D'Avino V, Palma G, Liuzzi R, Solla R, et al. Dose-surface analysis for prediction of severe acute radio-induced skin toxicity in breast cancer patients. *Acta Oncol* 2016;55:466–73. doi:10.3109/0284186X.2015.1110253.
- [43] Tommasino F, Durante M, D'Avino V, Liuzzi R, Conson M, Farace P, et al. Model-based approach for quantitative estimates of skin, heart, and lung toxicity risk for left-side photon and proton irradiation after breast-conserving surgery. *Acta Oncol* 2017;56:730–6. doi:10.1080/0284186X.2017.1299218.
- [44] Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacson U, Jönsson B, Glimelius B. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2005;75:179–85. doi:10.1016/j.radonc.2005.03.006.
- [45] Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer* 2016;122:1483–501. doi:10.1002/cncr.29882.
- [46] Björk-Eriksson T, Glimelius B. The potential of proton beam radiation therapy in breast cancer. *Acta Oncol Stockh Swed* 2005;44:884–9. doi:10.1080/02841860500355918.
- [47] Richter A, Sweeney R, Baier K, Flentje M, Guckenberger M. Effect of Breathing Motion in Radiotherapy of Breast Cancer: 4D Dose Calculation and Motion Tracking via EPID. *Strahlenther Onkol* 2009;185:425–30. doi:10.1007/s00066-009-1980-1.
- [48] Guckenberger M, Weininger M, Wilbert J, Richter A, Baier K, Krieger T, et al. Influence of retrospective sorting on image quality in respiratory correlated computed tomography. *Radiother Oncol* 2007;85:223–31. doi:10.1016/j.radonc.2007.08.002.
- [49] Rice L, Goldsmith C, Green MM, Cleator S, Price PM. An effective deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique for left-breast cancer: impact of post-mastectomy treatment, nodal coverage, and dose schedule on organs at risk. *Breast Cancer Targets Ther* 2017;Volume 9:437–46. doi:10.2147/BCTT.S130090.
- [50] Zagar TM, Kaidar-Person O, Tang X, Jones EE, Matney J, Das SK, et al. Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol* 2017;97:903–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.12.017.
- [51] Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol* 2014;112:17–22. doi:10.1016/j.radonc.2014.04.004.

- [52] Mast ME, van Kempen-Harteveld L, Heijenbrok MW, Kalidien Y, Rozema H, Jansen WPA, et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: Does IMRT reduce the cardiac dose even further? *Radiother Oncol* 2013;108:248–53. doi:10.1016/j.radonc.2013.07.017.
- [53] Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 2006;7:848–858.
- [54] Protik A, van Herk M, Witte M, Sonke J-J. The impact of breathing amplitude on dose homogeneity in intensity modulated proton therapy. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2017;3:11–6. doi:10.1016/j.phro.2017.07.004.
- [55] Walter F, Freisleder P, Belka C, Heinz C, Söhn M, Roeder F. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst™). *Radiat Oncol* 2016;11. doi:10.1186/s13014-016-0728-1.
- [56] Schönecker S, Walter F, Freisleder P, Marisch C, Scheithauer H, Harbeck N, et al. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst™/Sentinel™ system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat Oncol* 2016;11. doi:10.1186/s13014-016-0716-5.
- [57] Allen Li X, Alber M, Deasy JO, Jackson A, Ken Jee K-W, Marks LB, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM: TG-166 report. *Med Phys* 2012;39:1386–409. doi:10.1118/1.3685447.
- [58] Chaikh A, Kumar T, Balosso J. What should we know about photon dose calculation algorithms used for radiotherapy? Their impact on dose distribution and medical decisions based on TCP/NTCP. *Int J Cancer Ther Oncol* 2016;4.

JOHANSSON (2002)			
PTV	Patched 3D	IMRT	PBS
V95%	84.4% ± 2.7% [81.4%-90.1%]	85.9% ± 2.5% [81.1-88.5%]	94.0% ± 2.7% [87.8-98%]
V105%	24.7% ± 5.7% [20.4-39.9%]	22.5% ± 3.5% [17.8-28.6%]	8.6% ± 8.3% [0.2-25.9%]
V110%	11.6% ± 3.2% [7.5-20.2%]	5.1% ± 1.9% [2.0-9.1%]	0%
ARES (2010)			
PTV	3D	IMRT	PBS
V95%			
Post-lumpectomy			
Post-mastectomy	94% ± 4%	98% ± 1%	99% ± 0%
	96% ± 3%	93% ± 5%	100% ± 0%
V107%			
Post-lumpectomy	14% ± 8%	2% ± 1%	0%
Post-mastectomy	20% ± 13%	2% ± 2%	1% ± 0%

Table 1: Dosimetric comparison of target coverage between 3D, IMRT, and PT, without breath control, by Johansson and Ares. PTV: Planning Target Volume. PBS: Intensity Modulated Proton Therapy. IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy. V95%, V105%, V107%, V110%: volume receiving respectively 95%, 105%, 107%, 110% of the prescribed dose.

	3D	PBS with SFUD	IMPT	p-value SFUD vs 3D	p-value IMPT vs 3D
V93%	98.5 ± 0.8%	98.5 ± 0.8%	99.4 ± 0.3%	0.8735	0.0071
V95%	93.9 ± 1.5%	97.1 ± 1.3%	99.0 ± 0.5%	0.0009	<0.0001
V105%	5.0 ± 2.9%	0.1 ± 0.2%	0.1 ± 0.1%	0.0005	0.0005
D2%	52.8 ± 0.4 Gy	51.4 ± 0.3 Gy	51.2 ± 0.2 Gy	<0.0001	<0.0001
D98%	46.7 ± 0.3 Gy	47.0 ± 0.9 Gy	48.2 ± 0.4 Gy	0.2271	<0.0001
HI	12.3 ± 1.1%	8.8 ± 2.3%	6.0 ± 1.1%	0.0016	<0.0001

Table 2: Dosimetric comparison of target coverage between 3D, and PBS with or without single field uniform dose, with Enhanced Inspiration Gating, by Flejmer *et al.* in 2016.

V93%, V95%, V105%: volume receiving respectively 93%, 95%, 105% of the prescribed dose. D2%, D95%: Dose encompassing respectively 2%, 95% of the volume. PBS: Pencil

Beam Scanning. SFUD: Single Field Uniform Dose. IMPT: Intensity Modulated Proton

Therapy. HI: Heterogeneity Index, with where D_{mean} is the mean dose. 3D:

Conventional photon therapy. Statistically significant data is in bold.

ARES (2010)					
	3D (Gy)	IMRT (Gy)	PBS (Gy)		
Mean Lung Dose	20 ± 3	13.5 ± 4	7.5 ± 3		
Lung V5	35 ± 7.5	40 ± 7.5	14.5 ± 4.5		
Lung V20	19.5 ± 3.5	11 ± 6	7.5 ± 3		
Mean Heart Dose	9.5 ± 6	10.5 ± 5	1.5 ± 1		
Heart V5	18.5 ± 14	36.5 ± 9	3.5 ± 1.5		
Heart V22.5	6 ± 6	5 ± 6.5	1 ± 1		
LOMAX (2003)					
	3D	IMRT1	IMRT2	PBS	
Mean Lung Dose	16.65 Gy	18.15 Gy	14.85 Gy	12.5 Gy	
Lung V50	14.05 Gy	12.2 Gy	15.45 Gy	11.45 Gy	
Mean Heart Dose	14.65 Gy	16.05 Gy	7.9 Gy	5.8 Gy	
Max Heart Dose	50.5 Gy	55.55 Gy	49.95 Gy	53.8 Gy	
Heart D5%	38.5 Gy	38 Gy	33 Gy	39 Gy	
XU (2014)					
	3D (Gy)	IMRT (Gy)	Hybrid passive PT (Gy)	p 3D vs passive PT	p IMRT vs passive PT
Mean Lung Dose	10 [07-23]	11 [10-15]	5.5 [2-18]	0.0026	0.0016
Lung V5	70% [54-77]	81% [70-90]	50% [34-68]	0.0007	0.0002

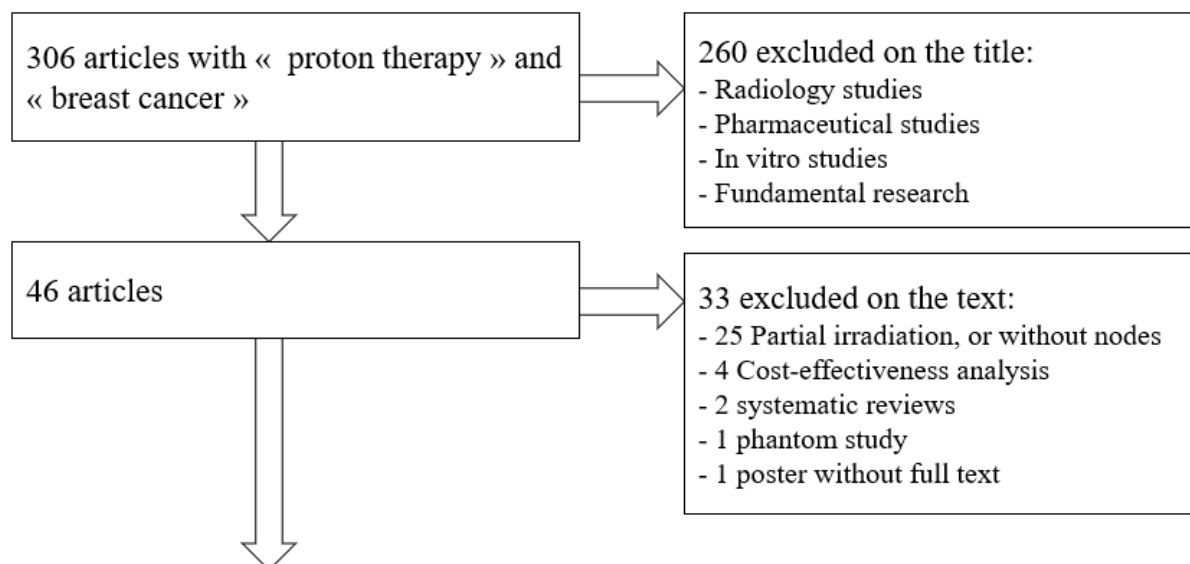
Lung V20	36% [30-53]	30% [22-39]	31% [18-49]	0.0368	0.7328
Mean Heart Dose	3 [2-4]	5 [5-7]	1 [1-2]	0.0003	<0.0001
Heart V20	4% [0-11]	21% [10-25]	0% [0-2]	0.0067	0.0001
Heart V5	24% [15-50]	50% [45-60]	7% [5-14]	0.0002	0.0001

Table 3: Dosimetric comparison of OAR exposure to radiation, by Ares, Lomax, and Xu.

IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy. PBS: Pencil-Beam Scanning. PT: Proton Therapy. V5, V20, V22.5, V50: volume receiving respectively 5Gy, 20Gy, 22.5Gy, 50Gy of the prescribed dose. Statistically significant data is in bold. IMRT1: same target coverage than proton plan. IMRT2: same heart and lung sparing than proton plan.

VERMA (2017)						
	3D (N=72)			Passive PT or PBS (N=21)		
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade I	Grade II	Grade III
Dermatitis	17 (24%)	51 (71%)	4 (6%)	4 (19%)	16 (76%)	1 (5%)
Esophagitis	17 (24%)	26 (36%)	0 (0%)	11 (52%)	4 (19%)	0 (0%)
Fatigue	31 (43%)	4 (6%)	0 (0%)	11 (52%)	1 (5%)	0 (0%)
Pain	40 (55%)	13 (18%)	1 (1%)	7 (33%)	14 (67%)	0 (0%)
CUARON (2015): passive PT						
	Grade I		Grade II		Grade III	
Dermatitis	7 (25%)		20 (71.4%)		0	
Moist desquamation	N/A		8 (28.6%)		0	
Skin Pain	3 (10.7%)		7 (25%)		0	
Reconstructive	1 (3.6%)		0		1 (3.6%)	

Table 4: Clinical toxicity of breast cancer (breast/chest wall and regional lymph nodes) adjuvant 3D and proton therapy, by Verma *et al.* (2017) and Cuaron *et al.* (2015). PT: Proton Therapy. PBS: Pencil-Beam Scanning.



13 selected articles

2002	Johansson <i>et al.</i> Radiother Oncol 2002 Nov;65(2):89-98.	Passive PT
2003	Lomax <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Mar 1;55(3):785-92.	PBS
2010	Ares <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3):685-97.	PBS
2013	Jimenez <i>et al.</i> Radiother Oncol 2013 May;107(2):213-7.	PBS
	Macdonald <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jul 1;86(3):484-90	Passive PT
2014	Macdonald <i>et al.</i> Radiat Oncol 2013 Mar 24;8:71.	Passive PT
2015	Xu <i>et al.</i> Am J Clin Oncol 2014 Dec;37(6):568-74	Passive PT
2016	Cuaron <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 June 1; 92(2): 284–291	Passive PT
2017	Bradley <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016 May 1;95(1):411-21	Passive PT
	Flejmer <i>et al.</i> Acta Oncol. 2016 May;55(5):577-83	PBS
	Stick <i>et al.</i> Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017 Mar 15;97(4):754-761	PBS
	Verma <i>et al.</i> Radiother Oncol 2017 May;123(2):294-298.	Passive PT or PBS
	Patel <i>et al.</i> Pract Radiat Oncol 2017 Jun 21. pii: S1879-8500(17)30187-X.	Passive PT or PBS

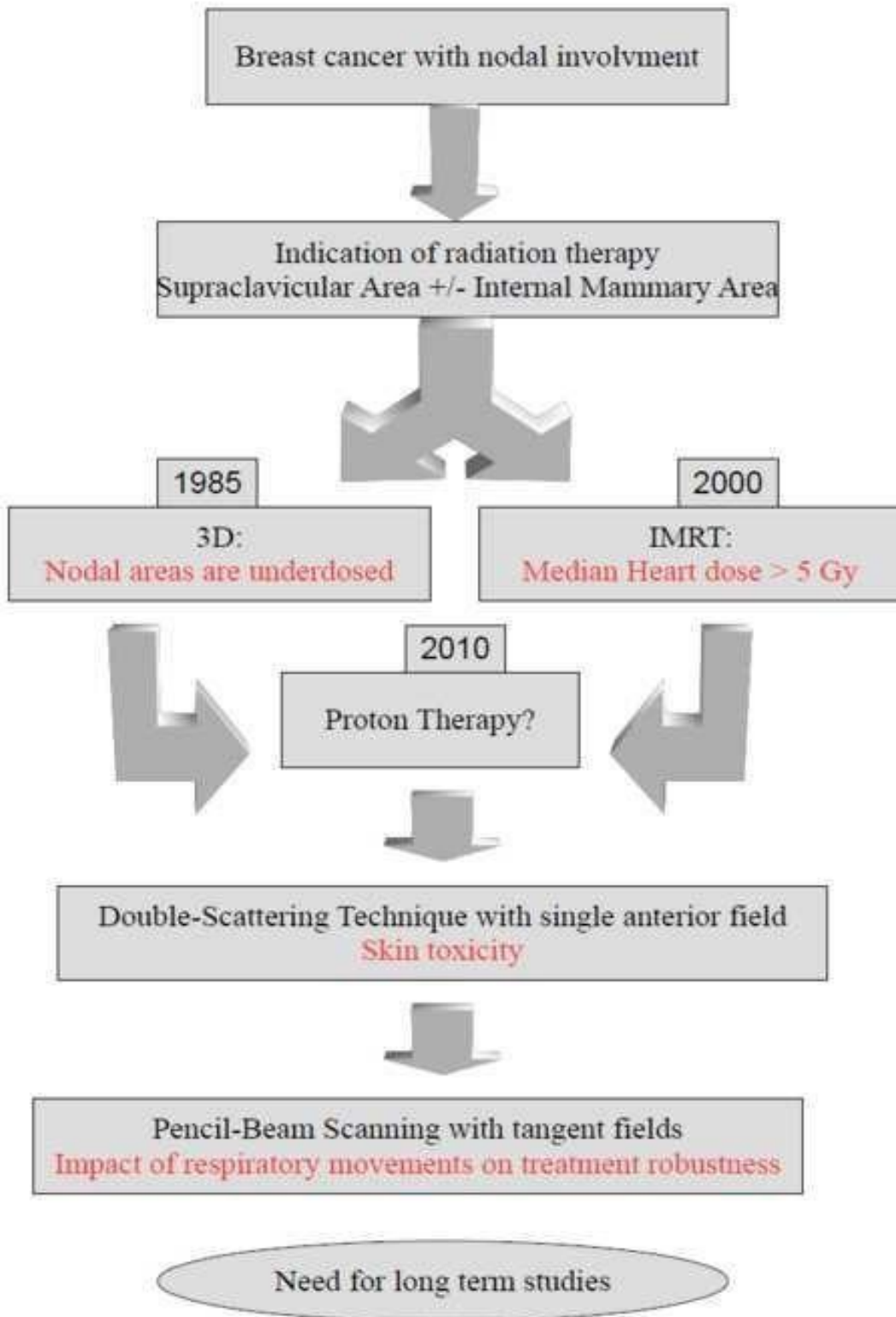
Figure 1: Flow chart and selected articles. PT: Proton Therapy. PBS: Pencil-Beam Scanning.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Highlights

- Proton therapy in adjuvant breast cancer with nodal involvement allows better sparing of the heart than photon therapy.
- Target coverage is better with proton therapy than with conventional photon therapy
- No excess of toxicity appears with proton therapy in adjuvant breast cancer with nodal involvement
- Therapeutic trials currently underway will probably demonstrate the full potential of proton therapy in breast cancer.
- More systematic cardiac monitoring including new echocardiography modalities may be relevant for left breast cancers treated with radiation therapy

ACCEPTED MANUSCRIPT



27

Complications cardiaques de la radiothérapie

Le point de vue du radiothérapeute

MISE AU POINT

► E. KAMMERER*, J. LE GUÉVELOU*, J. THARIAT**

*Service de radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen

**Professeur universitaire, service de radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen

La radiothérapie s'est imposée dans les standards de prise en charge de nombreux cancers thoraciques. Du fait de l'anatomie, le cœur est un organe à risque, critique. Des études récentes ont mis en évidence un sur-risque cardiovasculaire post-irradiation cardiaque. Cet article présente les principales indications de radiothérapie thoracique, les complications cardiaques associées, et les perspectives de dépistage et de prévention primaire. Une coopération rapprochée entre radiothérapeutes et cardiologues semble nécessaire pour améliorer les prises en charge.

La radiothérapie est actuellement un standard de prise en charge de nombreux cancers de la région thoracique (sein, poumon, Hodgkin...). Elle apporte généralement une nette amélioration du contrôle tumoral local et général. Avec l'amélioration de la prise en charge carcinologique et l'amélioration générale de la survie de ces patients, des cohortes de longs survivants existent. Les complications cardiaques, volontiers tardives (survenant des années après la radiothérapie) sont actuellement un réel enjeu de prise en charge. Le taux de décès par cardiopathie radio-induite reste cependant difficile à établir du fait des traitements systémiques régulièrement associés (chimiothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie). Le principal paramètre dosimétrique utilisé actuellement pour évaluer la probabilité de cardiotoxicité radio-induite est la dose moyenne cardiaque, en particulier en sénologie⁽¹⁾. D'autres paramètres dosimétriques (notamment le volume physique recevant X Gy) sont en cours d'évaluation, concernant le cœur dans son ensemble ou des sous-structures (notamment les artères coronaires).

Indications de radiothérapie du thorax

Cancers mammaires

Le nombre annuel de nouveaux cancers mammaires invasifs est actuellement de 50 000 cas par an en France, avec une survie nette à 5 ans de 86 % (en 2012). La prise en charge d'un cancer du sein localisé repose en premier lieu sur la chirurgie, soit par mastectomie, soit par tumorectomie (chez 2 patientes sur 3). La tumorectomie est suivie d'une radiothérapie adjuvante de 50 Gy sur le sein restant, avec souvent un complément de 16 Gy supplémentaires au niveau du lit tumoral. Historiquement réalisée sans autre traitement adjuvant, cette radiothérapie adjuvante permettait de réduire le risque de décès à 15 ans (35,9 vs 30,5 %, $p < 0,0002$)⁽²⁾. Dans les cancers

du sein gauche, cette radiothérapie adjuvante post-tumorale conduite cependant à une irradiation cardiaque. Il existe deux techniques différentes : la radiothérapie 3D dite « classique » (RT3D) et la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI). La RT3D emploie 2 faisceaux obliques tangentiels, placés en dosimétrie directe (figure 1), de manière à irradier la totalité du sein. La dose maximale reçue par le cœur peut parfois atteindre 50 Gy focalement dans la partie postérieure des faisceaux tangentiels. Celle-ci couvre assez souvent une minime frange de la partie antérieure du cœur incluant notamment l'interventriculaire antérieure. La dose moyenne au cœur est généralement basse, autour de 3 Gy (vu que 80 % du volume cardiaque est totalement épargné). Cette technique reste la plus employée pour les irradiations de sein seul. La RCMI multiplie les portes d'entrée des faisceaux et module les faisceaux (figure 1) de manière à respecter des contraintes fournies a priori par le radiothérapeute. Elle induit généralement une irradiation cardiaque plus importante en volume que la

RT3D, mais permet d'éviter les points chauds (forte dose focale) (figure 2). La dose moyenne peut atteindre 8-10 Gy (vu qu'un volume plus important de cœur est irradié à faibles doses).

La RCMI est le standard actuel des irradiations adjuvantes incluant des aires ganglionnaires au vu de la meilleure couverture du volume-cible qu'elle permet d'obtenir, et compte tenu de publications récentes suggérant que l'irradiation de la chaîne mammaire interne augmente la survie liée au cancer du

sein en situation adjuvante (qui présentent des surexpressions du récepteur au facteur de croissance épidermique) sont traités avec du trastuzumab, connu pour sa cardiotoxicité propre. L'essai HERA⁽⁴⁾, évaluant le trastuzumab en situation adjuvante dans les cancers du sein a récemment fait l'objet de critiques concernant la cardiotoxicité rapportée. En effet, la cardiotoxicité était évaluée de manière globale dans cet essai, via la baisse de la fraction d'éjection et était imputée au trastuzumab, sans donnée concernant la radiothérapie adjuvante. La cardiotoxicité

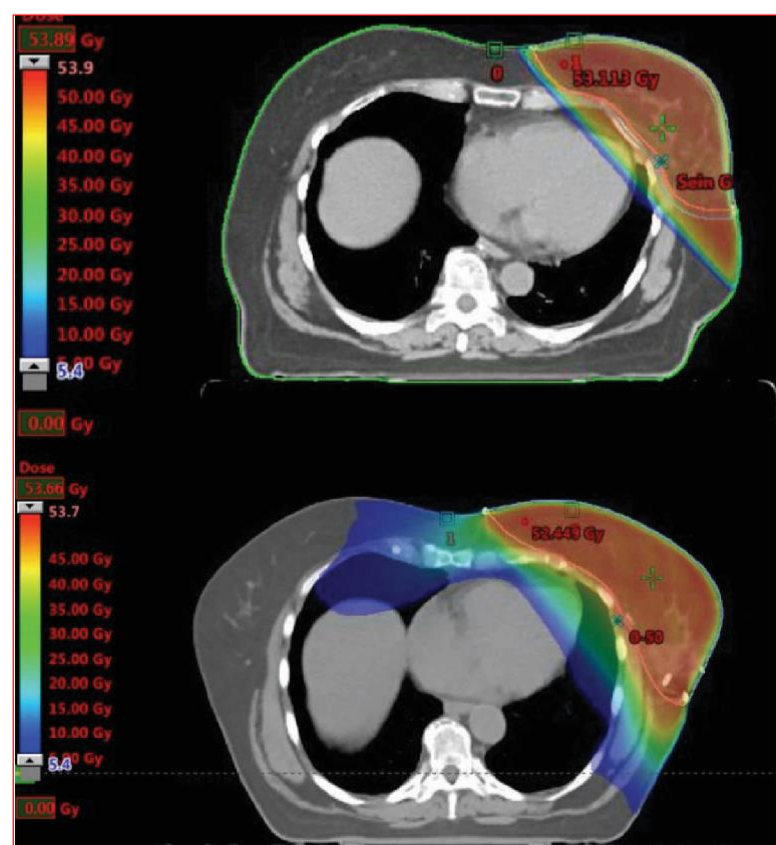


Figure 2. Comparaison de dosimétrie projetée sur scanner de simulation, chez 2 patientes irradiées au niveau du sein gauche exclusivement. En haut, traitement réalisé en radiothérapie conformationnelle (RT3D). En bas, traitement réalisé en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

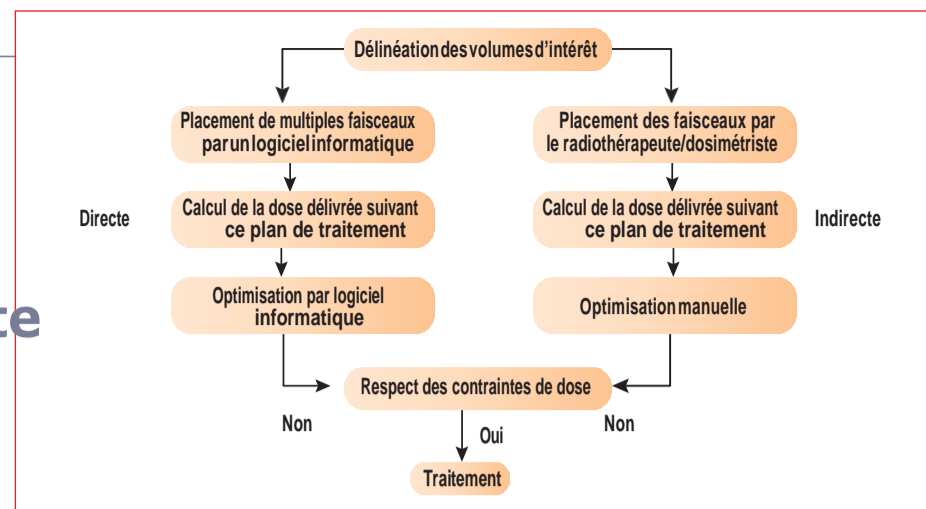


Figure 1. Comparaison entre dosimétrie directe et dosimétrie indirecte.

post-traitement adjuvant semble au minimum additive, voire supra-additive.

Localisations pulmonaires

La radio-chimiothérapie constitue la prise en charge initiale des cancers pulmonaires localement avancés inopérables. Du fait de la proximité du cœur avec les aires ganglionnaires ciblées, la partie cardiaque postérieure est généralement irradiée à relativement forte dose (la partie antérieure pouvant se retrouver irradiée en cas de proximité avec la tumeur initiale). La radiothérapie stéréotaxique peut être utilisée à visée curative dans les tumeurs pulmonaires primitives de petite taille⁽⁵⁾, ou dans les oligométastases pulmonaires. La dose délivrée est alors beaucoup plus forte, via quelques centaines de mini-faisceaux non coplanaires. L'épargne cardiaque peut être difficile à obtenir en cas de proximité avec le volume tumoral mais la dose moyenne est en générale faible.

Lymphomes hodgkiniens

La radiothérapie a longtemps été un standard de prise en charge initiale dans les lymphomes médiastinaux. Dans les lymphomes hodgkiniens, elle est actuellement surtout employée en clôture (post-chimiothérapie), où elle permet d'obtenir un bon contrôle tumoral. L'importance du volume à irradier, volontiers médiastinal, impose la recherche d'un compromis couverture-épargne cardiaque.

- De nombreux cancers de la région thoracique sont traités par radiothérapie, induisant une irradiation cardiaque non souhaitée, chez plusieurs dizaines de milliers de patients annuellement en France.
- Les nouvelles techniques de radiothérapie peuvent parfois permettre de délivrer des doses moins élevées au cœur, au prix d'une augmentation de la dose moyenne.

Optimisation cardiaque en radiothérapie

Contrôle de la position cardiaque

De manière à diminuer la dose reçue par le cœur, la radiothérapie (particulièrement en sénologie) peut être délivrée en inspiration bloquée. L'apnée permet de s'affranchir des mouvements respiratoires.

Plusieurs études ont montré une diminution de la dose moyenne cardiaque post-irradiation mammaire (-50 %), quelle que soit la technique de radiothérapie utilisée^(6,7). De même, la dose délivrée à l'interventriculaire antérieure est réduite (-10 % environ)⁽⁸⁾. Mast et coll.⁽⁹⁾ ont montré, dans une étude prospective, que l'asservissement respiratoire était associé à une moindre augmentation de la charge calcique à distance de la radiothérapie. De la même manière, toujours en sénologie, la radiothérapie peut être également délivrée en décubitus latéral ou même ventral⁽¹⁰⁾, avec des résultats plus modestes en termes d'épargne cardiaque.

L'inspiration profonde permet d'augmenter l'espace entre le cœur et le volume traité, réduisant les doses délivrées au cœur.

Optimisation technologique : proton-thérapie

Les protons ont l'avantage balistique d'avoir une décroissance rapide de la dose délivrée en fin de parcours, plus nettement que les photons.

En sénologie, cet avantage permet d'arrêter le volume irradié à forte dose au niveau de la paroi postérieure du sein gauche, en évitant le cœur.

Peu répandus actuellement, ils nécessitent un appareillage technique plus complexe. Plusieurs études ont montré une meilleure épargne cardiaque dans les irradiations mammaires adjuvantes⁽¹¹⁻¹³⁾, avec une dose moyenne de l'ordre de quelques centiGy.

Complications cardiaques post-radiothérapie

Physiopathologie

Les photons arrivant dans les cellules irradiées induisent une radiolyse de l'eau, produisant des radicaux OH· intracellulaires. Ces radicaux vont induire un stress oxydatif à l'échelle cellulaire, et des cassures d'ADN à l'origine d'un effet antitumoral. L'inflammation résultante de ce stress cellulaire et de la réparation de l'ADN va générer une

Complications cardiaques de la radiothérapie

E. KAMMERER et coll.

réaction inflammatoire (à l'échelle du myocarde). Le recrutement capillaire de cellules inflammatoires et des cytokines (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) va alors activer localement la coagulation, associée à des lésions endovasculaires^(14,15).

À court terme, ces deux mécanismes (lésions endovasculaires et coagulation) vont être responsables des effets indésirables dits aigus, survenant jusqu'à 3 mois après la radiothérapie, généralement réversibles.

Ils associent myopéricardite « sèche » (par inflammation des feuillets péricardiques sans trouble de résorption), angor (par ischémie locale d'origine capillaire), troubles du rythme par hyperexcitabilité (par inflammation).

À long terme, l'association de lésions capillaires (radio-induites), des lésions ischémiques myocardiques résultantes, et de l'atteinte de la fonction coronaire (athérosclérose accélérée) peut causer les effets indésirables tardifs (figure 3). Les effets indésirables tardifs (au-delà de 3 mois post-radiothérapie, généralement plus tard) peuvent alors apparaître : péricardite exsudative (la fibrose péricardique diminuant la résorption) ou constrictive (par fibrose péricardique), infarctus segmentaire (par déstabilisation de plaques d'athérome coronaires), valvulopathies (par distension lente), et rythmopathies (par destruction ischémique lente des voies de conduction ou des nœuds).

Complications coronaires

Les complications coronaires sont actuellement les complications cardiaques les plus décrites et les mieux connues. Volontiers tardives, elles peuvent survenir des années après irradiation. L'étude rétrospective de Darby et coll.⁽²⁾ a retrouvé une majoration du risque d'événement coronaire de 7,4 % par Gy de dose moyenne cardiaque, sans seuil, dans une cohorte cas-témoin de 2 168 patientes irradiées au niveau du sein gauche. Cet excès de risque commençait 5 ans après la radiothérapie, et se poursuivait au moins jusqu'à 30 ans post-radiothérapie. Quoique fortement critiquée lors de sa parution, cette étude fait désormais référence (des résultats similaires ayant été publiés depuis).

D'autres études plus récentes ont montré qu'après irradiation mammaire gauche, les plaques d'athérosclérose radio-induites concentrent en réalité au niveau des parties distale et médiale de l'artère interventriculaire antérieure, et au niveau de la partie distale de l'artère diagonale⁽¹⁶⁾. Les plaques retrouvées après radiothérapie sont plus riches en tissu conjonctif fibreux, et plus

Tableau. Facteurs prédictifs de complications, dans la série de 112 patients de Wang et coll. Les données statistiquement significatives sont en gras.

Complications péricardiques	VOLUME cardiaque recevant 30 Gy	p = 0,024
	VOLUME d'oreillette droite recevant 30 Gy	p = 0,013
	VOLUME d'oreillette gauche recevant 30 Gy	p = 0,001
Complications ischémiques	VOLUME cardiaque recevant 30 Gy	p = 0,048
	VOLUME de ventricule gauche recevant 30 Gy	p = 0,012
Complications rythmiques	VOLUME cardiaque recevant 30 Gy	p = 0,051
	VOLUME d'oreillette droite recevant 30 Gy	p = 0,082
	VOLUME d'oreillette gauche recevant 30 Gy	p = 0,076

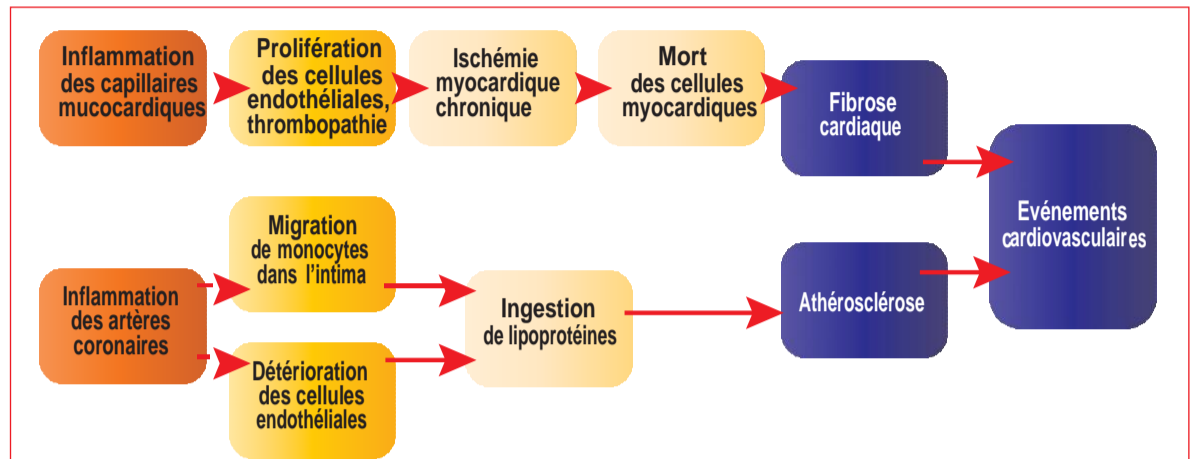


Figure 3. Physiopathologie des effets cardiotoxiques d'une irradiation cardiaque.

à risque de rupture que des plaques « normales ». L'artère interventriculaire antérieure est la plus responsable d'événements ischémiques considérés comme radio-induits dans cette indication.

La dose cardiaque moyenne est probablement inadéquate en cas d'irradiation cardiaque très inhomogène (une irradiation quasi-exclusive à très forte dose de la partie distale de l'interventriculaire antérieure donnera une dose moyenne cardiaque jugée « acceptable » mais sera pourtant très à risque de complications futures). Partant de ce principe, plusieurs auteurs ont proposé des modèles différents de prédiction de complications cardiaques, à partir de différentes cohortes, en comparant dose cardiaque, dose délivrée aux coronaires, etc.

Dans les lymphomes hodgkiniens par exemple, plusieurs modèles existent pour évaluer le risque de complications coronaires post-traitement. Hahn et coll.⁽¹⁷⁾ ont récemment comparé plusieurs modèles de prédiction de toxicité dans une étude rétrospective d'un échantillon aléatoire de 125 patients. Concernant les 44 complications cardiaques retrouvées, 31 d'entre elles étaient coronaires, pour 3 péricardites, 6 troubles de la conduction, 1 valvulopathie, et 3 non spécifiées. Le meilleur modèle pour prédire les complications cardiaques (tout type) utilisait la dose cardiaque moyenne, l'homogénéité de la dose délivrée au cœur, l'âge du patient et son sexe (la dose délivrée aux artères coronaires n'étant pas significative). À l'inverse, dans une analyse en sous-groupe, le meilleur modèle pour prédire les complications coronaires utilisait le volume d'artère interventriculaire antérieure recevant 5 Gy, le volume d'artère circonflexe recevant 20 Gy, et l'âge du patient (la dose moyenne et le sexe n'étant alors pas significatifs). Hormis l'âge et le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaires n'avaient pas de valeur prédictive.

Dans les cancers du poumon, Speirs et coll.⁽¹⁸⁾ ont rétrospectivement évalué 416 patients qui étaient inclus dans un protocole d'escalade de dose (de 70 à 90 Gy), dans plusieurs essais différents : 19,3 % des patients ont présenté une toxicité cardiaque de grade III (27,5 % de toxicité de grade II). En analyse multivariée, le volume cardiaque recevant 50 Gy était associé avec une diminution de la survie globale. Utilisant les données de 112 patients issus des mêmes essais, Wang et coll.⁽¹⁹⁾ ont retrouvé 26 complications cardiaques (9 péricardites, 7 ischémies, 12 arythmies). Chaque type de complications était rétrospectivement associé avec différentes sous-structures cardiaques (tableau).

Complications péricardiques

Les péricardites en phase aiguë sont probablement sous-évaluées. La clinique associe généralement une douleur thoracique avec sensation d'oppression et dyspnée. L'échographie cardiaque retrouve un épanchement péricardique peu abondant, d'origine inflammatoire.

La suspension de la radiothérapie pendant une semaine et la prescription d'anti-inflammatoires permettent généralement de passer l'épisode, avec une reprise de la radiothérapie au décours.

Cependant, toute interruption de radiothérapie doit être évitée dans la mesure du possible, du fait d'un effet délétère sur la survie sans progression.

Complications valvulaires

Les complications valvulaires précoces sont rares mais probablement mal recensées. Des insuffisances mitrales et aortiques peuvent apparaître très tardivement, par distension de leurs anneaux fibreux (du fait de la fibrose myocardique). Leur atteinte est excep-

tionnellement symptomatique, le plus souvent à des phases très tardives. Leur prise en charge n'est pas spécifique.

Complications rythmiques

Il existe peu de données spécifiques concernant les troubles rythmiques radio-induits. Leur survenue signe généralement une fibrose des voies de conduction par atteinte microvasculaire, ou la destruction d'une structure critique.

- Après radiothérapie adjuvante mammaire gauche, le risque d'événements cardiovasculaires coronaires est lié à l'athérosclérose accélérée de l'interventriculaire antérieure et de la diagonale.
- Le risque de complications cardiovasculaires post-radiothérapie mammaire est lié à la dose moyenne cardiaque, avec une augmentation du risque de 7 % par Gy de dose moyenne supplémentaire, sans seuil.
- Des données concernant les sous-structures cardiaques ont émergé récemment et sont en évaluation.
- Des méthodes d'évaluation plus précoces sont actuellement à l'étude.

Évaluation précoce de la cardiotoxicité

Les complications cardiaques irréversibles surviennent relativement tardivement après irradiation. Un dépistage précoce pourrait permettre de mieux les prendre en charge.

L'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche s'est avérée insuffisante, car altérée trop tardivement⁽⁴⁾. Elle peut même rester normale, réalisant un tableau d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection

54€
Offre d'abonnement

CARDIOLOGIE PRATIQUE

1 AN D'ABONNEMENT À LA REVUE (20 N°)

INDIQUEZ VOS COORDONNÉES COMPLÈTES

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

CP : _____ Ville : _____

eMail : _____

SÉLECTIONNEZ VOTRE FORMULE

France métropolitaine : 54 €

DOM-TOM et Étranger : 84 €

Étudiant : 31 €
(merci de joindre une photocopie de votre carte d'étudiant en cours de validité)

Vous recevez votre facture sous 10 jours. Pensez à bien la conserver pour déduction fiscale.

RETOURNEZ VOTRE BULLETIN ACCOMPAGNÉ DE VOTRE RÈGLEMENT

AXIS SANTÉ
56 boulevard de la Mission Marchand
92400 Courbevoie
www.cardiologie-pratique.com
Pour tout renseignement :
www.mon-abonnement.info

conservée, particulièrement après irradiation mammaire adjuvante, chez des patientes âgées⁽²⁰⁾.

Sawaya et coll.^(21,22) ont publié des données prometteuses concernant l'échographie de contractilité. Dans leurs études, la contractilité longitudinale myocardique s'altérait précocement post-chimiothérapie et était prédictive d'une baisse de la fraction d'éjection à distance de la chimiothérapie (p = 0,0003), ce qui n'était pas le cas de la fraction d'éjection mesurée immédiatement post-chimiothérapie. La valeur-seuil était < 19 % (74 % des patients développant une altération de la fraction d'éjection avait un strain < 19 %). Des données similaires ont été rapportées concernant le trastuzumab⁽²³⁾. Erven et coll.⁽²⁴⁾ ont objectivé des altérations de la contractilité jusqu'à 14 mois post-radiothérapie mammaire gauche. Cependant, aucune étude publiée n'a à ce jour démontré un lien entre cardiotoxicité d'origine radique et événements cardiovasculaires à long terme.

La place de l'IRM cardiaque est en cours d'évaluation. Initialement prometteuse⁽²⁵⁾ car se corrélatant avec des baisses de la fraction d'éjection, elle semble cependant moins sensible que l'échographie de contractilité⁽²⁶⁾. La scintigraphie cardiaque permet de détecter des défauts de perfusion post-radiothérapie mammaire adjuvante⁽²⁷⁾. Le nombre de défauts semble augmenter à distance de la radiothérapie (6, 12, 18, 24 mois : 27, 29, 38, 42 %). Sa valeur prédictive n'est pas connue.

Les marqueurs biologiques usuels semblent également avoir une valeur prédictive de cardiotoxicité post-chimiothérapie. La troponine a été évaluée par Cardinale et coll.⁽²⁸⁾. Une élévation de troponine était retrouvée chez 32 % des patientes, et était associée à une baisse ultérieure de la fraction d'éjection. Une troponine ultrasensible de plus de 30 ng/ml était associée à une cardiotoxicité ultérieure (cardio-

myopathie, réduction de la fraction d'éjection de plus de 10 % à moins de 55 % ou de 5 % à moins de 55 % et associée à des symptômes).

Il n'existe actuellement aucun standard de détection précoce d'une cardiotoxicité post-radiothérapie ou post-chimiothérapie, du fait d'un manque de suivi à long terme dans la plupart des études.

- L'échographie de contractilité retrouve des altérations significatives post-chimiothérapie et post-radiothérapie mammaire. Sa valeur prédictive d'événements cardiovasculaires à long terme n'a pas encore été évaluée.
- Les marqueurs biologiques, la scintigraphie cardiaque, l'IRM cardiaque sont encore en cours d'évaluation.
- Aucune méthode d'évaluation précoce de la cardiotoxicité n'est validée en pratique clinique à ce jour.

Perspectives médicamenteuses

Gulati et coll.⁽²⁹⁾ ont réalisé un essai randomisé de phase 3 pour évaluer le bénéfice apporté par le candésartan, associé ou non au métoprolol chez des femmes ayant reçu un traitement adjuvant potentiellement cardiotoxique pour un cancer du sein (radiothérapie, trastuzumab...). Le candésartan semblait protecteur, sans interaction avec le métoprolol. La baisse de la fraction d'éjection, mesurée par IRM, était de 2,6 % dans le groupe traité par placebo, pour

0,8 % dans le bras traité par candésartan. Les données de long terme sont attendues.

Un autre essai randomisé est en cours, mené par Guglin et coll. Il évalue l'apport du lisinopril concomitamment au trastuzumab en situation adjuvante. La fraction d'éjection, évaluée par échographie ou scanner, est le critère de jugement principal. D'autres classes thérapeutiques (statines, bêtabloquants) sont actuellement également en cours d'évaluation.

Références sur demande à larédaction: biblio@axis-sante.com

EN PRATIQUE

- La radiothérapie est un standard de prise en charge dans de nombreuses localisations thoraciques.
- Du fait des bons résultats obtenus en termes de contrôle local et général, les complications cardiaques qu'elle peut induire sont désormais une priorité de prise en charge.
- Les complications tardives sont dominées par les complications coronaires, liées à une athérosclérose accélérée.
- Une coopération étroite entre radiothérapeutes et cardiologues est nécessaire pour une meilleure prise en charge des patients. §

Les Français consomment 30g de fromage par jour

EXCLUSIF :

Les derniers résultats de l'étude CREDOC CCAF 2016 « Comportements et Consommations alimentaires en France ».

L'étude Credoc CCAF est une enquête alimentaire conduite tous les trois ans comportant un volet « nutrition » (relevé quotidien des aliments consommés pendant une semaine) et un volet « comportement et opinion » (questionnaire de 120 items en face à face). En 2016 l'enquête a concerné un échantillon de 1700 adultes, représentatif de la population française.

elon les résultats de cette étude, les Français consomment en moyenne 30 g de fromage par jour, soit une

part. Avec en moyenne, selon le type de fromage, 21% des apports journaliers de référence en calcium pour seulement 5% des apports caloriques et 6% des apports en sel, le fromage s'intègre à un régime alimentaire équilibré et a tout bon.

- Le fromage est un des aliments les plus riches en calcium, un nutriment nécessaire au maintien d'une ossature et d'une dentition normales, et qui contribue à une fonction musculaire normale tout au long de la vie. Il apporte aussi des protéines, du phosphore, du zinc, du sélénium, des vitamines A, D, B2 et B12. (1)
- Selon l'Anses, la consommation de fromage est associée à une réduction du risque de diabète de type 2 de façon probable. (2)
- Tous les fromages n'ont pas la même teneur en calcium (ni en matière grasse). Il peut être conseillé de privilégier les fromages les plus riches en calcium et les moins gras.

Campagne initialement développée dans le cadre d'un programme cofinancé par l'Union Européenne.

CNIEL 210X297

21%

des apports journaliers en calcium

6%

seulement des apports journaliers en sel

5%

uniquement des apports journaliers en calories

Ces données confortent le fait que 8 médecins sur 10 conseillent une part de fromage par jour à leurs patients *

Bibliographie

1. Visioli F, Strata A. Milk, Dairy Products, and Reir Functional E\$ects in Humans: A Narrative Review of Recent Evidence - Adv Nutr 2014;5(2):131-43.

2. Actualisation des repères du PNNS : étude des relations entre consommation de groupes d'aliments et risque de maladies chroniques non transmissibles. Rapport d'expertise collective ANSES Novembre 2016

*Baromètre CSA Image du fromage auprès des professionnels de santé 2014

Le fromage, bien plus que du plaisir

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2017

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Emmanuel Kammerer

TITRE DE LA THESE :

Evolution des techniques d'irradiation externe et pertinence de leur application dans les carcinomes mammaires localement avancés ou avec envahissement ganglionnaire

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

La radiothérapie est un standard de prise en charge des cancers du sein localisés. Elle diminue le taux de récurrence locale de 19% à 5 ans, avec un gain de survie globale de 5.4% à 15 ans, mais avec des complications cardiaques tardives. L'étude PROBAC (Protéger les coRONaires dans la cohorte BACcarat), issue de la cohorte BACCARAT (BreAst Cancer and CARDiotoxicity Induced by RAdioTherapy), avec l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (promoteur de BACCARAT), a comparé les doses reçues par l'artère interventriculaire (IVA) dans des irradiations locorégionales adjuvantes, entre radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et 3D. Les coronaires ont été repérées par coroscanner. La RCMI diminuait les volumes d'IVA recevant 40 Gy (0.1% versus 11.3%, $p=0.042$) et 20 Gy (27.8% versus 34.7%, $p=0.003$), sans différence de volume recevant 10 Gy. La dose moyenne cardiaque était plus élevée en RCMI (5.7 Gy vs 3.7 Gy, $p=0.0003$). La pertinence de cette diminution de dose à l'IVA est encore inconnue, le lien entre épargne coronaire et diminution des complications cardiaques tardives reste à démontrer. La couverture du volume-cible était légèrement meilleure en RCMI. Cette étude ne prend pas en compte les incertitudes liées à la respiration et aux mouvements cardiaques, qui rentrent dans le cadre de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT). Des modalités de prise en charge de la respiration existent, mais sont encore peu utilisées. Le rapport bénéfice risque des différentes modalités d'irradiation et d'IGRT est discuté. L'analyse définitive de PROBAC comparera protonthérapie, RCMI, et 3D et évaluera l'impact de la prise en compte de la respiration.

MOTS-CLEFS : Radiothérapie, Cancer du Sein, Toxicité Cardiaque, Modulation d'Intensité, Protonthérapie

ANNEE DE SOUTENANCE : 2017

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Emmanuel Kammerer

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Evolution of external irradiation and relevance of their application in locally advanced breast carcinomas or with lymphatic involvement

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Radiation therapy is a standard of care for localized breast cancers. It decreases the local recurrence rate by 19% at 5 years, with an overall survival gain of 5.4% at 15 years, but with late cardiac complications. The PROBAC study (Protects the coRONaries in the BACcarat cohort), from the BACCARAT (BreAst Cancer and CARDiotoxicity Induced by RADioTherapy) cohort, with the Institute for Radioprotection and Nuclear Safety (BACCARAT promoter), compared the doses received by the left descending artery (LAD) in adjuvant locoregional irradiations, between conformal radiotherapy with intensity modulation (IMRT) and 3D. The coronaries were detected by coroscanner. IMRT decreased LAD volumes receiving 40 Gy (0.1% versus 11.3%, $p = 0.042$) and 20 Gy (27.8% versus 34.7%, $p = 0.003$), with no difference in volume receiving 10 Gy. Mean heart dose was higher with IMRT (5.7 Gy vs 3.7 Gy, $p = 0.0003$). The relevance of this dose reduction to LAD is still unknown, the link between coronary sparing and reduction of late cardiac complications has still to be demonstrated. Target volume coverage was slightly better with IMRT. This study does not take into account the uncertainties associated with breathing and cardiac movements, which fall within the framework of image-guided radiotherapy (IGRT). Methods of taking breathint into account exist, but are not daily practice. The risk benefit ratio of different irradiation modalities and IGRT is discussed. The final PROBAC analysis will compare proton therapy, IMRT, and 3D and evaluate the impact of taking into account breathing.

KEY WORDS : Radiation Therapy, Breast Cancer, Cardiac Toxicity, Intensity Modulation, Proton Therapy