

**IRSN**

INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

*Faire avancer la sûreté nucléaire*

# Evaluation précoce de la cardiotoxicité radio-induite après radiothérapie pour le cancer du sein : l'étude BACCARAT

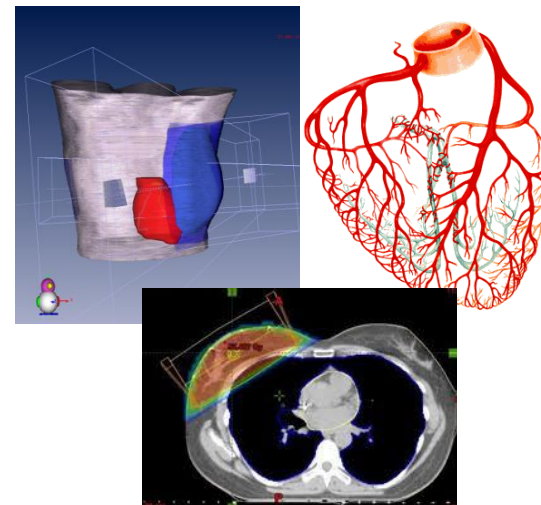
Sophie JACOB

Collaborations:

IRSN, Clinique Pasteur Toulouse, INSERM UMR 1027  
Toulouse, CHU Rangueil Toulouse

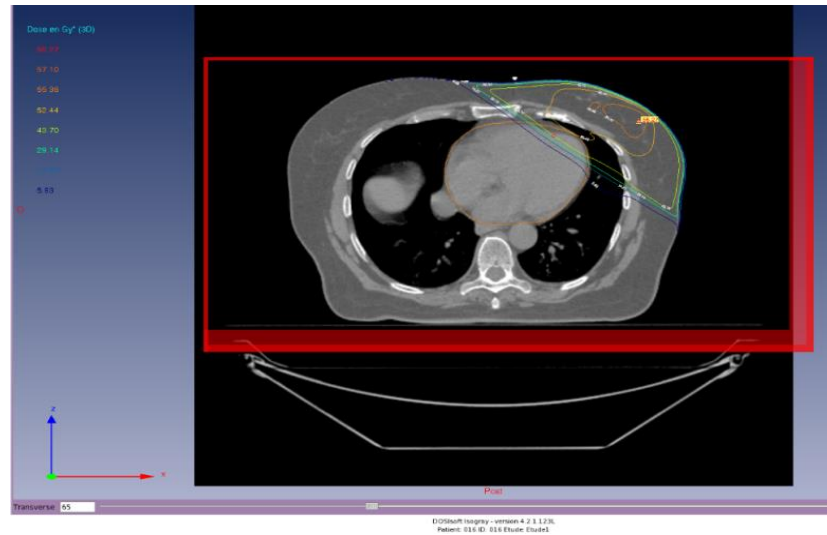
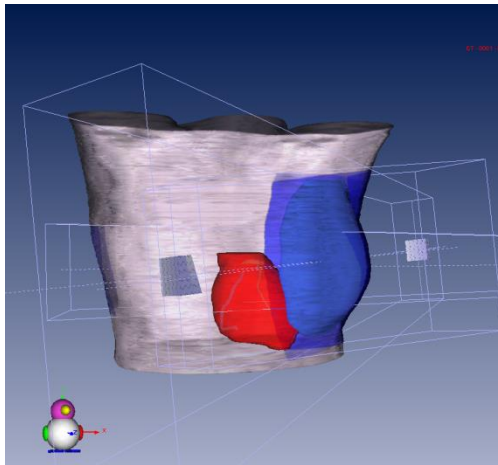
Congrès SFRP, LILLE, 8 juin 2017

Session 8: Radioprotection des patients



# CONTEXTE

- 50 000 cas de cancer du sein/an en France: le cancer plus fréquent chez la femme
- Progrès considérables des traitements ces dernières décennies en termes de survie (*survie relative à 5 ans* > 85%)
- Le cœur, partiellement dans le champ d'irradiation, est un organe à risque dans le cadre des radiothérapies du sein



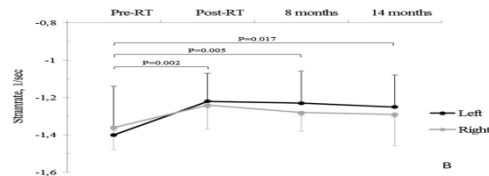
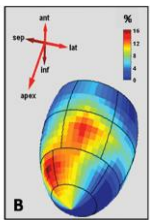
- Effets secondaires liés au traitement par radiothérapie ...

- Complications cardiaques à long terme > 10 ans (maladies coronaires, infarctus, ...)

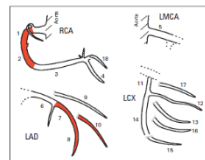
- Augmentation significative de la **morbi/mortalité cardiaque** à 10-15 ans (Darby SC et al. NEJM 2013)

- A plus court terme, lésions cardiaques infracliniques chez des patients asymptomatiques:

- Changements fonctionnels - altérations débutantes fonction myocardique dans les premiers mois ou années après la RT chez les patients asymptomatiques (Erven K et al. 2011, Lo et al, 2015)

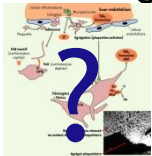


- Modifications anatomiques - lésions pariétales au niveau des coronaires dans les 2 ans post RT ? (Nilsson et al, 2012)



- La compréhension du mécanisme biologique de l'initiation et la progression des effets secondaires précoces des RT sur le tissu cardiaque :

- > biomarqueurs circulants de raréfaction micro-vasculaire, atteintes coronaires, inflammation tissulaire



# OBJECTIFS

A partir d'une **cohorte prospective monocentrique** de patientes traitées par RT du sein, BACCARAT vise à

étudier le risque **d'altérations cardiovasculaires** survenant **au cours des 2 premières années post-RT** en s'appuyant sur l'analyse :

- **de la fonction myocardique,**
- **des modifications anatomiques des coronaires,**
- **des biomarqueurs circulants,**

en fonction des **doses absorbées** par les différentes structures du **cœur**

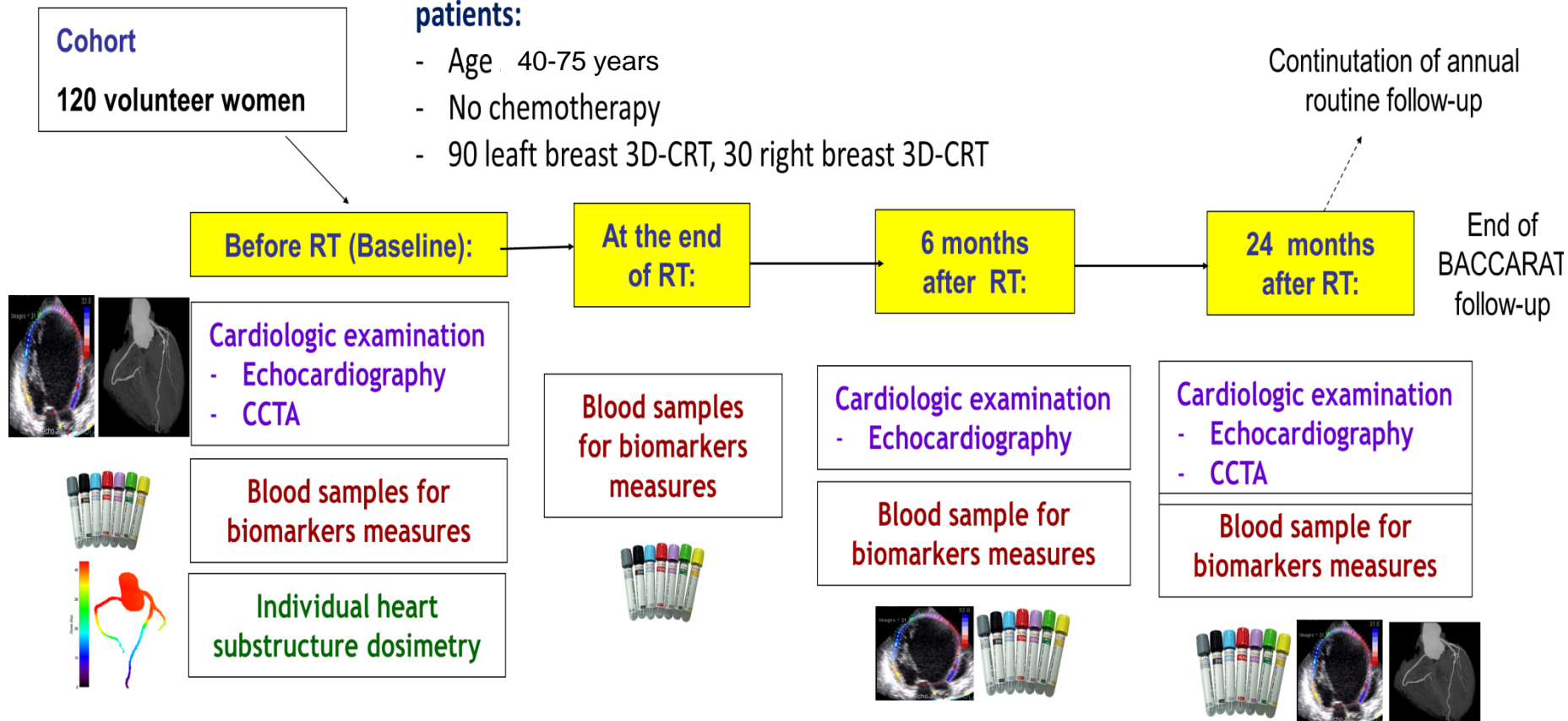
Pour in fine produire des **scores de risques individuels multi-échelles**

# MATERIELS ET METHODES

## Design de l'étude

Prospective monocentric cohort of 120 unilateral breast cancer patients:

- Age: 40-75 years
- No chemotherapy
- 90 left breast 3D-CRT, 30 right breast 3D-CRT



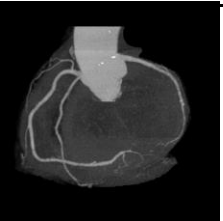
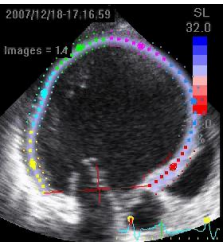
# MATERIELS ET METHODES

## Imagerie Cardiaque

*Clinique Pasteur, CHU Rangueil*

Suivi de l'apparition et l'évolution de *lésions cardiaques infracliniques* mesurées par imagerie cardiaque (échographie cardiaque et coroscanner)

- Au niveau myocardique : conséquences fonctionnelles
  - mesure de la contractilité myocardique (strain et strain rate) à partir d'échographies cardiaques « 2D strain »
    - 3 temps de mesure: avant RT, RT+6mois, RT+24 mois
- Au niveau coronaire: conséquences anatomiques
  - indice de plaques coronaires à partir de coroscanner.
    - 2 temps de mesure: avant RT, RT+24 mois
- Au niveau de l'individu
  - Facteurs de risques « classiques » de maladies cardiovasculaires
    - avant RT



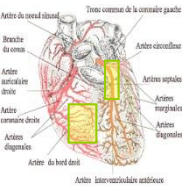
# MATERIELS ET METHODES

## Biologie

### IRSN

Suivi de **biomarqueurs circulants** multiples à partir d'une liste fondée sur des marqueurs précoces prenant en compte la **raréfaction vasculaire, atteintes des coronaires et activation endothéliale**

- Le panel de biomarqueurs circulants proposé est le suivant :
  - Marqueurs classiques d'atteintes cardiaques : **Protéine C réactive**, **troponine I**, B-type natriuretic peptide (NT-Pro BNP), beta2-Microglobuline
  - **Cytokines inflammatoires** : Interleukine 6, Interleukine 8, Interleukine 18, TNF- $\alpha$
  - **Activation et dysfonction endothéliale** : sVCAM, -1, s-ICAM-1, E-selectin, , P-selectin, vWF, PAI-1, Fibrinogène, Thrombomoduline, TGF-B1
  - Marqueurs dits « innovants » :
    - **microRNAs** (miR-1, miR-133, miR-208, miR-499, miR-126, miR-130, miR-145, miR-181, miR-150, miR-155, miR-223, miR-17, miR-18, miR-22, miR-34, miR-92, miR-140, miR-182, miR-199, miR-423, miR-590).
    - **Microparticules** (CD14, CD31, CD41, CD3, CD235a)
- 4 temps de mesure: avant RT, à la fin de RT, RT+6 mois, RT+24 mois

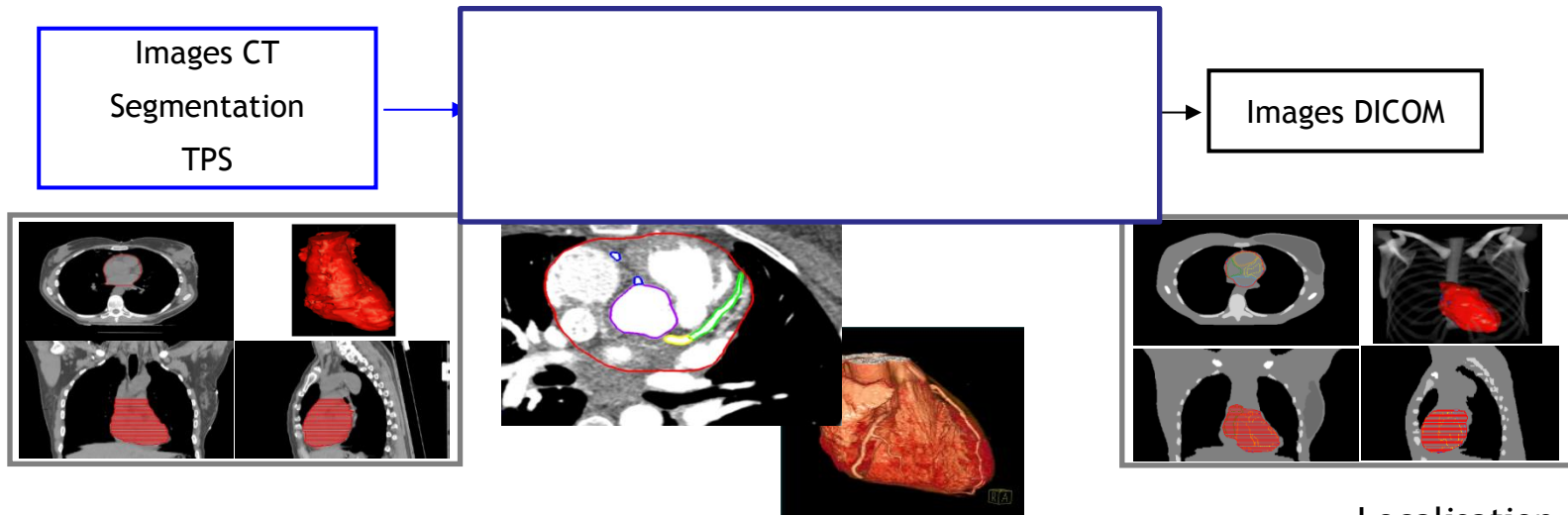


# MATERIELS ET METHODES

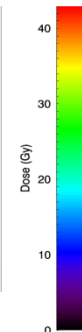
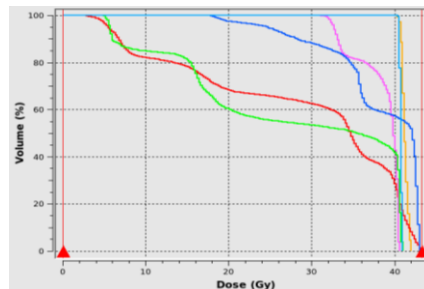
## Volet Dosimétrie

IRSN

Evaluation individuelle précise *des doses absorbées* par le cœur et ses sous structures, notamment les artères coronaires à partir d'images de coroscanner et de scanner de plan de traitement.



Structure	1	2	3	4	5	6
Vol. Géom. (cm3)	14.6	537.6	0.4	0.9	1.1	0.2
Points Aléatoires	4210	6864	2769	3007	3103	2603
Dose Min. (Gy)	40.02	2.30	30.63	17.62	4.83	40.34
Dose Max. (Gy)	42.21	43.66	40.61	42.98	40.99	40.96
Dose Med. (Gy)	41.11	34.57	39.76	42.05	35.30	40.72
Dose Moy. (Gy)	41.15	28.72	38.42	38.06	27.77	40.67
Ecart Type	0.37	13.37	2.75	6.19	13.58	0.14
Borne Dose Min. (Gy)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Borne Dose Max. (Gy)	43.66	43.66	43.66	43.66	43.66	43.66
Vol. sélection (cm3)	14.6	537.5	0.4	0.9	1.1	0.2
Vol. sélection (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Dose à 95% (Gy)	40.58	5.38	32.58	24.55	5.57	40.39
Dose à 2% (Gy)	41.92	42.88	40.41	42.77	40.79	40.76



Localisation  
de la  
sténose



# MATERIELS ET METHODES

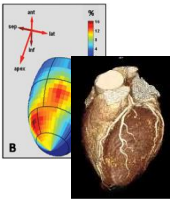
## Epidémiologie

### IRSN, INSERM

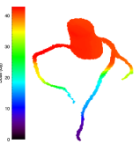
Année	Sexe	Retraite	Période	Total des visites	Prix de vente	CR
2003	F	Non	Pré-RT	100	0	0
2003	F	Non	RT	100	0	0
2003	F	Non	RT+6	100	0	0
2003	F	Non	RT+24	100	0	0
2003	F	Non	Total	400	0	0
2003	F	Oui	Pré-RT	100	0	0
2003	F	Oui	RT	100	0	0
2003	F	Oui	RT+6	100	0	0
2003	F	Oui	RT+24	100	0	0
2003	F	Oui	Total	400	0	0
2003	M	Non	Pré-RT	100	0	0
2003	M	Non	RT	100	0	0
2003	M	Non	RT+6	100	0	0
2003	M	Non	RT+24	100	0	0
2003	M	Non	Total	400	0	0
2003	M	Oui	Pré-RT	100	0	0
2003	M	Oui	RT	100	0	0
2003	M	Oui	RT+6	100	0	0
2003	M	Oui	RT+24	100	0	0
2003	M	Oui	Total	400	0	0

Centraliser et exploiter/analyser toutes les données recueillies

- Critère de jugement principal (pour effectif 120 patientes)
  - Diminution du strain ou du strain rate d'au moins 5% entre la mesure avant RT et la mesure RT+24 mois et/ou une augmentation de l'indice moyen de plaques coronaires d'au moins 15% entre la mesure avant RT et la mesure RT+24 mois.



- Critères de jugement secondaires
  - diminution du strain ou du strain rate entre les mesures faites avant RT et RT+6 mois
  - modification des séries de marqueurs biologiques entre les mesures avant RT et : juste après RT, RT+6 mois et RT+24 mois



► Analyses sur mesures répétées : évolution des marqueurs en fonction des doses absorbées (modèles de régressions) ; scores de risque (NTCP)

# Calendrier et financements

oct-15	mars-16	oct-16	mars-17	oct-17	mars-18	oct-18	mars-19	oct-19	mars-20	oct-20
INCLUSION DES PATIENTES										
	SUIVI A 6 MOIS									
				SUIVI A 24 MOIS						

**Janvier 2018:** Descriptif des 120 patientes incluses (caractéristiques cliniques, dosimétriques)

**Juin 2018:** Analyses préliminaires à 6 mois de suivi (echo, biomarqueurs)

**2020:** Analyses complètes avec suivi 6 et 24 mois

## € Financements:

Recherche exploratoire IRSN, Fédération Française de Cardiologie, projet européen MEDIRAD

# Conclusion

**BACCARAT:** projet multipartenaire et multidisciplinaire / Cardio-Oncologie

En s'appuyant sur les données individuelles biologiques, cliniques et dosimétriques des patients, nos modèles de risque devraient permettre une première **estimation du risque à l'échelle individuelle de la patiente**.

→ améliorer le diagnostic et la prédiction des séquelles radio-induites au niveau des tissus cardiaques sains

→ améliorer la prise en charge des patientes ainsi que leur qualité de vie (**prévention**)

→ pistes **d'amélioration et d'optimisation des protocoles de RT** tout en maintenant le niveau d'efficacité thérapeutique.

# Merci de votre attention

