

COMPLEMENTS A JOINDRE AU DEPOT DU SUJET DE THESE

INTITULE DE LA THESE

Risque de cardiotoxicité radio-induite chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein dans la cohorte CANTO-RT

Radiation-induced cardiotoxicity risk in women treated with radiation therapy for breast cancer in CANTO-RT cohort

PROBLEMATIQUE SCIENTIFIQUE GENERALE

Chaque année, plus de 50.000 femmes développent un cancer du sein en France, dont plus de 80% vivront au-delà de 10 ans après leur cancer. Cependant, les traitements administrés, en particulier les traitements adjuvants tels que la RT génèrent souvent des toxicités (1). Dans le cas du cancer du sein, les principaux risques iatrogènes de radiothérapie reçue par la plupart femmes ayant une forme précoce sont le risque de pathologie cardiaque et celui de cancer secondaire. Ils sont dus au fait que, bien que la RT ait pour principe d'irradier le plus homogènement possible le volume cible tout en épargnant au maximum les tissus sains, il est pratiquement impossible de ne pas irradier les tissus sains avoisinant le cœur. De plus, des phénomènes de diffusion et de fuite délivrent des doses faibles à distance des champs de radiothérapie, et les conséquences de ces doses faibles et modérées ne sont pas bien connues.

Différentes études ont quantifié ces risques et montré leur importance. Mais ces études rétrospectives n'ont considéré que la dose moyenne de radiation reçue par les organes à risque, et sont basées sur des estimations dosimétriques trop imprécises pour que les résultats soient directement utilisables par les oncologues radiothérapeutes pour améliorer le rapport bénéfice/risque de la radiothérapie dans le cadre d'une médecine personnalisée.

En effet, la dose moyenne reçue par un organe est très peu informative car il y a en général un grand gradient de dose à l'intérieur d'un organe, et seule la connaissance précise de la distribution de la dose de radiation dans le volume de cet organe et celle de la relation entre cette distribution et le risque de pathologie iatrogène de cet organe, peut participer directement au choix techniques et technologiques permettant de réduire ces risques.

L'étude CANTO (pour CANcer TOxicities) est une étude de cohorte qui vise à suivre sur le long-terme plus de 10 000 femmes traitées pour un cancer du sein. L'objectif de CANTO est de quantifier et de prévenir les toxicités chroniques liées aux traitements (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie...). Sa finalité est d'améliorer la qualité de vie des femmes traitées pour un cancer du sein localisé en prévenant les effets toxiques des traitements. Elle s'inscrit dans un des axes du Plan Cancer 2 : la vie après le cancer. CANTO a été retenue dans le cadre de l'appel à projets « Cohortes » du programme Investissements d'avenir (Grand Emprunt) dont le but est de promouvoir des projets phares en recherche, au niveau national.

La création de CANTO-RT, la base centralisée des données de radiothérapie de la cohorte CANTO, hébergée par la société Aquilab, sous le pilotage du Dr Sofia Rivera du service d'oncologie radiothérapie de Gustave Roussy, offre une occasion unique d'étudier le rôle de la distribution de la dose de radiothérapie dans le cœur dans le risque de pathologie cardiaque et de fournir des modèles de risque basés sur les indicateurs dosimétriques de type dose-volume utilisés par les oncologues radiothérapeutes. Ces modèles permettront non seulement de prédire les risques dus aux techniques actuelles de radiothérapie utilisés dans la cohorte CANTO, mais aussi de prédire les risques engendrés par les nouvelles techniques de radiothérapie, notamment la proton-thérapie, qui conduisent à des distribution de doses très différentes.

L'équipe Epidémiologie des Radiations de l'Unité 1018 CESP-Inserm, est pratiquement la seule en France, qui focalise ses efforts de recherche sur la modélisation du risque d'évènements iatrogènes en lien avec les doses résiduelles de rayonnements ionisants aux tissus sains dues à la radiothérapie, aux agents de chimiothérapie, et autres traitements anticancéreux

Le doctorant sera co-encadré par Sofia Rivera, cheffe de service dans le département d'oncologie radiothérapie de Gustave Roussy cancer campus, chercheuse au sein de l'unité INSERM1030 et Présidente du groupe Unicancer de recherche translationnelle et de développement en radio-oncologie (UNITRAD). Sofia Rivera est l'investigatrice principale de la cohorte CANTO-RT, a déjà un accès permanent aux données CANTO, et fera une demande d'accès pour le(a) doctorant(e) auprès de la comité de pilotage de CANTO.

OBJECTIFS SCIENTIFIQUES DE LA THESE

Ce travail de thèse aura pour objectif principal l'étude du risque de cardiotoxicité radio-induite chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein à partir de la cohorte CANTO-RT.

De manière spécifique, les travaux seront organisés comme suit :

- 1) Descriptif de la base CANTO-RT et étude approfondie des corrélations entre les données dosimétriques (dose moyenne au coeur et indicateurs doses-volumes) et les facteurs liés au cancer et au traitement.
- 2) Recours aux méthodes statistiques et aux méthodes d'apprentissage pour imputer et ou compléter les données dosimétriques de la base CANTO-RT : pour les organes d'intérêts non-contourés ou partiellement contourés pour l'ensemble des femmes de la base CANTO-RT
- 3) Étude des cardiotoxicités radio-induites à partir des indicateurs de dose et de volume dans la cohorte CANTO-RT.

TRAVAUX PROJETES - METHODES & MOYENS

Populations d'étude

L'étude CANTO (pour CANcer TOxicities) vise à suivre sur le long-terme (~10 ans) plus de 10 000 femmes atteintes d'un cancer du sein invasif de stade I-III récemment diagnostiqué (17). CANTO est donc une étude longitudinale prospective et multicentrique française comprenant 20 centres de lutte contre le cancer, deux hôpitaux universitaires de la région parisienne, deux hôpitaux publics non universitaires et deux hôpitaux privés. Le recrutement a débuté le 20 mars 2012 et en octobre 2018, 12 012 patientes avaient été recrutées ([10.1136/esmooopen-2019-000562](https://doi.org/10.1136/esmooopen-2019-000562)). Les patientes sont évaluées au moment du diagnostic, 3-6 (M0), 12 (M12), 36 (M36) et 60 (M60) mois après la fin de la chirurgie primaire, de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, selon la dernière éventualité. CANTO recueille des données cliniques, de traitement et de toxicité, une liste étendue de résultats validés rapportés par les patients (axés sur la qualité de vie, les questionnaires psychologiques et comportementaux) et des questionnaires socio-économiques ad hoc. Des prélèvements sanguins sont effectués au moment du diagnostic, à M0, M12, M36 et M60. Parmi les 5801 premières patientes inscrites dans CANTO, 90,4% ont reçu une radiothérapie adjuvante ([10.1136/esmooopen-2019-000562](https://doi.org/10.1136/esmooopen-2019-000562)). Notre projet de thèse s'appuiera sur la cohorte CANTO-RT qui est une sous-étude de CANTO qui va étudier le risque de cardiotoxicité radio-induite chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein. Les patientes qui ont été incluses dans la cohorte CANTO-RT, sont celles pour lesquelles les données du traitement (DICOM) par radiothérapie ont été récoltées. Au 31 décembre 2020, ces données ont été récoltées pour 3914 femmes et les estimations de doses à certains organes à risque ont été effectuées. De même, les indicateurs sur les volumes recevant différentes doses (2 Gy à 40 Gy) ont été aussi calculés pour ces organes à risque. Cependant, selon le centre de lutte contre le cancer ayant réalisé le traitement de radiothérapie et le stade clinique de la pathologie, le nombre d'organes à risque avec ou sans contrainte de dose considérés ne

sont pas les mêmes. [doi:10.1111/1754-9485]. Les organes à risque le plus souvent contournés sont : cœur, poumon ipsilatéral, paire pulmonaire, sein controlatéral, artère coronaire descendante antérieure gauche, moelle épinière, thyroïde, foie, tête humérale, et trachée]. Ainsi, la cohorte CANTO-RT requière un recours aux méthodes statistiques et d'apprentissage pour imputer et/ou compléter les données dosimétriques pour les organes d'intérêts non-contournés ou partiellement contournés comme les sous structures cardiaques pour l'ensemble des femmes de la base.

Pour le troisième objectif de la thèse, le critère d'évaluation principal est basé sur l'étude de la survenue d'une cardiotoxicité à type d'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque a été définie conformément aux directives actuelles comme une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de plus de 10 points de pourcentage par rapport à la valeur de base (au début du traitement) jusqu'à une FEVG < 50 % (doi: 10.1093/eurheartj/ehw211). Les covariables, inclueront des variables démographiques, cliniques et de traitement, telles que l'âge au moment du diagnostic ; les facteurs de risque cardiovasculaire recueillis au départ, notamment l'hypertension antérieure, le diabète sucré, la dyslipidémie et le tabagisme actuel ; la dose d'anthracycline ; le type de chimiothérapie ; et la radiothérapie du côté gauche effectuée. Dans une analyse intermédiaire, basée sur 929 patients, basée sur un suivi moyen de 22 ± 2 mois, 29 cardiotoxicités (3.2%) ont été observées (doi: [10.1371/journal.pmed.1002989](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989)). En septembre, nous nous attendons à une prévalence de cardiotoxicité plus importante étant donné que le recueil de données s'est fortement accru dans CANTO ces dernières années.

Analyses Statistiques

Le premier axe du présent travail sera un approfondissement des travaux de thèse de médecine (oncologie radiothérapie) de Thomas Sarrade, interne de Sofia Rivera qui était un travail principalement descriptif. Ainsi, les méthodes statistiques appropriées seront implémentées pour l'étude approfondie des corrélations entre les données dosimétriques (dose moyenne au cœur et indicateurs doses-volumes) et facteurs liés au cancer et au traitement. Au-delà des méthodes d'analyses usuelles (corrélations Pearson/Spearman, modèles de régression linéaires/logistiques), les méthodes issues des arbres de décisions seront explorées dans nos développements. Le second axe de la thèse, a pour objectif de compléter les données dosimétriques pour les organes d'intérêts non-contournés ou partiellement contournés pour l'ensemble des femmes de la base CANTO-RT à partir des méthodes statistiques et grâce aux méthodes d'apprentissage. Nous envisageons de mettre le(a) doctorant(e) sur la piste les méthodes d'imputations par le plus proche voisin, mais également l'implémentation des méthodes d'apprentissages (machine learning et deep learning) et enfin les résultats obtenus seront comparés.

Enfin, l'étude des cardiotoxicités radio-induites à partir des indicateurs de dose et de volume dans la cohorte CANTO-RT sera explorée en utilisant des modèles de survie (Cox, forêts aléatoires pour la survie, ou Coxnet pour le deep-learning pour la survie en grande dimension).

CALENDRIER PREVISIONNEL DES TRAVAUX ET DES PUBLICATIONS

(La thèse doit représenter le volume de 3 articles signés en 1^{ère} position par le doctorant, dont au moins 2 doivent être acceptés pour publication au moment de la soutenance)

2021-2022

- Etude approfondie des corrélations entre les données dosimétriques (dose moyenne au coeur et indicateurs doses-volumes) et facteurs liés au cancer et aux traitements.
- Rédaction de l'article correspondant

2022-2023

- Méthodes statistiques et méthodes d'apprentissage pour imputer et ou compléter les données dosimétriques de la base CANTO-RT.
- Rédaction des articles correspondants.

2023-2024

- Étude des cardiotoxicités radio-induites à partir des indicateurs de dose et de volume dans la cohorte CANTO-RT.
- Rédaction de l'article correspondant
- Rédaction du manuscrit de thèse.

Comité pluridisciplinaire de support

En plus du directeur et de l'encadrant, le doctorant bénéficiera du support d'une équipe pluridisciplinaire composée de :

Rodrigue Allodji, Carole Rubino, et Nadia Haddy, de l'équipe Epidémiologie des Radiations de l'Unité INSERM 1018, et de Véronique Letort - Le Chevalier et Sarah Lemler, Maîtres de conférences au Laboratoire de Mathématiques et Informatique pour la Complexité et les Systèmes de l'école Centrale Supélec.

REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, Peto R, Bijker N, Solin L, Darby S. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):162-77. doi: 10.1093/jncimonographs/lgq039.

2. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368: 987-998.
3. Rubino C, Shamsaldin A, Labbe M, Lê MG, de Vathaire F. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *British Journal of Cancer* 2003; 89:840-846.
4. Bouillon K, Haddy H, Delalogue S, Garby JR, Garsi G, Brindel P, Mousannif A, Lê MG, Labbe M, Arriagada A, Jouglu E, Chavaudra J, Diallo I, Rubino C, de Vathaire F. Very long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Col Cardiol*. 2011; 57:445-52.
5. Vaz-Luis I, Cottu P, Mesleard C, Martin AL, Dumas A, Dauchy S, Tredan O, Levy C, Adnet J, Rousseau Tsangaris M, Andre F, Arveux P. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). *ESMO Open*. 2019 Sep 8;4(5):e000562. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000562. eCollection 2019. PMID: 31555487
6. Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, Coutant C, Cottu P, Lesur A, Petit T, Dalenc F, Rouanet P, Arnaud A, Arsene O, Ibrahim M, Wassermann J, Boileau-Jolimoy G, Martin AL, Lemonnier J, André F, Arveux P. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med*. 2019 Dec 23;16(12):e1002989. doi: 10.1371/journal.pmed.1002989. eCollection 2019 Dec. PMID: 31869400
7. Issoufaly I, Rivera S, Guihard S, Clavier JB, Rémi E, Vigneron C, Menoux I, Mazzara C, Servagi Vernat S, Bellefquih S, Petit C. Comparaison intercentre de la toxicité aiguë de 2052 patientes après radiothérapie mammaire normo- ou hypofractionnée à partir d'une fiche standardisée d'évaluation. *Cancer Radiother*. 2020 Oct;24(6-7):780. doi: 10.1016/j.canrad.2020.08.022. PMID: 33518242
8. Rogé M, Thureau S, Carrilho J, Thariat J, Rivera S. [Postoperative radiotherapy after immediate breast reconstruction]. *Cancer Radiother*. 2020 Oct;24(6-7):645-648.
9. Mansouri I, Allodji RS, Hill C, El-Fayech C, Pein F, Diallo S, Schwartz B, Vu-Bezin G, Veres C, Souchard V, Dumas A, Bolle S, Thomas-Teinturier C, Pacquement H, Munzer M, Bondiau PY, Berchery D, Fresneau B, Oberlin O, Diallo I, De Vathaire F, Haddy N. The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure occurrence after childhood cancer. *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr;21(4):509-518. doi: 10.1002/ehf.1376. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30592114
10. El-Fayech C, Haddy N, Allodji RS, Veres C, Diop F, Kahlouche A, Llanas D, Jackson A, Rubino C, Guibout C, Pacquement H, Oberlin O, Thomas-Teinturier C, Scarabin PY, Chavaudra J, Lefkopoulos D, Giroud M, Bejot Y, Bernier V, Carrie C, Diallo I, de Vathaire F. Cerebrovascular Diseases in Childhood Cancer Survivors: Role of the Radiation Dose to Willis Circle Arteries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Feb 1;97(2):278-286. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.015. Epub 2016 Oct 20. PMID: 28068236
11. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, Veres C, Oberlin O, Guibout C, Pacquement H, Munzer M, N'Guyen TD, Bondiau PY, Berchery D, Laprie A, Scarabin PY, Jouven X, Bridier A, Koscielny S, Deutsch E, Diallo I, de Vathaire F. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1):31-8. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.115.016686. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487757