
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021- 2022

N° : 151

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S Oncologie Option Radiothérapie

PAR

Jordan EBER
Né le 25/03/1994 à Strasbourg

Complications cardiaques de la radiothérapie

Président et Directeur de thèse : Georges Noël, Professeur



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)
(1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUDES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
	ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
	BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
	BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépto-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de HautePierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de HautePierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de HautePierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de HautePierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / HautePierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de HautePierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de HautePierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital HautePierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de HautePierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
 - o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
DUFOR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
-

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**



Faculté de **médecine**

maïeutique et **sciences de la santé**

Université de Strasbourg

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Georges Noël,

Vous me faites l'honneur de présider et de diriger ce travail de thèse. Sans vous cette thèse n'existerait pas, merci pour votre disponibilité à toute épreuve qu'elle soit diurne ou nocturne. J'apprécie énormément votre humour qui contraste avec l'ennuyante pudibonderie hospitalière. Je tiens à vous remercier pour votre implication quasi paternelle dans ma formation en tant que futur radiothérapeute strasbourgeois, vous avez la chance de représenter à la fois la meilleure spécialité et la meilleure région de France.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma fierté de compter parmi vos élèves.

A Madame la Professeure Antoni,

Merci d'accepter de juger ce travail. Encore félicitations pour votre récente nomination en tant que Professeure. Merci pour votre enseignement, vos corrections et commentaires sur mon travail de thèse. J'ai hâte de continuer à apprendre à vos côtés par la suite.

Au Docteur Cyrille Blondet,

Ta présence dans ce jury m'honore et me réjouit. Un grand merci pour ton aide à la mise en place du projet EDIPE, j'ai souvent failli perdre espoir heureusement que tu étais là.

Merci pour ta bonhomie, ton humour parfois scabreux et tes discussions passionnantes allant de la géopolitique à la physique fondamentale en passant par la gastronomie. Ta capacité à jongler verbalement entre les conversations libidinales et la formule mathématique de l'entropie me fascinera toujours et force mon admiration (oui je garde encore un traumatisme).

Au Docteur Fabrice Hubele,

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury.

Je ne sais toujours pas si tu es un être fait de chair et d'os ou un programme informatique qui a envoyé un cyborg pour communiquer avec l'humanité.

Je garderais un excellent souvenir de nos discussions sur les biais cognitifs, de tes expérimentations pour évaluer la balistique du SHA et de ces journées de scintigraphie cardiaque au NHC qui étaient toujours agréables.

A mon fréroooooo Martin, merci de m'avoir pris sous ton aile dès le début de mon internat (ou devrais-je dire sous ton grand dorsal), d'avoir été ma machette durant mon séjour dans la jungle Mulhousienne et d'avoir toujours été de bons conseils et d'une grande aide. Parce qu'on partage beaucoup de choses, un tour de bras respectable, un amour des joutes verbales, un algorithme YouTube et Instagram et malgré toi un humour de beauf érudit.

Tu restes le boss final du sarcasme et j'ai hâte de travailler avec toi pour absorber tout ton knowledge.

A Guigui, la belle te...tête du service, tu rajoutes le sel dont on a besoin pour assaisonner les soirées mais aussi le service. Ton rire bien gras vient ponctuer chacune de mes blagues de beauf pour finalement les sublimer. Tu es capable d'être à la fois l'attraction principale d'une soirée (les bras en l'air et les yeux à moitié fermés) mais aussi un bon gros polard "*eh les gars ffous affez lu l'article dans le rouffe*" et c'est ce qu'on aime chez toi.

A ma Dossssung, si tu avais eu un euro à chaque fois que j'ai dit ton nom avec l'accent Occitan tu talonnerais Elon Musk et Jeff Bezos. J'attends toujours le séjour dans la piscine de Francine et Pierre. En attendant je te dédicace ce refrain :

« Un mating (un mating) ça ne sert (ça ne sert) à rieng (à rieng)

Un mating (un mating) sans un coup (sans un coup) de maing (de maing)

Ce mating (ce mating) c'est le mieng (c'est le mieng) c'est le tieng (le tieng)

Un mating (un mating) de rieng (de rieng) pour en faire (pour en faire)

Un rêve plus loingggggg »

A Chrichri, mon binôme DJ alsacien, j'espère qu'on se serrera les coudes dans notre nouvelle aventure et qu'on ira boire des bières pour se raconter nos galères mais surtout nos réussites.

A Siblinus, merci d'avoir fait le bon choix en prenant la voie de la noble radiothérapie. Si tu ne fais pas carrière dans la médecine tu pourras toujours te reconverter et faire un carton en one woman show parce que je pense que tu es une génie de l'humour comme il n'y en a qu'une par millénaire.

A Laure, merci de remettre en cause mon sexisme primaire d'homme supérieur quand je te vois enchaîner les longueurs en papillon comme Michael Phelps.

A Céline, merci d'apporter un peu de punkitude au service, on attend avec impatience le tatouage sur le front et l'anneau dans le nez.

A Arthur, merci de me faire rêver avec les anecdotes qu'on m'a racontées sur toi à Montpellier.

A Racha, on ne se connaît pas beaucoup cela va changer bientôt j'espère.

A mes chefs de radiothérapie,

A Clarinette, la meilleure, la plus éblouissante, ton rire hyéniforme résonne dans les murs du service. J'ai pu trouver quelqu'un avec un cerveau malade comme le mien et la même folie.

Merci pour toute ton aide, ton soutien infailible et tes corrections impitoyables.

« Une pomme par jour éloigne le médecin » et pourtant je n'ai jamais été aussi prêt d'en être un.

A Audrey, la plus grande perte de l'ICANS depuis le départ de Monette. Merci d'avoir participé à ma formation, c'était un vrai plaisir d'apprendre à tes côtés (même si ça faisait mal quand il y avait un double planning de CSPT ^^).

A Inès, toujours souriante et agréable, hâte de revisiter ton donjon sexuel qui n'en est pas vraiment un (mouais à d'autres).

A Youssef, au plaisir de faire des debrief d'UFC, d'ailleurs il y a Islam vs Olivera le week-end prochain, allez je me mouille je mise une victoire d'Oliveira par TKO au 3^{ème} round.

A JB, toujours disponible et pédagogue, très agréable de travailler avec toi.

Merci à tous les chefs qui ont participé à ma formation **Dr Schumacher, Dr Pietta, Dr Guihard, Dr Vigneron**. Merci à l'équipe de physique, aux manipulateurs et aux secrétaires.

A madame Martine Meyer, ma tendance à procrastiner tout acte administratif et à égarer tout document qui ne me rapporte pas d'argent ne m'a pas aidé dans mon cursus. Heureusement vous étiez là pour veiller au bon déroulement de mon internat. Mais votre gentillesse dépasse ce cadre et j'apprécie beaucoup les liens que nous avons tissés.

Merci au club des 5, la meilleure promo, celle qui tenta de rassembler les deux côtés de la force de l'oncologie (l'oncologie médicale étant le côté obscur évidemment)

fait un signe de pince de crabe avec les mains

A Zazou, la best co-interne, qui arrive à allier une curiosité exacerbée (coucou google image) des hobbies de grand-mère (tricot et puzzle) et une organisation digne des gens qui se baladent en bottes (doodle et airbnb) ! Ce fut un vrai plaisir d'être ton binôme de RT au sein de cette belle promo. Mais l'histoire ne s'arrête pas là, vivement que je sois ton chef pour que ça soit toi qui m'apprennes des trucs.

A Mister Noodle, toujours la réplique acerbe sur les conversations de groupe, désolé pour les coups de coudes au visage pendant les matchs de basket je confonds encore le terrain avec un octogone. On arrivera à mettre la balle dans le panier un jour c'est promis.

A Colinou, toujours souriant, toujours jovial, toujours chaud. Tu pourrais transformer un enterrement en dancefloor j'en suis sûr. Hâte de refaire la fête avec toi copain.

A Bigote, car tu restes la déesse de l'oncologie, merci d'avoir accompagné toutes mes gardes au CPS (je n'ai toujours pas compris ce que tu foutais là après 23h00) mais c'était cool. Tu as sûrement été conçu un vendredi 13, sous un parapluie ouvert et une échelle tout en croisant un chat noir et en brisant un miroir. Heureusement que tu as ton trèfle à quatre-feuilles pour t'en sortir.

Merci au Docteur Elgard pour son accueil dans le service de radiothérapie de Mulhouse.

Merci aux médecins : **Le Dr GrandGirard, le Dr Ohnleiter**, et tous les autres.

Merci au service de physique médical qui a été d'une grande aide en ce début d'internat.

Merci au Docteur Demarchi de m'avoir accueilli dans son service au Centre Paul Strauss et à l'ICANS. Merci aux médecins qui ont rendu mon stage d'oncologie médicale plus agréable : **à Hélène**, toujours présente et aussi pédagogue que sympa (ça veut dire beaucoup) ; **à Carole**, car ce cas clinique aura été fortement utile mine de rien ; **à Aristide** car tu m'auras bien fait marrer quand même et à tous les autres. Merci aux équipes du services : **à Sonia**, toujours pétillante ; **à Gathou**, autant efficace que sympa, **à Fiona**, toujours des post-it cools avant les gardes ; **à Tuline**, on a réussi à s'entendre (au sens littéraire) malgré la différence de taille et à toutes les autres.

Merci **à Monsieur le Professeur Izzie-Jacques Namer** de m'avoir accueilli dans son service pour un semestre qui restera inoubliable. **A Jacob** mon Kiko, parce qu'on formait un duo magique comme Laurel et Hardy. **A Darejan**, car tu es vachement cool pour une femme de l'Est. A tous les chefs de médecine nucléaire, plus incroyable les uns que les autres. **A Alessio**, pédagogue et tellement fun, hâte de prendre un café avec toi. **A Medhi**, le gars le plus soigné de l'ICANS, merci pour ton cadeau et vivement la prochaine soirée karaoké. **A Somme**, merci pour ta folie qui transcende le service. **A Adrien**, el Professor, toujours dispo pour t'apprendre un nouveau truc. **A Eric**, discret mais efficace, capable de résoudre n'importe quel problème informatique. **A Caroline**, cette scène de malaise avec Joon restera un beau moment du stage. **Au Docteur Olivier Scheegans**, merci pour votre bonne humeur et votre contact si particulier. **Au Docteur Khalil Bourahla** toujours souriant.

A Monsieur le Professeur David Azria et madame la Professeur Céline Bourcier, merci pour votre accueil dans le service de Radiothérapie de Montpellier et tout ce que j'y ai appris. Merci à mes chefs et à mes co-internes **Maxime, Momo, Lydia, Soso, Chloé, Olivia, Ons, Houda, Hind et Cécile**.

A mes potes d'externat,

A Noureddine, Nassim et Yasin, on a quand même vécu un bon stage avec le best des spécimens de Docteur "ah ti é outillé ?". J'espère que ma soutenance sera l'occasion de se remémorer ce bon temps.

A mes potes privilégiés cis blancs-hétéro, on a assez de dossiers les uns sur les autres pour s'envoyer à Guantanamo mais si l'un de nous tombe tout le monde tombe. Ça sera un suicide collectif les gars.

A Xavier, le gauchiste repent, tu n'as pas honte d'étaler ton salaire indécent sur les conversations de groupe, Steve va te dénoncer au fisc fais gaffe.

A Denis, le caucasoïde solide, enfin solide mais bois quand même un peu plus de lait (pas de soja) sinon ton autre humérus va y passer

A Steve, on avait failli te perdre une fois au Korrigan et finalement tu nous a quitté pour de bon. RIP petit ange parti trop tôt.

A tous les FFI que j'ai croisé durant mon internat qui l'ont agrémenté.

A Abdeslam, merci d'avoir embelli mon séjour à Mulhouse, j'aimerais un jour avoir le dixième de ton style et de tes connaissances géopolitiques.

A Ratatouille, le petit rayon de soleil du service.

A Chunly, c'est toujours bien d'avoir un Cambodgien millionnaire dans ses contacts, hâte de visiter ton palais

A Boogie woogie, on aura bien rigolé ensemble, j'entends encore ton rire résonner dans ma tête (ou alors c'était ta respiration d'apnée du sommeil réveillé). J'ai une petite douleur rétrosternale en écrivant ces lignes, serait-ce un pincement au cœur d'émotion ? ou bien... nan.. Mais Bogdan que fais-tu ? laisse donc cet ECG tranquille.

A Mass, on n'a même pas partagé de stage ensemble mais j'ai déjà l'impression qu'on est des amis de longue date. On se connaissait à peine et tu m'as invité chez toi et cuisiné du poulet et

du riz, si tu étais une femme tu aurais déjà mis la balle dans ton camp pour me séduire. Tu as compris qu'un estomac rempli participe à la quasi-totalité de mon bonheur.

A Kanta, futur ministre de la Santé ou dictateur, merci pour ces fous-rires qui ont pimentés mes journées de stage. Notre racisme mutuel ne nous a pas empêché de tisser des liens d'amitié. A bientôt au Sénégal mon pote.

A Joséfinaaaa, "hola que calor senior como se lamma la chica". Ce n'est pas seulement ton accent qui trahit ton origine mais surtout ta bonne humeur constante et ton rire communicatif. Ça se voit que tu n'as pas de arena dans ta concha contrairement à certaines.

A Joouoon, my little Kim Kardashian. C'était un pur plaisir de passer ce semestre avec toi, tu es gentille, drôle et surtout tu arrives à supporter mes blagues malgré mon côté "bully". J'ai hâte de revenir pour voir ton nouveau porte clé Louis Vuitton, ou ton stéthoscope Gucci, le tout dans ta nouvelle blouse sur mesure floqué Balenciaga.

A Cherifa, tu es bourrée de connaissances et tu les partage avec plaisir.

A Mey-mey, ce peu de temps passé ensemble ont suffi pour que je vois que tu étais une très bonne personne. Merci d'avoir amélioré mon niveau en Cambodgien.

A Omar, mon sahabiiii, la-baâs ? Hamdoulillahune. Merci d'avoir été la pendant mon semestre. Tu es une vraie bête de scène et un bon gars sur qui on peut compter. Dès le premier jour j'ai su qu'on était sur la même longueur d'onde. A bientôt à Paris, au Maroc ou ...enfin tu sais.

A Parigna, mon frerot, merci de m'avoir fait rire, j'ai cru à plusieurs reprises que tu allais mourir après la première gorgée d'alcool qui te faisait te transformer en Red Skull. Pas merci pour les egg balut en revanche.

Enfin et surtout,

A Monette, ma petite douceur asiatique, mon bonfoiré adoré. Brother from another mother. Quelle folie du destin d'avoir fait se rencontrer le plus crazy des Cambodgiens avec le plus crazy des Alsaciens. La France ne réalise pas son erreur en t'ayant laissé partir et rien ne comblera ma peine de ne plus t'avoir à mes côtés. Tu as su t'intégrer à merveille dans une culture complètement différente, félicitation pour ton parcours passé et futur.

C'était toujours un plaisir de partager ces voyages avec toi à Paris, en Belgique, en Suisse et en Grèce. Vivement que nos chemins se recroisent car sois-en sûr il se recroiseront.

A mes potes du lycée,

A Costa, mon reuf, le sang de la veine, on s'est écrit tellement de clash et de poèmes que j'aurais pu rédiger une thèse sur le caractère soyeux de ta région glutéale. Parce que tu es le gars que j'appelle à l'aide quand je mets un coup de tondeuse à blanc sur 10 cm de mon crâne la vieille d'un oral de médecine. Je sais que tu es aussi le gars que j'appellerais pour enterrer un cadavre dans la forêt. Un jour on ira péter des pastèques à l'arbalète après nos burn out respectifs. J'espère que le progressisme et la fragilité parisienne ne déteindront pas trop sur toi, j'espère que tu peux digérer le gluten et que tu ne vas pas au marché avec un sac en toile pour acheter des navets. Punaise à chaque fois j'hésite entre t'exprimer mon amour ou te clasher.

A Vivien mon petit papillon qui pique comme une abeille. Parce que c'est toi l'autre mec que j'appellerais pour enterrer le cadavre. Derrière tes masséters hypertrophiés et tes sourcils froncés se cache un bête de gars. Je ne sais pas si tu as une capacité de résilience hors norme ou tu es juste un gros têtard d'Alsacien mais tu forces le respect, j'suis fier de ce que t'es devenu. Tu es quand même le pire pour donner des nouvelles, une fois j'ai reçu un SMS de ta part puis j'ai ouvert les yeux et je suis sorti de mon lit pour commencer la journée.

A Inelle, ma pote rebeu qui m'apporte ma street-cred, on peut passer plus de 6 mois sans se parler mais je sais que si j'appelle pour zoner en caisse sur des parking en écoutant du bon B2O sa mère tu seras toujours là.

A Knacki-ball, nos chemins se sont séparés mais tu restes mon gobelin farceur. Si seulement le peuple savait que si on touche un objet à Strasbourg il y a de fortes chances qu'il entre en contact indirect avec ton scrotum.

A Bidani, ouais mec non mais ouais mec, franchement en vrai on a quand même des délires incroyables et une bonne partie de mes meilleurs fous rires étaient avec toi. Dommage qu'on ne se voie jamais, t'inquiète on se capte bientôt ouais nan. En vrai on se verra quand j'te ferai ton tatouage ouais ouais nan.

A Jessy, un mec aussi adorable qu'il est musclé, toujours prêt à aider son prochain mais si tu le cherches trop en lui envoyant une boule de neige dessus il te retourne le bahut. Je n'oublierais jamais l'aide que tu m'as fourni en P1 alors qu'on était « des adversaires ». Pour ça tu pourras toujours compter sur moi.

Et à tous les autres, **Charles** et son château, **Constant** le surdoué, **Dev** le ouf le plus lumineux, **Kayass** le métrosexuel, **Aram** le monstre en dessin etc... On aura vécu des années lycées incroyables. On se referra une bouffe avant les 20 ans post-bac j'espère.

A mes potes kinés,

A Laure, merci d'être le Qi négatif du groupe la meuf la plus empathique que je connaisse. Quand tu arriveras à canaliser ton énergie dans une direction je sais que tu feras des trucs incroyables (et je ne parle pas de tirer des boules de feu avec tes narines en position du lotus). Toujours la patate quoi qu'il arrive tu es un exemple pour ça et j'aimerais réussir à copier ta bonne humeur (sauf quand on lance des bâtons de ski dans une pastèque à Remiremont la tu fais la gueule ;p). J'ai plein de souvenir hilarant en repensant à toi : les vers, le pouce, toi avec des antennes de papillon entrain de pleurer quand le videur te refoule, ton trauma crânien contre une enceinte, etc.

A Anna, du bist du, merci d'être là blagueuse du groupe capable de me faire rire aux larmes. Et aussi parce que tu es la blonde aux yeux bleus la plus street crédible du game qui va au concert du Duc. Trop dommage que tu n'aies pas le budget pour vivre des aventures formidables avec nous. Tu veux un chewing-gum ?

A Juju, le plus beau, le daron du groupe (littéralement maintenant). Il suffit que je regarde une vidéo de toi en train de chanter « What's Up » pour qu'une mauvaise journée se transforme en une journée incroyable. J'ai hâte de vous revoir avec **madame Fober**, vous m'avez manqué ces six derniers mois (et hâte de découvrir **Lucie**).

Je touche mes lèvres puis fais un signe nan-nan avec les doigts en écrivant ces lignes

A Arnaud, mon triathlète bien gaulé, vivement la prochaine bouffe chez toi qu'on se refasse un de tes kouglof de grand chef.

A Maimbourg, je ne suis pas ta meuf mais je suis fier de toi mon reuf. Tu es une source d'inspiration.

A Paul, ce petit séjour au Portugal a suffi pour que je me fasse un nouveau bon pote. J'te souhaite toute ta réussite dans tes projets. J'espère que comme moi t'arrivera à vaincre ton syndrome de l'objet brillant. A bientôt frérot.

A ma famille,

A mes parents qui m'ont donné beaucoup d'amour et la possibilité de me consacrer à mes études. **A mon père** qui a sacrifié sa santé pour nous offrir une enfance agréable. **A ma mère** qui a consacré sa vie à ses enfants.

A mon frère, comme tout grand frère tu as été un modèle, ton côté hustler m'aura toujours fasciné, merci de m'avoir transmis l'importance d'être un homme de plus de 90kg.

A ma sœur, très déçu de ton absence à ma soutenance. En espérant que tu trouves la voie qui te rendra heureuse.

A mamie qui m'a inondé d'amour, a toujours pris soin de moi et reste mon meilleur public.

A papi qui m'a appris des insultes Alsaciennes et l'art de la roublardise (pourquoi s'embêter à passer une thèse j'aurais pu falsifier le diplôme)

A tout le reste de la famille.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ABBREVIATIONS	28
INTRODUCTION GENERALE	32
INTRODUCTION « IMPACT DE LA RADIOTHERAPIE SUR LES STRUCTURES CARDIAQUES ». 35	
ABREVIATIONS	37
IMPACT OF THORACIC IRRADIATION ON CARDIAC STRUCTURES	38
RESUME	38
ABSTRACT	38
INTRODUCTION	38
METHODES.....	39
RESULTATS	39
Caractéristiques générales des études	39
Survie	39
TABLEAU 1 : Critères d'études dans les 18 articles sélectionnés selon la méthode Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA), données de radiothérapie et de suivi.....	40
FIGURE 1 : Modalités de sélection des articles.....	42
Cardiotoxicité globale	42
Risque ischémique	43
Péricardite.....	43
Insuffisance cardiaque	43
Troubles du rythme	43
DISCUSSION	44
Techniques anciennes.....	44
Survenue plus précoce de l'atteinte cardiaque	44
Données récentes sur la dose cardiaque dans l'irradiation des CBNPC	44
Pertinence de la dose moyenne cardiaque.....	44
Irradiation en conditions stéréotaxiques et dose cardiaque	45
Dose dans les sous-structures cardiaque.....	45
FIGURE 2 : Sous-structures cardiaques significativement associées à des événements cardiaques ou à la survie globale.....	45
TABLEAU 2 : Contraintes dosimétriques disponibles pour les sous-structures cardiaque.....	46
Manque de consensus	46
CONCLUSION.....	46
CONTRIBUTIONS	46
DECLARATION DE LIENS D'INTERETS.....	46
REFERENCES	46

INTRODUCTION « ETUDE DOSIMETRIQUE SUR L'EXPOSITION DES SOUS STRUCTURES CARDIAQUES DANS L'IRRADIATION MAMMAIRE GAUCHE »	49
ABBREVIATIONS	51
EVALUATION OF CARDIAC SUBSTRUCTURES EXPOSURE OF DIBH-3DCRT SGRT, FB-HT AND FB-3DCRT IN HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR LEFT-SIDED BREAST CANCERS AFTER BREAST-CONSERVING SURGERY: AN IN-SILICO PLANNING STUDY.....	53
ABSTRACT	54
KEYWORDS	55
INTRODUCTION	56
Radiation-induced heart disease	56
Cardiac sparing	56
MATERIAL AND METHODS.....	57
Patient selection	57
Cardiac segmentation	58
DIBH-3DCRT and FB-3DCRT treatments planning.....	58
FB-HT treatment planning	59
Statistics.....	59
RESULTS	59
DIBH-3DCRT vs FB-3DRT	60
DIBH-3DCRT vs FB-HT	61
FB-HT vs FB-3DCRT.....	61
DISCUSSION	62
DIBH effectiveness	63
DIBH limitation.....	63
FB-HT alternative	64
Mean heart dose and cardiac substructures	65
FB-HT limitations.....	65
What technique should be use?	66
CONCLUSION.....	66
REFERENCES	67
TABLE 1: Comparison of dosimetry metrics for all 10 patients	71
FIGURE 1: Dosimetric comparisons between heart and cardiac substructures	73
FIGURE 2 : Color-wash dose distributions	75
INTRODUCTION « DÉCOUVERTE FORTUITE D'UN HYPERMÉTABOLISME CARDIAQUE PAR TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS AU [18F]- FLUORODÉSOXYGLUCOSE APRÈS UNE IRRADIATION DU SEIN GAUCHE : COMMENT L'INTERPRÉTER ? »	76
ABBREVIATIONS	77
INCREASED CARDIAC UPTAKE OF (18F)-FLUORODEOXYGLUCOSE INCIDENTALLY DETECTED ON POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AFTER LEFT BREAST IRRADIATION: HOW TO INTERPRET?	78
ABSTRACT	78
RESUME	78
KEYWORDS	78

INTRODUCTION	78
CASE REPORT	79
DISCUSSION	79
Subclinical heart injury	79
Correlation between dose and cardiac damage	79
FIGURE 1: Radiation dose distribution	80
Physiopathology	80
Clinical impact.....	80
Preventing cardiac exposure.....	81
CONCLUSION	81
AUTHORS CONTRIBUTIONS	81
DISCLOSURE OF INTEREST	81
REFERENCES	81
INTRODUCTION REVUE « DETECTION PRECOCE DES ANOMALIES MYOCARDIQUES POST-RADIQUES PAR IMAGERIE NUCLEAIRE »	84
ABBREVIATIONS	86
NUCLEAR MEDICINE IMAGING METHODS OF EARLY RADIATION-INDUCED CARDIOTOXICITY: A TEN-YEARS SYSTEMATIC REVIEW	88
ABSTRACT	89
INTRODUCTION	90
Myocardial perfusion.....	90
Myocardial metabolism	91
METHOD	92
RESULTS	93
Myocardial perfusion single photon computed tomography	93
Myocardial perfusion PET imaging	95
Myocardial metabolic SPECT imaging.....	96
Myocardial metabolic PET imaging.....	98
DISCUSSION	100
Radiation-induced myocardial perfusion dysfunction	100
Radiation-induced myocardial metabolic dysfunction	103
CONCLUSION	105
REFERENCES	106
FIGURE 1: Flowchart of published selected articles	112
TABLE 1: Patient population who underwent myocardial perfusion imaging	113
TABLE 2: Patient population who underwent myocardial metabolic imaging	115
TABLE 3: Myocardial perfusion imaging results	117
TABLE 4: Myocardial metabolic imaging results	119

INTRODUCTION ETUDE PROSPECTIVE « EDIPE »	122
ABBREVIATIONS	124
EFFICACY OF DEEP INSPIRATION BREATH HOLD AND INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY IN PREVENTING PERFUSION DEFECT FOR LEFT SIDED BREAST CANCER (EDIPE)	125
ABSTRACT	126
KEYWORDS	127
BACKGROUND	128
METHODS/DESIGN	131
Study setting	131
Participants	131
Practical conduct of the study	131
Practical implementation of cardiac SPECT	132
Objectives	134
Participant timeline	134
Data collection, management, and analysis	134
Statistical analysis	136
DISCUSSION	137
DECLARATION	138
Ethics approval and consent to participate	138
Consent for publication	138
Availability of data and materials	138
Competing interests.....	138
Funding	138
Authors' contributions	138
Acknowledgements	138
REFERENCES	139
TABLE 1: Inclusion and exclusion criteria	142
FIGURE 1: EDIPE trial schema	143
CONCLUSION GÉNÉRALE	144

LISTE DES ABREVIATIONS

[123I]-BMIPP: iodine-123 β -methyliodophenyl pentadecanoic acid

[18F]-FDG-PET/CT: [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

[99mTc]-MIBI: 99mTc-sestamibi

2D : bidimensionnelle

3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy

5-FU: 5-fluorouracil

ABC: active breathing coordinator

BC: breast cancer

BNP: brain natriuretic peptide

CAD: coronary artery disease

CBNPC: cancer bronchique non à petites cellules

CRT: chemoradiotherapy

CT: computed tomography

DIBH-3DCRT: deep inspiration breath hold three-dimensional conformal radiation therapy

DIBH: deep inspiration breath hold

D_{max}: maximum dose

D_{mean}: mean dose

D_{x%}: minimum dose to x% of the volume

ECG: electrocardiogram

EQD2: equivalent dose in 2 Gy per fraction

FB-3DCRT: free breathing three-dimensional conformal radiotherapy

FB-HT: free breathing helical tomotherapy

FDG-PET/CT: (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Gy: Gray

HR: hazard ratio

HT: helical tomotherapy

IC95 %: intervalle de confiance à 95 %

ICANS: Strasbourg-Europe Cancerology Institute

IGRT: radiothérapie guidée par l'image

IMRT: intensity-modulated radiotherapy

KPS: karnofsky performance scale

LADA: left anterior descending artery

LSBC: left sided breast cancer

LV: left ventricle

LVEF: left ventricle ejection fraction

MBF: myocardial blood flow

MFR: myocardial flow reserve

MHD: mean heart dose

MPS: myocardial perfusion single photon computed tomography

OARs: organs at risk

OR: odds-ratio

PD: perfusion defects

PET: positron emission tomography

PORT: radiothérapie postopératoire

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

PS: performans status

PTV: planning target volume

QGS: quantitative gated SPECT

QPS: quantitative perfusion SPECT

RCMI: radiothérapie avec modulation d'intensité

RIHD: radiation-induced heart disease

RRR: radiation recall reaction

RSBC: right sided breast cancer

RT-3D: radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

RT: radiotherapy

SBRT: stereotactic body radiation therapy

SCA: syndrome coronarien aigu

SGRT: surface guided radiation therapy

SHR: supplementary homicide report

SPECT: single photon emission computed tomography

SSR: summed rest score

SSS: summed stress score

SUV: standardized uptake value

SUV_{max}: maximum standardized uptake value

SUVR: SUV ratio

VMAT: volumetric modulated arc therapy

V_x%: volume receiving at least x% of total dose

INTRODUCTION GENERALE

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes dans le monde. La radiothérapie est un axe thérapeutique majeur dans sa prise en charge permettant d'en réduire le risque de récurrence et la mortalité associée. La survie des patientes atteintes d'un cancer du sein s'est considérablement améliorée au cours des dernières décennies grâce aux progrès majeurs des traitements et à la mise en place d'un dépistage régulier, permettant une détection précoce. Par conséquent, il est primordial de prévenir les effets secondaires à long terme liés au traitement, notamment la cardiotoxicité induite par la radiothérapie.

Les premières techniques de radiothérapie utilisaient des grands champs d'irradiation entraînant une exposition nuisible et inévitable du cœur. Cette irradiation cardiaque peut endommager le myocarde au niveau cellulaire entraînant un risque accru de complications précoces et tardives : péricardite, coronaropathie, cardiopathie valvulaire et un dysfonctionnement du système de conduction. Par conséquent, une mortalité cardiaque accrue a été observée à la suite du traitement. La radiothérapie étant en constante évolution, les progrès techniques ont permis d'améliorer l'épargne cardiaque et de réduire la cardiotoxicité associée.

La problématique de la cardiotoxicité associée à la radiothérapie mammaire est une question complexe en raison de la latence entre l'irradiation et l'apparition des symptômes cliniques, de l'évolution rapide des pratiques, de l'hétérogénéité du suivi cardiologique, d'une définition hétérogène de l'atteinte cardiaque, d'un retour clinique aléatoire des patients comme des cliniciens, d'un manque de données homogènes sur l'influence du terrain cardiovasculaire initial du patient et d'une incertitude dans l'évaluation des paramètres dosimétriques les plus optimaux. Les techniques de radiothérapie évoluant continuellement les données établies nécessitent régulièrement une actualisation.

Les techniques d'épargne cardiaques sont multiples : radiothérapie en inspiration profonde bloquée, radiothérapie avec modulation d'intensité, décubitus ventral ou latéral, protonthérapie. Cela complexifie encore plus le choix du traitement permettant d'optimiser la protection cardiaque.

La cardiopathie post radique n'est pas une problématique uniquement liée à au cancer du sein ou aux patients irradiés dans le cadre d'un lymphome de Hodgkin. La diminution de la mortalité liée aux autres cancers de localisation thoracique permet également de s'interroger sur l'impact d'une toxicité cardiaque iatrogène. Récemment des études ont mis en évidence l'importance de cette complication dans la prise en charge des cancers du poumon et de l'œsophage.

Des études suggèrent que cette complication peut survenir précocement et que des lésions cardiaques infracliniques peuvent être détectées telles que des anomalies perfusionnelles ou des troubles métaboliques du myocarde.

Le but de ce travail est d'améliorer la compréhension de la cardiotoxicité associée à la radiothérapie. Pour ce faire une revue exhaustive de la littérature a été entreprise afin de faire le lien entre les évènements cardiovasculaires et la distribution de la dose au cœur et à ses sous-structures.

Dans les suites de ce travail une étude dosimétrique in silico portant sur l'exposition du cœur et de ses sous-structures lors de l'irradiation mammaire gauche avec les différentes techniques de radiothérapie de notre institut a été réalisée.

De plus, la découverte fortuite d'un hypermétabolisme cardiaque avec déficit perfusionnel sans anomalie à la coronarographie après une irradiation mammaire gauche d'une patiente asymptomatique sur le plan cardiovasculaire a conduit à la réalisation d'un cas clinique et d'une recherche des pistes physiopathologiques dans la littérature.

Afin d'approfondir la compréhension des troubles précoces infracliniques post-radiques, une revue exhaustive sur ce sujet a été menée. Mettant en lumière des biais méthodologiques lors de l'évaluation des troubles perfusionnels précoces post-radiques par la scintigraphie myocardique, un essai prospectif avec pour objectif l'analyse de 58 patientes a été mis au point. Cet essai évaluera la perfusion myocardique par tomographie par émission monophotonique au [^{99m}Tc]-tetrofosmin dans le cas d'un cancer du sein gauche après radiothérapie avec inspiration profonde bloquée et modulation d'intensité.

INTRODUCTION REVUE « IMPACT DE LA RADIOTHERAPIE SUR LES STRUCTURES CARDIAQUES »

Dans la pratique clinique quotidienne, lors de la planification de la radiothérapie, la dose moyenne cardiaque reste le paramètre dosimétrique le plus utilisé pour l'épargne cardiaque.

Des études épidémiologiques rétrospectives portant principalement sur des cardiopathies ischémiques ont démontré des corrélations significatives entre la dose moyenne cardiaque et les événements cardiaques indésirables radio-induits.

Cependant des données plus récentes remettent en question la validité de ces modèles épidémiologiques et suggèrent que les paramètres dosimétriques des sous-structures cardiaques spécifiques pourraient être plus pertinents dans la prévention d'une complication cardiaque post-radique que la dose moyenne cardiaque. La prévention de cette toxicité doit être prise en compte dès le choix du traitement, lors de sa préparation et pendant le suivi du patient.

La délimitation des sous-structures cardiaques est chronophage et peu reproductible, L'utilisation d'atlas de référence et de logiciels d'auto-segmentation permettrait de gagner en temps, en qualité et en reproductibilité dans la délimitation et par conséquent dans le calcul dosimétrique. Avec le développement de l'intelligence artificielle il est fort probable que cette auto-segmentation puisse être réalisée en routine dans un avenir proche.

Cette revue exhaustive de la littérature a pour objectif d'analyser les données scientifiques disponibles sur l'impact de la dose reçue aux sous-structures cardiaques lors de l'irradiation thoracique. Une association significative entre les complications cardiaques potentiellement radio-induites ou le décès du patient et les paramètres dosimétriques de certaines sous-structures cardiaques a été retrouvée dans plusieurs études. Cela renforce les données sur la

relative pertinence de la dose moyenne cardiaque dans l'optimisation dosimétrique et permet de proposer des contraintes de doses supplémentaires.

Abréviations

2D : bidimensionnelle

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

$D_{x\%}$: dose dans $x\%$ du volume

ECG : électrocardiogramme

EQD2 : équivalente en fractions de 2 Gy

Gy : gray

HR : hazard ratio

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

IGRT : radiothérapie guidée par l'image

OR : odds-ratio

PORT : radiothérapie postopératoire

RCMI : radiothérapie avec modulation d'intensité

RT-3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

SBRT : stereotactic body radiation therapy

SCA : syndrome coronarien aigu

SHR : supplementary homicide report

V_{xGy} : volume recevant x Gy



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Impact de la radiothérapie thoracique sur les structures cardiaques

Impact of thoracic irradiation on cardiac structures



J. Eber, S. Nannini, I. Chambrelant, C. Le Fèvre, G. Noël*, D. Antoni

Department of radiation oncology, institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17, rue Albert-Calmette, 67200 Strasbourg, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 3 août 2021

Reçu sous la forme révisée

le 13 août 2021

Accepté le 19 août 2021

Mots clés :

Radiothérapie

Cœur

Toxicité cardiaque

Cancer du sein

Cancer pulmonaire

RÉSUMÉ

L'irradiation thoracique implique la protection du cœur en tant qu'organe à risque de complications. La dose moyenne cardiaque est le paramètre dosimétrique le plus étudié dans la littérature. Des données récentes remettent en cause sa pertinence devant la multiplicité des atteintes cardiaques, l'hétérogénéité de la distribution de dose et les possibilités techniques actuelles d'affiner la protection dosimétrique cardiaque. L'objectif de cette revue de la littérature est d'analyser les données scientifiques disponibles sur l'impact de la dose reçue aux sous-structures cardiaques. Une recherche d'articles, au moyen du moteur de recherche PubMed, a permis de sélectionner les études les plus pertinentes. Dix-neuf articles ont été sélectionnés, selon des critères préétablis, pour répondre à la problématique. Plusieurs études ont démontré une association significative entre des paramètres dosimétriques de certaines sous-structures cardiaques et effets secondaires cardiologiques, et proposent des contraintes dosimétriques à appliquer à ces sous-structures.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

Thoracic irradiation requires protection of the heart as an organ at risk of complications. The mean heart dose is the most studied dosimetric parameter in the literature. Recent studies question its relevance in view of the multiplicity of cardiac injuries, the heterogeneity of the cardiac dose distribution and the current technical possibilities to refine cardiac dosimetric protection. The objective of this literature review is to analyze the available scientific data on the impact of the dose received by the cardiac substructures. A search of articles using the PubMed search engine was used to select the most relevant studies. A total of 19 articles were selected according to pre-established criteria to answer the issue. Several studies found significant associations between dosimetric parameters of substructures and clinical cardiologic impact. Some proposed dose constraints for substructures.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Keywords:

Radiotherapy

Heart

Cardiotoxicity

Breast Cancer

Lung Cancer

1. Introduction

L'irradiation du thorax est inhérente à la radiothérapie des cancers du sein, bronchopulmonaires, de l'œsophage, du thymus et des lymphomes médiastinaux. L'augmentation des taux de survie des cancers localisés au thorax s'est accompagnée d'une majora-

tion de l'incidence et de la prévalence des complications tardives cardiaques et pulmonaires [1].

Dans le cadre de l'irradiation thoracique, le cœur est l'organe dont les contraintes de doses sont les moins bien connues, soulevant certaines polémiques lors de propositions de contraintes [2,3].

La difficulté de l'évaluation des maladies cardiaques, potentiellement induites par les radiations, est multifactorielle : une définition hétérogène de l'atteinte cardiaque, une évaluation clinique aléatoire des patients comme des cliniciens, un manque de données homogènes sur l'influence du terrain cardiovasculaire

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : g.noel@icans.eu (G. Noël).

<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.022>

1278-3218/© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

initial du patient et une incertitude dans l'évaluation des paramètres dosimétriques les plus optimaux. Les techniques de radiothérapie évoluant continuellement les données établies nécessitent régulièrement une actualisation.

La majorité des données de la littérature sur la cardiotoxicité post-radique concerne le cancer du sein et le lymphome de Hodgkin. En 2013, Darby et al. ont démontré une relation entre la dose moyenne cardiaque et une majoration du risque relatif d'événements coronariens majeurs de 7,4 % par Gy sans seuil, dans les suites d'une irradiation mammaire [4]. Ce résultat a été actualisé et confirmé par une étude portant sur des patientes traitées par irradiation conformationnelle tridimensionnelle (RT-3D) [5]. En 2016, Van Nimwegen et al. ont observé un résultat similaire sur plus de 2600 survivants d'un lymphome de Hodgkin avec un risque de maladie coronarienne qui augmentait linéairement de 7,4 % par Gy de dose moyenne cardiaque [6].

Dans ces études, le paramètre dosimétrique le plus étudié était la dose moyenne cardiaque. Celle-ci était connue soit via la dosimétrie, obtenue à partir d'une imagerie scanner adaptée, soit secondaire à des reconstructions dosimétriques. Cependant, la distribution de la dose au cœur est hétérogène [7], les tissus cardiaques ont une radiosensibilité différente [8,9]. La prédominance des atteintes ischémiques suggèrent qu'une diversité de contraintes de dose pourrait être nécessaire selon les sous-structures cardiaques et que, parmi elles, les artères coronaires pourraient être considérées comme les plus à risque. Parmi les trois principales artères coronaires (artère interventriculaire antérieure, artère circonflexe et artère coronaire droite), l'artère interventriculaire antérieure semble être, de par sa position anatomique, celle la plus à risque d'être exposée à de fortes doses d'irradiation, notamment lors des techniques d'irradiation mammaire par faisceaux tangentiels. Deux études suédoises ont retrouvé une majoration significative des sténoses coronariennes, en particulier dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure, chez les patientes irradiées, pour un cancer du sein gauche, en comparaison à celles traitées pour un sein droit [10,11].

Le cœur est un organe dont l'anatomie est complexe, constitué de muscles, d'artères et de valves et la délimitation de ces sous-structures est à la fois laborieuse, mais également chronophage. Cette complexité entraîne un manque d'uniformité entre les observateurs et pour un même observateur, nécessitant l'élaboration d'atlas de référence, afin d'homogénéiser la délimitation [12–16]. L'utilisation de logiciel d'autosegmentation de ces sous-structures permettrait un gain de temps, l'amélioration de la qualité de la délimitation et, par conséquent, dans le calcul de dose [17]. À ces difficultés consubstantielles à l'anatomie cardiaque s'ajoute celle de sa mobilité, dont la modélisation n'est pas aisément envisageable, rendant les calculs de doses relatifs.

À partir des données actuelles de la littérature, l'évaluation de l'impact clinique de la délimitation et de l'application de contraintes de dose à ces sous-structures cardiaques reste incertaine. Une meilleure analyse des données de la littérature est requise afin de définir les recommandations de protection les plus pertinentes. À l'ère de la radiothérapie, avec modulation d'intensité (RCMI), guidée par l'image (IGRT) où les structures sensibles aux doses peuvent être visualisées et délibérément évitées, ces données deviennent primordiales. La prévention de cette toxicité doit être prise en considération dès le choix du traitement, de sa préparation jusqu'au suivi du patient.

2. Méthodes

Une revue de la littérature, publiée entre 2015 et 2020, a analysé les articles rapportant, au moins, la dose moyenne dans le cœur ou à ses sous-structures, lors d'une irradiation thoracique.

Les critères d'éligibilité étaient les études prospectives ou rétrospectives concernant un traitement par radiothérapie thoracique, quelle que soit la technique d'irradiation, comprenant le relevé de paramètres dosimétriques avec, au minimum, la dose moyenne du cœur entier ou à l'une de ses sous-structures, ainsi qu'un impact clinique cardiaque ou la survie.

Les articles correspondants aux termes (« *Radiotherapy* »[Mesh] or « *Radiation* »[Mesh] or « *Radiation Oncology* »[Mesh] or « *Radiation Effects* »[Mesh]) and (*heart substructure*) or (*heart sub-structure*) or (*cardiac substructure*) or (*cardiac sub structures*) or (*left anterior descending artery*) ont été recherchés dans la base de données Medline, au moyen du moteur de recherche PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Dans chaque étude, les données, concernant le nombre de patients irradiés, le type de cancer, le suivi médian, la technique d'irradiation utilisée, la dose prescrite, les événements cardiaques, avec leur délai médian d'apparition, et les paramètres dosimétriques des sous-structures cardiaques disponibles, ont été recueillies (Tableau 1).

Cette revue de la littérature a été générée selon la méthode *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [36]. Au total, 172 articles ont été identifiés comme analysables. Parmi eux, 141 articles ont été exclus à la lecture du titre et de l'abstract. Parmi les 31 articles restants, après lecture du texte, 17 supplémentaires ont été éliminés ; un car il s'agissait d'une revue, 14 études rapportaient des analyses dosimétriques sans impact clinique et, pour deux autres articles, l'impact clinique n'était pas cardiaque. Finalement, 14 articles ont été retenus et quatre articles ont été rajoutés grâce aux références de ceux sélectionnés (Fig. 1).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques générales des études

Parmi les 18 études sélectionnées, 12 concernaient des patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules, trois pour des cancers du sein, une pour des cancers de l'œsophage, une pour des cancers pédiatriques et une pour des lymphomes. Six études évaluaient la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les stades localisés du cancer bronchique non à petites cellules, les autres études évaluaient la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dont une qui incluait aussi des patients traités en radiothérapie bidimensionnelle (2D.) La délimitation des sous-structures cardiaques a été réalisée selon différents atlas : huit ont utilisé l'atlas de Feng et al. [12], trois l'atlas du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 1106 [16], une l'atlas de Wheatley et al. [15], une l'atlas de Geuns et al. [14], trois n'ont pas utilisé d'atlas et deux n'ont pas précisé leur référence (Tableau 1).

3.2. Survie

Cinq études évaluaient l'association entre la survie et les paramètres dosimétriques des sous-structures cardiaques dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et pris en charge par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et RCMI. Les études de Mc William et al. ont identifié une zone cardiaque comme significativement associée à une moins bonne survie globale ($p < 0,001$). Cette zone correspondait à la base du cœur et comprenait l'atrium droit, l'artère coronaire droite et l'aorte ascendante. En analyse multifactorielle, la dose maximale, dans cette région cardiaque, était significativement liée à une moins bonne probabilité de survie globale, avec un rapport de risque de 1,01/Gy ($p = 0,03$), après prise en compte du volume tumoral ($p < 0,001$), du stade N ($p < 0,01$) et de l'état général du patient ($p = 0,01$). Une dose

Tableau 1

Revue de la littérature sur la place de l'impact de la dose sur les sous-structures cardiaques dans l'irradiation thoracique : critères d'études dans les 18 articles sélectionnés selon la méthode *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), données de radiothérapie et de suivi.

Auteur	Année	Primitif	Patients	Suivi médian	Prescription et technique de radiothérapie	Atlas utilisé	Dose moyenne cardiaque (DMC)	Délai médian atteint cardiaque	Résultats principaux
Yegya–Raman et al. [18]	2018	CBNPC stade II–III et IV oligo métastatique	140	47,4 mois	60 à 66 Gy en 1,8 ou 2 Gy par fr RT3D et RCMI	Feng et al. [12]	15,8 Gy (9,9–24,0 Gy)	15,3 mois	Ischémie : D_{moy} , $V_{5\text{Gy}}$, $V_{30\text{Gy}}$ au cœur, à l'IVA et aux ventricules en analyse univariée D_{moy} au cœur, à l'IVA et aux ventricules en analyse multivariée
Jang et al. [19]	2020	CBNPC stade III	258	27,5 mois au total et 38,9 mois pour les survivants	50 Gy à 72 Gy RT3D et RCMI	Pas d'atlas	10,6 Gy bas risque cardiaque 11,9 Gy haut risque cardiaque	24,2 mois	Ischémie : $V_{60\text{Gy}}$ chez les patients à risque cardiovasculaire ($p = 0,003$) 10 patients (3,8 %) ont présenté un événement indésirable cardiaque majeur
Vivekanandan et al. [20]	2017	CBNPC IIB/III	78	NC	63 à 73 Gy en 30 fr RT3D et RCMI	Feng et al. [12]	8,0 Gy _{EQD2} (0,4–29,2 Gy)	NC	Survie : D_{max} atrium gauche > 64 Gy 20 patients (38 %) présentaient des modifications de l'ECG 6 mois après RT Cardiotoxicité : $V_{45\text{Gy}}$ ventriculaire (HR = 1,50 ; $p = 0,027$)
Borkenhagen et al. [21]	2020	CBNPC stade I–IV	76	1,2 ans (0,2 à 5,1 ans)	60 Gy en 30 fr (44–69 Gy en 14–34 fr) RT3D	Wheatley et al. [15]	NC	1,2 ans	Taux de péricardite : 40,4 % Péricardite : D_{moy} , $V_{5\text{Gy}}$ et $V_{55\text{Gy}}$ cardiaques ; D_{moy} , $V_{5\text{Gy}}$, $V_{30\text{Gy}}$ et $V_{55\text{Gy}}$ péricarde Survie : $V_{30\text{Gy}}$ péricardique > 29 % et $V_{55\text{Gy}}$ péricardique > 21 % Proposition de contrainte : $V_{55\text{Gy}}$ péricardique \leq 21 %
Xue et al. [22]	2019	CBNPC stade I–III	94	58 mois (44 à 124 mois)	60–85,5 Gy en 2 ou 3,8 Gy par fr RT3D	RTOG 1106 [16]	13,9 Gy (0,2–46,9 Gy)	5,4 mois (1,0–24,7 mois)	Ischémie : D_{moy} , $V_{5\text{Gy}}$ et $V_{55\text{Gy}}$ cardiaques ; D_{moy} , $V_{5\text{Gy}}$, $V_{30\text{Gy}}$ et $V_{55\text{Gy}}$ péricarde Survie : $V_{30\text{Gy}}$ péricardique > 29 % et $V_{55\text{Gy}}$ péricardique > 21 % Proposition de contrainte : $V_{55\text{Gy}}$ péricardique \leq 21 %
Wang et al. [23]	2017	CBNPC stade III	112 patients	8,8 ans	74 Gy en 37 fr RT3D	Feng et al. [12]	12,3 Gy	Ischémie : 26 mois (9–68 mois) Arythmie : 23 mois (1–190 mois) Péricardite : 28 mois (7–58 mois)	Ischémie : $V_{5\text{Gy}}$, $V_{30\text{Gy}}$ et D_{moy} ventricule gauche, $V_{5\text{Gy}}$ cœur Arythmie : $V_{60\text{Gy}}$ atrium droit, $V_{5\text{Gy}}$ $V_{30\text{Gy}}$ et D_{moy} cœur Péricardite : $V_{30\text{Gy}}$ et D_{moy} atrium gauche, $V_{60\text{Gy}}$ atrium droit, $V_{60\text{Gy}}$ cœur Cardiotoxicité globale : D_{moy} cardiaque \geq 20 Gy taux plus élevé d'évènements cardiaques Survie : absence d'association avec la dose cardiaque
McWilliam et al. [24]	2017	Poumon	1101	NC	55 Gy en 20 fr RT3D et RCMI	Pas d'atlas	NC	NC	Survie : D_{max} base du cœur > 8,5 Gy associé à une survie plus faible (HR : 1,2 ; $p < 0,001$)
McWilliam et al. [25]	2020	Poumon (CBNPC)	978	NC	55 Gy en 20 fr RT3D et RCMI	Pas d'atlas	NC	NC	Survie : D_{max} atrium droit, l'artère coronaire droite, et l'aorte ascendante (HR : 1,01/Gy ; $p = 0,03$) Contrainte : D_{max} base du cœur < 23 Gy _{EQD2}
Reshko et al. [26]	2018	74 CBNPC et 2 CBPC stade localisé	76	35 mois (1–130 mois)	40 Gy en 4 fr ou 60 Gy en 8 SBRT	Feng et al. [12]	1,90 Gy _{EQD2} (0,04–11,00 Gy)	19 mois	Survie : pas de corrélation Cardiotoxicité globale : pas de corrélation Une maladie cardiaque préexistante était associée à un nombre accru d'évènements cardiaques après la radiothérapie ($p = 0,039$)

Tableau 1 (Continued)

Auteur	Année	Primitif	Patients	Suivi médian	Prescription et technique de radiothérapie	Atlas utilisé	Dose moyenne cardiaque (DMC)	Délai médian atteint cardiaque	Résultats principaux
Wong et al. [27]	2018	CBNPC stade 1	189 patients	35,3 mois	54 Gy en 3 fr ou 48 Gy en 4 fr ou 60 Gy en 8 fr SBRT	RTOG 1106 [16]	2,65 Gy	NC	Survie : D _{max} aux ventricules ($p = 0,05$)
Stam et al. [28]	2017	CBNPC stade T1a–T2bN0	803	34,8 mois (0,1–121,5 mois)	54 Gy en 3 fr (58,5 %), 48 Gy en 4 fr (18,8 %), et 60 Gy en 5 (6 %) ou 8 fr (3 %) SBRT	Feng et al. [12]	12,9 Gy _{EQD2}	NC	Survie : D _{max} atrium gauche (HR = 1,005 ; $p = 0,035$) et D _{90%} veine cave supérieure (HR = 1,025 ; $p = 0,008$)
Chan et al. [29]	2020	CBNPC stade localisé	112	5,1 ans (2,8–7,9 ans) pour les survivants	54 Gy en 3 fr si périphérique et 50 Gy en 4–5 fr si central SBRT	RTOG 1106 [16]	1,66 Gy	25 mois (7 jours à 54 mois)	Survie : V _{10Gy} ventricule droit (HR = 0,457 ; IC95 % 0,183–1,114 ; $r = -0,20$; $p = 0,026$) Survie globale 5,3 ans si V _{10Gy} < 4 % vs 2,4 ans si V _{10Gy} > 4 %
Mansouri et al. [30]	2019	Cancers pédiatriques	1281 (239 cas et 1042 témoins)	19,7 ans	NC	Non précisé	12,3 Gy (0,004–49,1 Gy) cas 2,1 Gy (0,005 à 45,3 Gy) témoins	NC	Insuffisance cardiaque : risque multiplié par 3,6 si V _{30Gy} ventricule gauche > 10 %
Hahn et al. [31]	201	Lymphome de Hodgkin Stade I/II (92 %) Stade III/IV (8 %)	125	10,38 ans	35 Gy en 20 fr sauf 2 patients (30 Gy en 17 fr et 25 Gy en 20 fr) 98 % d'irradiation en mantelet, 74 % accélérateur linéaire et 26 % cobalthérapie	Geuns et al. [14]	24,9 Gy (3,6–32,7 Gy)	NC	Ischémie : V _{5Gy} IVA (HR = 0,98, $p = 0,003$), V _{20Gy} artère circonflexe ((HR = 1,03 ; $p < 0,001$))
Van den Bogaard et al. [32]	2017	Sein	910	7,6 ans (0,1–10,1 ans)	50,4 Gy en 28 fr ± boost 14 or 16,8 Gy RT3D	Feng et al. [12]	2,37 Gy	NC	Ischémie : V _{5Gy} ventricule gauche L'incidence cumulative des SCA a augmenté de 16,5 % par Gy de DMC (IC 95 % : 0,6–35,0 ; $p = 0,042$) Ischémie : D _{moy} IVA
Wennstig et al. [33]	2019	Sein	182	NC	50 Gy en 25 fr (71,4 %) RT3D	Feng et al. [12]	2,7 Gy sein gauche 0,6 Gy sein droit	NC	Ischémie : D _{moy} IVA
Taylor et al. [34]	2018	Sein	456	NC	Tangentiel (41 %), électron ou orthovoltage antérieur (34 %), cobalt (16 %) et mégavoltage antérieur (9 %) RT2D	Non précisé	7,1 Gy sein gauche 3,1 Gy sein droit	NC	Ischémie : doses dans le ventricule gauche et les artères coronaires
Ogino et al. [35]	2017	Œsophage	86	56,5 mois (25–125 mois)	40 à 45 Gy RT3D	Feng et al. [12]	NC	6 mois (2–108 mois)	Péricardite : D _{moy} , V _{5–55Gy} cardiaque, D _{moy} V _{5–50Gy} péricarde Contrainte : V _{50Gy} au péricarde ≤ 17 %

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; RT3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; NC : non connues.

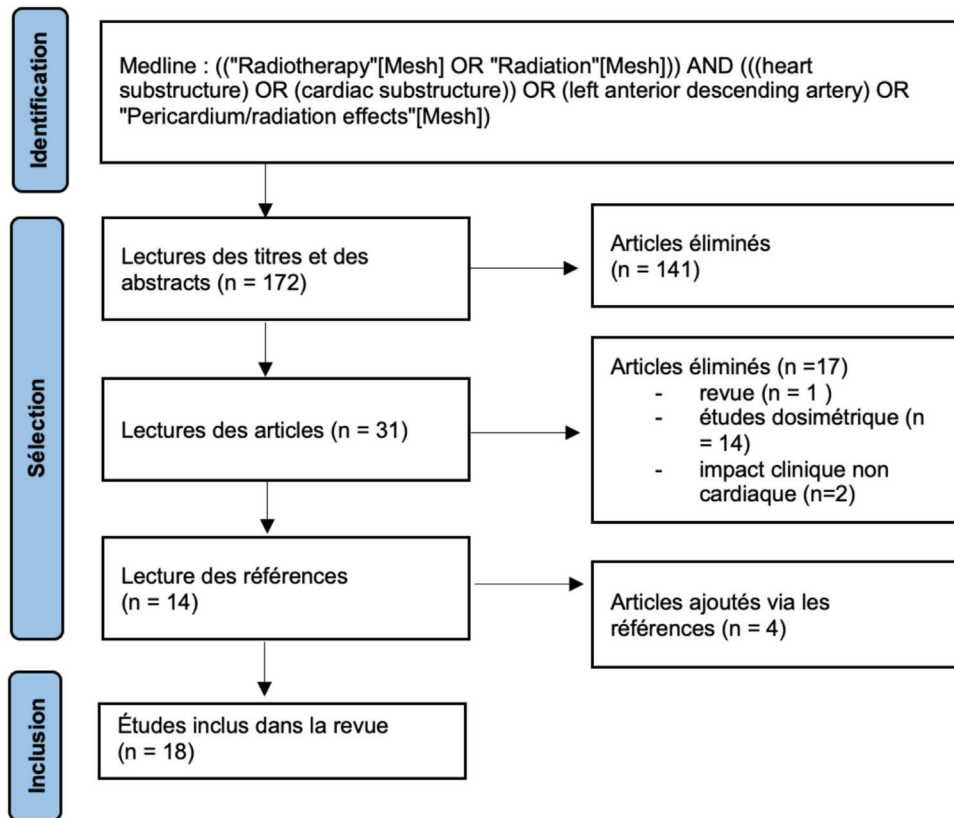


Fig. 1. Revue de la littérature afin de déterminer l'impact clinique de la dose sur les sous-structures cardiaques : modalités de sélection des articles.

maximale de 23 Gy, équivalente en fractions de 2 Gy ($G_{Y_{EQD2}}$), a été identifiée par les auteurs comme une contrainte de dose dans cette région cardiaque [24,25].

L'analyse des données de l'essai d'escalade de dose IDEAL-CRT a démontré une association péjorative significative entre la survie globale et une dose ≥ 63 Gy dans l'oreillette gauche [20].

Dans l'étude de Xue et al., les V_{30Gy} et V_{55Gy} péricardiques étaient significativement corrélées à la survie globale, contrairement à la présence d'un épanchement péricardique et aux paramètres dosimétriques du cœur entier (V_{xGy} : volume recevant \times Gy) [22].

Dans l'étude de Borkenhagen et al., aucun paramètre dosimétrique des sous-structures cardiaques n'était associé à la survie globale. Cependant, en analyse multifactorielle, l'apparition d'une cardiotoxicité post-radique était significativement prédictive de la survie globale (HR [Hazard Ratio] = 12,7 ; $p < 0,001$).

Quatre études ont évalué l'association entre la survie globale et les paramètres dosimétriques des sous-structures cardiaques dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade localisé et pris en charge par radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Une première étude, concernant 803 patients, avec un suivi médian de 34,8 mois, retrouvait, en analyse multifactorielle, que la dose maximale dans l'atrium gauche (médiane : 6,5 $G_{Y_{EQD2}}$ (0,009–197) ; HR = 1,005 ; $p = 0,035$), et la $D_{90\%}$ de la veine cave supérieure (médiane 0,59 $G_{Y_{EQD2}}$ (0,003–70) ; HR = 1,025 ; $p = 0,008$) étaient significativement associées au décès non lié au cancer. L'analyse de sensibilité a identifié la région supérieure du cœur (oreillettes et gros vaisseaux) comme étant significativement associée au décès non lié au cancer [28]. Dans l'étude de Wong et al., les dossiers de 189 patients ont été évalués, sur une durée médiane de surveillance de 37,3 mois (IC95 % [intervalle de confiance à 95 %] : 29,8–45,3). Les taux de survie globale à 2 et 5 ans étaient, respectivement, de 66,2% (IC95 % : 59,8–73,4) et 30,0% (IC95 % : 23,6–38,1).

En analyse unifactorielle, la dose maximale dans les ventricules ($p = 0,02$) et celle dans le nœud sino-auriculaire ($p = 0,05$) étaient associées au décès non lié au cancer. En analyse multifactorielle, la dose maximale dans les deux ventricules était associée aux décès non liés au cancer ($p = 0,05$) [27]. Chan et al. ont analysé les dossiers de 112 patients avec une médiane de suivi des patients survivants de 5,1 ans (2,8–7,9 ans). Les auteurs ont conclu à une association statistiquement significative entre le V_{10Gy} du ventricule droit et la survie globale (HR = 0,457 ; IC95 % : 0,183–1,114 ; $r = -0,20$; $p = 0,026$). La médiane de la survie globale était de 2,4 ans lorsque le V_{10Gy} était supérieur à 4%, et de 5,3 ans lorsqu'il était inférieur à 4% [29].

Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une étude rétrospective évaluant les dossiers de 74 patients avec un suivi médian de 35 mois (1–130 mois). Il a été constaté une grande variabilité de la dose reçue par les sous-structures cardiaques : la dose moyenne cardiaque était de 1,90 $G_{Y_{EQD2}}$ (0,04–11,00 Gy) et la dose maximale moyenne reçue par l'artère interventriculaire antérieure était de 5,67 Gy (0,04–48,60 $G_{Y_{EQD2}}$). Une maladie cardiaque préexistante était associée à un nombre accru d'événements cardiaques après l'irradiation ($p = 0,039$). Cependant, ni la dose délivrée dans le cœur entier, ni celles dans les sous-structures cardiaques n'ont été associées aux événements cardiaques ou à la survie globale [26].

3.3. Cardiotoxicité globale

Borkenhagen et al. ont rétrospectivement analysé les paramètres dosimétriques cardiaques associés à la cardiotoxicité chez 76 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, pris en charge par radiothérapie en conditions stéréotaxiques, entre 2010 et 2015. Avec un suivi médian de 1,2 ans, la cardiotoxicité comprenait un épanchement péricardique ($n = 16$), une arythmie auriculaire ($n = 5$) et une valvulopathie ($n = 1$). Selon l'analyse

unifactorielle, les prédicteurs dose–volume significatifs de la cardiotoxicité incluaient la dose moyenne, le $V_{30\text{ Gy}}$ et le $V_{45\text{ Gy}}$ dans la structure d'intérêt (péricarde, atrium, ventricule). Selon l'analyse multivariée, seul un $V_{45\text{ Gy}}$ ventriculaire plus élevé était associé à une augmentation de la cardiotoxicité (HR = 1,50 ; $p = 0,027$) [21].

3.4. Risque ischémique

Concernant les événements cardiaques ischémiques, Yegya et al. ont montré, chez 140 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, qu'en plus de la dose moyenne cardiaque et de la fonction cardiaque basale, une majoration significative des ischémies coronariennes aiguës était liée à la dose dans les ventricules et dans l'artère interventriculaire antérieure [18]. Cette corrélation entre la dose ventriculaire et le risque ischémique était retrouvée dans l'étude de Jang et al., où le $V_{60\text{ Gy}}$ du ventricule gauche était significativement associé au syndrome coronarien aigu (SCA) (SHR [Supplementary Homicide Report] = 9,60 ; IC95 % = 1,33–72,30 ; $p = 0,026$). Chez les patients ayant un risque cardiovasculaire élevé, le $V_{60\text{ Gy}}$ du ventricule gauche > 0 % était un facteur pronostique négatif de SCA ($p = 0,003$). En revanche, chez les patients présentant un faible risque cardiovasculaire, le $V_{60\text{ Gy}}$ dans le ventricule gauche n'était pas associé aux événements coronariens ($p = 0,242$) [19].

Chez 112 patients irradiés pour un cancer bronchique non à petites cellules de stade 3, un résultat similaire a été retrouvé avec une corrélation significative entre les événements ischémiques et les paramètres dosimétriques dans le ventricule gauche avec notamment le $V_{5\text{ Gy}}$ (HR = 1,03/% ; $p = 0,008$), le $V_{30\text{ Gy}}$ (HR = 1,03/% ; $p = 0,012$) et la dose moyenne (HR = 1,05/Gy ; $p = 0,014$) qui avaient les plus fortes corrélations [23].

Concernant les cancers du sein, l'analyse d'une cohorte rétrospective de 910 patientes, atteintes d'un cancer du sein et traitées par irradiation adjuvante, a retrouvé une majoration de l'incidence cumulée des événements coronariens aigus de 16,5 % par Gy (IC 95 % : 0,6–35,0 ; $p = 0,042$). Le $V_{5\text{ Gy}}$ du ventricule gauche était un meilleur paramètre prédictif d'atteinte coronarienne que la dose moyenne cardiaque [32]. Wennstig et al. ont évalué la relation entre les doses reçues dans les artères coronaires et la localisation d'une sténose coronaire ayant nécessité une intervention chez 182 patientes après une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle pour un cancer du sein entre 1992 et 2012. L'odds-ratio (OR) variait en fonction de la dose reçue par la portion moyenne de l'artère interventriculaire antérieure ($p = 0,005$). Chez les femmes recevant des doses moyennes de 5 à 20 Gy au niveau de la portion moyenne de l'artère interventriculaire antérieure, l'OR ajusté était de 1,24 (IC 95 % : 0,52 à 2,95) par rapport aux femmes ayant reçues des doses moyennes de 0 à 1 Gy. Lorsque les doses moyennes étaient supérieures à 20 Gy, l'OR était de 5,23 (IC 95 % : 2,01–13,6) [33].

Une étude similaire a été menée chez 456 femmes irradiées pour un cancer du sein, entre 1958 et 2001, et ayant souffert d'un événement coronarien majeur. La localisation des lésions cardiaques a été documentée, ainsi que les doses reçues dans les ventricules et dans les coronaires. Parmi les femmes présentant une lésion ventriculaire gauche, 243 étaient irradiées pour un cancer du sein gauche et 171 du sein droit (rapport gauche/droit : 1,42 ; IC à 95 % : 1,17–1,73), avec un différentiel de dose reçue au ventricule gauche de 7,7 Gy (dose moyenne du côté gauche : 8,3 Gy ; dose moyenne du côté droit : 0,6 Gy). Le rapport était encore plus important lorsque l'apex du ventricule gauche était évalué avec un rapport sein gauche/droit de 4,64 (95 % CI : 2,42–8,90) et un différentiel de dose de 21,6 Gy. Concernant les lésions de la portion moyenne/distale de l'artère interventriculaire antérieure, le rapport sein gauche/droit était de 2,33 (95 % CI : 1,19–4,59) correspondant à une différence de dose de 38,8 Gy [34].

Dans l'étude de Hahn et al., portant sur 125 patients, irradiés dans le cadre d'un lymphome de Hodgkin, l'évaluation des toxicités cardiaques ischémiques était plus performante en utilisant le modèle d'analyse basé sur l'âge et la dose dans les artères coronaires, notamment le $V_{5\text{ Gy}}$ de l'artère interventriculaire antérieure et le $V_{20\text{ Gy}}$ de l'artère circonflexe gauche [31].

3.5. Péricardite

Une étude a évalué l'apparition d'une péricardite et les paramètres dosimétriques du péricarde chez 86 patients pris en charge par chimioradiothérapie pour un cancer de l'œsophage. Parmi eux, 49 patients ont présenté une péricardite, l'analyse unifactorielle a montré que la dose moyenne et les $V_{5\text{ Gy}}$ à $V_{55\text{ Gy}}$ cardiaques, ainsi que la dose moyenne et les $V_{5\text{ Gy}}$ à $V_{50\text{ Gy}}$ péricardiques avaient toutes une corrélation significative sur l'incidence de la péricardite. Le $V_{50\text{ Gy}}$ du péricarde, chez les patients atteints d'une péricardite, variait de 17,1 à 21,7 %. Les auteurs de l'étude ont proposé une valeur seuil optimale pour prévenir un épanchement péricardique symptomatique avec un $V_{50\text{ Gy}}$ du péricarde $\leq 17\%$ [35].

Xue et al. ont évalué l'association entre la dose dans le cœur et dans le péricarde chez 94 patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules de stade 3 [22]. Le taux de péricardite était de 40,4 % avec un délai d'apparition médian de 5,4 mois (1,0–24,7 mois) à partir du début de l'irradiation. L'apparition d'un épanchement péricardique était liée, de manière significative, à la dose moyenne, aux $V_{5\text{ Gy}}$, $V_{30\text{ Gy}}$ et $V_{55\text{ Gy}}$ du péricarde et à la dose moyenne, aux $V_{5\text{ Gy}}$, et $V_{55\text{ Gy}}$ du cœur. Il est important de noter que ces études n'évaluaient que le péricarde en tant que sous-structure cardiaque. D'autres sous-structures ont été évaluées, dans l'étude de Wang et al., où l'incidence d'une péricardite à deux et quatre ans était, respectivement, de 3,6 % et 6,3 %. Une association significative, entre les événements péricardiques et la dose dans le cœur entier, dans les atriums droit et gauche, a été démontrée, mais pas avec la dose dans le ventricule gauche. Les paramètres dosimétriques des sous-structures présentant les plus fortes associations étaient le $V_{30\text{ Gy}}$ de l'atrium gauche (HR = 1,03/% ; $p = 0,001$), la dose moyenne dans l'atrium gauche (HR = 1,04/Gy ; $p = 0,002$), le $V_{60\text{ Gy}}$ dans le cœur entier (HR = 1,04/% ; $p = 0,004$) et le $V_{60\text{ Gy}}$ de l'atrium droit (HR = 1,02/% ; $p = 0,005$) [23].

3.6. Insuffisance cardiaque

Dans l'étude de Mansouri et al., évaluant le risque d'insuffisance cardiaque de 239 patients, pour 1042 témoins chez des patients irradiés dans un contexte de cancer pédiatrique, l'incidence cumulative d'insuffisance cardiaque était de 2,5 % (IC 95 % : 2,1–2,9 %) à 30 ans et 5,7 % (IC 95 % : 5,0–6,6 %) à 50 ans. Parmi les patients qui n'avaient pas reçu d'anthracycline, le risque d'insuffisance cardiaque était multiplié par 3,6 (IC 95 % : 1,3–10,1) lorsque la $D_{10\%}$ ($D_{1\%} \times \% : \text{dose dans } \% \text{ du volume}$) du ventricule gauche était $\geq 30\text{ Gy}$, par rapport aux patients qui n'avaient été exposés ni à l'irradiation ni aux anthracyclines. Lorsque 50 % du volume ou plus du ventricule gauche avait reçu $\geq 30\text{ Gy}$, le rapport de risque atteignait 24,6 (IC 95 % : 10,3–58,7) [30]. Yegya–Raman et al. ont regroupé les syndromes coronariens aigus et les insuffisances cardiaques et ont retrouvé une majoration significative de ces atteintes liées à la dose dans les ventricules et dans l'artère interventriculaire antérieure [18].

3.7. Troubles du rythme

Wang et al. ont évalué les paramètres dosimétriques, associés aux événements arythmiques, chez 112 patients irradiés pour un cancer bronchique non à petites cellules de stade 3. Douze patients ont présenté de nouveaux événements arythmiques (huit

fibrillations auriculaires, deux *flutters* auriculaires, un bloc auriculoventriculaire complet, un syndrome du sinus malade), avec un délai d'apparition médian de 23 mois après la radiothérapie. Les paramètres qui avaient la plus forte association étaient le $V_{5\text{ Gy}}$ cardiaque (HR : 1,02/% ; $p=0,042$), le $V_{30\text{ Gy}}$ cardiaque (HR : 1,02/% ; $p=0,051$), la dose moyenne cardiaque (HR : 1,02/Gy ; $p=0,054$) et le $V_{60\text{ Gy}}$ de l'atrium droit (HR : 1,02/% ; $p=0,047$). L'étude de Vivekanandan et al. a évalué les modifications des électrocardiogrammes, réalisés 6 mois après une radiothérapie pulmonaire, chez 78 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade 3 traités dans l'essai d'escalade de dose IDEAL-CRT. Des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) à 6 mois ont été observées chez 38 % des patients, il n'a cependant pas été retrouvé d'association entre ces modifications et des paramètres dosimétriques dans des structures cardiaques spécifiques [20]. Une autre étude n'a pas retrouvé d'association significative [18].

4. Discussion

4.1. Techniques anciennes

Historiquement, les données sur les cardiopathies radio-induites après une irradiation thoracique concernaient principalement les patients atteints d'un cancer du sein, d'un lymphome ou d'un cancer pédiatrique [5,37,38]. Cependant, ces études présentaient plusieurs limites telles que l'utilisation de techniques d'irradiation actuellement obsolètes [4], des doses cardiaques ne reflétant pas la réalité pratique ou encore une analyse dosimétrique biaisée par l'utilisation de reconstruction à partir de données bidimensionnelles [39,40]. Les progrès majeurs réalisés en radiothérapie au cours des dernières décennies comme la planification du traitement en trois dimensions ont conduit à une réduction continue de la dose cardiaque. Lors d'une irradiation tangentielle mammaire gauche, Taylor et al. ont décrit une réduction de la dose cardiaque moyenne au cours des décennies, de 13,3 Gy dans les années 1970, à 4,7 Gy dans les années 1990 et 2,3 Gy en 2006 [39,41,42]. De même, lors de l'irradiation des lymphomes thoraciques, la réduction récente des volumes de traitement et des doses prescrites ont rendu obsolètes les doses moyennes cardiaques rapportées dans les études historiques. La technique « *involved fields* » a montré des doses moyennes cardiaques médianes de 17,2 Gy pour des doses prescrites de 35,0 Gy et la technique « *involved nodes* » a conduit à des doses encore plus faibles (médianes de 7,7–12,0 Gy pour des doses prescrites de 36 Gy) [43–46]. La RCMI a permis une réduction des histogrammes doses volumes, avec toutefois un croisement des courbes à 7 Gy, signant l'augmentation des faibles doses cardiaques avec l'usage de la RCMI [47].

4.2. Survenue plus précoce de l'atteinte cardiaque

Les cardiopathies radio-induites ont été considérées comme des toxicités tardives survenant plus de 10 ans après irradiation et concernant principalement les survivants du cancer du sein et du lymphome de Hodgkin dont le pronostic était plus favorable [48–52]. La complication cardiaque la plus fréquemment étudiée était le risque ischémique secondaire aux événements coronariens radio-induits supposément liés à l'accélération de l'athérosclérose [10,11,53]. Cependant, Van den Boogard et al. ont montré une relation dose-effet pour les événements coronariens survenant dans les cinq premières années après irradiation mammaire [32], comme Darby et al. [4]. Ceci avait également été mis en évidence chez les patients atteints de lymphome [54]. De plus, Marks et al. ont observé des défauts de perfusion ventriculaire gauche, dès les six premiers mois, suivant l'irradiation, chez 27 % des patientes atteintes d'un cancer du sein, et deux ans suivant l'irradiation

chez 42 % d'entre elles [55]. La précocité de l'atteinte cardiaque remet en cause le phénomène d'athérosclérose qui progresse relativement lentement. D'autres mécanismes biologiques en sont, de ce fait, très probablement responsables, comme les dommages microvasculaires, l'altération de la perfusion myocardique et/ou du métabolisme des acides gras [56–59]. L'évaluation des mécanismes sous-jacents des lésions cardiaques précoces, induites par l'irradiation et utilisant des techniques d'imagerie modernes, est actuellement en cours [60].

4.3. Données récentes sur la dose cardiaque dans l'irradiation des cancers bronchiques non à petites cellules

L'évaluation de ces atteintes cardiaques post-radiques précoces est également pertinente chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. Ces patients sont généralement plus âgés que ceux atteints d'un cancer du sein ou d'un lymphome, ils reçoivent des doses cardiaques plus élevées et présentent davantage d'affections cardiopulmonaires sous-jacentes et de facteurs de risque communs de cardiopathie ischémique. La combinaison de ces facteurs de risque accentue probablement les dommages cardiaques induits par l'irradiation [26,61–64]. Dans l'étude de Jang et al., le risque d'événements coronariens aigus était associé au risque cardiovasculaire de base et le $V_{60\text{ Gy}}$ du ventricule gauche n'avait pas d'impact sur l'incidence dans le groupe à faible risque cardiovasculaire. En revanche, le $V_{60\text{ Gy}}$ du ventricule gauche entraînait une augmentation de l'incidence cumulative des événements coronariens dans le groupe à haut risque cardiovasculaire. Ce résultat suggère la nécessité d'un dépistage actif chez les patients présentant un risque coronarien élevé, conformément aux directives actuelles, qui recommandent une prévention primaire des maladies cardiovasculaires [19].

L'étude 0617 du RTOG sur l'escalade de la dose d'irradiation, dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade III, a révélé que la survie médiane des patients du groupe, recevant la dose la plus élevée de 74 Gy, était inférieure à celle des patients du groupe recevant la dose standard de 60 Gy (20,3 mois, contre 28,7 mois, respectivement). Le suivi médian, dans cet essai, était d'un peu moins de deux ans, suggérant que la cardiotoxicité se produisait vraisemblablement quelques mois à quelques années après le traitement, soit beaucoup plus tôt que ne le suggèrait la littérature [65]. L'étude LungART (*Lung Adjuvant Radiotherapy Trial*) de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) a évalué le bénéfice de la radiothérapie postopératoire (PORT) chez 501 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade pN2 avec un suivi médian de 4,8 ans. Deux cent cinquante-deux patients étaient inclus dans le groupe PORT et 249 dans le groupe contrôle (surveillance postopératoire). La survie globale à trois ans était de 66,5 % (IC 95 % = 59–73) chez les patients du groupe PORT, contre 68,5 % (IC 95 % = 61–75) chez les patients du groupe contrôle. La toxicité cardiaque était évaluée par une échographie annuelle durant le suivi, il a été observé une surmortalité de cause cardiopulmonaire (16,2 %, contre 2,0 %), ainsi qu'une majoration de la toxicité cardiopulmonaire de grades 3 et 4 (10,8 %, contre 4,9 %) dans le groupe PORT. Seul le cœur et non ses sous-structures était délimité et la contrainte dosimétrique du volume cardiaque était un $V_{35\text{ Gy}}$ inférieur à 30 %. Des analyses statistiques supplémentaires sont actuellement en cours pour évaluer la corrélation entre les contraintes dosimétriques cardiaques et les conséquences cliniques [66].

4.4. Pertinence de la dose moyenne cardiaque

La majorité des études concernant l'impact sur le cœur de l'irradiation thoracique ont principalement analysé la dose dans le cœur entier, voire uniquement la dose moyenne cardiaque [4,67].

Dans l'irradiation des carcinomes bronchiques non à petites cellules, de multiples paramètres dosimétriques de la dose dans le cœur entier, autre que la dose moyenne, étaient significativement associés à une diminution de la survie globale. L'essai 0617 du RTOG a montré que le $V_{5\text{ Gy}}$ et le $V_{30\text{ Gy}}$ étaient des prédicteurs importants de la survie des patients atteints d'un cancer pulmonaire [65]. Une analyse secondaire de l'étude du RTOG 0617, publiée deux ans plus tard, a identifié le $V_{40\text{ Gy}}$ comme le paramètre dosimétrique le plus fortement associé à la survie [68]. D'autres études ont rapporté des associations significatives entre la survie globale et le $V_{5\text{ Gy}}$, le $V_{30\text{ Gy}}$ et le $V_{50\text{ Gy}}$ du cœur [69,70]. Lors d'une irradiation mammaire tangentielle, des doses nettement plus élevées que la dose moyenne cardiaque, allant jusqu'à plus de 30Gy, ont été observées dans l'apex et dans le segment apical-antérieur [71,72]. Cette inhomogénéité de la distribution de la dose dans le cœur apparaissait comme un facteur prédictif significatif d'une majoration du risque de cardiotoxicité post-radique [31], rendant la dose moyenne cardiaque peu représentative de la dose spécifique à chaque sous-structures cardiaques [2].

4.5. Irradiation en conditions stéréotaxiques et dose cardiaque

Seules des données concernant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, dans la prise en charge des carcinomes bronchiques non à petites cellules, ont été rapportées. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade précoce ont un pronostic plus favorable que ceux de stade localement évolué et les patients sont donc plus susceptibles de survivre et de voir se développer une

toxicité cardiaque [73]. Pourtant, malgré un bon taux de contrôle tumoral locorégional et une prévalence modérée de métastases à distance, les taux de survie à cinq ans reste faible (41,2 %), ce qui laisse supposer que des facteurs de mortalité autre que l'évolution carcinologique existent [74]. Contrairement à la radiothérapie classique fractionnée, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques traite des volumes plus petits en utilisant moins de fractions pour délivrer des doses biologiques plus élevées. Par conséquent, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques offre une dosimétrie cardiaque sensiblement différente où le cœur entier est soumis à des doses moyennes plus faibles, mais où certaines parties du cœur pouvaient être exposées à des doses de rayonnement plus élevées. L'étude de Reshko et al. a montré une grande hétérogénéité de la dose reçue par les sous-structures cardiaques : la dose cardiaque moyenne était de 1,90 Gy_{EQD2} (0,04–11,0) et la dose maximale moyenne reçue par l'artère interventriculaire antérieure était de 5,67 Gy_{EQD2} (0,04–48,6) [26]. L'étude de l'association des doses dans les sous-structures cardiaques et de la survie globale retrouvait des résultats significatifs [27–29], contrairement à la dose au cœur entier [75].

4.6. Dose dans les sous-structures cardiaque

Dans la littérature, la majorité des études concernant les cardiopathies radio-induites a utilisé une planification bidimensionnelle. Les doses reçues par le cœur étaient estimées à partir de radiographies de simulation [4], par simulation virtuelle utilisant la tomодensitométrie d'un patient comparable [39] ou par la

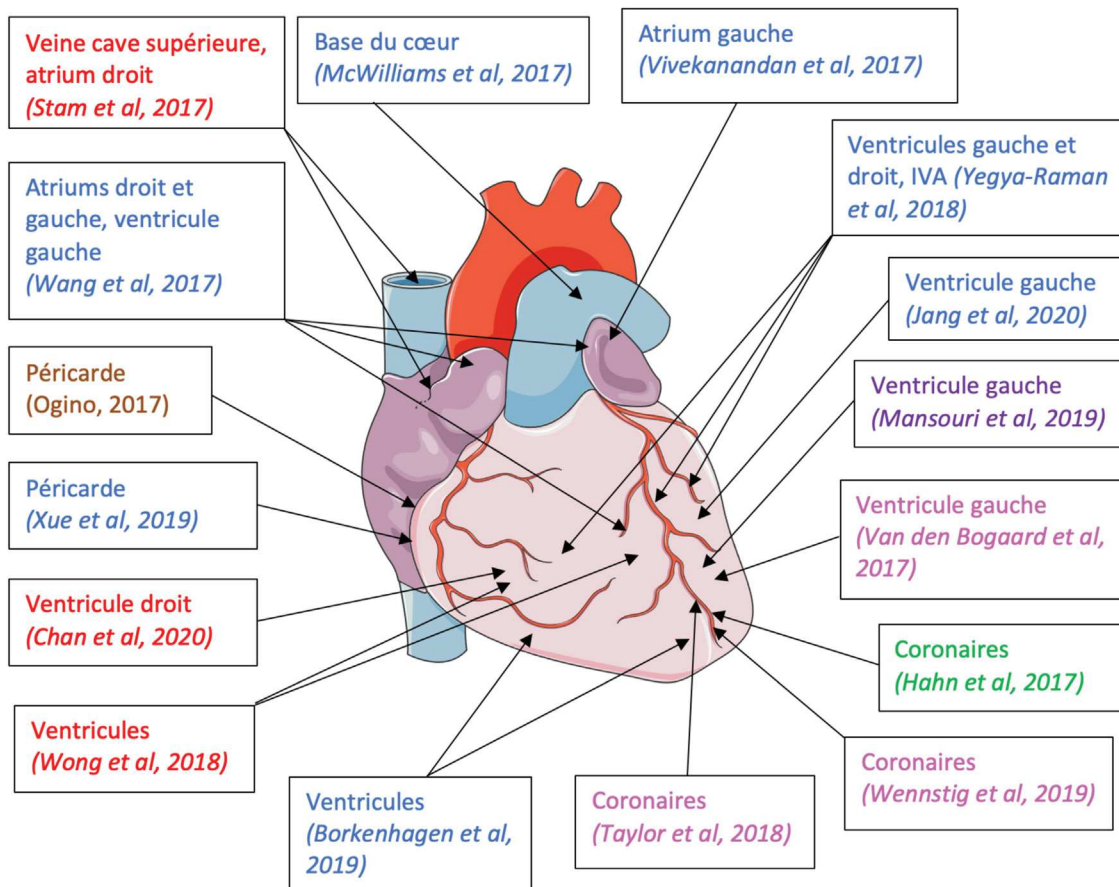


Fig. 2. Sous-structures cardiaques significativement associées à des événements cardiaques ou à la survie globale. Les étiquettes en bleu révèlent les études portant sur l'irradiation des carcinomes bronchiques non à petites cellules en fractionnement classique, celles en rouge les carcinomes bronchiques non à petites cellules traités par irradiation en conditions stéréotaxiques, celles en rose sur les cancers du sein, celles en violet sur les cancers pédiatriques, celles en vert sur les lymphomes et celles en marron sur les cancers de l'œsophage.

Tableau 2

Revue de la littérature sur l'impact de la dose sur les sous-structures cardiaques dans l'irradiation thoracique : contraintes dosimétriques disponibles pour les sous-structures définies selon les atlas correspondants.

Sous-structures	Contraintes dosimétriques	Techniques d'irradiation	Atlas	Auteur
Ventricule gauche	$V_{60\text{Gy}} < 0\%$ chez les patients avec FDRCV	RT3D et RCMI	Pas d'atlas	Jang et al. [19]
Ventricule droit	$V_{30\text{Gy}} < 10\%$	NC	Non précisé	Mansouri et al. [30]
Atrium gauche	$V_{10\text{Gy}} < 4\%$	RTS	RTOG 1106 [16]	Chan et al. [29]
Péricarde	$D_{\text{max}} < 64\text{Gy}$	RT3D et RCMI	Feng et al. [12]	Vivekanandan et al. [20]
	$V_{55\text{Gy}} \leq 21\%$	RT3D	RTOG 1106 [16]	Xue et al. [22]
	$V_{50\text{Gy}} \leq 17\%$	RT3D	Feng et al. [12]	Ogino et al. [35]
Base du cœur	$D_{\text{max}} < 8,5\text{Gy}$	RT3D et RCMI	Pas d'atlas	McWilliam et al. [24]
Base du cœur (atrium droit, artère coronaire droite, aorte ascendante)	$D_{\text{max}} < 23\text{Gy}_{\text{EQD2}}$	RT3D et RCMI	Pas d'atlas	McWilliam et al. [25]

RT3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; RTS : radiothérapie en conditions stéréotaxiques ; FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire NC : non connus.

distance maximale du cœur par rapport au bord du faisceau tangent d'irradiation [40]. Ces méthodes ne permettaient pas d'évaluer la dose aux sous-structures cardiaques, ce qui est maintenant possible grâce à la tomodensitométrie pour la planification du traitement. Le cœur est complexe et peut présenter des dysfonctionnements autres que l'insuffisance ventriculaire induite par l'ischémie qui était le dysfonctionnement le plus souvent rapporté. Chez près de 2000 patients traités pour un lymphome de Hodgkin, dans le cadre de neuf essais européens, la cardiopathie ischémique a été le premier événement cardiaque chez seulement 19 % des 703 patients qui ont vu se développer une maladie cardiovasculaire. Les autres événements initiaux comprenaient l'arythmie (16 %), l'insuffisance cardiaque (12 %), la valvulopathie (11 %) et la péricardite (5 %) [76]. L'hétérogénéité de la répartition de la dose au cœur et la multiplicité des atteintes cardiaques sont des arguments pour définir plus précisément les doses à ses sous-structures [22]. La Fig. 2 relève les différentes sous-structures cardiaques qui étaient associées, de manière significative, à des événements cardiaques ou à la mortalité.

4.7. Manque de consensus

En prenant les données de cette revue, l'atteinte ischémique semblait, le plus souvent, corrélée à la dose dans les ventricules et dans les coronaires [18,23,30–32]. Des propositions de contraintes de doses existent pour diminuer le risque de péricardite post-radique, Ogino et al. ont montré qu'un $V_{50\text{Gy}}$ du péricarde $\leq 17\%$ permettait de diminuer le risque de péricardite symptomatique chez les patients atteints de cancer de l'œsophage pris en charge par chimioradiothérapie [35]. Une autre étude proposait de limiter le $V_{55\text{Gy}}$ dans le péricarde à une valeur $\leq 21\%$ [22]. Des études ont montré une association significative des doses reçues au niveau de la base du cœur avec la survie suggérant qu'une optimisation dosimétrique dans cette région permettrait d'améliorer les résultats chez ces patients. Un seuil de dose maximale de $23\text{Gy}_{\text{EQD2}}$ pour ces sous-structures a été identifié et peut être proposé comme contrainte à valider dans de futurs essais [24,25,28]. Les contraintes dosimétriques des sous-structures cardiaques ont été résumées dans le Tableau 2.

À ce jour, selon la littérature disponible et compte tenu de l'absence de données prospectives plus détaillées, le groupe d'experts du cancer du sein DEGRO (German Society of Radiation Oncology) recommande les contraintes suivantes : dose cardiaque moyenne $< 2,5\text{Gy}$; dose moyenne dans le ventricule gauche $< 3\text{Gy}$; $V_{5\text{Gy}}$ du ventricule gauche $< 17\%$; $V_{23\text{Gy}}$ du ventricule gauche $< 5\%$; dose moyenne dans l'artère interventriculaire antérieure $< 10\text{Gy}$; $V_{30\text{Gy}}$ dans l'artère interventriculaire antérieure $< 2\%$; et $V_{40\text{Gy}}$ dans l'artère interventriculaire antérieure $< 1\%$ [77].

5. Conclusion

Cette revue suggère l'importance du cœur en tant qu'organe à risque et la nécessité d'identifier les sous-structures cardiaques les plus susceptibles d'être endommagées par les rayonnements ou les plus vitales pour la fonction cardiaque. Cette constatation est particulièrement pertinente à l'ère de la RCMI et de la protonthérapie, qui ont toutes le potentiel de réduire la dose cardiaque moyenne, mais qui peuvent également produire des gradients de dose beaucoup plus élevés dans le cœur. Les différentes sous-structures cardiaques peuvent avoir des relations dose–risque différentes. Idéalement, un plan de radiothérapie optimisé pour réduire la toxicité cardiaque grâce à des contraintes dosimétriques spécifiques pour les différentes sous-structures du cœur devrait être conçu.

En outre, les données sont limitées en ce qui concerne l'importance de certains types spécifiques de cardiotoxicité et leur relation avec les doses aux sous-volumes cardiaques. Toutefois, systématiquement, les doses dans le cœur et dans ses sous-volumes doivent être maintenues aussi basses que possible.

Contributions

Jordan Eber : conceptualisation, méthodologie, rédaction - version originale, visualisation.

Simon Nannini : validation, rédaction - révision et édition.

Isabelle Chambrelant : validation, rédaction - révision et édition.

Clara Le Fèvre : validation, rédaction - révision et édition.

Georges Noël : conceptualisation, méthodologie, validation, rédaction - révision et édition, supervision.

Delphine Antoni : validation, rédaction - révision et édition, supervision.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Simone CB. New era in radiation oncology for lung cancer: recognizing the importance of cardiac irradiation. *J Clin Oncol* 2017;35:1381–3, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5581>.
- [2] 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 Lond Engl* 2019;14:29, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-019-1234-z>.
- [3] Hennequin C, Fourquet A. Controverse sur l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans le cancer du sein. *Cancer Radiother* 2014;18:351–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.06.016>.
- [4] 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;368:987–98, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>.

- [5] 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;35:1641–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>.
- [6] van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, et al. Radiation dose–response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235–43, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>.
- [7] Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:656–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.064>.
- [8] Gillette EL, McChesney SL, Hoopes PJ. Isoeffect curves for radiation-induced cardiomyopathy in the dog. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:2091–7, [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90089-6](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(85)90089-6).
- [9] Ghita M, Gill EK, Walls GM, Edgar KS, McMahon SJ, Osorio EV, et al. Cardiac sub-volume targeting demonstrates regional radio-sensitivity in the mouse heart. *Radiother Oncol* 2020;152:216–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07.016>.
- [10] Correa CR, Litt HI, Hwang W-T, 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;25:3031–7, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.6595>.
- [11] 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;30:380–6, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.34.5900>.
- [12] 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;79:10–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.058>.
- [13] Duane F, Aznar MC, Bartlett F, Cutter DJ, Darby SC, Jaggi R, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017;122:416–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.01.008>.
- [14] van Geuns RJM, Cademartiri F. Anatomy of the coronary arteries and veins in CT imaging. In: Schoepf UJ, editor. *CT Heart Princ. Appl.* Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 219–27, <http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-818-8:219>.
- [15] Wheatley MD, Gore EM, Bar Ad V, Robinson CG, Bradley JD. Defining a novel cardiac contouring atlas for NSCLC using cadaveric anatomy. *Int J Radiat Oncol* 2014;90:S658, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.1943>.
- [16] Kong F-M, Ten Haken RK, Schipper M, Frey KA, Hayman J, Gross M, et al. Effect of midtreatment PET/CT-adapted radiation therapy with concurrent chemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1358–65, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0982>.
- [17] Maffei N, Fiorini L, Aluisio G, D'Angelo E, Ferrazza P, Vanoni V, et al. Hierarchical clustering applied to automatic atlas based segmentation of 25 cardiac sub-structures. *Phys Med* 2020;69:70–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.12.001>.
- [18] Yegya-Raman N, Wang K, Kim S, Reyhan M, Deek MP, Sayan M, et al. Dosimetric predictors of symptomatic cardiac events after conventional-dose chemoradiation therapy for inoperable NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1508–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.028>.
- [19] Jang B-S, Cha M-J, Kim HJ, Oh S, Wu H-G, Kim E, et al. Heart substructural dosimetric parameters and risk of cardiac events after definitive chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2020;152:126–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.050>.
- [20] Vivekanandan S, Landau DB, Counsell N, Warren DR, Khwanda A, Rosen SD, et al. The impact of cardiac radiation dosimetry on survival after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:51–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.026>.
- [21] Borkenhagen JF, Bergom C, Rapp CT, Klawikowski SJ, Rein LE, Gore EM. Dosimetric predictors of cardiotoxicity in thoracic radiotherapy for lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2019;20:435–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2019.05.014>.
- [22] Xue J, Han C, Jackson A, Hu C, Yao H, Wang W, et al. Doses of radiation to the pericardium, instead of heart, are significant for survival in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2019;133:213–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.029>.
- [23] 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2017;125:293–300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.001>.
- [24] McWilliam A, Kennedy J, Hodgson C, Vasquez Osorio E, Faivre-Finn C, van Herk M. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990;25:106–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.053>.
- [25] McWilliam A, Khalifa J, Vasquez Osorio E, Banfill K, Abravan A, Faivre-Finn C, et al. Novel methodology to investigate the effect of radiation dose to heart sub-structures on overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:1073–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.031>.
- [26] Reshko LB, Kalman NS, Hugo GD, Weiss E. Cardiac radiation dose distribution, cardiac events and mortality in early-stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Thorac Dis* 2018;10:2346–56, <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.04.42>.
- [27] Wong OY, Yau V, Kang J, Glick D, Lindsay P, Le LW, et al. Survival impact of cardiac dose following lung stereotactic body radiotherapy. *Clin Lung Cancer* 2018;19:e241–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.08.002>.
- [28] Stam B, Peulen H, Guckenberger M, Mantel F, Hope A, Werner-Wasik M, et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I–II NSCLC patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2017;123:370–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.04.017>.
- [29] Chan ST, Ruan D, Shaverdian N, Raghavan G, Cao M, Lee P. Effect of radiation doses to the heart on survival for stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: an artificial neural network approach. *Clin Lung Cancer* 2020;21:136e1–44e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2019.10.010>.
- [30] Mansouri I, Allodji RS, Hill C, El-Fayeh C, Pein F, Diallo S, et al. The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure occurrence after childhood cancer. *Eur J Heart Fail* 2019;21:509–18, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1376>.
- [31] Hahn E, Jiang H, Ng A, Bashir S, Ahmed S, Tsang R, et al. Late cardiac toxicity after mediastinal radiation therapy for Hodgkin lymphoma: contributions of coronary artery and whole heart dose-volume variables to risk prediction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:1116–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.03.026>.
- [32] 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;35:1171–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.8480>.
- [33] Wennstig A-K, Garmo H, Isacson U, Gagliardi G, Rintelà N, Lagerqvist B, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. *Radiat Oncol Lond Engl* 2019;14:40, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-019-1242-z>.
- [34] Taylor C, McGale P, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac structure injury after radiotherapy for breast cancer: cross-sectional study with individual patient data. *J Clin Oncol* 2018;36:2288–96, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6351>.
- [35] Ogino I, Watanabe S, Sakamaki K, Ogino Y, Kunisaki C, Kimura K. Dosimetric predictors of radiation-induced pericardial effusion in esophageal cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenesellschaft AI* 2017;193:552–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-017-1127-8>.
- [36] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
- [37] Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Rutqvist LE. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15–20 years after adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:1235–41, [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90500-2](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(94)90500-2).
- [38] Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308–15, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.2267>.
- [39] Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2009;90:127–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.09.029>.
- [40] Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BMP, Lintzen E, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1131–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.042>.
- [41] Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1484–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.034>.
- [42] Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:501–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.058>.
- [43] Maraldo MV, Brodin NP, Vogelius IR, Aznar MC, Munck Af Rosenschöld P, Petersen PM, et al. Risk of developing cardiovascular disease after involved node radiotherapy versus mantle field for Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1232–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.09.020>.
- [44] Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, et al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:449–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.034>.
- [45] Koh E-S, Tran TH, Heydari M, Sachs RK, Tsang RW, Brenner DJ, et al. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol Lond Engl* 2007;2:13, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-2-13>.
- [46] Campbell BA, Hornby C, Cunningham J, Burns M, MacManus M, Ryan G, et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. *Ann Oncol* 2012;23:1259–66, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr439>.
- [47] Antoni D, Natarajan-Ame S, Meyer P, Niederst C, Bourahla K, Noel G. Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease. *Radiat Oncol Lond Engl* 2013;8:112, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-8-112>.

- [48] Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6:557–65, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5).
- [49] Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993;11:1208–15, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1208>.
- [50] 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 Lond Engl* 2005;366:2087–106, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7).
- [51] Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–75, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djk064>.
- [52] van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007–17, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180>.
- [53] Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 2011;42:2410–8, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.615203>.
- [54] Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743–9 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00759-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00759-9).
- [55] Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou S-M, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.029>.
- [56] Yan R, Song J, Wu Z, Guo M, Liu J, Li J, et al. Detection of myocardial metabolic abnormalities by 18F-FDG PET/CT and corresponding pathological changes in beagles with local heart irradiation. *Korean J Radiol* 2015;16:919–28, <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2015.16.4.919>.
- [57] Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Ichinose A, Oikawa M, Takai Y, et al. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:845–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.007>.
- [58] Byrd BF, Mendes LA. Cardiac complications of mediastinal radiotherapy. The other side of the coin. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:750–1, [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00760-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00760-5).
- [59] 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;79:1444–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.004>.
- [60] Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol Lond Engl* 2016;11:54, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0627-5>.
- [61] Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL, et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2976–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.500>.
- [62] Tang L, Liu A, Gomez DR, Nguyen Q, Xu T, Komaki RU, et al. Cardiac events after treatment with high-dose radiation therapy ± chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol* 2014;90:S161, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.653>.
- [63] 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;35:1387–94, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.70.0229>.
- [64] Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1395–402, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6142>.
- [65] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187–99, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0).
- [66] Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Favière-Finn C, Lerouge D, Zalman G, et al. An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: primary endpoint analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683; 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>.
- [67] Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, Morris CG, Louis D, Ho MW, et al. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:e147–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.proro.2019.09.015>.
- [68] Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56–62, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.1378>.
- [69] Stam B, van der Bijl E, van Diessen J, Rossi MMG, Tjhuis A, Belderbos JSA, et al. Heart dose associated with overall survival in locally advanced NSCLC patients treated with hypofractionated chemoradiotherapy. *Radiat Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2017;125:62–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.004>.
- [70] Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, Molotievski A, Velez MA, Mullen D, et al. Heart dose is an independent dosimetric predictor of overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:293–301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.134>.
- [71] Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, El Baf F, Mandin A-M, Girinsky T, et al. Dependence of coronary 3-dimensional dose maps on coronary topologies and beam set in breast radiation therapy: a study based on CT angiographies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:182–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.055>.
- [72] Tang S, Otton J, Holloway L, Delaney GP, Liney G, George A, et al. Quantification of cardiac subvolume dosimetry using a 17-segment model of the left ventricle in breast cancer patients receiving tangential beam radiotherapy. *Radiat Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2019;132:257–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.09.021>.
- [73] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21387>.
- [74] Zheng X, Schipper M, Kidwell K, Lin J, Reddy R, Ren Y, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:603–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.055>.
- [75] Tembhekar AR, Wright CL, Daly ME. Cardiac dose and survival following stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017;18:293–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.12.007>.
- [76] Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, van der Kaaij MAE, Ramadan S, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* 2015;2:e492–502, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00153-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00153-2).
- [77] Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2019;195:1–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-018-1378-z>.

INTRODUCTION « ETUDE DOSIMETRIQUE SUR L'EXPOSITION DES SOUS STRUCTURES CARDIAQUES DANS L'IRRADIATION MAMMAIRE GAUCHE »

Les patientes bénéficiant d'une radiothérapie dans un contexte de cancer du sein gauche ont un risque plus élevé de développer des complications cardiaques que celles traitées pour un cancer du sein droit. Cela étant lié à l'anatomie du cœur dont les deux tiers de sa masse se situent du côté gauche du médiastin. De plus l'artère coronaire interventriculaire antérieure est située sur sa face antérieure jusqu'à l'apex. Par conséquent, lors d'une irradiation tangentielle par champs opposés pour un cancer du sein gauche cette dernière est exposée à une forte dose de radiation.

Les techniques de radiothérapie ont évolué pour réduire l'exposition du cœur à la dose de rayonnement sans compromettre le contrôle local de la tumeur ou la survie du patient. Cela a permis une diminution de la dose moyenne cardiaque au fil des années.

La radiothérapie en inspiration profonde bloquée est une technique permettant de réduire la dose cardiaque en augmentant la distance entre le cœur et la paroi thoracique lorsque les poumons se remplissent d'air. Cependant il arrive que les patientes ne puissent pas utiliser cette technique, soit parce qu'elles ne peuvent pas retenir leur respiration, soit parce qu'elles ne peuvent pas atteindre l'amplitude respiratoire nécessaire. Dans ce cas, elles sont traitées par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en respiration libre, ce qui augmente le risque d'une dose plus élevée au niveau du cœur, notamment au niveau de l'artère interventriculaire antérieure.

La radiothérapie avec modulation d'intensité permet d'obtenir une meilleure distribution de la dose dans le volume cible et de réduire l'exposition à des doses élevées au niveau des organes à risques, ce qui pourrait avoir un intérêt dans la situation précédemment décrite.

L'objectif de cette étude est de comparer, au niveau des sous-structures cardiaques, les performances dosimétriques de la planification de la tomothérapie hélicoïdale avec respiration libre et de l'irradiation conventionnelle par champs opposés tangentiels avec et sans inspiration profonde bloquée.

Cette étude confirme la supériorité générale de la technique d'inspiration bloquée dans l'épargne cardiaque, cependant certaines patientes semblent ne pas en bénéficier. La dose moyenne cardiaque sous-estime la capacité d'épargne cardiaque de la tomothérapie pour les sous-structures, notamment l'artère interventriculaire antérieure et les ventricules. La tomothérapie hélicoïdale avec respiration libre apparaît comme une alternative intéressante pour les patientes présentant des risques cardiovasculaires et ne pouvant pas bénéficier de l'inspiration profonde bloquée.

Abbreviations

CT: computed tomography

DIBH-3DCRT: deep inspiration breath hold three-dimensional conformal radiation therapy

DIBH: deep inspiration breath hold

D_{\max} : maximum dose

D_{mean} : mean dose

$D_{x\%}$: minimum dose to x% of the volume

EQD2 : equivalent dose in 2 Gy per fraction

FB-3DCRT: free breathing three-dimensional conformal radiotherapy

FB-HT: free breathing helical tomotherapy

Gy : Gray

IMRT: intensity-modulated radiotherapy

LADA: left anterior descending artery

LSBC: left-sided breast cancer

LV: left ventricle

MHD: mean heart dose

OARs: organs at risk

PTV: planning target volume

RIHD: radiation-induced heart disease

SGRT: surface guided radiation therapy

VMAT: volumetric modulated arc therapy

$V_{x\%}$: volume receiving at least $x\%$ of total dose

V_{xGy} : volume receiving at least x Gy

Evaluation of Cardiac Substructures exposure of DIBH-3DCRT SGRT, FB-HT and FB-3DCRT in Hypofractionated Radiotherapy for Left-Sided Breast Cancers After Breast-Conserving Surgery: An In-Silico Planning Study

Jordan EBER (1), Martin SCHMITT, MD, MSc (1), DEHAYNIN Nicolas (1), Clara LE FEVRE, MD, MSc (1), Delphine ANTONI, MD, Ph.D. (1), Georges NOEL, MD, Ph.D. (1)*,

1: Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS),
17 Rue Albert Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

Correspondant : G. Noel, MD PhD, same adress, g.noel@icans.eu

Abstract

Background: Breast cancer radiotherapy, especially left sided breast cancer (LSBC), is associated with late cardiovascular complications, as ischemic events, due to the proximity of the heart to the target and especially the left anterior descending coronary artery (LADA). Cardiac sparing such as deep-inspiration breath-hold (DIBH) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) have been developed to reduce heart exposure to radiation in opposition with 3D conformal radiotherapy. The purpose of this *in silico* study was to compare cardiac substructures exposure, potentially responsible for future cardiac events, of DIBH-3DRT, FB-3DCRT and free breathing helical tomotherapy (FB-HT).

Methods: Ten patients irradiated with an hypofractionated regimen of 40.05 Gy in 15 fractions in DIBH position for a LSBC after breast conservative surgery were selected. FB-3DCRT and FB-HT plans were generated using FB computed tomography scan for each patient. Dose-volume histograms were used to analyze dosimetric parameters of cardiac substructures for each patient. Results were compared statistically using the Wilcoxon Signed Rank Test.

Results: The average mean dose to the heart and to the LADA were 0.97 Gy and 4.26 Gy with DIBH-3DCRT, 2.12 Gy and 13.31 Gy with FB-3DRCT, 1.64 Gy and 3.74 Gy with FB-HT. Volumes of the left ventricle that received at least 4.4 Gy were 1.09%, 7.62% and 0.71% for DIBH-3DCRT, FB-3DRCT and FB-HT respectively. For heart, LADA and ventricles a significant dose reduction was found in DIBH and FB-HT compared to FB-3DRCT. In four cases there were little or no cardiac-sparing with DIBH treatment plans. Nevertheless, with FB-HT plans dose was reduced in the cardiac substructures correlated with ischemic heart disease in these cases.

Conclusion: DIBH appears to be a very effective cardiac-sparing technique, HT can be an interesting treatment modality to reduce major coronary vessels and ventricles doses, which

may be of interest for patients with cardiovascular risks who don't benefit or can't perform DIBH.

Keywords

Breast cancer. Radiotherapy. Cardiac substructures. Deep inspiration breath hold. Helical tomotherapy.

Introduction

Radiation-induced heart disease (RIHD)

Radiotherapy for breast cancer is associated with cardiac adverse events and patients irradiated for left-sided breast cancer (LSBC) have a higher risk to develop cardiac complications than the right-sided ones (1). The radiation-induced cardiopathy represents a spectrum of early and late effects including myocardial disease, pericarditis, coronary artery disease, valvular heart disease, and conduction system dysfunction (2). Radiation damages to the heart is associated with heart-absorbed dose and irradiated volume. Darby *et al.* showed that each one Gray (Gy) dose absorbed to the heart increased the risk of cardiac disease by 7%. This increase has no minimum dose threshold and is independent of the presence of pre-existing cardiac risk factors (3). It is therefore important to reduce exposure of organs at risk (OARs) to decrease the incidence rate of side effects and improve survival.

Cardiac sparing

Consequently, radiotherapy techniques have evolved to reduce heart exposure to radiation dose without compromising local tumor control or patient survival. Mean heart dose (MHD) from left tangential radiotherapy has decreased from 13.3 Gy in the 1970s, to 4.7 Gy in the 1990s, and 2.3 Gy in 2006 (4). Other techniques have been developed such as deep inspiration breath hold (DIBH), intensity-modulated radiation therapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT), tomotherapy or protontherapy (5).

DIBH three-dimensional conformal radiation therapy (DIBH-3DCRT) is an irradiation technique in which patients take a deep breath before the radiation is delivered and hold their breath during the treatment. It allows to reduce heart dose by increasing the distance between heart and chest wall when lungs are filling with air. DIBH reduced the MHD by up to 3.4 Gy when compared to a free-breathing approach (6,7). DIBH with the clinical use of Surface

Guided Radiation Therapy (SGRT) provide real-time motion monitoring of the patient 3D surface throughout the whole treatment fraction (8).

Sometimes patients can't perform DIBH technique either because they can't hold their breath or either because they can't reach the gating amplitude. In this case they are treated with free-breathing three-dimensional conformal radiotherapy (FB-3DCRT), which increases the risk of a higher dose to the heart and especially to the left anterior descending artery (LADA) (9).

Modern software and hardware allow the application of complex treatment plans such as reverse optimization strategy and the development of IMRT. IMRT can achieve better dose distribution to the target volume and less high dose exposure to heart and others OARs (10,11), like with tomotherapy or VMAT IMRT dose delivering.

The aim of this study was to compare at the cardiac substructures level the dosimetric performances of free-breathing helical tomotherapy (FB-HT) planning, DIBH-3DCRT and conventional FB-3DCRT planning in patients with early-stage LSBC.

Materials and method

Patient selection

This retrospective single-center dosimetric study was conducted in the Department of Radiation Oncology (ICANS, Strasbourg). Eligible patients, treated for left-sided breast invasive ductal carcinomas, had all undergone breast conserving surgery and adjuvant locoregional irradiation with hypo-fractionated DIBH-3DCRT with the clinical use of SGRT. All the patients underwent FB and DIBH computed tomography (CT) scans, without contrast injection, in the supine position, with their arms above their head, at slice-intervals of 2.0 to 2.5 mm. For all patients, planned target volumes included the whole left breast. Patients with breast implants or treated for recurrent or metastatic breast cancers were excluded. Ten patients were included.

Cardiac segmentation

Cardiac substructures were contoured on simulation CT scans, on the Varian Eclipse treatment planning system (Varian Medical Systems), according to Feng's atlas, in order to ensure homogeneity and reproducibility of the cardiac segmentation process (12). Delineated cardiac substructures were left atrium, left ventricle (LV), right atrium, right ventricle, left main coronary artery, LADA, left circumflex artery, right coronary artery, pulmonary artery, superior vena cava, pericardium, ascending and descending aorta.

Cardiac substructure delineation was validated by an experienced senior radiation oncologist. The dose-volume histograms were retrieved for each patient from the initial DIBH treatment plan and the corresponding simulated FB-HT and the FB-3DCRT treatment plan, on the Varian Eclipse treatment planning system in both cases.

The following evaluation parameters were used for comparison: mean dose (D_{mean}), maximum dose (D_{max}) to the heart and its substructures and constraints according to the DEGRO (13) and adapted for hypofractionated schedule (14), volume receiving at least 35 Gy ($V_{35\text{Gy}}$) to the heart, volume receiving at least 26.5 Gy ($V_{26.5\text{Gy}}$) and volume receiving at least 35.3 Gy ($V_{35.3\text{Gy}}$) to the LADA, volume receiving at least 4.4 Gy ($V_{4.4\text{Gy}}$) and at least 20.3 Gy ($V_{20.3\text{Gy}}$) to the LV. Right breast D_{mean} and left lung D_{mean} and volume receiving at least 17 Gy ($V_{17\text{Gy}}$) to the left lung were also extracted. To compare the efficacy of the schedules, minimum dose to 98% ($D_{98\%}$) and to 2% ($D_{2\%}$) of the planning target volume (PTV), D_{mean} , D_{max} and volume receiving at least 95% of the prescribed dose ($V_{95\%}$) to the PTV.

Same dose constraints to OARS were used in three dose planning calculation: heart $V_{35\text{Gy}} < 5\%$, $V_{17\text{Gy}} < 10\%$; left lung $V_{17\text{Gy}} < 30\%$, $D_{\text{mean}} < 17$ Gy, spinal cord $D_{\text{max}} < 38.54$ Gy.

DIBH-3DCRT and FB-3DCRT treatments planning

For DIBH-3DCRT plan, using DIBH CT scan performed with the AlignRT® SGRT system (VisionRT, London, Great Britain) treatment plans were produced by radiation therapists in accordance with national guidelines based on an in-house protocol. The plan was optimized for target coverage with a minimum of 95% of the prescribed dose of 40.05 Gy in 15 fractions to the PTV. To achieve dose homogeneity 6 MV opposing mono-isocentric tangential conformal photon beams with low-weight 6 or 15 MV segments were used.

The treatment plans were calculated with the algorithm Acuros XB dose-to-medium in Varian Eclipse treatment planning system (v 15.6). The treatment machine used for modeling was an Clinac Linear Accelerator (Varian).

FB-HT treatment planning

FB-HT plans were optimized with Collapsed Cone Superposition/ Convolution algorithm (version 2.0.1.1), using an Accuray Radixact tomotherapy treatment machine for modeling. To achieve the same PTV coverage ($D_{98\%}$ [Gy]) and heart sparing as the original DIBH-3DCRT the operator set the following three major parameters: a field width of 5cm, a pitch of 0.287 and a modulation factor of 3.

Statistics

Doses and volumes differences between treatment plans were evaluated by the Wilcoxon signed-rank test. Data analyses were conducted using R version 4.2.1 software (www.r-project.org). $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Results for doses to OARs and PTV are summarized in Table 1. Mean doses to the selected cardiac substructures are shown in Figure 1. Dose distribution in target volumes (PTV coverage) indicated the three dosimetric plans were comparable.

DIBH-3DCRT vs FB-3DRT

For the 3DRT plans, significant dose reduction was demonstrated in all evaluation dosimetric parameters of the heart, LADA, pericardium, ventricles and D_{\max} to the pulmonary artery, in the DIBH position compared with those in the FB position ($P < 0.05$).

Using DIBH-3DCRT heart dosimetric parameters were significantly reduced by 54.2% for the D_{mean} , from 2.1 Gy to 0.97 Gy ($P = 0.02$), by 45.2% for the D_{max} , from 37.1 Gy to 20.3 Gy ($P = 0.01$), by 95.4% for the $V_{35\text{Gy}}$, from 4.3% to 0.2% ($P = 0.03$).

Cardiac substructures

For the LADA, with DIBH-3DCRT doses reductions were 68% for D_{mean} , from 13.3 Gy to 4.3 Gy ($P = 0.04$), 51.9% for D_{max} , from 32.0 Gy to 15.4 Gy ($P < 0.01$), from 27.3% to 4.9% ($P = 0.02$) for $V_{26.5\text{Gy}}$, from 22.2% to 3.7% ($P = 0.01$) for $V_{35.3\text{Gy}}$.

For the pericardium, doses reductions were 58.9% for the D_{mean} , from 3.6 Gy to 1.5 Gy ($P < 0.01$) and by 45% for D_{max} , from 36.9 Gy to 20.3 Gy ($P = 0.01$).

For the LV doses reductions were 62.1% for the D_{mean} , from 2.8 Gy to 1.1 Gy ($P < 0.01$), 55.6% for the D_{max} , from 35.5 Gy to 15.8 Gy ($P < 0.01$), from 7.6 % to 1.1 % for $V_{4.4\text{Gy}}$ ($P < 0.01$), from 3.8% to 0.3% ($P < 0.01$) for $V_{20.3\text{Gy}}$.

For the right ventricle, doses reductions were 68.9% for D_{mean} , from 3.3 Gy to 1.0 Gy ($P < 0.01$) and 65.5% for D_{max} , from 34.7 Gy to 12.0 Gy ($P < 0.01$).

For the artery pulmonary, doses reductions were 55.2% for D_{max} , from 5.3 Gy to 2.4 Gy ($P = 0.01$).

Contralateral breast and ipsilateral lung

For the contralateral breast and ipsilateral lung DIBH-3DCRT and FB-3DRT plans had no significant difference.

DIBH-3DCRT vs FB-HT

Compared to the FB-HT set-up, the DIBH position was associated with a significantly lowered MHD by 0.6 Gy, from 1.6 Gy to 1.0 Gy ($p < 0.01$) however a significant higher D_{\max} and $V_{35\text{Gy}}$, from 20.3 Gy to 16.6 Gy ($p = 0.74$) and from 0.2% to 0.0% ($p = 0.07$), respectively.

Cardiac substructures

Compared to FB-HT plan, DIBH plan had significant dose reduction for all parameters except for the LADA, D_{\max} of the pericardium and D_{\max} , $V_{4.4\text{Gy}}$ and $V_{20.3\text{Gy}}$ of LV.

Contralateral breast and ipsilateral lung

D_{mean} was increased by 3.3 Gy with FB-HT plan but left lung D_{mean} and $V_{17\text{Gy}}$ were reduced by 33.3%, from 4.7 Gy to 3.2 Gy ($p < 0.01$) and from 9.9% to 1.4% ($p < 0.01$), respectively, comparatively to DIBH-3DCRT plan.

FB-HT vs FB-3DCRT

Compared to FB-3DCRT, the FB-HT significantly reduced heart D_{\max} and $V_{35\text{Gy}}$ by 55.3%, from 37.1 Gy to 16.6 Gy ($p < 0.01$) and from 4.3% to 0.0% ($p < 0.01$), respectively.

Cardiac substructures

For LADA, D_{mean} and D_{\max} , were also reduced with FB-HT plans by 71.9 %, from 13.3 Gy to 3.7 Gy ($p = 0.04$) and 69.1 %, from 32.0 Gy to 9.9 Gy ($p < 0.01$), respectively; and $V_{26.5\text{Gy}}$ and $V_{35.3\text{Gy}}$ were reduced from 27.3 % to 0.0% and from 22.2 % to 0.0% respectively.

For the LV, except for the D_{mean} , all the dosimetry parameters were lower with FB-HT plans; D_{max} was reduced by 69.7%, from 35.5 Gy to 10.7 Gy ($p < 0.01$). Dose was diminished for $V_{4.4\text{Gy}}$, from 7.6 % to 0.7 % ($p < 0.01$), for $V_{20.3\text{Gy}}$ from 3.8% to 0.0%; ($p < 0.01$).

D_{max} to other cardiac substructures were also reduced by FB-HT plan: pulmonary artery, from 5.3 Gy to 4.4 Gy ($p < 0.01$), pericardium, from 36.9 Gy to 16.5 Gy ($p = 0.01$), right ventricle, from 34.7 Gy to 13.6 Gy ($p < 0.01$). On the other hand, FB-3DRT significantly reduced the dose delivered to aorta, circumflex artery, main coronary artery, right coronary artery, atrium, superior vena cava, right breast.

Contralateral breast and ipsilateral lung

Compared to FB-3DCRT, the FB-HT significantly increased right breast D_{mean} , from 0.3 Gy to 3.6 Gy ($p < 0.001$). However it reduced doses to the left lung, D_{mean} , from 5.1 Gy to 3.2 Gy ($p < 0.01$) and $V_{17\text{Gy}}$ from 10.8% to 1.4%; ($p < 0.01$).

Comparison of color-wash dose distribution of all different whole-breast optimization techniques for a typical left breast case is presented in Figure 2.

Discussion

Breast cancer radiotherapy, especially left sided breast cancer, is associated with late cardiovascular complications. RIHD is characterized by acute and chronic changes in the myocardium, pericardium, coronary vasculature, valvular apparatus and the conduction system. Due to the proximity of the heart to the target and especially the LADA, ischemic events are a concern about left sided breast irradiation, with a 4–16% increase in risk of major coronary events per Gy of mean MHD (3,15,16). Thus, cardiac sparing techniques that produce a decrease in heart and coronary artery doses, particularly the left-anterior territory, are critical to minimizing the risk of radiation-induced cardiac dysfunction.

In this study, we compared dose distribution to cardiac substructures of different whole-breast optimization schemes including FB-3DRT, DIBH-3DCRT and FB-HT.

DIBH effectiveness

In the current study, compared to FB-3DCRT, the DIBH-3DCRT technique allowed to delivered lower mean heart and LADA doses with 1,2 Gy (equivalent dose in 2 Gy per fraction (EQD2) 0,8 Gy_{EQD2}) and 9.05 Gy (6.5 Gy_{EQD2}) reduction, respectively. This is in accordance, with a previous published study that included 25 patients with LSBC treated with adjuvant breast radiotherapy of 50.4 Gy in 1.8 Gy per fraction. DIBH resulted in a significant reduction in mean heart and LADA doses of 2.0 Gy (1.2 Gy_{EQD2}) and 10.3 Gy (7.0 Gy_{EQD2}) respectively compared to FB treatments (17). In this present study, DIBH-3DCRT technique also delivered lower doses to the pericardium and to both ventricles and it reduced D_{max} to the right atrium and to the pulmonary artery. Consequently, in terms of the general population, DIBH appears to be an effective cardiac sparing technique for whole breast radiotherapy, especially LSBC. Using Van den Bogard *et al.* predicting model, in this study, the 1.2 Gy_{EQD2}-MHD reduction with DIBH-3DCRT compared to FB-3DRT corresponds to a 20% relative risk reduction of acute cardiac event in the first 9 years after treatment.

DIBH limitation

DIBH has some limitations. First it requires more time to perform than a standard FB technique. Secondly it can be sometimes difficult or impossible for patient, especially older one, to perform the DIBH technique either because of a difficult-to-reach position or because they struggle to hold their breaths for 20–30 s.

No every patient will benefit from DIBH. Rochet *et al.* evaluated a cohort of 35 LSBC patients and reported only 75% of dosimetric benefit from DIBH, meaning a heart D_{mean} reduction ≥ 0.9 Gy (18). This is in line with our results. Two patients had no dosimetric benefit from DIBH

with no reduction of the D_{\max} to the heart and two patients had only a modest D_{mean} reduction (< 0.15 Gy). For the LADA, D_{\max} was not reduced for two patients and even with DIBH technique they received a maximum dose of 39.0 and 40.4 Gy to the LADA.

Corradini *et al.* estimated that the cardiac risk reduction from DIBH was more prominent among older patients (>70 years) due to a higher frequency of worse baseline cardiac risk factors (19). Unfortunately since this technique requires a good collaboration, a good pulmonary function and an anxiety management, the population most likely to benefit from it is also the one least likely to access it (20). If patients do not fulfil these criteria they can receive FB-3DCRT with an increased risk of higher dose to the heart and cardiac substructures.

FB-HT alternative

Mathieu *et al.* found that HT can be a cardiac-sparing alternative to DIBH, with a significant MHD reduction compared to FB-3DCRT (21). In the current study, compared to FB-3DRT, FB-HT plan non significantly reduced MHD. However its significantly reduced D_{\max} and $V_{35\text{Gy}}$ to the heart, and dosimetric parameters measured for LADA and LV. For patients who had no dosimetric benefit from DIBH, FB-HT reduced D_{\max} to the LADA, and LV. Since these cardiac substructures are correlated with cardiac events it suggests that patients who had no dosimetric benefit from DIBH but require cardiac protection may benefit from FB-HT (16,22,23). FB-HT also significantly reduce $LV-V_{5\text{Gy EQD2}}$ compared to FB-3DCRT, which appeared to be the most important prognostic dose-volume parameter (16). The D_{\max} reduction to the heart, LV and LADA could have clinical benefit as suggested by previous studies who found subclinical changes detected with early imaging after high dose to the myocardium (24–28). Evans *et al.* found that the amount of heart tissue exposed to 20 Gy correlated with increased focal cardiac FDG uptake (29). Even though controversial results have been reported regarding the clinical outcomes predicted by subclinical myocardial damage (30–32).

Mean heart dose and cardiac substructures

To our knowledge our study is the one that evaluated the most cardiac substructures in the dose distribution of FB-HT, FB-3DCRT and DIBH-3DCRT plans. Cardiac substructures are not delineated in daily practice, mainly because MHD is widely considered as the only dosimetric parameter to optimize. Recent studies have demonstrated that irradiation to specific cardiac substructures were significantly associated with distinctive cardiac adverse events (33). According to previous literature, these current results confirmed that MHD isn't the best relevant parameter for a full understanding of left sided breast dosimetry and it is insufficient to predict the individual patient dose to the LV and coronary arteries, especially the LADA (34–36). With the development of software for autosegmentation of cardiac structures it is highly expected that cardiac substructures delineation could be routinely perform in a near future (37,38).

FB-HT limitations

Although FB-HT allowed a decrease in the dosimetric parameters predictive of coronary events, it is at the cost of a higher D_{mean} and D_{max} dose to other cardiac substructures, especially the base of the heart and higher D_{mean} to the contralateral breast.

The potential detrimental long-term effects of the low radiation doses delivered, especially to the contralateral breast, is a cause of general concern (39). However, no clinical studies to date have shown as high a risk as the theoretical models predicted (40).

It is a challenging question to know the clinical impact of this dose distribution rather than higher dose in the apex. The answer may depend on the clinical characteristics of the patients such as age or presence of cardiovascular risk factors. There is no clear consensus regarding the acceptable low doses to the base of the heart, since dosimetric optimization is routinely

done on the overall cardiac dose. The DEGRO breast cancer expert panel recommends constraints to the heart substructures, mentioning only LADA and LV (13).

Dosimetric parameters can be individualized to patients and concomitant cardiovascular risk factors may represent a greater competitive risk factor of death than secondary malignancy (40). Another limitation of FB-HT is the need of a longer time to design because the parameters are adjusted and optimized repeatedly.

What technique should be use?

DIBH produced a better cardiac sparing dosimetric plan, however accumulation of literature about the importance of heart protection and substructure consideration should allow other techniques to be used when DIBH is not suitable. FB-HT reduced the dose to cardiac substructures which are correlated with cardiac events and could therefore be a cardiac-sparing alternative to DIBH for three main reasons: i/ not every patient will benefit from DIBH, ii/ the population most likely to benefit from it is also the one least likely to access it, iii/ FB-HT produces a dosimetric benefit when DIBH does not.

Conclusion

Different cardiac-sparing optimization schemes are possible when treating LSBC. While DIBH-3DCRT appears to be a very effective cardiac-sparing technique, tomotherapy can be an interesting treatment modality to reduce major coronary vessels and ventricles doses, which may be of interest for patients with cardiovascular risks unable to benefit from DIBH.

References

1. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011 Aug;100(2):167–75.
2. Wei T, Cheng Y. The cardiac toxicity of radiotherapy – a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention. *Int J Radiat Biol*. 2021 Oct 3;97(10):1333–40.
3. 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.
4. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1641–9.
5. Duma MN, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 2019 Oct;195(10):861–71.
6. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK, Wasiak J. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. *J Med Radiat Sci*. 2015 Mar;62(1):66–73.
7. Yeung R, Conroy L, Long K, Walrath D, Li H, Smith W, et al. Cardiac dose reduction with deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2015 Sep 22;10:200.
8. Freislederer P, Kügele M, Öllers M, Swinnen A, Sauer TO, Bert C, et al. Recent advanced in Surface Guided Radiation Therapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2020 Jul 31;15(1):187.
9. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2007 Jun 5;2:20.
10. Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, et al. Randomized controlled trial of forward-planned intensity modulated radiotherapy for early breast cancer: interim results at 2 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):715–23.
11. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson C, Dorling L, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4488–95.
12. 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 Jan 1;79(1):10–8.

13. Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol.* 2019 Jan 21;195(1):1–12.
14. Loap P, Kirova Y. The challenge of cardiac dose constraint adaptation to hypofractionated breast radiotherapy in clinical practice. *Strahlenther Onkol.* 2021 Jun;197(6):555–7.
15. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, Chow EJ, Yu AF, Woods M, et al. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer. *JACC CardioOncology.* 2021 Sep 21;3(3):381–92.
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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Apr 10;35(11):1171–8.
17. Tang L, Ishikawa Y, Ito K, Yamamoto T, Umezawa R, Jingu K. Evaluation of DIBH and VMAT in Hypofractionated Radiotherapy for Left-Sided Breast Cancers After Breast-Conserving Surgery: A Planning Study. *Technol Cancer Res Treat.* 2021 Jan;20:153303382110487.
18. Rochet N, Drake JI, Harrington K, Wolfgang JA, Napolitano B, Sadek BT, et al. Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: Evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection. *Pract Radiat Oncol.* 2015 May;5(3):e127–34.
19. Corradini S, Ballhausen H, Weingandt H, Freislederer P, Schönecker S, Niyazi M, et al. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease: Effects of modern radiotherapy techniques. *Strahlenther Onkol.* 2018 Mar;194(3):196–205.
20. Ferini G, Valenti V, Viola A, Umana GE, Martorana E. A Critical Overview of Predictors of Heart Sparing by Deep-Inspiration-Breath-Hold Irradiation in Left-Sided Breast Cancer Patients. *Cancers.* 2022 Jul 18;14(14):3477.
21. Mathieu D, Bedwani S, Mascolo-Fortin J, Côté N, Bernard AA, Roberge D, et al. Cardiac Sparing with Personalized Treatment Planning for Early-stage Left Breast Cancer. *Cureus.* 2020 Mar 12;12(3):e7247.
22. Wennstig AK, Garmo H, Isacson U, Gagliardi G, Rintelä N, Lagerqvist B, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2019 Mar 7;14:40.
23. Taylor C, McGale P, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018 Aug 1;36(22):2288–96.
24. Ikäheimo MJ, Niemelä KO, Linnaluoto MM, Jakobsson MJ, Takkunen JT, Taskinen PJ. Early cardiac changes related to radiation therapy. *Am J Cardiol.* 1985 Dec 1;56(15):943–6.

25. Lagrange JL, Darcourt J, Benoliel J, Bensadoun RJ, Migneco O. Acute cardiac effects of mediastinal irradiation: assessment by radionuclide angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(5):897–903.
26. Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Ichinose A, Oikawa M, Takai Y, et al. The utility of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Nov 1;66(3):845–51.
27. Eber J, Leroy-Freschini B, Antoni D, Noël G, Pflumio C. Increased cardiac uptake of (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose incidentally detected on positron emission tomography after left breast irradiation: How to interpret? *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2022 Sep;26(5):724–9.
28. Pak S, Hawash AA, Linares J, Valencia D, Kilgore A, Valencia V, et al. Myocardial damage on SPECT imaging among patients treated with radiotherapy for left-sided breast cancer: Systematic review with meta-analysis and narrative synthesis. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2018 Aug;23(4):910–8.
29. Evans JD, Gomez DR, Chang JY, Gladish GW, Erasmus JJ, Rebuena N, et al. Cardiac ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography after thoracic stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013 Oct;109(1):82–8.
30. Konski A, Li T, Christensen M, Cheng JD, Yu JQ, Crawford K, et al. Symptomatic cardiac toxicity is predicted by dosimetric and patient factors rather than changes in ¹⁸F-FDG PET determination of myocardial activity after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2012 Jul;104(1):72–7.
31. Vinogradskiy Y, Diot Q, Jones B, Castillo R, Castillo E, Kwak J, et al. Evaluating Positron Emission Tomography-Based Functional Imaging Changes in the Heart After Chemo-Radiation for Patients With Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2020 Apr;106(5):1063–70.
32. Blitzblau R, Wright A, Arya R, Broadwater G, Pura J, Hardenbergh PH, et al. Are Long-term Cardiac Outcomes Predicted by Short-term Postradiation Cardiac Perfusion Deficits: An 8–15 Year Follow-up of a Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov 1;93(3):S106–7.
33. Eber J, Nannini S, Chambrelant I, Le Fèvre C, Noël G, Antoni D. [Impact of thoracic irradiation on cardiac structures]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2022 May;26(3):526–36.
34. 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 Lond Engl.* 2019 Feb 7;14:29.
35. Duma MN, Herr AC, Borm KJ, Trott KR, Molls M, Oechsner M, et al. Tangential Field Radiotherapy for Breast Cancer—The Dose to the Heart and Heart Subvolumes: What Structures Must Be Contoured in Future Clinical Trials? *Front Oncol.* 2017 Jun 19;7:130.
36. Loap P, Tkatchenko N, Goudjil F, Ribeiro M, Baron B, Fourquet A, et al. Cardiac substructure exposure in breast radiotherapy: a comparison between intensity modulated

- proton therapy and volumetric modulated arc therapy. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2021 Aug;60(8):1038–44.
37. Chen C, Qin C, Qiu H, Tarroni G, Duan J, Bai W, et al. Deep Learning for Cardiac Image Segmentation: A Review. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Mar 5;7:25.
 38. Morris ED, Ghanem AI, Dong M, Pantelic MV, Walker EM, Glide-Hurst CK. Cardiac substructure segmentation with deep learning for improved cardiac sparing. *Med Phys.* 2020 Feb;47(2):576–86.
 39. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, et al. Second Solid Cancers After Radiation Therapy: A Systematic Review of the Epidemiologic Studies of the Radiation Dose-Response Relationship. *Int J Radiat Oncol.* 2013 Jun;86(2):224–33.
 40. de Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. The proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a prospective cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2011 Apr;12(4):353–60.

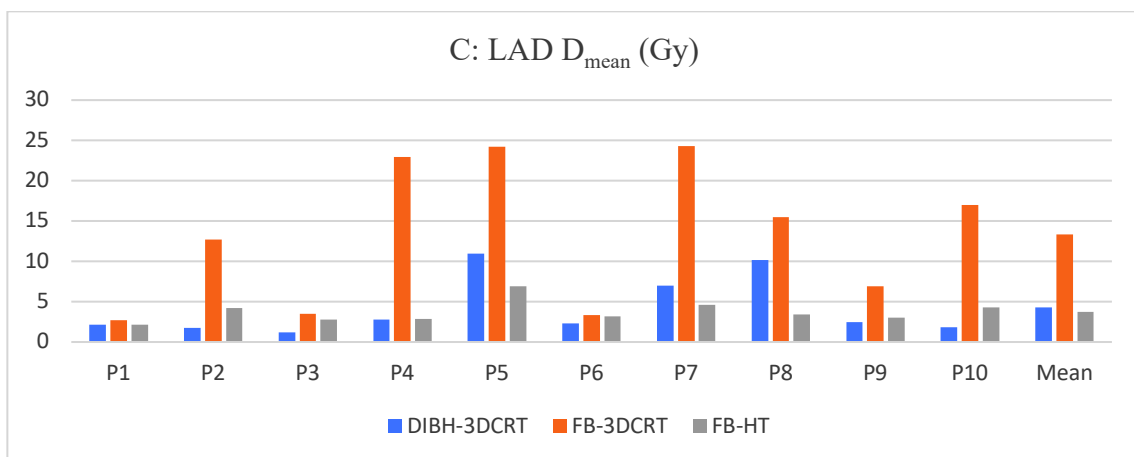
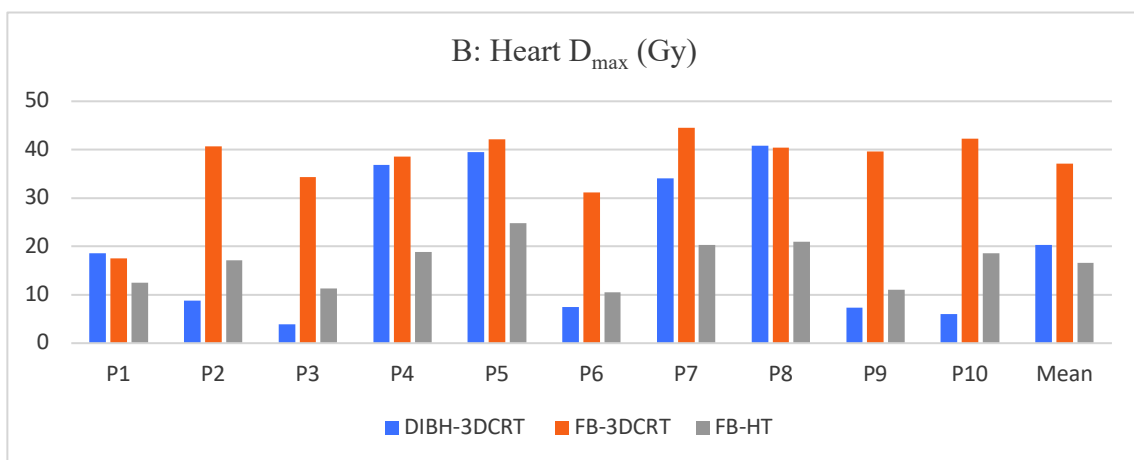
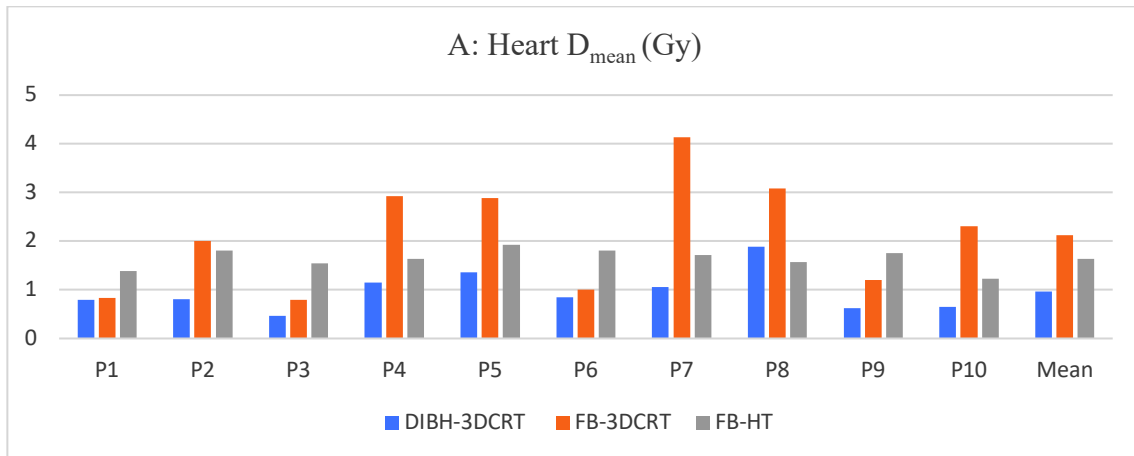
Table 1: Comparison of dosimetry metrics for all 10 patients (Mean \pm SD)

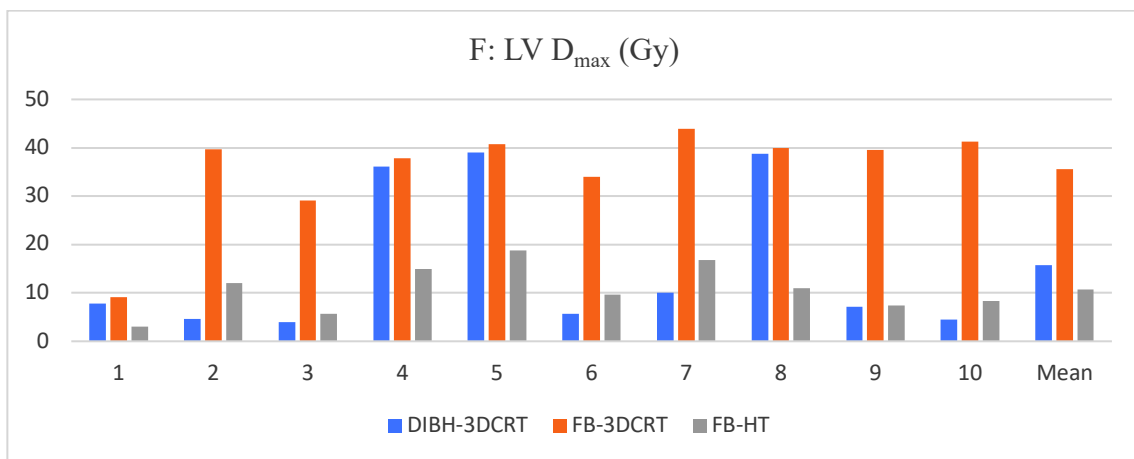
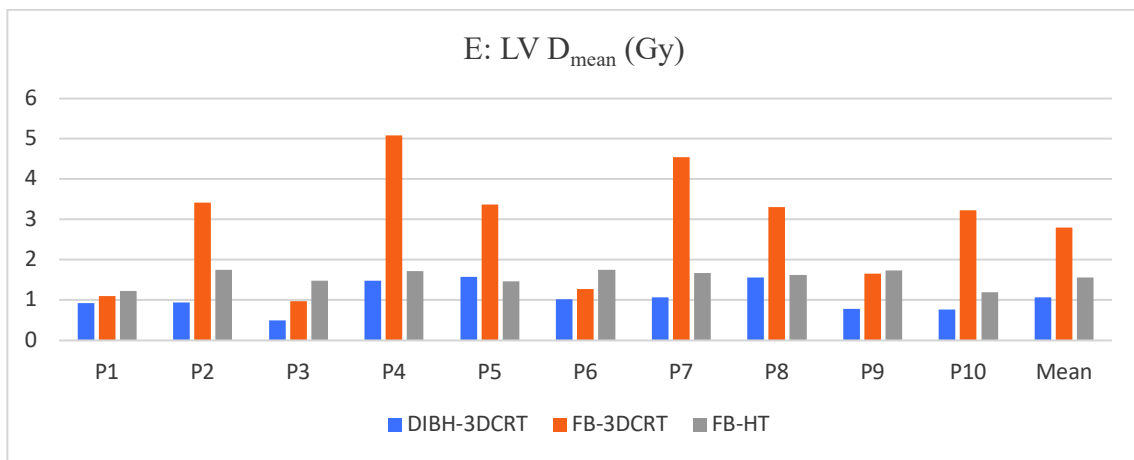
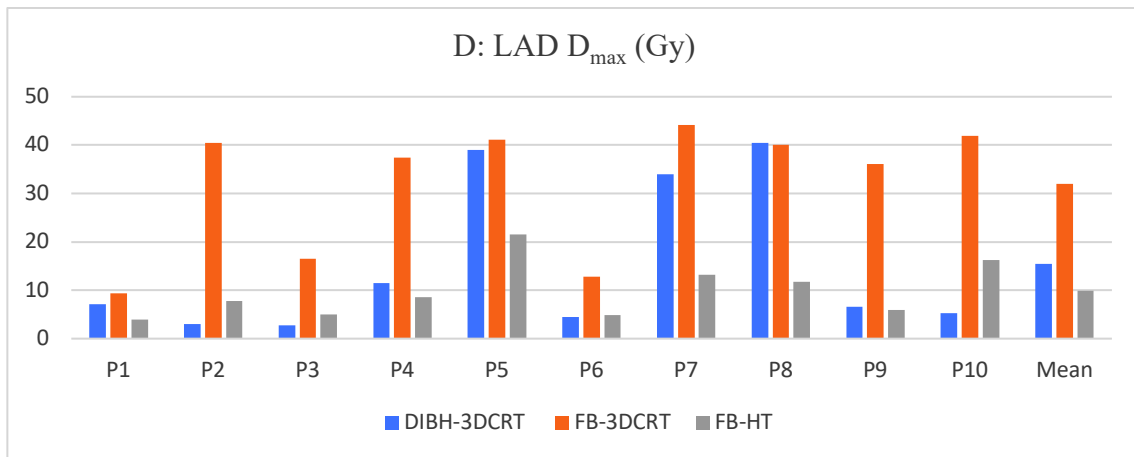
Volume	Dosimetric parameter	3DCRT-DIBH	FB-3DRT	FB-HT	p-value		
					DIBH vs FB-3DRT	DIBH vs FB-HT	FB-3DRT vs FB-HT
PTV	D _{98%} (Gy)	37.4 \pm 0.4	37.5 \pm 0.9	37.5 \pm 0.5	0.97	0.48	0.68
	V _{38.1 Gy} (%)	96.2 \pm 1.0	95.5 \pm 3.3	96.9 \pm 1.1	0.97	0.27	0.27
	D _{2%} (Gy)	42.5 \pm 0.3	42.6 \pm 1.1	40.9 \pm 0.3	0.12	1.08	1.08
	D _{max} (Gy)	43.6 \pm 0.3	43.9 \pm 1.6	42.7 \pm 0.6	0.43	< 0.01	< 0.01
	D _{mean} (Gy)	40.3 \pm 0.3	40.3 \pm 0.6	39.7 \pm 0.2	0.54	< 0.01	< 0.01
Heart	D _{mean} (Gy)	0.1 \pm 0.4	2.1 \pm 1.1	1.6 \pm 0.2	< 0.01	< 0.01	0.47
	D _{max} (Gy)	20.3 \pm 15.6	37.1 \pm 7.9	16.6 \pm 5.0	< 0.01	0.74	< 0.01
	V _{35.0 Gy} (%)	0.2 \pm 0.5	4.3 \pm 9.2	0.0 \pm 0.0	0.03	0.07	< 0.01
Ascending aorta	D _{mean} (Gy)	0.5 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	2.1 \pm 1.1	0.32	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	1.0 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	7.4 \pm 4.3	0.05	< 0.01	< 0.01
Descending aorta	D _{mean} (Gy)	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	0.9 \pm 0.2	0.26	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	0.5 \pm 0.2	0.6 \pm 0.1	1.8 \pm 0.5	0.36	< 0.01	< 0.01
Circumflex artery	D _{mean} (Gy)	0.7 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2	1.3 \pm 0.3	0.08	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	0.8 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	1.7 \pm 0.4	0.14	< 0.01	< 0.01
Main coronary artery	D _{mean} (Gy)	0.5 \pm 0.1	0.7 \pm 0.2	1.2 \pm 0.2	0.08	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	0.7 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	1.5 \pm 0.3	0.06	< 0.01	< 0.01
Right coronary artery	D _{mean} (Gy)	0.6 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2	2.3 \pm 0.6	0.1	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	0.8 \pm 0.2	1.0 \pm 0.3	4.8 \pm 2.5	0.12	< 0.01	< 0.01
LADA	D _{mean} (Gy)	4.3 \pm 3.7	13.3 \pm 8.8	3.7 \pm 1.3	0.04	0.23	< 0.01
	D _{max} (Gy)	15.4 \pm 15.7	32.0 \pm 13.5	9.9 \pm 5.7	< 0.01	0.91	< 0.01

	V _{26.5 Gy} (%)	4.9 ± 9.5	27.3 ± 24.4	0.0 ± 0.0	0.02	0.08	< 0.01
	V _{35.3 Gy} (%)	3.7 ± 7.9	22.2 ± 20.9	0.0 ± 0.0	< 0.01	0.17	< 0.01
Pulmonary artery	D _{mean} (Gy)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.3	1.6 ± 0.4	0.34	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	2.4 ± 0.5	5.3 ± 6.0	4.4 ± 2.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Left atrium	D _{mean} (Gy)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.9 ± .01	0.27	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	1.1 ± 0.3	1.6 ± 1.1	2.3 ± 0.7	0.38	< 0.01	< 0.01
Right atrium	D _{mean} (Gy)	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	1.3 ± 0.3	0.11	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	0.7 ± 0.2	1.0 ± 0.4	5.6 ± 2.2	0.02	< 0.01	< 0.01
Pericardium	D _{mean} (Gy)	1.5 ± 0.9	3.6 ± 2.0	2.2 ± 0.3	< 0.01	0.03	0.2
	D _{max} (Gy)	20.3 ± 15.6	36.9 ± 8.3	16.5 ± 4.9	0.01	0.85	< 0.01
Superior vena cava	D _{mean} (Gy)	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	2.5 ± 1.7	0.73	< 0.01	< 0.01
	D _{max} (Gy)	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	5.0 ± 2.8	0.65	< 0.01	< 0.01
Left ventricle	D _{mean} (Gy)	1.1 ± 0.4	2.8 ± 1.5	1.6 ± 0.2	< 0.01	< 0.01	0.21
	D _{max} (Gy)	15.8 ± 15.4	35.5 ± 10.2	10.8 ± 5.0	< 0.01	0.74	< 0.01
	V _{4.4 Gy} (%)	1.1 ± 1.6	7.6 ± 5.2	0.7 ± 0.6	< 0.01	0.42	< 0.01
	V _{20.3 Gy} (%)	0.3 ± 0.5	3.8 ± 3.3	0.0 ± 0.0	< 0.01	0.08	< 0.01
Right ventricle	D _{mean} (Gy)	1.0 ± 0.6	3.3 ± 2.5	2.1 ± 0.4	< 0.01	< 0.01	0.53
	D _{max} (Gy)	12.0 ± 15.3	34.7 ± 11.1	13.6 ± 4.5	< 0.01	0.09	< 0.01
Right breast	D _{mean} (Gy)	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	3.6 ± 0.5	0.62	< 0.01	< 0.01
Left lung	D _{mean} (Gy)	4.8 ± 0.7	5.1 ± 0.9	3.2 ± 0.6	0.31	< 0.01	< 0.01
	V _{15.0 Gy} (%)	9.9 ± 1.9	10.8 ± 2.6	1.4 ± 0.8	0.44	< 0.01	< 0.01

Abbreviations: 3DRT-DIBH: three-dimensional conformal deep inspiration breath hold; D_{max}: maximum dose; D_{mean}: mean dose; D_{x%}: minimum dose to x% of the volume; FB-3DCRT: free breathing three-dimensional conformal radiotherapy; FB-HT: free breathing helical tomotherapy; Gy: Gray; LADA: left anterior descending artery; PTV: planning target volume; SD: standard deviation; V_{xGy}: volume receiving at least x Gy;

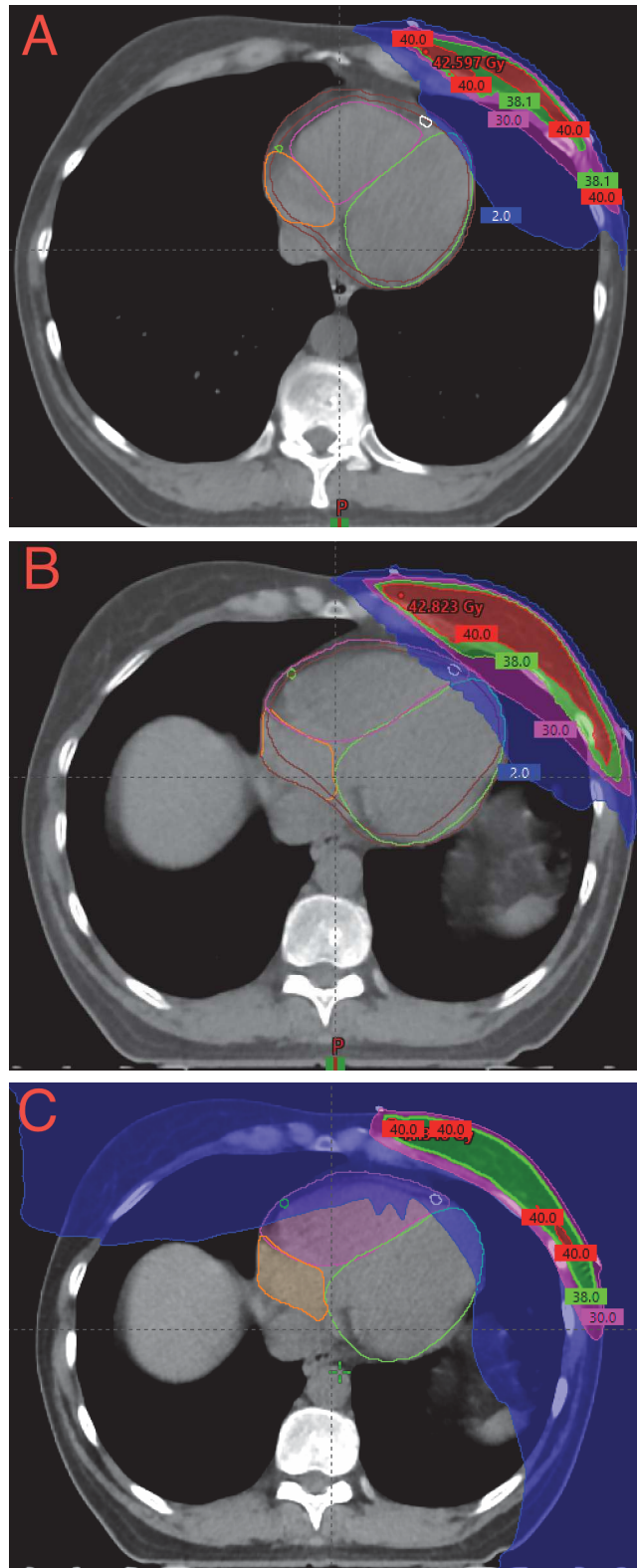
Figure 1: Dosimetric comparisons between heart and cardiac substructures; (A) mean heart dose [Gy], (B) maximum heart dose [Gy], (C) mean left anterior descending artery dose [Gy], (D) maximum left anterior descending artery dose [Gy], (E) mean left ventricle dose [Gy], (F) maximum left ventricle dose [Gy]. Blue bars: 3DCRT-DIBH, orange bars: FB-3DRCT, gray bars : FB-HT





Abbreviations: DIBH-3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy with deep inspiration breath-hold; D_{max} : maximum dose; D_{mean} : mean dose; FB-3DCRT: free breathing three dimensional conformal radiotherapy; FB-HT: free breathing helical tomotherapy; Gy: Gray; LADA: left anterior descending artery; LV: left ventricle.

Figure 2 : Color-wash dose distributions of (A) DIBH-3DCRT plan ; (B) FB-3DCRT plan ; (C) FB-HT plan (prescribed dose: 40.05 Gy/15 fx).



Isodose level: blue, 2.00 Gy ; pink, 30.00 Gy ; green 38,05 Gy ; red 40.05 Gy
 Cardiac substructures: white, LADA ; light green, left ventricle ; pink, right ventricle ; green, right coronary artery ; orange, right atrium.

Abbreviations: 3DRT-DIBH: three-dimensional conformal deep inspiration breath hold; FB-3DCRT: free breathing three-dimensional conformal radiotherapy; FB-HT: free breathing helical tomotherapy; fx: fractions; Gy: Gray; LADA: left anterior descending artery

**INTRODUCTION « DÉCOUVERTE FORTUITE D'UN HYPERMÉTABOLISME
CARDIAQUE PAR TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS AU [¹⁸F]-
FLUORODÉSOXYGLUCOSE APRÈS UNE IRRADIATION DU SEIN GAUCHE :
COMMENT L'INTERPRÉTER ? »**

Une patiente de 71 ans suivie dans notre institut pour un cancer du sein métastatique pulmonaire a présenté un hypermétabolisme cardiaque apicale sur une tomographie par émission de positrons au [¹⁸F]-fluorodésoxyglucose découvert fortuitement. Elle était asymptomatique sur le plan cardiovasculaire mais la persistance de cette hypercaptation myocardique à un an de la radiothérapie mammaire gauche a conduit à la réalisation d'une tomographie par émission monophotonique au [^{99m}Tc]-tétofosmine. L'examen a retrouvé un défaut de perfusion partiellement réversible dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure. Il n'y avait cependant pas d'anomalie significative à la coronarographie.

Dans cet article nous discutons des hypothèses physiopathologiques expliquant ce cas : le switch du métabolisme myocardique, les troubles de la micro-vascularisation cardiaque, l'état du myocarde en hibernation post irradiation, le phénomène appelé « *radiation recall syndrome* ».

Abbreviations

FDG-PET/CT: (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Gy : gray

HT: helical tomotherapy

IMRT: intensity-modulated radiotherapy

RRR: radiation recall reaction

SBRT: stereotactic body radiation therapy

SPECT: single photon emission computed tomography

SUV_{max}: Maximum Standardized Uptake Value

VMAT: volumetric modulated arc therapy



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Clinical case

Increased cardiac uptake of (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose incidentally detected on positron emission tomography after left breast irradiation: How to interpret?



Découverte fortuite d'un hypermétabolisme cardiaque par tomographie par émission de positons au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose après une irradiation du sein gauche : comment l'interpréter ?

J. Eber^a, B. Leroy-Freschini^b, D. Antoni^a, G. Noël^{a,*}, C. Pflumio^c

^a Department of Radiation Oncology, Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17, rue Albert-Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

^b Department of Nuclear medicine, Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17, rue Albert-Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

^c Department of Medical Oncology, Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17, rue Albert-Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 September 2021

Received in revised form 13 October 2021

Accepted 29 October 2021

Keywords:

Radiotherapy

Breast cancer

Heart

(¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Radiation toxicity

Mots clés :

Radiothérapie

Cancer du sein

Cœur

Tomographie par émission de positons au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose

Toxicité radio-induite

ABSTRACT

Radiation-induced heart disease is a complication that occurs years after thoracic irradiation. Recent studies suggest that radiation-induced heart disease could be an earlier complication and that subclinical cardiac injury can be detected. The present case described an increased uptake of (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose incidentally detected on positron emission tomography after left breast irradiation with slightly reversible perfusion defect on (^{99m}Tc)-tetrofosmin single photon emission computed tomography. The cardiac clinical examination was asymptomatic, and the patient had a normal angiography, suggesting a radiation-induced hibernating myocardium. The relevant question is: how far should an incidentally (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose uptake be explored?

© 2022 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

RÉSUMÉ

La cardiopathie radio-induite est une complication considérée comme tardive après une irradiation thoracique. Des études récentes ont identifié l'existence de lésions cardiaques infracliniques, suggérant une apparition plus précoce de cette complication. Le cas présent décrit la découverte fortuite, sur la tomographie par émission de positons au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose, d'un hypermétabolisme cardiaque associé à un défaut de perfusion partiellement réversible sur la tomographie par émission monophotonique au (^{99m}Tc)-tétrofosmine, un an après une irradiation du sein gauche. L'examen clinique cardiaque de la patiente était normal et l'angiographie ne retrouvait pas d'anomalie, évoquant un myocarde en hibernation après l'irradiation. L'indication et la nature des examens complémentaires à réaliser en cas de découverte fortuite d'un hypermétabolisme cardiaque asymptomatique reste à définir.

© 2022 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

The heart is the organ-at-risk which whose dose constraints are the least well known in the context of thoracic irradiation. The difficulty of assessing cardiac diseases potentially induced by radiation

* Corresponding author.
E-mail address: g.noel@icans.eu (G. Noël).

lies in several causes. A heterogeneous definition of cardiac damage, random clinical feedback from patients and clinicians, a lack of homogeneous data on the influence of the patient's initial cardiovascular risk factors and uncertainty in the evaluation of the most optimal dosimetric parameters may be involved. The established data must be updated as radiation therapy techniques are constantly evolving.

Thoracic irradiation is known to cause radiation-induced heart disease many years later after radiotherapy for breast cancer and Hodgkin's lymphoma [1–3]. In 2013, Darby et al. found a relationship between mean heart dose and an increased relative risk of major coronary events of 7.4% per gray without threshold in the aftermath of breast irradiation [2]. This result was updated and confirmed on patients with breast cancer treated with 3D conformal radiation, with a relative risk of ischemic heart disease increased by 4% and 6.4%/Gy of mean heart dose [4,5]. In 2016, Van Nimwegen et al. observed a similar result on more than 2600 Hodgkin's lymphoma survivors with a risk of coronary heart disease that increased linearly by 7.4%/Gy of mean heart dose [6].

The distribution of the dose to the heart depends on the technique, the side of the irradiation and the irradiated volumes [7,8]. Modern radiotherapy techniques, such as intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT), change dose distribution in the heart with more low doses. For this reason the risk of 7.4%/Gy determined by Darby et al. likely overestimate the risk with homogenous smaller doses [2]. In this case biophysical models for normal tissue complication predicts a sigmoidal dose–response curve and not a linear one [9]. However, high doses can be received in the coronary arteries resulting in coronary stenosis [10,11]. Several studies suggest that radiation-induced heart disease may occur earlier and subclinical damages can be seen [2,12,13]. The current report describes the case of an increase cardiac uptake on (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET/CT) after irradiation without heart failure. This leads to the question of what to do in case of asymptomatic myocardial FDG uptake after breast irradiation and how far to investigate.

2. Case report

A 71-year-old woman was referred to the oncology department for pulmonary nodule diagnosed on a FDG-PET/CT in June 2020. The patient had left-sided breast irradiation after breast-conserving surgery in November 2019 for infiltrating ductal carcinoma, cT2, ypT1cN0sn triple-negative. The irradiated volumes were the left breast at 50 Gy in 25 fractions of 2 Gy followed by the tumor bed at 16 Gy in eight fractions of 2 Gy. Neoadjuvant chemotherapy was performed with anthracyclines, cyclophosphamide and taxanes and cardiac evaluation was within normal limits.

In August 2020, the lung nodule diagnosed on a follow-up FDG-PET/CT was biopsied. A metastasis of adenocarcinoma compatible with a breast origin, hormone receptor-negative, Her2 score 3+, Ki-67 at 85% was diagnosed. Slides was reviewed by a second pathologist and 3+ Her2 score was confirmed.

Consequently, in September 2020, a combination of taxane-based chemotherapy and antiHer2 antibodies trastuzumab and pertuzumab was administrated. In addition to this single lung metastasis, FDG-PET/CT performed in December 2020 also showed an intense and focal FDG uptake (maximal standard uptake value [SUV_{max}]: 15.4) in the apex of left ventricle myocardium (Fig. 1), while the rest of the myocardium showed no significant uptake.

The patient had no cardiac clinical symptoms and had a normal electrocardiogram and echocardiography. Subsequently, (^{99m}Tc)-tetrofosmin single photon emission computed tomography (SPECT) was performed to characterize myocardial perfusion and showed a

very slightly reversible perfusion defect limited to the apex, without reduction of left-ventricular ejection fraction or wall motion abnormality. In March 2021, a coronary angiography was performed and found minor coronary atheroma but no significant lesion especially in the left anterior descending artery territory. The association of a “mismatch” on nuclear medicine PET and SPECT examinations and a normal angiography suggested a radiation-induced hibernating myocardium.

3. Discussion

3.1. Subclinical heart injury

Subclinical cardiovascular changes have been observed since decades. A temporary reduction in left-ventricular ejection fraction has been shown immediately after radiotherapy. However, it returned to normal within 2 to 6 months [14,15]. Other case reports have shown increased myocardial FDG uptake after irradiation [16,17]. In a cohort of 64 patients with esophageal cancer, 20.3% of the patients had a focal increase in FDG uptake in the basal myocardium after irradiation. SUV_{max} increase had correlation with myocardial perfusion SPECT and cardiac magnetic resonance imaging [18]. Evans et al. showed increased FDG uptake in patients with early stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT) [19]. This result was shown in other studies as well [20,21]. Radiation-induced perfusion abnormalities were ranging from 27 to 70% of patients after breast irradiation [22–24]. A prospective study of 71 patients irradiated for breast cancer detected 42.9% of perfusion abnormalities six months after radiation therapy [25].

3.2. Correlation between dose and cardiac damage

In the present case the mean dose to the heart, the left ventricle and the left anterior descending artery were 3.20 Gy, 4.97 Gy and 17.71 Gy respectively.

Evans et al. reported a significant increase of FDG uptake in the heart after SBRT when the 20 Gy isodose line exceeded 5 cm³ of the heart. Among 19 patients who received 20 Gy to at least 5 cm³ of the heart, nine (47%) developed increased FDG uptake (vs. 0% for the 20 patients who received 20 Gy in less than 5 cm³) ($P=0.0004$) [19]. Localized myocarditis with increased FDG uptake activity generally occur at radiation doses greater than 35 Gy [16]. For breast irradiation, Jo et al. showed that FDG uptake of the myocardium irradiated with more than 30 Gy significantly increased in the one-year follow-up FDG-PET/CT after irradiation in patients with breast cancer who underwent adjuvant 3D-conformal radiation therapy [26].

Abnormalities in perfusion are more detected in patients with left-sided breast cancer, which means that the incidence of perfusion defects is located in the radiotherapy field and correlated with the degree of cardiac exposure [13,25,27]. A study on 114 patients with breast cancer treated by radiation found volume-dependent perfusion defects in approximately 40% of patients within 2 years after irradiation. New defects occurred in approximately 10% to 20% and 50% to 60% of patients with less than 5%, and greater than 5%, of their left ventricle included within the irradiation fields, respectively ($P=0.33$ to 0.00008) [28].

The most used technique for the irradiation of breast cancer is tangential opposed field. Therefore, it would be expected to have a high dose to the left anterior descending coronary artery when treating a left breast cancer, but not to the left circumflex and right coronary arteries [29]. Hardenbergh et al. reported new perfusion defects in the left anterior descending artery territory 6 months after irradiation and the severity was correlated with the volume of

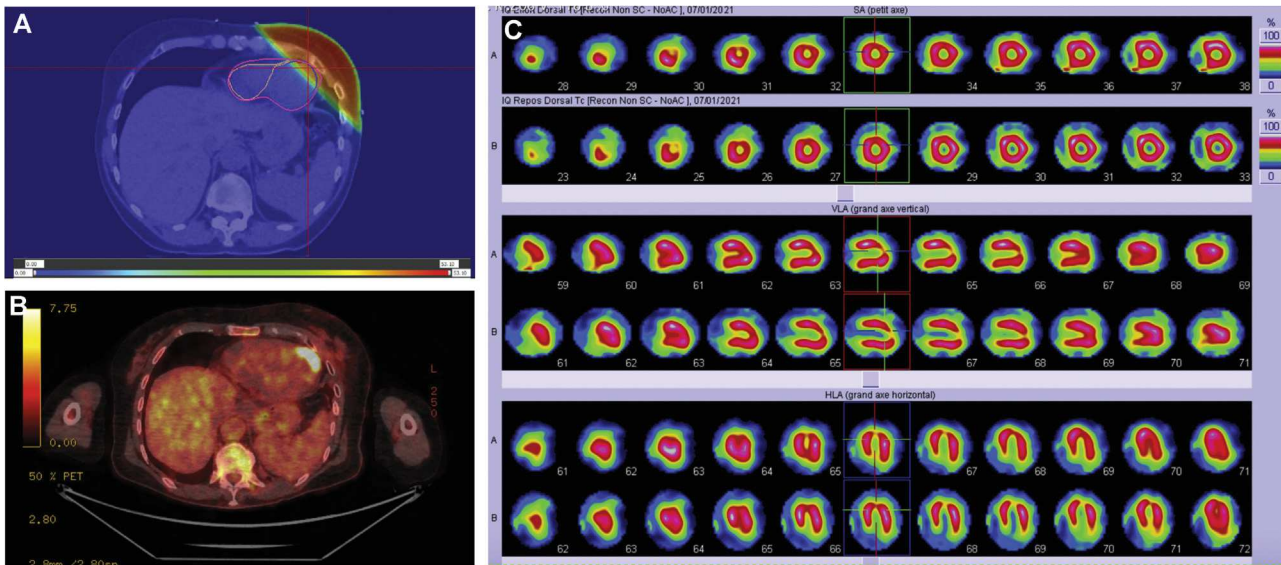


Fig. 1. Case report of an increased uptake of (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose incidentally detected on positron emission tomography after left breast irradiation. Radiation dose distribution. Radiotherapy was performed with two tangential fields and the prescribed dose was 50 Gy in 25 fractions of 2 Gy for the left breast followed by the tumor bed at 16 Gy in 8 fractions of 2 Gy (A). (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET/CT) one year after left breast irradiation. FDG-PET/CT showed an intense and focal FDG uptake in the apex of left ventricle myocardium (B). (^{99m}Tc)-tetrofosmin single photon emission computed tomography showed severe hypoperfusion of the anteroapical segment during exercise and at rest, corresponding to the topography of hypermetabolism on FDG-PET/CT (C).

left ventricle that received more than 25 Gy. No perfusion changes were observed in the left circumflex and right coronary arteries [27]. In the present case, 6% of the left ventricle and 32.5% of the left anterior descending artery received at least 25 Gy. Studies showed that breast cancer irradiation could decrease strain measurement on echocardiography and decrease of global longitudinal strain was strongly correlated with high left anterior descending artery doses (above 20 Gy) [30] and decrease of regional strain with segments exposed to more than 3 Gy [31]. Left ventricular V₅ Gy appeared to be a better predictor for acute coronary event than mean heart dose [32]. Skyttä et al. reported that breast cancer irradiation could increase high sensitivity troponin T levels when left anterior descending artery was exposed to more than 15 Gy [33].

3.3. Physiopathology

In the present case, the angiography showed no abnormality explaining the perfusion defect or the FDG uptake. Reasons could be damages to the microvascular system or development of a myocardial fibrosis. Under ischemic conditions, the main energy source of the myocardium changes from fatty acid to glucose metabolism. After irradiation, an overexpression of GLUT4 and lowering expression of CPT1 were observed, which are the major moderators of glucose and fatty acid metabolism respectively. Electron microscopy showed a reduction of overall mitochondrial function and oxidative capacity, resulting in a reduction of fatty acid oxidation [34]. Increased glucose metabolism might result from microvascular damage caused by radiation. Ischemia related coronary atherosclerosis may occur years after radiotherapy, whereas microvascular damage may occur after only a few months [35]. FDG uptake caused by radiation has the feature of unusual sharp borders that correlate with the area of heart involved in the radiation therapy planning field, rather than following a typical coronary artery distribution [21]. That might suggest that regionally increased glucose metabolism is due to myocardial changes rather than stenosis or occlusion of coronary arteries [18].

Irradiation causes direct effect on endothelial cells leading to capillary swelling and progressive obstruction of the vessel lumen and to pericardial and myocardial fibrosis. An autopsy study of

patients irradiated with at least 35 Gy (mean dose of 56 Gy to the anterior heart surface) showed that 50% of the cases had myocardial fibrosis, 75% had fibrous thickening of the mural endocardium, and 90% had pericardial thickening [36].

It was found a significantly increased concentration of total collagen in the ventricular tissue of patients undergoing pericardiectomy for post-irradiative constrictive pericarditis, meaning that fibrosis caused by radiotherapy for patients with pericarditis was not only in the pericardium, but also in the myocardium [37].

Perfusion defects may be irreversible or reversible on rest SPECT studies. The irreversible defects are represented by infarcted myocardium and reversible defects by ischemic myocardium. The main hypothesis was that the pathophysiological mechanism leading to radiation-induced coronary events was the acceleration of atherosclerosis, the latter being a late latency phenomenon. However, development of scintigraphy defects is visible early after radiotherapy. That could suggest either an acceleration of atherosclerosis that started before irradiation or microvascular damage to the myocardium [24].

Another hypothesis is that this regional uptake of FDG is caused by a radiation recall reaction (RRR). This refers to an inflammatory reaction within a previously treated radiation field precipitated by the administration of chemotherapeutic agents. This phenomenon commonly affects the skin, with an occurrence ranging between 8 and 15%, but also other organs including the heart [38]. Taxanes, anthracyclines and trastuzumab have been reported to be responsible of radiation recall reaction [39]. As our patient received anthracyclines, taxanes-based chemotherapy and anti-Her2 antibodies trastuzumab, this reaction may be a possible cause.

3.4. Clinical impact

Contradictory results have been reported regarding the clinical importance of subclinical myocardial damage. Concerning myocardial hypermetabolism on FDG-PET/CT in a prospective study of thirty-nine patients with lung cancer treated with chemoradiation, SUV changes in the heart were significant indicators of dose-response and predictors of overall survival. Average SUV mean increase was 1.7% per 10Gy and this change was

significantly predictive of overall survival on multivariate analysis with a hazard ratio of 0.541 (95% confidence interval: 0.312–0.937) [40]. Kinsky et al. showed that cardiac FDG-PET/CT uptake 1 month after radiotherapy failed to predict cardiac toxicity [20]. This might be because myocardial changes were not irreversible yet. It may reflect a state such as hibernation. Increased FDG uptake due to microvascular pathologies may be the first sign of cardiac damage, and hence cardiac alterations might be expected to occur later [21]. It is well known, however, that non-specific FDG uptake is often observed even under fasting conditions, and careful analysis of cardiac uptake is warranted in order to avoid misinterpretation [41,42].

Concerning perfusion defects following irradiation, Marks et al. showed that perfusion defects are associated with corresponding wall-motion abnormalities [28]. Blitzblau et al. evaluated long term cardiac outcomes from a prospective study of 99 women with left breast cancer receiving adjuvant radiotherapy from 1998–2006. The perfusion defects observed 0.5–2 years post irradiation did not appear to predict serious cardiac events 9–15 years after radiation therapy [43]. Heidenreich et al. used stress echocardiography and perfusion scintigraphy in 294 asymptomatic patients treated with mediastinal irradiation. Sixty-three patients (21%) of their Hodgkin's lymphoma survivors had an abnormal test. Twenty-two of these 63 patients showed at least more than 50% stenosis at angiography [44].

Since the pathophysiology of cardiac increased uptake on FDG-PET/CT seems to be more related to an impairment of the microvascularization than to a coronary stenosis, a test capable of detecting this microvascular impairment is needed. In this respect, perfusion SPECT is a sensitive and specific technique for the detection of cardiac perfusion abnormalities and should be performed even if the patient has no cardiac symptom [22,27,28].

3.5. Preventing cardiac exposure

FDG uptake in the irradiated myocardium was significantly associated with the radiation dose to the myocardium suggesting that strategies for reducing radiation dose could prevent the damage to the myocardium. Deep inspiration breath-hold displaces the heart posteriorly, medially and inferiorly away from the breast and away from the deep border of the tangential fields. There appears to be a strong dose–volume dependence between incidental radiation of the heart in left breast irradiation and detection of early post-radiotherapy perfusion defects, supporting the use of techniques to reduce cardiac exposure. A prospective study evaluated the utility of deep inspiration breath hold for left-sided breast radiation therapy in preventing early cardiac perfusion defects and found no post-irradiation perfusion or wall motion abnormalities. The median heart dose was 94 cGy (range: 56–200 cGy), and the median $V_{25\text{ Gy}}$ was zero (range: 0–0.1) [45]. Chung et al. used 3D-radiation therapy-free breathing with heart blocking to lower the mean heart dose less than 5 Gy and found no perfusion defect [46]. Lauche et al. showed that helical tomotherapy (HT) and VMAT decreased heart exposure to high doses with a low value of $V_{30\text{ Gy}}$ regardless HT ($1\% \pm 1\%$) or VMAT ($2.5\% \pm 3.9\%$) [47]. Breast protontherapy efficiently limits cardiac exposure and is well tolerated [48]. For selected patients with early breast cancer partial-breast irradiation can also prevent cardiac exposure with a mean $V_{3\text{ Gy}}$ at 7.4% [49]. More controversially, hypofractionation schedules are estimated to lower radiogenic burden on heart when compared with normofractionation [50]. In daily practice, cardiac substructures are not delineated mainly because mean heart dose is widely considered as the only dosimetric parameter to optimize [51]. Recent dosimetric data showed that mean heart dose poorly correlated with mean doses to cardiac substructures, suggesting that mean heart dose could not be used as a surrogate marker

[52,53]. However, manual delineation is poorly reproducible and time-consuming, the use of software for autosegmentation of these sub-structures would save time and quality in the delineation process and therefore in the dose calculation [54,55]. In the era of modern radiotherapy techniques where dose-sensitive structures can be visualized and deliberately avoided, this data becomes essential. The prevention of this toxicity must be taken into consideration from the choice of the treatment, from its preparation to the follow-up of the patient [56]. These data have led to suggestions for dose-volume limits for cardiac substructures by the DEGRO breast cancer expert panel [57].

4. Conclusion

Recent studies reported the potential for cardiac metabolic changes to be an early predictor for clinical outcomes suggesting that incidental discovery of FDG uptake cannot be ignored. Cardiac increased FDG uptake appears to be an impairment of the microvascularization, perfusion SPECT is a sensitive and specific technique capable to detect perfusion abnormalities. Therefore, perfusion SPECT and cardiovascular evaluation including physical examination, electrocardiogram and echocardiography should be performed when a myocardial hypermetabolism is diagnosed even if the patient has no cardiac symptom. In the case of perfusion defects confirmed by SPECT, a coronary angiogram should be done.

Authors contributions

Jordan Eber: conceptualization, methodology, writing – original draft, visualization.

Benjamin Leroy-Freschini: validation, writing – review & editing.

Delphine Antoni: validation, writing – review & editing, writing.

Georges Noël: conceptualization, methodology, validation, writing – review & editing, writing – original draft, supervision.

Carole Pflumio: conceptualization, methodology, validation, writing – review & editing, writing – original draft, supervision.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary view. *Clin Oncol R Coll Radiol* 2006;18:236–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2005.11.003>.
- [2] Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>.
- [3] van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007–17. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180>.
- [4] 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;35:1641–9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>.
- [5] Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hoening MJ, et al. Radiation dose–response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:595–604. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.025>.
- [6] van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, et al. Radiation dose–response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235–43. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>.
- [7] 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;25:13–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2020.05.016>.
- [8] Loap P, Tkatchenko N, Goudjil F, Ribeiro M, Baron B, Fourquet A, et al. Cardiac substructure exposure in breast radiotherapy: a comparison between intensity

- modulated proton therapy and volumetric modulated arc therapy. *Acta Oncol* 2021;60:1038–44, <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2021.1907860>.
- [9] Schneider U, Ernst M, Hartmann M. The dose–response relationship for cardiovascular disease is not necessarily linear. *Radiat Oncol* 2017;12:74, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-017-0811-2>.
- [10] 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;30:380–6, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.34.5900>.
- [11] Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, El Baf F, Mandin A-M, Girinsky T, et al. Dependence of coronary 3-dimensional dose maps on coronary topologies and beam set in breast radiation therapy: a study based on CT angiographies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:182–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.055>.
- [12] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187–99, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0).
- [13] Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, Matney J, Jones EL, Das S, et al. Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer: is there a volume response? *Breast Cancer Res Treat* 2017;164:253–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4248-y>.
- [14] Ikaheimo MJ, Niemelä KO, Linnaluoto MM, Jakobsson MJ, Takkanen JT, Taskinen PJ. Early cardiac changes related to radiation therapy. *Am J Cardiol* 1985;56:943–6, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90409-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(85)90409-6).
- [15] Lagrange JL, Darcourt J, Benoliel J, Bensadoun RJ, Migneco O. Acute cardiac effects of mediastinal irradiation: assessment by radionuclide angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:897–903, [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90785-g](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(92)90785-g).
- [16] Zöphel K, Hölzel C, Dawel M, Hölscher T, Evers C, Kotzerke J. PET/CT demonstrates increased myocardial FDG uptake following irradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1322–3, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-007-0469-3>.
- [17] Kawamura G, Okayama H, Kawaguchi N, Hosokawa S, Kosaki T, Shigematsu T, et al. Radiation-induced cardiomyopathy incidentally detected on oncology ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circ J* 2018;82:1210–2, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0466>.
- [18] Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Ichinose A, Oikawa M, Takai Y, et al. The utility of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:845–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.007>.
- [19] Evans JD, Gomez DR, Chang JW, Gladish GW, Erasmus JJ, Rebueno N, et al. Cardiac ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography after thoracic stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol* 2013;109:82–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.07.021>.
- [20] Konski A, Li T, Christensen M, Cheng JD, Yu JQ, Crawford K, et al. Symptomatic cardiac toxicity is predicted by dosimetric and patient factors rather than changes in ^{18}F -FDG PET determination of myocardial activity after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2012;104:72–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.016>.
- [21] Unal K, Unlu M, Akdemir O, Akmansu M. ^{18}F -FDG PET/CT findings of radiotherapy-related myocardial changes in patients with thoracic malignancies. *Nucl Med Commun* 2013;34:855–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0b013e328362f824>.
- [22] Sioka C, Exarchopoulos T, Tasiou I, Tzima E, Fotou N, Capizzello A, et al. Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc -tetrofosmin SPECT in breast cancer patients that received postoperative radiotherapy: a case-control study. *Radiat Oncol* 2011;6:151, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-6-151>.
- [23] Seddon B, Cook A, Gothard L, Salmon E, Latus K, Underwood SR, et al. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;64:53–63, [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00133-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00133-0).
- [24] Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Rutqvist LE. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15–20 years after adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:1235–41, [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90500-2](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(94)90500-2).
- [25] Eftekhari M, Ambiaei R, Zamani H, Fallahi B, Beiki D, Ameri A, et al. Radiation-induced myocardial perfusion abnormalities in breast cancer patients following external beam radiation therapy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2015;3:3–9.
- [26] Jo IY, Lee JW, Kim WC, Min CK, Kim ES, Yeo S-G, et al. Relationship between changes in myocardial ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake and radiation dose after adjuvant three-dimensional conformal radiotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;9:666, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9030666>.
- [27] Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1023–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01531-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01531-5).
- [28] Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou S-M, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.029>.
- [29] Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molli M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol* 2007;2:20, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-2-20>.
- [30] Walker V, Lairez O, Fondard O, Jimenez G, Camilleri J, Panh L, et al. Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left-sided breast cancer patients (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 2020;15:201, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-020-01635-y>.
- [31] 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;79:1444–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.004>.
- [32] 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;35:1171–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.8480>.
- [33] Skyttä T, Tuohinen S, Boman E, Virtanen V, Raatikainen P, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015;10:141, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0436-2>.
- [34] Yan R, Li X, Song J, Guo M, Cai H, Wu Z, et al. Metabolic Changes precede radiation-induced cardiac remodeling in beagles: using noninvasive ^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodeoxyglucose) and ^{13}N -ammonia positron emission tomography/computed tomography scans. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2020;9:e016875, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.016875>.
- [35] Yan R, Song J, Wu Z, Guo M, Liu J, Li J, et al. Detection of myocardial metabolic abnormalities by ^{18}F -FDG PET/CT and corresponding pathological changes in beagles with local heart irradiation. *Korean J Radiol* 2015;16:919–28, <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2015.16.4.919>.
- [36] Gladstone DJ, Flanagan MF, Southworth JB, Hadley V, Thibault MW, Hug EB, et al. Radiation-induced cardiomyopathy as a function of radiation beam gating to the cardiac cycle. *Phys Med Biol* 2004;49:1475–84, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/49/8/007>.
- [37] Chello M, Mastroberoberto P, Romano R, Zofrea S, Bevacqua I, Marchese AR. Changes in the proportion of types I and III collagen in the left ventricular wall of patients with postirradiative pericarditis. *Cardiovasc Surg* 1996;4:222–6, [http://dx.doi.org/10.1016/0967-2109\(96\)82320-9](http://dx.doi.org/10.1016/0967-2109(96)82320-9).
- [38] Masri SC, Misselt AJ, Dudek A, Konety SH. Radiation recall reaction causing cardiotoxicity. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:25, <http://dx.doi.org/10.1186/1532-429X-16-25>.
- [39] Tishler RB, Schiff PB, Geard CR, Hall EJ. Taxol: a novel radiation sensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:613–7, [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90888-0](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(92)90888-0).
- [40] Vinogradskiy Y, Diot Q, Jones B, Castillo R, Castillo E, Kwak J, et al. Evaluating positron emission tomography-based functional imaging changes in the heart after chemoradiation for patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:1063–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.013>.
- [41] Iozzo P, Chareonthaitawee P, Di Terlizzi M, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Regional myocardial blood flow and glucose utilization during fasting and physiological hyperinsulinemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1163–71, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00386.2001>.
- [42] Maurer AH, Burshteyn M, Adler LP, Gaughan JP, Steiner RM. Variable cardiac ^{18}F FDG patterns seen in oncologic positron emission tomography computed tomography: importance for differentiating normal physiology from cardiac and paracardiac disease. *J Thorac Imaging* 2012;27:263–8, <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3182176675>.
- [43] Blitzblau R, Wright A, Arya R, Broadwater G, Pura J, Hardenbergh PH, et al. Are long-term cardiac outcomes predicted by short-term postirradiation cardiac perfusion deficits: an 8–15 year follow-up of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:S106–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.256>.
- [44] Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnitter I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00759-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00759-9).
- [45] Zagar TM, Kaidar-Person O, Tang X, Jones EE, Matney J, Das SK, et al. Utility of deep inspiration breath hold for left-sided breast radiation therapy in preventing early cardiac perfusion defects: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:903–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.12.017>.
- [46] Chung E, Corbett JR, Moran JM, Griffith KA, Marsh RB, Feng M, et al. Is there a dose-response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:959–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.08.002>.
- [47] Lauche O, Kirova YM, Fenoglio P, Costa E, Lemanski C, Bourcier C, et al. Helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy: new therapeutic arms in the breast cancer radiotherapy. *World J Radiol* 2016;8:735–42, <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v8.i8.735>.
- [48] Loap P, Beddok A, Cao KI, Goudjil F, Fourquet A, Dendale R, et al. Clinical practice of breast cancer protontherapy: a single-centre experience from selection to treatment. *Cancer Radiother* 2021;25:358–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2021.01.005>.
- [49] Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4175–83, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00650>.
- [50] Appelt AL, Vogelius IR, Bentzen SM. Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2013;25:147–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2012.07.012>.

- [51] 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;14:29, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-019-1234-z>.
- [52] Loap P, Kirov K, Kirova Y. Cardiotoxicity in breast cancer patients treated with radiation therapy: from evidences to controversies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;156:103121, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103121>.
- [53] Eber J, Nannini S, Chambrelant I, Le Fèvre C, Noël G, Antoni D. Impact of thoracic irradiation on cardiac structures. *Cancer Radiotherapie* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.022>.
- [54] Loap P, Tkatchenko N, Kirova Y. Evaluation of a delineation software for cardiac atlas-based autosegmentation: an example of the use of artificial intelligence in modern radiotherapy. *Cancer Radiother* 2020;24:826–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2020.04.012>.
- [55] 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* 2020;153:146–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.044>.
- [56] Kirova Y, Tallet A, Aznar MC, Loap P, Bouali A, Bourgier C. Radio-induced cardiotoxicity: from physiopathology and risk factors to adaptation of radiotherapy treatment planning and recommended cardiac follow-up. *Cancer Radiother* 2020;24:576–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2020.07.001>.
- [57] Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2019;195:1–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-018-1378-z>.

INTRODUCTION REVUE « DETECTION PRECOCE DES ANOMALIES MYOCARDIQUES POST-RADIQUES PAR IMAGERIE NUCLEAIRE »

La réalisation du cas clinique précédent a conduit à poursuivre le travail par une revue exhaustive des phénomènes infracliniques post radiques précoces détectables par imagerie nucléaire. La cardiopathie radio-induite est une complication considérée comme tardive après une irradiation thoracique. Des études récentes ont identifié l'existence de lésions cardiaques infracliniques, suggérant l'apparition plus précoce de cette complication.

La détection précoce de ces altérations est donc importante pour prévenir la progression de ces processus physiopathologiques et permettrait d'éviter la latence entre l'évaluation des techniques d'irradiation et les progrès technologiques entraînant une obsolescence des données issues d'un suivi à très long terme. L'intérêt de l'imagerie nucléaire est de réaliser une analyse fonctionnelle en plus d'une analyse anatomique. Ce travail est une mise à jour de l'état des connaissances sur les anomalies précoces perfusionnelles et métaboliques après radiothérapie détectées par des tomographies par émission monophotonique et par émission de positrons.

Les troubles perfusionnels infracliniques apparaissent comme une complication précoce de la radiothérapie. La quasi-totalité des données concernent les patientes traitées pour un cancer du sein, particulièrement à gauche. Cependant les données sont hétérogènes, les protocoles d'examen variés et les intervalles de mesure différents.

L'irradiation thoracique semble induire une modification du métabolisme myocardique détectable dans l'année et même en cours de traitement. L'impact de ce switch métabolique sur les complications cardiaques et la survie est cependant contradictoire selon les études.

En conclusion, plusieurs techniques d'imagerie par radionucléides peuvent contribuer à la détection précoce des modifications post-radiques. Cependant l'hétérogénéité des résultats

montre la nécessité d'études prospectives avec une solide méthodologie pour comprendre au mieux ces modifications myocardiques et leur impact sur les complications cardiaques cliniques.

Abbreviations

[¹²³I]-BMIPP: iodine-123 β-methyliodophenyl pentadecanoic acid

[¹⁸F]-FDG-PET/CT: [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

[^{99m}Tc]-MIBI: ^{99m}Tc-sestamibi

3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy

5-FU: 5-fluorouracil

ABC: active breathing coordinator

BC: breast cancer

BNP: brain natriuretic peptide

CAD: coronary artery disease

CRT: chemoradiotherapy

DIBH: deep inspiration breath hold

ECG: electrocardiogram

Gy: Gray

IMRT: intensity-modulated radiotherapy

KPS: karnofsky performance scale

LADA: left anterior descending artery

LSBC: left sided breast cancer

LV: left ventricle

LVEF: left ventricular ejection fraction

MBF: myocardial blood flow

MFR: myocardial flow reserve

MHD: mean heart dose

MPS: myocardial perfusion single photon computed tomography

PD: perfusion defects

PET: positron emission tomography

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

PS: *performans status*

RIHD: radiation-induced heart disease

RSBC: right sided breast cancer

RT: radiotherapy

SBRT: stereotactic body radiation therapy

SPECT: single photon emission computed tomography

SUV: standardized uptake value

SUVR: SUV ratio

Nuclear medicine imaging methods of early radiation-induced cardiotoxicity: A Ten-Years Systematic Review.

Jordan EBER (1); Cyrille BLONDET, MD. MSc. (2), Clara LE FEVRE, MD. MSc (1), Isabelle CHAMBRELANT (1), Fabrice HUBELE, MD. MSc (2), Delphine ANTONI, MD. Ph.D. (1), Georges NOEL, MD. Ph.D. (1,3)*

1: Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS),
17 Rue Albert Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

2 : Department of Nuclear medicine, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17
Rue Albert Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

3 : Strasbourg University, CNRS, IPHC UMR 7178, Centre Paul Strauss, UNICANCER, 67000
Strasbourg, France.

Correspondant : G.Noel, MD PhD, same adress, g.noel@icans.eu

Abstract

Radiotherapy improves cancer survival, resulting in several inevitable complications. Breast and thoracic irradiation can lead to unintentional irradiation of the heart causing damage to myocardial structures on the cellular level. Early cardiac changes have been described after irradiation and could be useful to detect and monitor radiation-induced heart disease. Several radionuclide imaging techniques may be useful to the early detection of these myocardial damages. This 10-year review aimed to determine nuclear medicine imaging modalities available to detect early cardiotoxicity after radiation therapy. A search for articles on PubMed allowed selection of the most relevant studies. Nineteen articles were selected according to pre-established criteria for this purpose. Data suggest that incidental irradiation of the heart after breast or thoracic radiotherapy can result in early metabolic and perfusion changes. Nuclear imaging in nuclear medicine has a prominent place in the detection of these subclinical effects that could possibly predict late cardiac complications. Larger populations with longer follow up and specific heart dosimetric data are needed to understand the relation between early detection of cardiac abnormalities and radiation-induced heart disease.

Keywords

Radiotherapy. Heart toxicity. Positron emission tomography. Single-photon emission computed tomography

Introduction

Radiotherapy (RT) has a major role in the treatment of breast and thoracic malignancies, improving survival and longevity (1). In recent years, improvement in cancer treatments have significantly increased long-term cancer survivors and patients are more likely to develop complications.

Thoracic RT can lead to incidental irradiation of the heart included the irradiation field, resulting in an increased risk for a spectrum of early and late complications involving myocardial disease, pericarditis, coronary artery disease (CAD), valvular heart disease, and conduction system dysfunction (2). Radiation-induced heart disease (RIHD) constitutes the most common non-malignant cause of death amongst cancer survivors who received RT (3–7). Therefore, with the aim to reduce RIHD, it is essential to apprehend the pathophysiology, to reduce incidental heart irradiation and to diagnose it as soon as possible.

Myocardial perfusion

Early cardiac changes have been described after RT and could be useful to detect and monitor RIHD. Several studies report evidence of early radiation-associated cardiac changes identified with myocardial perfusion single photon computed tomography (MPS) after adjuvant RT (8–10). MPS is a non-invasive diagnostic tool used in clinical practice for determining cardiac perfusion defects (PD) and some important parameters, like ventricular volumes, left ventricular ejection fraction (LVEF) and wall motion abnormalities. At rest or during stress (exercise or pharmacologic) a radiotracer is injected intravenously and is taken up by myocardium in quantities proportional to myocardial perfusion. Nowadays, [^{99m}Tc]-sestamibi ([^{99m}Tc]-MIBI) or [^{99m}Tc]-tetrofosmin tracers can be used to observe radiation-induced myocardial perfusion abnormalities that may indicate vascular damage or ischemia (11,12).

Non-invasive myocardial perfusion imaging by positron emission tomography (PET) can be used to measure myocardial blood flow (MBF) and therefore detect perfusion abnormalities. Radiotracers such as Rubidium 82, [^{15}O]- H_2O , [^{13}N]-Ammonia and [^{18}F]-Flurpiridaz are particularly useful for monitoring changes in MBF and myocardial flow reserve (MFR) (13,14). These PET radiotracers can detect microvascular coronary disease and myocardial ischemia which are early signs of endothelial dysfunction (15).

Myocardial metabolism

Fatty acid oxidation is the most efficient mode of myocardial energy production and requires a large amount of oxygen. Thus, alteration of fatty acid oxidation is considered to be a sensitive marker of ischemia and myocardial damage (16). In areas with decreased perfusion, fatty acids cannot be metabolized due to an oxygen deficiency, subsequently, these areas have low production of adenosine triphosphate. The uptake of iodine-123 β -methyliodophenyl pentadecanoic acid ([^{123}I]-BMIPP) is correlated with adenosine triphosphate, therefore single photon emission computed tomography (SPECT) [^{123}I]-BMIPP can be used to detect decreased oxidative metabolism of free fatty acids, which is seen in the presence of myocardial ischemia. SPECT [^{123}I]-BMIPP is far less used in daily practice than MPS, nether less it could be a superior exam to evaluate severity and extend of myocardial damage (17,18).

Using a trapped glucose analog, [^{18}F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ([^{18}F]-FDG-PET/CT) provides a unique assessment of myocardial metabolism by detecting changes in cardiomyocytes at an early stage, before cardiotoxicity. Uptake of ^{18}F FDG correlates with changes in the cellular myocardial metabolism and with inflammation in the coronary arteries, preceding possible atherosclerotic plaque progression and rupture of macrophages (19–21). Indeed, glucose is an accessory source of energy; thus, such PET examinations usually require specific metabolic patient preparation to get hyperinsulinemic euglycemia.

Although other imaging modalities such as Magnetic Resonance Imaging or X-ray Computed Tomography can explore myocardial perfusion, nuclear medicine is the only one that reaches intimate myocardial cell metabolism.

This systematic review will discuss the current as well as emerging advanced nuclear medicine imaging modalities available to detect early cardiotoxicity after breast or thoracic radiation therapy.

Method

The systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guideline (22). Database queries were performed from 1st January 2012 to 31st August 2022. Articles corresponding to the terms “((cardiac SPECT) or (Positron Emission Tomography)) AND (heart) AND (“radiotherapy” OR “radiation therapy”)” were searched in the PubMed database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). To be included in our systematic review studies had to meet specific inclusion criteria: i/ patients had to have received RT; ii/ nuclear imaging was within the year after RT; iii/ availability of the full text of the study in English. Exclusion criteria included the following: i/ patients without a history of RT; ii/ the use of non-human subjects; iii/ case studies; iv/ review articles; v/ abstracts alone; and vi/ editorials. Two reviewers (JE, CLF) independently screened all titles and abstracts. Disagreement between the two reviewers was resolved with discussion between them, or with a third reviewer (GN). In each article, the following data were collected: the number of patients, their gender, age, primitive cancer, RT modalities, nuclear imaging modalities, time interval between nuclear imaging and RT, cardiac dose, systemic cancer therapy, cardiac outcome, nuclear imaging results.

Overall, 238 articles were retrieved. Among them, 219 articles were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Ultimately, 19 studies were included. Among them, 11 evaluated radiation-induced myocardial metabolic dysfunction (9 with PET, 2 with SPECT) and 8

evaluated radiation-induced myocardial perfusion dysfunction (6 with SPECT and 1 with PET) (Figure 1).

Results

Myocardial perfusion single photon computed tomography

Patient population

A total of 365 patients underwent MPS, among us 347 treated for a breast cancer (BC) (232 left sided breast cancer (LSBC) / 115 right sided breast cancer (RSBC)) and 18 for an esophageal cancer. Sex ratio was 14 males and 351 females since majority of studies were about BC. The median age varied from 45.3 to 62.2 years old. Only one study reported *performans status* (PS) with PS < 2 and Karnofsky performance scale (KPS) > 70% as inclusion criteria (23).

Cardiovascular risk factors were reported as follows: past smoker ranging from 40% to 53%, active smoker from 0% to 67%, hypertension from 19% to 30%, diabetes mellitus from 0% to 11%, CAD from 0% to 5%, family history from 0% to 59% and mean body mass index from 28.0 to 29.2 kg/m². Most patients treated for BC received chemotherapy, two studies reported adjuvant hormonotherapy ranging from 67 to 69%. All patients treated for esophagus cancer received concomitant cisplatin/5-fluorouracil (5-FU). Patients' characteristics who underwent MPS are reported in Table 1.

MPS modalities

Five studies used [^{99m}Tc]-MIBI (23–27) and one study didn't precise the radiotracer (28). Concerning SPECT acquisition, four studies used only rest acquisition (23,24,26,28), one used adenosine stress (27) and one used rest and stress (exercise or pharmacological) protocol (25). One study evaluated perfusion at six month after RT without baseline SPECT (25); two at baseline and six months after RT (26,28); one at before and one year post RT (27); one before and during irradiation (26) and one at baseline, six months, one year, two years, and five years post-RT (24).

Radiotherapy modalities

Prescribed radiation dose varied from 40.05 Gray (Gy) to 50.00 Gy given in 15-25 fractions to the breast/chest wall and regional lymph nodes and one study used 10 Gy boost delivered to the tumor bed or mastectomy scar. For esophageal cancer, the prescribed dose was 60–64 Gy, given in 30–32 fractions over six weeks, with a median dose of 62 Gy.

All studies used three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT), three used intensity-modulated radiotherapy (IMRT) (23,24,27) and cardiac-sparing technique (deep inspiration breath-hold (DIBH) with or without active breathing coordinator (ABC)) was used in three studies (26–28).

Average mean heart dose (MHD) ranged from 0.9 for RSBC to 3.7 Gy for LSBC but only three studies reported it (24,27,28).

MPS results

Four studies found PD early after RT (23–26), when reported PD rates were ranging from 17% to 43% at 6 months after RT for LSBC (25). And a 44% PD rate was found during RT for esophagus cancer (23). Concerning wall motion abnormality, only three studies reported that parameter and two found significant decreases in the wall motion or wall thickening (23,25).

When present new PD were mostly correlated with cardiac dose, Abrahman *et al.* found a significant association of PD with LV dose-volume value (24). The $V_{37\text{Gy}}-V_{40\text{Gy}}$ was significantly higher ($p < 0.05$) in patients with new PD during RT than in patients who did not exhibit these defects (23). One study found no relationship between myocardial perfusion abnormalities and the relative volume of the heart received more than or equal to 50% of the radiation dose (25). No study has found a significant decrease in LVEF. Myocardial perfusion imaging results are reported in Table 3.

Clinical outcome

Two studies didn't mention absence or presence of clinical outcome (26,27). Abraham et al. found that 20 patients (16 LSBC and 4 RSBC) out of 181 patients who received BC adjuvant RT had \geq two cardiac events at a median follow-up of 127 months. The authors did not precise whether these events were symptomatic or not (24). Another study found a significant increase in heart rate and a decrease of the R-R interval on the electrocardiogram (ECG) during RT without any clinically symptoms (23). Some studies didn't find any cardiac symptoms during 6 months follow up (25,28).

Myocardial perfusion PET imaging

Patient population

One study evaluated perfusion PET imaging for 15 females with BC (6 RSBC/ 9LSBC), median age was 50.5 (range 32–68) years old. Among 15 patients, four had cardiac comorbidities: diabetes (n = 1) or hypertension (n = 3) but no history of cardiovascular diseases. Eight out of 15 (53%) females received pre-RT cyclophosphamide, doxorubicin and paclitaxel-based chemotherapy and 11 out of 15 (73%) received post-RT hormonal therapy. Patients' characteristics who underwent myocardial perfusion PET are reported in Table 1.

PET modalities

Perfusion PET imaging was carried out before irradiation and at 2 and 8 months after completion of RT. Each patient underwent resting and pharmacological stressed with adenosine [^{15}O]- H_2O PET imaging.

Radiotherapy modalities

All patients received tangential 3DCRT to the breast (n = 10) or chest wall (n = 5) to standard total doses of 42.5 or 45.0 Gy at 2.5 or 2.25 Gy per fraction, respectively. Patients with intact breasts (n = 10) received an additional boost of 11.25 or 10 Gy at 2.25 or 2.5 Gy per fraction to the tumor bed, respectively. Cardiac doses were not reported.

PET results

There were significant differences in the MBF during stress before and after breast/chest wall irradiation with a decreased in 53% and increased in 33% of cases two months after RT in both LSBC and RSBC. Stress testing was more sensitive than at-rest testing, demonstrating decreased perfusion in the segments supplied by the left anterior descending artery (LADA) ($p = 0.018$), which persisted at 6 months ($p = 0.032$) and a decrease in global heart perfusion ($p = 0.036$). A minimal radiation dose applied to the LADA correlated with MBF changes observed two months after RT ($p = 0.032$). There was no correlation between radiological findings and clinical symptoms of heart toxicity. Myocardial perfusion imaging results are reported in Table 3.

Clinical outcome

The author didn't find any cardiac symptoms at 8 months follow up.

Myocardial metabolic SPECT imaging

Patient population

Two studies evaluated myocardial metabolism with SPECT, both primitives were esophageal cancer, with a total of 17 (5 + 12) patients (29,30). Median ages were 64.4 and 75.0 years, sex ratio was 14 males and 3 females. Cardiac comorbidities were distributed as follows: active smoker (67% to 100%), hyperlipidemia (8% to 20%), hypertension (17% to 20%), diabetes mellitus (0% to 8%) and no history of heart disease. Among 16 patients received concomitant chemotherapy consisting of cisplatin or nedaplatin and 5-FU. Patient's characteristics who underwent myocardial metabolic SPECT are reported in Table 2.

SPECT modalities

Both studies used scintigraphy with [^{123}I]-BMIPP. One study performed SPECT before irradiation and 6 months after RT (29) and the other pre-chemoradiotherapy (CRT), pre-boost irradiation during CRT, 3-months post-CRT, and 1-year post-CRT (30).

Radiotherapy modalities

For the two studies prescribed radiation doses ranged from 60 to 66 Gy with 40 Gy to the primitive tumor and prophylactic lymph node and a boost of 20 to 26 Gy to for the primary tumor and metastatic lymph nodes. The RT technique used was 3DCRT using parallel-opposed anterior-posterior fields and parallel-oblique fields for the boost.

SPECT results

Umezawa *et al.* found dose related myocardial metabolic disorder at 6 months after radiotherapy, without clinical symptoms. Mean decreases were 8.7% in regions at 10-15 Gy, 12.6% in regions at 20-25 Gy, 15.6% in regions at 30-35 Gy, 19.0% in regions at 40-45 Gy and 16.0% in regions at 50-55 Gy (29).

The other study found that myocardial [¹²³I]-BMIPP uptake was significantly correlated with heart-dose or left-ventricle (LV) dose at pre-boost and three months post-RT however there were no statistically significant correlation one year after CRT (30).

Myocardial metabolic imaging results are reported in Table 4.

Clinical outcome

Both studies evaluated changes in brain natriuretic peptide (BNP) level, ECG and pericardial effusion after RT in all patients and none of the 17 patients included were clinically symptomatic.

There was no significant change in BNP level in one study (30), the other found an increase of mean levels of BNP at pre- and post-RT from 26.32 pg/ml to 58.44 pg/ml, without specifying significance (29). Five patients out of 12 (30) and one patient out of five had ECG changes that didn't required active interference. Seven and five patients out of twelve at 3 and 12 months post CRT (30) and three patients out of five at 6 months post CRT had asymptomatic pericardial effusion.

Myocardial metabolic PET imaging

Patient population

542 patients (sex ratio 333 M/209 F) were evaluated by PET/CT early after RT, median age varied from 45.3 to 62.2 years old. Primitives were thoracic malignancies for one study (31), esophageal for four (32–35), lung for three (36–38) and BC for the last one (39). The KPS was reported in two studies with a median of 80% (34) and 90% (37); the ECOG status was reported in one study with ECOG 1 for 69% and ECOG 2 for 31% of the patients (33). Cardiovascular risk factors were reported in seven studies (32–34,36–39), distributed as follows: active smoker (14% to 97%), diabetes mellitus (15% to 23%), dyslipidemia (4% to 41%), hypertension (15% to 56%), pre-existing cardiac disease (3% to 57%). Most patients were receiving concomitant or adjuvant systemic therapies. Patient's characteristics who underwent myocardial metabolic PET are reported in Table 2.

PET modalities

All the studies used [¹⁸F]-FDG-PET/CT, none used a specific preparation for cardiologic evaluation. Mostly preparation was limited to a fasting time > 4 or 6 hours and threshold dose for glucose in blood. Median time interval between RT and PET varied from 11 days to 17 months.

Radiotherapy modalities

IMRT was used by four studies (34,35,37,38), stereotactic body radiation therapy (SBRT) was evaluated by Evans *et al.* for lung cancer (36) and seven studies used 3DCRT (31–35,38,39). Total prescribed doses were ranging from 50.4 to 66.0 Gy for esophageal cancer, 50.4 Gy in 28 fractions with 10–16 Gy in 5–8 fractions boost dose to the tumor bed for breast cancer. Unal *et al.* reported a median dose of 64 Gy (30–76 Gy) that was administered to patients for thoracic malignancies (31). For lung cancer the median dose was 60 Gy (45–60 Gy) in 30 fractions (25–30 fractions) with doses per fraction ranging from 1.5 to 2 Gy. SBRT prescribed dose was 50

Gy delivered in 4 fractions. Cardiac doses were reported in six studies (32,34–38), with MHD ranging from 8.3 Gy to 18.0 Gy.

PET findings

All studies found a FDG intake changes after RT; mostly an increase in myocardial standardized uptake value (SUV) was found (31,33–39). However, three studies found both FDG increase and decrease (34,35,37) and one found only FDG decrease (32). Cho *et al.* founded that visual LV uptake was intense in 46%, moderate in 34%, and mild in 20% and focal uptake was observed in 7% of 133 patients including 52 with concomitant CRT for non-small lung cancer (38). Sha *et al.* found that on a population of 24 patients irradiated for esophageal cancer, average SUV ratio ((SUVR) = ((SUV after RT) – (SUV before RT)) / (SUV before RT)) increased in five patients (average SUV ratio: 16.68%), decreased in 13 patients (average SUVR: –41.38%) and did not change significantly in six patients (average SUVR: –5.53%). SUV uptake seemed to be correlated with the dose, with average increase of 1.7% (37) or 0.044 SUV for every 10 Gy dose bin (34). Jo *et al.* found that, for patients with LSBC receiving adjuvant 3DCRT, FDG uptake of the myocardium irradiated with more than 30 Gy significantly increased after even on the one-year follow-up PET/CT as well as on the post-RT PET/CT (39). Myocardial metabolic imaging results are reported in Table 4.

Clinical outcome

Two studies found significant correlation between pre- and post-RT SUV_{mean} changes and overall survival with a median follow up of 580 days (34) and 437 days (37). Six studies evaluated cardiovascular outcomes (31–33,35,36,38), three found no cardiac symptoms during median follow up of 3 months (35), 7.5 months (31) and 11 months (33). During a median follow up of 10.7 months, Konski *et al.* identified 12 patients with treatment related cardiac toxicity, six of which were symptomatic. The median time to any cardiac toxicity and to symptomatic cardiac toxicity were 4.2 months and 8.3 months respectively (32).

Discussion

Radiation-induced myocardial perfusion dysfunction

Radiotherapy can cause damage to the endothelial capillary cells within the myocardium leading to the activation of coagulation mechanism, capillary disruption, swelling, thrombotic obstruction, focal ischemia and finally perivascular fibrosis (34–36).

SPECT is an important diagnostic tool used in clinical practice for determining cardiac PD. This review confirmed that MPS can detect myocardial PD, especially in the left ventricle at an early stage after irradiation. However, data are controversial and PD rates ranged widely. This can be explained by heterogenous MPS protocol and various delay between RT and perfusion evaluation. Only one study used a rest / stress protocol (25). MPS can detect the presence of irreversible (infarction) or reversible (ischemia) PD. The reversibility of the PD is valuable in understanding the pathophysiology of RT-induced CAD. Rest PD are usually attributed to myocardial fibrosis or degeneration, whereas perfusion abnormalities detected during stress, if not persisting in rest, correlate more strongly with endothelial dysfunction and vasculopathies that can increase the risk of acute coronary syndrome (40).

[¹⁵O]-H₂O PET/CT was effective for quantitative analysis of early subclinical post-RT changes in heart perfusion in BC patients (41). However, Rasmussen *et al.* evaluated 20 women receiving adjuvant RT (48 Gy over 24 sessions) for LSBC, using [¹⁵O]-H₂O PET/CT after 7 ± 2 years. They found no difference in rest or stress MBF between the irradiated and non-irradiated myocardium. Limitations of this study may have been the sample size too small to detect any difference, the absence of baseline PET/ CT imaging and of a control group (42).

Dose relation

Multiple previous studies showed that incidence of PD is located in the irradiation field and correlated with the degree of cardiac exposure (8,9). Hardenbergh *et al.* reported new PD in the LADA territory six months after irradiation and the severity was correlated with the volume of

LV receiving more than 25 Gy. No perfusion changes were observed in the left circumflex and right coronary arteries (43). This result is confirmed in this review with pattern and location of new PD consistent with the radiation field and degree of cardiac exposure. Therefore, in BC irradiation, especially LSBC, apex is the most common segment affected by radiation and LADA the most affected coronary (23,24,26).

Heart substructures

Perfusion changes are correlated with substructures or heart dosimetric parameters other than MHD, LAD (41), heart $V_{37\text{Gy}}-V_{40\text{Gy}}$ (23). Recent studies suggested that MHD could not be a sufficient dosimetric parameter to predict the individual patient dose to cardiac substructures (44). Cardiac substructures are linked with clinical outcomes such as cardiac events or even survival (45–48). They are not optimized in clinical practice because delineation requires time and training, but with the development of automatic software, is it very likely that they will be used in a near future to optimize RT treatment plan (49).

Cardiac sparing

As the severity of new PD depend on the cardiac dose, techniques that reduced dose to the heart should prevent new PD. Data are controversial, Zellers *et al.* found no benefit of DBIH on the apparition of PD but the heart was not systematically excluded from the RT field (26). Whereas Zagar *et al.* showed no PD nor wall motion abnormalities at six months with the use of DIBH. One limitation of this result is that SPECT where perform only at rest, the other is the modest sample size (20 patients) (28). IMRT is one of the solutions to reduce high-dose irradiation to the myocardium, but we might also need to pay careful attention to the possibility of a cardiac effect of low-dose mediastinal RT. In line with Darby's findings, there does not seem to be a threshold dose since even a minimum radiation dose deposited in the LADA may be a predictor of radiation-induced heart toxicity (41).

Clinical outcome

Stress/rest MPS has been demonstrated to predict cardiovascular events in asymptomatic patients with different risk of CAD (50,51). It is a sensitive and daily used exam to monitor and detect cardiac disease non RT-associated and seems to be able to detect abnormalities in perfusion or function early after RT, suggesting it might be reasonable surrogate for longer-term events (52–54). Previous studies found that PD are associated with corresponding wall-motion abnormalities, LVEF reductions or clinical cardiac symptoms (9,55,56). But these results are disputed with prospective study evaluating long term cardiac outcomes and found that early PD within two years after RT failed to predict serious cardiac events 9-15 years after radiation therapy (57).

In the present review, when detected, heart perfusion disturbances were subclinical or failed to find a correlation with clinical outcomes. Even though PD seemed to be a consequence of thoracic irradiation, no study found a link between the extent and severity of regional perfusion abnormalities and LVEF changes. This could be explained because significant reduction in LVEF is not detected until more than 30% of LV suffers from perfusion abnormality (58).

With a median follow up of 127 months (range, 19-160) Abraham *et al.* found that 17.2% with LSBC and 5.5% of RSBC had grade ≥ 2 cardiac events after RT ($p = 0.024$). Cardiac events were not correlated with new PD in contrary with the ventricular volumes receiving 5 Gy and 10 Gy (24). One limitation of this study is the use of only rest scintigraphy. Eftekhari *et al.* performed rest and stress MPS and found 42.9% PD at 6 months post RT without fixed PD, meaning that a protocol without stress MPS would have find no PD. Radiation-induced PD imaged by MPS might not always have an immediate clinical impact and longer follow up may be needed.

A prospective study with stronger and more reproducible SPECT protocol and more time interval is needed to understand the pathophysiology of RT-induced CAD (clinicaltrials.gov: NCT05454553)

Radiation-induced myocardial metabolic dysfunction

These microvascular damages caused by radiation can lead to altered myocardial perfusion but also metabolism trouble switching myocardium main energy source from free fatty acid to glucose and lactate (59,60). Moreover during high dose irradiation mitochondria can be damaged resulting in an impairment of myocardial oxidative metabolism and a shift to anaerobic metabolism with upregulated glycolysis to maintain energy production (61,62). This upregulation of glycolysis in the myocardium leads to an increased demand for glucose reflected by abnormal FDG uptake in the irradiated myocardium (63,64). The decrease in free fatty acids metabolism in mitochondria reduce accumulation of [¹²³I]-BMIPP. This review confirmed that alteration of metabolism in the myocardium can be detected within the year after irradiation. Nether less data are also heterogeneous for metabolism evaluation. The retrospective nature of some studies has inherent biases, no baseline [¹⁸F]-FDG-PET/CT, very variable time intervals between RT and post-RT PET/CT. Also, PET preparation were various and both fasting and imaging protocols can differ between [¹⁸F]-FDG-PET/CT oncologic applications and cardiac inflammatory imaging applications (65). Since FDG accumulates physiologically in the myocardium in a diffuse pattern, it is difficult to distinguish between abnormal and physiological myocardial accumulation (66). No recommendation exist for evaluating myocardial damage in the irradiated myocardium even though different types of preparations for detecting metabolic changes in the myocardium have been reported: long fasting, oral glucose loading, hyper insulinemic euglycemic clamp (67,68). Ishida *et al.* showed that physiological accumulation pattern decreased significantly more with ≥ 18 -h of fasting and

the focal accumulation of FDG was detected at a significantly higher rate (33). No study in this review has used a specific cardiac preparation.

Dose relation

Concerning SPECT [¹²³I]-BMIPP, both studies found that high-dose irradiation to the myocardium induced strong myocardial metabolic disorder early after RT. However, at 1-year post-CRT myocardial metabolic impairment was not associated with radiation dose, suggesting that other factors such as cardiovascular risk factors or chemotherapy might affect myocardial metabolism in the long term. It's therefore difficult to predict long-term RIHD by radiation dose alone. Previous literature about metabolic PET imaging found dose–response results reported for head and neck cancer (69) and lung cancer (70). In this review several studies reported a corresponding result with dose related to FDG changes (33–39). Evans *et al.* found that the amount of heart tissue exposed to 20 Gy correlated with increased focal cardiac FDG uptake (36). Jo *et al.* showed that for patients with LSBC, the increase of FDG uptake in the irradiated myocardium was significantly associated with the radiation dose to the myocardium and was persistently observed in the one-year follow-up PET/CT, suggesting that the damage to the myocardium was related to the radiation dose and was not a transitional phenomenon (39). Among advanced-stage lung cancer patients, Vinogradskiy *et al.* showed that increasing FDG uptake in the heart as a function of the dose (37).

Clinical outcome

Contradictory results have been reported regarding the direct relationship between myocardial FDG uptake and cardiac toxicity. Right ventricle wall FDG uptake and the increase of SUV of right ventricle wall on post-therapy PET/CT after anthracycline or trastuzumab were associated with cardiotoxicity (71). FDG uptake has also a predicted value for clinical outcome in other organs, in a prospective pilot study increases in FDG uptake in the lung 7 and 14 days after RT were highly associated with the subsequent development of lung toxicity (72). In this review

two studies found that changes in pre- to post-treatment cardiac SUV were predictive of overall survival (34,37). On the contrary, Kanski *et al.* showed that FDG uptake changes one month after RT failed to predict cardiac toxicity (32). Cho *et al.* showed significant association between myocardial FDG uptake and cardiac events particularly in patients with higher MHD (38). The follow up for clinical outcome in the studies were relatively short, and the myocardium damage seen on [¹⁸F]-FDG-PET/CT might be not irreversible yet and may be a reflection of a state such as hibernation. Late radiation-induced toxicity may appear many years after treatment. Moreover, metabolism trouble could be attributed to pre-existing cardiac risk or have resulted from the synergistic effects from RT and CT (73).

Conclusion

Data suggest that incidental irradiation of the heart after breast or thoracic RT can result in early metabolic and perfusion changes. Nuclear imaging in nuclear medicine has a prominent place in the detection of these subclinical effects that could possibly predict late cardiac complications. Prospective study with larger populations, longer follow up and specific heart dosimetric data are needed to understand the relation between early detection of cardiac abnormalities and RIHD.

References

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005 Sep 15;104(6):1129–37.
2. Wei T, Cheng Y. The cardiac toxicity of radiotherapy – a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention. *Int J Radiat Biol*. 2021 Oct 3;97(10):1333–40.
3. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2013 Aug 1;14(8):721–40.
4. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, et al. Cardiac Events After Radiation Therapy: Combined Analysis of Prospective Multicenter Trials for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1395–402.
5. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):1007–17.
6. Pan L, Lei D, Wang W, Luo Y, Wang D. Heart dose linked with cardiac events and overall survival in lung cancer radiotherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 18;99(38):e21964.
7. 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.
8. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1997 Mar;24(3):286–92.
9. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):214–23.
10. Evans ES, Prosnitz RG, Yu X, Zhou SM, Hollis DR, Wong TZ, et al. Impact of patient-specific factors, irradiated left ventricular volume, and treatment set-up errors on the development of myocardial perfusion defects after radiation therapy for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2006 Nov;66(4):1125–34.
11. Lin GS, Hines HH, Grant G, Taylor K, Ryals C. Automated quantification of myocardial ischemia and wall motion defects by use of cardiac SPECT polar mapping and 4-dimensional surface rendering. *J Nucl Med Technol*. 2006 Mar;34(1):3–17.
12. de Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AMC, Bellersen L, Gotthardt M, Oyen WJG, Kapusta L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med Technol*. 2013 Sep;41(3):170–81.
13. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic Versus Physiologic Assessment of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct;62(18):1639–53.

14. Maddahi J, Lazewatsky J, Udelson JE, Berman DS, Beanlands RSB, Heller GV, et al. Phase-III Clinical Trial of Fluorine-18 Flurpiridaz Positron Emission Tomography for Evaluation of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul;76(4):391–401.
15. Juneau D, Erthal F, Ohira H, Mc Ardle B, Hessian R, deKemp RA, et al. Clinical PET Myocardial Perfusion Imaging and Flow Quantification. *Cardiol Clin*. 2016 Feb;34(1):69–85.
16. Biswas SK, Sarai M, Hishida H, Ozaki Y. 123I-BMIPP fatty acid analogue imaging is a novel diagnostic and prognostic approach following acute myocardial infarction. *Singapore Med J*. 2009 Oct;50(10):943–8.
17. Tateno M, Tamaki N, Yukihiro M, Kudoh T, Hattori N, Tadamura E, et al. Assessment of fatty acid uptake in ischemic heart disease without myocardial infarction. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1996 Dec;37(12):1981–5.
18. Mochizuki T, Murase K, Higashino H, Miyagawa M, Sugawara Y, Kikuchi T, et al. Ischemic “memory image” in acute myocardial infarction of 123I-BMIPP after reperfusion therapy: A comparison with 99mTc-pyrophosphate and 201Tl dual-isotope SPECT. *Ann Nucl Med*. 2002 Dec;16(8):563–8.
19. Zöphel K, Hölzel C, Dawel M, Hölscher T, Evers C, Kotzerke J. PET/CT demonstrates increased myocardial FDG uptake following irradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Aug;34(8):1322–3.
20. Kawamura G, Okayama H, Kawaguchi N, Hosokawa S, Kosaki T, Shigematsu T, et al. Radiation-Induced Cardiomyopathy Incidentally Detected on Oncology 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2018 Mar 23;82(4):1210–2.
21. Eber J, Leroy-Freschini B, Antoni D, Noël G, Pflumio C. Increased cardiac uptake of (18F)-fluorodeoxyglucose incidentally detected on positron emission tomography after left breast irradiation: How to interpret? *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2022 Sep;26(5):724–9.
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700.
23. Zhang P, Hu X, Yue J, Meng X, Han D, Sun X, et al. Early detection of radiation-induced heart disease using 99mTc-MIBI SPECT gated myocardial perfusion imaging in patients with oesophageal cancer during radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2015 May;115(2):171–8.
24. 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;113(1):125–34.
25. Eftekhari M, Anbiaei R, Zamani H, Fallahi B, Beiki D, Ameri A, et al. Radiation-induced myocardial perfusion abnormalities in breast cancer patients following external beam radiation therapy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2015;3(1):3–9.
26. Zellars R, Bravo PE, Tryggestad E, Hopfer K, Myers L, Tahari A, et al. SPECT Analysis of Cardiac Perfusion Changes After Whole-Breast/Chest Wall Radiation Therapy With or Without Active Breathing Coordinator: Results of a Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2014 Mar;88(4):778–85.

27. Chung E, Corbett JR, Moran JM, Griffith KA, Marsh RB, Feng M, et al. Is there a dose-response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 15;85(4):959–64.
28. Zagar TM, Kaidar-Person O, Tang X, Jones EE, Matney J, Das SK, et al. Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Apr 1;97(5):903–9.
29. Umezawa R, Takanami K, Kadoya N, Nakajima Y, Saito M, Ota H, et al. Assessment of myocardial metabolic disorder associated with mediastinal radiotherapy for esophageal cancer -a pilot study. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2015 Apr 21;10:96.
30. Takanami K, Arai A, Umezawa R, Takeuchi T, Kadoya N, Taki Y, et al. Association between radiation dose to the heart and myocardial fatty acid metabolic impairment due to chemoradiation-therapy: Prospective study using I-123 BMIPP SPECT/CT. *Radiother Oncol*. 2016 Apr;119(1):77–83.
31. Unal K, Unlu M, Akdemir O, Akmansu M. 18F-FDG PET/CT findings of radiotherapy-related myocardial changes in patients with thoracic malignancies. *Nucl Med Commun*. 2013 Sep;34(9):855–9.
32. Konski A, Li T, Christensen M, Cheng JD, Yu JQ, Crawford K, et al. Symptomatic cardiac toxicity is predicted by dosimetric and patient factors rather than changes in 18F-FDG PET determination of myocardial activity after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2012 Jul;104(1):72–7.
33. Ishida Y, Sakanaka K, Itasaka S, Nakamoto Y, Togashi K, Mizowaki T, et al. Effect of long fasting on myocardial accumulation in 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2018 Mar 1;59(2):182–9.
34. Zakem SJ, Jones B, Castillo R, Castillo E, Miften M, Goodman KA, et al. Cardiac metabolic changes on ¹⁸F-positron emission tomography after thoracic radiotherapy predict for overall survival in esophageal cancer patients. *J Appl Clin Med Phys [Internet]*. 2022 Mar 4 [cited 2022 Oct 6]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acm2.13552>
35. Sha X, Gong G, Han C, Qiu Q, Yin Y. Quantification of Myocardial Dosimetry and Glucose Metabolism Using a 17-Segment Model of the Left Ventricle in Esophageal Cancer Patients Receiving Radiotherapy. *Front Oncol [Internet]*. 2020 [cited 2022 Oct 6];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431519/>
36. Evans JD, Gomez DR, Chang JY, Gladish GW, Erasmus JJ, Rebuena N, et al. Cardiac ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography after thoracic stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2013 Oct;109(1):82–8.
37. Vinogradskiy Y, Diot Q, Jones B, Castillo R, Castillo E, Kwak J, et al. Evaluating Positron Emission Tomography-Based Functional Imaging Changes in the Heart After Chemoradiation for Patients With Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Apr 1;106(5):1063–70.
38. Cho SG, Kim YH, Park H, Park KS, Kim J, Ahn SJ, et al. Prediction of cardiac events following concurrent chemoradiation therapy for non-small-cell lung cancer using FDG PET. *Ann Nucl Med*. 2022 May;36(5):439–49.
39. Jo IY, Lee JW, Kim WC, Min CK, Kim ES, Yeo SG, et al. Relationship between

Changes in Myocardial F-18 Fluorodeoxyglucose Uptake and Radiation Dose after Adjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Patients with Breast Cancer. *J Clin Med*. 2020 Mar 2;9(3):666.

40. Dilsizian V. Interpretation and clinical management of patients with “Fixed” myocardial perfusion defects: A call for quantifying endocardial-to-epicardial distribution of blood flow. *J Nucl Cardiol*. 2021 Apr;28(2):723–8.

41. Żyromska A, Małkowski B, Wiśniewski T, Majewska K, Reszke J, Makarewicz R. 15O-H₂O PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients. *Br J Radiol*. 2018 Jul;91(1088):20170653.

42. Rasmussen T, Kjær A, Lassen ML, Pedersen AN, Specht L, Aznar MC, et al. No changes in myocardial perfusion following radiation therapy of left-sided breast cancer: A positron emission tomography study. *J Nucl Cardiol*. 2021 Oct;28(5):1923–32.

43. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15;49(4):1023–8.

44. 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 Lond Engl*. 2019 Feb 7;14:29.

45. Eber J, Nannini S, Chambrelant I, Le Fèvre C, Noël G, Antoni D. Impact de la radiothérapie thoracique sur les structures cardiaques. *Cancer/Radiothérapie*. 2021 Oct;S1278321821002626.

46. Jang BS, Cha MJ, Kim HJ, Oh S, Wu HG, Kim E, et al. Heart substructural dosimetric parameters and risk of cardiac events after definitive chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2020 Nov;152:126–32.

47. Yegya-Raman N, Wang K, Kim S, Reyhan M, Deek MP, Sayan M, et al. Dosimetric Predictors of Symptomatic Cardiac Events After Conventional-Dose Chemoradiation Therapy for Inoperable NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2018 Oct;13(10):1508–18.

48. Taylor C, McGale P, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2288–96.

49. Morris ED, Ghanem AI, Dong M, Pantelic MV, Walker EM, Glide-Hurst CK. Cardiac substructure segmentation with deep learning for improved cardiac sparing. *Med Phys*. 2020 Feb;47(2):576–86.

50. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental Prognostic Value of Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Prediction of Cardiac Death: Differential Stratification for Risk of Cardiac Death and Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998 Feb 17;97(6):535–43.

51. De Lorenzo A, Lima RSL, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002 Oct;90(8):827–32.

52. Gimelli A, Frumento P, Valle G, Stanislao M, Startari U, Piacenti M, et al. CRT in

Patients with Heart Failure: Time Course of Perfusion and Wall Motion Changes. *Cardiol Res Pract.* 2010 Jun 24;2010:981064.

53. Gimelli A, Rossi G, Landi P, Marzullo P, Iervasi G, L'abbate A, et al. Stress/Rest Myocardial Perfusion Abnormalities by Gated SPECT: Still the Best Predictor of Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2009 Apr;50(4):546–53.

54. Asli IN, Shahoseini R, Azizmohammadi Z, Javadi H, Assadi M. The utility and prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging SPECT in predicting perioperative cardiac events following non-cardiac surgery. *Perfusion.* 2013 Jul;28(4):333–9.

55. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J.* 2005 Nov;150(5):977–82.

56. Yu X, Prosnitz RR, Zhou S, Hardenbergh PH, Tisch A, Blazing MA, et al. Symptomatic cardiac events following radiation therapy for left-sided breast cancer: possible association with radiation therapy-induced changes in regional perfusion. *Clin Breast Cancer.* 2003 Aug;4(3):193–7.

57. Blitzblau R, Wright A, Arya R, Broadwater G, Pura J, Hardenbergh PH, et al. Are Long-term Cardiac Outcomes Predicted by Short-term Postradiation Cardiac Perfusion Deficits: An 8–15 Year Follow-up of a Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov 1;93(3):S106–7.

58. Borges-Neto S, Coleman RE, Potts JM, Jones RH. Combined exercise radionuclide angiocardiology and single photon emission computed tomography perfusion studies for assessment of coronary artery disease. *Semin Nucl Med.* 1991 Jul;21(3):223–9.

59. Yan R, Li X, Song J, Guo M, Cai H, Wu Z, et al. Metabolic Changes Precede Radiation-Induced Cardiac Remodeling in Beagles: Using Noninvasive 18F-FDG (18F-Fludeoxyglucose) and 13N-Ammonia Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scans. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep 11;9(18):e016875.

60. Lauk S, Kiszal Z, Buschmann J, Trott KR. Radiation-induced heart disease in rats. *Int J Radiat Oncol.* 1985 Apr;11(4):801–8.

61. Barjaktarovic Z, Schmaltz D, Shyla A, Azimzadeh O, Schulz S, Haagen J, et al. Radiation-Induced Signaling Results in Mitochondrial Impairment in Mouse Heart at 4 Weeks after Exposure to X-Rays. Koritzinsky M, editor. *PLoS ONE.* 2011 Dec 8;6(12):e27811.

62. Azimzadeh O, Scherthan H, Sarioglu H, Barjaktarovic Z, Conrad M, Vogt A, et al. Rapid proteomic remodeling of cardiac tissue caused by total body ionizing radiation. *PROTEOMICS.* 2011 Aug;11(16):3299–311.

63. Thomassen A, Bagger JP, Nielsen TT, Henningsen P. Altered global myocardial substrate preference at rest and during pacing in coronary artery disease with stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1988 Oct;62(10):686–93.

64. Yan R, Song J, Wu Z, Guo M, Liu J, Li J, et al. Detection of Myocardial Metabolic Abnormalities by 18F-FDG PET/CT and Corresponding Pathological Changes in Beagles with Local Heart Irradiation. *Korean J Radiol.* 2015;16(4):919–28.

65. Lu Y, Grant C, Xie K, Sweiss NJ. Suppression of Myocardial 18F-FDG Uptake Through Prolonged High-Fat, High-Protein, and Very-Low-Carbohydrate Diet Before FDG-PET/CT for Evaluation of Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis. *Clin Nucl Med.* 2017

Feb;42(2):88–94.

66. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Dorbala S, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016 Oct;23(5):1187–226.
67. Knuuti J, Schelbert HR, Bax JJ. The need for standardisation of cardiac FDG PET imaging in the evaluation of myocardial viability in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Sep;29(9):1257–66.
68. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L, et al. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med*. 1992 Oct;19(10):874–81.
69. Roach MC, Turkington TG, Higgins KA, Hawk TC, Hoang JK, Brizel DM. FDG-PET Assessment of the Effect of Head and Neck Radiotherapy on Parotid Gland Glucose Metabolism. *Int J Radiat Oncol*. 2012 Jan;82(1):321–6.
70. Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Ichinose A, Oikawa M, Takai Y, et al. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1;66(3):845–51.
71. Kim J, Cho SG, Kang SR, Yoo SW, Kwon SY, Min JJ, et al. Association between FDG uptake in the right ventricular myocardium and cancer therapy-induced cardiotoxicity. *J Nucl Cardiol*. 2020 Dec;27(6):2154–63.
72. Ruyscher DD, Houben A, Aerts HJWL, Dehing C, Wanders R, Öllers M, et al. Increased 18F-deoxyglucose uptake in the lung during the first weeks of radiotherapy is correlated with subsequent Radiation-Induced Lung Toxicity (RILT): A prospective pilot study. *Radiother Oncol*. 2009 Jun;91(3):415–20.
73. Carvalho RA, Sousa RPB, Cadete VJJ, Lopaschuk GD, Palmeira CMM, Bjork JA, et al. Metabolic remodeling associated with subchronic doxorubicin cardiomyopathy. *Toxicology*. 2010 Apr 11;270(2–3):92–8.

Figure 1: Flowchart of published selected articles.

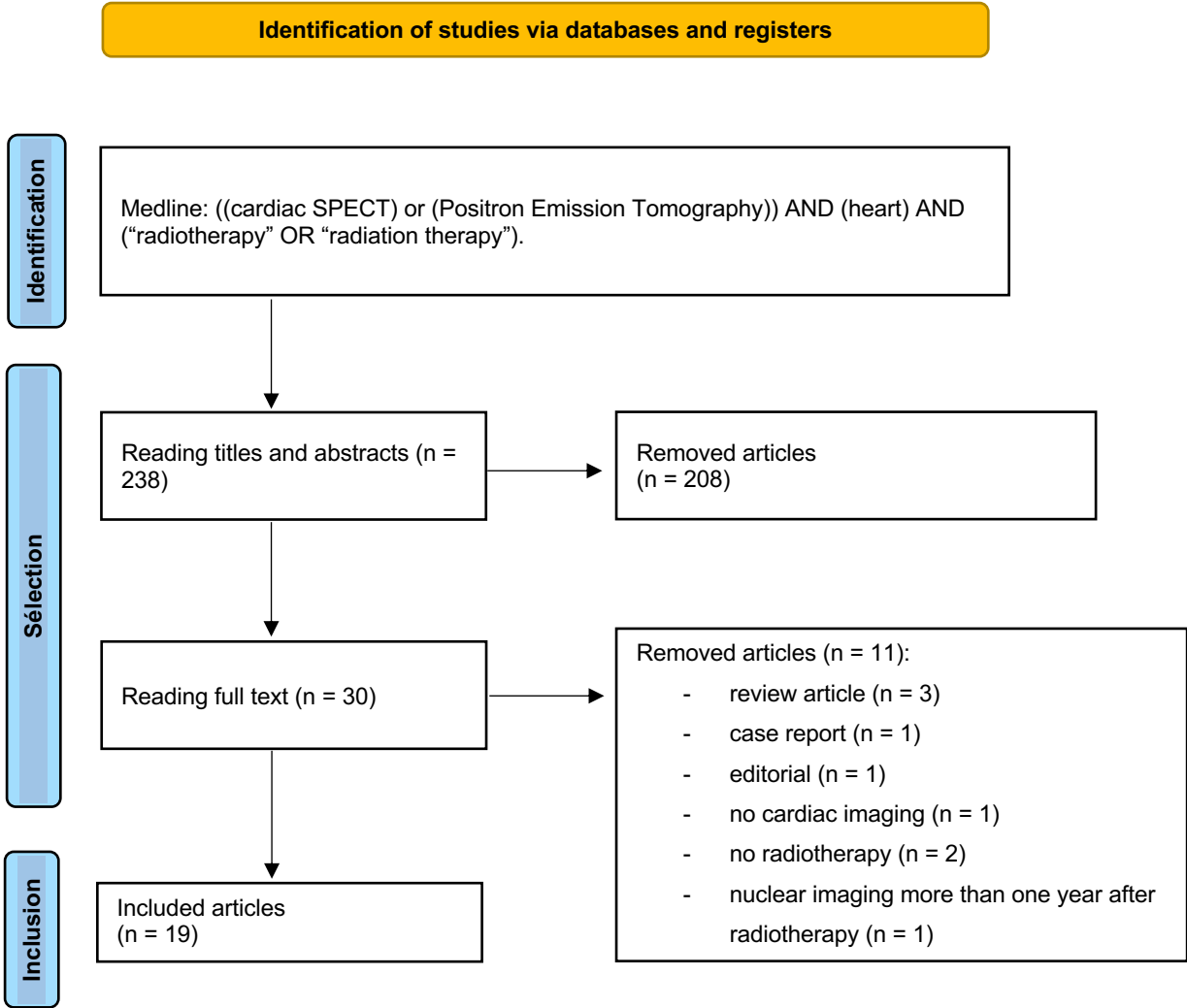


Table 1: Patient population who underwent myocardial perfusion imaging

Author	Nuclear imaging	Design	Primitive	Patient; [M/F]	Age, y: median	Comorbidity	Performance status	Systemic anticancer therapy
Chung <i>et al.</i> 2013 (27)	SPECT	prospective randomized controlled study	breast	32 (LSBC); [0/32]	50 (25–74)	53% past smoker 0% active smoker 19% hypercholesterolemia 19% hypertension 0% diabetes mellitus 0% coronary artery disease 59% family history mean BMI 28.0	ns	anthracycline-based CT (n=30)
Zellar <i>et al.</i> 2014 (26)	SPECT	prospective randomized controlled study	breast	43 (LSBC); [0/43]	58.7 (no ABC) 52.8 (ABC)	mean BMI 29.2 kg/m ²	ns	CT: 36% (no ABC) 54% (ABC) HT: 69% (no ABC) 67% (ABC)
Zhang <i>et al.</i> 2015 (23)	SPECT	prospective study	esophageal (SSS)	18 (SCC); [14/4]	62.2 ± 8.4	67% active smoker 28% hypertension 11% diabetes mellitus 6% obesity 0% family history of CVD	PS < 2 / KPS > 70%	100% concomitant CDDP-5FU
Eftekhari <i>et al.</i> 2015 (25)	SPECT	prospective cohort study	breast	71 (35 LSBC / 36 RSBC); [0/71]	45.3 (32–60)	Framingham risk scoring < 5%	ns	100% had CT (including anthracyclines, cyclophosphamide and taxol)
Zagar <i>et al.</i> 2017 (28)	SPECT	prospective study	breast	20 (LSBC); [0/20]	56 (39–72)	40% past smoker 0% active smoker 30% hyperlipidemia 45% hypertension 10% diabetes mellitus 5% coronary artery disease	ns	7 % pre RT anthracycline 5% pre RT trastuzumab

Abraham <i>et al.</i> 2022 (24)	SPECT	randomized controlled trial	breast	181 (102 LSBC, 79 RSBC); [0/181]	59 (41-82)	51% active smoker 21% hypercholesterolemia 32% hypertension 9% diabetes mellitus 3% coronary artery disease	ns	36% adjuvant CT 68% adjuvant HT 17% anthracycline-based CT 3 % adjuvant herceptin
Żyromska <i>et al.</i> 2018 (41)	PET/CT	prospective pilot study	beast	15; [0/15]	50.5	7% diabetes mellitus 2% hypertension	ns	56% CT pre-RT, 73% HT post-RT

Abbreviations: 5-FU: 5-fluorouracile; ABC: active breathing control; BMI: body mass index; CDDP: cisplatin; CHF: congestive heart failure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CT: chemotherapy; CVD: cardiovascular disease; F: female; HT: hormonotherapy; KPS: Karnofsky performance scale; LSBC: left sided breast cancer; M: male; PEC/CT: positron emission tomography/computed tomography; PS: performance status; RSBC: right sided breast cancer; RT: radiotherapy; SCC: squamous cell carcinoma; SPECT : single-photon emission computed tomography.

Table 2: Patient population who underwent myocardial metabolic imaging

Author	Nuclear imaging	Design	Primitive	Patient; [M/F]	Age, y: median	Comorbidity	Performance status	Systemic anticancer therapy
Konski <i>et al.</i> 2012 (32)	PET/CT	retrospective	esophageal (65 ADK, 0 SCC)	74; [65/9]	62 (37–87)	57% preexisting heart disease 23% diabetes mellitus 79% smoker 14% history of bypass or angioplasty	ns	97% had concomitant CT
Evans <i>et al.</i> 2013 (36)	PET/CT	retrospective	lung	39; [20/19]	69 (47–86)	15% diabetes 10% myocardial infarction 56% hypertension 41% hypercholesterolemia 26% atherosclerotic cardiovascular disease 13% cardiac stent 8% CHF 0% pericardial effusion	ns	0%
Unal <i>et al.</i> 2013 (31)	PET/CT	retrospective	thoracic (lung (89.5%), esophageal (5.3%), multiple myeloma (2.6%), gastric (2.6%))	38; [33/5]	60 (40–81)	ns	ns	ns
Ishida <i>et al.</i> 2018 (33)	PET/CT	retrospective	esophageal (SCC)	41; [35/6]	66 (61, 72)	97% active smoker 12% heart disease 32% hypertension	ECOG status (0/1): 28/13	100% concomitant CT (5-FU ± platinum)

Jo <i>et al.</i> 2020 (39)	PET/CT	retrospective	breast (55 LSBC; 48 RSBC)	103; [0/103]	51.2 (LSBC) 51.4 (RSBC)	15 % hypertension 15 % diabetes mellitus 4% dyslipidemia medication	ns	65.0% adjuvant CT + HT 30.9% adjuvant HT 2% received adjuvant CT
Vinogradsky <i>et al.</i> 2021 (37)	PET/CT	data from prospective cohort	lung (32 NSCLC; 7 SCLC)	39; [13/26]	64 (44–84)	49% COPD 92% current or former smokers	median KPS 90 (60–100)	100% concomitant CT
Cho <i>et al.</i> 2022 (38)	PET/CT	retrospective	lung (93 SCC; 28 ADK; 12 others)	133; [114/19]	67 (41–75)	29% active smoker 17% diabetes 32% hypertension 3% pre-existing cardiac disease	ns	100% had concurrent CT (cisplatin and paclitaxel) weekly for the 5-6 weeks
Zakem <i>et al.</i> 2022 (34)	PET/CT	retrospective	esophageal (38 ADK; 13 SCC)	51; [34/17]	67 (40–89)	14% COPD 14% active smoker 57% former smoker	median KPS 80 (60–90)	92% concurrent CT
Sha <i>et al.</i> 2020 (35)	PET/CT	retrospective	esophageal (SCC)	24; [19/5]	61 (51–73)	ns	ns	no CT
Umezawa <i>et al.</i> 2015 (29)	SPECT	pilot study	esophageal	5; [5/0]	75	100% active smoker 20% hyperlipidemia 20% hypertension 0% diabetes mellitus	ns	100% concomitant CT (CDDP+5-FU) n=4/5
Takanami <i>et al.</i> 2016 (30)	SPECT	prospective study	esophageal	12; [9/3]	63.4	67% active smoker 8% hyperlipidemia 17% hypertension 8% diabetes mellitus 0% history of heart disease	ns	100% concomitant CT (CDDP+5-FU)

Abbreviations: 5-FU: 5-fluorouracil; ABC: active breathing control; ADK: adenocarcinoma; BMI: body mass index; CDDP: cisplatin; CHF: congestive heart failure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CT: chemotherapy; CVD: cardiovascular disease; F: female; HT: hormone therapy; KPS: Karnofsky performance scale; LSBC: left sided breast cancer; M: male; NSCLC: non-small cell lung cancer; PET/CT: positron emission tomography/computed tomography; PS: performance status; RSBC: right sided breast cancer; RT: radiotherapy; SCC: squamous cell carcinoma; SCLC: small cell lung cancer; SPECT: single-photon emission computed tomography;

Table 3: Myocardial perfusion imaging results

Author	Imaging modalities	Imaging time interval	RT technique; [Prescribed dose]	Cardiac doses	Results
Chung <i>et al.</i> 2013 (27)	pharmacological stress (adenosine) SPECT [^{99m} Tc]-MIBI	before RT and 1 year post RT	3DCRT or (n=14) or IMRT with ABC (n=18); [52.2 Gy in 1.74-Gy fx ± 10-Gy boost to the tumor bed or mastectomy scar]	MHD = 2.82 Gy LAD D _{mean} 7,22 Gy	No clinically significant PD were found after RT, with the average heart D _{mean} <5 Gy No correlations were found between cardiac doses and changes in PD, SSS, and LEVF
Zellar <i>et al.</i> 2014 (26)	rest SPECT [^{99m} Tc]-MIBI	before and 6 months after RT	3DCRT with (n=28) or without (n=29) ABC; [40-48.6 Gy /1.8-2Gy fx (n=41) 40.05 Gy /2.7 Gy fx (n=2)]	ns	PD in the apical segments of both ABC and No-ABC cohorts
Zhang <i>et al.</i> 2015 (23)	rest SPECT [^{99m} Tc]-MIBI	before and during RT	3DCRT (n=3) and IMRT (n=15); [60–64 Gy / 30–32 fx]	ns	Significant decreases in the wall motion, wall thickening and 45% had new myocardial PD. The V _{37Gy} –V _{40Gy} was significantly higher (p < 0.05) in the patients with the new PD during RT.
Eftekhari <i>et al.</i> 2015 (25)	rest and stress (pharmacological and exercise) SPECT [^{99m} Tc]-MIBI	no pre-RT, post-RT at 6 months	3DCRT; [46-50 Gy / 23-25 fx]	ns	PD in 42.9% (LSBC) and 16.7% (RSBC) (p = 0.02, Odds ratio = 1.46). No significant relationship between PD and % of the heart involved in the radiation field (p = 0.899)
Zagar <i>et al.</i> 2017 (28)	rest SPECT (unkown-radiotracer)	before RT, post-RT at 6 months	3DCRT with DIBH; [42.72 Gy (2.67 Gy/ 16 fx), or 46-50 Gy (2 Gy/23-25 fx)]	MHD = 0.94 Gy heart V _{25Gy} = 0%	0% had post-RT perfusion or wall motion abnormalities. 0% reported cardiac symptoms during RT or post-RT at 6 months.
Abraham <i>et al.</i> 2022 (24)	rest SPECT [^{99m} Tc]-MIBI	before, 6 months, 1 year, 2 years, and 5 years post-RT	3DCRT (52 %) and IMRT or tomotherapy (48%); [50 Gy/25 fx over 5 weeks]	MHD = 3.66 Gy (LSBC) / 0.9 Gy (RSBC) heart D _{max} = 48 Gy	RT was associated with short-term PD that improved within 1 year and was not correlated with late cardiac events. Ventricular V _{5Gy} and V _{10Gy} were correlated with late cardiac events.

				(LSBC) / 4.1 Gy (RSBC)	Cardiac events grade ≥ 2 : 17.2% (LSBC) / 5.5% (RSBC) (p = 0.024).
Żyromska <i>et al.</i> 2018 (41)	rest and stress [¹⁵ O]-H ₂ O PET/CT	before RT and 2 and 8 months after RT	3DCRT; [42.5-45.0 Gy at 2.5- 2.25 Gy/fx \pm 10-11.5 Gy boost to the tumor bed or mastectomy scar]	ns	MBF decreased in 53% and increased in 33% of cases 2 months after RT in both LSBC and RSBC. PD in the segments supplied by the LADA (p = 0.018), which persisted at 6 months (p = 0.032) and a decrease in global heart perfusion (p = 0.036). A minimal radiation dose applied to the LADA correlated with MBF changes observed 2 months after RT (p = 0.032). Radiological findings were not correlated with clinical symptoms of heart toxicity

Abbreviations: 3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy; ABC: active breathing coordinator; DIBH: deep inspiration breath hold; D_{max}: Maximum dose; D_{mean}: mean dose; fx: fraction; Gy: Gray; IMRT: intensity-modulated radiotherapy; LADA: left anterior descending artery; LSBC: left sided breast cancer; LVEF: left ventricular ejection fraction; MBF: myocardial blood flow; MHD: mean heart dose; ns: not served; PD: perfusion defects; PET/CT: positron emission tomography/computed tomography; RSBC: right sided breast cancer; RT: radiotherapy; SPECT [^{99m}Tc]-MIBI: ^{99m}Tc-sestamibi single photon computed tomography; SSS: summed stress score.

Table 4: Myocardial metabolic imaging results

Author	Imaging modalities	Imaging time interval	RT technique; [Prescribed dose]	Cardiac doses	Results
Konski <i>et al.</i> 2012 (32)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, no control diet, fasting > 4 h	before RT and after with a median interval of 25 (10–76) days	3DCRT; [50.4 Gy (45 – 57.6 Gy) in 1.8 Gy fx]	heart V _{20Gy} (79.7% vs. 67.2%, p=0.05), V _{30Gy} (75.8% vs. 61.9%, p=0.04), and V _{40Gy} (69.2% vs. 53.8%, p=0.03) (symptomatic vs asymptomatic)	A significant SUVmax decrease was seen in the lateral myocardial wall (p=0.009) and the additive sum SUVmax of all 3 measured walls (p=0.035) between the pre- and post-CRT ¹⁸ F-DG-PET/CT. Post-treatment change in maximum myocardial FDG uptake failed to predict for cardiac toxicity.
Evans <i>et al.</i> 2013 (36)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, no control diet, fasting > 6 h and glucose < 200 mg/dL	before and post SBRT (median 6 and 17 months)	SBRT; [50 Gy in 4 fx]	heart V _{10Gy} = 34.1 cm ³ (0-349.9); V _{20Gy} = 0 cm ³ (0-51.4)	23% showed increased cardiac FDG uptake associated with the heart V _{20Gy} . Of the 19 patients who received 20 Gy to ≥ 5 cm ³ of the heart, 47% developed increased FDG uptake vs. 0% for the 20 patients who received 20 Gy to < 5 cm ³
Unal <i>et al.</i> 2013 (31)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, no control diet, fasting > 6 h and glucose < 140 mg/dL	before RT and after with a median time of 7.5 months (4–39 months)	3DCRT; [64 Gy (30–76 Gy)]	ns	On visual analysis, 74% had regional myocardial FDG uptake, 13% diffuse myocardial FDG uptake, 13% no significant myocardial 18F uptake. SUV of the 28 patients with regional myocardial FDG uptake revealed significantly higher values in the irradiated segments in comparison with nonirradiated segments (p < 0.001). There was no correlation between radiotherapy doses and SUV measurements in the irradiated myocardium, nor between radiotherapy doses and the ratio of SUVs of the irradiated and nonirradiated myocardium.
Ishida <i>et al.</i> 2018 (33)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, no control diet, fasting > 4 h and	(only 4 had baseline PET) median time from the initial day of CRT to	3DCRT; [60 Gy (50.4–60.0 Gy)]	ns	The incidence of the physiological accumulation pattern decreased significantly more in the ≥18-h fasting status group than in the <18-h fasting group (18% versus 71%, p = 0.002), and the focal accumulation of FDG was detected at a significantly

	glucose < 150 mg/dL	the PET was 11 months (7–21 months)			higher rate (65% versus 13%, $p = 0.001$). The LV subsites receiving the higher doses showed significantly higher SUV _{max} values than did the subsites receiving the lower doses ($p < 0.001$).
Jo <i>et al.</i> 2020(39)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, no control diet, fasting > 6 h and glucose < 150mg/dL	PET1 and curative surgical resection: 5 days PET 2 and the end of adjuvant CT: 13 days PET 3 and end of RT: 132 days PET and end of RT: 353 days	3DCRT; [50.4 Gy /28 fx ± 10-16 Gy /5-8 fx boost dose to the tumor bed]	ns	No significant difference in FDG uptake of the whole myocardium between LSBC and RSBC. For LSBC FDG uptake of the myocardium irradiated with more than 30 Gy significantly increased after adjuvant 3DCRT even on the one-year follow-up PET/CT as well as on the post-RT PET/CT. Degree of FDG uptake increase significantly correlated with radiation dose to the myocardium
Sha <i>et al.</i> 2020 (35)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, fasting > 18h, blood glucose level < 150 mg/dl	baseline (1–2 weeks before RT) and post-RT (2–3 months after RT)	3DCRT (n = 6) / IMRT (n = 18); [60 Gy in 2Gy/fx]	LV D _{max} : 18.14 ± 9.08 Gy LV D _{mean} : 6.54 ± 4.07 Gy LV D _{min} : 2.59 ± 2.23 Gy	FDG uptake increased in 5 patients (average SUVR: 16.68%), decreased in 13 patients (average SUVR: -41.38%) and did not change significantly in 6 patients (average SUVR: -5.53%). FDG uptake in the segments receiving 20–30 Gy increased by 7.24% after RT
Cho <i>et al.</i> 2022 (38)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, no control diet, fasting >4 h and glucose < 180mg/dL	11 (1-91) days after CRT	83% 3DCRT, 14% IMRT, 3% both; [60-66 Gy in 2.0, 2.2 or 2.4 Gy/fx during 5-6 weeks]	MHD 8.3 Gy (0.4-44.1) Heart D _{max} 62.6 Gy (1.3-71.7)	Significant association between myocardial FDG uptake and cardiac events particularly in patients with higher MHD. 42 patients (32%) had cardiac event and median interval to the incidence of cardiac events was 36 months (9-119) from CRT
Zakem <i>et al.</i> 2022 (34)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, no control diet	before RT and 56 (3-692) days after RT	IMRT, 3DCRT / [50.4 Gy / 25 fx]	MHD: 18.0 Gy heart V _{5Gy} : 85.8%; V _{30Gy} : 15.5%; V _{40Gy} : 5.9%; V _{45Gy} : 3.1%	Increasing cardiac SUV changes as a function of dose with an average increase of 0.044 SUV /10 Gy dose bin. In multivariate analysis, disease stage and SUV _{mean} change in the heart were predictive ($p < 0.05$) for OS.

Vinogradsky <i>et al.</i> 2021 (37)	[¹⁸ F]-FDG-PET/CT, no control diet	before RT and 97 11–477) days after RT	IMRT; [45 Gy- 60 Gy in 1.5 to 2 Gy/fx in 25–30 fx]	MHD: 11.8 Gy heart V _{5Gy} : 48.4%; V _{30Gy} : 9.5%; V _{40Gy} : 5.5%; V _{45Gy} : 4.1%; V _{60Gy} : 0.8%	SUV _{mean} increase of 1.7% per 10 Gy. SUV _{mean} change was significantly predictive of OS on multivariate analysis with a hazard ratio of 0.541 (IC95%, 0.312–0.937). Patients alive at follow-up had an average increase of 17.2% in cardiac SUV _{mean} while patients that died had an average decrease in SUV _{mean} of 13.5% (p = .048)
Umezawa <i>et al.</i> 2015 (29)	[¹²³ I]-BMIPP SPECT	before RT and 6 months after	3DCRT; [60–66 Gy]	myocardium V _{10Gy} : 31%; V _{20Gy} : 25%; V _{30Gy} : 21%; V _{40Gy} : 15%; V _{50Gy} : 5%	All patients had reduced uptake corresponding to RT fields. Dose-effect relations for reduced uptake tended to be observed at 6 months after RT with mean decreases of 8.96% in regions at 10-15 Gy, 12.6% in regions at 20-25 Gy, 15.6% in regions at 30-35 Gy, 19.0% in regions at 40-45 Gy and 16.0% in regions at 50-55 Gy.
Takanami <i>et al.</i> 2016 (30)	[¹²³ I]-BMIPP SPECT	pre-CRT, pre-boost irradiation during CRT, 3-months post-CRT, and 1-year post-CRT	3DCRT; [60–66 Gy]	MHD: 31.7 Gy mean LV dose: 12.7 Gy	At pre-boost, myocardial BMIPP uptake was significantly correlated with LV-V _{40Gy} and heart V _{60Gy} . At 3-months post-CRT, BMIPP uptake was significantly correlated with LV-V _{40Gy} , heart V _{40Gy} , and V _{60Gy} . However, there were no statistically significant correlation at 1-year post-CRT. Neither mean dose nor V _{20Gy} of the LV/heart was significantly correlated with BMIPP uptake at any time.

Abbreviations: [¹²³I]-BMIPP SPECT: iodine-123 β-methyliodophenyl pentadecanoic acid single-photon emission computed tomography; [¹⁸F]-FDG-PET/CT: [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography; 3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy; CRT: chemoradiotherapy; CT: chemotherapy; D_{max}: Maximum dose; D_{mean}: mean dose; fx: fraction; Gy: Gray; IMRT: intensity-modulated radiotherapy; LSBC: left sided breast cancer; LV: left ventricular; MHD: mean heart dose; ns: not served; OS: overall survival; RSBC: right sided breast cancer; RT: radiotherapy; SBRT: stereotactic body radiation therapy; SUV: standardized uptake value; SUV_{max}: maximum standardized uptake value; SUV_{mean}: mean standardized uptake value; SUVR: standardized uptake value ratio;

INTRODUCTION ETUDE PROSPECTIVE « EDIPE »

Selon les données de la littérature, l'irradiation mammaire, notamment du sein gauche, provoque des troubles perfusionnels précoces selon les données de la littérature. Par conséquent, les techniques de radiothérapie ont évolué pour réduire l'exposition du cœur à la dose de rayonnements sans compromettre le contrôle local de la tumeur ou la survie du patient. Les techniques de radiothérapie en inspiration profonde bloquée et la modulation d'intensité ont montré une réduction voire une disparition de ces anomalies perfusionnelles.

Cependant les études évaluant ces techniques ont plusieurs biais : un faible nombre de patient, l'absence de réalisation d'une scintigraphie de repos et d'effort permettant de mettre en évidence des troubles réversibles de la perfusion ainsi que des délais entre les scintigraphies et la fin de l'irradiation variables conduisant à des résultats difficilement comparables.

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer la perfusion myocardique par tomographie par émission monophotonique au [^{99m}Tc]-tetrofosmin dans le cas d'un cancer du sein gauche après radiothérapie avec inspiration profonde bloquée et après modulation d'intensité. Le but est de montrer que la réduction de la dose cardiaque grâce aux deux techniques de radiothérapie étudiées permet d'éviter l'apparition d'un trouble perfusionnel myocardique à court (3 mois) et à moyen terme (6 et 12 mois).

Pour cela nous proposons de renforcer la méthodologie des études précédentes en incluant un nombre de patients significatifs, en réalisant des scintigraphies qui suivent un protocole de détection d'anomalies réversibles (phase de repos et de stress) et à une fréquence comparable aux données de la littérature. Pour le calcul du nombre de patients nous nous basons sur une incidence prévue des défauts de perfusion d'environ 17 %. Notre objectif est de réduire cette incidence à 0 %. En supposant un risque alpha de 0,05 et une puissance de 80 %, et puisque

deux techniques d'irradiation sont évaluées, cette étude devrait inclure 58 sujets pour assurer une puissance suffisante et tenir compte des patientes perdues de vue au cours du protocole.

Les patientes suivies pour un cancer du sein ont une espérance de vie longue et l'impact d'un événement cardiovasculaire grave est un réel enjeu de santé publique. Ces troubles infracliniques sont potentiellement prédictifs d'une complication cardiaque tardive. Si notre hypothèse d'absence d'anomalie perfusionnelle est confirmée alors le bénéfice de l'utilisation des techniques d'inspiration bloquée et de modulation d'intensité pour les patientes sera réel et elles pourront être considérées comme de nouvelles références en routine clinique.

Abbreviations

3D-RT: three-dimensional conformal radiotherapy

CT: computed tomography

ECG: electrocardiogram

Gy: Gray

HT: helical tomotherapy

ICANS: Strasbourg-Europe Cancerology Institute

IMRT: intensity-modulated radiotherapy

KPS: Karnofsky Performance Status

LADA: left anterior descending coronary artery

LVEF: left ventricle ejection fraction

MHD: mean heart dose

QGS: quantitative gated SPECT

QPS : quantitative perfusion SPECT

RIHD: radiation-induced heart disease

SPECT: single photon emission computed tomography

SSR: summed rest score

SSS: summed stress score

VMAT: volumetric modulated arc therapy

Efficacy of Deep inspiration breath hold and Intensity-modulated radiotherapy in preventing PERfusion defect for left sided breast cancer (EDIPE): a prospective cohort study

Jordan EBER (1); Cyrille BLONDET, MD. MSc. (2), Martin SCHMITT, MD. MSc (1), David COX, PhD (2), Claire VIT, PharmD, PhD (3), Clara LE FEVRE, MD. MSc (1), Delphine ANTONI, MD. Ph.D. (1), Fabrice HUBELE, MD. MSc (2), Georges NOEL, MD. Ph.D. (1, 4)*,

1: Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17 Rue Albert Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

2: Department of Nuclear medicine, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17 Rue Albert Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

3: Clinical Research Unit, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), 17 Rue Albert Calmette, BP 23025, 67033 Strasbourg, France

4: Strasbourg University, CNRS, IPHC UMR 7178, Centre Paul Strauss, UNICANCER, 67000 Strasbourg, France.

Correspondant : G.Noel, MD PhD, même adresse, g.noel@icans.eu

Abstract

Background: Breast radiotherapy, especially of left breast cancers, can cause radiation-induced cardiac disease after radiotherapy. Recent studies suggest that this complication may occur early and that sub-clinical cardiac lesions may be detected, such as myocardial perfusion deficit. The most used technique for breast cancer irradiation is opposite tangential field radiotherapy. However, it exposes the anterior interventricular coronary artery to a high dose during left breast irradiation. Irradiation techniques that reduce cardiac exposure include deep inspiration breath hold radiotherapy which "mechanically" moves the heart away from the irradiation beam and intensity modulated radiation therapy which modifies the dose distribution in the heart and reduces its exposure to high doses.

Methods: A single-centre prospective study will be conducted to evaluate the utility of deep inspiration breath hold radiotherapy using a surface repositioning technique (AlignRT, Vision RT Ltd., London, UK) and intensity modulated radiation therapy as a means of preventing the development of myocardial perfusion defect in patients treated for left breast cancer, using stress and, if necessary, resting myocardial scintigraphy.

Discussion: Breast irradiation, particularly of the left breast, causes early perfusion defect according to the literature. Therefore, radiation therapy techniques have evolved to reduce the exposure of the heart to radiation dose without compromising local tumor control or patient survival. Techniques of breath hold inspiration and intensity modulation have shown a reduction or even disappearance of these perfusion abnormalities. However, the studies evaluating these techniques have several biases: a small number of patients included, the absence of resting and stress cardiac scintigraphy allowing to show reversible perfusion disorders, or variable delays between the scintigraphy and the end of the radiotherapy leading to non-comparable results.

The aim of our trial is to show that the cardiac dose reduction of both radiotherapy techniques studied allows to avoid the appearance of early (3 months) and medium term (6 and 12 months) perfusion disorders.

Trial registration: The trial is registered with clinicaltrials.gov: NCT05454553

Keywords

Radiotherapy. Breast cancer. Heart toxicity. Cardiac SPECT

Background

Breast irradiation is known to cause radiation-induced heart disease (RIHD) many years later after radiotherapy (1,2). In 2013, Darby *et al.* found a relationship between mean heart dose (MHD) and an increased relative risk of major coronary events of 7.4% per Gray (Gy) without threshold in the aftermath of breast irradiation (2). This result was updated and confirmed on breast cancer patients treated with three dimensional conformal radiotherapy (3D-RT) with a relative risk of ischemic heart disease increased by 4% (3) and 6.4% (4) per Gy of MHD.

The main hypothesis of RIHD was pathophysiological mechanisms leading to radiation-induced coronary events was the acceleration of atherosclerosis, the latter being a late latency phenomenon. However, development of myocardial perfusion defects is visible early after radiotherapy. That could suggest either an acceleration of atherosclerosis that started before irradiation or radiation induced microvascular damage (5). Cardiac uptake increase can be detected on ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography within the year after left breast irradiation without coronary stenosis, suggesting an impairment of the microvascularization (6). Perfusion defects may be irreversible or reversible on rest single photon emission computed tomography (SPECT) studies. Irreversible defects are represented by infarcted myocardium and reversible defects by ischemic myocardium (8–13).

Myocardial perfusion SPECT is a sensitive and specific technique capable to detect perfusion abnormalities. Several studies report that RIHD after adjuvant radiation for left-sided breast cancer may occur earlier and can be detected by cardiac SPECT (7,8). Perfusion abnormalities observed by cardiac SPECT were ranging from 27 to 70% of patients after breast irradiation (5,9,10). A prospective study of 71 patients irradiated for breast cancer detected 42.9% of perfusion abnormalities six months after radiation therapy for left-sided breast cancer (11).

Abnormalities in perfusion are more frequently detected in left-sided breast cancer patients, suggesting that the incidence of perfusion defects is located in the radiotherapy field and correlated with the degree of cardiac exposure (11–13). A study included 114 patients with breast cancer irradiation found volume-dependent perfusion defects in approximately 40% of patients within two years after irradiation. New defects occurred in approximately 10% to 20% and 50% to 60% of patients with less than 5%, and greater than 5%, of their left ventricle included within the irradiation fields, respectively ($p = 0.33$ and $p < 0.001$) (7).

Breast cancer irradiation is mainly achieved by tangential opposed field. Considering cardiac anatomy, it would be expected to have a high dose to the left anterior descending coronary artery (LADA) when treating a left breast, but not to the left circumflex and right coronary arteries (14). Hardenbergh and al. reported new perfusion defects in the LADA territory 6 months after irradiation and the severity was correlated with the volume of left ventricle that received more than 25 Gy. No perfusion changes were observed in the left circumflex and right coronary artery territories (13). The distribution of the dose to the heart is heterogeneous (15) and cardiac tissues have different radiosensitivity (16,17). Therefore MHD could not be the most relevant dose parameter to assess cardiac exposure (18).

At the era of modern radiotherapy technique, cardiac substructures could be delineated to optimize heart dosimetry in order to protect patients from cardiac complications (19). The use of reference atlases and autosegmentation softwares of these substructures would save time, quality and reproducibility in delineation and consequently in dose calculation (20,21).

Perfusion defect is associated with the radiation dose to the myocardium suggesting that strategies for reducing radiation dose could prevent the damage to the myocardium. The distribution of the dose to the heart depends on the technique, the side of the irradiation and irradiated volumes (22,23). A variety of radiotherapy techniques are being used to spare the heart (24); by limiting the dose to the heart (intensity-modulated radiotherapy (IMRT),

protontherapy) (25); by maneuvers to increase distance from the heart to the target volume (deep inspiration breath-hold (DIBH), prone position) (26); or by changing the target volume and not including all the breast glandular tissue (partial breast irradiation) (27). However, since RIHD appeared clinically most often many years after irradiation, the clinical impact of these techniques remains uncertain.

DIBH displaces the heart posteriorly, medially, and inferiorly away from the breast and away from the deep border of the tangential fields. There appears to be a strong dose/volume dependence between incidental radiation of the heart in left breast irradiation and detection of early post-radiotherapy perfusion defects, supporting the use of techniques to reduce cardiac exposure. A prospective study evaluated the utility of deep inspiration breath hold for left-sided breast radiation therapy in preventing early cardiac perfusion defects and found no post irradiation perfusion or wall motion abnormalities (28). Chung *et al.* used RT-3D-free breathing with heart blocking to lower the MHD < 5 Gy and found no perfusion defect (29).

Modern radiotherapy techniques, such as IMRT and volumetric modulated arc therapy (VMAT), change dose distribution in the heart with more low doses (30). For this reason, the risk of 7.4% per Gy determined by Darby *et al.* (2) likely overestimates the risk with homogenous smaller doses. In this case bio-physical models for normal tissue complication predicts a sigmoidal dose-response curve and not a linear one (31). Lauche *et al.* showed that helical tomotherapy (HT) and VMAT decreased heart exposure to high doses with a low value of $V_{30\text{Gy}}$ regardless HT ($1.0\% \pm 1.0\%$) or VMAT ($2.5\% \pm 3.9\%$) (31).

This single-institution prospective study will assess the utility of DIBH utilizing a controlled surface monitoring technique (AlignRT, Vision RT Ltd., London, UK) and IMRT as means to prevent cardiac perfusion defect in patients receiving irradiation for left-sided breast cancer, using cardiac gated-SPECT.

Methods/Design

Study setting

This interventional, nonrandomized, monocentric, descriptive, and prospective pilot study is being led by the University Radiotherapy Department of the Strasbourg-Europe Cancerology Institute (ICANS).

This study was approved by the Ethics Committee Ouest VI in 2022 August and was registered on clinicaltrials.gov in 2022 July (NCT05454553).

Participants

Inclusion criteria are histological confirmation of left sided breast cancer after lumpectomy or mastectomy with/without lymph node involvement planned for adjuvant radiotherapy; age \geq 18 years; Karnofsky Performance Status (KPS) $>$ 60%. Patients with bilateral breast cancer; history of thoracic irradiation; pregnancy or breastfeeding; any medical contraindication of cardiac SPECT or chest computed tomography (CT) angiography; any medical contraindication of Regadenoson are not eligible.

For a full overview of all inclusion and exclusion criteria, see Table 1.

Practical conduct of the study

Screening procedures and baseline evaluation

Patients considered eligible for screening by the investigator will be informed of the characteristics and the consequences and constrains of the study, both orally and by reviewing the patient information sheet and consent form. If the patient accepts to participate in the study, she will have to sign the informed consent form.

The following examinations will be performed before initiation of radiotherapy: chest CT scan in the treatment position for 3D treatment planning and dose calculation; chest CT angiography for delineation of cardiac substructures; perfusion gated-SPECT imaging to provide a map of regional myocardial perfusion and to determine left ventricle ejection fraction (LVEF).

Treatment Phase – Radiotherapy

Treatment phase will consist in standard course of breast radiotherapy in our department. The main difference will be in the delineation of the organ at risk. Cardiac substructures will be delineated to obtain the dosimetry. Target volumes, irradiation doses and orientation to the radiotherapy treatment machine will depend on the clinical situation as in daily clinical practice.

Follow-up phase

The follow-up will consist, in addition to the usual follow-up, of gated-SPECT myocardial perfusion at 3 months, 6 months and 12 months after the end of radiotherapy.

Before these examinations a consultation with a nuclear medicine physician will be carried out and will allow the collection of eventual side-effects and clinical data.

If a reversible perfusion defect is detected during the follow-up period, the patient will be referred to a cardiologist for an exploratory coronary angiography and, if necessary, a transcatheter angioplasty.

Table 2 describes the full schedule of screening assessments and study procedures.

Practical implementation of cardiac SPECT

SPECT myocardial perfusion scans will be obtained using a CZT dedicated camera (D-SPECT, Spectrum Dynamics Medical, Caesarea, Israel). According to the study protocol, patients will be scheduled to undergo myocardial SPECT before and at 3-, 6-, and 12-months post irradiation. Stress electrocardiogram (ECG) gated SPECT will be performed after infusion of 3 MBq/kg ^{99m}Tc -tetrofosmin (Myoview[®], General Electric Healthcare, Chicago, IL, USA) at peak pharmacological stress with regadenoson, (single dosage: 400 μg ; Rapiscan[®], GE healthcare Chicago, IL, USA). Xanthic bases such as caffeine will be discontinued 24 hours before myocardial SPECT. Rest ECG-gated SPECT will be performed on the same day 4 hours after Stress ECG-gated SPECT with administration of 8 MBq/kg ^{99m}Tc -tetrofosmin, only if stress ECG-gated SPECT shows abnormalities.

The camera will be set for a 140 keV photopeak with a 10 % window. Duration acquisition is determined by pre-count value of one hundred six counts issued from left ventricle. Images will be gated for 16 frames per cardiac cycle and reconstructed with Spectrum Dynamics software without attenuation correction.

SPECT images will allow to provide objective quantitative data regarding left ventricular regional myocardial perfusion, regional wall motion, and ejection fraction, assessed by quantitative gated SPECT (QGS)/ quantitative Perfusion SPECT (QPS) Cedars-Sinai software (New York, NY, USA).

Use of Regadenoson (RAPISCAN®)

The cardiac SPECT results are dependent on the quality of the stress test. This stress test can be carried out through physical exercise (running on a treadmill or pedaling on a bicycle). During this physical exercise stress test, the appropriate heart rate level to carry out a satisfactory test must be at least 85% of the maximum theoretical rate. However, 40% to 50% of patients are not able to achieve this heart rate threshold, depending on their clinical background. Therefore, when a physical stress test is unsatisfactory, contraindicated, or impossible for the patient, myocardial perfusion disorders are provoked by the intravenous administration of a pharmacological stress agent.

In order to have a secure and reproducible protocol for patients, myocardial stress scan will be performed with regadenoson, a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging.

Regadenoson causes a rapid intravascular adenosine increase. Less than 60 seconds are needed to administrate regadenoson (400 µg) and ^{99m}Tc-tetrofosmin. Therefore, heart rate increases and blood pressure should decrease patients should remain sitting or lying down and be monitored at frequent intervals after the injection until ECG parameters, heart rate and blood pressure have returned to pre-injection levels.

Regadenoson is well tolerated: the most reported adverse events were dyspnea (28%), headaches (26%), rash (16%) and chest discomfort (13%) occurring in the 30 minutes after the administration of the stress agent. The proportion of patients with serious adverse events (SAEs) was 1% in regadenoson group (32,33). Aminophylline may be used to attenuate severe and/or persistent adverse reactions to regadenoson.

Objectives

Primary endpoint

The primary endpoint is the incidence of perfusion defects on follow-up myocardial perfusion SPECT scans at 3-, 6- and 12-months post irradiation.

Secondary endpoints

The secondary endpoints are:

- The incidence of left ventricular wall motion disorder and LVEF quantification on follow-up myocardial perfusion SPECT scans at 3-, 6- and 12-months post irradiation.
- The measurement of the delivered doses to the cardiac volumes and its substructures.
- The influence of cardiac risk factors on post-radiation myocardial perfusion.
- Assessment of the influence of chemotherapy / trastuzumab / trastuzumab emtansine exposure on post-radiation myocardial perfusion.
- Assessment of tumor bed boost location on cardiac dose.

Participant timeline

Figure 1 shows the different stages of the clinical trial.

Data collection, management, and analysis

Assessment of myocardial perfusion

A nuclear medicine physician (blinded to clinical information) will determine a visual score for each patient's SPECT scan independently aided by the quantification software (QGS/QPS Cedars-Sinai software), as done in clinical practice. According to the recommendation of the

American Heart Association (34) the relative perfusion to each segment will be quantified in five gradations of perfusion defect with each assigned a numerical value as follows: 0 = no defect, 1 = mild defect / equivocal, 2 = moderate defect, 3 = severe defect, 4 = absent perfusion. Normal studies, therefore, will have summed stress score (SSS) or summed rest score (SRS) of 0, and a highest possible score of 68 (absent perfusion in all 17 segments).

Qualitative scoring of changes on perfusion SPECT

Post radiotherapy SPECT will be compared to baseline to assess changes in cardiac perfusion. Increases in SSS or SRS ≥ 3 points in one segment or ≥ 2 points in at least two segments between post- and pre-RT scans will be considered clinically significant.

Assessment of ventricular ejection function

Left ventricular EFs will be automatically calculated using the QGS/QPS Cedars-Sinai software. LV endocardial surface estimates throughout the cardiac cycle will be used, with LV volumes calculated as the sum of the voxels within the contours for each frame. The end-diastolic and end-systolic volumes will be determined from LV volume curves, and EFs will thus be calculated.

Assessment of wall-thickness abnormality

Wall-motion abnormalities will be recorded as present or absent in each of the 17 cardiac segments. When present, wall-thickness abnormalities will be visually classified as hypokinetic, akinetic, or dyskinetic. The extent of wall involvement (small or large portion) will be described as mild or severe.

Clinical data

Other clinical data will be collected during consultation, from clinical exam and medical files.

Data management

Data will be collected and managed with the use of the Clinical Data Management Systems Cleanweb™.

Statistical analysis

Sample size

The estimation of the anticipated incidence of perfusion defects is roughly 17%. The two radiotherapy techniques evaluated (DBIH and IMRT) reduce the heart exposition to irradiation. The objective with this dose reduction is to reduce the incidence of perfusion defects to 0%. Assuming an α of 0.05 and 80% power, and since two irradiations techniques are evaluated, the study should include at least 58 subjects to ensure adequate power and protect against loss of patients during the protocol (Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 7th ed. Boston, MA: Brooks/Cole).

Statistical methods

Medians, proportions, and percentages will be used to describe the population and resulting observations.

The incidence of perfusion defects on follow-up myocardial perfusion SPECT will be calculated based on the number of patients with an increase in SSS or SRS ≥ 3 points in one segment or ≥ 2 points in at least two segments between post- and pre-radiotherapy SPECT. For comparison among perfusion SPECT at different time points the Wilcoxon rank-sum test will be used. To adjust for multiple comparison, the Bonferroni technique will be used. Spearman rank correlation will be used to test the association between irradiated heart structures and SPECT changes at 6 months. Univariate linear regression analysis will be used to test the association between different cardiovascular risk factors and changes in SPECT defects. Standard proportional hazard regression analysis will be used for the subsequent multivariate analysis. A p value of 0.05 will be considered statistically significant.

Project duration and expected outcomes

The estimated period of inclusion time will be one year. The estimated study completion date will be the end of 2023. And the follow-up duration will be one year. The complete duration is estimated to be two years.

The study is expected to demonstrate that both radiotherapy techniques studied allow to avoid the appearance of early and medium-term perfusion defect. For this purpose, this trial proposes to reinforce the methodology of the previous studies by including a significant number of patients, by performing myocardial SPECT that follow a reversible abnormality detection protocol (resting and stress phases) and at a frequency that covers the other data in the literature.

Discussion

Patients followed for breast cancer have a long-life expectancy and the impact of a serious cardiovascular event is a real public health issue. Recent data suggest that RIHD could be an earlier complication and that subclinical cardiac injury can be detected. The distribution of the dose to the heart depends on the technique, the side of the irradiation and the irradiated volumes. The conventional irradiation technique for breast cancer is opposite tangential field radiotherapy, however it can cause early perfusional defects according to the literature. Modern radiotherapy techniques, such as IMRT or DBIH can reduce heart dose and probably do not cause alteration of myocardial perfusion.

If the hypothesis of the absence of perfusion defect is confirmed, then the benefit of the use of these two irradiation techniques will be real and could be considered as new references.

Cardiac follow-up is regularly questioned after breast radiotherapy, if these techniques show no negative impact, specific post-irradiation monitoring will probably no longer be necessary.

Declaration

Ethics approval and consent to participate

This prospective study was approved by an Ethics Committee (Committee for the Protection of Persons, CPP) and a Competent Health Authority: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

All patients will provide written informed consent prior to participation in the trial. The trial is registered with clinicaltrials.gov: NCT05454553

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

Not applicable

Competing interests

All the authors have nothing to disclose.

Funding

EDIPE will be funded by ICANS. ICANS had a role in the design of the study, collection, analysis, and interpretation of data. EDIPE had no role in the writing of this manuscript but did have the opportunity to approve the content of the manuscript.

Authors' contributions

The authors confirm contribution to the paper as follows: study conception and design: JE, GN, CB, FH; data collection: JE, CB, FH; methodology: JE, GN, DC, CB analysis and interpretation of results: JE, GN, CB, FH, DC; draft manuscript preparation: JE, GN, CB, MS, CL, CV. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

None.

References

1. Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary view. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2006 Apr;18(3):236–46.
2. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):987–98.
3. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1641–9.
4. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hooning MJ, et al. Radiation Dose-Response for Risk of Myocardial Infarction in Breast Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Mar 1;103(3):595–604.
5. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Rutqvist LE. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15-20 years after adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Mar 30;28(5):1235–41.
6. Eber J, Leroy-Freschini B, Antoni D, Noël G, Pflumio C. Increased cardiac uptake of (18F)-fluorodeoxyglucose incidentally detected on positron emission tomography after left breast irradiation: How to interpret? *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2022 Sep;26(5):724–9.
7. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):214–23.
8. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1997 Mar;24(3):286–92.
9. Sioka C, Exarchopoulos T, Tasiou I, Tzima E, Fotou N, Capizzello A, et al. Myocardial perfusion imaging with (99 m)Tc-tetrofosmin SPECT in breast cancer patients that received postoperative radiotherapy: a case-control study. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2011 Nov 8;6:151.
10. Seddon B, Cook A, Gothard L, Salmon E, Latus K, Underwood SR, et al. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2002 Jul;64(1):53–63.
11. Eftekhari M, Anbiaei R, Zamani H, Fallahi B, Beiki D, Ameri A, et al. Radiation-induced myocardial perfusion abnormalities in breast cancer patients following external beam radiation therapy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2015;3(1):3–9.
12. Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, Matney J, Jones EL, Das S, et al. Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer: is there a volume response? *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;164(2):253–62.

13. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Mar 15;49(4):1023–8.
14. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2007 Jun 5;2:20.
15. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3):656–65.
16. Gillette EL, McChesney SL, Hoopes PJ. Isoeffect curves for radiation-induced cardiomyopathy in the dog. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985 Dec 1;11(12):2091–7.
17. Ghita M, Gill EK, Walls GM, Edgar KS, McMahon SJ, Osorio EV, et al. Cardiac sub-volume targeting demonstrates regional radiosensitivity in the mouse heart. *Radiother Oncol.* 2020 Nov 1;152:216–21.
18. 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 Lond Engl.* 2019 Feb 7;14:29.
19. Eber J, Nannini S, Chambrelant I, Le Fèvre C, Noël G, Antoni D. Impact de la radiothérapie thoracique sur les structures cardiaques. *Cancer/Radiothérapie.* 2021 Oct;S1278321821002626.
20. 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 Jan 1;79(1):10–8.
21. Maffei N, Fiorini L, Aluisio G, D'Angelo E, Ferrazza P, Vanoni V, et al. Hierarchical clustering applied to automatic atlas based segmentation of 25 cardiac sub-structures. *Phys Med.* 2020 Jan 1;69:70–80.
22. Loap P, Tkatchenko N, Goudjil F, Ribeiro M, Baron B, Fourquet A, et al. Cardiac substructure exposure in breast radiotherapy: a comparison between intensity modulated proton therapy and volumetric modulated arc therapy. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2021 Aug;60(8):1038–44.
23. 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 J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2021 Feb;25(1):13–20.
24. Shah C, Badiyan S, Berry S, Khan AJ, Goyal S, Schulte K, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2014 Jul;112(1):9–16.
25. Loap P, Beddok A, Cao KI, Goudjil F, Fourquet A, Dendale R, et al. Clinical practice of breast cancer protontherapy: A single-centre experience from selection to treatment. *Cancer*

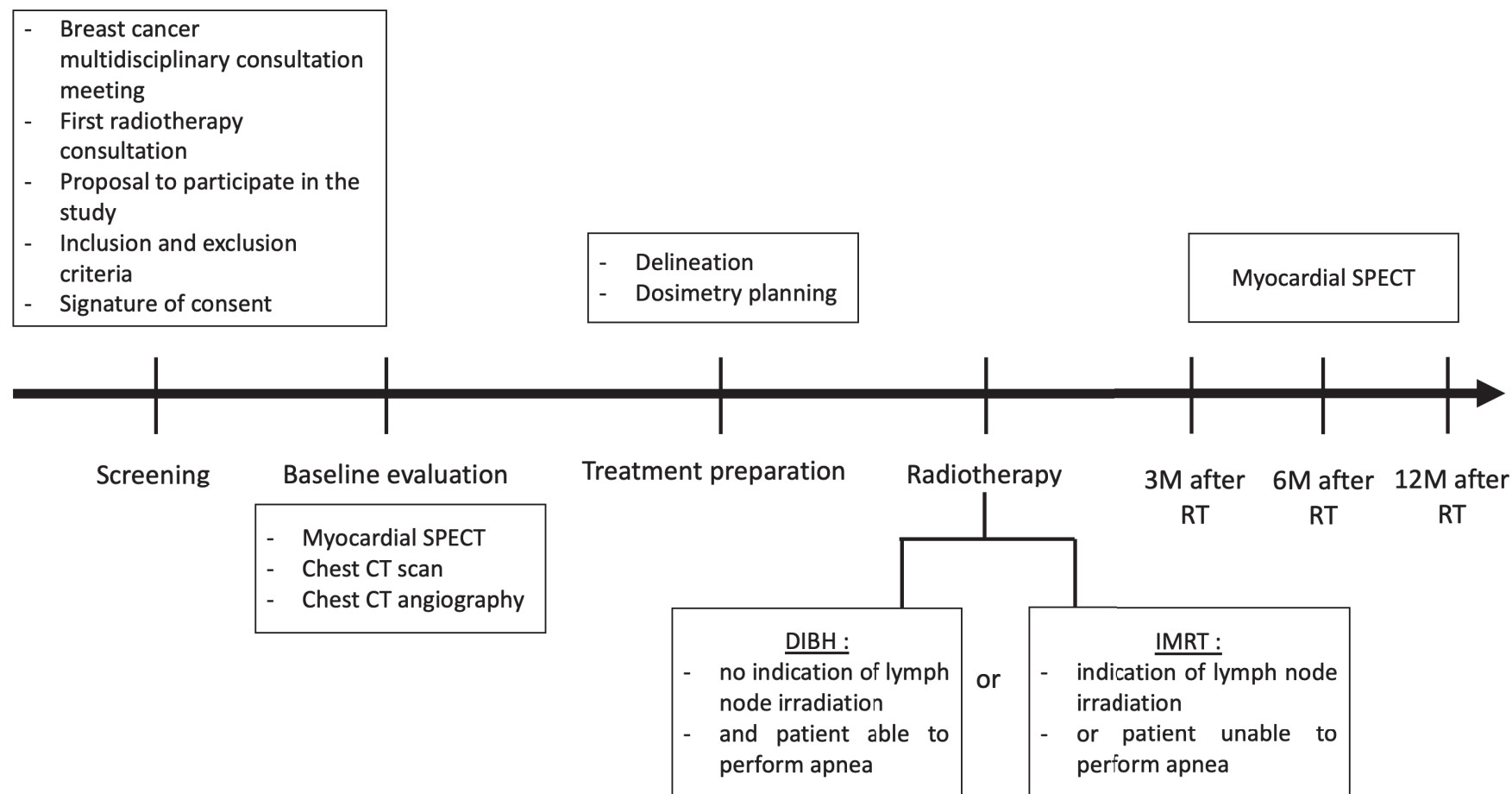
- Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. 2021 Jun;25(4):358–65.
26. Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 1;94(3):478–92.
 27. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4175–83.
 28. Zagar TM, Kaidar-Person O, Tang X, Jones EE, Matney J, Das SK, et al. Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Apr 1;97(5):903–9.
 29. Chung E, Corbett JR, Moran JM, Griffith KA, Marsh RB, Feng M, et al. Is there a dose-response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 15;85(4):959–64.
 30. Antoni D, Natarajan-Ame S, Meyer P, Niederst C, Bourahla K, Noel G. Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013 May 2;8:112.
 31. Lauche O, Kirova YM, Fenoglietto P, Costa E, Lemanski C, Bourgier C, et al. Helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy: New therapeutic arms in the breast cancer radiotherapy. *World J Radiol*. 2016 Aug 28;8(8):735–42.
 32. Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, Underwood SR, Iskandrian AE. Effects of Age, Gender, Obesity, and Diabetes on the Efficacy and Safety of the Selective A2A Agonist Regadenoson Versus Adenosine in Myocardial Perfusion Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 May;1(3):307–16.
 33. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2007 Oct;14(5):645–58.
 34. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):539–42.

Table 1: Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none">• Patient with left sided breast cancer histologically confirmed after lumpectomy or mastectomy with/without lymph node involvement who are planned for DIBH-RT or IMRT• Age > 18 years• Karnofsky Performance Status > 60%• Absence of psychiatric illness hindering follow-up• Patient understanding French• Signature of informed consent• Patient registered with social insurance	<ul style="list-style-type: none">• Bilateral breast cancer• History of thoracic irradiation• Pregnancy or breastfeeding• Any medical contraindication of cardiac SPECT or chest CT angiography.• Any medical contraindication about regadenoson administration• Patient under guardianship

Abbreviations: CT: computed tomography; DIBH-RT: deep inspiration breath hold radiotherapy; IMRT: intensity modulated radiotherapy

Figure 1: EDIPE trial schema



Abbreviations: CT: computed tomography; DIBH: deep inspiration breath hold; IMRT: intensity modulated radiation therapy; M: month; RT: radiotherapy; SPECT: single photon emission computed tomography

CONCLUSION GENERALE

Dans le cadre de l'irradiation thoracique, des contraintes de doses au cœur ont été définies pour limiter les risques de complications. Toutefois, elles sont sources de polémiques car souvent considérées comme trop générales. En effet, le cœur a une constitution anatomique et histologique hétérogène. Par ailleurs, la prise en compte de facteurs confondants cardiotoxiques notamment liés aux traitements systémiques reste limitée. Enfin, une incertitude dans l'évaluation des paramètres dosimétriques les plus optimaux reste réelle.

Une revue de la littérature nous a permis de mettre en lumière l'intérêt d'une meilleure compréhension dosimétrique des sous-structures cardiaques lors de l'irradiation thoracique. Une étude dosimétrique évaluant la répartition de la dose aux sous-structures cardiaques a comparé trois techniques d'irradiation mammaire gauche (faisceaux tangentiels opposés en respiration libre ; faisceaux tangentiels opposés en inspiration profonde bloquée ; en modulation d'intensité par tomothérapie). La radiothérapie en inspiration profonde bloquée a montré sa supériorité en termes d'épargne cardiaque. La tomothérapie semble être une alternative acceptable dans certaines situations dosimétriques.

La question d'une atteinte cardiaque post-radique infraclinique précoce a été posée à travers un cas clinique d'une patiente de 71 ans présentant un hypermétabolisme cardiaque apicale détecté lors d'un ^{18}F -FDG-PET-CT ainsi qu'un défaut de perfusion apical partiellement réversible à la scintigraphie myocardique au [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-MIBI un an après une radiothérapie mammaire gauche. La coronarographie réalisée était dans les limites de la normale. Des mécanismes physiopathologiques tels que le switch du métabolisme myocardique, les troubles de la micro-vascularisation cardiaque, l'état du myocarde en hibernation post irradiation ou encore le phénomène appelé « *radiation recall syndrome* » peuvent expliquer ce cas.

Afin d'améliorer l'état des connaissances sur les anomalies myocardiques perfusionnelles et métaboliques précoces après irradiation, une revue exhaustive de la littérature sur leur

évaluation par médecine nucléaire a été menée. Malgré des résultats hétérogènes entre les études et leurs biais méthodologiques, cette revue a permis de montrer l'importance d'épargner au mieux les structures cardiaques afin de prévenir l'apparition de troubles myocardiques précoces infracliniques potentiellement symptomatiques à moyen et longs termes.

Finalement, une étude prospective ayant pour objectif d'inclure 58 patientes traitées par radiothérapie mammaire gauche a été conçue. Deux techniques de radiothérapie d'épargne cardiaque seront évaluées par la réalisation de scintigraphie myocardique de perfusion : la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et l'irradiation par faisceaux tangentiels avec inspiration profonde bloquée guidée par le repositionnement surfacique.

Vu et approuvé
Strasbourg, le 17/06/2022
Le président du jury de thèse

Pr G. NOËL



VU et approuvé
Strasbourg, le 27.06.2022.....
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : EBER Prénom : Jordan

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Montpellier, le 26/07/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

La radiothérapie mammaire, notamment des cancers du sein gauche, peut provoquer une cardiopathie radio-induite après la radiothérapie. Des études récentes suggèrent que cette complication peut survenir précocement et que des lésions cardiaques infracliniques peuvent être détectées, tels qu'un déficit perfusionnel myocardique.

La technique la plus utilisée pour l'irradiation du cancer du sein est la radiothérapie à champ tangentiel opposé. Cependant, elle expose l'artère coronaire interventriculaire antérieure à une dose élevée au cours de l'irradiation mammaire gauche.

Des techniques d'irradiation permettent de réduire l'exposition cardiaque telles que :

- La radiothérapie en inspiration profonde bloquée qui éloigne « mécaniquement » le cœur du faisceau d'irradiation.
- La radiothérapie conformationnelle 3D avec modulation d'intensité (RCMI) qui modifie la distribution de dose dans le cœur et diminue son exposition aux fortes doses.

Nous proposons une étude prospective monocentrique incluant 58 patientes pour évaluer l'utilité de l'inspiration bloquée en utilisant une technique de repositionnement surfacique et de la RCMI, comme moyen de prévenir l'apparition de troubles perfusionnels myocardiques chez les patientes traitées pour un cancer du sein gauche, en utilisant la scintigraphie myocardique d'effort et si besoin de repos.

Rubrique de classement : Oncologie option Radiothérapie

Mots-clés : Radiothérapie, Sénologie, Toxicité cardiaque, Repositionnement surfacique, Scintigraphie myocardique

Président : Professeur Georges Noël

Asseseurs :

- Professeure Delphine Antoni
 - Docteur Cyrille Blondet
 - Docteur Fabrice Hubele
-

Adresse de l'auteur : 9 rue de la côte d'Azur 67100 Strasbourg