



HAL
open science

Thérapies focales guidées par imagerie pour le cancer du sein

Mohamad Feras Marqa

► **To cite this version:**

Mohamad Feras Marqa. Thérapies focales guidées par imagerie pour le cancer du sein. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. Français. NNT : 2011LIL2S023 . tel-00703481

HAL Id: tel-00703481

<https://theses.hal.science/tel-00703481v1>

Submitted on 2 Jun 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Lille 2
École Doctorale Biologie Santé de Lille (EDBSL)

THÈSE

Pour l'obtention du grade de
Docteur de l'Université de Lille 2
Spécialité : THERAPEUTIQUES

Thérapies focales guidées par imagerie pour le cancer du sein

Image-Guided focal therapies for breast cancer

Présentée par

Mohamad Feras MARQA

Le 27/10/2011

Laboratoire d'accueil : INSERM U703

Devant le Jury composé par :

| | | |
|---------------------------|--|-------------------------|
| Chafiaa Hamitouche-Djabou | Professeur, TELECOM Bretagne, Brest | (Rapporteur) |
| Laurent Sarger | Professeur, Université de Bordeaux 1 | (Rapporteur) |
| Stéphane Supiot | Praticien Hospitalier, Centre René Gauducheau CLCC Nantes Atlantique (Saint-Herblain) | (Examineur) |
| Thomas Lacornerie | Physicien Médical, Centre Oscar Lambret, Lille | (Examineur) |
| Serge Mordon | Directeur de Recherche, INSERM U703, Directeur du Laboratoire | (Examineur) |
| Nacim Betrouni | Chargé de Recherche, INSERM U703 | (Directeur de la thèse) |

À mes parents en Syrie ;

À ma petite famille en France (Razan, Dania, et Abdul-Rahman) ;

Remerciements

Le travail d'un doctorant est fondé en grande partie sur le support de son Laboratoire, de son équipe de recherche ainsi que de toutes les personnes rencontrées au cours des projets dans lesquels il est impliqué. Pour ma part, c'est bien grâce à toutes ces nombreuses collaborations effectuées au cours de ma thèse que mes études ont pu s'exprimer dans leur intégralité.

Je remercie les membres du Jury d'avoir accepté d'examiner ce travail et de m'avoir fait bénéficier de leur remarques et critiques.

J'exprime mes sincères remerciements à Monsieur Nacim Betrouni, Chargé de recherche à l'INSERM et membre à l'Unité 703 et Directeur de cette thèse, pour avoir passé ces années de travail de thèse ensemble, pour ses explications, conseils et pour sa disponibilité.

Je remercie également l'actuel et le précédent directeurs de l'unité INSERM U703 Monsieur Serge Mordon Directeur de Recherche INSERM et Monsieur Jean Rousseau Maître de Conférence Praticien Hospitalier, pour m'avoir permis d'effectuer cette thèse au sein de l'Unité 703 « Thérapies Interventionnelles Assistées par l'Image et la Simulation », et pour leurs précieux conseils et leurs expériences.

J'exprime ma gratitude au Docteur Pierre Colin, Chef de clinique en urologie et au Docteur Pierre Nevoux Interne en urologie, pour leur collaboration, leurs précieux conseils et leur disponibilité.

Grand merci aux amis au sein de l'unité qui m'ont permis d'évoluer dans un environnement agréable : Patrick Dubois, Maximilien Vermandel, Anne-Sophie Dewalle, Renaud Lopes, Leslie Verscheure, Nasr Makni, Idir Ibarissene, et tous les autres membres de l'unité.

Enfin, un grand merci à ma petite famille ici en France, à mon épouse Razan pour son soutien et sa patience, à ma petite Dania pour sa sagesse, et à mon petit Abul-Rahman. Je ne remercierai jamais assez mes parents en Syrie pour m'avoir encouragé pendant toutes mes années d'études en France.

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, touchant une femme sur dix, selon la zone géographique. L'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS) constitue un nouveau concept d'irradiation postopératoire du sein après chirurgie conservatrice pour cancer à faible risque de rechute locale.

Dans le *premier chapitre* de cette thèse, nous discutons les rationnelles de l'utilisation de la méthode IPAS comme une alternative à l'irradiation totale du sein ainsi que ses principes et les avantages et inconvénients des différentes techniques utilisées.

L'une de ces techniques est la curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (HDD). La curiethérapie interstitielle de haut débit de dose est la technique d'irradiation partielle et accélérée du sein qui bénéficie du suivi le plus important, avec des résultats encourageants.

La précision du système de planification de traitement (TPS) dans la localisation de la source et le calcul de la dose est absolument nécessaire pour assurer l'administration de la dose prévue. L'Intégrale de Sievert et le formalisme TG43 fournissent des méthodes rapides et simples pour vérifier la dose calculée par le TPS. Dans le *deuxième chapitre*, nous discutons un outil de vérification et d'optimisation de dose calculée pour l'IPAS en HDD. Cet outil permet de simuler une dose à partir des paramètres définis par le physicien.

Souvent, le radiothérapeute effectue un recalage mental pour traduire les positions des cathéters, simulés sur les images CT de planification, en positions réelles dans le sein. Cette opération peut induire des erreurs à cause des différences de forme et de position du sein sur l'échographie per-opératoire, par rapport à celles du CT de planification. Dans le *troisième chapitre* de la thèse, nous proposons une méthode de recalage des données de planification et de l'échographie de guidage per-opératoire comme une solution qui permettra de reporter de manière automatique les données de planification sur la grille de curiethérapie installée, et visualiser le tout sur les moniteurs de contrôle.

La technique IPAS est considérée comme une méthode invasive et coûteuse pour des raisons de radioprotection. La thermothérapie par laser interstitiel (LITT) est une technique ablative, mini-invasive, et en cours d'évaluation. La LITT provoque une zone de nécrose de coagulation dont le volume doit être contrôlé tout en réduisant les effets sur les tissus adjacents. Dans le *quatrième chapitre*, nous présentons les résultats préliminaires de la simulation de la distribution de la chaleur et du dommage thermique de l'application la méthode LITT pour la thérapie focale du cancer du sein.

Abstract

Breast cancer is the most common in women, affecting one in ten women, by geographic area. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) is a new concept of postoperative irradiation after breast conserving surgery for cancer at low risk of local recurrence.

In the *first chapter* of this thesis, we present the rational use of the APBI method as an alternative to the whole breast irradiation and then we discuss the principles, the benefits, and the drawbacks of the different techniques used. One of these techniques is the multicatheter high dose rate (HDR) interstitial brachytherapy. Multicatheter interstitial brachytherapy was the originally employed APBI technique and as a consequence has generated clinical experience with the longest follow-up duration, and with encouraging results.

The accuracy of treatment planning system (TPS) in the source location and the dose calculation is absolutely necessary to ensure the planned dose. Sievert Integral and TG43 formalism provide quick and easy methods to check and to verify the dose calculated by the TPS. In the *second chapter*, we discuss a dose calculation and optimization tool for the APBI method using HDR sources. This tool simulates the dose from the parameters defined by the physicist.

Often, the radiotherapist performs during the procedure a mental re-adjustment of catheters positions simulated on the CT images. This operation could lead to errors due to differences in breast form and catheters positions on the intra-operative ultrasound images compared to the planned one on CT images. In *chapter three* of this thesis, we propose a registration method between data from planning and the one from intra-operative ultrasound images as a solution that will allow to the radiotherapist to report planning data automatically on the brachytherapy template to visualize all data on the computer monitor.

The APBI technique is considered an invasive and expensive method due to radiation protection reasons. Laser Interstitial Thermotherapy (LITT) is minimally invasive ablative technique, and under evaluation. The LITT produces a coagulation necrosis area where the target volume is controlled while minimizing effects on surrounding tissues. In chapter four, we present the preliminary results of simulation of heat and damage distribution from applying the LITT method for focal laser ablation of breast cancer.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Liste des figures | VII |
| Liste des tableaux | X |
| Introduction générale..... | 1 |
| Chapitre I | 5 |
| Techniques d’irradiation partielle et accélérée du cancer du sein (IPAS) | 5 |
| 1.1. Introduction | 9 |
| 1.2. Rationnel de l’irradiation partielle du cancer de sein (IPAS) | 13 |
| 1.3. Techniques d’irradiation partielle per-opératoire du sein | 16 |
| 1.3.1. Généralités | 16 |
| 1.3.2. Irradiation per-opératoire par électrons (Electron-thérapie)..... | 16 |
| 1.3.3. Irradiation Per-opératoire par photons (Photon-Thérapie) | 18 |
| 1.4. Techniques d’irradiation partielle post-opératoire du sein | 21 |
| 1.4.1. Généralités | 21 |
| 1.4.2. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle..... | 21 |
| 1.4.3. La curiethérapie par dispositif MammoSite® | 23 |
| 1.4.4. La curiethérapie interstitielle « Multi-cathéters »..... | 27 |
| 1.4.4.1. Généralités | 27 |
| 1.4.4.2. La curiethérapie interstitielle à bas débit de dose (BDD)..... | 30 |
| 1.4.4.3. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (HDD) | 31 |
| 1.5. Études évaluant l’irradiation globale du sein <i>versus</i> l’irradiation partielle du sein ... | 33 |
| 1.6. Études de comparaison dosimétrique entre différentes techniques de l’IPAS..... | 35 |
| 1.7. Discussion | 37 |
| 1.7.1. Diminution la durée du traitement par irradiation | 37 |
| 1.7.2. Diminution de la toxicité cardiaque et pulmonaire..... | 37 |
| 1.8. Conclusion | 38 |
| Chapitre II | 39 |
| Planification, contrôle qualité et optimisation de l’irradiation partielle et accélérée du cancer du sein (IPAS) | 39 |
| 2.1. Introduction | 43 |
| 2.2. Assurance qualité d’un plan du traitement..... | 44 |
| 2.2.1. Couverture du volume cible planifié | 44 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.2. Volume de surdosage..... | 46 |
| 2.2.3. La dose reçue par la peau du sein | 46 |
| 2.2.4. Le temps d'arrêt en fonction de volume | 47 |
| 2.2.5. Les longueurs des cathéters | 48 |
| 2.3. Méthodes..... | 49 |
| 2.3.1. Sources radioactives | 49 |
| 2.3.2. Calcul de la dose | 50 |
| 2.3.2.1. Méthode basée sur l'intégrale de Sievert | 50 |
| 2.3.2.2. Méthode TG43 | 51 |
| 2.3.3. Analyse histogramme dose volume (HDV)..... | 56 |
| 2.3.4. Critères de contrôle qualité de la dose | 56 |
| 2.3.4.1. Paramètres de conformité..... | 56 |
| 2.3.4.2. Paramètre d'homogénéité | 58 |
| 2.3.5. Implémentation les algorithmes..... | 59 |
| 2.4. Validation expérimentale | 62 |
| 2.4.1. Données | 62 |
| 2.4.2. Résultats..... | 63 |
| 2.5. Discussion | 69 |
| 2.6. Conclusion | 71 |
| Chapitre III..... | 73 |
| Guidage de l'IPAS par recalage des images de planification IRM/CT sur les images | |
| échographiques..... | 73 |
| 3.1. Introduction | 77 |
| 3.2. Le recalage d'images | 78 |
| 3.2.1. Principe | 78 |
| 3.2.2. Classification | 79 |
| 3.2.2.1. Espace des caractéristiques | 79 |
| 3.2.2.2. Espace de recherche | 79 |
| a. Transformation rigide | 79 |
| b. Transformation non-rigide | 80 |
| b.1. Transformation affine | 80 |
| b.2. Transformation locale paramétrique | 80 |

| | |
|--|-----------|
| b.3. Transformation locale non paramétrique | 80 |
| 3.2.2.3. Optimisation..... | 81 |
| 3.3. Le recalage des images du sein | 81 |
| 3.3.1. Recalage d'images échographiques du sein..... | 82 |
| 3.3.2. Recalage des images inter-modalité du sein | 84 |
| 3.3.3. Validation des méthodes de recalage des images du sein..... | 85 |
| 3.4. Matériels et Méthodes | 86 |
| 3.4.1. Principe | 87 |
| 3.4.1.1. Recalage non rigide des primitives | 87 |
| A.1. Transformation rigide | 87 |
| A.2. Transformation non rigide | 87 |
| 3.4.1.2. Interpolation et déformation..... | 88 |
| 3.4.2. Fusion IRM/échographie | 89 |
| 3.4.3. Évaluation de la qualité du recalage | 90 |
| 3.4.4. Fantôme du sein | 90 |
| 3.4.5. Acquisition des images échographiques | 91 |
| 3.4.6. Mise en place la méthode IPAS | 93 |
| 3.5. Résultats | 94 |
| 3.6. Discussion et perspectives | 97 |
| 3.7. Conclusion | 98 |
| Chapitre IV | 99 |
| Thérapie focale du cancer du sein par thermothérapie par laser interstitiel : Une | |
| alternative ? | 99 |
| 4.1. Introduction | 103 |
| 4.2. État de l'art de la LITT dans le cancer du sein | 105 |
| 4.2.1. Principe de la LITT..... | 105 |
| 4.2.2. Évaluation de la LITT | 106 |
| 4.3. Matériels et méthodes | 113 |
| 4.3.1. Mise en place expérimentale de cancer de sein | 113 |
| 4.3.1.1. Source de laser | 113 |
| 4.3.1.2. Modèle <i>ex-vivo</i> | 114 |
| 4.3.2. Modélisation | 115 |
| 4.3.2.1. La géométrie | 115 |

| | |
|---|------------------------------------|
| 4.3.2.2. Modèle de distribution des photons | 117 |
| 4.3.2.3. Modèle de distribution de la chaleur..... | 118 |
| 4.3.2.4. Modèle du dommage thermique | 120 |
| 4.3.2.5. Implémentation numérique | 121 |
| 4.4. Résultats | 123 |
| 4.5. Discussion | 128 |
| 4.6. Conclusion | 130 |
| Conclusion générale et perspectives | 131 |
| Bibliographie..... | Erreur ! Signet non défini. |
| Annexe A | 157 |
| Les effets biologiques de l'interaction <i>Laser-tissus</i> | 157 |
| Annexe B | 161 |
| Interaction lumière-Tissu..... | 161 |
| Publications liées à la thèse..... | 167 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1.1. L'anatomie de sein; ©Patrick, J. Lynch, 2006 (<i>wikipedia</i>) | 9 |
| Figure 1.2. Comparaison entre le cancer du sein avec les autres cancers, par (a) l'incidence et (b) la mortalité estimée en France en 2008 [Source : (Globocan 2008) (IARC)]. | 10 |
| Figure 1.3. Cancer du sein : incidence (points bleus) et mortalité (points rouges) estimées en France entre 1980 et 2005. [Source : Institut national du cancer, France]. | 11 |
| Figure 1.4. Novac accélérateur linéaire dédié placé dans bloc opératoire dans le cadre de l'IORT..... | 17 |
| Figure 1.5. (a) Insertion d'un disque en plomb sous le pectoral. (b) Système d'écartement pour l'IORT..... | 18 |
| Figure 1.6. (a) Dispositif d'irradiation per-opératoire par photons de basse énergie (Targit); (b) Tube de rayonnement X..... | 19 |
| Figure 1.7. (a) Introduction de la sphère dans la cavité opératoire; (b) Les différentes tailles de sphères utilisées dans le système Targit..... | 20 |
| Figure 1.8. Positionnement de l'applicateur dans le sein et schéma de l'applicateur. | 20 |
| Figure 1.9. La radiothérapie conformationnelle se fait par multiples faisceaux | 22 |
| Figure 1.10. (a) Illustration du Dispositif MammoSite®; (b) Dispositif MammoSite® connecté au projecteur de source où A est la source Iridium-192 (^{192}Ir), B est le ballonnet pour délivrer une dose HD, et C est le projecteur de source radioactif (^{192}Ir)..... | 24 |
| Figure 1.11. La distribution de dose radiale autour du ballonnet sphérique de différents diamètres [Edmundson, 2002]. | 26 |
| Figure 1.12. La distribution de dose en 3D dans le lit chirurgical en utilisant la curiethérapie interstitielle « multi-cathéters » | 27 |
| Figure 1.13. Projecteur des sources radioactives utilisées pour la curiethérapie interstitielle. | 28 |
| Figure 1.14. Principe d'implantation d'équidistance (System de Paris) : (a) plan central. (b) coplanaires. (c) en triangles. (d) en carrés. | 29 |
| Figure 1.15. Clips utilisés pour repérer les limites du lit chirurgical. | 29 |
| Figure 2.1. Une vue 3D de la distribution de dose dans le lit chirurgical (rose foncé) et le volume cible planifié (rose claire) pour un cas idéal (fantôme). | 45 |
| Figure 2.2. Histogramme Dose-Volume (HDV) cumulatif pour une implantation mammaire interstitielle idéale (fantôme). | 45 |
| Figure 2.3. Le PTV planifié (en orange) est modifié pour être à 5 mm sous la peau et au dessus des muscles pectoraux. | 46 |
| Figure 2.4. Modèle du cathéter confort (Nucletron BV, Veenendaal, Netherlands)..... | 49 |
| Figure 2.5. Schéma de la géométrie utilisée pour le calcul de r et θ | 55 |
| Figure 2.6. (A) : Interface principale de l'outil de vérification de dose; (B) : L'interface pour sélectionner les paramètres de calcul de dose..... | 60 |

| | |
|---|-----|
| Figure 2.7. Diagramme montrant la procédure pour effectuer le calcul de dose et l'évaluation de planification du traitement. Où NC : Nombre de conformation; COIN : Conformation Indice; HD : Homogénéité de Dose. | 61 |
| Figure 2.8. Simulation d'une distribution de dose en utilisant les deux algorithmes, Intégrale de Sievert (en haut) et le formalisme TG43 (en bas)..... | 66 |
| Figure 2.9. La dose du TPS importée et affichée en utilisant le logiciel CERR® ("Computational Environment for Radiotherapy Research", Washington University)..... | 67 |
| Figure 2.10. Analyse d'Histogramme Dose Volume (HDV) fourni par le TPS. | 68 |
| Figure 2.11. Analyse d'Histogramme Dose Volume (HDV) établi en utilisant la méthode Intégrale de Sievert dans la Plate-forme. | 68 |
| Figure 2.12. Analyse d'Histogramme Dose Volume (HDV) établi en utilisant la méthode TG43 dans la Plate-forme. | 69 |
| Figure 3.1. (a) Positions des cathéters sur les images CT, (b) guidage de l'insertion des cathéters en temps réel en utilisant l'échographie, (c) l'insertion des cathéters à travers le lit chirurgical en utilisant la grille de curiethérapie et sous guidage échographique en temps réel [Pignol, 2006], (d) la grille de curiethérapie..... | 78 |
| Figure 3.2. Le recalage et la composition de deux balayages d'un fibroadénome du sein. (a) Balayage 1 (l'image de référence); Balayage 2 (image flottante); (c) Les résultats de recalage le balayage 2 sur le balayage 1; (d) La composition de balayage 1 et le balayage 2 après le recalage. (© IEEE, tiré de Xiao et al. [Xiao, 2002])...... | 84 |
| Figure 3.3. Illustration du problème d'interpolation des positions des pixels vides. La grille verte est utilisée pour déterminer les pixels vides et pour les remplir par l'intensité des pixels. | 89 |
| Figure 3.4. (a) Fantôme physique du sein, (b) Images échographiques. (c) Localisation des kystes dans le fantôme. | 90 |
| Figure 3.5. Appareil d'échographie potable SonoSite 180 Plus, et sa sonde abdominale. | 92 |
| Figure 3.6. Interpolation des intensités des voxels (carrés rouges) sur la base des pixels les plus proches (carrés noirs)..... | 92 |
| Figure 3.7. (a) Image IRM en vue de coupe sagittale du fantôme et les cavités contournées et nommées de 1 à 4, (b) les cavités correspondantes contournées par le même système de couleurs respectivement du fantôme sur les images échographiques. | 93 |
| Figure 3.8. La distribution de la dose dans la cavité '1' du fantôme du sein en vue de coupe selon les trois axes « coronal, axial, et sagittal ». | 94 |
| Figure 3.10. Résultat de la fusion de deux volumes d'IRM et d'échographie. | 95 |
| Figure 3.11. Recalage entre les images échographiques du sein et la dose planifiée sur les images IRM selon les trois axes « coronal, axial et sagittal ». | 96 |
| Figure 4.1. Principe de l'ablation par laser interstitiel (LITT) (Source [Colin, 2010])..... | 106 |
| Figure 4.2. Schéma d'une fibre laser insérée dans un cancer de sein et une sonde multi-détecteurs pour mesurer la température dans les différentes positions: T ₁ , T ₂ , ..., T ₅ . (Source [Dowlatshahi, 2000 et 2002])...... | 108 |

| | |
|--|-----|
| Figure 4.3. Forme elliptique de dommage induit autour de la fibre, où a, b, c, sont les rayons principaux du dommage elliptique. | 109 |
| Figure 4.4. (a) Unité diode de laser émettant à 980 nm (Pharaon 980, Osyris, Hellemmes, France). (b) Fibre de diffusion cylindrique (FDC). | 113 |
| Figure 4.5. (a) Échantillon de poitrine de dinde sur laquelle on a appliqué la méthode LITT (b) Le dommage thermique réalisé après application de laser de puissance 8 watts pendant 125 secondes, et l'énergie déposée est 1225 joules avec une règle pour mesurer les dimensions du dommage. La forme de dommage thermique est elliptique. | 114 |
| Figure 4.6. (a) Géométrie du modèle simulé. La taille du cube correspond à la taille de l'échantillon. La fibre cylindrique diffusant est simulée à l'intérieur de tissus homogènes. (b) Maillage de la géométrie du modèle : les tissus fibro-glandulaires et la source du laser. | 116 |
| Figure 4.7. Schéma de fonctionnement du modèle de simulation de la distribution de la chaleur et de calcul du dommage thermique. | 122 |
| Figure 4.8. Les volumes de dommage thermique en fonction de la puissance de la source laser pour les tissus de dinde. | 123 |
| Figure 4.9. Les températures maximales mesurées à l'extrémité de la fibre en fonction de la puissance du laser. | 125 |
| Figure 4.10. Le résultat de la résolution d'équation de distribution de la lumière et de la chaleur avec le temps. La solution présentée dans figure est elliptique et correspond à la longueur de la partie diffusant de la fibre et après 125 s d'irradiation par laser. | 126 |
| Figure 4.11. Courbe d'augmentation de chaleur avec le temps | 126 |
| Figure 4.12. Le volume de l'iso-dommage thermique et correspond à ($\Omega = 1$)..... | 127 |
| Figure 4.13. Iso-surfaces de dommage thermique après l'irradiation et correspond à l'intervalle des valeurs de $\Omega = [0,1 \rightarrow <1]$ | 128 |
| Figure A.16. Répartition des effets produits par le laser sur les tissus biologiques en fonction de la durée d'émission et de l'irradiation ([Boulnois, 1986])..... | 157 |
| Figure B.17. La géométrie de la réflexion, absorption, et la diffusion lorsqu'une lumière du laser traverse deux milieu différents (air et tissu)..... | 161 |
| Figure B.18. Le spectre d'absorption du sein (ligne fine (Fit)), obtenu comme la somme des spectres d'absorption des constituants principaux du sein (les lignes épaisses). (Source [Spinelli, 2004]). | 164 |
| Figure B.19. Les spectres d'absorption moyens de 13 tumeurs chez 12 patientes âgées de 30 à 39 ans. Les spectres de la tumeur montrent clairement différentes caractéristiques spectrales à partir du tissu normal (Source [Tromberg, 2005]). | 165 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1.1. Les critères de sélection des patientes éligibles pour IPAS | 15 |
| Tableau 1.2. Taux de rechute locale au niveau du lit opératoire..... | 15 |
| Tableau 1.3. Différences entre les essais en cours comparant l'irradiation partielle du sein à l'irradiation du sein en totalité..... | 36 |
| Tableau 1.4. Comparaison dosimétrique entre 3 types d'irradiation partielle du sein : RTC-3D, MammoSite® et curiethérapie interstitielle. | 37 |
| Tableau 2.1. Les désintégrations nécessaires pour délivrer une dose de R_v | 47 |
| Tableau 2.2. Les facteurs d'élongation [Paterson and Parker, 1938]..... | 48 |
| Tableau 2.3. Les paramètres interpolés de la fonction radiale $g(r)$, et la constante de débit de dose pour les 7 modèles de la source ^{192}Ir haut débit de dose..... | 53 |
| Tableau 2.4. Les paramètres interpolés pour la fonction anisotropique $F(r, \theta)$ | 54 |
| Tableau 2.5. Le nombre des cathéters, positions d'arrêt d'Ir 192, et coupes des images CT utilisés pendant calculer la dose dans les TPSs pour les 4 cas cliniques..... | 62 |
| Tableau 2.6. Les doses calculées par le TPS et les doses calculées par la vérification de dose en utilisant les deux algorithmes (Intégrale de Sievert et TG43) pour les 4 cas cliniques..... | 64 |
| Tableau 2.7. Critères de contrôle qualité des doses : Nombre de Conformation (NC), indice d'Homogénéité (IH), et indice de conformation (COIN)) fournis par le logiciel de vérification de dose pour les 4 cas clinique..... | 65 |
| Tableau 3.1. La distance moyenne quadratique et la distance de Hausdroff calculées entre les contours dans les images IRM et échographiques recalées..... | 96 |
| Tableau 4.1. Résumé des études de l'évaluation du traitement par la thermothérapie par laser interstitiel (LITT) pour l'ablation de cancer du sein | 111 |
| Tableau 4.2. Les valeurs médianes des coefficients d'absorptions et des coefficients des diffusions réduites pour le sein [Spinelli, 2004]..... | 118 |
| Tableau 4.3. Les paramètres physiques pour calculer la distribution de la chaleur dans les tissus du sein; ces paramètres ont été extraite de [Zastrow, 2010]..... | 119 |
| Tableau 4.4. Les paramètres physiques pour calculer le dommage thermique du sein; ces paramètres sont extraite de dans [Sun, 2008]..... | 121 |
| Tableau 4.5. Les paramètres physiques utilisés et mesurés dans les expérimentations de LITT sur les échantillons des tissus de dindes..... | 124 |

Tableau A.5. Les effets thermiques de l'irradiation par laser 160

Tableau B.6. Les valeurs médianes des coefficients d'absorption et des coefficients de diffusion pour le sein calculées à différentes longueurs d'ondes [Spinelli, 2004]164

Introduction générale

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, touchant une femme sur dix, selon la zone géographique. En France, l'incidence moyenne de ce cancer est d'environ (100 /100000 habitants) et l'accroissement de l'incidence est de 2,4% par an, portant sur toutes les classes d'âge. Grâce aux programmes d'amélioration du dépistage, la détection se fait de plus en plus dans un stade précoce (volume ≤ 2 cm).

Actuellement, le traitement standard du cancer du sein localisé est une chirurgie conservatrice associée à une irradiation adjuvante pendant 5 à 7 semaines. L'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS) constitue un nouveau concept d'irradiation postopératoire du sein après chirurgie conservatrice pour cancer à faible risque de rechute locale. L'irradiation du sein est dite « partielle » car elle ne traite que le lit tumoral en incluant une marge de sécurité et « accélérée » car elle délivre une dose de 21 à 38,5 Gy en 5 à 7 jours.

La méthode IPAS peut être réalisée par plusieurs techniques. Elle diffèrent entre elles par la façon de déposer l'énergie pour détruire le volume cible. Dans le *premier chapitre* de cette thèse, nous discutons les rationnels de l'utilisation de la méthode IPAS comme une alternative à l'irradiation totale du sein ainsi que ses principes et les avantages et inconvénients des différentes techniques utilisées.

L'une de ces techniques est la curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (HDD). Historiquement, la curiethérapie interstitielle de bas débit de dose a été la première technique d'irradiation partielle et accélérée du sein. Rapidement, la curiethérapie interstitielle de haut débit de dose a été utilisée par des équipes nord-américaines puis européennes. La curiethérapie interstitielle de haut débit de dose est la technique d'irradiation partielle et accélérée du sein qui bénéficie du suivi le plus important, avec des résultats encourageants.

La précision du système de planification de traitement (TPS) dans la localisation de la source et le calcul de la dose est absolument nécessaire pour assurer l'administration de la dose prévue. Avec les progrès de la technologie de traitement avec l'utilisation de logiciels sophistiqués d'optimisation de dose, il est devenu indispensable de vérifier la dose délivrée dans le but d'exclure toute erreur. La dose délivrée peut être calculée entre autres par deux méthodes : Intégrale de Sievert et le formalisme TG43. L'Intégrale de Sievert et le formalisme TG43 fournissent des méthodes rapides et simples pour vérifier la dose calculée par le TPS.

L'assurance qualité (AQ) pour un plan de traitement complexe avec des sources radioactives haut débit de dose a toujours été un défi pour la communauté des physiciens. Un bon programme d'assurance de qualité efficace pour la planification et l'administration du traitement est extrêmement important et est nécessaire pour traiter les patientes en toute sécurité. Dans le *deuxième chapitre*, nous discutons un outil de vérification et d'optimisation de dose calculée pour l'IPAS en HDD. Cet outil permet de simuler une dose à partir des paramètres définis par le physicien et de l'évaluer en utilisant deux algorithmes : Intégrale de Sievert et formalisme TG43.

Dans la phase de planification prétraitement, le volume irradié est défini et la dose nécessaire est estimée en fonction du volume cible, de l'anatomie de la glande mammaire, et de la présence de structures à risque. Quant au traitement, durant lequel les cathéters sont insérés dans les positions planifiées, il est réalisé sous guidage échographique tout en s'aidant d'une grille externe. Souvent, le radiothérapeute effectue un recalage mental pour traduire les positions des cathéters, simulés sur les images CT de planification, en positions réelles dans le sein. Cette opération peut induire des erreurs à cause des différences de forme et de position du sein sur l'échographie per-opératoire, par rapport à celles du CT de planification.

L'utilisation de l'imagerie CT ou IRM per-opératoire, couplée à un recalage des données de planification, peut répondre à ce problème. Dans le *chapitre trois* de la thèse, nous proposons une méthode de recalage des données de planification et de l'échographie de guidage per-opératoire comme une solution qui permettra de reporter de manière automatique les données de planification sur la grille de curiethérapie installée, et visualiser le tout sur les moniteurs de contrôle.

Dans la dernière partie de cette thèse, nous introduirons une nouvelle thérapie capable de traiter des tumeurs de petites tailles de manière efficace tout en minimisant les coûts. En effet, la technique IPAS, basée sur l'utilisation des rayonnements, est considérée comme une méthode invasive et coûteuse pour des raisons de radioprotection. Ainsi, la recherche sur l'utilisation des techniques ablatives et mini-invasives en même temps dans le traitement des patientes porteuses d'un cancer localisé du sein (in-situ) comme une alternative aux méthodes de traitement invasives (la radiothérapie et la curiethérapie) et les méthodes radicales de traitement reste toujours une question d'actualité.

Ce type de traitement, dit thérapie focale, est défini comme une technique permettant de réaliser l'ablation des régions cancéreuses du sein de petits volumes (< 2 cm) tout en épargnant les tissus sains. Plusieurs techniques ont été proposées et testées, comme la

cryothérapie, les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), l'ablation par radiofréquence (RFA), l'ablation par micro-ondes et la thermothérapie par laser interstitiel (LITT). Ces techniques se différencient par la forme et la quantité d'énergie déposée dans la zone des tissus à détruire. Toutefois, ces techniques ne sont pas encore au point, ne disposent pas d'une technologie facilement utilisable et nécessitent encore des évaluations plus approfondies.

La thermothérapie par laser interstitiel (LITT) est une technique mini-invasive en cours d'évaluation. Cette technique est basée sur la diffusion de laser de faible puissance, délivrant une énergie lumineuse à l'aide de système optique adapté (diffuseur). La LITT provoque une zone de nécrose de coagulation dont le volume doit être contrôlé tout en réduisant les effets sur les tissus adjacents. Dans le *chapitre quatre*, nous présentons les résultats préliminaires de l'application la méthode LITT pour la thérapie focale du cancer du sein localisé.

Dans le but de simplifier la présentation des travaux effectuées dans cette thèse, nous avons choisi de présenter les différents chapitres sous forme d'articles scientifiques comportant une introduction, une partie méthodes et matériels, des résultats, une discussion, et une conclusion. En effet, sur chacun de ces chapitres nous avons tenté d'apporter une valeur ajoutée pour une meilleure compréhension des techniques utilisée dans le nouveau concept thérapie focale du cancer du sein localisé.

Chapitre I

Techniques d'irradiation partielle et accélérée du cancer du sein (IPAS)

Sommaire

1.1 Introduction

1.2 Rationnel de l'irradiation partielle du cancer de sein

1.3 Techniques d'irradiation partielle du sein per-opératoire

1.3.1. Généralités

1.3.2. Irradiation per-opératoire par électrons (Electron-thérapie)

1.3.3. Irradiation Per-opératoire par photons (Photon-Thérapie)

1.4 Techniques d'irradiation partielle du sein post-opératoire

1.4.1. Généralités

1.4.2. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

1.4.3. La curiethérapie par dispositif MammoSite®

1.4.4. La curiethérapie interstitielle « Multi-cathéters »

1.4.4.1. Généralités

1.4.4.2. La curiethérapie interstitielle à bas débit de dose (BDD)

1.4.4.3. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (HDD)

1.5 Etudes de comparaison de différentes techniques de l'IPAS

1.6 Discussion

1.6.1. Diminution de la durée du traitement par irradiation

1.6.2. Diminution de la toxicité cardiaque et pulmonaire

1.7 Conclusion

1.1. Introduction

Le sein joue un rôle important dans la féminité et dans l'image que la femme a de son corps. La structure du sein est complexe, chaque sein (appelé aussi glande mammaire) est composé de 15 à 20 compartiments séparés par du tissu adipeux qui donne au sein la forme qu'on lui connaît. Chacun de ces compartiments est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement; les canaux transportent ensuite le lait vers le mamelon (**Figure 1.1**).

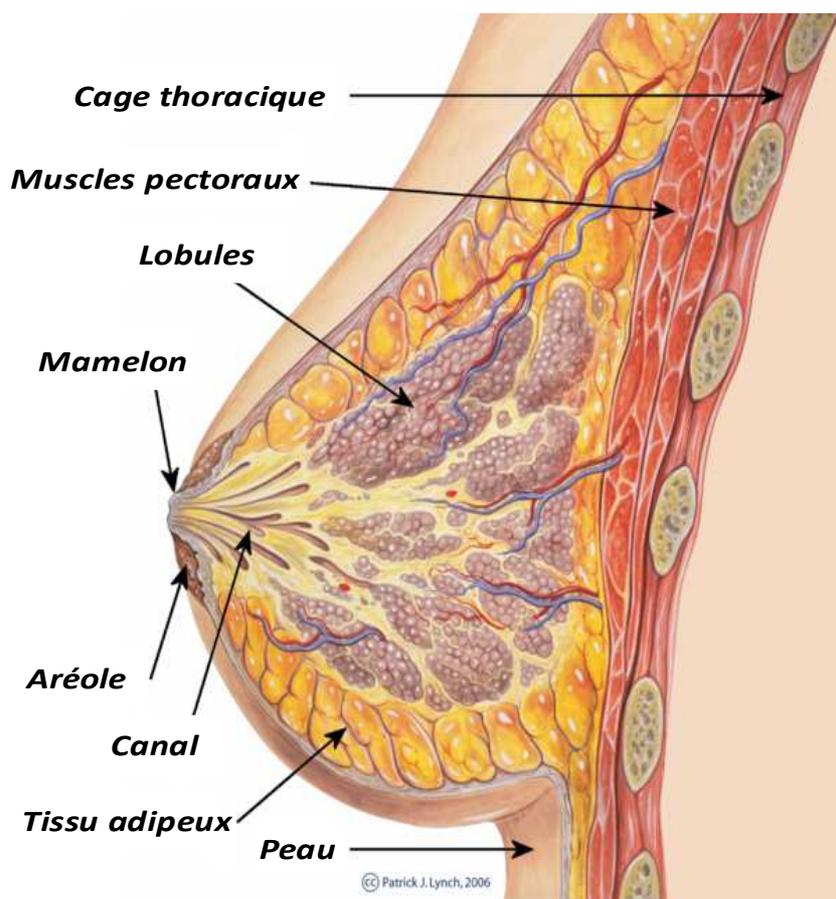


Figure 1.1. L'anatomie de sein; ©Patrick, J. Lynch, 2006 (*wikipedia*)

Le cancer du sein, dans le monde entier, touche principalement les femmes. Chaque année plus d'un million de nouveaux cas apparaissent. Cela représente 30% des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés et 14% dans les pays en voie de développement. Le cancer du sein est aussi la première cause de mortalité (19,4 %) par rapport aux autres types des cancers chez les femmes avec plus de 51 000 cas d'incidences et plus de 11500 décès en 2008 [**Globocan 2008**] (voir la **Figure 1.2**).

En 2010, l'incidence moyenne de ce cancer était de (62,8/100 000 habitants) en Europe, et de (99,7/100 000 habitants) en France. L'accroissement de l'incidence de ce cancer est de 2,4% par an et porte sur toutes les classes d'âge, (**Figure 1.3**). Cette incidence augmente régulièrement entre l'âge de 35 ans et 80 ans.

Nous pouvons noter aussi dans la figure 1.3 que le nombre de nouveaux cas a augmenté de manière constante chaque année de 1980 à 2005. Dans le même temps la mortalité par cancer du sein diminue de 1,3% par an en moyenne entre 1995 et 2005 (Institut national du cancer, France).

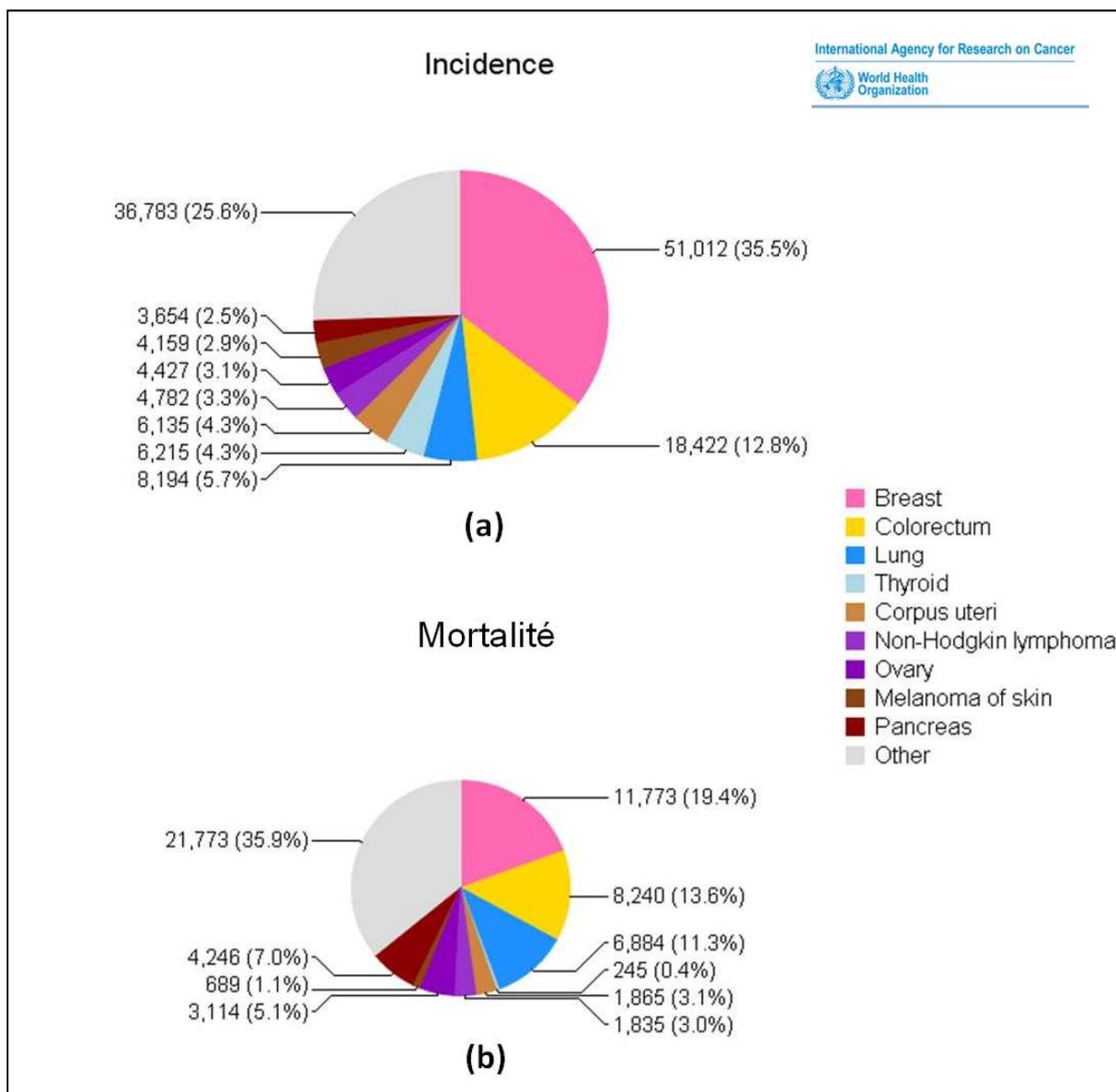


Figure 1.2. Comparaison entre le cancer du sein avec les autres cancers, par (a) l'incidence et (b) la mortalité estimée en France en 2008 [Source : (**Globocan 2008**) (IARC)].

Ces évolutions inverses s'expliquent notamment: par le dépistage organisé qui conduit à des diagnostics plus précoces, et par l'amélioration de l'efficacité des traitements disponibles.

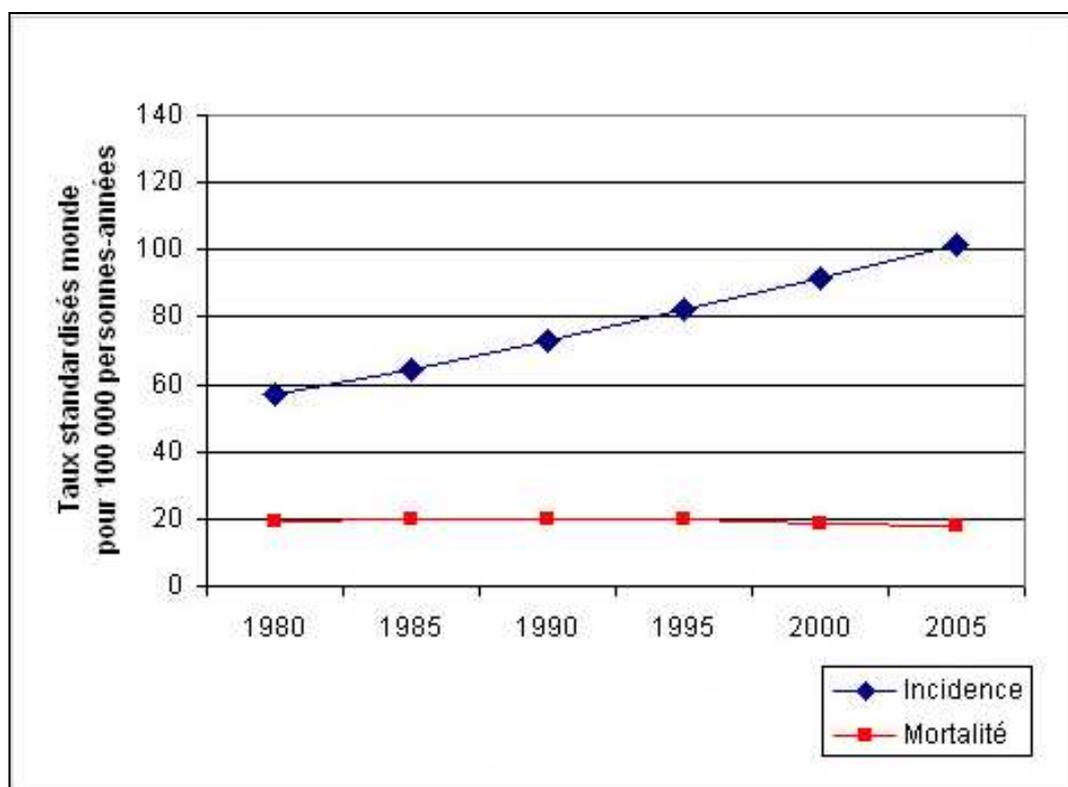


Figure 1.3. Cancer du sein : incidence (points bleus) et mortalité (points rouges) estimées en France entre 1980 et 2005. [Source : Institut national du cancer, France].

L'hétérogénéité géographique de l'incidence des cancers du sein en France est faible. Le taux régional le plus élevé se situe dans le Nord-Pas-de-Calais avec (114,9/100 000) et le plus bas en Auvergne avec (75,3/100 000) et les régions de l'est [Trétarre B, 2004]. En France, le programme national de dépistage a été mis en place en 2001. Il est actif depuis le début de l'année 2004.

Actuellement, dans les cancers du sein localisés, après une chirurgie conservatrice, la radiothérapie adjuvante de la totalité du sein est le standard thérapeute. En fait, à la fin des années 1980, Fisher et *al.* ont obtenu des résultats très encourageant en appliquant d'un traitement conservateur associant une mastectomie partielle suivie d'une irradiation locorégionale [Fisher B, 1989 et 1995]. Donc, l'irradiation mammaire devient indispensable dès que le traitement chirurgical conservateur est possible. La radiothérapie permet d'avoir une survie globale identique à celle du traitement radical, et d'obtenir un meilleur contrôle local par rapport à la chirurgie seule.

Parallèlement à la chirurgie, la radiothérapie a connu une évolution remarquable ces dernières années tant sur le plan technique que sur le plan des indications. L'une des avancées dans la prise en charge du traitement adjuvant du cancer du sein est la mise en évidence d'un effet dose. La chirurgie conservatrice du cancer de sein est habituellement suivie de 5 à 7 semaines de radiothérapie externe délivrant une dose de 50 Gy sur l'ensemble de la glande mammaire, suivie (ou non) d'un complément de dose (10 à 16 Gy) au niveau de lit chirurgicale.

En effet deux essais ont montré qu'un complément de dose (*boost*) dans le lit chirurgical augmente significativement le contrôle local. Dans l'essai lyonnais [**Romestaing, 1997**] et celui de EORTC [**Bartelink, 2001**], le contrôle local était significativement plus élevé chez les patientes ayant reçu après une irradiation mammaire de 50 Gy un complément de dose de 10 et 16 Gy respectivement par rapport aux patients qui ont reçu une irradiation mammaire seulement 50 Gy.

Devant la faible probabilité de récurrence locale à distance du lit chirurgical chez cette population, l'irradiation de l'ensemble du sein pourrait être remplacée par une irradiation localisée du lit tumoral. Dans l'essai conduit par Hughes et *al.* la radiothérapie post-opératoire de l'ensemble de la glande mammaire n'apportait pas des différences statistiquement significatives chez les femmes de plus de 70 ans [**Hughes, 2004**]. Fyles et *al.* ont également rapporté l'absence d'impact de l'irradiation dans le sous-groupe de femmes âgées de plus de 60 ans, ayant une tumeur de moins de 10 mm [**Fyles, 2004**].

Le concept d'irradiation partielle et accélérée du sein permettant de délivrer en 4 à 5 jours une dose biologiquement équivalente à 45-50 Gy dans le lit chirurgical, pourrait représenter une alternative à l'irradiation standard du sein étalée sur 5 à 6 semaines. Cette technique est actuellement en cours d'évaluation. L'objectif de l'irradiation partielle du cancer de sein est de prévenir le risque de récurrence locale dans le lit tumoral tout en diminuant le nombre de transports et la durée du traitement, qui est alors de 5 à 8 jours.

La technique d'irradiation partielle et accélérée du sein se focalise sur le site tumoral et permet de délivrer dans un volume cible défini la dose nécessaire. Parmi les techniques d'irradiation partielle, on distingue la radiothérapie per-opératoire par les électrons, ou par photons de basse énergie, la radiothérapie post-opératoire (similaire à la radiothérapie externe conformationnelle tridimensionnelle (RCT-3D), le nouveau dispositif de curiethérapie : le MammoSite[®] et la curiethérapie interstitielle à bas débit de dose (BDD), ou à haut débit de dose (HDD).

Dans ce chapitre, nous allons discuter le rationnel de l'irradiation partielle du cancer de sein puis nous aborderons les différentes modalités de cette technique en présentant le principe, l'avantage et l'inconvénient de chaque modalité.

1.2. Rationnel de l'irradiation partielle du cancer de sein (IPAS)

Actuellement, une controverse majeure existe pour savoir si la méthode de l'IPAS devrait être considérée comme un traitement investigationnel ou acceptée comme une alternative à l'irradiation totale du sein. Les motivations présentées pour considérer la méthode de l'IPAS comme un traitement investigationnel sont les suivantes :

- 1 – La méthode de l'IPAS n'a pas achevé les essais de phase III pour comparer ses résultats avec les résultats de traitement par irradiation totale le sein. Le seul essai de phase III sera mené par le RTOG-NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) chez 3000 patientes. Différentes modalités d'irradiation partielle seront utilisées : curiethérapie interstitielle, MammoSite[®], RTC-3D (38,5 Gy en 10 fractions, 2 fractions par jour) [Streeter, 2003]. Dans cette étude, les critères de sélection des patientes ne sont peut-être pas assez stricts et seul un suivi à long terme permettra d'apporter une réponse.
- 2 – L'efficacité de la l'IPAS avec ces différentes modalités modernes à long-terme reste inconnue.
- 3 – Les critères de sélection appropriée des patientes pour le traitement par l'IPAS ne sont pas connus parfaitement.
- 4 – Les effets tardifs de la méthode IPAS sur les tissus normaux sont inconnus. La majorité des complications de la qualité de vie à long-terme associé à la radiothérapie hypo- fractionnée se développent quelques années après la fin du traitement, et ces complications ne sont pas nécessairement liées à l'absence d'effets secondaires à court-terme.

Les motivations présentées pour considérer la méthode de l'IPAS comme un traitement alternatif à l'irradiation totale du sein peuvent être les suivantes:

- 1 – Les résultats matures de l'essai de phase III comparative ne seront probablement pas disponibles avant une décennie.

- 2 – L'irradiation totale du sein n'est pas une option pour certaines patientes atteintes de cancer de sein en raison de son programme de traitement de longue durée.
- 3 - Les essais de phase II multicentrique ont montré d'excellents taux de contrôle local et faibles taux de blessures graves des tissus normaux.

En 2003, l'ABS (American Brachytherapy Society) a publié un rapport suggérant que l'IPAS pourrait être considérée comme une option de traitement approprié pour les patientes sélectionnées s'il y a un programme d'assurance de qualité adéquate mis en place [Arthur, 2003]. De plus, l'ASBS (American Society of Breast Surgeons) a également accepté l'IPAS comme une option de traitement standard pour les patientes candidates sélectionnées de manière appropriée [American Society of Breast Surgeons, 2008]. Plus récemment, l'ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) a formé un groupe de travail sur l'irradiation partielle du sein pour élaborer une déclaration de consensus.

La sélection des patientes est un facteur critique qui détermine les patientes éligibles pour le traitement par IPAS et inclure probablement la région à risque de la maladie résiduelle. Des essais randomisés ont contribué à définir les facteurs de sélection. Ces facteurs incluent l'âge de la patiente (en particulier plus de 70 ans), la largeur négative des marges chirurgicales, la maladie primaire T1, l'absence d'une composante intra-canaulaire extensive et pathologiques [Veronesi, 2001].

Le **tableau 1.1** présente les différents détails sur les critères de sélection déclarés par l'ABS (American Brachytherapy Society), par l'ASBS (American Society of Breast Surgeons) et également par le projet de RTOG-NSABP de l'essai de la phase III pour comparer les résultats de l'IPAS avec les résultats d'irradiation totale de sein.

Le rationnel de l'irradiation partielle du sein repose principalement sur l'analyse de la littérature concernant le site de récurrence locale après traitement conservateur radio-chirurgical [Smith, 2000; Bartelink, 2001; Veronesi, 2001] montrant que 85% à 90% des récurrences locales surviennent au niveau du lit tumoral initial **tableau 1.2**.

Tableau 1.1. Les critères de sélection des patientes éligibles pour IPAS

| Les Critères | ABS* (Vicini et al. 2007) | ASBC* (Holland et al. 1985) | NSABP/RTOG* |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Age | ≥ 45 | > 50 | > 45 |
| Histologie | Unifocal IDC | IDC, DCIS* | DCIS ou \neq histologie |
| Taille | ≤ 3 cm | ≤ 2 cm | ≤ 3 cm |
| Marges | N ₀ tumeur in ink | ≥ 2 mm | N ₀ tumeur in ink |
| NL* | Négative | Négative | $< 4 + NL$ |

(*) ABS: American Brachytherapy Society; ASBC: American Society of Breast Surgeons; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; DCIS, ductal carcinoma in situ; IDC, infiltrating ductal carcinoma; NL: node(s) des lymph.

Tableau 1.2. Taux de rechute locale au niveau du lit opératoire

| Auteurs | Nombre de rechutes locales | Rechute locale au niveau du lit opératoire |
|-----------------|----------------------------|--|
| Smith, 2000 | 136/1152 | 90% |
| Bartelink, 2001 | 291/5318 | 85% |
| Veronesi, 2001 | 16/294 | 85% |

En conclusion, le développement la méthode d'irradiation partielle et accélérée de cancer du sein passe par la sélection rigoureuse des patientes traitées pour des tumeurs bien définies avec ses marges de sécurité. Les différentes modalités d'irradiation concentrée et focalisée sur le site tumorale doivent permettre de délivrer dans un volume suffisant la dose nécessaire pour éradiquer la tumeur résiduelle tout en évitant d'irradier les organes à risque. Les organes à risque définis dans la littérature pour l'irradiation de cancer de sein sont les poumons, le cœur, et la peau.

1.3. Techniques d'irradiation partielle per-opératoire du sein

1.3.1. Généralités

La radiothérapie per-opératoire est une technique d'irradiation effectuée immédiatement après la chirurgie conservatrice dans la même séance opératoire. Elle permet de réaliser l'irradiation au bloc opératoire en utilisant un accélérateur linéaire mobile dédié. Cet accélérateur délivre la totalité de la dose prescrite en *une seule fraction* dans le lit chirurgical. Cette technique permet la visualisation directe de la géométrie du lit chirurgical et permet donc d'y délivrer une dose totale par un faisceau concentré et direct. Le faisceau délivré est constitué soit d'*électrons*, soit des *photons* de basse énergie (50 KeV de rayons X).

1.3.2. Irradiation per-opératoire par électrons (Electron-thérapie)

L'électron-thérapie ou Intra-Operative RadioTherapy (*IORT*) est une technique d'irradiation développée par l'équipe de Milan [Veronesi, 2001 et 2003]. Elle permet de délivrer une dose de fraction unique de 21 Gy immédiatement après quadrantectomie (ablation chirurgicale d'un quart ou quadrant du sein). Cette technique est principalement utilisée en adjuvant comme unique traitement.

Dès 1999, Veronesi *et al.* ont décrit une technique d'irradiation per-opératoire par électrons du lit tumoral après quadrantectomie. Ils ont utilisé un accélérateur linéaire mobile dédié à l'IORT. C'est un accélérateur de type Novac 7 (Hitesys SPA, Italie) dont la tête d'irradiation se déplace grâce à un bras articulé (**Figure 1.4**). L'irradiation se fait à l'aide de faisceaux d'électrons (rayons X) d'énergie de 3 à 9 MeV. La préparation du traitement par irradiation consiste à protéger la paroi thoracique en insérant sous le pectoral un disque en plomb sur une surface de 5 à 10 cm² autour de lit tumoral (**Figure 1.5(a)**) et à maintenir la peau à distance du faisceau d'irradiation grâce à un système d'écarteur (**Figure 1.5(b)**). Le collimateur (applicateur) dont le diamètre dépend de la taille de la cavité opératoire, est placé au contact du volume cible (**Figure 1.5(b)**). Le volume traité prend en compte une marge autour du lit tumoral (1 à 3 cm autour du lit tumoral en fonction de sa taille). L'énergie est choisie en fonction de l'épaisseur de tissu à traiter. Un calcul dosimétrique *in vivo* est assuré pendant la séance d'irradiation. Grâce à la technique IORT utilisée par l'équipe Milan, la durée de l'intervention chirurgicale est diminuée de 20 à 40 minutes.

Entre juillet 1999 et septembre 2000, l'équipe de Veronesi a fait une étude de phase I/II chez 101 patientes atteintes de cancer du sein de type carcinome canalaire infiltrant de taille de moins de 2,5 cm. Cette étude a été effectuée pour évaluer les différents niveaux de dose entre 10 et 21 Gy, chaque dose prescrite est délivrée en une fraction. Par conséquent, la dose 21 Gy a été atteinte sans aucun effet secondaire majeur. En utilisant le modèle linéaire-quadratique de radiobiologie, la dose de fraction unique de (20 – 22) Gy est équivalent biologique à une dose de 60 Gy délivrée en 30 fractions pour les tissus à renouvellement rapide $\frac{\alpha}{\beta} = 10$, soit à une dose de 110 Gy pour les tissus à renouvellement lent $\frac{\alpha}{\beta} = 3$.

Après fixation de la dose à 21 Gy pour les phases I et II, l'équipe de Milan a effectué en décembre 2000 une étude randomisée de phase III. Ils ont comparé l'électron-thérapie utilisant une fraction unique de 21 Gy à une radiothérapie radicale qui utilise une dose en totalité de 50 Gy suivie d'un complément de 10 Gy dans le lit opératoire. En octobre 2005, 876 patientes ont été incluses, l'essai se poursuit actuellement pour inclure plus de 1000 patientes.

En France, l'équipe de Montpellier a rapporté récemment son expérience sur 50 patientes traitées par cette technique comme « *boost* » préalable à la radiothérapie mammaire en totalité [Lemanski, 2006]. Un essai de phase II à visée exclusive chez des patientes de plus de 65 ans est en cours.

En conclusion, cette méthode semble prometteuse et la procédure est simple, rapide de 20 à 40 minutes selon l'expérience de l'équipe. La courbe d'apprentissage est courte. Les avantages de l'IORT sont de réduire l'exposition aux radiations ionisantes de la peau, des poumons et des tissus sous-cutanés et par conséquent de diminuer les séquelles radio-induites, mais également d'éviter l'irradiation du sein controlatéral.



Figure 1.4. Novac accélérateur linéaire dédié placé dans bloc opératoire dans le cadre de l'IORT.



(a)



(b)

Figure 1.5. (a) Insertion un disque en plomb sous le pectoral. (b) Système d'écartement pour l'IORT.

1.3.3. Irradiation Per-opératoire par photons (Photon-Thérapie)

La photon-thérapie ou TARgeted Intraoperative Therapy (TARGIT) est une technique d'irradiation per-opératoire développée à Londres par l'équipe de Vaidya. Cette technique utilise le même principe que la technique de Milan mais avec un appareil différent. Cet appareil délivre un faisceau des rayons X (photons X) de basse énergie (50 KeV). La dose prescrite est de 5 Gy à 1 cm autour de la cavité, ce qui équivaut à 20 Gy à la surface de l'applicateur [Vaidya, 2001 et 2002]. L'appareil d'irradiation utilisé est le photon Radiosurgery System développé par la corporation Photoelectron au Massachusetts (USA), (Figure 1.6).

Le principe repose sur l'utilisation d'électrons accélérés jusqu'à une énergie de 50 KeV à travers un champ électromagnétique. Ces électrons sont ensuite dirigés sur une cible en or et des rayons X de basse énergie sont alors produits. L'extrémité distale du système est composée d'une sphère qui est introduite dans la cavité de tumorectomie (Figure 1.7 (b)) afin d'être au contact du parenchyme mammaire résiduel. Le diamètre de cette sphère peut varier de 2,5 à 5 cm (Figure 1.7 (a)), il est choisi selon la taille de la cavité opératoire.

Il est important que l'applicateur soit immobile pendant toute la durée de l'irradiation [Vaidya, 2002]. La source d'irradiation est entourée d'une gaine conique avec une sphère à son extrémité. La sphère permet de produire un débit de dose homogène à sa surface afin de délivrer une dose d'irradiation uniforme en profondeur.

Comme des rayons X de faible énergie sont utilisés, la dose est rapidement atténuée $D \sim \frac{1}{r^2}$ et elle est relativement faible pour les tissus les plus éloignés, réduisant ainsi le risque de toxicité à distance. Le débit de dose dépend du diamètre de l'applicateur et de l'énergie du faisceau, les deux pouvant être modifiés afin d'optimiser le traitement. La paroi thoracique est protégée par une plaque constituée de tungstène-polyuréthane. Cette plaque permet d'atténuer la dose délivrée aux tissus sains comme les vaisseaux coronaires et le cœur pour les tumeurs du sein gauche (**Figure 1.8**) [Vaidya, 2002]. Comparativement à la curiethérapie interstitielle ou à la radiothérapie externe conformationnelle, cette technique est plus simple.

En 2001, l'équipe de Vaidya a fait une étude de faisabilité sur 25 patientes âgées de 30 à 80 ans, ayant des tumeurs classées T₁/T₂. Après une large excision et un curage axillaire, elles ont reçu une dose per-opératoire par le dispositif « Targit ». Après un suivi médian de 24 mois, cette étude a montré une parfaite tolérance sans aucune récurrence locale.

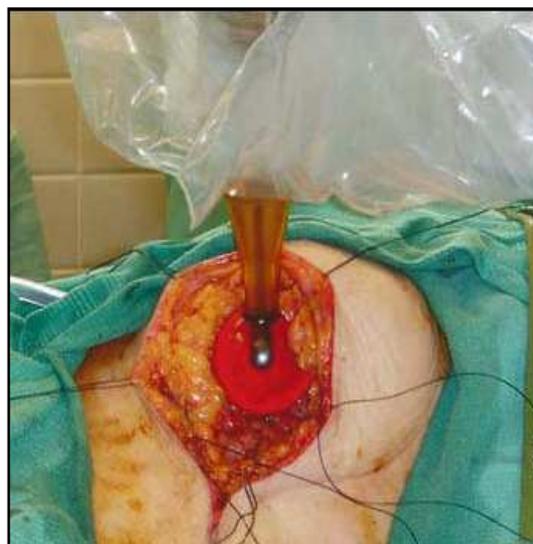
En conclusion, cette technique est simple et réalisable avec un appareil mobile et permet de faire une bonne dosimétrie avec des faibles mesures de radioprotection. Le Targit est donc une technique d'irradiation sûre et faisable dans le cancer du sein localisé avec une bonne sélection des patientes



Figure 1.6. (a) Dispositif d'irradiation per-opératoire par photons de basse énergie (Targit); (b) Tube de rayonnement X.



(b)



(a)

Figure 1.7. (a) Introduction de la sphère dans la cavité opératoire; (b) Les différentes tailles de sphères utilisées dans le système Targit.

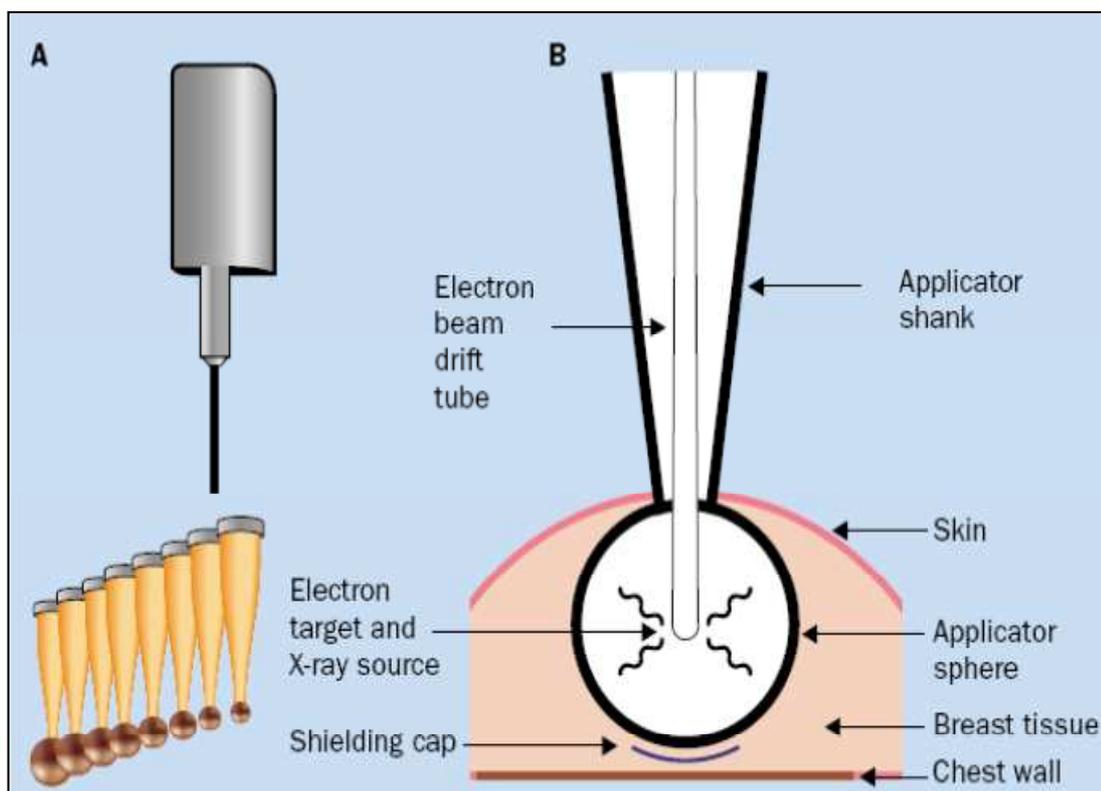


Figure 1.8. Positionnement de l'applicateur dans le sein et schéma de l'applicateur.

1.4. Techniques d'irradiation partielle post-opératoire du sein

1.4.1. Généralités

Les techniques de radiothérapie externe et de curiethérapie peuvent être utilisées dans les jours ou les semaines qui suivent l'acte chirurgical. Les techniques post-opératoires utilisées sont: la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, la curiethérapie avec un ballonnet appelé « MammoSite[®] » et la curiethérapie interstitielle, utilisant soit un bas débit de dose (BDD), soit un haut débit de dose (HDD).

1.4.2. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

La radiothérapie externe peut être utilisée dans le cadre d'une irradiation partielle du sein en délivrant une irradiation concentrée et focalisée au lit opératoire (**Figure 1.9**). Depuis une vingtaine d'années, la radiothérapie externe conventionnelle a été utilisée pour irradier la cavité opératoire par l'équipe de Manchester [**Riberio, 1990**]. Riberio et *al.* avaient rapporté les résultats de 708 patientes atteintes d'un carcinome mammaire de taille ≤ 40 mm, en comparant après tumorectomie, une radiothérapie locorégionale classique de 50 Gy en 25 fractions et 5 semaines, à une irradiation externe partielle du lit opératoire à la dose de 42,5 Gy en 8 fractions et 10 jours, par électrons de 8 à 14 MeV [**Riberio, 1993**]. Après un recul médian de 65 mois, le taux de survie globale était 71,2 % *versus* 72,7 %. Les résultats de cette étude montrent l'équivalence entre le traitement par l'irradiation classique et le traitement par l'irradiation partielle.

La radiothérapie conformationnelle du lit opératoire est rapportée par de nombreuses équipes américaines comme la technique la plus facilement accessible et la moins onéreuse. Elle est réalisée en décubitus dorsal ou ventral par multiples faisceaux de photons [**Baglan, 2003**], d'électrons ou de protons [**Taghian, 2006**].

Depuis quelques années, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D) s'est développée pour de nombreuses localisations autres que le sein. L'objectif est de délivrer une dose maximale au lit tumoral en évitant au maximum l'irradiation des tissus sains. La faisabilité de l'irradiation de la cavité de tumorectomie par la RTC-3D a été rapportée récemment par l'équipe du William Beaumont Hospital [**Balgan, 2003**].

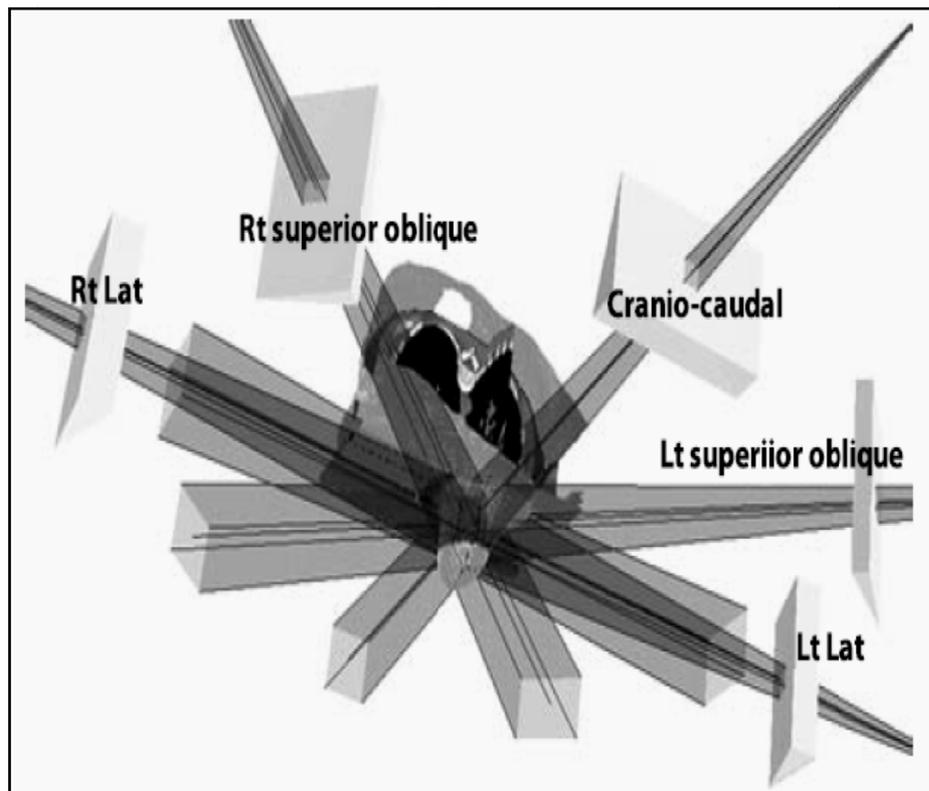


Figure 1.9. La radiothérapie conformationnelle se fait par multiples faisceaux

Neuf patientes ont été traitées à la dose de 38,5 Gy délivré en dix fractions et 5 jours à raison de 2 fractions par jour, séparées par un intervalle de 6 heures. Le volume cible anatomo-clinique correspondait à la cavité de tumorectomie, repérée par des clips, plus une marge de 15 mm. Le volume cible planifié (prévisionnel) ou Planning Target Volume (PTV) était défini par l'addition d'une marge de 5 mm au CTV pour tenir en compte des mouvements respiratoires. Les auteurs ont montré que cette technique était faisable avec une toxicité aiguë modérée.

Vincini *et al.* ont également mené un essai de phase I/II chez 26 patientes pour tester la faisabilité de la RTC-3D avec des faisceaux non coplanaires [Vicini, 2003]. Le CTV était défini par l'opérateur avec une marge de 10 à 15 mm, tandis que le PTV était représenté par le CTV avec 10 mm de marge. Les doses totales prescrites étaient de 34 ou 38,5 Gy en 10 fractions et 5 jours. La couverture moyenne du CTV par l'isodose 100 % était de 98 %.

Les avantages de l'irradiation externe par rapport à la curiethérapie interstitielle comprennent l'absence de temps chirurgical supplémentaire, une amélioration de l'index d'homogénéité de la dose dans le volume cible et donc des résultats cosmétiques, mais également une diminution du taux de cyto-stéato-nécrose. De plus, la majorité des services de

radiothérapie sont déjà équipés d'accélérateurs linéaires, de logiciels nécessaires à la planification 3D, et cette technique ne demande aucune formation supplémentaire. En revanche, ses inconvénients sont le sein lui-même, cible mobile impliquant alors des marges de sécurité plus importantes, des volumes irradiés plus grands de tissus sains même à faible dose à cause du nombre plus important de faisceaux nécessaires à la couverture conformationnelle du CTV.

1.4.3. La curiethérapie par dispositif MammoSite®

En mai 2002, un nouveau dispositif avec ballonnet, le MammoSite®, a reçu l'autorisation d'utilisation par la FDA (Food and Drug Administration). Le MammoSite® est constitué d'un seul cathéter muni d'un ballonnet et introduit dans la cavité opératoire. Une source d'iridium ¹⁹²Ir à HDD est projetée à travers le cathéter puis positionnée au centre du ballonnet pour délivrer en quelques minutes la dose totale d'irradiation. Parmi les avantages du dispositif MammoSite®, il semblerait que la courbe d'apprentissage soit courte, ce qui permettrait à un plus grand nombre d'équipes d'accéder à ce type de traitement, contrairement à la curiethérapie interstitielle qui nécessite une certaine expérience de la curiethérapie [Edmundson, 2002]. D'après Le Proxima Therapeutics aux USA, 2500 médecins ont traité plus de 6300 patientes avec le MammoSite®.

Le dispositif MammoSite® se compose d'un cathéter en silicone à deux voies et d'un ballonnet gonflable à son extrémité distale. Le ballonnet peut être gonflé jusqu'à un volume maximal de 70 ml (**Figure 1.10(a)**). Après avoir été placé dans la cavité de tumorectomie, il est rempli en injectant par l'une des voies de sérum physiologique (90%) et du produit de contraste (10%) afin d'obtenir un diamètre adapté à la cavité (diamètre du ballonnet 4 à 5 cm correspondant à un volume de 35 à 70 cm³). La source d'iridium Ir192 est projetée à partir d'un projecteur de source (**Figure 1.10(b)**) dans la 2^{ème} voie pour se positionner au centre du ballonnet et réaliser une irradiation conformationnelle des tissus entourant la cavité.

Certaines règles d'implantation du MammoSite® doivent être respectées pour assurer la qualité du traitement. Ainsi, une épaisseur minimale de peau recouvrant la surface du ballonnet (au moins 7 mm) est requise afin d'éviter les surdosages cutanés. L'irradiation doit être réalisée par une source d'iridium ¹⁹²Ir à HDD (10 Gy/heure) et doit délivrer une dose totale de 34 Gy en 5 jours avec une dose par fraction de 3,4 Gy. Deux fractions par jour séparées d'un intervalle minimal de 6 heures. La dose totale est prescrite à 1 cm de la surface du ballonnet, ce qui correspond au PTV [Streeter, 2003].

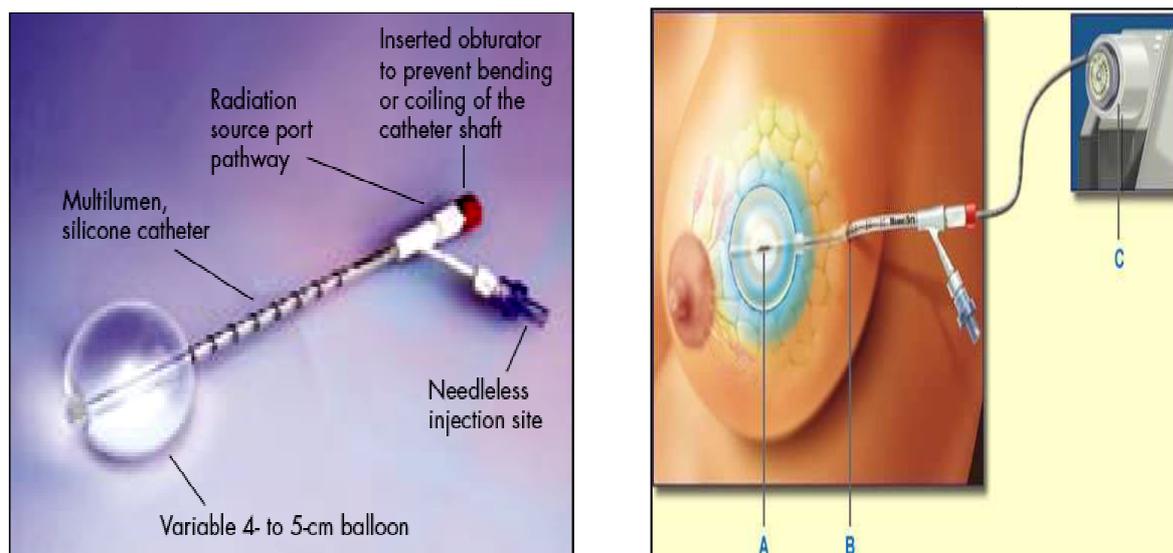


Figure 1.10. (a) Illustration du Dispositif MammoSite®; (b) Dispositif MammoSite® connecté au projecteur de source où A est la source Iridium-192 (^{192}Ir), B est le ballonnet pour délivrer une dose HD, et C est le projecteur de source radioactif (^{192}Ir).

En 2002, Edmundson *et al.* ont été les premiers à publier les résultats préliminaires d'une étude de faisabilité utilisant le MammoSite® [Edmundson, 2002]. Les critères d'inclusion de cette étude étaient les suivants : âge ≥ 45 ans, un volume tumoral de diamètre ≤ 2 cm N_0M_0 , distance surface du ballonnet-peau ≥ 5 mm (la dose à la peau étant ainsi toujours inférieur à 150% de la dose prescrite). La dose totale était de 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy (2 fois par jour, avec un intervalle d'au moins 6 heures entre les fractions), prescrit à 1 cm de la surface du ballonnet.

Dans une étude, Keinsch *et al.* ont testé la sécurité d'utilisation et les performances du MammoSite® comme unique traitement dans le cancer du sein localisé chez 43 patientes traitées pour un carcinome canalaire infiltrant et ayant les mêmes critères que l'étude précédente [Keisch, 2003]. Les principales raisons de l'inéligibilité pour l'implantation de ce dispositif étaient la taille excessive de la cavité et les résultats histologiques finaux. L'inéligibilité des femmes pour des raisons techniques de curiethérapie était due à la faible confirmation du ballonnet (63% des cas) ou à une distance insuffisante entre la peau et le ballonnet (18% des cas). Les résultats cosmétiques à 1, 2 et 3 ans étaient bons à excellents dans 90% des cas, lorsque la distance peau-ballonnet était supérieure à 6 mm.

Deux autres facteurs peuvent être importants pour l'utilisation de ce dispositif : la taille et la forme de la cavité opératoire. Pawlik *et al.* [Pawlik, 2004] ont étudié respectivement le

nombre de patientes qui auraient été éligibles pour le dispositif MammoSite[®] selon les critères de l'American Society of Breast Surgeons ASBS et le volume de résection chirurgicale. Ce dernier est donné par l'équation suivante :

$$V_R = \frac{4\pi}{3} (\ell \times d \times h) \quad (1.1)$$

où

ℓ : La largeur de la cavité opératoire;

d : La longueur de la cavité opératoire;

h : La hauteur de la cavité opératoire.

Dans cette étude, 443 femmes ayant un carcinome canalaire infiltrant ou un carcinome *in situ* ont été traitées par chirurgie conservatrice. Le volume de résection médian était de 67,61 cm³ sans aucune différence entre les carcinomes intra-canalaire et les carcinomes canalaire infiltrant.

Le profil de dose en profondeur pour un ballonnet, par exemple, d'un diamètre de 4cm et d'un volume de 35 cc a une dose sur la surface de ballon de 225% lorsqu'il prescrit une dose à 1 cm atour du ballonnet. En raison de la loi en carré inverse, la dose sur la surface du ballonnet sera plus faible avec l'augmentation du volume. En outre, le volume total recevant la dose prescrite augmente avec l'augmentation du volume de remplissage et de diamètre du ballonnet. La **figure 1.11** montre les courbes des profils de la dose en profondeur (en pourcentage) autour du ballonnet sphérique normalisé au point de prescription pour des différents diamètres d'inflation de 4, 5, et 6 cm.

En France, entre avril 2003 et octobre 2005, Belkacemi et *al.* au centre Oscar Lambret de Lille ont fait une étude d'évaluation la performance du MammoSite[®] RTS comme technique d'irradiation partielle du sein. 43 patientes ont été incluses dans une étude de phase II monocentrique. Les critères d'éligibilité des patientes étaient les suivants : 1) Tumeur classée T₁N₀M₀; 2) Age supérieur ou égal à 60 ans; 3) Berges saines sur au moins 5 mm; 4) Épaisseur de peau autour du ballonnet d'au moins 7 mm; 5) Ganglion sentinelle sain.

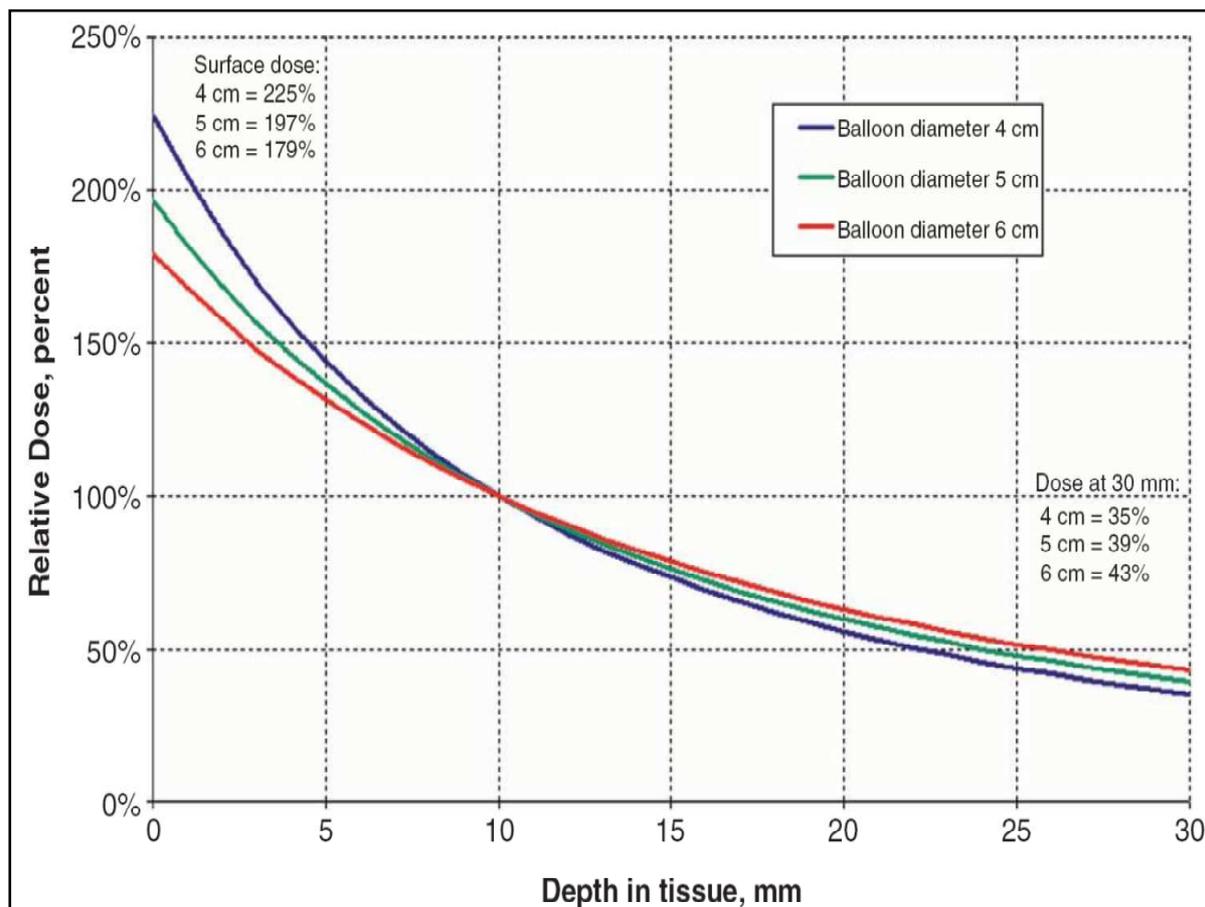


Figure 1.11. La distribution de dose radiale autour du ballonnet sphérique de différents diamètres [Edmundson, 2002].

Toutes les patientes ont reçu une dose totale de 34 Gy en 10 fractions en 5 jours à raison de deux fractions par jour espacées de six heures. La dose totale a été délivrée à 1 cm autour du ballonnet après une dosimétrie tridimensionnelle. La qualité de vie a été évaluée avant et après la curiethérapie. Cette étude a montré que l'approche de l'irradiation concentrée focalisée au lit opératoire pour réduire la durée totale du traitement est en cours d'évaluation. Les résultats préliminaires obtenus par cette étude sont différents de ceux rapportés dans les études américaines.

En conclusion, cette nouvelle technique de curiethérapie en faisant la preuve de sa large faisabilité semble prometteuse. Cependant, un suivi plus long et des essais randomisés restent indispensables avant l'utilisation en routine du MammoSite®.

1.4.4. La curiethérapie interstitielle « Multi-cathéters »

1.4.4.1. Généralités

Dans le cadre de l'irradiation partielle du sein, la curiethérapie interstitielle est utilisée après chirurgie conservatrice pour traitement des tumeurs du sein de petite taille. Son avantage par rapport à l'irradiation externe par photons ou électrons est d'irradier de manière satisfaisante des tumeurs situées en profondeur dans le sein avec une meilleure distribution de dose, et d'épargner les tissus sous-cutanés. Elle permet ainsi d'augmenter la dose d'irradiation au niveau du site tumoral initial en épargnant les tissus sains (**Figure 1.12**).

La curiethérapie peut utiliser soit un bas débit de dose (BDD) soit un haut débit de dose (HDD). Le débit de dose des sources radioactives diffère par leur activité linéique. Selon la définition du rapport 38 de l'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), le niveau du BDD se situe entre 0,4 et 2 Gy/heure et celui du HDD est supérieur à 12 Gy/heure. Pour la curiethérapie mammaire, les sources radioactives utilisées sont l'Iridium ^{192}Ir pour l'implantation temporaire et actuellement le Palladium ^{103}Pd pour l'implantation permanente [**Pignol, 2006**].

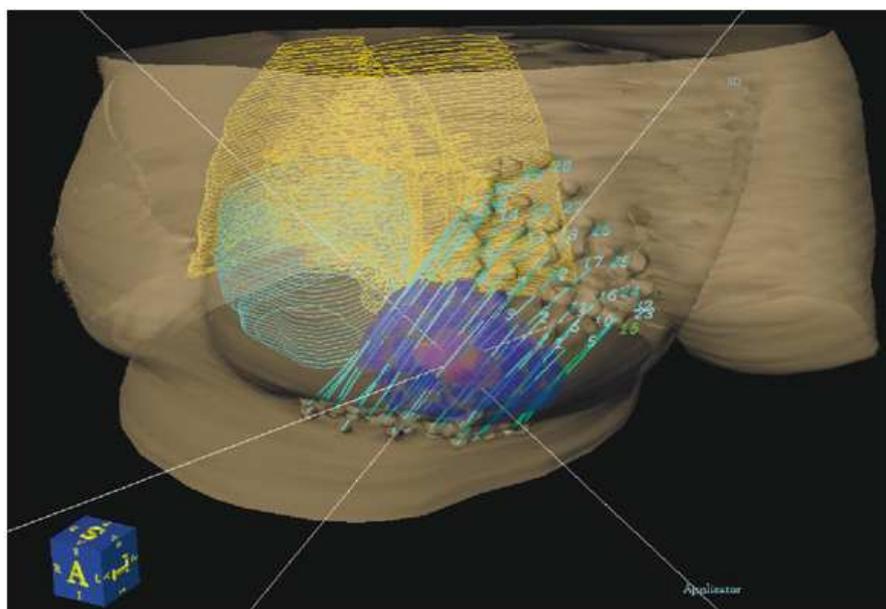


Figure 1.12. La distribution de dose en 3D dans le lit chirurgical en utilisant la curiethérapie interstitielle « multi-cathéters »

Les techniques de curiethérapie interstitielle impliquent tout d'abord une implantation rigoureuse de vecteurs rigides non radioactifs, cathéters ou tubes plastiques. Le chargement du dispositif par les sources radioactives se fait secondairement et de deux façons :

chargement manuel réalisé directement au bloc opératoire ou chargement différé par l'intermédiaire d'un projecteur de source placé dans une pièce isolée qui permet une radioprotection totale du personnel médical et paramédical (**Figure 1.13**). En effet, les sources sont transférées du projecteur au patiente et *vice et versa* par commande informatique grâce à un logiciel. Ce dernier système est essentiellement utilisé pour le HDD.

La technique de mise en place du matériel vecteur est la même pour la curiethérapie interstitielle quel que soit le débit de dose utilisé. Quant à la curiethérapie interstitielle à BDD, certaines règles doivent être respectées lors de la mise en place du dispositif pour obtenir une répartition homogène de la dose aux tissus.

La curiethérapie interstitielle mammaire obéit aux règles du système de Paris. Ces règles sont les suivantes :

- 1 – Les lignes radioactives doivent être rectilignes, parallèles, et disposées de manière à ce que leurs centres soient dans un même plan perpendiculaire à la direction des lignes. Ce plan est appelé plan central (**Figure 1.14(a)**);
- 2 – L'activité linéique doit être uniforme le long de chaque source et identique pour toutes les sources;
- 3 – Les sources radioactives doivent être équidistantes les unes par rapport aux autres et placées selon des triangles (**Figure 1.14 (c)**) ou des carrés (**Figure 1.14 (d)**) équilatéraux si le volume à traiter est important et nécessite plus d'un plan de traitement.



Figure 1.13. Projecteur des sources radioactives utilisées pour la curiethérapie interstitielle.

La mise en place des tubes vecteurs pour la curiethérapie interstitielle peut être réalisée soit en per-opérateur, soit à distance de la chirurgie (dans les 6 – 8 semaines pour la plupart des études). Durant la procédure chirurgicale, la mise en place de clips métalliques est fortement recommandée pour aider au repérage du lit opératoire (**Figure 1.15**). Ces clips permettent au moment du scanner dosimétrique de mieux visualiser les limites du volume cible. Le repérage du site opératoire a été étudié par Perera et al. [**Perera, 1995**]. Ils ont établi que la précision de ce repérage conditionnait la qualité de la procédure d'irradiation quel que soit le type de matériel utilisé, et par conséquent le contrôle local.

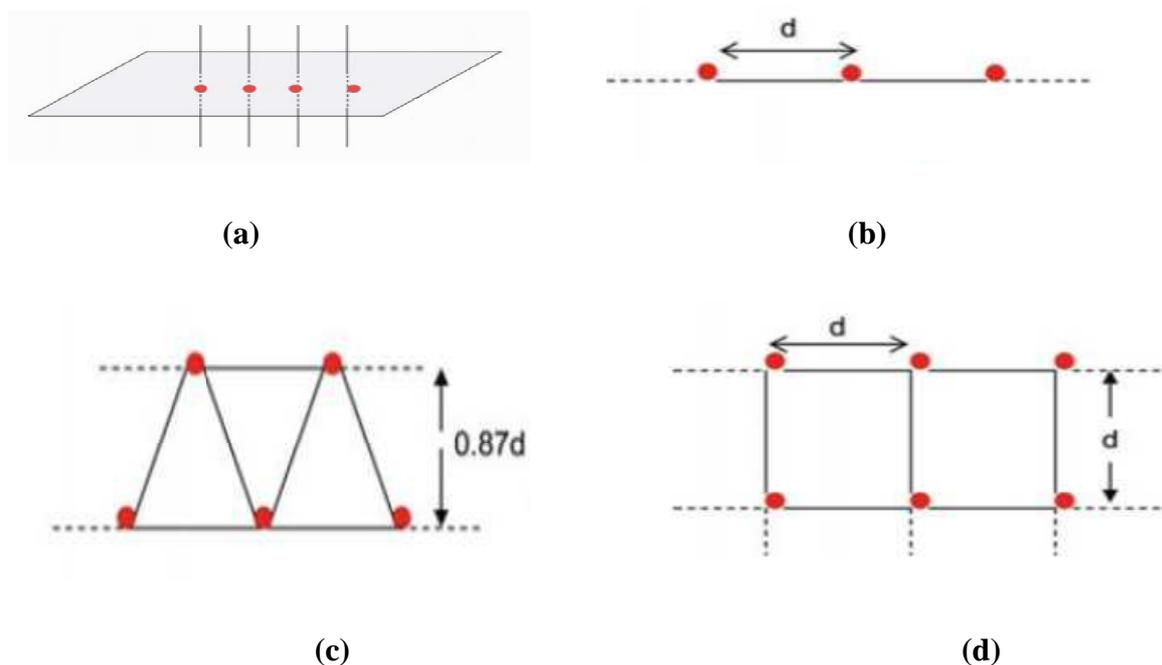


Figure 1.14. Principe d'implantation d'équidistance (System de Paris) : (a) plan central. (b) coplanaires. (c) en triangles. (d) en carrés.

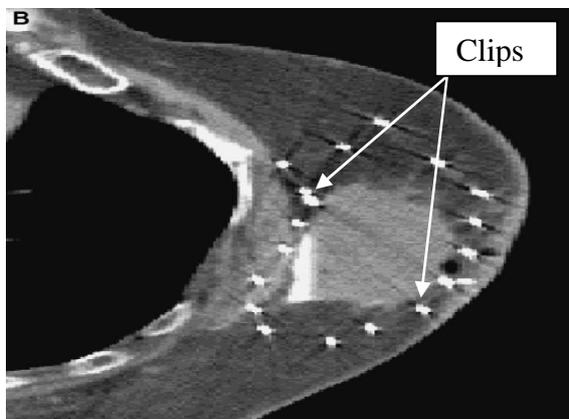


Figure 1.15. Clips utilisés pour repérer les limites du lit chirurgical.

Lorsque le dispositif est placé en post-opératoire, le repérage de la cavité opératoire se fait par échographie ou lors du scanner dosimétrique. Les clips disposés dans le lit opératoire, les remaniements des tissus et la présence d'air aident à ce repérage. L'index d'homogénéité de la dose (défini par le volume traité par l'isodose 100% recevant moins de 150% de la dose prescrite : $\frac{V_{100} - V_{150}}{V_{100}}$) est utilisé pour estimer la qualité de l'implantation.

Les sources d'irradiation doivent être placées à une distance minimale de 5 à 7 mm de la surface cutanée pour minimiser la dose reçue. Cependant, malgré les avantages de la curiethérapie interstitielle, il faut noter que des patientes refusent cette procédure à cause de leur appréhension à l'implantation des aiguilles. Les résultats de la curiethérapie interstitielle dans le cadre de l'irradiation partielle du sein en termes de récurrence locale semblent prometteurs, mais le suivi médian est encore faible. Quant aux résultats esthétiques, ils sont le plus souvent jugés comme bons ou excellents.

1.4.4.2. La curiethérapie interstitielle à bas débit de dose (BDD)

Lors d'une curiethérapie à BDD, la mise en place de tubes plastiques ou d'aiguilles vectrices est réalisée le plus souvent pendant l'intervention chirurgicale, de manière à pouvoir définir avec le plus de précision possible le volume cible. Pour les implants de curiethérapie à bas débit de dose, l'activité des sources d'iridium ^{192}Ir doit produire un débit de dose minimal (périphérique) d'environ 0,45 Gy/heure [Hannoun-Lévi, 2004]. Ainsi, le débit de dose conseillé est de l'ordre de 0,60 Gy/heure, permettant de réaliser le traitement en 3 à 4 jours et de délivrer sur l'isodose de référence une dose totale de 46 à 50 Gy [Mazon, 1991; Hannoun-Lévi, 2003].

Les résultats les mieux documentés sont ceux rapportés par l'équipe du William Beaumont Hospital [Vicini, 2001]. 120 patientes ont eu une curiethérapie à bas débit de dose (0,52 Gy/heure) délivrant une dose totale de 50 Gy en 96 heures. Le volume traité correspondait à la cavité de tumorectomie plus une marge de 1 à 2 cm.

La majorité des patientes ayant eu une reprise chirurgie du lit opératoire, les berges chirurgicales étaient alors négatives dans tous les cas. Dans 75% des cas, la berge minimale de sécurité était supérieure à 5 mm. L'âge moyen des patientes était de 65 ans. La taille moyenne de la tumeur était de 11 mm, dont 95% sans carcinome *in situ*. Une comparaison avec une série appariée de 447 patientes traitées par irradiation mammaire classique n'a retrouvé aucune différence en terme de contrôle local ou de survie [Vicini, 2001]. De plus, les résultats cosmétiques étaient jugés comme bons à excellents 90% des patientes. Les résultats

de l'étude de phase II rapportée par Fentiman *et al.* [Fentiman, 1996] sur 27 patientes sont très intéressants, ils montrent l'importance de la sélection des patientes lors d'une irradiation partielle du sein. Après un suivi de 6 ans, le taux de récurrence locale de 37% (10/27 patientes) est inacceptable. Dans cette étude, 30% des patientes ayant développé une rechute locale avaient une tumeur de plus de 40 mm.

Alors que les critères de sélection des patientes semblent mieux définis dans les essais prospectifs d'irradiation partielle du sein, la dose totale et le volume cible restent à déterminer. Lawenda *et al.* [Lawenda, 2003] ont réalisé une étude prospective de phase I/II évaluant une escalade de doses dans le cadre d'une curiethérapie interstitielle à BDD. Entre 1997 et 2001, 48 patientes avec des tumeurs classées T₁N₀M₀ ont été incluses. Le volume cible correspondait à la cavité opératoire plus une marge de 3 cm. Différents niveaux de dose ont été étudiés : 50 Gy (19 patientes), 55 Gy (16 patientes), 60 Gy (13 patientes) délivrés en 5 jours avec un débit de dose de 0,5 Gy/heure. L'analyse a aussi concerné 4 sous-groupes de patientes définis en fonction du volume traité : 76 – 127 cm³, 128 – 164 cm³, 165 – 204 cm³, et > 204 cm³. Après un suivi médian de 23 mois, aucune rechute locale, régionale ou à distance n'a été observée. Les résultats cosmétiques étaient considérés comme bons à excellents dans 96% des cas parmi les patientes évaluées par les médecins (46/48 patientes).

D'autres études restent cependant indispensables pour définir la dose totale d'irradiation nécessaire au contrôle local et le volume mammaire à traiter. Certains facteurs semblent prédictifs des résultats cosmétiques après la curiethérapie interstitielle : le volume d'exérèse, la ré-excision du lit tumoral, le débit de dose (> 1 Gy/heure) et l'index d'homogénéité de la dose.

1.4.4.3. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (HDD)

La technique de mise en place du matériel vecteur utilisé pour une curiethérapie à haut débit de dose est la même que celle utilisée pour une curiethérapie à bas débit de dose. Les avantages du haut débit sont : l'absence d'hospitalisation durant le traitement, la radioprotection totale du personnel médical, l'utilisation d'algorithmes d'optimisation de dose, réduction de la durée de traitement.

Les protocoles d'irradiation sont généralement bi-fractionnés, avec un intervalle de 6 heures entre les 2 fractions quotidiennes afin de permettre la réparation des tissus sains. Les doses par fraction varient de 3,4 à 5,2 Gy. La dose totale délivrée sur 4 à 5 jours est comprise entre 32 et 37,20 Gy, et l'irradiation est débutée 48 heures après l'implantation du matériel vecteur.

Le RTOG est l'un des premiers groupes à avoir mené une étude de phase I/II prospective sur l'irradiation partielle du sein [Kuske, 2002]. 99 patientes atteintes d'un cancer du sein ont été traitées par chirurgie conservatrice et curiethérapie interstitielle à bas débit de dose (33 patientes recevant 45 Gy en 3,5 à 5 jours ou à haut débit de dose (66 patientes) recevant 34 Gy en 10 fractions et 5 jours. Après un suivi médian de 2,7 ans, les résultats préliminaires en termes de toxicité aiguë ont été considérés comme acceptables quel que soit le débit utilisé. Dans une mise à jour plus récente (suivi médian de 3,7 ans), le taux de rechute locale à 4 ans était de 3% [Kuske, 2004].

Arthur *et al.* ont conduit une étude afin d'identifier les facteurs prédictifs de mauvais résultats cosmétiques [Aethur, 2003]. Les patientes avec des tumeurs invasives de taille ≤ 4 cm, N0, berges microscopiques négatives et sans carcinome intra-canalair extensif étaient incluses dans cette étude et traitées soit par curiethérapie à HDD (31 patientes) à la dose totale de 34 Gy en 10 fractions et 5 jours, soit par curiethérapie à BDD (13 patientes) délivrant 45 Gy (0,5 Gy/heure). Après un suivi médian de 42 mois, aucune récurrence loco-régionale n'a été observée. L'analyse de cette étude retrouvait les facteurs prédictifs de résultats cosmétiques pour la curiethérapie à BDD sont défavorables.

Baglan *et al.* [Baglan, 2001] ont montré que l'irradiation partielle du sein était une option qui pouvait être proposée à des patientes sélectionnées et à bas risque de récurrence locale. Après un suivi médian de 31 mois chez 37 patientes traitées par curiethérapie à HDD, une seule rechute locale mais en dehors du quadrant de la tumeur initiale a été notée. Ce résultat était dû à une bonne couverture dosimétrique du lit tumoral. La toxicité aiguë était minime et les résultats cosmétiques étaient bons à excellents chez toutes les patientes. La distribution de dose homogène au volume cible évitait de surdosage ce qui a minimisé le risque de cytotéonécrose.

La curiethérapie interstitielle est une des techniques les plus utilisées en cas d'irradiation partielle et accélérée de cancer du sein. Historiquement, la curiethérapie interstitielle de bas débit de dose a été la seule disponible mais rapidement le haut débit de dose a, petit à petit, supplanté le bas débit de dose. Les avantages de la curiethérapie interstitielle de haut débit de dose sur la curiethérapie de bas débit de dose sont nombreux [Hannoun-Levi, 2008(b)] :

- 1 – La curiethérapie interstitielle de haut débit de dose permet une analyse de la distribution de dose en 3D avec création d'un histogramme dose volume

(HDV) tant pour le volume cible et pour les organes à risque (Le cœur, les poumons controlatéral, et la peau du sein).

- 2 – La curiethérapie interstitielle de haut débit de dose permet aussi une optimisation de la distribution de la dose par modification du temps et/ou la position d'arrêt de la source d'iridium 192 de haut débit de dose.
- 3 – La curiethérapie interstitielle de haut débit de dose permet également de réaliser cette irradiation dans des conditions optimales de radioprotection pour l'équipe soignante, car la patiente n'est exposée par la radioactivité que quelques minutes pendant la séance du traitement.

La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose présente également des avantages par rapport à l'irradiation externe partielle et accélérée du sein. L'un des points clé de l'irradiation partielle est la détermination du volume cible anatomo-clinique. La possibilité d'implanter les tubes vecteurs pendant l'opération en collaboration avec le chirurgien qui vient justement de réaliser l'ablation du lit chirurgical (avec mise en place de clips [**Rabinovitch, 2000**]) représente un atout de première importance pour guider le geste du curiethérapeute. L'irradiation interstitielle partielle et accélérée du sein de haut débit de dose permet, contrairement à la radiothérapie externe, une préservation optimale de la peau avec la possibilité d'optimiser la distribution de dose en regard de cet organe à risque.

1.5. Études évaluant l'irradiation globale du sein *versus* l'irradiation partielle du sein

En Europe, l'équipe hongroise de Polgar a été la première à comparer les deux types de traitement dans une étude randomisée [**Polar, 2002**]. 126 patientes ont été traitées soit par irradiation globale du sein à une dose totale de 50 Gy (sans complément de dose au niveau du lit tumorale) soit par une irradiation localisée au niveau du lit opératoire.

L'irradiation localisée pouvait être réalisée par curiethérapie interstitielle à Haut débit de dose (HDD) (5,2 Gy \times 7 fractions) ou par un faisceau direct d'électrons dont l'énergie était choisie en fonction de la profondeur à traiter (dose totale de 50 Gy prescrite sur l'isodose 80%). Après un suivi médian de 30 mois, le contrôle loco-régional était de 100% dans les 2 bras. La survie sans rechute à 3 ans était de 98,4% pour le groupe irradiation globale et de 94,4% pour le groupe irradiation partielle, respectivement. Aucune différence entre les 2 bras

de traitement n'a été retrouvée en termes d'effets secondaires. Les auteurs ont conclu sur la nécessité d'un plus long suivi et de la réalisation d'autres études de phase III.

Une étude comparant une cohorte d'irradiation partielle et accélérée du sein à une série appariée a été rapportée en 2003 par Vicini *et al.* [Vicini, 2003]. Ils ont comparé les résultats de 199 patientes traitées par curiethérapie interstitielle exclusive de haut ou bas débit de dose à une série appariée de patientes ayant eu une radiothérapie de la glande mammaire. Après un suivi médian de cinq et neuf ans respectivement, le taux de rechute locale était de 1 % dans les deux groupes. Aucune différence en termes de survie n'a été observée. Avec une médiane de durée de suivi de 8,6 ans, cette même équipe vient de rapporter des résultats esthétiques bons et excellents dans 99 % des cas des 199 malades après curiethérapie exclusive et des taux actuariels de rechute locale à cinq et dix ans respectivement de 1,6 et 3,8 % [Vicini, 2007]. C'est la seule étude publiée comparant l'irradiation partielle du sein à l'irradiation globale du sein avec un recul minimal de 5 ans. Cette étude montre que l'irradiation partielle du sein peut être une option chez des patientes sélectionnées et que des essais randomisés sont indispensables pour évaluer cette approche.

Au congrès ASTRO 2003, Chen *et al.* ont présenté les résultats esthétiques des 199 patientes traitées dans cette étude par irradiation partielle. A 6 mois, 2 et 5 ans, les taux de résultats esthétiques jugés bons à excellents étaient de 95%, 97%, et 99%, respectivement [Chen, 2003]. L'année suivante, Keisch *et al.* ont rapporté les résultats esthétiques des premières patientes irradiées avec le dispositif MammoSite® aux Etats-Unis. Ces résultats étaient jugés bons à excellents et s'amélioraient avec le temps : 90%, 91%, et 100% à 1,2 et 3 ans après la fin du traitement respectivement [Keisch, 2004].

De nombreux essais sont en cours (**Tableau 1.3**). L'un des critères communs à ces essais est la nécessité d'inclure un nombre considérable pour démontrer une équivalence entre l'irradiation partielle et accélérée du sein (quelle que soit la technique utilisée) et la radiothérapie mammaire classique.

L'essai le plus important est l'essai NSABP-B39/RTOG 0413 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project ; Radiation Therapy Oncology Group) qui a été ouvert en mars 2005 pour inclure 3000 patientes âgées de plus de 18 ans et traitées pour des lésions de moins de 30 mm sans envahissement ganglionnaire ou avec un envahissement d'un à trois ganglions. En juin 2006, 1100 patientes ont été incluses et irradiées par une technique curiethérapie ou de radiothérapie conformationnelle. Pour cette étude, les critères d'inclusion

des patientes ne sont peut-être pas assez stricts et seul un suivi à long terme permettra d'apporter une réponse.

L'essai du GEC-ESTRO (Groupe européen de curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) est également activé. Il doit inclure 1170 patientes avec des critères semblables au premier mais n'utilisant que la curiethérapie HDD ou à bas débit pulsé. Deux autres essais utilisant exclusivement la RTC 3D avec (l'essai anglais, UK Import) ou sans modulation d'intensité (Rapid-OCOG) vont également inclure plus de 2000 patientes. Enfin, un essai italien (IRMA) va randomiser l'irradiation standard de la totalité de la glande mammaire contre une irradiation partielle à la dose de 38,5 Gy en dix fractions, utilisant dans les deux cas une radiothérapie conformationnelle. Les critères et différences entre ces essais sont présentés dans le tableau 1.3.

1.6. Études de comparaison dosimétrique entre différentes techniques de l'IPAS

Plusieurs études ont été faites pour comparer les différentes techniques de l'IPAS. En 2002, La technique de curiethérapie par MammoSite[®] a été comparée à la curiethérapie interstitielle par Edmundson *et al.* [Edmundson, 2002]. L'index médian d'homogénéité de la dose par MammoSite[®] était inférieur à celui de la curiethérapie interstitielle (0,77 *versus* 0,93 respectivement). D'autre part, Edmundson *et al.* ont aussi montré que la valeur moyenne de la dose D₉₀ (dose reçue par 90% du volume cible) correspondait à 90% de la dose prescrite avec le MammoSite[®] *versus* 70% avec la curiethérapie interstitielle. Le MammoSite[®] permettrait alors une meilleure couverture des berges de résection mais également une meilleure reproductibilité. Cependant, la seule limite de ce traitement était liée à la taille de l'applicateur qui n'était pas adaptée aux cavités opératoires supérieur à 6cm et par conséquent augmentait la durée du traitement ainsi que les doses reçues par les tissus sains.

Au congrès de l'ASTRO 2003, Edmundson *et al.* [Edmundson, 2003] ont montré que la RTC-3D avait la meilleure couverture dosimétrique pour le PTV mais qu'elle était associée à une irradiation plus importante des tissus sains par rapport à la curiethérapie interstitielle ou MammoSite[®]. Néanmoins, le MammoSite[®] couvrait mieux le PTV que la curiethérapie interstitielle et semblait être un compromis entre ces 2 techniques (**Tableau 1.4**).

Tableau 1.3. Différences entre les essais en cours comparant l'irradiation partielle du sein à l'irradiation du sein en totalité

| Critères | Targit | ELIOT | IMPORT | RAPID | NSABP/RTOG | GEC/ESTRO | IRMA |
|------------------------|----------------------------|------------------------|-------------|-----------------------|--|----------------------------|---------------|
| Nombre de patientes | 2232 | 2000 | 2100 | 2128 | 3000 | 1170 | 3302 |
| Âge (ans) | > 40 | > 48 | > 50 | > 40 | > 18 | > 40 | > 49 |
| Taille tumorale (mm) | < 30 | < 25 | < 20 | < 30 | < 30 | < 30 | < 30 |
| Grade | I - III | I - III | I - II | I - III | I - III | I - III | I - III |
| Taille des berges (mm) | Négative ^a | > 10 | > 2 | Négative ^a | Négative ^a | > 2 invasif | > 2 |
| Technique | Per-opératoire RX 50 KV | Electron - thérapie | RTC 3D + MI | RTC 3D | RTC 3D et CI et MMS | CI à HDD et BDP | RTC 3D |
| Dose/fraction pour IPS | 20 Gy/1 f | 21 Gy/1 f | - | 38,5 Gy/10 f | RTC : 38,5 Gy/10 f CI et MMS : 34 Gy/10 f | HDD : 34 Gy BDP : 50 Gy | 38,5 Gy/ 10 f |

RTC 3D : radiothérapie conformationnelle en 3D ; MI : modulation d'intensité ; MMS : MammoSite[®] ; CI : curiethérapie interstitielle ; HDD: haut débit de dose ; BDP : bas débit pulsé ; IPS : irradiation partielle du sein ; CIS : carcinome in situ.

^aLa taille des berges requise pour l'inclusion est non précise. (source: [Belkacémi et al., 2007]).

Tableau 1.4. Comparaison dosimétrique entre 3 types d'irradiation partielle du sein : RTC-3D, MammoSite® et curiethérapie interstitielle [Villette, 2005].

| Isodose | Volume mammaire (cc %) recevant un certain % de la dose prescrite | | | PTV (cc %) recevant un certain % de la dose prescrite | |
|-------------------------------------|---|------------|------------|---|-------------|
| | 150% | 100% | 50% | 100% | 90% |
| RTC-3D | 0 cc 0% | 362 cc 23% | 731 cc 48% | 225 cc 48% | 327 cc 100% |
| MammoSite® | 20 cc 1% | 87 cc 5% | 292 cc 18% | 81 cc 76% | 97 cc 91% |
| Curiethérapie interstitielle | 24 cc 1% | 186 cc 10% | 483 cc 26% | 105 cc 58% | 124 cc 68% |

1.7. Discussion

L'irradiation globale du sein reste le traitement standard après une chirurgie conservatrice. L'irradiation partielle et accélérée du sein peut être une alternative thérapeutique chez des patientes sélectionnées avec un cancer du sein dans un stade précoce. L'irradiation partielle et accélérée du cancer de sein a plusieurs intérêts :

1.7.1. Diminution la durée du traitement par irradiation

La durée totale de l'irradiation standard du cancer de sein localisé est de 5 à 7 semaines. Si l'irradiation partielle du sein confirmait à l'avenir son équivalent au traitement standard, la durée serait l'un des arguments majeurs pour adopter cette méthode dans la routine du traitement. Ce gain de temps présente un grand avantage pour les patientes et le temps du traitement par augmenter la qualité de traitement et la qualité de vie des patientes surtout pour les patientes âgées.

1.7.2. Diminution de la toxicité cardiaque et pulmonaire

Avec l'irradiation partielle et accélérée du cancer de sein, les volumes irradiés sont réduits, de plus le cœur et le poumon sont protégés grâce à l'interposition d'une plaque (IORT) et les tissus sous-cutanés en maintenant la peau à une certaine distance du dispositif (MammoSite®) et des cathéters en curiethérapie interstitielle. Ainsi, l'avantage des techniques d'irradiation per-opératoire par photons de basse énergie (50 KeV rayon-X) (Targit) ou

électrons (IORT) est l'atténuation rapide de la dose permettant la protection des tissus sous-jacents. De même, pour l'irradiation par curiethérapie interstitielle, la dose aux tissus sains environnants diminue très rapidement grâce au gradient de dose élevé. Pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, l'objectif est de délivrer la dose prescrite au lit chirurgical tout en respectant les contraintes de dose aux tissus sains.

1.8. Conclusion

Le concept de l'irradiation partielle et accélérée du sein pourrait à l'avenir « bousculer » le dogme de la radiothérapie systématique de la totalité du sein après chirurgie mammaire conservatrice chez toutes les patientes sans distinction. Cependant, elle reste pour le moment le standard thérapeutique étant donné l'expérience acquise largement supérieure à celle de l'irradiation partielle et accélérée du sein en termes de délai de suivi des patientes.

Les résultats préliminaires publiés en utilisant différentes techniques d'irradiation partielle et accélérée du sein sont rassurants et incitent la poursuite de cette recherche dans le cadre d'essais randomisés.

Chapitre II

Planification, contrôle qualité et optimisation
de l'irradiation partielle et accélérée du cancer
du sein (IPAS)

Sommaire

2.1. Introduction

2.2. Assurance qualité d'un plan du traitement

2.2.1. Couverture du volume cible planifié

2.2.2. Volume de surdosage

2.2.3. La dose reçue par la peau du sein

2.2.4. Le temps d'arrêt en fonction de volume

2.2.5. Les longueurs des cathéters

2.3. Matérielles et méthodes

2.3.1. Sources radioactives

2.3.2. Calcul de la dose

2.3.2.1. Méthode basée sur l'intégrale de Sievert

2.3.2.2. Méthode TG43

2.3.3. Analyse histogramme dose volume (HDV)

2.3.4. Critères de contrôle qualité de la dose

2.3.4.1. Paramètres de conformité

2.3.4.2. Paramètre d'homogénéité

2.3.5. Implémentation les algorithmes

2.4. Validation expérimentale

2.4.1. Données

2.4.2. Résultats

2.5. Discussion

2.6. Conclusion

2.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons discuté les rationnels de l'utilisation de l'irradiation partielle et accélérée du cancer du sein (IPAS). Cette technique est de plus en plus utilisée comme une alternative à l'irradiation totale du sein, après une chirurgie conservatrice chez certaines patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce [Sanders, 2007]. L'irradiation du sein est dite «partielle» car elle ne traite que le lit tumoral en incluant une marge de sécurité et dite «accélérée» car elle délivre une dose de 21 à 38,5 Gy en un à cinq jours [Hannoun-Lévi, 2003]. Aussi, La méthode IPAS peut être réalisée par la curiethérapie interstitielle basse ou haute débit de dose, par la curiethérapie endocavitaire «MammoSite®», par la radiothérapie intra-opérative (électrons ou photons), ou par la radiothérapie externe conformationnelle.

À ce jour, la plus grande expérience clinique de l'IPAS a été rapportée par la curiethérapie interstitielle (multi-cathéters) [Baglan, 2001k; Arthur, 2003; Shah, 2004]. En effet, historiquement, la curiethérapie interstitielle de bas débit de dose a été la première et la seule technique d'irradiation partielle et accélérée du sein disponible mais rapidement la technique de haut débit de dose a, petit à petit, supplanté le bas débit de dose [Hannoun-Lévi, 2008]. La technologie utilisée à l'origine pour l'IPAS, donc, était la curiethérapie interstitielle et cette méthode est actuellement en cours de test dans des essais des phases III en Amérique du Nord [Vicini, 2005] et en Europe [Polgar, 2005]. Les avantages de la curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par rapport aux autres modalités de traitement ont été discutés dans le chapitre 1.

Actuellement, l'imagerie multi-modalités (Tomodensitométrie (TDM ou CT), imagerie par résonance magnétique (IRM), et l'imagerie fonctionnelle (TEP et TEMP)) peuvent être intégrée et utilisée dans les systèmes de planification de dose (Treatment Planning System, TPS) pour définir les différentes régions d'intérêts comme le volume cible planifié (PTV) et les organes à risques (OAR). Ensuite, des algorithmes de calcul des doses sont utilisés pour optimiser la dose délivrée dans le PTV, minimiser le volume d'implantation nécessaire pour couvrir adéquatement le PTV et réduire la dose reçue par les OAR. Idéalement, le but à atteindre est de délivrer 100 % de la dose prescrite dans 100 % du volume cible. Cependant, cet objectif est difficilement atteignable. Un plan du traitement peut être réaliste et acceptable lorsque 90% du lit chirurgical reçoit 90% de la dose prescrite. La plupart des protocoles exigent ce seuil. Cependant, une couverture de 95% est recommandée.

La planification du traitement étant une procédure multi-étapes, des erreurs peuvent survenir. Il est donc important de réaliser une vérification des doses calculées par un TPS commercial [Das, 2006]. Dans ce chapitre, nous discutons un outil de vérification et d'optimisation de dose calculée pour l'IPAS en HDD. Cet outil permet de simuler une dose à partir des paramètres définis par le physicien et de l'évaluer en utilisant deux algorithmes : Intégrale de Sievert et formalisme TG43. Ainsi, il est possible de vérifier la dose du TPS par rapport à celle simulée.

Avant de décrire cette plateforme, nous commencerons par présenter des critères d'évaluation d'un plan de traitement de planification.

2.2. Assurance qualité d'un plan du traitement

Actuellement, la majorité des systèmes de planification de traitement ont la possibilité d'importer des séries d'images de patients (CT, IRM, et échographie) à travers le réseau local (LAN). La définition du PTV et les structures critiques comme le cœur et les poumons ont aidé énormément à conformer les plans de traitement. En plus, l'utilisation d'histogramme dose-volume (HDV) des régions d'intérêt pour corréler les résultats cliniques et la toxicité est devenue indispensable pour réaliser une distribution de dose homogène [Kestin, 2000]. L'assurance qualité (AQ) pour un plan de traitement complexe avec des sources radioactives haute débit de dose a toujours été un défi pour la communauté des physiciens. Un bon programme d'assurance de qualité et efficace pour la planification et l'administration du traitement est extrêmement important et est nécessaire pour traiter les patientes en toute sécurité.

Une attention particulière sera prêtée aux points suivants :

2.2.1. Couverture du volume cible planifié

Dans le cas idéal, le lit chirurgical et le volume cible planifié doivent être couverts par la ligne isodose prescrite. La **figure 2.1** représente un plan de traitement idéal réalisé sur un fantôme. Le nuage isodose 100% (en bleu) couvre le lit chirurgical (en rose foncé) et aussi le PTV (en rose claire). La **figure 2.2** montre le HDV cumulative du lit chirurgical, avec un volume de 19,9 cc totalement couvert par la ligne isodose 100%.

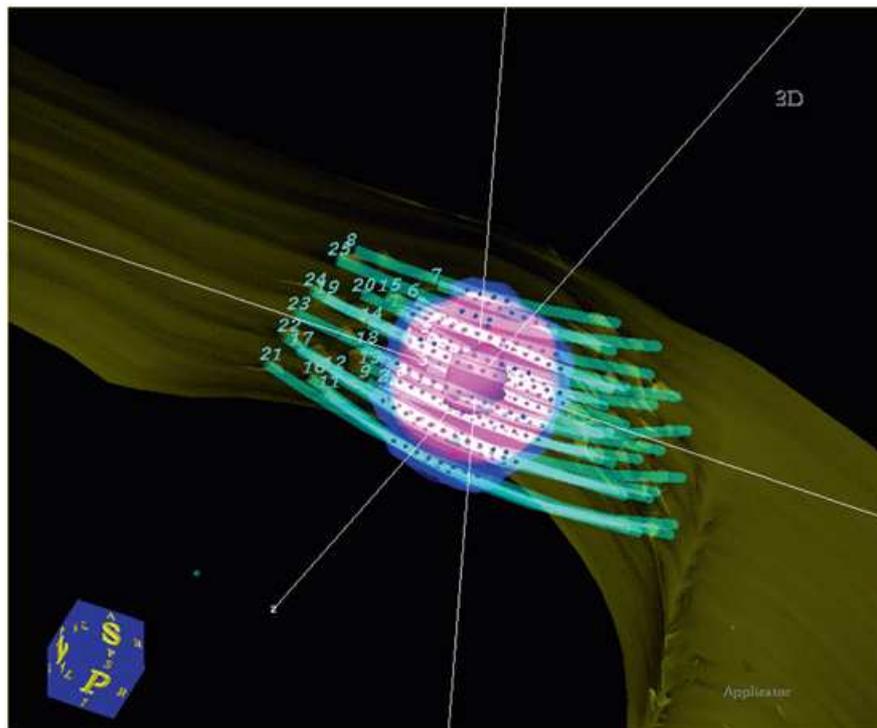


Figure 2.1. Une vue 3D de la distribution de dose dans le lit chirurgical (rose foncé) et le volume cible planifié (rose claire) pour un cas idéal (fantôme).

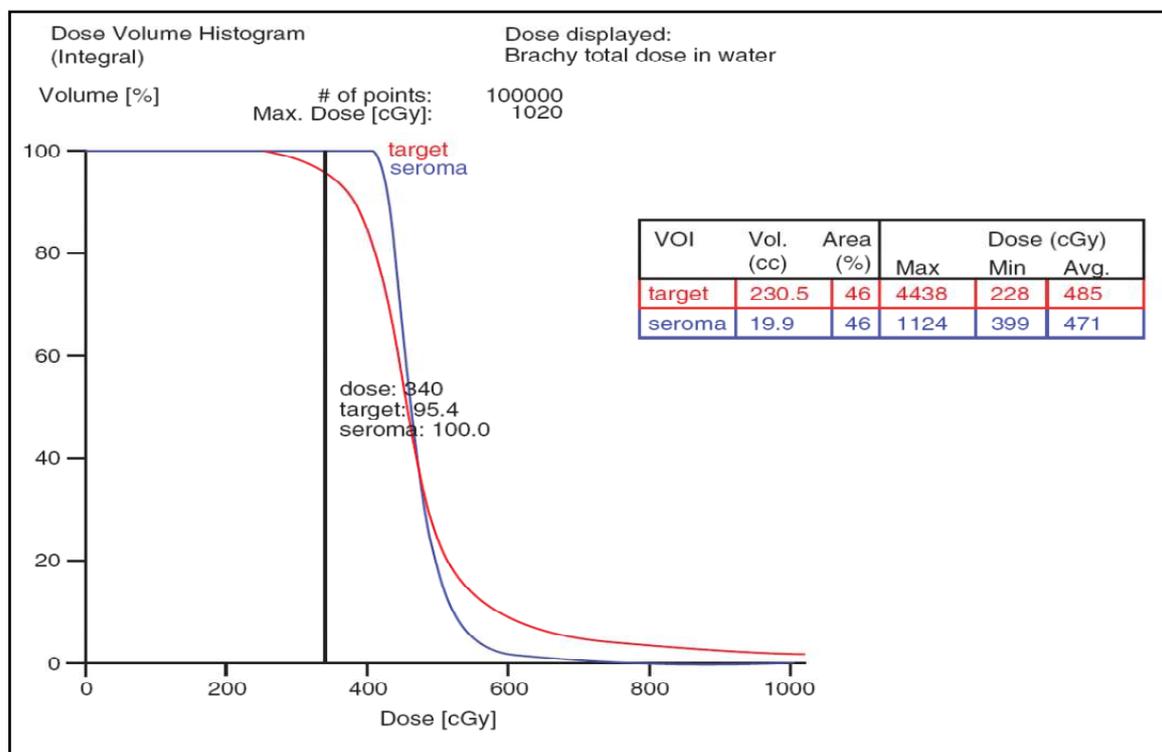


Figure 2.2. Histogramme Dose-Volume (HDV) cumulatif pour une implantation mammaire interstitielle idéale (fantôme).

2.2.2. Volume de surdosage

Pour tout implant, les tissus autour de la source radioactive seront des zones chaudes «hot-spot». Toutefois, l'extension de ces zones chaudes peut être contrôlée par l'implantation des cathéters de manière équidistante (la distance doit être de 1 à 1,5 cm entre les cathéters). Lors de l'optimisation de la distribution de dose, la plus grande attention doit être prêtée pour la distribution des points chauds « hot-spots » (ligne 150 % d'isodose) entre les positions d'arrêt. C'est une règle essentielle afin d'éviter que deux lignes d'isodose de 150 % adjacentes se chevauchent. Donc une implantation optimale des cathéters devrait prendre en considération cette règle.

2.2.3. La dose reçue par la peau du sein

Une forte dose sur la peau est dommageable sur le plan cosmétique et pourrait entraîner à long terme, dans certains cas, des complications. Un programme d'assurance qualité doit contrôler la dose sur la peau notamment pour certains PTV à une certaine profondeur sous la peau (souvent prise comme 5 mm). La **figure 2.3** montre un PTV généré en ajoutant une marge 2 cm autour du lit chirurgical puis modifié pour être à 5 mm sous la peau, ce qui limite généralement la dose sur la peau à environ 80% de la dose prescrite [Das, 2004].



Figure 2.3. Le PTV planifié (en orange) est modifié pour être à 5 mm sous la peau et au dessus des muscles pectoraux.

2.2.4. Le temps d'arrêt en fonction de volume

Tous les projecteurs de source utilisent la technique de mouvement de source (pas à pas) « stepping source », ce qui permet au physicien de maximiser l'uniformité de la dose tout en minimisant le volume d'implantation nécessaire pour couvrir de manière adéquate le volume planifié PTV. Cette flexibilité constitue un défi quand il s'agit de vérifier les calculs optimisés avec des techniques pratiques de calcul en quelques minutes et au même temps détecter les erreurs significatives. La commission de réglementation nucléaire considère comme évènement médical un écart supérieur à 20% entre la dose administrée et la dose calculée [CNRC, 2005]. Généralement, les variations de plus de 5% dans le traitement par faisceau externe peuvent compromettre les résultats. Bien que la précision de traitement par curiethérapie soit moins pointue, il y a clairement le besoin d'une méthode rapide pour vérifier l'exactitude d'un plan de traitement optimisée.

En utilisant le tableau de Manchester de volume d'implant, le temps d'irradiation calculé peut très facilement être utilisé comme un paramètre d'assurance qualité pour la curiethérapie de haut débit de dose (HDD). Le **tableau 2.1** montre le tableau de Manchester de volume d'implant, avec les valeurs de colonne 3 corrigées des et facteurs modernes et la conversion de mg Ra Eq – h/1000R à Ci s Gy⁻¹ [Williamson, 1994], tandis que le **tableau 2.2** présente les facteurs d'élongation tel qu'ils ont été publiés [Paterson and Parker, 1938].

Tableau 2.1. Les désintégrations nécessaires pour délivrer une dose de R_v [Williamson, 1994]

| Volume (cm ³) | mg Ra Eq-h/1000R | R_v (Ci s Gy ⁻¹) |
|---------------------------|------------------|--------------------------------|
| 0 | 463 | 314 |
| 80 | 633 | 429 |
| 100 | 735 | 498 |
| 140 | 920 | 624 |
| 180 | 1,087 | 737 |
| 220 | 1,243 | 843 |
| 300 | 1,529 | 1,037 |
| 340 | 1,662 | 1,127 |
| 380 | 1,788 | 1,212 |

Tableau 2.2. Les facteurs d'élongation [Paterson and Parker, 1938]

| Ratio of length/diameter | Correction factor |
|--------------------------|-------------------|
| 1.5 | 1.03 |
| 2.0 | 1.06 |
| 2.5 | 1.10 |
| 3.0 | 1.15 |

Pour un volume de traitement donné (V_{100}), le temps d'irradiation (en seconds) nécessaire pour délivrer la dose prescrite (en Grays) avec une source d'activité en curie est exprimé par :

$$\text{Time (s)} = \frac{R_V (\text{Ci s Gy}^{-1}) \times \text{Facteur d'elongation} \times \text{dose prescrite (Gy)}}{\text{Activité (Ci)}} \quad (2.1)$$

Le temps calculé à partir de l'équation (2.1) peut alors être comparé avec le temps calculé par la planification de traitement. Une étude récente sur 50 plans de traitement a montré que les deux temps calculés sont pratiquement similaires ($\pm 7\%$) [Das, 2004].

2.2.5. Les longueurs des cathéters

Comme il a été indiqué précédemment, dans une implantation des cathéters avec des longueurs différentes, le plus grand soin doit être pris lors de la mesure des longueurs de ces cathéters ainsi que les tubes des transferts. Le transfert précis de la longueur mesurée de chaque cathéter au système de planification du traitement est essentiel, et exige un contrôle de qualité. En outre, vérifier la longueur enregistrée contre la longueur programmée avant chaque traitement est une tâche essentielle car tout écart produit une distribution de dose totalement différente au PTV.

Nucletron Corporation a mis au point un système de cathéter de longueur fixe (Confort cathéter), comme le montre la **Figure 2.4**. Même si la distance de bouton-à-bouton du cathéter peut varier, la longueur du tube plastique qui est inséré dans le cathéter est fixée. Au lieu de mesurer la longueur de chaque cathéter, une longueur pré-mesurée applicable à tous les cathéters peut être utilisée. Ce qui réduit le temps de simulation.



Figure 2.4. Modèle du cathéter confort (Nucletron BV, Veenendaal, Netherlands)

2.3. Méthodes

Dans cette section, nous décrivons la plateforme de vérification et de contrôle qualité que nous avons développée. Nous aborderons les points suivants : les sources radioactives, les algorithmes de planification et les critères de contrôle.

2.3.1. Sources radioactives

L'Iridium 192 est le radio-isotope le plus utilisé en curiethérapie HDD et est le meilleur choix en raison de sa forte activité spécifique, ce qui permet avec une petite source d'avoir la même activité. De plus, grâce à la basse énergie des photons émis, il impose moins de protection par rapport à d'autres types de sources.

Sept modèles de la source sont les plus utilisés pour des traitements en curiethérapie. Ces modèles sont le microSelectron HDD ('Old' et 'New' modèles), le VariSource ('Old' et 'New' modèles), le GammaMed HDD ('12i model' et 'Model Plus' modèles) et le modèle de Buchler.

Ces modèles sont différents par la longueur (entre 3,5 et 10mm), diamètre (entre 0,3 et 0,6 mm) et l'épaisseur de la source radioactive, ainsi que par le type d'encapsulation. Leurs différentes caractéristiques sont décrites dans [Baltas, 2007]. Une base de données a été établie dans notre outil en intégrant les caractères physique et les caractères géométriques de chaque modèle d'Iridium 192 HDD. Grâce à cette base de donnée, il est possible de simuler chaque modèle et on peut ainsi calculer la dose délivrée de chacun.

2.3.2. Calcul de la dose

La dose délivrée par chaque source radioactive au point P peut être calculée selon deux méthodes ; la première méthode est basée sur le modèle de l'Intégrale de Sievert, la seconde méthode utilise le formalisme du TG43. Ces deux méthodes sont utilisées par la plupart des logiciels commerciaux. A titre d'exemple, le logiciel « TheraPlan™ Plus » utilise l'Intégrale de Sievert et 'Nucletron Plato Brachytherapy™ utilise le formalisme TG43.

2.3.2.1. Méthode basée sur l'intégrale de Sievert

Cette méthode consiste à diviser la source ligne en sources élémentaires, et à appliquer l'inverse du carré et des corrections de filtration à chaque source [Sievert, 1921]. Le débit de dose $\dot{D}(r, \theta)$ en tout point P exprimé en coordonnées polaires $P(r, \theta)$ dans un milieu défini (air, eau, tissus, etc.) est exprimé par :

$$\dot{D}(r, \theta) = S_S(r_0, \theta_0) \cdot \dot{D}_{rel}(r, \theta) \quad (2.2)$$

où $S_S(r_0, \theta_0)$ (cGy/h) est le Air Kerma Strength (AKS) mesuré au point de référence $P(r_0, \theta_0)$ et situé à 1 cm de l'axe transversal de la source. Il est calculé comme le produit du AKS (U) de la source et le constant de débit de dose (cGy/h/U).

$\dot{D}_{rel}(r, \theta)$ est le débit de dose relative en tout point P situé à une distance r et à un angle θ de la source :

$$\dot{D}_{rel}(r, \theta) = \frac{\dot{D}(r, \theta)}{\dot{D}(r_0, \theta_0)} \quad (2.3)$$

et

$$\dot{D}(r, \theta) = I(r, \theta) \cdot T(r) \quad (2.4)$$

$$\dot{D}(r_0, \theta_0) = I(r_0, \theta_0) \cdot T(r_0) \quad (2.5)$$

où I représente l'intégrale de Sievert et T représente le facteur de coefficient d'atténuation dans les tissus. L'Intégrale de Sievert est exprimée par :

$$I(r, \theta) = \frac{1}{h} \int_{\theta_1}^{\theta_2} e^{-\frac{\mu \cdot t_{obl}}{\cos \theta}} \cdot d\theta \quad (2.6)$$

où h est la distance entre le point P(x, y) et la source radioactive, μ est le paramètre d'atténuation oblique, t_{obl} est l'épaisseur de la source oblique.

Le paramètre $(\mu \cdot t_{obl})$ peut être calculé par la formule suivante :

$$\mu \cdot t_{obl} = \mu_{wall} \cdot t_{wall} + \mu_{source} \cdot t_{source} \quad (2.7)$$

Il est utile de calculer la dose à partir des quantités mesurées uniquement dans un milieu [Shalek, 1969]. Plusieurs mesures de facteurs d'atténuation dans les tissus pour la source Iridium 192 HDD sont décrites dans la littérature [Young, 1964]. Ces mesures sont interpolées pour déduire la fonction d'atténuation T. Les valeurs interpolées sont réalisés sur une distance maximale de 10 cm autour de la source radioactive et l'équation résultant est exprimée comme:

$$T(r) = -6 \times 10^{-4} \cdot r^2 - 2 \times 10^{-2} \cdot r + 1.0183 \quad (2.8)$$

Une fois le calcul du débit de dose a été réalisé, la dose totale absolue peut être calculée en multipliant le débit de dose $\dot{D}(r, \theta)$ par le facteur de temps de l'implantation $T^*(t)$:

$$D(r, \theta) = \dot{D}(r, \theta) \cdot T^*(t) \quad (2.9)$$

Comme le type d'implant dans cette étude est temporaire, le facteur temps est donné par:

$$T(t) = \tau [1 - e^{-\frac{t}{\tau}}] \quad (2.10)$$

où t est le temps d'arrêt (heure), et τ est la durée de vie moyenne (heure) définie par :

$$\tau = \frac{t_{1/2}}{\ln(2)} \quad (2.11)$$

où $t_{1/2}$ est la période radioactive (demi-vie) de la source utilisé (heure).

Pour calculer la dose totale absolue d'un implant multi-source à un point P, la dose au point P est déterminée pour chaque source puis sommée sur tous les points :

$$D_{P,total} = \sum_{n=1}^{number\ of\ source} D_{P,n} \quad (2.12)$$

2.3.2.2. Méthode TG43

Ce modèle a été proposé par l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 43 [Nath, 1995; Rivard, 2004]. Dans ce modèle les effets de plusieurs facteurs physiques sur la distribution de la dose ont été considérés séparément. Le débit de dose $\dot{D}(r, \theta)$ en tout point P a été exprimé dans les coordonnées polaires $P(r, \theta)$ dans un milieu défini est exprimé comme :

$$D(r, \theta) = S_k \Lambda \left[\frac{G(r, \theta)}{G(r_0, \theta_0)} \right] g(r) \cdot F(r, \theta) \cdot t \quad (2.13)$$

où S_k est le Air kerma Strength, ($\text{cGy} \cdot \text{cm}^2/\text{h}$), Λ est le constant de débit de dose, $G(r, \theta)$ est le facteur de la géométrie, $g(r)$ est la fonction de dose radiale, $F(r, \theta)$ est la fonction d'anisotropie, r (cm) est la distance entre le point P et le centre de la source. t est le temps d'arrêt (en seconde) et θ est l'angle sous-tendu par l'axe central de la source et la ligne reliant le centre de la source et le point de calcul la dose P (Figure 1). r_0 et θ_0 sont les paramètres de référence pris à 1 cm et 90° respectivement. Les constantes de débit de dose pour la source d'Iridium 192 HDD sont décrites par Taylor et *al.* [Taylor, 2008] et listé dans le **tableau 2.3**.

Dans les études de [Lliso, 2001 et 2003], les avantages de l'utilisation des fonctions résultants de l'ajustement de données (Fitting data) au lieu des tableaux pour la fonction d'anisotropie $F(r, \theta)$ et la fonction de dose radiale $g(r)$ ont été discutés. Prenant en considération ces conclusions, nous avons utilisé les formules résultant de l'ajustement analytique des données de Monte Carlo pour les sept modèles de source d'Iridium 192 HDD mentionnées dans le **tableau 2.3**. Ces formules ont été utilisées dans cette étude pour déterminer les valeurs de $g(r)$ et $F(r)$ pour un point de calcul P.

Ainsi, pour la fonction de dose radiale $g(r)$, la forme fonctionnelle générale résultant des données ajustées se présente comme:

$$g(r) = \frac{h \cdot r^i}{1 + j \cdot r^k} \quad (2.14)$$

où h , i , j , et k sont les paramètres d'ajustement des données de Monte Carlo pour la source Iridium 192 HDD.

Pour la fonction de la géométrie $G(r, \theta)$, nous avons utilisé la fonction suivante :

$$G(r, \theta) = \frac{\arctan[2 \cdot r \cdot \sin(\theta) + \cot(\theta)] + \arctan[2 \cdot r \cdot \sin(\theta) - \cot(\theta)]}{L \cdot r \cdot \sin(\theta)} \quad (2.15)$$

L est la longueur active de la source. Pour la fonction d'anisotropie, la forme générale de la fonction résultant de l'ajustement des données de Monte Carlo est exprimée par :

$$F(r, \theta) = k(r) + \frac{a(r) \left(\frac{\theta}{r}\right)^{c(r)}}{1 + b(r) \left(\frac{\theta}{r}\right)^{c(r)}} + \frac{a'(r) \left(1 - \frac{\theta}{r}\right)^{c'(r)}}{1 + b'(r) \left(1 - \frac{\theta}{r}\right)^{c'(r)}} \quad (2.16)$$

Tableau 2.3. Les paramètres interpolés de la fonction radiale $g(r)$, et la constante de débit de dose pour les 7 modèles de la source ^{192}Ir haut débit de dose.

| Modèle de la source ^{192}Ir HDD | | h | i | j | k | $\Lambda^{(*)}$ |
|---|--------------|---------|------------------------|-------------------------|--------|-------------------|
| MicroSelectron | (Old design) | 1,00021 | $5,942 \times 10^{-3}$ | $2,1307 \times 10^{-4}$ | 2,9038 | $1,115 \pm 0,006$ |
| | (New design) | 1,0011 | $2,354 \times 10^{-2}$ | $1,074 \times 10^{-3}$ | 2,3650 | $1,108 \pm 0,001$ |
| VariSource | (Old design) | 1,0001 | $9,48 \times 10^{-3}$ | $1,361 \times 10^{-4}$ | 3,0681 | $1,044 \pm 0,002$ |
| | (New design) | 1,000 | $8,4 \times 10^{-3}$ | $9,9742 \times 10^{-5}$ | 3,197 | $1,101 \pm 0,006$ |
| GammaMed | (12i Model) | 1,0002 | 9×10^{-3} | $2,1 \times 10^{-4}$ | 2,636 | $1,118 \pm 0,003$ |
| | (Model plus) | 1,001 | $7,69 \times 10^{-3}$ | $2,1 \times 10^{-4}$ | 2,63 | $1,118 \pm 0,003$ |
| Buchler | | 1,0002 | $7,6 \times 10^{-3}$ | $2,08 \times 10^{-4}$ | 2,595 | $1,115 \pm 0,003$ |

(*) Λ : Constante de débit de dose ($\text{cGyh}^{-1}\text{U}^{-1}$), où ($\text{U} = \text{mCi}$ or mgRaEq)

h, i, j et k sont les paramètres interpolés à partir des données de Monte Carlo pour la source ^{192}Ir haut débit de dose.

Où les équations suivantes sont les constantes ajustées à partir des données de Monte Carlo :

$$k(r) = k_1 \cdot r^{k_2} + k_3 \cdot r + k_4$$

$$a(r) = a_1 \cdot r^{a_2} + a_3 \cdot r + a_4$$

$$b(r) = b_1 \cdot r^{b_2} + b_3 \cdot r + b_4$$

$$c(r) = c_1 \cdot r^{c_2} + c_3 \cdot r + c_4$$

$$a'(r) = a'_1 \cdot r^{a'_2} + a'_3 \cdot r + a'_4$$

$$b'(r) = b'_1 \cdot r^{b'_2} + b'_3 \cdot r + b'_4$$

$$c'(r) = c'_1 \cdot r^{c'_2} + c'_3 \cdot r + c'_4$$

Les valeurs des constantes analytiquement ajustées utilisées dans la fonction dose anisotropie sont présentées au **tableau 2.4**. Les positions d'arrêt (x_i, y_i, z_i) et les temps d'arrêt correspondants sont calculés dans le système cartésien.

Tableau 2.4. Les paramètres interpolés pour la fonction anisotropique F (r, θ)

| ¹⁹² Ir type | i | k_i | a_i | b_i | c_i | a'_i | b'_i | c'_i |
|--------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| MicroSelectron (Old design) | 1 | $2,6133 \times 10^{-2}$ | 0 | 5,8123 | 1,088 | 0 | $1,334 \times 10^{-5}$ | $-1,629 \times 10^{-4}$ |
| | 2 | -1,44644 | 0 | -1,0123 | $-2,146 \times 10^{-2}$ | 0 | -3,572 | -3,827 |
| | 3 | $3,918 \times 10^{-2}$ | -1,960 | $4,60 \times 10^{-1}$ | 0 | $-6,5169 \times 10^{-1}$ | $3,4474 \times 10^{-1}$ | 0 |
| | 4 | $1,2917 \times 10^{-1}$ | 35,863 | 64,82 | $7,446 \times 10^{-1}$ | 25,220 | 65,552 | 1,9574 |
| MicroSelectron (New design) | 1 | $1,8111 \times 10^{-2}$ | 0 | 3,072 | $2,1846 \times 10^{-1}$ | 0 | $7,2814 \times 10^{-2}$ | $2,1846 \times 10^{-1}$ |
| | 2 | -1,48814 | 0 | -1,5753 | $-5,565 \times 10^{-1}$ | 0 | -3,137 | $-5,565 \times 10^{-1}$ |
| | 3 | $3,5352 \times 10^{-2}$ | -1,2851 | $-1,2076 \times 10^{-1}$ | 0 | 1,227 | $-1,2149 \times 10^{-1}$ | 0 |
| | 4 | $1,6317 \times 10^{-1}$ | 29,523 | 69,696 | 1,74 | 29,941 | 65,54 | 1,8305 |
| VariSource (Old design) | 1 | $9,7125 \times 10^{-1}$ | 17,542 | 106,858 | $-2,16 \times 10^{-1}$ | 26,0619 | 28,561 | $-8,709 \times 10^{-2}$ |
| | 2 | $6,113 \times 10^{-2}$ | $-1,073 \times 10^{-1}$ | $1,3673 \times 10^{-1}$ | -2,085 | 1,105337 | $-5,3172 \times 10^{-1}$ | -3,646 |
| | 3 | $3,086 \times 10^{-2}$ | 4,9608 | -11,16535 | $-4,836 \times 10^{-2}$ | -39,7765 | -6,7652 | $-5,854 \times 10^{-2}$ |
| | 4 | -1,254083 | 50,245 | -3,406 | 1,6151 | 73,554 | 77,124 | 1,5911 |
| VariSource (New design) | 1 | $5,372 \times 10^{-2}$ | $2,4 \times 10^{-2}$ | 5,447 | 1,559 | $-1,9 \times 10^{-2}$ | $3,766 \times 10^{-2}$ | $-2,169 \times 10^{-1}$ |
| | 2 | -1,113 | 0 | -1,37 | $-3,25 \times 10^{-2}$ | 0 | -3,3867 | $-5,68 \times 10^{-1}$ |
| | 3 | $3,707 \times 10^{-2}$ | -1,6629 | $-8,77 \times 10^{-1}$ | $-5,9 \times 10^{-3}$ | $-9,482 \times 10^{-1}$ | $8,11 \times 10^{-1}$ | $-9,8 \times 10^{-3}$ |
| | 4 | $-1,184 \times 10^{-1}$ | 40,663 | 64,17 | $-1,35 \times 10^{-1}$ | 33,4 | 64,01 | 1,6675 |
| GammaMed (12i Model) | 1 | $-4,16 \times 10^{-1}$ | 0 | $3,707 \times 10^{-1}$ | $-4,9 \times 10^{-3}$ | 0 | -8,140 02 | $-1,1 \times 10^{-1}$ |
| | 2 | $-9,26 \times 10^{-2}$ | 0 | -1,32 | -2,469 | 0 | $-1,456 \times 10^{-1}$ | -1,02 |
| | 3 | $3,665 \times 10^{-2}$ | $-3,023 \times 10^{-1}$ | $1,69 \times 10^{-1}$ | 4×10^{-4} | $-5,216 \times 10^{-1}$ | $-1,57 \times 10^{-1}$ | $-1,18 \times 10^{-2}$ |
| | 4 | $2,9356 \times 10^{-1}$ | 8,36 | 16,7 | 1,3574 | 26,037 | 26,037 | 1,156 |
| GammaMed (Model plus) | 1 | -2,305 69 | 0 | $4,97 \times 10^{-1}$ | $-1,7 \times 10^{-3}$ | 0 | -14,54 | $-1,14 \times 10^{-1}$ |
| | 2 | $-1,98 \times 10^{-2}$ | 0 | -1,46 | -2,96 | 0 | $-1,5588 \times 10^{-1}$ | -1,057 |
| | 3 | $2,847 \times 10^{-2}$ | $-3,25 \times 10^{-1}$ | $5,2 \times 10^{-1}$ | 0 | $-6,3265 \times 10^{-1}$ | $-4,47 \times 10^{-1}$ | $-1,81 \times 10^{-2}$ |
| | 4 | 2,273 78 | 11,5962 | 24,586 | 1,469 | 17,0192 | 39,889 | 1,2924 |
| Buchler | 1 | $3,5047 \times 10^{-1}$ | 0 | 34,02 | -1,804 | 0 | 2,047 | 2,3427 |
| | 2 | $5,554 \times 10^{-1}$ | 0 | $5,7 \times 10^{-2}$ | $2,7 \times 10^{-2}$ | 0 | $6,57 \times 10^{-1}$ | $1,984 \times 10^{-2}$ |
| | 3 | $-2,99 \times 10^{-2}$ | $-1,57 \times 10^{-1}$ | $1,2 \times 10^{-1}$ | 0 | $-4,407 \times 10^{-1}$ | $7,77 \times 10^{-2}$ | $1,747 \times 10^{-2}$ |
| | 4 | $-4,583 \times 10^{-1}$ | 4,552 | -9,01 | 3,96 | 13,132 | 9,222 | -1,8128 |

où

i: index de paramètre ;

k, a, b, et c sont les constantes interpolées à partir de données de Monte Carlo *pour la source* ^{192}Ir haut débit de dose.

La dose en un point quelconque (x_r, y_r, z_r) peut être exprimée comme :

$$D(x_r, y_r, z_r) = \sum_{i=0}^n D(r, \theta) X_i \quad (2.17)$$

r et θ sont données par :

$$r = \sqrt{(X_r - X_i)^2 + (Y_r - Y_i)^2 + (Z_r - Z_i)^2} \quad (2.18)$$

avec

$$\theta = a \cos\left(\frac{r_1 \cdot r_2}{\|r_1\| \cdot \|r_2\|}\right) \quad (2.19)$$

r_1 , and r_2 sont deux vecteurs (**Figure 2.5**).

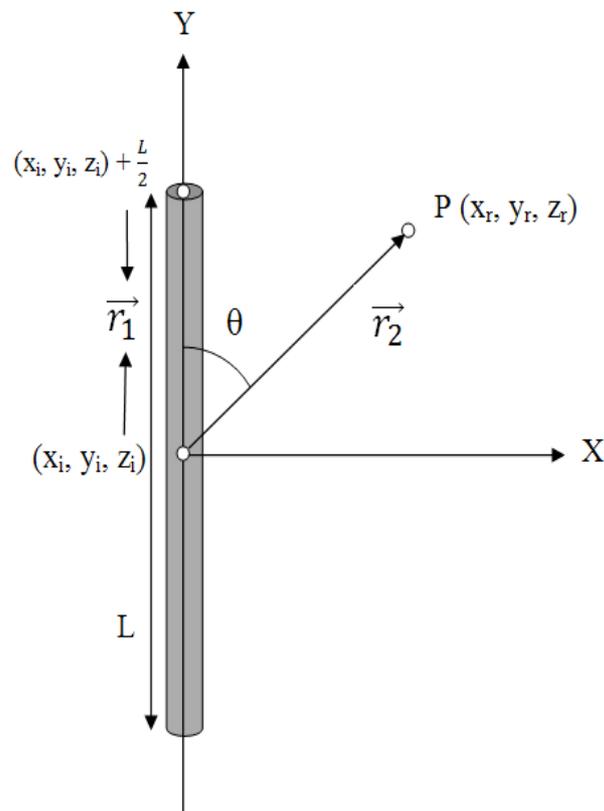


Figure 2.5. Schéma de la géométrie utilisée pour le calcul de r et θ .

2.3.3. Analyse histogramme dose volume (HDV)

L'histogramme dose volume (DVH) peut être représenté sous deux formes: cumulative et différentielle. Le DVH cumulatif est une courbe du volume d'une structure recevant une certaine dose, en fonction de la dose. Tout point sur la courbe cumulative DVH représente le volume qui reçoit la dose indiquée ou plus. Le DVH différentielle est une courbe qui représente le volume recevant une dose dans un intervalle de dose spécifié en fonction de la dose. Le DVH cumulatif est plus couramment utilisé que le DVH différentielle. Par conséquence, la forme DVH cumulative a été implémentée pour notre outil de vérification.

Nous avons construit le DVH de la manière suivante : le volume cible planifié (PTV) et les organes à risque (OAR) sont définis en utilisant les contours délimités sur les images CT. Chaque structure a été divisée en volumes élémentaires de dose de dimensions voxel. Ensuite, ces sous-volumes ont été accumulés.

2.3.4. Critères de contrôle qualité de la dose

La vérification de la qualité de dose pourrait être faite par le calcul de différents critères [Feuvert, 2006]:

2.3.4.1. Paramètres de conformité

La conformité est définie par trois paramètres (C_1 , C_2 , C_3) représentant l'indice de conformation du volume cible et les organes à risques (OAR).

C_1 est donné par:

$$C_1 = \frac{PTV_{IR}}{PTV} \quad (2.20)$$

PTV_{IR} est le volume tumoral planifié couvert par l'isodose de référence. PTV est le volume tumoral planifié. Ce paramètre représente le pourcentage du volume tumoral planifié qui reçoit au moins la dose prescrite.

Cet indice varie de 0 (toute la cible tumorale est en dehors de l'isodose de prescription) à 1 (tout le volume tumoral est irradié à la dose choisie). Pour C_1 entre 0,9 et 1,0, la qualité de couverture du volume tumoral est considérée bonne, si C_1 est entre 0,8 et 0,9, la qualité de couverture du volume tumoral est considérée acceptable, et si $C_1 < 0,8$ il y a une déviation majeure et la planification doit être (rejetée).

Le deuxième indice est C_2 :

$$C_2 = \frac{PTV_{IR}}{V_{IR}} \quad (2.21)$$

où PTV_{IR} est le volume tumoral planifié couvert par l'isodose de référence.

V_{IR} volume de l'isodose de référence.

Cet indice mesure la proportion du volume de l'isodose de référence incluant du tissu tumoral : c'est-à-dire indirectement le volume de tissus sains compris au sein de l'isodose de référence. Il varie de 0 (aucune concordance spatiale entre les deux volumes et aucune protection de tissus sains dans l'isodose concernée) à 1 (conformation parfaite). Si $C_2 > 0,75$ la planification est considérée comme acceptable [Lomax, 2003].

$$C_3 = \prod_{i=1}^n \left[1 - \frac{V_{OAR,IR,i}}{V_{OAR,i}} \right] \quad (2.22)$$

Le troisième indice est C_3 : où n est le nombre des organes à risque. $V_{OAR,IR,i}$ est le volume de l'organe à risque (i) recevant au moins la dose de référence, $V_{OAR,i}$ est le volume de l'organe à risque (i).

Ce paramètre tend vers 1 avec l'amélioration de la protection des organes à risque par rapport à la dose de référence. Ainsi cet indice varie entre 0 et 1. Si $C_3 > 0,8$, la planification peut être considérée acceptable.

A partir de ces indices, d'autres paramètres de contrôle qualité ont été définis. Van'T Riet *et al.* ont créé, pour pallier aux défauts des indices C_1 et C_2 , un indice appelé « nombre de conformation » (NC) [Van't, 1997]. L'obtention de ce NC permet de tenir compte en même temps de l'irradiation de la tumeur et de l'irradiation des tissus sains. Ce nombre est défini de la façon suivante :

$$NC = C_1 \times C_2 \quad (2.23)$$

Le NC varie de 0 à 1, valeur idéale. Une valeur proche de 0 signifie soit une absence totale de conformation c'est-à-dire que la tumeur n'est pas irradiée soit un volume d'irradiation très volumineux par rapport au volume de la tumeur. La dernière situation correspond au cas caricatural de l'irradiation encéphalique totale pour une métastase unique

de petit volume, où l'indice tend vers 0, puisque le V_{IR} est très supérieur au PTV_{IR} . Malgré la prise en compte de l'irradiation de la tumeur et des tissus sains, cet indice n'est pas parfait et son interprétation non univoque. En effet, un NC à 0,6 peut amener à 2 interprétations différentes. Dans un premier cas, le volume tumoral est incomplètement irradié avec une totale protection des tissus sains. Dans un second cas, le volume tumoral et les tissus sains sont partiellement irradiés [Lomax, 2003].

Baltas *et al.* ont appliqué le NC à la curiethérapie en ajoutant un paramètre supplémentaire : la notion d'organes à risque (OAR) [Baltas, 1998]. Cet indice est appelé COIN (COncormal INdex). Ce paramètre est calculé comme :

$$COIN = C_1 \times C_2 \times C_3 \quad (2.24)$$

Le COIN tient compte de la qualité de l'irradiation tumorale, de l'irradiation des tissus sains non à risque et de l'irradiation des organes à risque. Les deux premiers paramètres correspondent au NC décrit ci-dessus. Il est multiplié par d'autres indices liés aux différents organes critiques. Au total, chacune des composantes du COIN tend idéalement vers 1 ainsi cet index varie entre 0 et 1. Lors de la réalisation d'un plan de traitement, il est important d'assurer une couverture tumorale optimale, de limiter les doses maximales aux organes critiques et d'épargner au mieux les tissus sains avoisinants.

Le calcul complet de ces indices est basé sur le volume de l'isodose de référence qui est liée à l'isodose entourant la cible. Pour la curiethérapie, il est de 85% de la dose moyenne basale, qui est définie par la dose minimale entre les sources.

2.3.4.2. Paramètre d'homogénéité

Ce paramètre est défini par l'indice d'Homogénéité de Dose (HD). Il indique si le nombre de cathéters implanté est suffisant pour couvrir le lit chirurgical. L'indice d'homogénéité de dose (HD) est équivalent à la fraction du volume totale traité qui reçoit la dose entre 100% et 150% de la dose prescrite [Andrew, 1988]. L'homogénéité de dose est exprimée par :

$$HD = 1 - \frac{V_{150\%}}{V_{100\%}} \quad (2.25)$$

avec $V_{100\%}$ and $V_{150\%}$ sont les volumes qui reçoivent 100% and 150% de la dose prescrite.

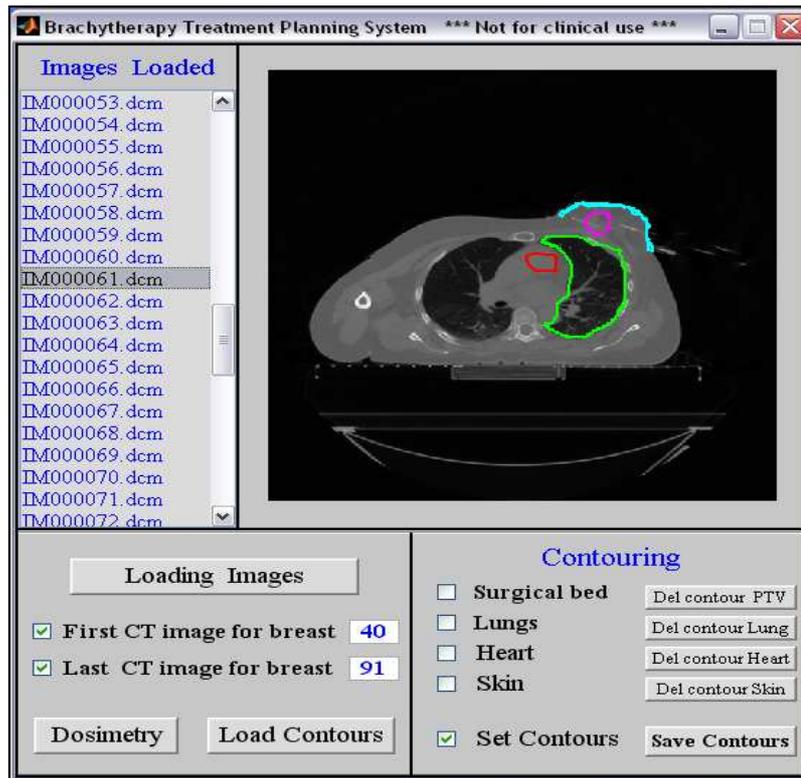
La planification dosimétrique est considérée acceptable si $HD \geq 0,75$.

2.3.5. Implémentation les algorithmes

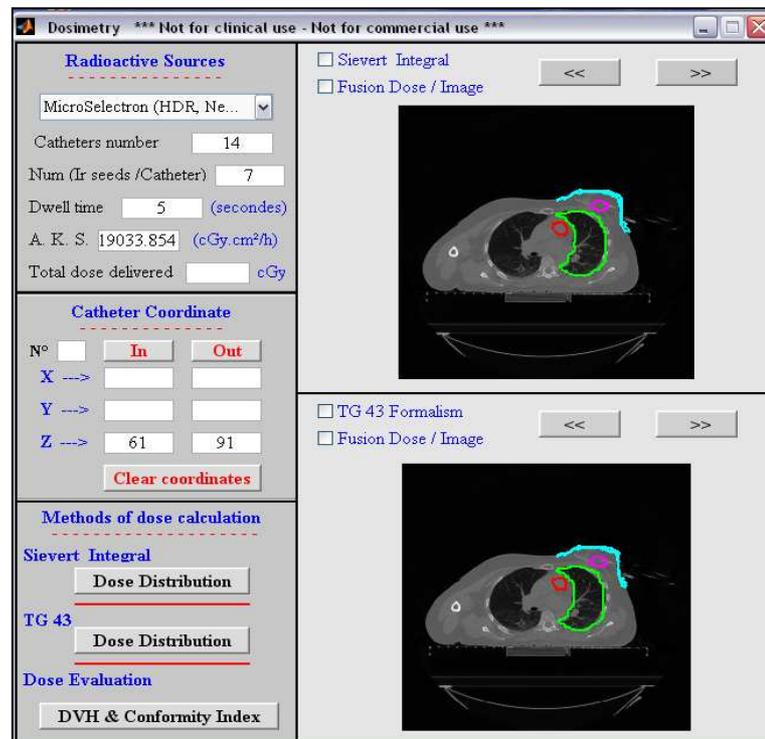
Les algorithmes de calcul la dose et les indices de conformité et d'homogénéité de dose ont été implémentés en utilisant MATLAB 7.5 (The MathWorks™, <http://www.mathworks.fr>). La plate-forme logicielle intègre 2 parties : calcul de la dose et évaluation de dose. Dans le partie calcul de la dose, la plate-forme charge une série d'images de la patiente puis les volumes sont définis (volumes cible (PTV) et les organes à risque (OAR)) en utilisant l'outil « Free Hand Draw » technique (**Figure 2.6, (A)**). Les étapes pour construire un plan de vérification sont les suivantes (**Figure 2.6, (B)**):

- Sélection du modèle de la source radioactive d'Iridium 192 HDD,
- Choix du nombre de cathéters à insérer,
- Choix du nombre de graines iridium dans chaque cathéter,
- Choix du temps d'arrêt des graines implantés,
- Choix du Air Kerma Strength (AKS),
- Simulation des positions des cathéters,
- Sélection de l'algorithme de calcul (Sievert Intégral, TG43).

Pour la partie évaluation de dose, le logiciel intègre un outil de chargement pour construire l'histogramme de dose volume (HDV) pour chaque dose calculée par la plate-forme et ensuite calculer les indices d'homogénéités et conformités. La **figure 2.7** présente un diagramme montrant la procédure pour effectuer le calcul de dose et d'évaluation de planification du traitement.



(A)



(B)

Figure 2.6. (A) : Interface principale de l'outil de vérification de dose; (B) : L'interface pour sélectionner les paramètres de calcul de dose.

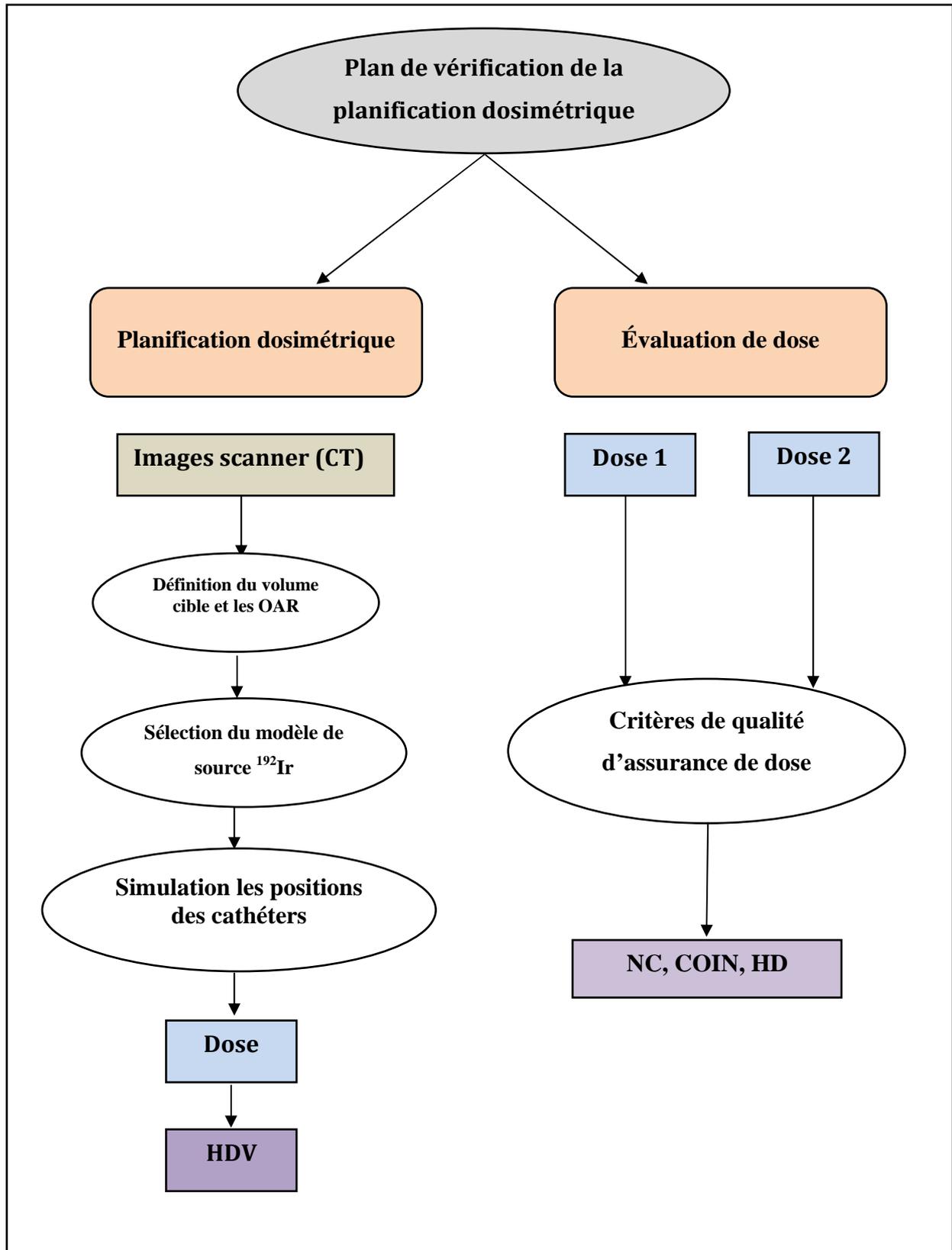


Figure 2.7. Diagramme montrant la procédure pour effectuer le calcul de dose et l'évaluation de planification du traitement. Où NC : Nombre de conformation; COIN : Conformation Indice; HD : Homogénéité de Dose.

2.4. Validation expérimentale

2.4.1. Données

Les données de planification de traitement (Images CT, PTV, OAR (poumon controlatéral, cœur et la peau), les doses et les précédents indices décrits) pour quatre patientes traitées par la curiethérapie interstitielle HDD ont été utilisées (**tableaux 2.5, 5.6 et 2.7**). Les doses et les indices étaient calculés par Nucletron PLATO Brachytherapy v14.3. Ce logiciel commercial calcule la dose en utilisant un algorithme de simulation de l'optimisation de la planification inverse.

Sur la base des images CT, le PTV et la définition des OAR, nous avons utilisé notre plateforme pour construire les plans de traitement. Les deux algorithmes (IS et TG43) ont été utilisés pour calculer les doses et les indices pour calculer les critères d'assurance de qualité du traitement (**Figure 2.8**).

La validation des résultats repose sur la comparaison entre nos plans de traitement à ceux du TPSs dans 4 positions cliniques (A, B, C et D dans la **Figure 2.9**). Pour faciliter la comparaison, le logiciel CERR[®] ("Computational Environment for Radiotherapy Research", Washington University) a été utilisé pour importer et afficher les doses de TPSs. CERR est un logiciel qui peut importer et afficher des plans de traitement d'une grande variété de systèmes de planification (y compris le format RTOG et maintenant le format DICOM-RT).

Tableau 2.5. Le nombre des cathéters, positions d'arrêt d'Ir 192, et coupes des images CT utilisés pendant calculer la dose dans les TPSs pour les 4 cas cliniques

| Cas clinique n° | Nombre de catheters | Nombre de positions d'arrêt d' ¹⁹² Ir | Nombre de coupes CT | Dose totale (cGy) |
|-----------------|---------------------|--|---------------------|-------------------|
| 1 | 15 | 205 | 74 | 667 |
| 2 | 12 | 181 | 95 | 884 |
| 3 | 16 | 190 | 110 | 881 |
| 4 | 11 | 98 | 107 | 680 |

2.4.2. Résultats

Les résultats de la comparaison de doses sont présentés dans le **tableau 2.6**. A partir de ce tableau, il apparaît que les variations entre les doses calculées par les TPSs et les doses calculées par notre outil sont inférieures de 5%. Ces valeurs sont considérées bonnes (moins de 5%, accordée par les recommandations ICRU N°56 [Nath, 1997]).

Les doses totales calculées par le TPSs commercial étaient 667, 844, 881, et 680 cGy respectivement, tandis que les doses totales calculées par l'Intégrale de Sievert étaient 673, 840, 875, et 689 cGy respectivement, et celles calculées par TG43 étaient 662, 832, 868, et 674 cGy respectivement. Les pourcentages de variations étaient 0,74%, 0,95%, 0,80%, et 0,68% respectivement entre TPSs et IS, et -0,89%, -0,47%, 0,68%, et -1,02% respectivement entre PTSs et TG43.

L'assurance qualité pour chaque dose clinique calculée a été évaluée en utilisant l'analyse HDV et les critères d'assurance qualité de dose. Par exemple, les **figures 2.10, 2.11, et 2.12** montrent les HDVs calculés pour le TPS, IS et TG43 respectivement pour la patiente 1. Il s'avère que les volumes cibles planifiées (PTV et V90) sont mieux traités par la méthode IS que par le TPS (Par la méthode IS, la dose délivrée était 162,5 et 322 cGy, alors que par le TPS, la dose délivrée est 160 et 306 cGy).

Les critères de contrôle qualité (NC, COIN, et IH) ont également été calculés à partir des HDVs (**tableau 2.7**). À partir de la couverture de PTV et V90, il semble que l'algorithme d'IS a donné les meilleurs indices du NC, ce qui signifie que la meilleure irradiation de PTV. Ces données indiquent que les indices COIN ont été optimisés par les algorithmes.

Tableau 2.6. Les doses calculées par le TPS et les doses calculées par la vérification de dose en utilisant les deux algorithmes (Intégrale de Sievert et TG43) pour les 4 cas cliniques.

| Patientes | Points | Dose TPS (cGy) | Dose IS (cGy) | IS* Différence (%) | Dose TG43 (cGy) | TG43 Différence (%) |
|------------------|---------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------|----------------------------|
| 1 | A | 157,940 | 163,643 | -3,6109 | 157,001 | 0,5945 |
| | B | 4,0364 | 4,128 | -2,1310 | 4,0015 | 0,8646 |
| | C | 0,8595 | 0,901 | -4,8284 | 0,8465 | 1,5125 |
| | D | 7,960 | 8,140 | -2,2613 | 7,681 | 3,5050 |
| 2 | A | 169,821 | 166,420 | 2,0027 | 168,901 | 0,5417 |
| | B | 6,304 | 6,103 | 3,1885 | 6,401 | -1,5387 |
| | C | 0,9871 | 1,002 | -1,5095 | 1,012 | -2,5225 |
| | D | 10,541 | 11,041 | -4,7424 | 10,114 | 4,0508 |
| 3 | A | 188,128 | 190,325 | -1,1678 | 187,953 | 0,0930 |
| | B | 7,325 | 7,621 | -4,0410 | 7,0214 | 4,1447 |
| | C | 1,125 | 1,201 | -6,7556 | 1,135 | -0,8889 |
| | D | 12,365 | 12,652 | -2,3211 | 12,042 | 2,6122 |
| 4 | A | 173,453 | 177,364 | -2,2548 | 174,632 | -0,6797 |
| | B | 6,854 | 7,021 | -2,4365 | 6,720 | 1,9551 |
| | C | 0,9972 | 1,033 | -3,5901 | 0,9960 | 0,1203 |
| | D | 11,235 | 11,654 | -3,7294 | 11,012 | 1,9849 |

IS* : est Intégrale de Sievert.

Tableau 2.7. Critères de contrôle qualité des doses : Nombre de Conformation (NC), indice d'Homogénéité (IH), et indice de conformation (COIN)) fournis par le logiciel de vérification de dose pour les 4 cas clinique.

| Patientes | Méthode du calcul de dose | Nombre de Conformation (NC) | Indice d'Homogénéité (IH) | Indice de conformation (COIN) |
|------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | TPS | 0,946 | 0,773 | 0,64 |
| | IS* | 0,951 | 0,783 | 0,92 |
| | TG43 | 0,940 | 0,752 | 0,92 |
| 2 | TPS | 0,906 | 0,791 | 0,71 |
| | IS | 0,912 | 0,761 | 0,92 |
| | TG43 | 0,901 | 0,789 | 0,92 |
| 3 | TPS | 0,912 | 0,740 | 0,69 |
| | IS | 0,922 | 0,762 | 0,91 |
| | TG43 | 0,910 | 0,759 | 0,91 |
| 4 | TPS | 0,888 | 0,676 | 0,74 |
| | IS | 0,890 | 0,688 | 0,89 |
| | TG43 | 0,887 | 0,690 | 0,89 |

IS* : est Intégrale de Sievert.

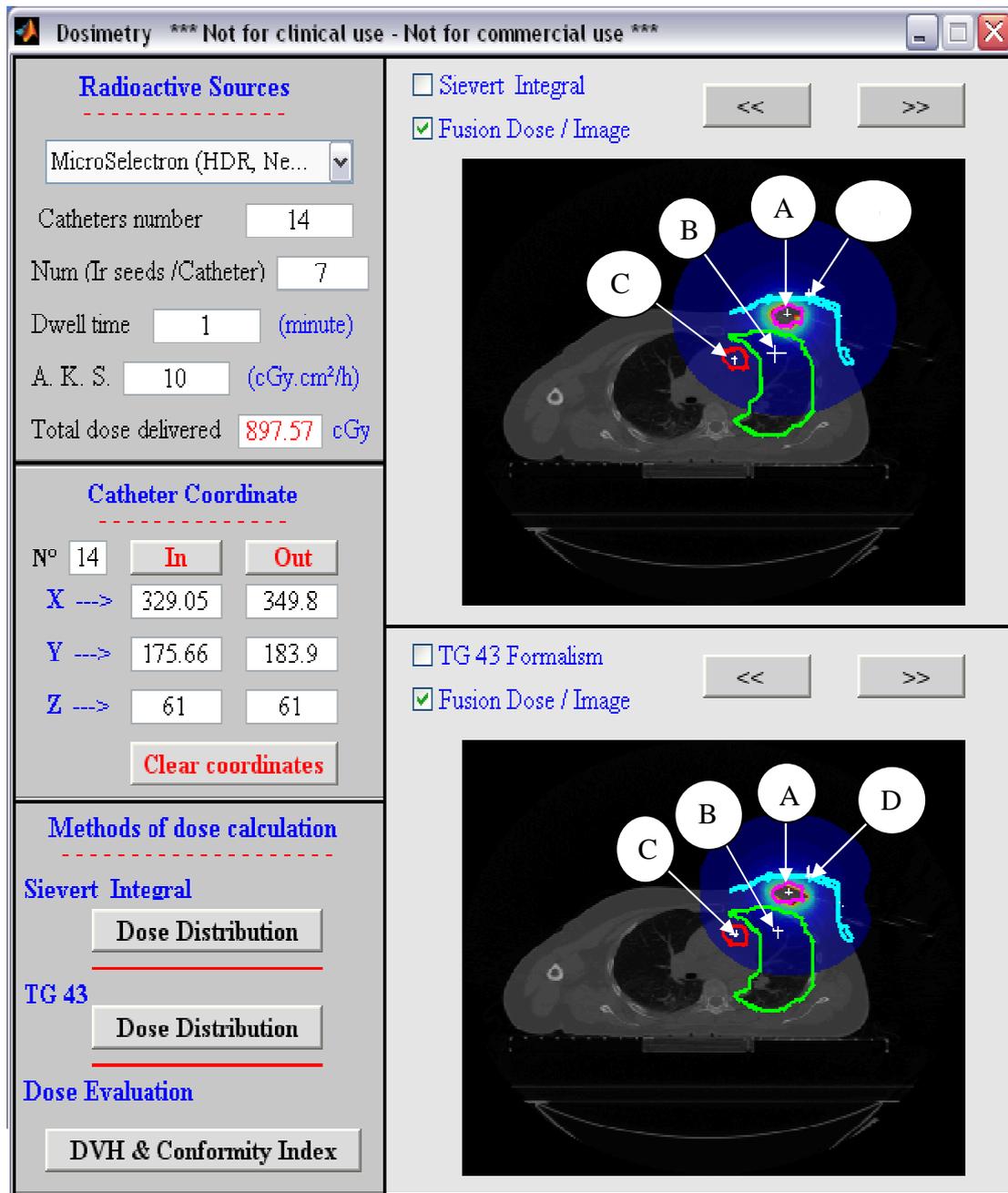


Figure 2.8. Simulation d'une distribution de dose en utilisant les deux algorithmes, Intégrale de Sievert (en haut) et le formalisme TG43 (en bas).

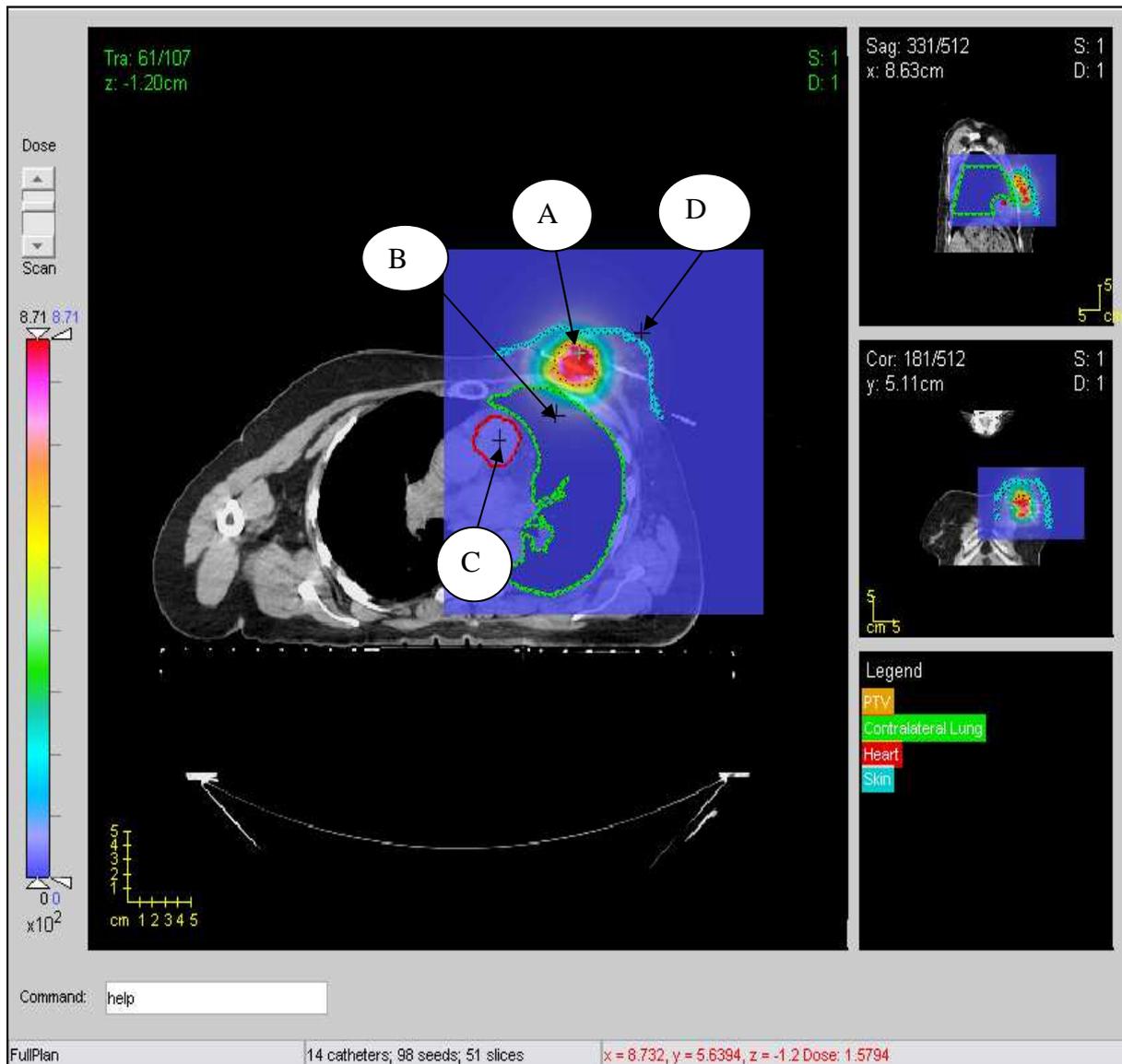


Figure 2.9. La dose du TPS importée et affichée en utilisant le logiciel CERR® ("Computational Environment for Radiotherapy Research", Washington University)

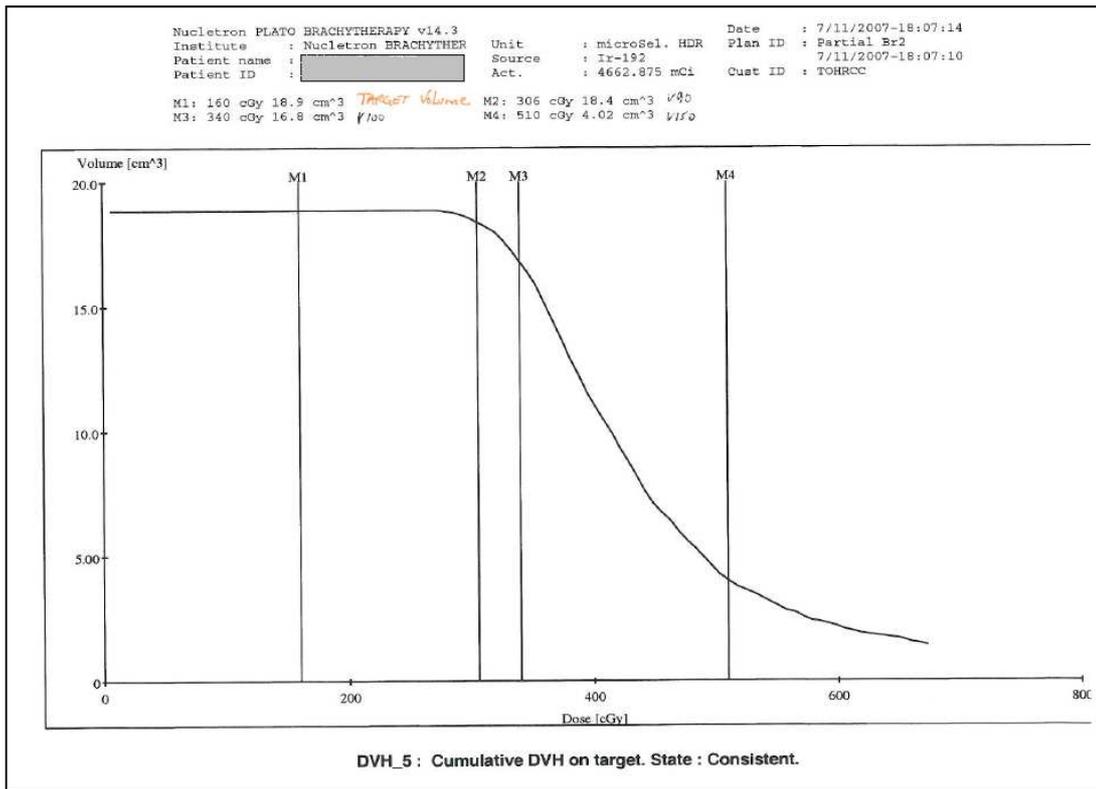


Figure 2.10. Analyse d'Histogramme Dose Volume (HDV) fourni par le TPS.

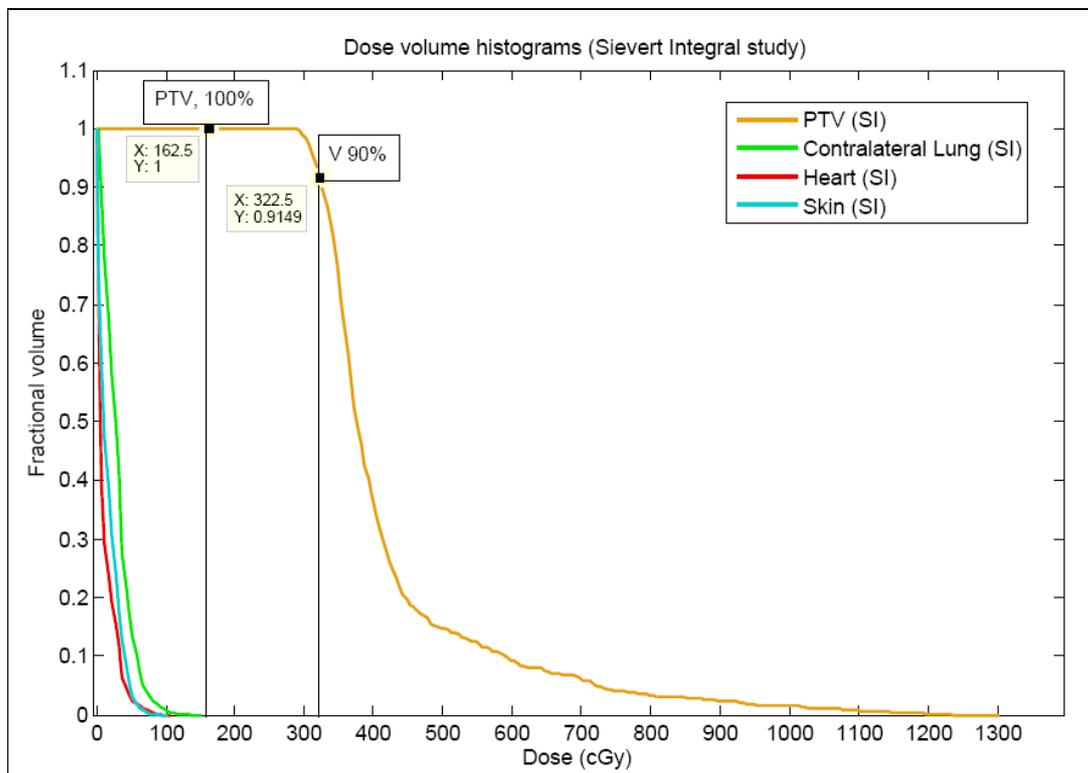


Figure 2.11. Analyse d'Histogramme Dose Volume (HDV) établi en utilisant la méthode Intégrale de Sievert dans la Plate-forme.

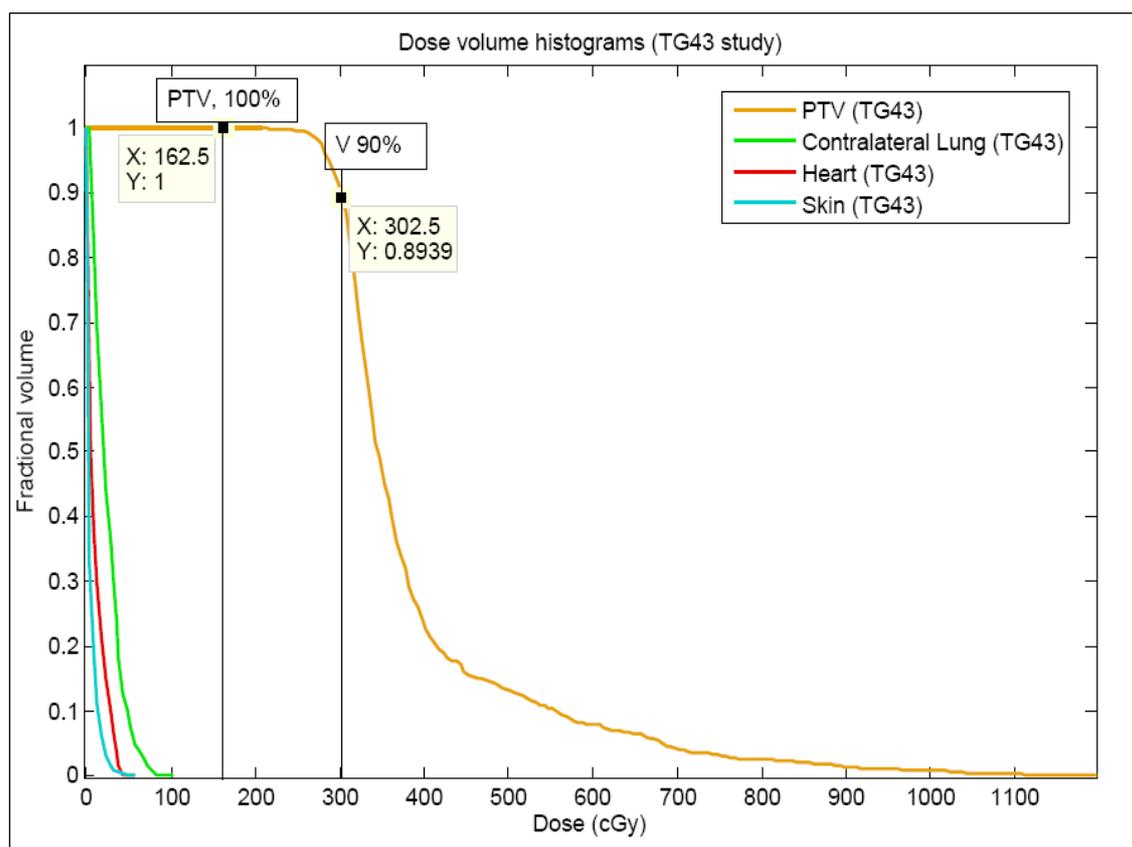


Figure 2.12. Analyse d'Histogramme Dose Volume (HDV) établi en utilisant la méthode TG43 dans la Plate-forme.

2.5. Discussion

L'importance d'une vérification de la dosimétrie avant l'application de traitement a été recommandée à travers le monde de la thérapie par radiation. Cette tâche est spécifiée par les conseils de réglementation de l'énergie atomique (Atomic Energy Regulatory Board (AERB)), ainsi que dans les guides d'autres organismes de réglementation internationaux [AERB, 2007].

Certains de ces guides consistent à vérifier l'exactitude des données d'entrée tels que la dose prescrite, la longueur des cathéters, le temps d'arrêt, les positions d'arrêt [Liu, 2004], l'Air Kerma Strength actuel, etc. D'autres impliquent des vérifications indépendantes de calcul de la dose, soit manuellement ou par un second programme informatique. Ainsi, une méthode simple, rapide et précise de vérification de dose est donc nécessaire.

Plusieurs méthodes de vérification et de comparaison de doses ont été proposées pour diverses techniques d'optimisation des plans du traitement par la curiethérapie interstitielle

HDD. Certaines de ces méthodes sont spécifiquement adressées vers des procédures particulières. Par exemple, Kumar *et al.* [Kumar, 2008], Cheng *et al.* [Cheng, 1998], Ahmad *et al.* [Ahmad, 1995], Kubo et Chin [Kubo, 1992(a) et 1992(b)], Miller *et al.* [Miller, 1996], Podgorask *et al.* [Podgorsak, 1995], et Scala [Scala, 1995] ont fait des études de la vérification de dose seulement sur un seul ou deux cathéters pour la curiethérapie HDD. De même, Ezzell [Ezzell, 1995] a proposé une technique de planification pour les plans des implants. Venselaar *et al.* [Venselaar, 1996] ont concentré leur travail sur les implants de volume. Shwetha *et al.* [Shwetha, 2010] a présenté une étude rétrospective comparant la distribution de dose obtenue avec une optimisation géométrique et par optimisation de volume combiné avec les isodoses reformées. Ils ont constaté que les plans acceptables cliniquement peuvent être obtenus par isodose reformées, si les lignes isodoses sont correctement définies.

La plateforme logicielle proposée dans notre étude peut être utilisée pour, simuler un plan de traitement pour la curiethérapie HDD, calculer les paramètres de contrôle qualité et permettre au physicien d'obtenir la couverture désirée du volume cible (PTV), tout en minimisant la dose reçue par les OAR. Le programme a été testé sur des données de 4 patientes et les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'un TPS commercial. Cette validation nous a permis de confirmer la validité algorithmique des méthodes décrites. En affinant ces résultats (voir le **tableau 2.6** et **tableau 2.7**); nous concluons que cet outil peut aider à l'optimisation de la planification du traitement en fonction de certains critères.

A partir du **tableau 2.6**, nous notons que la dose reçue par le PTV (point A) est plus élevée avec l'algorithme IS comparée à la dose estimée par la méthode TG43 et celle du TPS. Toutefois, les doses reçues par les OAR (points B, C, et D) sont également plus élevées avec la méthode IS, même si elles restent acceptables. Par conséquent, si le but est d'optimiser la dose délivrée au PTV, la méthode IS est plus appropriée. Sinon, si le but d'épargner les OAR, la méthode TG43 sera la plus adaptée.

Les résultats présentés dans le **tableau 2.7** confirment ces déductions : les différents indices indiquent que les 3 plans de traitement sont acceptables mais que les doses estimées par les méthodes IS et TG43 permettent d'optimiser l'indice COIN. On peut supposer que l'utilisation d'une de ces méthodes pourrait optimiser un traitement.

2.6. Conclusion

L'Intégrale de Sievert et le formalisme TG43 fournissent des méthodes rapides et simples pour vérifier la dose calculée par le TPS. En plus nous avons identifié quelques critères de contrôle qualité importants pour évaluer la qualité de la dose et pour comparer 2 planifications de traitement différent. Ces outils ont été mis en oeuvre dans un logiciel avec une interface utilisateur conviviale.

Ce logiciel peut être utilisé pour la planification et réutilisé pour le contrôle périodique de la qualité. La vérification du calcul de dose pour chaque patiente assure la précision de l'administration et la sécurité des patientes pendant les traitements par la curiethérapie. Cette Plate-forme est générique et permet au physicien pendant la définition des volumes de choisir des marges de sécurité convenables, de choisir librement la méthode d'implantation des cathéters à partir d'images du patiente et de choisir le modèle et le nombre de graines d'Iridium 192 qui seront utilisées dans le cathéter.

Le libre accès au logiciel est disponible sur notre site web URL :

<http://www.u703.fr/en/downloads.html>

Chapitre III

Guidage de l'IPAS par recalage des images de
planification IRM/CT sur les images
échographiques

Sommaire

3.1. Introduction

3.2. Le recalage d'images

3.2.1. Principe

3.2.2. Classification

3.2.2.1. Espace des caractéristiques

3.2.2.2. Espace de recherche

a. Transformation rigide

b. Transformation non-rigide

b.1. Transformation affine

b.2. Transformation locale paramétrique

b.3. Transformation locale non paramétrique

3.2.2.3. Optimisation

3.3. Le recalage des images du sein

3.3.1. Recalage d'images échographiques du sein

3.3.2. Recalage d'images inter-modalité du sein

3.3.3. Validation des méthodes de recalage des images du sein

3.4. Méthode et matériels

3.4.1. Principe

3.4.1.1. Recalage non rigide des primitives

A.1. Transformation rigide

A.2. Transformation non rigide

3.4.1.2. Interpolation et déformation

3.4.2. Fusion IRM/échographie

3.4.3. Évaluation la qualité du recalage

3.4.4. Fantôme du sein

3.4.5. Acquisition des images échographiques

3.4.6. Mise en place la méthode IPAS

3.5. Résultats

3.6. Conclusion

3.1. Introduction

La planification dosimétrique (positions des cathéters, longueur des cathéters actifs, et le temps d'irradiation) dans la technique d'IPAS repose sur la connaissance suffisamment précise du volume du lit tumoral et sur la définition des structures d'intérêt, obtenues grâce à l'imagerie. Dans cette phase de planification prétraitement, le volume irradié est défini et la dose nécessaire est estimée en fonction du volume cible, de l'anatomie de la glande mammaire, et de la présence de structures à risque. Quant au traitement, durant lequel les cathéters sont insérés dans les positions planifiées, il est réalisé sous guidage échographique tout en s'aidant d'une grille externe. La **figure 3.1**, illustre l'insertion des cathéters par guidage échographique aux positions planifiées sur les images CT.

Souvent, le radiothérapeute effectue un recalage mental pour traduire les positions des cathéters, simulés sur les images CT de planification, en positions réelles dans le sein. Cette opération peut induire des erreurs à cause des différences de forme et de position du sein sur l'échographie per-opératoire, par rapport à celles du CT de planification.

Ces difficultés, qui relèvent du passage des modalités de planification à celles du traitement, sont bien connues dans ce type de thérapies. Notons que le défi est plus important dans les thérapies focales où les volumes cibles ont des tailles moindres et la marge de sécurité est plus restreinte. L'utilisation de l'imagerie IRM/CT per-opératoire, couplée à un recalage des données de planification, peut répondre à ce problème. Dans le cas précis de notre étude, le recalage des données de planification et de l'échographie de guidage per-opératoire est une solution peu coûteuse qui permettra de reporter de manière automatique les données de planification sur la grille de curiethérapie installée, et visualiser le tout sur les moniteurs de contrôle.

L'utilisation d'IRM/CT pour la planification et d'échographie pour le guidage implique la prise en compte des déformations et des déplacements localisés du sein ce qui nous oriente vers des techniques non rigides.

Dans ce chapitre, nous utilisons une méthode de recalage non rigide pour guider l'insertion des cathéters dans le traitement de cancer du sein par IPAS. Cette méthode de recalage a été développée au sein de l'unité INSERM U703 et appliquée pour le guidage des thérapies par laser interstitiel pour le cancer de la prostate [Makni, 2010].

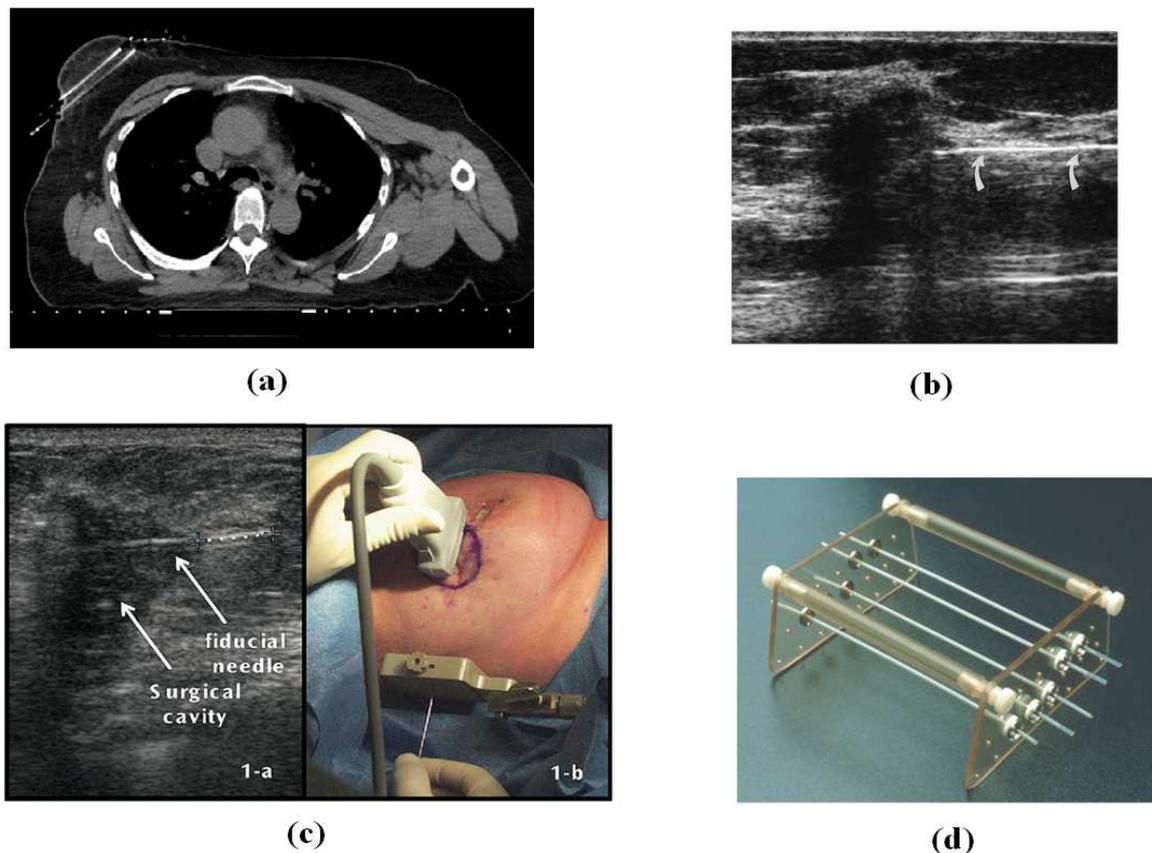


Figure 3.1. (a) Positions des cathéters sur les images CT, (b) guidage de l'insertion des cathéters en temps réel en utilisant l'échographie, (c) l'insertion des cathéters à travers le lit chirurgical en utilisant la grille de curiethérapie et sous guidage échographique en temps réel [Pignol, 2006], (d) la grille de curiethérapie.

Nous commencerons par faire un rappel sur les principes du recalage d'images et nous exposerons un état de l'art des méthodes utilisées pour les images du sein.

3.2. Le recalage d'images

3.2.1. Principe

Le recalage d'images (en anglais, image registration) est le calcul d'une transformation géométrique permettant de mettre en correspondance deux ensembles de données : une image de référence et une image, dite flottante, à laquelle est appliquée la transformation. Le recalage permet de fusionner des informations issues de modalités différentes et/ou de patients différents. Il permet d'apporter une autre dimension à l'information disponible pour le praticien. Le terme recalage est synonyme d'expressions telles que mise en correspondance ou alignement.

3.2.2. Classification

La détermination d'une transformation de recalage nécessite de définir un ensemble de caractéristiques appartenant aux trois classes suivantes [Betrouni, 2009]: espace des caractéristiques, espace de recherche, type d'optimisation :

3.2.2.1. Espace des caractéristiques

L'espace des caractéristiques permet de définir la façon de comparer les images à recaler. Il s'agit de déterminer les critères de comparaison. Il existe deux grandes familles de méthodes pour déterminer les critères de comparaison : les méthodes géométriques¹ et les méthodes iconiques². Les méthodes géométriques consistent à extraire (manuellement ou automatiquement) des primitives géométriques de l'image (points, courbes ou surfaces) et à les mettre en correspondance. Ces primitives peuvent être aussi anatomiques [Betrouni, 2007; Vermandel, 2003].

Les méthodes iconiques utilisent l'ensemble de l'information portée par les niveaux de gris de l'image, soit directement en comparant les intensités des pixels, soit en comparant les valeurs de l'image ayant subi un traitement. Plus des détails sur les critères de comparaisons sont décrit dans les travaux de Sarut et al. [Sarrut, 2000].

3.2.2.2. Espace de recherche

Le second critère, essentiel lors de la mise en œuvre d'une méthode de recalage de deux ensembles, est la définition de l'espace de recherche. Il permet de déterminer le type de transformation à mettre en place. Il s'agit de définir un modèle de déformation. Le choix du modèle de transformation est lui aussi très important et est guidé par l'application sous-jacente et les informations a priori disponibles sur la nature de la déformation entre les images. On distingue plusieurs types de transformations :

a. Transformation rigide

Ce type de transformation est formé de trois rotations d'angles et d'une translation, soit six paramètres au total. Ce type de transformation conserve les distances, les angles et le parallélisme. L'application d'une transformation rigide permet d'aligner les objets imagés

¹ - En anglais, l'expression est *feature-based*.

² - *Intensity-based*, en anglais.

l'un par rapport à l'autre, mais ne permet ni de compenser les non-linéarités introduites par les imageurs ni même de réparer les élasticités des objets.

b. Transformation non-rigide

Appelée également transformation élastique ou encore déformable. Cette transformation déforme l'image de manière non linéaire. Les paramètres à estimer sont plus importants que pour une transformation rigide, mais offrent plus de degrés de liberté. Deux tendances apparaissent : les méthodes globales si la déformation est répartie sur la totalité de l'image ou locales si elle cible des points ou régions particulières. L'approche la plus simple pour effectuer des déformations sur une image est de faire des transformations rigides indépendantes sur des régions découpées dans l'image. Outre cette solution simpliste, trois classes de transformations non-rigides existent :

b.1. Transformation affine

Appelée également transformation linéaire, elle est globale, nécessite en plus des six paramètres de rotation–translation, trois autres paramètres pour les changements d'échelle (non isotrope).

b.2. Transformation locale paramétrique

Le calcul d'une transformation de ce type nécessite l'estimation de $(9 + 3 \times N)$ paramètres où N est le nombre de points de contrôle ou d'ancrage. Le principe de ces méthodes est de considérer l'image comme une plaque métallique déformable par les points d'ancrage dont on connaît la position souhaitée sur l'image flottante. Les fonctions B-Splines ou plaque – mince (Thin Plate Splines [TPS]), sont très utilisées dans cette catégorie [Bookstein, 1989].

b.3. Transformation locale non paramétrique

Cette classe regroupe des méthodes plus générales dans le sens où aucune hypothèse n'est faite, la transformation est la somme de deux termes positifs appelés énergies, le premier une mesure de similarité entre les deux ensembles (terme des données) et le second une énergie de régulation pour contraindre les déformations.

3.2.2.3. Optimisation

Une fois l'espace des caractéristiques et le type de transformation définis, il reste à estimer les paramètres de cette dernière. Généralement, le problème est non polynomial et nécessite le recours à des méthodes itératives pour approcher la solution. Différents algorithmes d'optimisation sont utilisés pour le calcul de la transformation optimale : méthodes sans calcul du gradient comme le Simplex, Powell ou les méthodes basées sur le gradient comme : la descente du gradient [Rueckert, 1999], gradients conjugués [Hayton, 1999] et méthode de Levenberg-Marquardt [Kabus, 2004]. D'autres algorithmes plus spécifiques ont fait leurs preuves, notamment dans le recalage des primitives comme l'ICP.

3.3. Le recalage des images du sein

Le recalage d'images du sein peut se faire soit en 2D comme le recalage d'images mammographiques, ou en 3D comme le recalage d'images (IRM, échographie, CT,..). La plupart des travaux effectués sur le recalage d'image du sein se sont intéressés au recalage d'images mammographiques. Les informations extraites des images pour la mise en correspondance peuvent être des valeurs initiales des pixels (i.e., les intensités), points de contrôle (i.e., contours, surfaces, etc.) ou des primitives anatomiques (i.e., les limites de la peau [Ojala, 2001], le mamelon [Chandrasekhar, 1997], les muscles pectoraux, et les tissus de glandulaires, etc.).

Pratiquement, l'extraction des caractéristiques anatomiques : les surfaces [Yin, 1994; Sanjay, 1999; Lucht, 2000; Hadjiiski, 2001; Richard, 2003] ou les caractéristiques internes [Davis, 1995; Vujovic, 1995 et 1997 ; Sallam, 1996; Meyer, 1998; Tanner, 2000; Marti, 2001] permet de localiser les points de contrôle correspondants dans les deux images et qui peuvent être utilisés au recalage. D'autres caractéristiques sont également utilisées dans le recalage d'image de sein comme les textons (un élément de texture de base) [Julesz, 1981; Petroudi, 2004], et les textures extraites à partir d'une carte [Sivaramakrishna, 1997]. D'autre part, des travaux se sont intéressés au recalage basé sur l'intensité comme les travaux de Fischer et al. [Fischer, 2002], Rueckert et al. [Rueckert, 1998], et Xiao et al. [Xiao, 2002].

Les transformations rigides et affines sont utilisées pour détecter le déplacement global du sein pour appliquer ces transformations à la totalité de l'image ou du volume [Yin, 1994; Zuo, 1996; Engeland, 2003]. Les transformations élastiques sont utilisées pour détecter les

déplacements locaux, et peuvent être appliquées à certaines parties du volume au lieu de l'ensemble [Hayton, 1999; Richard, 2000 et 2003]. D'autres méthodes de recalage d'images de sein ont été développées comme: spline élastique (Elastic body spline (EBS)) [Davis, 1995], B-spline [Rueckert, 1998 et 1999; Rohlfing, 2003; Kabus, 2004], et plaques-minces (thin-plate spline (TPS)) [Bookstein, 1989; Wirth, 2002(b)].

Les mesures de similarité peuvent déterminer la qualité de recalage entre deux images. Différentes mesures ont été utilisées. Dans le recalage intra-modalité, la somme des différences au carré (SSD) était un choix évident dans les travaux de [Yin, 1991 et 1994; Fischer, 2002], tandis que dans le recalage inter-modalité, l'information mutuelle [Collignon, 1995; Wells, 1996; Bruckner, 2000; Engeland, 2003; Richard, 2003], l'information mutuelle normalisée [Studholme, 1999; Rueckert, 1999] et la corrélation locale [Netsch, 2001; Kabus, 2004] ont été appliquées. Il faut noter que les artefacts d'interpolation peuvent affecter à la précision des mesures de similarité, en particulier pour les informations mutuelles [Pluim, 2000; Chen, 2003; Tsao, 2003].

Trouver le maximum de mesures de similarité est un problème d'optimisation multidimensionnelle. La recherche exhaustive est la seule méthode garantie pour obtenir une solution optimale globale. Les stratégies de recherche mentionnées dans la littérature comprennent : la descente du gradient [Rueckert, 1999], la descente du gradient conjugué [Hayton, 1999], le recuit simulé [Mazur, 1993], la méthode de Newton-Raphson [Miga, 2003], l'optimisation de Levenberg-Marquardt [Kabus, 2004], et les algorithmes génétiques [Davey, 1997]. Les techniques hiérarchiques [Bajcsy, 1989; Lester, 1999] peuvent accélérer les différentes approches en guidant la stratégie de recherche par des résolutions plus fines progressivement. Ces stratégies sont largement adaptées au recalage d'images de sein [Yeung, 1998; Rueckert, 1999; Wirth, 2002(b); Rohlfing, 2003].

3.3.1. Recalage d'images échographiques du sein

Le recalage des images échographiques peut réduire le bruit (scintillement ou speckle) et les artefacts d'atténuation dans ces images. Le recalage peut aussi aider la comparaison des séries d'images réalisées pour le même patient. Mosalisk et al. [Moskalik, 1995] ont réalisé le recalage des images avant de composer l'identification des points de contrôle adéquates et, dans certain cas, des segments comme des lignes et plans. Des transformations affines 3D ont

été effectuées en utilisant ces points, lignes et plans. Rohling et *al.* [Rohling, 1998] ont obtenu de bons résultats de recalage en utilisant les transformations du corps rigide pour le recalage automatique basé sur la corrélation pré-composition. Meyer et *al.* [Meyer, 1999] ont utilisé le recalage itératif des images échographiques pour affiner des points de contrôle spécifiés par l'utilisateur, en maximisant l'information mutuelle suivie par interpolation convenable. L'algorithme de Nelder-Mead simplex [Press, 1988] a été utilisé pour modifier la position des points de contrôle jusqu'à avoir l'information mutuelle maximale [Meyer, 1997]. Leurs résultats expérimentaux suggèrent que la transformation affine 3D peut être suffisante pour obtenir un recalage cliniquement utile.

Krucker et *al.* [Krucker, 2002] ont utilisé une technique de recalage d'images volumétriques pour permettre à haute résolution spatiale dans la composition spatiale 3-D d'images échographiques. L'ensemble des données volumétriques de l'échographie ont été obtenues en faisant un balayage linéaire d'une sonde dans les directions croissantes, dans un fantôme d'une lésion focale et dans un sein *in-vivo*. Un recalage automatique basé sur l'information mutuelle a été utilisé pour recaler les paires de points de vue distincts, en combinant une transformation affine globale et une transformation TPS.

Dans l'étude de Krucker et *al.*, un algorithme basé sur des sous-volumes pour le recalage échographique élastique (SURE) a été développé et évalué. D'abord, un recalage affine global a été effectué avant de diviser le volume en sous-volumes itérativement, puis un recalage rigide local a été calculé. La continuité de la déformation de l'ensemble du volume est assurée par une interpolation globale en utilisant des splines plat-mince après chaque itération. Il a été démontré que SURE a une performance significativement meilleure que les transformations rigide et affine.

Neemuchwala et *al.* [Neemuchwala, 2005] ont utilisé la mesure de similarité basée sur la fonction α -entropie de Renyi pour le recalage d'images échographiques du sein. Xiao et *al.* [Xiao, 2002] ont utilisé une approche de mise en correspondance par block (adaptation de la technique de Hayton et *al.* pour le recalage d'image IRM du sein [Hayton, 1999]) pour effectuer le recalage sur les données échographique main-libre. Les statistiques locales ont été utilisées pour estimer la déformation des tissus locaux. L'image de référence a été échantillonnée à un ensemble de points de grille où chaque échantillon est un bloc de voxels centrée sur un point de grille (**Figure 3.2**).

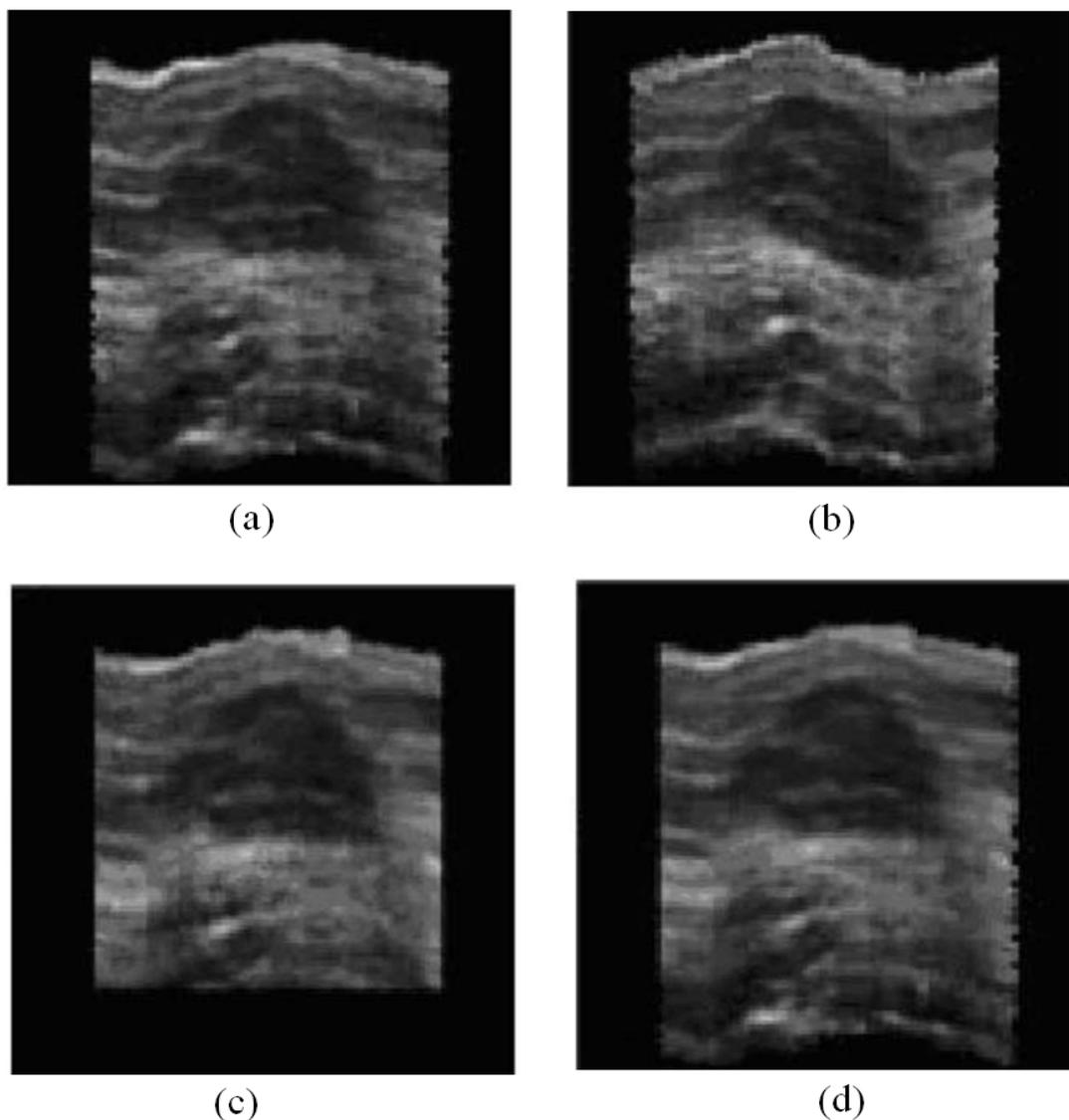


Figure 3.2. Le recalage et la composition de deux balayages d'un fibroadénome du sein. (a) Balayage 1 (l'image de référence); Balayage 2 (image flottante); (c) Les résultats de recalage le balayage 2 sur le balayage 1; (d) La composition de balayage 1 et le balayage 2 après le recalage. (© IEEE, tiré de Xiao et al. [Xiao, 2002]).

3.3.2. Recalage des images inter-modalité du sein

L'imagerie multimodale du sein apporte des informations complémentaires qui peuvent aider à l'établissement d'un diagnostic et guider le geste thérapeutique. De nombreux travaux ont été effectués sur le recalage d'images inter-modalités du sein. Les techniques de recalage d'images multi-modalité du sein concernant le recalage mammographie-IRM, le recalage

IRM-échographie, le recalage d'image TEP-CT, et le recalage d'image mammographie-échographie.

Le recalage d'image mammographiques avec un volume IRM est un problème de recalage de type 2D/3D. Le principe est de réaliser une projection 2D du volume et d'appliquer une stratégie de recalage 2D/2D pour obtenir une mise en correspondance optimale. Cette approche peut être trouvée dans [Behrenbruch, 2000; Marti, 2002(a) et 2002(b)].

Ruiter et *al.* [Ruiter, 2003 et 2004] ont développé un modèle biomécanique du sein pour simuler l'effet de la compression de la mammographie (par rayon X) sur la méthode de recalage automatique des images mammographiques et des images RM volumétriques du sein.

Piron et *al.* [Piron, 2003] ont examiné un système de biopsie hybride en utilisant la configuration d'un aimant de RM de norme canon-fermé, qui peut fusionner les informations de IRM pré-biopsique en temps réel avec les informations échographiques dans une seule procédure.

La signification clinique d'une mammographie intégrée au système d'imagerie échographique du sein est basée sur les données publiées que la probabilité de perdre un cancer du sein avec la combinaison de la mammographie et l'échographie est beaucoup plus petite par rapport à la mammographie seule, surtout chez les femmes ayant des seins denses.

L'efficacité de la combinaison d'un film-écran d'une mammographie avec une échographie main-libre a été étudiée par Malur et *al.* [Malur, 2001]. Elbakri et *al.* [Elbakri, 2004] ont rapporté un système numérique intégré (full-field) de mammographie (FFDM)/échographie en cours d'élaboration (voir aussi [Suri, 2005(c)]). Le recalage d'images en coupe transversale obtenue par la tomo-synthèse de la mammographie numériques et par l'échographie du sein a été étudié par Kapur et *al.* [Kapur, 2002 et 2004].

3.3.3. Validation des méthodes de recalage des images du sein

Une méthode ne peut pas être acceptée comme un outil clinique sans validation rigoureuse. La validation de la précision de recalage est une tâche difficile parce que les réalités terrain (i.e. gold standard) ne sont généralement pas disponibles. Les méthodes de recalage sont souvent validées en utilisant des marqueurs externes, les repères anatomiques, ou des cadres de repère externe comme les gold standards [Woods, 2000]. Dans la littérature,

des études sur fantôme, la soustraction des images, le calcul de la distance euclidienne entre certaines fonctions et l'inspection visuelle sont couramment utilisées dans les études de validation des outils.

Les études sur fantômes sont importantes pour l'estimation de la précision du recalage car un fantôme peut rester parfaitement immobile et peut être déplacé et tourné avec grande exactitude. Ces dispositifs sont encore largement utilisés car ils sont réutilisables, faciles d'accès, et le mouvement peut être contrôlé. Beaucoup d'auteurs ont rapporté des études sur ([Raylman, 2000; Kapur, 2002; Bakic, 2004; Elbakri, 2004]).

La soustraction des images est une méthode d'évaluation simple couramment utilisée dans le recalage intra-modalité. Wirth et *al.* [Wirth, 2002(b)] ont évalué l'efficacité du processus de recalage en utilisant la soustraction d'images obtenues à partir d'image pré et post-recalage avec des mesures de similarité quantitatives, tel que les différences quadratiques et le coefficient de corrélation. Une stratégie similaire a été appliquée au recalage d'images mammographiques [Yin, 1994; Richard, 2003], et le recalage d'images IRM-mammographiques [Davis, 1995; Huwer, 1996; Kumar, 1996; Fischer, 1999; Hayton, 1999; Rueckert, 1999].

La distance euclidienne entre des points spécifiques est un autre critère pour la validation. Les distances peuvent être calculées entre les centres de gravité des ROIs [Sanjay, 1999; Engeland, 2003; Ruiter, 2003; Suri, 2005(d)], les contours du sein [Hayton, 1999], ou d'autres repères, comme une mesure de l'erreur de recalage. Tanner et *al.* [Tanner, 2002] ont quantifié les erreurs de déplacement de leur modèle FEM pour le recalage du volume MR en calculant la moyenne et l'écart type de l'erreur de la distance euclidienne dans 12 points repères correspondants.

Un dernier critère peut également être utile, il s'agit de la vérification qualitative. L'identification des anomalies peut servir comme des références pour le recalage. En effet, la vérification visuelle qualitative est la méthode la plus évidente pour l'évaluation de l'exactitude du recalage [Vujovic, 1995 et 1997; Undrill, 1996; Rueckert, 1999; Makela, 2003; Rohlfing, 2003(a), Sanjay, 1999; Engeland, 2003].

3.4. Matériels et Méthodes

Comme il a été précisé plus haut, la méthode que nous avons utilisée pour recalculer les images IRM/CT de planification de l'IPAS sur les images échographiques est développée dans notre laboratoire Inserm U703. Elle a été déjà appliquée avec succès dans entre l'IRM et

l'échographie de la prostate pour le guidage des thérapies par laser interstitiel [Makni, 2010].

La méthode est basée sur l'algorithme de [Chui, 2003].

Avant d'expliquer l'application de cette méthode pour l'IPAS, nous allons exposer de manière succincte son principe.

3.4.1. Principe

La méthode est géométrique, donc elle se base sur l'extraction de primitives communes des deux modalités d'imagerie. Soient :

3.4.1.1. Recalage non rigide des primitives

Soient X et Y les deux ensembles de primitives définies sur les deux modalités :

$X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$, où n est le nombre de points dans l'ensemble X, et

$Y = \{y_1, y_2, \dots, y_m\}$, où m est le nombre de points dans l'ensemble Y. Dans la suite on supposera que $n > m$. Chaque point x_i, y_i est représenté par ses coordonnées homogènes.

A.1. Transformation rigide

Cette transformation a été utilisée pour centrer les données. L'algorithme Itérative Closest Point (ICP) [Best, 1992] a été utilisé pour estimer la transformation rigide optimale (3 translations et 3 rotations) qui minimise la distance quadratique entre X et Y. Cette transformation est appliquée à chaque point de l'ensemble Y.

A.2. Transformation non rigide

Pour estimer la mise en correspondance non rigide optimale entre X et Y, une transformation locale paramétrique basée sur les plaques-minces (Thin Plate Splines) [Bookstein, 1989] est utilisée. En effet, cette transformation facilite l'optimisation des correspondances car elle rapproche, de manière intermédiaire, les ensembles de points, ce qui permet de corriger les correspondances. Cette transformation peut être décomposée en deux transformations : affine et non-affine.

Le principe des plaques minces est d'évaluer la fonctionnelle f qui minimise la fonction objective suivante :

$$C = \sum_{i=1}^m \|x_i - f(y_i)\|^2 \quad (3.1)$$

Le modèle *spline* permet la décomposition de f sous la forme :

$$f = X.A + \Phi.D \quad (3.2)$$

Où $A(4 \times 4)$ est une matrice affine associée à la transformation affines et $D(m \times 4)$ est une matrice non-affine associée à la transformation élastique.

$\Phi(m \times m)$ est la matrice des distances entre les points de deux ensembles et exprimé par

$$\Phi_{ij} = \|(y_i - y_j)\|^2 \quad (3.3)$$

En combinant les équations (3.1) et (3.2), nous obtenons :

$$C = \|X^{opt} - Y.A - \Phi.D\|^2 + trace(D^T . \Phi . D) \quad (3.4)$$

Où $X^{opt}(m \times 4)$ est le sous-ensemble de X contenant les correspondants dans l'ensemble Y . L'estimation des matrices optimales A et D est faite de la façon suivante : l'algorithme ICP est utilisé pour trouver les correspondances initiales. Les décompositions QR est mise en œuvre pour décomposer la transformation en deux parties : affines et non affine. QR est appliquée sur la matrice Y :

$$Y = [Q_1 \ Q_2] \begin{pmatrix} R & \\ & 0 \end{pmatrix} \quad (3.5)$$

Ainsi en combinant les équations (3.4) et (3.5), nous obtenons :

$$\hat{D} = Q_2(Q_2^T Q_2 + I_{(m-4)})^{-1} Q_2^T X^{opt} \quad (3.6)$$

et

$$\hat{A} = R^{-1}(Q_1^T X^{opt} - \hat{D}) \quad (3.7)$$

L'estimation de \hat{A} et \hat{D} est réalisée itérativement en utilisant un algorithme d'optimisation basé sur le recuit déterministe. Pour chaque température, l'algorithme entre la résolution des correspondances et l'estimation et l'estimation de la déformation (A et D) jusqu'à convergence.

3.4.1.2. Interpolation et déformation

A ce stade de la méthode, nous avons calculé et optimisé une fonction de transformation f qui effectue un recalage non-rigide robuste entre les points marqueurs $\{x_1, \dots, x_n\}$, $\{y_1, \dots, y_n\}$. Cette transformation, étant par définition globale sur l'espace des caractéristiques, et peut alors être étendue à autres éléments de l'espace, qui peuvent être les voxels des volumes, les positions des fibres, ou de manière générale des points de repérage.

Pour étendre la transformation à tous les voxels de l'image, la méthode utilise une interpolation basée sur les fonctions radiales de base (Radial Basis Functions, RBF). L'interpolation est modélisée comme une combinaison linéaire de fonctions de translation de bases Φ et un polynôme P. Différentes fonctions de base peuvent être utilisées mais en 3D, les plus efficaces restent les fonctions linéaires :

$$\begin{aligned}\Phi(r) &= r \\ r &= (\|x - y\|)\end{aligned}\tag{3.8}$$

Ces fonctions sont combinées avec les matrices A et D pour mettre en correspondance un voxel P, de l'ensemble X avec son correspondant dans l'ensemble Y et exprimée par P_{reg} :

$$P_{reg} = P.A + \Phi.D\tag{3.9}$$

$\Phi(1 \times m)$ représente la matrice des distances quadratiques entre le voxel P et les voxels de l'ensemble Y.

3.4.2. Fusion IRM/échographie

Les voxels de volume de l'IRM (V_{IRM}) occupent des positions non-régulières après le recalage avec le volume de l'échographie (V_{Echo}).

Une interpolation est alors nécessaire pour remplir les « trous » laissés dans les voxels de (V_{fusion}) n'ayant pas d'antécédent par la fonction de transformation (f), et pour améliorer la qualité de fusion (**Figure 3.3**).

Il existe différentes approches d'interpolation et de reconstruction en imagerie médicales. Ces méthodes sont classées suivant l'approche utilisée, et les familles les plus connues sont les méthodes linéaires, quadratiques, cubiques, B-Splines, Gaussienne, de Lagrange de Hermite, etc.

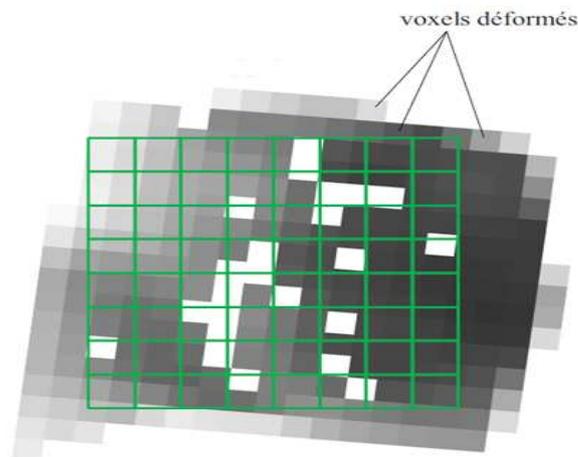


Figure 3.3. Illustration du problème d'interpolation des positions des pixels vides. La grille verte est utilisée pour déterminer les pixels vides et pour les remplir par l'intensité des pixels.

3.4.3. Évaluation de la qualité du recalage

Bien que la qualité du recalage entre deux modalités peut être évaluée qualitativement par la visualisation de la superposition des structures observées sur les deux modalités, de nombreuses métriques et indices existent et permettant de quantifier la précision du recalage. Les techniques les plus utilisées dans la littérature sont : l'erreur de localisation par recalage, la distance moyenne et la distance de Hausdorff qui permet de quantifier la distance entre deux nuages de points en prenant en compte les points les plus distants et non en moyennant la totalité. Nous allons utiliser ces métriques pour évaluer la qualité du recalage IRM-échographie par la méthode proposée dans ce chapitre.

3.4.4. Fantôme du sein

La méthode de recalage a été testée sur un fantôme physique du sein (le modèle 052A de la société CIRS) compatible avec l'imagerie multi-modalité. Ce fantôme est composé de kystes solides qui peuvent être aspirés et de matières solides qui peuvent être biopsiées (**Figure 3.4**).

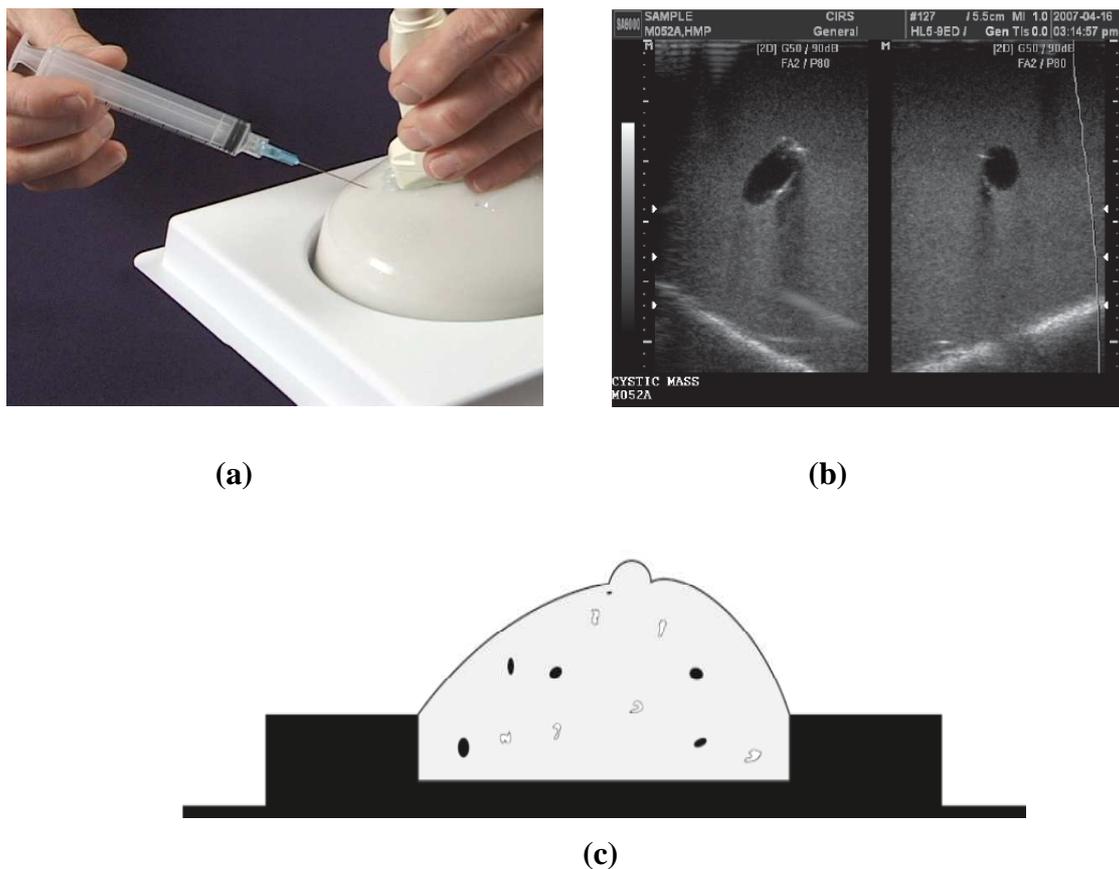


Figure 3.4. (a) Fantôme physique du sein, (b) Images échographiques. (c) Localisation des kystes dans le fantôme.

3.4.5. Acquisition des images échographiques

Les images sont acquises sur le fantôme du sein dans le laboratoire de l'unité 703 de l'Inserm. Le système d'échographie utilisé dans l'unité est un modèle portable (SonoSite, Modèle 180 Plus) équipé d'une sonde abdominale de matrice courbée et de fréquence 5 MHz (**Figure 3.5**).

Les images échographiques acquises peuvent être enregistrées en format DICOM en utilisant un logiciel d'acquisition développé à partir de la plateforme logicielle ArtiMED du laboratoire.

Cette plateforme permet de la gestion de l'échographie 3D concernant le repérage et la calibration des images échographiques. Le repérage se fait soit par caméras, soit par système électromagnétique, ou directement en main libre ou à pas régulier. En effet, la plateforme permet à un utilisateur d'acquérir des images à pas régulier sans repérage externe, ainsi la calibration dans un axe est faite. Dans les deux autres axes, la mesure de la taille du pixel se fait par comparaison d'une longueur sur l'image à un objet test (de calibrage) avec des dimensions connues.

Les séries des images acquises en main libre sont transmises en temps réel depuis la sortie *s-video* de l'appareil vers l'ordinateur, en utilisant une carte d'acquisition vidéo.

L'ensemble des images DICOM obtenues par ce logiciel forment la distribution d'images planes dans un espace référentiel 3D, dont les orientations et les espacements entre plans sont différentes et irrégulières. La conversion de ces images en une grille de données 3D formée par des voxels réguliers passe par un processus de reconstruction constitué de deux étapes majeures :

1 – Initialisation des données de la grille : les axes et la taille du volume ainsi que la taille des voxels qui sont déterminés par automatique ou semi-automatique.

2 – Interpolation des valeurs des voxels, il s'agit ici d'interpoler les données provenant des plans d'images afin d'affecter des valeurs aux voxels de la grille de reconstruction (**Figure 3.6**).



Figure 3.5. Appareil d'échographie portable SonoSite 180 Plus, et sa sonde abdominale.

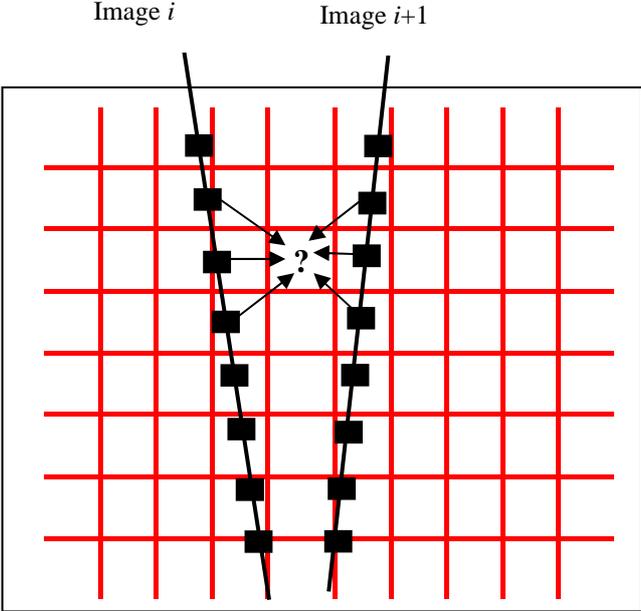


Figure 3.6. Interpolation des intensités des voxels (carrés rouges) sur la base des pixels les plus proches (carrés noirs)

3.4.6. Mise en place la méthode IPAS

Une série d'images IRM de coupes transversales a été réalisée sur le fantôme physique du sein (**Figure 3.7 (a)**). Ces images ont été utilisées pour faire une planification dosimétrique virtuelle sur une cavité sélectionnée 'cavité 1'. La **figure 3.7(a)** présente une image IRM du fantôme du sein et les cavités sélectionnées sur laquelle sera appliquée notre planification virtuelle. Comme la planification dosimétrique réelle, cette planification a commencé par faire un contourage pour définir le volume cible et qui est dans notre cas la cavité '1' (**Figure 3.7(b)**). Cette planification utilise un seul cathéter et un seul grain d'Iridium 192 appliqué sur la cavité '1' du fantôme. La **figure 3.8** montre la distribution de la dose autour de la cavité '1' selon les trois axes « coronal, axial, et transversal».

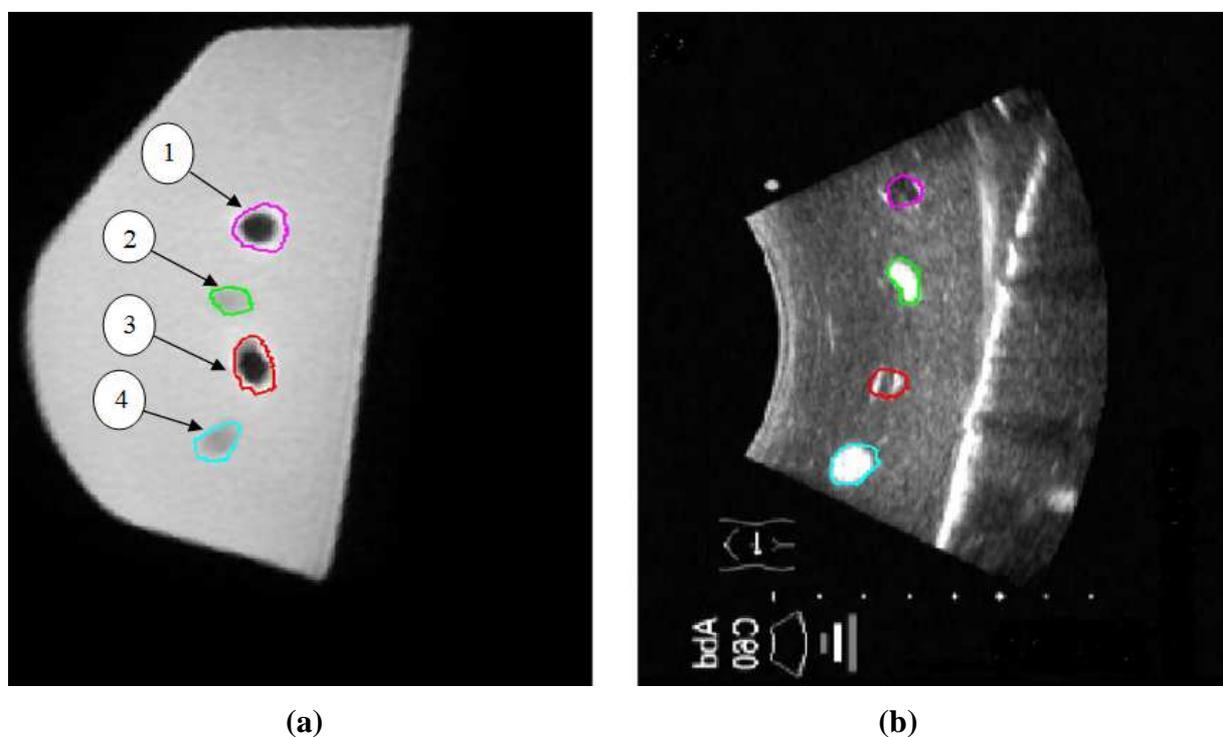


Figure 3.7. (a) Image IRM en vue de coupe sagittale du fantôme et les cavités contournées et nommées de 1 à 4, (b) les cavités correspondantes contournées par le même système de couleurs respectivement du fantôme sur les images échographiques.

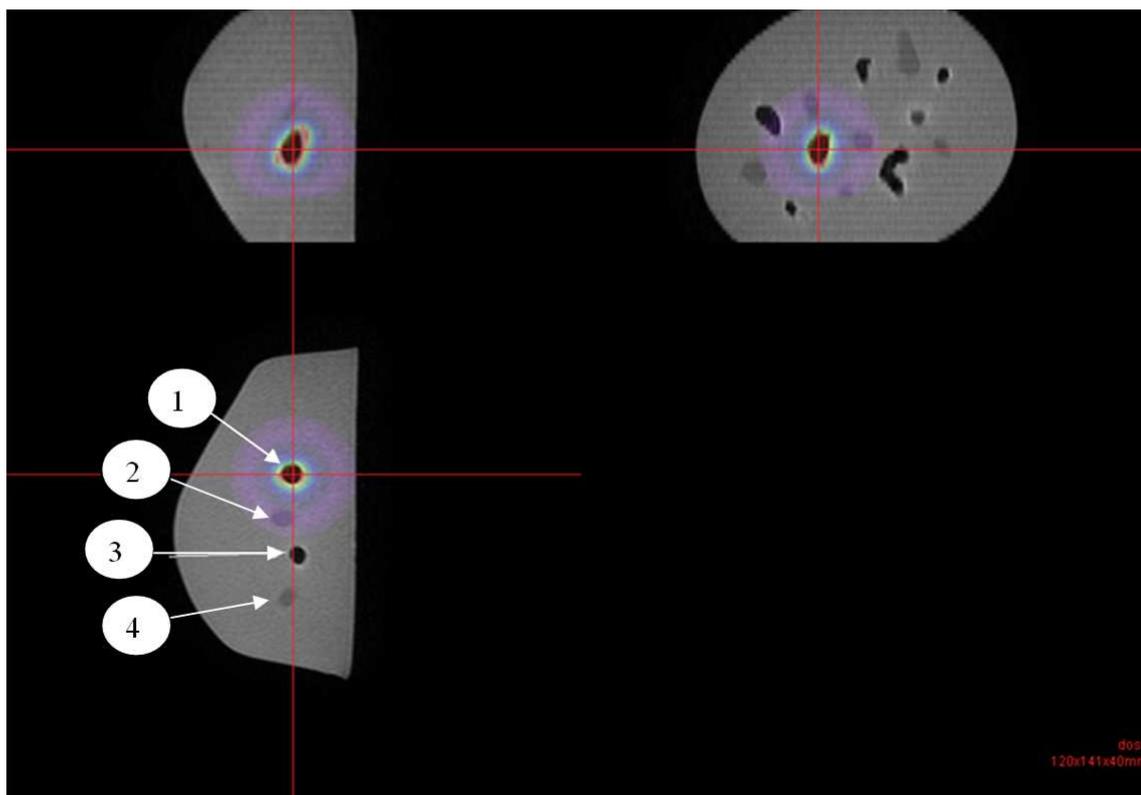


Figure 3.8. La distribution de la dose dans la cavité '1' du fantôme du sein en vue de coupe selon les trois axes « coronal, axial, et sagittal ».

3.5. Résultats

L'objectif de notre étude dans ce chapitre est de fournir au praticien un système de vérification qui lui permet de vérifier les positions des cathéters et donc la distribution de la dose dans le volume cible et les OARs directement pendant la séance de traitement de la patiente.

Le praticien réalise une imagerie échographique per-opérative pour définir les positions de cathéters et ensuite pour guider l'insertion de ces cathéters à travers le volume cible. La figure 3.9 présente les images échographiques réalisées sur notre fantôme. La figure montre aussi les quatre cavités qui sont sélectionnées sur les images IRM. La figure 3.10 présente les résultats de la fusion les images échographiques avec les images IRM.

La qualité du recalage IRM-échographie a été estimée à travers la mesure des erreurs de localisation. (Voir le **tableau 3.1**).

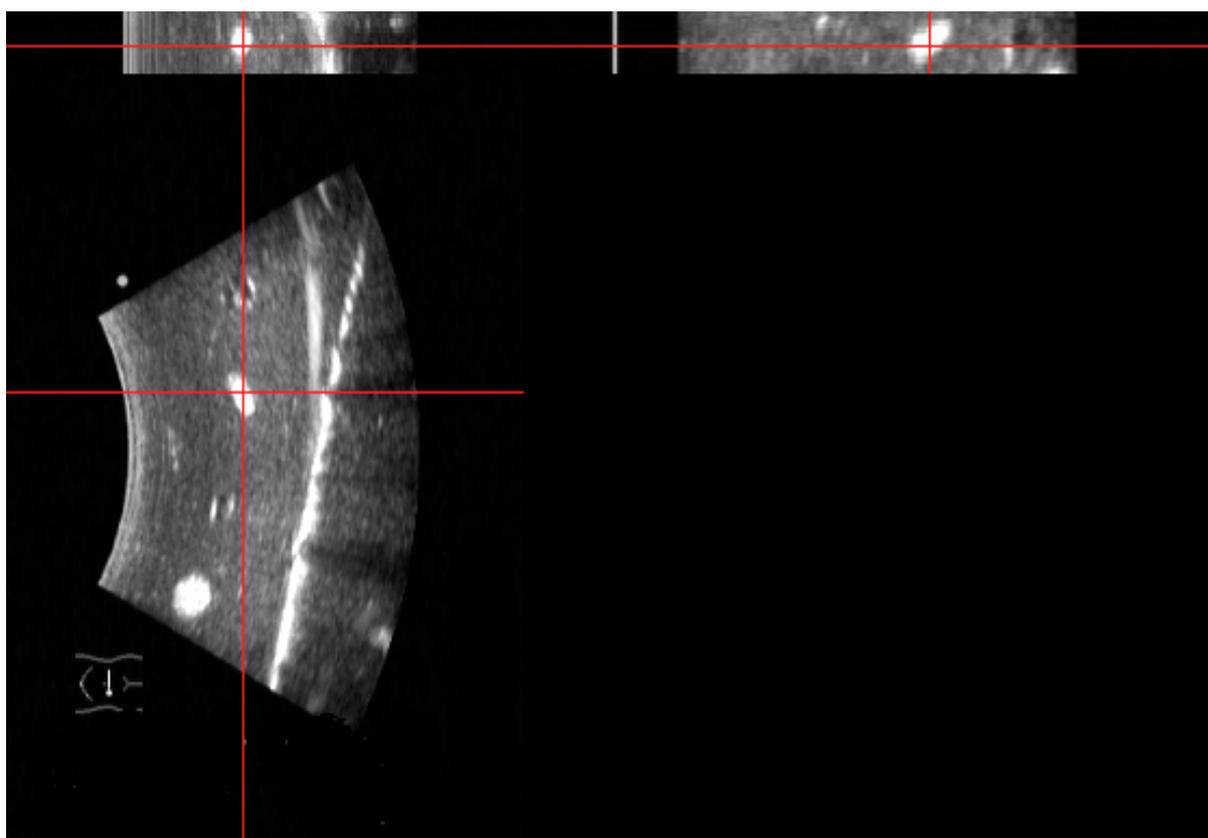


Figure 3.9. Image échographique du fantôme du sein avec les quatre cavités sélectionnées sur les images IRM.

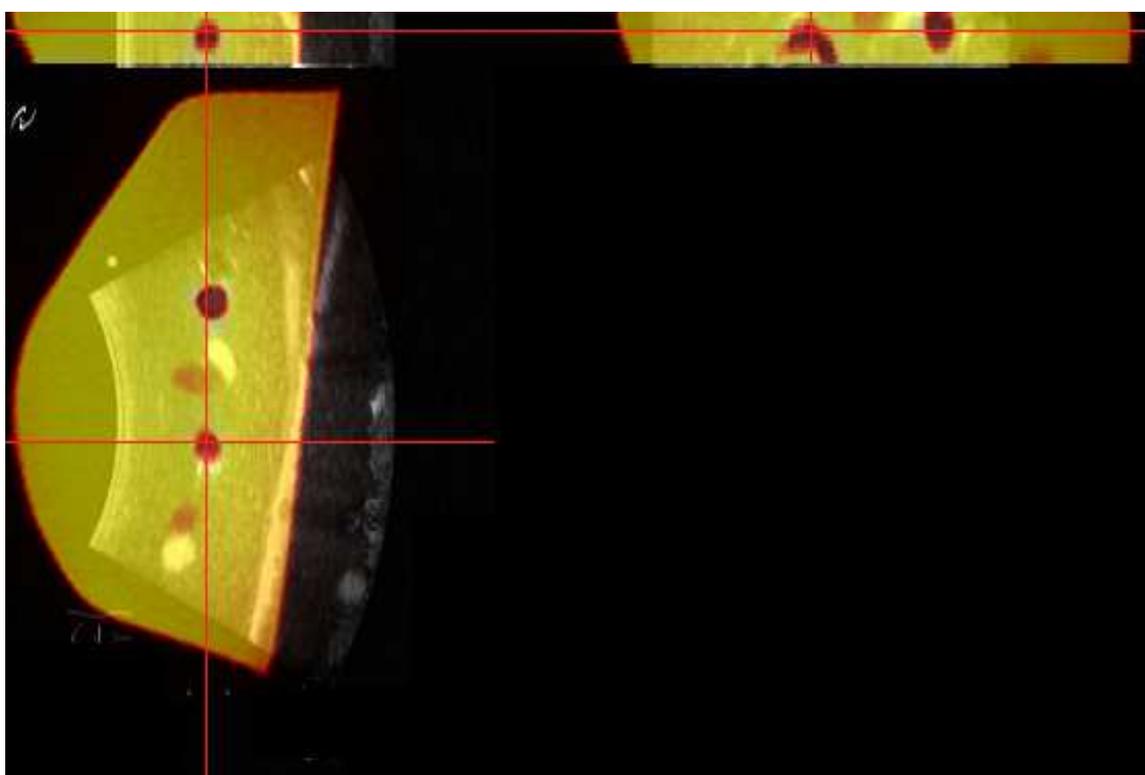


Figure 3.10. Résultat de la fusion de deux volumes d'IRM et d'échographie.

La fusion entre les données de distribution de dose planifiée sur les images IRM avec les images de l'échographie permet de prendre en compte tout changement entre la forme du volume cible et la distribution de la dose (**Figure 3.11**).

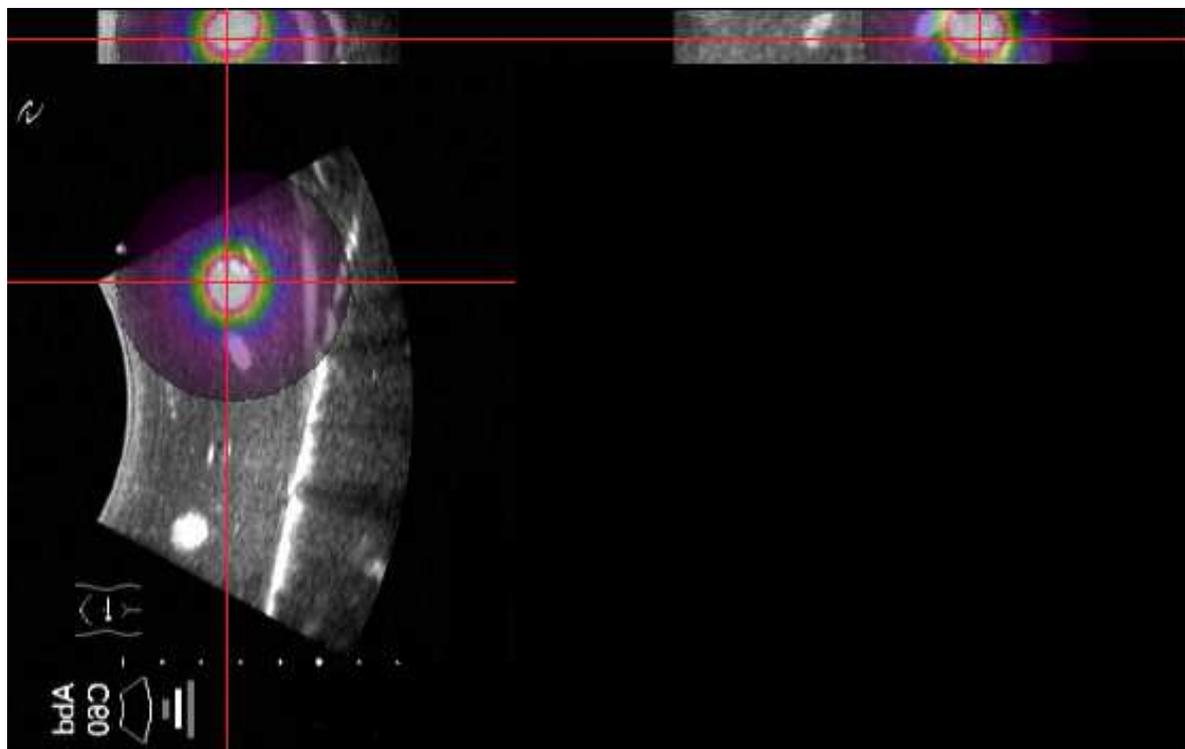


Figure 3.11. Recalage entre les images échographiques du sein et la dose planifiée sur les images IRM selon les trois axes « coronal, axial et sagittal ».

Tableau 3.1. La distance moyenne quadratique et la distance de Hausdorff calculées entre les contours dans les images IRM et échographiques recalées.

| Cibles | Distance moyenne quadratique (mm) | Distance de Hausdorff (mm) |
|----------|-----------------------------------|----------------------------|
| Cavité 1 | 4,70 | 5,60 |
| Cavité 2 | 18,27 | 19,00 |
| Cavité 3 | 16,70 | 18,02 |
| Cavité 4 | 14,27 | 15,10 |

3.6. Discussion et perspectives

Au sein de l'unité 703, une méthode de recalage 3D entre les images IRM et les images échographiques a été développée. Cette méthode de recalage se base sur un recalage élastique géométrique mettant en correspondance deux ensembles des points sélectionnés par un expert sur les deux modalités. Cette méthode a été appliquée avec succès pour le guidage de la PDT (Photo Dynamique Therapy) pour le cancer de la prostate.

Cette méthode de recalage a été exploitée pour aborder une question importante celle de la précision de positionnement et d'insertion des cathéters en positions réelles dans le sein par rapport à celles de la planification au cours de la réalisation de la méthode IPAS. En effet, un point important doit être contrôlé pour assurer l'application de cette méthode avec la précision nécessaire, c'est la précision de la définition du volume cible sur les images CT/IRM. Actuellement, la définition du volume cible sur les images de planification se fait par la segmentation soit manuelle ou automatique. La segmentation manuelle repose sur l'intégration de toutes sortes des connaissances de l'expert pour délimiter au mieux les structures. Par contre la définition du volume cible par des méthodes de segmentation automatique peut être rapide, robuste et reproductible mais au jour d'aujourd'hui les différentes techniques proposées en traitement d'images restent moins précises que l'expert et ne modélisent pas en totalité les connaissances a priori.

De plus, la segmentation est une étape préalable à la dosimétrie, il serait donc intéressant de comparer non pas les segmentations manuelle et automatique mais plutôt la répartition de dose suite à un contourage manuel et une répartition de dose calculée suite à une définition automatique des structures. C'est une perspective que nous envisageons comme suite pour ce travail. D'autant plus que dans l'Unité 703, ce genre d'étude a été déjà réalisé pour la dosimétrie en radiothérapie du cancer de la prostate.

Un autre avantage de l'utilisation la méthode IPAS pour le traitement du cancer du sein par rapport au traitement par la radiothérapie externe concerne le problème des mouvements respiratoire per-opératoire. Contrairement à la radiothérapie, dans l'IPAS la source d'énergie est directement dans la cible et donc bouge et se déforme avec elle et par conséquent pas de besoin de les prendre en compte ou de les corriger.

3.7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré, grâce à des expérimentations préliminaires, que la fusion des données de planification pré-opératoire avec les images échographiques per-opératoire pourrait être une solution pratique et efficace pour guider l'insertion et le positionnement des cathéters et ainsi mieux respecter les marges de sécurité.

Ce type des solutions basées sur le recalage d'images multimodalité a déjà été proposé et expérimenté, comme il a été montré dans la section état de l'art, dans les thérapies du cancer du sein. Cependant, l'avantage de la méthode utilisée dans ce chapitre est l'obtention d'un recalage précis et robuste, tout en minimisant l'intervention de l'utilisateur.

D'un autre côté, l'un des aspects importants pour l'amélioration de ce type de thérapie est la correction en temps réel du positionnement des cathéters en fonction du déplacement et des déformations qui auraient lieu, de manière dynamique, au cours de leurs insertions. Ce problème est traité dans certaines méthodes dans le contexte des biopsies ou de la curiethérapie pour le cancer de la prostate. La méthode utilisée ici pourrait permettre la correction de ces mouvements/déplacement en calculant de nouvelles trajectoires d'insertion des cathéters. Ces dernières seront calculées par interpolation à partir du résultat du recalage non rigide.

Chapitre IV

Thérapie focale du cancer du sein par
thermothérapie par laser interstitiel : Une
alternative ?

Sommaire

4.1. Introduction

4.2. Etat de l'art de la LITT du cancer du sein

4.2.1. Principe du LITT

4.2.2. Evaluation du LITT

4.3. Matériels et méthodes

4.3.1. Mise en place expérimentale de cancer du sein

4.3.1.1. Source du laser

4.3.1.2. Modèle préliminaire (sein de dinde)

4.3.2. Modélisation

4.3.2.1. La géométrie

4.3.2.2. Modèle de la distribution de la lumière

4.3.2.3. Modèle de la distribution de la chaleur

4.3.2.4. Modèle de dommage thermique

4.3.2.5. Implémentation numérique

4.4. Résultats

4.5. Discussion

4.6. Conclusion

4.1. Introduction

L'histoire naturelle du cancer du sein a été présentée et discutée dans le premier chapitre de cette thèse. Nous avons discuté les rationnels de l'utilisation de la méthode IPAS comme une alternative de l'irradiation totale du sein. Ensuite, nous avons présenté les différentes modalités de réaliser une IPAS. Nous avons souligné le fait que cette méthode est utilisée de plus en plus comme une alternative suite à une chirurgie conservatrice chez certaines patientes. Parmi les modalités de l'IPAS, nous avons choisi la curiethérapie interstitielle (multi-cathéters) de haut débit de dose, vu son plus grand recul.

L'utilisation de la curiethérapie interstitielle pour l'IPAS repose sur l'insertion des cathéters dans le lit chirurgical et mise en place des graines radioactives pour délivrer dans un volume planifié la dose prescrite. Mais cette technique basée sur les rayonnements (rayons-X, gamma, etc.), donc elle est considérée comme une méthode invasive. Aussi, cette méthode est coûteuse pour des raisons de la radioprotection et le besoin des vérifications à différents stades comme les positions et longueurs des cathéters, les positions et les temps d'arrêt des graines radioactives, etc. De plus, le résultat esthétique est jugé médiocre en post-traitement dans 20 à 28 % des cas.

L'utilisation des techniques ablatives et mini-invasives dans le traitement des patientes porteuses d'un cancer localisé du sein (*in-situ*) comme une alternative aux méthodes de traitement invasives (la radiothérapie et la curiethérapie) et les méthodes radicales de traitement reste toujours une question ouverte. Ce type de traitement, dite thérapie focale, est défini comme une technique permettant de réaliser l'ablation des régions cancéreuses du sein et qui ne dépassent pas 4 cm (dans le cas général) tout en épargnant les tissus sains.

Pour ces raisons certaines équipes travaillent sur le développement de méthodes non invasives de traitement pour les cancers de petites tailles. En fait, plusieurs techniques ont été proposées et testées, on cite par exemple la cryothérapie [Roubidou, 2004; Staren, 1997], les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) [Wu, 2005 et 2003], l'ablation par radiofréquence (RFA) [Noguchi, 2006; Burak, 2003], l'ablation par micro-ondes [Zastrow, 2010, Converse, 2006] et la thermothérapie par laser interstitiel (LITT) [Dowlatshahi, 2010, 2004, 2002, et 2000; Bloom, 2001; Akimov, 1998; Harries, 1994]. Ces techniques se différencient, l'une par rapport à l'autre, par la forme et la quantité d'énergie déposée dans la zone des tissus à détruire. Toutefois, ces techniques ne sont pas encore au point, ne disposent pas d'une technologie facilement utilisable et nécessitent encore des évaluations plus approfondies.

La thermothérapie par laser interstitiel (LITT) est une technique mini-invasive en cours d'évaluation. Cette technique est basée sur l'émission de laser de faible puissance, délivrant une énergie lumineuse à l'aide de système optique adapté (diffuseur). La LITT provoque une zone de nécrose de coagulation dont le volume doit être contrôlé tout en réduisant les effets sur les tissus adjacents.

Plusieurs études cliniques ont été conduites sur la faisabilité de la LITT pour le traitement de cancer localisé du sein chez la femme. Les premiers résultats de l'utilisation de la méthode LITT comme une option de gestion de cancer du sein de petite taille ont été présentés par Harries et *al.* [Harries, 1994]. Dans cette étude, le critère de sélection des patientes est un volume de cancer inférieur à $1,5 \text{ cm}^3$. L'ablation du cancer a été faite sous guidage par imagerie (échographie, CT, IRM, et mammographie stéréotaxique). Pour certaines études, le taux de succès atteignait 90%. Les auteurs ont conclu que l'ablation par la méthode LITT est prometteuse, encourageante mais ces résultats ne sont pas suffisants pour proposer cette technique en toute sécurité de façon exclusive aux patientes.

Par conséquent, il est nécessaire, pendant le traitement, de disposer d'informations précises sur l'étendue du dommage thermique dans les tissus. La modélisation de l'interaction laser-tissu est bénéfique pour analyser et optimiser des paramètres régissant les procédures chirurgicales planifiées du laser. Néanmoins, il est nécessaire de disposer d'un modèle adéquat qui garantie l'exactitude du traitement par laser. Très peu des modèles de simulation de dommage thermique pour le cancer du sein ont été proposés dans la littérature [Robinson, 1998]. Cependant, la plupart des modèles proposés pour d'autres localisations (prostate, foie, lipolyse, ...) reposent beaucoup sur la simplification du problème réel, comme par exemple des simplifications dans la géométrie qu'ils offrent ou dans le système d'équations qu'ils utilisent. Certains modèles, utilisant l'équation de bio-chaleur, négligent le rôle des changements dans les propriétés des tissus pendant le processus d'élévation de température. Ces modèles sont peu réalistes surtout compte tenu des températures élevées [Chang, 2003].

Dans ce chapitre, nous proposons un modèle de simulation 3D pour estimer la diffusion de chaleur dans les tissus et le dommage résultant et nous le validons par des expérimentations *ex-vivo*.

4.2. État de l'art de la LITT dans le cancer du sein

4.2.1. Principe de la LITT

La thermothérapie par laser interstitiel (LITT), également connue sous les noms de thérapie thermique interstitielle, thermothérapie induite par laser ou encore, thérapie interstitielle au laser, est un procédé chirurgical par lequel les tissus mous de l'organisme sont détruits par la température élevée produite par l'absorption locale de l'énergie du laser. Cette procédure est généralement réalisée au moyen d'un *rayonnement* optique dont la longueur d'onde se situe dans une gamme proche de l'infrarouge (entre 700 et 1400 nm environ).

Pour ce type de traitement, un applicateur laser de diffusion ou une fibre nue sont placés au sein de la tumeur. Une fois la lumière absorbée par les tissus, elle se transforme en d'autres formes d'énergie provoquant une élévation de la température locale conduisant à des effets biologiques. Ces effets biologiques dépendent de la longueur d'onde de la lumière du laser, la puissance du laser, la durée d'irradiation, la perfusion sanguine et les propriétés optiques et thermiques des tissus concernés [Mohammed, 2005].

Les effets de l'interaction laser-tissus peuvent être classés principalement en quatre types : les effets photochimiques, photothermiques, photomécaniques, et les effets photoablatifs. Ces effets dépendent uniquement de la durée de l'irradiation pour un même laser et milieu. L'énergie thermique déposée et les effets biologiques sont nécessaires afin d'atteindre un résultat thérapeutique. Plus de détails sur les effets biologique de l'interaction laser-tissus sont présentées dans l'**annexe A**.

Les photons absorbés par les tissus du sein se transforment en énergie thermique en provoquant une élévation de la température locale. Une coagulation et un effet hyperthermique sont produits par l'absorption des photons et la conduction de chaleur, ce qui entraîne respectivement une destruction immédiate ou retardée des tissus. La **figure 4.1** présente le principe de la méthode LITT. A partir de cette illustration, il en sort que l'application de la LITT dans la tumeur cible génère généralement trois régions : une région de coagulation, une région de dommage cellulaire irréversible, et une région de dommage réversible. Plus des détails sur les régions générées par l'application du laser ont présentés dans la section (Interaction Laser-Tissus).

Un protocole pour l'application de la méthode LITT a été développé dans notre laboratoire comme traitement focal des cancers de prostate chez l'homme. Ce protocole se

base sur l'utilisation d'un modèle animal de cancer de prostate permettant d'obtenir des volumes de nécroses reproductibles pour une énergie donnée [Colin, 2010].

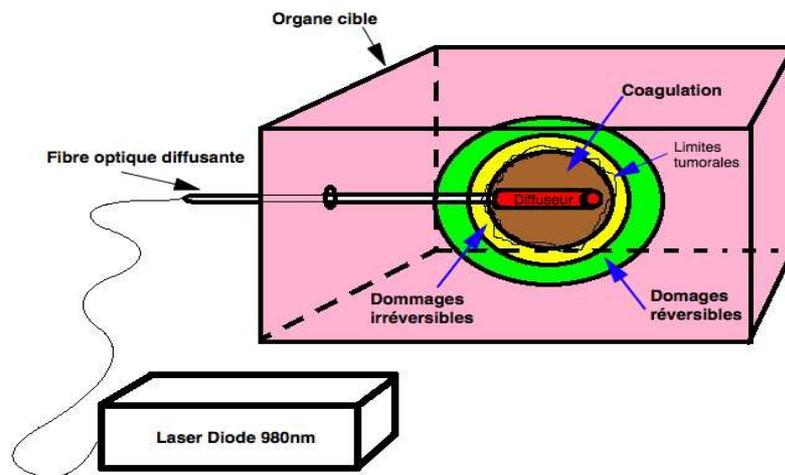


Figure 4.1. Principe de l'ablation par laser interstitiel (LITT) (Source [Colin, 2010]).

4.2.2. Évaluation de la LITT

A ce jour, toutes les études cliniques réalisées se sont intéressées à l'étude de faisabilité de mise en place d'un protocole de la technique LITT [Harries, 1994; Mumtaz, 1996; Akimov, 1998 ; Robinson, 1998; Basu, 1999; Bloom, 2001; Dowlatshahi, 2002; Minhaj, 2002; Haraldsdóttir, 2008; Van Esser, 2009]. Le tableau 4.1 présente un résumé de ces études. De ce tableau, il en découle que la principale différence entre ces études est le nombre de patientes (nombre croissant, jusqu'au 54 patientes [Dowlatshahi, 2002]). Six études ont testé cette méthode sur le cancer du sein localisé au stade précoce, *non-invasive*, et de types (T₁-T₄) [Mumtaz, 1996; Robinson, 1998; Bloom, 2001; Dowlatshahi, 2002; Minhaj, 2002; Van Esser, 2009], deux études ont appliqué cette méthode au cancer de sein invasif et des types (T₁-T₄, et pN₀ - pN₃) [Akimov, 1998 et Haraldsdóttir, 2008], une seule étude a testé la méthode LITT au cancer du sein de type fibroadénome [Basu, 1999], et une seule étude n'a pas cité le type de cancer utilisé dans ces investigations [Harries, 1994].

Six études ont utilisé une diode laser (Diomed) avec les longueurs d'ondes ($\lambda=805$ nm, et $\lambda=980$ nm), [Harries, 1994; Mumtaz, 1996; Bloom, 2001; Dowlatshahi, 2002; Minhaj, 2002; Haraldsdóttir, 2008]. Les auteurs ont considéré que ce type de source laser est facile à utiliser et à transporter également. En revanche, quatre études ont utilisé une source laser de type Nd:YAG (Neodymium-doped: Yttrium Aluminium Garnet) avec des longueurs d'ondes

($\lambda=1045$ nm, et $\lambda=1064$ nm), [Akimov, 1998; Robinson, 1998; Basu, 1999; Van Esser, 2009]. Les auteurs ont considéré ce type de source laser techniquement simple, avec une toxicité réduite, et peut être facilement intégré dans le bilan radiologique ou dans le schéma de traitement des patientes. Une seule étude a utilisé la source Nd:YAG dont la longueur d'onde ($\lambda=1064$ nm) en mode pulsé [Akimov, 1998]. Ce mode utilise une fréquence de pulse de 20 Hz, et la durée d'impulsion est de 100 μ sec. La durée d'irradiation en mode pulsé varie entre 10 et 15 minutes.

Toutes les études présentées dans le tableau ont utilisé le laser de faible puissance (entre 2 et 10 Watts) et un temps d'irradiation entre quelques secondes (30 s) et quelques minutes (30 min). Le produit de la puissance (en Watt) et le temps d'irradiation des tissus (en secondes) présente l'énergie déposée (en Joule) dans ces tissus. L'énergie dans les études mentionnées, varie entre 25 J et 12,6 kJ.

Des travaux en été menés pour trouver une corrélation entre l'énergie déposée et le volume de tissu coagulé, il a été déterminé que 1400 Joules d'énergie était nécessaire pour avoir une nécrose complète de volume de 1 cm³ [Dowlatshahi, 1995, 1996, et 2000; Bloom, 2001].

Dans les études : [Harries, 1994; Mumtaz, 1996; Akimov, 1998; Dowlatshahi, 2000; et Haraldsdóttir, 2008], la zone de tissus touchant les extrémités de la fibre laser a été carbonisée pour permettre le plus grand diamètre possible. Dans l'étude d'Akimov, la zone carbonisée autour de la fibre laser s'étendait jusqu'au 4 mm de la fibre. En revanche, l'équipe de Robinson a utilisé un système de refroidissement pour réduire ces effets.

Pour le contrôle du traitement, dans quatre des dix études [Robinson, 1998; Bloom, 2001; Dowlatshahi, 2002 ; Haraldsdóttir, 2008], l'aiguille de fibre à été insérée dans la tumeur sous guidage par imagerie mammographique stéréotaxique et la procédure de LITT aussi a été contrôlée par imagerie. Quatre études ont utilisé le guidage échographique pour guider l'orientation de l'aiguille de la fibre en temps réel, [Harries, 1994 et Akimov, 1998; Basu, 1999; Haraldsdóttir, 2008; Van Esser, 2009]. Dans l'étude de Harries, des images IRM ont été réalisées avant et après la LITT. Haraldsdóttir et al., ont utilisé l'imagerie échographique pour mesurer la taille de la tumeur et la distance entre la tumeur et la peau et la tumeur et la paroi thoracique.

Tous les auteurs de ces études ont calculé le volume de la nécrose à partir des images réalisées après la procédure, puis ils ont utilisé l'histologie pour déterminer l'extension de la

coagulation post-LITT. Chaque fois une étude de corrélation entre les volumes de l'imagerie et de l'histologie a été réalisée.

Deux études seulement ont proposé une méthode pour calculer le volume de la nécrose [Dowlatshahi, 2000 et 2002 ; Haraldsdóttir, 2008]. Les deux groupes ont utilisé deux méthodes différentes pour calculer le volume bien que le même type de laser a été utilisé pour le traitement: Diode Laser (Diomed) avec la même longueur d'onde ($\lambda=805$ nm).

Dowlatshahi et *al.* ont considéré la région tumorale sphérique. Ils ont considéré le diamètre maximum de la tumeur mesuré plus 0,5 cm de marge. Le volume thermique est considéré comme une sphère de rayon (r) (voir la **Figure 4.2**). Le volume peut être calculé, donc, à partir de la formule suivante :

$$V = \frac{4 \pi}{3} \times r^3 \quad (4.1)$$

où r représente le rayon de la tumeur mesuré plus une marge de 0,5 cm.

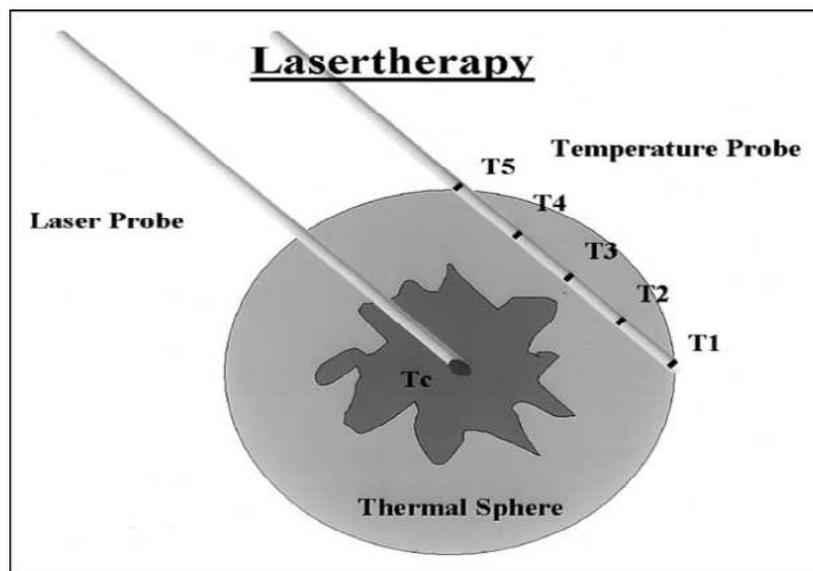


Figure 4.2. Schéma d'une fibre laser insérée dans un cancer de sein et une sonde multi-détecteurs pour mesurer la température dans les différentes positions: T₁, T₂, ..., T₅. (Source [Dowlatshahi, 2000 et 2002]).

Haraldsdóttir et *al.* ont utilisé une autre formule pour calculer le volume de la nécrose. Cette formule a été proposée par **Carlsson et al.** en 1983. Elle peut être exprimée sous la forme :

$$V = \alpha \times \frac{\beta^2}{2} \quad (4.2)$$

où α : présente la plus grande largeur de la nécrose,

β : présente le diamètre maximal perpendiculaire à la largeur de la tumeur ou la nécrose (Figure 4.3).

Dans une autre étude réalisée dans notre laboratoire [Colin, 2010], pour le traitement du cancer de la prostate par LITT. La forme de la nécrose, estimée par l'imagerie IRM a été considérée elliptique correspondant à la partie diffusante de la fibre (figure 4.3). Le volume de la nécrose est donc calculé à partir de la formule du volume d'une ellipse :

$$V = \frac{4 \pi}{3} \times a \times b \times c \quad (4.3)$$

où a, b, c , sont les longueurs des demis-axes de l'ellipsoïde.

Si ($b = c$) on obtient un ellipsoïde appelée **ellipsoïde de révolution** ou **sphéroïde** et l'équation devient :

$$V = \frac{4 \pi}{3} \times a \times b^2 \quad (4.4)$$

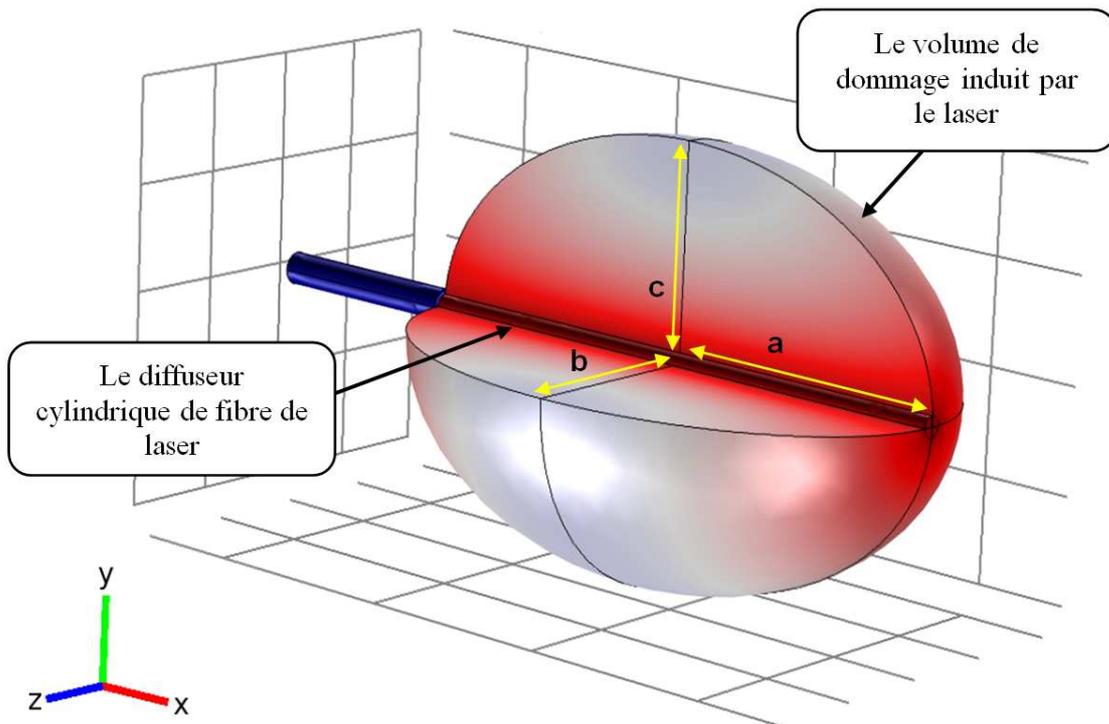


Figure 4.3. Forme elliptique de dommage induit autour de la fibre, où a, b, c , sont les rayons principaux du dommage elliptique.

Les complications accompagnant la LITT ont été mentionnées dans deux études: Des ruptures gazeuses ont été notées comme une complication sérieuse dans l'étude de [Akimov, 1998] et une petite partie de la peau du sein de la patientes (4×3 mm) a été brûlée dans l'étude de [Dowlatshahi, 2002]. Aucun chiffre, cependant n'a été présenté dans ces études concernant la sensibilité et la spécificité de la méthode LITT.

Le ratio de l'ablation complète du carcinome du sein réalisé par LITT varie entre 0 et 100% des patientes traitées. Quatre études n'ont pas mentionné ce ratio [Robinson, 1998; Basu, 1999; Bloom, 2001; Minhaj, 2002].

Quatre études ont utilisé des expérimentations *ex-vivo* pour déterminer le maximum d'énergie nécessaire pour détruire le maximum de volume de tumeur [Akimov, 1998; Robinson, 1998; Minhaj, 2002; Van Esser, 2009].

De toutes les études sus-mentionnées, des conclusions intéressantes émergent. Harries et al. ont conclu que l'évaluation des dommages résultants par l'échographie sont inexactes, en revanche l'imagerie CT ou IRM peut être plus utile. Aussi, la coagulation par LITT est simple, sûr et peut produire une nécrose de dimensions prévisibles. Mumtaz et al. ont conclu que les images IRM avec l'injection de Gadolinium peuvent améliorer la définition de la nécrose étendue induite par le LITT et la tumeur résiduelle après le LITT.

Akimov et al. ont conclu que la méthode LITT pourrait également être testée pour le traitement palliatif de certain patientes atteintes d'un cancer du sein de stade avancé (stade III ou IV), en utilisant plusieurs fibres à la fois.

Haraldsdóttir et Van Esser. ont conclu que les petits cancers de sein (< 20 mm) peuvent être traité radicalement par la LITT.

Tableau 4.1. Résumé des études de l'évaluation du traitement par la thermothérapie par laser interstitiel (LITT) pour l'ablation de cancer du sein

| Référence | No.* des Patients (Fibres) | Type de tumeur | Type de Laser | Puissance utilisée (Watts) | Temps d'exposition | Guidage d'insertion | Vol. de Nécrose sur l'image | Vol. de Nécrose sur histo.* | Ablation Complète (%) |
|-----------------------|----------------------------|---|---|----------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Harries, 1994 | 44 (1) | Non mentionné | Diode (805 nm) D.* = 400µm | (2 - 3) W | 500 - 750 s | Echo/ IRM | 8 - 18 mm (après 48h) | 10 - 12 mm (après 48h) | 98% |
| Mumtaz, 1996 | 20 (1) | T ₁ - T ₄ | Diode (805 nm) D.* = 400µm | 2 W | 500 s | IRM | 8 - 40 mm MD* = 21 mm | 4 - 33 mm MD* = 20mm | 0% |
| Akimov, 1998 | 35 (1) | T ₁ - T ₃ <i>inv</i> * | Nd: YAG (1064 nm) Mod pulse | (2,5 -6) W | 10 - 15 min (50- 55)°C | Echo | 10 - 60 mm MD* = 30 mm | Non mentionné | 71% |
| Robinson, 1998 | 3 échant* (1) | T ₁ | Nd: YAG LD.* = 20 mm D.* = 1,9 mm | (7 - 20) W | 30 s → 270 s (56 °C) | Mammo.* Stéréo.*/ Echo | ~30 mm | 28 - 32 mm MD* = 30mm | Non mentionné |
| Basu, 1999 | 30 (1) | Fibro- adénome ≤ 20 mm | Nd: YAG (1064 nm) D.* = 600µm | 2 W | 300 s | Echo | (2,17±1,03) cm ³ | (2,60±0,79) cm ² | Non mentionné |

(Tableau 4.1: 1/2) ...

Tableau 4.1. : Suite ...

| Référence | No.* des Patients (Fibres) | Type de tumeur | Type de Laser | Puissance utilisée (Watts) | Temps d'exposition | Guidage d'insertion | Vol.* de Nécrose sur l'image | Vol.* de Nécrose histo.* | Ablation Complète (%) |
|---------------------------------|----------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Bloom, 2001 | 40 (1) | T ₁ | Diode (805 nm) D.* = 400µm | (5 - 10) W | Non mentionné | Mammo.* Stéréo.* | 5 - 23 mm | Non mentionné | Non mentionné |
| Dowlatshahi, 2000 - 2002 | 54 (1) | T ₁ -T ₂ < 15 mm | Diode (805 nm) D.* = 400µm | (5 - 10) W | 20 min 60°C | Mammo.* Stéréo.* | 5 - 23 mm MD* = 12 mm | Non mentionné | 70% |
| Minhaj, 2002 | Fantôme de sein (1) | Tissus type T | Diode (980 nm) D.* = 400µm | 8 W | 10 min 63°C | Mammo.* | (20×25) mm | Non mentionné | Non mentionné |
| Haraldsdóttir 2008 | 24 (1 - 4) | pN ₀ - pN ₃ <i>inv</i> * | Diode (805 nm) D.* = 600µm | 3 W | 30 min 48°C | Mammo.* Stéréo.* | 5 - 35 mm MD* = 14 mm | 10 - 60 mm MD* = 30 mm | 0 - 100 % (33%) |
| Van Esser, 2009 | 14 (1) | T ₁ < 20 mm | Nd: YAG (1045 nm) LD.* = 25 mm | 7 W | 15 - 30 min (21,4 min) | Echo | 2 - 40 mm | 8 - 37 mm MD* = 17 mm | 50% |

*Où : No.: Nombre; échant. : Échantillon; MD: diamètre médian; D.: Diamètre de fibre diffusant; LD. : La longueur diffusant de fibre; *inv.*: invasive; histo. : Histologique; Mammo. : Mammographie; Stéréo. : Stéréotaxique ; Vol. : Volume.

4.3. Matériels et méthodes

Comme il a été mentionné plus haut, dans notre laboratoire un travail est en cours pour la mise en place d'un protocole de thérapie par laser thermique interstitiel. Dans le cadre de ce projet, on a mis en place une simulation de ce traitement et une méthode d'estimation du dommage. Ce dernier été corrélé avec succès aux volumes mesurés en imagerie et en histologie [Colin, 2011 ; MARQA, 2011]. Dans cette section sera présentée une adaptation de cette modélisation aux tissus du sein.

4.3.1. Mise en place expérimentale de cancer de sein

4.3.1.1. Source de laser

La source laser utilisée dans les expérimentations est de type diode laser émettant à une longueur d'onde ($\lambda = 980 \text{ nm}$), (Pharaon 980, Osyris, Hellemmes, France). Cette unité diffuse avec une puissance maximale 25 Watts. Elle fonctionne en deux modes: continu et pulsé (**figure 4.4 (a)**). Elle est équipée de fibres de diffusion cylindrique (FDC) de 10 mm de longueur diffusante et avec un diamètre intérieur de $500\mu\text{m}$ (**figure 4.4 (b)**).

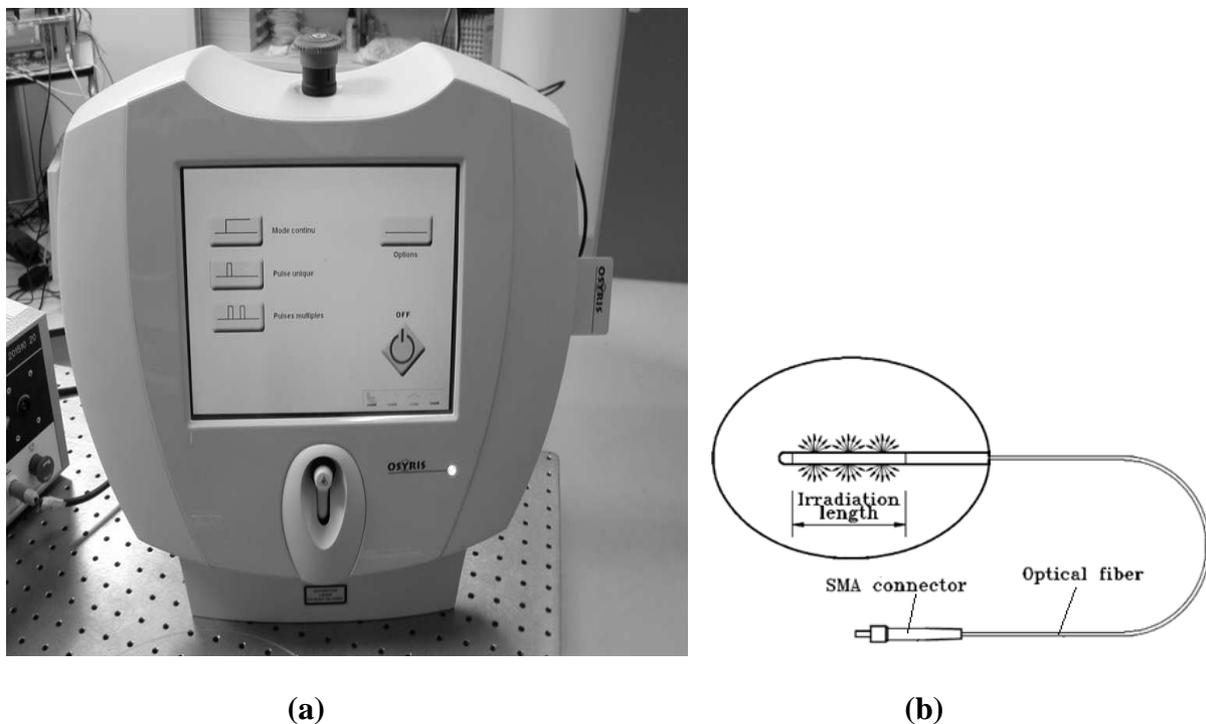


Figure 4.4. (a) Unité diode de laser émettant à 980 nm (Pharaon 980, Osyris, Hellemmes, France). (b) Fibre de diffusion cylindrique (FDC).

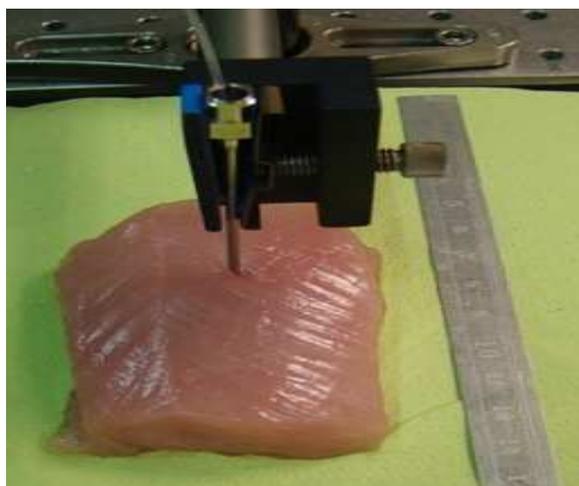
4.3.1.2. Modèle *ex-vivo*

Pour avoir des résultats préliminaire sur la distribution de chaleur et le volume de dommage thermique induit dans le sein, la méthode LITT est appliquée sur les tissus de poitrine de dinde *in-vitro*. Ce modèle préliminaire est largement utilisé pour les thérapies du sein. Le but étant de déterminer les paramètres laser pour avoir un volume de dommage de 1 cm^3 . Six échantillons de sein de dinde ont été préparés. Les dimensions des échantillons préparés étaient de $50 \times 50 \times 20 \text{ mm}^3$ (**Figure 4.5 (a)**).

En bénéficiant de l'expérience acquises au sein du laboratoire U703 au niveau des paramètres physiques utilisées dans les expériences de la LITT sur la prostate, des configurations ont été présélectionnées. Le temps d'irradiation était choisi à 125 secondes. Les puissances fournies par la source de laser étaient : 5, 6, 7, 8, 9, et 10 watts.

Un thermocouple (Omega[®], TC-Omega, USA/Canada) a été utilisé en mode '*analogique*' pour mesurer les températures initiales et maximales. La température initiale mesurée dans tissus était $(34 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$.

Pour analyser le résultat du tir laser, une mesure macroscopique a été réalisée en mesurant les axes de la nécrose. La zone nécrosée a été coupée en 2 en suivant l'axe de la fibre. La **figure 4.5 (b)** présente la forme de dommage thermique résultant. Cette forme est elliptique et correspond à la longueur de la partie cylindrique diffusante de la fibre optique.



(a)



(b)

Figure 4.5. (a) Échantillon de poitrine de dinde sur laquelle on a appliqué la méthode LITT (b) Le dommage thermique réalisé après application de laser de puissance 8 watts pendant 125 secondes, et l'énergie déposée est 1225 joules avec une règle pour mesurer les dimensions du dommage. La forme de dommage thermique est elliptique.

4.3.2. Modélisation

Dans cette section est présenté le modèle de simulation de diffusion de chaleur et du dommage thermique. Ce modèle utilise la méthode des éléments finis pour résoudre la problématique de l'équation de la distribution de la lumière du laser (4.5) et l'équation de bio-chaleur (4.8). Les propriétés optiques et thermiques utilisées dans le modèle ont été extraites de la littérature pour les tissus du sein chez la femme ([Spinelli, 2004; Zastrow, 2010; Sun, 2008]). Dans les paragraphes qui suivent, nous allons décrire les différentes étapes pour construire ce modèle :

4.3.2.1. La géométrie

Les dimensions des échantillons préparés et les dimensions de la fibre optique utilisés dans les expériences ont été utilisées pour définir les dimensions du modèle géométrique. La fibre optique diffusante a été définie comme un cylindre de longueur 10 mm et de diamètre 500 μm . Ce cylindre diffusant est considéré inséré dans un milieu homogène de dimensions $50 \times 50 \times 20 \text{ mm}^3$ représentant le tissu du sein (**Figure 4.6(a)**).

La simulation de la méthode LITT est basée sur la méthode des éléments finis (FEM). Le point de départ pour la méthode des éléments finis est le maillage (*Mesh*) qui peut être décrit comme la subdivision de la géométrie d'un objet en petites unités d'une forme simple (triangles, carrés, ...), appelées *les nœuds*, (**Figure 4.6(b)**).

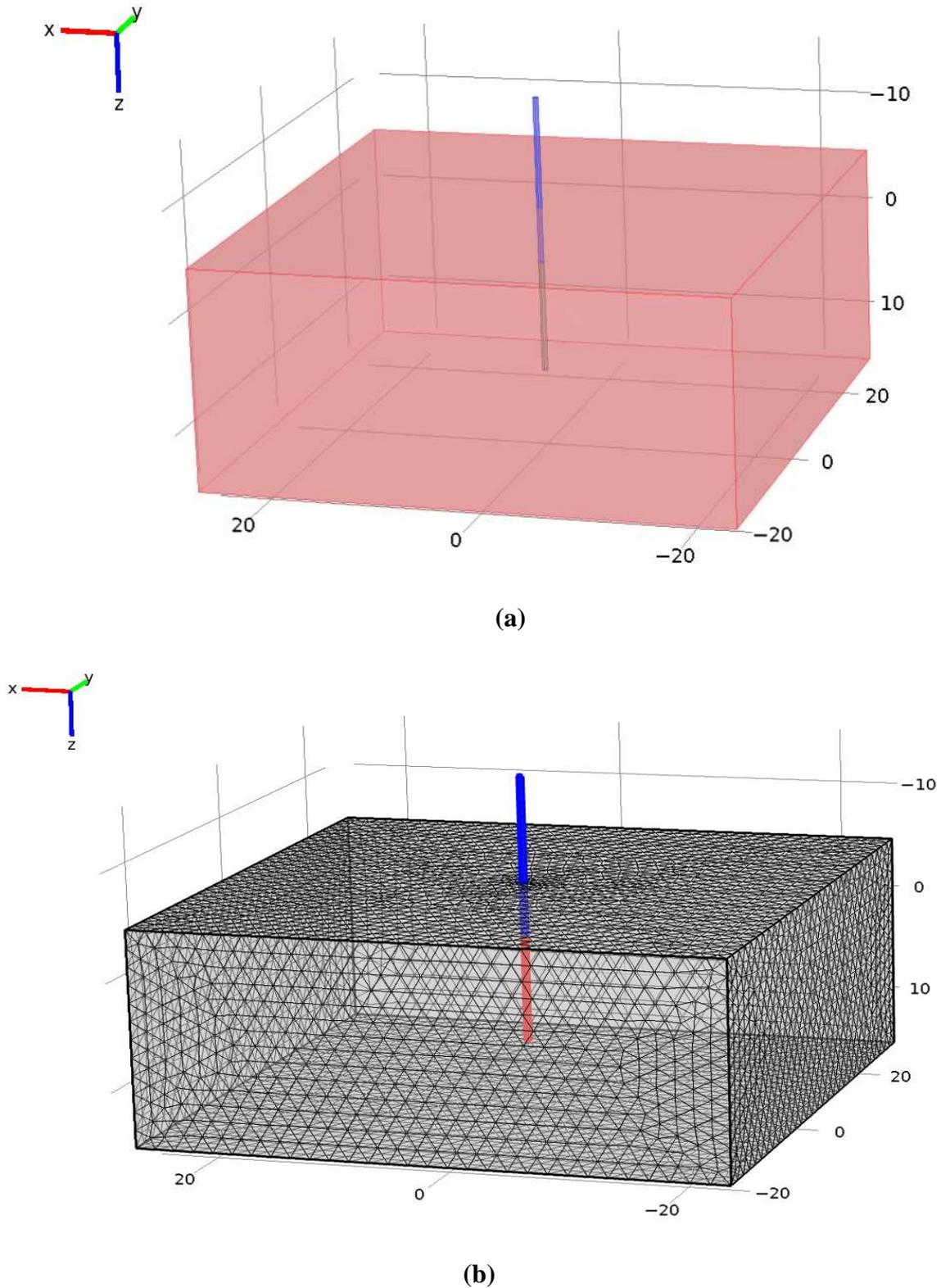


Figure 4.6. (a) Géométrie du modèle simulé. La taille du cube correspond à la taille de l'échantillon. La fibre cylindrique diffusant est simulée à l'intérieur de tissus homogènes. (b) Maillage de la géométrie du modèle : les tissus fibro-glandulaires et la source du laser.

4.3.2.2. Modèle de distribution des photons

La distribution de la fluence de l'énergie lumineuse (Φ), en ($W.mm^{-2}$), autour de la fibre laser cylindrique placée dans un milieu fortement diffusant, comme par exemple : le sein, la prostate, le foie, etc., [Minhaj, 2002; Jankun, 2005; Mohammed, 2005], peut être exprimée par :

$$\Phi = \Phi_0 . exp(-\mu_{eff} . r) \quad (4.5)$$

où

Φ_0 ($W.mm^{-2}$) est la fluence initiale de l'énergie lumineuse de la source du laser, μ_{eff} (mm^{-1}) est le coefficient de l'atténuation effective, qui décrit les propriétés d'absorption et de la diffusion des tissus. Il est déterminé par l'équation suivante :

$$\mu_{eff} = \sqrt{3 \times \mu_a(\mu_a + \mu'_s)} \quad (4.6)$$

où

μ_a (mm^{-1}) est le coefficient d'absorption dans les tissus. Ce coefficient varie fortement à avec la longueur d'onde (λ). Pour chaque milieu, le coefficient d'absorption est en fonction de la longueur d'onde.

μ'_s (mm^{-1}) est le coefficient de la diffusion réduite, où $\mu'_s = \mu_s (1 - g)$;

μ_s (mm^{-1}) est le coefficient de la diffusion ;

g est le facteur d'anisotropie, qui présente les effets des diffusions vectoriellement dépendantes.

r (mm) est la distance de la fibre diffusante, donnée par l'équation suivante :

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \quad (4.7)$$

où x, y (mm) sont les dimensions transversales ; et z (mm) est la profondeur. Le modèle mathématique de l'interaction *Lumière-Laser* est décrit en détail et discuté dans l'**Annexe B**.

Les valeurs numériques des propriétés optiques utilisées pour les tissus de sein sont décrites de [Spinelli, 2004] et présentées dans le **tableau 4.2**.

Tableau 4.2. Les valeurs médianes des coefficients d'absorptions et des coefficients des diffusions réduites pour le sein [Spinelli, 2004]

| Longueur d'onde $\lambda = 980 \text{ nm}$ | Paramètres | Valeurs (cm^{-1}) |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Coefficient d'absorption | $\mu_a (\text{cm}^{-1})$ | $0,099 \pm 0,028$ |
| Coefficient de diffusion | $\mu_s (\text{cm}^{-1})$ | $11,7 \pm 2,6$ |

4.3.2.3. Modèle de distribution de la chaleur

Le premier modèle qui décrit le transfert de bio-chaleur dans les tissus est proposé par Pennes en 1947 [Pennes, 1947]. Son modèle suppose que l'échange de chaleur entre les vaisseaux sanguins et les tissus environnant se produit uniquement au niveau des capillaires, où la vitesse du sang est très faible. L'hypothèse de base dans ce modèle est que la température du sang dans les capillaires s'équilibre instantanément avec la température des tissus environnant et que tous les autres vaisseaux sont thermiquement insignifiants. Dans un milieu homogène, ce modèle peut être exprimé par l'équation suivante :

$$C_p \cdot \frac{\partial T_{(r,t)}}{\partial t} - \nabla \cdot (\kappa \cdot \nabla T_{(r,t)}) = w_b \cdot C_p \cdot [T_b - T_{(r,t)}] + Q_{abs}(r, t) + Q_{met} + Q_{ext} \quad (4.8)$$

où T ($^{\circ}\text{K}$) est la température, $C_p = C * \rho$ ($\text{J} \cdot \text{m}^{-3} \cdot ^{\circ}\text{K}^{-1}$) est la capacité de la chaleur; ρ ($\text{Kg} \cdot \text{m}^{-3}$) est la densité des tissus; C ($\text{J} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot ^{\circ}\text{K}^{-1}$) est la chaleur spécifique des tissus; κ ($\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot ^{\circ}\text{K}^{-1}$) est la conductivité thermique de tissus; w_b ($\text{W} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{K}^{-1}$) est le coefficient de la perfusion sanguine des capillaires; T_b ($^{\circ}\text{K}$) est la température de sang, t (s) est le temps, Q_{met} ($\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$) est la source de chaleur métabolique, Q_{ext} (W) est la source externe de la chaleur. Q_{abs} ($\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$) est la puissance de la lumière absorbée calculée par l'équation suivante :

$$Q_{abs}(r, t) = \mu_a \cdot \Phi(r) \quad (4.9)$$

où μ_a (mm^{-1}) est le coefficient d'absorption dans les tissus; $\Phi(r)$ ($\text{W} \cdot \text{mm}^{-2}$) est l'irradiance de l'énergie lumineuse.

Toutefois, un consensus général existe maintenant pour l'utilisation ce modèle dans les zones où se trouvent des vaisseaux pré-capillaires [Chato, 1990]. Malgré cette faiblesse du modèle, il s'est révélé utile pour approximer la distribution de la température générale au cours de l'hyperthermie [Moros, 1993]. Ce modèle a été largement utilisé dans la modélisation du traitement thermique en raison de sa simplicité mathématique et parce que le paramètre du taux de perfusion est facilement mesurable.

Ces dernières années ce modèle a été utilisé pour modéliser le traitement thermique de certaines tumeurs: du cerveau [Schwarzmaier, 2002], du foie [Mohammed, 2005], la lipolyse [Mordon, 2008] et de la prostate [Colin, 2010].

Les valeurs numériques des paramètres optiques pour les différents composants du sein chez la femme (les tissus adipeux, la peau, les tissus fibroglandulaires et les muscles de la paroi thoracique) ont été extraites de la littérature [Zastrow, 2010] (tableau 4.3). Les tissus fibroglandulaires sont la composante principale dans le sein. Ils correspondent aux tissus fibreux des tissue de dinde utilisés dans nos expérimentaux. On a donc considéré que les tissus du sein sont homogènes et seulement les propriétés thermiques des tissus fibroglandulaires, dans le **tableau 4.3**, ont été utilisées.

Tableau 4.3. Les paramètres physiques pour calculer la distribution de la chaleur dans les tissus du sein; ces paramètres ont été extraite de [Zastrow, 2010]

| Type de tissu | C ($J.Kg^{-1}.^{\circ}K^{-1}$) | ρ ($Kg.m^{-3}$) | k ($W.m^{-1}.^{\circ}K^{-1}$) | w_b ($W.m^{-3}.K^{-1}$) | Q_{met} ($W.m^{-3}$) |
|--|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| La peau | 3765 | 1085 | 0,3970 | 5929 | 1620 |
| Les tissus adipeux | 2279 | 1069 | 0,306 | 2229 | 350 |
| les tissus fibroglandulaires et les muscles de la paroi thoracique | 3600 | 1050 | 0,50 | 2700 | 690 |

4.3.2.4. Modèle du dommage thermique

Le dommage thermique cellulaire dans les tissus peut être décrit mathématiquement par l'équation de premier ordre de taux thermochimique, dont la température détermine le dommage. Le dommage est considéré comme un processus unimoléculaire, où les molécules natives se transforment en état dénaturé/coagulé entraînant la mort cellulaire. Le dommage cellulaire est estimé en utilisant un seul paramètre Ω , qui est calculé à partir de la loi d'Arrhenius [Sun, 2008; Niemz, 2007].

Ω est un paramètre sans dimension. Il dépend exponentiellement de la température, et linéairement de la durée d'exposition. Ce paramètre peut être calculé à partir de la loi d'Arrhenius :

$$\Omega(r, \tau) = \ln \left(\frac{C(r, 0)}{C(r, \tau)} \right) = A_f \int_0^{\tau} \exp \left(\frac{-E_a}{RT(r, t)} \right) dt \quad (4.10)$$

où

$C(r, 0)$, est la concentration initiale des molécules sains au débit ($t = 0$), $C(r, \tau)$ est la concentration des molécules non-endommagées après la thermo thérapie au temps ($t = \tau$) respectivement. A_f (s^{-1}) est le facteur de fréquence, E_a ($J. mole^{-1}$) est l'énergie d'activation, R ($J. mole^{-1}. ^\circ K^{-1}$) est la constante des gaz universelle, et T ($^\circ K$) est la température.

Dans la littérature, les valeurs E_a et A_f sont déterminées par la solution inverse qui consiste à faire la correspondance entre les données du modèle proposé et les données des cellules endommagées avec prise en compte de la relation temps d'exposition-température $T = f(t)$.

Le paramètre Ω dans l'équation (4.10) décrit la probabilité de tissus détruits. Par conséquent, $\Omega = 0$ signifie que 100% des cellules irradiées (par chaleur) sont saines, $\Omega = 1$ correspond à un dommage irréversible de 100% des cellules irradiées. Les valeurs numériques des paramètres de l'équation (4.10) utilisées pour les tissus du sein sont issues de l'étude de [Sun, 2008] et présentées dans le **tableau 4.4**.

Tableau 4.4. Les paramètres physiques pour calculer le dommage thermique du sein; ces paramètres sont extraite de dans [Sun, 2008]

| Longueur d'onde $\lambda = 980 \text{ nm}$ | Paramètres | Valeurs |
|---|---|-----------------------|
| Coefficients de dommage des tissus | $A_f \text{ (s}^{-1}\text{)}$ | $3,10 \times 10^{98}$ |
| | $E_a \text{ (J.mole}^{-1}\text{)}$ | $6,27 \times 10^8$ |
| | $R \text{ (J.mole}^{-1}.\text{°K}^{-1}\text{)}$ | 3,41847 |

4.3.2.5. Implémentation numérique

Notre modèle mathématique de LITT a été implémenté en utilisant le logiciel COMSOL Multiphysics V4.1 (COMSOL Inc., Palo Alto, USA). Ce logiciel utilise la méthode des éléments finis (FEM) pour résoudre les équations aux dérivées partielles (PDE). En utilisant ce logiciel, la géométrie du modèle a été construite.

L'ensemble des équations (4.5), (4.8), et (4.10) sont incorporés avec la géométrie du modèle. Le fonctionnement de l'algorithme qui utilise ces équations dans le modèle est présenté dans le schéma de la **figure 4.7**. La température initiale dans notre simulation a été fixée à ($T_0 = 34^\circ\text{C}$). Les itérations de l'algorithme de calcul représentent les temps d'irradiation par laser. L'algorithme effectue donc 250 itérations de calcul pour un temps d'irradiation ($t = 125 \text{ s}$) et un pas de temps = 0,5s.

Les conditions aux limites pour l'équation de transfert bio-chaleur sont :

$$\text{Conditions aux limites} \rightarrow \begin{cases} T = T_b & \text{pour la paroi cylindrique de la source} \\ \vec{n} \cdot \nabla T = 0 & \text{pour toutes les autres surfaces.} \end{cases} \quad (4.11)$$

où \vec{n} est la direction de flux de la chaleur.

Pour obtenir une solution numérique stable et convergente, la méthode **GMRES** (**G**eneralized **M**inimum **R**ESidual) a été utilisée avec les paramètres suivants : le temps-pas a été fixé à 0,5 s, la tolérance utilisée pour converger a été fixée à 10^{-3} . La méthode de GMRES est une méthode itérative introduite par *Saad & Schultz* [Saad, 1986] pour résoudre le système d'équations linéaires.

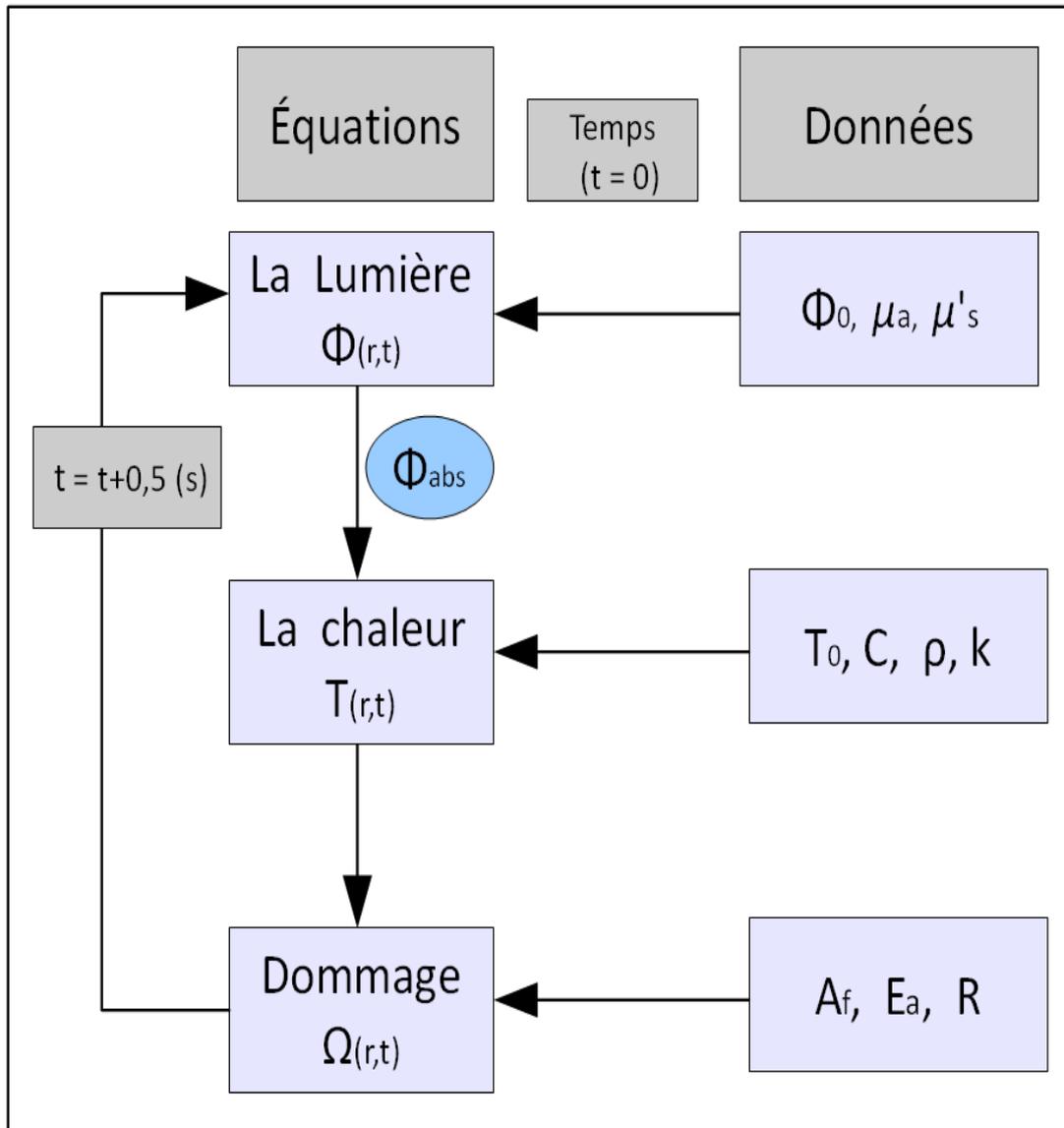


Figure 4.7. Schéma de fonctionnement du modèle de simulation de la distribution de la chaleur et de calcul du dommage thermique.

4.4. Résultats

Le diamètre maximal (2a) et minimal (2b) mesurés (on rappelle que a et b sont, respectivement, le rayons maximal et minimal du dommage elliptique), et les énergies déposées dans les tissus des échantillons sont présentées dans le tableau 4.5. Les diamètres (2a) et (2b) sont utilisés pour calculer le volume de Carlsson (en utilisant l'équation (4.2) et le volume de dommage elliptique (en utilisant l'équation 4.4).

Les volumes calculés montrent qu'il y a une corrélation entre l'augmentation de la puissance de la source laser et le volume de dommage thermique (voir la **Figure 4.8**). L'interpolation entre ces volumes montre que la relation entre ces volumes et les puissances est polynomiale de l'ordre 3. Les équations résultantes sont exprimées par :

$$\text{Volume de Carlsson : } V_{\text{Carlsson}} = 0,0158x^3 - 0,191x^2 + 0,9212x - 1,7306 \quad (4.5)$$

$$\text{Volume Elliptique : } V_{\text{Ellip}} = 0,0165x^3 - 0,201x^2 + 0,9647x - 1,8123 \quad (4.6)$$

où x présente la puissance (en Watt).

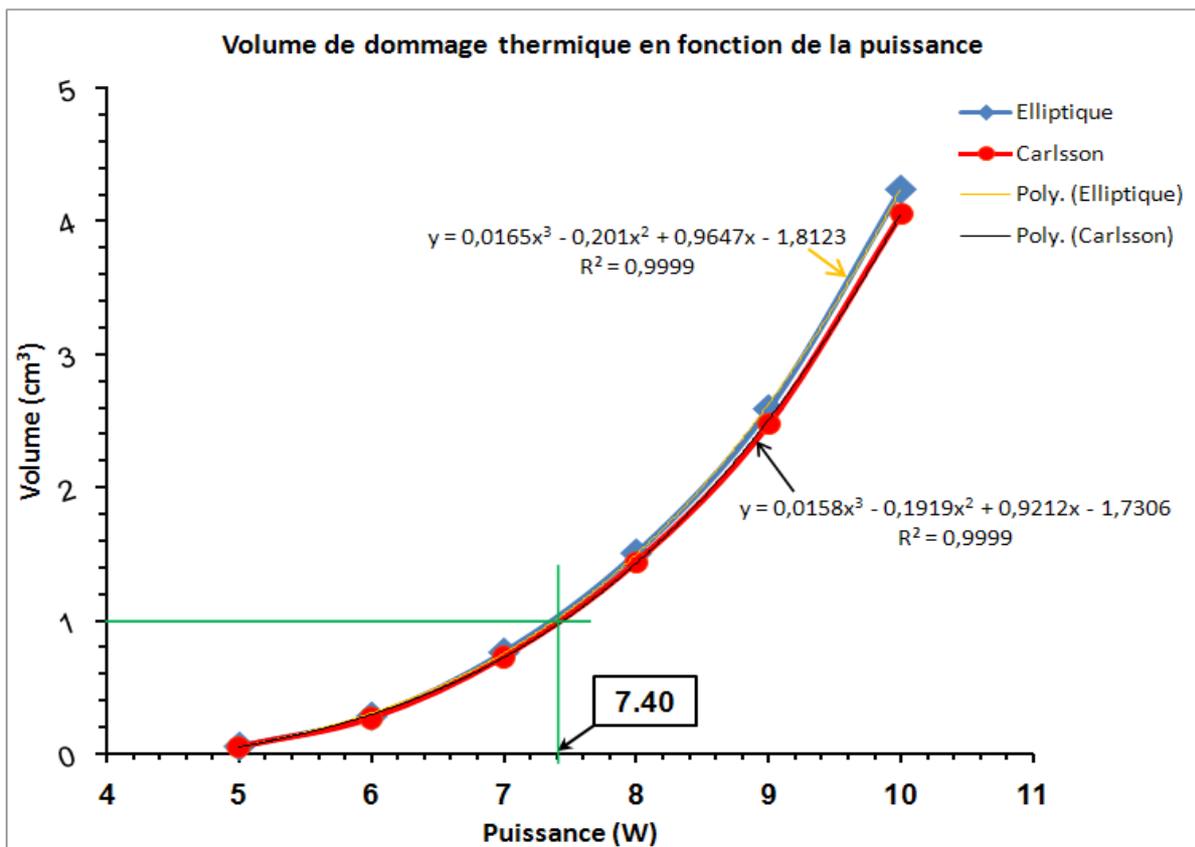


Figure 4.8. Les volumes de dommage thermique en fonction de la puissance de la source laser pour les tissus de dinde.

Tableau 4.5. Les paramètres physiques utilisés et mesurés dans les expérimentations de LITT sur les échantillons des tissus de dindes.

| N° Echant* | Temps D'irradiation (s) | Puissance (Watts) | Energie déposée (Joules) | Température maximale (°C) | Diamètre maximale (2a) (cm) | Diamètre minimale (2b) (cm) | Volume elliptique (cm³) | Volume de Carlsson (cm³) | Déviati on (%) |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---|--|-----------------------|
| 1 | 125 | 5 | 625 | 61,40 | 1,2 | 0,3 | 0,05654 | 0,054 | 4,507 |
| 2 | 125 | 6 | 750 | 77,82 | 1,5 | 0,6 | 0,2827 | 0,270 | 4,507 |
| 3 | 125 | 7 | 875 | 86,41 | 1,8 | 0,9 | 0,7634 | 0,729 | 4,507 |
| 4 | 125 | 8 | 1000 | 95,39 | 2,0 | 1,2 | 1,5079 | 1,44 | 4,507 |
| 5 | 125 | 9 | 1125 | 108,21 | 2,2 | 1,5 | 2,5918 | 2,475 | 4,507 |
| 6 | 125 | 10 | 1250 | 121,03 | 2,5 | 1,8 | 4,2411 | 4,05 | 4,507 |

* N° Echant : Numéro d'échantillon

La puissance du laser, estimée par l'interpolation, correspondant à un volume de nécrose de 1 cm³ est de 7,4 Watts (voir la **figure 4.8**). L'énergie déposée dans les tissus correspondant à 7,4 Watts est de 922 Joules. La puissance extraite (7,4 Watts) a été utilisée dans le modèle pour définir la puissance présentée par la source de la chaleur.

Aussi, L'interpolation entre les températures maximales mesurées et les puissances correspondantes permet d'estimer la maximum température correspondante à 7,4 watts (**Figure 4.9**).

La **figure 4.10** montre la résolution de l'équation de la distribution de la lumière avec la carte de température à la fin de l'irradiation laser (t=125 s). La forme de la solution simulée est elliptique et son axe principal correspond à la longueur de l'extrémité diffusante de la fibre cylindrique. Le modèle de simulation montre que le maximum de température diffusée de la fibre dans les tissus après 125 s est de 89,29 °C contre 90,57 °C la température maximale mesurée à l'extrémité diffusante pendant l'expérimentation (<1%). Ces températures ont été mesurées en mode contact avec la fibre.

L'augmentation de la chaleur avec le temps dans notre simulation est présentée dans la **figure 4.11**.

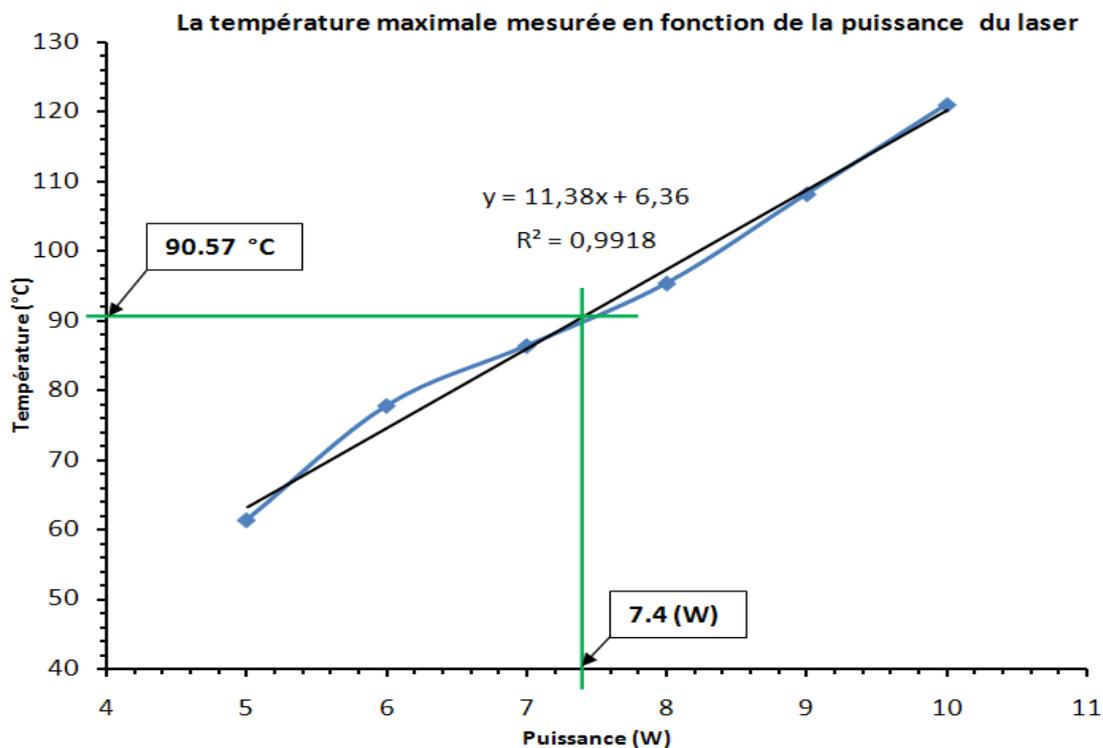


Figure 4.9. Les températures maximales mesurées à l'extrémité de la fibre en fonction de la puissance du laser.

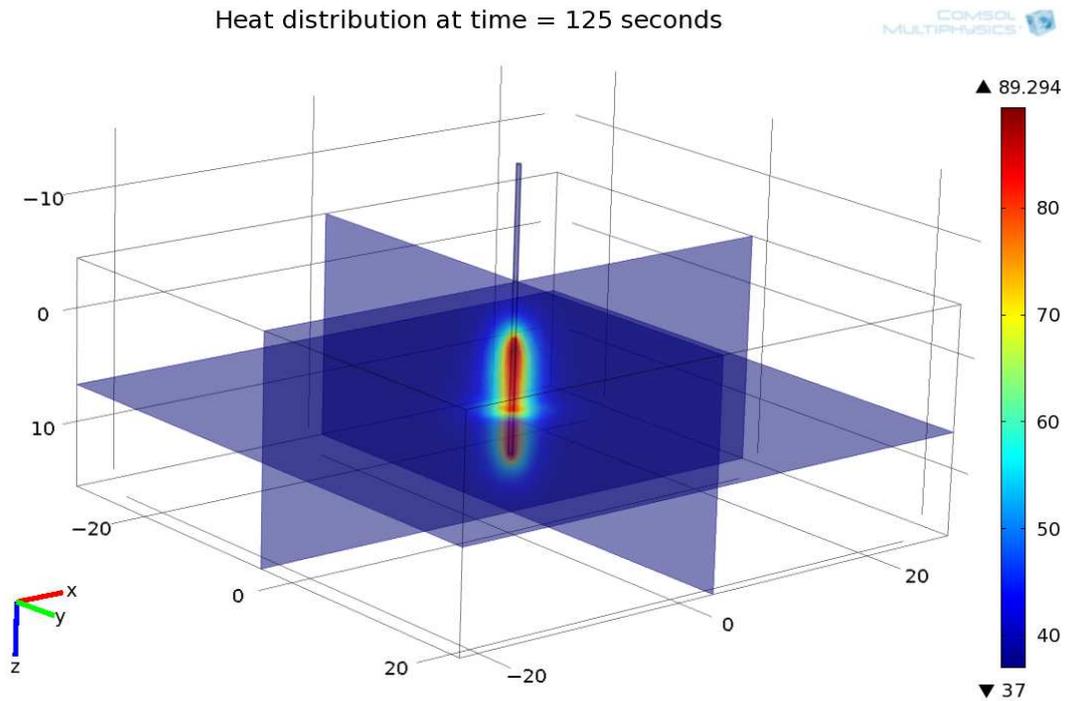


Figure 4.10. Le résultat de la résolution d'équation de distribution de la lumière et de la chaleur avec le temps. La solution présentée dans figure est elliptique et correspond à la longueur de la partie diffusant de la fibre et après 125 s d'irradiation par laser.

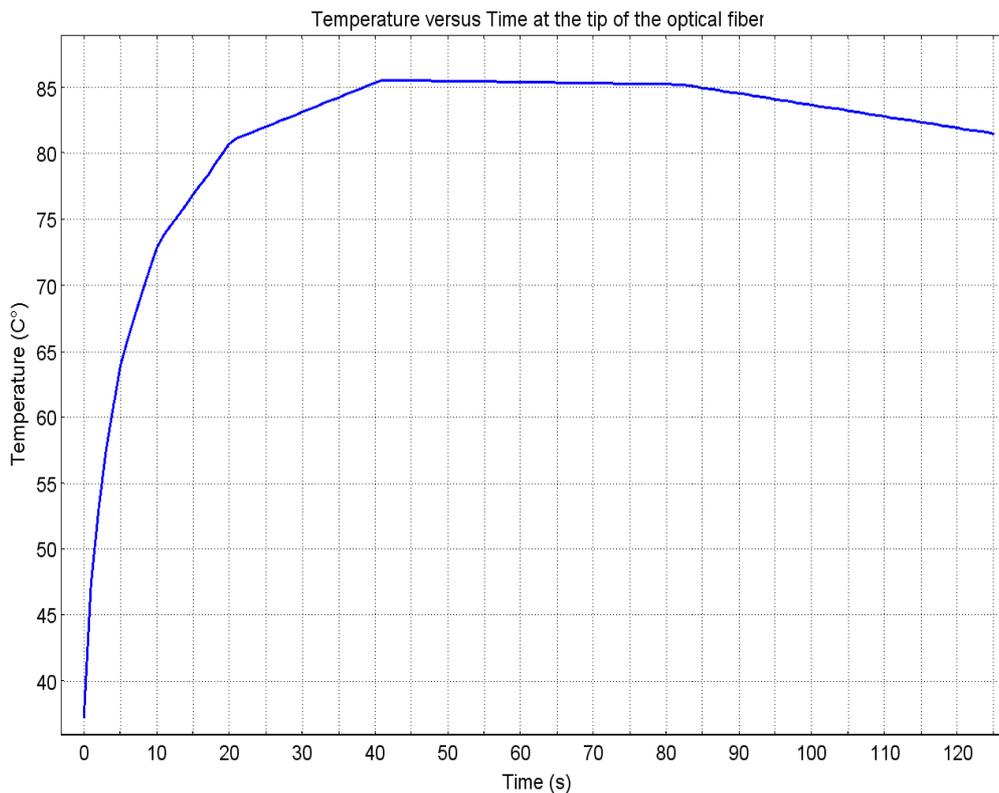


Figure 4.11. Courbe d'augmentation de chaleur avec le temps

Le volume de dommage thermique estimé à partir de la simulation est de $1,15 \text{ cm}^3$ (**figure 4.12**). Cette figure montre la nécrose simulée correspondant à l'iso-dommages ($\Omega=1$) et qui signifie que ces tissus nécrosés sont 100 % détruits.

Comme toutes les méthodes utilisées pour le traitement du cancer localisé, il y a toujours une incertitude concernant le volume exact de la région traitée par la technique utilisée. Dans le cas de la LITT pour le sein, la région de doute de volume de dommage par rapport à la valeur de Ω se trouve entre $\Omega = 0$ (où les tissus traités sont totalement sains) et $\Omega = 1$ (où les tissus traités sont totalement détruits). On calcule, donc, le volume de dommage thermique plus le volume de la région de doute à partir de $\Omega = 0,1$ jusqu'au $\Omega = 1$. La **figure 4.13** présente le volume de dommage thermique qui correspond au $\Omega = 1$ plus le volume de la région de doute qui correspond à $\Omega = 0,1$.

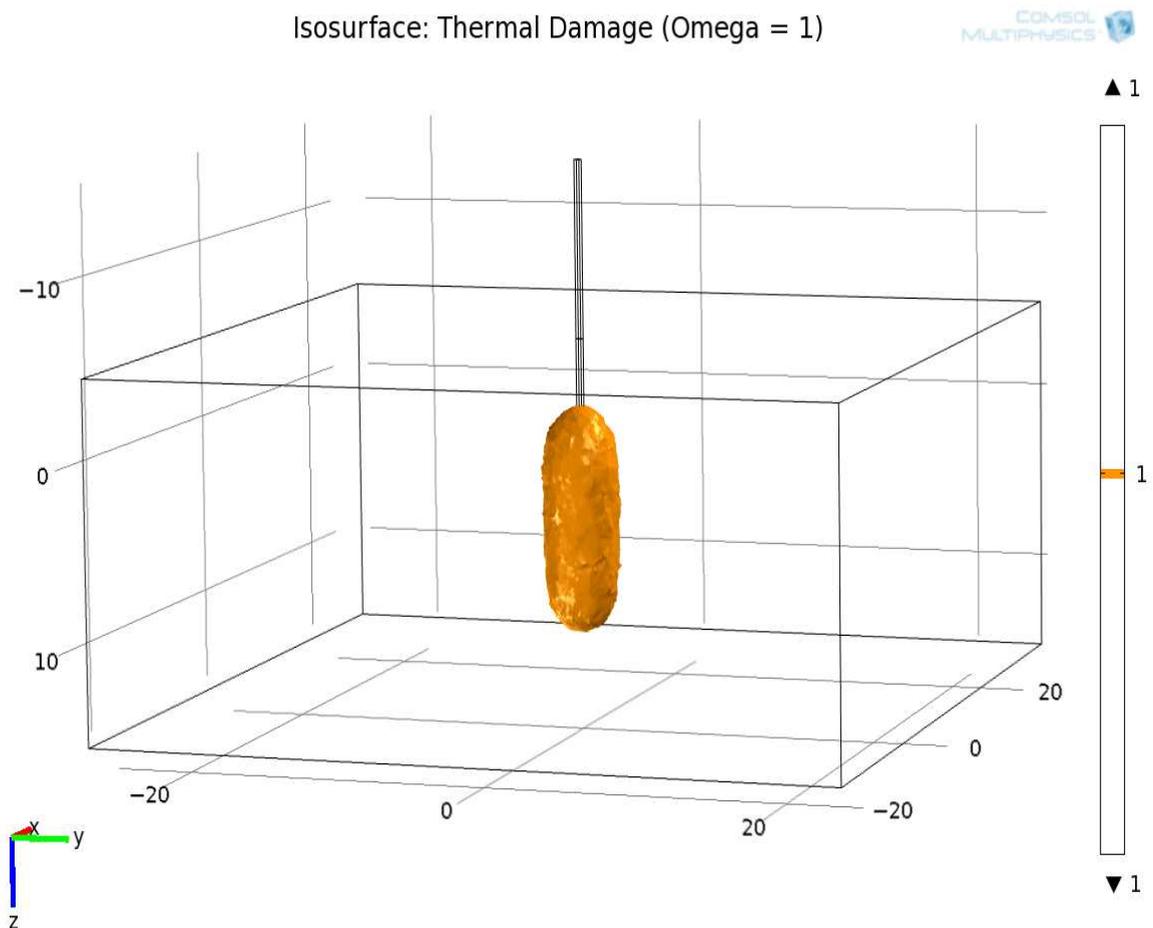


Figure 4.12. Le volume de l'iso-dommage thermique et correspond à ($\Omega = 1$)

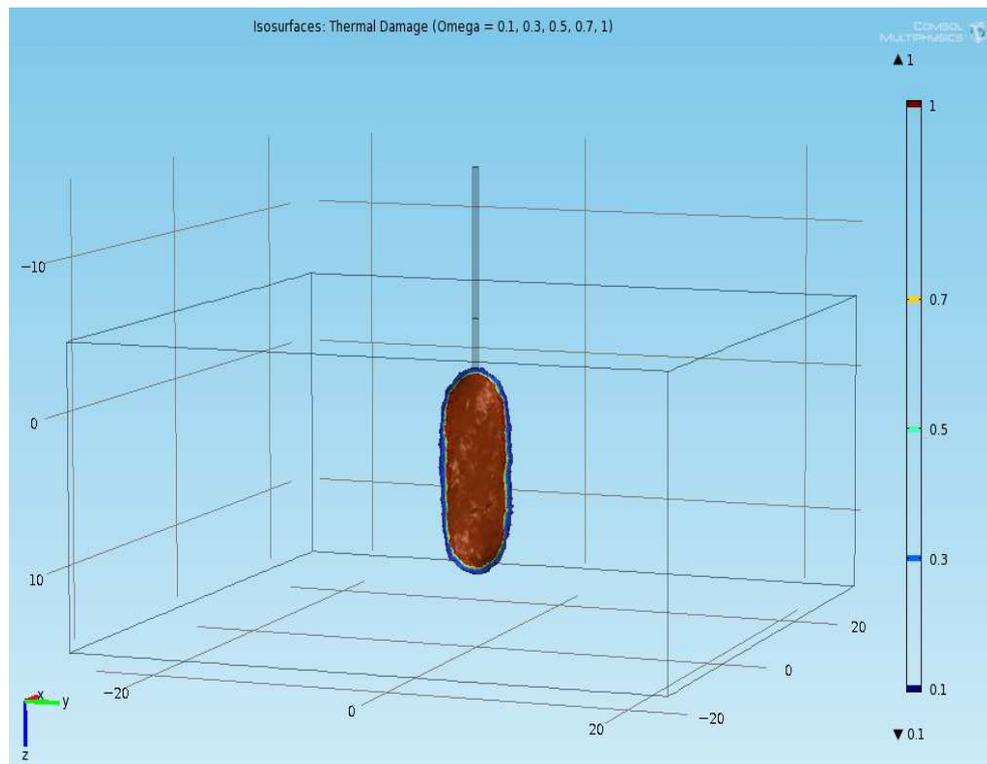


Figure 4.13. Iso-surfaces de dommage thermique après l'irradiation et correspond à l'intervalle des valeurs de $\Omega = [0,1 \rightarrow <1]$.

4.5. Discussion

Le concept de traitement partiel (ou traitement focal) du sein est récent et controversé dans la communauté oncologique. Cependant, pour les patientes sélectionnées, cette option pourrait être une alternative intéressante pour des cancers du sein localisé et de risque faible aux méthodes utilisées actuellement comme la curiethérapie et la radiothérapie.

Avant la généralisation de ce concept, de nombreuses questions doivent être abordées. D'abord, la localisation exacte de la tumeur est nécessaire. A cet effet, des travaux sont en cours sur le diagnostic et sur la classification des tumeurs par l'imagerie multimodalité (échographie, IRM paramétrique, ...) afin d'améliorer les possibilités [Azu, 2007; Chen, 2005].

La deuxième question concerne les paramètres de planification du traitement pour assurer la couverture optimale des tissus cibles tout épargnant les tissus entourés.

La troisième question est l'établissement d'une corrélation entre les paramètres laser (la puissance, l'énergie déposée, le temps d'irradiation par laser) et le volume de dommage thermique résultant pour arriver à considérer la méthode LITT comme une option thérapeutique dans le cadre de traitement de cancer du sein de faible risque.

Plusieurs études cliniques de l'ablation de cancer du sein localisé (*in situ*) de petite taille (< 20 mm) par laser interstitiel ont été proposées pour aborder cette question [Harries, 1994; Mumtaz, 1996; Akimov, 1998 ; Robinson, 1998; Basu, 1999; Bloom, 2001; Dowlatshahi, 2002; Minhaj, 2002; Haraldsdóttir, 2008; Van Esser, 2009]. Les auteurs dans ces études ont considéré que les résultats sont prometteurs et encourageants.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la simulation des résultats de l'application la méthode LITT sur les tissus de sein en *ex-vivo*. Les simulations ont été réalisées en utilisant les éléments finis pour résoudre l'équation de la diffusion de chaleur et pour modéliser le dommage thermique.

Dans ce modèle, la résolution de l'équation d'Arrhenius avec le temps (t) se présente par un seuil de dommage (Ω). Bien que ce modèle simplifie beaucoup la compréhension de la formation du dommage thermique dans les tissus en utilisant un processus simple de premier ordre, il a été utilisé avec succès pour décrire le seuil de dommage des tissus en fonction de la température et en fonction du temps.

Dans les modèles de simulation proposés pour la modélisation des effets dans différentes localisations comme la prostate, la foie, la lipolyse, ...) réalisées avec un seuil de température de dommage de 50 °C a été choisi. Cette valeur est basée sur des études impliquant des durées d'exposition de l'ordre de quelques secondes ou plus. Par exemple, l'évaluation histologique effectuée par Peters et *al.* a montré que les limites thermique-dommage peuvent être prédites à partir d'un seuil de température maximale d'environ 51°C ou un équivalent Arrhenius $t(43)$ période de 200 minutes [Van Nimwegen, 2009 ; Bhowmick, 2001 ; Peters, 2000]. De ce fait dans notre étude nous avons utilisé les paramètres cinétiques d'Arrhenius correspondant au seuil de 50 °C pour estimer le volume de dommages thermiques.

Une des limites de l'étude actuelle est liée à l'hétérogénéité des tissus du sein, des incertitudes dans les propriétés optiques et thermiques et le taux de perfusion sanguine dans le sein. Ces propriétés différentes d'une patiente à une autre, compliquent d'obtention d'une bonne prédiction du dommage thermique. Cette limitation pourrait être contrôlée et gérée par le suivi temps réel du traitement.

La procédure de LITT pourrait donc, être guidée par imagerie : séquences d'images IRM sensibles à la température ou par échographie de contraste. Ces méthodes de contrôle peuvent soit mesurer l'énergie déposée, la distribution de la chaleur ou la perfusion des tissus, mais elles ne définissent pas la nécrose finale. En effet, dans la thermothérapie, la chaleur

continue à se propager après l'irradiation, il est donc difficile d'identifier avec précision le volume réellement traité, sans attendre plusieurs heures après la fin du traitement.

Une perspective pour ce travail consiste en la mise en place d'un modèle préclinique pour mieux valider et corrélérer la simulation aux résultats *in vivo*.

D'autre part, une bonne planification de prétraitement n'est pas suffisante pour garantir un bon traitement. En effet, le traitement est correctement réalisé lorsque les fibres sont insérées dans les bonnes positions et dans la bonne direction. La forme du sein est différente entre la planification sur des images IRM et les images de guidage échographique. La combinaison de deux modalités peut être une solution pour améliorer la précision d'insertion des fibres. Une autre perspective serait donc logiquement de mettre en place une procédure de recalage pour rendre cette thérapie une thérapie guidée par l'image de la planification à la réalisation.

4.6. Conclusion

La thermothérapie par laser interstitiel du cancer du sein est une technique de thérapie prometteuse. Cette méthode a besoin encore d'une évaluation plus approfondie pour mieux comprendre l'étendue de la chaleur dans les tissus pour devenir une méthode chirurgicale appliquée dans la routine de l'hospitalisation.

Dans ce chapitre, nous avons présenté un modèle de simulation numérique de la LITT. Cette approche a permis une meilleure compréhension de l'impact global de l'interaction laser-tissus à travers le calcul de la distribution de la chaleur et le dommage thermique. Le dommage induit post-laser dans les tissus a été quantifié par le calcul du dommage thermique (Ω). Le seuil de dommage tissulaire irréversible, où $\Omega = 1$, correspondait à une température $T = 50$ °C.

Conclusion générale et perspectives

Dans ce travail de thèse, nous avons abordé l'aspect du traitement focal et conservateur du cancer du sein localisé par deux méthodes différentes. La première repose sur l'irradiation partielle et accélérée à haut débit de dose et la deuxième méthode utilise l'irradiation par laser pour détruire la région cancéreuse.

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, nous avons présenté le concept de la méthode (IPAS)» puis nous avons discuté les rationnels de l'utilisation de cette méthode comme une alternative à l'irradiation totale du sein. Ensuite, nous avons présenté les différentes modalités de réalisation une IPAS. Nous avons souligné le fait que cette méthode est de plus en plus utilisée comme une alternative suite à une chirurgie conservatrice chez certaines patientes.

Parmi les modalités de l'IPAS, nous avons choisi la curiethérapie interstitielle (multi-cathéters) de haut débit de dose, vu son plus grand recul. Nous avons présenté dans le chapitre 2 les différents concepts utilisés dans la planification dosimétrique (définition du volume cible, calcul de la dose, évaluation de la dose calculée par construction du DVH, ...). Nous avons constaté que la vérification de la dosimétrie avant l'application de traitement a été recommandée à travers le monde de la thérapie par radiation.

Une plateforme logicielle a été proposée dans ce chapitre pour simuler un plan de traitement pour la curiethérapie HDD, pour calculer les paramètres de contrôle qualité et permettre au physicien d'obtenir la couverture désirée du volume cible (PTV), tout en minimisant la dose reçue par les OAR. Deux méthodes de calcul de la dose ont été utilisées dans cette plateforme : Intégral de Sievert et TG43.

Nous avons constaté que l'Intégrale de Sievert et le formalisme TG43 fournissent des méthodes rapides et simples pour vérifier la dose calculée par le TPS. De plus, nous avons identifié quelques critères de contrôle qualité importants pour évaluer la qualité de la dose et de comparer 2 différentes planifications de traitement. Ces outils ont été mis en oeuvre dans le logiciel avec une interface utilisateur conviviale.

Dans le troisième chapitre, nous avons abordé la question de la précision de l'insertion des cathéters en utilisant deux modalités d'imagerie différentes (CT ou IRM et échographie) au cours de traitement de cancer du sein par la méthode IPAS. Nous avons proposé d'utiliser une méthode de recalage non rigide entre deux modalités d'imagerie (IRM et échographie)

pour guider l'insertion des cathéters dans le sein. Cette méthode a été développée au sein de l'Unité 703. Ensuite, nous avons réalisé la fusion entre la planification dosimétrique calculée sur les images IRM et les images échographiques acquises durant le traitement de la patiente. Nous avons trouvé que cette méthode est prometteuse et permet au praticien d'avoir une bonne idée sur les directions d'insertions des cathéters pour avoir la meilleure distribution de la dose dans la région cible tout en épargnant les tissus sains.

Dans le quatrième chapitre, nous avons proposé la thermothérapie par laser interstitiel (LITT) du cancer du cancer du sein focalisé comme une méthode non-invasive pour réaliser un traitement focal. Nous nous sommes donc intéressés à la simulation des résultats de l'application la méthode LITT sur les tissus mammaires au moyen d'un modèle *ex-vivo*. Les simulations ont été réalisées en utilisant les éléments finis pour résoudre l'équation de la diffusion de chaleur et pour modéliser le dommage thermique.

Dans ce chapitre, nous avons présenté un modèle de simulation numérique de la LITT. Cette approche a permis une meilleure compréhension de l'impact global de l'interaction laser-tissus à travers le calcul de la distribution de la chaleur et le dommage thermique. Le dommage induit post-laser dans les tissus a été quantifié par le calcul du dommage thermique (Ω). Le seuil de dommage tissulaire irréversible, où $\Omega = 1$, était estimé à une température $T = 50$ °C.

La thermothérapie par laser interstitiel du cancer du sein pourrait être une technique de thérapie prometteuse. Cette méthode a besoin encore d'une évaluation plus approfondie pour mieux comprendre l'étendue de la chaleur dans les tissus pour devenir une méthode chirurgicale appliquée dans la routine de l'hospitalisation.

Une perspective pour ce travail consiste en la mise en place d'un modèle préclinique pour mieux valider et corréler la simulation aux résultats *in vivo*. D'un autre part, une bonne planification de prétraitement n'est pas suffisante pour garantir un bon traitement. En effet, le traitement est correctement réalisé lorsque les fibres sont insérées dans les bonnes positions et dans la bonne direction. La forme du sein est différente entre la planification sur des images IRM et les images de guidage échographique. L'application de l'idée de combinaison de deux modalités peut être une solution pour améliorer la précision d'insertion des fibres. Une autre perspective serait donc logiquement de mettre en place une procédure de recalage pour rendre cette thérapie une thérapie guidée par l'image de la planification à la réalisation.

Bibliographies

- AERB, Atomic Energy Regulatory Board. "Safety Code for Medical Applications of Ionizing Radiation." AERB/SC-MED-3, <http://www.aerb.gov.in/T/PUBLICATIONS/CODESGUIDES/SC-MED-03.PDF>, 2007.
- Ahmad M, Fontenla DP, Cut-ran J, Mullokandov E, Beitler JJ, Vram B,. "Fast verification of treatment times for single-catheter HDR brachytherapy." *Endocuriether. Hypertherm. Oncol.* 11 (1995): 179-183.
- Akimov AB, Seregin VE, Rusanov KV, et al. "Nd: YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer." *Lasers Surg Med* 22 (1998): 257–67.
- Andrew Wu, Ulin K, and Sternick ES. "A dose homogeneity index for evaluating 192Ir interstitial breast implants." *Med Phys* 15, no. 1 (1988): 104–7.
- Arthur DW, Koo D, Zwicker RD, et al. "Partial breast brachytherapy after lumpectomy: Low-dose-rate and high-dose-rate experience." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56, no. 3 (2003): 681-690.
- Arthur DW, Koo D, Zwicker RD, Tong S, Bear HD, Kaplan BJ, et al. "Accelerated partial breast irradiation: a change in treatment paradigm for early stage breast cancer." *J Surg Oncol* 84 (2003): 185–191.
- ASBS, American Society of Breast Surgeons. "Consensus statement for accelerated partial breast irradiation from the American Society of Breast Surgeons." <http://www.breastsurgeons.org/statements/index.php>, 2008.
- ASBS, American Society of Breast Surgeons. "Consensus statement: Accelerated Partial Breast Irradiation." (Revised 2008), <http://www.breastsurgeons.org/statements/index.php>, 2008.
- Azar FS, Metaxas DN, Schnall MD. "A finite model of the breast for predicting mechanical deformations during biopsy procedure." *In: IEEE workshop on mathematical methods in biomedical image analysis, Hilton Head, South Carolina, 2000*: 38–45.
- Azu M, Jean S, Piotrowski JM, O’hea B. "Effective methods for disclosing breast cancer diagnosis." *The American Journal of Surgery* 194, no. 4 (2007): 488-490.
- Baglan KL, Martinez AA, Frazier RC, et al. "The use of high-dose rate brachytherapy alone after lumpectomy in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving surgery." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50, no. 4 (2001): 1003-1011.
- Baglan KL, Sharpe MB, Jaffary D, Frazier RC, Fayad J, Kestin LL, et al. "Partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT)." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003): 302-11.
- Bajesy R, Kovacic S. "Multiresolution elastic matching." *Comput Vis Graphic Image Process* 46, no. 1 (1989): 1–21.

- Bakic P, Brzakovic D, Brzakovic P, Zhu Z. "An approach to using a generalized breast model to segment digital mammograms." *In: 11th IEEE symposium on computer-based medical systems, Lubbock, Texas, 1998*: 84–89.
- Bakic P, Richard F, Maidment ADA. "Effect of breast compression on registration of successive mammograms." *In: Digital mammography IWDM 2004, Springer, Chapel Hill, 2004*.
- Baltas D, Kolotas C, Geramani K, et al. "A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998): 515–524.
- Baltas D, Sakelliou L, and Zamboglou N. *The physics of modern brachytherapy for oncology*. Taylor (New York) & Francis Group (London), 2007.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. "Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation." *N Engl J Med* 345 (2001): 1378.
- Basu S, Ravi B, and Kant R. "Interstitial Laser Hyperthermia, a New Method in the Management of Fibroadenoma of the Breast: A Pilot Study." *Jour Lasers in Surgery and Medicine* 25 (1999): 148–152.
- Behrenbruch CP, Yam M, Brady M, English RE. "The use of magnetic resonance imaging to model breast compression in X-ray mammography for MR/X-ray data fusion." *In: Yaffe MJ (ed) Proceedings of the 5th international workshop on digital mammography, Medical Physics Publishing, Madison, 2000*.
- Belkacémi Y, Comet B, Hannoun Levi JM, Villette S, Marsiglia H, Leblanc Onfroy M, et al. "Irradiation partielle et accélérée du sein : un concept pour une individualisation thérapeutique dans le cancer du sein." *J Cancer/ Radiothérapie* 11 (2007): 287–295.
- Berger N, Eeg PH. "Veterinary laser surgery: a practical guide." *Blackwell Publishing, 2006*: p.234.
- Besl P J, McKay HD. "A method for registration of 3-d shapes." *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on* 14, no. 2 (1992): 239–256.
- Betrouni N, Lacornerie T, Vermandel M. "Recalage d'images pour la délinéation : principes, validation et pratique en routine." *Cancer/Radiothérapie* 13 (2009): 588–593.
- Betrouni N, Vermandel M, Pasquier D, and Rousseau J. "Ultrasound image guided patient setup for prostate cancer conformal radiotherapy." *Pattern Recognition Letters* 28, no. 13 (2007): 1808–1817.
- Bhowmick S, Swanlund DJ, Coad JE, Lulloff L, Hoey MF, Bischof JC. "Evaluation of thermal therapy in a prostate cancer model using a wet electrode radiofrequency probe." *J Endourol* 15, no. 6 (2001): 629–640.

- Bischof JC, Smith D Pazhayannur PV Manivel C Hulbert J and Roberts KP. "Cryosurgery of Dunning AT-1 Rat Prostate Tumor: Thermal, Biophysical, and Viability Response at the Cellular and Tissue Level." *Cryobiology* 34, no. 42 (1997): pp 69.
- Bloom KJ, Dowlat K, Assad L. "Pathologic changes after interstitial laser therapy of infiltrating breast carcinoma." *Am J Surg* 182, no. 4 (2001): 384–388.
- Bookstein F. "Principal warps: Thin-plate splines and the decomposition of deformations." *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 11 (1989): 567–85.
- Bown SG. "Phototherapy of tumors." *World J Surg* 7 (1983): 700–709.
- Bruckner T, Lucht R, Brix G. "Comparison of rigid and elastic matching of dynamic magnetic resonance mammographic images by mutual information." *Med Phys* 27, no. 10 (2000): 2456–2461.
- Brzakovic D, Vujovic N, Neskovicand M, Brzakovic P, Fogerty K. "Mammogram analysis by comparison with previous screenings." In: *Doi K, Giger ML, Nishikawa RM, Schmidt RA (eds) Digital Mammography' 96, Elsevier, Amsterdam., 1996.*
- Burak Jr WE, Agnese DM, Povoski SP, et al. "Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision." *Cancer* 98 (2003): 1369–76.
- Carlsson G, Gullberg B, Hafstrom L. "Estimation of liver tumor volume using different formulas: an experimental study in rats." *J Cancer Res Clin Oncol* 105 (1983): 20–23.
- Chandrasekhar R, Attikiouzel Y. "A simple method for automatically locating the nipple on mammograms." *IEEE Trans Med Imaging* 16, no. 5 (1997): 483–494.
- Chang I. "Finite Element Analysis of Hepatic Radiofrequency Ablation Probes using Temperature-Dependent Electrical Conductivity." *Biomed Eng Online*, 2003: 2:12.
- Chen DR, Chang RF, Chen CJ, Ho MF, Kuo SJ, Chen ST, Hung SJ, Moon WK. "Classification of breast ultrasound images using fractal feature." *Journal of Clinical Imaging* 29 (2005): 235–245.
- Chen H, Varshney PK. "Mutual information based CT– MR brain image registration using generalized partial volume joint histogram estimation." *IEEE Trans Med Imaging* 22, no. 9 (2003): 1111–1119.
- Chen P, Vicini F, Kestin L, Wallace M, Mitchell C, Benitez P, et al. "Long-term cosmetic results and toxicity with Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) utilizing interstitial brachytherapy." *Proc Am Soc Clin Oncol; Abstr*, 2003: 1081.
- Chen PY, Vicini FA, Benitez P, Kestin LL, Wallace M, Mitchell C, et al. "Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation: a method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for treatment of early-stag breast carcinoma." *Cancer* 106 (2006): 991–9.

- Cheng BS, Leory JK, Brenda D, Krishna KV, and Ulewicz D. "Independent technique of verifying high-dose rate (HDR) brachytherapy treatment plans." *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 40, no. 3 (1998): 747-750.
- Cheong WF, Prahil SA, Welch AJ. "A review of the optical properties of biological tissues." *IEEE J Quant Elect* 26, no. 12 (1990): 2166–2185.
- Chui H, Rangarajan A. "A new point matching algorithm for non-rigid registration." *Comput Vis Image Underst* 89, no. 2-3 (2003): 114–141.
- Cionini L, Pacini P, Marazano S, Distanto V, Cardona G, Bianchi S. "Exclusive brachytherapy after conservative surgery in cancer of the breast." *Lyon Chir* 89 (1993): 128 (abstr).
- Colin P, Nevoux P, Marqa F, Auger F, Leroy X, Villers A, Puech P, Mordon S, Betrouni N. "Focalized laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in Dunning R3327 AT-2 rat prostate tumor." *British Journal of Urology (sous Press)*, 2011.
- Collignon A, Maes F, Delaere D, Vandermeulen D, Suetens P, Marchal G. "Automated multi-modality image registration based on information theory." *In: Proceedings of the 14th international conference on information processing in medical imaging, Ile de Berder, France, Kluwer, Dordrecht, 1995: 263–274.*
- Converse M, Bond EJ, Van Veen BD, and Hagness SC. "A Computational Study of Ultra-Wideband Versus Narrowband Microwave Hyperthermia for Breast Cancer." *Treatment, IEEE Trans Micro Tech* 54, no. 5 (2006).
- Cross ADJ, Hancock ER. "Graph matching with a dual-step em algorithm." *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 20, no. 11 (1998): 1236–1253.
- Das RK, Bradley KA, Nelson IA et al. "Quality assurance of treatment plans for interstitial and intracavitary high dose rate brachytherapy." *Brachytherapy* 5 (2006): 56:60.
- Davey M, Wilkinson ID, Balen F, Mumtaz H, Paley M, Plummer DL, Hall-Craggs MA, Lees WR, Linney A. "Detecting breast cancer: registration of pre- and post-contrast T1-weighted 3D data sets." *In: Proceedings of 5th scientific meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Vancouver, Canada, 1997: 1048.*
- Davis MH, Khotanzad A, Flamig DP, Harms SE. "Coordinate transformation in 3D image matching by physics based method-elastic body splines." *In: International symposium on computer vision Coral Gables, Florida, 1995: 218–222.*
- Dowlatshahi K, Dieschbourg JJ, Bloom KJ. "Laser therapy of breast cancer with 3-year follow-up." *Breast J* 10 (2004): 240–3.
- Dowlatshahi K, Fan M. "Interstitial laser therapy (ILT) with diode laser: correlation of laser energy and tumor coagulation." *Laser Surg Med* 7(suppl) (1995): 20.
- Dowlatshahi K, Fan M, Gould VE, Bloom KJ, Ali A. "Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report." *Arch Surg* 135 (2000): 1345–52.

- Dowlatshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ. "Laser therapy for small breast cancers." *Am J Surg* 184 (2002): 359–63.
- Dowlatshahi K, Ming Fan, Shekarloo M, et al. "Stereotaxic interstitial laser therapy of early-stage breast cancer." *Breast J* 2 (1996): 304–11.
- Dowlatshahi K, Wadhvani S, Alvarado R, Valadez C, and Dieschbourg J. "Interstitial Laser Therapy of Breast Fibroadenomas With 6 and 8 Year Follow-Up." *Breast J* 16, no. 1 (2010): 73–76.
- Duchon J. "Splines minimizing rotation-invariant semi-norms in sobolev spaces." 1977: 85–100.
- Edmundson GK, Vicini F, Chen PY, Mitchell C, Martinez AA. "Dosimetric characteristics of the MammoSite RTS, a new breast Brachytherapy applicator." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (2002): 1132-39.
- Edmundson GK, Weed D, Vicini F, Chen P, Martinez A. "Accelerated treatment of breast cancer: dosimetric comparisons between interstitial HDR brachytherapy, mammosite balloon brachytherapy, and external beam quadrant radiation." *Proc Am Soc Clin Onc; Abstr*, 2003: 1078.
- Elbakri I, Entekin R, Coad C, Danielson T, Janer R. "Integrated full-field digital mammography and 3D breast ultrasound system." In: *AAPM 46th annual meeting, Pittsburgh*, 2004.
- Engeland S, Snoeren P, Hendriks J, Karssemeijer N. "A comparison of methods for mammogram registration." *IEEE Trans Med Imaging* 22, no. 11 (2003): 1436–1444.
- Fentiman IS, Poole C, Tong D, Winter PJ, Gregory WM, Mayles HM, et al. "Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer." *Eur J Cancer* 32A (1996): 608-11.
- Feuvert L, Noël G, Mazon J-J et al. "Conformity Index: A review." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, no. 2 (2006): 333-342.
- Fischer B, Modersitzki J. "Curvature based registration with applications to MR mammography computational science." In: *Sloot PMA et al (eds) ICCS 2002 LNCS 2331, Springer, Berlin Heidelberg New York*, 2002: 203–206.
- Fischer H, Otte M, Ehrhrit-Braun C, Laubenberger J, Hennig J. "Local elastic matching and pattern recognition in MR mammography." *Int J Imaging Syst Technol* 10, no. 2 (1999): 199–206.
- Fisher B, Anderson S, Redmond C, Wolmark N, Wickerham L, Cronin WM. "Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer." *N Engl J Med* 333 (1995): 1456-61.

- Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. "Eight-year resultants of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer." *N Engl J Med* 320 (1989): 822-2.
- Formenti SC, Rosenstein B, Skinner KA, Jozsef G. "T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients-pilot feasibility study." *Radiology* 222 (2002): 171-8.
- Formenti SC, Truong MT, Goldberg JD, Mukhi V, Rosenstein B, Roses D, et al. "Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: preliminary clinical results and dose-volume histogram analysis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 (2004): 493-504.
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Mernate P, Pintili M, et al. "Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer." *N Engl J Med* 351 (2004): 963-70.
- GA, Ezzell. "Quality assurance of treatment plans for optimized high dose rate brachy-therapy planar implants." *Med. Phys.* 21 (1995): 659-661.
- GEC-ESTRO, European brachytherapy breast cancer GEC-ESTRO working group, Phase III multicenter trial. "Interstitial brachytherapy alone versus external beam radiation therapy after breast conserving surgery for low risk invasive carcinoma and low risk duct carcinoma in-situ (dcis) of the female breast." <http://www.apbi.uni-erlangen.de/outline/outline.html>, 2008.
- Giger ML, Lu P, Huo Z, Bick U, Vyborny CJ, Schmidt RA. "CAD in digital mammography: computerized detection and classification of masses." *In: International workshop on digital mammography, York England, 1994*: 281–287.
- Globocan, IARC. 2008. site: <http://www.iarc.fr>.
- Gold S, Rangarajan A, Lu C-P, Pappu S, and Mjolsness E. "New algorithms for 2d and 3d point matching: pose estimation and correspondence." *Pattern Recognition* 31, no. 8 (1998): 1019 – 1031.
- Group, American Brachytherapy Society Breast Brachytherapy Task. "Breast brachytherapy as a boost; accelerated partial breast irradiation (APBI)." *Brachytherapy Guidelines*, http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/abs_breast_brachytherapy_taskgroup.pdf, 2007.
- Hadjiiski L, Chan H, Sahiner B, Petrick N, Helvie MA. "Automated registration of breast lesions in temporal pairs of mammograms for interval change analysis-local affine transformation for improved localization." *Med Phys* 28, no. 6: 1070–1079.
- Hand W, Semmlow JL, Ackerman LV, Alcoru FS. "Computer screening of xeromammograms: a technique for defining suspicious areas of the breast." *Comput Biomed Res* 12, no. 5 (1979): 445–460.

- Hannoun-Levi JM, Azria D, Belkacémi Y, Marsiglia H, Dubois JB. "Accelerated Partial Breast Irradiation in 2008: Interrogations and perspectives." *J Cancer Radiother* 12(5) (2008): 374–9.
- Hannoun-Levi JM, Ferréa M, Raoustb I, Lallementb M, Flipob B, Ettorec F, et al. "Accelerated partial breast irradiation using interstitial high dose rate brachytherapy: Preliminary clinical and dosimetric results after 61 patients." *J Cancer/Radiothérapie* 12 (2008): 532–540.
- Hannoun-Levi JM, Marsiglia H, Garbay JR, Gerard JP. "Partial irradiation of the breast: why, how?" *J Cancer Radiother* 7, no. 3 (2003): 200-9.
- Hannoun-Levi JM, Mazon JJ, Marsiglia H, Gerard JP. "Partial breast irradiation: revolution or evolution?" *Cancer Treat Rev* 30 (2004): 599-607.
- Harries SA, Amin Z, Smith ME, et al. "Interstitial laser photocoagulation as a treatment for breast cancer." *Br J Surg* 81 (1994): 1617–9.
- Hayton PM. "Analysis of contrast-enhanced breast." *MR images. Oxford University, UK*, 1998.
- Hayton PM, Brady M, Smith SM, Moore N. "A nonrigid registration algorithm for dynamic breast MR images." *Artif Intell* 114, no. 1–2 (1999): 125–156.
- Hensel JM, Ménard C, Chung PW, Milosevic MF, Kirilova A, Moseley JL, Haider MA, and Brock KK. "Development of multiorgan finite element-based prostate deformation model enabling registration of endorectal coil magnetic resonance imaging for radiotherapy planning." *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 68, no. 5 (2007): 1522 – 1528.
- Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W. "MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations." *Radiology* 171, no. 1 (1989): 95–113.
- Highnam R, Kita Y, Brady M, Shepstone B, English R. "Determining correspondence between views." *In: Proceedings of IWDM 98, Springer, Nijmegen., 1998.*
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. "Lumpectomy plus tamoxifen with irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer." *N Engl J Med* 351 (2004): 971-7.
- Huwer S, Rahmel J, Wangenheim Av. "Data-driven registration for local deformations." *Pattern Recognit Lett* 17 (1996): 951–957.
- Jackson VP. "The role of US in breast imaging." *Radiology* 177, no. 2 (1990): 305–311.
- Jackson VP, Hendrick RE, Feig SA, Kopans DB. "Imaging of the radiographically dense breast." *Radiology* 188 (1993): 297–301.
- Jackson VP, Reynolds HE, Hawes DR. "Sonography of the breast." *Semin Ultrasound CT MR* 17, no. 5 (1996): 460–475.

- Jagsi R, Moran J, Marsh R, Masi K, Griffith KA, Pierce L. "Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer." *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 78, no. 5 (2010): 1594–1603.
- Jankun J, Keck RW, Skrzypczak-Jankun E, Lilge L and Selman SH. "Diverse optical characteristic of the prostate and light delivery system: implications for computer modeling of prostatic photodynamic therapy." *BJU International* 95 (2005): 1237 – 1244.
- JC, Chato. "Fundamentals of bioheat transfer in Thermal dosimetry and treatment planning." *M. Gauthrie, ed., (Berlin: Springer, 1990), 1990: 1-56.*
- Jewell WR, Krishnan L, Reddy EK, Thomas JH, Mansfield CM. "Intraoperative implantation radiation therapy plus lumpectomy for carcinoma of the breast." *Arch Surg* 122 (1987): 687–90.
- Julesz B. "Textons the elements of texture perception and their interactions." *Nature* 290, no. 5802 (1981): 91–97.
- Kabus S, Netsch T, Fischer B, Modersitzki J. "B-spline registration of 3D images with Levenberg-Marquardt optimization." *SPIE: Image Process* 5370 (2004): 304–313.
- Kapur A, Carson PL, Eberhard J. "Combination of digital mammography with semi-automated 3D breast ultrasound." *Technol Cancer Res Treat* 3 (2004): 325–334.
- Kapur A, Krucker J, Astley O, Buckley D, Eberhard JW, Alyassin AM. "Fusion of digital mammography with breast ultrasound—a phantom study." *In: Antonuk LE, Yaffe MJ (eds) Proceedings of SPIE medical imaging 2002: physics of medical imaging. San Diego* 4682 (2002): 526-537.
- Keisch M, Vicini F, Kuske RR, Hebert M, White J, Quiet C, et al. "Initial clinical experience with the MammoSite breast Brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (55) (2003): 289-93.
- Kostelec P, Weaver J, Healy D. "Multiresolution elastic image registration." *Med Phys* 25, no. 9 (1998): 1593–1604.
- Krishnan S, Chenevert TL, Helvie MA, Londy FL. "Linear motion correction in three dimensions applied to dynamic gadolinium enhanced breast imaging." *Med Phys* 26 (1999): 707–714.
- Krucker JF, LeCarpentier GL, Fowlkes JB, Carson PL. "Rapid elastic image registration for 3-D ultrasound." *IEEE Trans Med Imaging* 21, no. 11 (2002): 1384–1394.
- Krucker JF, Meyer CR, LeCarpentier GL, Fowlkes JB, Carson PL. "3D spatial compounding of ultrasound images using image-based nonrigid registration." *Ultrasound Med Biol* 26, no. 9 (2000): 1475–1488.
- Kubo H. "Verification of treatment plans by mathematical formulas for single catheter HDR brachytherapy." *Med. Dosm.* 17 (1992): 151-155.

- Kubo H, Chin RB. "Simple mathematical formulas for quick-checking of single-catheter high dose rate brachytherapy treatment plans." *Endocurie Hypertherm. Oncol.* 8 (1992): 165-169.
- Kumar R, Hanna K, Asmuth JC, Bergen J, Hulka C, Kopans DB, Weisskoff R, Moore R. "Application of 3D registration for detecting lesions in magnetic resonance breast scans." *In: Proceedings of SPIE: image processing, San Diego, 1996:* 646–656.
- Kumar R, Sharma SD, Vijaykumar C, Philomena A, Chilkulwar Ravi H. "A dose verification method for high-dose-rate brachy- therapy treatment plans." *J Cancer Res Ther* 4, no. 4 (2008): 173-177.
- Kuske R, Bolton J, Wilenzick R, et al. "Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1, T2, N0-1 breast cancer." *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 30(suppl 1) (1994): S245. (abstr).
- Kuske R, Winter K, Arthur D, Bolton J, Rabinovitch R, White J, et al. "A phase I/II of brachytherapy alone following lumpectomy for select breast cancer: toxicity analysis of Radiation Therapy Oncology Group 95-17." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (suppl) (2002): 146 (abstr).
- Kuske R, Winter K, Arthur D, Bolton J, Rabinovitch R, White J, et al. "A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: initial outcomes of RTOG 95-17." *Proc Am Soc Clin Oncol* 22, no. 14 (2004): 15 (Supp).
- Kuske R, Winter K, Arthur DW, Bolton J, Rabinovitch R, White J, et al. "Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: toxicity analysis of RTOG 95-17." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 (2006): 45–51.
- Lau TK, Bischof WF. "Automated detection of breast tumors using the asymmetry approach." *Comput Biomed Res* 24, no. 3 (1991): 273–295.
- Lawenda BD, Taghian AG, Kachnic LA, Hamdi H, Smith BL, Gadd MA, et al. "Dose-volume analysis of radiotherapy for T1 N0 invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose-rate interstitial implant." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (2003): 671-80.
- Lee S, Wolberg G, Shin SY. "Scattered data interpolation with multilevel B-splines." *IEEE Trans Vis Comp Graph* 3, no. 3 (1997): 228–244.
- Lester H, Arridge SR. "A survey of hierarchical non-linear medical image registration." *Pattern Recognit* 32, no. 1 (1999): 129–149.
- Liu L, Prasad SC, Bassano DA, Heavern J, Keshler B, and Hahn SS,. "A dwell position verification method for high dose rate brachytherapy." *J Appl Clin Med Phys* 5, no. 1 (2004): 1-5.
- Lliso F, Pérez-Calatayud J, Carmona V et al. "Technical note: Fitted dosimetric parameters of high dose-rate ¹⁹²Ir sources according to the AAPM TG43 formalism." *Med Phys* 30 (2003): 651-4.

- Lliso F, Pérez-Calatayud J, Carmona V, Balleste et al. "Fitted dosimetric parameters of high dose-rate Ir192 sources according to the AAPM TG43 formalism." *Med Phys* 28 (2001): 654–660.
- Lomax NJ, Scheib SG. "Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003): 1409–1419.
- Lomax NJ, Scheib SG. "Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (2003): 1409–1419.
- Lucht R, Knopp MV, Brix G. "Elastic matching of dynamic MR mammographic images." *Magn Reson Med* 43, no. 1 (2000): 9–16.
- Makela T, Clarysse P, Sipila O, Pauna N, Pham QC, Katila T, Magnin IE. "A review of cardiac image registration methods." *IEEE Trans Med Imaging* 21, no. 9 (2003): 1011–1021.
- Malur S, Wurdinger S, Moritz A, Michels W, Schneider A. "Comparison of written reports of mammography sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions with special emphasis on magnetic resonance mammography." *Breast Cancer Res* 3, no. 1 (2001): 55–60.
- Marqa MF, Colin P, Nevoux P, Mordon SR and Betrouni N. "Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Numerical Simulation of Temperature and Damage Distribution." *BioMedical Engineering OnLine* 10 (2011): 45.
- Marti R, Rubin CME, Denton E, Zwiggelaar R. "Mammographic X-ray and MR correspondence." In: *Peitgen H-O (ed) Proceedings of IWDM '02, Springer, Berlin Heidelberg New York.*, 2002.
- Marti R, Zwiggelaar R, Rubin CME. "Automatic mammographic registration: towards the detection of abnormalities. Detection of linear structures in mammographic images." In: *Medical image understanding analysis '01*, 2001.
- Marti R, Zwiggelaar R, Rubin CME, Denton E. "2D–3D correspondence in mammography." In: *Medical image understanding analysis*, 2002: 101–104.
- Matthewson K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan JP. "Biological effects of intrahepatic Nd:YAG laser photocoagulation in rats." *Gastroenterology* 93 (1987): 550–557.
- Mazeron JJ, Simon JM, Crook J, Calitchi E, Otmezguine Y, Le Bourgeois JP, et al. "Influence of dose rate on local control of breast carcinoma treated by external beam irradiation plus iridium 192 implant." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991): 1173–7.
- Mazur AK, Mazur EJ, Gordon R. "Digital differential radiography (DDR): a new diagnostic procedure for locating neoplasms such as breast cancers in soft deformable tissues." *Proc SPIE* 1905 (1993): 443–455.
- Mendez AJ, Tahoces PG, Lado MJ, Souto M, Vidal JJ. "Computer-aided diagnosis: automatic detection of malignant masses in digitized mammograms." *Med Phys* 25, no. 6 (1998): 957–964.

- Meyer CR, Boes JL, Kim B, Bland PH. "Medical image computing and computer-assisted intervention evaluation of control point selection in automatic mutual information driven 3D warping." *Cambridge*, 1998: 944–951.
- Meyer CR, Boes JL, Kim B, Bland PH, LeCarpentier GL, Fowlkes JB, Roubidoux MA, Carson PL. "Semiautomatic registration of volumetric ultrasound scans." *Ultrasound Med Biol* 25, no. 3 (1999): 339–347.
- Meyer CR, Boes JL, Kim B, Bland PH, Zasadny KR, Kison PV, Koral K, Frey KA, Wahl RL. "Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thinplate spline warped geometric deformations." *Med Image Anal* 1, no. 3 (1997): 195-206.
- Miga MI. "A new approach to elastography using mutual information and finite elements." *Phys Med Biol* 48 (2003): 467– 480.
- Miller AV, Davis MG, Horton JL. "A method for verifying treatment times for simple high-dose-rate endobronchial brachytherapy procedures." *Med Phys* 23 (1996): 1903-1908.
- Minhaj AM, Manns F, Milne PJ, Denham DB, Jr NS, Nose I, Damgaard-Iversen K, Parel JM and Robinson DS. "Laser interstitial thermotherapy (LITT) monitoring using high-resolution digital mammography: theory and experimental studies." *Phys Med Biol* 47 (2002): 2987–2999.
- Mohammed Y, Verhey JF. "A finite element method model to simulate laser interstitial thermo therapy in anatomical inhomogeneous regions." *Biomed Eng Online* 4:2 (2005).
- Mordon SR, Wassmer B, Reynaud JP and Zemmouri J. "Mathematical modeling of laser lipolysis." *BioMedical Engineering OnLine* 7:10 (2008).
- Moros EG, Dutton AW, Roemer RB, Burton M and Hynynen K. "Experimental evaluation of two simple thermal models using hyperthermia in muscle in vivo." *Int J Hyperthermia* 9 (1993): 581-598.
- Moskalik A, Carson PL, Meyer CR, Fowlkes JB, Rubin JM, Roubidoux MA. "Registration of three-dimensional compound ultrasound scans of the breast for refraction and motion correction." *Ultrasound Med Biol* 21, no. 6 (1995): 769–778.
- Mueller G, Roggan A (eds). "Laser induced interstitial thermo-therapy." *SPIE Optical Engineering Press, Bellingham*, 1995.
- Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Wotherspoon A, et al. "Laser therapy for breast cancer: MR imaging and histopathologic correlation." *Radiology* 200, no. 3 (1996): 651–658.
- Nath R, Anderson L, Luxton G, et al. "Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 43." *Report No 51; MedPhys* 22, no. 2 (1995): 209–34.
- Nath R, Anderson LL, Meli AJ, Olch AJ, Stitt JA. "Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56." *Med Phys* 24, no. 10 (1997): 1557-1598.

- Neemuchwala HF, Hero AO, Carson PL. "Image registration using alpha-entropy measures and entropic graphs." *Signal Processing, Special Issue on Content-based Visual Information Retrieval* 85 (2005): 277–296.
- NessAiver M, Fernandes C, Krebs T, Wong J, Severson M. "Three dimensional subtraction of pre- and post-contrast breast images with translational and rotational registration." *In: Proceedings of 3rd scientific meeting of the international society for magnetic resonance in medicine, Nice, France, 1995*: 438.
- NessAiver M, Krebs T, Wong J. "Improved registration for subtraction of pre- and post-contrast 3D breast images." *In: Proceedings of 4th scientific meeting of the international society for magnetic resonance in medicine, New York, 1996*: 38.
- Netsch T, Rosch P, van Muiswinkel A, Weese J. "Towards real-time multi-modality 3-D medical image registration." *In: International conference on computer vision, Vancouver, 2001*: 718–725.
- Niemz M. "Laser-Tissue Interactions, Fundamentals and Applications." *1st edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996*.
- Noguchi M, Earashi M, Fujii H, Yokoyama K, Harada K, Tsuneyama K. "Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection." *J Surg Oncol* 93 (2006): 120–8.
- Ojala T, Nappi J, Nevalainen O. "Accurate segmentation of the breast regions from digitized mammograms." *Comput Med Imaging Graph* 25 (2001): 47–59.
- Pasquier D, Lacornerie T, Vermandel M, Rousseau J, Lartigau E, Betrouni N. "Automatic segmentation of pelvic structures from magnetic resonance images for prostate cancer radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2007); 68(2): 592–600.
- Pennes HH. "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm." *J Appl Physiol* 1 (1947): 93-122.
- Perera F, Engel J, Holliday R, Scott L, Girotti M, Girvan D, et al. "Local resection and Brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: a pilot study." *J Surg Oncol* 65 (1997): 263-7.
- Peters RD, Chan E, Trachtenberg J, Jothy S, Kapusta L, Kucharczyk W, Henkelman RM. "Magnetic resonance thermometry for predicting thermal damage: an application of interstitial laser coagulation in an in vivo canine prostate model." *Magn Reson Med* 44, no. 6 (2000): 873-883.
- Petroudi S, Brady M. "Textons contours and regions for improved mammogram registration digital mammography." *In: IWDM 2004, June 2004, Springer, Chapel Hill, 2004*.
- Pignol JM, Keller B, Rakovitch E, Sankreacha R, Easton H, Que W. "First report of permanent breast 103PD seed implant as adjuvant radiation treatment for early-stage breast cancer." *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 64, no. 1 (2006): 176–181.

- Piron CA, Causer P, Jong R, Shumak R, Plewes DB. "A hybrid breast biopsy system combining ultrasound and MRI." *IEEE Trans Med Imaging* 22, no. 9 (2003): 1100–1110.
- Pluim JPW, Maintz JBA, Viergever MA. "Interpolation artefacts in mutual information-based image registration." *Comput Vis Image Underst* 77, no. 2 (2000): 212–232.
- Podgorsak MB, Paliwal BR, Peters NE, Sibata, CH, Ho, AK, Shin KH. "Independent verification of HDR iridium-192 treatment plans prior to initiation of treatment." *Nucletron-Oldelft Activ Rep* 7 (1995): 12-14.
- Polgár C, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, et al. "Accelerated and partial breast irradiation or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma: 5-year results of a randomized trial." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 (2007): 694-702.
- Polgar C, Major T, Somogyi A, Fodor J, Sulyok Z, Toth J, et al. "Brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: new radiotherapeutic option in the management of early breast cancer." *Ovr Hetil* 140 (1999): 1461-6.
- Polgar C, Strnad V, Major T. "Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience." *Semin Radiat Oncol* 15 (2005): 116–122.
- Polgar C, Strnad V, Major T. "Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience." *Semin Radiat Oncol* 15 (2005): 116–122.
- Polgar C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacsi-Nagy Z, et al. "Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial." *J Surg Oncol* 80 (2002): 121–8.
- Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT. "Numerical Recipes in C." *Cambridge University Press, Cambridge*, 1988.
- Rabinovitch R, Finlayson C, Pan Z, Lewin J, Humphries S, Biffi W, et al. "Radiographic evaluation of surgical clips is better than ultrasound for defining the lumpectomy cavity in breast boost treatment planning: a prospective clinical study." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2000): 313–7.
- Rangarajan A, Chui H, and Bookstein F. "The softassign procrustes matching algorithm." *Information Processing in Medical Imaging, Lecture Notes in Computer Science* 1230 (1997): 29-42.
- Raylman RR, Majewski S, Wojcik R, Weisenberger AG, Kross B, Popov V, Bishop HA. "The potential role of positron emission mammography for detection of breast cancer ». A phantom study." *Med Phys* 27, no. 8 (2000): 1943–1953.
- Reynier C, Troccaz J, Fournier P, Dusserre A, Gay-Jeune C, Descotes JL, M. Bolla, and J-Y Giraud. "MRI/ Trus data fusion for prostate brachytherapy. Preliminary result." *Med Phys* 31, no. 6 (2004): 1568–75.
- Reynier F. "Intérêt d'un laser chirurgicale en clientèle canine." *Ecole nationale vétérinaire d'ALFORT, Université Lyon 2*, 2010.

- Ribeiro GG, Dunn G, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. "Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: interim report of a clinical trial." *Clin Oncol* 2 (1990): 27-34.
- Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. "The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception." *Clin Oncol* 5 (1993): 278-83.
- Richard F, Cohen LD. "A New Image Registration technique with free boundary constraints: application to mammography." *Comput Vis Image Understand* 89 (2003): 166–196.
- Richard F, Graffigne C. "An image-matching model for the registration of temporal or bilateral mammogram pairs." In: Yaffe M (ed) *5th international workshop on digital mammography, Toronto, June 2000*, 2000.
- Rivard MJ, Coursey BM, Hanson WF, et al. "Update of AAPM Task Group No 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations." *Med Phys* 31, no. 3 (2004): 633 – 674.
- Robinson DS, Parel JM, Denham DB, Gonzalez-Cirre X, Manns F, Milne PJ, Schachner RD, et al. "Interstitial Laser Hyperthermia Model Development for Minimally Invasive Therapy of Breast Carcinoma." *J Am Coll Surg* 186, no. 3 (1998): 284-92.
- Roggan A, Muller G. "Dosimetry and computer based irradiation planning for laser- induced interstitial thermotherapy (LITT)." *SPIE Optical Engineering Press, Bellingham*, 1996: 114–156.
- Rohlfing T, Maurer CR Jr. "Intensity-based non-rigid registration using adaptive multilevel free-form deformation with an incompressibility constraint." *MICCAI 2001 LNCS 2208*, 2001: 111–119.
- Rohlfing T, Maurer CR Jr. "Nonrigid image registration in shared-memory multiprocessor environments with application to brains breasts and bees." *IEEE Trans Info Tech Biol* 7, no. 1 (2003): 16–25.
- Rohlfing T, Maurer CR Jr, Bluemke DA, Jacobs MA. "Volume-preserving nonrigid registration of mr breast images using free-form deformation with an incompressibility constraint." *IEEE Trans Med Imaging* 22, no. 6 (2003): 730–741.
- Rohling R, Gee A, Berman L. "Automatic registration of 3-D ultrasound images." *Ultrasound Med Biol* 24, no. 6 (1998): 841–854.
- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. "Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France." *J Clin Oncol* 15 (1997): 963-8.
- Roubidoux MA, Sabel MS, Bailey JE, Klerer CG, Klein KA, Helvie MA. "Small (<2.0-cm) breast cancers: mammographic and US findings at US-guided cryoablation - initial experience." *Radiology*, no. 233 (2004): 857–67.

- RTOG, Breast Cancer Protocols. NASBP B39/ RTOG 0413. "A Randomized Phase III Study of Conventional Whole Breast Irradiation (WBI) Versus Partial Breast Irradiation (PBI) for Women with Stage 0, I, or II Breast Cancer." <http://www.rtog.org/summaries/breast.html>, 2008.
- Rueckert D, Hayes C, Studholme C, Summers P, Leach M, Hawkes DJ. "Non-rigid registration of breast MR images using mutual information." *In: MICCAI'98 lecture notes in computer science, Cambridge*, 1998: 1144–1152.
- Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DLG, Leach MO, Hawkes DJ. "Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images." *IEEE Trans Med Imaging* 18, no. 8 (1999): 712–721.
- Ruiter NV. "Registration of X-ray mammograms and MR-volumes of the female breast based on simulated mammographic deformation." *University of Mannheim, Germany*, 2003.
- Ruiter NV, Muller TO, Stotzka R, Gemmeke H, Reichenbach JR, Kaiser WA. "Registration of X-ray mammograms and MR-volumes of the female breast based on simulated mammographic deformation." *In: Digital mammography'04, Springer, Berlin Heidelberg New York*, 2004.
- Saad Y, and Schultz MH. "GMRES: A generalized minimal residual algorithm for solving nonsymmetric linear systems." *SIAM J Sci Stat Comput* 7 (1986): 856-869.
- Sallam M. "Image unwarping and difference analysis: a technique for detecting abnormalities in mammograms." *University of South Florida*, 1997.
- Sallam M, Bowyer K. "Detecting abnormal densities in mammograms by comparison with previous screening." *In: Doi K, Giger ML, Nishikawa RM, Schmidt RA (eds) Digital mammography'96. Elsevier, Amsterdam*, 1996.
- Sallam M, Bowyer K. "Registering time sequences of mammograms using a two-dimensional image unwarping technique." *In: International workshop on digital mammography, York, England*, 1994: 121–130.
- Samani A, Bishop J, Yaffe MJ, Plewes DB. "Biomechanical 3-D finite element modeling of the human breast using MRI data." *IEEE Trans Med Imaging* 20, no. 4 (2001): 271–279.
- Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, and Li BD. "Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer." *J Clin Oncol* 25, no. 8 (2007): 996-1002.
- Sanjay-Gopal S, Chan HP, Wilson T, Helvie M, Petrick N, Sahiner B. "A regional registration technique for automated interval change analysis of breast lesions on mammograms." *Med Phys* 26, no. 12 (1999): 2669–2679.
- Sarrut D. "Recalage multimodal et plate-forme d'imagerie médicale à accès distant." *Thèse de doctorat, Université Lumière, Lyon 2*, 2000.
- Scala, R. "Ir-192 High dose rate remote afterloading dose calculation verification." *Med Phys* 22 (1995): 902 (Abst).

- Schnabel JA, Tanner C, Smith AC, Leach MO, Hayes C, Degenhard A, Hose R, Hill DLG, Hawkes DJ. "Validation of non-rigid registration using finite element methods Information processing in medical imaging." *Davis CA*, 2001: 344–357.
- Schwarzmaier HJ, Eickmeyer I F, Fiedler VU, and Ulrich F. "Basic Principles of Laser Induced Interstitial Thermotherapy in Brain Tumors." *Med Laser Appl* 17 (2002): 147–158.
- Schwarzmaier HJ, Yaroslavsky AN, Yaroslavsky IV, Fiedler VU, Ulrich F, Kahnt T., "Treatment planning for MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors – the role of blood perfusion." *J Magn Reson Imag* 8, no. 1 (1998): 115–120.
- Schwarzmaier HJ, Yaroslavsky AN, Yaroslavsky IV, Goldbacht T, Kahnt T, Ulrich F, Schulze PC, Schober R., "Optical properties of native and coagulated human brain structures." *Proc SPIE* 2970 (1997): 492–499.
- Shah NM, Tenenholz T, Arthur D, et al. "MammoSite and interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation." *J Cancer* 101, no. 4 (2004): 727-734.
- Shalek RJ, Stovall M. "Dosimetry in implant therapy." In: *Attix FH, Roesch WC, eds. Radiation dosimetry* 3 (1969): (New York: Academic Press).
- Shanta A. "Need of independent dose verification in brachytherapy." *J Med Phys* 33, no. 3 (2008): 83-84.
- Shwetha B, Ravikumar M, Katke A, Supe SS, Venkatagiri G, Ramanand N et al. "Dosimetric comparison of various optimization techniques for high dose rate brachytherapy of interstitial cervix implants." *J Appl Clin Med Phys* 11, no. 3 (2010): 3227.
- Sievert RM. "Die intensitatverteilung der primären γ -strahlung in der nahe medizinischer Radiumpräparate." *Acta Radiol* 1 (1921): 89–128.
- Sinkhorn R. "A relationship between arbitrary positive matrices and doubly stochastic matrices." *Ann. Math. Statist.* 35, no. 2 (1964): 876–87.
- Sivaramakrishna R. "3D breast image registration—a review." *Technol Cancer Res Treat* 4, no. 1 (2005): 1–10.
- Sivaramakrishna R. "Breast image registration using a textural transformation." *University of Manitoba*, 1997.
- Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. "True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic difference and their implications In natural history, prognoses, and therapeutic management." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (2000): 1281-9.
- Soete G, Cock MD, Verellen D, Michielsens D, Keuppens F, and Storme G. "X-ray-assisted positioning of patients treated by conformal arc radiotherapy for prostate cancer: Comparison of setup accuracy using implanted markers versus bony structures." *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 67, no. 3 (2007): 823 – 827.

- Spinelli L, A Torricelli, Pifferi A, Taroni P, GM Danesini, R Cubeddu,. "Bulk optical properties and tissue components in the female breast from multi-wavelength time-resolved optical mammography." *Journal of Biomedical Optics* 9, no. 6 (2004): 1137–1142.
- Staren ED, Sabel MS, Gianakakis LM, et al. "Cryosurgery of breast cancer." *Arch Surg* 132 (1997): 28–33.
- Streeter OE Jr, Vicini FA, et al. "MammoSite radiation therapy system." *Breast* 12(6) (2003): 491 – 496.
- Studholme C, Hill DLG, Hawkes DJ. "An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment." *Pattern Recognit* 32, no. 1 (1999): 71–86.
- Sun J, Zhang A, Xu LX,. "Evaluation of alternate cooling and heating for tumor treatment." *International Journal of Heat and Mass Transfer* 51 (2008): 5478–5485.
- Suri JS, Antloga L, Reden L. "BPAS: MR Breast Perfusion Analysis System." *Proceedings of the 14th Symposium in Computerized Based Medical Systems (CBMS) Bethesda MD IEEE Computer Society, 2001: 85-90.*
- Suri JS, Danielson T, Guo Y, Janer R. "Fischer's fused full field digital mammography and ultrasound imaging system (FFDMUS)." *Stud Health Technol Inform* 114 (2005): 177–200.
- Suri JS, Guo Y, Coad C, Danielson T, Janer R. "Image quality assessment via segmentation of breast lesion in X-ray and ultrasound phantom Images from Fischer's FFDMUS system." *Technol Cancer Res Treat* 4, no. 1 (2005): 83–92.
- Suri JS, Guo Y, Sun Y, Danielson T, Janer R. "Combining adaptive segmentation approach for improving multiresolution image registration on X-ray mammograms acquired using Fischer's fused full field digital mammography and ultrasound system (FFDMUS)." *In: IASTED BioMED 2005, Feb 2005 Innsbruck, Austria, 2005.*
- Suri JS, Rangayyan RM, Laxminarayan S. "Emerging technologies in breast imaging and its applications." *American Scientific Publishers, Valencia, 2006.*
- Suri JS, Wilson DL, Laxminarayan S. "Handbook of medical image analysis, vol 3: registration models. International topics in biomedical engineering." *Springer/Kluwer, Berlin Heidelberg New York, Dordrecht, 2005.*
- Szeliski R, Coughlan J. "Spline-based image registration." *Cambridge Research Lab 94/1 April 1994, 1994: <http://www.citeseer.nj.nec.com/szeliski94splinebased.html>.*
- Tanner C, Degenhard A, Schnabel JA, Smith AC, Hayes C, Sonoda LI, Leach MO, Hose DR, Hill DLG, Hawkes DJ. "A method for the comparison of biomechanical breast models." *In: MMBIA 2001, 2001.*

- Tanner C, Schnabel JA, Chung D, Clarkson MJ, Rueckert D, Hill DLG, Hawkes DJ. "Volume and shape preservation of enhancing lesions when applying nonrigid registration to a time series of contrast enhancing MR breast images." *In: Proceedings of the MICCAI 2000. CDelp SL, Di-Gioia AM, Jaramaz B, Springer, Berlin Heidelberg New York, 2000: 327–337.*
- Tanner C, Schnabel JA, Degenhard A, Smith AC, Hayes C, Leach MO, Hose DR, Hill DLG, Hawkes DJ. "Validation of volume-preserving non-rigid registration: application to contrast-enhanced MR-mammography." *In: MICCAI 2002 LNCS, vol 2489. Springer, Tokyo, 2002: 307-314.*
- Taylor REP, Rogers DWO. "EGSnrc Monte Carlo calculated dosimetry parameters for 192Ir and 169Yb brachytherapy sources." *Med Phys* 35, no. 11 (2008): 4933-4944.
- Trétarre B, Guizard AV, Fontaine D. "Cancer du sein chez la femme : Incidence et mortalité." *France 2004, 2004: BEH.*
- Tromberg BJ, Cerussi A, Shah N, Compton M, Durkin A, Hsiang D, Butler J and Mehta R., "Diffuse optics in breast cancer: detecting tumors in pre-menopausal women and monitoring neoadjuvant chemotherapy." *Breast Cancer Research* 7 (2005): 279-285.
- Tsao J. "Interpolation artifacts in multimodality image registration based on maximization of mutual information." *IEEE Trans Med Imaging* 22, no. 7 (2003): 854–864.
- Undrill PE, Redpath TW, Gilbert FJ. "Reduction of movement artefacts in comparative 3D magnetic resonance (MR) breast imaging." *Proc SPIE* 2710 (1996): 922–930.
- Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, et al. "Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer." *Ann Oncol* 12 (2001): 1075-80.
- Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Morgan S, D'Souza DP. "The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer." *EJSO* 28 (2002): 447-54.
- Van Esser S, Stapper G, van Diest PJ, Bosch MAAJ, Klaessens JHGM, Mali WPTM, et al. "Ultrasound-Guided Laser-Induced Thermal Therapy for Small Palpable Invasive Breast Carcinomas: A Feasibility Study." *Ann Surg Oncol* 16 (2009): 2259–2263.
- Van Nimwegen SA, L'Eplattenier HF Rem AI van der Lugt JJ Kirpensteijn J. "Nd:YAG surgical laser effects in canine prostate tissue: temperature and damage distribution." *Phys Med Biol* 7, no. 54 (2009): 29-44.
- Van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, et al. "A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997): 731–736.
- Venselaar JLM, Bierhuizen HWJ, Klop R. "A method to check treatment time calculations in Ir-192 high-dose-rate volume implants." *Med Phys* 22 (1996): 1499-1500.

- Vermandel M, Betrouni N, Palos G, Gauvrit JY, Vasseur C, Rousseau J. "Registration, matching and data fusion in 2D/3D medical imaging: application to Dsa and MRA." *Lect Notes Comput Sci* 2878 (2003): 778–85.
- Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Orecchia R, Borgen P, et al. "Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes." *Breast J* 9 (2003): 106-12.
- Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrada S, et al. "A preliminary report of intra-operative radiotherapy (IORT) in limited stage breast cancers that are conservatively treated." *Eur J Cancer* 37 (2001): 2178-83.
- Viard R, Piron B, Steiner A, Wassmer B, Rousseau J, and Mordon S,. "Non-invasive 3d magnetic resonance thermal mapping : determination of the lesion size during laser-therapy in ex vivo tissues." *International journal of computer assisted radiology and surgery* 2, no. 6 (2008): 327-334.
- Vicini FA, Antonucci JV, Wallace M, Gilbert S, Goldstein NS, Kestin L, et al. "Long-term efficacy and patterns of failure after accelerated partial breast irradiation: a molecular assay-based clonality evaluation." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007: 68.
- Vicini FA, Arthur D W. "Breast brachytherapy: North American experience." *Semin Radiat Oncol* 15 (2005): 108–115.
- Vicini FA, Arthur DW. "Breast brachytherapy: North American experience." *Semin Radiat Oncol* 15 (2005): 108–115.
- Vicini FA, Baglan LL, Kestin LL, Mitchell C, Chen PY, Frazier RC, et al. "Accelerated treatment of breast cancer." *J Clin Oncol* 19 (2001): 1993-2001.
- Vicini FA, Baglan LL, Kestin LL, Mitchell C, Chen PY, Frazier RC, et al. "Accelerated treatment of breast cancer." *J Clin Oncol* 19 (2001): 1993-2001.
- Vicini FA, Beitsch PD, Quiet CA, Keleher A, Garcia D, Snider HC, et al. "First analysis of patient demographics, technical reproducibility, cosmesis, and early toxicity: results of the American Society of Breast Surgeons MammoSite® breast brachyt herapy trial." *Cancer* 104 (2005): 1138– 48.
- Vicini FA, Kestin L, Chen P, Benitez P, Goldstein NS, Martinez A. "Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer." *J Natl Cancer Inst* 95 (2003): 1205-10.
- Vicini FA, Kestin LL, Edmundson GK, Jaffary DA, Wong JW, Kini VR, et al. "Dose-Volume analysis for quality assurance of interstitial Brachytherapy for breast cancer." *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 45 (1999): 803-10.
- Vicini FA, Kini VR, Chen P, Horwitz E, Gustafson G, Benitez P, et al. "Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy." *J Surg Oncol* 70 (1999): 33–40.

- Vicini FA, Remouchamps V, Wallace M, Sharpe M, Fayad J, Tyburski L, et al. "Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003): 1247–53.
- Vujovic N, Brzakovic D. "Establishing the correspondence between control points in pairs of mammographic images." *IEEE Trans Med Imaging* 6, no. 10 (1997): 1388–1399.
- Vujovic N, Brzakovic D, Fogarty K. "Detection of cancerous changes in mammograms using intensity and texture measures." *Proc SPIE* 2434 (1995): 37–47.
- Wahba G. "Spline models for observational data, volume 59 of CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics." *Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia, PA*, 1990.
- Wallner P, Arthur D, Bartelink H, Connolly J, Edmundson G, Giuliano A, et al. "Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science, Bethesda." *MD, December 8–10. J Natl Cancer Inst* 96 (2004): 175–84.
- Wells W, Viola P, Atsumi H, Nakajima S, Kikinis R. "Multi-modal volume registration by maximization of mutual information." *Med Image Anal* 1, no. 1 (1996): 35–51. <http://www.citeseer.nj.nec.com/article/wells96multimodal.html>.
- Wells WM. "Statistical approaches to feature-based object recognition." *Int. J. Comput. Vision* 21, no. 1-2 (1997): 63–98.
- Wildes RP, Asmuth JC, Hunter DM, Kopans DB, Moore RH. "Change detection in serial mammograms for the early detection of breast cancer research report FR-0008." *The National Information Display Laboratory, January 1996*, 1996.
- Wirth MA. "A nonrigid approach to medical image registration: matching images of the breast." *RMIT University, Melbourne*, 1999.
- Wirth MA, Narhan J, Gray D. "A model for nonrigid mammogram registration using mutual information." *In: Digital mammography IWDM 2002, Bremen, Germany*, 2002: 243–245.
- Wirth MA, Narhan J, Gray D. "Nonrigid mammogram registration using mutual information." *Proc SPIE* 4684 (2002): 562–573.
- Woods RP. "Handbook of medical imaging: processing and analysis validation of registration accuracy." *Academic, New York*, 2000: 491–497.
- Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. "A randomised clinical trial of highintensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer." *Br J Cancer* 89 (2003): 2227-33.
- Wu F, Wang ZB, Zhu H, et al. "Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* 92 (2005): 51–60.
- Xiao G, Brady M, Noble JA, Burcher M, English R. "Nonrigid registration of 3-D free-hand ultrasound images of the breast." *IEEE Trans Med Imaging* 21, no. 4 (2002): 404–412.

- Xiaoming HE, Wolkers WF, Crowe JH, Swanlund DJ and Biscof JC. "In Situ Thermal Denaturation of Proteins in Dunning AT-1 Prostate Cancer Cells: Implication for Hyperthermic Cell Injury." *Biomedical Engineering* 32, no. 10 (2004): 1384-1398.
- Yeung F, Levinson SF, Parker KJ. "Multilevel and motion model-based ultrasonic speckle tracking algorithms." *Ultrasound Med Biol* 24, no. 3 (1998): 427–441.
- Yin F, Giger M, Doi K, Metz CE, Vyborny C, Schmidt RA. "Computerized detection of masses in digital mammograms: analysis of bilateral-subtraction images." *Med Phys* 18 (1991): 955–963.
- Yin F, Giger M, Doi K, Vyborny C, Schmidt RA. "Computerized detection of masses in digital mammograms: automated alignment of breast images and its effect on bilateral-subtraction technique." *Med Phys* 21, no. 3 (1994): 445–452.
- Young MEJ, Batho HF. "Dose tables for linear radium sources calculated by an electronic computer." *Br J Radiol* 37 (1964): 38.
- Zastrow E, Hagness SC and Van Veen BD,. "3D computational study of non-invasive patient-specific microwave hyperthermia treatment of breast cancer." *Phys Med Biol* 55 , no. 2010 (2010): 3611–3629.
- Zhou X, Gordon R. "Geometric unwarping of digital subtraction mammography." *In: Proceeding of vision interface*, 1988: 25–30.
- Zuo CS, Jiang A, Buff BL, Mahon TG, Wong TZ. "Automatic motion correction for breast MR imaging." *Radiology* 198, no. 3 (1996): 903–906.
- Zwiggelaar R, Astley SM, Boggis CRM, Taylor CJ. "Linear structures in mammographic images: detection and classification." *IEEE Trans Med Imaging* 23, no. 9 (2004): 1077–0186.

Annexes

Annexe A

Les effets biologiques de l'interaction *Laser-tissus*

Une fois la lumière absorbée par les tissus, elle se transforme en d'autres formes d'énergie en provoquant des effets biologiques. Ces effets biologiques dépendent de la longueur d'onde, la puissance du laser, la durée d'irradiation, la perfusion sanguine et les propriétés optiques et thermiques des tissus concernés [Mohammed Y, 2005]. Les effets de l'interaction laser-tissus peuvent être classés principalement en quatre types: les effets *photochimiques*, *photothermiques*, *photomécaniques*, et les effets *photoablatifs*. Ces effets dépendent uniquement de la durée de l'irradiation pour un même laser et milieu (**Figure A.1**).

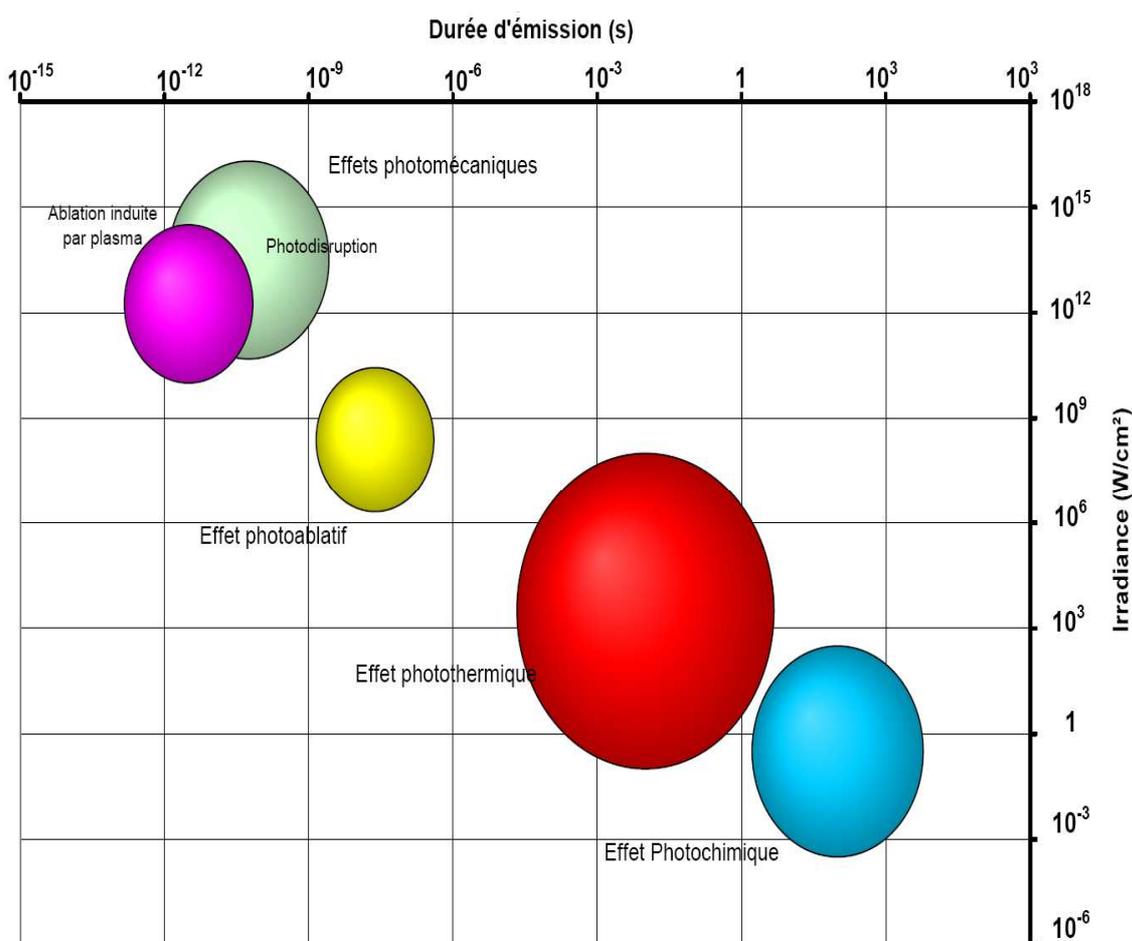


Figure A.16. Répartition des effets produits par le laser sur les tissus biologiques en fonction de la durée d'émission et de l'irradiation ([Boulnois, 1986]).

A.1. Effet photochimique

Il s'agit de l'effet de la lumière sur les molécules et les tissus. Cet effet est représenté dans la thérapie photodynamique (PDT). Le principe de la PDT consiste à marquer un tissu biologique par un agent sensibilisant, appelé chromophore, puis irradier la zone cible avec un laser dont la longueur d'onde correspond à un pic d'absorption de l'agent photosensibilisant. Après excitation de la molécule, elle retrouve son état basal, engendrant soit une dégradation thermique, soit une émission de rayonnement fluorescent, soit par un transfert énergétique intramoléculaire.

Le processus de l'effet photochimique donc résulte de la succession de trois phénomènes: **i)** la conversion de la lumière laser en chaleur par excitation et agitation moléculaire, **ii)** le transfert de la chaleur dans le milieu et **iii)** la réaction tissulaire dépendante de la température.

A.2. Effet photomécanique

L'utilisation d'un laser ayant une durée d'émission très brève ($10\text{ps} < x < 100\text{ns}$) génère au niveau des tissus des effets photomécaniques. Ainsi la génération d'impulsions laser sub-microseconde, associée au fait de pouvoir focaliser de manière quasi ponctuelle le faisceau laser grâce à sa cohérence spatiale, permet d'obtenir des densités de puissance qui dépassent le ($\text{gigawatt}/\text{cm}^2$) et qui sont à l'origine de l'effet photomécanique.

Les interactions de ce type permettent d'obtenir de très hautes températures, sans carbonisation des tissus adjacents, grâce à leur temps d'interaction qui est très court par rapport au temps de relaxation thermique des tissus. En fonction de l'irradiance (W/cm^2) utilisée, on peut distinguer deux types d'effets: effet électromécanique et thermomécanique.

A.3. Effet photothermique

L'effet photothermique intervient quand la lumière laser est absorbée par les tissus et convertie en chaleur au sein du tissu cible. Il en résulte une augmentation de température du tissu cible. Différents effets tissulaires peuvent être observés en fonction de la température atteinte.

L'absorption de l'énergie laser par le tissu est la somme des absorptions de chaque composant du tissu cible, affectés du coefficient correspondant à leur importance dans la

composition du tissu. L'eau représente environ 80% de la composition des tissus mous, les autres composants sont l'hémoglobine, la mélanine, les protéines, les phospholipides.

Le contrôle de l'effet photothermique sur les tissus cibles et les limitations des blessures thermiques périphériques sont les enjeux clés d'une bonne évolution clinique suite à un traitement au laser.

Lorsque la température est entre **37°C** et **42°C**, pas d'effets mesurables sont observés. Le premier mécanisme par lequel le tissu est affecté thermiquement peut être attribué à des changements de conformation des molécules. Ces effets sont accompagnés par la destruction des membranes moléculaires. Cet effet, appelée *l'hyperthermie*, varie entre **42°C** et **50°C**. Si une telle hyperthermie continue plusieurs minutes, un pourcentage important du tissu sera déjà nécrosé, et cette nécrose peut être décrite par l'équation d'Arrhenius (**voir la section 4.3.2.4.**).

Au-delà de **50°C**, une réduction mesurable de l'activité enzymatique est observée, conduisant à un transfert d'énergie réduite dans la cellule et réduisant l'immobilité de la cellule. En outre, certains mécanismes de réparation de la cellule sont désactivés.

A **60°C**, la dénaturation des protéines et du collagène se produit et conduit à la coagulation des tissus et la nécrose des cellules. Plusieurs techniques de traitement comme la thérapie par laser interstitiel (**LITT**) se basent sur des températures au-dessus de 60°C.

Si la température dépasse **80°C**, la perméabilité de la membrane augmente en détruisant ainsi l'équilibre des concentrations chimiques.

A **100°C**, les molécules d'eau contenues dans la plupart des tissus commencent à se vaporiser. La quantité de chaleur fournie par la *vaporisation* de (2257 KJ/kg) est avantageuse, puisque la vapeur générée par la chaleur qui dépasse 100°C empêche toute nouvelle augmentation de la température des tissus adjacents. En raison de forte augmentation de volume au cours de cette transition de phase, des bulles de gaz se forment en induisant des ruptures mécaniques et de la décomposition thermique des fragments de tissus.

Si toutes les molécules d'eau ont été vaporisées, et l'exposition au laser est toujours en cours, les températures dépassent 100° C conduisant à la *carbonisation*. Elle est observable par le noircissement des tissus adjacents. Pour éviter la carbonisation, le tissu est généralement refroidi par l'eau ou par un gaz.

Enfin, au delà de **300°C**, la *fusion* peut se produire, selon le matériau de la cible. Toutes les étapes de l'augmentation de la chaleur ont été listées dans le **tableau A.1**.

A.4. Effet ablatif

L'action photoablatif, appelée aussi photo-décomposition ablatif, est basée sur l'utilisation de photons présentant une énergie supérieure à l'énergie de liaisons de molécules biologiques. Le processus photoablatif consiste ainsi en une dissociation ou une rupture de la matière et de l'expulsion des fragments à une vitesse supersonique.

Les lasers utilisés émettent des photons ayant une énergie de l'ordre de 3 à 5 eV; ils émettent dans l'UV. C'est le cas des lasers excimères (ArF : Argon, Fluor, 193 nm) (XeCl : Xénon, Chlore, 308 nm) ou du laser Nd: YAG quadruplé en fréquence (266 nm) [Reynier, 2010].

Tableau A.5. Les effets thermiques de l'irradiation par laser

| Température (T°C) | L'effet biologique |
|--------------------------|--|
| 37°C | Normale |
| 45°C | Hyperthermie |
| 50°C | Réduction de l'activité enzymatique, l'immobilité de cellule |
| 60°C | Dénaturation des protéines et de collagène, la coagulation |
| 80°C | Perméabilisations des membranes |
| 100°C | Vaporisation, thermal décomposition (ablation) |
| >100°C | Carbonisation |
| >300°C | Fusion |

Annexe B

Interaction lumière-Tissu

L'action thérapeutique de l'énergie laser est basée sur les propriétés de la lumière du laser elle-même et de son interaction avec le tissu. En général, l'interaction entre le tissu et la lumière peut être caractérisée par trois principes optiques de base : la réflexion, l'absorption, et la diffusion.

On rappelle brièvement ces trois principes. Lorsqu'un faisceau de lumière passe d'un milieu à un autre, une partie de ce faisceau est *réfléchi*e au niveau de la frontière entre les deux milieux, alors que la seconde partie traverse cette frontière. La réfraction de la lumière dans le tissu se représente par deux phénomènes : l'*absorption* et la *diffusion* (voir la **figure B.1**).

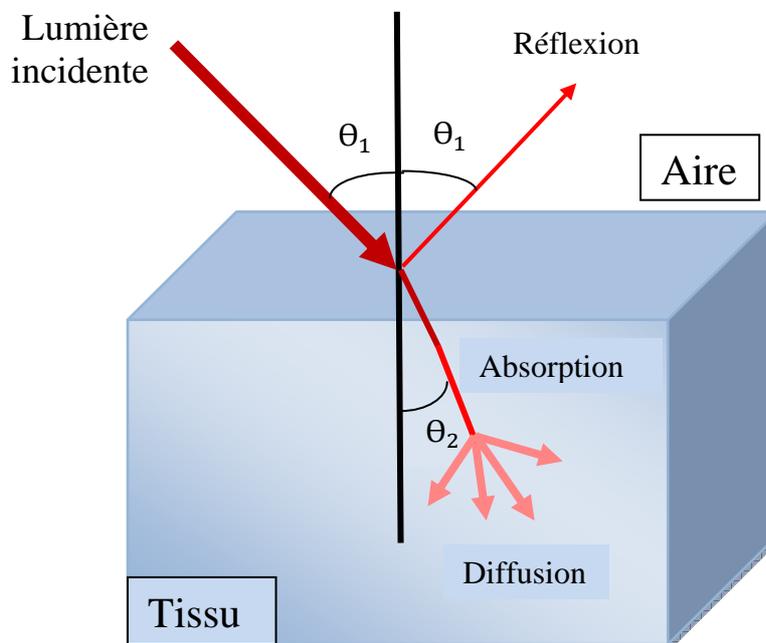


Figure B.17. La géométrie de la réflexion, absorption, et la diffusion lorsqu'une lumière du laser traverse deux milieu différents (air et tissu).

La pénétration de la lumière peut être évaluée par la loi de Beer-Lambert :

$$\Phi_1 = \Phi_0(1 - rsc) \cdot \exp(-\mu_{eff} \cdot r) \quad (\text{B.1})$$

où

Φ_0 ($W \cdot mm^{-2}$) est la fluence initiale de l'énergie de la source de la lumière,

rsc est la réflexion de Fresnel (spéculaire), la réflexion de la lumière collimatée qui heurte la surface externe ou l'interface.

μ_{eff} (mm^{-1}) est le coefficient de l'atténuation effective, qui décrit les propriétés d'absorption et de diffusion du sein. Il est déterminé par l'équation suivante :

$$\mu_{eff} = \sqrt{3 \times \mu_a (\mu_a + \mu'_s)} \quad (\text{B.2})$$

où

μ_a (mm^{-1}) est le coefficient d'absorption dans les tissus. Ce coefficient varie fortement avec la longueur d'onde (λ). (**figure B.2**).

μ'_s (mm^{-1}) est le coefficient de la diffusion réduite, où $\mu'_s = \mu_s (1 - g)$;

μ_s (mm^{-1}) est le coefficient de la diffusion ;

g est le facteur d'anisotropie, qui présente les effets des diffusions vectoriellement dépendantes.

r (mm) est la distance de la fibre diffusante, définie par:

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \quad (\text{B.3})$$

où x, y (mm) sont les dimensions transversales ; et z (mm) est la profondeur.

Dans le traitement du cancer du sein par laser interstitiel, la source est insérée dans les tissus (milieu homogène), l'absorption et la diffusion de la lumière du laser sont donc beaucoup plus importantes que la réflexion (rsc). De ce fait, on peut négliger le rôle du phénomène de la réflexion (rsc) dans la loi de Beer-Lambert ($rsc \ll 1$).

La distribution de la fluence de l'énergie lumineuse (Φ_1), en ($W \cdot mm^{-2}$), autour de la fibre laser cylindrique placée dans un milieu fortement diffusant, comme par exemple : le sein, la prostate, le foie, etc., [Minhaj, 2002; Jankun, 2005; Mohammed, 2005], peut être exprimée par :

$$\Phi_1 = \Phi_0 \cdot \exp(-\mu_{eff} \cdot r) \quad (\text{B.4})$$

Chaque point de l'espace est décrit par ces coordonnées x , y , et z . La fluence de la lumière dans le point a été calculée comme une somme de flux de lumière provenant de chaque source :

$$\Phi_{(x,y,z)} = \Phi_1 \cdot \exp(-\mu_{eff} \cdot r_1) + \Phi_2 \cdot \exp(-\mu_{eff} \cdot r_2) + \dots \quad (\text{B.5})$$

où $\Phi_{(x,y,z)}$ est le fluence de la lumière au voxel (x, y, z) , à la distance r_1, r_2, \dots de la source de la lumière, avec influences initiale de la lumière Φ_1, Φ_2, \dots respectivement.

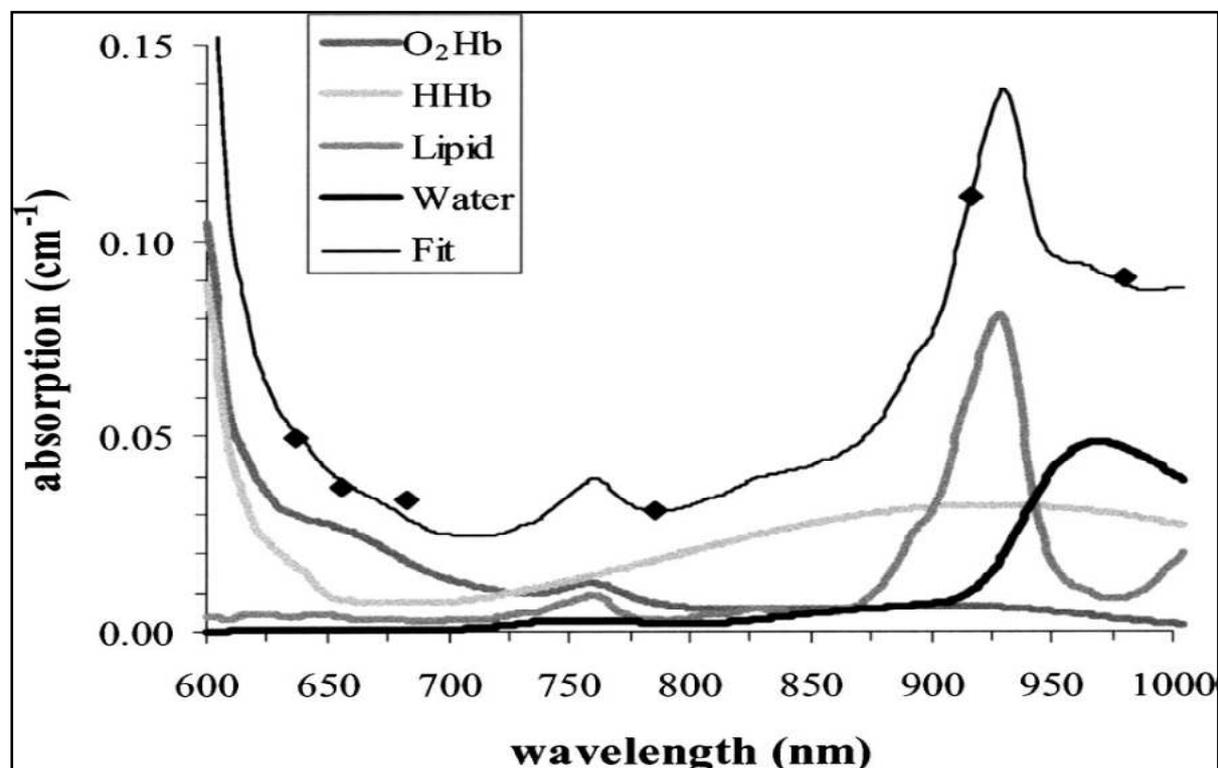
Plusieurs travaux ont été faits pour déterminer les paramètres optiques du cancer du sein pour étudier la faisabilité d'un traitement par lumière comme les travaux de Spinelli et *al.* [Spinelli, 2004] et Tromberg et *al.* [Tromberg, 2005].

Spinelli et *al.* ont présenté les résultats d'une étude clinique portant sur les propriétés optiques (les coefficients d'absorption et de diffusion) du sein et des compositions globale du sein chez la femme. Cette étude a porté sur plus de 150 femmes ayant bénéficiées une mammographie optique. Les valeurs médianes des coefficients d'absorption du sein et ses composantes globales (Hémoglobine oxygénée et désoxygénée, les lipides, et de l'eau) ont été calculées à différentes longueurs d'ondes d'un spectre de 637 à 980 nm (**Figure B.2**). Ces valeurs sont rapportées dans le **tableau B.1**. Les auteurs ont conclu que ces résultats peuvent être exploitées pour obtenir des informations pertinentes sur les compositions des tissus mammaires.

L'équipe de Tromberg a essayé de détecter les différences de propriétés optiques entre les tissus de sein normaux et tumoraux. Ses études ont inclus 12 patientes âgées entre 30 et 39 ans. Les coefficients d'absorptions moyennes ont été calculés sur un spectre des longueurs d'ondes de 650 à 1000 nm. Les spectres des coefficients d'absorptions des tissus normaux et tumoraux sont présentés sur la **figure B.3**. À partir des courbes, l'augmentation de l'absorption dans la région 650 à 850 nm est indicative de l'augmentation des concentrations de oxy- et désoxy- hémoglobine. Aussi l'augmentation de l'absorption dans la région 950 à 1000 nm est indicative de l'augmentation des concentrations de l'eau dans les tissus.

Tableau B.6. Les valeurs médianes des coefficients d'absorption et des coefficients de diffusion pour le sein calculées à différentes longueurs d'ondes [Spinelli, 2004]

| Longueur d'onde (λ) (nm) | Absorption (cm^{-1}) | Diffusion réduite (cm^{-1}) |
|------------------------------------|---------------------------------|--|
| 637 | 0,055±0,007 | 13,4±2,6 |
| 656 | 0,041±0,005 | 13,5±2,1 |
| 683 | 0,042±0,013 | 12,9±2,3 |
| 785 | 0,037±0,013 | 11,3±2,1 |
| 912 | 0,220±0,021 | 11,4±2,6 |
| 980 | 0,099±0,028 | 11,7±2,6 |

**Figure B.18.** Le spectre d'absorption du sein (ligne fine (Fit)), obtenu comme la somme des spectres d'absorption des constituants principaux du sein (les lignes épaisses). (Source [Spinelli, 2004]).

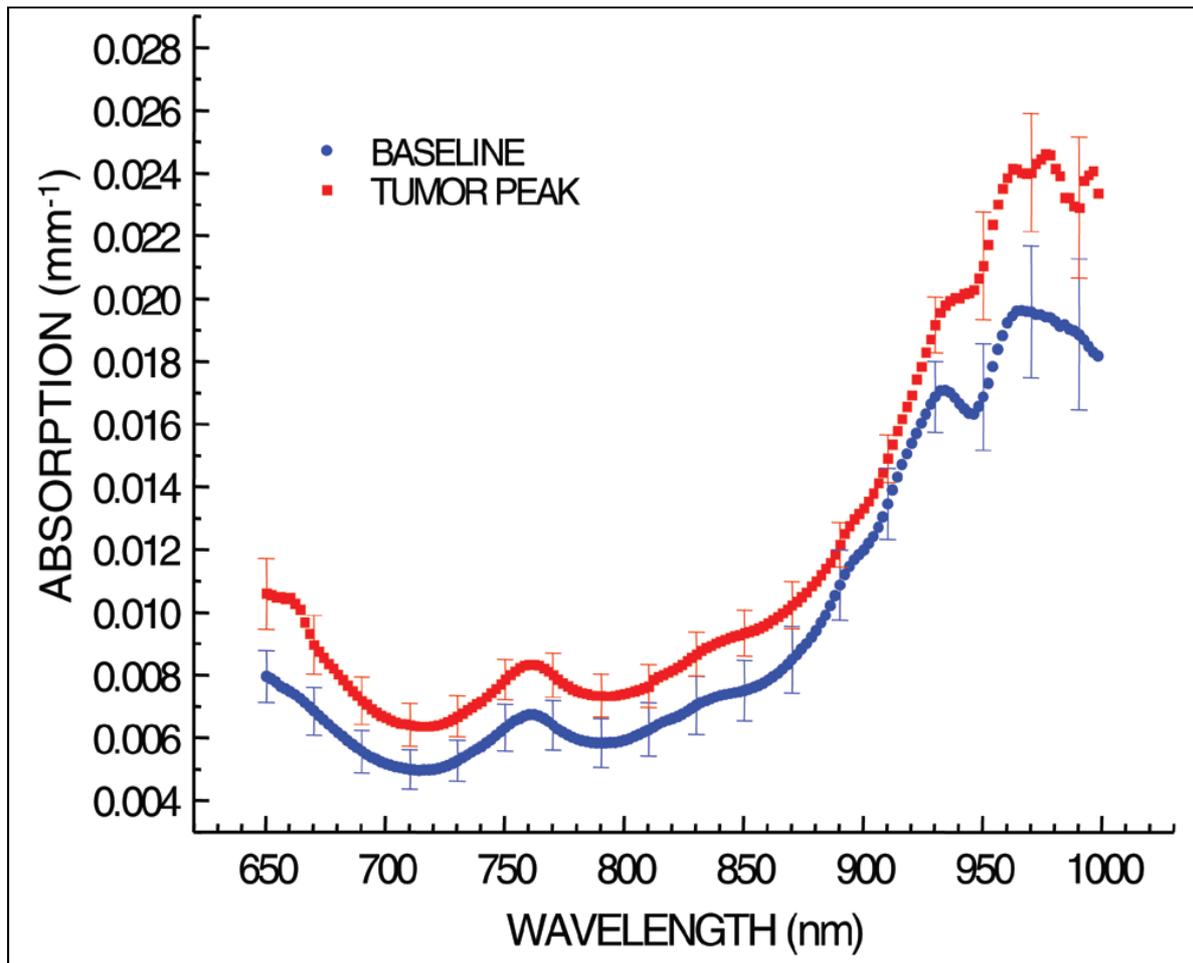


Figure B.19. Les spectres d'absorption moyens de 13 tumeurs chez 12 patientes âgées de 30 à 39 ans. Les spectres de la tumeur montrent clairement différentes caractéristiques spectrales à partir du tissu normal (Source [Tromberg, 2005]).

Publications liées à la thèse

Brevet (accepté par INSERM-Transfert, en rédaction)

«*Fantôme prostatique compatible en imagerie multimodalité IRM et échographie pour l'évaluation du traitement focalisé par thermothérapie laser interstitielle (LITT) du cancer de sein*»

Articles acceptés et en soumission dans des revues internationales

- [1] **Marqa MF**, Colin P, Nevoux P, Mordon SR and Betrouni N, « *Focal Laser Ablation for Prostate Cancer: Numerical Simulation of Temperature and Damage Distribution* », *J BioMedical Engineering OnLine*, 2011, 10:45.
<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/10/1/45>

- [2] **Marqa MF**, Vermandel M, Caudrelier JM, Betrouni N, « *A dose verification and optimization tool for high dose rate brachytherapy treatment planning in accelerated partial breast irradiation* », *Journal of Medical Physics* (en soumission).

Communications en congrès

- [1] **Marqa MF**, Colin P, Nevoux P, Mordon SR and Betrouni N, « *Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Numerical Simulation of Temperature and Damage Distribution* », Conference ASLMS, n183, p51, 30 mars – 3 avril; 2011; Texas, USA.
<http://www.eposter2current.info/>

- [2] **Marqa MF**, Vermandel M, Caudrelier JM, Betrouni N, « *Un outil de vérification et d'optimisation de la planification dosimétrique de la curiethérapie interstitielle HDD pour irradiation partielle et accélérée du cancer du sein (IPAS)* » Conférence RITS 2011: n172, p95; 6-8 avril, 2011; Rennes; France.

- [3] **Marqa MF**, Colin P, Nevoux P, Mordon SR and Betrouni N, « *Laser Interstitial Thermo Therapy (LITT) for Prostate Cancer Animal Model: Numerical Simulation of Temperature and Damage Distribution*»; COMSOL 2010 Conference international, 17- 19 novembre; Paris, France.

- [4] **Marqa MF**, Vermandel M, Caudrelier JM, Marchandise X, Betrouni N, «*Un outil de vérification de planification dosimétrique pour l'irradiation partielle et accélérée du cancer de sein (IPAS) en utilisant la curiethérapie HDD*»; 9th journée scientifique André VERBERT, JAV2009 : p57, 16 septembre, 2009; Lille; France.

-
- [5] **Marqa MF**, Vermandel M, Lopes R, Caudrelier JM, Marchandise X, Betrouni N, «*Optimisation du calcul de la dose en curiethérapie du cancer du sein par le modèle de l'intégrale de Sievert*»; Conférence RITS2009: 182-184, CHU du Lille; France.

Autre références concernant des travaux en collaboration

- [1] Colin P, Nevoux P, **Marqa MF**, Auger F, Leroy X, Villers A, Puech P, Mordon SR, Betrouni N, «*Focalized laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in Dunning R3327 AT-2 rat prostate tumor*», British Journal of Urology 2010.
- [2] Betrouni N, Lopes R, **Marqa MF**, Colin P, Nevoux P, and Mordon SR, «*Treatment planning optimisation of photodynamic therapy of prostate cancer using WST11-Tookad soluble*», Conference ASLMS, n187, p52, 30 mars – 3 avril; 2011; Texas, USA.
- [3] Makni N, Puech P, **Marqa MF**, Mordon S, Betrouni N, «*Guided prostate cancer PDT/LIT therapies using automatic warping of MRI-Based planning Data*», Conference ASLMS, n236, p97, 30 mars – 3 avril; 2011; Texas, USA.
- [4] Nevoux P, Colin P, Mordon SR, Leroux B, Makni N, **Marqa MF**, Puech F, Villers A, and Betrouni N, «*A phantom for interstitial laser thermotherapy of prostate cancer training*», Conference ASLMS, n184, p51, 30 mars – 3 avril; 2011; Texas, USA.
- [5] Nevoux P, Colin P, Puech P, Leroux B, Auger F, **Marqa MF**, Betrouni N, Mordon SR, Villers A, «*Développement et validation d'un fantôme compatible en IRM et en échographie pour l'évaluation du traitement focal du cancer de prostate par thermothérapie laser interstitielle*», 104^{ème} Congrès français d'urologie, (17 – 20 novembre), 2010, (N°: 181), P159.

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, touchant une femme sur dix, selon la zone géographique. L'irradiation partielle et accélérée du sein (IPAS) constitue un nouveau concept d'irradiation postopératoire du sein après chirurgie conservatrice pour cancer à faible risque de rechute locale. Nous avons discuté les rationnelles de l'utilisation de différentes techniques de l'IPAS comme une alternative à l'irradiation totale du sein. La précision du système de planification de traitement (TPS) dans la localisation de la source et le calcul de la dose est nécessaire pour assurer l'administration de la dose prévue. Nous discutons un outil de vérification et d'optimisation de dose calculée pour l'IPAS en HDD. Cet outil permet de simuler une dose à partir des paramètres définis par le physicien. Souvent, le radiothérapeute effectue un recalage mental pour traduire les positions des cathéters simulés en positions réelles dans le sein. Cette opération peut induire des erreurs. Le recalage des données de planification et de l'échographie de guidage per-opératoire peut être une solution qui permettra de reporter de manière automatique les données de planification sur la grille de curiethérapie installée, et visualiser le tout sur les moniteurs de contrôle.

D'un autre côté, la technique IPAS est considérée comme une méthode invasive et coûteuse pour des raisons de radioprotection. La thermothérapie par laser interstitiel (LITT) est une technique ablatif, mini-invasive, et en cours d'évaluation. Nous présentons des résultats préliminaires de la simulation de la distribution de la chaleur et du dommage thermique de l'application la méthode LITT pour la thérapie focale du cancer du sein.

Mots Clé : Irradiation Partielle et accélérée du sein (IPAS), Formalisme TG43, Intégrale de Sievert, Recalage d'images, Thermothérapie par laser interstitiel, Simulation de transfert de biochaleur, Dommage thermique.

Abstract

Breast cancer is the most common in women, affecting one in ten women, by geographic area. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) is a new concept of postoperative irradiation after breast conserving surgery for cancer at low risk of local recurrence. We discussed the rational use of the APBI technics as an alternative to the whole breast irradiation. The accuracy of treatment planning system (TPS) in the source location and the dose calculation is absolutely necessary to ensure the planned dose. We discussed a dose calculation and optimization tool for the APBI method using HDR sources. This tool simulates the dose from the parameters defined by the physicist. Often, the radiotherapist performs during the procedure a mental re-adjustment of catheters positions simulated on the CT images. This operation could lead to errors. Registration of data from planning with intra-operative ultrasound images is a solution that will allow to the clinician to report planning data automatically on the brachytherapy template to visualize all data on the computer monitor. From another side, the APBI technique is considered as an invasive and expensive method due to radiation protection reasons. Laser Interstitial Thermotherapy (LITT) is minimally invasive ablatif technique, and under evaluation. So, we present the preliminary results of simulation of heat and damage distribution from applying the LITT method for focal laser ablation of breast cancer.

Keywords: Breast HDR brachytherapy, TG43 formalism, Sievert Integral, Image registration, Laser Interstitial Thermotherapy (LITT), bioheat transfer simulation, Thermal damage.