

APPORTS DE LA DOSIMETRIE CARDIAQUE ET DE L'ECHOGRAPHIE 2D-STRAIN POUR LA DETECTION PRECOCE DE LA CARDIOTOXICITE INDUITE PAR LA RADIOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN (ETUDE BACCARAT)

Valentin Walker¹, Olivier Lairez², Olivier Fondard³, Gaëlle Jimenez⁴, Marie-Odile Bernier¹, David Broggio⁵, Dominique Laurier⁶, Jean Ferrières^{2,7}, Sophie Jacob¹

1/ INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SURETÉ NUCLÉAIRE (IRSN), LABORATOIRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, 31 Avenue de la Division Leclerc, 92260 Fontenay-aux-Roses

2/ CHU RANGUEIL, CARDIOLOGIE, 1 Avenue du Professeur Jean Poulhès, 31400 Toulouse

3/ CLINIQUE PASTEUR, CARDIOLOGIE GÉNÉRALE ET INTERVENTIONNELLE, 45 Avenue de Lombez - 31076 Toulouse

4/ CLINIQUE PASTEUR, RADIOTHÉRAPIE (ONCORAD), 45 Avenue de Lombez - 31300 Toulouse

5/ IRSN, LABORATOIRE D'ÉVALUATION DE LA DOSE INTERNE, 31 Avenue de la Division Leclerc, 92260 Fontenay-aux-Roses

6/ IRSN, SERVICE DE RECHERCHE SUR LES EFFETS BIOLOGIQUES ET SANITAIRES DES RAYONNEMENTS IONISANTS, 31 Avenue de la Division Leclerc, 92260 Fontenay-aux-Roses

7/ INSERM, UMR1027, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Introduction : La radiothérapie (RT) est une composante majeure du traitement du cancer du sein. Cependant, cette RT du sein est associée à une toxicité cardiaque à long terme, due à l'irradiation de tissus sains dans la zone de traitement, pouvant alors provoquer l'apparition de pathologies cardiovasculaires 10 à 15 ans après la RT (1). Dans de nombreuses études portant sur cette toxicité cardiaque, les doses sont décrites comme celles reçues par tout le cœur et la dose cardiaque moyenne est utilisée comme dose de référence pour analyser la relation dose-réponse (2). Cependant, les relations spécifiques entre les doses reçues par les sous-structures cardiaques, en particulier les artères coronaires, et la cardiotoxicité, n'ont pas été bien définies. Des informations dosimétriques individuelles et détaillées sur le cœur et ses sous-structures sont nécessaires pour mieux comprendre les modifications cardiaques causées par l'exposition aux rayonnements. Leur mise en relation avec la présence de modifications myocardiques infracliniques, observées à l'aide d'échographies, pourrait permettre la détection des premiers indices « prédictifs » du développement d'une ou plusieurs modifications cardiovasculaire (3,4), ce qui pourrait être d'une utilité majeure dans la prise en charge des patients.

Objectifs : Analyser la distribution des radiations touchant le cœur et ses différentes sous-structures dans une population de patientes atteintes d'un cancer du sein unilatéral traitées par radiothérapie et utiliser l'imagerie 2D-strain pour évaluer si les modifications myocardiques survenant après la RT du cancer du sein ont un rapport avec ces doses au cœur.

Méthodes : BACCARAT (5) est une étude de cohorte monocentrique et prospective de patientes atteintes d'un cancer du sein unilatéral et traitées par RT (3D-CRT) entre 2015 et fin 2017, mais sans chimiothérapie. Les patientes sont suivies deux ans par le biais

d'examens répétés (prélèvements sanguins, imagerie médicale et dosimétrie). Avant la RT, une coronarographie par tomographie assistée par ordinateur (CCTA) était réalisée. La fusion des images de planification de la RT (CT) et de CCTA a permis de délimiter les artères coronaires sur les CT. En utilisant la matrice de doses générée pendant la RT, les distributions des doses ont été générées pour les structures cardiaques suivantes : le cœur, le ventricule gauche, le tronc commun et les 3 artères coronaires : l'interventriculaire antérieure (IVA), l'artère coronaire droite (ACD) et l'artère circonflexe (Cx). Une analyse descriptive des doses en gray (Gy) a été réalisée. Toutes les patientes ont reçues une échographie cardiaque à l'inclusion et à 6 mois post-RT permettant de suivre les éventuelles dysfonctions myocardiques infracliniques (échographie 2D-strain). Ces échographies ont permis de mesurer le « strain longitudinal global » (GLS) et le « strain rate longitudinal global » (GLSR) chez ces patientes avant RT et 6 mois après la RT. La segmentation du ventricule gauche a permis de définir des GLS et GLSR spécifiques aux différentes artères coronaires.

Résultats : Les données issues de la dosimétrie et des échographies 2D-strain ont permis de générer des résultats pour 89 patientes : 17 patientes atteintes d'un cancer du sein droit et 72 patientes atteintes d'un cancer du sein gauche. La moyenne d'âge était de 59,7 ans pour les seins droits et de 57,8 ans pour les seins gauches, sans différence statistique significative. Les patientes ne présentaient pas de pathologies cardiovasculaires. Le traitement par faisceau tangentiel était soit de 50 Gy délivré en 25 fractions de 2 Gy ou de 47 Gy en 20 fractions de 2,35 Gy. Le volume d'irradiation était majoritairement le sein avec 86 patientes pour seulement 3 patientes où la paroi était irradiée. Concernant les doses moyennes d'irradiation absorbées par le cœur et ses sous structures, la dose au cœur était de 0,61 Gy pour les seins droits et de 3,03 Gy pour les seins gauches. L'artère la plus exposée du côté droit était l'artère coronaire droite (1,46 Gy), tandis que l'interventriculaire antérieure était la plus exposée à gauche (16,56 Gy). Concernant les valeurs de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), du GLS et du GLSR, tous les résultats étaient non significatifs pour les seins droits lorsque l'on comparait V0 et V6. Pour les seins gauches, une diminution du GLS a été observée 6 mois après la RT pour les patientes ayant reçu une dose supérieure à 3 Gy (-14,3% ± 4,3% à 6 mois après la RT, contre -16,3% ± 2,8% avant la RT, pourcentage de changement de 12,3%, p = 0,0060). Une diminution du GLS spécifique à l'IVA était aussi observée 6 mois après la RT pour les patientes ayant reçu une dose >16,6 Gy (-13,89% à 6 mois après la RT, contre -16,3% avant la RT, pourcentage de changement de 14,5%, p = 0,0056).

Conclusion : Ces résultats préliminaires démontrent une réduction statistiquement significative du GLS six mois après la RT du cancer du sein gauche chez les patientes ayant reçu une dose de radiation au cœur supérieure à 3 Gy. Des analyses plus approfondies sur l'étude BACCARAT pourraient, avec la mise en relation des données de dosimétrie cardiaque et de strain, illustrer le fait que l'échographie 2D-strain pourrait jouer un rôle important dans le dépistage et l'identification des patientes présentant un risque de développer des complications cardiaques à la suite d'une RT du sein.

Mots-clés : Radiothérapie; Cancer du sein; Cardiotoxicité; Imagerie 2D-strain; échographie

Références :

1. Jacob S, Ferrières J. Breast cancer radiotherapy: A case of double jeopardy. Arch Cardiovasc Dis. 2016 Nov;109(11):587–90.
2. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013 Mar 14;368(11):987–98.

3. Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurcut R, Wildiers H, et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Apr 1;85(5):1172–8.
4. Lo Q, Hee L, Batumalai V, Allman C, MacDonald P, Delaney GP, et al. Subclinical cardiac dysfunction detected by strain imaging during breast irradiation with persistent changes 6 weeks after treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jun 1;92(2):268–76.
5. Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol.* 2016 Apr 7;11:54.