

EVALUATION PRECOCE DE LA CARDIOTOXICITE RADIO-INDUITE APRES RADIOTHERAPIE POUR LE CANCER DU SEIN : L'ETUDE BACCARAT

Sophie JACOB¹, Denis FRANCK², Gaëlle JIMENEZ², Atul PATHAK³, Olivier FONDARD⁴, Matthieu LAPEYRE⁵, Eric BRUGUIERE⁵, Olivier LAIREZ⁶, Jean FERRIERES^{6,7}, Benoit FONTENEL⁸, Fabien MILLIAT⁹, Radia TAMARAT¹⁰, David BROGGIO¹¹, Sylvie DERREUMAUX¹², Marianne DUCASSOU², Dominique LAURIER¹ Marc BENDERITTER¹³, Marie-Odile BERNIER¹

1/ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM, SRBE, LEPID, Fontenay-aux-Roses, France.

2/ Clinique Pasteur, Radiothérapie (Oncorad), Toulouse, France.

3/ Clinique Pasteur, Unité d'Hypertension artérielle, facteurs de risque et insuffisance cardiaque, Toulouse, France.

4/ Clinique Pasteur, Cardiologie générale et interventionnelle, Toulouse, France.

5/ Clinique Pasteur, Radiologie, Toulouse, France.

6/ CHU Toulouse Rangueil, Cardiologie B, Toulouse, France

7/ INSERM, Université Paul Sabatier, UMR1027, Epidémiologie des maladies cardiovasculaires, Toulouse, France

8/ Clinique Pasteur, Laboratoire d'analyse, Toulouse, France

9/ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM, SRBE, L3R, Fontenay-aux-Roses, France

10/ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM, SRBE, LR2I, Fontenay-aux-Roses, France

11/ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM/SDI/LEDI, Fontenay-aux-Roses, France

12/ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM, SER, UEM, Fontenay-aux-Roses, France

13/ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM, SRBE, Fontenay aux- Roses, France

Contexte et hypothèses de travail

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes, avec près de 50.000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France, dont près de la moitié sera traitée par radiothérapie (RT). Les accomplissements des vingt dernières années en terme de traitement des formes précoces de cancer du sein sont majeurs. Cependant, ces traitements peuvent entraîner des effets indésirables. Le cœur, en raison de sa position anatomique dans la région thoracique, constitue un organe critique de la RT du sein. De plus, l'anatomie diffère d'une patiente à l'autre exposant plus ou moins cet organe à des doses d'irradiation parfois très élevées. Il est désormais reconnu que les patientes traitées par RT du sein jusqu'aux années 90 présentaient un risque accru à long terme (> 5-10 ans) d'insuffisance cardiaque, de maladies coronariennes, d'infarctus du myocarde et in fine de décès cardiovasculaire. Cependant, il y a aujourd'hui un manque de connaissance sur la cardiotoxicité induite par la RT du sein qui apparaît bien avant la survenue d'événement cardiaque cliniquement significatif (cardiotoxicité infraclinique).

Evaluation des modifications cardiaques infracliniques

Bien avant l'apparition d'évènements cardiaques cliniquement significatifs, apparaissant plusieurs années après la RT, des changements cardiaques infracliniques peuvent survenir dans les semaines, mois ou premières années après la RT qui pourraient être détectés en étudiant les dysfonctions myocardiques ou modifications structurelles infracliniques des artères coronaires. Notamment l'étude de la déformation myocardique par échocardiographie 2D strain (*speckle tracking*) permet une mesure précise de la fonction myocardique régionale et le dépistage des anomalies de contractilité du myocarde avant l'altération de la fonction systolique, étape initiale des atteintes cardiaques chez des patientes asymptomatiques traitées par RT du sein. Quelques études se sont appuyées sur cette technique pour analyser l'impact de RT du sein, montrant une diminution de l'indice de *strain* (équivalent de la déformation) ou *strain rate* (vitesse de déformation) de l'ordre de 5% au cours des 18 mois suivant la RT. De son côté, le coroscanner permet de fournir des informations morphologiques pertinentes : visualisation des artères coronaires ainsi que les plaques d'athérome à des stades précoces. Des études sur des patients traités pour des lymphomes de Hodgkin ont eu recours au coroscanner pour montrer l'impact de l'irradiation au niveau des artères coronaires et plus généralement le coroscanner a été utilisé pour le suivi de patients, montrant qu'avec un suivi de 2 ans les mesures de plaques d'athérome au niveau des segments coronaire étaient significativement augmentées, de l'ordre de 15% après RT. Ces résultats ont permis de mettre en évidence des changements cardiaques infracliniques mais restent à confirmer, notamment sur d'autres populations, et en prenant en compte les doses absorbées par le cœur au cours de la RT.

► A partir de ce premier bilan, il nous est apparu que la cardiotoxicité radio-induite précoce des RTs du sein pourrait être mesurée en se basant sur les dysfonctions myocardiques et modifications structurelles au niveau des coronaires, et nous proposons de définir un événement infraclinique original : une diminution du *strain* de l'ordre de 5% et/ou une augmentation du nombre de plaques au niveau des coronaires de l'ordre de 15% entre les mesures faites avant la RT et 24 mois après la RT.

Biomarqueurs

Les mécanismes biologiques de l'initiation et de la progression des effets secondaires précoces de la RT sur le tissu cardiaque restent encore peu connus. A notre connaissance, il n'existe aujourd'hui pas de biomarqueur spécifique des lésions cardiaques radio-induites. Selon le type d'atteintes cardiaques (raréactions micro-vasculaires, atteintes coronaires, inflammation tissulaire) les biomarqueurs potentiellement pertinents sont différents. Une stratégie d'analyse simultanée de multiples biomarqueurs fondée sur des marqueurs précoces et chroniques de la dysfonction endothéliale, de l'atteinte des gros vaisseaux et du tissu myocardique, pourrait fournir des informations importantes pour l'évaluation clinique de la cardiotoxicité de la RT du sein. Une revue de la littérature a été effectuée pour identifier une liste de biomarqueurs pertinents pour l'étude de la cardiotoxicité radio-induite de la RT du sein, comprenant des marqueurs « classiques » d'atteintes cardiaques, des cytokines inflammatoires, et des marqueurs d'activation et dysfonction endothéliale, mais également des marqueurs plus innovants tels que les microARNs ou les microparticules.

► Un large panel de biomarqueurs circulants tels que présentés ci-dessus sera étudié dans le projet BACCARAT pour évaluer leur évolution après réalisation de la RT.

Dosimétrie

La dosimétrie est également un point important dans l'étude de la cardiotoxicité des RT du sein. Les histogrammes dose/volume (HDV), qui représentent une distribution de la dose dans un volume de l'organe, servent à optimiser les protocoles de RT avec une meilleure prise en compte des contraintes de dose. En routine, seul l'HDV du cœur dans son ensemble est connu. Hors, la dose absorbée par le cœur est loin d'être homogène. Une étude capable de prendre en compte des distributions de doses dans différentes zones du cœur (plutôt que seulement une dose moyenne absorbée par le cœur entier) pourrait fournir de nouvelles connaissances quant à la localisation des zones du cœur particulièrement

touchées par la RT du sein et quantifier les liens entre ces doses et les mesures infracliniques afin de modéliser au mieux le risque cardiaque radio-induit.

Une approche précise de la dosimétrie au niveau des sous structures du cœur a été développée à l'IRSN dans le cadre de patients ayant une RT pour un lymphome de Hodgkin : en fusionnant d'abord le scanner de planification de traitement de la RT avec le coroscanner du patient afin d'obtenir l'anatomie détaillée du cœur puis les paramètres dosimétriques de la RT ont permis d'estimer précisément les doses absorbées aux différentes structures du cœur.

► Cette méthode sera exploitée dans notre projet sur les RT du sein pour obtenir une dosimétrie précise du cœur.

Modèles de risque

La relation entre des données dosimétriques et la toxicité aux tissus sains est un élément déterminant dans la possibilité de calculer un risque. Des modèles mathématiques ont été développés depuis quelques années avec pour objectif d'utiliser des données dosimétriques (principalement l'HVD) pour estimer une probabilité de complication (principalement un signe clinique) : les modèles NTCP (Normal Tissue Complication Probability)⁷. En plus de la dose comme paramètre explicatif du risque, l'enrichissement de ces modèles NTCP par des données biologiques constitue une piste fondamentale dans l'objectif global d'optimisation de la prédiction du risque. Ces modèles sont généralement appliqués pour des effets radiotoxiques aigus définis chez des patients symptomatiques (classification CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), ils peuvent éventuellement être utilisés pour des effets tardifs, cliniquement significatifs qui surviennent plusieurs années après la RT. Dans le cadre de l'étude de la cardiotoxicité précoce des RT, ce type de modèle n'a pas été exploité à notre connaissance.

► En définissant un événement de cardiotoxicité infraclinique, il serait possible d'appliquer des modèles de type NTCP pour connaître les facteurs explicatifs de complications infracliniques et enfin prédire précisément au niveau individuel le risque de ces complications infracliniques elles-mêmes prédictives d'événements cliniquement significatifs qui surviendraient plusieurs années plus tard.

Objectifs

En s'appuyant sur une cohorte prospective de patientes traitées par RT du sein, le projet BACCARAT vise à améliorer les connaissances sur les formes précoces d'atteintes cardiaques en s'appuyant sur l'imagerie fonctionnelle et anatomique du cœur combiné à une évaluation de multiples biomarqueurs d'atteintes cardiaques et à une dosimétrie précise.

Méthodologie

L'étude BACCARAT reçu l'avis favorable du CPP SOOM 4, le 3 août 2015 ID: CPP2015/66/2015-A00990-69 et l'autorisation de l'ANSM le 7 juillet 2015 Reference: 150873B-12. Les inclusions ont démarré en octobre 2015.

Le projet BACCARAT repose sur une cohorte monocentrique prospective de patientes diagnostiquées avec un cancer du sein unilatéral dont le traitement adjuvant à la chirurgie est une RT sans chimiothérapie réalisée à la clinique Pasteur de Toulouse. Chaque patiente âgée de 40 75 ans, indemne de lésions cardiaques significatives sur le plan myocardique ou coronaire, est incluse avant le début de la RT et suivie pendant 24 mois après la RT. Les examens suivant sont réalisés :

- prélèvements sanguins pour la mesure des biomarqueurs : juste avant la RT, à la fin de la RT, 6 mois après la RT, 24 mois après la RT
- échocardiographies: juste avant la RT, 6 mois après la RT, 24 mois après la RT.
- coroscanners : juste avant la RT, 24 mois après la RT

J'assure la coordination et l'exploitation scientifique du projet BACCARAT.

Le projet a plusieurs axes de travail complémentaires:

- **Etude de la survenue et de la progression des modifications cardiaques infracliniques.**

A partir des examens (échographies avec mesure du strain et coroscanners) réalisés à la Clinique Pasteur Toulouse, les mesures de contractilités myocardiques et la quantification des plaques au niveau des artères coronaires sont faites en post-traitement par le CHU Toulouse Rangueil. A partir de ces données cliniques, il s'agira d'étudier la survenue et la progression des modifications cardiaques infracliniques entre les mesures faites avant la RT et celles faite après la RT, en particulier 24 mois après la RT.

- **Analyse des biomarqueurs**

Les mesures des biomarqueurs seront réalisées à partir des échantillons de plasma issus des prélèvements sanguins. Il s'agit ici d'évaluer les changements au cours du temps des mesures de biomarqueurs de lésions cardiaques (raréfactions micro-vasculaires, atteintes coronaires, inflammation tissulaire) en lien avec les modifications infracliniques et la RT.

- **Dosimétrie**

A partir des images du scanner de planification de traitement de la RT et du coroscanner, les dosimétristes de l'IRSN pourront, à partir d'une méthode qu'ils ont développée récemment, évaluer précisément les doses absorbées par le cœur et ses sous structures, notamment le myocarde, les artères coronaires, les valves, qui pourront être ensuite intégrées dans la modélisation du risque de cardiotoxicité.

- **Modèles de risque**

A partir des de toutes les données cliniques, biologiques et dosimétriques, nous pourrons analyser les relations doses-réponses entre les modifications infracliniques d'une part et les biomarqueurs et les doses absorbées, d'autre part. Finalement, nous proposerons un modèle de risque multivarié NTCP de cardiotoxicité infraclinique prenant en compte les paramètres dosimétriques et biologiques les plus pertinents. Le modèle pourra offrir une approche innovante pour optimiser le risque de complication cardiovasculaire après RT du sein.

Retombées du projet

Le projet BACCARAT est multipartenaire et combine des compétences en cardiologie, RT, radiobiologie, dosimétrie, épidémiologie et biostatistiques et des collaborations multiples. Cette approche multidisciplinaire n'a jamais été développée pour étudier ces complications radio-induites. Certaines hypothèses ont été formulées et seront testées: sur le choix des biomarqueurs ciblés, sur la signature potentielle des formes précoces d'atteinte myocardique ischémique, sur la méthodologie et l'application clinique d'une dosimétrie détaillée et des contraintes de doses qui pourraient encore être optimisés si les résultats vont dans ce sens, sur le choix du modèle de risque de la cardiotoxicité combinant des paramètres biologiques, dosimétriques et cliniques.

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

Ces nouveaux outils et résultats développés dans BACCARAT ouvriront des pistes d'amélioration et d'optimisation des protocoles de RT tout en maintenant le niveau d'efficacité thérapeutique. Ils devraient aussi permettre d'améliorer le diagnostic et la prédiction des séquelles radio-induites au niveau des tissus cardiaques sains et finalement améliorer la prise en charge des patientes ainsi que leur qualité de vie.

Le projet BACCARAT rentre dans le cadre d'une nouvelle discipline qu'est la cardio-oncologie. Ces résultats permettront de fournir des connaissances sur la nécessité de la mise en œuvre de stratégies de prévention primaire et de protocoles de dépistage pour la détection précoce de la cardiotoxicité chez les patients traités par RT, ainsi que sur l'éventualité d'une administration précoce de traitement sur la base de signes de lésions cardiaques infracliniques, attitude qui pourrait être cruciale vis-à-vis du pronostic cardiologique des patients.