



**HAL**  
open science

## Complications cardiaques de la radiothérapie mammaire

Emmanuel Kammerer, Jennifer Le Guévelou, Sophie Jacob, Julien Geffrelot, Serge Danhier, Eric Saloux, François Sichel, Carine Laurent, Christelle Levy, Juliette Thariat

### ► To cite this version:

Emmanuel Kammerer, Jennifer Le Guévelou, Sophie Jacob, Julien Geffrelot, Serge Danhier, et al.. Complications cardiaques de la radiothérapie mammaire. Bulletin du Cancer, 2019, 106 (4), pp.379-388. 10.1016/j.bulcan.2019.01.020 . hal-02160245

HAL Id: hal-02160245

<https://normandie-univ.hal.science/hal-02160245>

Submitted on 22 Oct 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Complications cardiaques de la radiothérapie mammaire

---

## *Cardiac complications of breast radiation therapy*

***Emmanuel Kammerer<sup>1</sup>, Jennifer Le Guévelou<sup>1</sup>, Sophie Jacob<sup>2</sup>, Julien Geffrelot<sup>1</sup>, Serge Danhier<sup>1</sup>, Eric Saloux<sup>3</sup>, François Sichel<sup>1</sup>, Carine Laurent<sup>1</sup>, Christelle Levy<sup>1</sup>, Juliette Thariat<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>: Centre de lutte contre le cancer François Baclesse, 3 avenue du général Harris, 14000 Caen

<sup>2</sup>: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, 31 avenue de la Division Leclerc, 92262 Fontenay-aux-Roses

<sup>3</sup>: CHU de Caen, Service de cardiologie, avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen

**Auteur correspondant :** Juliette Thariat,

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

e-mail : [jthariat@gmail.com](mailto:jthariat@gmail.com)

## 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'événements 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.

**Keywords:** 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 (RT) est un standard, avec des indications d'irradiation mammaire (post-tumorectomie)<sup>1</sup>, de paroi, ou locorégionale (en cas d'envahissement ganglionnaire) variables en fonction de la présentation de la maladie <sup>2</sup>. Trois essais randomisés ont été entrepris entre 1991 et 2007 pour évaluer l'impact d'une irradiation adjuvante

ganglionnaire (irradiation axillaire, chaîne mammaire interne, sus-claviculaire) en cas d'envahissement axillaire. L'essai Canadien MA.20 retrouvait un bénéfice absolu en survie à 5 ans de 1.6 %<sup>3</sup>, l'essai international EORTC 22922-10925 retrouvait un bénéfice absolu en survie à 10 ans de 1.6 %<sup>2</sup>. Un essai français<sup>4</sup> comportait une randomisation pour l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI), et retrouvait un bénéfice absolu en survie spécifique liée au cancer du sein de 3.3 % à 10 ans, cependant sans différence statistiquement significative par rapport au bras sans irradiation de la CMI. 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 adjuvante de celle-ci a été progressivement abandonnée, entre les années 1990 et 2015, 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. À 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 CMI<sup>5</sup>. Le bénéfice dans les quatre études présentées paraît donc excéder le risque. Une publication récente a remis la morbidité cardiaque au centre des préoccupations. Ainsi, Darby<sup>6</sup> *et al.* ont rapporté en 2013 une relation linéaire de 7 % d'excès de risque cardiovasculaire (ischémique) par Gy additionnel de dose moyenne cardiaque post-irradiation mammaire adjuvante en radiothérapie conformationnelle classique (RT3D), et ce, indépendamment des traitements systémiques. Ces données ont été confirmées dans une étude indépendante en corrélant la dose moyenne à celle reçue au ventricule gauche<sup>7</sup>. 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 est de plus en plus pratiquée en routine 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.*<sup>6</sup>.

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'incidence des complications cardiaques post-radiothérapie, et des moyens de prévention des complications cardiaques, en situation adjuvante.

## **Augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire**

### Mise en évidence d'un lien entre événements cardiaques et dose moyenne

Darby *et al.* ont publié en 2013 une étude rétrospective, cas-témoin, sur 2168 patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie mammaire adjuvante entre 1958 et 2001<sup>6</sup>. Il existait un excès de maladie cardio-vasculaire après radiothérapie adjuvante. L'excès de risque était linéairement associé à la dose moyenne cardiaque, et était évalué à 7.4 % par Gy de dose moyenne, dès 5 ans après radiothérapie, et sans seuil apparent. Cet excès de risque persistait au-delà de 20 ans après radiothérapie. Les données dosimétriques étaient obtenues par reconstruction 3D, certains traitements ayant été réalisés en 2D (et donc sans scanner de centrage). Les facteurs de risque cardio-vasculaires ne semblaient pas jouer de rôle dans la survenue des événements cardio-vasculaires décrits. Cette étude comportait néanmoins certains biais (anciennes techniques de radiothérapie, reconstitution a posteriori des données dosimétrique).

Van Den Bogaard *et al.* ont mené une étude rétrospective de validation du lien entre dose moyenne cardiaque et excès de risque cardio-vasculaire, chez 910 patientes traitées entre 2005 et 2008, ayant toutes bénéficié d'un scanner de centrage initial<sup>7</sup>. L'excès de risque cumulé était de 1.13 % dans les 9 années de suivi (ce qui signifie qu'approximativement 10 patientes sur 910 avaient eu un événement cardio-vasculaire directement imputable à la radiothérapie). En analyse multivariée, la présence d'au moins un facteur de risque cardio-vasculaire était associée avec un excès de risque (rapport des risques à 6.180, intervalle de confiance (CI95)[1.837 ; 20.790], p=0.003).

### Incidence de la toxicité cardiaque post-radiothérapie

Plusieurs études ont évalué la morbidité cardiaque radio-induite selon des méthodes variables. Rehammar *et al.* ont évalué l'incidence des complications cardiaques post-radiothérapie et post-anthracyclines dans une étude rétrospective danoise portant sur 19 464 patientes traitées entre 1977 et 2005, avec un suivi médian de 10.5 années<sup>8</sup>. Le ratio d'incidence de pathologies cardiaques entre patientes ayant un cancer du sein gauche ou droit était de 1.05 (CI95 [1.01 ; 1.09], p=0.01). De la même manière, le ratio d'incidence était de 1.11 (CI95 [1.03 ; 1.20], p=0.005) si une irradiation adjuvante était réalisée ou non. De la même façon, Cheng *et al.* ont réalisé une méta-analyse de 39 études (1 191 371 patients) publiées entre 1980 et 2015 qui présentaient un risque relatif de morbi-mortalité cardio-vasculaire<sup>9</sup>. Les risques relatifs (cancers du sein gauche ou droit) étaient, pour les maladies coronaires de 1.29 (CI95 [1.13 ; 1.48]), pour la mortalité cardiaque de 1.22 (CI95 [1.08-1.37]), et pour la mortalité toutes causes confondues de 1.05 (CI95 [1.01 ; 1.10]). Les risques relatifs (radiothérapie adjuvante ou pas de radiothérapie) étaient, pour les maladies coronaires, de 1.30 (CI 95 % [1.13 ; 1.49]), et 1.38 pour la mortalité cardio-vasculaire (CI95 [1.18 ; 1.62]). La radiothérapie était associée à une augmentation absolue du risque de 76.4 cas pour les maladies coronaires et de 125.5 cas pour les décès d'origine cardiaque, pour 100 000 patientes-année. Par ailleurs, selon une analyse systématique de la littérature de Taylor *et al* (données individuelles de 40 781 patientes dans des essais randomisés) avec ou sans radiothérapie adjuvante<sup>10</sup>, la dose moyenne cardiaque délivrée était de 4.4 Gy, avec une année médiane d'irradiation à 2010 (donc avec des modalités modernes d'irradiation). L'excès de risque de mortalité cardiaque (1253 décès) était de 1.30 (CI95 [1.15 ; 1.46], p<0.001). L'excès de risque cardio-vasculaire était évalué à 0.04 % par Gy de dose moyenne cardiaque.

Sardar *et al.* ont évalué à 95 le nombre de patientes à traiter pour révéler une toxicité (*Number Needed to Harm*) via une revue incluant 289 109 patientes issues de 13 études observationnelles<sup>11</sup>. Le risque relatif de mortalité d'origine cardiaque était du même ordre que les précédentes études citées avec 1.23 (radiothérapie du sein gauche versus sein droit, CI95 [1.07 ; 1.18], p<0.001) à 15 ans.

L'incidence des complications ischémiques post-radiothérapie nécessite de prendre en compte la dose moyenne délivrée au cœur lors de l'étape de dosimétrie. Semblant survenir chez quelques pourcents

des patients seulement, son risque est cependant majoré par la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires.

## **Facteurs de risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire post-radiothérapie**

### [Prise en compte de l'artère InterVentriculaire Antérieure \(IVA\)](#)

L'excès de risque cardio-vasculaire post-radiothérapie adjuvante est linéairement lié à la dose moyenne cardiaque, dans la radiothérapie 3D, tel qu'établi par Darby *et al.* et Van Den Bogaard *et al.*<sup>6,7</sup>. Une représentation de la dose classiquement délivrée en radiothérapie 3D est visible à la partie supérieure de la figure I. La dose moyenne reflète cependant une réalité hétérogène, la majeure partie du cœur ne recevant pas de dose, en radiothérapie 3D. Le volume cardiaque irradié à forte dose contient en réalité l'artère coronaire InterVentriculaire Antérieure (IVA) et la partie antérieure du ventricule gauche. Nilsson *et al.* ont réalisé une étude rétrospective avec croisement des bases de données suédoises de radiothérapie (1970-2003) et de coronarographies (1990-2004)<sup>12</sup>. Après analyse de 199 patientes, le rapport de cote entre radiothérapie du sein gauche et droit était de 7.22 pour les sténoses serrées de l'IVA et de l'artère diagonale. De Almeida *et al.* ont réalisé une étude dosimétrique en inspiration bloquée chez une patiente traitée au niveau du sein gauche et de la chaîne mammaire interne<sup>13</sup>. Les plans de traitement obtenus (avec différentes techniques de radiothérapie) satisfaisaient les contraintes de dose employées. Cependant, la dose délivrée à l'IVA pouvait être optimisée dans un deuxième temps, avec une réduction absolue d'environ 20 %, sans impact sur la couverture des volumes-cibles. Il n'existe cependant pas actuellement de contraintes de dose *a priori* sur l'IVA, par manque de données dosimétriques (l'IVA n'étant pas systématiquement délimitée en pratique courante). Par ailleurs, il existe une variabilité inter-observateurs dans la délimitation de l'IVA. Enfin, l'IVA est mobile avec la respiration et les battements cardiaques. Sur 20 scanners de centrage couplés à des électrocardiogrammes, en inspiration bloquée et en expiration bloquée<sup>14</sup>, l'IVA se déplaçait, en moyenne, entre systole et diastole, de  $3.0 \pm 1.6$  mm en axe droite-gauche, de  $2.8 \pm 1.5$  mm en hauteur, et  $3.6 \pm 2.0$  mm en antéropostérieur. Entre inspiration et expiration bloquées, les

mouvements moyens de l'IVA étaient de  $3.3 \pm 1.5$  mm en axe droite-gauche, de  $8.0 \pm 3.4$  mm en hauteur, et  $3.8 \pm 1.8$  mm en antéropostérieur. L'optimisation dosimétrique sur une structure aussi fine et mobile devrait faire appel à un volume prévisionnel à risque, dans lequel l'artère se trouve réellement en permanence. La marge optimale d'un tel volume reste à déterminer.

La pertinence clinique de l'épargne de l'IVA reste encore à évaluer, en l'absence de suivi à long terme. Néanmoins, une cohorte de 456 patientes irradiées entre 1958 et 2001 sur le sein droit ou gauche, et ayant eu un évènement coronaire majeur ultérieurement<sup>15</sup>, a permis de montrer une corrélation significative entre le côté traité et la différence de dose délivrée pour le segment coronaire ischémique. 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.

### Dose moyenne cardiaque et dose délivrée au ventricule gauche

Van den Bogaard<sup>7</sup> *et al.* ont retrouvé, dans leur cohorte, que le volume du ventricule gauche recevant 5 Gy était le meilleur paramètre prédictif d'événements coronaires aigus, après radiothérapie 3D. Après analyse multi-variée et optimisation, concernant la toxicité cardio-vasculaire, le un modèle de probabilité de complications des tissus sains à 9 ans employait : le volume de ventricule gauche recevant 5 Gy, l'âge, et une pondération des facteurs de risque cardio-vasculaires (c-statistique, 0.83, CI95 [0.75-0.91]). La valeur prédictive de ce modèle était meilleure que celle de la dose moyenne cardiaque ( $p=0.42$ ). Ce résultat suggère que la dose moyenne cardiaque, en 3D, est un reflet indirect du risque de toxicité cardiaque ultérieur. L'impact de la dose moyenne cardiaque, telle que montré par Darby *et al.* dépend peut-être également 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 risque liés à la radiothérapie (NTCP, *Normal Tissue Complication*

*Probability*)<sup>16</sup>. 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 faibles doses (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 un autre contexte, McWilliam *et al.* ont évalué la corrélation entre la survie des patients et la dosimétrie cardiaque, chez 1101 patients traités par radiochimiothérapie pour un carcinome pulmonaire<sup>17</sup>. L'irradiation de la partie inférieure du cœur était associée à une moins bonne survie ( $p < 0.001$ ) avec une dose-seuil à 8.5 Gy, après appariement sur les facteurs significatifs en analyse univariée. Ceci suggère que certaines régions cardiaques sont particulièrement sensibles à la radiothérapie.

### Rôle des facteurs de risque cardio-vasculaire usuels

Chang *et al.* ont mené une étude de registre cas-témoins sur 9135 patientes ayant eu un évènement cardio-vasculaire (dont 1015 après un carcinome mammaire)<sup>18</sup>. Après appariement sur l'âge, les comorbidités, et le statut tabagique, les patientes ayant eu un cancer du sein et qui avaient eu de la radiothérapie n'avait pas plus de risque de développer un évènement cardio-vasculaire à 5 et 10 ans, sans doute par insuffisance du recul. Cependant, le risque d'évènement cardio-vasculaire était majoré chez les patientes ayant eu un cancer du sein et n'ayant pas d'activité physique adaptée. Selon la revue de littérature sur données individuelles<sup>10</sup>, le risque de décès d'origine cardio-vasculaire était de 1 % pour les fumeurs et de 0.3 % pour les non-fumeurs (de manière analogue, le taux de cancer du poumon était de 4 % chez les fumeurs pour 0.3 % pour les non-fumeurs). Très peu des patientes dont les données étaient analysées avaient reçu un traitement systémique (23 % d'hormonothérapie et 19 % de chimiothérapie). Boero *et al.* ont évalué le taux de coronarographies après radiothérapie, chez 29102 patientes traitées entre 2000 et 2009<sup>19</sup>. Les patientes irradiées au niveau du sein gauche avaient un léger excès de risque (1.04, CI95 [1.00, 1.08]) d'avoir une pathologie coronarienne. Cet excès de risque était significatif dans le sous-

groupe de patientes ayant des antécédents cardio-vasculaires avant radiothérapie, avec un taux de coronarographies de 10.5 % (côté gauche) versus 7.7 % (côté droit). Cho *et al.* ont montré via une étude rétrospective sur 4333 patientes irradiées entre 1996 et 2010 l'impact de la dyslipidémie (rapport de risque à 5.567) et du tabac (rapport de risque à 5.991). L'âge de plus de 50 ans et le trastuzumab étaient également des facteurs de risque d'événements cardio-vasculaires<sup>20</sup>.

### Rôle du traitement adjuvant

Cao *et al.* ont évalué les facteurs de risque de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, chez 137 patientes ayant eu une radiothérapie mammaire gauche adjuvante, dont 64 patientes avaient eu du trastuzumab concomitamment<sup>21</sup>. Une baisse transitoire de la fraction d'éjection (de grade I) était retrouvée chez 7.8 % des patientes ayant reçu du trastuzumab. En analyse multivariée, l'indice de masse corporelle et un début du trastuzumab pendant la radiothérapie était associé à un excès de risque.

Dans l'étude de Rehammar *et al.*, le ratio était plus important (1.32) chez les patientes qui avaient reçu des anthracyclines (CI95 [1.02-1.70], p=0.03)<sup>8</sup>. Ce résultat suggère un effet additif des toxicités liées à la chimiothérapie et de celles liées à la radiothérapie. Ce ratio d'incidence était aussi plus élevé chez les patientes de moins de 50 ans (1.44). Boekel *et al.*<sup>22</sup> ont évalué 70 000 patientes irradiées entre 1989 et 2005. L'administration d'une chimiothérapie au-delà de 1997 (donc comportant des anthracyclines) était un facteur de risque d'événements cardio-vasculaires tardifs, avec un rapport de risque de 1.35.

## **Prévention primaire**

### Place de la RCMI dans les irradiations adjuvantes

#### **Sein seul ou paroi**

La radiothérapie conformationnelle (RT3D) emploie 2 faisceaux tangentiels pour traiter le sein, et un faisceau oblique antérieur pour l'aire sus-claviculaire. Elle 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.*<sup>23</sup> 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 d'emblée informatiquement le nombre et le positionnement des faisceaux. Les faisceaux ne portent pas la même énergie en leur sein, via un collimateur multi-lames monté dans la tête de l'appareil.

La couverture était identique entre les 2 bras (Tableau 1), mais avec moins de surdosage dans le bras avec champ dans le champ. 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<sup>24</sup>. 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.<sup>10</sup> 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<sup>25</sup>.

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<sup>26</sup>. 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 (Tableau 1)<sup>27</sup>. 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<sup>28</sup>. Les couvertures étaient similaires, avec une meilleure conformation de dose pour la RCMI. Cette technique semble par ailleurs bien tolérée.

La RCMI avec arc-thérapie est une alternative à la RT 3D. Elle permet généralement d'assurer une meilleure couverture des volumes-cibles, en particulier les aires ganglionnaires.

### **Majoration des faibles doses par la RCMI**

Dans les irradiations de sein seul, Xie *et al.*<sup>29</sup> 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)<sup>30</sup>. La RCMI offrait une meilleure homogénéité du PTV mais également une meilleure épargne des volumes irradiés à forte dose des OAR (Tableau 2). Les volumes irradiés à faibles doses 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)<sup>27</sup>. Cependant, la RT3D

en respiration bloquée offrait une meilleure épargne des volumes cardiaques irradiés à faibles doses que l'arc-thérapie en respiration bloquée (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 faibles doses (Figure 1). Du fait de la majoration des volumes d'OAR recevant une faible dose, la RCMI majore probablement le risque de second cancer. Grantzau *et al.* ont évalué le lien entre dose moyenne pulmonaire et cancer pulmonaire radio-induit, dans une étude danoise cas-témoins<sup>31</sup>. L'analyse de 151 cas et de 443 témoins a retrouvé un excès de risque de 8.5 % par Gy de dose moyenne pulmonaire (CI95 [3,1 ; 23,3],  $p < 0.001$ ). Les dosimétries étaient évaluées après reconstruction 3D (les cas ayant été irradiés entre 1982 et 2007). Ce risque était majoré par le statut tabagique, à 17.3 % par Gy (CI95: [4,5%, 54%],  $p < .005$ ).

La RCMI est actuellement employée dans les irradiations de sein ou de paroi avec aires ganglionnaires car elle permet d'assurer une meilleure couverture des volumes cibles. Elle majore les volumes d'OAR irradiés à faibles doses. De ce fait, elle est probablement associée à un excès de risque de second cancer plus important que la 3D.

## **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 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 audio-visuel est réalisé afin d'optimiser la régularité des cycles respiratoires. Cette technique a été évaluée prospectivement par Schöenberg *et al.*<sup>32</sup> 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., Vikström *et al*<sup>16</sup> 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<sup>34</sup>. 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. Giraud *et al.* ont réalisé une étude prospective évaluant l'apport de l'asservissement respiratoire, dans le cadre du groupe de soutien aux thérapeutiques innovantes coûteuses<sup>35</sup>. Avec l'inclusion de 401 patientes, cet essai a montré une nette amélioration de divers paramètres dosimétriques dans la radiothérapie pulmonaire, avec un coût acceptable.

En utilisant les résultats de risque cardio-vasculaire publiés par Darby en 2013<sup>6</sup>, le taux d'événement 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.

### [Impact du fractionnement et de la position de traitement](#)

Une 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)<sup>36</sup>.

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)<sup>37</sup>. 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<sup>38</sup>. 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.

## **Protonthérapie**

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.*<sup>39</sup> 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 faibles doses (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.*<sup>40</sup> 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'IVA (dose moyenne : 5.6 Gy en RCMI, inférieure à 0.1 Gy en protonthérapie, dose maximale à 31.8 Gy en RCMI, inférieure à 1 Gy en protonthérapie). Stick *et al.*<sup>41</sup> 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.*<sup>6</sup>) sur les doses moyennes cardiaques obtenues, ils ont évalué le sur-risque d'événement cardio-vasculaire à 10 ans à 1.0 % en photons, et à 0.13 % en protonthérapie.

La protonthérapie pourrait probablement être utile pour limiter la dose cardiaque dans des situations sélectionnées.

### **Radiothérapie partielle accélérée**

La radiothérapie partielle accélérée consiste à irradier une partie seulement du sein, contenant l'ancienne zone tumorale. Du fait de la réduction du volume irradié, une accélération du traitement est possible (la dose journalière dépassant 2 Gy). Livi *et al.* ont réalisé un essai randomisé comparant une irradiation partielle à la dose de 5 fois 6 Gy à une radiothérapie classique (50 Gy en 25 fractions sur le sein en totalité, puis 8 fractions de 2 Gy en complément sur l'ancien lit tumoral)<sup>42</sup>. Après randomisation 1 pour 1 de 520 patientes entre 2005 et 2013, et un suivi médian de 5 ans, il n'y avait pas de différence de survie globale, ni de survie sans récurrence intra-mammaire. Les résultats cosmétiques étaient meilleurs en cas d'irradiation partielle.

Offrant des résultats carcinologiques similaires (sous réserve d'un recul encore insuffisant), l'irradiation partielle accélérée pourrait permettre de diminuer les doses délivrées au cœur. La radiothérapie per-opératoire (consistant à délivrer une forte dose sur le lieu tumoral immédiatement après son excision) est encore à l'étude.

### **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 ...)<sup>43</sup>. 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<sup>44,45</sup>.

## Conclusion

La radiothérapie mammaire adjuvante apporte un bénéfice significatif en termes de contrôle local de survie sans progression locale et de survie spécifique. Les complications cardio-vasculaires induites surviennent tardivement, avec au premier plan les complications ischémiques, responsables d'une surmortalité dans les études historiques. Elles semblent directement corrélées à la dose moyenne cardiaque en RT3D. La RCMI s'est imposée comme une pratique courante dans les irradiations à volume complexe, même si elle majore la dose cardiaque. Des alternatives semblent émerger pour réduire la dose moyenne cardiaque. Un suivi longitudinal de cohortes est par ailleurs nécessaire.

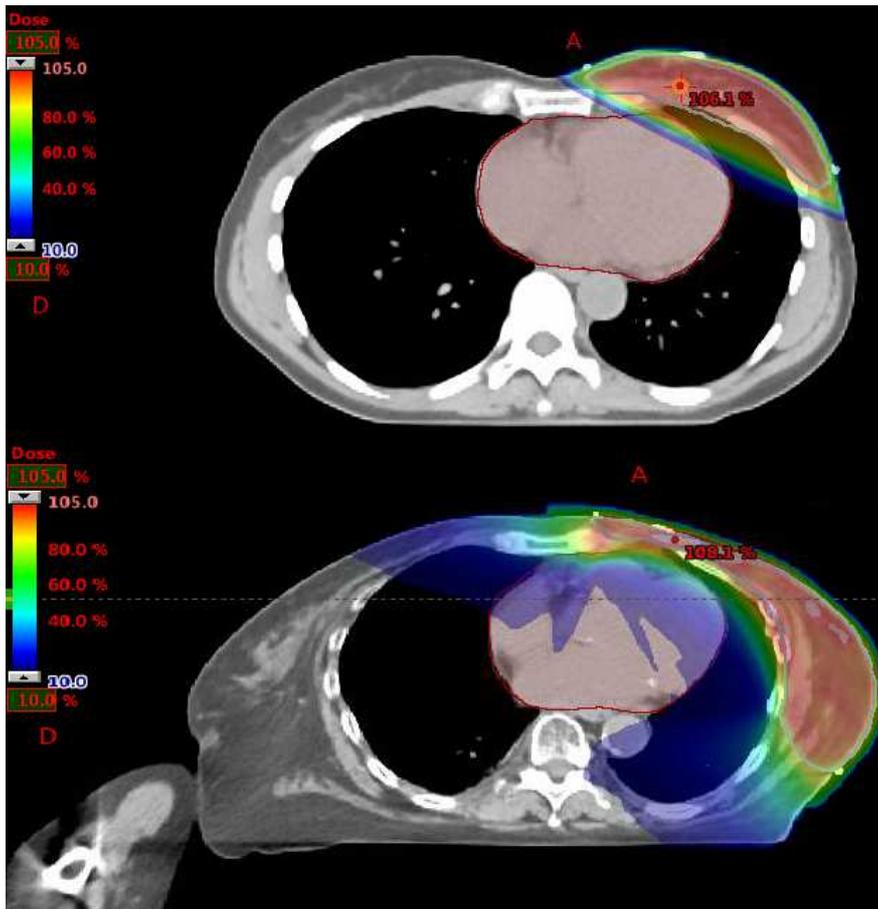
## Références

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. Whelan, T. J. *et al.* Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 307–316 (2015).
4. 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).
5. 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).
6. 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).
7. 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).
8. Rehammar, J. C. *et al.* Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977–2005. *Radiother. Oncol.* **123**, 299–305 (2017).
9. Cheng, Y.-J. *et al.* Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J. Am. Heart Assoc.* **6**, e005633 (2017).
10. Taylor, C. *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.* **35**, 1641–1649 (2017).
11. Sardar, P. *et al.* Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis: Cardiovascular Mortality after Breast Cancer Radiotherapy. *Clin. Cardiol.* **40**, 73–81 (2017).
12. Nilsson, G. *et al.* Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **30**, 380–386 (2012).
13. de Almeida, C. E. *et al.* Potential benefits of using cardiac gated images to reduce the dose to the left anterior descending coronary during radiotherapy of left breast and internal mammary nodes. *Cancer/Radiothérapie* **16**, 44–51 (2012).

14. Kataria, T. *et al.* Quantification of coronary artery motion and internal risk volume from ECG gated radiotherapy planning scans. *Radiother. Oncol.* **121**, 59–63 (2016).
15. Taylor, C. *et al.* Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2288–2296 (2018).
16. Schneider, U., Ernst, M. & Hartmann, M. The dose-response relationship for cardiovascular disease is not necessarily linear. *Radiat. Oncol.* **12**, (2017).
17. McWilliam, A. *et al.* Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *Eur. J. Cancer* **85**, 106–113 (2017).
18. Chang, J. S., Shin, J., Park, E.-C. & Kim, Y. B. Risk of cardiac disease after adjuvant radiation therapy among breast cancer survivors. *The Breast* **43**, 48–54 (2019).
19. Boero, I. J. *et al.* Modern Radiation Therapy and Cardiac Outcomes in Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **94**, 700–708 (2016).
20. Cho, W. K. *et al.* Which Patients with Left Breast Cancer Should be Candidates for Heart-Sparing Radiotherapy? *J. Breast Cancer* **21**, 206 (2018).
21. Cao, L. *et al.* Early cardiac toxicity following adjuvant radiotherapy of left-sided breast cancer with or without concurrent trastuzumab. *Oncotarget* **7**, (2016).
22. Boekel, N. B. *et al.* Cardiovascular Disease Risk in a Large, Population-Based Cohort of Breast Cancer Survivors. *Int. J. Radiat. Oncol.* **94**, 1061–1072 (2016).
23. 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).
24. Hacıislamoglu, E. *et al.* Dosimetric comparison of left-sided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy. *Phys. Med.* **31**, 360–367 (2015).
25. Rudat, V., Alaradi, A. A., Mohamed, A., Khaled, A.-Y. & Altuwaijri, S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat. Oncol.* **6**, 26 (2011).
26. Cho, B. J., Hurkmans, C. W., Damen, E. M., Zijp, L. J. & Mijnheer, B. J. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother. Oncol.* **62**, 127–136 (2002).
27. Osman, S. O. S., Hol, S., Poortmans, P. M. & Essers, M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother. Oncol.* **112**, 17–22 (2014).

28. Singla, R., King, S., Albuquerque, K., Creech, S. & Dogan, N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med. Dosim.* **31**, 190–196 (2006).
29. 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).
30. Beckham, W. A., Popescu, C. C., Patenaude, V. V., Wai, E. S. & Olivotto, I. A. Is Multibeam IMRT Better Than Standard Treatment for Patients With Left-Sided Breast Cancer? *Int. J. Radiat. Oncol.* **69**, 918–924 (2007).
31. Grantzau, T., Thomsen, M. S., Væth, M. & Overgaard, J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother. Oncol.* **111**, 366–373 (2014).
32. Schönecker, S. *et al.* Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst<sup>TM</sup>/Sentinel<sup>TM</sup> system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat. Oncol.* **11**, (2016).
33. 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).
34. Sakka, M., Kunzelmann, L., Metzger, M. & Grabenbauer, G. G. Cardiac dose-sparing effects of deep-inspiration breath-hold in left breast irradiation: Is IMRT more beneficial than VMAT? *Strahlenther. Onkol.* **193**, 800–811 (2017).
35. Giraud, P. *et al.* Respiratory Gating Techniques for Optimization of Lung Cancer Radiotherapy. *J. Thorac. Oncol.* **6**, 2058–2068 (2011).
36. 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).
37. Tjessem, K. H. *et al.* Long-term Cardiac Mortality After Hypofractionated Radiation Therapy in Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **87**, 337–343 (2013).
38. Kang, H. J., Kim, S.-W. & Son, S. H. The feasibility of a heart block with an electron compensation as an alternative whole breast radiotherapy technique in patients with underlying cardiac or pulmonary disease. *PLOS ONE* **12**, e0184137 (2017).
39. 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).
40. 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).

41. 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).
42. Livi, L. *et al.* Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur. J. Cancer* **51**, 451–463 (2015).
43. Gulati, G. *et al.* Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a  $2 \times 2$  factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur. Heart J.* **37**, 1671–1680 (2016).
44. 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).
45. 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).



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

Selon Pignol <i>et al.</i> [10]				Selon Cho <i>et al.</i> [14]			
	RT3D	RCMI	Valeur de p		RT3D	RCMI	Valeur de p
<b>V95%</b>	973 mL	958 mL	0.14	<b>V95% sein</b>	80%	89.3%	0.1
<b>V105%</b>	16.9%	7.7%	< 0.01	<b>V107% sein</b>	0.1%	2.5%	0.06
<b>V107%</b>	7.9%	2.6%	< 0.01	<b>V95%-V107% sein</b>	79.9%	86.8%	0.02
<b>V110%</b>	2.1%	0.5%	< 0.01	<b>V95% CMI</b>	94.1%	93.7%	0.8
<b>V115%</b>	0.1%	0%	< 0.01	<b>V107% CMI</b>	5.0%	2.0%	0.1
Osman <i>et al.</i> [15]							
	RT3D libre	RT3D bloquée	Arc-thérapie libre		Arc-thérapie bloquée		
<b>V95%</b>	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)		
<b>D1%</b>	116.6 ± 4.4	117.3 ± 4.4	111.4 ± 3.2		111.2 ± 2.4		
<b>Intervalle de confiance</b>	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 Bekham <i>et al.</i> [17]				Selon Osman <i>et al.</i> [15]		
	RCMI	RT3D	Valeur de p		RT3D bloquée	Arc-thérapie
<b>V40Gy</b>	<b>0.39%</b>	<b>6.6%</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>V30Gy</b>	4.9% ± 4.7	1.0% ± 1.2
<b>V30Gy</b>	<b>1.7%</b>	<b>12.5%</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>V20Gy</b>	<b>7.9% ± 7.3</b>	<b>3.9% ± 2.5</b>
<b>V20Gy</b>	<b>8.3%</b>	<b>22.1%</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>V5Gy</b>	<b>24.3% ± 15.0</b>	<b>33.6% ± 16.3</b>
<b>V10Gy</b>	41.3%	46.0%	0.13	<b>V2Gy</b>	<b>42.3% ± 13.7</b>	<b>87.1% ± 13.5</b>
<b>V5Gy</b>	<b>89.2%</b>	<b>75.2%</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>Dose moyenne</b>	<b>5.0Gy ± 2.1</b>	<b>5.8Gy ± 1.6</b>

Tableau 2 : Dosimétrie cardiaque des études de **Beckham *et al.*[17]** et de **Osman *et al.*[15]** . 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.