



HAL
open science

Etude des arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie pour le cancer du sein

Mohamed Yassir Errahmani

► **To cite this version:**

Mohamed Yassir Errahmani. Etude des arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie pour le cancer du sein. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASR018 . tel-04225712

HAL Id: tel-04225712

<https://theses.hal.science/tel-04225712v1>

Submitted on 3 Oct 2023

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.

Etude des arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie pour le cancer du sein

*Cardiac arrhythmias and conduction disorders after radiation therapy
for breast cancer*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Epidémiologie
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **Laboratoire d'épidémiologie des
rayonnements ionisants (IRSN)**, sous la direction de
Sophie JACOB, PhD, la co-direction de **Jean FERRIERES**, PU-PH.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 19 Septembre 2023, par

Mohamed Yassir ERRAHMANI

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Régine GSCHWIND

PU, UMR CNRS 6249 / Université Franche-Comté

Présidente

Eloi MARIJON

PU-PH, HEGP / Université Paris Cité

Rapporteur & Examineur

Laurent QUERO

PU-PH, Hôpital Saint Louis / Université Paris Cité

Rapporteur & Examineur

Valérie OLIE

PhD, HDR, Santé Publique France

Examinatrice

Titre : Étude des arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie pour le cancer du sein

Mots clés : Cancer du sein, Radiothérapie, Arythmies cardiaques et trouble de la conduction, Données médico-administratives, Dosimétrie, Épidémiologie

Résumé : La radiothérapie constitue un traitement majeur pour le cancer du sein, cependant elle peut être associée à une augmentation à moyen ou long terme (>5-10 ans) du risque de complications cardiaques. Parmi ces complications cardiaques, les connaissances spécifiques concernant le risque d'arythmies cardiaques et de troubles de la conduction étaient limitées.

Dans ce contexte, ce travail de thèse avait pour objectif d'étudier l'association entre la radiothérapie pour le cancer du sein et le risque de survenue d'arythmies cardiaques et/ou troubles de la conduction ainsi que d'explorer la relation dose-effet entre ce risque et la dose absorbée par le cœur et les sous-structures.

En s'appuyant d'abord sur les données médico-administrative de l'assurance maladie française, ce travail a montré que les patientes traitées par radiothérapie pour leur cancer du sein présentaient un risque accru d'implantation de pacemaker et de procédure d'ablation pour le traitement d'une arythmie supra-ventriculaire que la population générale (SIR=2,18 et 3,55 respectivement, $p < 0,05$).

En s'appuyant ensuite sur une étude cas-témoins (21 cas d'arythmie et 95 témoins), ce travail a permis de mettre en évidence l'importance de la dosimétrie des sous-structures cardiaques telles que l'oreillette droite ou les nœuds de conduction (nœud sino-atrial et nœud atrioventriculaire), en particulier pour les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein droit. Les doses élevées au niveau de l'oreillette droite et du nœud sino-atrial pourraient être associées à un risque accru d'arythmie bien que les résultats n'atteignent pas la significativité statistique (OR=1,50 et 1,20 respectivement, $p > 0,20$).

Ce travail de thèse a ainsi mis en évidence un risque potentiel d'arythmies et troubles de la conduction après une radiothérapie pour un cancer du sein et contribue à ouvrir des pistes de recherche intéressantes pour mieux quantifier les relations dose-réponse dans le but de développer des stratégies de prévention.

Title : Cardiac arrhythmias and conduction disorders after radiation therapy for breast cancer

Keywords : Breast cancer, Radiotherapy, Cardiac arrhythmia and Conduction disorder, Medico-administrative data, Dosimetry, Epidemiology

Abstract : Radiotherapy is a major treatment for breast cancer; however, it can be associated with a medium to long-term (>5-10 years) increase in the risk of cardiac complications. Specific knowledge regarding the risk of cardiac arrhythmias and conduction disorders among these cardiac complications was limited.

In this context, the objective of this work was to study the association between radiotherapy for breast cancer and the risk of developing cardiac arrhythmias and/or conduction disorders, as well as to explore the dose-response relationship between this risk and the absorbed dose by the heart and its sub-structures.

Based on medico-administrative data from the French health insurance, this study demonstrated that breast cancer patients treated with radiotherapy had an increased risk of pacemaker implantation and ablation procedures for

arrhythmia compared to the general population (SIR=2.18 and 3.55, respectively, $p < 0.05$).

Furthermore, using a case-control study design (21 cases of arrhythmia and 95 controls), this work highlighted the importance of dosimetry in cardiac sub-structures such as the right atrium and the conduction nodes (sinoatrial node and atrioventricular node), especially for patients treated with radiotherapy for right breast cancer. Elevated doses in the right atrium and sinoatrial node may be associated with an increased risk of arrhythmia, although the results did not reach statistical significance (OR=1.50 and 1.20, respectively, $p > 0.20$).

This thesis work has thus revealed a potential risk of arrhythmias and conduction disorders after radiotherapy for breast cancer and contributes to opening interesting research directions to better quantify the dose-response relationships with the aim of developing prevention strategies.

UNITE D'ACCUEIL ET FINANCEMENT

UNITE D'ACCUEIL

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire d'Epidémiologie des Rayonnements Ionisants de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) de Fontenay-aux-Roses. Pour des questions d'organisation et d'encadrement, j'ai effectué cette thèse à Toulouse, au sein l'unité INSERM UMR1295 CERPOP Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations, lieu de travail de ma directrice de thèse Sophie Jacob (IRSN) et unité de recherche de mon co-directeur de thèse Jean Ferrières (UMR1295).

FINANCEMENT

Cette thèse a été financée par un contrat doctoral MESRI de l'Ecole Doctorale de Santé Publique pour la période du 1^{er} octobre 2020 au 30 septembre 2023.

REMERCIEMENTS

Ces pages sont dédiées à tous ceux qui m'ont permis de mener à bien mes travaux de recherche pendant ma thèse.

D'abord, j'aimerais exprimer mes plus profonds et sincères remerciements à ma directrice de thèse Docteur Sophie JACOB pour avoir su m'initier au monde de la recherche, pour sa patience, sa bienveillance son encadrement, ses conseils et son soutien tout au long de ces trois années de thèse. Travailler avec elle était pour moi une grande source d'inspiration.

Je remercie également mon directeur de thèse, le Professeur Jean FERRIERES pour ses nombreux apports et remarques qui auront permis d'enrichir ce travail de thèse.

Merci à l'ensemble des membres du jury qui m'ont accordé leur temps afin de juger cette thèse : les Professeurs Régine GSCHWIND, Eloi MARIJON et Laurent QUERO.

Merci au Docteur David BROGGIO pour son implication concernant la dosimétrie de l'étude CAMBRIA RYTHMO.

Merci au Docteur Corinne MANDIN, cheffe du Laboratoire d'Epidémiologie de l'IRSN, pour son temps accordé à la relecture de mon manuscrit et pour ses remarques pertinentes.

Merci à tous les membres et ex-membres du LEPID qui ont participé à la réalisation de ce travail et qui m'ont toujours accueilli chaleureusement à Fontenay-aux-Roses.

Mes remerciements vont aussi à ma grande famille et mes amis qui, avec cette question récurrente, « quand est-ce que tu finiras tes études », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final.

Merci à Ouahb pour les 15 ans d'amitié, les moments qu'on a passé ensemble et les discussions que nous avons eues concernant ton sujet de thèse et le mien. Merci à Hamza et Abdelilah pour leurs accueils réguliers sur Paris et Montpellier. Je remercie également Ilyas pour son soutien et ses encouragements depuis notre arrivée en France.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée pour mon grand-père Allal, mon père Mohamed et ma mère Naima, qui ont participé tous les trois à l'initiation des premiers traits de ma personnalité et qui sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	10
Liste des figures	12
I. INTRODUCTION	17
A. Le cancer du sein	17
1. Anatomie du sein	17
2. Origine et processus du cancérisation du sein.....	18
3. Types de cancer du sein.....	20
4. Epidémiologie des cancers du sein.....	24
5. Traitements des cancers du sein.....	26
B. La radiothérapie du cancer du sein.....	31
1. Généralités sur les rayonnements ionisants	31
2. Les évolutions de la radiothérapie du cancer du sein.....	38
3. Principe et déroulement de la radiothérapie du cancer du sein.....	40
4. Irradiation du cœur au cours d'une radiothérapie.....	44
C. Arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie du cancer du sein.....	47
1. Arythmies cardiaques et troubles de la conduction.....	47
2. Etat de l'art sur le risque d'arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie du cancer du sein.....	54
D. Objectifs de la thèse	65
II. EVALUATION DU RISQUE D'ARYTHMIE CARDIAQUE ET DE TROUBLES DE LA CONDUCTION APRES RADIOTHERAPIE POUR UN CANCER DU SEIN A PARTIR DES DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES DE L'ASSURANCE MALADIE	67

A.	Introduction et objectifs :	67
B.	Matériels et méthodes	70
1.	Population d'étude	70
2.	Population cancer du sein	78
3.	Analyses statistiques	79
C.	Résultats :	81
1.	Taux d'incidence annuels de référence :	81
2.	Estimation des SIR	84
3.	Analyse de survie :	87
D.	Conclusion et éléments de discussion	93
III.	EVALUATION DE L'ASSOCIATION ENTRE EXPOSITION CARDIAQUE ET RISQUE D'ARYTHMIE A PARTIR D'UNE ETUDE CAS-TEMOINS NICHEE	98
A.	Introduction et objectifs	98
B.	Matériels et méthodes	101
1.	Population d'étude	101
2.	Dosimétrie cardiaque	105
3.	Analyses statistiques	107
C.	Résultats	109
1.	Caractéristiques de la population d'étude	109
2.	Dosimétrie cardiaque	111
3.	Dosimétrie des nœuds	115
4.	Impact de l'irradiation sur le risque d'arythmie	121
D.	Conclusion et éléments de discussion :	128
1.	Doses cœur, cavités cardiaques et foyers de conduction	128

2.	Association entre doses cardiaques et risque d'arythmie et trouble de la conduction.....	130
3.	Limites :	132
IV.	CONCLUSION GENERALE DE LA THESE ET PERSPECTIVES.....	135
A.	Principaux résultats sur l'étude du risque d'arythmie et troubles de la conduction après radiothérapie du cancer du sein	136
1.	Axe 1 – A partir des données medico-administrative de l'assurance maladie	136
2.	Axe 2 – A partir des données de l'étude cas-témoins	137
B.	Retombées des résultats et perspectives dans le domaine de la cardiotoxicité des radiothérapies pour le cancer du sein.....	140
1.	Pour les patientes.....	140
2.	Pour l'orientation de futures études	141
ANNEXES	153
Annexe 1	: Article - Risk of pacemaker implantation after radiotherapy for breast cancer : A study based on French nationwide health care database sample.....	154
Annexe 2	: Article - Association between Cardiac radiation exposure and the risk of arrhythmia in breast cancer patients treated with radiotherapy: A case–control study	161
Annexe 3	: Article - Supraventricular cardiac conduction system exposure in breast cancer patients treated with radiotherapy and association with heart and cardiac chambers doses	171

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE

Publications :

Mohamed Yassir Errahmani, Juliette Thariat, Jean Ferrières, Loic Panh, Medea Locquet, Maryse Lapeyre-Mestre, Gregory Guernec, Marie-Odile Bernier, Serge Boveda et Sophie Jacob. *Risk of pacemaker implantation after radiotherapy for breast cancer: A study based on French nationwide health care database sample.* **Int J Cardiol Heart Vasc.** **2021** Dec 25;38:100936. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100936.

Mohamed Yassir Errahmani, Médéa Locquet, Daan Spoor, Gaelle Jimenez, Jérémy Camilleri, Marie-Odile Bernier, David Broggio, Virginie Monceau, Jean Ferrières, Juliette Thariat, Serge Boveda, Youlia Kirova¹, Pierre Loap, Johannes A. Langendijk, Anne Crijns et Sophie Jacob. *Association between Cardiac radiation exposure and the risk of arrhythmia in breast cancer patients treated with radiotherapy: A case-control study.* **Front Oncol.** **2022** Jul 4;12:892882. doi: 10.3389/fonc.2022.892882.

Mohamed Yassir Errahmani, Médéa Locquet, David Broggio, Daan Spoor, Gaelle Jimenez, Jérémy Camilleri, Johannes A. Langendijk, Anne Crijns, Marie-Odile Bernier, Jean Ferrières, Juliette Thariat, Serge Boveda, Youlia Kirova, Pierre Loap, Virginie Monceau, et Sophie Jacob. *Supraventricular cardiac conduction system exposure in breast cancer patients treated with radiotherapy and association with heart and cardiac chambers doses.* **Clin Transl Radiat Oncol.** **2022** Nov 4;38:62-70. doi: 10.1016/j.ctro.2022.10.015.

Communications orales et affichées :

- **Juin 2021** - Congrès National de la Société Française de Radioprotection (**e-SFRP**)
Communication orale pré-enregistrée

Mohamed Yassir ERRAHMANI, Serge BOVEDA, Juliette THARIAT, Jean FERRIERES, Marie-Odile BERNIER, Sophie JACOB

Risque d'arythmie cardiaque après radiothérapie pour un cancer du sein : étude à partir des données médico-administratives de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) du Système National des Données de Santé (SNDS).

- **Août 2021** - Congrès international de la Société Européenne de Cardiologie (**ESC**)
Communication orale pré-enregistrée
Mohamed Yassir ERRAHMANI, Juliette THARIAT, Jean FERRIERES, Marie-Odile BERNIER, Serge BOVEDA, Sophie JACOB
Risk of pacemaker implantation (PMI) after radiotherapy (RT) for breast cancer (BC): a study based on French nationwide health care database sample.
- **Août 2022** - Congrès International d'Épidémiologie (**ADELFI**)
Communication pré-enregistrée.
Mohamed Yassir ERRAHMANI, Juliette THARIAT, Jean FERRIERES, Loic Panh, Médéa Locquet, Maryse Lapeyre-mestre, Gregory Guernec, Marie-Odile BERNIER, Serge BOVEDA, Sophie JACOB
Risque d'arythmie cardiaque après radiothérapie pour un cancer du sein : étude à partir des données médico-administratives de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) du Système National des Données de Santé (SNDS).
- **Janvier 2023** - Congrès International Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie (**JESFC**)
Communication orale (Présentation flash) :
Mohamed Yassir ERRAHMANI, Médéa Locquet, Daan Spoor, Gaelle Jimenez, Jérémy Camilleri, Marie-Odile Bernier, David Broggio, Virginie Monceau, Jean Ferrières, Juliette Thariat, Serge Boveda, Youlia Kirova, Pierre Loap, Johannes A. Langendijk, Anne Crijns and Sophie Jacob
Association between cardiac radiation exposure and the risk of arrhythmia and conduction disorders in breast cancer patients treated with radiotherapy: a case-control study.
- **Juin 2023** - Congrès National de la Société Française de Radioprotection (**SFRP**)
Communication orale :
Mohamed Yassir ERRAHMANI, Médéa Locquet, Daan Spoor, Gaelle Jimenez, Jérémy Camilleri, Marie-Odile Bernier, David Broggio, Virginie Monceau, Jean Ferrières, Juliette Thariat, Serge Boveda, Youlia Kirova, Pierre Loap, Johannes A. Langendijk, Anne Crijns et Sophie Jacob
Association entre exposition cardiaque aux rayonnements ionisants (RI) et risque d'arythmie chez les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Stades du cancer du sein	22
Tableau 2: Classification Tumor, Node, and Metastasis (TNM)	23
Tableau 3: Les différentes doses seuil d'exposition et leurs effets déterministes.....	37
Tableau 4: Critères de toxicité cardiaque selon la terminologie Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.....	55
Tableau 5: Codes CCAM d'indentification des PM.....	72
Tableau 6: Codes CCAM d'indentification des DEF.....	73
Tableau 7: Codes CCAM d'indentification des Ablations.....	74
Tableau 8: Détail des taux d'incidence annuels de référence d'implantation de PM par catégorie d'âge (/100 000).....	82
Tableau 9: Détail des taux d'incidence annuels de référence d'implantation de DEF par catégorie d'âge (/100 000).....	83
Tableau 10: Détail des taux d'incidence annuels de référence d'ablation par catégorie d'âge (/100 000).....	84
Tableau 11: Calcul du nombre de cas de PM observés et attendus jusqu'en 2018 dans les populations cancer du sein et les SIR correspondants.	85
Tableau 12: Calcul du nombre de cas d'ablations observés et attendues dans les populations cancer du sein et le SIR correspondants.	86
Tableau 13: Caractéristiques générales de la cohorte d'étude.....	89
Tableau 14: analyse des facteurs de risque associés à l'implantation du PM dans la population cancer du sein (N=3853).....	92
Tableau 15: Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude MEDIRAD BRACE.	102
Tableau 16: Questionnaire - Pathologies de la patiente (avant et/ou après.....	103
Tableau 17: Caractéristiques des patientes.....	110
Tableau 18: Paramètres dosimétriques du cœur, des sous-structures cardiaques.	112
Tableau 19: Rapport Dose moyenne à l'OD/Dose moyenne au cœur.....	115
Tableau 20: Paramètres dosimétriques des nœuds de conduction.....	116

Tableau 21: Associations entre les doses moyennes reçues par le NSA et le NAV et les doses moyennes reçues par le cœur et les sous-structures cardiaques.	117
Tableau 22: Association entre les doses cardiaques et le risque d'arythmie.....	124
Tableau 23: Association entre les doses aux NSA et NAV et le risque d'arythmie.	127

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anatomie du sein « Dessin François Poulain - Larousse Médical ».....	18
Figure 2: Différentes étapes de cancérisation du sein	20
Figure 3: Incidence et mortalité par cancer du sein en France 1990-2018.....	25
Figure 4: Capacité de pénétration des différentes formes de rayonnement « UNSCEAR, PNUE, "Radiation : Effets et sources", p.9 ».....	32
Figure 5: Les différentes doses en radioprotection « IRSN ».....	33
Figure 6: exemple d'exposition externe aux rayonnements ionisants (IRSN).....	34
Figure 7: exemple d'exposition interne aux rayonnements ionisants (IRSN).....	35
Figure 8: Les différentes étapes du processus de la radiothérapie.	41
Figure 9: Les différentes volumes cibles et critiques au cours d'un radiothérapie.	43
Figure 10: Histogramme Dose Volume du cœur d'une patiente traitée par radiothérapie pour un cancer du sein.....	46
Figure 11: Cavités cardiaques et système de conduction.....	48
Figure 12: Représentation graphique d'une onde QRS typique d'un ECG.....	49
Figure 13: Plan d'un scanner de radiothérapie (cancer du sein côté gauche). Illustration de la distribution de dose et de la localisation du nœud sino-auriculaire (SN), et du nœud auriculo-ventriculaire (AV). La zone verte correspond à des niveaux de doses modéré.....	64
Figure 14: Taux d'incidence annuels de référence d'implantation de PM.	81
Figure 15: Taux d'incidence annuels de référence d'implantation de DEF.....	82
Figure 16: Taux d'incidence annuels d'ablation (/100 000).....	83
Figure 17: diagramme de flux de la population d'étude.....	87
Figure 18: incidence cumulée d'implantation du PM en fonction du traitement par RT et de l'âge atteint comme échelle du temps.....	91
Figure 19: Corrélations entre la dose au cœur entier et celle aux structures cardiaques (ventricule gauche et droit, oreillette gauche et droite).	114

Figure 20: Relation entre la dose moyenne au NSA et les doses moyennes reçues par le cœur et les sous-structures cardiaques.....	119
Figure 21: Relation entre la dose moyenne au NAV et les doses moyennes reçues par le cœur et les sous-structures cardiaques.....	120
Figure 22: Distribution de la dose moyenne au cœur et aux sous-structures cardiaques.....	123
Figure 23: Distribution de la dose moyenne au NSA.....	125
Figure 24: Distribution de la dose moyenne au NAV.....	126

LISTE DES ACCRONYMES

3D-CRT : Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALD : Affections Longues Durées

ARN : Acide Ribonucléique

BACCARAT: BreAst Cancer and CArdiotoxicity Induced by RAdioTherapy

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CMI : Chaîne Mammaire Interne

CTV : Clinical Target Volume

DEF : Défibrillateur

DL50 : Dose Létale à 50% (en Gy)

Dmean : Dose moyenne

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

FA : Fibrillation atriale

GTV : Gross Tumor Volume

HDV : Histogramme Dose-Volume

Her2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy

IPM : Implantation du Pacemaker

IQ : Inter-Quartile (3ème quartile Q3 – 1 er quartile Q1)

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

IVA : Artère coronaire Inter-Ventriculaire Antérieure

NAV : Nœud Atrio-Ventriculaire

NSA : Nœud Sino Atrial

OD : Oreillette Droite

OG : oreillette Gauche

PM : Pacemaker

PTV : Planned Target Volume

QUANTEC : Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic)

RCP : Réunion de Concertation pluridisciplinaire

RI : Rayonnements ionisants

RT : Radiothérapie externe

SIR : Standardized Incidence Ratio

SNDS : Système National des Données de Santé

Sd_{HR} : SubDistribution Hazard Ratio

TPS : Treatment Planning System

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

VMAT : Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie

I. INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

A. Le cancer du sein

1. Anatomie du sein

Le sein est une glande exocrine hormonodépendante qui renferme la glande mammaire et qui se développe et fonctionne sous l'influence de deux hormones ovariennes qui sont l'œstrogène et la progestérone. Elle est composée de tissu adipeux, de tissu conjonctif, vasculaire et immunitaire ; ainsi que de glandes et de canaux dont l'ensemble est recouvert par la peau et se repose sur un large muscle thoracique appelé "muscle grand pectoral" (**Figure1**).

Le tissu adipeux forme la partie majeure du stroma mammaire, il joue le rôle d'un réservoir lipidique responsable de la production lactée.

Le tissu conjonctif est constitué de cellules appelées fibroblastes qui entre autres élaborent la matrice extracellulaire stromale de la glande mammaire qui régule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales mammaires et les ligaments de soutien (Cooper) qui assurent un bon attachement du sein au muscle pectoral. On y trouve aussi d'abondants vaisseaux sanguins (approvisionnement en métabolites) et des canaux lymphatiques (rôle important dans le drainage du tissu). Les canaux lymphatiques sont reliés aux ganglions lymphatiques : ganglions axillaires et sus-claviculaires.

Chaque glande mammaire est cloisonnée en quinze à vingt-cinq lobes intégrés dans le tissu adipeux et fibreux du sein, drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de vingt à quarante lobules drainés par des canaux lobulaires, qui sont eux-mêmes sous-divisés en 10 à 100 alvéoles appelés aussi acini, correspondant à la partie sécrétrice de la glande.

L'ensemble des canaux galactophores convergent vers le mamelon et s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

Ces canaux galactophores présentent avec les lobules la structure mammaire la plus sensible aux variations hormonales, la rendant propice au développement de cellules cancéreuses.

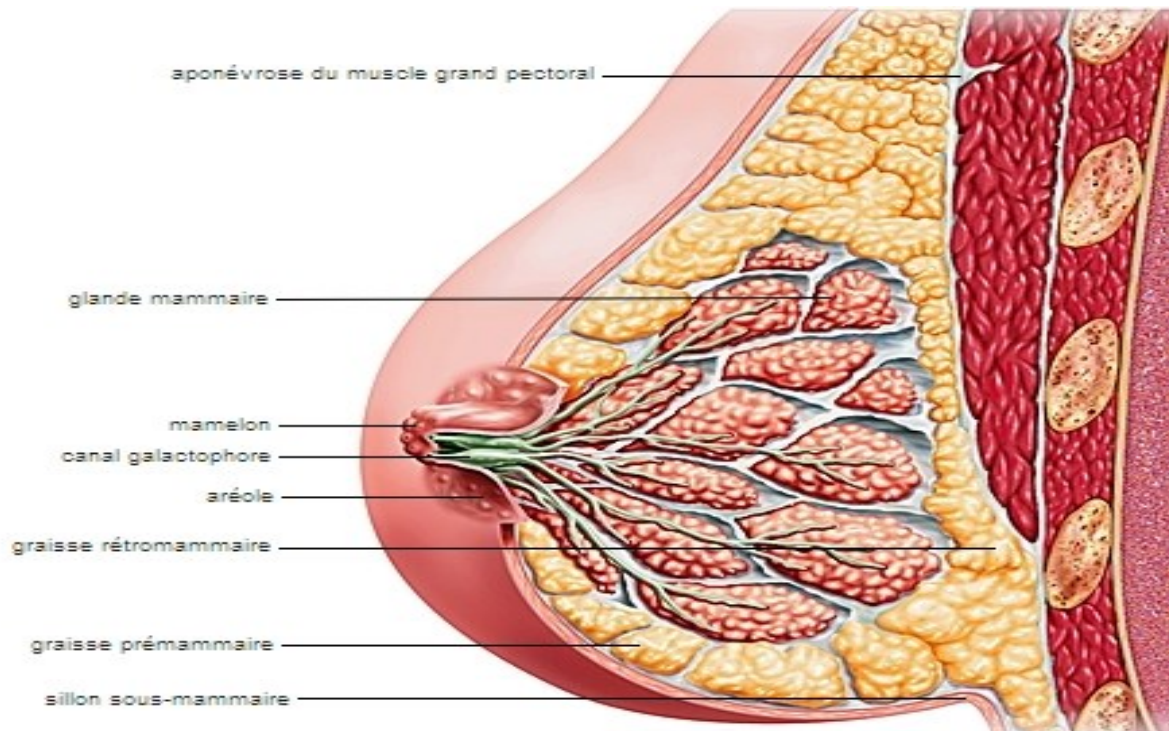


Figure 1: Anatomie du sein « Dessin François Poulain - Larousse Médical ».

2. Origine et processus du cancérisation du sein

Le développement de la glande mammaire ou du sein est un processus progressif qui est initié au cours de la vie embryonnaire (1,2). ce développement est régulé par plusieurs voies de signalisation , telles que les récepteurs des œstrogènes (RE), les voies de signalisation HER2 et Wnt/ β -caténine, qui contrôlent la prolifération des cellules souches , la mort cellulaire, la différenciation cellulaire et la motilité cellulaire, et étant donné que la glande mammaire consiste en un réseau hautement ramifié de tubes épithéliaux et de lobules qui est très sensible aux différentes variations hormonales. Au cours du développement de la glande mammaire, un ou plusieurs dysfonctionnements peuvent intervenir au niveau des différentes voies de signalisation, en particulier la voie génétique produisant ainsi une perturbation du

processus du développement de la glande mammaire. Cette perturbation peut être l'origine d'une multiplication et propagation cellulaire anarchique et anormale finissant par construire une masse cellulaire dérèglée « tumeur » ou ce que l'on appelle cancérogenèse.

Berenblum a montré, en 1951, que la cancérogenèse comporte au moins deux étapes (3) : **l'initiation** et **la promotion**. Depuis, une troisième étape « **progression** » a été identifiée (4).

La première étape **d'initiation** aboutit à l'acquisition, par une cellule, d'un phénotype de cellule maligne. Au cours de cette étape un changement du matériel génétique de la cellule (mutation) lui conférant la propriété d'échapper aux régulations cellulaires par l'inhibition des gènes anti-oncogènes et/ou l'activation des gènes oncogènes. L'altération du matériel génétique de la cellule peut être spontanée (endogène) ou être due à un agent (exogène) qui provoque le cancer (agent cancérigène). Les agents cancérigènes sont nombreux, on trouve parmi eux les rayonnements ionisants. La seconde phase de la cancérisation qui est la phase de **promotion** au cours de laquelle la cellule initiée va proliférer et conduire progressivement au développement de cellules mutées formant ainsi la tumeur. La dernière phase où la tumeur grossit grâce au phénomène d'angiogenèse (vascularisation) constitue la phase de **progression**. Cette phase consiste en l'acquisition des cellules cancéreuses de la capacité d'invasion (métastases) en se détachant de la tumeur et migrant par les vaisseaux sanguins et lymphatiques vers d'autres organes (**Figure 2**).

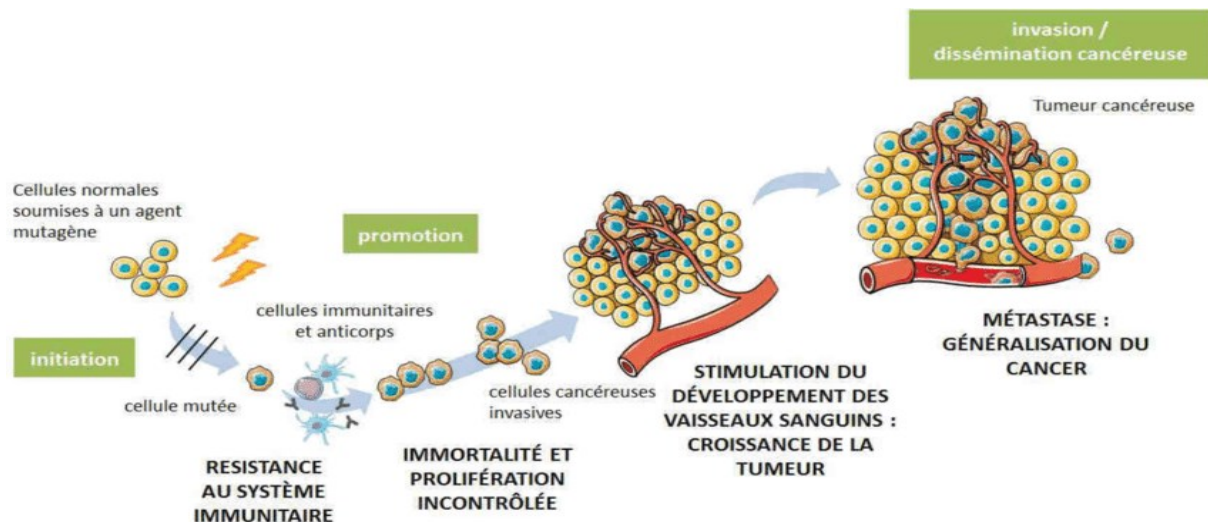


Figure 2: Différentes étapes de cancérisation du sein.

3. Types de cancer du sein

Bien qu'il existe différents types de cancers du sein, celui-ci apparaît le plus souvent dans les cellules tapissant les canaux, qui sont des tubes qui transportent le lait des glandes au mamelon. Ce type de cancer du sein est appelé « carcinome canalaire » et fait partie des adénocarcinomes. L'adénocarcinome peut aussi se former dans les cellules des lobules, qui sont les groupes de glandes productrices de lait. Cette sous-catégorie porte le nom de « carcinome lobulaire ». Le carcinome canalaire et le carcinome lobulaire peuvent être in situ ou infiltrant (aussi appelés invasifs). Les carcinomes in situ sont des cellules cancéreuses localisées à l'intérieur des canaux ou des lobules sans traverser la membrane basale et sans atteindre les tissus environnants. En fonction de la localisation canalaire ou lobulaire, on parle respectivement de carcinome canalaire in situ ou de carcinome lobulaire in situ. Les carcinomes lobulaires in situ sont des formes moins fréquentes et ne représentent que 10 à 15% des carcinomes in situ. Lorsque les cellules tumorales traversent la membrane basale et atteignent les tissus avoisinants, on parle alors de carcinomes infiltrants. Les carcinomes infiltrants sont des cellules cancéreuses ayant traversé la membrane basale des canaux ou des lobules pour atteindre les tissus qui entourent les canaux ou les lobules. Tout comme les carcinomes in situ, on distingue les carcinomes canaux infiltrants, encore appelés carcinomes non différenciés, et les carcinomes lobulaires

infiltrants. Lorsque la maladie évolue, les carcinomes infiltrants peuvent à leur tour se propager et atteindre les ganglions, mais aussi d'autres organes, ce qui conduit à la phase métastatique. Dans le cas où les cellules tumorales se sont propagées vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps, on parle d'un cancer du sein métastatique, également connu sous le nom de cancer du sein de stade IV ou avancé. Les ganglions le plus souvent atteints par les cellules du cancer du sein se trouvent sous les bras, au niveau des aisselles ; on les appelle les ganglions axillaires.

Afin de bien déterminer le stade du cancer (**Tableau 1**) du sein et mieux adapter le traitement aux patients, des tests de diagnostic sont réalisés en s'appuyant sur la classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union for Cancer Control (UICC) Tumor, Node, and Metastasis (TNM) breast cancer staging system (**Tableau 2**).

Tableau 1: Stades du cancer du sein.

Stades	Définition
0	<p>Les cellules cancéreuses se trouvent seulement dans le revêtement d'un canal mammaire. C'est un carcinome canalaire in situ (CCIS).</p> <p>OU</p> <p>Il y a une accumulation de cellules anormales dans les lobules du sein. C'est un carcinome lobulaire in situ (CLIS).</p> <p>OU</p> <p>On observe la maladie de Paget sans carcinome infiltrant, CCIS ou CLIS.</p>
I.A	La tumeur mesure 2 cm ou moins.
I.B	La tumeur mesure 2 cm ou moins ou on ne détecte aucune tumeur dans le sein. On observe un petit nombre de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques (micrométastases). Chaque ganglion atteint par le cancer ne mesure pas plus de 2 mm.
II.A	<p>La tumeur mesure 2 cm ou moins ou on ne détecte aucune tumeur dans le sein. On observe des cellules cancéreuses dans 1 à 3 ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires), dans des ganglions lymphatiques situés à l'intérieur du thorax, autour du sternum (ganglions mammaires internes) ou dans ces deux régions.</p> <p>OU</p> <p>La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm.</p>
II.B	<p>La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm. Le cancer s'est également propagé à 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires, aux ganglions lymphatiques mammaires internes ou à ces deux régions.</p> <p>OU</p> <p>La tumeur mesure plus de 5 cm.</p>
III.A	<p>La tumeur mesure 5 cm ou moins ou on ne détecte aucune tumeur dans le sein. On observe des cellules cancéreuses dans 4 à 9 ganglions lymphatiques axillaires ou dans des ganglions lymphatiques mammaires internes mais pas dans des ganglions axillaires.</p> <p>OU</p> <p>La tumeur mesure plus de 5 cm. Le cancer s'est également propagé à 1 à 9 ganglions lymphatiques axillaires ou à des ganglions lymphatiques mammaires internes ou bien il peut s'être propagé à 1 à 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires internes.</p>
III.B	<p>La tumeur a envahi les muscles de la paroi thoracique ou la peau ou bien les deux. Le cancer peut aussi s'être propagé à 1 à 9 ganglions lymphatiques axillaires ou à des ganglions lymphatiques mammaires internes ou bien il peut s'être propagé à 1 à 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires internes.</p> <p>OU</p> <p>C'est un cancer inflammatoire du sein.</p>
III.C	<p>Le cancer s'est propagé à au moins 10 ganglions lymphatiques axillaires ou à des ganglions lymphatiques situés sous la clavicule (ganglions infra-claviculaires).</p> <p>OU</p> <p>Le cancer s'est propagé à plus de 3 ganglions lymphatiques axillaires et ganglions lymphatiques mammaires internes.</p> <p>OU</p> <p>Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires).</p>
IV	Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases à distance ou cancer métastatique).

Tableau 2: Classification Tumor, Node, and Metastasis (TNM).

TUMEUR primaire T	GANGLION N	MÉTASTASES M
<p>Tx : tumeur primitive ne peut pas être évaluée</p> <p>T0 : tumeur primitive non palpable</p> <p>Tis : carcinome <i>in situ</i></p> <p>Tis : carcinome in situ</p> <p>Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente</p> <p>T1 : tumeur ≤ 2 cm</p> <p>T1mic : ≤ 1 mm</p> <p>T1a : 1 mm < T ≤ 5 mm</p> <p>T1b : 5 mm < T ≤ 1 cm</p> <p>T1c : 1 cm < T ≤ 2 cm</p> <p>T2 : 2 cm < T ≤ 5 cm</p> <p>T3 : T > 5 cm</p> <p>T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit - à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)</p> <p>T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral</p> <p>T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein</p> <p>T4c : T4a + T4b</p> <p>T4d : cancer inflammatoire</p>	<p>Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)</p> <p>N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées</p> <p>N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)</p> <p>N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)</p> <p>N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)</p> <p>N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)</p> <p>N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm</p> <p>N1 : 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <p>N1a : 1 à 3 ganglions axillaires</p> <p>N1b : ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <p>N1c : 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)</p> <p>N2 : 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</p>	<p>Mx : présence de métastases à distance ne peut être évaluée</p> <p>M0 : pas de métastases à distance</p> <p>M1 : métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)</p>

	<p>N2a : 4 à 9 ganglions axillaires + un amas cellulaire > 2 mm</p> <p>N2b : ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</p> <p>N3 : > 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou > 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p> <p>N3a : au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires</p> <p>N3b : ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement > 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <p>N3c : ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p>	
--	---	--

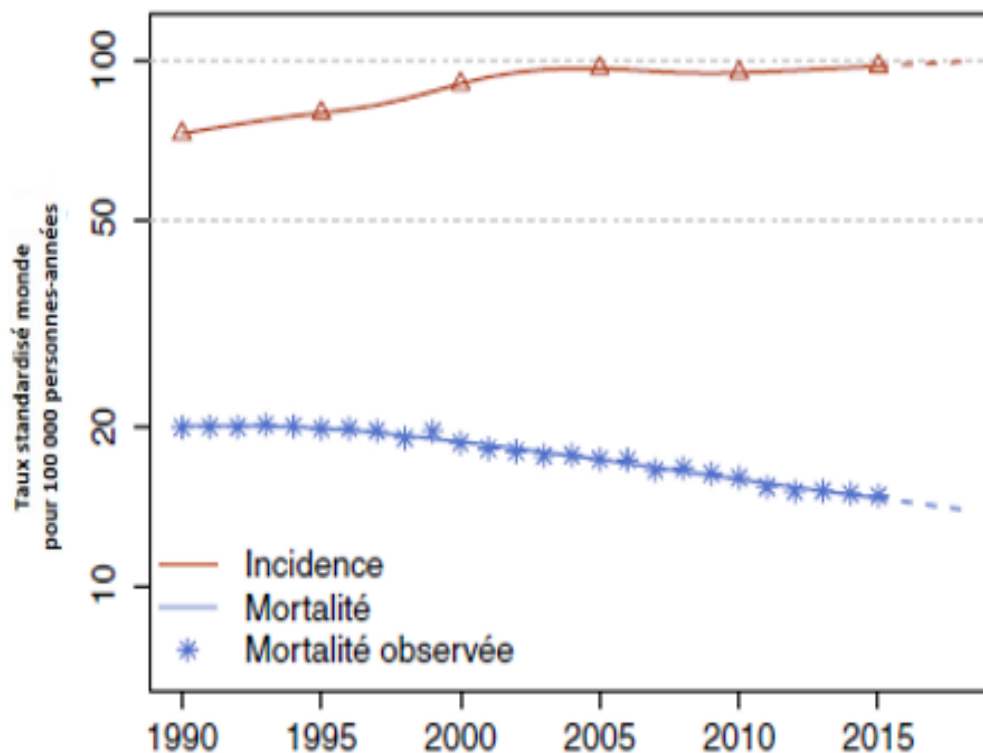
4. Epidémiologie des cancers du sein

Le cancer du sein est un problème de santé publique, car il se situe au premier rang des cancers incidents chez les femmes dans le monde touchant plus de 2,3 millions de femmes en 2020. De plus, il représente la première cause de décès par cancer chez les femmes avec environ 685 000 femmes décédées en 2020 dans le monde (5).

Bien que la maladie sévisse partout dans le monde, ses taux d'incidence, de mortalité et de survie varient considérablement selon les différentes parties du globe, du fait de nombreux facteurs tels que la structure de la population, le mode de vie, l'accès au dépistage et aux soins, les facteurs génétiques et l'environnement, en plus des autres facteurs intrinsèques, tel que le sexe, l'âge ou les antécédents médicaux. De 1975 à 2000, l'incidence des cancers du sein a augmenté dans tous les pays du monde de 0,5

à 1,5 % par an selon les pays. Ces augmentations peuvent s'expliquer par l'évolution des modes et durée de vie, mais aussi par l'amélioration de l'enregistrement des cas et de leurs dépistages (6).

En France, le cancer du sein présente le cancer le plus fréquent devant les cancers de la prostate, du poumon et colorectal. En 2018, 58 459 nouveaux cas de cancer du sein chez la femme ont été observés. Le cancer du sein représente également la 3e cause de mortalité par cancer et la 1ère cause de décès par cancer chez la femme. L'incidence (taux standardisé) du cancer du sein chez la femme a augmenté entre 1990 et 2018 (+1,1 % par an en moyenne, passant de 72,8 nouveaux cas de cancer du sein pour 100 000 femmes à 99,9) alors que la mortalité (taux standardisé) a diminué (-1,3 % par an en moyenne, passant de 20,2 décès par cancer du sein pour 100 000 femmes en 1990 à 14,0 en 2018) (**Figure 3**) (7).



Source : *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 – Tumeurs solides.*

Figure 3: Incidence et mortalité par cancer du sein en France 1990-2018.

5. Traitements des cancers du sein

La prise en charge thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein ainsi que tous changements de l'orientation thérapeutique de cette patiente sont décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en présence de médecins de différentes spécialités (chirurgiens, radiothérapeutes, oncologues, anatomo-pathologistes), comme cela est indiqué dans l'article D6124-131 du Code de la Santé Publique. Avec ces RCP, l'objectif est de proposer une solution thérapeutique adaptée et personnalisée à chaque patiente tout en favorisant la préservation de sa qualité de vie. La prise en charge thérapeutique du cancer du sein prend en compte les propriétés anatomo-pathologiques de la tumeur ainsi que les caractéristiques cliniques et biologiques de la patiente.

La prise en charge varie majoritairement en fonction du type histologique de la tumeur et du stade de la maladie. Les cancers du sein in situ, du fait d'une agressivité moindre, se verront généralement proposer une prise charge plus légère que les cancers du sein infiltrants. Pour les carcinomes lobulaires in situ, il sera généralement proposé une surveillance de la maladie. Les carcinomes canaux in situ seront eux préférentiellement traités par chirurgie (conservatrice ou non) qui peut être accompagnée d'une exérèse du ganglion sentinelle (qui consiste à enlever le ou les premiers ganglions lymphatiques de l'aisselle les plus proches de la tumeur pour vérifier, par analyse anatomopathologique, s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses : l'objectif est de préciser si la tumeur s'étend au-delà du sein, de déterminer si un traitement complémentaire par chimiothérapie ou si une radiothérapie des ganglions est nécessaire).

En ce qui concerne les cancers du sein infiltrants non métastatiques, la prise en charge repose principalement sur un traitement locorégional par le biais d'une chirurgie mammaire conservatrice (mastectomie partielle) ou non conservatrice (mastectomie totale) incluant une exérèse du ganglion sentinelle ou un curage ganglionnaire, le tout complété si nécessaire par une radiothérapie. Ce traitement peut être complété en fonction de la présence ou non de facteurs de risque de récurrence, c'est-à-dire de

caractéristiques du cancer qui augmentent son risque de récidiver après un traitement locorégional. Parmi les facteurs de risque de récurrence d'un cancer du sein, on compte par exemple la taille de la tumeur, son grade (ou degré d'agressivité), le fait que les ganglions lymphatiques soient atteints ou non et leur nombre, le caractère hormonodépendant ou non de la tumeur ou encore la surexpression de la protéine HER2 ou non.

En présence de ces facteurs de risque, les médecins étudient l'opportunité de réaliser le ou les traitements complémentaires suivants :

- En cas de chirurgie conservatrice :

- Une radiothérapie de la glande mammaire. Une dose additionnelle (aussi appelée boost) peut être réalisée sur le lit tumoral ;
- Une radiothérapie des aires ganglionnaires.

- En cas de chirurgie non conservatrice :

- Une radiothérapie de la paroi thoracique ;
- Une radiothérapie des aires ganglionnaires.

- Quelle que soit la chirurgie :

- Une chimiothérapie, éventuellement associée à une thérapie ciblée si la tumeur est HER2 positive ;
- Une hormonothérapie si la tumeur est hormonosensible.

Dans tous les cas, l'objectif est de limiter le risque de récurrence et d'optimiser les chances de guérison. Par ailleurs, dans certains cas, comme pour un cancer inflammatoire ou quand la tumeur est trop volumineuse pour être opérée d'emblée, l'intervention chirurgicale est précédée d'un traitement médical (chimiothérapie ou hormonothérapie en cas de tumeur hormonosensible) appelé néoadjuvant.

Le cancer du sein métastatique, du fait de l'extension de la maladie, est généralement traité par des traitements « systémiques » et sa prise en charge reposera donc majoritairement sur une chimiothérapie et/ou une thérapie ciblée, voire sur une hormonothérapie en fonction des caractéristiques de la tumeur. En fonction des

situations, les patientes présentant une tumeur au stade précoce peuvent être amenées à bénéficier de plusieurs types de traitement.

a) Chirurgie

La chirurgie est considérée comme un pilier du traitement d'un cancer du sein lorsqu'il est techniquement possible d'enlever le tissu affecté (tout en considérant le risque de récurrence). On peut avoir globalement deux types de chirurgie. Une chirurgie mammaire conservatrice appelée aussi tumorectomie ou également la mastectomie partielle. Ce type de chirurgie est favorisé lorsque la tumeur est unique (ou lorsque deux foyers sont proches) et suffisamment petite par rapport à la taille du sein.

Le deuxième type de chirurgie, est la chirurgie non conservatrice appelée aussi mastectomie. C'est une intervention chirurgicale au cours de laquelle tout le sein est retiré, y compris tout le tissu mammaire et le complexe mamelon-aréolaire. La mastectomie est indiquée chez les patientes dont la maladie est multifocale ou multicentrique en raison du volume et de la distribution de la maladie. La chirurgie peut parfois être accompagnée de l'exérèse d'un ganglion sentinelle pour évaluer l'atteinte ganglionnaire. Si le résultat est positif ou si l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pu avoir lieu, un curage axillaire peut être réalisé. Le curage axillaire revient à retirer une dizaine de ganglions afin d'examiner la présence de cellules tumorales.

b) Chimiothérapie

La chimiothérapie pour le cancer du sein est un traitement qui consiste à administrer des produits chimiques cytotoxiques, c'est-à-dire des produits chimiques ayant des propriétés de destruction des cellules, dans le but, dans certains cas, d'inhiber la prolifération cellulaire et la multiplication tumorale, évitant ainsi l'invasion et les métastases ou, au moins, de réduire la charge tumorale et, ainsi, de réduire les symptômes liés à la tumeur. Dans certains cas, la chimiothérapie peut être un traitement néoadjuvant (administré avant le traitement primaire) qui a pour but de réduire la taille de la tumeur, permettant une intervention chirurgicale ou permettant une intervention moins radicale. Mais dans la plupart des cas de cancer du sein, la chimiothérapie est utilisée comme un traitement adjuvant (administré en plus de la

thérapie initiale), c'est-à-dire comme un complément au traitement primaire (chirurgie et/ou radiothérapie) pour tuer les micro-métastases.

Les molécules chimio thérapeutiques et cytotoxiques administrées lors du traitement par chimiothérapie sont classées selon leur mécanisme d'action, on y retrouve les agents alkylants, les anti-métabolites, les inhibiteurs mitotiques, les inhibiteurs de la topoisomérase et les antibiotiques anti-tumoraux (8). Le principe d'action de la chimiothérapie est d'affecter principalement la synthèse macromoléculaire et la fonction des cellules néoplasiques en interférant avec la synthèse de l'ADN, de l'ARN ou des protéines ou en affectant le fonctionnement approprié des molécules préformées afin d'inhiber leur croissance et prolifération (9).

La chimiothérapie peut être associée à des effets secondaires qui représentent le reflet de son mécanisme d'action, car elle présente un impact sur les cellules à multiplication rapides (cellules cancéreuses et saines telles que celles de la moelle osseuse, du tractus gastro-intestinal, des follicules pileux) entraînant par conséquent des toxicités diverses. De plus à moyen et long terme, une cardiotoxicité liée à cette chimiothérapie peut également apparaître (10–14).

c) Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un élément crucial du traitement des femmes dont le cancer du sein est positif pour les récepteurs hormonaux tels que l'œstrogène et/ou la progestérone (environ 70% des cancers du sein). Dans la plupart des cas, elle est administrée par voie orale sous forme de pilule, pendant au moins 5 ans, mais elle peut être aussi prise par injection. L'hormonothérapie peut être utilisée comme un traitement néoadjuvant, c'est-à-dire avant l'intervention chirurgicale ou les autres traitements pour réduire la taille de la tumeur. Elle peut être envisagée pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein, contre les cancers du sein récurrents ou encore contre les cancers du sein métastatiques. C'est ce qu'on appelle l'hormonothérapie néoadjuvante. Le choix du traitement par hormonothérapie dépend du type et du stade du cancer, des autres traitements adjuvants ou néoadjuvants administrés et aussi du statut ménopausique de la patiente, puisque la production des œstrogènes par les

ovaires est stoppée à partir de la ménopause. Trois grands types de traitements antihormonaux peuvent être proposés : les inhibiteurs de l'aromatase, les anti-œstrogènes et les analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH).

d) Radiothérapie

La radiothérapie constitue un autre type de traitement adjuvant du cancer du sein qui sera plus détaillé dans la partie suivante. Cette dernière consiste à utiliser des rayonnements ionisants sur la zone où se trouve la tumeur afin de détruire les cellules tumorales et de les empêcher de se multiplier. De manière générale, la radiothérapie a souvent lieu après la chirurgie dans le but d'éliminer les cellules tumorales résiduelles et de réduire les risques de rechute. Dans le cas des tumorectomies, elle est fortement préconisée et l'irradiation concerne la glande mammaire tandis que pour les mastectomies, elle n'est conseillée qu'en cas de tumeurs particulièrement envahissantes et consiste à irradier la paroi thoracique. En cas d'atteinte ganglionnaire, une irradiation des aires sus-et sous-claviculaires peut être indiquée.

B. La radiothérapie du cancer du sein

La radiothérapie du cancer du sein est un traitement consistant à irradier les cellules cancéreuses d'une tumeur mammaire. La radiothérapie consiste à projeter des rayonnements ionisants qui traversent le corps humain et déposent leur énergie en profondeur au niveau du lit tumoral ou de la paroi, permettant de détruire les cellules cancéreuses et limiter ou bloquer le développement du cancer du sein.

1. Généralités sur les rayonnements ionisants

a) Origines, types, sources d'exposition

Les rayonnements ionisants sont des émissions particulaires ou électromagnétiques qui possèdent une énergie suffisamment forte pour induire une ionisation des atomes du milieu qu'ils traversent. Les rayonnements ionisants peuvent se présenter sous la forme de particules chargées (particules alpha, bêta, protons ou ions lourds) directement ionisantes ou de particules non chargées indirectement ionisantes, comme des neutrons ou des photons (rayonnement X ou γ), l'énergie du rayonnement de ces particules n'étant déposée que lorsque celles-ci auront interagi avec une particule chargée déjà présente dans la matière.

Les conséquences de ce dépôt d'énergie seront des modifications de la matière traversée, liées à la capacité de pénétration dans la matière

En fonction du type de rayonnement et de son énergie d'émission, on distingue quatre types de capacité de pénétration différentes (**Figure 4**) :

- **Le rayonnement alpha**, composé de deux protons chargés positivement et de deux neutrons, représente le type de rayonnement le plus chargé. Cette charge importante signifie qu'ils interagissent plus intensément avec les atomes environnants. Cette interaction réduit rapidement l'énergie de la particule et diminue ainsi son pouvoir de pénétration. Les particules alpha peuvent par exemple être arrêtées par une feuille de papier.

- **Les particules bêta**, composées d'électrons chargés négativement, portent une charge plus faible et sont ainsi plus pénétrantes que les particules alpha. Elles peuvent traverser un à deux centimètres de tissu vivant.
- **Les rayons gamma et les rayons X** sont extrêmement pénétrants et traversent tout ce qui est moins dense qu'un bloc d'acier épais.
- **Les neutrons** produits artificiellement sont émis par un noyau instable issu d'une fission atomique ou d'une fusion nucléaire. Comme ce sont des particules neutres, ils possèdent un haut pouvoir de pénétration lors de leur interaction avec la matière ou le tissu.

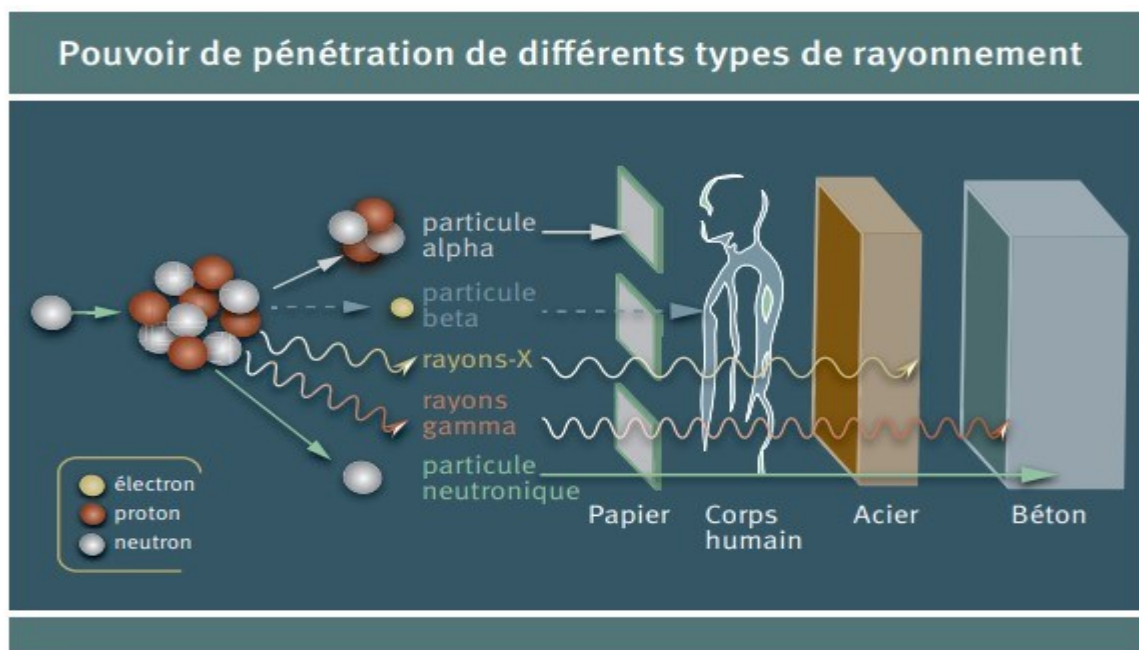


Figure 4: Capacité de pénétration des différentes formes de rayonnement « UNSCEAR, PNUE, "Radiation : Effets et sources", p.9 ».

Après pénétration du rayonnement ionisant dans le corps humain ou dans la matière en générale, il communique de l'énergie. Cette énergie transférée par suite de l'exposition au rayonnement ionisant est appelée une dose d'irradiation. Pour les besoins de la radioprotection, et pour mieux comprendre l'impact de multiples rayonnements sur de multiples types de tissus ou d'organes, différentes grandeurs de dose ont été définies : **dose absorbée**, **dose équivalente** et **dose efficace** (Figure 5).



Figure 5: Les différentes doses en radioprotection « IRSN ».

Concernant la **dose absorbée**, la dose se mesure en gray. Le **gray (Gy)** mesure la dose physiquement « absorbée » par la matière et représente l'énergie absorbée par un kilogramme exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'1 joule : $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$. Ainsi, cette unité est utilisée pour quantifier la dose absorbée par un organe, comme les poumons, le cœur ou le sein par exemple.

Cette dose absorbée ne prend pas en compte l'effet biologique du rayonnement ionisant, lorsque ce dernier est absorbé par une matière vivante (organes par exemple), car deux rayonnements différents ne produisent pas le même effet biologique pour une même dose absorbée (1 Gy de rayonnement alpha est plus nocif pour les tissus que 1 Gy de rayonnement bêta), d'où l'intérêt de calculer la dose équivalente qui prend en compte le type du rayonnement ionisant. Cette dernière est calculée en multipliant la dose absorbée par un facteur de pondération radiologique spécifique à chaque type de rayonnement. Cette **dose équivalente** est exprimée en **sievert (Sv)**.

Pour prendre en compte le type de tissu ou organe touché par le rayonnement en plus du type de ce rayonnement, on a recours à la **dose efficace** qui correspond à l'évaluation d'une dose corps ou organe entier. Elle est calculée en multipliant la dose équivalente par un facteur de pondération tissulaire lié au risque pour un tissu ou

organe particulier. L'unité utilisée pour exprimer la dose efficace est également le **sievert (Sv)**.

Le sievert (Sv) permet d'évaluer l'impact du rayonnement sur la matière vivante. Il sert à quantifier le risque lié à une exposition à des rayonnements ionisants par le biais de la dose équivalente, et permet de comparer l'effet d'une même dose délivrée par des rayonnements de nature différente à des organismes, des organes ou des tissus qui n'ont pas la même sensibilité aux radiations par le biais de la dose efficace.

Les rayonnements ionisants sont présents de diverses manières dans notre environnement. Ils peuvent être d'origine naturelle (les rayons cosmiques, les rayons gamma de la Terre, les produits de désintégration du radon dans l'air, désintégration de l'uranium dans la Terre et divers radionucléides présents naturellement dans les aliments et les boissons), comme ils peuvent être d'origine artificielle (les rayons X médicaux, les rejets de déchets radioactifs de l'industrie nucléaire et les rayons gamma industriels). L'exposition à ces deux sources de rayonnement peut avoir lieu en deux modes : interne ou externe.

On parle d'une exposition externe appelée aussi « **irradiation** » lorsqu'une personne se trouve exposée de l'extérieur par les rayonnements ionisants émis par une source radioactive située dans son voisinage (**Figure 6**). Dans ce cas, l'exposition cesse dès lors que la source de radioactivité est éloignée de la personne ou si un écran (blindage) est interposé entre la personne et la source.

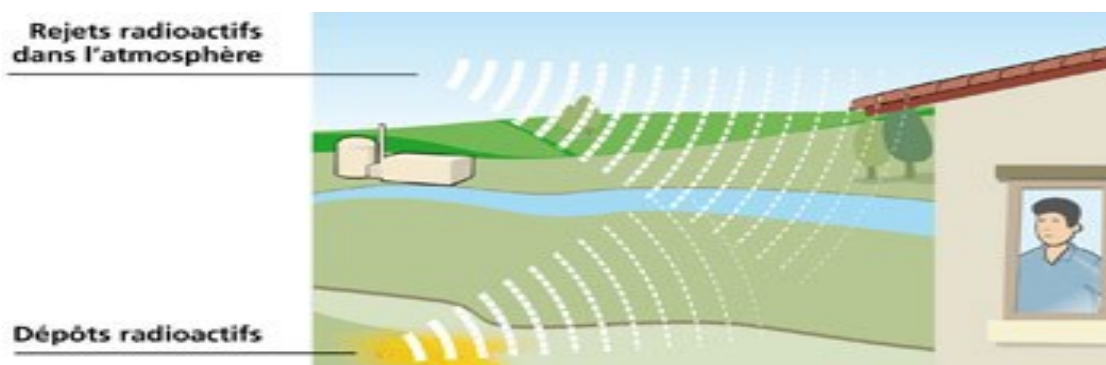


Figure 6: exemple d'exposition externe aux rayonnements ionisants (IRSN).

Alors qu'on parle d'une exposition interne ou « **contamination** » quand des éléments radioactifs ont pénétré à l'intérieur de l'organisme (**Figure 7**). Ceci peut se produire par inhalation des particules radioactives présentes dans l'air, par ingestion d'aliments contaminés par des particules radioactives, ou via contact direct avec la peau ou une plaie. Lors d'une contamination, l'exposition aux particules radioactives se poursuit tant que la source est à l'intérieur ou au contact du corps.

En 2017, 45,4 % de la population française a été exposée aux rayonnements ionisants d'origine artificielle dans un contexte de diagnostic médical conduisant à des expositions internes (imagerie après administration de radionucléides)(15).



Figure 7: exemple d'exposition interne aux rayonnements ionisants (IRSN).

b) Effets des rayonnements ionisants

Malgré le bénéfice apporté par les rayonnements ionisants dans divers domaines, l'exposition à ces rayonnements peut provoquer différents types d'effets qui peuvent être nocifs.

Une exposition à des rayonnements ionisants peut provoquer des effets dont la fréquence augmente avec la dose mais qui semble aléatoire et difficile à reproduire. C'est ce que l'on nomme les « **effets stochastiques** ». Les rayonnements ionisants sont bien connus comme cancérigènes pour les organismes vivants (16). Ces effets varient en fonction de la dose reçue par l'organisme et la durée d'exposition, du type de particules radioactives auquel l'organisme est exposé et aussi de la radiosensibilité de l'organisme exposé. Ces effets sont dus à des modifications biologiques des cellules

exposées, et notamment de l'acide désoxyribonucléique (ADN) cellulaire, induites par l'exposition aux rayonnements ionisants. Ces effets apparaissent plusieurs années, voire plusieurs décennies après l'exposition. Ils comprennent le développement d'un cancer chez des individus exposés, et le développement d'une maladie chez leur descendance (effets héritables).

Une exposition supérieure à un certain seuil de dose de rayonnements ionisants peut entraîner des **réactions tissulaires** nocives. On qualifie ces effets de « **déterministes** », principalement en raison de l'élimination et du dysfonctionnement de cellules à la suite de fortes doses. Au-delà d'un certain seuil de dose, la gravité des effets déterministes augmente avec la dose reçue (**Tableau 3**). Parmi ces effets, on compte des effets précoces (quelques jours ou quelques semaines après l'irradiation) comme l'inflammation des tissus et des effets plus tardifs comme les brûlures radiologiques, la fibrose ou la nécrose tissulaire. Sur le corps entier, une dose de plus de 4,5 Gy est mortelle dans 50% des cas en l'absence de traitement (ce qui correspond à la dose létale 50% - DL50). Cependant, lors de radiothérapies, l'utilisation de doses à l'organe allant jusqu'à 60 Gy pour cibler une tumeur est possible. Le syndrome d'irradiation aiguë correspond à une exposition importante et généralisée sur l'organisme entier.

Tableau 3: Les différentes doses seuil d'exposition et leurs effets déterministes.

EFFETS DÉTERMINISTES ET DOSES SEUILS POUR UNE EXPOSITION UNIQUE BRÈVE	
Effets déterministes ou réactions tissulaires	Dose d'irradiation
Diminution temporaire des spermatozoïdes	0,15 Gy
Atteinte oculaire : opacités du cristallin	0,5 Gy
Diminution temporaire des leucocytes (globules blancs) Lésions cutanées	1 Gy
Stérilité féminine	2,5 Gy
Stérilité masculine	3,5 Gy
Atteinte gastro-intestinale	5 Gy
Décès par atteinte du système nerveux	15 Gy

Des preuves concernant l'augmentation de la fréquence de maladies autres que le cancer chez certaines populations irradiées se sont accumulées, en particulier pour les cataractes et les maladies cardiovasculaires (17). La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) note les incertitudes actuelles sur la forme de la relation dose-effet aux faibles doses. Malgré tout, la CIPR propose d'après les différentes données disponibles l'existence d'un seuil de dose aux alentours de 0,5 Gy concernant l'apparition de maladies cardiovasculaires. Des preuves supplémentaires sur les effets non cancérogènes des rayonnements, bien qu'à des doses élevées, proviennent d'études sur des malades cancéreux traités par radiothérapie, mais ces données ne clarifient pas la question de l'existence d'un seuil de dose. Des connaissances sont encore manquantes en ce qui concerne les mécanismes cellulaires et tissulaires qui pourraient être à l'origine de ces affections non cancéreuses radio-induites.

2. Les évolutions de la radiothérapie du cancer du sein

Les effets biologiques des rayonnements ionisants ont été exploités dès le début du XXème siècle dans le traitement des cancers par « radiothérapie », après les découvertes des rayons Rontgen par Wilhelm Rontgen en 1895 et du radium et du polonium par Marie Curie. En 1930, la radiothérapie a été utilisée pour la première fois pour traiter le cancer du sein par l'utilisation d'aiguilles au radium ainsi que la radiothérapie à faisceau externe avec des rayons X à orthovoltage (500 kV). La collimation des rayons était inefficace et les traitements peu précis en termes de ciblage.

C'est avec l'arrivée des appareils de télécobalthérapie en 1955 que l'on observe de véritables progrès dans le domaine. L'énergie moyenne des rayonnements émis par le Cobalt 60 est de 1,25 MeV, ce qui augmente considérablement la pénétration des rayons dans les tissus. Des collimateurs ont également été installés sur les appareils afin de mieux cibler l'émission des rayons dans la tumeur.

Les premiers accélérateurs linéaires d'électrons apparaissent à la fin des années 60. Les électrons de haute énergie produits peuvent être utilisés directement. Leur pénétration dans les tissus est alors limitée aux premiers centimètres. Ils peuvent également être dirigés vers une cible (généralement composée de tungstène) pour produire, par rayonnement de freinage, un rayonnement de photons de haute énergie. La collimation de ces particules est largement améliorée avec l'arrivée du collimateur multi-lames en 1965, et les faisceaux de plus en plus fins permettent de considérablement améliorer le ciblage des volumes à traiter.

La tomodensitométrie (ou imagerie scanner) apparaît en 1974 rendant possible la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (ou Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy en anglais). Cette technique repose sur l'imagerie en trois dimensions de la tumeur et des organes avoisinants. Le contour des faisceaux est ajusté à la forme de la tumeur, de manière à minimiser la dose reçue par les tissus sains avoisinants, ce qui réduit considérablement les effets secondaires de la radiothérapie. Dans les années 90, le développement de l'informatique et des Systèmes de

Planification de traitement permettra ensuite de réaliser un calcul tridimensionnel de la dose et de planifier les traitements de manière beaucoup plus précise grâce à la prise en compte de l'anatomie de chaque patiente et des contraintes de doses à ne pas dépasser sur certains organes à risque.

Les traitements continuent de se moderniser dans les années 2000 avec l'apparition de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité - RCMI (ou Intensity-Modulated Radiation Therapy en anglais) et, plus récemment, avec la tomothérapie : une technique de RCMI hélicoïdale qui tourne autour du patient.

a) **Différentes techniques de radiothérapie**

La technique de radiothérapie externe la plus répandue est la **radiothérapie conformationnelle 3D (3D-CRT)**. Cette technique permet de construire des images 3D de la tumeur et des organes proches grâce à l'imagerie médicale et permet de faire correspondre le plus précisément possible le volume sur lequel vont être dirigés les rayons au volume de la tumeur (optimisation de la distribution des doses). Dans les irradiations uniques de sein ou de paroi, cette technique reste la plus employée, éventuellement couplée à la technique du « champ-dans-le-champ » qui permet de protéger les zones correspondant à des points chauds.

Il existe également des techniques de **radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)**. L'IMRT classique consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter, et ce même s'il comporte des « creux » ou des concavités, ce qui permet d'augmenter la précision du traitement.

Dans les irradiations incluant les aires ganglionnaires, **l'Arcthérapie Volumétrique Modulée (VMAT)**, dans le prolongement de l'IMRT, permet généralement une amélioration de la couverture des volumes-cibles, notamment au niveau de la Chaîne Mammaire Interne (CMI).

La radiothérapie hélicoïdale, également appelé **tomothérapie**, permet de réaliser des irradiations en combinant la rotation continue de l'accélérateur d'électrons au déplacement longitudinal du patient en cours d'irradiation, ce qui permet de réaliser

une modulation de l'intensité du rayonnement, aussi bien pour de grands volumes de forme complexe que des lésions très localisées.

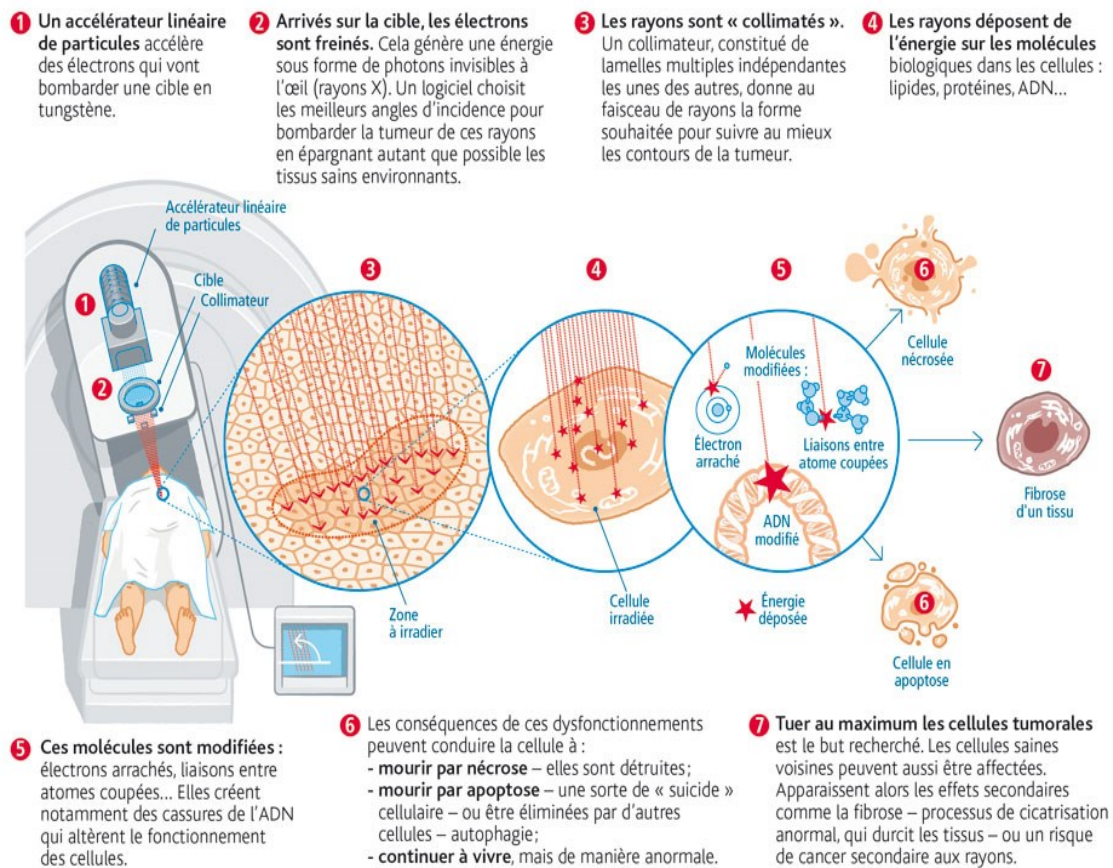
Il existe également des techniques de radiothérapie en conditions **stéréotaxiques** qui permettent d'irradier à forte dose et avec une précision millimétrique (grâce à de multiples mini-faisceaux convergeant au centre de la cible) une zone cible.

Finalement **l'hadronthérapie**, qui est une technique de traitement basée sur l'utilisation de faisceaux de particules chargées, protons (**protonthérapie**) et noyaux de carbone, permet d'assurer une distribution de dose très localisée lors des traitements. En effet, la dose délivrée au voisinage de la tumeur à irradier est moindre, le volume de tissu sain irradié est donc drastiquement réduit.

3. Principe et déroulement de la radiothérapie du cancer du sein

La radiothérapie utilise les propriétés des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses et repose sur la différence de radiosensibilité entre les cellules saines et les cellules tumorales. C'est un traitement local et régional, le plus souvent délivré après la chirurgie qu'elle soit conservatrice du sein ou qu'il s'agisse d'une mastectomie. Selon les caractéristiques de la tumeur, l'état des ganglions axillaires et le type de chirurgie, la radiothérapie sera dirigée sur l'ensemble du sein, sur la paroi thoracique et parfois sur les régions ganglionnaires qui n'ont pas été opérées. Son but est de limiter le risque de récurrence locale et régionale en contribuant à réduire le risque de métastases secondaires. L'objectif du radiothérapeute, lors d'une radiothérapie, est d'obtenir une dose cumulée générant le meilleur contrôle possible de la zone tumorale tout en restant à une probabilité acceptable de générer des lésions aux tissus sains.

La **Figure 8** illustre l'ensemble du processus de la radiothérapie.



© Antoine Daigani/Citizian/Press/RSN/Magazine Reptères

Figure 8: Les différentes étapes du processus de la radiothérapie.

La radiothérapie est donc souvent indispensable dans la stratégie générale du traitement du cancer du sein. Souvent administrée après la chirurgie ou après la chirurgie et la chimiothérapie, elle peut aussi être le traitement de première intention. Pour un cancer du sein, quatre zones du corps peuvent être traitées par radiothérapie : la glande mammaire (après chirurgie conservatrice) ; le lit tumoral (après chirurgie conservatrice) ; la paroi thoracique (après chirurgie non conservatrice) ; les ganglions de la chaîne mammaire interne et ceux situés au-dessus de la clavicule (dits sous-claviculaires).

La radiothérapie est prescrite lors de la première consultation avec le radiothérapeute qui fixera alors les doses et les volumes.

La phase de simulation permet de déterminer la position de la patiente pour le traitement et de délimiter les zones qui devront être traitées. Le plus souvent, cette préparation est réalisée au simulateur qui reproduit les conditions physiques de l'appareil de traitement pour obtenir des images radiographiques ou scanographiques. Les images acquises permettront de définir précisément les volumes cibles (tumeur, sein et ganglions par exemple), et de repérer les organes qui doivent être protégés tels que le cœur et les poumons. Les paramètres du traitement et la dosimétrie pourront ainsi être déterminés au plus près des caractéristiques individuelles de la tumeur et de la morphologie.

A l'aide de ces images, on peut définir les volumes tumoraux suivants (**Figure9**) :

- La zone tumorale globale (appelée GTV – Gross Tumor Volume) : est la position et l'étendue de la croissance maligne palpable, visible ou pouvant être démontrée.
- Le volume cible clinique (appelé CTV – Clinical Target Volume) : est un volume de tissu qui contient un VGT et/ou une maladie maligne microscopique subclinique. Le CTV est donc un volume anatomique-clinique conceptuel. Ce volume entier doit être éradiqué par radiothérapie pour une guérison sans récurrence de la maladie.
- Le volume cible planifié (appelé PTV – Planned Target Volume) : est le volume cible global qui comprend le GTV et le CTV avec des marges supplémentaires, pour tenir compte des incertitudes liées à la configuration et au mouvement. L'objectif est de délivrer la dose prescrite à l'ensemble du GTV/CTV avec une probabilité cliniquement acceptable.

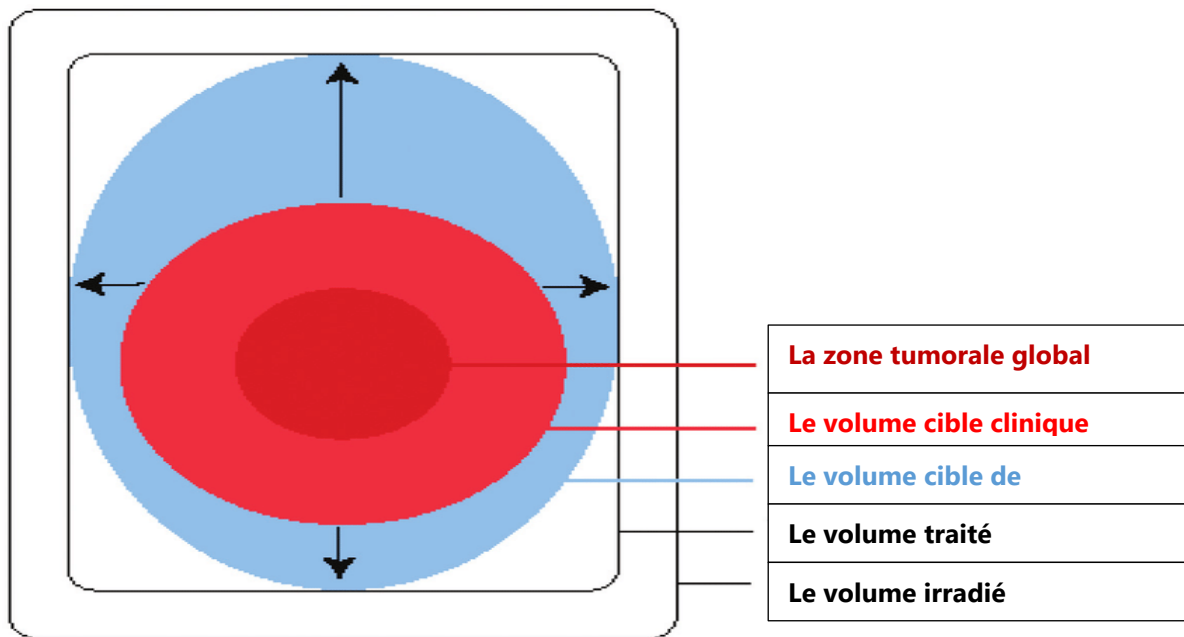


Figure 9: Les différents volumes cibles et critiques au cours d'une radiothérapie.

La seconde étape, c'est l'étape de **Planification du traitement (Treatment Planification System – TPS)**. Elle consiste à concevoir le champ du traitement par radiothérapie par le biais du contournage de diverses structures anatomiques et du volume tumoral.

Le contournage est effectué, la plupart du temps, sur les images du simulateur CT, mais aussi sur les examens diagnostiqués par tomographie assistée par ordinateur, TEP et/ou IRM.

Les rapports de l'ICRU (n° 50 et n° 60) (Commission internationale des unités et mesures de rayonnement (ICRU) 1993, 1999) fournissent des recommandations sur la définition de plusieurs volumes cibles et de structures critiques et sur la spécification de la dose absorbée, afin d'assurer la normalisation de la comparaison des résultats du traitement. D'importantes avancées en termes de balistique ont permis de diminuer considérablement le volume de tissus sains irradié lors du traitement en permettant de cibler précisément la tumeur et d'assurer un meilleur contrôle.

Concernant la dose qui sera délivrée, celle-ci dépend de la nature du cancer et de l'association ou non de la radiothérapie à d'autres méthodes de traitement. Pour les

cancers du sein, la gamme de dose classiquement utilisée est comprise entre 45 et 54 Gy selon une fréquence de 4 à 5 séances par semaine avec des fractions allant de 2 à 2,5 Gy, le tout programmé sur plusieurs semaines. Cependant, depuis quelques années, l'hypo fractionnement, consistant à délivrer de plus fortes doses en un nombre limité de fractions est apparu. Dans tous les cas, une séance dure en moyenne vingt minutes, en comptant la préparation et la mise en place sous l'appareil de radiothérapie. Le temps effectif de traitement n'est que de quelques minutes par séance.

4. Irradiation du cœur au cours d'une radiothérapie

a) Dosimétrie cardiaque

Au cours d'une radiothérapie pour un cancer du sein, le cœur absorbe une partie des rayonnements ionisants du fait de sa position anatomique et constitue un organe « critique » pour la radiothérapie du sein.

Selon la localisation de la tumeur, l'irradiation peut concerner la glande mammaire, la paroi thoracique, la chaîne mammaire interne, le creux sous claviculaire ou axillaire. Pour des cancers du sein traités entre les années 1950 et 1990, la dose moyenne au cœur entier était alors de 0,9 à 14 Gy pour le traitement d'un cancer du sein gauche et de 0,4 à 6 Gy pour le traitement d'un cancer du sein droit (18). L'irradiation des chaînes mammaires internes engendrait des doses au cœur de 3 à 17 Gy pour un cancer du sein gauche et de 2 à 10 Gy pour un cancer du sein droit (18).

Les progrès majeurs réalisés dans les techniques de RT au cours des dernières décennies, tels que les Treatment Planification System (TPS), ont permis de réduire la dose de rayonnement reçue par le cœur.

b) Facteurs influençant l'exposition cardiaque

Chaque technique de radiothérapie a des avantages et des inconvénients. Si l'évolution de ces techniques a pour objectif un gain en efficacité dans le traitement du cancer et donc l'obtention de la meilleure irradiation possible de la zone à traiter, l'irradiation secondaire des organes proches est également considérée dans l'évolution de ces

techniques, en particulier pour le cœur. Par exemple, dans le cadre de la 3D-CRT, cette dernière entraîne généralement une dose moyenne au cœur plus faible que l'IMRT (dose moyenne au cœur sein gauche : 3 Gy vs. 5,5 Gy). En revanche, les études dosimétriques cardiaques ont montré des distributions de doses moins homogènes en 3D-CRT, avec notamment la présence de nombreux points chauds au niveau de l'apex du cœur qui ne sont pas retrouvés en IMRT, technique qui entraîne des doses moyennes plus faibles sur des volumes plus importants du cœur (19–21). Viennent s'ajouter des techniques d'optimisation et/ou meilleur contrôle de la dose au cœur. Afin de réduire la dose moyenne atteignant le cœur dans les différentes techniques de radiothérapies existantes, des techniques de positionnement cardiaques existent, telles que l'asservissement respiratoire ou inspiration bloquée (DIBH, SGRT) (22,23), aidé par logiciel, permettant l'enregistrement des amplitudes respiratoires afin de proposer un guidage audio-visuel visant à optimiser la régularité des cycles respiratoires vis-à-vis de l'irradiation. Des réductions de la dose moyenne au cœur sont observées.

c) Histogramme dose volume et contraintes de doses

Dans le domaine de la radiothérapie, la dosimétrie des zones à traiter comme celle des organes à risques comme le cœur est souvent résumée par différents paramètres dosimétriques. Pour commencer, la dose moyenne à une zone ou un organe correspond à la moyenne de dose pour cet organe rapportée à son volume. Il s'agit du paramètre dosimétrique de référence, le plus souvent utilisé, notamment dans les études sur la cardiotoxicité des radiothérapies.

La D2%, également appelé la dose « near maximum » indique la dose minimale absorbée par les 2% de volume de l'organe les plus exposés (autrement dit, on peut parler de zone « chaude », il s'agit de la dose maximale absorbée par une petite région du cœur), la D95% indique la dose minimale absorbée par 95% du volume de l'organe. L'Histogramme Dose Volume (HDV) permet d'obtenir une représentation graphique, via une courbe, du volume de l'organe considéré (en ordonnées) qui reçoit une dose, au moins égale à la dose lue en abscisses. Il est alors possible d'y lire des doses V_x , qui

correspondent (en %) au volume relatif de la structure exposée à au moins X Gy (**Figure 10**).

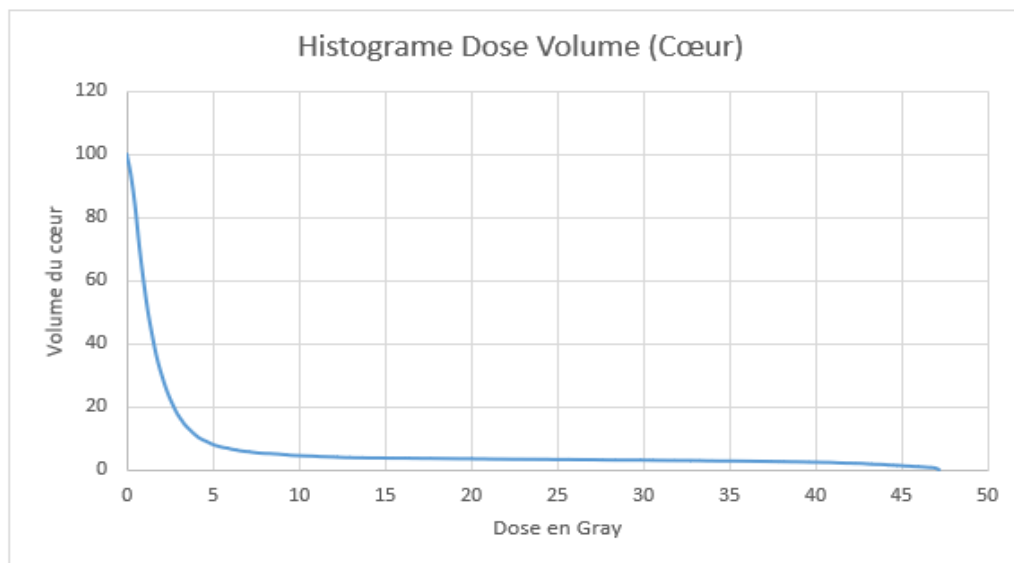


Figure 10: Histogramme Dose Volume du cœur d'une patiente traitée par radiothérapie pour un cancer du sein. (volume du cœur en %)

Les recommandations de QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) pour les organes à risques spécifient que le cœur doit toujours être contourné et que la V25 Gy issu des HDV doit être inférieure à 10% du volume (en 2 Gy par fraction) (24). Néanmoins, aucune recommandation de doses n'est appliquée au niveau des sous-structures cardiaques, donc certaines peuvent recevoir des doses extrêmement élevées. C'est notamment le cas de l'artère interventriculaire antérieure, dans le cadre du traitement par radiothérapie des cancers du sein gauche, en raison de sa position anatomique qui peut être touchée par les fortes doses du champ d'irradiation de la tumeur. En pratique clinique, aucune sous-structure cardiaque n'est contournée en routine et prise en compte pour la balistique. Ainsi, lors de l'étape de scanner de planification du traitement, les contraintes de doses à respecter ne prennent en compte que le volume global du cœur (25).

C. Arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie du cancer du sein

1. Arythmies cardiaques et troubles de la conduction

a) Rythme cardiaque et circuit électrique

Le rythme cardiaque possède deux composantes :

- une composante mécanique : le cycle cardiaque, qui est la succession des phases de contraction (systole) éjectant le sang hors du ventricule gauche et des phases de relaxation (diastole) permettant le remplissage de la cavité cardiaque,
- une composante électrique, directement responsable de la phase mécanique avec laquelle elle est parfaitement synchronisée.

Le courant électrique naît en un point précis du cœur (de l'ordre de quelques millimètres de diamètre), appelé **nœud sinusal**, situé au sommet de l'oreillette droite. Cette source est constituée d'un amas de cellules capables de fabriquer un courant électrique de quelques millivolts. Partant du nœud sinusal, le courant se propage dans le muscle cardiaque. Il circule dans les **2 oreillettes** jusqu'à leur base, ce qui provoque leur contraction et propulse le sang dans les ventricules. Il converge ensuite vers la cloison séparant oreillettes et ventricules, au niveau d'un relais électrique appelé **nœud auriculo-ventriculaire** (NAV). A partir du nœud auriculo-ventriculaire (NAV), l'influx progresse simultanément dans les **2 ventricules**, le droit et le gauche, empruntant des voies conductrices très rapides (le faisceau de His et le réseau de Purkinje), jusqu'à la pointe du cœur, provoquant la contraction des ventricules et la propulsion du sang dans le reste du corps.

Le **système de conduction** du cœur représente les structures depuis lesquelles le stimulus électrique, qui permet au cœur de se contracter, est produit puis transmis. Les principaux éléments dont il se compose sont le nœud sinusal, le nœud atrio-ventriculaire, le faisceau de His et les fibres de Purkinje (**Figure 11**).

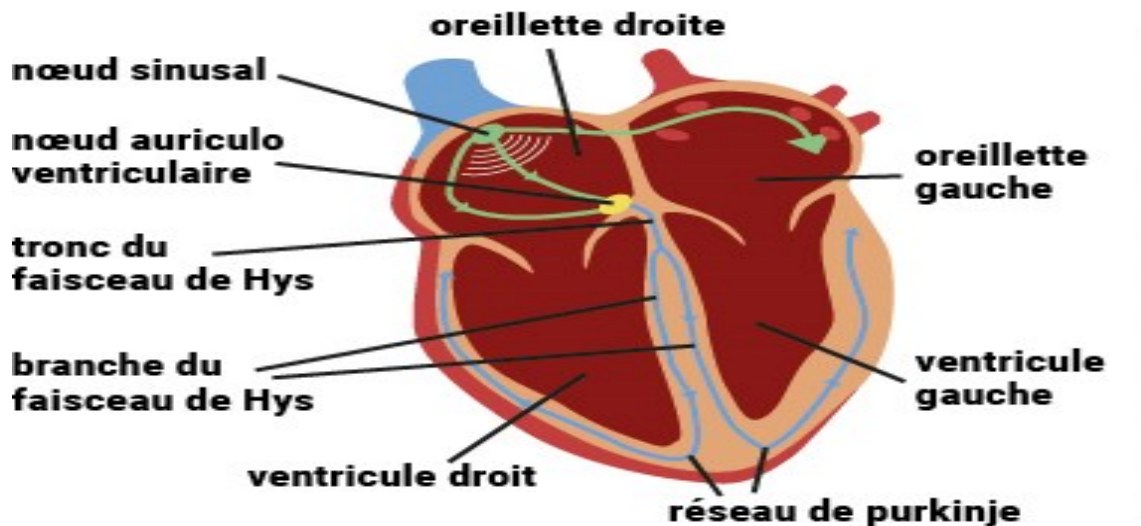


Figure 11: Cavités cardiaques et système de conduction.

L'électrocardiogramme (ECG) est la principale méthode diagnostique utilisée pour dépister les arythmies et en déterminer la cause. Elle fournit une représentation graphique de l'impulsion électrique qui produit chaque battement. L'activité électrique du cœur au cours d'un cycle cardiaque pourrait être représentée par un graphique ECG (**Figure 12**). Cette représentation graphique est subdivisée en différentes parties en fonction de l'emplacement du flux électrique dans le cœur, on distingue alors trois parties dans l'ECG. Chaque battement cardiaque commence par une impulsion provenant du stimulateur cardiaque du cœur (Nœud sinusal ou sino-atrial). Cette impulsion se propage pour dépolariser les cavités supérieures du cœur (Oreillettes), cette dépolarisation se traduit par une onde sur l'ECG qui correspond à l'**onde P**.

Après avoir traversé le nœud auriculo-ventriculaire, l'influx électrique se dirige alors vers les cavités cardiaques inférieures (Ventricules) qui sont par conséquent activées, et leur activité électrique correspond alors au **complexe QRS** sur l'ECG.

Par la suite, le courant électrique se propage alors sur les ventricules en sens opposé, cette activité est appelée mécanisme de repolarisation, qui représentée sur l'ECG sous forme d'une onde appelée **onde T**.

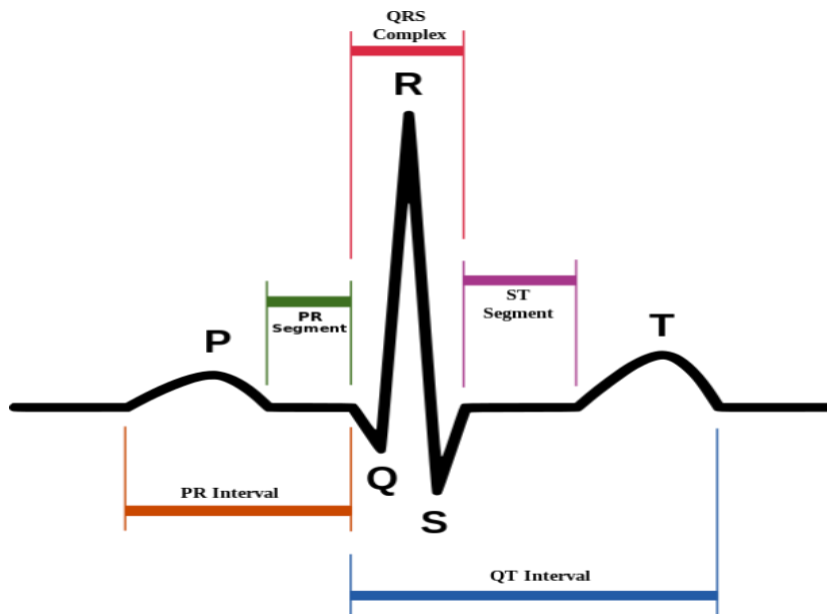


Figure 12: Représentation graphique d'une onde QRS typique d'un ECG.

b) Différentes formes d'arythmies cardiaques et troubles de la conduction

On parle de trouble du rythme cardiaque (**arythmie**) lorsque le cœur bat trop lentement (bradycardie, moins de 50 battements par minute), trop vite (tachycardie, plus de 100 battements par minute), ou irrégulièrement. Si l'impulsion électrique est émise régulièrement dans le nœud sinusal, mais transmise trop lentement ou trop rapidement aux ventricules, on parle de **trouble de la conduction** électrique.

NB : Le termes d'**arythmie cardiaque** est souvent utilisé comme un terme générique pour définir à la fois les troubles du rythme cardiaque et les troubles de la conduction.

(1) Troubles de la conduction

Lorsque la conduction de l'influx électrique est ralentie ou interrompue, soit en raison du vieillissement ou à cause de certaines pathologies cardiaques (coronaropathies, maladie infiltratives, inflammation), on parle d'un trouble de conduction. Ces troubles de conduction peuvent avoir lieu au niveau des oreillettes, des ventricules ou entre les

deux. On peut alors distinguer trois formes majeures de trouble de conduction cardiaque en fonction de l'endroit où le blocage de conduction se situe :

- **Le bloc sino-auriculaire** : les impulsions électriques ne sont pas correctement transmises du nœud sinusal aux myocytes des oreillettes ;
- **Le bloc auriculo-ventriculaire** : les impulsions électriques se bloquent entre les oreillettes et les ventricules et ne passent pas correctement des oreillettes aux ventricules ;
- **Le bloc de branche** : le trouble de conduction électrique se situe au niveau des ventricules.

Traitements :

Ces troubles de la conduction peuvent conduire à un rythme cardiaque lent (bradycardie). Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement médicamenteux à prendre au long cours dans le cas de bradycardie : la pose d'un **pacemaker (stimulateur cardiaque)** est la seule thérapie disponible. Les **stimulateurs cardiaques** artificiels (**pacemakers**) sont des appareils électroniques implantés chirurgicalement sous la peau, généralement sous la clavicule droite ou gauche. Ils sont reliés au cœur par des fils (électrodes) qui cheminent à l'intérieur d'une veine. Les extrémités des fils sont implantées dans la paroi d'une ou de plusieurs cavités cardiaques. Le stimulateur cardiaque envoie un signal électrique qui provoque la contraction du muscle cardiaque.

(2) Arythmies

(a) Tachycardies supra-ventriculaires

(i) Fibrillation atriale (FA) :

La FA présente le trouble du rythme le plus fréquent chez les personnes âgées, car 10 à 15% des plus de 80 ans en souffrent. La fibrillation atriale survient lorsque les cavités supérieures du cœur, aussi appelées oreillettes ou atriums, se contractent de façon désynchronisée et présentent des fibrillations. Elles battent alors très rapidement et à un rythme irrégulier. La fibrillation atriale est un problème majeur car elle est responsable de 20 à 30% des accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

(ii) *Flutter atrial*

Son origine est l'oreillette droite, son incidence est 10 fois inférieure à celle de la FA. De point de vue physiologique et étiologique, le flutter atrial reste un trouble du rythme identique à la FA, sauf qu'il est caractérisé par un circuit d'impulsions électriques de type macro-réentrée.

(iii) *Tachycardie atriale*

Le terme de tachycardie atriale (TA) est caractérisé par la présence d'un foyer ectopique prenant le relais du nœud sinusal. Ce foyer, doué d'un automatisme anormal siège d'une micro-réentrée, peut se rencontrer dans n'importe quel secteur des oreillettes, en particulier l'oreillette.

(b) Tachycardies jonctionnelles

On définit comme tachycardie jonctionnelle toute tachycardie qui utilise de manière obligatoire le nœud auriculo-ventriculaire pour son entretien. Les deux principaux types sont la tachycardie jonctionnelle par réentrée intra-nodale (TRIN) et la tachycardie jonctionnelle sur voie accessoire (syndrome de Wolf-Parkinson-White, WPW), dans lesquelles il existe donc une duplication de la voie de conduction auriculo-ventriculaire permettant la création d'un circuit de réentrée.

(c) Tachycardies ventriculaires (TV)

La tachycardie ventriculaire (TV) est une contraction ventriculaire prématurée naissant au-dessous de la bifurcation du faisceau de His, soit du myocarde ventriculaire ou d'une branche du système de conduction.

Traitements :

Les **anti-arythmiques** sont utiles pour supprimer les tachyarythmies qui provoquent des symptômes intolérables ou posent un risque. Aucun médicament à lui seul n'est capable de guérir toutes les arythmies chez tous les patients. Parfois, plusieurs médicaments doivent être essayés pour obtenir une réponse satisfaisante.

En cas d'arythmies résistantes aux médicaments, il peut être proposé au patient de détruire chirurgicalement la zone cellulaire à l'origine du problème. Deux techniques

existent. La première est **l'ablation** par radiofréquence : la zone dysfonctionnant au sein du cœur est alors brûlée par un courant électrique à haute fréquence. La seconde est la cryoablation qui consiste à détruire les cellules à l'origine de l'arythmie par un froid intense pouvant atteindre -80°C

La transmission de chocs électriques au cœur (**cardioversion** et défibrillation) peut parfois arrêter une tachyarythmie et rétablir un rythme normal. Le choc arrête brièvement les battements du cœur et, après une seconde ou deux, il recommence à battre tout seul. Souvent, il revient à un rythme normal, mais parfois l'arythmie recommence. La cardioversion et la défibrillation sont généralement réalisées à l'aide d'un dispositif externe. Mais les personnes présentant des arythmies dangereuses, en cas de tachycardie ou de fibrillation, peuvent avoir un dispositif, appelé **défibrillateur automatique implantable** (DAI), implanté de façon permanente dans le corps. Ce dispositif permet la détection automatique de toute variation du rythme cardiaque et déclenche un micro-choc électrique pour le ramener à la normale.

c) **Facteurs de risque d'une arythmie cardiaque**

Les causes de l'arythmie cardiaque sont nombreuses. Il s'agit d'ailleurs bien souvent d'un ensemble de facteurs favorisant ce type de pathologie. Parmi les principales causes d'arythmie cardiaque, on retrouve (26) :

- L'âge de la personne concernée, car l'arythmie cardiaque touche des patients âgés dans la plupart des cas (27–29).
- Une maladie coronarienne, car ce type de pathologie empêche le bon fonctionnement des artères coronaires, qui apportent l'oxygène au cœur.
- Un infarctus du myocarde, qui a fragilisé le cœur, et suite auquel des séquelles peuvent apparaître.
- Une hypertension artérielle, avec une pression sanguine trop forte (29).
- Une valvulopathie.

- Certaines maladies héréditaires, comme le syndrome du QT long qui est une anomalie du système électrique cardiaque.
- Le diabète.
- Les troubles endocriniens, comme un dysfonctionnement des glandes thyroïdes.
- La consommation excessive de certaines substances, comme le tabac, la caféine, l'alcool ou les drogues (27,30).
- Le stress.

A cela pourrait s'ajouter l'exposition cardiaque au rayonnements ionisants, notamment dans le cas des radiothérapies pour le cancer du sein. Nous allons développer cette partie ultérieurement.

2. Etat de l'art sur le risque d'arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie du cancer du sein

a) Généralités sur les complications cardiovasculaires

La radiothérapie (RT) est actuellement un standard de prise en charge de nombreux cancers de la région thoracique, en particulier le sein. Bien qu'elle apporte généralement une nette amélioration du contrôle tumoral local et général et permette de réduire considérablement le risque de décès lié au cancer plusieurs années après le traitement, elle entraîne également une irradiation du cœur en raison de sa position anatomique dans la région thoracique. Le cœur constitue donc un organe critique. Avec l'amélioration de la prise en charge du cancer et l'amélioration générale de la survie de ces patients, les complications cardiaques, pouvant survenir des années après la RT, sont devenues un réel enjeu.

Tous les tissus cardiaques (péricarde, coronaires, myocarde, valves, tissu conducteur) peuvent être lésés par l'irradiation, impliquant des complications différentes. L'évaluation de la gravité de l'ensemble de la toxicité cardiaque peut se faire selon la classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v 4.0) qui est résumée dans le **(Tableau 4)**. Il s'agit d'une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables. Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme.

Tableau 4: Critères de toxicité cardiaque selon la terminologie Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Péricardite	Asymptomatique, ECG ou examen clinique compatible avec une péricardite (ex : frottement)	Symptomatique (ex : douleur thoracique)	Péricardite avec conséquences physiologiques (ex : constriction péricardique)	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : tamponnade péricardique)	Décès
Myocardite	Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP ou à l'imagerie)	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès
Insuffisance cardiaque	Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP ou à l'imagerie)	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort léger ; nécessitant un traitement	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès
Syndrome coronaire aigu	-	Symptomatique, angor progressif ; enzymes cardiaques normales ; hémodynamique stable	Symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique stable	Mise en jeu du pronostic vital ; symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique instable	Décès
Valvulopathie	Epaississement valvulaire asymptomatique avec ou sans régurgitation valvulaire ou sténose à l'imagerie	Asymptomatique ; régurgitation ou sténose modérée à l'imagerie	Symptomatique ; régurgitation ou sténose sévère à l'imagerie ; symptômes contrôlés par un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : emplacement valvulaire, valvuloplastie)	Décès
Trouble du rythme ou de la conduction	Asymptomatique, ne nécessitant aucun traitement	Prise en charge médicale non urgente	Nécessitant un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge urgente	Décès

Ces complications peuvent être sous forme d'une toxicité subaiguë apparaissant quelques mois après l'irradiation, une toxicité chronique se manifestant des années suivantes la radiothérapie ou une cardiotoxicité tardive qui peut se révéler 5 à 10 ans après le traitement par radiothérapie (31,32). Ces toxicités cardiaques sont regroupées sous le nom des cardiopathies radio-induites (Radiation-Induced Heart Disease ou RIHD).

Il est aujourd'hui connu qu'un lien existe entre ce type d'exposition et des complications cardiaques à plus ou moins long terme : 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 (18). Selon les études et les événements considérés, on trouve des risques relatifs (RR) compris entre 1,2 et 3,5 par rapport à la population générale (33). La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) indique que la mortalité cardiovasculaire à 15 ans chez les femmes ayant reçue une radiothérapie adjuvante pour leur cancer du sein est 1,27 fois plus élevée par rapport aux femmes non traitées par radiothérapie (2005, données de plus de 30 000 femmes diagnostiquées entre 1976 et 1991) (34).

Lim et al. ont trouvé que le taux de mortalité par maladies cardiaques à 10 ans chez 19828 patientes diagnostiquées entre 1999 et 2003 était de 2,28 % (IC 95% :1,96-2,65) et de 1,97 % (IC 95% :1,67-2,31) respectivement pour les patientes traitées par radiothérapie du sein gauche et droit (35).

Parmi les complications cardiaques tardives, les complications coronariennes sont actuellement les plus décrites et les mieux connues. Une association entre l'exposition cardiaque et la survenue d'événements coronaires a notamment été retrouvée dans plusieurs études rétrospectives sur des cohortes de patientes traitées par RT pour un cancer du sein, avec une majoration du risque d'événement coronaire allant de 7,4% à 16,1% par Gy de dose moyenne cardiaque, pour des durées de suivi allant de quelques années à plus de 20 ans (36,37).

Mais d'autres complications tardives ont pu être observées après RT, au niveau péricardique, valvulaire, ou encore rythmique (38). Cependant, très peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux arythmies cardiaques et troubles de la conduction post RT. Il est pourtant ressorti de certaines de ces études une suspicion d'association avec la RT, justifiant de poursuivre les investigations dans ce domaine.

b) Physiopathologie des arythmies et troubles de la conduction radio-induites

Les mécanismes physiopathologiques des effets des rayonnements ionisants sur le cœur sont mal connus mais ils relèvent vraisemblablement tous des mêmes phénomènes successifs. Deux types de lésions ont pu être identifiées : les lésions microvasculaires, considérées comme le mécanisme principal de la cardiotoxicité radio-induite, les lésions macro-vasculaires au niveau du réseau artériel coronaire.

On associe généralement la survenue des arythmies cardiaques et des troubles de la conduction après radiothérapie, à une fibrose des voies de conduction par atteinte microvasculaire. La fibrose tissulaire induite par la RT pourrait être responsable de lésions cardiaques secondaires non spécifiques au niveau atrial, ventriculaire et coronaire faisant le lit des arythmies et des troubles conductifs. Mais ces anomalies conductives et rythmiques pourraient aussi potentiellement être dues à une atteinte directe de structures cardiaques critiques, comme le nœud sino-atrial et le nœud auriculo-ventriculaire (39,40).

Au niveau des voies de conduction des impulsions électriques, les dommages induits par la radiothérapie peuvent affecter les cellules myocardiques impliquées dans la conduction(41,42), entraînant une fibrose qui peut être à l'origine d'une altération de ces voies de conduction ou d'une éventuelle fibrose des structures nodales (nœud sinusal et atrioventriculaire), ce qui aboutit à des troubles du rythme (43).

c) Association entre radiothérapie et « arythmies »

Plusieurs études ont montré une association entre le traitement par RT et les « arythmies » au sens large, incluant les troubles du rythme et de la conduction. Mais peu d'études se sont intéressées à l'incidence des arythmies après une radiothérapie pour un cancer du sein, comme l'étude de Merzenich et al (44). Dans leur étude, parmi 4474 patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein, l'arythmie cardiaque était l'évènement le plus fréquent avec une répartition presque égale selon la latéralité du cancer du sein avec 12,6% des patientes ayant une tumeur côté gauche et 12% de celles ayant une tumeur du côté droit. Le même résultat est presque retrouvé par Wang et al, qui a montré dans une étude de cohorte que parmi les patients qui ont reçu une radiothérapie médiastinale, 11% ont présentés une arythmie cardiaque après une durée médiane de 26 mois post-radiothérapie (45), dans la même cohorte Wang et al ont montré une tendance à une association modérée et significative avec la dose moyenne à l'oreillette droite HR=1,02 (IC 95% : 0,99 - 1,05 ; p=0,057) (46).

Une autre étude de Wu et al portant sur une cohorte de 746 patientes, dont 559 (75%) traitées par radiothérapie pour un cancer du sein, a montré que le groupe des femmes traitées par radiothérapie pour le cancer du sein présentait d'avantage d'arythmie (3,2%) que le groupe sans radiothérapie (0%) (p=0,01) (47).

Dans une autre étude, Bansod et al ont étudié la mortalité chez les survivantes du cancer du sein ayant reçu un traitement par RT à partir de 271 786 hospitalisations enregistrées dans un registre national américain entre 2007 et 2014. Cette étude a montré que le taux de mortalité global (toute cause) était de 2,4% sur toute la durée de l'étude, contrairement au taux de mortalité pour cause d'arythmie qui a évolué au cours de la durée de l'étude, passant de 15,8% en 2007, à 24,1% en 2014 (p<0,001) (48). Galper et al ont trouvé une incidence cumulée d'arythmie égale à 11,3% à 25 ans de suivi dans le cadre d'une irradiation médiastinale des lymphomes de Hodgkin ; cette incidence d'arythmie est significativement plus élevée dans le groupe traité par radiothérapie médiastinale, comparé à la population générale (49).

d) Association entre radiothérapie et troubles de la conduction

Comme cité précédemment, les maladies cardiaques radio-induites résultent à la fois de l'atteinte des grosses structures cardiaques telles que les ventricules et de l'atteinte de l'origine de l'activité électrique du cœur qui est le nœud sinusal situé dans l'oreillette droite. Il est nécessaire de dissocier les complications cardiaques liées au trouble du rythme (arythmie) et celles liées aux troubles de conduction.

L'association entre la radiothérapie pour un cancer du sein et la survenue de troubles de conduction a également été évoquée par plusieurs études, comme l'étude de Strender et al. Dans leur étude portant sur 69 femmes survivantes du cancer du sein traitées par radiothérapie seule ou radiothérapie post-chirurgie, ils ont montré que l'incidence des complications cardiaques caractérisées par une anomalie de l'ECG, à 6 mois de suivi (après traitement par RT), l'ECG était anormal chez 45% des patientes par rapport à 19% en cas de repos. A 10 ans post-traitement par radiothérapie ce pourcentage atteint 84%. Toutefois, le nombre de patientes avec des ECG anormaux indiquant un trouble de conduction (auriculoventriculaire) ne variait pas après traitement par RT (50).

Boero et al. ont aussi montré que l'incidence cumulée à 10 ans, des troubles de conduction était l'évènement le plus fréquent chez les patientes traitées par RT, avec une incidence cumulée de 64,1% (IC 95% :63,1% - 65,0%) ainsi qu'une implantation d'un stimulateur ou défibrillateur cardiaque était l'intervention la plus fréquente, avec une incidence cumulée de 6,8% (IC 95% :6,3% - 7,4%) (51). Le même résultat a été retrouvé dans une étude récente de Aswin et al. portant sur 181 patientes traitées par radiothérapie pour leur cancer du sein et qui ont aussi montré que la majorité des évènements cardiaques incidents après traitement par radiothérapie étaient des évènements de trouble de conduction (52).

Toujours dans l'étude de Boero et al. et concernant la latéralité du cancer du sein, parmi l'ensemble des anomalies cardiaques étudiées, seul le trouble de conduction a

présenté une différence statistiquement significative avec une fréquence élevée chez les patientes avec un cancer du sein côté droit 10,3% contre 6,3% ($p=0,04$) (51).

Une étude cas-cohorte de Hamood et al. portant sur 632 patientes avec un cancer du sein incident, dont 338 qui ont développé une maladie cardiovasculaire sur une durée moyenne de $6,3 \pm 0,12$ ans. Le pourcentage des patientes traitées par radiothérapie seule était de 36,21% chez le groupe avec une maladie cardiovasculaire contre 28,87% chez le groupe sans maladie cardiovasculaire. Dans la même étude, on observe une augmentation du taux d'incidence des maladies cardiovasculaire chez les patientes traitées par radiothérapie seul 1,33 (IC 95% :0,96 – 1,84 ; $p=0,08$). Cette augmentation est principalement due à l'augmentation de l'incidence des maladies de troubles de conduction 1,39 (IC 95% :0,77 – 2,59 ; $p=0,286$) et des maladies cérébraux-vasculaires (53).

La question d'association entre le traitement du cancer du sein et le risque de troubles de conduction a été abordée dans deux études danoises : La première étude de Rugbjerg et al. portant sur 5731 survivant d'un cancer du sein a pu mettre en évidence un risque accru de survenue des troubles de conduction associé au traitement du cancer du sein (RR=1.17, IC 95% :0,79 – 1,73), la limite de cette étude est qu'aucune information sur la radiothérapie n'a été présentée, posant la question ainsi sur l'origine de ce risque de survenue d'anomalies de conduction (54). La deuxième étude de Rehammar et al. qui ont étudié le lien entre la radiothérapie pour le cancer du sein et l'implantation d'un dispositif de stimulation ou de défibrillation auprès de 40 000 patientes atteintes d'un cancer du sein, dont la moitié avaient été traitées par radiothérapie avec une durée de suivi médiane de 11 ans, n'a pas mis en évidence de différence significative du risque d'implantation d'un dispositif de stimulation ou de défibrillation entre le groupe des patientes traitées par radiothérapie et le groupe sans radiothérapie. Cependant, l'implantation d'un dispositif de stimulation ou de défibrillation n'a pas la même indication ou fonction, mais ce sont plutôt des traitements de deux anomalies cardiaques différentes, donc il semblerait plus approprié d'étudier ces deux événements d'une manière distincte pour pouvoir mettre

en évidence un lien de causalité avec le traitement par radiothérapie pour le cancer du sein. En outre, l'implantation d'un dispositif de stimulation ou de défibrillation représente une forme grave d'arythmie cardiaque ou de trouble de conduction, alors que des anomalies de conduction résultante d'une toxicité cardiaque plus légère par radiothérapie peuvent être manquées (55).

L'association entre un traitement par radiothérapie pour le cancer du sein et la survenue d'un trouble de conduction a été également étudiée par une étude taïwanaise, qui a comparé un groupe de 330 patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein avec un groupe de 4802 patientes non traitées par radiothérapie. Cette étude n'a pas montré une différence significative d'incidence de troubles de conduction dans les deux groupes après 9 ans de suivi. En revanche, le groupe des patientes traitées par radiothérapie avait une mortalité associée aux troubles de conduction 2,77 fois plus élevée par rapport au groupe sans radiothérapie (HR=2,77, IC 95% : 0,95-8,06) (56).

e) Association entre radiothérapie et fibrillation atriale

Les études analysant spécifiquement le lien entre radiothérapie et fibrillation atriale (FA) sont peu nombreuses avec des résultats divergents.

Une étude de cas-témoins récente, portant sur 904 patientes traitées par RT pour un cancer du sein appariées avec 904 patientes de la population générale, il a été montré que l'incidence de fibrillation/flutter atriale était plus fréquente chez les patientes traitées par RT pour leur cancer du sein RR= 1,82 (IC à 95 %, 1,07-3,08 ; p=0,0259) (57).

Une deuxième étude semble indiquer que le risque de FA n'est pas plus élevé pour les patients ayant reçu une RT que pour la population générale (58), une autre a montré que parmi 5130 patientes traitées pour un cancer, dont la moitié pour un cancer du sein, le risque de FA était augmenté de 25 % par rapport aux patientes indemnes de cancer (HR = 1,25 ; 95%IC : 1,05 – 1,48) avec, chez les patientes avec cancer, 2.8 % de FA survenant de quelques mois à quelques années après le traitement de la néoplasie (59). Le risque de FA serait le plus élevé chez les patientes recevant une RT du sein

gauche associé à une chimiothérapie, par un mécanisme de synergie cardio-toxique et de fibrose myocardique (38).

f) Relation causale : intérêt de la dosimétrie cardiaque

Si plusieurs études ont pu montrer une association entre radiothérapie et arythmies, la mise en évidence d'une relation causale reste difficile pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le cancer lui-même peut prédisposer à l'arythmie. L'inflammation chronique ou les changements métaboliques induits par le cancer ainsi que la présence de facteurs de risque communs, tels que l'obésité ou la consommation d'alcool, sont des explications plausibles de cette association. L'absence de surveillance cardiaque avant la radiothérapie dans la plupart des études rend difficile de déterminer s'il existait une arythmie préexistante non diagnostiquée, plutôt qu'une arythmie liée à la RT. D'autre part, la plupart des études incluent des patients combinant plusieurs traitements adjuvants pour le cancer (chimiothérapies notamment), ce qui rend difficile l'identification de l'agent causal. De plus, un effet synergique de plusieurs traitements sur le profil de toxicité cardiaque ne peut être exclu. De nombreux patients ont également des antécédents de traitement contre le cancer, ce qui rend difficile de déterminer si l'arythmie est secondaire au traitement actuel ou à un effet chronique d'un traitement antérieur. Enfin, les arythmies dans les études sont souvent décrites comme des symptômes, et le diagnostic exact de l'arythmie sous-jacente est rarement disponible.

Ces difficultés pour mettre en évidence une relation causale ne sont pas spécifiques de la radiothérapie mais sont également vraies pour tous les traitements du cancer. Néanmoins, dans le cas de la RT, un élément important qui peut permettre d'affiner la compréhension d'une éventuelle association s'appuie sur la dosimétrie cardiaque. Les systèmes de planification de traitement par radiothérapie (Treatment Planification System – TPS) permettent d'évaluer la dose de rayonnements absorbés par des structures préalablement « contournées » sur le scanner de radiothérapie. Dans le cadre des RT au niveau thoracique, le cœur, connu pour être un organe critique est systématiquement « contourné ». Ainsi, certaines études cliniques fournissent des

informations sur la dose moyenne absorbée par le cœur (mean heart dose – MHD) et ont pu mettre en évidence des relations « dose-réponse » : l'étude de Darby et al. montre une augmentation du risque ischémique de 7,4% par Gray de dose moyenne au cœur (36). Néanmoins la pertinence de la MHD lorsque l'on s'intéresse spécifiquement à certaines pathologies cardiaques est actuellement discutée compte tenu de l'hétérogénéité de la distribution des doses sur le cœur. Dans le cadre des RT pour le sein gauche par exemple, la dose au ventricule gauche, voire à l'artère coronaire interventriculaire antérieure (IVA) pourraient être de meilleurs indicateurs du risque coronarien. Sur le même principe, il est possible d'obtenir la dosimétrie de sous structures cardiaques visibles sur le scanner de radiothérapie. Ainsi l'étude de Wang et al. (46) a testé l'hypothèse d'une association en lien avec la dose aux oreillettes dans une population de 112 patients traités par radiothérapie pour un cancer du poumon, suivis en moyenne pendant 9 ans, parmi lesquels 12 événements arythmiques avaient été identifiés. Les résultats ont cependant montré une association relativement faible avec la dose à l'oreillette droite (qui pourrait être un proxy de la dose au nœud sino-atrial par exemple). Une explication pourrait être le manque de spécificité de l'événement étudié combinant tachycardies et bradycardies qui ont des physiopathologies différentes. Les études ayant analysé l'impact de la dosimétrie cardiaque notamment aux sous structures potentiellement critiques pour des arythmies telles que le nœud sino-atrial ou le nœud auriculo-ventriculaire sont rares (38).

Pourtant ces structures sont localisables, avec une part d'incertitude, sur le scanner de radiothérapie (60) (**Figure 13**) et pourraient donc être prises en compte.

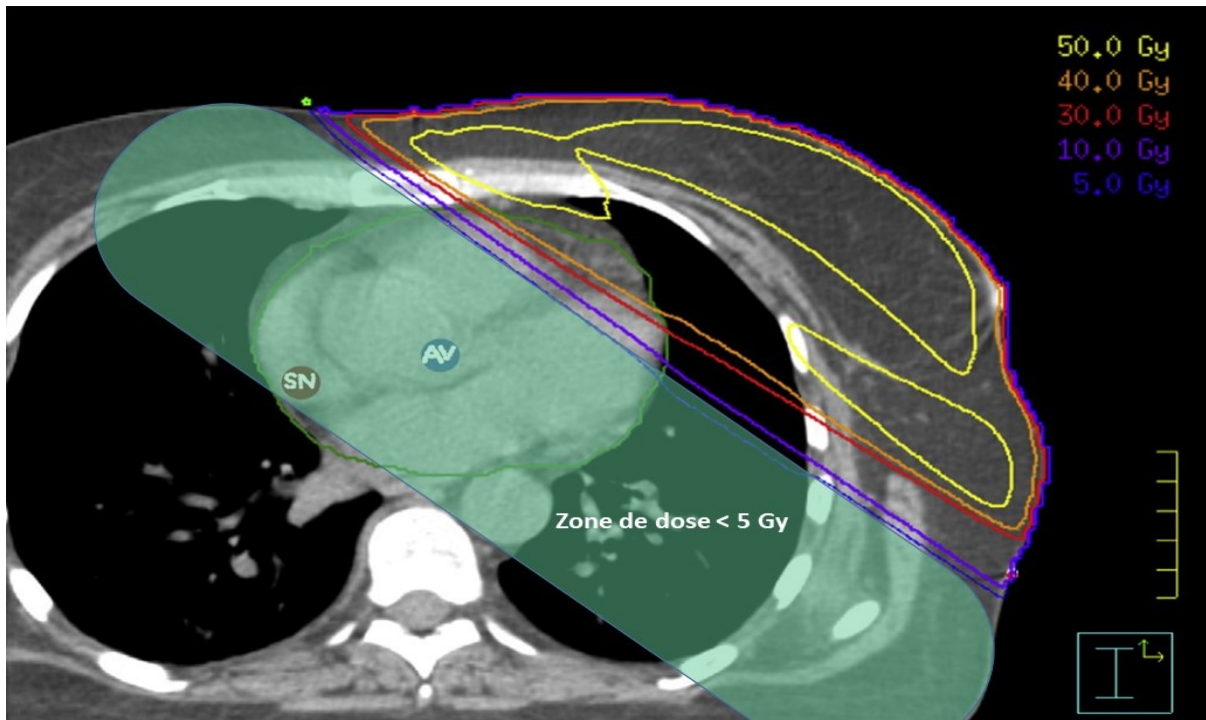


Figure 13: Plan d'un scanner de radiothérapie (cancer du sein côté gauche). Illustration de la distribution de dose et de la localisation du nœud sino-auriculaire (SN), et du nœud auriculo-ventriculaire (AV). La zone verte correspond à des niveaux de doses modéré.

D. Objectifs de la thèse

La radiothérapie constitue un traitement majeur du cancer du sein. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence une association avec la survenue de maladies cardiovasculaires à moyen, court et long terme. Néanmoins, les données spécifiques concernant les arythmies cardiaques et troubles de la conduction sont plus rares.

Dans ce contexte, le but général de cette thèse était d'étudier si la RT pour le cancer du sein était associée à un risque accru d'arythmies cardiaques et troubles de la conduction à moyen ou long terme (2-10 ans).

Pour répondre à cet objectif général, la thèse a été développée autour de deux axes :

Axe 1 : A partir des données médico-administratives de l'Assurance Maladie, évaluer si le recours à un traitement pour le cancer du sein, en particulier la radiothérapie, est associé à un risque accru de troubles du rythme ou de la conduction caractérisée par l'implantation d'un stimulateur cardiaque, d'un défibrillateur ou une hospitalisation pour trouble du rythme associée à un traitement antiarythmique invasif (ablation).

Axe 2 : A partir d'une étude cas-témoins nichée issue d'une cohorte existante de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein :

2.1. Réaliser une étude descriptive de la dosimétrie du cœur et ses sous-structures (ventricules et oreillettes) ainsi que celle des nœuds de conduction cardiaque (nœuds sino-atrial et atrioventriculaire) et étudier les corrélations entre ces doses.

2.2. Etudier la relation dose-réponse entre le risque d'arythmies cardiaques et la dose absorbée par le cœur et ses sous-structures : ventricules, oreillettes, nœuds sino-atrial et atrioventriculaire.

II. EVALUATION DU RISQUE D'ARYTHMIE CARDIAQUE ET DE TROUBLES DE LA CONDUCTION APRES RADIOTHERAPIE POUR UN CANCER DU SEIN A PARTIR DES DONNEES MEDICO- ADMINISTRATIVES DE L'ASSURANCE MALADIE

II. EVALUATION DU RISQUE D'ARYTHMIE CARDIAQUE ET DE TROUBLES DE LA CONDUCTION APRES RADIOTHERAPIE POUR UN CANCER DU SEIN A PARTIR DES DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES DE L'ASSURANCE MALADIE

A. Introduction et objectifs

Comme nous l'avons développé précédemment, les arythmies cardiaques et troubles de la conduction ont fait l'objet de plusieurs études dans des populations de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein (**cf Partie 2, chapitre I**). Plusieurs de ces études ont mis en évidence un excès de risque dans le groupe de patientes traitées par radiothérapie par rapport au groupe contrôle sans radiothérapie. Néanmoins, une limite de ces études est souvent liée au manque d'information sur la définition du trouble du rythme ou de la conduction. En effet, le terme général « arythmie » utilisé sans précision peut conduire à une confusion entre différentes formes de troubles du rythme (bradycardie ou tachycardie), dont l'origine et donc la zone cardiaque irradiée par la radiothérapie potentiellement mise en cause, sont différentes. Afin de mieux déterminer l'impact de la radiothérapie pour le cancer du sein sur le risque de troubles du rythme cardiaque, une approche précisant le type de trouble du rythme semble donc importante.

Si la prévention et le traitement des troubles du rythme cardiaque font le plus souvent appel à des médicaments, dans un bon nombre de cas il faut avoir recours à des dispositifs (ou appareils) implantés : les stimulateurs cardiaques/*pacemakers en anglais* ou les défibrillateurs automatiques, appelés dispositifs médicaux implantables (ou DMI). Le stimulateur cardiaque est un appareil implantable destiné à rétablir une fréquence cardiaque la plus normale possible lorsque se produit une bradycardie pathologique.

Le défibrillateur automatique est un appareil implantable (DAI) destiné à rétablir une fréquence cardiaque normale lorsque se produit une tachycardie pathologique. Les tachycardies concernées sont toutes les tachycardies prenant naissance dans les ventricules (tachycardie ou fibrillations ventriculaires).

Enfin, le traitement par ablation, par radiofréquence ou cryoablation, peut servir à traiter certaines tachycardies des oreillettes (fibrillation atriale, flutter auriculaire, tachycardie atriale, ...), troubles du rythme prolongé, très rapides, secondaires à des influx électriques prenant durablement naissance dans l'une ou l'autre des oreillettes, voire les deux à la fois, et en dehors du nœud sinusal.

Plusieurs études de cas rapportés (43,61) ont suggéré une association entre la radiothérapie pour un cancer du sein et le bloc auriculo-ventriculaire. Une seule étude a analysé le risque de DMI (stimulateur ou défibrillateur) après radiothérapie pour un cancer du sein. Il s'agit de l'étude de Rehammar et al. (60) qui n'a pas mis en évidence de différence significative du risque d'implantation de DMI entre le groupe des patientes traitées par radiothérapie et le groupe sans radiothérapie. Cependant, cette étude ne présentait pas de résultats séparément pour les stimulateurs et défibrillateurs. Les procédures dites interventionnelles, telles que l'implantation d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur cardiaque ou le traitement d'une tachycardie atriale par ablation, sont des procédures parfaitement définies par les codes des actes médicaux de l'assurance maladie en France. L'identification de ces procédures à partir des bases de données médico-administratives est par conséquent une méthode garantissant une bonne précision dans la définition des troubles du rythme. Par ailleurs, ces bases de données permettent l'identification des patients atteints d'un cancer, notamment d'un cancer du sein, et fournissent l'information sur la réalisation d'une radiothérapie pour le traitement du cancer. Pour la population des femmes traitées pour un cancer du sein, ces données sur les implantations de DMI ou ablations n'avaient jamais été exploitées.

Objectifs :

Ce volet de la thèse consacré à l'étude du risque de troubles du rythme et de la conduction après radiothérapie pour un cancer du sein à partir des données médico-administratives de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaire – EGB du Système National des Données de Santé (SNDS), avait pour objectifs de :

- Déterminer si les femmes traitées pour un cancer du sein, notamment par radiothérapie, présentaient un sur-risque d'implantation de stimulateur cardiaque, de défibrillateur cardiaque et de traitement par ablation pour une tachycardie atriale, par rapport à la population générale (comparaison dite « externe »)
- Etudier de façon longitudinale le risque d'implantation de stimulateur cardiaque des femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein par rapport aux femmes traitées sans radiothérapie pour leur cancer du sein (comparaison dite « interne »).

B. Matériels et méthodes

1. Population d'étude

a) Population source

La France dispose de bases de données médico-administratives nationales centralisées, constituées et gérées par des organismes publics, couvrant de façon exhaustive et permanente l'ensemble de la population dans divers domaines stratégiques pour la santé publique et la recherche : recours aux soins, hospitalisations, prestations de santé. Ces bases sont alimentées par le dispositif de remboursement de soins des différents régimes d'assurance maladie (données de consommation inter régimes ou DCIR) et par le programme de médicalisation du système d'information des hôpitaux (PMSI), et réunies au sein du Système National des données de Santé (SNDS), ex Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) (62). Ces bases de données concernent plus de 60 millions de personnes et incluent leurs recours aux soins avec un suivi depuis 2006.

Au sein du SNDS, l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie française. L'EGB résulte d'un sondage au 1/97e sur le numéro de sécurité sociale (NIR) des bénéficiaires de l'Assurance maladie française, incluant près de 800 000 individus (63). Il a initialement été mis en place en 2005 pour les bénéficiaires du régime général (RG), complété en 2010 par les bénéficiaires la mutualité sociale agricole (MSA) et depuis 2011 pour les bénéficiaires du régime social des indépendants (RSI), ce qui permet d'avoir l'information sur l'ensemble des régimes de sécurité sociale française. La profondeur des données dans l'EGB (la durée de suivi des individus) sera de 20 ans (NB : Depuis octobre 2022, l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) est remplacé par un échantillon des données du SNDS (ESND) de taille plus importante, environ 2% au lieu de 1%). La base de données EGB, initiée en 2005, compte près de 800 000 bénéficiaires et comprend des données anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques, les données médicales des bénéficiaires, les prestations qu'ils

ont perçues ainsi que des informations sur les affections longues durées (ALD)* codées dans la 10e version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10).

*Les affections longues durées (ALD), concernent des maladies chroniques à caractère grave, comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, ouvrant droit, pour ceux qui en sont atteints, à l'exonération du ticket modérateur, c'est-à-dire à une prise en charge intégrale de leurs frais de traitement, par l'assurance maladie car les soins relatifs à ce genre de maladies sont généralement très coûteux (64). Parmi la liste des maladies qui sont considérées comme des ALD on trouve les accidents cérébraux invalidants, le diabète, les affections neurologiques et psychiatriques graves, la tuberculose active, l'insuffisance cardiaque grave et le cancer. Ces maladies sont généralement codées par un code appelé numéro ALD ou par la classification internationale des maladies 10e version (codes CIM-10).

La base de données EGB est liée aux hospitalisations avec la base Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Le PMSI contient un résumé médical sur les hospitalisations, y compris date des séjours, procédures médicales et médicaments dispensés pendant le séjour ; un diagnostic principal (principale raison de l'admission) ; un diagnostic relié (que précise le contexte de la maladie du diagnostic primaire) ; et les diagnostics associés à d'autres comorbidités. Les procédures médicales sont codées selon la classification commune des actes médicaux (CCAM), les médicaments hospitaliers coûteux selon la Classification Unités Communes de Dispensation (UCD) et les diagnostics de maladies selon la CIM-10.

b) Les évènements étudiés

Dans ce volet de la thèse, nous nous sommes intéressés aux formes sévères d'arythmies cardiaques et trouble de conduction nécessitant une hospitalisation avec une intervention caractérisée par des actes médicaux spécifiques. Ces évènements sont détaillés ci-dessous.

**(1) Bradycardies sinusales traitées par l'implantation
d'un pacemaker (PM)**

L'événement implantation d'un pacemaker (PM) a été identifié à partir des codes CCAM suivants (**Tableau 5**) :

Tableau 5: Codes CCAM d'indentification des PM.

Codes CCAM retenus	Intitulé
DELA001	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque avec pose d'électrodes épiscopardiques atriale et ventriculaire pour stimulation définitive, par abord direct
DELA003	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque avec pose d'électrode épiscopardique ventriculaire pour stimulation définitive, par abord direct
DELF001	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intra atriale ou intraventriculaire droite, et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DELF005	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intra atriale et d'une sonde intraventriculaire droites par voie veineuse transcutanée
DELF007	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intra atriale ou intraventriculaire droite par voie veineuse transcutanée
DELF010	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intra atriale et intraventriculaire droite unique par voie veineuse transcutanée
DELF012	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DELF015	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intra atriale et d'une sonde intraventriculaire droites, et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DELF901	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde dans le sinus coronaire et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DELF902	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intra atriale et d'une sonde intraventriculaire droites, et d'une sonde dans le sinus coronaire par voie veineuse transcutanée
DELF903	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose de 2 sondes intra atriales et d'une sonde intraventriculaire droites par voie veineuse transcutanée
DELF904	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intra atriale ou intraventriculaire droite,

	d'une sonde dans le sinus coronaire et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DELF905	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intra atriale et d'une sonde intraventriculaire droites, d'une sonde dans le sinus coronaire, et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DELA006	Implantation sous-cutanée d'un générateur de stimulation cardiaque
DEEA001	Repositionnement sous-cutané d'un générateur implantable de stimulation ou de défibrillation cardiaque
DEEF001	Repositionnement de sonde définitive intra cavitaire de stimulation cardiaque, par voie veineuse transcutanée
DEKA001	Changement d'un générateur sous-cutané de stimulation cardiaque implantable

(2) Tachycardies ventriculaires traitées par l'implantation d'un défibrillateur (DEF)

L'événement DEF a été identifié à partir des codes CCAM suivants (**Tableau 6**) :

Tableau 6: Codes CCAM d'indentification des DEF.

Codes CCAM retenus	Intitulé
DELA004	Implantation sous-cutanée d'un défibrillateur cardiaque avec pose d'électrode épicaudique, par abord direct
DELF013	Implantation sous-cutanée d'un défibrillateur cardiaque automatique, avec pose d'une sonde intraventriculaire droite par voie veineuse transcutanée
DELF014	Implantation sous-cutanée d'un défibrillateur cardiaque automatique, avec pose d'une sonde intra atriale et d'une sonde intraventriculaire droites, et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DELF016	Implantation sous-cutanée d'un défibrillateur cardiaque automatique sans fonction de défibrillation atriale, avec pose d'une sonde intra atriale et d'une sonde intraventriculaire droites par voie veineuse transcutanée
DELF020	Implantation sous-cutanée d'un défibrillateur cardiaque automatique, avec pose d'une sonde intraventriculaire droite et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée

DELF900	Implantation sous-cutanée d'un défibrillateur cardiaque automatique avec fonction de défibrillation atriale, avec pose d'une sonde intra atriale et d'une sonde intraventriculaire droites par voie veineuse transcutanée
DELA006	Implantation sous-cutanée d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DEEA001	Repositionnement sous-cutané d'un générateur implantable de stimulation ou de défibrillation cardiaque
DEEF002	Repositionnement de sonde définitive intra cavitaire de défibrillation cardiaque, par voie veineuse transcutanée
DEKA002	Changement d'un générateur sous-cutané de défibrillation cardiaque implantable

(3) Tachycardies atriales traitées par ablation

L'événement Ablations a été identifié à partir des codes CCAM suivants (**Tableau 7**) :

Tableau 7: Codes CCAM d'indentification des Ablations.

Codes CCAM retenus	Intitulé
DEPF033	Interruption complète de circuit arythmogène au niveau de l'ostium des veines pulmonaires avec courant de radiofréquence ou cryothérapie, par voie veineuse transcutanée et voie transseptale
DEPF006	Interruption complète du tissu nodal de la jonction atrioventriculaire avec courant de radiofréquence, par voie veineuse transcutanée
DEPF001	Interruption complète du tissu nodal de la jonction atrioventriculaire par méthode physique, par voie veineuse transcutanée
DEPF012	Interruption complète de circuit arythmogène au niveau de l'isthme cavotricuspidien avec courant de radiofréquence ou cryothérapie, par voie veineuse transcutanée
DEPF014	Interruption complète de circuit arythmogène en dehors de l'isthme cavotricuspidien avec courant de radiofréquence, par voie veineuse transcutanée et voie transseptale
DEPF 025	Interruption complète de circuit arythmogène en dehors de l'isthme cavotricuspidien avec courant de radiofréquence, par voie veineuse transcutanée
DENF001	Destruction de foyer arythmogène atrial droit par méthode physique, par voie veineuse transcutanée
DENF003	Destruction de foyer arythmogène atrial gauche par méthode physique, par voie veineuse transcutanée

DENF014	Destruction d'un foyer arythmogène atrial avec courant de radiofréquence, par voie veineuse transcutanée et voie transeptale
DENF017	Destruction d'un foyer arythmogène atrial avec courant de radiofréquence, par voie veineuse transcutanée
DENF018	Destruction de plusieurs foyers arythmogènes atriaux avec courant de radiofréquence, par voie veineuse transcutanée et voie transeptale
DENF021	Destruction de plusieurs foyers arythmogènes atriaux avec courant de radiofréquence, par voie veineuse transcutanée

c) Populations annuelles de référence

(1) Définition des populations annuelles de référence

Même si l'EGB a été initié en 2005, il est recommandé d'exploiter ces données que 2 ou 3 ans après sa mise en place afin de s'assurer de la bonne qualité des données de façon prospective. D'autre part, nous souhaitons pouvoir identifier rétrospectivement certains antécédents médicaux pour notre population, justifiant qu'au moins 2 années d'enregistrement dans l'EGB préalable à l'inclusion soient disponibles pour chaque individu. Par conséquent notre étude n'incluait des individus de l'EGB qu'à partir de 2008. Pour l'arrêt de l'étude, les référentiels de population de l'EGB (listes annuelles exhaustives des individus présents dans l'EGB) n'étaient disponibles, au moment de la réalisation de ces analyses en 2021, que jusqu'en 2018. Les inclusions dans notre étude se sont donc arrêtées en 2018.

Compte tenu de l'objectif de l'étude et s'agissant d'une étude couvrant chaque année allant de 2008 à 2018, une population de référence annuelle a été construite afin d'y estimer les taux d'incidence annuels de référence d'implantation de PM, d'implantation de DEF ou le taux d'ablation.

Pour chaque année, nous avons inclus les femmes présentes dans les référentiels de l'EGB avec une affiliation au régime générale (EGB_RG) entre les années 2008 et 2018. Pour construire cette population de référence plusieurs critères d'inclusion et d'exclusion ont été pris en compte :

Critères d'inclusion pour la population de référence pour chaque année N (2008-2018) :

- Être présente dans le référentiel de population de l'EGB_RG de l'année N
- Être âgé d'au moins 18 ans l'année N
- Être présente dans le référentiel de population de l'EGB_RG pour les deux années rétrospectives (N-1, N-2) et pour l'année prospective (N+1).

Par exemple, pour construire la population de référence pour l'année 2010, la patiente doit être présente dans le référentiel de population de l'EGB_RG en 2010 avec au moins 18 ans, ainsi que dans le référentiel de population de l'EGB_RG de 2008, 2009 et 2011.

Critères d'exclusion pour la population de référence de l'année N :

- Être décédée l'année N
- Avoir un antécédent de cancer du sein pour les années antérieures à l'année N
- Avoir un antécédent de PM, de DEF ou une ablation.

Pour identifier les patientes avec un antécédent de cancer du sein, nous avons utilisé les Affections Longue Durée (ALD 30) et les codes CIM-10 C50 (Tumeurs malignes du sein) et D05 (Carcinome in situ du sein), dont la date de mise en ALD était antérieure au 1^{er} janvier de l'année d'inclusion dans l'étude.

L'identification des patientes avec un antécédent de PM, DEF ou Ablations a été réalisée à partir des codes d'actes médicaux CCAM dont la date de réalisation de l'acte était antérieure au 1^{er} janvier de l'année d'inclusion dans l'étude.

Facteurs de risque :

Les arythmies cardiaques peuvent être associées à plusieurs facteurs de risques, qui sont liés aux traitements du cancer du sein ou à des antécédents d'autres maladies. Alors l'identification des **différents traitements** associés au cancer du sein (Chirurgie, Radiothérapie ou Chimiothérapie) a été réalisé à partir des codes de Classification commune des actes médicaux (CCAM) et codes CIM-10 associés.

Les patientes ayant des antécédents de **diabète** ont été identifiées à partir des affections longue durée (codes CIM-10 E10-E14) ou par le Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) (codes ATC A10- Médicaments utilisés en cas de diabète). Étant donné que **l'hypertension artérielle** ne fait pas partie des affections longue durée, les patientes ayant des antécédents d'hypertension artérielle ont été identifiées via le système ATC (code ATC C02 – Antihypertenseurs).

(2) Calcul des personnes années

Dans certaines études, les sujets sont suivis pendant des durées différentes, soit parce qu'elles demeurent indemnes de l'évènement étudié plus longtemps que d'autres, soit parce qu'elles sont perdues de vue, ou parce elles ont des dates d'entrée différentes. D'où l'intérêt du calcul du nombre de personnes années, qui permet d'estimer le temps à risque réel (en années) que chaque sujet a contribué à une étude.

Alors pour chaque année allant de 2008 à 2018, le calcul des personnes années pour l'année N s'est effectué de la façon suivante :

Chaque sujet de la population contribuait pour 1 personne année dans sa catégorie d'âge (Nb : il s'agit d'une approximation puisque certaines femmes avec un évènement d'arythmie l'année N aurait dû compter pour un peu moins d'1 personne année, en fonction de la date d'intervention. Mais compte tenu de la faible prévalence des arythmies, cette approximation n'a qu'un impact très faible.)

La somme des contributions de chaque sujet donne le nombre total de personnes-années de la population de référence de l'année N (65)

(3) Calcul des taux d'incidence de référence de PM, DEF et Ablation

Pour calculer le taux d'incidence de référence d'arythmie, il faut identifier le nombre de nouveaux cas d'implantations de PM, de DEF ou ablation pour la période entre 2008 et 2018, puis le rapporter au nombre de personnes année.

Pour chaque année allant de 2008 à 2018, le nombre de cas d'arythmie a été évalué de la façon suivante :

Pour chaque année entre 2008 et 2018, le nombre de cas de PM, de DEF ou ablation correspondait au nombre de femmes de la population de référence de la même année dont la date de l'acte était comprise entre le 1^{er} Janvier et le 31 décembre de la même année.

Par la suite, le nombre de cas de PM, de DEF ou Ablations ainsi identifiés a été rapporté au nombre de personnes années pour l'année considérée, selon la catégorie d'âge, afin d'obtenir les taux d'incidence de référence.

2. Population cancer du sein

a) Sous-populations annuelles de cancers du sein

A partir des populations annuelles de référence précédemment construites, pour chaque année, une sous population de femmes avec un Cancer du Sein incident a été créée. L'identification des Cancers du sein incidents pour chaque année entre 2008 et 2018 s'est effectué à partir des Affections Longues Durées (ALD 30) à partir des codes CIM-10 **C50** (Tumeurs malignes du sein) et **D05** (Carcinome in situ du sein) correspondants à des et au, respectivement, dont la date de mise en ALD était comprise entre le 1er janvier et le 31 décembre de l'année N.

b) Construction de la cohorte longitudinale

L'ensemble des patientes identifiées avec un cancer du sein incident chaque année de 2008 à 2018, ont constitué la cohorte longitudinale impliquée dans la suite de l'étude. Cette cohorte comprenait l'ensemble des patientes présentes dans la population de référence, âgées de plus de 18 ans, avec un cancer incident entre 2008 et 2018 et qui n'ont pas d'antécédent d'arythmie cardiaque.

c) Calcul des personnes années dans la cohorte

Pour chaque événement (PM, DEF ou Ablation), un temps de latence d'au moins un an était imposé, cette année de temps de latence nous permettait d'exclure, dans une certaine mesure, les cas où l'intervention pour une arythmie surviendrait trop tôt après le cancer du sein pour pouvoir raisonnablement être associé au traitement du cancer du sein (dans ce cas on suspecterait une pathologie sous-jacente existant déjà au

moment du cancer du sein). Autrement dit, seuls les événements d'arythmie survenant au moins un an après la date du cancer du sein (caractérisée par la date de mise en ALD cancer du sein) étaient considérés.

d) Durée de survie et âge atteint pour l'étude longitudinale

Pour chaque patiente, la durée de survie était égale à la somme de ses personnes-années, de l'année de diagnostic du cancer du sein jusqu'à l'année de survenue d'un événement (PM, DEF ou Ablation) ou l'année de décès, ou la dernière année de suivi dans le référentiel EGB_RG ou le 31 décembre 2018. Parallèlement, la variable de suivi correspondant à l'âge atteint a été construite (âge au diagnostic + durée de survie)

3. Analyses statistiques

a) Ratios d'incidence standardisés (SIR)

Dans un premier temps, nous avons comparé le nombre de cas observés d'implantation de PM, de DEF ou ablation chez les patients traités avec ou sans RT, par rapport au nombre de cas attendus estimé à partir des taux d'incidence de référence, en recourant à la méthode du ratio d'incidence standardisé 'Standardized Incidence Ratio'(SIR) avec des intervalles de confiance à 95% (CI) (65). Cette méthode consiste à comparer le nombre de cas attendus (d'implantation de PM, de DEF ou ablation du FA) dans la population des femmes avec un cancer du sein si l'incidence de ces événements étaient identique à celle dans la population de référence, au nombre de cas qui ont été réellement observés dans la population des femmes avec un cancer du sein.

Le nombre de cas attendus a été calculé en appliquant les taux d'incidence annuels de référence de PM, DEF ou Ablation aux personnes-années à risque de la population des femmes avec un cancer du sein (méthode de "standardisation indirecte"), c'est-à-dire en retirant au cours du suivi les patientes décédées ou celles avec un événement d'arythmie. De plus cette incidence pouvant évoluer dans le temps au cours de la période de suivi, le calcul du nombre de cas attendus a été faite année par année, tout au long de la période de suivi.

Les SIR ont été calculés pour le groupe des patientes traitées pour un cancer du sein (tous traitements confondus) et pour les sous-groupes traités avec ou sans RT.

b) Analyse de survie : effet de la RT sur le risque d'arythmie

Une analyse descriptive des caractéristiques de base de la cohorte des patientes avec un cancer du sein. Les variables continues sont présentées par leur valeurs moyenne plus ou moins leur écart-type associé, tandis que les variables catégorielles sont présentées par leurs fréquences et leurs pourcentages.

En second lieu, à partir de la cohorte longitudinale des femmes avec un cancer du sein, le risque d'implantation de PM chez les patientes traitées par radiothérapie pour leur cancer du sein a été comparé à celui des patientes non traitées par RT, au moyen d'une analyse de survie avec risque compétitifs. Compte tenu du fait que le risque d'implantation du PM varierait davantage en fonction de l'âge plutôt qu'en fonction de la durée du suivi, nous nous sommes basés sur l'âge atteint en tant qu'échelle de temps dans l'analyse de survie (correspondant à l'âge du patient au moment d'implantation du PM, du décès ou de la fin du suivi). D'autre part, pour réduire la surestimation du risque d'implantation du PM qui pourrait se produire en raison du nombre élevé des décès dans la cohorte, le risque de décès a été pris en compte comme un événement compétitif (66). Les courbes d'incidence cumulée d'implantation de PM dans les deux groupes (RT, sans RT) ont été comparées par un test de Gray (67). Pour déterminer le risque d'implantation du PM en fonction du groupe de traitement (RT ou sans RT), un modèle de régression à risque proportionnel de sous-distribution avec test de Fine and Gray a été appliqué (68), pour tenir en compte à la fois les facteurs de risque d'implantation du PM qui avaient été identifiés ainsi que le décès comme risque compétitif. Les modèles ont été résumés avec leurs valeurs du sd_{HR} (et leur IC à 95%) et leurs P-values.

Ce modèle a été appliqué en deux sous-analyse, une première analyse univarié où les variables suivantes ont été pris en comptes : traitement par RT (Vs sans RT), l'âge, le traitement par chimiothérapie, le diabète et l'hypertension. Une seconde analyse multivariée, où seules les variables ayant une valeur $p < 0,20$ ont été prises en compte.

C. Résultats

1. Taux d'incidence annuels de référence

a) Implantation de pacemaker (PM)

Les taux d'incidence annuels d'implantation de PM sont présentés dans la **Figure 14**. La taille des populations de référence impliquées dans cette étude variait de 183253 en 2008 à 204952 en 2018. Les taux d'incidence annuels d'implantation de PM, variaient entre 60 cas/ 100 000 en 2013 et 104 cas / 100 000 en 2018.

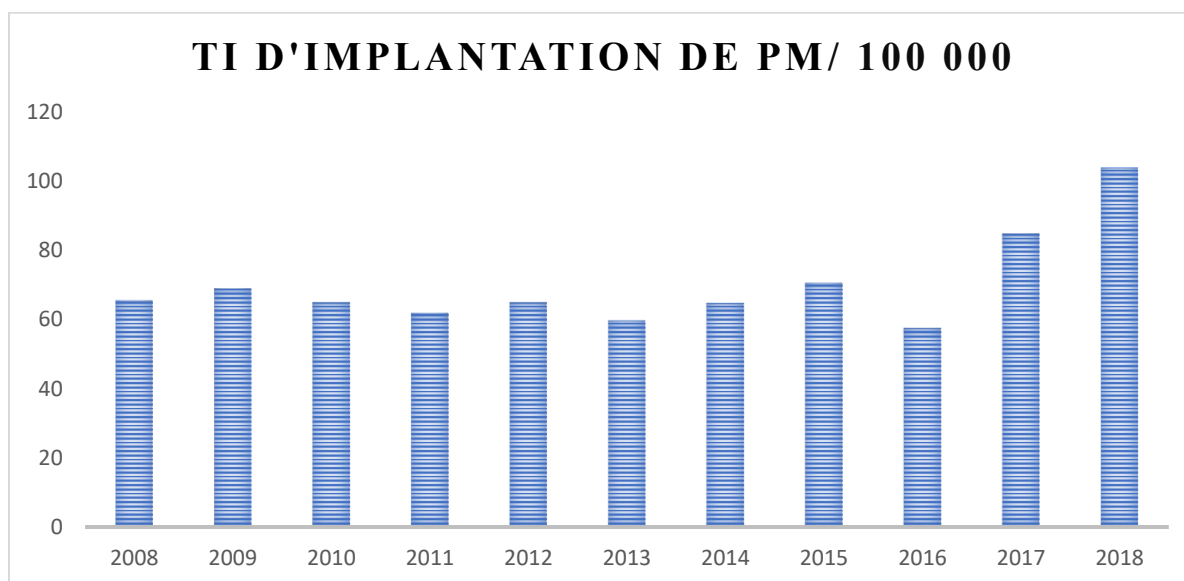


Figure 14: Taux d'incidence annuels de référence d'implantation de PM.

Le tableau suivant (**Tableau 8**) détaille les taux d'incidence d'implantation du PM par catégorie d'âge pour l'ensemble des populations de référence annuelle. On constate que le taux d'incidence d'implantation du PM est élevé chez les patientes avec un âge > 80 ans avec un taux d'incidence qui variaient entre 231PM/100 000 chez la catégorie d'âge 80-85 en 2011 et 907 PM/100 000 la catégorie d'âge >85 en 2018.

Tableau 8: Détail des taux d'incidence annuels de référence d'implantation de PM par catégorie d'âge (/100 000).

Age	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
< 40	0	0	2	3	0	0	0	0	2	0	0
40-50	3	6	8	8	0	3	3	0	0	16	3
50-60	16	10	16	13	6	0	3	9	3	9	6
60-70	51	57	38	64	34	18	42	40	40	43	63
70-75	153	177	148	130	82	103	90	130	68	90	158
75-80	293	272	276	279	257	131	302	256	189	415	438
80-85	451	368	372	231	502	619	474	402	297	558	703
> 85	457	627	533	505	571	506	500	670	596	680	907

b) Implantation de défibrillateur cardiaques (DEF)

Concernant les cas d'implantation des DEF, les taux d'incidence annuels étaient faibles comparé aux implantations des PM (Figure 15), cette fois ci le taux d'incidence maximum d'implantation du DEF était de 9 cas par 100 000 en 2015.

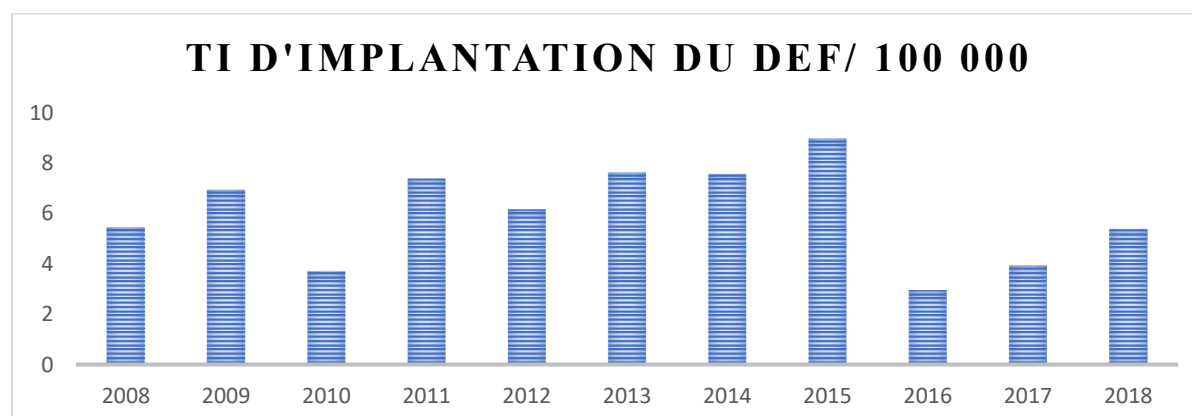


Figure 15: Taux d'incidence annuels de référence d'implantation de DEF.

Le détail par catégorie d'âge des taux annuels d'implantation de DEF (Tableau 9) montre que le taux d'incidence des DEF est important chez la catégorie des femmes âgées entre 75 et 80 ans par rapport aux autres catégories d'âge, variant de 12 cas par 100 000 en 2013 et 2016 à 60 cas par 100 000 en 2014.

Tableau 9: Détail des taux d'incidence annuels de référence d'implantation de DEF par catégorie d'âge (/100 000).

Age	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
< 40	0	2	2	2	2	0	0	2	0	0	0
40-50	6	11	6	11	11	11	3	0	3	5	8
50-60	16	10	3	6	9	15	0	21	6	6	6
60-70	14	0	4	12	7	7	21	17	7	7	10
70-75	0	11	11	12	0	11	34	11	0	0	0
75-80	0	34	0	23	23	12	60	24	12	24	36
80-85	0	0	13	13	0	26	0	13	0	0	0
> 85	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0

c) Ablation pour les tachycardies atriales

Concernant les cas d'ablation des foyers arythmogènes, les taux d'incidence variaient entre 8 cas /100 000 en 2011 et 29 cas /100 000 en 2017 (Figure 16).

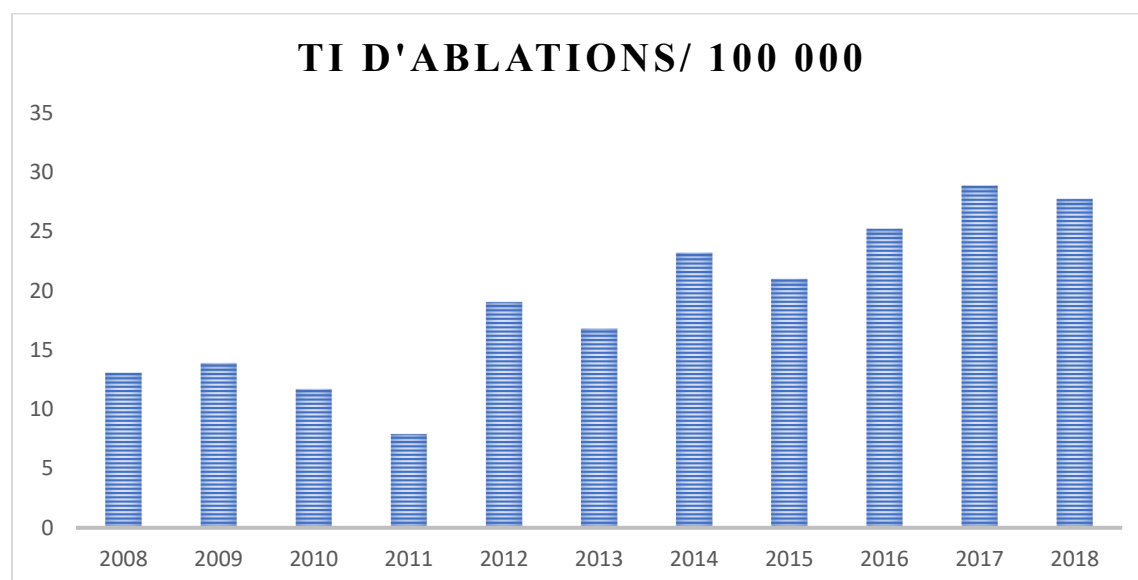


Figure 16: Taux d'incidence annuels d'ablation (/100 000).

Concernant les taux d’ablation dans les populations de référence annuelles en fonction des différentes catégories d’âge, la majorité des cas d’ablation sont enregistrés chez les femmes âgées entre 60 ans et 85 ans avec des taux d’incidence qui variaient entre 13 et 103 cas par 100 000 (**Tableau 10**).

Tableau 10: Détail des taux d’incidence annuels de référence d’ablation par catégorie d’âge (/100 000).

Age	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
< 40	2	3	0	0	3	2	3	3	2	2	3
40-50	6	0	8	3	8	5	11	5	8	19	6
50-60	16	10	6	13	15	9	12	9	23	29	20
60-70	23	44	38	20	34	22	52	47	43	33	53
70-75	22	33	34	12	58	79	67	86	107	80	66
75-80	45	67	34	23	81	35	60	48	75	87	87
80-85	57	14	13	13	65	103	64	52	53	93	83
> 85	14	13	13	12	11	33	53	51	49	78	90

2. Estimation des SIR

a) SIR PM

Le **Tableau 11** illustre le détail du calcul des SIR concernant les implantations des PM pour l’ensemble des patientes avec un cancer du sein incident entre 2008 et 2016. Chaque ligne du tableau indique le nombre des patientes avec un cancer du sein incident sans antécédent d’implantation du PM avec tout traitement confondu, le nombre des patientes traitées par RT pour leur cancer du sein, le nombre de PM observés dans les deux groupes ainsi que le SIR correspondant avec ses intervalles de confiance à 95 %.

La dernière ligne du **Tableau 11** résume le calcul des SIR des implantations des PM pour l’ensembles des populations des femmes avec un cancer du sein incident entre 2008 et 2016 avec un suivi jusqu’en 2018.

Au total, 3853 patientes avaient un cancer du sein incident sans antécédent de PM dont 2973 traitées par RT, 35 cas d'implantation du PM ont été observés dans la population des femmes avec cancer du sein contre 19,85 attendus, donnant un SIR égale à 1,76 (IC% : 1,22-2,39). Dans le groupe des femmes traitées par RT, 28 cas d'implantation du PM ont été observés contre 12,86 attendus, donnant un SIR significatif égale à 2,18 (IC% : 1,45-3,06), indiquant que les patientes traitées par RT pour un cancer du sein sont 2,18 fois plus à risque d'avoir une implantation du PM par rapport à la population générale de référence. Au contraire, dans le groupe des patientes n'ayant pas subi de traitement par RT, le SIR n'était pas statistiquement différent de 1 (7 cas d'implantation du PM observés contre 7 cas attendus, SIR = 1,01 (IC à 95% : 0,40-1,90)).

Tableau 11: Calcul du nombre de cas de PM observés et attendus jusqu'en 2018 dans les populations cancer du sein et les SIR correspondants.

Année de diagnostic CS	Tous CS	CS avec RT	CS sans RT	PM observés CS	PM attendus CS	PM observés CS RT	PM attendus CS RT	PM observés CS sans RT	PM attendus CS sans RT
2008	381	264	117	8	2,74	5	1,83	3	0,92
2009	397	306	91	3	2,22	3	1,50	0	0,71
2010	414	328	86	6	2,65	4	1,62	2	1,02
2011	427	325	102	2	2,71	1	1,74	1	0,97
2012	444	354	90	5	2,03	4	1,37	1	0,66
2013	444	344	100	2	2,41	2	1,60	0	0,81
2014	451	353	98	1	1,99	1	1,20	0	0,80
2015	429	344	85	4	1,50	4	0,98	0	0,51
2016	466	355	111	4	1,60	4	1,02	0	0,58
2008-2016	3853	2973	880	35	19,85	28	12,86	7	6,98
SIR IC95% (Observés/Attendus)					1,76 (1,22-2,39)		2,18 (1,45-3,06)		1,01 (0,40-1,90)

CS : Cancer du Sein.

b) SIR DEF

Aucun cas de défibrillateurs cardiaque n'ayant été observé dans la population des femmes avec un primo cancer du sein, le calcul des SIR n'a pas été effectué.

c) SIR Ablations

Le **Tableau 12** illustre le détail du calcul des SIR concernant les ablations des foyers arythmogènes dans les cas des FA pour l'ensemble des patientes avec un cancer du sein incident entre 2008 et 2016. Chaque ligne du tableau indique le nombre des patientes avec un cancer du sein incident et sans antécédent de FA avec tout traitement confondu, le nombre des patientes traitées par RT pour leur cancer du sein, le nombre

des ablations observées dans les deux groupes ainsi que le SIR correspondant avec ses intervalles de confiance à 95 %.

La dernière ligne du **Tableau 12** résume le calcul des SIR des ablations pour l'ensemble des populations des femmes avec un cancer du sein incident entre 2008 et 2016 avec un suivi jusqu'en 2018.

Au total, 3667 patientes avaient un cancer du sein incident sans antécédent d'ablation dont 2872 traitées par RT, 16 cas d'ablations ont été observés dans la population des femmes avec cancer du sein contre 4,81 attendus, donnant un SIR égale à 3,33 (IC à 95% : 1,90-5,16). Dans le groupe des femmes traitées par RT, 13 cas d'ablations ont été observés contre 3,66 attendus, donnant un SIR significatif égale à 3,55 (IC à 95% : 1,89-5,76), indiquant un possible risque accru de FA dans la population des femmes traitées par RT pour un cancer du sein par rapport à la population générale de référence. Dans le groupe des patientes n'ayant pas subi de traitement par RT, 3 d'ablations ont été observés contre 1,16 cas attendus, donnant un SIR = 2,58 (IC à 95% : 0,49-6,32)).

Tableau 12: Calcul du nombre de cas d'ablations observés et attendues dans les populations cancer du sein et le SIR correspondants.

Année de diagnostic CS	Tous CS	CS avec RT	CS sans RT	FA observés CS	FA attendus CS	FA observés CS RT	FA attendus CS RT	FA observés CS sans RT	FA attendus CS sans RT
2008	363	259	104	1	0,75	1	0,55	0	0,20
2009	377	298	79	2	0,68	1	0,52	1	0,16
2010	399	317	82	3	0,67	3	0,50	0	0,17
2011	395	311	84	3	0,65	2	0,51	1	0,14
2012	429	344	85	1	0,53	1	0,42	0	0,12
2013	432	339	93	2	0,47	2	0,36	0	0,11
2014	438	347	91	2	0,33	1	0,24	1	0,08
2015	405	328	77	1	0,34	1	0,27	0	0,07
2016	429	329	100	1	0,39	1	0,29	0	0,11
2008-2016	3667	2872	795	16	4,81	13	3,66	3	1,16
SIR IC95% (Observés/Attendus)				3,33 (1,90-5,16)		3,55 (1,89-5,76)		2,58 (0,49-6,32)	

CS : Cancer du Sein.

3. Analyse de survie

La suite des résultats sera consacrée uniquement aux événements caractérisés par une implantation de PM, à cause du nombre des cas très limité des autres événements DEF et Ablations.

a) Descriptif de la cohorte d'étude

Après avoir exclu les patientes avec un antécédent du cancer du sein ou du PM ou avec une durée de suivi inférieure à une année (**Figure 17**), la population d'étude incluait 3853 personnes diagnostiquées pour un cancer du sein incident entre 2008 et 2016 (environ 400 nouvelles patientes avec un cancer du sein incident étaient incluses chaque année), dont 77 % étaient traités par RT.

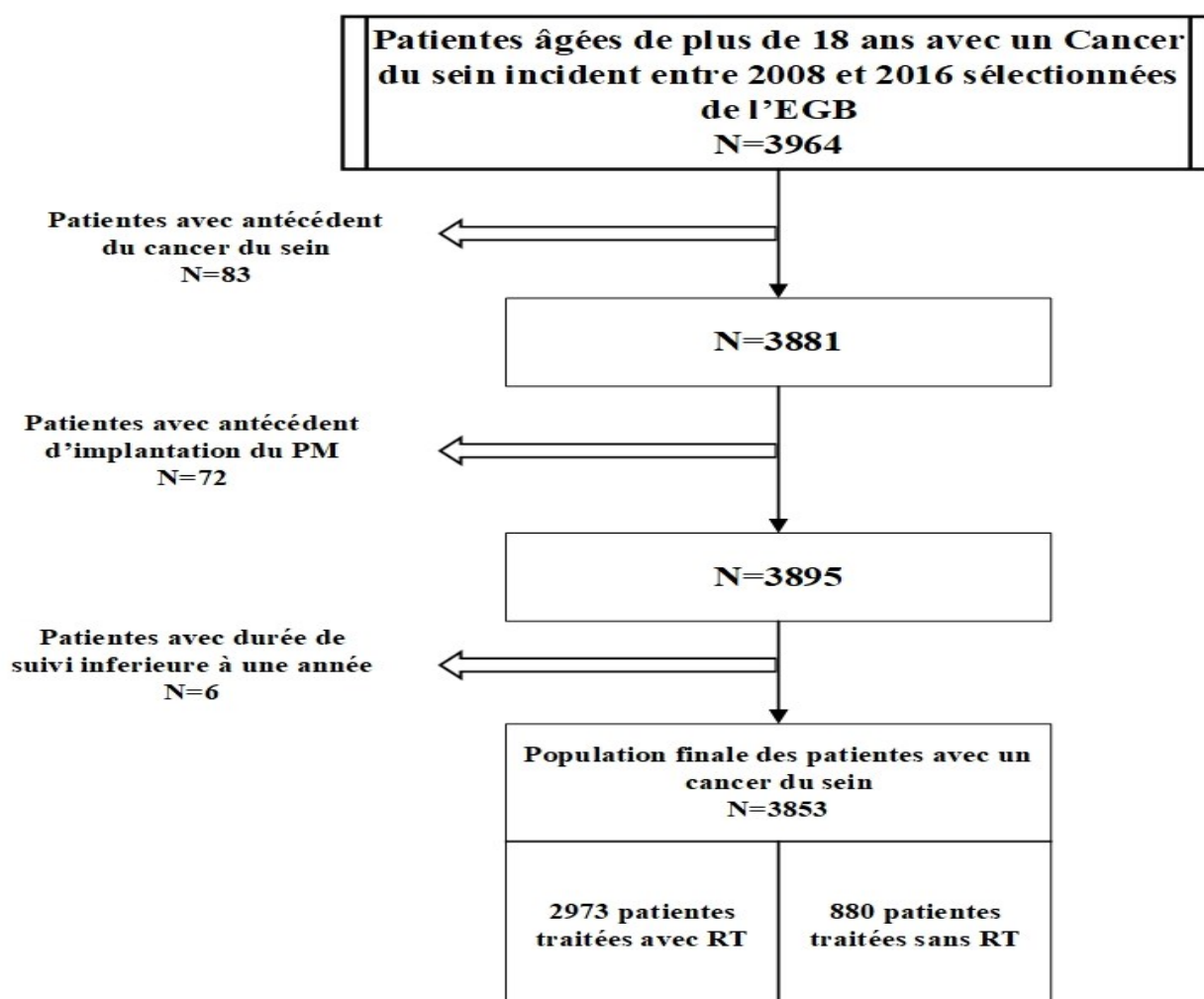


Figure 17: diagramme de flux de la population d'étude.

La cohorte des femmes avec un cancer du sein comportait 3853 patientes, dont 77% avaient été traitées par une radiothérapie (radiothérapie seule ou combinée à d'autres traitements adjuvants telles qu'une chimiothérapie). Une différence significative entre les deux groupes concernait l'âge à l'inclusion, correspondant à l'âge de diagnostic du cancer du sein, avec une moyenne d'âge plus élevée chez les patientes sans radiothérapie comparée au groupe des patientes traitées par radiothérapie qui étaient plus jeunes (65,9 vs 60,1 ans, P-value < 0,0001).

90 % des patientes ont été traitées par chirurgie, avec une différence significative entre les deux groupes (65% vs 97%, P-value <0,0001). Le taux de population ayant reçu un traitement par chimiothérapie était de 29%. Le pourcentage de patientes présentant du diabète ou qui sont traitées pour une hypertension artérielle n'était pas statistiquement significatif entre les deux groupes (14 % vs 11%, p = 0,06 ; 12% vs 10%, p = 0,17 respectivement).

La durée moyenne de suivi des patientes était de 5,8 ± 2,7 ans, cette durée était relativement plus étendue chez le groupe de patientes avec radiothérapie par rapport au groupe de patientes sans radiothérapie (5,8 ans vs 5,5 ans, P-value = 0,0003), **(Tableau 13)**.

Tableau 13: Caractéristiques générales de la cohorte d'étude.

	Total	Avec RT	Sans RT	P-value
	N=3853	N=2973	N=880	
Age au moment du diagnostic, en année				
Moyenne ± écart-type	61,5 ± 14,0	60,1 ± 13,2	65,9 ± 16,3	<0,0001
≥ 80 Ans	469 (12%)	247 (8%)	222 (25%)	<0,0001
Chirurgie du CS	3459 (90%)	2891 (97%)	568 (65%)	<0,0001
Conservatrice	2561 (74%)	2328 (81%)	233 (41%)	
Mastectomie	898 (26%)	563 (19%)	335 (59%)	
Chimiothérapie	1108 (29%)	945 (32%)	163 (19%)	<0,0001
Diabète au moment du diagnostic du CS	451 (12%)	332 (11%)	119 (14%)	0,06
Hypertension au moment du diagnostic du CS	415 (11%)	309 (10%)	106 (12%)	0,17
Décès	565 (15%)	330 (11%)	235 (27%)	<0,0001
IPM	35 (0,91%)	28 (0,94%)	7 (0,79%)	0,68
Durée entre le diagnostic du CS/ RT et IPM, en mois (moyenne ± écart-type)	4,1 ± 2,1	3,9 ± 2,3	4,8 ± 1,1	0,20
Suivi, en année (moyenne ± écart-type)	5,8 ± 2,7	5,8 ± 2,6	5,5 ± 2,8	0,0003

CS : Cancer du Sein ; IPM : Implantation du Pacemaker ; RT : Radiothérapie

b) Effet de la radiothérapie sur le risque d'implantation de PM

La **Figure 18** représente les résultats de l'analyse d'incidence cumulée d'implantation du PM en fonction du groupe du traitement du cancer du sein (avec RT/ sans RT) et en fonction de l'âge atteint en tant qu'échelle du temps. La courbe rouge représente l'incidence cumulée d'implantation de PM pour le groupe traité par RT (avec IC à 95%- courbes rouges en pointillées) et la courbe bleue représente l'incidence cumulée d'implantation du PM pour le groupe traité sans RT (avec IC à 95%- courbes bleues en pointillées). La figure montre qu'une différence significative (P-value = 0,014) a été observée entre les deux groupes au cours du suivi global.

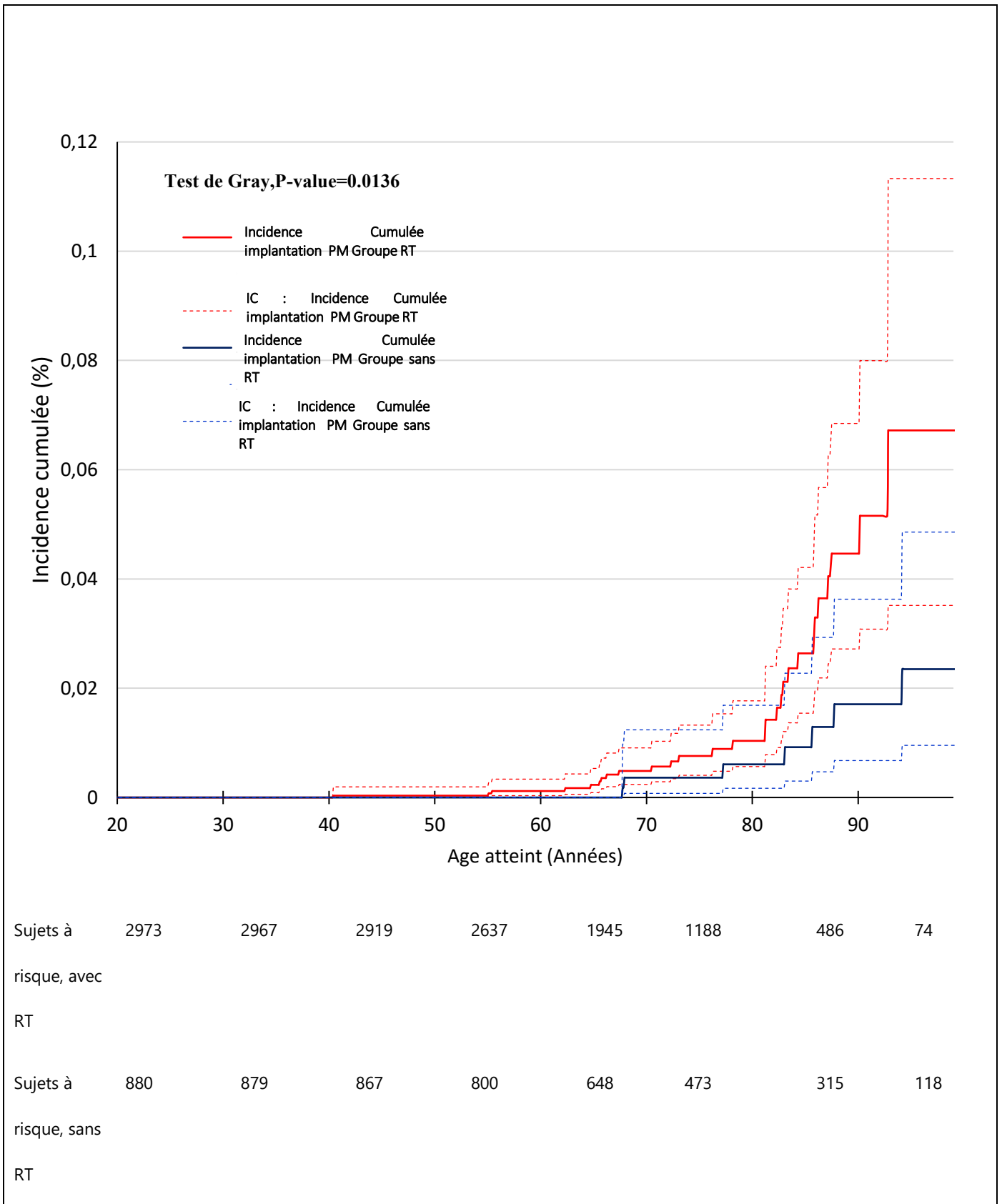


Figure 18: incidence cumulée d’implantation du PM en fonction du traitement par RT et de l’âge atteint comme échelle du temps.

Le **Tableau 14** résume les résultats des modèles de régression à risque proportionnel. En analyse univariée, un effet significatif de la RT (sd_HR=2,43 ; IC95% :1,05-5,63 ; p-value=0,04) et de l'âge au moment du diagnostic du cancer du sein (sd_HR=0,97 ; IC95% :0,95-0,98 ; p-value<0,0001) ont été observés. Aucun effet ni de la chimiothérapie, du diabète ou de l'hypertension artérielle n'a été observé.

Après ajustement sur l'âge au moment du diagnostic du cancer du sein, une tendance à un excès de risque d'implantation du PM associé au traitement par RT a été observée (sd_HR=2,08 ; IC95% :0,87-4,97 ; p-value=0,09).

Tableau 14: analyse des facteurs de risque associés à l'implantation du PM dans la population cancer du sein (N=3853).

		ANALYSE UNIVARIEE SD_HR(IC A 95%)	P-VALUE	ANALYSE MULTIVARIEE SD_HR(IC A 95%)	P-VALUE
Traitement					
	Sans RT	0,79 %	1,00	1,00	
	Avec RT	0,94 %	2,43 (1,05-5,63)	2,08 (0,87-4,97)	0,09
	Age au moment du diagnostic du CS, en années (moyenne ± écart-type)	77,2 ± 12,9	0,97 (0,95-0,98)	0,97 (0,95-0,99)	0,0012
	Avoir une hypertension artérielle au moment du diagnostic du CS				
	NON	0,84 %	1,00		
	OUI	1,45 %	1,24 (0,52-2,98)		0,63
	Avoir du diabète au moment du diagnostic du CS				
	NON	0,79 %	1,00		
	OUI	1,77 %	1,60 (0,72-3,48)		0,25
	Traitée par chimiothérapie				
	NON	1,09 %	1,00		
	OUI	0,45 %	0,77 (0,31-1,93)		0,57

D. Conclusion et éléments de discussion

Ce chapitre basé sur les données médico-administratives de l'EGB entre 2008 et 2018 a permis d'évaluer le risque d'arythmie caractérisé par l'implantation de PM, de DEF ou une ablation par deux approches : une comparaison de la population cancer du sein par rapport à la population générale (comparaison externe par calcul de SIR), une comparaison de la population cancer du sein traitées par RT par rapport à la population cancer du sein traitées sans RT (comparaison interne par analyse de survie). La première approche a permis de montrer que le risque d'implantation de PM était près de deux fois plus important chez les femmes traitées par RT pour un cancer du sein que la population générale (28 cas observés vs. 12.86 cas attendus, SIR=2,18 (1,45 – 3,06)), alors que les femmes n'ayant pas eu recours à un RT pour leur cancer du sein ne présentaient pas davantage d'implantation de PM que la population générale (7 cas observés vs. 6,98 cas attendus SIR=1,01 (0,40 – 1,90)) (69). L'étude du risque d'implantation de défibrillateurs n'a pas pu être réalisée en raison de l'absence de cas observés dans la population d'étude des patientes avec un cancer du sein. Enfin, près de 3 fois plus de femmes traitées par RT avaient été eu une ablation par rapport à la population générale (13 cas observés vs. 3,66 cas attendus, SIR=3,55), mais ce risque était moindre et non significatif chez les patientes sans RT (3 cas observés vs. 1,16 cas attendus, SIR=2,58).

La seconde approche a permis de monter un risque accru d'implantation de PM chez les femmes traitées par RT par rapport aux femmes traitées sans RT, bien que ce résultat n'ait pas atteint la significativité (sd_HR=2,08).

L'existence d'un risque accru d'arythmie et troubles de la conduction chez les patientes traitées par RT pour un cancer du sein a déjà été observé. A partir d'une cohorte de 746 patientes atteintes de cancer du sein (75% traitées par RT), avec un suivi de 10 ans, il a été observé que les patientes traitées par RT présentaient une incidence plus élevée d'arythmie ou de trouble de conduction par rapport à celles non traitées par RT (3,2%

contre 0%, p-value = 0,01) (47). Néanmoins cette étude ne fournissait pas de détails sur le type d'arythmie ou trouble de la conduction.

Une seconde étude qui a comparé 330 patientes traitées par RT pour un cancer du sein avec 4802 sans RT n'a mis en évidence aucune différence significative d'incidence des troubles de conduction (HR = 0,62 ; CI95% : 0,32–1,20), toutefois la mortalité liée à ces troubles était plus élevée dans le groupe avec RT comparé au groupe sans RT (HR = 2,77 ; CI95% : 0,95-8,06) (56).

Aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée aux implantations de PM. En revanche, Rehammar et al. ont examiné le risque combiné d'implantation de pacemaker ou de défibrillateur. Cette étude rétrospective danoise portant sur 44 423 patientes avec un cancer du sein entre 1982 et 2005, avec un suivi médian de 11 ans, n'a pas montré un excès de risque d'implantations de PM ou de DEF dans le groupe des patientes traitées par RT par rapport à la population générale danoise (SIR = 1,05 (0,91-1,22)) (60). Cette différence peut être justifiée par le fait que nous n'avons ciblé que les patientes avec une implantation du PM dans notre étude, alors que celle de Rehammar et al. a combiné les PM et les DEF. Dans notre étude, aucun DEF n'a été implanté dans la population cancer du sein. Par conséquent, l'étude d'un événement combiné PM ou DEF aurait certainement conduit à une diminution du SIR se rapprochant ainsi des résultats de Rehammar et al. D'autre part, un soin particulier a été déployé dans notre étude pour l'estimation des taux d'incidence dans la population de référence, rendu possible grâce aux données très détaillées année par année, par catégorie d'âge de l'EGB. D'autre part, notre approche en comparaison interne par l'analyse de survie au sein de la cohorte de patiente cancer du sein, semble indiquer un risque plus important d'implantation de PM chez les femmes traitées par RT par rapport aux femmes sans RT. Bien que ce résultat ne soit pas significatif, il renforce la plausibilité d'un lien entre RT et implantation de PM. Dans un contexte d'exposition différent, une étude a évalué le risque d'implantation du PM ou DEF chez les patients traités par RT pour un lymphome de Hodgkin entre 1969 et 1998 et qui ont été suivis pour une durée moyenne de 14,7 ans. Les résultats de cette étude sont comparables aux nôtres avec

un SIR de 1,90 (1,70-2,21) indiquant un excès de risque d'implantation de PM ou DEF par rapport à la population générale (49). Mais il faut cependant rappeler que ces patients sont traités pour un lymphome hodgkinien induisant une plus forte exposition du cœur que la RT du cancer du sein et pouvaient ainsi conduire à des risques d'arythmie plus élevés que ceux attendus suite à une RT du cancer du sein.

L'excès de risque d'ablation (traitement des formes sévère de fibrillation atriale notamment) observé dans notre étude est cohérent avec l'analyse du risque de fibrillation atriale dans l'étude de Guha et al. (70) ayant montré que le HR de FA chez les patientes traitées par radiothérapie après une mastectomie pour un cancer du sein est de 2,28 ; IC à 95 % 1,67-3,12 par rapport aux patientes n'ayant reçu aucune radiothérapie : 1,62 ; IC à 95 % 1,30-2,02 (P <0,0001).

Plusieurs limites doivent être soulignées dans cette étude. Notre étude exploratoire s'est basée sur un échantillon de petite taille. En effet, nous nous sommes appuyés sur les données de l'EGB, ce qui explique la taille limitée de la population du cancer du sein et par conséquent, le petit nombre d'implantations PM observées dans cette population. En outre, avec une période d'étude allant de 2008 à 2018, nous avons eu un temps de suivi relativement court ce qui a restreint le nombre de cas d'implantations de PM observés après diagnostic du cancer du sein.

Même si aucun effet ni du diabète ni de l'hypertension sur le risque d'implantation du PM n'a été observé dans notre étude longitudinale, il est reconnu que les patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire et présentant des facteurs de risque cardiaque sont à risque plus élevé d'implantations de PM indépendamment de leur traitement du cancer du sein.

Enfin, le fait d'avoir un cancer du sein côté gauche ou droit présente un indicateur d'exposition cardiaque aux rayonnements ionisants lors d'une radiothérapie, ce qui peut influencer sensiblement sur la survenue des arythmies et des troubles de la conduction, en particulier celles nécessitant une implantation d'un PM. Pourtant, cette information est indisponible dans l'EGB (ni dans l'ensemble de la base de données du

SNDS), et par conséquent, nous n'avons pas pu évaluer son impact sur la survenue d'implantation de PM.

L'axe 2 de la thèse, s'appuyant sur une étude cas-témoins, avec les données cliniques, du traitement par radiothérapie et la dosimétrie, allait ainsi permettre de ne pas être confronté à cette dernière limite liée à l'absence d'information sur l'exposition cardiaque et donc pouvoir investiguer des relations dose-réponse.

III. EVALUATION DE L'ASSOCIATION ENTRE EXPOSITION CARDIAQUE ET RISQUE D'ARYTHMIE A PARTIR D'UNE ETUDE CAS-TEMOINS NICHEE

III. EVALUATION DE L'ASSOCIATION ENTRE EXPOSITION CARDIAQUE ET RISQUE D'ARYTHMIE A PARTIR D'UNE ETUDE CAS-TEMOINS NICHEE

A. Introduction et objectifs

A partir de l'analyse des données de l'assurance maladie, la première partie de la thèse a permis de mettre en évidence un surrisque des formes sévères d'arythmies cardiaques et troubles de la conduction, caractérisé par l'implantation d'un pacemaker ou un traitement ablatif, chez les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein par rapport à la population générale. Si ces premiers résultats donnent une indication, un signal, d'une association possible entre RT du cancer du sein et arythmies, ces résultats, en l'absence d'information sur la dosimétrie cardiaque, n'ont pas permis d'investiguer la relation dose-réponse entre exposition cardiaque et risque d'arythmie. La mise en évidence d'une relation dose-réponse est pourtant nécessaire pour établir véritablement un lien de causalité entre RT et risque d'arythmie.

Parmi les différentes études ayant porté sur maladies cardiovasculaires radio-induites après RT, plusieurs ont adopté la dose moyenne au cœur (mean heart dose) comme une dose de référence pour étudier la relation dose-réponse.

L'étude de Darby et al. a mis en évidence une augmentation du risque lié aux maladies coronariennes de 7,4 % pour chaque Gy (Gray) supplémentaire de dose moyenne au cœur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ayant été traitées par RT (36), cette augmentation pouvant atteindre 16,5 % au cours des neuf premières années suivant la RT (36,37).

Mais malgré que la dose moyenne au cœur est une dose de référence pour étudier la relation dose-effet pour certaines pathologies cardiaques, cette dernière ne pourra pas, a priori, être transposée directement pour d'autres maladies cardiaques. Cela avait été montré par Jacob et al (71) dans l'étude de BACCARAT, qui avait montré que la dose

moyenne au cœur entier n'était pas suffisante pour expliquer la variabilité de la dose au ventricule gauche et aux artères coronaires, en particulier l'artère descendante antérieure gauche. Du fait que les différents types de cardiotoxicité associée à la radiothérapie ont des étiologies distinctes et que l'exposition cardiaque est très hétérogène, cette relation dose-réponse entre l'augmentation de la dose cardiaque moyenne et les maladies cardiaques précédemment citées ne peut pas être généralisée aux arythmies cardiaques a priori.

Les études ayant analysé les relations dose-réponse pour les arythmies cardiaques sont rares. L'étude de Wang et al. qui a été menée sur des patients atteints du cancer du poumon et ayant subi une RT entre 1996 et 2009, a montré que les arythmies cardiaques présentaient une tendance à une association avec la dose moyenne au cœur mais également la dose moyenne à l'oreillette droite (46). Mais le nombre d'études ayant évalué la relation dose-réponse spécifique entre la dose absorbée par le cœur et ses sous structures et le risque de survenue d'arythmies cardiaques ou troubles de conduction chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein est très limité.

Donc pour mieux étudier la cardiotoxicité induite par la radiothérapie en particulier le cas d'une arythmie cardiaque, et pour une étude dose-effet précise il était nécessaire d'évaluer la dose délivrée au cœur entier ainsi qu'aux autres sous-structures cardiaques y compris les deux nœuds de conduction cardiaque (nœud sinusal et atrio-ventriculaire).

Notre précédente étude sur les données de l'assurance maladie montrait un excès de risque pour les implantations de pacemakers et les ablations. Pour les premiers, il s'agit du traitement des formes sévères de troubles de la conduction, dont l'origine se situe dans l'oreillette droite et a pour origine une anomalie, un dysfonctionnement de l'influx électrique initié par le nœud sinusal. Pour les seconds, les formes les plus fréquentes d'arythmies nécessitant un traitement par ablation sont les tachycardies supraventriculaires, pouvant s'expliquer par une altération des oreillettes, ou encore

une mauvaise transmission électrique, notamment au niveau du nœud atrioventriculaire.

Dans ce contexte, afin de développer les connaissances sur l'association entre exposition cardiaque et risque d'arythmies, il était intéressant de mettre en place une étude permettant d'étudier précisément les liens entre les doses absorbées par les différentes structures cardiaques, allant du cœur entier, aux oreillettes et ventricules, et en descendant au niveau de précision des foyers arythmogènes caractérisé par le nœud sinusal et le nœud atrioventriculaire.

Objectifs :

A partir d'une étude cas-témoins nichée issue d'une cohorte existante de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein, ce chapitre de la thèse avait deux objectifs principaux :

- Réaliser une étude descriptive de la dosimétrie du cœur et ses sous-structures (ventricules et oreillettes) ainsi que celle des nœuds de conduction (nœuds sino-atrial et atrioventriculaire) et étudier les corrélations entre ces différentes doses
- Etudier la relation dose-réponse entre le risque d'arythmie cardiaque et trouble de la conduction et les doses absorbées
 - Par le cœur et les 4 cavités d'une part : ventricules gauche et droit et oreillettes gauche et droite.
 - Par les nœuds de conduction d'autre part : nœud sino-atrial et nœud atrioventriculaire.

B. Matériels et méthodes

1. Population d'étude

a) Population source

Dans le cadre du projet européen MEDIRAD, une étude rétrospective multicentrique avait été mise en place : l'étude MEDIRAD BRACE (Clinicaltrials.gov : NCT03211442). Cette cohorte était constituée des patientes traitées par RT pour un cancer du sein entre 2008 et 2013 et suivies jusqu'en 2018/2019. Le suivi s'appuyait sur le recueil d'information auprès des médecins traitants et éventuellement cardiologues des patientes sur la survenue, au cours de suivi d'événements cardiovasculaires telles que les maladies coronariennes (acute coronary event), mais également balayant le large éventail des éventuelles complications cardiaques telles que les arythmies cardiaques. Au total, 4 centres ont participé à cette étude multicentrique : UMCG (Pays-Bas), NKI (Pays-Bas), TUM-MED (Allemagne), et l'IRSN pour la France (le centre investigateur était la Clinique Pasteur de Toulouse)

MEDIRAD BRACE a inclus près de 3000 patientes adultes de sexe féminin atteintes d'un cancer du sein de stade I-III, traitées par chirurgie primaire, soit par mastectomie, soit par chirurgie mammaire conservatrice, et RT postopératoire au cours de la période 2005-2013, et qui étaient âgées de 40 à 75 ans au moment de la RT (72).

Les critères d'éligibilité de cette étude sont présentés dans le **Tableau 15**.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons réalisé une étude basée uniquement sur les données françaises de la cohorte (cohorte CAMBRIA). La cohorte française était constituée de 347 patientes atteintes d'un cancer du sein gauche ou droit, âgées de 40 à 75 ans ayant subi une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) en anglais, à la clinique Pasteur de Toulouse entre janvier 2009 et décembre 2013 et suivies jusqu'en 2019.

Tableau 15: Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude MEDIRAD BRACE.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusions
<ul style="list-style-type: none"> • Patientes atteintes d'un cancer du sein. • Traitées par chirurgie primaire pour un adénocarcinome invasif du sein de stade I-III ou un carcinome canalaire in situ (CCIS). • Âge entre 40 et 75 ans au moment du début de la RT. • Indice de performance OMS 0-1. • RT seulement sur le sein, la paroi thoracique et/ou les zones ganglionnaires. • Début de RT entre le 01-01-2005 et le 31-12-2013. • RT Planification CT scan disponible et distribution de dose. • Un traitement systémique adjuvant, y compris une hormonothérapie ou une chimiothérapie est autorisé. • Les antécédents médicaux de maladie coronarienne et/ou d'infarctus du myocarde ne sont pas un critère d'exclusion. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients masculins atteints d'un cancer du sein. • Cancer du sein bilatéral • Femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique (maladie M1). • Toute malignité antérieure autre que le cancer de la peau autre que le mélanome. • Radiothérapie thoracique ou médiastinale antérieure. • Femmes traitées par chimiothérapie néoadjuvante. • RT antérieure au traitement initial du cancer du sein

b) Données collectées

Les informations sur les caractéristiques des patientes ainsi que les données de suivi, ont été extraites des dossiers médicaux de la Clinique Pasteur, puis complétées par les dossiers médicaux des médecins traitants des patientes (lesquels ont été contactés après non-opposition des patientes).

Un questionnaire (**Tableau 16**) devait être complété par le médecin, afin notamment d'identifier les cas d'arythmie cardiaque survenus depuis la fin du traitement par RT.

Tableau 16: Questionnaire - Pathologies de la patiente (avant et/ou après la radiothérapie sein).

	Avant RT	Après RT	Ne Sais Pas	Date de l'information (au moins l'année ou mois/année si possible)
Infarctus aigu du myocarde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :..... Non silencieux / silencieux
Infarctus du myocarde récidivant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date(s) :
Angioplastie coronaire +/- Stent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :
Pontage coronarien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:..... Nombre de ponts:.....
Décès par cardiopathie ischémique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :
Angine de poitrine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :..... Au repos / A l'effort
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :..... Gauche / Droite
Cardiomyopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :..... Type (Ischémique, Dilatée, Hypertrophique, Valvulaire):
Endocardite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :.....
Péricardite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :.....
Myocardite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :.....
Valvulopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :..... Chirurgie cardiaque / TAVI oui / non Date :.....
Arythmie cardiaque / Trouble de la conduction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :..... Type :..... Matériel implanté (pacemaker, défibrillateur, resynchronisation) :.....
Malformation Cardiaque Congénitale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maladie pulmonaire obstructive chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date: GOLD-class: I / II / III / IV
Hypertension pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:
Sténose carotidienne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :
Accident ischémique transitoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :
Accident Vasculaire cérébral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:
Claudication intermittente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:

Athérosclérose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:
Anévrisme aortique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :..... Thoracique / abdominal
Thrombose veineuse profonde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:.....
Embolie pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date :..... Gauche / Droite
Hyperthyroïdie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:.....
Hypothyroïdie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:.....
Thyroïdectomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:..... Partielle / totale
Syndrome métabolique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date:.....
Antécédents familiaux d'infarctus du myocarde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Père < 50 ans et mère < 60 ans

c) Mise en place de l'étude cas-témoins nichée

Cas : Compte tenu des informations recueillies auprès de ces médecins, et sur la base de ces dossiers médicaux, les cas incidents d'arythmies cardiaques ont été définis comme tout trouble de la conduction ou trouble du rythme cardiaque signalé par les médecins traitants des patientes entre la date de leur premier traitement de radiothérapie et juillet 2019 sans antécédent d'arythmie avant la RT.

Témoins : Afin de sélectionner les témoins qui correspondaient à chacun des cas d'arythmies enregistrés, nous avons procédé à un appariement par score de propension avec un appariement au plus proche voisin (73) en tenant compte à la fois sur les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'arythmie, incluant l'âge au moment du diagnostic du cancer du sein, la durée du suivi (délai entre la radiothérapie et le dernier suivi observé jusqu'à juillet 2019), le recours au traitement par chimiothérapie ainsi que les antécédents concernant l'hypertension ou le diabète. Ce qui a permis une distribution identique de ces covariables dans le groupe des cas et des témoins. Pour éviter tout biais de sélection dans l'appariement des cas et des témoins concernant l'exposition cardiaque aux rayonnements ionisants, la latéralité du cancer n'a pas été incluse dans le score de propension.

2. Dosimétrie cardiaque

a) Dosimétrie du cœur, oreillettes, ventricules

Pour chaque patiente, nous disposons des scanners de RT ainsi que la matrice de dose pour le cœur. Ces fichiers ont été envoyés à l'Université de Groningen aux Pays-Bas, coordinatrice de l'étude européenne MEDIRAD BRACE, en charge de l'évaluation dosimétrique du cœur, des oreillettes et des ventricules pour chaque patiente de l'étude MEDIRAD BRACE et en particulier pour les patientes françaises.

Le contourage des grandes structures cardiaques réalisée par le centre médical de l'université de Groningen s'est faite par une approche de segmentation semi-automatique basée sur l'atlas de Feng et al. (74) (Mirada RTx [version 1.6] ; Mirada Medical, Oxford, Royaume-Uni) Spoor et al. (75) ; multi-atlas based automatic segmentation (MABAS) en anglais. Cette méthode consiste à fusionner les scanners de radiothérapie fournis par la clinique Pasteur avec des multi-atlas afin de trouver le maximum de points communs entre les scanners de radiothérapie et les multi-atlas, permettant ainsi un contourage sur le scanner de radiothérapie le plus conforme à la structure cardiaque. Ainsi le cœur entier (CE) et ses sous-structures, y compris les ventricules gauche et droit (VG et VD), et les oreillettes gauche et droite (OG et OD), ont été contourés à l'aide de cet outil MABAS.

Après avoir délimité les structures cardiaques sur le scanner de radiothérapie, le système de planification (TPS) permettait de fusionner la matrice de dose en 3D de la patiente avec ses images scanners sur lesquelles les structures d'intérêts étaient contourées, le TPS fournissait les histogrammes doses-volumes (HDV) pour le cœur, les oreillettes et les ventricules.

Grace à ces HDV, les doses absorbées par l'ensemble des structures cardiaques contourées ont été mesurées et résumées par les mesures suivantes : la dose moyenne absorbée (en Gy), la D2 qui est la dose minimale reçue par les 2% du volume des structures les plus irradiées (en Gy) et les (Vx) qui correspondent au volume relatif recevant une dose d'irradiation au moins égale à x Gray (en Gy).

b) Dosimétrie des nœuds

Contrairement aux grandes sous-structures cardiaques, les deux nœuds sino-atrial (NSA) et atrioventriculaire (NAV) ont été délimités manuellement par David Broggio conformément aux recommandations publiées par Loap et al. (76) à l'institut Curie, puis validés par une équipe du même institut.

Le NSA est délimité sous la forme d'une sphère de 2 cm de diamètre, tangentielle par rapport à la paroi externe de l'oreillette droite, et dont le centre est situé au niveau de l'origine de l'aorte ascendante selon l'axe crânio-caudal. Cette délimitation prend en considération la forme convexe du NSA ainsi que la variabilité de ces dimensions (Sa longueur est approximativement estimée à 15 mm, comprise entre 7,3 et 29,5 mm et sa largeur entre 3 et 7 mm (77).

Le NAV est localisé dans le triangle de Koch, entre le feuillet septal de la valve tricuspide, l'ostium du sinus coronaire et le tendon de Todaro. Les dimensions du triangle de Koch sont comprises entre 15 mm et 20 mm (78). Pour tenir compte de ces incertitudes, une sphère de 2 cm de diamètre centrée sur le septum auriculo-ventriculaire, à la jonction entre les 4 chambres cardiaques, 1 cm au-dessus de la dernière coupe où l'oreillette gauche est visible, est considérée comme une approximation du NAV.

En utilisant la matrice de dose 3D générée lors de la planification du traitement et les nouvelles sous-structures délimitées manuellement, les histogrammes doses-volumes (HDV) pour les deux nœuds (NSA et NAV) ont été générés par le système de planification du traitement ISOgray du service de dosimétrie de l'IRSN.

Les doses absorbées par les deux nœuds ont été calculées à partir des HDV et représentées par les mesures suivantes : la dose moyenne absorbée (en Gy), la D2 qui est la dose minimale reçue par les 2% du volume des structures les plus irradiées (en Gy) et les (Vx) qui correspondent au volume relatif recevant au moins une dose d'irradiation égale à x Gray (en Gy).

3. Analyses statistiques

a) Analyse descriptive

Une analyse descriptive des caractéristiques des patientes et de la dosimétrie cardiaque (cœur, oreillettes droite et gauche, ventricules droit et gauche, nœud sinusal et nœud auriculoventriculaire) a été effectuée. La dosimétrie cardiaque a été résumée par la dose moyenne (Dmean), la D2 et les V1, V2, et V5. Les variables continues sont présentées en valeurs moyennes avec leurs écart-type associé ou en valeurs médianes avec leurs intervalles interquartiles (IQ), quant aux variables catégorielles, elles sont présentées en pourcentages. La comparaison des variables catégorielles a été réalisée à l'aide de tests de chi carré, tandis que pour les variables continues, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé.

b) Analyse de la corrélation entre les doses

Pour évaluer l'association entre la dose au cœur entier et les autres sous structures cardiaques d'une part, et entre ces sous structures cardiaques et les deux nœuds, sinusal et auriculoventriculaire d'autre part, des corrélations de Spearman et Pearson ont été appliquées. Ensuite, une analyse de régression linéaire a été effectuée pour mieux étudier l'association entre la dose moyenne aux sous structures cardiaques et les doses moyennes aux deux nœuds.

c) Analyse dose-réponse à partir de la dosimétrie de cœur, des oreillettes et des ventricules

Une régression logistique conditionnelle, basée sur les scores de propension précédemment calculés, a été réalisée pour évaluer l'association entre l'arythmie cardiaque les doses aux sous-structures cardiaques. Les modèles ont été résumés avec les valeurs d'OR (et leur IC à 95%). En ce qui concerne les doses cardiaques, les doses moyennes ont été analysées en tant que variables continues, puis en tant que variable catégorielle avec une transformation en deux catégories, une catégorie de doses plus élevées (dose moyenne > 75ème percentile) et une deuxième catégorie de faibles doses (dose moyenne < 75ème percentile), cette dernière est considérée comme groupe de référence.

d) Analyse dose-réponse à partir de la dosimétrie des nœuds

En appliquant les mêmes modèles de régression logistique conditionnelle que ceux présentés dans la partie c/, nous avons construit des modèles en prenant en compte la dosimétrie des nœuds. Les doses moyennes ont été analysées en tant que variables continues, puis en tant que variable catégorielle avec une transformation en deux catégories, une catégorie de doses plus élevées (dose moyenne > 75ème percentile) et une deuxième catégorie de faibles doses (dose moyenne < 75ème percentile), cette dernière est considérée comme groupe de référence.

C. Résultats

1. Caractéristiques de la population d'étude

Les principales caractéristiques des patientes incluses dans cette étude, ainsi que celles relatives à leur cancer et à leurs traitements, sont présentées dans le **Tableau 17**. Un total de 116 patientes atteintes du cancer du sein (21 cas et 95 témoins) ont fait l'objet de cette étude. Leur âge moyen au moment de la RT était de 64 ± 10 ans, sans qu'il y ait de différence significative entre les cas et les témoins ($p = 0,99$) et la durée moyenne de suivi correspondant à la durée entre la radiothérapie et la date de point (\leq juillet 2019) était de $7,0 \pm 1,3$ ans. Parmi ces patientes, 48 % présentaient un cancer du sein côté gauche et 52% ont été traitées pour un cancer du sein côté droit. La majorité ont subi une chirurgie conservatrice du cancer du sein (91 %). Au total, 32% et 71% des patientes avaient reçu respectivement un traitement par chimiothérapie ou par hormonothérapie.

Tableau 17: Caractéristiques des patientes.

	Totale (N=116)	Cas (N=21)	Témoins (N=95)	P- value
Age au moment du diagnostic du CS (en année)	64,4 ± 10,34	66,14 ± 10,95	64,06 ± 10,25	0,90
Durée de suivi (en année)	7,0 ± 1,3	6,99 ± 1,53	6,97 ± 1,76	0,78
Chimiothérapie adjuvante, N (%)	37 (32 %)	6 (28,57 %)	31 (32,63 %)	
Hormonothérapie adjuvante, N (%)	82 (71 %)	17 (80,95 %)	65 (68,42 %)	
Hypertension artérielle, N (%)	68 (58,62 %)	13 (61,90 %)	55 (57,89 %)	
Diabète, N (%)	4 (3,45 %)	1 (4,76 %)	3 (3,16 %)	
Type de chirurgie, N (%)				
Tumorectomie	105 (91 %)	18 (85,71 %)	87 (92,55 %)	0,52
Mastectomie	10 (9 %)	3 (14,29 %)	7 (7,45 %)	
Hypercholestérolémie, N (%)	57 (49,14 %)	12 (57,14 %)	45 (47,37 %)	
Dyslipidémie, N (%)	49 (42,24 %)	10 (47,62 %)	39 (41,05 %)	0,92
Latéralité du Cancer du Sein				
Gauche, N (%)	56 (48,28 %)	9 (42,86 %)	47 (49,47 %)	
Droit, N (%)	60 (51,72 %)	12 (57,14 %)	48 (50,53 %)	

CS : Cancer du Sein

2. Dosimétrie cardiaque

a) Dosimétrie du cœur, des oreillettes et des ventricules

Le tableau 18 détaille les paramètres dosimétriques (dose moyenne, D2, V1, V2 et V5) du cœur, des sous-structures cardiaques (Ventricules gauche et droit et Oreillettes gauche et droite)

La dose moyenne absorbée par le cœur était de $3,60 \pm 2,28$ Gy chez le groupe traité par RT du cancer du sein côté gauche par rapport à $0,61 \pm 0,24$ Gy chez le groupe droit. Quant à la dose moyenne reçue par le VG, le VD et l'OG, nous avons observé que cette dose était plus élevée chez le groupe traité par RT du cancer du sein côté gauche par rapport au côté droit ($4,81 \pm 2,95$ Gy contre $0,16 \pm 0,08$ Gy pour le VG ; $3,65 \pm 3,57$ Gy contre $0,64 \pm 0,27$ Gy pour le VD et $0,87 \pm 0,63$ Gy contre $0,43 \pm 0,16$ Gy pour le OG), ces différences étaient statistiquement significatives $p < 0,0001$. Contrairement à la dose moyenne à l'OD où les doses étaient plus élevées chez le groupe traité par RT du cancer du sein côté droit par rapport au côté gauche ($1,46 \pm 0,63$ contre $0,51 \pm 0,26$ Gy, $p < 0,001$). Dans le groupe des patientes traitées par RT pour leur cancer du sein côté droit, 88 % des patientes ont reçu une dose moyenne à l'OD supérieure à 1 Gy versus 7 % dans le groupe du côté gauche.

Tableau 18: Paramètres dosimétriques du cœur, des sous-structures cardiaques.

	Tous (N=116)			Sein droit (N=56)			Sein gauche (N=60)			P-value
	Min	Max	Moyenne ± écart-type	Min	Max	Moyenne ± écart-type	Min	Max	Moyenne ± écart-type	
Cœur										
Dose moyenne (Gy)	0,00	11,47	2,05 ± 2,19	0,00	1,48	0,60 ± 0,25	0,80	11,47	3,60 ± 2,28	<0,0001
D2 (Gy)	0,01	50,34	16,20 ± 18,14	0,01	11,92	2,99 ± 1,97	3,54	50,34	30,35 ± 17,03	<0,0001
V1 (%)	0,00	0,96	0,40 ± 0,27	0,00	0,59	0,18 ± 0,09	0,23	0,96	0,64 ± 0,19	<0,0001
V2 (%)	0,00	0,70	0,18 ± 0,18	0,00	0,22	0,05 ± 0,05	0,08	0,70	0,31 ± 0,16	<0,0001
V5 (%)	0,00	0,56	0,06 ± 0,09	0,00	0,08	0,01 ± 0,01	0,00	0,56	0,12 ± 0,10	<0,0001
Ventricule gauche										
Dose moyenne (Gy)	0,00	13,23	2,41 ± 3,09	0,00	0,77	0,17 ± 0,11	1,01	13,23	4,81 ± 2,95	<0,0001
D2 (Gy)	0,00	50,64	14,65 ± 18,81	0,00	2,73	0,61 ± 0,38	2,64	50,64	29,69 ± 17,16	<0,0001
V1 (%)	0,00	1,00	0,42 ± 0,44	0,00	0,40	0,01 ± 0,05	0,41	1,00	0,85 ± 0,16	<0,0001
V2 (%)	0,00	0,97	0,23 ± 0,28	0,00	0,09	0,00 ± 0,01	0,08	0,97	0,48 ± 0,22	<0,0001
V5 (%)	0,00	0,86	0,08 ± 0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,86	0,17 ± 0,14	<0,0001
Ventricule droit										
Dose moyenne (Gy)	0,00	18,97	2,09 ± 2,90	0,00	1,59	0,64 ± 0,27	0,69	18,97	3,65 ± 3,57	<0,0001
D2 (Gy)	0,00	47,47	10,44 ± 14,72	0,00	9,39	1,98 ± 1,39	2,12	47,47	19,51 ± 17,00	<0,0001
V1 (%)	0,00	1,00	0,45 ± 0,35	0,00	0,49	0,17 ± 0,13	0,23	1,00	0,76 ± 0,23	<0,0001
V2 (%)	0,00	0,92	0,20 ± 0,25	0,00	0,21	0,03 ± 0,05	0,03	0,92	0,38 ± 0,25	<0,0001
V5 (%)	0,00	0,74	0,06 ± 0,14	0,00	0,08	0,00 ± 0,01	0,00	0,74	0,13 ± 0,18	<0,0001
Oreillette gauche										
Dose moyenne (Gy)	0,00	3,70	0,65 ± 0,51	0,00	1,76	0,45 ± 0,23	0,22	3,70	0,87 ± 0,63	<0,0001
D2 (Gy)	0,01	16,57	1,69 ± 2,17	0,01	2,63	0,96 ± 0,44	0,60	16,57	2,47 ± 2,90	0,0003
V1 (%)	0,00	1,00	0,14 ± 0,22	0,00	1,00	0,04 ± 0,14	0,00	0,88	0,24 ± 0,24	<0,0001
V2 (%)	0,00	0,67	0,03 ± 0,09	0,00	0,22	0,01 ± 0,03	0,00	0,67	0,05 ± 0,11	<0,0001
V5 (%)	0,00	0,22	0,00 ± 0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,01 ± 0,04	<0,0001
Oreillette droite										
Dose moyenne (Gy)	0,00	4,21	1,00 ± 0,69	0,00	4,21	1,45 ± 0,65	0,13	1,27	0,51 ± 0,26	<0,0001
D2 (Gy)	0,01	15,77	2,44 ± 2,37	0,01	15,77	3,76 ± 2,57	0,21	5,24	1,03 ± 0,85	<0,0001
V1 (%)	0,00	1,00	0,34 ± 0,32	0,00	1,00	0,61 ± 0,20	0,00	0,65	0,06 ± 0,12	<0,0001
V2 (%)	0,00	0,88	0,10 ± 0,15	0,00	0,88	0,19 ± 0,17	0,00	0,25	0,01 ± 0,04	<0,0001
V5 (%)	0,00	0,29	0,01 ± 0,04	0,00	0,29	0,02 ± 0,05	0,00	0,02	0,00	<0,0001

b) Corrélations entre la dose au cœur entier et celle aux sous-structures cardiaques (ventricule gauche et droit, oreillette gauche et droite)

La figure 19 présente les résultats sur la corrélation entre la dose au cœur entier et les autres structures cardiaques. En ce qui concerne les ventricules gauche et droit et l'oreillette gauche, indépendamment de la latéralité du cancer, les corrélations entre les doses à ces sous-structures et celle reçue par le cœur entier étaient élevées. Quant à l'oreillette droite, la corrélation avec la dose au cœur entier a montré une association négative trompeuse ($r = -0,28$), ce qui pourrait être lié à la latéralité du cancer du sein, car le groupe des patientes avec une faible dose au cœur qui correspondaient aux femmes avec cancer du sein droit pouvait recevoir des doses élevées à l'oreillette droite, tandis que le groupe des patientes avec une forte dose au cœur entier qui correspondaient aux femmes avec cancer du sein gauche recevait des doses moins élevées à l'oreillette droite. Pour mieux étudier cette corrélation, une sous-analyse en fonction de la latéralité a été réalisée, et qui a mis en évidence une corrélation positive pour le groupe des patientes traitées par RT pour leur cancer du sein côté gauche ($r = 0,75$) et côté droit ($r = 0,91$).

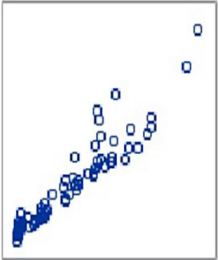
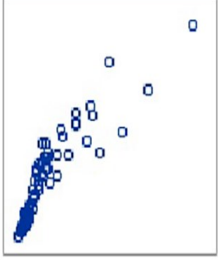
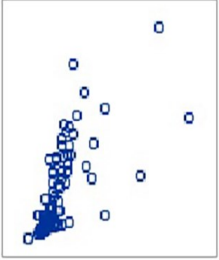
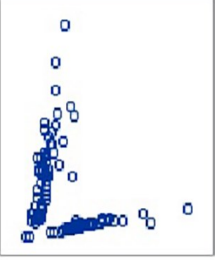
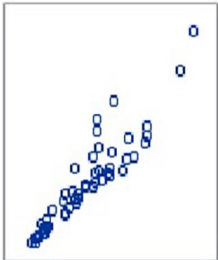
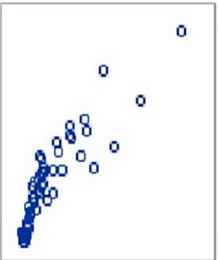
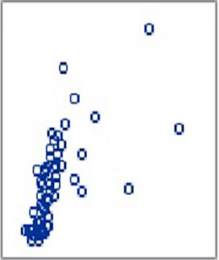
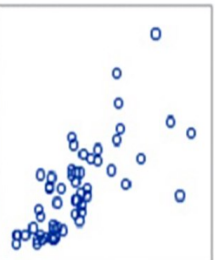
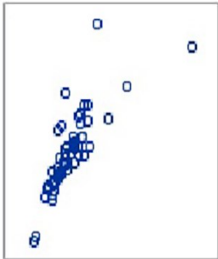
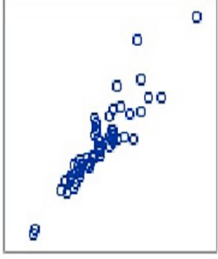
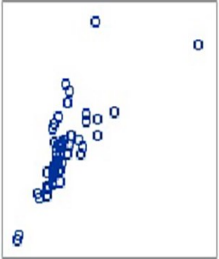
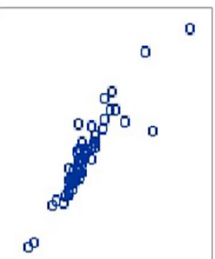
		Dose moyenne VG	Dose moyenne VD	Dose moyenne OG	Dose moyenne OD
Côté droit et gauche	Dose moyenne Cœur entier				
		0.96 <i><0.0001</i>	0.91 <i><0.0001</i>	0.69 <i><0.0001</i>	-0.28 0.0019
Côté gauche	Dose moyenne Cœur entier				
		0.95 <i><0.0001</i>	0.94 <i><0.0001</i>	0.80 <i><0.0001</i>	0.75 <i><0.0001</i>
Côté droit	Dose moyenne Cœur entier				
		0.80 <i><0.0001</i>	0.91 <i><0.0001</i>	0.75 <i><0.0001</i>	0.91 <i><0.0001</i>

Figure 19: Corrélations entre la dose au cœur entier et celle aux structures cardiaques (ventricule gauche et droit, oreillette gauche et droite). Doses exprimées en Gy

Pour mieux évaluer l'association entre la dose à l'oreillette droite en fonction de la dose au cœur entier, une analyse du rapport Dose moyenne à l'OD/Dose moyenne au cœur a été réalisée (**Tableau 19**), indiquant que la dose à l'oreillette droite était 0,17 fois la dose au cœur entier pour les patients avec un cancer du sein gauche et 2,42 fois supérieure à la dose au cœur entier par rapport aux patients avec un cancer du sein droit.

Tableau 19: Rapport Dose moyenne à l'OD/Dose moyenne au cœur.

	Dose moyenne à l'OD/Dose moyenne au cœur en Gy		
	Moyenne ± écart-type	Médiane	Minimum-Maximum
Total	1,34 ± 1,17	1,75	0,07-4,06
Cancer du sein gauche	0,17 ± 0,08	0,15	0,07-0,36
Cancer du sein droit	2,42 ± 0,42	2,36	1,14-4,05

3. Dosimétrie des nœuds

a) Dosimétrie du nœud sinusal et du nœud atrio-ventriculaire

En ce qui concerne la dosimétrie des nœuds, la dose moyenne reçue par le NSA était plus élevée chez le groupe des patientes traitées par RT pour leur cancer du sein côté droit par rapport au côté gauche ($1,57 \pm 0,63$ Gy contre $0,47 \pm 0,24$ Gy, $p < 0,0001$) (**Tableau 20**). Pour le NAV, l'impact de la latéralité sur l'exposition était similaire à celui observé pour le cœur, le VG, le VD et l'OG, avec une dose plus élevée chez le groupe des patientes traitées par RT pour leur cancer du sein côté gauche que droit ($0,74 \pm 0,29$ Gy contre $0,51 \pm 0,14$ Gy, $p < 0,0001$).

Tableau 20: Paramètres dosimétriques des nœuds de conduction

	Tous (N=116)			Sein droit (N=56)			Sein gauche (N=60)			P-value
	Min	Max	Moyenne ± écart-type	Min	Max	Moyenne ± écart-type	Min	Max	Moyenne ± écart-type	
Nœud sino atrial										
Dose moyenne (Gy)	0,09	4,04	1,07 ± 0,77	0,59	4,04	1,58 ± 0,64	0,09	3,37	0,52 ± 0,45	<0,0001
D2 (Gy)	0,12	8,13	1,57 ± 1,31	0,83	8,13	2,432 ± 1,23	0,12	3,81	0,65 ± 0,54	<0,0001
V1 (%)	0,00	100	45,57 ± 45,92	0,00	100	83,99 ± 25,97	0,00	100	4,41 ± 18,75	<0,0001
V2 (%)	0,00	100	10,44 ± 23,78	0,00	100	18,47 ± 28,29	0,00	100	1,85 ± 13,36	<0,0001
V5 (%)	0,00	27,49	0,24 ± 2,55	0,00	27,49	0,46 ± 3,55	0,00	0,00	0,00	NA
Nœud atrioventriculaire										
Dose moyenne (Gy)	0,24	1,89	0,63 ± 0,28	0,26	1,89	0,54 ± 0,23	0,24	1,48	0,74 ± 0,29	<0,0001
D2 (Gy)	0,29	2,58	0,79 ± 0,37	0,31	2,12	0,67 ± 0,27	0,29	2,58	0,92 ± 0,41	0,0002
V1 (%)	0,00	100	9,83 ± 26,7	0,00	100	2,15 ± 13,22	0,00	100	18,07 ± 34,19	<0,0001
V2 (%)	0,00	18,38	0,22 ± 1,78	0,00	18,38	0,31 ± 2,37	0,00	5,42	0,13 ± 0,76	<0,0001
V5 (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NA

b) Corrélations entre la dose aux nœuds et les doses au cœur entier et ventricule gauche et droit, oreillette gauche et droite.

Pour évaluer la corrélation entre la dose reçue par les deux nœuds cardiaques et les autres sous-structures cardiaques, des ratios des doses moyennes aux nœuds sur les doses moyennes au cœur et aux sous-structures cardiaques ainsi que des coefficients de corrélation ont été calculés ; les résultats sont présentés dans le **Tableau 21**. En ce qui concerne la dose moyenne au NSA, les ratios avec les doses moyennes au cœur, VG, VD et à l'OG étaient tous inférieurs à 1 dans le groupe avec un cancer du sein côté gauche, indiquant ainsi que le NSA reçoit une dose plus faible que les autres structures, contrairement au groupe des patientes avec un cancer du sein côté droit où les ratios étaient supérieurs à 1, indiquant des doses plus élevées pour le NSA que pour les autres structures. Ce rapport était toutefois proche voir égale à 1 avec la dose moyenne à l'OD et ce, indépendamment de la latéralité du cancer du sein (0,94 pour le côté gauche et 1,07 pour le côté droit), indiquant une égalité des doses moyennes reçues par ces deux structures.

Du point de vue de la corrélation entre la dose moyenne au NSA et aux autres sous-structures, on a constaté que les corrélations les plus élevées ont été observées avec la dose moyenne à l'OD ($r = 0,96$ pour le côté gauche et $0,92$ pour le côté droit du BC). Quant à la dose moyenne au NAV, dans le groupe des patientes avec un cancer du sein côté gauche, un ratio égal à $1,53$ été observé pour l'OD, comparé à des ratios de $3,14$ et $0,16$ pour le VG et l'OG respectivement dans le groupe des patientes avec un cancer du sein côté droit. En termes de corrélation, des fortes corrélations ont été observées avec la dose moyenne au cœur pour le groupe des patientes avec un cancer du sein gauche ($r = 0,85$) et avec la dose à l'OG pour le groupe des patientes avec un cancer du sein droit ($r = 0,83$).

Tableau 21: Associations entre les doses moyennes reçues par le NSA et le NAV et les doses moyennes reçues par le cœur et les sous-structures cardiaques.

	Nœud sino-atrial		Nœud atrioventriculaire	
	Sein gauche	Sein droit	Sein gauche	Sein droit
Cœur				
Ratio dose moyenne au nœud / dose moyenne au cœur (médiane en Gy)	0,14	2,58	0,21	0,88
Corrélation dose moyenne nœud et dose moyenne cœur (R, P-value)	0,72, $p < 0,001$	0,85, $p < 0,001$	0,85, $p < 0,001$	0,68, $p < 0,001$
Ventricule gauche (VG)				
Ratio dose moyenne au nœud / dose moyenne au VG (médiane en Gy)	0,10	9,31	0,16	3,14
Corrélation dose moyenne nœud et dose moyenne VG (R, P-value)	0,57, $p < 0,001$	0,56, $p < 0,001$	0,75, $p < 0,001$	0,74, $p < 0,001$
Ventricule droit (VD)				
Ratio dose moyenne au nœud / dose moyenne au VD (médiane en Gy)	0,17	2,45	0,30	0,82
Corrélation dose moyenne nœud et dose moyenne VD (R, P-value)	0,64, $p < 0,001$	0,69, $p < 0,001$	0,73, $p < 0,001$	0,65, $p < 0,001$
Oreillette gauche (OG)				
Ratio dose moyenne au nœud / dose moyenne au OG (médiane en Gy)	0,59	3,43	0,97	1,16
Corrélation dose moyenne nœud et dose moyenne OG (R, P-value)	0,74, $p < 0,001$	0,69, $p < 0,001$	0,76, $p < 0,001$	0,83, $p < 0,001$
Oreillette droite (OD)				
Ratio dose moyenne au nœud / dose moyenne au OD (médiane en Gy)	0,94	1,07	1,53	0,37
Corrélation dose moyenne nœud et dose moyenne OD (R, P-value)	0,96, $p < 0,001$	0,92, $p < 0,001$	0,88, $p < 0,001$	0,51, $p < 0,001$

Les **Figures 20 et 21** représentent les résultats obtenus par régression linéaire entre la dose moyenne aux NSA et au NAV et la dose moyenne au cœur et aux quatre sous-structures cardiaques. Comme indiqué sur la **figure 20**, la dose moyenne à l'OD pourrait être un excellent indicateur de prédiction de la dose au NSA pour les deux latéralités du cancer du sein avec des valeurs de R^2 égale à 0,93 et 0,84 pour le côté gauche et droit respectivement. Avec une valeur de $R^2 = 0,72$, on peut aussi conclure que la dose moyenne au cœur pourrait être un bon indicateur de prédiction de la dose au NSA pour les patientes avec un cancer du sein côté droit.

En ce qui concerne la dose au NAV, seule la dose moyenne au cœur ($R^2 = 0,72$) et la dose moyenne à l'OD ($R^2 = 0,78$) ont révélé des R^2 supérieurs à 0,70 dans le groupe des patientes avec un cancer du sein côté gauche. Cependant, parmi le groupe des patientes avec un cancer du sein côté droit, seule la dose à l'OG a atteint une valeur R^2 proche de 0,70 ($R^2 = 0,68$), mais aucune valeur R^2 n'atteint le seuil de 0,70 et donc aucune des "grandes" structures cardiaques n'a pu être considérée comme suffisamment pertinente et précise pour prédire la dose au NAV.

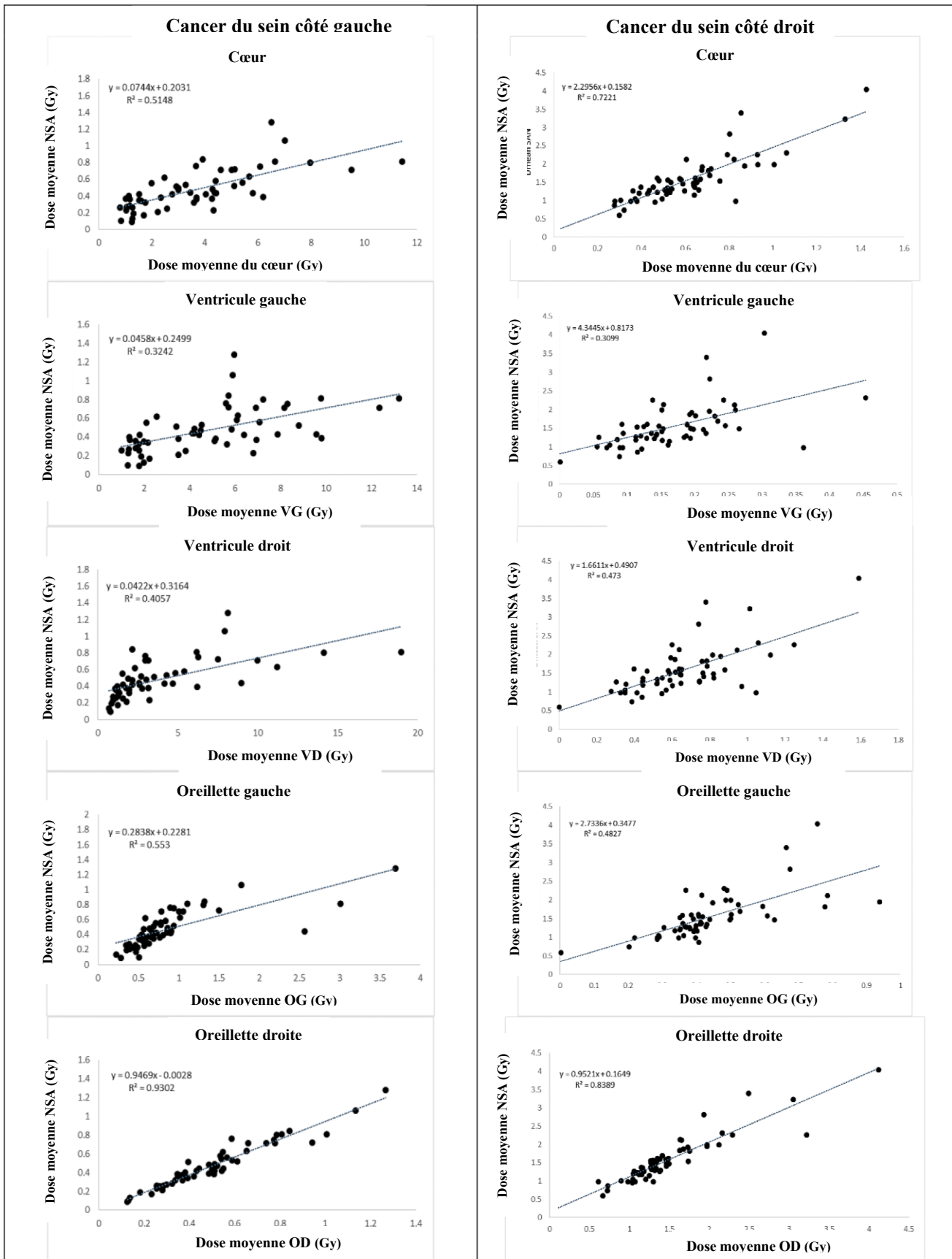


Figure 20: Relation entre la dose moyenne au NSA et les doses moyennes reçues par le cœur et les sous-structures cardiaques.

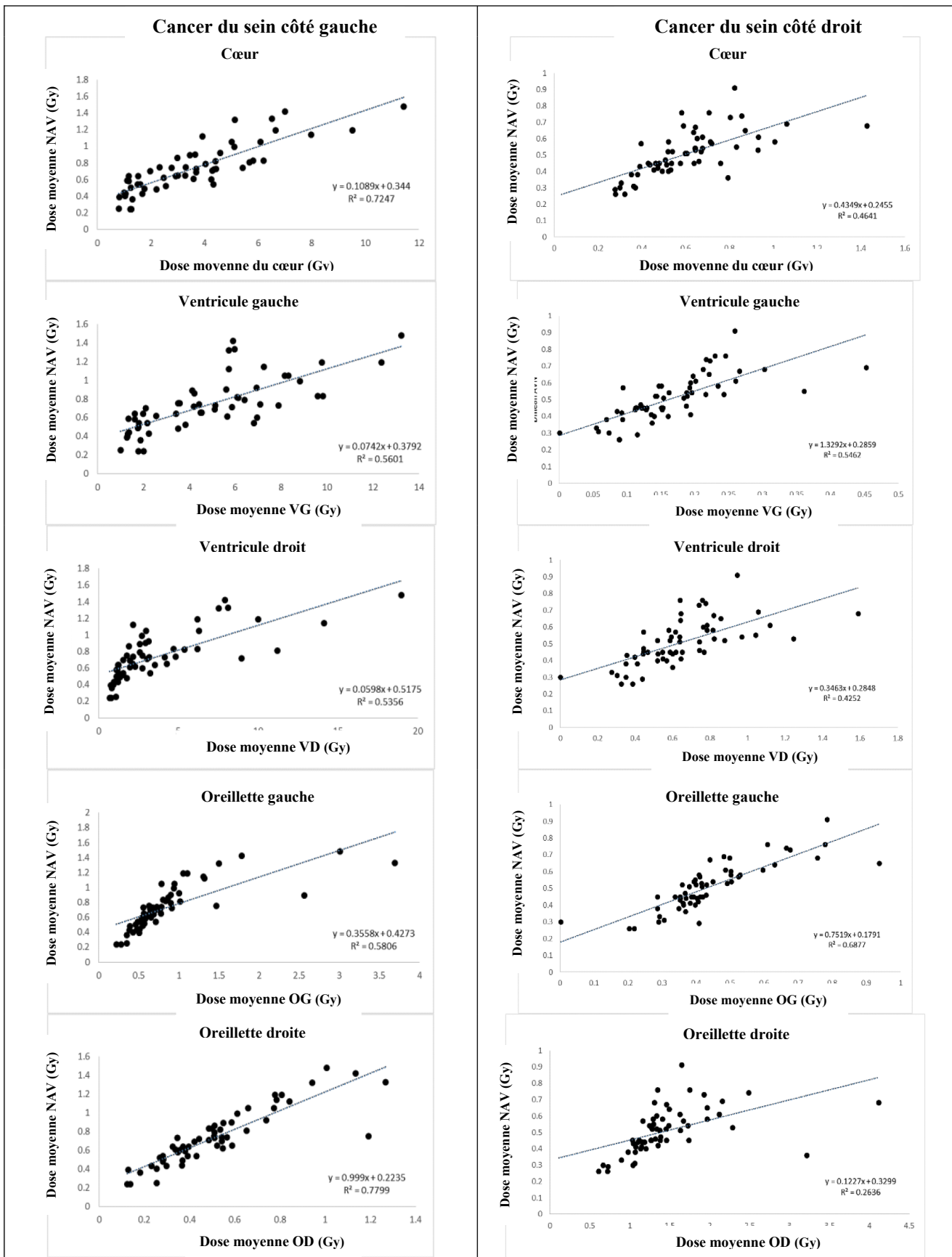


Figure 21: Relation entre la dose moyenne au NAV et les doses moyennes reçues par le cœur et les sous-structures cardiaques.

4. Impact de l'irradiation sur le risque d'arythmie

a) Association entre doses au cœur et aux sous structures et arythmie cardiaque

La **Figure 22** présente une comparaison détaillée de la distribution de la dose moyenne pour le cœur entier et les sous-structures cardiaques en fonction du statut arythmique des patientes.

Les doses moyennes au cœur entier, ventricules gauche et droit et oreillette gauche étaient plus faibles chez les cas par rapport aux témoins. Quant à l'oreillette droite, la dose moyenne était cependant légèrement plus élevée chez les cas en comparaison des témoins (1,04 contre 0,98), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,44$).

Le **Tableau 22** résume les résultats de l'étude d'association entre l'irradiation cardiaque et le risque d'arythmie. Ces résultats indiquent que les cas d'arythmie sont plus susceptibles d'être observés chez des patientes avec un cancer du sein côté droit que chez les témoins, mais le résultat n'était pas statistiquement significatif [OR = 1,18 (0,46-3,04) ; $p=0,73$].

Parmi les cas d'arythmie, les patientes ayant reçu des doses élevées au niveau du cœur entier, des ventricules gauche et droit et de l'oreillette gauche ($>3,30$ Gy, 4,33 Gy, 2,24 Gy et 0,76 Gy, respectivement) ont été moins nombreuses que les témoins (19 % contre 26 %), soit un OR égale à 0,76, 0,77, 0,76, 0,70 respectivement mais le résultat était non statistiquement significatif. De plus, le risque d'arythmie ne variait pas en fonction de l'augmentation de la dose moyenne au cœur [OR = 1,00 (0,81-1,25), $p = 0,98$]. La même conclusion a été tirée concernant les ventricules gauche et droit et l'oreillette gauche (OR = 1,00, 1,00 et 0,54, respectivement) avec des p -values $>0,1$.

Cependant, la fréquence des patientes recevant des doses élevées à l'oreillette droite ($>1,34$ Gy) était plus élevée chez le groupe des cas que chez les témoins (33 % contre 22 %), avec un OR = 1,50 (0,58-3,88), $p = 0,39$, non statistiquement significatif. De plus

une tendance à une augmentation du risque d'arythmie avec l'augmentation de la dose moyenne à l'oreillette droite a été observée [OR = 1,19 (0,63-2,23), p = 0,60].

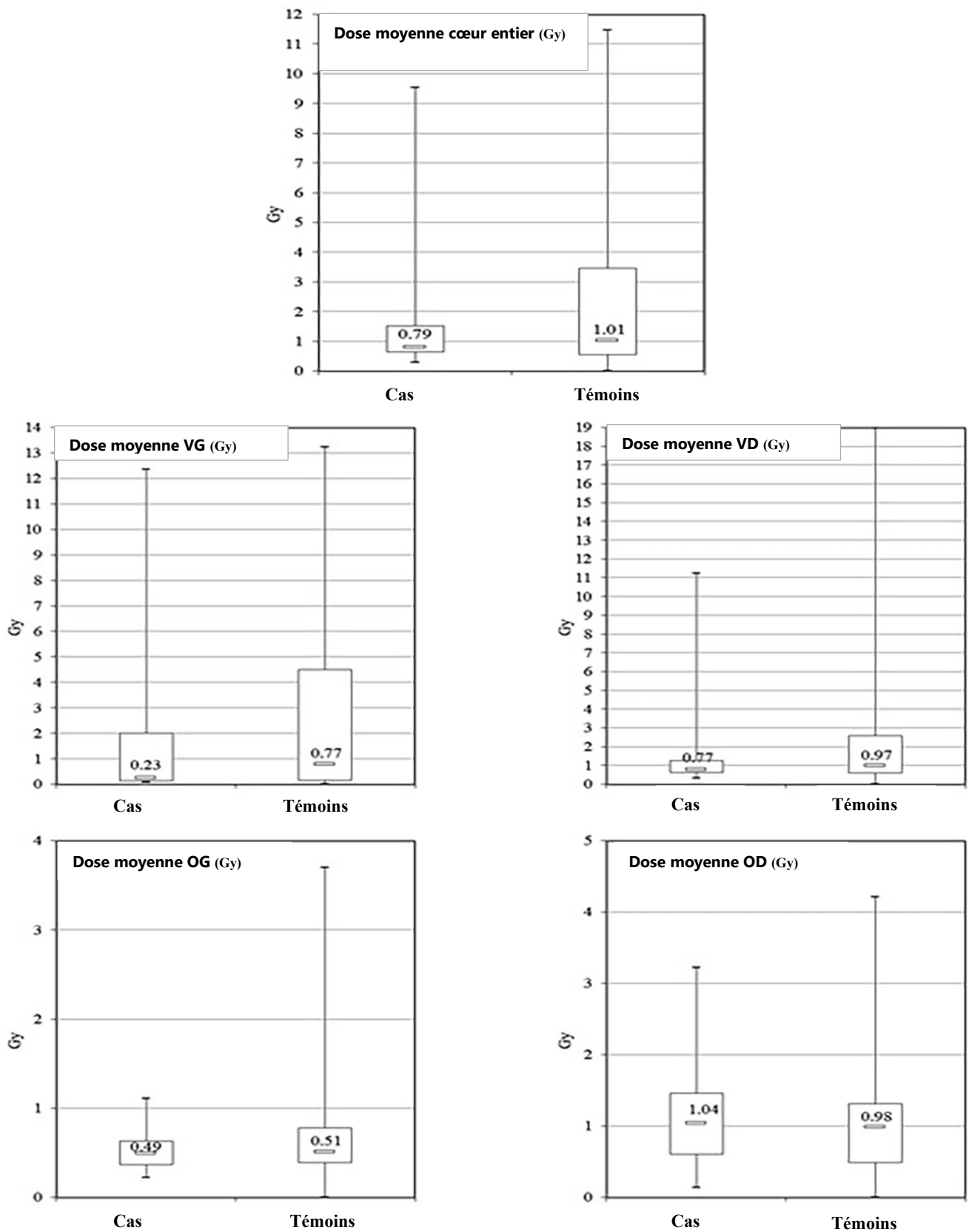


Figure 22: Distribution de la dose moyenne au cœur et aux sous-structures cardiaques.

Tableau 22: Association entre les doses cardiaques et le risque d'arythmie.

Dosimétrie cardiaque	Cas vs. Témoins	Odds Ratio (IC à 95 %)	P-value
Cancer du sein côté droit vs. gauche	57% contre 51%	1,18 (0,46–3,04)	0,73
Cœur			
Dose moyenne, en Gy	–	1,00 (0,81–1,25)	0,98
Dose moyenne > 3,30 Gy (75^e percentile)	19% contre 26%	0,76 (0,23–2,49)	0,66
Ventricule gauche			
Dose moyenne, en Gy	–	1,00 (0,86–1,17)	0,98
Dose moyenne > 4,33 Gy (75^e percentile)	19% contre 26%	0,77 (0,24–2,84)	0,65
Ventricule droit			
Dose moyenne, en Gy	–	1,01 (0,86–1,19)	0,91
Dose moyenne > 2,24 Gy (75^e percentile)	19% contre 26%	0,76 (0,23–2,55)	0,66
Oreillette gauche			
Dose moyenne, en Gy	–	0,54 (0,14–2,08)	0,37
Dose moyenne > 0,76 Gy (75^e percentile)	19% contre 26%	0,70 (0,22–2,24)	0,54
Oreillette droite			
Dose moyenne, en Gy	–	1,19 (0,63–2,23)	0,60
Dose moyenne > 1,34 Gy (75^e percentile)	33% contre 22%	1,50 (0,58–3,88)	0,39

b) Association entre doses aux nœuds et arythmie cardiaque

Concernant les deux nœuds de conduction, les **Figures 23 et 24** présentent la comparaison détaillée de la distribution de la dose moyenne aux deux nœuds en fonction du statut arythmique des patientes.

La comparaison des distributions de dose moyenne pour le NSA et le NAV n'a pas mis en évidence de différence significative entre le groupe des cas et le groupe des témoins.

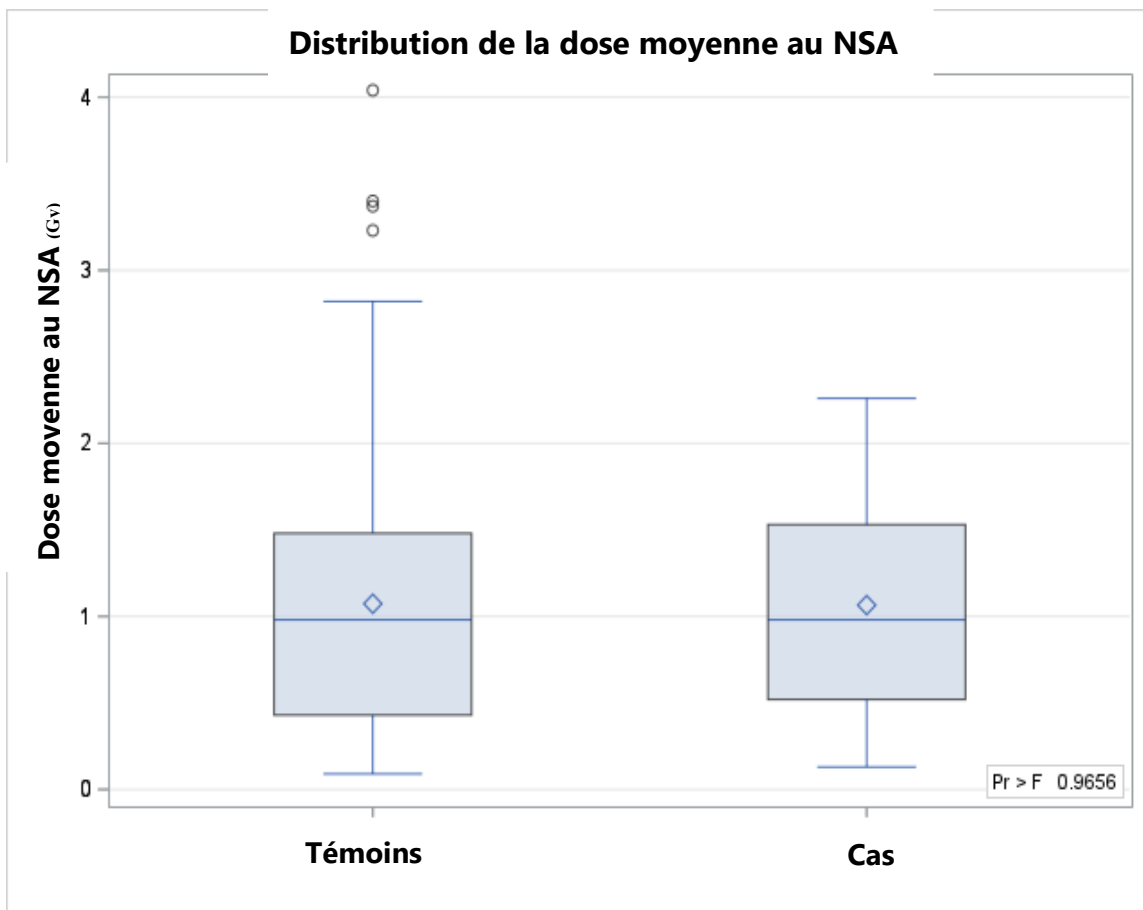


Figure 23: Distribution de la dose moyenne au NSA.

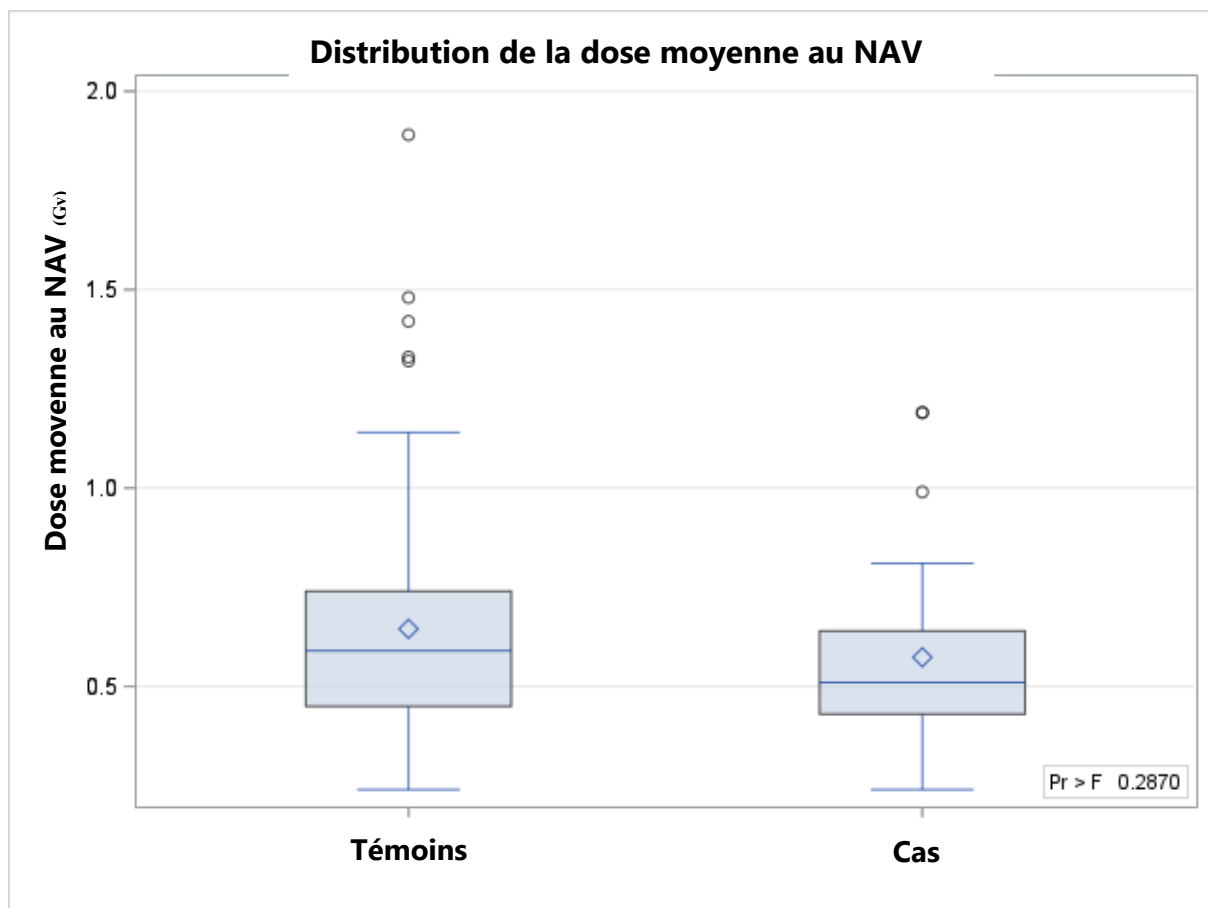


Figure 24: Distribution de la dose moyenne au NAV.

Le **Tableau 23** résume les résultats de l'étude d'association entre l'irradiation des deux nœuds NSA et NAV et le risque d'arythmie. Ces résultats n'ont pas montré d'association positive entre le risque d'arythmie et l'augmentation de la dose moyenne au NSA [OR = 0,96 (0,53-1,75), $p = 0,72$]. En revanche, les patientes ayant reçu des doses élevées au niveau du NSA ($>1,48$ Gy, correspondant au 75^e percentile de dose) ont été plus fréquentes chez les cas d'arythmie par rapport aux témoins (28,57 % contre 24,21 %), mais ce résultat n'était pas significatif avec un OR égal à 1,20 (0,43-3,36), $p = 0,72$.

Le risque d'arythmie ne variait pas en fonction de l'augmentation de la dose moyenne au NAV [OR = 0,40 (0,06-2,68), $p = 0,34$], alors que la fréquence des patientes recevant des doses élevées au NAV ($>0,74$ Gy) était moins importante chez le groupe des cas que chez les témoins (19,05 % contre 24,21 %), avec un OR = 0,71 (0,21-2,34), $p = 0,57$, non statistiquement significatif.

Tableau 23: Association entre les doses aux NSA et NAV et le risque d'arythmie.

Dosimétrie cardiaque	Cas vs. Témoins	Odds Ratio (IC à 95 %)	P-value
NSA			
Dose moyenne, en Gy	–	0,96 (0,53–1,75)	0,72
Dose moyenne > 1,48 Gy (75^e percentile)	28,57% contre 24,21%	1,20 (0,43-3,36)	0,72
NAV			
Dose moyenne, en Gy	–	0,40 (0,06–2,68)	0,34
Dose moyenne > 0,74 Gy (75^e percentile)	19,05% contre 24,21%	0.71 (0,21-2,34)	0,57

D. Conclusion et éléments de discussion

Cette étude cas-témoins nichée, compte tenu de sa taille limitée et de l'ancienneté de la population d'étude (patientes traitées entre 2009 et 2013) doit être considérée comme une étude exploratoire. Elle a d'abord permis d'illustrer, par une approche dosimétrique à l'échelle des sous-structures cardiaques et nœuds de conduction, que pour les patientes traitées pour un cancer du sein droit, les structures telles que l'oreillette droite et le nœud sinusal, reçoivent des doses non négligeables, bien supérieures à la dose moyenne au cœur, qui sert pourtant souvent de mesure de référence par rapport au risque de cardiotoxicité. Cette étude a par ailleurs permis de mettre en évidence que la dose au cœur n'était pas suffisante pour estimer avec fiabilité les doses aux sous structures cardiaques et foyers de conduction, illustrant la nécessité du contourage spécifique de ces zones. Enfin, cette étude suggère un potentiel risque accru d'arythmie cardiaque et troubles de la conduction chez les patientes traitées pour un cancer au sein droit par rapport aux patientes traitées pour un cancer au sein gauche, en lien avec les doses à l'oreillette droite ou le nœud sino-atrial.

Nous allons revenir plus en détail sur ces différents points.

1. Doses cœur, cavités cardiaques et foyers de conduction

Concernant l'étude descriptive de la dosimétrie au cœur entier et aux quatre sous-structures cardiaques (cavités), notre étude a permis de montrer que la dose à l'oreillette droite constituait la seule structure présentant des doses plus élevées pour un cancer du sein droit que pour un cancer du sein gauche, en accord avec ce qui a été précédemment observé (79).

En termes de corrélation entre la dose reçue par le cœur entier et celle absorbée par les quatre sous-structures cardiaques, il a été mis en évidence une forte corrélation entre la dose au cœur entier et celle aux ventricules gauche ($r=0,95$ pour le côté gauche et $r=0,80$ pour le côté droit) et droit ($r=0,94$ pour le côté gauche et $r=0,91$ pour le côté

droit), les mêmes résultats ont été observés auparavant concernant la dose au cœur entier et au ventricule gauche (71).

A notre connaissance, ce travail de thèse a permis d'obtenir pour la première fois un descriptif détaillé de la dose reçue par les différentes sous-structures cardiaques, incluant les deux nœuds de conduction dans le cadre d'un traitement par radiothérapie conformationnelle 3D du cancer du sein. Nous avons observé que les doses moyennes reçues par le NSA et NAV ne dépassaient pas un seuil d'exposition de 1,6 Gy que ce soit pour les cas de cancer du sein gauche et droit (<1,6 Gy). En outre, le NSA et l'oreillette droite représentaient les sous-structures cardiaques les plus irradiées lorsque l'on considère un cancer du sein droit, étant donné que plus de 85 % des patientes recevaient une dose supérieure à 1 Gy (jusqu'à plus de 4 Gy pour quelques patientes), à la différence du cœur entier, VG, VD, OG et NAV où plus de 90 % des patientes atteintes d'un cancer du sein droit recevaient des doses inférieures à 1 Gy.

En effet, selon les résultats de notre étude, la RT du côté droit a entraîné une exposition du NSA de 1,6 Gy en moyenne, ce qui est nettement supérieur à la dose moyenne observée au niveau du cœur (environ 0,6 Gy). Des résultats similaires ont été observés précédemment dans le cas d'une irradiation médiastinale pour un lymphome de Hodgkin (80), bien que la distribution des doses cardiaques n'était pas similaire à celle de notre population. Toutefois, l'irradiation du côté droit n'a pas induit de doses élevées au niveau du NAV (dose moyenne = 0,51 Gy). Cela pourrait être justifié par la position anatomique des deux nœuds : le NSA est situé sur le côté droit de l'oreillette droite, qui est la zone la plus exposée pour l'irradiation du côté droit, alors que la NAV est plus centrale, à la jonction des quatre chambres cardiaques.

En termes de corrélation entre la dose absorbée par le cœur et les deux nœuds de conduction, Loap et al. (80) ont montré sur un groupe de patients traités pour un lymphome de Hodgkin que la dose moyenne au NSA était de 6,6 Gy et la dose moyenne au NAV était de 0,9 Gy et la corrélation entre la dose moyenne au cœur était de 0,72 pour le NAS et de 0,87 pour l'AVN. Malgré les différences de doses entre cette étude et la nôtre, ces résultats sont cohérents avec nos résultats concernant la

population traitée par RT pour un cancer du sein : pour le NSA, nos coefficients de corrélation étaient de 0,72 et 0,85 pour les cas de cancer du sein gauche et droit respectivement ; concernant le NAV, nos coefficients de corrélation étaient de 0,85 et 0,68 pour les cas de cancer du sein gauche et droit respectivement. Les deux études indiquent que les paramètres dosimétriques du cœur, du NSA et du NAV n'étaient pas suffisamment corrélés pour permettre d'avoir une estimation précise des doses aux nœuds de conduction simplement avec les doses au cœur entier.

Il a été constaté également dans notre étude que la dose moyenne à l'oreillette droite pourrait être un excellent indicateur pour prédire la dose au NSA pour les deux latéralités du cancer du sein avec des valeurs de R^2 égale à 0,93 et 0,84 pour le côté gauche et droit respectivement pour des doses à l'oreillette droite < 0.6Gy. Mais ce résultat n'est plus observable lorsqu'on est à des doses plus élevées (>0,6 Gy) à l'oreillette droite concernant le côté droit, le R^2 passe de 0,84 à 0,6.

Ainsi, notre étude montre que l'évaluation précise de la dose au NSA et au NAV nécessite une délimitation spécifique de ces deux nœuds et renforce l'intérêt de développer davantage une segmentation automatique de ces nœuds (81).

Malgré les doses modérées reçues par le NSA et le NAV, nous avons observé que le NSA était la structure cardiaque la plus exposée chez les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein côté droit, ce qui pourrait expliquer les précédents résultats suggérant un risque plus élevé d'arythmie et de troubles de la conduction chez les patientes traitées pour un cancer du sein côté droit par rapport au côté gauche ainsi qu'une association potentielle avec la dose à l'oreillette droite.

2. Association entre doses cardiaques et risque d'arythmie et trouble de la conduction

Les troubles du rythme et de la conduction cardiaques consécutifs à la radiothérapie sont généralement associés à la fibrose, qui peut être à l'origine d'une altération des voies de conduction couplée à une fibrose au niveau des nœuds (sinus et auriculo-ventriculaires), ce qui entraîne des modifications du rythme (43). Par ailleurs, cette fibrose tissulaire induite par la RT est susceptible de provoquer des lésions cardiaques

secondaires non spécifiques au niveau auriculaire, ventriculaire et coronarien, ce qui pourrait être à l'origine d'arythmies et de bradycardie.

Alors, en raison de cette diversification des étiologies qui seront par la suite à l'origine de différents types de cardiotoxicité associée à la radiothérapie, il est important de prendre en compte dans la dosimétrie d'autres structures cardiaques, et étudier leur association avec la survenue des troubles du rythme et de la conduction.

Par ailleurs, plusieurs études ont étudié la relation entre les doses reçues à certaines sous-structures cardiaques spécifiques et leurs effets chez des patientes traitées pour un cancer du sein. C'est par exemple le cas pour l'association entre les doses reçues par les artères coronaires associées à une sténose ultérieure de l'artère coronaire (82) ou à un événement coronarien aigu (83,84), ou encore les doses reçues par le ventricule gauche associées à des dysfonctions myocardiques au niveau du ventricule gauche (85–87).

Dans ce présent chapitre, nous avons pu constater que la dose à l'oreillette droite pourrait être un meilleur prédicteur de l'arythmie (OR=1,19 ; IC 95%0,63–2,23) que la dose au cœur entier. En effet, une telle tendance à une association avec la dose reçue par l'oreillette droite serait plus pertinente pour les arythmies supra-ventriculaires ou les troubles de la conduction que pour les arythmies ventriculaires, mais cela n'a pas pu être vérifié faute d'information détaillée dans notre étude sur le type d'arythmie ou de troubles de la conduction.

De même, et malgré les différences concernant le type du cancer traité et par conséquent le niveau d'irradiation cardiaque au cours du traitement du cancer, une association entre la dose à l'oreillette droite et le risque d'arythmie a été observée par Wang et al. (46) dans une cohorte de 112 patients atteints d'un cancer du poumon et traités par radiothérapie, suivis en moyenne pendant 9 ans, parmi lesquels 12 événements arythmiques ont été recensés. Malgré le fait que la RT du cancer du poumon ait induit une irradiation du cœur plus élevée par rapport cancer du sein, cette étude a montré une association relativement faible mais proche de la significativité avec la dose au cœur entier (HR = 1,02, p = 0,054) et celle à l'oreillette droite (HR =

1,02, $p = 0,054$), mais pas avec les doses au ventricule gauche ou à l'oreillette gauche, mais aucun détail concernant le type d'événement arythmique n'a été fourni.

En outre, concernant l'étude d'association entre la dosimétrie des nœuds de conduction et le risque de survenue des troubles du rythme ou de conduction, notre étude est la première à avoir étudié ce lien. Si quelques études ont évalué la dose aux nœuds de conduction, (38,80), leur position anatomique peut être compliquée à délimiter à partir du scanner de radiothérapie, réalisée de façon manuelle, et donc avec une part d'incertitude (76).

3. Limites

En raison de la taille réduite de l'échantillon (116 patientes) et de la durée limitée du suivi (7,0 ans \pm 1,3), la puissance statistique était faible, ce qui pourrait expliquer l'absence de significativité statistique des résultats. En outre, la définition de l'événement d'arythmie était uniquement basée sur les dossiers médicaux des médecins traitants des patientes et aucun détail sur le type d'arythmie (auriculaire, ventriculaire et trouble de la conduction) n'a été fourni, ce qui pourrait être utile pour mieux évaluer la survenue de ces événements. Le fait que l'hormonothérapie soit combinée à la radiothérapie peut augmenter le risque d'arythmie (88), mais cela n'a pu être vérifié dans le cadre de notre étude, de même pour d'autres facteurs de risque d'arythmie cardiaque. Dans le contexte de la radiothérapie, le recours à d'anciennes techniques d'irradiation dans notre étude constitue une autre limite, car d'autres techniques modernes pourraient être mieux adaptées. Par exemple, l'inspiration profonde ou Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) en anglais permet de réduire considérablement l'exposition cardiaque des patientes (84), tandis que la radiothérapie à modulation d'intensité avec tomothérapie hélicoïdale a montré un taux très faible de complications cardiaques (89). A noter aussi que 92% des patientes ont été traitées avec 50 Gy, alors que le volume d'irradiation pouvait être le sein seul ou avec ganglions lymphatiques. Dans le contexte de la dosimétrie, après délimitation automatique ou manuelle, les doses ont été obtenues par extraction auprès de deux systèmes de planification différents (RayStation pour le cœur et les sous-structures cardiaques,

ISOgray pour les deux nœuds), ce qui peut influencer sur le calcul des doses. Pourtant, le même système de planification a été utilisé pour chaque structure.

Dans le cadre de notre étude, on s'est focalisé sur l'exposition du système de conduction cardiaque supra-ventriculaire, incluant le NSA et le NAV dont l'identification et la délimitation a été réalisée à partir des scanners de radiothérapie (77,90). Cette exposition du niveau supra-ventriculaire est probablement moins adaptée pour les arythmies ventriculaires.

IV. CONCLUSION GENERALE DE LA THESE ET PERSPECTIVES

IV. CONCLUSION GENERALE DE LA THESE ET PERSPECTIVES

Avec un taux d'incidence de 60 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France, le cancer du sein présente un enjeu majeur de santé publique pour lequel plusieurs traitements adjuvants ou néoadjuvants ont été développés dans les dernières décennies. Mais malgré le bénéfice de ces traitements vis-à-vis du cancer du sein, certains peuvent être à l'origine de complications cardiovasculaires. C'est notamment le cas de la radiothérapie, en raison de la position anatomique du cœur dans le champ d'irradiation. Malgré les progrès de la radiothérapie ces dernières décennies, permettant en particulier de mieux cibler l'irradiation de la zone tumorale et limiter l'exposition cardiaque, l'irradiation du cœur et de ses sous-structures persiste.

L'irradiation cardiaque peut conduire à complications qui peuvent être sous forme d'une toxicité précoce apparaissant quelques mois après l'irradiation, ou une cardiotoxicité tardive qui peut se révéler 5 à 10 ans après le traitement par radiothérapie (41,42).

Parmi les complications cardiovasculaires radio-induites, les connaissances concernant les arythmies cardiaques après radiothérapie pour le cancer du sein restaient limitées. Dans ce contexte, ce travail de thèse avait comme objectif d'étudier l'association entre la radiothérapie pour un cancer du sein et le risque de survenue d'arythmies cardiaques et troubles de la conduction à moyen ou long terme (2-10 ans), ainsi que d'étudier la relation dose-effet entre ce risque d'arythmie et la dose absorbée par le cœur et les sous-structures.

A. Principaux résultats sur l'étude du risque d'arythmie et troubles de la conduction après radiothérapie du cancer du sein

1. Axe 1 – A partir des données médico-administratives de l'assurance maladie

Une première approche pour étudier le risque d'arythmie après radiothérapie pour un cancer du sein s'est appuyée sur les données médico-administratives de l'assurance maladie française (l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires du SNDS).

Pour évaluer la différence d'incidence d'arythmie cardiaque et troubles de la conduction entre les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein et la population générale, on s'est intéressé aux formes sévères d'arythmies nécessitant une hospitalisation avec intervention caractérisée par une implantation d'un stimulateur cardiaque, d'un défibrillateur cardiaque implantable, ou d'une ablation du foyer arythmogène.

L'étude a permis de montrer que les patientes traitées par radiothérapie pour leur cancer du sein présentaient plus de 2 fois plus de risque d'implantation de pacemaker par rapport à la population générale féminine d'âge comparable (SIR significatif égal à 2,18 (1,45-3,06)), alors qu'aucun excès de risque n'était observé chez les patientes avec un cancer du sein non traitées par de la radiothérapie (SIR=1,0). Les cas de procédures d'ablations d'arythmies supra-ventriculaires étaient près de trois fois plus fréquents chez les patientes avec une RT par rapport à la population générale (SIR significatif égal à 3,55 (1,89-5,76)). Notre étude n'a pas permis d'étudier le risque d'implantation de défibrillateur cardiaque (aucun cas observé dans notre population d'étude).

Une limite majeure de cette étude était cependant l'absence d'information sur la latéralité des cancers du sein (indicateur de l'exposition cardiaque) ou sur la dosimétrie cardiaque.

2. Axe 2 – A partir des données de l'étude cas-témoins

a) Dosimétrie : Cœur, ventricules, oreillettes, foyers de conduction

L'étude cas-témoins a permis d'évaluer précisément les doses au cœur entier, mais également aux 4 cavités cardiaques ainsi qu'aux nœuds de conduction cardiaque dans un groupe de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein entre 2009 et 2013 à la clinique Pasteur de Toulouse. Dans notre étude dosimétrique, la dose moyenne absorbée par le cœur était de $3,6 \pm 2,28$ Gy chez le groupe traité pour un cancer du sein côté gauche et de $0,61 \pm 0,24$ Gy chez le groupe traité pour un cancer du sein côté droit. Malgré le fait que la dose moyenne au cœur soit considérée comme une dose de référence pour étudier la relation dose-effet pour certaines pathologies cardiaques, l'hétérogénéité de l'exposition cardiaque conduit à des différences lorsque l'on s'intéresse aux sous-structures cardiaques et la latéralité du cancer.

Pour les doses moyennes reçues par le VG, le VD et l'OG, nous avons observé que ces doses étaient plus élevées chez le groupe traité par RT du cancer du sein côté gauche par rapport au côté droit ($4,81 \pm 2,95$ Gy contre $0,16 \pm 0,08$ Gy pour le VG ; $3,65 \pm 3,57$ Gy contre $0,64 \pm 0,27$ Gy pour le VD et $0,87 \pm 0,63$ Gy contre $0,43 \pm 0,16$ Gy pour le OG), contrairement à la dose moyenne à l'OD où les doses étaient plus élevées chez le groupe traité par RT du cancer du sein côté droit par rapport au côté gauche ($1,46 \pm 0,63$ contre $0,51 \pm 0,26$ Gy). En ce qui concerne la dosimétrie des nœuds de conduction, la dose moyenne reçue par le NSA était plus élevée chez le groupe des patientes traitées par RT pour un cancer du sein côté droit par rapport au côté gauche ($1,57 \pm 0,63$ Gy contre $0,47 \pm 0,24$ Gy), alors que pour le NAV, la dose était plus élevée chez le groupe des patientes traitées pour un cancer du sein côté gauche par rapport à celles traitées pour un cancer du sein droit ($0,74 \pm 0,29$ Gy contre $0,51 \pm 0,14$ Gy).

L'étude des corrélations entre les doses de toutes ces sous-structures cardiaques, en particulier les nœuds de conduction, a montré que le nœud sino-atrial présentait des corrélations élevées avec la dose moyenne à l'oreillette droite ($r = 0,94$ pour le côté gauche et $0,92$ pour le côté droit du BC), indiquant que la dose moyenne à l'oreillette

droite pourrait être un bon indicateur de prédiction de la dose au nœud sino-atrial. En revanche la dosimétrie du NAV ne s'expliquait que partiellement par la dosimétrie des « grosses » sous-structures cardiaques, justifiant la nécessité de son contournage pour avoir une évaluation précise de son niveau d'irradiation.

Ces résultats montrent que pour étudier précisément la cardiotoxicité radio-induite pour les arythmies et troubles de la conduction cardiaque, l'évaluation de la dose absorbée par le cœur entier et ses sous-structures y compris les deux nœuds de conduction est justifiée.

b) Association entre doses cardiaques et risque d'arythmie et trouble de la conduction

Après avoir réalisé l'évaluation dosimétrique incluant le cœur entier, les quatre cavités cardiaques et les deux nœuds de conduction cardiaque, l'étude cas-témoins nous a permis d'étudier l'association entre la dose d'irradiation absorbée par les différentes structures cardiaques et le risque de survenue d'une arythmie. Notre étude suggère que les patientes traitées pour un cancer du sein droit pourraient présenter un risque plus élevé que les patientes traitées pour un cancer du sein gauche, contrairement à ce qui est généralement observé pour les autres complications cardiaques, notamment les maladies coronaires. L'effet de la latéralité se retrouve dans l'étude des doses : la dose à l'oreillette droite, cavité cardiaque recevant de plus fortes doses que le reste du cœur pour les patientes traitées pour un cancer du sein droit, est associé positivement avec le risque d'arythmie, même si ce résultat n'est pas statistiquement significatif (taille de l'échantillon limitée). Ces résultats suggèrent donc que l'oreillette droite serait à considérer comme un organe à risque, pouvant s'expliquer par la localisation du nœud sino-atrial dans l'oreillette droite. Par la suite, l'étude de la relation dose réponse en prenant en compte les doses aux nœuds de conduction a permis d'investiguer les effets des doses aux nœuds sino-atrial et atrio-ventriculaire. Les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence d'association positive lorsque la dose était considérée de façon continue, mais les patientes recevant les plus fortes doses au niveau du nœud

sino-atrial (> 75 e percentile, correspondant à 1,48 Gy) pourraient présenter un risque plus élevé d'arythmie. Tous ces résultats sont néanmoins à prendre avec précaution car aucun n'était statistiquement significatif, cela pouvant en partie s'expliquer par la petite taille de notre population d'étude.

B. Retombées des résultats et perspectives dans le domaine de la cardiotoxicité des radiothérapies pour le cancer du sein

1. Pour les patientes

Bien que faisant partie de la liste des complications cardiaques pouvant survenir après une radiothérapie pour un cancer du sein, les arythmies et troubles de la conduction cardiaque ont fait l'objet de peu d'étude spécifiques. Avec près de 60 000 pacemakers implantés chaque année en France, près de 15 000 défibrillateurs implantables, et près de 300 000 fibrillations atriales par an, les taux d'incidence de base en population générale sont relativement élevés. Nos estimations à partir des données de l'EGB SNDS ont montré, sur la période 2008-2018, des taux en population féminine de l'ordre de 80/100 000 pour les pacemakers, 10/100 000 pour les défibrillateurs et 25/100 000 pour les ablations. La mise en évidence d'un risque accru lié à la radiothérapie se traduirait donc par un nombre de cas imputables non négligeable. Notre étude EGB a permis d'observer près de 2 fois plus d'implantations de pacemakers et près de 3 fois plus d'ablations chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein par rapport à la population générale, illustrant le risque accru du groupe avec une radiothérapie. Il ressort donc de cette étude que les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein devraient être considérée comme un population à risque vis-à-vis du risque d'arythmie et/ou troubles de la conduction qui pourraient justifier la mise en place de dépistage précoce et suivi de ces patientes dans le cadre de mesures de préventions secondaires.

Par ailleurs, notre étude cas-témoins montre que les femmes traitées pour un cancer du sein droit ne sont pas à négliger : leurs doses moyennes au cœur sont certes plus faibles que pour les seins gauches, mais leur niveau d'exposition à l'oreillette droite est plus élevé. L'étude de lien entre arythmie et dose a suggéré (sans atteindre la significativité statistique) une association positive avec la dose à l'oreillette droite, mais aussi possiblement les doses au niveau du nœud sino-atrial. Si la pratique actuelle se

concentre essentiellement sur la dose moyenne au cœur, notre étude souligne ici l'importance d'évaluer les doses aux sous-structures cardiaques dont le niveau d'exposition n'est que peu reflété par la dose moyenne au cœur. Les outils de contournage automatique de sous structures cardiaques se développent, rendant la tâche moins fastidieuse pour les radiothérapeutes. On peut imaginer que dans les prochaines années, les outils existeront pour contourner de façon automatique le cœur, les 4 cavités, les nœuds de conduction, etc. Ainsi, des recommandations de contraintes de doses au niveau de ces différents sous-structures deviendront plus aisément applicables et des mesures de prévention primaires pourront éventuellement être envisagée au niveau du plan de traitement par radiothérapie.

2. Pour l'orientation de futures études

Comme nous venons de l'évoquer, l'évaluation précise de la dosimétrie des sous-structures cardiaques, en plus du cœur entier, semble être une étape importante pour mieux comprendre les contextes d'exposition pouvant conduire à la survenue d'arythmies. Le recours à l'intelligence artificielle pour le contournage automatique de ces structures sur le scanner de radiothérapie tend à se développer et facilitera la possibilité d'étudier les dosimétries de nombreuses structures pour de futures études. Les évolutions et progrès des techniques de radiothérapie tendent à faire baisser les doses moyennes au cœur entier, néanmoins certaines zones restent sensibles. Parmi les artères coronaires, l'interventriculaire antérieure est connue pour recevoir des doses élevées sur certains segments (« points chauds »). Certaines techniques visant à limiter les points chauds conduisent cependant à une dose moyenne plus élevée. Pour les cancers du sein, l'irradiation de la chaîne mammaire interne se fait de plus en plus souvent, conduisant à une exposition accrue du cœur. Ce sont donc les distributions de dose au cœur qui évoluent et justifient de poursuivre les études sur les effets cardiovasculaires de ces nouvelles distributions de dose cardiaque. C'est en particulier vrai pour l'étude des arythmies et troubles de la conduction.

Les arythmies et troubles de la conduction couvrent un éventail large de maladies cardiaques dont la localisation et l'origine sont diverses. Il semble donc important dans les futures études d'apporter une attention particulière à la définition/diagnostic des pathologies étudiées. Idéalement, la réalisation d'électrocardiogramme serait l'examen de référence pour poser le diagnostic précis d'une arythmie ou d'un trouble de la conduction. En cas de symptômes, la patiente consultera et cet examen sera réalisé. Néanmoins, chez une patiente asymptomatique, situation fréquente pour les patients avec une fibrillation atriale silencieuse, un bon nombre de cas passera inaperçu pendant plusieurs années bien que ces patients soient à risque élevé d'accident vasculaire cérébral. Le recours aux nouveaux outils connectés, telles que les montres connectées avec ECG est une piste intéressante pour le dépistage ou suivi de patientes après radiothérapie pour un cancer du sein. Une piste qui sera prochainement explorée dans le cadre de l'étude *Watch Your HeaRT* coordonnée par Sophie Jacob.

BIBLIOGRAPHIE

1. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012;1(4):533–57.
2. Huebner RJ, Ewald AJ. Cellular foundations of mammary tubulogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Jul 1;31:124–31.
3. Berenblum I, Shubik P. A New, Quantitative, Approach to the Study of the Stages of Chemical Carcinogenesis in the Mouse's Skin. *Br J Cancer.* 1947 Dec;1(4):383–91.
4. Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis.* 2000 Mar 1;21(3):497–503.
5. Breast cancer [Internet]. [cited 2023 May 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
6. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *Presse Médicale.* 2019 Oct 1;48(10):1076–84.
7. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cited 2023 May 26]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
8. Siddik ZH. Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic agents: DNA-interactive alkylating agents and antitumour platinum-based drugs. *Cancer Handb.* 2002;1.
9. Nygren P. What is cancer chemotherapy? *Acta Oncol.* 2001 Jan 1;40(2–3):166–74.
10. Dietz B. Late-onset cardiotoxicity of chemotherapy and radiotherapy. 2003;61(6).
11. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther.* 2010 Feb 1;125(2):196–218.
12. Birtle AJ. Anthracyclines and Cardiotoxicity. *Clin Oncol.* 2000 Jun 1;12(3):146–52.

13. Yeh ETH. Cardiotoxicity Induced by Chemotherapy and Antibody Therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57(1):485–98.
14. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010 May 1;21:v277–82.
15. IRSN_Rapport_Expri_2019.pdf [Internet]. [cited 2023 May 29]. Available from: https://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/expertise/rapports_expertise/IRSN_Rapport_Expri_2019.pdf
16. 23Chap17.pdf [Internet]. [cited 2023 May 26]. Available from: https://espum.umontreal.ca/fileadmin/espum/documents/DSEST/Environnement_et_sante_publique_Fondements_et_pratiques/23Chap17.pdf
17. Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, Macvittie TJ, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs—threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP.* 2012;41(1–2):1–322.
18. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Dec 1;69(5):1484–95.
19. Xu D, Li G, Li H, Jia F. Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug 4;96(31):e7685.
20. Liu H, Chen X, He Z, Li J. Evaluation of 3D-CRT, IMRT and VMAT radiotherapy plans for left breast cancer based on clinical dosimetric study. *Comput Med Imaging Graph.* 2016 Dec 1;54:1–5.
21. Lee B, Lee S, Sung J, Yoon M. Radiotherapy-induced secondary cancer risk for breast cancer: 3D conformal therapy versus IMRT versus VMAT. *J Radiol Prot.* 2014 Apr;34(2):325.
22. Schönecker S, Walter F, Freislederer P, Marisch C, Scheithauer H, Harbeck N, et al. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst™/Sentinel™ system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat Oncol Lond Engl.* 2016 Oct 26;11(1):143.

23. Schneider U, Ernst M, Hartmann M. The dose-response relationship for cardiovascular disease is not necessarily linear. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2017 Apr 27;12:74.
24. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S77-85.
25. [guide_procedures_radiothérapie_externe.pdf](#) [Internet]. [cited 2023 May 27]. Available from: https://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/professionnels_sante/documentation/guide_procedures_radioth%C3%A9rapie_externe.pdf
26. Scavée C. Contrôle des facteurs de risque Adhérence thérapeutique et arythmies. 2018;
27. Facteurs de risque [Internet]. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. [cited 2023 Jun 9]. Available from: <https://www.ottawaheart.ca/fr/maladie-coronarienne-guide-%C3%A0-l'intention-des-patients/facteurs-de-risque>
28. Da Costa A, Roméyer-Bouchard C, Bisch L, Khris L, Isaz K. Fibrillation atriale: enjeux épidémiologiques, définition, nosologie, médico-économie. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2009 Dec 1;58:S3–5.
29. Halimi F, Leclercq JF, Bacquet P, Fiorello P, Attuel P. L'hypertension artérielle et un âge de plus de 70 ans sont les principaux facteurs de risque d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients en fibrillation auriculaire. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2004 Jan 1;53(1):18–22.
30. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation.' *EP Eur*. 2008 Jun 1;10(6):668–73.
31. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011 Aug 1;100(2):167–75.

32. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, et al. Past, Present, and Future of Radiation-Induced Cardiotoxicity: Refinements in Targeting, Surveillance, and Risk Stratification. *JACC CardioOncology*. 2021 Sep 1;3(3):343–59.
33. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2000 May 20;355(9217):1757–70.
34. 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*. 2005 Dec 17;366(9503):2087–106.
35. Lim YJ, Koh J. Heart-related mortality after postoperative breast irradiation in patients with ductal carcinoma in situ in the contemporary radiotherapy era. *Sci Rep*. 2021 Feb 2;11(1):2790.
36. 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.
37. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, 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*. 2017 Apr 10;35(11):1171–8.
38. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768–801.
39. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Heart*. 1993 Jun 1;69(6):496–500.

40. Marmagkiolis K, Finch W, Tsitlakidou D, Josephs T, Iliescu C, Best JF, et al. Radiation Toxicity to the Cardiovascular System. *Curr Oncol Rep*. 2016 Feb 2;18(3):15.
41. Gagliardi G, Lax I, Rutqvist LE. Partial irradiation of the heart. *Semin Radiat Oncol*. 2001 Jul;11(3):224–33.
42. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1205–11.
43. Slama MS, Le Guludec D, Sebag C, Leenhardt AR, Davy JM, Pellerin DE, et al. Complete Atrioventricular Block Following Mediastinal Irradiation: A Report of Six Cases. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(7):1112–8.
44. Merzenich H, Baaken D, Schmidt M, Bekes I, Schwentner L, Janni W, et al. Cardiac late effects after modern 3D-conformal radiotherapy in breast cancer patients: a retrospective cohort study in Germany (ESCaRa). *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jan 1;191(1):147–57.
45. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, et al. Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1387–94.
46. Wang K, Pearlstein KA, Patchett ND, Deal AM, Mavroidis P, Jensen BC, et al. Heart dosimetric analysis of three types of cardiac toxicity in patients treated on dose-escalation trials for Stage III non-small-cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017 Nov 1;125(2):293–300.
47. Wu SP, Tam M, Vega RM, Perez CA, Gerber NK. Effect of Breast Irradiation on Cardiac Disease in Women Enrolled in BCIRG-001 at 10-Year Follow-Up. *Int J Radiat Oncol*. 2017 Nov 1;99(3):541–8.
48. Bansod S, Desai R. Nationwide prevalence and trends of acute cardiovascular and cerebrovascular events among adult breast cancer survivors with a history of radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Feb 1;180(1):267–8.
49. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, LaCasce A, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood*. 2011 Jan 13;117(2):412–8.

50. Strender LE, Lindahl J, Larsson LE. Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer. *Cancer*. 1986;57(5):929–34.
51. Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP, Hwang L, Matsuno RK, Gillespie EF, et al. Modern Radiation Therapy and Cardiac Outcomes in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2016 Mar 15;94(4):700–8.
52. Abraham A, Sanghera KP, Gheisari F, Koumna S, Riauka T, Ghosh S, et al. Is Radiation-Induced Cardiac Toxicity Reversible? Prospective Evaluation of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2022 May 1;113(1):125–34.
53. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Risk of cardiovascular disease after radiotherapy in survivors of breast cancer: A case-cohort study. *J Cardiol*. 2019 Apr 1;73(4):280–91.
54. Rugbjerg K, Mellekjær L, Boice JD, Køber L, Ewertz M, Olsen JH. Cardiovascular Disease in Survivors of Adolescent and Young Adult Cancer: A Danish Cohort Study, 1943–2009. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun 1;106(6):dju110.
55. Rehammar JC, Johansen JB, Jensen MB, Videbæk L, Jørgensen OD, Lorenzen E, et al. Risk of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator after radiotherapy for early-stage breast cancer in Denmark, 1982–2005. *Radiother Oncol*. 2017 Jan 1;122(1):60–5.
56. Leung HWC, Chan ALF, Muo CH. Late cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for early breast cancer – A population-based study. *J Cardiol*. 2016 Jun 1;67(6):567–71.
57. Jacobs JEJ, L'Hoyes W, Lauwens L, Yu Y, Brusselmans M, Weltens C, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 18;12(8):e027855.
58. Vaidya V, Liang J, Sio T, Cha S, Nkomo V, Melduni R, et al. Atrial fibrillation after thoracic radiotherapy for cancer: examining differences in clinical characteristics at time of diagnosis compared with the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 17;65(10_Supplement):A318–A318.

59. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, Cook NR, Lee IM, Buring JE, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016 Jul 1;1(4):389–96.
60. Rehammar JC, Johansen JB, Jensen MB, Videbæk L, Jørgensen OD, Lorenzen E, et al. Risk of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator after radiotherapy for early-stage breast cancer in Denmark, 1982-2005. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2017 Jan;122(1):60–5.
61. Messina F, Romano P, Paino M, Crosca S. Long-term complication of the thoracic radiation in breast cancer: An complete atrioventricular block case. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 1;202:5–6.
62. Scailteux LM, Droitcourt C, Balusson F, Nowak E, Kerbrat S, Dupuy A, et al. French administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Therapies*. 2019 Apr 1;74(2):215–23.
63. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev D’Épidémiologie Santé Publique*. 2017 Oct 1;65:S149–67.
64. Huguier M, Rossignol C. [French National Authority for Health]. *Bull Acad Natl Med*. 2013 Oct;197(7):1409–18.
65. NE B, NE D. *Statistical Methods in Cancer Research Volume II: The Design and Analysis of Cohort Studies* [Internet]. [cited 2023 May 26]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Statistical-Methods-In-Cancer-Research-Volume-II-The-Design-And-Analysis-Of-Cohort-Studies-1986>
66. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016 Feb 9;133(6):601–9.
67. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat*. 1988;16(3):1141–54.

68. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94(446):496–509.
69. Errahmani MY, Thariat J, Ferrières J, Panh L, Locquet M, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk of pacemaker implantation after radiotherapy for breast cancer: A study based on French nationwide health care database sample. *IJC Heart Vasc.* 2022 Feb 1;38:100936.
70. Guha A, Fradley MG, Dent SF, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J.* 2022 Jan 21;43(4):300–12.
71. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol.* 2019 Feb 7;14(1):29.
72. Langendijk JA. Implications of MEDical Low Dose RADiation Exposure - BREast Cancer Acute Coronary Events (MEDIRAD-BRACE): A Retrospective Cohort Study [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 Nov [cited 2023 May 25]. Report No.: NCT03211442. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03211442>
73. D’Agostino Jr. RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998;17(19):2265–81.
74. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and Validation of a Heart Atlas to Study Cardiac Exposure to Radiation Following Treatment for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Jan 1;79(1):10–8.
75. Spoor DS, Sijtsema NM, van den Bogaard VAB, van der Schaaf A, Brouwer CL, Ta BDP, et al. Validation of separate multi-atlases for auto segmentation of cardiac substructures in CT-scans acquired in deep inspiration breath hold and free breathing. *Radiother Oncol.* 2021 Oct 1;163:46–54.

76. Loap P, Servois V, Dhonneur G, Kirov K, Fourquet A, Kirova Y. A Radiation Therapy Contouring Atlas for Cardiac Conduction Node Delineation. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(4):e434–7.
77. Csepe TA, Zhao J, Hansen BJ, Li N, Sul LV, Lim P, et al. Human sinoatrial node structure: 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016 Jan;120(1–3):164–78.
78. Klimek-Piotrowska W, Holda MK, Koziej M, Salapa K, Piatek K, Holda J. Geometry of Koch’s triangle. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2017 Mar 1;19(3):452–7.
79. Loap P, Kirova Y. Evaluating cardiac substructure radiation exposure in breast rotational intensity modulated radiation therapy: Effects of cancer laterality, fractionation and deep inspiration breath-hold. *Cancer/Radiothérapie.* 2021 Feb 1;25(1):13–20.
80. Loap P, Mirandola A, De Marzi L, Vitolo V, Barcellini A, Iannalfi A, et al. Cardiac conduction system exposure with modern radiotherapy techniques for mediastinal Hodgkin lymphoma irradiation. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2022 Apr;61(4):496–9.
81. Loap P, De Marzi L, Kirov K, Servois V, Fourquet A, Khoubeyb A, et al. Development of Simplified Auto-Segmentable Functional Cardiac Atlas. *Pract Radiat Oncol.* 2022 Nov 1;12(6):533–8.
82. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):380–6.
83. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Rawal B, Bredfeldt J, et al. Association of Left Anterior Descending Coronary Artery Radiation Dose With Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2021 Feb 1;7(2):206–19.
84. van den Bogaard VAB, Spoor DS, van der Schaaf A, van Dijk LV, Schuit E, Sijtsma NM, et al. The Importance of Radiation Dose to the Atherosclerotic Plaque in the Left

Anterior Descending Coronary Artery for Radiation-Induced Cardiac Toxicity of Breast Cancer Patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Aug 1;110(5):1350–9.

85. Erven K, Jurcut R, Weltens C, Giusca S, Ector J, Wildiers H, et al. Acute Radiation Effects on Cardiac Function Detected by Strain Rate Imaging in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Apr 1;79(5):1444–51.

86. Walker V, Lairez O, Fondard O, Pathak A, Pinel B, Chevelle C, et al. Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study). *Radiat Oncol*. 2019 Nov 14;14(1):204.

87. Locquet M, Spoor D, Crijns A, van der Harst P, Eraso A, Guedea F, et al. Subclinical Left Ventricular Dysfunction Detected by Speckle-Tracking Echocardiography in Breast Cancer Patients Treated With Radiation Therapy: A Six-Month Follow-Up Analysis (MEDIRAD EARLY-HEART study). *Front Oncol*. 2022;12:883679.

88. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, Spano JP, Funck-Brentano C, Salem JE. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2019 Apr 15;115(5):878–94.

89. Zolcsak Z, Loap P, Fourquet A, Kirova YM. Long-term follow-up results of intensity-modulated radiotherapy with helicoïdal tomotherapy for non-metastatic breast cancers: Single centre experience. *Cancer/Radiothérapie*. 2022 Sep 1;26(5):654–62.

90. Loap P, Tkatchenko N, Nicolas E, Fourquet A, Kirova Y. Optimization and auto-segmentation of a high risk cardiac zone for heart sparing in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2020 Dec;153:146–54.

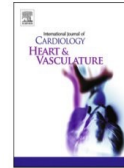
ANNEXES

**Annexe 1 : Article - Risk of pacemaker implantation
after radiotherapy for breast cancer : A study based on
French nationwide health care database sample**



Contents lists available at ScienceDirect

IJC Heart & Vasculature

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/ijc-heart-and-vasculature

Risk of pacemaker implantation after radiotherapy for breast cancer: A study based on French nationwide health care database sample

M.Y. Errahmani^{a,b,1}, J. Thariat^{c,1}, J. Ferrières^{d,e,1}, L. Panh^{g,1}, M. Locquet^{a,1},
M. Lapeyre-Mestre^{f,1}, G. Guernec^{d,1}, M.O. Bernier^{a,1}, S. Boveda^{g,1}, S. Jacob^{a,*,1}

^a Laboratory of Epidemiology, Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France

^b University Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France

^c Department of Radiotherapy, Centre de Lutte Contre le Cancer A. Baclesse, University of Caen Normandie, Caen, France

^d INSERM, UMR 1295 – CERPOP Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations, Toulouse, France

^e Department of Cardiology, Toulouse Rangueil University Hospital (CHU), Toulouse, France

^f Department of Medical and Clinical Pharmacology, CIC 1436, University of Toulouse 3, Toulouse, France

^g Heart Rhythm Management Department, Clinique Pasteur, Toulouse, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Breast Cancer
Radiotherapy
Cardiac complications
Pacemaker
French national health insurance database

ABSTRACT

Background: Among cardiac complications of breast cancer radiotherapy (BC RT), there are very limited data on arrhythmia and conduction disorders, in particular severe cases requiring permanent pacemaker implantation (PPMI). Therefore, this exploratory study aimed to evaluate the risk of PPMI for BC patients treated with RT, compared with the general population and with BC patients not treated with RT.

Methods: The study was performed on a 1/97 representative sample of the French health care database (EGB database). Adult women with a first BC treated with or without RT between 2008 and 2016 were included, followed until 2018, and de novo PPMI were identified. We compared the PPMI incidence in BC cohort relative to the general population with standardized incidence ratio (SIR) and evaluated the risk of PPMI in RT patients compared to patients without RT with a competing risk survival analysis.

Results: A total of 3853 BCE patients were included. Among BC patients treated with RT, 28 PPMI cases were observed compared with 13 expected cases, corresponding to a SIR of 2.18 [95% CI: 1.45–3.06]. For BC patients not treated with RT, the SIR was 1.01 [95% CI: 0.40–1.90]. Patients treated with RT showed a borderline significant higher risk of PPMI compared with those not treated with RT (subdistribution Hazard Ratio = 2.08, 95% CI 0.87–4.97, $p = 0.09$).

Conclusions: Our exploratory findings indicate that, over the last decade in France, BC patients treated with RT appeared to be at higher risk of PPMI than general population. Further studies are needed to expand on this topic.

1. Introduction

Radiotherapy (RT) is currently a standard of care for many breast cancers (BC). Although it generally provides a significant improvement in tumor control and significantly reduces the risk of cancer-related death several years after treatment, it also involves irradiation of the heart because of its anatomical position in the thoracic region. With the improvement of cancer management and survival of these patients, cardiac complications, which can occur many years after RT, have become an issue.

It is now known that an association exists between this type of

exposure and cardiac complications: patients treated with breast RT until the 1990s had an increased long-term risk (>5–10 years) of heart failure, coronary heart disease, myocardial infarction, and ultimately cardiovascular death [1]. Among late cardiac complications, coronary complications are currently the most described and best known. An association between cardiac radiation exposure and the occurrence of coronary events has been found in retrospective cohort studies of patients treated with BC RT, with follow-up periods ranging from a few years to more than 20 years [2,3].

Unlike the study of cardiovascular mortality or coronary complications, cardiac arrhythmias and conduction disorders are almost absent

* Corresponding author.

E-mail address: sophie.jacob@irsn.fr (S. Jacob).

¹ This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100936>

Received 22 November 2021; Accepted 19 December 2021

2352-9067/© 2021 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

from research in the field of cardiac complications after RT. However, the tissue fibrosis induced by RT could be responsible for secondary non-specific atrial, ventricular and coronary cardiac lesions which are the pathophysiological bed of arrhythmias or conduction disorders. Some case reports suggested a link between BC RT and atrioventricular block, a severe form of conduction system disorder for which permanent pacing is the therapy of choice [4,5]. Some cohort studies have shown that BC patients treated with RT had a higher risk of cardiac rhythm disorder or mortality for conductive disorders than BC patients not treated with RT [6,7], but this higher risk was not observed in a study on arrhythmia and conduction disorders requiring of pacemaker or defibrillator implantations [8].

Although an association between BC RT and arrhythmias and/or conduction disorders has been suggested, more studies are needed to enhance knowledge on the eventual impact of RT. The spectrum of arrhythmias and devices is wide. Severe bradycardia treated with pacemaker implantations represents approximately 60 000 cases per year in France [9,10]. As this baseline rate is quite high, it is important to understand if RT increases baseline risk of PPMI because it may imply substantial additional cases of “radiation-associated” pacemaker implantations.

In order to investigate specifically this potential cardiac complication of BC RT, we conducted an observational exploratory study on BC patients, in France 2008–2018, to assess the risk of permanent pacemaker implantation (PPMI) after RT, compared with the general population and compared with BC patients not treated with RT, using a representative sample of the French National Healthcare database.

2. Methods

2.1. Data source

The study was based on data from the *Système National des Données de Santé (SNDS)* [11], the national electronic health care database, and more specifically from the *Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB)*, a 1/97th permanent representative sample from the whole population of the SNDS database. The SNDS includes claims data from 2003, for more than 66 million individuals (including 50 million adults), from birth (or immigration) to death, covering 99% of the total population, corresponding to the main health insurance schemes (general scheme for almost salaries, unemployed, and retired people; agricultural scheme for farmers, self-employed workers' scheme and several small specific schemes (teachers, parliamentarians, clergy...)). The EGB is a dynamic cohort sample which has been implemented in 2006 initially including individuals from the general insurance scheme, and has been progressively extended to other schemes from 2011. It contains anonymized data on demographics (gender, year of birth, date of death); long term diseases (LTD) resulting in full insurance coverage; all reimbursed outpatient healthcare encounters (visits, medical procedures, lab tests, drugs, medical devices); as well as hospital procedures and discharge diagnoses (including main diagnosis, related diagnosis, and as many associated diagnoses as necessary for one hospital discharge summary). Diagnoses identified in LTD and hospital discharges are coded according to the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10). All medical procedures performed during each hospital stay and for outpatient care are encoded according to the French Common Classification of Medical Procedures (CCAM).

2.2. Study population

We conducted an observational study based on the population included in the EGB database including adult women beneficiaries, affiliated with the general insurance scheme, identified with a first BC between 2008 and 2016 and followed until December 31st 2018. BC were identified with long-term disease (LTD) with ICD-10 codes C50 (Malignant neoplasms of breast) or D05 (Carcinoma in situ of breast).

Date of BC diagnosis was defined as date of BC LTD. Surgery, radiotherapy and chemotherapy were identified using the French Common Classification of Medical Procedures (CCAM). The outcome, de novo PPMI performed at least one year after BC diagnosis, was identified with medical procedures codes in CCAM (the list of CCAM codes used to identify PPMI are available in [Supplementary Material A](#)). Patients with a history of BC or PPMI identified during at least 2 years before inclusion, corresponding to BC diagnosis, were excluded. Finally, patients with a follow-up ≥ 1 year (time from BC diagnosis to either PM implantation or death or December 31st, 2018) were considered for analysis. Patients with a history of diabetes were identified by using either Long Term disease Codes (ICD 10 – Diabetes mellitus E10-E14) or ATC system (ATC code A10 – Drugs used in diabetes). Hypertension is not included in Long Term disease Codes and we identified patients with a history of treated hypertension with ATC system (ATC code C02 – Antihypertensive).

2.3. Statistical analysis

Continuous data are presented as mean values \pm standard deviation (SD) and categorical data as frequency counts and percentages. First, we compared the PPMI incidence in BC cohort, for patients treated with and without RT, relative to the general population, using standardized incidence ratio (SIR) with 95% confidence intervals (CIs) [12]. The SIR was obtained by dividing the observed number of PPMI cases by the expected number of PPMI cases estimated from general population reference rates. Due to the lack of French registry for PPMI and annual reference rates of PPMI, we calculated these rates for adult women in the general population from the EGB database between 2008 and 2018, by age category (<40 years old; 40–50; 60–70; 70–80; >80) and calendar period (1-year categories). Second, within the BC longitudinal cohort, we evaluated the risk of PPMI in BC patients treated with RT compared to patients without RT with a survival analysis. Considering that hazard of PPMI would change more as a function of age than as a function of time-on-study, we used attained-age as the time-scale, corresponding to the age of the patient at the time of PPMI or death or end of follow-up. We incorporated into our analysis the competing risk of death, which takes into account the fact that death precludes PPMI from ever occurring. This prevented the overestimation of probability of PPMI occurrence that could happen if death was not accounted for [13]. We evaluated the cumulative incidences for PPMI according to treatment group (with RT, without RT) and used Gray's test for comparison [14]. Finally, the risk of PPMI in BC patients according to treatment group was evaluated using a proportional subdistribution hazard regression model, with subdistribution Hazard Ratio (sd HR), to adjust for identified risk factors of PPMI while simultaneously accounting for competing risk by applying the Fine-Gray proportional subdistribution hazard analysis method [15]. In univariate analysis we considered the following variables: RT (vs. no RT), age, chemotherapy, diabetes and hypertension. In multivariate analysis, only variables with a p-value <0.20 were considered. Similar analysis was performed to identify risk factors of PPMI after RT. All the analyses were performed using SAS Enterprise Guide, version 4.3 and SAS version 9.4.

2.4. Ethical consideration

Since this was a study of an anonymized database and had no influence on patient care, ethics committee approval was not required.

3. Results

3.1. Patients

The BC population consisted of 3853 individuals included at BC diagnosis between 2008 and 2016 (approximately 400 new BC patients included each year), with 77% of them treated with RT (Fig. 1). A

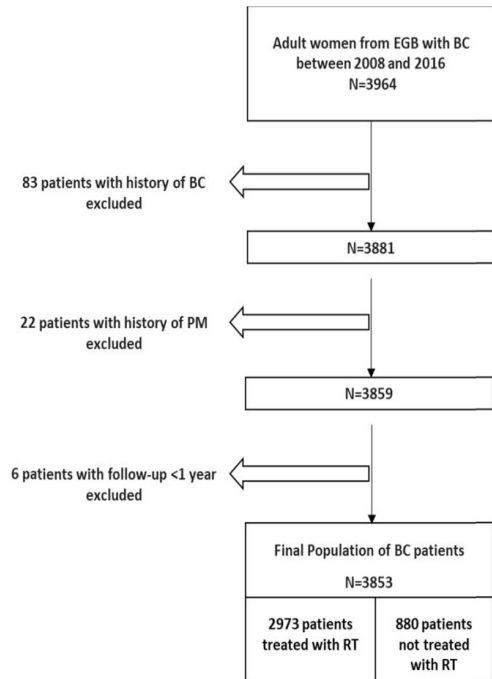


Fig. 1. Flow-chart of breast cancer participants in cohort study.

description of the population is presented in Table 1. Patients treated with RT were younger (60.1 vs 65.9 years, p-value <0.0001), with 8% and 25% of individuals aged >80 years in the groups of RT and no RT,

Table 1
Characteristics of the 3853 BCE patients by radiotherapy status.

	Total	With RT	Without RT	P-value
	N = 3853	N = 2973	N = 880	
Age at BC diagnosis, in years				
Mean ± SD	61.5 ± 14.0	60.1 ± 13.2	65.9 ± 16.3	<0.0001
≥80 years	469 (12%)	247 (8%)	222 (25%)	<0.0001
Surgery for BC	3459 (90%)	2891 (97%)	568 (65%)	<0.0001
Conservative	2561 (74%)	2328 (81%)	233 (41%)	
Mastectomy	898 (26%)	563 (19%)	335 (59%)	
Chemotherapy	1108 (29%)	945 (32%)	163 (19%)	<0.0001
Diabetes at BC diagnosis	451 (12%)	332 (11%)	119 (14%)	0.06
Treated hypertension at BC diagnosis	415 (11%)	309 (10%)	106 (12%)	0.17
Death	565 (15%)	330 (11%)	235 (27%)	<0.0001
PPMI	35 (0.91%)	28 (0.94%)	7 (0.79%)	0.68
Duration between BC diagnosis/RT and PPMI, in months (mean ± SD)	4.1 ± 2.1	3.9 ± 2.3	4.8 ± 1.1	0.20
Follow-up*, in years (mean ± SD)	5.8 ± 2.7	5.8 ± 2.6	5.5 ± 2.8	0.0003

BC Breast Cancer; RT Radiotherapy; PPMI Permanent pacemaker implantation; SD standard deviation.

* Follow-up is stopped at PPMI, or death or December 31st 2018.

respectively (p-value <0.0001), more often treated with a primary surgery (97% vs. 65%, p < 0.0001) and received chemotherapy in a higher proportion (32% vs. 19%, p-value <0.0001). The frequency of diabetes and treated hypertension was not statically significant between both groups (11% vs 14%, p = 0.06; 10% vs. 12%, p = 0.17 respectively). Mean follow-up was slightly longer among patients with RT (5.8 years vs. 5.5 years, p = 0.0003), but more than 50% of patients were followed at least 5 years in both RT and without RT group. We observed less death in the RT group (11% vs. 27%, p-value <0.0001). A total of 35 PPMI were observed during follow-up in BC population: 28 in the RT group and 7 among patients without RT (0.94% vs 0.79% respectively, p = 0.68), and the duration between BC diagnosis and PPMI was lower among RT patients, but this difference was not statically significant (3.9 years vs. 4.8 years, p = 0.20).

3.2. Comparison with general population (SIR)

The annual incidence rates of PPMI estimated from the EGB-based general population are presented in the Supplementary Material B. The 2973 BCE patients treated with RT accrued a total of 24 619 person-years during follow-up. Among them, 28 cases of PPMI were observed, compared with 12.9 expected cases of PPMI based on reference rates in general population compared with, yielding a significant SIR of 2.18 (95% CI 1.45–3.06) (Table 2). In the group of patients without RT, the SIR was not significantly different from 1 (7 observed cases of PPMI compared with 7.0 expected cases, SIR = 1.01 (95% CI 0.40–1.90)). By combining both treatment groups, we observed 35 PPMI among the 3085 BCE patients. The number of PPMI expected was 19.9. The SIR for PPMI in BC patients was 1.76 (95% CI 1.22–2.39).

3.3. Comparison with BC patients without RT (sd HR)

The cumulative incidence curves of PPMI for BC patients treated with and without RT are presented in Fig. 2. There was a significant difference (Gray's test p-value = 0.014) between both groups for the overall follow-up. In particular for patients with attained age of 90 years old, cumulative incidence of PPMI was 2.5 times higher in patients treated with RT than in patients not treated with RT (4.46% vs. 1.71%). Univariate analysis of PPMI risk based on subdistribution hazard regression model showed that age at BC diagnosis was a significant risk factor of PPMI (Table 3). No effect of chemotherapy was observed (sd_HR = 0.77 (0.31–1.93)). For diabetes and hypertension, risks above one were observed but not significant (sd_HR = 1.60 (0.72–3.48), sd_HR = 1.24 (0.52–2.98) respectively). In multivariate analysis, after adjustment on age at BC diagnosis, we could observed a borderline significant trend to an increased risk of PPMI associated with RT (sd_HR = 2.08 (0.87–4.97), p = 0.09). Among patients treated with RT, similarly to analysis of the whole cohort, no other risk factors than age was identified at a statistically significant level (Table 4).

Table 2
Standardized incidence ratio of PPMI according to radiotherapy status.

	Number of individuals	Person-years	Number of observed PM	Number of expected PM	SIR* (95% CI)
All BC patients	3853	24,619	35	19.85	1.76 (1.22–2.39)
With RT	2973	19,201	28	12.86	2.18 (1.45–3.06)
Without RT	880	5418	7	6.98	1.01 (0.40–1.90)

* Standardized incidence ratio (SIR) standardized on age and calendar year; 95% CI Confidence Interval; RT radiotherapy; PPMI Permanent Pacemaker implantation; BC Breast Cancer.

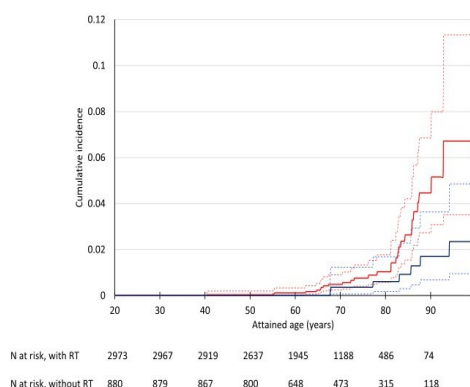


Fig. 2. Cumulative incidence of PPMI with attained age as time scale, according to BC treatment group, red for patients with RT, blue for patients without RT. Dotted lines for 95% confidence interval. P-value for unadjusted Gray's test is $p = 0.0136$. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 3
Analysis of RT treatment and other risk factors of PPMI based on Fine and Gray's sub-distribution hazard model for PM implantation, with attained age as time scale.

	sd HR (95% CI)	p-Value	sd HR (95% CI)	p-Value
RT treatment				0.09
Without RT	0.79%	1.00	1.00	
With RT	0.94%	2.43 (1.05–5.63)	2.08 (0.87–4.97)	0.038
Age at BC diagnosis, in years (mean ± SD)	77.2 ± 12.9	0.97 (0.95–0.98)	0.97 (0.95–0.99)	0.0012
Treated hypertension at BC diagnosis				
No	0.84%	1.00		
Yes	1.45%	1.24 (0.52–2.98)		0.63
Diabetes at BC diagnosis				
No	0.79%	1.00		
Yes	1.77%	1.60 (0.72–3.48)		0.25
Chemotherapy				
No	1.09%	1.00		
Yes	0.45%	0.77 (0.31–1.93)		0.57

sd HR(95% CI): sub-distribution Hazard Ratio with 95% Confidence interval; RT Radiotherapy; BC Breast Cancer; PPMI: permanent pacemaker implantation.

4. Discussion

This investigation on the risk PPMI after BC RT has two main findings. First, during the period 2008–2018, we could detect a significantly twice higher incidence of PPMI among patients treated with RT than in the general population, whereas BC patients not treated with RT had similar incidence of PPMI than general population. Second, with a mean follow-up of 5.8 years among BC patients, we could observe a borderline significant trend to a 2-fold increased risk of PPMI for BC patients treated with RT compared with BC patients not treated with RT.

Previous studies have investigated the risk of cardiac arrhythmias and bradycardia including conduction disorders after BC RT with different endpoints. In a cohort of 746 BCE patients (all treated with chemotherapy, 75% treated with RT), with a follow-up of 10 years, it was observed that patients treated with RT had higher occurrence of arrhythmia or conduction disorders than patients without RT (3.2% vs. 0%, p -value = 0.01) [7]. Another study compared 330 patients treated with RT for BC with 4802 patients without RT and found no significant difference in the incidence of conduction disorders, but mortality due to conduction disorders was higher in the group with RT than in the group without RT (HR = 2.77 [0.95–8.06]) [6]. More similarly to our study, severe arrhythmias and conduction disorders requiring pacemaker or defibrillator implantations were analyzed in a retrospective Danish study of 44,423 BCE patients included between 1982 and 2005, with a median follow-up of 11 years [8]. In contrast with our study, Danish study did not show a higher risk of PM or defibrillator implantations for the RT group compared to the general Danish population (SIR = 1.05 (0.91–1.22)). Many reasons could explain such a difference. First, we focused our analysis on PM implantations in order to investigate severe bradycardia exclusively. By combining PM and defibrillators, Danish study analyzed together cardiac implantable electronic devices (CIED) with different functions and completely different indications (i.e., bradycardia and ventricular arrhythmias...), which may have induced bias in their results. Another point is about the estimation of the expected number of cases, and thus in the evaluation of the SIR. In the Danish study, reference rates were those from the Danish Pacemaker and ICD Registry on a very long period between 1982 and 2014 and the estimation of expected number of PM or defibrillator implantations was based on five-year calendar-time rates which may have provided unprecise rates. A strength of our study is that we used the national EGB database, a representative sample of the whole population living in France, for estimation of reference incidence rates of PPMI. Based on a unique database, we could keep exactly the same definition of the event (de novo PPMI) within the general population and within the BC population. Incidence rates of PPMI could thus be evaluating precisely by age category and year. For comparison of CIED risk between BC patients treated with or without RT, the Danish study evaluated the ratio of SIR between both groups and did not show neither a significant difference with an Incidence Rate Ratio-IRR of 1.13 (0.93–1.38). Such approach is based again on the estimation of SIR discussed above. In our study, we used a different approach based on survival analysis performed in the BC cohort. A strength of our study was to perform this survival analysis with the competing risk analysis which allowed taking into precisely the important number of patients who died during follow-up. Our results provided a borderline significant hazard ratio of 2.08 (0.87–4.97) which

Table 4
Analysis of risk factors of PPMI after RT based on Fine and Gray's sub-distribution hazard model for PPMI with attained age as time scale.

	PPMI N = 28	No PPMI N = 2945	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			sd HR (95% CI)	p-Value	sd HR (95% CI)	p-Value
Age at BC diagnosis, in years	71.3 ± 12.4	60.1 ± 13.0	0.97 (0.95–0.99)	0.0016	0.97 (0.95–0.99)	0.017
Treated hypertension at BC diagnosis	2 (7%)	307 (10%)	0.43 (0.10–1.79)	0.20	0.46 (0.11–1.92)	0.29
Diabetes at BC diagnosis	5 (18%)	327 (11%)	1.17 (0.44–3.09)	0.75		
Chemotherapy	5 (18%)	940 (32%)	0.87 (0.34–2.22)	0.77		

sd HR(95% CI): sub-distribution Hazard Ratio with 95% Confidence interval; RT Radiotherapy; BC Breast Cancer; PPMI: permanent pacemaker implantation

is concordant with the higher occurrence of PPMI observed with SIR estimation, and strengthen our results.

Another study estimated the SIR of CIED in patients with Hodgkin lymphoma between 1969 and 1998, treated with mediastinal RT with a mean follow-up of 14.7 years [16], which provided a comparable result to our, with a SIR for requiring a pacemaker or defibrillator of 1.90 (1.70–2.21) compared to the general US population. However, these patients were treated for Hodgkin Lymphoma that induced higher exposure to the heart than BC RT and could thus lead to higher risks than those expected after BC RT, under the hypothesis of an established dose–response relationship. However, the association between cardiac dose and cardiac arrhythmia or conduction disorders after mediastinal RT is far to be clear as it was poorly studied. In a small cohort of lung cancer patients, arrhythmic events showed only borderline significant associations with heart dose ($p = 0.051$) [17]. No data on cardiac dosimetry is available in the EGB database, and we could not evaluate the impact of cardiac exposure on the risk of PPMI.

The occurrence of cardiac arrhythmias and conduction disorders after RT is usually associated with fibrosis of the conduction pathways, or nodal structures (sinus and atrioventricular nodes) due to microvascular damage. The tissue fibrosis induced by RT could be responsible for non-specific secondary cardiac lesions at the atrial, ventricular and coronary levels, which are the basis for arrhythmias and bradycardia. A study tested the hypothesis of an association with atrial dose in a population of 112 patients treated with radiotherapy for lung cancer, followed on average for 9 years, among whom 12 arrhythmic events have been identified [17]. This study showed a relatively weak association with the dose to the right atrium ($p = 0.082$) which could be a proxy of the dose to the sino-atrial node. Studies that have analyzed the impact of cardiac dosimetry on potentially critical sub-structures for arrhythmias such as the sino-atrial node or the atrioventricular node are rare [18]. However, these structures can be located, with some uncertainty, on the RT Computed Tomography and could therefore provide information on the association between cardiac exposure and the risk of arrhythmia [19].

It is well known that the indications for PPMI are strongly associated with age. In general population, higher PM incidence in elderly populations has previously been observed [10,20] and was also observed in our study based on EGB. Focusing on BC patients, we could observe that cumulative incidence of PPMI was higher in elderly BC patients treated with RT than in elderly patients not treated with RT (cumulative incidence of PPMI for attained age of 90 years old: 4.5% vs. 1.7%). As expected, age at inclusion / BC diagnosis was a risk factor of PPMI in our cohort, but even more when patients had received RT. Could this be due to a fragility of the cardiac tissue in older patients, therefore more vulnerable to the direct action of X-rays? This point needs further investigations.

5. Limitations

Our exploratory analysis was based on small sample size. We worked on the EGB database which involved limited size of BC population and consequently small number of observed PPMI in this population. The spectrum of arrhythmias and devices could be expanded using these claims-based registry-data, but in this study we wanted to focus on PPMI first. With a study period of one decade 2008–2018, we had a relatively short follow-up that limited the number of observed cases of PPMI after BC. Despite these limits, a strength of the EGB database is the exhaustive description of the general population in terms of age distribution during the study period. It allowed quantifying precisely the expected cases of PPMI and then the SIRs. Further analysis on the whole SNDS database could provide a larger cohort with increased number of PPMI events and increased statistical power. The laterality of breast cancer, as a proxy of cardiac exposure to ionizing radiation during radiotherapy, may have a significant impact on the occurrence of subsequent cardiac conduction disorders, in particular PPMI. However, none of this information is

available in EGB database (nor in the whole SNDS database) and we could not examine whether there was a difference in the frequency of PPMI between left and right BC radiotherapy. Such information would be available only by crossing a clinical BC RT cohort containing information on laterality and cardiac absorbed doses with the SNDS database containing information on PPMI. Because of the lack of sensitivity for PPMI indication in the EGB databases, this information was not presented. However, without information on diagnosis and indication of PPMI, the reliability of our endpoint PPMI was not altered as it was based on an exhaustive list of medical procedure codes specific of pacemaker implantation (list of CCAM codes presented in [Supplementary Material A](#)). Moreover, our sample was small and we did not deeply explore cardiovascular background of this BC patient population except for diabetes and treated hypertension. No significant impact of diabetes and hypertension on PPMI risk was observed, but this could partly be explained by the limited size of our sample. In addition, it is now known that BC RT can induce cardiac complications, in particular for patients with history of cardiovascular disease and cardiac risk factors patients. As a consequence, patients treated without RT may have a potentially different profile with a higher baseline risk of cardiovascular disease compared to patients treated with RT. In our study, we could not detect such difference, except for age at BC diagnosis, but in further studies such difference may have significant impact on results and should be taken into account in order to evaluate the impact of RT. Thus, combining cardiac dosimetry information with detailed prior cardiac risk factors information remain important in order to refine potential relationship between the risk of PPMI and cardiac exposure of BC patients treated with RT and identify ‘high risk’ patient profile, in large clinical cohorts.

6. Conclusion

In this exploratory study, we could observe that adjuvant radiotherapy as practiced in France during the last decade may increase the risk of PPMI for BC patients. This remains to be further investigated in larger cohorts, with details on laterality, cardiac exposure and cardiovascular background.

Declaration of Competing Interest

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

Acknowledgement

This work was supported by the French Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology [Grant number 2018-15000-QV].

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100936>.

References

- [1] M. Clarke, R. Collins, S. Darby, C. Davies, P. Elphinstone, V. Evans, J. Godwin, R. Gray, C. Hicks, S. James, E. MacKinnon, P. McGale, T. McHugh, R. Peto, C. Taylor, Y. Wang, 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, *Lancet* 366 (9503) (2005) 2087–2106, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7).
- [2] S.C. Darby, M. Ewertz, P. McGale, A.M. Bennet, U. Blom-Goldman, D. Brønnum, C. Correa, D. Cutter, G. Gagliardi, B. Gigante, M.B. Jensen, A. Nisbet, R. Peto, K. Rahimi, C. Taylor, P. Hall, Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer, *N. Engl. J. Med.* 368 (11) (2013) 987–998, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>.
- [3] V.A. van den Bogaard, B.D. Ta, A. van der Schaaf, A.B. Bouma, A.M. Middag, E. J. Bantema-Joppe, L.V. van Dijk, F.B. van Dijk-Peters, L.A. Marteiijn, G.H. de Bock,

- J.G. Burgerhof, J.A. Gietema, J.A. Langendijk, J.H. Maduro, A.P. Crijns, 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.: Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 35 (11) (2017) 1171–1178, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.8480>.
- [4] F. Messina, P. Romano, M. Paino, S. Crosca, Long-term complication of the thoracic radiation in breast cancer: An complete atrioventricular block case, *Int. J. Cardiol.* 202 (2016) 5–6, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.149>.
- [5] M.S. Slama, D. Le Guludec, C. Sebag, A.R. Leenhardt, J.M. Davy, D.E. Pellerin, L. H. Drieu, J. Victor, C. Brechenmacher, G. Motte, Complete atrioventricular block following mediastinal irradiation: a report of six cases, *Pacing Clin. Electrophysiol.: PACE* 14 (7) (1991) 1112–1118, <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1991.tb02842.x>.
- [6] H.W. Leung, A.L. Chan, C.H. Muo, Late cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for early breast cancer - A population-based study, *J. Cardiol.* 67 (6) (2016) 567–571, <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.07.009>.
- [7] S.P. Wu, M. Tam, R.M. Vega, C.A. Perez, N.K. Gerber, Effect of Breast Irradiation on Cardiac Disease in Women Enrolled in BCIRG-001 at 10-Year Follow-Up, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 99 (3) (2017) 541–548, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.018>.
- [8] J.C. Rehammar, J.B. Johansen, M.B. Jensen, L. Videbaek, O.D. Jorgensen, E. Lorenzen, M. Ewertz, Risk of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator after radiotherapy for early-stage breast cancer in Denmark, 1982–2005, *Radiother. Oncol.: J. Eur. Soc. Therapeut. Radiol. Oncol.* 122 (1) (2017) 60–65, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.024>.
- [9] M.J.P. Raatikainen, D.O. Arnar, K. Zeppenfeld, J.L. Merino, K.-H. Kuck, G. Hindricks, Current trends in the use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology member countries: 2015 report from the European Heart Rhythm Association, *Europace: Eur. Pacing Arrhythmias Cardiac Electrophysiol.: J. Working Groups Cardiac Pacing Arrhythmias Cardiac Cell. Electrophysiol. Eur. Society Cardiol.* 17 (suppl 4) (2015) iv1–iv72.
- [10] M.J. Raatikainen, D.O. Arnar, K. Zeppenfeld, J.L. Merino, F. Levya, G. Hindriks, K. H. Kuck, Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology countries: 2014 report from the European Heart Rhythm Association, *Europace: Eur. Pacing Arrhythmias Cardiac Electrophysiol.: J. Working Groups Cardiac Pacing Arrhythmias Cardiac Cell. Electrophysiol. Eur. Society Cardiol.* 17 (Suppl 1) (2015) i1–i75, <https://doi.org/10.1093/europace/euu300>.
- [11] P. Tuppin, J. Rudant, P. Constantinou, C. Gastaldi-Menager, A. Rachas, L. de Roquefeuil, G. Maura, H. Caillol, A. Tajahmady, J. Coste, C. Gissot, A. Weill, A. Fagot-Campagna, Value of a national administrative database to guide public decisions: From the systeme national d'information interregimes de l'Assurance Maladie (SNIRAM) to the systeme national des donnees de sante (SNDS) in France, *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 65 (Suppl 4) (2017) S149–S167, <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.05.004>.
- [12] N. Breslow, N. Day, *Statistical Methods in Cancer Research Volume II, Design Anal. Cohort Stud.* (1987).
- [13] P.C. Austin, D.S. Lee, J.P. Fine, Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks, *Circulation* 133 (6) (2016) 601–609, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719>.
- [14] R.J. Gray, A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk, *Ann. Stat.* 16 (3) (1988) 1141–1154.
- [15] J.P. Fine, R.J. Gray, A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk, *J. Am. Stat. Assoc.* 94 (446) (1999) 496–509, <https://doi.org/10.2307/2670170>.
- [16] S.L. Galper, J.B. Yu, P.M. Mauch, J.F. Strasser, B. Silver, A. Lacasce, K.J. Marcus, M. A. Stevenson, M.H. Chen, A.K. Ng, Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation, *Blood* 117 (2) (2011) 412–418, <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-291328>.
- [17] K. Wang, K.A. Pearlstein, N.D. Patchett, A.M. Deal, P. Mavroidis, B.C. Jensen, M. B. Lipner, T.M. Zagar, Y. Wang, C.B. Lee, M.J. Eblan, J.G. Rosenman, M. A. Socinski, T.E. Stinchcombe, L.B. Marks, Heart dosimetric analysis of three types of cardiac toxicity in patients treated on dose-escalation trials for Stage III non-small-cell lung cancer, *Radiother. Oncol.: J. Eur. Soc. Therapeut. Radiol. Oncol.* 125 (2) (2017) 293–300, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.001>.
- [18] J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Munoz, V. Aboyans, R. Asteggiano, M. Galderisi, G. Habib, D.J. Lenihan, G.Y.H. Lip, A.R. Lyon, T. Lopez Fernandez, D. Mohty, M.F. Piepoli, J. Tamargo, A. Torbicki, T.M. Suter, 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. Heart J.* 37 (36) (2016) 2768–2801, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
- [19] P. Loap, V. Servois, G. Dhonneur, K. Kirov, A. Fourquet, Y. Kirova, A radiotherapy contouring atlas for cardiac conduction node delineation, *Pract. Radiat. Oncol.* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.prro.2021.02.002>.
- [20] M. Zecchin, M. Torre, E. Carrani, L. Sampaolo, E. Ciminello, B. Ortis, R. Ricci, A. Proclemer, G. Sinagra, G. Boriani, Seventeen-year trend (2001–2017) in pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator utilization based on hospital discharge database data: An analysis by age groups, *Eur. J. Internal Med.* 84 (2021) 38–45, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.003>.

Annexe 2 : Article - Association between Cardiac radiation exposure and the risk of arrhythmia in breast cancer patients treated with radiotherapy: A case–control study



Association Between Cardiac Radiation Exposure and the Risk of Arrhythmia in Breast Cancer Patients Treated With Radiotherapy: A Case–Control Study

Mohamed Yassir Errahmani^{1,2}, Médéa Locquet¹, Daan Spoor³, Gaëlle Jimenez⁴, Jérémy Camilleri⁴, Marie-Odile Bernier¹, David Broggio⁵, Virginie Monceau⁶, Jean Ferrières⁷, Juliette Thariat⁸, Serge Boveda⁹, Youlia Kirova¹⁰, Pierre Loap¹⁰, Johannes A. Langendijk³, Anne Crijns³ and Sophie Jacob^{1*}

OPEN ACCESS

Edited by:

Gene A. Cardarelli,
Warren Alpert Medical School of
Brown University, United States

Reviewed by:

Marjan Boerma,
University of Arkansas for Medical
Sciences, United States
Alexandre Almorad,
University Hospital Brussels, Belgium
Eloi Marjon,
Assistance Publique Hôpitaux De
Paris, France

*Correspondence:

Sophie Jacob
sophie.jacob@irsn.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Radiation Oncology,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 09 March 2022

Accepted: 02 June 2022

Published: 04 July 2022

Citation:

Errahmani MY, Locquet M, Spoor D,
Jimenez G, Camilleri J, Bernier M-O,
Broggio D, Monceau V, Ferrières J,
Thariat J, Boveda S, Kirova Y, Loap P,
Langendijk JA, Crijns A and Jacob S
(2022) Association Between Cardiac
Radiation Exposure and the Risk
of Arrhythmia in Breast Cancer
Patients Treated With Radiotherapy:
A Case–Control Study.
Front. Oncol. 12:892882.
doi: 10.3389/fonc.2022.892882

¹Laboratory of Epidemiology, Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-Aux-Roses, France, ²University Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France, ³Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen (UMCG), University of Groningen, Groningen, Netherlands, ⁴Department of Radiation Oncology (Oncorad), Clinique Pasteur, Toulouse, France, ⁵Department of Dosimetry, Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-Aux-Roses, France, ⁶Laboratory of Radiotoxicology and Radiobiology, Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-Aux-Roses, France, ⁷Department of Cardiology and INSERM UMR 1295, Ranguel University Hospital, Toulouse, France, ⁸Department of Radiotherapy, Centre de Lutte Contre le Cancer A. Baclesse, University of Caen Normandie, Caen, France, ⁹Heart Rhythm Management Department, Clinique Pasteur, Toulouse, France, ¹⁰Department of Radiation Oncology, Institut Curie, Paris, France

Background: Previous studies suggested that radiation therapy (RT) for breast cancer (BC) can induce cardiac arrhythmias and conduction disorders. However, the association with mean heart dose and specific cardiac substructures doses was less studied.

Materials and Methods: We conducted a nested case–control study based on French BC patients, enrolled in the European MEDIRAD-BRACE study (<https://clinicaltrials.gov>, Identifier: NCT03211442), who underwent three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) between 2009 and 2013 and were retrospectively followed until 2019. Cases were incident cases of cardiac arrhythmia. Controls without arrhythmia were selected with propensity-scored matching by age, duration of follow-up, chemotherapy, hypertension, and diabetes (ratio 1:4 or 5). Doses to the whole heart (WH), left and right atria (LA and RA), and left and right ventricles (LV and RV) were obtained after delineation with multi-atlas-based automatic segmentation.

Results: The study included 116 patients (21 cases and 95 controls). Mean age at RT was 64 ± 10 years, mean follow-up was 7.0 ± 1.3 years, and mean interval from RT to arrhythmia was 4.3 ± 2.1 years. None of the results on association between arrhythmia and cardiac doses reached statistical significance. However, the proportion of right-sided BC was higher among patients with arrhythmia than among controls (57% vs. 51%, OR = 1.18, $p = 0.73$). Neither mean WH dose, nor LV, RV, and LA doses were associated with an increased risk of arrhythmia (OR = 1.00, $p > 0.90$). In contrast, the RA dose was slightly

higher for cases compared to controls [interquartile range (0.61–1.46 Gy) vs. (0.49–1.31 Gy), $p = 0.44$], and a non-significant trend toward a potentially higher risk of arrhythmia with increasing RA dose was observed (OR = 1.19, $p = 0.60$). Subanalysis according to BC laterality showed that the association with RA dose was reinforced specifically for left-sided BC (OR = 1.76, $p = 0.75$), while for right-sided BC, the ratio of mean RA/WH doses may better predict arrhythmia (OR = 2.39, $p = 0.35$).

Conclusion: Despite non-significant results, our exploratory investigation on BC patients treated with RT is the first study to suggest that right-sided BC patients and the right atrium irradiation may require special attention regarding the risk of cardiac arrhythmia and conduction disorders. Further studies are needed to expand on this topic.

Keywords: breast cancer, radiation therapy, cardiotoxicity, cardiac arrhythmia, cardiac dosimetry

INTRODUCTION

Adjuvant radiation therapy (RT) after surgery is commonly used to treat localized breast cancer (BC) and generally results in significant improvement in tumor control and reduces the risk of cancer-related death several years after treatment (1, 2). However, BC survivors can develop a wide array of cardiotoxic complications related to cardiac radiation exposure, arising from a few months to many years after RT (3–5). Coronary artery disease is the most common manifestation of radiation-induced cardiovascular disease and also the most described in the literature (5). A relative increase of 7.4% in lifetime risk of coronary events for each Gy (Gray) of radiation to the heart has been demonstrated in women with previous BC having received radiation (6), reaching 16.5% for the first 9 years after RT (6, 7). Such complications are more commonly seen in patients with left-sided rather than right-sided BC as a larger portion of the heart, in particular the left anterior descending artery, is included in the radiation field (6, 8).

Among cardiac complications of thoracic RT, arrhythmia and conduction disorders are much less frequent than coronary artery disease [approximately 4%–5% (9)] and investigations on these complications were limited. Several case reports suggested a link between RT for BC and atrioventricular nodal bradycardia, and all levels of heart block, including complete heart block and sick sinus syndrome (10–12). Some cohort studies have shown that BC patients treated with RT had a higher risk of morbidity and mortality of cardiac arrhythmia than BC patients not treated with RT (13, 14). More recently, patients with BC who have undergone RT have been shown to have a 2.2-fold risk of conduction disorder requiring pacemaker implantation compared with the general population (15).

The question that remains is whether the risk of arrhythmia and conduction disorders, summarized under the general term “arrhythmia”, is related to cardiac exposure due to RT. There are distinct etiologies for different types of radiotherapy-associated cardiotoxicity, and the dose–response relationship previously observed between the mean heart dose and the coronary complications cannot be directly applied to arrhythmias. Very few studies have evaluated whether the risk of arrhythmia

increases with mean heart dose and specific cardiac substructure doses. In a study performed on lung cancer patients treated with RT between 1996 and 2009, arrhythmic events showed borderline significant associations with the whole heart dose and right atrium doses, but not with left ventricle or left atrium doses (16). However, cardiac radiation exposure and dose distributions are very different according to the type of cancer treated and further studies remain needed, particularly for BC patients who have undergone RT.

In order to specifically investigate the potential relationship between cardiac exposure and the risk of arrhythmia in BC patients treated with RT, we conducted a study to assess the association with whole heart and cardiac substructure doses including left and right ventricles, and left and right atria.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

The nested case–control study was based on the French subgroup of left- and right-sided BC patients ($n = 347$) included in the multicenter MEDIRAD BRACE study further detailed elsewhere (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03211442).

The study population was composed of female patients, aged 40–75 years, who had undergone radiotherapy (3D-CRT) for a histologically proven diagnosis of BC (invasive and *in situ*) at Clinique Pasteur in Toulouse between January 2009 and December 2013.

After the surgical treatment of BC, all patients were treated with 3D-CRT with 6 and 25 MV photon beams by tangential fields, possibly including regional lymph node irradiation (internal mammary chain and supra-infraclavicular lymph nodes). The planning target volume dose was mostly 50 Gy delivered in 25 daily fractions of 2 Gy over 5 weeks or less frequently 32.5 Gy delivered in 5 daily fractions of 6.5 Gy. For most patients, 6 MV photons were used, except for a few cases of patients with big breast where 25 MV additional photons were used. An additional boost of 9–15 Gy could be applied to the tumor site using photon/electron beams with energies ranging from 6 MeV to 18 MeV. The treatment planning system (TPS)

used to perform dose calculations was Eclipse™ with the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA v13.6) (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA). Each patient's RT was planned such that the dose distribution was optimized and normalized to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) reference point of the breast and to achieve QUANTEC dose constraints to organs at risk including the heart (17), and deep-inspirational breath-hold (DIBH) technique was used for very few left-sided patients.

Patients' characteristics at baseline including comorbidities and history of cardiac arrhythmia (conduction disorders or arrhythmia) were extracted from medical records of the Clinique, completed with medical records of patients' general practitioners.

Patients with bilateral tumors, with distant metastasis at initial diagnosis, with previous RT before their initial BC treatment, with a history of cardiac arrhythmia, or without computed tomography for RT planning were excluded.

Follow-up data were retrospectively extracted from patients' medical records from their general practitioners from the date of RT through July 2019. Based on these medical records, we defined incident arrhythmia cases as any conduction disorders or arrhythmia events recorded by patients' general practitioners between the date of RT and July 2019.

To select controls corresponding to each arrhythmia case, propensity score matching with nearest-neighbor pairing was performed (18) based on factors known to potentially increase arrhythmia risk, including age at BC diagnosis, duration of follow-up (time from radiotherapy to the last observed follow-up time \leq July 2019), the use of chemotherapy, and history of hypertension or diabetes. Laterality was not considered in propensity score matching in order to prevent overmatching between cases and controls regarding cardiac exposure. At least 4 or possibly 5 BC controls corresponding to each arrhythmia case were matched.

Radiation Dosimetry

For all patients, cardiac structure delineation was performed by UMCG using multi-atlas-based automatic segmentation (MABAS). The whole heart (WH) and its substructures, including the left and right ventricle (LV and RV), and the left and right atria (LA and RA), were recontoured using the MABAS tool of the heart developed in-house based on the atlas by Feng et al. (19) (Mirada RTx [version 1.6]; Mirada Medical, Oxford, United Kingdom) (20). The exact planned radiation dose was reconstructed from the delineated volumes, and dose-volume histograms were obtained for each patient. In the current analysis, mean doses (Dmean, in Gy) to the whole heart and cardiac substructures were considered to evaluate the dose-response relationship with the risk of arrhythmia.

Statistical Analysis

Conditional logistic regression, conditioned on the matching propensity score (including age, duration of follow-up chemotherapy, hypertension, and diabetes), was used to estimate the odds ratios of incident arrhythmia associated with clinical characteristics, BC laterality, and cardiac doses (for whole heart, left and right ventricles, and left and right atria). For

cardiac doses, we analyzed Dmean as continuous variables, and evaluated the risk for higher doses (Dmean > 75th percentile) taking the group of patients with Dmean < 75th percentile as the reference group. Comparisons of doses according to BC laterality or case/control status were analyzed with paired Wilcoxon signed ranks tests. Spearman correlations were performed to evaluate the strength of the association between the whole heart dose and other cardiac substructure doses. Significance tests were two sided. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed with the use of SAS Enterprise Guide version 4.3 and SAS version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

RESULTS

Patient Characteristics

The study included 116 patients: 21 incident arrhythmia cases and 95 controls without arrhythmia (5 matching controls were found for 11 cases and 4 matching controls were found for the 10 other cases). Mean age at radiotherapy was 64 ± 10 years and mean follow-up corresponding to the time from radiotherapy to the last observed follow-up time (\leq July 2019) was 7.0 ± 1.3 years. The mean interval from radiotherapy to arrhythmia was 4.3 ± 2.1 years. Matched characteristics were similar in cases and controls (Table 1). We observed higher frequencies of mastectomy, hormonal therapy, smoking status, hypercholesterolemia, or dyslipidemia in cases compared to controls, with corresponding OR ranging from 1.23 for dyslipidemia to 2.03 for hormonal treatment, but none of these covariates reached statistical significance in OR evaluations. Despite a slightly higher frequency of right-sided BC among cases compared to controls (57% vs. 51%), right laterality could not be established as a statistically significant risk factor of arrhythmia [OR = 1.18 (95% CI 0.47–3.08), $p = 0.73$].

Whole Heart and Cardiac Substructure Dosimetry

Median mean dose to the whole heart was 0.97 Gy, with higher doses for left-sided BC compared to right-sided BC (3.38 Gy vs. 0.59 Gy, $p < 0.0001$). Similar findings were observed for the left ventricle, right ventricle, and left atrium, with higher doses for left-sided BC (Table 2). In contrast, for the right atrium, doses were significantly higher for right-sided BC compared to left-sided BC (1.33 Gy vs. 0.50 Gy, $p < 0.0001$). The correlations of the whole heart dose with cardiac substructure doses were high for the left and right ventricles and the left atrium, independently from BC laterality (Figure 1). For the right atrium, the correlation with the whole heart dose showed a spurious negative association ($r = -0.28$) resulting from differences according to laterality of BC: the group of patients with a lower whole heart dose (corresponding to right-sided BC) could receive high right atrium doses whereas the group of patients with a high whole heart dose (corresponding to left-sided BC) received lower right atrium doses. Subanalysis of correlation between the whole heart and right atrium doses according to BC laterality showed a positive correlation for left-sided BC ($r = 0.75$) and right-sided BC ($r = 0.91$). In order

TABLE 1 | Clinical characteristics at initiation of radiotherapy for BC and relative risk of arrhythmia.

Characteristics	Cases (n = 21)	Controls (n = 95)	Odds Ratio (95% CI)	p-value
Matched characteristics				
Age at diagnosis, in years	66.14 ± 10.95	64.06 ± 10.25	NA	NA
Follow-up, in years	6.99 ± 1.53	6.97 ± 1.76	NA	NA
Chemotherapy, N (%)				
No	15 (71.43)	64 (67.37)	NA	NA
Yes	6 (28.57)	31 (32.63)		
Hypertension, N (%)				
No	8 (38.10)	40 (42.11)	NA	NA
Yes	13 (61.90)	55 (57.89)		
Diabetes, N (%)				
No	20 (95.24)	92 (96.84)	NA	NA
Yes	1 (4.76)	3 (3.16)		
Other characteristics				
Type surgery, N (%)				
Lumpectomy	18 (85.71)	87 (92.55)	1.00	0.37
Mastectomy	3 (14.29)	7 (7.45)	1.97 (0.45–8.70)	
Hormonal therapy, N (%)				
No	4 (19.05)	30 (31.58)	1.00	0.25
Yes	17 (80.95)	65 (68.42)	2.03 (0.61–6.78)	
Smoke, N (%)				
No	18 (85.71)	83 (87.37)	1.00	0.75
Yes	3 (14.29)	12 (12.63)	1.27 (0.29–5.67)	
Hypercholesterolemia, N (%)				
No	9 (42.86)	50 (52.63)	1.00	0.55
Yes	12 (57.14)	45 (47.37)	1.35 (0.51–3.58)	
Dyslipidemia, N (%)				
No	11 (52.38)	56 (58.95)	1.00	0.67
Yes	10 (47.62)	39 (41.05)	1.23 (0.47–3.23)	
Laterality of BC				
Left-sided BC, N (%)	9 (42.86)	47 (49.47)	1.00	
Right-sided BC, N (%)	12 (57.14)	48 (50.53)	1.18 (0.46–3.04)	0.73

95% CI: 95% Confidence Interval. "NA" for "Not Applicable".

TABLE 2 | Whole heart and cardiac substructure doses for all patients and according to BC laterality.

	All patients (N = 116) Median (interquartile range) Min–Max	Left-sided BC (n = 56) Median (interquartile range) Min–Max	Right-sided BC (n = 60) Median (interquartile range) Min–Max	p-value Left vs. Right
Dmean Whole Heart, Gy	0.97 (0.58–3.30) 0.0021–11.47	3.38 (1.56–4.80) 0.79–11.47	0.59 (0.46–0.71) 0.0021–1.48	<0.0001
Dmean Left Ventricle, Gy	0.41 (0.16–4.33) 0.0009–13.22	4.47 (1.99–6.61) 1.01–13.22	0.15 (0.11–0.21) 0.0009–0.77	<0.0001
Dmean Right Ventricle, Gy	0.95 (0.61–2.24) 0.0012–18.96	2.45 (1.25–4.49) 0.69–18.96	0.62 (0.44–0.78) 0.0012–1.59	<0.0001
Dmean Left Atrium, Gy	0.51 (0.39–0.76) 0.0028–3.69	0.70 (0.55–0.92) 0.22–3.69	0.41 (0.36–0.50) 0.0028–1.76	<0.0001
Dmean Right Atrium, Gy	1.00 (0.49–1.34) 0.0024–4.21	0.50 (0.34–0.60) 0.13–1.27	1.33 (1.14–1.64) 0.0024–4.21	<0.0001

Dmean, mean dose.

to consider the right atrium dose according to the whole heart dose, we analyzed the ratio Dmean RA/Dmean WH, which showed that the right atrium dose was 0.17 times lower than the whole heart dose for left-sided BC and 2.42 times higher than the whole heart dose for right-sided BC (Table 3).

Impact of Cardiac Doses on the Risk of Arrhythmia

Our study was limited in size, and none of the results presented here reached statistical significance. However, there are several

findings. For the whole heart, left and right ventricles, and left atrium, lower doses were observed for cases compared to controls, without reaching statistical significance (Figure 2). However, for the right atrium, mean doses were slightly higher for cases than controls (cases: median = 1.04 Gy, interquartile range = 0.61–1.46; controls: median = 0.98 Gy, interquartile range 0.49–1.31; $p = 0.44$). As previously indicated, cases with arrhythmia were more likely to be right-sided BC than controls, without reaching statistical significance [OR = 1.18 (0.46–3.04)]. The frequency of patients receiving high doses (corresponding to

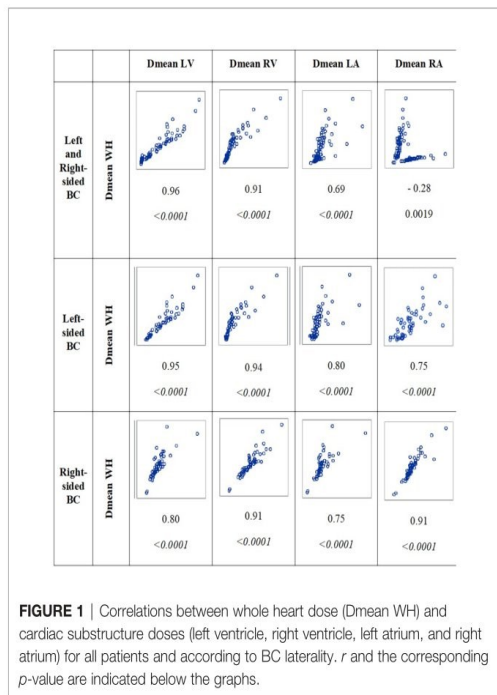
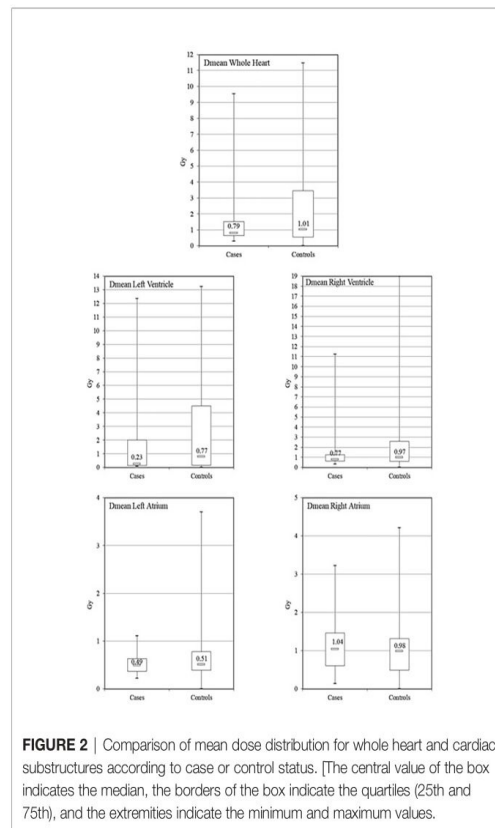


TABLE 3 | Ratio Dmean RA/Dmean WH for all patients and according to BC laterality.

	RatioDmean RA/Dmean WH		
	Mean \pm SD	Median	Min–Max
All patients	1.34 \pm 1.17	1.75	0.07–4.06
Left-sided BC	0.17 \pm 0.08	0.15	0.07–0.36
Right-sided BC	2.42 \pm 0.42	2.36	1.14–4.05

doses > 75th percentile of dose distribution) to the whole heart, left and right ventricles, and left atrium (>3.30 Gy, 4.33 Gy, 2.24 Gy, and 0.76 Gy, respectively) was lower among cases than among controls (19% vs. 26%), yielding an OR < 1 but not statistically significant. Moreover, the risk of arrhythmia did not increase with increasing mean dose to the whole heart [OR = 1.00 (0.81–1.25), $p = 0.98$], and similar findings were observed for left and right ventricles and left atrium doses (OR = 1.00, 1.00, and 0.54, respectively) (Table 4). In contrast, the frequency of patients receiving high doses to the right atrium (>1.34 Gy) was higher among cases than among controls (33% vs. 22%), yielding an OR = 1.50 (0.58–3.88), $p = 0.39$, not statistically significant. A non-significant trend toward a potentially higher risk of arrhythmia with increasing mean dose to the right atrium was observed [OR = 1.19 (0.63–2.23), $p = 0.60$]. Subanalysis according to BC laterality (Table 5) showed that for left-sided BC, despite being non-significant, a potential association with the right atrium dose was observed (OR = 1.76, $p = 0.75$), as well as with the whole heart dose (OR = 1.28, $p = 0.26$). For right-sided BC, no direct association with RA dose alone was observed,



but the ratio of mean doses RA/WH may have potential to predict arrhythmia (OR = 2.39, $p = 0.35$).

DISCUSSION

This exploratory study on the association between cardiac exposure and the risk of arrhythmia in BC patients treated with RT has several important findings. First, regarding the whole heart and the four cardiac chamber doses, the right atrium dose is the only structure presenting higher doses for right-sided BC compared to left-sided BC. Patients with arrhythmia were more likely to have right-sided BC than patients without arrhythmia. This could be explained by higher doses to the right atrium for right-sided BC. Second, an increased risk of arrhythmia was suggested with increasing dose to the right atrium, either directly, for patients with left-sided BC, or proportionally to the whole heart dose, for patients with right-sided BC. These results illustrate the potential relevance of right atrium exposure regarding the risk of arrhythmia.

Cardiac arrhythmias and bradycardia including conduction disorders are a broad category of potential complications of radiotherapy for BC as observed in previous studies. In a cohort of 746 BC patients, the cumulated incidence at 10 years of

TABLE 4 | Association between cardiac doses and risk of arrhythmia: continuous trend and values > 75th percentile of dose distribution.

Laterality or cardiac doses	% cases vs.% controls	Odds Ratio* (95% CI)	p-value
Right-sided BC ^a	57% vs. 51%	1.18 (0.46–3.04)	0.73
Whole Heart			
Dmean, in Gy	–	1.00 (0.81–1.25)	0.98
Dmean > 3.30 Gy ^b	19% vs. 26%	0.76 (0.23–2.49)	0.66
Left Ventricle			
Dmean, in Gy	–	1.00 (0.86–1.17)	0.98
Dmean > 4.33 Gy ^c	19% vs. 26%	0.77 (0.24–2.84)	0.65
Right Ventricle			
Dmean, in Gy	–	1.01 (0.86–1.19)	0.91
Dmean > 2.24 Gy ^d	19% vs. 26%	0.76 (0.23–2.55)	0.66
Left Atrium			
Dmean, in Gy	–	0.54 (0.14–2.08)	0.37
Dmean > 0.76 Gy ^e	19% vs. 26%	0.70 (0.22–2.24)	0.54
Right Atrium			
Dmean, in Gy	–	1.19 (0.63–2.23)	0.60
Dmean > 1.34 Gy ^f	33% vs. 22%	1.50 (0.58–3.88)	0.39

*Odds ratios are unadjusted as none of the baseline characteristics in **Table 1** reached p -value < 0.20; CI: confidence interval. ^aLeft-sided BC as reference category; ^bDmean ≤ 3.30 Gy as reference category; ^cDmean ≤ 4.33 Gy as reference category; ^dDmean ≤ 2.24 Gy as reference category; ^eDmean ≤ 0.76 Gy as reference category; ^fDmean ≤ 1.34 Gy as reference category. BC, breast cancer; Dmean, mean dose; WH, whole heart; RA, right atrium.

TABLE 5 | Subgroup (left-sided BC and right-sided BC) analysis of the association between risk of arrhythmia and whole heart and right atrium doses.

	Odds Ratio*(95% CI)	p-value
Left-sided BC		
Dmean WH, in Gy	1.28 (0.83–1.98)	0.26
Dmean RA, in Gy	1.76 (0.05–59.54)	0.75
Ratio Dmean RA/Dmean WH	0.90 (0.0–na)	0.99
Right-sided BC		
Dmean WH, in Gy	0.33 (0.02–5.20)	0.43
Dmean RA, in Gy	0.90 (0.30–2.25)	0.70
Ratio Dmean RA/Dmean WH	2.39 (0.38–14.90)	0.35

*Odds ratios are unadjusted as none of the baseline characteristics in **Table 1** reached p -value < 0.20; CI: confidence interval; BC, breast cancer; Dmean, mean dose; WH, whole heart; RA, right atrium.

arrhythmia/conduction disorder reached 4.8% in patients treated with RT versus 0% in patients not treated with RT (14). In this study, the definition of the event was broadly defined by arrhythmia/conduction disorder without additional information. In a French study based on a national healthcare database including a group of 2,973 BC patients treated with RT between 2008 and 2016 with a mean follow-up of 6 years, 28 cases of *de novo* pacemaker implantation were observed, which was 2.18 times higher than expected in the general population, whereas in the group not treated with RT, the number of pacemaker implantation was similar to the one expected in the general population (15). However, the relationship between the occurrence of these events and the level of cardiac radiation exposure has been sparsely studied.

There are distinct etiologies for different types of radiotherapy-associated cardiotoxicity, and the whole heart dose may not be the best predictor of all types of radiation-related heart disease (21). The occurrence of cardiac arrhythmias and conduction disorders after RT is usually associated with fibrosis, which might lead to alteration of conduction pathways with associated fibrosis of nodal structures (sinus and atrioventricular nodes) leading to rhythm changes (11). The tissue fibrosis induced by RT could be responsible for non-

specific secondary cardiac lesions at the atrial, ventricular, and coronary levels, which are the basis for arrhythmias and bradycardia. However, the relatively low radiation doses and short follow-up in our study may not have caused significant cardiac radiation fibrosis. The sino-atrial node is located in the wall (epicardium) of the right atrium. The compact atrioventricular node is also located in the right atrium, close to the interatrial septum and the coronary sinus ostium. As a consequence, the right atrium dose may be a relevant proxy of these nodes' dosimetry and relevant for atrial arrhythmia and conduction disorders. In our study, we observed that right-sided irradiation was associated with a greater exposure to the right atrium, in contrast with other cardiac substructures, as previously observed (22). The analysis of the correlation between the whole heart dose and cardiac substructure doses showed strong correlation between the whole heart dose and left and right ventricle doses (left ventricle: $r = 0.95$ for left-sided BC and slightly lower $r = 0.80$ for right-sided BC; right ventricle: $r = 0.94$ for left-sided BC and 0.91 for right-sided BC). Similar findings were observed previously for whole heart and left ventricle doses with $r = 0.78$ for left-sided BC and lower $r = 0.55$ for right-sided BC (23). However, we found a moderate correlation between whole heart

and right atrium doses for left-sided BC patients ($r = 0.75$), illustrating that the mean heart dose may not be a good surrogate parameter of the right atrium dose, prompting a specific investigation of this cardiac substructure exposure regarding the risk of arrhythmia.

Some previous studies have investigated the relationship between doses to particular cardiac substructures and subsequent damage to those structures in BC patients, relating coronary artery doses to subsequent coronary artery stenosis (24) or left ventricle dose to subclinical left ventricular abnormalities (25, 26). In our study, the results suggested that the right atrium dose may be a better predictor of arrhythmia than the whole heart dose. For right-sided BC, the mean right atrium dose/mean heart dose ratio may be an interesting predictor of arrhythmia (OR = 2.39, $p = 0.35$). Such association with right atrium exposure would indeed be more relevant for atrial arrhythmias or conduction disorders more than ventricular arrhythmias, but this could not be checked in our data with no specific detail on arrhythmia/conduction disorders. Despite differences in the type of cancer treated and consequently level of cardiac exposure during cancer treatment, the association between right atrium dose and the risk of arrhythmia was previously presented in a cohort of 112 lung cancer patients treated with radiotherapy, followed on average for 9 years, among whom 12 arrhythmic events had been identified. Similarly to our study, no details on the type of arrhythmic event were provided, and this study, despite the fact that lung cancer RT led to higher radiation doses to the heart than in the current BC study, showed a relatively weak association with the whole heart dose (HR = 1.02, $p = 0.054$) and right atrium doses (HR = 1.02, $p = 0.054$), but not with the left ventricle or left atrium doses (16).

Studies that have analyzed the impact of cardiac dosimetry on potentially critical substructures for arrhythmias such as the sino-atrial node or the atrioventricular node are rare (27, 28). The prominent pacemaker role of the right atrium nodes should be kept in mind, and arrhythmia might be a long-term cardiac adverse event to consider specifically for right-sided BC patients. These nodal structures can be located, with some uncertainty, on the RT computed tomography and could therefore provide information on the association between cardiac exposure and the risk of atrial arrhythmias and conduction disorders (29).

We acknowledge that this study has some limitations. First, the size of the sample was small and the duration of follow-up was not very long, resulting in low statistical power, which could explain the absence of statistical significance in results. However, this study was exploratory, and its results encourage researchers to further analyze the risk of arrhythmia in larger studies. The definition of the arrhythmia event was based on medical records from BC patients' general practitioners. Despite the intensive work to collect data through general practitioners, we cannot be sure that the identification of incident cases of arrhythmia was complete. Consequently, some arrhythmia events among selected controls may be present. Such possible classification bias would nevertheless tend to dilute our results and not yield to spurious enhanced risk related to dose. Furthermore, no detail on the type of arrhythmia (atrial, ventricular, and conduction

disorder) was provided, which may be of interest for better knowledge on the occurrence of these events. Whole heart and cardiac substructure dosimetry was based on MABAS. Such methodology was previously validated, showing reliability and efficiency for contouring of cardiac substructures and obtaining cardiac dose parameters with accuracies at least similar to interobserver delineation variation (20). However, such methodology may, in some patients, be less precise than manual segmentation, involving possible inaccuracies in the doses and resulting in "noise" in the evaluation of dose-response relationship. None of the potential risk factors of arrhythmia, including hormonal therapy for example (OR = 2.03, $p = 0.25$), reached statistical significance, which may mainly reflect an under power of our study as stated above. Hormonal therapy combined with radiotherapy may increase the risk of arrhythmia (30), but this could not be evaluated in our study. Cardiac radiation doses in BC therapy are low compared to certain other thoracic cancer therapies that were previously considered in previous studies such as lung cancer, resulting in lower dose ranges and issues that highlight the potential RT-associated risk. Another limitation is the use of old techniques of irradiation in our study. DIBH can substantially decrease cardiac exposure in patients (22), and intensity-modulated radiotherapy with helical tomotherapy has shown a very low rate of cardiac complications (31).

Further studies remain needed in order to enhance knowledge on the risk of arrhythmia and conduction disorder after RT for BC and refine the potential relationship between the risk of arrhythmia and exposure to cardiac substructures and, *in fine*, identify "high risk" patient profiles. These studies will require a larger number of patients, inclusion of patients treated with modern techniques of RT (DIBH, IMRT, proton therapy, and other adapted techniques), detailed cardiac substructures, and nodal dosimetry. Collecting information on the kind of arrhythmia (atrial or ventricular arrhythmia, conduction disorder) is also an important perspective as there may be differences in radiation sensitivity of various cardiac tissues (ventricular and atrial myocardium, conductive tissue, nodes, etc.).

CONCLUSION

Our exploratory study on the risk of cardiac arrhythmia in BC patients treated with RT suggested that right-sided BC patients may require particular attention and the dose to the right atrium may be a more relevant dosimetry parameter than the whole heart or other cardiac substructure doses regarding the risk of arrhythmia. Such findings may be related to the location of the sino-atrial node (pacemaker cells) and conductive tissue in the right atrium and prompt researchers to further investigate more specifically these structures' dosimetry.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, on reasonable request.

ETHICS STATEMENT

The study was subject to a declaration of compliance with a reference methodology concerning research in the field of health (MR 03) from the French Commission Informatique et Liberté - CNIL, (ref 2103119, September 27, 2017). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation was carried out by ME, ML, DS, JAL, AC, and SJ. Data collection and analysis were performed by MYE, ML, DS, GJ, JC, MOB, AC, and SJ. All authors participated in the

writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

FUNDING

This work was funded by H2020 Euratom research and training program 2014–2018 under grant agreement No. 755523 in the frame of the MEDIRAD project.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Fanny Paris, clinical research associate, for assistance in the collection of French patients' data.

REFERENCES

- Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery on 10-Year Recurrence and 15-Year Breast Cancer Death: Meta-Analysis of Individual Patient Data for 15,801 Women in 17 Randomised Trials. *Lancet* (2011) 378(9804):1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2
- Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, 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* (2017) 35(15):1641–9. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0722
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. 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. *Lancet* (2005) 366(9503):2087–106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7
- McGale P, Darby SC, Hall P, Adolphson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of Heart Disease in 35,000 Women Treated With Radiotherapy for Breast Cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* (2011) 100(2):167–75. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.016
- Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, et al. Past, Present, and Future of Radiation-Induced Cardiotoxicity: Refinements in Targeting, Surveillance, and Risk Stratification. *JACC CardioOncol* (2021) 3(3):343–59. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.007
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women After Radiotherapy for Breast Cancer. *New Engl J Med* (2013) 368(11):987–98. doi: 10.1056/NEJMoal209825
- van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, 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* (2017) 35(11):1171–8. doi: 10.1200/JCO.2016.69.8480
- Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary Artery Findings After Left-Sided Compared With Right-Sided Radiation Treatment for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* (2007) 25(21):3031–7. doi: 10.1200/JCO.2006.08.6595
- Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol* (2017) 70(20):2552–65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
- Messina F, Romano P, Paino M, Crosca S. Long-Term Complication of the Thoracic Radiation in Breast Cancer: An Complete Atrioventricular Block Case. *Int J Cardiol* (2016) 202:5–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.149
- Slama MS, Le Guludec D, Sebag C, Leenhardt AR, Davy JM, Pellerin DE, et al. Complete Atrioventricular Block Following Mediastinal Irradiation: A Report of Six Cases. *Pacing Clin Electrophysiol* (1991) 14(7):1112–8. doi: 10.1111/j.1540-8159.1991.tb02842.x
- Orzan F, Brusca A, Gaita F, Giustetto C, Figliomeni MC, Libero L. Associated Cardiac Lesions in Patients With Radiation-Induced Complete Heart Block. *Int J Cardiol* (1993) 39(2):151–6. doi: 10.1016/0167-5273(93)90027-e
- Leung HW, Chan AL, Muo CH. Late Cardiac Morbidity of Adjuvant Radiotherapy for Early Breast Cancer - A Population-Based Study. *J Cardiol* (2016) 67(6):567–71. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.07.009
- Wu SP, Tam M, Vega RM, Perez CA, Gerber NK. Effect of Breast Irradiation on Cardiac Disease in Women Enrolled in BCIRG-001 at 10-Year Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2017) 99(3):541–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.018
- Errahmani MY, Thariat J, Ferrieres J, Panh L, Locquet M, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk of Pacemaker Implantation After Radiotherapy for Breast Cancer: A Study Based on French Nationwide Health Care Database Sample. *Int J Cardiol Heart Vasculature* (2022) 38:100936. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100936
- Wang K, Pearlstein KA, Patchett ND, Deal AM, Mavroidis P, Jensen BC, et al. Heart Dosimetric Analysis of Three Types of Cardiac Toxicity in Patients Treated on Dose-Escalation Trials for Stage III non-Small-Cell Lung Cancer. *Radiother Oncol* (2017) 125(2):293–300. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.001
- Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2010) 76(3 Suppl):S77–85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.093
- D'Agostino RBJr. Propensity Score Methods for Bias Reduction in the Comparison of a Treatment to a non-Randomized Control Group. *Stat Med* (1998) 17(19):2265–81. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19981015)17:19<2265::aid-sim918>3.0.co;2-b
- Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and Validation of a Heart Atlas to Study Cardiac Exposure to Radiation Following Treatment for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2011) 79(1):10–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058
- Spoor DS, Sijtsma NM, van den Bogaard VAB, van der Schaaf A, Brouwer CL, Ta BDP, et al. Validation of Separate Multi-Atlases for Auto Segmentation of Cardiac Substructures in CT-Scans Acquired in Deep Inspiration Breath Hold and Free Breathing. *Radiother Oncol* (2021) 163:46–54. doi: 10.1016/j.radonc.2021.07.025
- Loap P, Fourquet A, Kirova Y. Should We Move Beyond Mean Heart Dose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2020) 107(2):386–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.02.017
- Loap P, Kirova Y. Evaluating Cardiac Substructure Radiation Exposure in Breast Rotational Intensity Modulated Radiation Therapy: Effects of Cancer Laterality, Fractionation and Deep Inspiration Breath-Hold. *Cancer Radiother* (2021) 25(1):13–20. doi: 10.1016/j.canrad.2020.05.016
- Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Laires O, Lapeyre M, et al. Is Mean Heart Dose a Relevant Surrogate Parameter of Left Ventricle and Coronary Arteries Exposure During Breast Cancer Radiotherapy: A Dosimetric Evaluation Based on Individually-Determined Radiation Dose (BACCARAT Study). *Radiat Oncol* (2019) 14(1):29. doi: 10.1186/s13014-019-1234-z

24. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjogren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol* (2012) 30(4):380–6. doi: 10.1200/JCO.2011.34.5900
25. Erven K, Jurcut R, Weltens C, Giusca S, Ector J, Wildiers H, et al. Acute Radiation Effects on Cardiac Function Detected by Strain Rate Imaging in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2011) 79(5):1444–51. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.004
26. Walker V, Lairez O, Fondard O, Pathak A, Pinel B, Chevelle C, et al. Early Detection of Subclinical Left Ventricular Dysfunction After Breast Cancer Radiation Therapy Using Speckle-Tracking Echocardiography: Association Between Cardiac Exposure and Longitudinal Strain Reduction (BACCARAT Study). *Radiat Oncol* (2019) 14(1):204. doi: 10.1186/s13014-019-1408-8
27. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed Under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* (2016) 37(36):2768–801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
28. Loap P, Mirandola A, De Marzi L, Vitolo V, Barcellini A, Iannafi A, et al. Cardiac Conduction System Exposure With Modern Radiotherapy Techniques for Mediastinal Hodgkin Lymphoma Irradiation. *Acta Oncol* (2022) 61(4):496–9. doi: 10.1080/0284186X.2021.2025265
29. Loap P, Servois V, Dhonneur G, Kirov K, Fourquet A, Kirova Y. A Radiotherapy Contouring Atlas for Cardiac Conduction Node Delineation. *Pract Radiat Oncol* (2021) 11(4):e434–7. doi: 10.1016/j.prro.2021.02.002
30. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, Spano JP, Funck-Brentano C, Salem JE. Cardiac Arrhythmia Considerations of Hormone Cancer Therapies. *Cardiovasc Res* (2019) 115(5):878–94. doi: 10.1093/cvr/cvz020
31. Zolcsak Z, Loap P, Fourquet A, Kirova YM. Long-Term Follow-Up Results of Intensity-Modulated Radiotherapy With Helicoidal Tomotherapy for Non-Metastatic Breast Cancers: Single Centre Experience. *Cancer Radiother* (2022) S1278–3218(22):00032–4. doi: 10.1016/j.canrad.2021.12.002

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The reviewer MB is currently organizing a Research Topic with the author VM.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Errahmani, Locquet, Spoor, Jimenez, Camilleri, Bernier, Broggio, Monceau, Ferrières, Thariat, Boveda, Kirova, Loap, Langendijk, Crijs and Jacob. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Annexe 3 : Article - Supraventricular cardiac conduction system exposure in breast cancer patients treated with radiotherapy and association with heart and cardiac chambers doses



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical and Translational Radiation Oncology

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/clinical-and-translational-radiation-oncology

Supraventricular cardiac conduction system exposure in breast cancer patients treated with radiotherapy and association with heart and cardiac chambers doses

M.Y. Errahmani^{a,b}, M. Locquet^a, D. Broggio^c, D. Spoor^d, G. Jimenez^e, J. Camilleri^e, J.A. Langendijk^d, A.P.G. Crijs^d, M.O. Bernier^a, J. Ferrières^f, J. Thariat^g, S. Boveda^h, Y. Kirovaⁱ, P. Loap^j, V. Monceau^j, S. Jacob^{a,*}

^a Laboratory of Epidemiology, Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-Aux-Roses, France

^b University Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France

^c Department of Dosimetry, IRSN/PSE-SANTE/SDOS/LEDI, Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-Aux-Roses, France

^d Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen (UMCG), University of Groningen, Groningen, the Netherlands

^e Department of Radiation Oncology (Oncorad), Clinique Pasteur, Toulouse, France

^f Department of Cardiology and INSERM UMR 1295 CERPOP, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

^g Department of Radiotherapy, Centre de Lutte Contre le Cancer A. Baclesse, University of Caen Normandie, Caen, France

^h Heart Rhythm Management Department, Clinique Pasteur, Toulouse, France

ⁱ Department of Radiation Oncology, Institut Curie, Paris, France

^j Laboratory of Radiotoxicology and Radiobiology, Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-Aux-Roses, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Breast cancer
Radiation therapy
Conduction nodes
Arrhythmias
Conduction disorders
Dosimetry

ABSTRACT

Purpose: To assess sinoatrial node (SAN) and atrioventricular node (AVN) doses for breast cancer (BC) patients treated with 3D-CRT and evaluate whether “large” cardiac structures (whole heart and four cardiac chambers) would be relevant surrogates.

Material and methods: This single center study was based on 116 BCE patients (56 left-sided, 60 right-sided) treated with 3D-CRT without respiratory gating strategies and few IMN irradiations from 2009 to 2013. The heart, the left and right ventricles (LV, RV), the left and right atria (LA, RA) were contoured using multi-atlases for auto-segmentation. The SAN and the AVN were manually delineated using a specific atlas. Based on regression analysis, the coefficients of determination (R^2) were estimated to evaluate whether “large” cardiac structures were relevant surrogates ($R^2 > 0.70$) of SAN and AVN doses.

Results: For left-sided BC, mean doses were: 3.60 ± 2.28 Gy for heart, 0.47 ± 0.24 Gy for SAN and 0.74 ± 0.29 Gy for AVN. For right-sided BC, mean heart dose was 0.60 ± 0.25 Gy, mean SAN dose was 1.57 ± 0.63 Gy (>85 % of patients with SAN doses > 1 Gy) and mean AVN dose was 0.51 ± 0.14 Gy. Among all “large” cardiac structures, RA appeared as the best surrogate for SAN doses ($R^2 > 0.80$). Regarding AVN doses, the RA may also be an interesting surrogate for left-sided BC ($R^2 = 0.78$), but none of “large” cardiac structures appeared as relevant surrogates among right-sided BC (all $R^2 < 0.70$), except the LA for patients with IMN ($R^2 = 0.83$).

Conclusions: In BC patients treated 10 years ago with 3D-CRT, SAN and AVN exposure was moderate but could exceed 1 Gy to the SAN in many right-sided patients with no IMN-inclusion. The RA appeared as an interesting surrogate for SAN exposure. Specific conduction nodes delineation remains necessary by using modern radiotherapy techniques.

Introduction

Adjuvant radiotherapy (RT) is commonly used as a treatment

modality for localized breast cancer (BC), resulting in improved tumour control and reduced cancer-related death risk [1–2]. However, BC survivors can develop a wide spectrum of radiation-associated cardiac

* Corresponding author at: IRSN, PSE-SANTE, SESANE, LEPID, BP17, 92262 Fontenay-aux-Roses cedex, France.

E-mail address: sophie.jacob@irsn.fr (S. Jacob).

<https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.10.015>

Received 21 September 2022; Received in revised form 27 October 2022; Accepted 30 October 2022

Available online 4 November 2022

2405-6308/© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of European Society for Radiotherapy and Oncology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

diseases, arising from few months to many years after RT [3–5]. Cardiac arrhythmias and conduction disorders have been previously described as radiation-induced complications of BC irradiation [6]. The conduction system can be directly injured by radiation through an inflammatory process resulting in fibrosis of the conduction pathways or nodal structures (sino atrial and atrioventricular nodes) or via fibrosis after ischemia of the myocardium due to microvascular damage. The tissue fibrosis induced by RT could be responsible for non-specific secondary cardiac lesions at the atrial, ventricular, and coronary levels, which are the basis for arrhythmia and bradycardia. But these arrhythmias and conduction disorders could also potentially be due to direct damage to critical cardiac structures, such as the sino-atrial node and the atrioventricular node. Several cases reports suggested that radiation was associated prolonged QT interval, ventricular tachycardia, sinus node dysfunction, atrioventricular blocks, and bundle branch blocks [7–10], but also in several cohort studies. Patients receiving RT for BC had a higher risk of cardiac arrhythmia and conduction disorders morbidity and mortality compared to those without RT [11–12]. These results were confirmed in a recent study indicating that BC patients who underwent RT had a 2.2-fold increased risk of conduction disorders requiring pacemaker implantation, compared to the general population [13]. Another large cohort of >14,000 cancer patients recently concluded that RT for cancer was an independent risk factor for atrial fibrillation [14].

Dose-response relationships between cardiac exposure and the risk to develop arrhythmia and conduction disorders have been poorly studied in BC patients, in contrast with coronary diseases for which associations with the mean heart dose were observed [15–16]. Regarding the risk of cardiac arrhythmia and conduction disorders, a recent case-control study performed in a population of BC patients treated with RT, suggested that right-sided BC patients may require particular attention, and the dose to the right atrium may be a more relevant dosimetric parameter than the mean heart dose or other cardiac chambers dose metrics [17]. Many types of conduction disorders can happen anywhere along the cardiac conduction system: at the sino-atrial node (SAN), the atrioventricular node (AVN), or the bundle branches. The SAN is located in the wall of the right atrium. The AVN is also located in the right atrium, close to the interatrial septum and the coronary sinus ostium. In the previously described case-control study [17], the authors suggested that the association found between higher risk for right-sided BC and RA dose may be related to the location of the SAN and conductive tissue in the right atrium and prompted to further investigate specifically these conduction nodes dosimetry.

The dose received by the cardiac conduction nodes during BC irradiation has never been evaluated at the scale of an epidemiologic study. Recently, a RT contouring atlas for SAN and AVN delineation was published [18], providing the opportunity to evaluate the dose received by these nodes for BC patients treated with RT. However, manually delineating of SAN and AVN can be time-consuming and cardiac auto-segmentation algorithms for such small structures still remains to be validated at large scale [19]. Therefore, it is also of interest to evaluate whether larger cardiac structures (heart, left and right ventricles, left and right atria), with available multi-atlas-based auto-segmentation algorithm (MABAS) [20], could be used as surrogates for conduction node exposure.

The aim of this dosimetric study was to evaluate the radiation exposure of cardiac conduction nodes (SAN and AVN) in BC patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) from 2009 to 2013 and to evaluate whether larger cardiac structures (the whole heart and the four cardiac chambers) would be relevant surrogates to assess these nodes dosimetry in historical cohorts.

Material and methods:

Study population

Our dosimetric study was based on a previously described population of BC patients treated with adjuvant radiotherapy (3D-CRT) for either right or left-sided BC at Clinique Pasteur in Toulouse between January 2009 and December 2013 [17].

After the surgical treatment of BC, all patients were treated with 3D-CRT with or without regional lymph node irradiation. For most patients, 6 MV photons beams by tangential fields were used, except few cases of patients with large breasts where 25 MV photons were used. The prescribed dose to the planning target volume dose was mostly 50 Gy delivered in 25 daily fractions of 2 Gy over 5 weeks. In rare cases of elderly patients who received RT to the breast without lymph node irradiation, the total dose of 32.5 Gy was delivered in 5 weekly fractions of 6.5 Gy. Additional boost of 9–15 Gy could be applied to the tumour site using photon/electron beams with energies ranging from 6 MeV to 18 MeV. The treatment planning system (TPS) used to perform dose calculations was Eclipse™ with the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA v13.6) (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA). Each patient's RT was planned such that the dose distribution was optimized and normalized to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) reference point of the breast and to achieve QUANTEC dose constraints to organs at risk including the heart [21], and deep-inspirational breath-hold (DIBH) technique was used for very few left-sided patients.

Cardiac structures delineation and dosimetry

For all patients, large cardiac structures delineation was performed by UMCG using MABAS. The whole heart (WH) and the four cardiac chambers, including the left and right ventricles (LV, RV), and the left and right atria (LA, RA) were delineated using the in house MABAS tool based on the atlas by Feng et al [22] (Mirada RTx [version 1.6]; Mirada Medical, Oxford, United Kingdom) Spoor et al., 2021.

The SAN and AVN were subsequently manually delineated on the CT planning scans according to previously published guidelines [18]. The SAN was delineated as a 2 cm-diameter sphere, tangent to the external wall of the right atrium, centred at the height of the ascending aorta origin and the AVN was delineated as a 2 cm-diameter sphere centered at the junction between the four cardiac chambers, 1 cm above the last slice where the left atrium was visible.

Using the 3D dose matrix generated during treatment planning and the new delineated substructures, dose-volume histograms for the whole heart and the four cardiac chambers (LV, RV, LA and LV) from the UMCG side, and for the SAN and AVN from the IRSN side, were generated with RayStation and ISOgray TPS respectively (Fig. 1).

Statistical analysis

For all delineated cardiac structures (WH, LV, LA, RV, RA, SAN, AVN), the mean doses (Dmean) and near-maximum doses (D2) were retrieved from the dose-volume histograms. Descriptive analysis of the physical doses in Gray (Gy) was performed. Continuous variables are presented as mean, standard deviation and range values. Categorical values are presented as percentages. To compare categorical variables, we used chi-square tests, whereas for continuous variables we used the non-parametric Wilcoxon tests. Pearson correlation coefficients were calculated between dose to the SAN and AVN and dose to the whole heart and the four cardiac chambers. The relationship analysis between mean dose to large cardiac structures and mean doses to the SAN and AVN were further investigated based on linear regressions providing the R² value which corresponded to the coefficient of determination indicating the proportion of the variance in Dmean of SAN and AVN predictable from Dmean of WH, LV, LA, RV and RA. The arbitrary value of

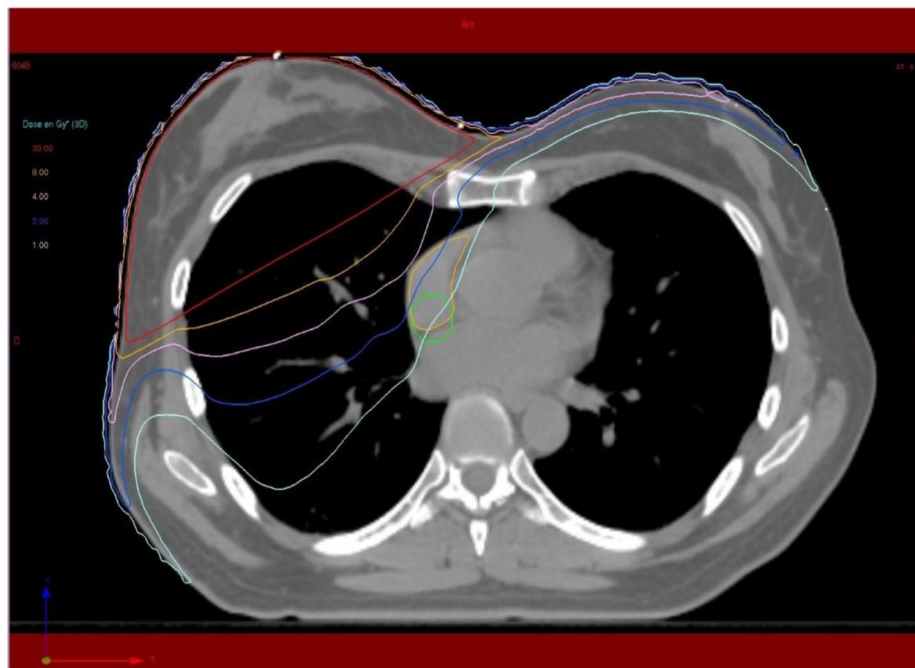


Fig. 1. CT dose-planned right tangential breast irradiation showing isodoses and delineated structures: right atrium (RA) in orange and sinoatrial node (SAN) in green. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

$R^2 > 0.70$ was considered good for prediction with a surrogate delineated structure. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with SAS version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results:

Patient characteristics

Patient, tumour and treatment characteristics are presented in Table 1. The study was based on 116 BCE patients (56 left-sided and 60 right-sided). Mean age at RT was 64 ± 10 years, without any significant difference between left- and right-sided BC patients ($p = 0.90$). About 65 % of patients were diagnosed with invasive ductal carcinoma and almost all (91 %) underwent breast-conserving surgery. The prescribed dose was 50 Gy in 25 sessions for 92 % of the population and almost three-fourths had an additional boost delivered to the tumour site. Regional lymph node irradiation was performed in 33 % of patients, which were equally distributed in both BC-sided groups ($p = 0.87$). Only 18 patients had IMN-inclusion.

Description of doses according to BC laterality

Dosimetric parameters for the whole heart, the four cardiac chambers, the SAN and the AVN are presented in Table 2. The mean heart dose was 3.60 ± 2.28 Gy for left-sided RT and 0.60 ± 0.25 Gy for right-sided RT. As for the mean heart dose, we observed higher mean doses to the LV the RV and the LA for left-sided BC compared to right-sided BC (4.81 ± 2.95 Gy vs 0.16 ± 0.08 Gy for LV; 3.65 ± 3.57 Gy vs 0.64 ± 0.27 Gy for RV; 0.87 ± 0.63 Gy vs 0.43 ± 0.16 Gy for LA, all $p < 0.0001$). However, for the RA, doses were higher for right-sided BC compared to left-sided BC (1.45 ± 0.63 vs 0.51 ± 0.26 Gy, $p < 0.001$). Among right-sided BC, 88 % of patients received a mean RA dose above 1 Gy (7 % among left-sided BC). In addition, near-maximum doses D2 for

Table 1
Patients characteristics.

	All patients (n = 116)	Left-sided BC (n = 56)	Right-sided BC (n = 60)	p-value
Age at BC diagnosis, in years	64.4 ± 10.34	64.3 ± 10.3	64.6 ± 10.6	0.90
Histology, N (%)				
Invasive ductal carcinoma	75 (65 %)	33 (60 %)	42 (70 %)	0.72
Invasive lobular carcinoma	11 (10 %)	6 (11 %)	5 (8 %)	
Invasive tubular carcinoma	7 (6 %)	4 (7 %)	3 (5 %)	
Mixed or other carcinoma	23 (20 %)	13 (23 %)	10 (17 %)	
Type of surgery, N (%)				
Lumpectomy	105 (91 %)	49 (88 %)	56 (93 %)	0.52
Mastectomy	10 (9 %)	6 (11 %)	4 (7 %)	
Prescription dose, N (%)				0.92
32.5 Gy (5×6.5 Gy)	7 (6 %)	4 (7 %)	3 (5 %)	
40.05 Gy (15×2.67 Gy)	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
47 Gy (20×2.35 Gy)	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
50 Gy (25×2 Gy)	107 (92 %)	52 (93 %)	55 (92 %)	
Additional boost, N (%)	88 (76 %)	43 (77 %)	45 (75 %)	0.83
Regional lymph node irradiation, N (%)	38 (33 %)	19 (34 %)	19(32)	0.87
Supraclavicular	20 (17 %)	7 (13)	13 (22 %)	
IMN	4 (3 %)	0 (0 %)	4 (7 %)	
Both	14 (12 %)	12 (21 %)	2 (3 %)	
Adjuvant chemotherapy, N (%)	37 (32 %)	16 (29 %)	21 (35 %)	0.55
Adjuvant endocrine therapy, N (%)	82 (71 %)	40 (71 %)	42 (70 %)	1.00

BC: Breast cancer; IMN: Internal Mammary Node.

RA was 3.76 Gy on average (range: 0.75 – 15.56 Gy). Regarding conduction nodes, impact of laterality for SAN exposure was similar to that observed for RA, with higher SAN doses for right-sided BC versus left-sided BC (1.57 ± 0.63 Gy vs 0.47 ± 0.24 Gy, $p < 0.0001$). >85 % of right-sided BC received mean SAN dose >1 Gy (4 % for left-sided BC),

Table 2
Dosimetric parameters for the heart, cardiac chambers, and conduction nodes.

	Left-sided BC N = 56		Right-sided BC N = 60		p-value
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range	
Heart					
Dmean (Gy)	3.60 ± 2.28	0.80–11.44	0.60 ± 0.25	0.03–1.43	<0.0001
D2 (Gy)	30.33 ± 17.02	3.54–50.34	2.99 ± 1.94	0.34–11.77	<0.0001
Left Ventricle					
Dmean (Gy)	4.81 ± 2.95	1.01–13.23	0.16 ± 0.08	0.00–0.45	<0.0001
D2 (Gy)	29.69 ± 17.16	2.64–50.64	0.58 ± 0.34	0.00–2.73	<0.0001
Right Ventricle					
Dmean (Gy)	3.65 ± 3.57	0.69–18.97	0.64 ± 0.27	0.00–1.59	<0.0001
D2 (Gy)	19.51 ± 17	2.12–47.47	1.98 ± 1.39	0.00–9.39	<0.0001
Left Atrium					
Dmean (Gy)	0.87 ± 0.63	0.22–3.70	0.43 ± 0.16	0.00–0.94	<0.0001
D2 (Gy)	2.47 ± 2.90	0.60–16.57	0.93 ± 0.39	0.01–2.50	0.0003
Right Atrium					
Dmean (Gy)	0.51 ± 0.26	0.13–1.27	1.45 ± 0.63	0.59–4.12	<0.0001
D2 (Gy)	1.03 ± 0.85	0.21–5.24	3.76 ± 2.54	0.75–15.56	<0.0001
Sinoatrial Node					
Dmean (Gy)	0.47 ± 0.24	0.09–1.28	1.57 ± 0.63	0.59–4.04	<0.0001
D2 (Gy)	0.59 ± 0.32	0.12–2.09	2.41 ± 1.24	0.83–8.13	<0.0001
Atrioventricular node					
Dmean (Gy)	0.74 ± 0.29	0.24–1.48	0.51 ± 0.14	0.26–0.91	<0.0001
D2 (Gy)	0.92 ± 0.41	0.29–2.58	0.64 ± 0.19	0.31–1.30	0.0002

BC breast cancer, SD: standard deviation, D2 minimal dose received by the most irradiated 2% of the structure volume, Dmean: mean dose to the structure.

and near-maximum dose ranged from 0.83 Gy to 8.13 Gy. For the AVN, impact of laterality on exposure was similar to that observed for WH, LV RV and LA, with higher doses for left-sided BC compared to right-sided BC (0.74 ± 0.29 Gy vs 0.51 ± 0.14 Gy, p < 0.0001). No patient received AVN dose > 1 Gy in right-sided BC, and 18 % in left-sided BC. Separate analysis for patients with or without IMN are presented in Table 3. Irradiation of IMN resulted in higher doses to all structures with a factor ranging from 1.7 to 2.9 for heart, LV and RV among left sided patients (<1.4 for other structures), whereas for right-sided patients, the highest factor was observed for RA and SAN (1.8 and 1.6 respectively).

Association between SAN and AVN doses and doses to the whole heart and the four cardiac chambers

The ratios of Dmean SAN and Dmean AVN over Dmean heart and Dmean cardiac chambers are presented in Table 4, as well as the correlations between Dmean nodes and Dmean larger structures Regarding SAN, the ratios were all < 1 for left-sided BC (indicating lower dose to SAN than to other structures) and > 1 for right-sided BC (indicating higher doses to SAN than to other structures). However, the ratio was close to one with RA dose for both laterality (0.94 for left-sided, 1.07 for right-sided). The highest correlations were observed with the mean RA dose (r = 0.94 for left-sided and 0.92 for right-sided BC). With a ratio of 2.6, the correlation with mean heart dose was also high for right-sided

Table 3
Mean doses to the heart, cardiac chambers and conduction nodes according to irradiation status of Internal Mammary Nodes.

	Left-sided BC		Right-sided BC	
	IMN included N = 12	Without IMN N = 44	IMN included N = 6	Without IMN N = 54
Heart				
Dmean (Gy)	5.72 ± 2.27	3.02 ± 1.94	0.89 ± 0.29	0.57 ± 0.22
Left Ventricle				
Dmean (Gy)	7.20 ± 2.8	4.15 ± 2.66	0.20 ± 0.06	0.17 ± 0.11
Right Ventricle				
Dmean (Gy)	7.56 ± 5.03	2.58 ± 2.10	0.84 ± 0.37	0.62 ± 0.25
Left Atrium				
Dmean (Gy)	1.11 ± 0.66	0.80 ± 0.61	0.53 ± 0.15	0.44 ± 0.24
Right Atrium				
Dmean (Gy)	0.66 ± 0.19	0.47 ± 0.26	2.38 ± 1.06	1.35 ± 0.48
Sinoatrial Node				
Dmean (Gy)	0.62 ± 0.16	0.50 ± 0.50	2.39 ± 0.95	1.50 ± 0.53
Atrioventricular node				
Dmean (Gy)	0.93 ± 0.28	0.68 ± 0.27	0.56 ± 0.14	0.53 ± 0.23

Table 4
Association parameters between mean doses to the SAN and AVN and the mean doses to the heart and cardiac chambers.

	Sinoatrial Node		Atrioventricular Node	
	Left-sided BC	Right-sided BC	Left-sided BC	Right-sided BC
Heart				
Ratio Dmean Node/ Dmean Heart (median)	0.14	2.58	0.21	0.88
Correlation Dmean Node & Dmean Heart (r, p-value)	0.72, p < 0.001	0.85, p < 0.001	0.85, p < 0.001	0.68, p < 0.001
Left Ventricle				
Ratio Dmean Node/ Dmean LV (median)	0.10	9.31	0.16	3.14
Correlation Dmean Node & Dmean LV (r, p-value)	0.57, p < 0.001	0.56, p < 0.001	0.75, p < 0.001	0.74, p < 0.001
Right Ventricle				
Ratio Dmean Node/ Dmean RV (median)	0.17	2.45	0.30	0.82
Correlation Dmean Node & Dmean RV (r, p-value)	0.64, p < 0.001	0.69, p < 0.001	0.73, p < 0.001	0.65, p < 0.001
Left Atrium				
Ratio Dmean Node/ Dmean LA (median)	0.59	3.43	0.97	1.16
Correlation Dmean Node & Dmean LA (r, p-value)	0.74, p < 0.001	0.69, p < 0.001	0.76, p < 0.001	0.83, p < 0.001
Right Atrium				
Ratio Dmean Node/ Dmean RA (median)	0.94	1.07	1.53	0.37
Correlation Dmean Node & Dmean RA (r, p-value)	0.96, p < 0.001	0.92, p < 0.001	0.88, p < 0.001	0.51, p < 0.001

BC Breast Cancer, LV left ventricle, RV Right Ventricle, LA left Atrium, RA Right Atrium.

BC (r = 0.85). Regarding the AVN, ratios > 1 were observed for RA among left-sided BC (1.53) and for LV and LA for right-sided BC (3.14 and 1.16 respectively). In terms of correlation, the highest coefficients were observed with mean heart dose for left-sided BC (r = 0.85) and with LA dose for right-sided BC (r = 0.83).

Linear regression between Dmean for SAN and AVN and Dmean for heart and cardiac chambers are presented in Figs. 2 and 3. As indicated

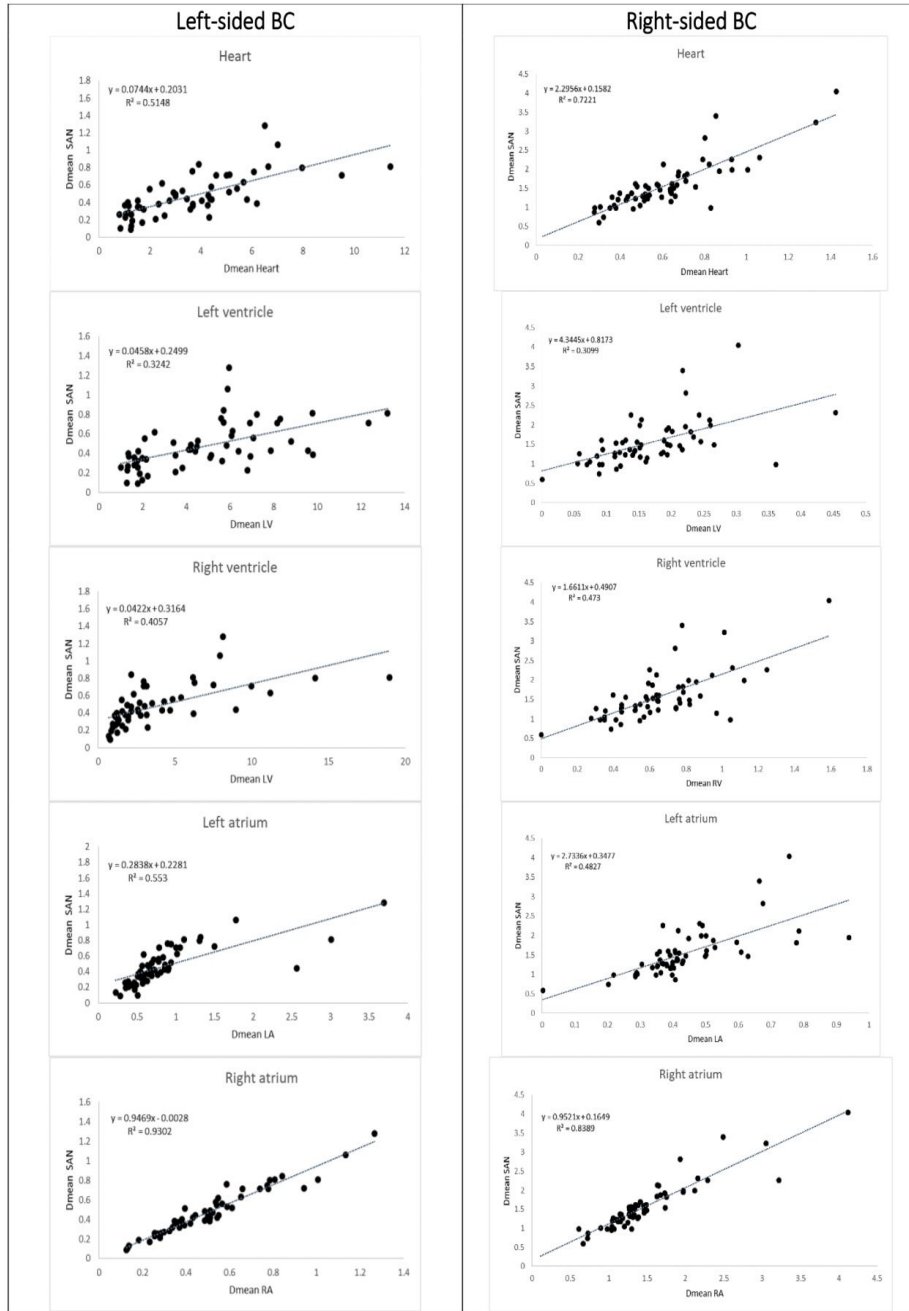


Fig. 2. Relationship between Dmean SAN and mean doses to the heart and cardiac chambers.

previously, a cut-off value of 0.7 for R² was considered for potentially accurate prediction of nodes doses using a surrogate structure. For the SAN dose, the RA dose was very good to excellent in both lateralities (R² = 0.93 and 0.84) and mean heart dose was good for right-sided BC (R² = 0.72). However, for right-sided BC patients with a mean heart dose ≥ 0.60 Gy (50 % of right-sided BC), the R² decreased to 0.60, whereas for right-sided BC patients with mean heart dose < 0.60 Gy, the R² was 0.83. For right-sided BC patients with mean RA dose > 1.35 Gy (50 % of right-sided BC) the R² decreased but remained good with a value of 0.75 but

the R² was decreased to 0.64 when considering patients with RA dose < 1.35 Gy. For AVN dose, a R² > 0.70 could be observed only for mean heart dose (R² = 0.72) and mean RA dose (R² = 0.78) among left-sided BC. However, among right-sided BC, with no R² value above 0.70, none of “large” cardiac structures could be considered good enough for AVN dose prediction. Only the LA dose reached a R² value close to 0.70 (R² = 0.68).

Separate analysis for patients with IMN are presented in Table 5. We could observe similar results as those presented for the whole cohort for

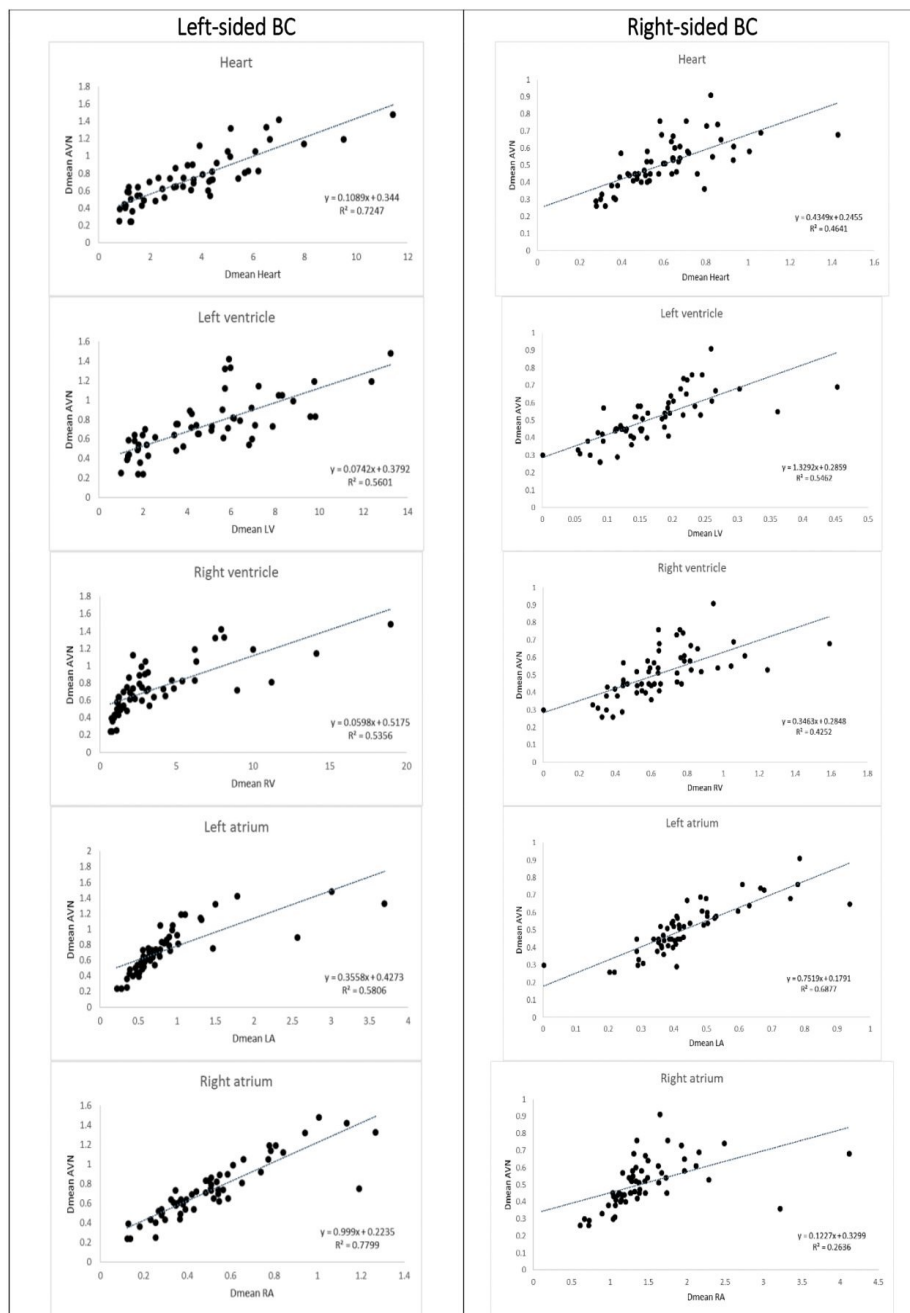


Fig. 3. Relationship between Dmean AVN and mean doses to the heart and cardiac chambers.

SAN: the RA dose reached R² values > 0.70 (0.79 in left-sided patients, 0.71 in right-sided patients). For AVN, RA and LA appeared as a good predictor for left-sided patients with R² = 0.88 and 0.74 respectively, but for right-sided patients LA reached R² value of 0.83 which was not so strong for the whole cohort (R² = 0.68).

Discussion:

This dosimetric study has three main findings regarding conduction

nodes exposure in the context of BC irradiation performed 10 years ago with 3D-CRT without respiratory gating strategies and few IMN irradiation. First, we observed that mean doses to the SAN and AVN remained in a moderate range of exposure for left and right-sided BC (<1.6 Gy). Second, the SAN and the RA were the most exposed cardiac sub-structures for right-sided BC with >85 % of patients receiving doses >1 Gy (reaching >4 Gy for some patients), in contrast with whole heart, LV, RV, LA and AVN where doses remained < 1 Gy for >90 % of right-sided BC patients. Third, the RA dose was a good candidate as surrogate of

Table 5
For BC patients with IMN: association parameters between mean doses to the SAN and AVN and the mean doses to the heart and cardiac chambers.

	Sinoatrial Node		Atrioventricular Node	
	Left-sided BC with IMN	Right-sided BC with IMN	Left-sided BC with IMN	Right-sided BC with IMN
Heart				
Ratio Dmean Node/	0.11	2.83	0.17	0.64
Dmean Heart (median)	0.54, <i>p</i> =	0.86, <i>p</i> =	0.79, <i>p</i> =	0.50, <i>p</i> =
Correlation Dmean	0.07	0.03	0.002	0.31
Node × Dmean Heart (<i>r</i> , <i>p</i> -value)	0.29	0.72	0.62	0.25
R ²				
Left Ventricle				
Ratio Dmean Node/	0.09	12.92	0.13	2.69
Dmean LV (median)	0.31, <i>p</i> =	0.79, <i>p</i> =	0.65, <i>p</i> =	0.71, <i>p</i> =
Correlation Dmean	0.33	0.06	0.023	0.11
Node × Dmean LV (<i>r</i> , <i>p</i> -value)	0.09	0.62	0.42	0.50
R ²				
Right Ventricle				
Ratio Dmean Node/	0.10	2.89	0.16	0.66
Dmean RV (median)	0.5, <i>p</i> =	0.82, <i>p</i> =	0.68, <i>p</i> =	0.53, <i>p</i> =
Correlation Dmean	0.11	0.046	0.014	0.284
Node × Dmean RV (<i>r</i> , <i>p</i> -value, <i>r</i> 2)	0.25	0.67	0.46	0.28
R ²				
Left Atrium				
Ratio Dmean Node/	0.63	4.22	0.93	1.08
Dmean LA (median)	0.62, <i>p</i> =	0.83, <i>p</i> =	0.86, <i>p</i> =	0.91, <i>p</i> =
Correlation Dmean	0.031	0.04	0.0003	0.011
Node × Dmean LA (<i>r</i> , <i>p</i> -value)	0.38	0.69	0.74	0.83
R ²				
Right Atrium				
Ratio Dmean Node/	0.98	1.00	1.44	0.30
Dmean RA (median)	0.89, <i>p</i> =	0.84, <i>p</i> =	0.94, <i>p</i> =	0.1, <i>p</i> =
Correlation Dmean	0.001	0.03	< 0.001	0.84
Node × Dmean RA (<i>r</i> , <i>p</i> -value)	0.79	0.71	0.88	0.01
R ²				

IMN: internal mammary node; R²: proportion of the variance in Dmean Node that can be explained by the Dmean large structure in the regression model (R² > 0.70 in bold corresponding to strong association).

SAN doses in both lateralities and good potential of AVN dose in left laterality only. However, for right-sided BC, none of “large” cardiac structure could be considered as a good surrogate parameter of AVN dose, except for patients with IMN where LA may be interesting.

This is the first study providing a detailed dose description of conduction nodes in the context of BC irradiation with 3D-CRT. We observed that right-sided RT exposed the SAN with an average mean dose of 1.6 Gy, more than twice the observed mean heart dose values (around 0.6 Gy). Such ratio was previously observed for mediastinal irradiation for Hodgkin Lymphoma [23] but the distribution of heart exposure was different from our population. However, right-sided RT did not induce high doses to the AVN (mean = 0.51 Gy, range 0.26 – 0.91 Gy). This could be explained by the location of these nodes: the SAN is located on the right side of the right atrium which is the most exposed area for right-sided irradiation, whereas the AVN is more central, at the junction between the four cardiac chambers which results in less pronounced difference in exposure according to laterality (mean dose = 0.14 Gy for left-sided BC and 0.51 Gy for right-sided BC).

Previous studies have suggested an excess risk of arrhythmia and conduction disorders after RT for BC [13,17]. Conduction disorders may occur anywhere along the cardiac conduction system, at the SAN, the AVN or the bundle branches. Cardiac exposure is characterized by important heterogeneity among cardiac substructures [24] and mean heart dose which is the most commonly used dosimetric parameter presents limitations for comprehension of radiation-induced

cardiotoxicity. Recent studies have demonstrated that dosimetric parameters of specific cardiac substructures were associated with clinical or subclinical events: dose to the LAD associated with acute coronary event [25,26], dose to the LV associated with subclinical LV dysfunction [27,28] in particular. This still need to be proven for arrhythmia and conduction disorders, but a recent case-control study suggested that RA dose may be more relevant than mean heart dose [17], such association possibly related to the location of the SAN, and conductive tissue in the RA.

Further investigation on conduction nodes dosimetry is thus justified. But manual delineation of SAN and AVN can be time-consuming and cardiac auto-segmentation algorithms for such small structure remains to be validated at large scale [19]. Therefore, it was also of interest to evaluate whether larger cardiac structures (heart, left and right ventricles, left and right atria), with available multi-atlas-based auto-segmentation algorithm (MABAS) [20], could be used as surrogates for conduction nodes exposure in retrospective cohorts investigating dose-response relationship for cardiac arrhythmia and conduction disorders.

Person correlation coefficients between dose to the heart and to the SAN and AVN were previously evaluated for mediastinal Hodgkin lymphoma irradiation with volumetric modulated arc therapy [23]. The mean SAN dose was 6.6 Gy and the mean AVN dose was 0.9 Gy. Correlation coefficients with mean heart dose were 0.72 for SAN and 0.87 for AVN. Despite higher doses than ours to the SAN (0.47 Gy and 1.57 Gy for left and right-sided BC in our study) and to the AVN (0.74 Gy and 0.51 Gy for left and right-sided BC in our study), these results are consistent with our results on BC population: for SAN, our *r* coefficients were 0.72 and 0.85 for left and right-sided BC respectively; for AVN, our *r* coefficients were 0.85 and 0.68 for left and right-sided BC respectively. Both studies indicated that dosimetric parameters of the heart, of the SAN and of the AVN were imperfectly correlated. We observed that the R² coefficient with mean heart dose was high for SAN in left-sided BC but low in right-sided BC (R² = 0.72 and 0.46) and was high for AVN in right-sided BC but low for left-sided BC (R² = 0.72 and 0.51). In addition, for right-sided patients with higher mean heart doses the R² decreased to lower value (R² = 0.60). Consequently, despite that the mean heart dose is the most widely used dosimetric parameter, for cardiotoxicity purpose, regarding conduction disorder, this dosimetric parameter showed limitations as surrogate of conduction nodes exposure.

To our knowledge, no study previously assessed the relevance of cardiac chambers doses as surrogates of conduction nodes doses. We observed that the RA had the best potential to predict SAN dose with R² values of 0.93 and 0.84 for left and right-sided BC. However, for right-sided BC with the highest RA dose (>0.6 Gy), the R² value was decreased to 0.60 indicating that RA is far to be a perfect surrogate of SAN dose. For AVN dose, despite a good R² value for RA dose in left-sided BC, no cardiac structure appeared as good surrogate (R² values < 0.60) which may again be explained by the central position of the AVN, making this small structure more difficult to assess by larger cardiac structure. As a consequence, our study illustrates that precise evaluation of dose to SAN and AVN requires specific delineation and reinforces the interest to further develop automatic segmentation of these nodes [19].

Despite a moderate range of doses for SAN and AVN in BC patients treated with 3D-CRT, we observed that for right-sided BC, the SAN was the most exposed cardiac structure which may explain previous results suggesting a higher risk of arrhythmia and conduction disorders for right-sided BC compared to left sided-BC and a potential association with the RA dose [17]. However, it remained to be explored whether the SAN and AVN doses are associated with that risk, which would provide arguments in favour of a causality association between conduction system exposure and conduction disorders which is still only hypothesized. If such association is confirmed, in the future, development of normal tissue complication probability (NTCP) models based on

dosimetric parameters to the SAN and to the AVN, could finally allow proposing dose constraints for these conduction structures. Conduction disorders are often lifelong and require continuous care. Complications of conduction disorders may be serious or life-threatening. It is thus important to enhance knowledge on this specific category of radiation-induced cardiovascular diseases in patients treated with radiotherapy in order to further develop prevention.

Limitations

We acknowledge that this study has some limitations. First, the cohort comes from a single center for BC patients treated 10 years ago, and therefore might be influenced by their local planning practice. This might limit the generalizability of the doses reported and correlations observed and prompts to further develop research on that topic based on current practices. All our BC patients were treated with 3D-CRT, in few cases IMN irradiation was performed, and we did not consider modern techniques of RT (IMRT, VMAT, Proton therapy and other adapted techniques). Moreover, no impact of DIBH could be assessed on conduction system exposure as only 4 left-sided patients experienced DIBH. Most of our patients (92 %) were treated with 50 Gy +/- boost, with 2 Gy per fraction. However, volume of irradiation could be breast alone or breast and lymph nodes, some treatments were hypofractionated (7 patients) and we did not specifically analyse these subgroups of patients because of the limited sample size. Nevertheless, our patients were all treated with the same technique, and this is the first study providing results on conduction nodes doses in more than a hundred of BC patients treated with RT. Moreover, analysis performed on the subgroup of 107 patients (92 % of the sample) all treated with 50 Gy with 2 Gy per fraction provided similar results to those presented here (data not shown). Doses were extracted from two different TPS (RayStation for heart and cardiac chambers, ISOgray for conduction nodes). This may have a slight impact on doses as each TPS has a slightly different way of calculating DVH parameters. However, this was not a major concern here, since the TPS was consistent for each substructure across the cohort. Delineation of SAN and AVN is quite recent. We used previously published atlas methodology and our manually-delineated contours were validated by the Institut Curie team who developed the atlas. However, such delineation can be difficult, based on 2-cm sphere around the potential localization of the nodes which indeed are not visible structure on the CT scans. We focused our analysis on supraventricular cardiac conduction system including the SAN and the AVN which are identifiable on CT-scans and reproducibly delineated [18,29]. The SAN and AVN exposure assessment may be more relevant for supraventricular arrhythmias and conduction disorders but not for ventricular arrhythmias. Causal association between SAN / AVN exposure and risk of arrhythmias and conduction disorders remains to be investigated.

Conclusions

In BC patients treated 10 years ago with 3D-CRT, SAN and AVN exposure was moderate but could exceed 1 Gy to the SAN in many right-sided patients and even reach several Gray. RA appeared as an interesting surrogate for SAN exposure, but no cardiac structure stood out as a good predictor of AVN dose, except LA for patient with IMN. In future studies, conduction nodes delineation will be necessary to precisely evaluate the potential association with the risk of supraventricular arrhythmias and conduction disorders.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data Availability Statement

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethical consideration.

The study was subject to a declaration of compliance with a reference methodology concerning research in the field of health (MR 03) from the French Commission Informatique et Liberté - CNIL, (ref 2103119, September 27, 2017). For collection of data in medical records, all patients were provided information letter and non-objection notice concerning the study.

Funding

H2020 Euratom research and training program 2014–2018 under grant agreement No 755523 in the frame of the MEDIRAD project.

Acknowledgements

We thank Ludovic De Marzi, medical physicist in Institut Curie (Paris) who participated in the images treatment before delineation validation of SAN and AVN. This work was supported by H2020 Euratom research and training program 2014–2018 under grant agreement No 755523 in the frame of the MEDIRAD project.

References

- [1] Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707–16.
- [2] Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, 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 Clinical Oncol* 2017;35(15):1641–9.
- [3] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. 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. *Lancet* 2005;366:2087–106.
- [4] McGale P, Darby SC, Hall P, Adolffson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy Oncology* 2011;100(2):167–75.
- [5] Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samsom P, Robinson C, Lopez-Mattei J, et al. Past, Present, and Future of Radiation-Induced Cardiotoxicity: Refinements in Targeting, Surveillance, and Risk Stratification. *JACC CardioOncology* 2021;3(3):343–59.
- [6] Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2009;95:252–8.
- [7] Messina F, Romano P, Paino M, Crosca S. Long-term complication of the thoracic radiation in breast cancer: An complete atrioventricular block case. *Int J Cardiol* 2016;202:5–6.
- [8] Orzan F, Brusca A, Gaita F, Giustetto C, Figliomeni MC, Libero L. Associated cardiac lesions in patients with radiation-induced complete heart block. *Int J Cardiol* 1993;39(2):151–6.
- [9] Slama MS, Guludec D, Sebag C, et al. Complete atrioventricular block following mediastinal irradiation: a report of six cases. *PACE* 1991;14(7):1112–8.
- [10] Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am. J. Cardiology* 1992;70(1):73–7.
- [11] Leung HWC, Chan ALF, Muo C-H. Late cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for early breast cancer - A population-based study. *J Cardiol* 2016;67(6):567–71.
- [12] Wu SP, Tam M, Vega RM, Perez CA, Gerber NK. Effect of Breast Irradiation on Cardiac Disease in Women Enrolled in BCIRG-001 at 10-Year Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(3):541–8.
- [13] Errahmani MY, Thariat J, Ferrières J, Panh L, Locquet M, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk of pacemaker implantation after radiotherapy for breast cancer: A study based on French nationwide health care database sample. *International journal of cardiology Heart & vasculature* 2022;38:100936.
- [14] Apte N, Dherange P, Mustafa U, Ya'qoub L, Dawson D, Higginbotham K, et al. Cancer Radiation Therapy May Be Associated With Atrial Fibrillation. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2021;8:610915.
- [15] 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. *The New England journal of medicine* 2013;368(11):987–98.
- [16] van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35(11):1171–8.
- [17] Errahmani MY, Locquet M, Spoor D, Jimenez G, Camilleri J, Bernier M-O, et al. Association between cardiac radiation exposure and the risk of arrhythmia in

- breast cancer patients treated with radiotherapy: a case-control study. *Front Oncol* 2022;12:892882.
- [18] Loap P, Servois V, Dhonneur G, Kirov K, Fourquet A, Kirova Y. A radiotherapy contouring atlas for cardiac conduction node delineation. *Practical radiation oncology* 2021.
- [19] Loap P, De Marzi L, Kirov K, Servois V, Fourquet A, Khoubeyb A, et al. Development of Simplified Auto-Segmentable Functional Cardiac Atlas. *Practical radiation oncology* 2022;12(6):533–8.
- [20] Spoor DS, Sijtsema NM, van den Bogaard VAB, van der Schaaf A, Brouwer CL, Ta BDP, et al. Validation of separate multi-atlases for auto segmentation of cardiac substructures in CT-scans acquired in deep inspiration breath hold and free breathing. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2021;163:46–54.
- [21] Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):S77–85.
- [22] Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):10–8.
- [23] Loap P, Mirandola A, De Marzi L, Vitolo V, Barcellini A, Iannali A, et al. Cardiac conduction system exposure with modern radiotherapy techniques for mediastinal Hodgkin lymphoma irradiation. *Acta Oncol* 2022;61(4):496–9.
- [24] Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 2019;14(1).
- [25] Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Rawal B, Bredfeldt J, et al. Association of Left Anterior Descending Coronary Artery Radiation Dose With Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA oncology* 2021;7(2):206.
- [26] van den Bogaard VAB, Spoor DS, van der Schaaf A, van Dijk LV, Schuit E, Sijtsema NM, et al. The Importance of Radiation Dose to the Atherosclerotic Plaque in the Left Anterior Descending Coronary Artery for Radiation-Induced Cardiac Toxicity of Breast Cancer Patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(5):1350–9.
- [27] Walker V, Lairez O, Fondard O, Pathak A, Pinel B, Chevelle C, et al. Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 2019;14(1).
- [28] Locquet M, Spoor D, Crijs A, van der Harst P, Erasó A, Guedea F, et al. Subclinical Left Ventricular Dysfunction Detected by Speckle-Tracking Echocardiography in Breast Cancer Patients Treated With Radiation Therapy: A Six-Month Follow-Up Analysis (MEDIRAD EARLY-HEART study). *Front Oncol* 2022;12:883679.
- [29] Loap P, Tkatchenko N, Nicolas E, Fourquet A, Kirova Y. Optimization and auto-segmentation of a high risk cardiac zone for heart sparing in breast cancer radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2020;153:146–54.

Titre : Étude des arythmies cardiaques et troubles de la conduction après radiothérapie pour le cancer du sein

Mots clés : Cancer du sein, Radiothérapie, Arythmie cardiaque, Trouble de la conduction, Données médico-administratives, Dosimétrie, Épidémiologie

Résumé : La radiothérapie constitue un traitement majeur pour le cancer du sein, cependant elle peut être associée à une augmentation à moyen ou long terme (>5-10 ans) du risque de complications cardiaques. Parmi ces complications cardiaques, les connaissances spécifiques concernant le risque d'arythmies cardiaques et de troubles de la conduction étaient limitées.

Dans ce contexte, ce travail de thèse avait pour objectif d'étudier l'association entre la radiothérapie pour le cancer du sein et le risque de survenue d'arythmies cardiaques et/ou troubles de la conduction ainsi que d'explorer la relation dose-effet entre ce risque et la dose absorbée par le cœur et les sous-structures.

En s'appuyant d'abord sur les données médico-administrative de l'assurance maladie française, ce travail a montré que les patientes traitées par radiothérapie pour leur cancer du sein présentaient un risque accru d'implantation de pacemaker et de procédure d'ablation pour le traitement d'une d'arythmie supra-ventriculaire que la population générale (SIR=2,18 et 3,55 respectivement, $p < 0,05$).

En s'appuyant ensuite sur une étude cas-témoins (21 cas d'arythmie et 95 témoins), ce travail a permis de mettre en évidence l'importance de la dosimétrie des sous-structures cardiaques telles que l'oreillette droite ou les nœuds de conduction (nœud sino-atrial et nœud atrioventriculaire), en particulier pour les patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein droit. Les doses élevées au niveau de l'oreillette droite et du nœud sino-atrial pourraient être associés à un risque accru d'arythmie bien que les résultats n'atteignent pas la significativité statistique (OR=1,50 et 1,20 respectivement, $p > 0,20$).

Ce travail de thèse a ainsi mis en évidence un risque potentiel d'arythmies et troubles de la conduction après une radiothérapie pour un cancer du sein et contribue à ouvrir des pistes de recherche intéressantes pour mieux quantifier les relations dose-réponse dans le but de développer des stratégies de prévention.

Title : Cardiac arrhythmias and conduction disorders after radiation therapy for breast cancer

Keywords : Breast cancer, Radiotherapy, Cardiac arrhythmia, Conduction disorder, Medico-administrative data, Dosimetry, Epidemiology

Abstract : Radiotherapy is a major treatment for breast cancer; however, it can be associated with a medium to long-term (>5-10 years) increase in the risk of cardiac complications. Specific knowledge regarding the risk of cardiac arrhythmias and conduction disorders among these cardiac complications was limited.

In this context, the objective of this work was to study the association between radiotherapy for breast cancer and the risk of developing cardiac arrhythmias and/or conduction disorders, as well as to explore the dose-response relationship between this risk and the absorbed dose by the heart and its sub-structures.

Based on medico-administrative data from the French health insurance, this study demonstrated that breast cancer patients treated with radiotherapy had an increased risk of pacemaker implantation and ablation procedures for arrhythmia compared to the general population (SIR=2.18 and 3.55, respectively, $p < 0.05$).

Furthermore, using a case-control study design (21 cases of arrhythmia and 95 controls), this work highlighted the importance of dosimetry in cardiac sub-structures such as the right atrium and the conduction nodes (sinoatrial node and atrioventricular node), especially for patients treated with radiotherapy for right breast cancer. Elevated doses in the right atrium and sinoatrial node may be associated with an increased risk of arrhythmia, although the results did not reach statistical significance (OR=1.50 and 1.20, respectively, $p > 0.20$).

This thesis work has thus revealed a potential risk of arrhythmias and conduction disorders after radiotherapy for breast cancer and contributes to opening interesting research directions to better quantify the dose-response relationships with the aim of developing prevention strategies.