

Etat des lieux sur la cardiotoxicité

Pierre Loap, CCU-AH

Département de Radiothérapie Oncologique, Institut Curie, Paris, France

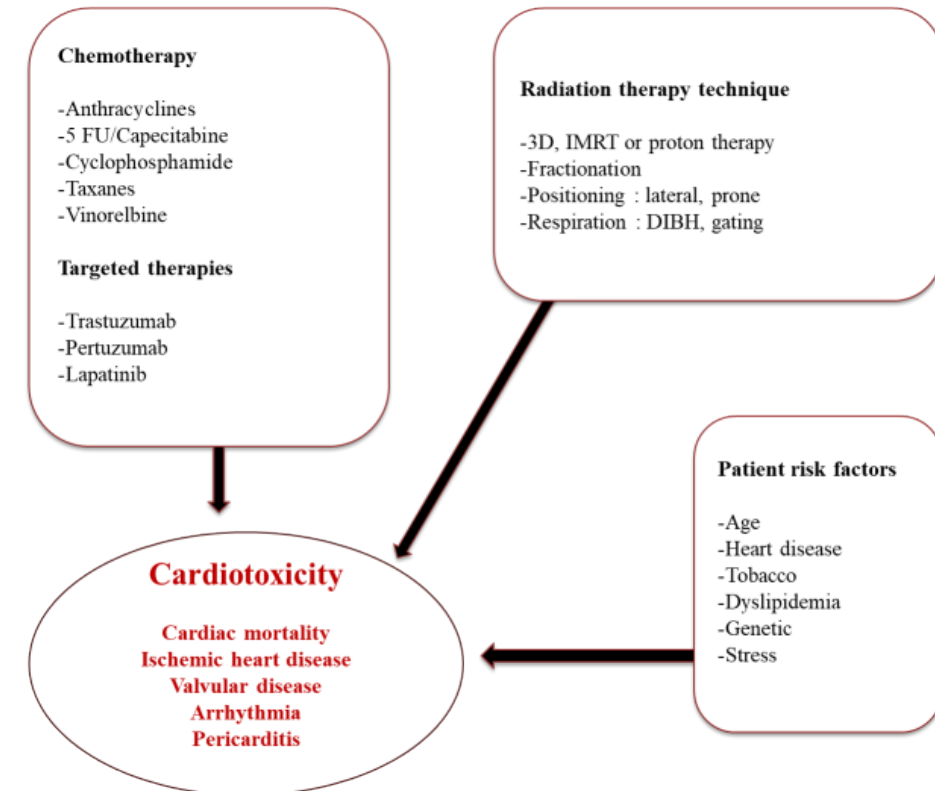
Cardiotoxicité et cancer du sein

Radiothérapie

Traitement systémiques

- Insuffisance cardiaque : anthracyclines, anti-HER2
- Syndromes coronaires : 5-FU
- Fibrillation atriale : anthracyclines
- Troubles de conduction : taxanes
- Péricardites : anthracyclines, immunothérapie
- Myocardites : immunothérapies

Individuels



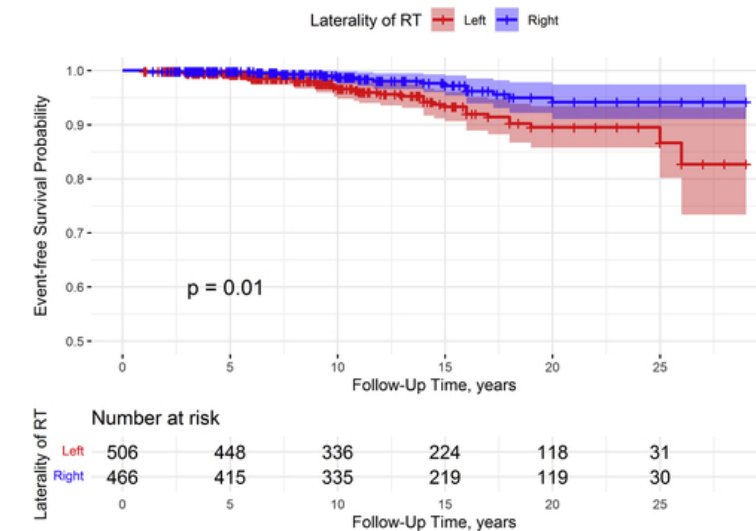
Cardiotoxicités radio-induites

Mortalité cardiaque : disparue dès 1980

Factors Stratified	Cardiac Mortality			
	Patients	Events	RR (95%CI)	P Value ^a
<1980	22 493	843	1.58 (1.39-1.80)	0.04
≥1980	33 084	1060	1.27 (0.82-1.97)	

Morbidité cardiaque

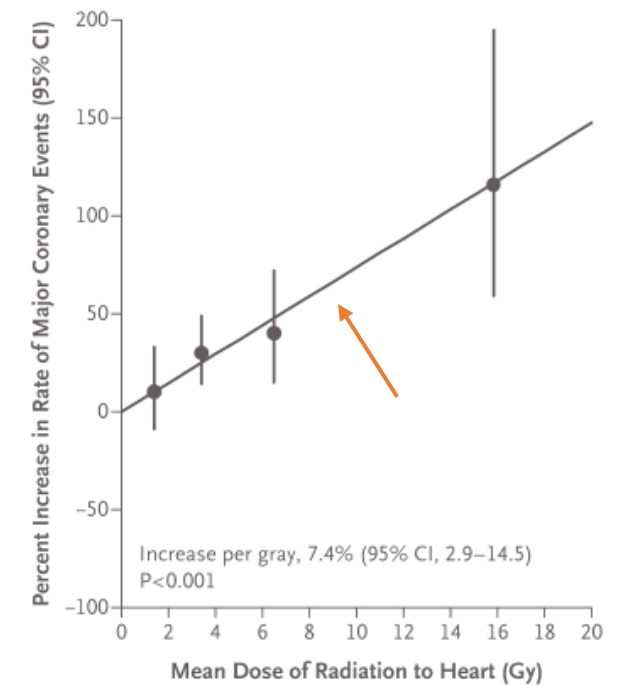
- **Infarctus du myocarde**, 5 à 30 ans après (5-10% des patientes)
- Insuffisance cardiaque
- Péricardites
- Valvopathies
- Troubles de conduction ?



Dose moyenne au cœur (MHD) et surrisque d'infarctus

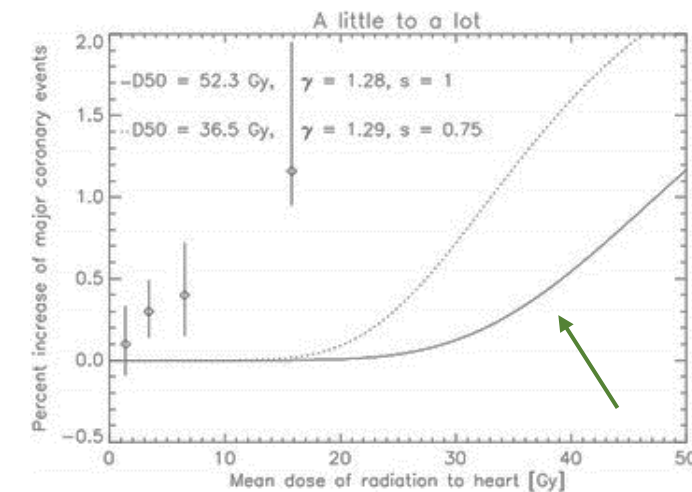
En 3D

- Darby et al. (cohorte scandinave 1958-2001) : +7.4%/Gy
- Van den Bogaard et al. (cohorte hollandaise 2005-2008) : +16.5%/Gy
- **Relation linéaire entre MHD et surrisque d'infarctus**



En IMRT

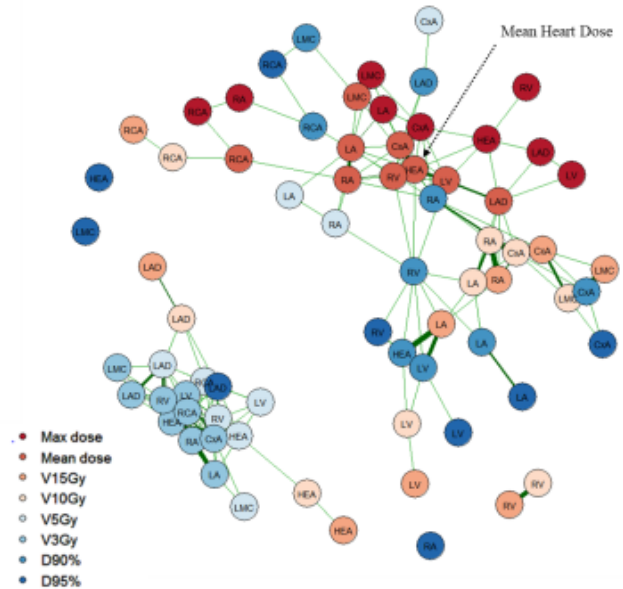
- Techniques récentes (recul insuffisant) → modélisations NTCP (RSM)
 - **Relation sigmoïde entre MHD et surrisque d'infarctus**
- Risque en IMRT inférieur à celui en 3D pour une même MHD



Darby SC et al., N Engl J Med. 2013
Van den Bogaard VA et al., J Clin Oncol 2017.
Schneider U et al., Radiat Oncol. 2017.

Sous-structures cardiaques

La MHD est faiblement corrélée aux doses aux sous-structures en IMRT



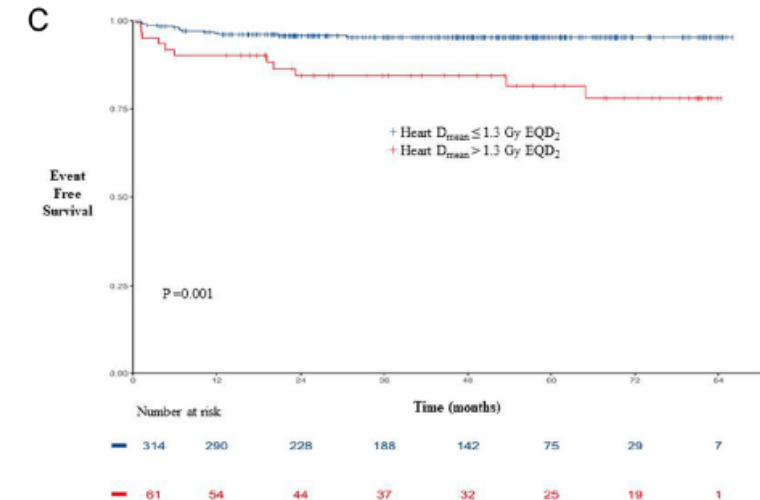
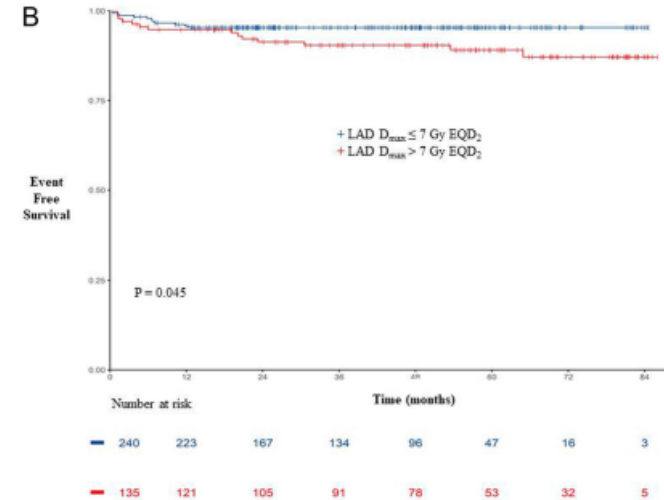
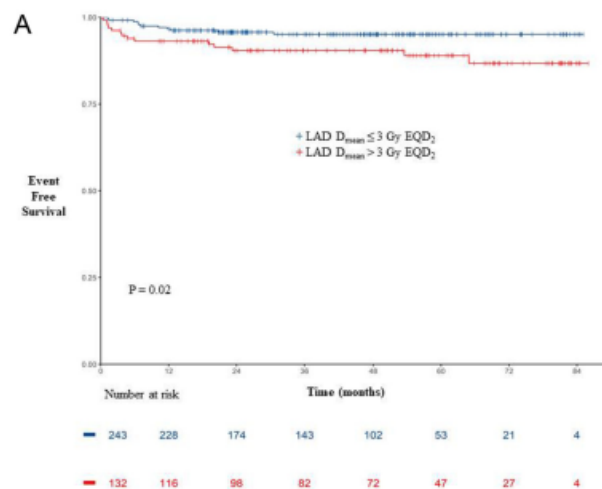
	Feng et al. (IJROBP 2011)	Duane et al. (RO 2017)	Milo et al. (RO 2020)	Loap et al. (PRO 2021)
Coronary artery				
Left anterior descending	X	X	X	
Right	X	X	X	
Circumflex	X	X	X	
Coronary subsegmentation		X	X	
Cardiac cavities				
Left ventricle	X	X	X	
LV segmentation		X (5 substructures)	X (4 substructures)	
Right ventricle	X	X	X	
Right auricle	X	X	X	
Left auricle	X	X	X	
Conduction node				
Sinoatrial node				X
atrioventricular node				X
Valves				
Mitral	X			
Pulmonary	X			
Tricuspid	X			
Aortic	X			

Artère interventriculaire antérieure

Etude épidémiologique sur une cohorte de 375 patientes consécutives (Université du Michigan)

Paramètres prédictifs d'une toxicité cardiaque majeure (6.1%; IC, SCA, péricardite, arythmie)

- Dose moyenne IVA > 3 Gy EQD₂ ($\alpha/\beta=2$)
 - Dmax IVA > 7Gy EQD₂
 - MHD > 1.3 Gy EQD₂
- si 15 fx : Dmean < 5 Gy
si 15 fx : Dmax < 10 Gy
si 15 fx : MHD < 2.5 Gy

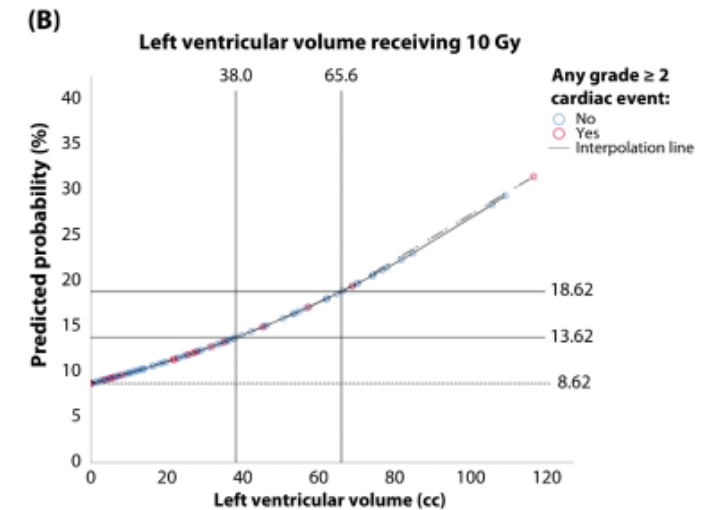
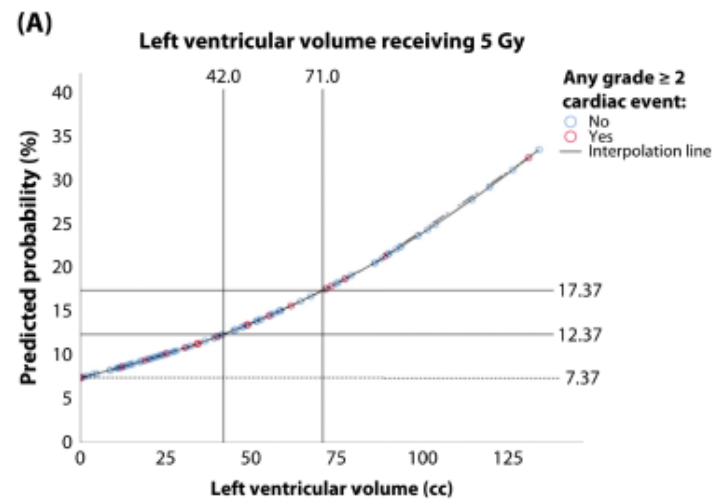
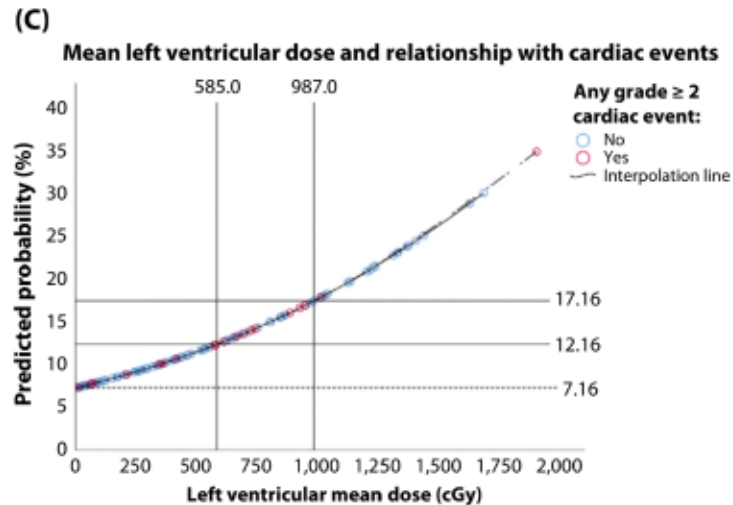


Ventricule gauche

Modélisation du risque de toxicité à partir d'une cohorte de 189 patientes issues d'un essai (Université d'Alberta)

Paramètres prédictifs d'un surrisque de 5% de toxicités cardiaques G2+ (12%; IC, SCA, troubles de conduction)

- Dose moyenne > 5.85Gy
- V5 > 42cc
- V10 > 38cc



Autres sous-structures

Autres cavités cardiaques

- Etude en cours (IRSN)
- Dose à OD supérieure pour les patientes avec arrhythmies (NS)

Nœuds de conduction

- Etude en cours (IRSN)

Valves

- La valve pulmonaire est la plus exposée en cas de radiothérapie mammaire
- En hématologie : $D_{max} > 30\text{Gy} \rightarrow > 3\%$ à 30 ans

Errahmani et al. Frontiers in oncology 2022
McWilliam et al. IJROBP 2022
Kim et al. JAMA oncol 2022
Cutter et al. JNCI 2015

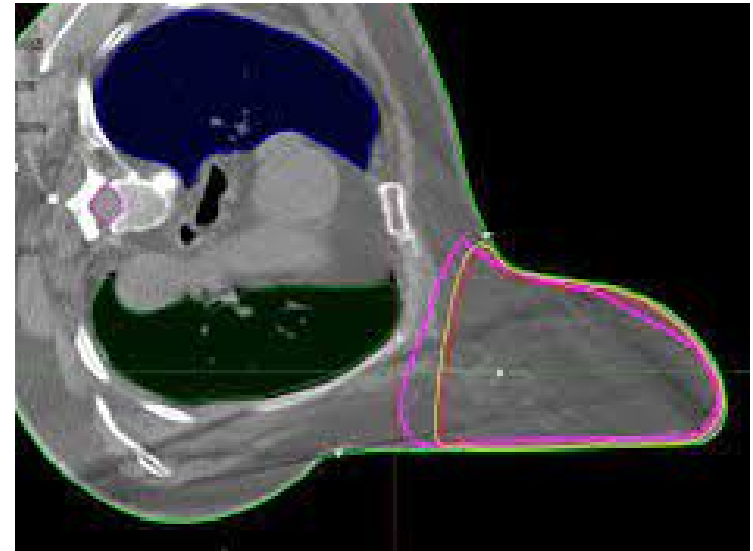
Méthodes d'épargne cardiaque

Techniques de radiothérapie

- VMAT
- Positionnement alternatifs (DLI, décubitus ventral)
- Protonthérapie :
 - Essais en cours : RADCOMP (USA), DBCG (Scandinavie), PARABLE (UK)
 - Indications (Institut Curie) : reirradiation, jeunes, BRCA, FDR, bilatéral

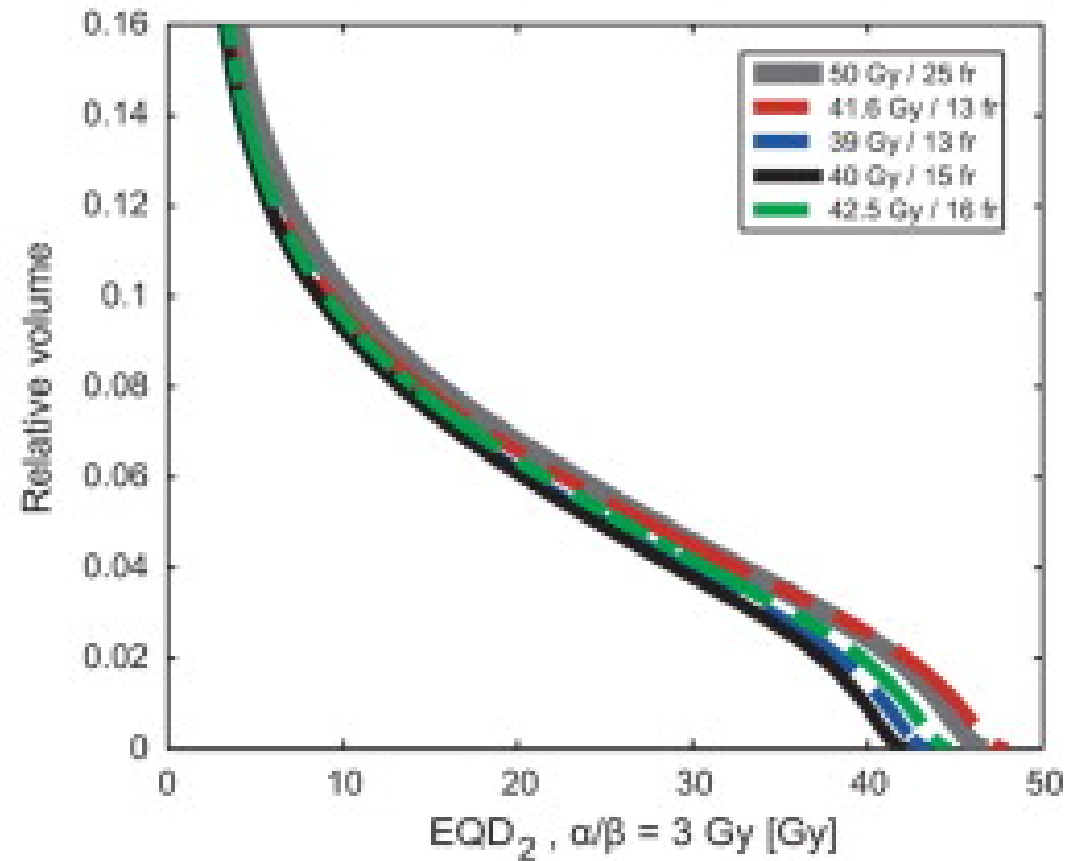
Préparation du traitement en respiration bloquée (DIBH)

Planification avec réduction des CTV (irradiation partielle)



DLI

Hypofractionnement et dose cardiaque équivalente



Quelles contraintes de dose au cœur et aux sous-structures ?

1. Recommandations du DEGRO (2019), issues essentiellement d'analyses paracliniques

- MHD < 2.5Gy
- Dose moyenne au VG < 3 Gy
- Dose moyenne à l'IVA < 10 Gy

2. Propositions à partir des données cliniques disponibles en 2023

		EQD2	5 fractions	15 fractions	25 fractions	28 fractions	33 fractions
Whole heart	Dmean	1.3	2.15	2.4	2.4	2.52	2.64
Coronary artery							
LAD	Dmean	3	4.2	5.1	5.1	5.6	5.6
	Dmax	7	7.9	10.4	11.5	11.5	11.9
<i>Circumflex and Right</i>				<i>Simil</i>			
Left ventricle	Dmean	3.2	4.5	5.4	5.9	5.9	5.9
<i>No hotspot (apical)</i>							

Conclusion

La radiothérapie n'est pas la seule cause de toxicité cardiaque dans la prise en charge du cancer du sein

Les modèles linéaires ne sont pas applicables en IMRT et surestiment le risque d'infarctus

La MHD n'est pas représentative de la dose aux sous-structures en IMRT et devrait être maintenue sous 2.5Gy (en 15 fractions)

Plusieurs sous-structures ont été définies mais les données cliniques n'en valident que deux (VG et IVA), avec des seuils stringents

- Dose moyenne au VG < 5 Gy (en 15 fractions) <3 Gy selon le DEGRO
- Dose moyenne à l'IVA < 5 Gy (en 15 fractions) <10 Gy acceptable selon le DEGRO
- Dose maximale à l'IVA < 10 Gy (en 15 fractions)

Plusieurs options existent pour maintenir les doses aux sous-structures sous les seuils identifiés (VMAT, DIBH, DLI, proton)

L'hypofractionnement diminue la dose biologique au cœur

Merci pour votre attention