



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ DE LILLE

Année : 2021

THÈSE D'UNIVERSITÉ PAR ARTICLES

Thérapie laser interstitielle des cancers du sein localisés

Présentée et soutenue publiquement le 16/06/2021 à 17 heures 30
au Pôle Formation
Par Yohan Kerbage

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel Barranger

Rapporteurs :

Madame le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara

Monsieur le Professeur Guillaume Legendre

Examineurs :

Madame le Professeur Anne-Sophie Bats

Monsieur le Docteur Henri Azaïs

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

Avertissement

L'université de Lille n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je remercie,

Mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Emmanuel Barranger

Professeur des Universités – Praticien spécialiste de CLCC

Département de Chirurgie Sénologique, Onco-gynécologique et
Reconstructrice

Centre Antoine Lacassagne, Nice

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse et de présider mon jury,

Je suis très honoré de soumettre ce travail à l'un des acteurs prépondérants de la recherche en sénologie française.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Mes rapporteurs,

Madame le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'imageries radiologiques et interventionnelles

Hôpital Tenon

Assistance publique des hôpitaux de Paris

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse,
Je vous remercie pour votre disponibilité et le temps consacré à la lecture critique
de ce travail.

Je suis particulièrement honoré de partager vos réflexions sur ce projet dans
lequel la radiologie mammaire a une importance prépondérante.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Guillaume Legendre

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de gynécologie-obstétrique

Centre hospitalier universitaire d'Angers

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je te remercie pour ta disponibilité et le temps consacré à la lecture critique de ce travail.

Je suis honoré de te soumettre ce travail dont les synergies entre imagerie et chirurgie rejoignent tes thématiques de recherche.

Sois assuré de mon profond respect et de ma sympathie

Mes examinateurs,

Madame le Professeur Anne-Sophie Bats

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de chirurgie cancérologique gynécologique et du sein

Hôpital européen Georges Pompidou

Assistance publique des hôpitaux de Paris

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité.

Je suis honoré que vous puissiez juger et apporter votre expertise sur mon travail, en tant que promoteur de la chirurgie mini-invasive mammaire et gynécologique.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Henri Azaïs

Praticien Hospitalier

Service de chirurgie cancérologique gynécologique et du sein

Hôpital européen Georges Pompidou

Assistance publique des hôpitaux de Paris

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je te remercie sincèrement pour tes conseils et ta disponibilité.

L'émulation que tu as su entretenir autour de la recherche translationnelle en cancérologie gynécologique à Lille est un réel exemple pour de nombreux chercheurs cliniciens.

Sois assuré de mon profond respect et de ma sympathie.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de chirurgie oncogynécologique et du sein

Hôpital Jeanne de Flandre

Centre hospitalier et universitaire de Lille

Je te remercie très sincèrement d'avoir dirigé ce travail. Si je suis le chirurgien, l'enseignant et le chercheur que je suis aujourd'hui je te le dois pour grande partie. Tes encouragements et ta confiance m'ont soutenu pendant mon internat et ont été les moteurs de ce travail de recherche et de beaucoup d'autres.

Puisse ce travail et ma future carrière être à la hauteur de tes espérances.

Sois assuré de ma profonde admiration, de mon profond respect et de ma sympathie.

A ma femme, Pauline, grâce à qui tout a été possible et tout sera possible

A mon fils Arthur et ma fille,

A mes Parents,

Maman, Papa, merci de m'avoir toujours encouragé à voir plus loin. Votre soutien est sans failles.

A mes sœurs,

Coline, Céleste, merci d'être toujours là dans les moments importants.

A toute ma famille libanaise : Balroum, Joelle et Jason, Alexandre, George, Riyad, Carmen et Andrea.

A ma belle-famille, Isabelle et Daniel, Clément et Amandine, Laura.

A mes amis, Benoit, Mathilde et Vincent, Blandine et Christopher, Marc et Aurélie, Anne et Laurent, Vassili et Lise, Louise, Victoire, Julia.

A ma filleule, Judith.

A mes collègues de l'Unité 1189, Anne-Sophie, Bertrand, Clément, Élise, Fabienne, Grégory, Pascal, Éric Kamus et Philippe Puech.

A mes collègues au CHU de Lille, Céline, Charles, Jérôme, Vincent, Mathilde, Laura, Marie, Roxane.

Une attention toute particulière

A Julie Rouillès et François Envain pour leur contribution à ce travail. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

Aux Pr Nadira Delhem et Pr Serge Mordon pour m'avoir accueilli avec enthousiasme au sein de l'Unité 1189. Merci de m'avoir accompagné durant ces années de recherche. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

Cette thèse a été réalisée au sein de l'unité INSERM Unité 1189 OncoThAI

1, avenue Oscar Lambret
59037 LILLE Cedex
France

Liste des abréviations

HIFU : High intensity focused ultrasound

IC : Intervalle de confiance

INCA : Institut national du cancer

INVS : Institut nationale de veille sanitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LITT : Thérapie laser interstitielle

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	1
ABSTRACT	3
ARTICLES ORIGINAUX	5
INTRODUCTION	6
I. Thérapies focales et cancer du sein (Tableau 1).....	9
II. Thérapie laser interstitielle (LITT).....	10
RATIONNEL ET OBJECTIFS	17
CHAPITRE 1 : POPULATION ÉLIGIBLE ET MODALITÉS TECHNIQUES	19
I. Introduction.....	19
II. Population et taille tumorale	19
III. Imagerie	20
IV. Surveillance du traitement.....	21
V. Dispositif de refroidissement	22
VI. Conclusion.....	22
CHAPITRE 2 : OPTIMISATION DE LA DOSIMÉTRIE ET SIMULATION	
NUMÉRIQUE	32
I. Objectifs	32
II. Matériels et Méthodes	32
III. Résultats	34
IV. Discussion	38
V. Conclusion.....	40
CHAPITRE 3 : MISE AU POINT D'UN FANTÔME DE SEIN ET	
EXPÉRIMENTATIONS BALLISTIQUES	52
I. Introduction.....	52
II. Objectifs	52
III. Méthodes.....	53
IV. Résultats	57
V. Discussion	64
VI. Conclusion.....	66
CHAPITRE 4 : PROTOCOLE CLINIQUE	78
DISCUSSION	86
I. Aspects fondamentaux	86
II. Aspects cliniques.....	87
III. Perspectives.....	90
CONCLUSION	92
FIGURES	93
TABLEAUX	95
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	96

RÉSUMÉ

Introduction : Les carcinomes mammaires de moins de 10 mm représentent 31,6% des cancers détectés par mammographie dans le cadre du dépistage organisé. L'augmentation de l'incidence de ces cancers du sein de faible risque amène à considérer les thérapies focales comme une alternative à la chirurgie. Le traitement par laser interstitiel consiste à une destruction thermique des tissus grâce au rayonnement laser. Cette technologie développée dans notre unité notamment pour le cancer de prostate avec des résultats prometteurs invitent à son utilisation dans le cadre du cancer du sein.

Objectifs : Pour le développement de cette technique, la première partie de ce travail a été dédiée à l'identification des critères d'éligibilité de cette technique en évaluant les données de la littérature et les contraintes techniques. A partir de ces données, des protocoles expérimentaux ont été construits afin d'évaluer ces différentes conditions. Ceci selon deux approches, par expérimentations ex vivo et in vivo et par l'élaboration et l'évaluation d'un modèle prédictif informatisé. La dernière partie du travail avait pour objectif le développement d'un modèle anthropomorphique de sein afin de valider la précision et les modalités de monitoring du traitement.

Matériels et méthodes : Le tissu de dinde a été utilisé comme modèle ex vivo et les glandes mammaires de brebis constituaient les modèles in vivo. Deux lasers de longueurs d'onde différentes (805 nm et 980 nm) ont été utilisés. Deux types de fibres, de deux fabricants différents, ont été utilisés : des fibres à tir direct d'un diamètre de 600 μm et des fibres diffusantes. Les fibres diffusantes avaient une longueur de 5 mm et 10 mm. Une modélisation informatique a été réalisée pour prédire les dommages thermiques et établir une corrélation avec les procédures ex vivo et in vivo en utilisant des coefficients constants et variables. Le modèle mathématique était basé sur la méthode des éléments finis pour résoudre les équations de distribution de la lumière, de la chaleur et des dommages thermiques. Un modèle anthropomorphique

de sein a ensuite été créé. Les tumeurs étaient représentées par du tissu de dinde et avaient un diamètre de 10 mm. La surveillance a été effectuée par guidage échographique. Les sondes 2D et 3D classiques ont été utilisées. La procédure comprenait un marquage thermique à l'aide d'un laser à 980 nm. La fibre optique a été introduite à l'aide d'une aiguille de 17 G. Le réglage du laser était de 15 W pendant 5 secondes.

Résultats : Sur la base de nos expérimentations ex vivo et in vivo, la configuration optimale pour ce traitement était l'utilisation du laser 980 nm à 4 W avec des fibres à tirs directs pour un temps de traitement minimum de 150 s. Le modèle informatique prédictif a été développé et a montré une bonne prévisibilité de la nécrose en accord avec les données expérimentales. Concernant la réalisation des fantômes mammaires, 17 fantômes ont été créés avec inclusion de 34 tumeurs. Les modèles expérimentaux de fantômes mammaires étaient cliniquement et échographiquement similaires au sein humain, à l'exception de leurs valeurs d'élastographie, plus élevées, en moyenne de 112 kpa, contre 30 kpa pour le sein humain. L'analyse a été réalisée avec la sonde 2D sur neuf fantômes (18 tumeurs) et avec la sonde 3D sur huit fantômes (16 tumeurs). Une comparaison par paires a montré que la sonde 3D a obtenu une meilleure précision de repérage que la sonde 2D (la moyenne estimée du décalage était de 0,06 mm pour la sonde 3D contre 0,5 mm pour la sonde 2D) ($p = 0,025$).

Conclusion : Ce travail a permis de répondre en partie aux trois attentes principales concernant le développement de ce traitement. La population éligible, les modalités de traitement et la précision du traitement. Nos expérimentations vont permettre le développement d'un dispositif intégré de traitement, portatif, comprenant une fibre laser, un laser 980 nm couplé à un guidage échographique permettant de conduire à la réalisation d'un essai clinique de faisabilité.

Mots-clés : Thérapie, laser, interstitielle, cancer, sein

ABSTRACT

Introduction : Less than 10 mm breast carcinomas represent 31.6% of cancers diagnosed by breast cancer screening program. The increasing incidence of these low-risk breast cancers has led to the consideration of focal therapies as an alternative to surgery. Laser interstitial thermotherapy consists of thermal destruction of tissue using laser radiation. This technology, developed in our unit, in particular for prostate cancer, with promising results, invites its use in breast cancer.

Objectives: For the development of this technique, the first part of this work was dedicated to the identification of the eligibility criteria of this technique by evaluating the data from the literature and the technical constraints. From these data, experimental protocols were built to evaluate the different conditions. Two approaches were used. Ex vivo and in vivo experiments, development and evaluation of a computerized predictive model. The last part of the work aimed the development of an anthropomorphic model of the breast in order to validate precision and monitoring of the treatment.

Materials and methods : Turkey tissue was used as ex vivo model and sheep mammary glands were the in vivo models. Two lasers of different wavelengths (805 nm and 980 nm) were used. Two types of fibers, from two different manufacturers, were used: direct fibers with a diameter of 600 μm and diffusing fibers. The diffusing fibers were 5 mm and 10 mm long.

Computer modeling was performed to predict thermal damage and correlate with ex vivo and in vivo procedures using constant and variable coefficients. The mathematical model was based on the finite element method to solve the equations for the distribution of light, heat and thermal damage.

An anthropomorphic breast model was then created. The tumors were represented by turkey tissue and had a diameter of 10 mm. Monitoring was performed by ultrasound guidance. Conventional 2D and 3D probes were used. The procedure included thermal

marking using a 980nm laser. The optical fiber was introduced using a 17 G needle. The laser settings was 15 W for 5 seconds.

Results : Based on our ex vivo and in vivo experiments, the optimal configuration for this treatment was the use of the 980 nm laser at 4 W with direct fibers for a minimum treatment time of 150 s. The predictive computer model has been developed and has shown good predictability of necrosis in accordance with the experimental data. Concerning the realization of mammary phantoms, 17 phantoms were created with inclusion of 34 tumors. The experimental models of breast phantoms were clinically and ultrasonographically similar to the human breast, except for their higher elastography values, on average 112 kpa, compared to 30 kpa for the human breast. The analysis was carried out with the 2D probe on nine phantoms (18 tumors) and with the 3D probe on eight phantoms (16 tumors). A pairwise comparison showed that 3D probe obtained better tracking accuracy than the 2D probe (the estimated average offset was 0.06 mm for the 3D probe versus 0.5 mm for the 2D probe) ($p = 0.025$).

Conclusion : This work made it possible to partially meet the three main expectations concerning the development of this treatment. The eligible population, the treatment modalities and the treatment accuracy. Our experiments will allow the development of an integrated portable treatment device comprising a laser fiber, a 980 nm laser coupled to ultrasound guidance allowing to start a clinical feasibility trial.

Keywords: Laser, interstitial, thermotherapy, breast, cancer

ARTICLES ORIGINAUX

- I. Kerbage Y, Betrouni N, Collinet P, Azaïs H, Mordon S, Dewalle-Vignion A-S, et al. Laser interstitial thermotherapy application for breast surgery: Current situation and new trends. *Breast Edinb Scotl.* juin 2017;33:145-52. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for breast cancer: dosimetry optimization and numerical simulation (Impact factor : 3,754, rang C)

- II. Kerbage Y, Rouillès J, Vignion A-S, Delhem N, Thecua E, Deleporte P, et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for breast cancer: dosimetry optimization and numerical simulation. *Lasers Med Sci [Internet].* 13 mars 2021 Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10103-021-03286-1> (Impact factor : 2,342, rang C)

- III. Kerbage Y, Envain F et al. Production, design and evaluation of a novel reusable breast phantom for US guided biopsy training and minimally invasive treatment experimentation of small breast pathologies *Submitted*

INTRODUCTION

Il a été diagnostiqué 58500 nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine en 2018, chiffre en augmentation de 1,1% par an en moyenne depuis 1990 (1). Il constitue le cancer le plus fréquent chez la femme. Malgré l'augmentation régulière de l'incidence chez la femme jeune, l'âge moyen au diagnostic est de 63 ans selon les derniers relevés épidémiologiques de l'institut national du cancer (INCA) (1). Le cancer du sein est au même titre que le cancer colorectal et le cancer du col utérin un cancer dont le dépistage est organisé. Ce dépistage de masse débute à l'âge de 50 ans par la réalisation d'une mammographie, renouvelée tous les deux ans jusqu'à l'âge de 74 ans. Ceci permet la découverte, de plus en plus précoce, de cancers de petites tailles et localisés (infra-cliniques). Il n'existe pas de données exactes sur l'incidence de ces petits cancers. Néanmoins, l'institut nationale de veille sanitaire (INVS) dans son « Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France » en 2009 a permis de recenser le diagnostic de 14916 cancers dont 36 % (3657 cas) de cancer invasif de moins de 10 mm (2).

Les données épidémiologiques sur le cancer du sein classent régulièrement les cancers du sein selon la classification TNM (Figure 1), qui est une classification pronostique. Pour autant, de nombreux éléments ne sont pas pris en compte dans cette classification et ne reflètent pas l'ensemble des cancers du sein.

Tout d'abord, en histologie, il est décrit deux types de cancer majoritaire, le carcinome non spécifiques (ex canalaire) développé au dépend des canaux galactophoriques et le carcinome lobulaire développé au dépend des lobules. Ces deux types histologiques sont décrits au stade *in situ* et au stade invasif en fonction du franchissement ou non de la membrane basale. Il existe donc quatre grands sous types histologiques de cancer du sein avec des pronostics très variables (Figure 1.1). Il est ensuite nécessaire de grader la tumeur (du grade I au grade III) selon le grade histopronostique d'Ellis-

Elston (Scarff Bloom Richardson modifié) qui repose sur trois éléments : architecture tumorale, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses.

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
 T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
 Tis : carcinome *in situ*
 Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
 Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : tumeur ≤ 2 cm
 T1mic : ≤ 1 mm
 T1a : $1 \text{ mm} < T \leq 5 \text{ mm}$
 T1b : $5 \text{ mm} < T \leq 1 \text{ cm}$
 T1c : $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$

T2 : $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$

T3 : $T > 5 \text{ cm}$

T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
 T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux
 T4b : œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
 T4c : T4a + T4b
 T4d : cancer inflammatoire

GANGLIONS REGIONAUX (N)

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
 N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
 N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
 N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
 N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
 N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

METASTASES (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

ypTNM pour l'évaluation du pTNM réalisé après traitement néoadjuvant

pN(sn) pour les ganglions sentinelles

Figure 1.1 : Stade PTNM/AJCC 2018 du cancer du sein (2010)
 (Cancer manual Staging 8 th Edition)

A l'échelle cellulaire, l'antigène Ki67 a été décrit. Il s'agit d'un biomarqueur dont l'analyse est largement répandue est qui présente un faible coût, malgré l'absence de preuve forte. Une standardisation accrue de son évaluation a permis une meilleure reproductibilité. Pour autant, des taux très bas ou très élevés (avec un seuil de 25%) semblent constituer un facteur significatif prédictif de la survie globale. Des taux intermédiaires sont d'interprétation difficile en clinique (3).

La biologie moléculaire a permis d'apporter un complément à la classification histologique en isolant et en quantifiant la présence de récepteurs hormonaux et du récepteur HER2. Il existe donc une très grande variabilité de cancer du sein en prenant en compte ces données. Enfin, des découvertes sur la génétique de ces tumeurs ont fait émerger de nouvelles classifications pronostiques de plus en plus complexes (Luminal A, B...) (Figure 1.2) (4).

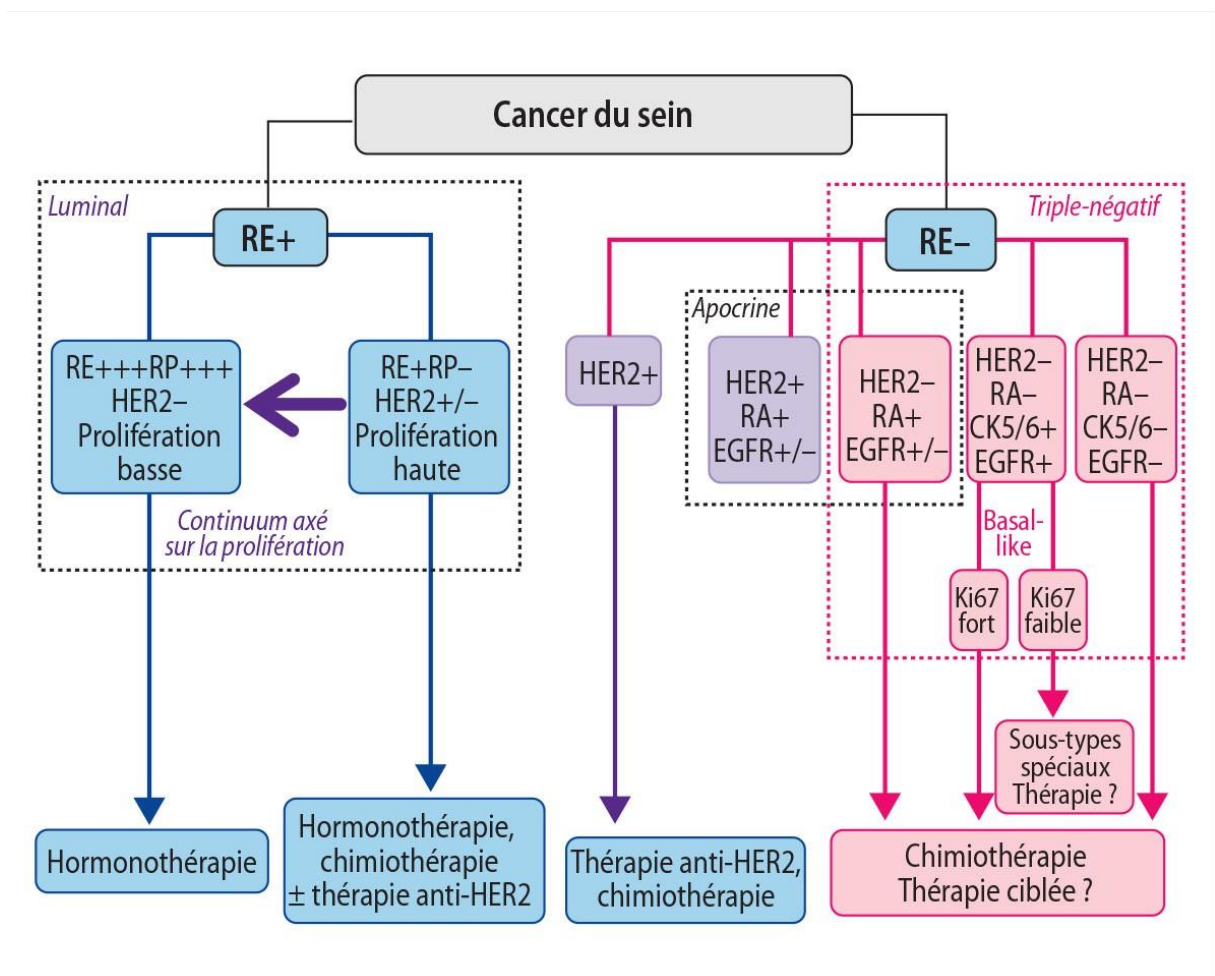


Figure 1.2 : Classification et signatures moléculaires des cancers du sein (Lacroix-Triki, 2017)

Même s'il existe de nombreux cancers du sein différents et en l'absence de thérapie individualisée, la chirurgie première sous anesthésie générale reste aujourd'hui le traitement de référence en cas de cancers localisés (5). Ce traitement est maintenant dans la majorité des cas conservateur (tumorectomie) mais l'indication et la technique chirurgicale utilisée (oncoplastie) restent dépendantes de plusieurs facteurs; taille de la tumeur, siège de la tumeur au sein de la glande mammaire, volume mammaire, forme du sein, degrés de ptose, uni ou multifocalité, contre-indication ou mauvaise tolérance attendue aux traitements adjuvants, souhait de la patiente.

Comme il a été montré plus haut, la population atteinte du cancer du sein est une population relativement âgée et présentant des comorbidités majorant le risque chirurgical per et post-opératoire. La chirurgie du sein est une chirurgie dont les complications varient en fonction de l'état général de la patiente mais aussi de la taille de la tumeur et du volume mammaire initial. Il est observé 15 à 30 % de séquelles esthétiques dont 3 à 5 % de séquelles sévères (6). Enfin, il est à noter que les séquelles douloureuses concernent 30% des patientes, ces douleurs sont sévères dans 3 à 5 % des cas (7).

La morbi-mortalité du traitement actuel au regard du bon pronostic de ces cancers localisés ainsi que l'intérêt médico-économique potentiel d'un traitement percutané en soins externes a conduit au développement de traitements percutanés. Ces nouvelles thérapies, qualifiées de thérapies focales, regroupent la thermothérapie par laser interstitiel, l'ablation par radiofréquence, le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité et la cryothérapie. Toutes ces techniques relèvent de la recherche clinique actuellement.

I. Thérapies focales et cancer du sein (Tableau 1)

Les recherches actuelles se concentrent sur les thermothérapies. Toutes utilisent la chaleur afin d'obtenir une nécrose à l'exception de la cryoablation qui se base sur une destruction tissulaire par le refroidissement. Elles nécessitent une ouverture cutanée excepté l'HIFU (High intensity focused ultrasounds). Le guidage est

majoritairement réalisé par échographie, mais l'HIFU requiert l'utilisation de l'IRM. La durée de traitement et la température sont propres à la technologie utilisée cependant, l'HIFU requiert un temps de traitement significativement plus long. L'effet indésirable majeur de l'ensemble de ces traitements sont les brûlures ou les engelures. Aucune de ces techniques ne permet le monitoring précis en temps réel du traitement. Enfin, en termes de coût, l'HIFU est une technologie beaucoup plus onéreuse. Toutes ces techniques ont fait l'objet d'essais de phase I et II au maximum avec des niveaux de preuve ne dépassant pas IIB (8). Leur évaluation relève donc de la recherche clinique actuellement. Ces techniques n'ont pas encore émergé pour le moment en raison principalement de l'absence de certitude sur les marges d'exérèse. Par ailleurs, l'avantage de ces techniques réalisables sans anesthésie générale est contre balancé par la nécessité de réaliser une évaluation ganglionnaire souvent faite sous anesthésie générale.

Caractéristiques	Ablation par radiofréquence	LITT	Microondes	HIFU	Cryoablation
Objectif de température (C°)	95	60	90	60-90	-40
Moyen de guidage	Échographie	Échographie	Échographie	IRM	Échographie
Complications spécifiques	Brûlures	Brûlures	Brûlures	Brûlures	Gelures
Temps de traitement (min)	<30	<30	<30	<120	<30
Monitoring en temps réel du dommage	Non	Non	Non	Non	Non
Nécessité d'une ouverture cutanée	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Coût	Faible	Faible	Faible	Élevé	Faible

Tableau 1.1 : Aspects pratiques des différents traitements focaux existant dans le traitement du cancer du sein

II. Thérapie laser interstitielle (LITT)

La thérapie laser interstitielle est un traitement mini invasif qui consiste en la destruction thermique de tissus. Le dommage thermique obtenu lors d'un traitement par LITT repose sur des radiations laser électromagnétiques. Pour le traitement des

cancers, des radiations de hautes intensités sont utilisées tout en ajustant différents paramètres afin d'obtenir l'effet souhaité. La puissance émise, la surface ou le volume traité, la longueur d'onde et la durée du traitement sont les variables principales (9).

Dans l'histoire du laser en médecine, le traitement de surface a d'abord été développé en particulier en dermatologie et en endoscopie digestive. En effet, dans ces différentes applications un contrôle visuel du traitement était possible au contraire de la thérapie interstitielle.

La thérapie interstitielle permet de traiter des tumeurs profondes en délivrant l'énergie directement sur la zone à traiter et en minimisant les effets sur les tissus sains avoisinants. La principale limite de cette technique repose sur un manque de moyen de surveillance du traitement en temps réel et une absence de planification de la dose délivrée, à l'image de ce qui peut être réalisé actuellement en radiothérapie.

1. Principes physiques

Les effets du rayonnement laser dans le tissu sont l'absorption, la diffusion et la réfraction (Figure 1.3) des photons. L'absorption est principalement définie par la quantité et le type de chromophores présents dans le tissu. Pour la thérapie interstitielle, l'eau et l'hémoglobine sont les plus importants, la mélanine est celui qui importe pour le traitement des lésions cutanées superficielles (Figure 1.4) (10). L'effet photothermique est le phénomène physique prépondérant en thérapie interstitielle. A l'interface entre le rayonnement laser et les tissus, les photons sont absorbés par les molécules du tissu environnant entraînant une excitation de ces dernières et un dégagement d'énergie (11). La redistribution de cette énergie n'est pas toujours la même et est déterminée par les propriétés du tissu et du laser utilisé (12). Ceci entraîne une augmentation rapide de la température et des dommages irréversibles des tissus et de l'architecture tissulaire. La redistribution de la chaleur est aussi médiée par des mouvements de convection et par la circulation sanguine. La quantité d'énergie délivrée et la profondeur de pénétration de la lumière détermine l'effet thermique (13). Le dommage dépend ensuite de la température, des propriétés optiques et thermiques du tissu et de la durée de traitement.

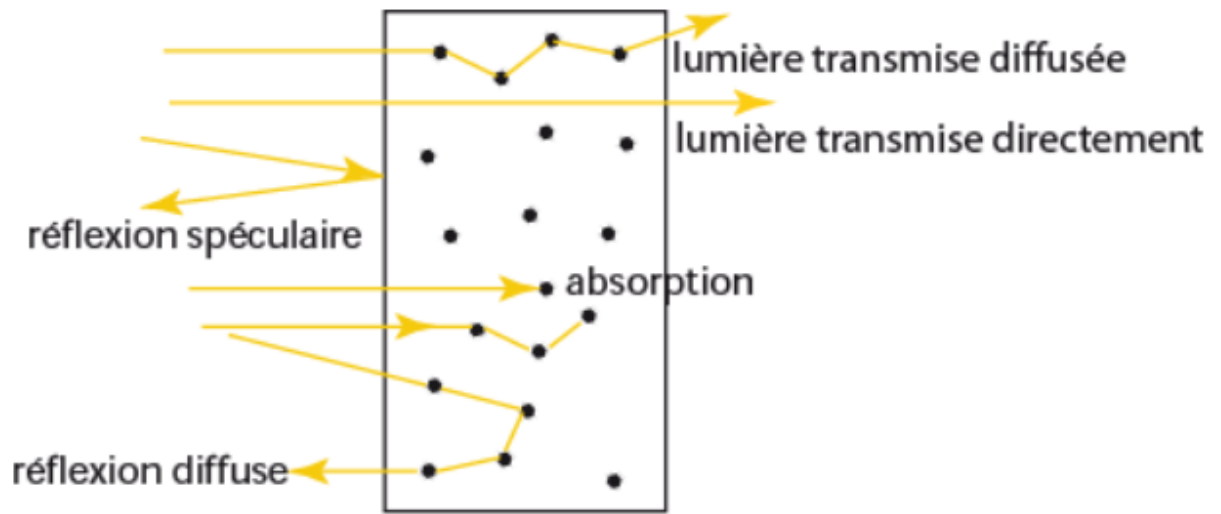


Figure 1.3 : Interaction laser-tissu

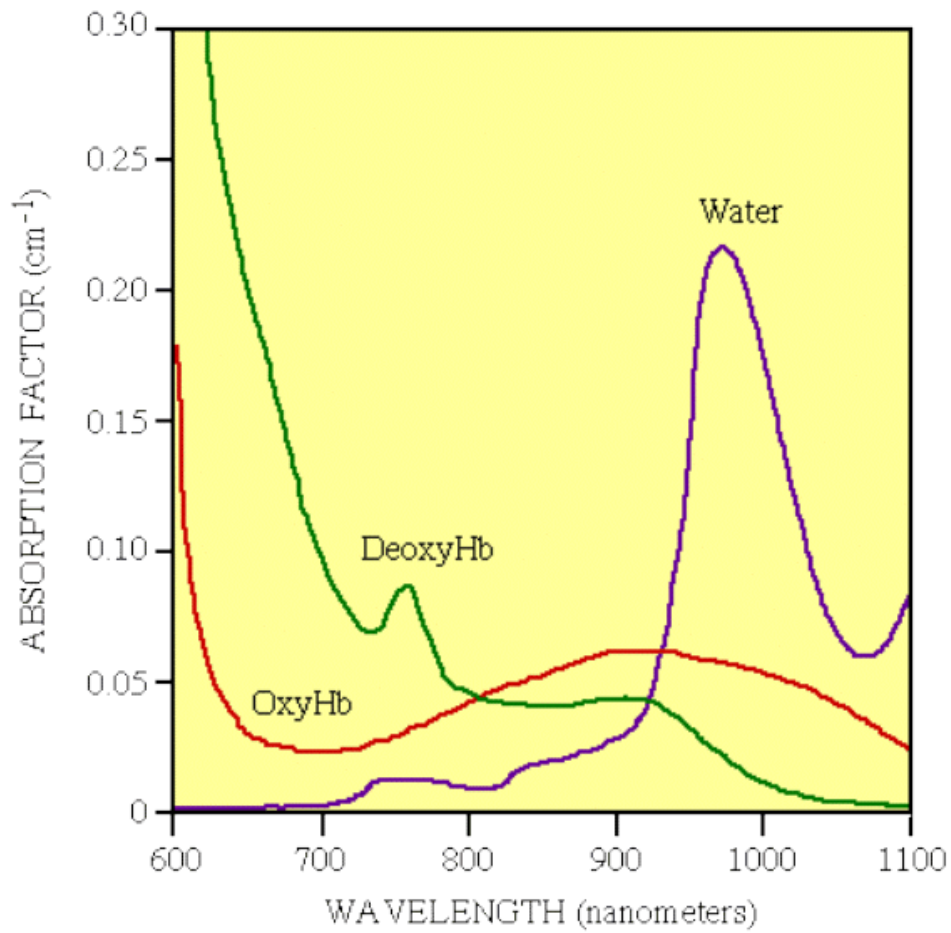


Figure 1.4 : Spectre d'absorption des principaux chromophores

2. Effets biologiques

L'apoptose et la nécrose des cellules surviennent lorsque certaines protéines essentielles sont dénaturées, ceci survenant à 60° (14). Les tissus exposés à cette température coagulent rapidement, tandis que les tissus avoisinants atteignent une température supra physiologique de 42 à 60° induisant des dommages thermiques retardés (24-72h) (15,16) (Figure 2). Ces dommages s'expliquent par différents mécanismes : induction enzymatique, dénaturation protéique, altération des membranes cellulaires et sclérose vasculaire. Une dernière zone, exposée à des températures moindres, en périphérie, subie des dommages réversibles. Cette zone ne doit donc pas être prise en compte dans le calcul du volume à traiter mais peut expliquer les sensations de chaleur cutanée en cas de tumeur relativement proche du revêtement cutané.

Une augmentation trop rapide de la température peut causer une carbonisation tissulaire qui engendre des changements dans les propriétés optiques et limite la pénétration du rayonnement laser (17). Une surchauffe tissulaire peut aussi causer une vaporisation (18). Enfin, le traitement engendre des modifications de la perfusion locale par altération des cellules endothéliales.

3. Types de laser utilisés

En raison de la faible absorption par l'eau et l'hémoglobine, les lasers de longueur d'onde comprises entre 590 et 1064 nm sont couramment utilisés pour obtenir une bonne pénétration tissulaire (Figure 1.4). Actuellement, deux types de laser sont utilisés pour la thérapie interstitielle, les lasers diodes de longueur d'onde comprises entre 800 et 1064 nm et les lasers Nd:YAG à une longueur d'onde de 1064 nm. Ces différents types de laser peuvent opérer à des gammes de puissances différentes (19–21).

Les lasers Nd:YAG permettent une plus grande pénétration pour des longueurs d'onde comprises entre 1000 et 1100 nm proche du spectre infrarouge là où la diffusion

de la lumière est plus importante que l'absorption. Il en résulte une meilleure pénétration tissulaire (17,22). Ils sont d'avantage indiqués pour le traitement des tissus mous avec une forte perfusion sanguine (17). Les lasers diodes émettent à des longueurs d'onde davantage absorbées par l'eau et occasionnent donc des lésions tissulaires plus rapides. La combinaison d'une déposition d'énergie rapide et d'une forte absorption permet d'obtenir un gradient thermique contrôlé au niveau des limites de la zone d'ablation (23).

4. Fibres lasers (Figure 1.5)

Le rayonnement laser est transmis à la sortie du laser à l'aide de fibres optiques flexibles de diamètres, constitutions et modes d'émission variés. Les fibres à tir direct et les fibres diffusantes sont les principales utilisées. Ces fibres peuvent être endommagées si elles absorbent une partie de l'énergie conduite et sont donc fabriquées à l'aide de matériaux flexibles, résistants à la chaleur et n'absorbant pas la lumière entre 200 et 2000 nm. Le quartz et le saphir sont utilisés pour permettre une bonne transmission de la lumière avec des pertes très limitées. Les fibres à tir direct ont été les premières fibres utilisées mais présentent pour principal inconvénient d'être exposées à une carbonisation rapide. Plus récemment, de nouvelles fibres appelées fibres diffusantes ont été développées. Ces fibres sont engainées à leur extrémité par une gaine diffusante. Ainsi, la diffusion se fait sur une plus grande surface. Ceci permet de prévenir la carbonisation et d'obtenir un volume de nécrose plus important notamment par la délivrance de d'avantage d'énergie au sein du tissu (Figures 1.5 et 1.6). Pour autant, pour des raisons techniques, ces fibres restent fragiles et ont une résistance limitée lors de l'utilisation de forte puissance (24). La lésion typique obtenue, quelques soient les fibres utilisées, est en forme d'ellipse dont le grand axe correspond à l'axe d'introduction de la fibre. D'autres fibres, moins utilisées en pratique, comme les fibres à tir latéral permettent de traiter des volumes asymétriques (24).



Figure 1.5 : Fibre à tir direct à gauche et fibres diffusantes à droite

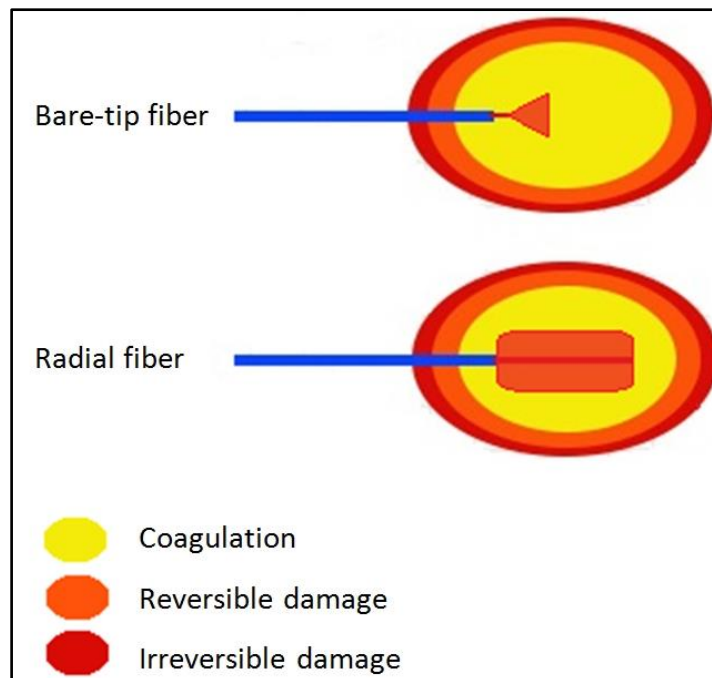


Figure 1.6 : Représentation schématique du profil d'émission des fibres laser et du dommage thermique induit

RATIONNEL ET OBJECTIFS

Le sein est un organe extériorisé, dont l'accessibilité est excellente, avec peu d'organes nobles à proximité, permettant d'envisager l'application de ce traitement. Plusieurs études de faisabilité de l'ablation de cancer du sein localisé par laser interstitiel ont été proposées pour aborder cette question (8,25–30). Ces derniers ont inclus un faible nombre de patientes, avec des critères d'inclusion très différents en termes de taille tumorale, notamment. De plus, des protocoles variés ont été utilisés tant sur le plan du traitement que du guidage de celui-ci, conduisant à des résultats variables et aucun modèle de dosimétrie n'a été utilisé dans ces essais. Pour toutes ces raisons, plusieurs points restent à améliorer pour développer cette technique.

Le premier objectif de ce travail était donc de préciser la population éligible à ce traitement. Le second objectif était d'identifier les modalités techniques optimales à la réalisation du traitement. Le troisième objectif était de développer une planification du traitement en amont notamment par simulation numérique et de juger de son utilisation dans cette indication. Le quatrième objectif était la construction d'un modèle mammaire afin de pouvoir valider les procédures avant l'application clinique.

La finalité de ce projet translationnel étant de proposer un dispositif de traitement intégré de traitement et de mener un essai clinique pour l'évaluer au sein des services d'imagerie de la femme et de chirurgie gynécologique de Lille.

CHAPITRE 1 : POPULATION ÉLIGIBLE ET MODALITÉS TECHNIQUES

Ce chapitre a fait, pour partie, l'objet d'une publication dans la revue Breast en 2017 (article joint en fin de chapitre) :

Kerbage Y, Betrouni N, Collinet P, Azaïs H, Mordon S, Dewalle-Vignion A-S, et al. Laser interstitial thermotherapy application for breast surgery: Current situation and new trends. Breast Edinb Scotl. juin 2017; 33:145-52.

I. Introduction

Les thérapies ablatives mini invasives en cancérologie doivent permettre de procéder à l'ablation de l'ensemble de la tumeur avant toute autre préoccupation. Dès lors, la sélection des patientes est primordiale.

L'article ci-joint a permis de recenser les publications scientifiques évaluant la LITT pour la prise en charge de pathologies mammaires malignes et bénignes. Trois études précliniques et huit études cliniques (2 études incluant des fibroadénomes et 6 études incluant des cancers du sein) ont été retenues (31). Bien que la faisabilité et l'innocuité de la LITT aient été confirmées dans un essai de phase I, des critères et des méthodes d'inclusion hétérogènes semblent être la principale raison pour laquelle le LITT n'est pas encore une option de traitement retenue.

II. Population et taille tumorale

Sur le plan théorique et technique, il apparaît que la taille initiale des tumeurs à traiter ne doit pas excéder 10 mm de grand axe. En effet, les différentes études précliniques ont utilisé des critères d'inclusion variables concernant la taille tumorale à traiter conduisant à des ablations incomplètes (21,32–39). Une étude de Phase II plus récente (utilisant l'IRM pour guider la thérapie) a montré un taux d'ablation complète de 100% en cas de taille tumorale inférieure à 10 mm (40).

Pour connaître la taille du diamètre à traiter, il est nécessaire de prendre en compte plusieurs variables et plusieurs phénomènes physiques intervenant dans le cadre du traitement. En premier lieu, 2 mm de marges sont à respecter obligatoirement lors d'une exérèse chirurgicale en cas de lésion in situ potentiellement associée. Il en va donc de même en cas de traitement mini-invasif. Ensuite, le guidage de ce traitement va être réalisé sous échographie (voir ci-après). Différentes études ont mis en évidence que l'échographie sous-estime la taille de la lésion étudiée d'environ 4 mm (41–44). Il est donc nécessaire d'ajouter ces 4 mm de marges supplémentaires (représentée en beige). De plus, en cas d'erreur de positionnement de la fibre par rapport à la lésion, il existe un risque de sous-traitement, 2 mm de marge d'erreur sont donc à prendre en compte. Il s'agit donc d'obtenir au total une zone de nécrose de 20 mm.

Un dernier paramètre est à prendre en compte. Il a été montré que l'étendue de la zone de nécrose évolue dans les 48 premières heures après un traitement par LITT (45). En effet, les phénomènes de thermo-coagulation s'étendent de 30% supplémentaire, cela représente donc 4 mm pour le traitement d'une lésion de 20 mm de grand axe. La taille de nécrose à atteindre le jour du traitement, à $t=0$ s, est donc de 16 mm.

III. Imagerie

L'imagerie mammaire est primordiale dans la prise en charge moderne des cancers du sein. Elle revêt une importance toute particulière dans la planification du traitement conventionnel par chirurgie, cette place devient prépondérante pour déterminer le positionnement optimal des fibres, dans la surveillance en temps réel des effets thermiques et dans l'évaluation des résultats post-traitement.

Les différentes techniques utilisées en imagerie du sein sont la mammographie (numérique, tomosynthèse, angiommammographie), l'échographie (2D classique, doppler, échographie de contraste, élastographie, 3D), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (46). La technique privilégiée en dépistage organisé est

actuellement la mammographie numérique même si la tomosynthèse est en cours d'évaluation en France (47). Pour autant, elle ne paraît pas être l'examen à favoriser pour la réalisation d'un traitement par LITT. Le caractère irradiant ainsi que la nécessité d'utiliser une salle dédiée est le principal inconvénient. La position à tenir par la patiente ainsi que l'absence de possibilité de monitoring par imagerie du traitement sont aussi des freins à son utilisation. L'échographie, même si elle ne fait pas partie des examens recommandés en dépistage, (en dehors des patientes avec des seins de densité élevée) est une modalité d'imagerie intéressante du fait de son ergonomie d'utilisation et des différentes configurations techniques qu'elle peut offrir pour le guidage et le monitoring du traitement.

Des indications spécifiques et grandissante nécessitent une IRM (cancer lobulaire, patientes jeunes, densité mammaire augmentée, tumeurs multifocales). Par ailleurs, il s'agit d'un examen dont l'accessibilité et le coût sont plus contraignants, surtout si elle doit être dédiée à une activité interventionnelle. Il apparaît que l'IRM n'est pas l'imagerie à privilégier en première intention pour nos recherches, même si elle est utilisée avec des résultats encourageants pour guider la LITT au sein d'autres organes (48).

En tenant compte de ces différents éléments, nous avons retenu l'utilisation de l'échographie pour le guidage du traitement dans le cadre de nos recherches initiales.

IV. Surveillance du traitement

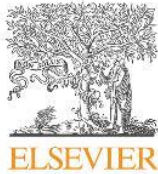
S'agissant plus spécifiquement du monitoring du traitement. Différentes modalités ont été étudiées en thérapie laser interstitielle mammaire et extra mammaire. Il s'agit pour exemple de sondes munies de thermocouples insérées au contact de la zone de de traitement (9). Des détecteurs infrarouges (49), des thermomètres (50,51), des thermistances placées sur la peau (52) et des caméras thermographiques (53) sont les autres solutions proposées. Enfin, des recherches sont en cours sur le développement de solution de surveillance de la température par imagerie.

V. Dispositif de refroidissement

Concernant la réalisation du traitement, une équipe a développé une méthodologie de traitement intégrant l'utilisation d'un dispositif de refroidissement (35). Ceci consistait en l'utilisation de fibres directes introduites par un trocart lui-même relié à une tubulure instillant du sérum physiologique durant le traitement. Sur le plan théorique, cette approche semble inadaptée. En effet, l'instillation de liquide aboutit à une modification du tissu traité qui se gorge d'eau. Ceci entraîne donc une redistribution différente de la chaleur en cours de traitement puisqu'il s'agit du principal mécanisme de traitement. De plus, il existe une variabilité importante de débit et donc de volume instillé (40). En effet, à débit entrant constant le débit de sortie, ainsi que la diffusion dans le tissu est variable en fonction du tissu dans lequel la fibre est insérée (densité tumoral, tissu mammaire sain dense ou graisseux).

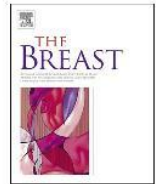
VI. Conclusion

La population éligible a donc été définie à l'aide des différentes données connues concernant la pathologie carcinologique mammaire. La revue exhaustive des modalités techniques existantes de traitement a été réalisée permettant d'identifier les expérimentations à mener concernant la dosimétrie à appliquer pour obtenir un traitement complet et en sécurité. Les modalités de guidage et l'évaluation de la reproductibilité du traitement feront elles aussi l'objet d'expérimentations complémentaires.



Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Review

Laser interstitial thermotherapy application for breast surgery: Current situation and new trends



Yohan Kerbage ^{a, b, c, *}, Nacim Betrouni ^{a, c}, Pierre Collinet ^{a, b, c}, Henri Azaïs ^{a, b},
Serge Mordon ^{a, c}, Anne-Sophie Dewalle-Vignion ^c, Benjamin Merlot ^{a, b, c}

^a Université de Lille – Faculté de Médecine, F-59000, Lille, France

^b Service de gynécologie-obstétrique – CHU Lille, F-59000, Lille, France

^c Inserm, U1189, ONCOTHA1–1 Avenue Oscar Lambret, 59037, Lille Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 November 2016

Received in revised form

24 March 2017

Accepted 29 March 2017

Available online 7 April 2017

Keywords:

Breast cancer

Thermotherapy

Laser

Interstitial

Minimally invasive

ABSTRACT

While breast specialists debate on therapeutic de-escalation in breast cancer, the treatment of benign lesions is also discussed in relation to new percutaneous ablation techniques. The purpose of these innovations is to minimize potential morbidity. Laser Interstitial ThermoTherapy (LITT) is an option for the ablation of targeted nodules. This review evaluated the scientific publications investigating the LITT approach in malignant and benign breast disease. Three preclinical studies and eight clinical studies (2 studies including fibroadenomas and 6 studies including breast cancers) were reviewed. Although the feasibility and safety of LITT have been confirmed in a phase I trial, heterogeneous inclusion criteria and methods seem to be the main reason for LITT not being yet an extensively used treatment option. In conclusion, further development is necessary before this technique can be used in daily practice.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	146
1.1. Breast diseases and laser interstitial thermotherapy	146
1.1.1. Fibroadenomas	146
1.1.2. Breast cancer	146
1.2. LITT mechanisms	146
1.3. Type of laser used for LITT	146
1.4. LITT probes (Fig. 1)	147
1.5. Treatment planning, guidance and evaluation	147
2. Materials and methods	147
3. Results	147
3.1. EXPERIMENTAL TRIALS (Table 1)	147
4. Results	147
EXPERIMENTAL TRIALS (Table 1)	147
Clinical applications of LITT (Table 2)	147
Breast cancer	147
Fibroadenoma	148
Side effects	148
5. Discussion	148
Conclusion	151
References	151

* Corresponding author. Université de Lille – Faculté de Médecine, F-59000, Lille, France.

E-mail addresses: yohan.kerbage@gmail.com (Y. Kerbage), nacim.betrouni@inserm.fr (N. Betrouni), pierre.collinet@chru-lille.fr (P. Collinet), henri.azais@chru-lille.fr (H. Azaïs), serge.mordon@inserm.fr (S. Mordon), anne-sophie.vignion@inserm.fr (A.-S. Dewalle-Vignion), benmerlot@gmail.com (B. Merlot).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.03.016>

0960-9776/© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Breast diseases and laser interstitial thermotherapy

1.1.1. Fibroadenomas

Tumoral breast diseases mainly include cancer and fibroadenomas. Fibroadenomas are well-defined benign tumors. Their frequency in the general population has not been clearly determined. One study reported a frequency of 13% [1] in patients who underwent a systematic clinical breast examination while another study reported fibroadenomas in 9% of patients who underwent mastectomy [2]. Those tumors are mainly asymptomatic and are discovered by breast self-exam or systematic breast examination. Pain is the main revealing symptom. A majority of those tumors requires basic follow-up, while surgery is currently the only treatment for painful fibroadenomas with increased size and for those causing significant esthetic deformation of the breast [3].

1.1.2. Breast cancer

There are numerous types of breast cancer with different prognoses and treatment strategies. Size and lymph node involvement are the main elements that determine the treatment. An increasing number of early-stage cancers are being diagnosed thanks to progress in imaging techniques and to systematic screening programs. Early-stage cancers are mainly ductal invasive carcinoma with a good prognosis and a five-year survival rate of 88% [4]. At present surgery performed under general anesthesia is the standard treatment of these carcinoma. This invasive treatment results in two main delayed complications: chronic breast pain and unattractive scarring. The incidence of chronic pain after breast surgery is about 30% (5–10% of patients with severe chronic pain) [5]. Cosmetic sequelae are quite common with an incidence of 15–30% following conservative treatment (3–5% with severe scarring) [6]. Nonetheless, a recent report showed that rates around 7% could be achieved at 2 years with the incorporation of oncoplastic breast surgery techniques in an expert center [7]. Surgery is the gold standard but due to comorbidities, patient's age and also patient's preferences, exclusive hormone therapy can be proposed. Thus, percutaneous treatments have been developed to reduce morbidity and improve esthetic results. Laser Interstitial Thermo-Therapy (LITT) has been tested in other organs with various outcomes [8–11]. Although several preclinical and clinical studies were conducted (with a first implementation in breast disease in 1992) [12], this is not yet a routine technique. Although numerous studies [13–19] evaluating percutaneous techniques to treat breast cancer have been published, there are no studies specifically analyzing the technical and practical aspects of the technique. The aim of this review was to identify the optimal indications, technical settings and follow-up protocols for this procedure.

1.2. LITT mechanisms

Thermal damages obtained with LITT are due to laser electromagnetic radiations (EMR). In the history of laser, surface treatment was first developed, in particular in dermatology and in the digestive tract. Then, interstitial therapy permitted to treat tumor tissues by delivering the energy directly while minimizing side effects on the surrounding healthy tissues. But the main limitation was the lack of real-time imaging control as well as the absence of treatment planning system. LITT is defined as the thermal destruction of tissue by laser. A photothermal effect is the main expected action. At the interface of laser radiation and biological tissue, laser light photons are absorbed by surrounding tissue molecules, causing excitation and release of thermal energy [20]. Heat redistribution is not always the same and is determined by

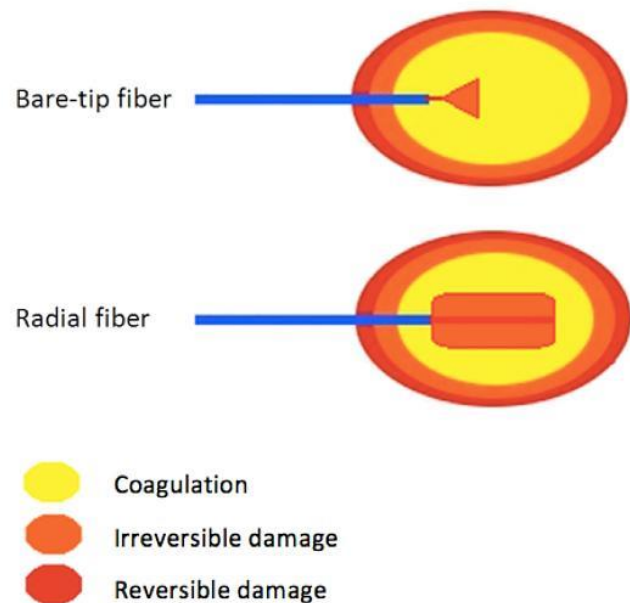


Fig. 1. Diagram of bare-tip and radial fiber emitting profile and damages. Tissues near the fibers are the first to be coagulated, and then surrounding areas are damaged reversibly or irreversibly depending on temperature exposure. Shape of damages is ellipsoidal and damage distribution depends on the type of fibers used for the treatment.

tissues' properties and the laser parameters [21]. This leads to a rapid increase in tissue temperature and irreversible damage to cell and tissue architecture. The redistribution of heat also takes place through convection and conduction via blood flow. The amount of heat energy and the depth of light penetration determine the thermal effect [22]. The damage extent depends on the temperature, the optical and thermal properties of the tissue and the duration of heating. Apoptosis and cell necrosis occur when critical proteins undergo denaturation, which occurs at a temperature of about 60 °C [23]. Tissue exposed to that temperature rapidly coagulates while heat diffusion causes surrounding tissue to reach supraphysiological hyperthermia (42°–60 °C) inducing delayed thermal damage (24–72 h) [24,25] (Fig. 1). Delayed thermal damage is explained by several mechanisms like enzyme induction, protein denaturation, melting of membrane lipids, vessel sclerosis, and coagulation necrosis. Rapid increases in temperature can cause tissue carbonization, which subsequently changes the tissue optical properties and limits laser penetration [26]. Overheating can also lead to tissue vaporization [27]. There is also a secondary effect to the endothelial cells of the tumor vasculature caused by thermal damage. To sum up, the goal of LITT is to achieve selective treatment of pathological tissue while not affecting the normal tissue.

1.3. Type of laser used for LITT

Due to low absorption by water or hemoglobin, wavelengths between 590 and 1064 nm are usually used to obtain deep tissue penetration. Currently, the two main types of laser used for LITT are diode lasers with wavelengths between 800 and 980 nm, the continuous-wave laser and the Nd:YAG laser, with a wavelength of 1064 nm that operates at a wide range of power [37,38,45]. Nd:YAG lasers achieve the highest degree of tissue penetration at wavelengths between 1000 and 1100 nm, within the near infrared spectrum where scattering of light is greater than its absorption, thus resulting in greater tissue penetration [26,28]. They are

indicated for use in soft tissues with high blood perfusion [26]. Diode lasers have higher water absorption coefficient than Nd:YAG laser does; thus ablating time is lowered with diode lasers. The combination of rapid energy deposition and high optical absorption allows for sharp thermal gradients at the boundary of the ablation zone [29].

1.4. LITT probes (Fig. 1)

Light is applied with flexible optical fibers of various diameters, materials and emission modalities. Bare-tip and radial fibers are used for ablation. Such fibers can be damaged if they absorb part of the laser energy they conduct; thus, they are made of heat-resistant, flexible material that typically does not absorb light between 200 and 2000 nm. Quartz or sapphire optical fibers have been used and allow the transmission of laser energy with practically no loss. Bare-tip fibers were initially used but were limited due to rapid carbonization. So, a new type of probe was developed, called radial fibers, consisting in enclosing the optical fiber in a diffusion sheath. With radial fibers, the light is diffused throughout the entire surface resulting in minimal carbonization and more extensive necrosis (because of the use of higher power); it also offers a nonstick surface lining the exposed optical fiber [30]. An ellipsoid along the axis of the fiber is the typical shape obtained after the treatment. Other fibers, less used in practice such as side firing probes, could allow to treat asymmetrical tumors [30].

1.5. Treatment planning, guidance and evaluation

In breast LITT, imaging plays an important role to plan treatment, to determine optimal positioning of fibers, in real-time monitoring of thermal effects and in the assessment of post-treatment outcome. At present, conventional and standard imaging techniques to explore breasts are X-Ray and ultrasound (US). Specific and marginal indications require magnetic resonance imaging (MRI) (lobular cancer, young patients with dense breasts and undefined breast diseases, multifocal cancers). Thus, it appears that MRI is not the imaging to be privileged, even if MRI is used successfully to guide LITT in other organs [10]. Thermocouple probes [31] are mainly used to monitor thermal changes but many other solutions were studied including infrared detectors [32], thermometers [33,34], thermistors placed over the skin [35] and thermographic cameras [36]. There is ongoing research on potential US and MRI applications to detect real-time variations in temperature.

2. Materials and methods

We used the electronic search engines PubMed, Embase, Cochrane, and Web of Science and the following keywords: “laser”, “thermal”, “interstitial”, “therapy”, “breast” and all synonyms. All articles were included, even preclinical and clinical publications. All the elements from these articles were grouped together as obtained from a single article. The following patient information was collected from the studies: number of patients at inclusion, age at inclusion, histology of tumors and TNM of malignant tumors. Regarding procedures, we collected type and diameter of laser fiber, wavelength, time of firing, success criteria, power of firing and types of guidance and treatment monitoring. Surgery following the procedure, complications and types of follow-up were also recorded.

3. Results

3.1. EXPERIMENTAL TRIALS (Table 1)

Three preclinical studies were published between 1998 and 2004 [37–39]. Phantom breasts using pig fat were used in two of these studies [37,38]. Ex vivo and in vivo experiments were performed on pigs [38]. The aim of these studies was to determine the effect of laser on tissue. Laser wavelengths, power, fiber and times of firing were different.

Robinson et al. [38] developed a physical model using ex vivo subcutaneous pig fat (neck, abdomen gluteal), human cadaveric breast tissue and one sow in vivo. A 1064 nm laser was used according to a specific protocol (Table 1) and thermocouple probes were used to monitor the procedure. A 30-mm necrosis was obtained.

Minhaj et al. [37] experimented with a phantom breast. Mammography was used to monitor the procedure. A 980 nm laser was used (protocol described in Table 1). Twenty to 25-mm necrosis was measured on mammography.

Salas et al. [39] used a 980 nm laser to obtain 640 mm³ of necrosis at 3.2 W and 9050 mm³ at 6.4 W. The maximum power to avoid carbonization at this wavelength was 5 W. The maximum volume of necrosis was 15 mm.

3.2. Clinical applications of LITT (Table 2)

Eight articles were identified as corresponding to our search [12,41–47]. Six studies evaluated breast cancer while two focused on breast fibroadenomas. No other benign breast diseases were studied. The selected articles were published between 1994 and 2010.

3.2.1. Breast cancer

The breast cancer and LITT studies included 184 patients. In the largest series published, 54 patients [43] with tumor size between 5 and 23 mm and various tumor anatomopathological features were enrolled. A continuous-wave 805 nm diode laser was used during the procedure under mammography guidance. A systematic surgery was performed after the procedure revealed complete tumor removal in 38 patients (70%) on histopathological examination. Haraldsdottir et al. [45] used also an 805 nm diode laser. Larger tumors were included with a limited tumor size defined as measuring less than 30 mm. The procedure was ultrasound-guided. Complete removal was obtained for 3 patients of the 24 patients treated. Van Esser et al. [46] chose to use another laser: the Nd:YAG 1064 nm. Fourteen patients with tumors measuring less than 20 mm were treated under ultrasound guidance. Complete removal was obtained in half of the patients. Three older series with important methodological biases were conducted [12,41,42]. Inclusion criteria were heterogeneous or not mentioned. Two studies used 805 nm diode laser and the others 1064 nm diode laser. All the patients included in those studies were volunteers with no difference with the general population. A majority of patients (95%) had surgery after LITT procedure. Nine patients were exclusively treated with LITT. Among these patients, four had primary breast cancer measuring less than 3 cm. They did not have surgery for personal convenience or due to comorbidities. One died after 19 months (heart attack), and the 3 other patients were followed respectively at 6, 36 and 60 months with no recurrence, free of pain and breast deformity. The five other patients had locally advanced or metastatic disease. No data was available on pathological characteristics of the tumor, lymph node invasion or potential adjuvant treatment.

Table 1
LITT preclinical trial.

Reference Date	Preclinical model	Monitoring	Power (Watt) Time (Seconds)	Delay between procedure and histopathology examination	Dimension of thermal necrosis	Conclusions
1998 Robinson et al. [38]	Physical model: Ex vivo subcutaneous pig fat (neck, abdomen gluteal) and human cadaveric breast tissue In vivo: one sow (6 separate experimental treatments each at a different body location over a period of 27 days. At each treatment site the animal was subject to either three or five heating cycles, each of a 360 s duration)	8 thermocouple probes No imaging	Continuous wave 1064 nm Nd:YAG 20 W for 30 s, then 15 W for 30 s, then 10 W for 30s, and 7 W for 90 s (180s cycle) or 270 s (360s cycle). 180 s cycle: 1980 J 360 s cycle: 3240 J	Euthanasia at 27 days	28-32 mm (30 mm)	Temperature-rise irradiation profiles have good correlation with the ex vivo (pig and human) and in vivo (sow) analyses. Porcine subcutaneous fat provides an appropriate model.
2002 Minhaj et al. [37]	Phantom breast	Mammography No thermocouples	980 nm, diode 8 W 600 s	Not mentioned	20- 25 mm (Imaging)	Not mentioned
2004 Salas et al. [39]	Sow (ex-vivo mammary chain tissue)	15 thermocouples 5, 10 and 15 mm from the axis 1 on the fiber	980 nm (diode) 4-6-8 W 600 s	Immediately after	640 mm ³ at 3.2 W to 9050 mm ³ at 6.4 W	The time-dependence of the temperature response in ex vivo fibro-fatty tissue during LITT can be accurately modeled. Maximum output power recommended for LITT in fibro- fatty tissue using a 980 nm diode laser is approximately 6,0 W. It is not sufficient to coagulate the 15 mm radial zone. Due to deeper penetration, diode lasers 930–950 nm may produce the desired effect.

3.2.2. Fibroadenoma

Two studies [44,47] reported LITT treatment for thirty fibroadenomas. Basu et al. treated [44] 27 fibroadenomas less than 20 mm. Procedure was ultrasound-guided. A 1064 nm ND: YAG laser was used. Clinical (40–100%) and ultrasound (20–90%) size reduction of fibroadenomas was obtained. The other study included only 2 patients who obtained 40–50% tumor reduction [47].

Patients included in these studies did not undergo surgery; outcomes of the procedure were only based on clinical examination and imaging as described above.

3.2.3. Side effects

Side effects were available in six studies including 191 patients [12,42–46]. The most frequently reported side effect was local heat sensation (26,7%). Other less frequent side effects were pain (9%), hyperthermia (7%), bleeding (0,5%), subcutaneous emphysema (5%), skin burns (4,7%) and local skin blanching (4,2%). The most severe complication was pneumothorax in one patient. Overall significant complications were identified in 19%. In a recent study analyzing 540 consecutive oncoplastic breast cancer surgeries, early and late complications were seen in 16,3%. Complication rates were similar but types of complications were different regarding the important dissimilarities between both treatments.

4. Discussion

LITT is a minimally invasive technique that is under development for the *in situ* destruction of solid-organ tumors.

The studies reviewed in this article were significantly different for population and technical settings. Our review and the heterogeneous results of the different studies suggest that several issues must be addressed before this technique can be used in clinical practice.

Regarding pathological aspects and cancer staging, it is compulsory that percutaneous biopsies be performed and all pathologic tumor characteristics obtained (type of tumor, grade, lympho vascular invasion, hormonal receptors and Her2 expression). A sentinel lymph node sampling is also necessary and is not disturbed by LITT treatment. Currently it is performed under general anesthesia but it can be performed under local anesthesia [48]. Laser procedures are performed under local anesthesia.

Inclusion criteria for LITT must also be precisely defined. Indeed, LITT-guidance is based on imaging. Thus, lesions that are well-defined on imaging should be preferred. That is why this is not an appropriate technique in lobular cancer. From another side, target size should not exceed 20 mm. Indeed, treatment time should be completed within 10 min for patient comfort. Main side effects are skin burns and the most severe complication reported was a pneumothorax. It appears that those complications are not acceptable for a noninvasive treatment. For safety reasons and to prevent complications, the skin-mass and mass-fascia distance should be at least 10 mm each.

The other aspect needing special attention is treatment modality. Fiber type and laser wavelength must be determined. The type of fiber used was not described in all studies but insofar as the development of radial fibers is quite recent we can presume

that only bare-tip fibers were used. This is an important bias because thermal distribution depends upon the type of fiber [30]. Only one study compared both types of fiber in endovenous laser ablation [49]. Similar results were obtained with both; however, there were significantly fewer complications with radial fibers. Although LITT for breast therapy is very different from endovenous treatment, these results suggest that further comparison is needed between bare-tips and radial fibers for interstitial therapy.

The other issue is the wavelength choice. In the studies, 805 nm and 1064 nm lasers were used. Since the human body is mainly made up of water, wavelengths in the near infrared and infrared spectra that result in good water absorption should be considered (Fig. 2). Higher wavelengths would result in too much absorption and do not seem to be relevant because of low penetration. Treatment time must be increased when lower wavelengths are used because of low absorption by water.

Treatment must also be planned. Modeling of light-tissue interactions is probably the most promising technology, and because of the many variables that must be taken into account to predict complications and tissue damage, computer simulation is particularly well adapted. The breast is a specific organ with a complex anatomy and a variable physiology, which may be completely different depending on patient's age and hormonal status. For example, the physical properties between menopausal and non-menopausal women or between those under 40 and those over 40 years old are not comparable [50,51]. Thus, these variables must be taken into consideration to determine the best settings (time and power of firing) for each category of patient (menopausal/non-menopausal). A 2 mm-margin is recommended for breast surgery. As imaging could under or over estimate size lesion we recommend planning treatment so as to have a 5 mm-margin.

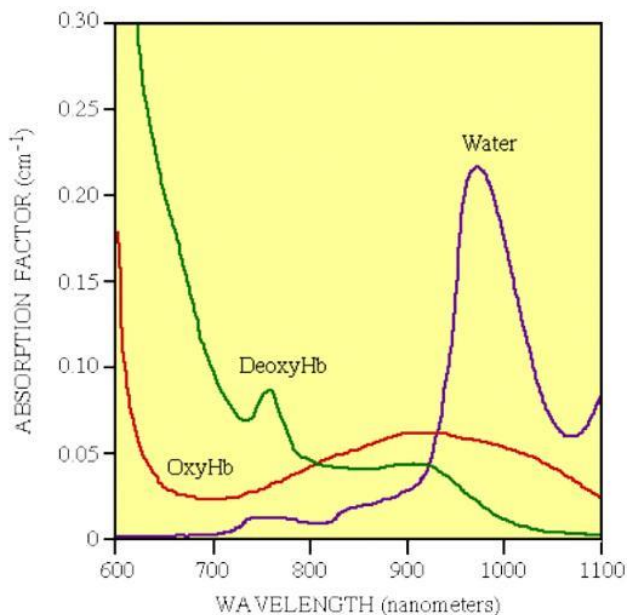


Fig. 2. Absorption factor (cm^{-1}) of the three main organic chromophores involved in breast therapy, depending on the wavelength (nm). There is a great number of uses for medical lasers. For interstitial therapy absorption by water is important so as to increase temperature and induce thermal damages. This is why a great majority of lasers for interstitial laser therapy is emitting between 900 and 1100 nm (highest absorption peak of water).

Treatment monitoring must also be optimized. Real-time monitoring of temperature and complications is needed to avoid side effects and obtain maximum efficacy. At present thermal probes are used to control temperature and the procedure is usually stopped at 100 °C. Preventing burns is the main advantage of these probes; however their usefulness in confirming treatment efficacy remains controversial. The optical properties of tissue, and especially breast tissue, result in different temperature curves. Thus, imaging techniques must be more relevant. Although contrast-enhanced ultrasound has been evaluated in several areas [52,53] and could be appropriate, it is operator-dependent. Mammography, which is used in daily practice for screening and biopsy guidance, is another option; however its efficacy in treatment monitoring has not been studied and thermal mapping is not possible. The main inconvenience of the LITT procedure that, as shown in Table 2, can be quite long, is radiation. MRI is not the first-line examination for breast diseases, and its use during LITT does not seem justified because of its lack of specificity, its poor availability and a high cost. There is currently no radiologic control sensitive enough to ensure complete tumor destruction. Mammography should be the most effective follow-up as it is currently recommended after breast-conserving surgery. This attitude is based on few cases where patients who did not have surgery after LITT treatment were followed accurately with mammography (see Table 3).

Patient follow-up must also be discussed. Certain studies have shown the presence of residual lipohypertrophy on the clinical follow-up whether or not patients underwent surgery. LITT does not seem to negatively influence the clinical outcome. There are no results reported in the literature on follow-up imaging. No imaging technique proved to be better than the other, and no specific signs of local recurrence have been described. Results of post-procedural pain were not reported in the literature, and only one study described post-procedural cosmetic sequelae. Basu et al. [44] reported a safe and uneventful healing in all but eight patients (over 27 patients) in whom epithelial breakdown with hyperpigmentation occurred at the needle puncture site, which could be attributed to the superficial positions of the tumor (distance from skin surface = 0.5 cm).

No data is available on adjuvant therapies following laser treatment. There is no evidence that laser therapy would have differing results regarding local recurrences. Thus adjuvant therapies should be proposed to patients in the same manner as if they had surgery.

Lastly, it must be underlined that immunotherapy heralds new era for cancer treatment. Haraldsdottir et al. [54] showed that malignant cells damaged by laser therapy released antigens. Immune competent cells (macrophages, dendritic cells) are attracted near the treated region because of pro-inflammatory response. T lymphocytes are then activated and become cytotoxic when macrophage and dendritic cells present antigens to them. These mechanisms allow immune system competency for a delayed action on remaining local or circulating tumor cells.

Finally, current research in breast cancer ablative therapy is focused on thermotherapies (LITT, radiofrequency ablation, microwave irradiation, HIFU, cryoablation). They all use heating except cryoablation. All techniques require skin incision except HIFU (High intensity focused ultrasounds). Those ablative therapies are mainly ultrasound-guided but HIFU requires MRI. Treatment time is nearly the same but HIFU requires much more time. The main side effect is burns. Regarding cost, LITT is the less expensive and HIFU is significantly much more expensive. All those techniques are only at the research stage and have never been compared between themselves [55].

Table 2
Clinical trial concerning LITT.

Date	n	Inclusion criteria	Population	Guidance/Monitoring	Power (Watt)/Temperature (Celsius)/Time (seconds)	Surgery	Results	Follow-up/Outcomes	Complications/Side effects
1994 Harries et al. [12]	44	Malignant disease Breast cancers	Not mentioned	Ultrasonography/ Ultrasound, MRI, tomography	805 nm (diode) Continuous wave 2-3 W (26 patients normal fiber/18 patients precharred fiber) 500-700 s	Yes	Not mentioned	2 to 36 months No recurrences	Bleeding (<50 cc) n = 1 Pain n = 3
1996 Mumtaz et al. [41]	20	Malignant disease T1-T4	Not mentioned	MRI	805 nm (diode) 2 W 500 s	Yes	MRI: 8–40 mm (mean = 21 mm) Histology: 4 –33 mm (mean = 20 mm)	Not mentioned	Not mentioned
1998 Akimov et al. [42]	35	Malignant disease Not mentioned	53 years old (38–78) 30 mm (10 –60)	2 needles with thermocouples at 1 –20 mm of the tumor	Nd:YAG 1064 nm Pulsed laser 2.5–6 Watts 50°–55 °C during 600–900 s	Not mentioned	Not mentioned	Every 3 months, during 3 years	50% hyperthermia, nausea Subcutaneous emphysema n = 1. Skin burns n = 4 Skin burns n = 2
2002 Dowlatsahi et al. [43]	54	Malignant disease >21 years	42-80 years old 42 IDC 8 ILC 4 DCIS 5-23 mm [13]	Mammography during and after the procedure External needle with 5 thermocouples 1 temperature probe on fiber	805 nm Continuous wave 80 °C à 100 °C on fiber 60 °C on surroundings area. Stop treatment when all probes at 60 °C Cooling pump 0.5 –2 mL/min	Yes 52 axillary staging, 1–8 weeks after procedure	38/54 patients complete removal (histology)	Not mentioned	Not mentioned
1999 Basu et al. [44]	27	Benign disease Fibroadenoma <20 mm <35 years old	Not mentioned	Sonography	Nd:YAG 1064 nm Continuous wave 2 W 300 s	No	Clinical: 40 –100% Sonographic: 20 –90%	Follow-up at 2, 4 and 8 weeks.	100% local heating Local skin blanching followed by hyperpigmentation n = 8
2008 Haraldsdottir et al. [45]	24	Malignant disease Palpable mass/ well-defined on ultrasound <30 mm Ability to handle 30 min decubitus	39-84 years old (61) Distance skin- mass 2-16 mm [8] Distance mass-fascia 1-30 mm [7] 7 ILC/15 IDC- DCIS/1 both	Palpation Ultrasound Temperature probes on fiber	805 nm (diode) Continuous wave 0.5 à 25 W. 48° during 1800 s regulating power	Yes Including axillary staging 4–23 days after procedure.	3/24 patients complete removal (histology)	2 weeks clinical examination, 1 year follow-up clinical and mammography.	100% local heat sensation Pain n = 15 Skin necrosis n = 2
2009 Van Esser et al. [46]	14	Malignant disease >18 years cT1 Unifocal, invasive Well-defined on ultrasound Distance skin- mass, mass- fascia ≥10 mm	Age 54 (35 –85) 14.5 mm [9 –20] 12 IDC-DCIS 1 ILC 1 both 13 axillary node	Ultrasound by breast radiologist specialist	Nd:YAG 1045 nm Continuous wave 7 W	Yes Axillary staging 1 mastectomy 13 lumpectomy	7/14 patients complete removal (histology)	“Usual” clinical and mammography follow-up	Skin burn n = 1 Pneumothorax n = 1
2010 Dowlatsahi et al. [47]	2	Benign disease Fibroadenoma	37 years old woman. Unique fibroadenoma (25 mm) 35 year old woman Bilateral fibroadenoma (19 and 20 mm)	Mammography and ultrasound External needle with 5 thermocouples Temperature probes on fiber	805 nm (diode) Continuous wave 900 to 1500 s 80 °C à 100 °C on fiber 60 °C on surrounding areas. Stop treatment when all probes at 60 °C Cooling pump 0.5 –2 mL/min	No	40 to 50% size reduction	6 and 8 years	Not mentioned

DCIS: Ductal carcinoma *in situ*; IDC: Invasive ductal carcinoma; ILC: invasive lobular carcinoma; n: number of patients.

Table 3
Comparison of techniques currently tested in small breast cancers ablation.

Characteristics	Radiofrequency ablation	LITT	Microwave irradiation	HIFU	Cryoablation
Target temperatures (C°)	95	60	90	60–90	–40
Guidance	Ultrasound	Ultrasound	Ultrasound	MRI	Ultrasound
Main side effect	Burns	Burns	Burns	Burns	Frostbite
Treatment time (min)	<30	<30	<30	<120	<30
Real-time monitoring of ablation	No	No	No	No	No
Cutaneous incision required	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Cost	Low	Low	Low	Very High	Low

5. Conclusion

Since the first studies on breast disease management, LITT has been extensively evaluated but is still not used in routine clinical practice. The reasons for this lack of development are discussed in this review. Theoretically, this treatment should play a role in clinical practice, but the population must be well-defined, the optimal dose must be determined, a predictive model must be developed and real-time guidance and imaging of the procedure must be improved. The success of this treatment requires standardization of each step of the procedure.

References

- [1] Cant PJ, Madden MV, Close PM, Learmonth GM, Hacking EA, Dent DM. Case for conservative management of selected fibro-adenomas of the breast. *Br J Surg* 1987 Sep;74(9):857–9.
- [2] Jaffin AE. Fibro-adenoma of the ovary with ascites and hydrothorax (Meigs' syndrome). *J Mt Sinai Hosp N. Y* 1951 Apr;17(6):596–604.
- [3] Bendifallah S, Canlorbe G. Common benign breast tumors including fibroadenoma, phyllodes tumors, and papillary lesions: guidelines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 2015 Dec;44(10):1017–29.
- [4] Espiè Marc. Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce. Paris: Springer; 2012 [Print].
- [5] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006 May 19;367(9522):1618–25.
- [6] Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998 Nov;41(5):471–81.
- [7] Fitoussi AD, Berry MG, Famà F, Falcou M-C, Curnier A, Couturaud B, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. *Plast Reconstr Surg* 2010 Feb;125(2):454–62.
- [8] Roberts HR, Paley M, Hall-Craggs MA, Lees WR, Friedman EP, Clemence M, et al. Dynamic magnetic resonance control of interstitial laser photocoagulation therapy of colorectal hepatic metastases. *Lancet Lond Engl* 1994 May 14;343(8907):1221.
- [9] Natarajan S, Raman S, Priester AM, Garritano J, Margolis DJA, Lieu P, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: phase I clinical trial. *J Urol* 2016 Jul;196(1):68–75.
- [10] Swedish Council on Health Technology Assessment. Laser-induced interstitial thermal therapy for liver metastases [internet]. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2011 [cited 2016 Feb 24]. (SBU Systematic Review Summaries). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285071/>.
- [11] Gambelunghe G, Fede R, Bini V, Monacelli M, Avenia N, D'Ajello M, et al. Ultrasound-guided interstitial laser ablation for thyroid nodules is effective only at high total amounts of energy: results from a three-year pilot study. *Surg Innov* 2013 Aug;20(4):345–50.
- [12] Harries SA, Amin Z, Smith ME, Lees WR, Cooke J, Cook MG, et al. Interstitial laser photocoagulation as a treatment for breast cancer. *Br J Surg* 1994 Nov;81(11):1617–9.
- [13] Apesteguía Ciriza L, Ovelar Ferrero A, Alfaro Adrián C. [Review of interventional radiology techniques in breast disease]. *Radiología* 2011 Jun;53(3):226–35.
- [14] Zhao Z, Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: a systemic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2010 Dec;36(12):1149–55.
- [15] van Esser S, van den Bosch MAAJ, van Diest PJ, Mali WTM, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R. Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: an overview of current literature. *World J Surg* 2007 Dec;31(12):2284–92.
- [16] Fornage BD, Hwang RF. Current status of imaging-guided percutaneous ablation of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2014 Aug;203(2):442–8.
- [17] Huston TL, Simmons RM. Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. *Am J Surg* 2005 Jun;189(6):694–701.
- [18] Hall-Craggs MA, Vaidya JS. Minimally invasive therapy for the treatment of breast tumours. *Eur J Radiol* 2002 Apr;42(1):52–7.
- [19] Vlastos G, Verkooyen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *Oncol* 2007 Jan;12(1):1–10.
- [20] Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurolog* 2003 Jul;9(4):180–8.
- [21] Higuchi N, Bleier AR, Jolesz FA, Colucci VM, Morris JH. Magnetic resonance imaging of the acute effects of interstitial neodymium:YAG laser irradiation on tissues. *Invest Radiol* 1992 Oct;27(10):814–21.
- [22] Svaasand LO, Ellingsen R. Optical penetration in human intracranial tumors. *Photochem Photobiol* 1985 Jan;41(1):73–6.
- [23] Ritchie KP, Keller BM, Syed KM, Lepock JR. Hyperthermia (heat shock)-induced protein denaturation in liver, muscle and lens tissue as determined by differential scanning calorimetry. *Int J Hypertherm Off J Eur Soc Hypertherm Oncol North Am Hypertherm Group* 1994 Oct;10(5):605–18.
- [24] Colin P, Nevoux P, Marqa M, Auger F, Leroy X, Villers A, et al. Focal laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in Dunning R3327-AT2 rat prostate tumour. *BJU Int* 2012 Feb;109(3):452–8.
- [25] 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* 2009 Jan 7;54(1):29–44.
- [26] Norred SE, Johnson JA. Magnetic resonance-guided laser induced thermal therapy for glioblastoma multiforme: a review. *Biomed Res Int* 2014;2014:761312.
- [27] Rahmathulla G, Recinos PF, Kamian K, Mohammadi AM, Ahluwalia MS, Barnett GH. MRI-guided laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology: a review of its current clinical applications. *Oncology* 2014;87(2):67–82.
- [28] Stafford RJ, Fuentes D, Elliott AA, Weinberg JS, Ahrar K. Laser-induced thermal therapy for tumor ablation. *Crit Rev Biomed Eng* 2010;38(1):79–100.
- [29] Carpentier A, McNichols RJ, Stafford RJ, Itzcovitz J, Guichard J-P, Reizine D, et al. Real-time magnetic resonance-guided laser thermal therapy for focal metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2008 Jul;63(1):ONS21–8; discussion ONS28–9.
- [30] Pantaleone C, Dymling S, Axelsson J. Optical fiber solutions for laser ablation of tissue and immunostimulating interstitial laser thermotherapy – product development in the network of developers, industry and users. *Photonics Lasers Med* 2015;5(1):69–75.
- [31] Elias Z, Powers SK, Atstupenas E, Brown JT. Hyperthermia from interstitial laser irradiation in normal rat brain. *Lasers Surg Med* 1987;7(4):370–5.
- [32] Berns MW, Coffey J, Wile AG. Laser photoradiation therapy of cancer: possible role of hyperthermia. *Lasers Surg Med* 1984;4(1):87–92.
- [33] Cheng MK, McKean J, Boisvert D, Tulip J, Mielke BW. Effects of photoradiation therapy on normal rat brain. *Neurosurgery* 1984 Dec;15(6):804–10.
- [34] Henderson BW, Waldow SM, Mang TS, Potter WR, Malone PB, Dougherty TJ. Tumor destruction and kinetics of tumor cell death in two experimental mouse tumors following photodynamic therapy. *Cancer Res* 1985 Feb;45(2):572–6.
- [35] Dougherty TJ, Grindey GB, Fiel R, Weishaupt KR, Boyle DG. Photoradiation therapy. II. cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. *J Natl Cancer Inst* 1975 Jul;55(1):115–21.
- [36] Marchesini R, Andreola S, Emanuelli H, Melloni E, Schirotti A, Spinelli P, et al. Temperature rise in biological tissue during Nd:YAG laser irradiation. *Lasers Surg Med* 1985;5(2):75–82.
- [37] Minhaj AM, Mann F, Milne PJ, Denham DB, Salas N, Nose I, et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) monitoring using high-resolution digital mammography: theory and experimental studies. *Phys Med Biol* 2002 Aug 21;47(16):2987–99.
- [38] Robinson DS, Parel JM, Denham DB, González-Cirre X, Manns F, Milne PJ, et al. Interstitial laser hyperthermia model development for minimally invasive therapy of breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 1998 Mar;186(3):284–92.
- [39] Salas N, Manns F, Milne PJ, Denham DB, Minhaj AM, Parel J-M, et al. Thermal analysis of laser interstitial thermotherapy in ex vivo fibro-fatty tissue using exponential functions. *Phys Med Biol* 2004 May 7;49(9):1609–24.
- [40] Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Wotherspoon A, Paley M, Buonaccorsi G, Amin Z, et al. Laser therapy for breast cancer: MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology* 1996 Sep;200(3):651–8.
- [41] Akimov AB, Seregin VE, Rusanov KV, Tyurina EG, Glushko TA, Nevzorov VP, et al. Nd:YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. *Lasers Surg Med* 1998;22(5):257–67.
- [42] Dowlatsahi K, Francescatti DS, Bloom KJ. Laser therapy for small breast

- cancers. *Am J Surg* 2002 Oct;184(4):359–63.
- [44] Basu S, Ravi B, Kant R. Interstitial laser hyperthermia, a new method in the management of fibroadenoma of the breast: a pilot study. *Lasers Surg Med* 1999;25(2):148–52.
- [45] Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Götberg S, Ingvar C, Stenram U, Tranberg K-G. Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2008 Jul;34(7):739–45.
- [46] Van Esser S, Stapper G, van Diest PJ, van den Bosch M a a J, Klaessens JHGM, et al. Ultrasound-guided laser-induced thermal therapy for small palpable invasive breast carcinomas: a feasibility study. *Ann Surg Oncol* 2009 Aug;16(8):2259–63.
- [47] Dowlatshahi K, Wadhvani S, Alvarado R, Valadez C, Dieschbourg J. Interstitial laser therapy of breast fibroadenomas with 6 and 8 year follow-up. *Breast J* 2010 Feb;16(1):73–6.
- [48] Chirappapha P, Lohsiriwat V, Kongdan Y, Lertsithichai P, Sukarayothin T, Supsamutchai C, et al. Sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in patients with breast cancer. *Gland Surg* 2012 Nov;1(3):151–5.
- [49] Hirokawa M, Kurihara N. Comparison of bare-tip and radial fiber in endovenous laser ablation with 1470 nm diode laser. *Ann Vasc Dis* 2014;7(3):239–45.
- [50] Mo W, Chan TSS, Chen L, Chen N. Quantitative characterization of optical and physiological parameters in normal breasts using time-resolved spectroscopy: in vivo results of 19 Singapore women. *J Biomed Opt* 2009 Dec;14(6):064004.
- [51] Tromberg BJ, Shah N, Lanning R, Cerussi A, Espinoza J, Pham T, et al. Non-invasive in vivo characterization of breast tumors using photon migration spectroscopy. *Neoplasia N. Y N* 2000 Jan;2(1–2):26–40.
- [52] Henri M, Florence E, Aurore B, Denis H, Frederic P, Francois T, et al. Contribution of contrast-enhanced ultrasound with Sonovue to describe the microvascularization of uterine fibroid tumors before and after uterine artery embolization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 Oct;181:104–10.
- [53] Santamaria G, Velasco M, Farré X, Vanrell JA, Cardesa A, Fernández PL. Power Doppler sonography of invasive breast carcinoma: does tumor vascularization contribute to prediction of axillary status? *Radiology* 2005 Feb;234(2):374–80.
- [54] Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Jansner K, Stenram U, Tranberg K-G. Changes in immunocompetent cells after interstitial laser thermotherapy of breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* CII 2011 Jun;60(6):847–56.
- [55] Van Esser S, van den Bosch MAAJ, van Diest PJ, Mali WTM, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R. Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: an overview of current literature. *World J Surg* 2007 Dec;31(12):2284–92.

CHAPITRE 2 : OPTIMISATION DE LA DOSIMÉTRIE ET SIMULATION NUMÉRIQUE

Ce chapitre a fait, pour partie, l'objet d'une publication dans la revue Lasers in Medical Science en 2021 (article joint en fin de chapitre) :

Kerbage Y, Rouillès J, Vignion A-S, Delhem N, Thecua E, Deleporte P, et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for breast cancer: dosimetry optimization and numerical simulation. Lasers Med Sci [Internet]. 13 mars 2021 Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s10103-021-03286-1> (Impact factor : 2,342, rang C).

I. Objectifs

Notre premier objectif dans ce chapitre était de mener une étude dosimétrique de la LITT dans le contexte du traitement des cancers du sein localisé à partir des données obtenues dans le Chapitre 1.

Le second objectif était de développer un modèle informatisé prédictif du dommage thermique.

II. Matériels et Méthodes

Le tissu de dinde a été utilisé comme modèle ex vivo, et les glandes mammaires de brebis ont été utilisées comme modèles in vivo. Deux types de lasers différents ont été utilisés : le laser NOVILASE ©, qui fonctionne à 805 nm, et le système Pharaon ©, qui fonctionne à 980 nm correspondant à des longueurs d'onde adapté sur le plan théorique au traitement envisagé. Les deux lasers ont été testés avant les expériences pour vérifier la reproductibilité de la longueur d'onde et de la puissance des émissions. Avec le laser 980 nm, les temps de tir variaient de 100 s à 400 s, et les niveaux de puissance étaient fixés entre 3 W et 7 W. Pour le laser 805 nm, les temps de tir étaient compris entre 100 s et 1200 s, et la puissance entre 5 W et 8 W. Pour évaluer la reproductibilité des résultats, cinq tirs consécutifs ont été réalisés pour chaque modalité de traitement sur le modèle ex vivo. Deux types de fibres de deux fabricants

différents ont été utilisés des fibres à tirs directs d'un diamètre de 600 μm et des fibres diffusantes. Les fibres diffusantes avaient une longueur de 5 mm et 10 mm. Les différentes fibres laser ont été introduites à l'aide d'un porte-fibre. Des expériences ont été réalisées sur différents modèles animaux : les expériences ex vivo sur tissu de dinde et les expériences in vivo sur mamelles de brebis. Pour les manipulations ex vivo sur tissu de dinde, une cuve a été construite afin de pouvoir contrôler la température du tissu traité (Figure 2.1).



Figure 2.1 : Dispositif de réchauffement et maintien au chaud pour les traitements expérimentaux ex vivo

Des expériences sur mamelles de brebis ont ensuite été réalisées afin de tester la thérapie laser interstitielle sur un tissu avec des propriétés proches de celles du tissu mammaire humain. Les échantillons provenaient de brebis multipares, âgées, réformées, dont l'aspect macroscopique était proche du sein d'une femme en période post-ménopausique avec involution adipeuse marquée. Quatorze tirs ont été réalisés : un tir sur chaque glande mammaire gauche en utilisant le laser 980 nm et un tir sur chaque glande mammaire droite en utilisant le laser 805 nm. Les niveaux de puissance des tirs étaient basés sur les données collectées lors des expériences précédentes ex vivo et les caractéristiques techniques des lasers et des fibres. Les deux lasers étaient réglés sur des puissances allant de 4 W à 6 W. Concernant les temps de tir, il a été décidé de ne pas dépasser 15 minutes (100 s à 720 s) pour être en conformation avec les modalités de traitement recherchées (traitement rapide, ergonomie de l'opérateur

et confort de la patiente).

Un modèle informatisé a également été construit pour prédire les dommages thermiques et pour établir une corrélation avec les procédures ex vivo et in vivo en utilisant des coefficients constants et variables. Le modèle mathématique était basé sur la méthode des éléments finis pour résoudre les équations de distribution de la lumière, de température et du dommage thermique. Toutes les expériences réalisées ex vivo et in vivo ont été modélisées par informatique. Des coefficients variables et constants ont été utilisés dans les modèles mathématiques. Une comparaison a ensuite été effectuée entre les données obtenues expérimentalement et celles obtenues par simulation informatique pour valider la prévisibilité du modèle mathématique.

Toutes les procédures de traitement des animaux ont été réalisées avec l'accord du comité d'éthique animale du CHU de Lille. Le protocole a été approuvé par notre comité régional d'utilisation des animaux (CEEA75) sous le numéro 00741.02 le 15 mai 2014.

III. Résultats

Cinquante-cinq tirs ont été tirés selon 11 schémas répétés cinq fois en utilisant des fibres à tirs directs. Vingt-cinq tirs selon 5 configurations ont été réalisés en utilisant des fibres diffusantes de 5 mm, et 25 expérimentations ont été effectuées selon 5 réglages différents, répétés à 5 reprises, utilisant des fibres diffusantes de 10 mm. Après examen macroscopique, tous les échantillons présentaient une nécrose (Figure 2.2).

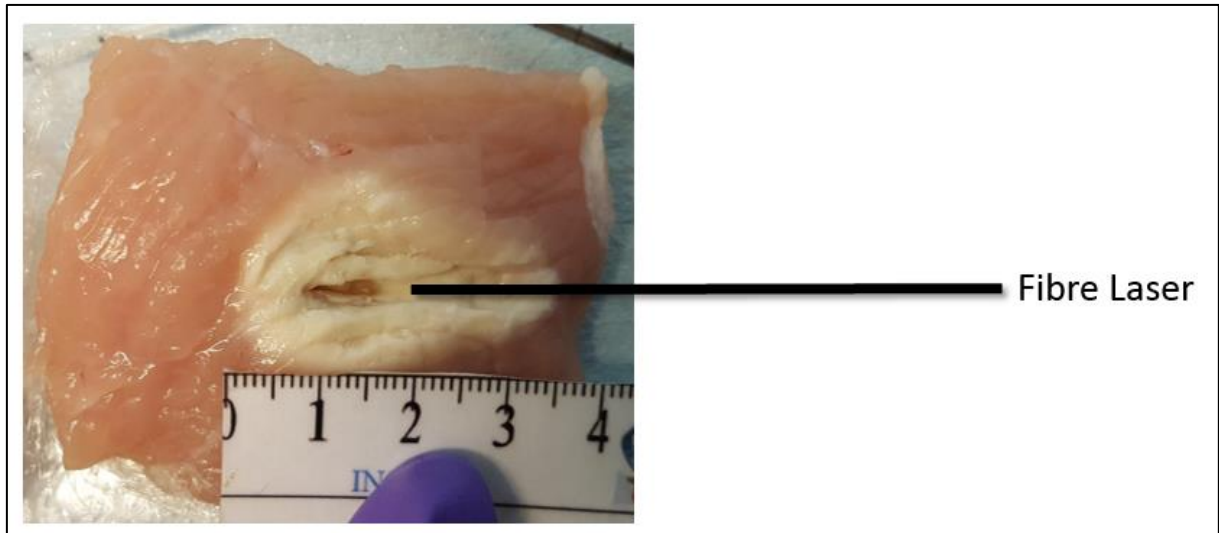


Figure 2.2 : Étude de la nécrose après traitement Laser sur muscle de dinde ex vivo, zone centrale nécrotique et tissu sain. Emplacement de la fibre représentée en noir

La nécrose était de forme elliptique (le diamètre maximum était aligné avec l'axe d'introduction de la fibre) lorsque des fibres à tir direct étaient utilisées et avait tendance à avoir une forme plus sphérique lorsque des fibres diffusantes (5 et 10 mm) étaient utilisées. La taille du dommage thermique observé était dépendante de la longueur d'onde, du temps de traitement et de la puissance délivrée. À puissance égale, le temps de traitement avec le laser 805 nm était plus long. Le temps de traitement était encore plus long lorsque des fibres diffusantes étaient utilisées, malgré l'utilisation de puissances plus élevées. Avec des fibres diffusantes, il était possible d'obtenir une taille de nécrose plus élevée avec un temps de traitement plus long. Avec un temps de traitement équivalent, les dommages thermiques observés après l'utilisation de fibres diffusantes de 5 mm et 10 mm étaient similaires, mais une puissance plus élevée était requise lors de l'utilisation de fibres de 10 mm.

Des expérimentations sur mamelles de brebis ont été effectuées. Quatorze tirs ont été réalisés selon 10 configurations, dont 3 ont été répétées à 2 et 3 reprises. Après examen macroscopique et microscopique, une nécrose elliptique a aussi été observée mais plus sphérique lorsque des fibres diffusantes ont été utilisées (Figure 2.3).

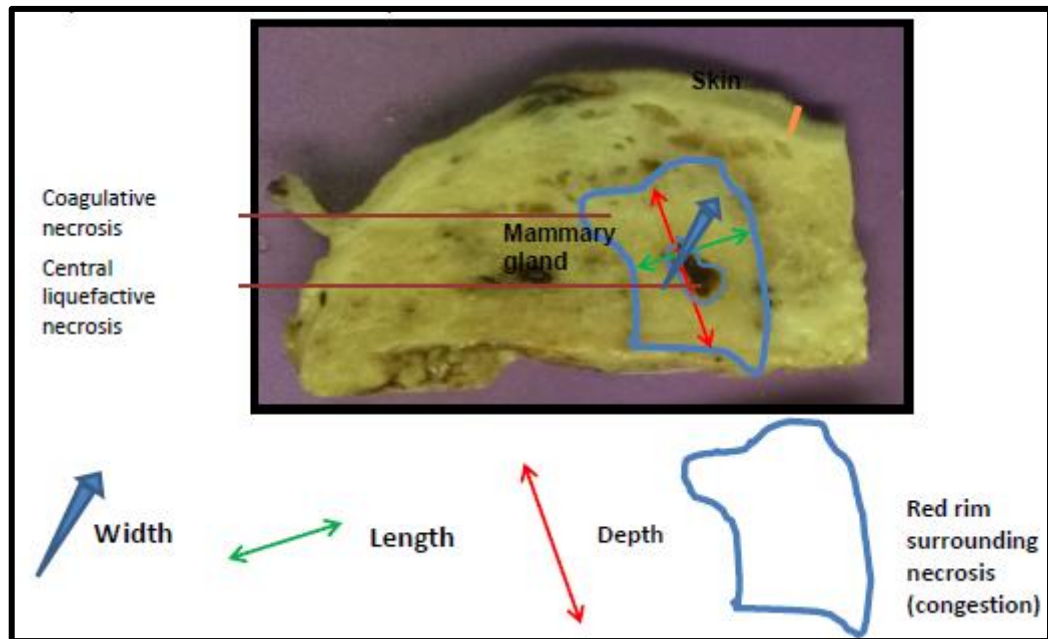


Figure 2.3 : Pièce de mastectomie après fixation dans le formol

Une nécrose de liquéfaction centrale a été observée correspondant à une destruction complète des cellules et une zone périphérique de nécrose correspondant à la coagulation (hyperacidophile). Cette dernière différait de la nécrose de liquéfaction car l'architecture cellulaire était préservée. Cependant, les noyaux cellulaires étaient endommagés. Ces lésions étaient des exemples typiques de dommages thermiques. Enfin, les lésions décrites ci-dessus correspondaient à des phénomènes de nécrose environnante, tels que l'œdème et la dilatation kystique du parenchyme, fréquemment décrits dans la littérature (Figure 2.4, 2.5a, 2.5b).

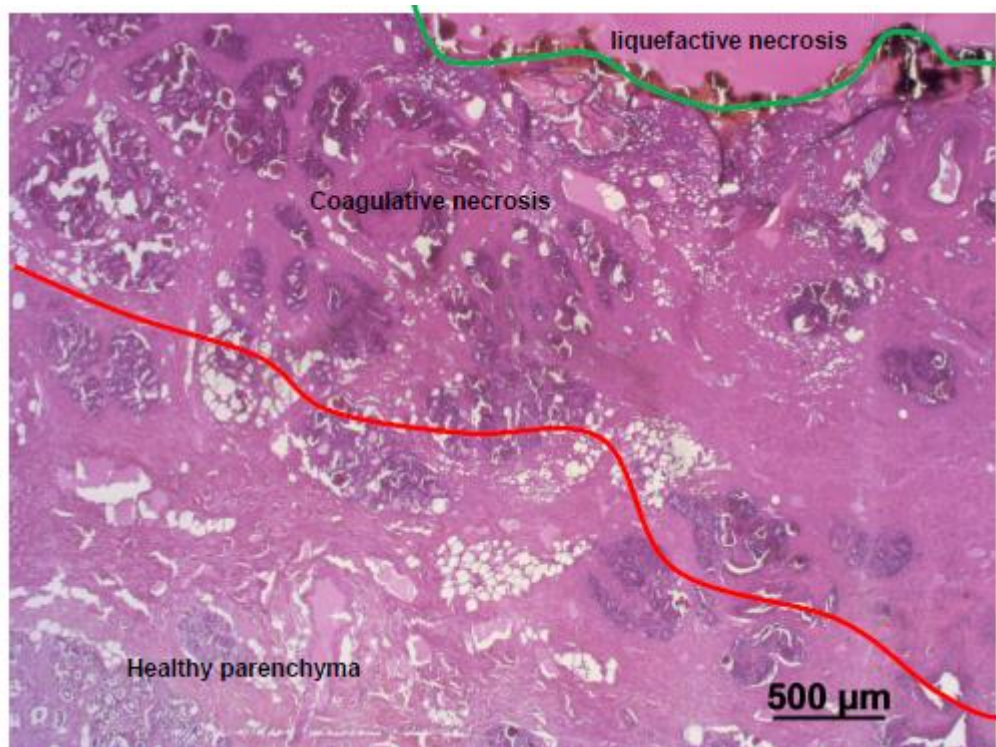


Figure 2.4 : Aspect histologique de la nécrose

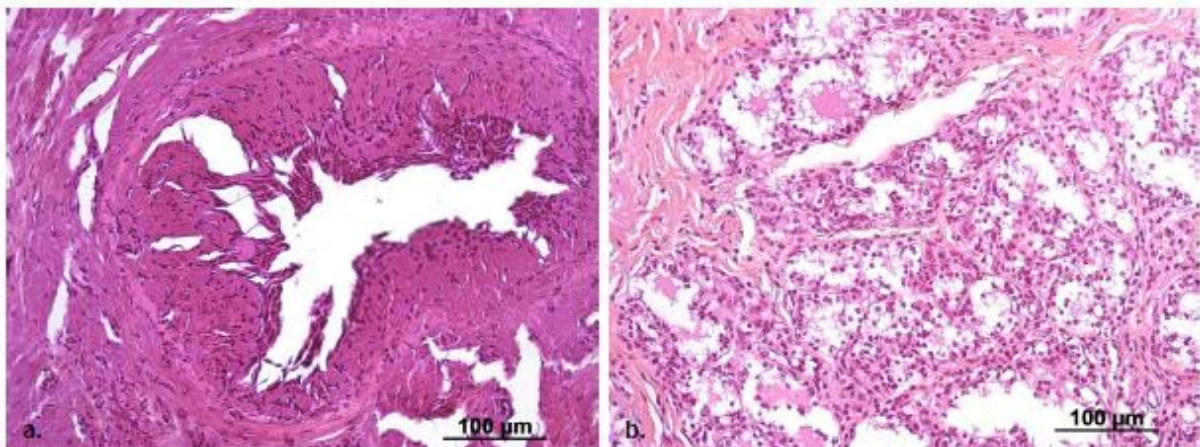


Figure 2.5a : Tissu mammaire nécrosé 2.5b : Tissu mammaire sain

La simulation numérique a été construite pour toutes les configurations testées *ex vivo* et *in vivo*. Trois grandes catégories de données ont été modélisées : l'irradiance, la température et les dommages thermiques (cf article ci-dessous).

Une comparaison des résultats obtenus à l'aide du modèle numérique avec ceux obtenus expérimentalement a été effectuée. Concernant la modélisation du laser et des fibres, les résultats obtenus sont en accord avec les données expérimentales pour toutes les configurations. Le modèle avait tendance à surestimer légèrement les dommages attendus lorsque des coefficients variables étaient utilisés. Cependant, l'étendue spatiale des dommages thermiques par rapport au positionnement de la fibre était équivalente. Enfin, concernant les expériences sur les brebis, une sous-estimation des dégâts a été notée.

Pour toutes les configurations testées (*ex vivo* et *in vivo*) avec le laser 805 nm, seuls les résultats de l'utilisation d'une fibre diffusante de 10 mm sur la dinde ont montré une différence significative entre le modèle et les données expérimentales ($p=0,03$). Concernant les mesures *in vivo* sur les tissus de brebis, aucune différence n'a été trouvée entre les expériences et la prédiction du modèle informatique ($p = 0,8$).

IV. Discussion

Le premier objectif de ce travail était de déterminer les conditions optimales pour le traitement des lésions centimétriques du sein. Sur la base des expériences *ex vivo* et *in vivo*, il a été constaté que la configuration optimale était l'utilisation du laser 980 nm à 4 W avec des fibres à tir direct pour un temps de traitement minimum de 150 s. Le deuxième objectif était de développer un modèle informatique prédictif. Ce modèle a montré une bonne corrélation avec les données expérimentales, démontrant ainsi une bonne prévisibilité de la nécrose.

Le laser 980 nm nécessitait des temps de traitement plus courts que le laser 805 nm, ce qui est un avantage significatif pour une procédure qui doit être rapide. De même, l'utilisation de fibres à tir directe a conduit à des temps de traitement plus courts et à l'utilisation de puissances plus faibles.

Les fibres diffusantes offrent de meilleures performances pour le traitement de

tumeurs plus importantes mais présentent les inconvénients d'une augmentation des temps de traitement et du besoin puissance plus élevées. De plus, ces fibres sont fragiles, elles sont donc difficiles à utiliser sur les tumeurs du sein, qui sont presque exclusivement très denses.

Cependant, les résultats montrent certains biais. Les seules variables quantitatives utilisées lors de ces expériences étaient basées sur des mesures de longueur. La précision et l'importance de ces données doivent être prises en compte. Les mesures *ex vivo* de la nécrose sur la poitrine de dinde ont été réalisées de manière macroscopique. Une surestimation ou une sous-estimation des dommages peut s'être produite. De plus, comme détaillé dans l'introduction, des dommages thermiques différés se produisent sur les tissus environnants à 24–72 h. Cette zone n'a pas été mesurée lors des expériences car ces phénomènes ne se produisent pas sur des tissus déjà morts. Cependant, cette zone est en valeur absolue de petite taille mais peut représenter un volume plus important.

Concernant les expériences réalisées sur les mamelles de brebis, les mesures ont été effectuées macroscopiquement et microscopiquement. Cependant, pour des raisons logistiques et éthiques, les animaux ont été sacrifiés après le traitement, donc les dommages thermiques différés n'ont pas été étudiés. Enfin, pour effectuer l'analyse anatomopathologique, les échantillons ont été conservés dans du formol. Comme expliqué dans l'article joint, une rétraction tissulaire a été observée, et les mesures ont été corrigées par un facteur déterminé à l'avance pour prendre en compte ce phénomène.

Un modèle mathématique prédictif satisfaisant a été construit. Cependant, un modèle est, par essence, une vision parfaite et simplifiée d'une expérience, qui, par définition, est imparfaite et complexe.

Ces travaux ont abouti à la construction d'un modèle, qui peut désormais être mis à disposition pour de nombreuses autres applications et types de tissus. Cependant, toutes les données ne peuvent pas être correctement modélisées. Premièrement, la perfusion est initialement réglée sur une valeur donnée et reste inchangée dans le temps. Cependant, le débit de perfusion diminue pendant le

traitement en raison de la coagulation progressive des capillaires sanguins. Ce phénomène est connu mais difficile à modéliser. Deuxièmement, les propriétés thermiques et optiques des tissus sont obtenues à partir de diverses publications scientifiques. Ces valeurs ne sont pas standardisées mais dépendent plutôt du tissu individuel à l'étude et de la technique de mesure utilisée. Par conséquent, aucun modèle ne peut évaluer les variations de la valeur de ces données. Par conséquent, si la modélisation présente des avantages indéniables en termes de prédiction, sa marge d'erreur doit être définie.

V. Conclusion

L'approche combinée par expérimentations animales in vivo, ex vivo et par simulation numérique a permis d'identifier les différentes modalités techniques nécessaires à la réalisation du traitement par LITT. Par ailleurs, les paramètres de puissance ont été définis afin de traiter des lésions centimétriques. L'étape suivante est donc de construire et de valider un modèle ballistique permettant d'assurer la reproductibilité du traitement cette fois en termes de ciblage.



Laser interstitial thermotherapy (LITT) for breast cancer: dosimetry optimization and numerical simulation

Yohan Kerbage^{1,2}  · Julie Rouillès² · Anne-Sophie Vignion¹ · Nadira Delhem^{1,3} · Elise Thecua¹ · Pascal Deleporte¹ · Pierre Collinet^{1,2} · Serge Mordon¹

Received: 4 February 2021 / Accepted: 2 March 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag London Ltd., part of Springer Nature 2021

Abstract

Surgical treatment is standard for the treatment of small breast cancers. Due to the pain and esthetic sequelae that can follow surgery, minimally invasive treatments are under investigation. Our aim was to conduct a dosimetry study of laser interstitial thermotherapy. Turkey tissue was used as an ex vivo model, and mammary glands from ewes were used as in vivo models. We used two different wavelength lasers (805 nm and 980 nm). Two types of fiber from two different manufacturers were used: bare fibers with a diameter of 600 μm and diffusing fiber. The diffusing fibers were 5 mm and 10 mm in length. We also used a computerized model to predict thermal damage and to correlate with the ex vivo and in vivo procedures using a constant and variable coefficient. The mathematical model was based on the finite element method for solving light distribution, bio-heat, and thermal damage equations. Based on our ex vivo and in vivo experiments, we found that the optimal configuration for this treatment was the use of the 980-nm laser at 4 W with bare fibers for a minimum treatment time of 150 s. We also developed a predictive mathematical model that showed good predictability of necrosis in line with the experimental data. Laser treatment is a promising therapy for small breast lesions. However, further development of treatment guidance is necessary to support its use in clinical practice.

Keywords Breast · Interstitial laser · Therapy · Cancer · Dosimetry · Mathematical model

Introduction

Interstitial laser therapy (LITT) is a minimally invasive treatment involving thermal destruction of tissue. The thermal damage inflicted during LITT is based on electromagnetic laser radiation. High-intensity radiation is used for the treatment of cancer, with various parameters adjusted to achieve the desired effect. The main variables are the power emitted, the area or volume to be treated, the

wavelength, and the duration of the treatment [1]. Interstitial therapy helps to treat deep tumors by delivering energy directly and minimizing the effects on surrounding healthy tissue. The effects of laser radiation on tissue are absorption, scattering, and refraction. Absorption primarily depends on the amount and type of chromophores present in the tissue. For interstitial therapy, water and hemoglobin are the most important of these [2]. The main effect sought is the photothermal effect. When the laser radiation is applied to the tissue, photons are absorbed by molecules in the surrounding tissue, causing them to become excited and release energy [3]. The redistribution of this energy is not always the same and is determined by the properties of the tissue and the laser used [4]. The energy release causes a rapid rise in temperature and irreversible damage to tissues and tissue architecture. The redistribution of heat is also mediated by convection movements and blood circulation. The amount of energy delivered and the depth of light penetration determine the thermal effect [5]. The damage then depends on the temperature, the optical and thermal properties of the tissue, and the duration of the

✉ Yohan Kerbage
yohan.kerbage@gmail.com

¹ Univ. Lille, CHU Lille, U 1189, ONCO-THAI- Image Assisted Laser Therapy for Oncology, 1 avenue Oscar Lambret, F-59000 Lille, France

² CHU Lille, Service de chirurgie gynécologique, F-59000 Lille, France

³ CNRS, UMR8161, Institut de Biologie de Lille, Univ. Lille, Institut Pasteur de Lille, Lille, France

treatment. Apoptosis and necrosis of cells occur at 60 °C, when certain essential proteins are denatured [6]. Tissues exposed to this temperature coagulate rapidly, while the surrounding tissues reach a supraphysiological temperature of 42 to 60 °C, inducing delayed thermal damage (24–72 h) [7, 8]. This therapy, which has been tested for the treatment of different site tumors with varying results, appears to be particularly suitable for the management of localized breast cancers, which have a high incidence rate in France due to the national screening policy. Screening allows for earlier and more frequent discovery of small and localized cancers (infra-clinical). There is no exact data on the incidence of these small cancers. Nevertheless, the National Institute for Public Health Surveillance (INVS), in its evaluation of the organized breast cancer screening program in France in 2009, reported 14,916 breast cancer diagnoses, 36% of which (3657 cases) involved invasive breast tumors measuring less than 10 mm in diameter [9]. Currently, the standard treatment for these tumors is surgery. This surgery is responsible for 15 to 30% of esthetic sequelae, and these esthetic sequelae are severe including 3 to 5% of severe sequelae [10]. In addition, 30% of patients experience painful sequelae, and these pains are severe in 3 to 5% of cases [11].

The breast is an exteriorized organ with excellent accessibility and few noble organs nearby, making it suitable for LITT treatment. Several feasibility studies of localized breast cancer ablation by interstitial laser have been conducted [12–19]. These generally include a small number of patients and have very different inclusion criteria, particularly in terms of tumor size. In addition, various protocols have been used both for treatment and guidance, leading to very disparate results. Furthermore, no dosimetry model has been used in these tests. Therefore, several improvements can be made to develop this technique for treating localized breast cancers.

Defining inclusion criteria is essential. It is then necessary to experiment to determine the correlations between laser parameters (wavelength, power, energy deposited, and laser irradiation time) and the resulting thermal damage volume. The third objective is to develop a mathematical model that correlates with the experimental results and that can be used as a predictive model.

Materials and methods

To achieve our objectives, we selected different modalities. Two different types of lasers were used: the NOVILASE® laser, which operates at 805 nm, and the Pharaon® system, which operates at 980 nm. These wavelengths were chosen due to the optical properties of the tissue to be treated. Both lasers were tested before the experiments to check the reproducibility of the wavelength and power of emissions.

Two types of fiber from two different manufacturers were used: bare fibers with a diameter of 600 µm and diffusing fiber. The diffusing fibers were 5 mm and 10 mm in length. The different laser fibers were introduced using a fiber holder.

With the 980 nm laser, the firing times varied from 180 to 400 s, and the power levels were set at 3 W and 7 W. For the 805 nm laser, the firing times were between 100 and 1200 s, and the power levels were between 5 and 8 W. To assess the reproducibility of the results, five consecutive shots were taken for each treatment modality on the ex vivo model.

Experiments were performed on different animal models: the ex vivo experiments on turkey breast and the in vivo experiments on ewe breast. For the ex vivo manipulations on turkeys, we built a vat so that we could control the temperature of the treated tissue. The vat was supplied by a hot water circuit (55 °C), which enabled us to stabilize the temperature of the turkey at 37 °C during firing. This vat was also equipped with a system for inserting the laser fiber and keeping it stable in the turkey breast throughout the experiment. Pieces of turkey breast measuring 5 × 5 × 6.5 cm were cut and wrapped in a cellophane paper. They were then installed at the bottom of the vat to protect them and cover the pieces during the procedure. The wrapping helped to retain heat and prevent evaporation. The fibers were introduced by inserting a metal trocar into the center of the piece. Immediately after each shot, the turkey pieces were cut through the center to measure the dimensions of necrosis.

We then performed experiments on ewe breast so as to produce a model based on characteristics similar to those of human breast tissue. The samples were from old multiparous sheep and had a fairly marked adipose involution, resembling the composition of the breast of a woman in the postmenopausal period (thus having optical and thermal properties similar to those of human breast tissue). To limit the number of animals sacrificed, we decided to experiment on ewes whose use had already been planned for other protocols that did not interfere with our experiments. Seven non-lactating multiparous ewes were used for the experiment. We carried out the experiments before the sacrifice. The procedures were performed under general anesthesia. A total of 14 shots were performed: one shot on each left mammary gland using the 980-nm laser and one shot on each right mammary gland using the 805-nm laser. The power levels for the shots were based on data collected during previous experiments and the technical characteristics of the lasers and fibers. The two lasers were set to powers ranging from 4 to 6 W. Regarding firing times, we decided not to exceed 15 min (100 to 720 s). After sacrifice, a bilateral mastectomy was performed on each ewe. Breasts were then fixed in formalin. After the breasts were set in formalin for a minimum of 48 h, a macroscopic assessment was performed. The anatomopathological analysis was performed in collaboration with a veterinary

pathologist, and measurements were confirmed microscopically and macroscopically. A corrective coefficient taking into account the retraction of formalin-fixed tissue, we established a corrective coefficient for this type of tissue by analyzing three samples from the sheep's mammary glands before submersing them in formalin. These samples were measured before and after fixation in formalin. The corrective coefficient obtained was 1.1.

All animal treatment procedures were performed with the agreement of the committee of animal ethics at the Lille University Hospital. The protocol was approved by our Regional Animal Use Committee (CEEA75) under number 00741.02 on May 15, 2014.

All the experiments carried out *ex vivo* and *in vivo* were modeled using computer science. The models are presented in detail in Appendix 1. Variable and constant coefficient were used in our mathematical models. We then made a comparison between the data obtained experimentally and that obtained by computer simulation to validate the predictability of the mathematical model.

Average values were obtained using Excel© software. The statistical values from the experimental measurements were not compared with those of the digital model. Statistics to compare the experimental measurements and the measurements given by the digital model have not been carried out. This was justified by the fact that the digital model, with all parameters being equal, would always give the same result. Therefore, calculating an average of these results did not make sense, and tests requiring a condition of normality were not feasible. However, to test the robustness of our results, a Wilcoxon signed-rank test was used to compare these data. This choice is based on our use of paired quantitative data.

Results

Our treatment goals were tumors smaller than 1 cm. Therefore, the necrosis measured 16 mm on the long axis. We calculated this using three parameters. The lesion to be treated measured 10 mm on the long axis. We then had to add 2 mm of margins to be observed during a surgical excision in the event of an associated *in situ* component. However, as tumors are spherical lesions, a total of 4 mm is necessary. This treatment is designed to be performed under ultrasound guidance. The literature shows that ultrasound underestimates the size of a lesion studied by about 4 mm [20–23]. This brings the necrosis measurement to a minimum of 18 mm or 20 mm if positioning errors are taken into account. Therefore, the overall necrosis target size to be expected with LITT treatment is defined as having a major axis of 20 mm. However, we know that necrosis progresses within the first 48 h after treatment with LITT [24]. In fact, thermocoagulation

extends by an additional 30%, which represents 4 mm when the major axis is 20 mm. The size of the necrosis to be reached at the end of the treatment is therefore 16 mm, given that the necrosis would naturally evolve to reach a full size of 20 mm after 48 h. Based on this assumption, the manipulations were started in order to obtain the expected necrosis size.

Ex vivo results (Tables 1, 2, and 3)

A total of 55 shots were fired in 11 patterns repeated five times using bare fibers. A total of 25 shots were fired in 5 patterns repeated five times using 5-mm diffusing fibers, and 25 were fired in 5 configurations repeated five times using 10-mm diffusing fibers. After macroscopic examination, all the samples showed necrosis. The necrosis was elliptical in shape (the maximum diameter was in line with the axis of introduction of the fiber) when bare fibers were used and tended to have a more spherical shape when diffusing fibers (5 and 10 mm) were used. The thermal damage observed depended on the wavelength, the processing time, and the power delivered. At equal power, the processing time using the 805 nm wavelength was longer. It was even longer when diffusing fibers were used, despite the use of more power. With diffusing fibers, it was possible to obtain a higher necrosis size with a longer processing time. With an equivalent treatment time, the thermal damage observed after the use of 5 mm and 10 mm diffusing fibers was similar, but a higher wattage was required when using 10 mm fibers.

Table 1 Experimentations and modelizations *ex vivo*, bare fiber

Configurations	X_c (mm)	X_c (mm)	X_v (mm)
980 nm			
3 W 180 s	14	14	18
3 W 240 s	15	15	20
3 W 300 s	17	16	22
4 W 100 s	12	12	14
4 W 150 s	16	15	18
4 W 180 s	17	16	20
4 W 240 s	18	17	22
4 W 300 s	21	19	24
805 nm			
5 W 300 s	11	12	8
6 W 200 s	12	11	9
7 W 200 s	14	13	10

X_e , mean of the maximum necrosis diameter during experimentations; X_c , maximum necrosis diameter prediction of the computerized model with constant coefficient; X_v , maximum necrosis diameter prediction of the computerized model with variable coefficient

Table 2 Experimentations and modelizations ex vivo, diffusing fibers, 5 mm

Configurations	X_c (mm)	X_c (mm)	X_v (mm)
980 nm			
3 W 400 s	19		16
3 W 500 s	20		16
4 W 200 s	17		15
805 nm			
6 W 1200 s	17	15	15
7 W 1200 s	19	18	16

X_c , mean of the maximum necrosis diameter during experimentations; X_c , maximum necrosis diameter prediction of the computerized model with constant coefficient; X_v , maximum necrosis diameter prediction of the computerized model with variable coefficient

In vivo results (Table 4)

We then experimented on the ewe breast. A total of 14 shots were fired in 10 configurations, of which 3 were repeated at 2 and 3 times. After macroscopic and microscopic examination, the samples again showed elliptical necrosis but more spherical when diffusing fibers were used. We observed a central liquefaction necrosis corresponding to complete cell destruction and a peripheral zone of necrosis corresponding to coagulation (hyperacidophilic). The latter differed from the liquefaction necrosis insofar as the cell architecture was preserved. However, the nucleus was damaged. These lesions were typical examples of thermal damage. Finally, the lesions describe above corresponded to surrounding necrosis phenomena, such as edema and cystic dilation of the parenchyma, which are frequently described in the literature.

The digital model was built for all the configurations tested ex vivo and in vivo. We were able to model three main data categories: irradiance, temperature, and thermal damage. This

Table 3 Experimentations and modelizations ex vivo, diffusing fibers, 10 mm

Configurations	X_c (mm)	X_c (mm)	X_v (mm)
980 nm			
4 W 300 s	18		15
5 W 200 s	20		14
6 W 200 s	21		17
805 nm			
8 W 900 s	17	22	15
8 W 1200 s	20	29	17

X_c , mean of the maximum necrosis diameter during experimentations; X_c , maximum necrosis diameter prediction of the computerized model with constant coefficient; X_v , maximum necrosis diameter prediction of the computerized model with variable coefficient

Table 4 Experimentations and modelizations in vivo, ewes

Configurations	X_c (mm)	X_c (mm)	X_v (mm)
980 nm			
4 W 100 s	10	14	9
Bare fibers			
4 W 180 s	22	17	15
Bare fibers			
5 W 120 s	23	16	17
Bare fibers			
5 W 300 s	30	18	40
Diffusing fibers (5 mm)			
6 W 120 s	21	13	13
Diffusing fibers (5 mm)			
805 nm			
4 W 420 s	15	20	20
Bare fibers	23		11
	20		12
4 W 600 s	11	25	15
Bare fibers			
5 W 300 s	19	21	10
Bare fibers			
6 W 720 s	20	22	20
Diffusing fibers (5 mm)			
6 W 480 s	20	19	20
Diffusing fibers (5 mm)			

X_c , mean of the maximum necrosis diameter during experimentations; X_c : maximum necrosis diameter prediction of the computerized model with constant coefficient; X_v , maximum necrosis diameter prediction of the computerized model with variable coefficient

damage was elliptical, and its main axis corresponded to the length of the diffusing end of the cylindrical fiber.

Comparison of in vivo and ex vivo results with those of the mathematical model (Tables 1, 2, 3, and 4)

We then performed a comparison of the results obtained using the numerical model with those obtained experimentally. Regarding the modeling of both laser and fibers, the results obtained were in agreement with the experimental data for all configurations. The model tended to slightly overestimate the expected damage when variable coefficient was used. However, the spatial extent of the thermal damage in relation to the positioning of the fiber was equivalent in both sets of data. Finally, regarding the experiments on ewes, an underestimation of the damage was noted.

As detailed above, it was not feasible to perform statistical tests to compare the measurements observed experimentally with those given by the numerical model. Therefore, a Wilcoxon rank test was carried out to obtain an overview of the robustness of the different models. For all tested configurations (ex vivo and in vivo) with the 805 nm laser, only the

results of the use of a 10-mm diffusing fiber on the turkey showed a significant difference between the model and the experimental data ($p = 0.03$). Regarding the *in vivo* measurements on the ewe tissue, no differences were found between the experiments and the computer model prediction ($p = 0.8$).

Discussion

The first aim of this work was to determine the optimal conditions for the treatment of centimetric lesions of the breast. Based on our *ex vivo* and *in vivo* experiments, we found that the optimal configuration was the use of the 980 nm laser at 4 W with bare fibers for a minimum treatment time of 150 s. The second objective was to develop a predictive computer model to show the safety of the procedure in this indication but also more broadly for LITT treatment in other indications and to limit the number of experiments necessary. This model showed a good correlation with the experimental data, thus demonstrating good predictability of necrosis.

The 980-nm laser required shorter treatment times than the 805-nm laser, which is a significant advantage for a procedure that needs to be fast. Similarly, the use of direct-fired fibers led to shorter processing times and used less power. Diffusing fibers offer better performance for the treatment of larger tumors but have the drawbacks of increased processing times and the need for more power. In addition, they are fragile, so they are difficult to use on breast tumors, which are almost exclusively very dense. Regarding the decision on what level of power should be applied, we had to use low power (<5 W). We had to consider that the final medical device would have to be compact to be portable and that this would only be possible if it did not deliver high power (<10 W). Our configuration respects current safety margins and uses low-power laser technology (<5 W).

The *ex vivo* experiments were performed on turkey muscle tissue (tenderloin) for several reasons. First, this model has been used in the literature on LITT [25]. Second, it is easy to find in stores, easy to store, and inexpensive. In addition, the optical and thermal properties of this tissue are well documented in the literature, which was essential for computer modeling. Nevertheless, it is muscle tissue and is different from human female breast tissue. Therefore, we also experimented on ewe breast tissue, which has similar characteristics to human breast tissue. Furthermore, vascularization is important data to consider regarding thermal damage.

However, the results show some bias. The only quantitative variables used during these experiments were based on length measurements. The precision and significance of this data must be considered. The *ex vivo* measurements of necrosis on the turkey breast were performed macroscopically. An overestimation or an underestimation of the damage may have occurred. Moreover, as detailed in the introduction, delayed

thermal damage occurs on the surrounding tissue at 24–72 h. This area was not measured during the experiments since these phenomena do not occur on already dead tissue. However, this area is in value absolute small size but can represent a larger volume.

Regarding the experiments carried out on the ewe breasts, the measurements were taken macroscopically and microscopically. However, for logistical and ethical reasons, the animals were sacrificed after treatment, so delayed thermal damage was not studied. Finally, to perform the pathological analysis, the samples were stored in formalin. As explained previously, tissue retraction was observed, and measurements were corrected by a factor determined in advance to take this phenomenon into account. Finally, the results were presented as measurements of length rather than of volume. Thus, it is more appropriate to focus on lengths, as even minimal variations in length can induce very large variations in volume. The treatment should be applicable to tumors whose volume is the same but whose orthogonal axes may take totally different values.

We managed to build a satisfactory predictive mathematical model. However, a model is, in essence, a perfect and simplified vision of an experiment, which, by definition, is imperfect and complex. The different stages of the construction of our model and the data to be integrated into it are described above. This work resulted in the construction of a model, which can now be made available for many other applications and tissue types. However, not all data can be correctly modeled. First, the infusion is initially set to a given value and remains unchanged over time. However, the infusion rate decreases during treatment due to the gradual coagulation of the blood capillaries. This phenomenon is known, but its mechanism has not been identified, making it difficult to model. Second, the optical and thermal properties of tissue also change over time, but our model is configured so that the latter remains invariable. Third, the thermal and optical properties of tissues are obtained from various scientific publications. These values are not standardized but rather depend on the individual tissue under study and the measurement technique used. Therefore, no model can assess variations in the value of this data. Likewise, the power output from the fiber is never the same as that of the laser output, which is also not taken into account by the model. Therefore, while modeling has undeniable benefits in terms of prediction, its margin of error must be defined. In addition, the results can be extrapolated to simulate many scenarios. It is possible to change the values of variables such as the wavelength, power level, type of fiber, and type of tissue. This makes it possible not only to individualize care but also to guarantee the safety of the treatment without having to test multiple scenarios on animals. The model can be used to inform a practitioner about the optimal parameters to perform ablation of a tumor of a given size with a given degree of precision. This work shows that by

combining a theoretical and experimental approach, it is possible to generate predictive models of thermal damage in laser interstitial therapy. The next goal is to define the degree of confidence that can be placed in this model in terms of margin, similar to what has been achieved for radiotherapy. As we explain above, the model predicts damage under ideal conditions with predefined parameters and, therefore, can never perfectly reflect what happens in reality. To make an extrapolation, the presumed maximum dimensions of the tumor are introduced, and the modeling data is used to define the optimal settings for the ablation of the tumor.

Conclusion

The use of a 980-nm laser at 4 W with bare fibers for a minimum treatment time of 150 s is the appropriate modality of treatment. Our predictive mathematical model showed good predictability of necrosis in line with the experimental data. Our current aim is to build an integrative and portable system for the treatment of localized breast lesions.

Appendix 1

Mathematical model construction

LITT is a complex process comprising three phenomena that should be modeled:

- The propagation of the light beam within the tissue.
- The conversion of the energy transported by this beam into heat.
- The tissue reaction depends on the temperature reached in the tissue.

These phenomena can be modeled numerically by 3 different equations. Solving these three equations requires the use of optical and thermal coefficients specific to each tissue. The values used for these coefficients come from the literature [26]. Solving these three equations via the COMSOL Multiphysics platform (digital simulation software) makes it possible to quantify the effects of LITT on a given tissue in terms of volume of necrosis. Below, the results obtained on the turkey muscle are reported for a shot of 4 W for 2 min and 30 s and a shot of 3 W for 3 min. For each situation, the modeling was carried out initially with optical and thermal coefficients which are constant and then variable as a function of time. In fact, they can vary over time with the rise in temperature, which modifies the optical and thermal properties of each tissue.

We will equate these three phenomena in paragraphs A, B, and C. The equations will call upon the optical and thermal properties of tissues and properties that will be specified in paragraph D. In the remainder of this report, the direction \vec{z} corresponds to the direction of the axis of the fiber considered.

Light propagation

The mechanism of action of the LITT process begins with the propagation of the light beam through the tissue.

Global irradiance of the beam in the (x, y, z) position in the tissue, $\Phi(x, y, z)$, is equal to the addition of direct irradiance $\Phi_{dir}(x, y, z)$, and diffuse irradiance, $\Phi_{dif}(x, y, z)$, [27]:

$$\Phi(x, y, z) = \Phi_{dir}(x, y, z) + \Phi_{dif}(x, y, z) \quad (1)$$

We will first focus on direct irradiance. We will then consider diffuse irradiance.

Direct irradiance

Due to the nature of bare fibers and their connection to a laser emitting a beam with a Gaussian profile, we have chosen to give a Gaussian profile to the beam emitted by these fibers.

[27] Figure 1:

$$I(x, y, z_0) = \frac{2P}{\pi r_0^2} \times \exp\left(-\frac{2[(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2]}{r_0^2}\right) \quad (2)$$

where:

- (x_0, y_0, z_0) is the central point of the fiber surface where the beam is emitted.
- $I(x, y, z_0)$ is the beam irradiance emitted on point (x, y, z_0) .
- P is the emission power of laser.
- r_0 is the radius of the Gaussian profile.

Direct irradiance on (x, y, z) position in the tissue is defined as [27]:

$$\begin{aligned} \Phi_{dir}(x, y, z) &= I(x, y, z_0) \times \exp(-\mu_t(z-z_0)) \\ &= \frac{2P}{\pi r_0^2} \times \exp\left(-\frac{2[(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2]}{r_0^2}\right) \\ &\quad \times \exp(-\mu_t(z-z_0)) \end{aligned} \quad (3)$$

μ_t is the tissue transport coefficient defined as the sum of the tissue absorption coefficient, μ_a , and the reduced tissue diffusion coefficient, μ'_s . Not having a value for r_0 , we chose to assign it the value of the radius of the core of the bare fibers, 300 μm .

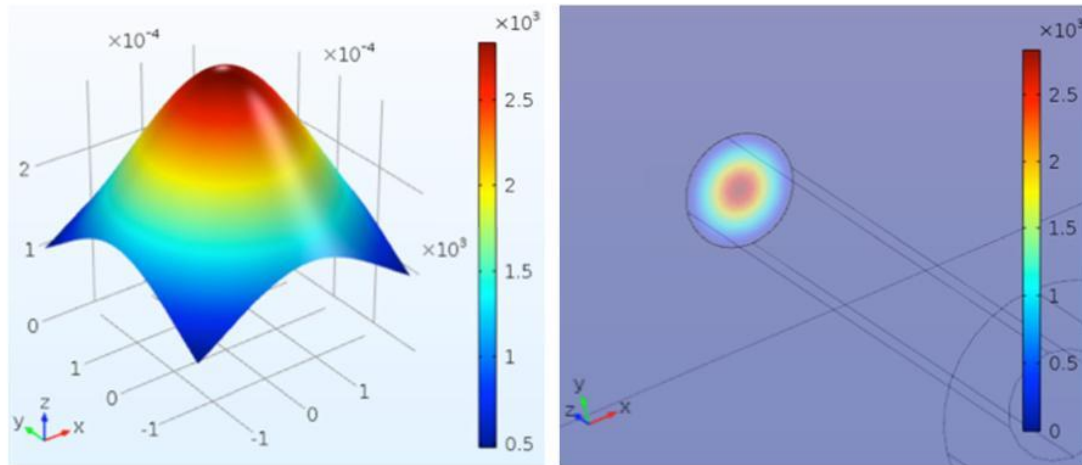


Fig. 1 Gaussian profile in W/cm² characterizing the beam emitted by a bare fiber with a radius of 300 μm connected to a laser emitting a beam of 4 W power

The emission profile of the diffusing fibers was studied before their use. This was necessary in order to assess the quality of their broadcast but also in order to obtain the exact emission profile to be integrated into the computer model. The profile obtained for the diffusing fibers was hyper-Gaussian in appearance. We therefore opted for a model of the beam emitted by a hyper-Gaussian (Fig. 2):

$$I(x = R \cos \theta, y = R \sin \theta, z) = k \times \frac{P}{2\pi R} \times \exp\left(-2\left(\frac{|z-z_0|}{r_0}\right)^p\right) \quad (4)$$

where:

- (x_0, y_0, z_0) point is the center of the cylinder representing diffusing part of the fibers.

- R and L are the radius and the length of the diffusing part of the fibers.
- $\theta \in [0; 2\pi[$ allows to specify that the point is on the surface of the cylinder representing the diffusing part.
- k is a loss factor.
- P is the emission power of laser.
- r_0 and p are two parameters related to the shape of the hyper-Gaussian.

Direct irradiance on (x, y, z) point in the tissue is obtained through this equation:

$$\Phi_{dir}(x, y, z) = I(P_x, P_y, z) \times \frac{R}{\sqrt{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2}} \times \exp\left(-\mu_t \left\{ \sqrt{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2} - R \right\}\right) \quad (5)$$

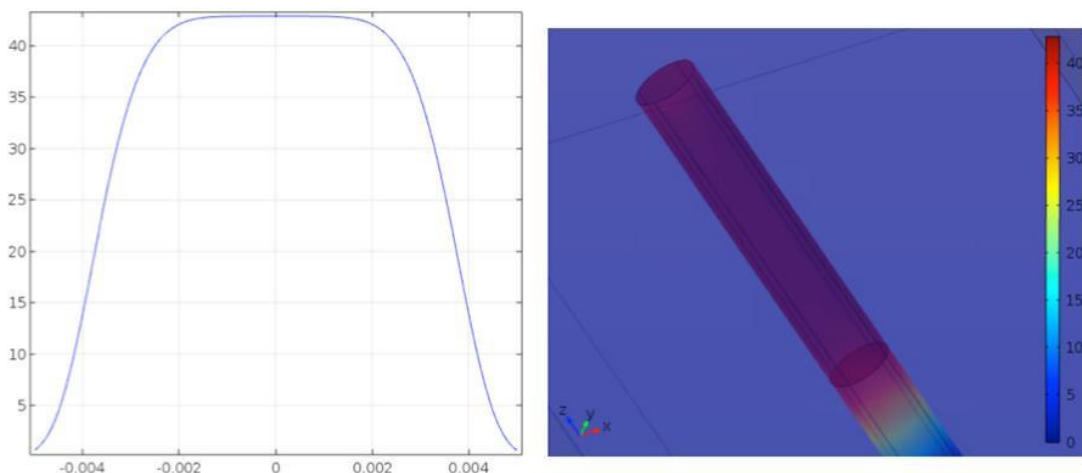


Fig. 2 Hyper-Gaussian profile in W/cm² characterizing the beam emitted by a 5-mm-long diffusing fiber connected to a laser emitting a 6-W power beam

where $\left\{ P_x = x_0 + \frac{R}{\sqrt{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2}}(x-x_0), P_y = y_0 + \frac{R}{\sqrt{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2}}(y-y_0), z \right\}$ is the orthogonal projection on \vec{z} of (x, y, z) position on the cylinder surface representing diffusing part of the fiber.

$k, r_0,$ and p parameters were estimated experimentally for diffusing fibers of 5 and 10 mm.

Regarding diffuse irradiance, it can be obtained by solving the following Helmholtz equation. [27]:

$$D\nabla^2\Phi_{dif}(x, y, z) - \mu_a\Phi_{dif}(x, y, z) = S(x, y, z) \tag{6}$$

where:

- $\Phi_{dif}(x, y, z)$ is the diffuse irradiance on (x, y, z) position in the tissue.
- $D = [3(\mu_a + \mu'_s)]^{-1}$ is the diffusion constance in the tissue.
- $S(x, y, z)$ is the source term.

Source term, $S(x, y, z)$, is a term coming from the scattering of the incident beam noted [28].

$I(x, y, z)$ above. This term can be obtained as follows [27]

$$S(x, y, z) = \mu'_s \times \Phi_{dir}(x, y, z) \tag{7}$$

Solving Eq. 6 required adding boundary conditions. We have opted for a Dirichlet condition on all the borders with the exterior:

$$\Phi_{diff}(x, y, z) = 0 \tag{8}$$

Heat diffusion

The absorption by the tissues of the energy carried by the light beam is responsible for a local rise in temperature which can be described by the Pennes' approximation:

$$\rho C_p \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial t} - \nabla \cdot (k \nabla T(x, y, z, t)) = \rho_b C_p w_b (T_b - T(x, y, z, t)) + Q(x, y, z, t) + Q_{met} \tag{9}$$

where:

- $T(x, y, z, t)$ is temperature at t time and on (x, y, z) position in the tissue.
- ρ is the tissue density.
- C_p is the specific heat capacity of the tissue.
- k is the thermal conductivity of the tissue.
- ρ_b is the blood density.
- $C_{p, b}$ is the specific heat capacity of blood.
- w_b is the blood perfusion rate.
- T_b is the blood temperature.

- Q_{met} is the source of metabolic heat.
- Q is the heat source resulting from the absorption by the tissues of the energy conveyed by the light beam and is written:

$$Q(x, y, z, t) = \mu_a (\Phi_{dir}(x, y, z) + \Phi_{dif}(x, y, z)) \tag{10}$$

The following equation reports the values used for the blood parameters independent of the model considered (- ex vivo, in vivo, sheep, etc.) [29]:

$$\begin{aligned} \rho_b &= 1055 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3} \\ C_{p, b} &= 3660 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \\ T_b &= 310.15 \text{ K} (37^\circ\text{C}) \end{aligned} \tag{11}$$

The blood perfusion rate, assigned to 0 in the case of ex vivo studies, is 0.00018 s⁻¹ [29] for all in vivo studies. In addition, a convection boundary condition was used to solve Eq. 9. This condition makes it possible to take into account natural convection via a transfer coefficient equal to 5 W/m² for all the interfaces with the supposed exterior be at a temperature of 295.15 K (22 °C) [29].

Damage

Depending on the temperature reached, a tissue reaction can be observed. This reaction, also depending on the duration of the laser firing, can lead to thermal damage. This damage follows an Arrhenius law and can therefore be quantified as described in the following equation:

$$\Omega(x, y, z, t) = \int_0^t A \exp\left(-\frac{E_a}{RT(x, y, z, \tau)}\right) d\tau \tag{12}$$

where:

- $\Omega(x, y, z, t)$ is the thermal damage at t time and on (x, y, z) position in the tissue.
- A is a pre-exponential factor.
- E_a is the activation energy of the denaturation reaction.
- R is the universal constant of ideal gases.
- $T(x, y, z, t)$ is temperature at t time and on (x, y, z) position in the tissue.

Regardless of the model studied (ex vivo, in vivo, sheep, etc.), the parameters of the Arrhenius equation were assigned as follows [30]:

$$\begin{aligned} A &= 3.1 \times 10^{98} \text{ s}^{-1} \\ E_a &= 6.28 \times 10^5 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \end{aligned} \tag{13}$$

Parameters

The following table shows the optical and thermal parameters used as well as the references from which these parameters are taken.

Table 5 Optical and thermal parameters of the various models

	Optical coefficients				Thermal coefficients		
	Absorption coefficient		Diffusion coefficient		Density	Specific heat capacity	Thermal conductivity
	805 nm	980 nm	805 nm	980 nm			
Turkey	0.08 cm ⁻¹ [31, 32]	0.14 cm ⁻¹ [33]	3.6 cm ⁻¹ [31]	2.1 cm ⁻¹ [33]	1100 kg.m ⁻³ [34]	3150 J.kg ⁻¹ .°C ⁻¹ [35]	0.37 W.m ⁻¹ .K ⁻¹ [35]
Ewes	0.05 cm ⁻¹ (39)	0.15 cm ⁻¹ (39)	18 cm ⁻¹ (39)	16 cm ⁻¹ (39)	976 kg.m ⁻³ [35, 36]	2654 J.kg ⁻¹ .°C ⁻¹ [35]	0.27 W.m ⁻¹ .K ⁻¹ [35]

The resolution of Eqs.6 and 9 as well as the calculation of Eq. 11 were carried out using the COMSOL Multiphysics platform which allows the modeling and simulation of physical phenomena using advanced numerical methods. This platform is based on the finite element method. The fabrics used by the various models consisted of a homogeneous cube 40 mm square. Initial tissue temperature was 310.15 K (37 °C)

References

- Elias Z, Powers SK, Atstupenas E, Brown JT (1987) Hyperthermia from interstitial laser irradiation in normal rat brain. *Lasers Surg Med* 7(4):370–375
- Mensel B, Weigel C, Hosten N (2006) Laser-induced thermotherapy. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer* 167:69–75
- Giglio P, Gilbert MR (2003) Cerebral radiation necrosis. *The Neurologist* 9(4):180–188
- Higuchi N, Bleier AR, Jolesz FA, Colucci VM, Morris JH (1992) Magnetic resonance imaging of the acute effects of interstitial neodymium:YAG laser irradiation on tissues. *Invest Radiol* 27(10):814–821
- Svaasand LO, Ellingsen R (1985) Optical penetration in human intracranial tumors. *Photochem Photobiol* 41(1):73–76
- Ritchie KP, Keller BM, Syed KM, Lepock JR (1994) Hyperthermia (heat shock)-induced protein denaturation in liver, muscle and lens tissue as determined by differential scanning calorimetry. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group* 10(5):605–618
- Colin P, Nevoux P, Marqa M, Auger F, Leroy X, Villers A et al (2012) Focal laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in dunning R3327-AT2 rat prostate tumour. *BJU Int* 109(3):452–458
- van Nimwegen SA, L'Eplattenier HF, Rem AI, van der Lugt JJ, Kirpensteijn J (2009) Nd:YAG surgical laser effects in canine prostate tissue: temperature and damage distribution. *Phys Med Biol* 54(1):29–44
- Lastier D, Salines E, Rogel A (2005) Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France : résultats 2009, évolutions depuis. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012, 12 p. **Disponible à partir de l'URL** : <http://www.invs.sante.fr>
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ (2006) Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367(9522):1618–1625
- Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V (1998) Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 41(5):471–481
- Apesteeguía Ciriza L, Ovelar Ferrero A, Alfaro AC (2011) Review of interventional radiology techniques in breast disease. *Radiología juín* 53(3):226–235
- Zhao Z, Wu F (2010) Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: a systemic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 36(12):1149–1155
- van Esser S, van den Bosch MAAJ, van Diest PJ, Mali WTM, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R (2007) Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: an overview of current literature. *World J Surg* 31(12):2284–2292
- Fomage BD, Hwang RF (2014) Current status of imaging-guided percutaneous ablation of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 203(2):442–448
- Huston TL, Simmons RM (2005) Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. *Am J Surg* 189(6):694–701
- Hall-Craggs MA, Vaidya JS (2002) Minimally invasive therapy for the treatment of breast tumours. *Eur J Radiol* 42(1):52–57
- Vlastos G, Verkooijen HM (2007) Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *The Oncologist* 12(1):1–10
- Kerbage Y, Betrouni N, Collinet P, Azaïs H, Mordon S, Dewalle-Vignion A-S et al (2017) Laser interstitial thermotherapy application for breast surgery: current situation and new trends. *Breast Edinb Scotl* 33:145–152
- Bitencourt AGV, Pereira NP, França LKL, Silva CB, Paludo J, Paiva HLS et al (2015) Role of MRI in the staging of breast cancer patients: does histological type and molecular subtype matter? *Br J Radiol* 88(1055):20150458
- Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T et al (1995) Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 197(3):743–747
- Gruber IV, Ruckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A et al (2013) Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as

- compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer* 13:328
23. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco JM (2001) Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *Am J Surg* 182(4):351–354
 24. Colin P, Mordon S, Nevoux P, Marqa MF, Ouzzane A, Puech P et al (2012) Focal laser ablation of prostate cancer: definition, needs, and future. *Ther Adv Urol* 2012:589160
 25. Marqa MF, Mordon S, Betrouni N (2012) Laser interstitial thermotherapy of small breast fibroadenomas: numerical simulations. *Lasers Surg Med* 44(10):832–839
 26. Cheong WF (1990) A review of the optical properties of biological tissues. *J Quantum Electron* 26(12). <https://doi.org/10.1109/3.64354>
 27. Carp SA, Prah SA, Venugopalan V (2004) Radiative transport in the delta-P1 approximation: accuracy of fluence rate and optical penetration depth predictions in turbid semi-infinite media. *J Biomed Opt* 9(3):632–647
 28. Delfino I, Lepore M, Indovina PL (1999) Experimental tests of different solutions to the diffusion equation for optical characterization of scattering media by time-resolved transmittance. *Appl Opt* 38(19):4228–4236
 29. González FJ (2011) Non-invasive estimation of the metabolic heat production of breast tumors using digital infrared imaging. *Quant InfraRed Thermography J* 8(2):139–148
 30. Puccini S, Bär N-K, Bublat M, Kahn T, Busse H (2003) Simulations of thermal tissue coagulation and their value for the planning and monitoring of laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). *Magn Reson Med* 49(2):351–362
 31. Gondek G, Li T, Lynch RJM, Dewhurst RJ (2006) Decay of photoacoustic signals from biological tissue irradiated by near infrared laser pulses. *J Biomed Opt* 11(5):054036
 32. Marquez G, Wang LV, Lin SP, Schwartz JA, Thomsen SL (1998) Anisotropy in the absorption and scattering spectra of chicken breast tissue. *Appl Opt* 37(4):798–804
 33. Marcotte M, Taherian AR, Karimi Y (2008) Thermophysical properties of processed meat and poultry products. *J Food Eng* 88(3): 315–322
 34. Jacques SL (2013) Optical properties of biological tissues: a review. *Phys Med Biol* 58(11):R37–R61
 35. MCINTOSH RL, ANDERSON V (2010) A comprehensive tissue properties database provided for the thermal assessment of a human at rest. *Biophys Rev Lett* 05(03):129–151
 36. Woodard HQ, White DR (1986) The composition of body tissues. *Br J Radiol* 59(708):1209–1218
- Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

CHAPITRE 3 : MISE AU POINT D'UN FANTÔME DE SEIN ET EXPÉRIMENTATIONS BALLISTIQUES

Ce chapitre fait, pour partie, l'objet d'une soumission dans la revue Acad Radiol (Impact factor 2,687, rang C).

I. Introduction

La littérature sur les modèles mammaires existants pour distinguer différentes approches a été recensée. Dans le modèle proposé par Sirtoli et al. (55), un morceau de carotte a été utilisé pour représenter la tumeur, et le tissu mammaire a été fait d'agar-agar (gélatine alimentaire). Gianoti et al. ont également utilisé un gel d'agar-agar pour modéliser le tissu mammaire et modélisé la tumeur avec une olive (56). Cependant, ces fantômes périssables et instables ne trouvent leur intérêt que dans des usages occasionnels. Ensuite, les propriétés des fantômes commercialisés ont été étudiées. Ces fantômes sont constitués de Zerdine® ou de dérivés siliconés. Ils ne peuvent pas être soumis à des ponctions répétées puisqu'elles provoquent le dessèchement du produit, son durcissement les rendant inutilisables. Ainsi, bien que ces systèmes soient proches de la réalité clinique, ils sont chers et jetables. La recherche d'un autre modèle plus adapté a conduit à explorer d'autres matériaux plus durables.

II. Objectifs

-Création d'un modèle anthropomorphique de sein stable, échographiquement proche du sein humain, avec implantation de tumeurs de moins de 1 cm.

- o Validation d'une méthode standardisée de production
- o Test des différentes caractéristiques cliniques et échographiques afin d'assurer une bonne reproductibilité des mesures
- o Validation de la résistance à la chaleur et à la lumière

-Validation de la balistique par marquage thermique à l'aide d'un laser sous

repérage échographique.

III. Méthodes

La création de ce modèle reposait sur plusieurs objectifs. Premièrement, la perception clinique devait être conforme à la pratique clinique. La deuxième exigence était de pouvoir visualiser correctement les lésions incluses dans le modèle à l'échographie. Le modèle devait également être réutilisable au fil du temps. Enfin, la résistance à la chaleur était essentielle car les thérapies mini-invasives étudiées (en dehors de la cryothérapie) étaient basées sur un effet thermique provoqué par la chaleur. Pour atteindre ces objectifs, diverses approches expérimentales ont été testées. Dans les premières expériences, un modèle utilisant de la gélatine alimentaire a été produit, qui est utilisé dans plusieurs modèles décrits dans la littérature (55,56). Tout d'abord, une série de fantômes a été créée en utilisant de la gélatine alimentaire et de l'agar-agar. Différents grammages, 5g, 10g et 15g de gélatine de porc de type A (Sigma Aldrich), 5g, 10g et 15g de gélatine de porc de type B (Sigma Aldrich), ou 5g, 10g et 15g d'agar-agar ont été ajoutés à 20 cl d'eau. Les tumeurs étaient représentées par des cubes de tissu de dinde de 1 cm de côté inclus dans le fantôme. Des moules ont été utilisés pour modéliser les volumes de tumeurs de la taille et de la forme souhaitées puis solidifiés dans un réfrigérateur. Pour réaliser des fantômes imitant le tissu mammaire, 1% de gélatine et 0,5% d'agar-agar ont été mélangés avec de l'eau déionisée. Le mélange a ensuite été chauffé jusqu'à ce que la température atteigne 70 ° C et que toute la gélatine et l'agar-agar soient dissous. Le mélange a été refroidi à 40 ° C et les échantillons de dinde ont été insérés. Le fantôme entier a ensuite été laissé à refroidir à température ambiante, moment auquel il s'est solidifié. Le temps nécessaire pour préparer le fantôme était d'environ 1 h, y compris la phase de refroidissement.

La seconde approche consistait à produire des fantômes à l'aide de dérivés siliconés. Deux composés ont été mélangés, un copolymère à base de D4V et D4 et un autre copolymère à base de D4V, D4 et D4H. Ces deux composants se retrouvent dans le Power Gel Cellpack ©, utilisé pour isoler les boîtiers électriques. Du tissu de

dinde a été utilisé pour modéliser les tumeurs. Ce choix était justifié par ses propriétés physico-chimiques proches de celui des tumeurs humaines (57–59).

Enfin, ce tissu permettait la réalisation aisée d'une biopsie et le marquage thermique via une fibre laser. Les tumeurs étaient des sphères de dinde mesurant 1 cm de diamètre conformément aux indications du traitement par laser interstitiel et des microbiopsies de petits nodules.

La méthode de construction était la suivante. La première étape consiste à générer une simulation informatique du volume mammaire de la forme souhaitée. Un moule 3D en polyacétate de vinyle a ensuite été créé à l'aide d'un logiciel de conception assistée par ordinateur permettant d'imprimer le moule sur une imprimante 3D. Le gel a été modifié pour obtenir le mélange recommandé par l'Ecole Nationale des Industries Chimiques (ENSIC), avec laquelle une collaboration a été réalisée, puis versé dans le moule. Après de multiples analyses, dont la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la chromatographie d'exclusion de taille, avec l'aide de polyméristes ENSIC, le principe de cette réaction chimique a été explicité et a permis d'identifier les ajouts nécessaires.

Enfin, de l'agar-agar a été ajouté au mélange sous forme de composé particulière pour faciliter une visualisation précise par ultrasons (échographie standard + élastographie). La réticulation a été réalisée en 15 minutes. Le moule a ensuite été immergé dans de l'eau chaude jusqu'à ce qu'il se dissolve, libérant le fantôme mammaire. Le fantôme a été encapsulé dans du latex synthétique pour faciliter la manipulation. Il a fallu un total de 15 h pour construire le fantôme.

Des inclusions liquides ont été introduites avec une aiguille sous contrôle ultrasonore en utilisant de l'eau, et des inclusions solides ont été introduites pendant la phase de réticulation. Les modèles ont ensuite été testés à température ambiante, dans un incubateur à 37 ° C et 67 ° C, et, enfin, avec une torche à gaz jusqu'à une exposition maximale de 300 ° C. Des tests de résistance ont été réalisés à l'aide d'un isolant UV 2590 LUX, Panasonic Model 300 (pendant la phase de fabrication et sur le produit fini).

L'échographie a été utilisée pour surveiller les tests et les biopsies. L'échographe SuperSonic Imagine Aixplorer avec le modèle de sonde 2D SuperLinear

™ SL18-5 ou la sonde 3D SSIP modèle 900555, SuperLinear ™ Volumetric SLV16-5 (Figure 3.1 et 3.2) a été utilisé. La fibre optique a été introduite à l'aide d'une aiguille péridurale Tuohy 17G de 10 cm. Un adaptateur Luer lock placé le long de la fibre optique a facilité son placement exact à la place du mandrin de sorte que seule l'extrémité de la fibre optique dépasse de l'aiguille. Le laser a été réglé à 15 W pendant 5 secondes. Des fibres à tir direct de 600 µm de diamètre ont été utilisées. Un laser GBOX-15B a servi au marquage, il s'agit d'un laser de 980 nm avec une puissance maximale de 15 W. Les réglages ont été déterminés expérimentalement pour créer une marque de carbonisation thermique précise pour mesurer le positionnement de la fibre par rapport aux marges de la tumeur. Le radiologue pratiquant les ponctions n'a pas pris part à la fabrication et ne connaissait donc pas a priori le site de la lésion. Le degré d'opacité du modèle ne permettait pas de visualiser la tumeur à travers le modèle. L'introduction de la fibre a été réalisée par un radiologue expert.

Le résultat principal était la mesure du point d'impact par rapport aux marges de la tumeur à l'aide d'une loupe binoculaire. Pour déterminer si le type de sonde a eu un impact significatif sur les résultats, une analyse de variance a été faite (ANOVA). En cas d'effet significatif, une comparaison par paire a été réalisée (test de Tukey). Le niveau de signification a été fixé à 0,05.



Figure 3.1: Sonde 2D SuperLinear™ SL18-5 (source : <https://www.supersonicimagine.fr>)



Figure 3.2 : Sonde 3D SuperLinear™ Volumetric SLV16-5 (source : <https://www.supersonicimagine.fr>)

IV. Résultats

Dix-sept fantômes avec deux inclusions chacun ont été produits, soit un total de 34 tumeurs. Neuf fantômes (18 tumeurs) ont été évalués avec une sonde SuperLinear™ SL 18-5, qui est une sonde 2D classique utilisée en sénologie pour la ponction guidée par ultrasons, et huit fantômes (16 tumeurs) ont été évalués à l'aide d'une sonde 3D SuperLinear™ SLV16- 5.

Initialement, une série de modèles utilisant de la gélatine alimentaire avec des cibles en tissu de dinde ont été fabriqués. L'aspect clinique était loin d'être réaliste et les modèles manquaient de solidité. Cependant, l'aspect échographique était satisfaisant. La faible résistance du modèle a rendu impossible toute procédure de biopsie ou traitement en raison de la mobilité particulièrement élevée du trocart dans le modèle. Le trocart s'est déplacé transversalement à travers la gélatine, ce qui n'a pas permis de stabiliser la fibre pendant la procédure. Enfin, la gélatine est très aqueuse et se déshydrate de manière significative, ce qui signifie que les tests n'ont pas pu être reproduits. De plus, le modèle était périssable par nature (Figure 3.3 et 3.4).

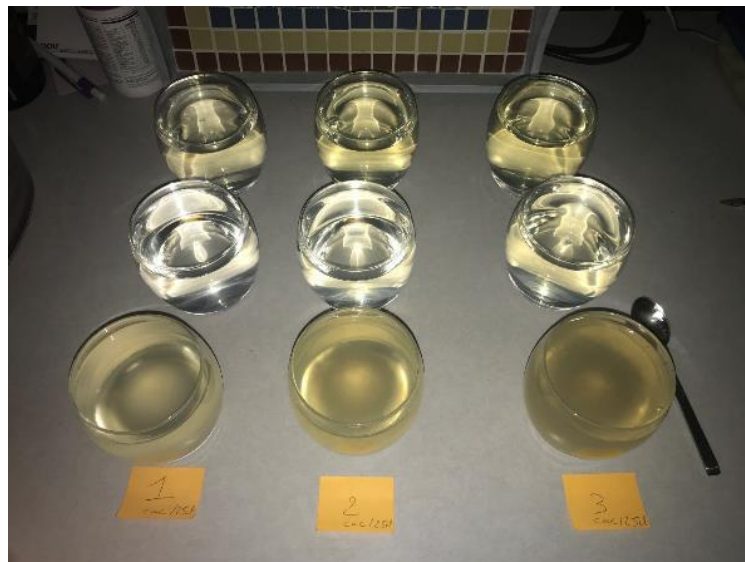


Figure 3.3 : Réalisation d'échantillons à base de gélatine de porc de type A (rangée 1) d'agar agar (rangée 2) et de gélatine de porc de type B (rangée 3)



Figure 3.4 : Visualisation échographique du tissu de dinde à travers l'agar agar et aspect du modèle au bout de 21 jours avec conservation à 4°C

Les dérivés du silicone ont constitué l'autre piste de recherche. La composition a été modifiée pour créer un modèle satisfaisant pour tester notre procédure. Plusieurs tests ont été réalisés avec des dosages différents.

L'effet de la lumière et de la chaleur sur les propriétés physiques du fantôme ont été étudiés. Le fantôme final était stable à toute température utilisée lors de la fabrication (testé à 20 ° C, 37 ° C et 67 ° C) mais aussi à des températures beaucoup plus élevées supérieures à 300 ° C (testées avec une torche à gaz), qui peuvent être atteintes pendant le traitement au laser. Pour pouvoir contrôler la réaction chimique et assurer la reproductibilité de nos fantômes, les experts de l'ENSIC ont été consultés et la réaction a été identifiée comme une réticulation à l'aide d'un catalyseur de Karstedt (Figure 3.5).

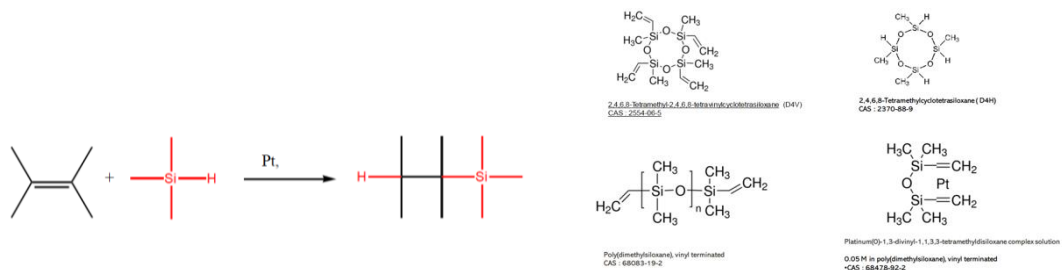


Figure 3.5 : Réaction de Karstedt, réaction hydrosilylation

La formule optimale était 200 ml de copolymère à base de D4V et D4 et 30 ml de copolymère à base de D4V, D4 et D4H, auxquels 3 g d'agar-agar ont été ajoutés (Figure 3.6, 3.7).

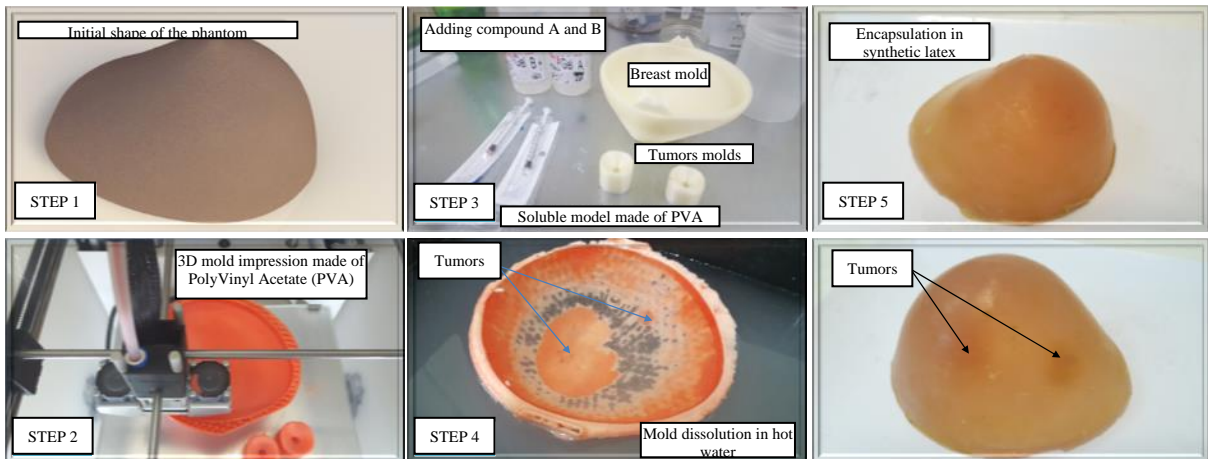


Figure 3.6 : Construction du fantôme

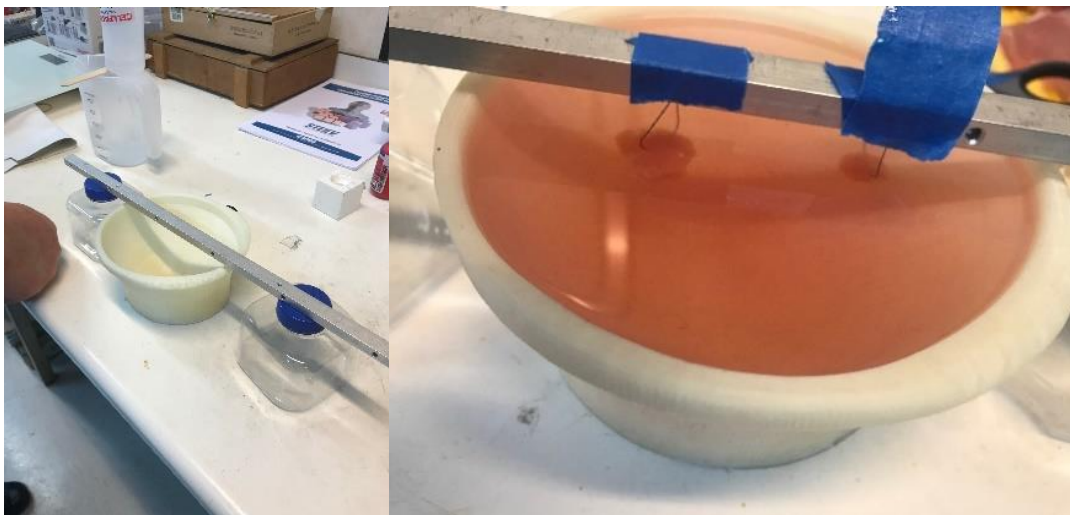


Figure 3.7 : Inclusion des tumeurs

L'aspect morphologique et échographique était satisfaisant, étant similaire au sein humain.

L'évaluation du radiologue lors de la ponction du modèle mammaire anthropomorphique expérimental a montré des caractéristiques comparables à celles d'une biopsie mammaire humaine.

La régénération du sein après l'introduction du trocart a facilité de multiples ponctions et le remplacement de l'aiguille pendant la procédure. Aucune altération du fantôme n'a été observée lors des manipulations.

Cependant, les valeurs d'élastographie étaient plus élevées à 112 kpa en moyenne, comparées à 30 kpa dans le sein humain (Figure 3.8).

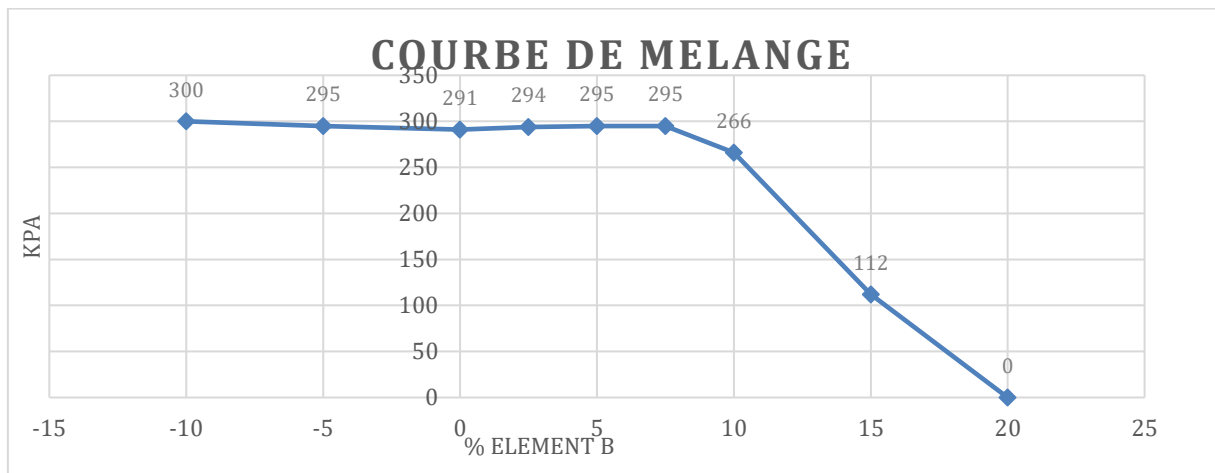


Figure 3.8 : Variation des valeurs d'élasticité en fonction de l'ajout du composant B du produit Cellpack

C'était un compromis afin de maintenir la mémoire de forme du sein. Cependant, la différence d'élasticité entre le modèle et la tumeur a permis de localiser facilement la tumeur, comme en pratique clinique.

Ces fantômes ont été utilisés pour effectuer les tests.

Une première analyse a été réalisée sur 18 inclusions à l'aide d'une sonde 2D classique (Figure 3.9, 3.10). La tumeur a été visualisée dans les 18 cas. Il a été possible d'atteindre le centre exact de la tumeur dans 61,1% des cas. Dans les sept autres cas, le décalage mesuré du point d'impact par rapport à la marge la plus proche était de moins de 2 mm (Tableau 3.1).

Tumeur	Grand axe(mm)	Centre atteint	Décalage (mm)
1	8	Oui	0
2	9	Oui	0
3	10	Non	1
4	9	Non	1
5	9	Oui	0
6	10	Oui	0
7	8	Oui	0
8	9	Oui	0
9	9	Non	1
10	10	Oui	0
11	9	Non	1
12	10	Oui	0
13	8	Oui	0
14	9	Non	2
15	9	Oui	0
16	9	Non	1
17	10	Non	2
18	8	Oui	0

Tableau 3.1 : Marquage thermique réalisé avec la sonde 2D + élastographie classique

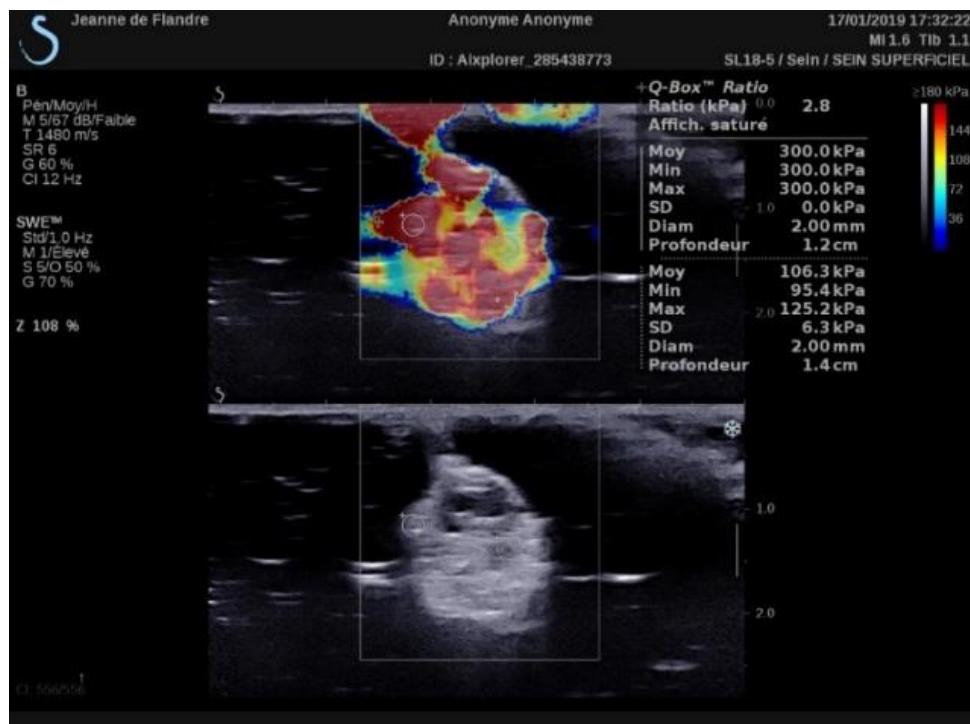


Figure 3.9 : Visualisation échographique 2D + élastographie d'une inclusion de gel d'une densité différente

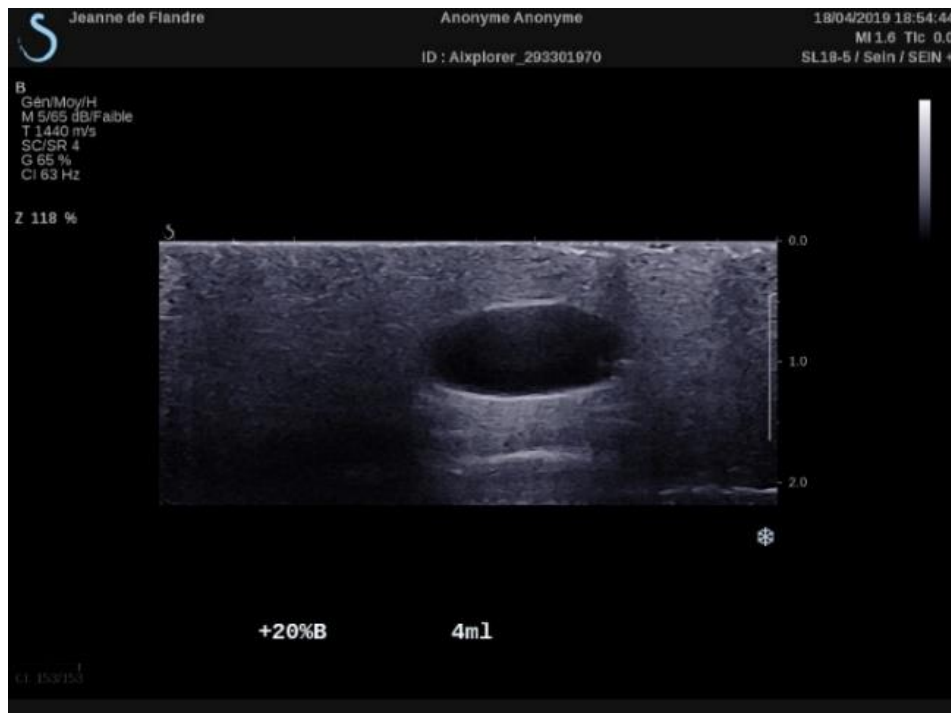


Figure 3.10 : Image d'inclusion liquide renouvelable et ponctionnable à volonté

A titre de comparaison, la sonde 3D de SuperSonic Imagine a été utilisée (Figures 3.11, 3.12).



Figure 3.11 : Procédure réalisée sous contrôle échographique avec la sonde 3D SuperLinear™ Volumetric SLV16-5

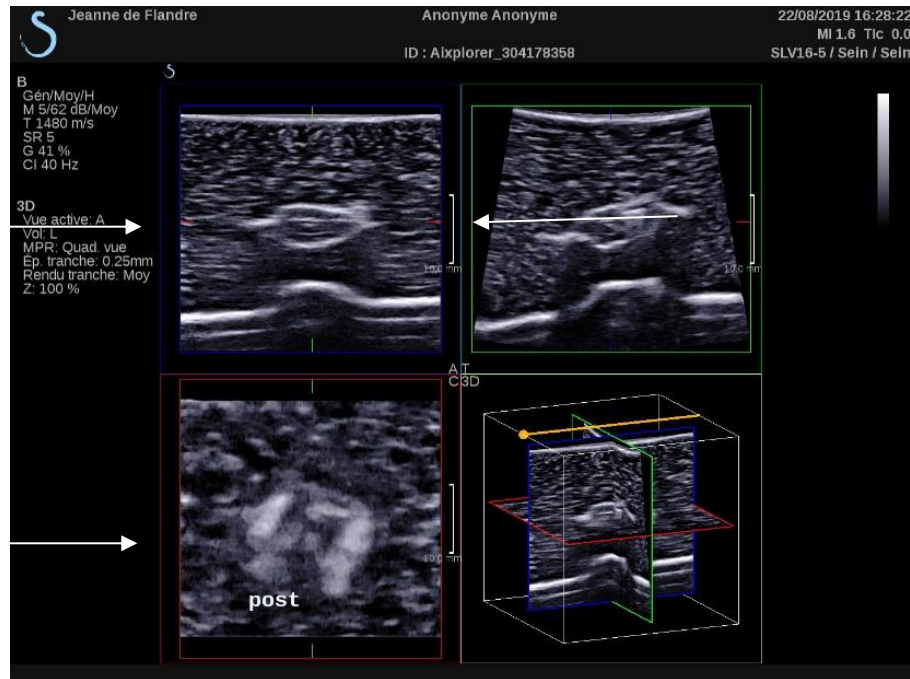


Figure 3.12 : Repérage per procédure du positionnement de la fibre à l'aide de l'échographie 3D (les flèches indiquent l'emplacement de la fibre)

L'identification par imagerie était possible dans tous les cas. Le centre de la tumeur a été atteint dans 93,75% des cas. La seule expérience qui a échoué au centre de la tumeur était à 3 mm de la marge la plus proche (Tableau 3.2). Sur la base des résultats d'une ANOVA, le type de sonde avait un impact significatif sur le décalage ($p = 0,025$). Une comparaison par paires a montré que la sonde 3D conduisait à une meilleure précision dans la localisation du centre de la tumeur à l'emplacement que la sonde 2D (décalage moyen estimé de 0,06 mm pour la sonde 3D contre 0,5 mm pour la sonde 2D) ($p = 0,025$).

Tumeur	Grand axe(mm)	Centre atteint	Décalage (mm)
1	9	Oui	0
2	10	Oui	0
3	8	Oui	0
4	9	Oui	0
5	9	Oui	0
6	9	Oui	0
7	7	Oui	0
8	8	Oui	0
9	9	Oui	0
10	9	Oui	0
11	9	Oui	0
12	10	Oui	0
13	8	Oui	0
14	9	Oui	0
15	10	Non	1
16	8	Oui	0

Tableau 3.2 : Marquage thermique réalisé à l'aide de la sonde 3D SuperLinear™ Volumetric SLV16-5

V. Discussion

La construction du fantôme mammaire était basée sur le postulat selon lequel il n'y avait pas de modèle adapté à une utilisation à long terme pour répéter des procédures de biopsies mammaires ou pour expérimenter des thérapies focales mini-invasives pour traiter les lésions mammaires localisées.

Les modèles publiés ou brevetés présentent plusieurs inconvénients. Ils ne sont pas réutilisables, ne constituent pas un modèle réaliste du sein humain ou ne supportent pas les modifications physico-chimiques nécessaires pour expérimenter des thérapies mini-invasives.

Plusieurs difficultés ont dû être surmontées pour développer un modèle stable dans le temps, résistant aux températures élevées et réutilisable.

Les modèles construits à base de gélatine et d'agar-agar ne convenaient pas. Des modèles à base de silicone ont donc été fabriqués. La première difficulté a été d'obtenir la bonne quantité de chaque composant pour reproduire un modèle crédible imitant le sein humain et permettant d'effectuer des gestes de ponction répétés. Les caractéristiques élastiques et «collantes» du mélange initial ont posé un obstacle à

l'introduction du trocart. Le modèle a été corrigé en modifiant les quantités et la composition des différents éléments. La deuxième difficulté était d'obtenir un modèle durable et résistant à la chaleur et à la lumière, et le dernier obstacle était d'obtenir un modèle mammaire échogène. Lorsque des polymères de silicone ont été utilisés, le modèle était complètement anéchogène, ce qui ne reflétait pas l'échogénicité d'un sein humain à tout âge. Pour le rendre échogène, de l'agar-agar a été ajouté. Cela n'a pas modifié les autres propriétés de notre modèle.

Cependant, le modèle présentait certaines limites. Les mesures d'élastographie étaient différentes de celles habituelles du sein humain. Cependant, la densité et, par conséquent, les valeurs d'élastographie du sein humain varient d'une femme à l'autre et d'un groupe d'âge à l'autre.

Enfin, même si notre fantôme est réutilisable, il a fallu l'ouvrir afin de vérifier la localisation de notre marquage thermique au laser. D'autres solutions sont à l'étude, telles que l'utilisation de cibles autres que les échantillons de dinde. Un tissu ressemblant à une tumeur qui est sensible à la chaleur serait un candidat approprié. Une autre solution serait d'utiliser une sonde spécialement conçue capable d'interagir avec le centre d'une tumeur au lieu d'une fibre laser.

Les procédures effectuées à l'aide d'un fantôme avec guidage par ultrasons ont montré de bonnes performances balistiques. Les ponctions réalisées sous le contrôle de la sonde 3D ont montré une meilleure acuité balistique.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Tout d'abord, toutes les cibles étaient identiques, clairement identifiables et relativement bien limitées à l'échographie, ce qui n'est pas toujours le cas dans la pratique courante. De plus, la procédure a été réalisée par un seul radiologue qui a utilisé, pour ces procédures, un seul type de matériel. Les résultats devraient être validés par d'autres radiologues chevronnés. La précision est augmentée par les ultrasons 3D, qui offrent des possibilités de positionnement particulièrement précises pour la fibre laser. De plus, l'utilisation de ces sondes de plus en plus largement dans les centres d'imagerie médicale facilite la reproductibilité de nos procédures. En effet, l'échographie 3D est d'apprentissage rapide. Le couplage des techniques ultrasonores actuelles, à savoir

l'échographie standard et l'élastographie, la 3D, permet un placement optimal de la fibre. Le mode Doppler et l'échographie de contraste qui n'ont pas été utilisés sur notre modèle, pourrait également être ajouté pour optimiser davantage la visualisation de la tumeur dans le cadre d'une approche multimodale.

Nos recherches ont abouti au développement d'un modèle mammaire anthropomorphe qui est cliniquement crédible et adapté aux procédures de thérapies focales percutanées. L'utilisation de sondes 3D a amélioré les performances balistiques de notre modèle.

VI. Conclusion

La construction de ce fantôme de sein a permis de définir les modalités de guidage du traitement. La prédiction, la dosimétrie et la balistique ayant été étudié, il est nécessaire de poursuivre ce travail par la définition du protocole clinique de réalisation de ce traitement qui va être présenté au chapitre suivant.

Production, design and evaluation of a novel reusable breast phantom for minimally invasive treatment experimentation of fibroadenoma and small breast and teaching US guided core needle breast biopsy

Yohan Kerbage 1,2, F Envain 2, Eric Kamus, Nadira Delhem, Anne Sophie Vignon 1,2, 3 Pierre Collinet 1,2, Serge Mordon1

Corresponding Author:

Dr Yohan Kerbage

1 avenue Oscar lambret

59000 Lille

Objective: Development of a breast phantom dedicated to simulation of US guided breast biopsies and minimally invasive treatment of breast pathology by laser interstitial thermotherapy

Material and method: A unique anthropomorphic breast phantom was created in the laboratory. The tumors were materialized by turkey tissue. According to the protocol the tumors had a major axis of 10 mm maximum. The monitoring was done by ultrasound guidance, we compared the use of classic 2D and 3D probes. The procedure included thermal marking using a 980 nm laser. The optical fiber was introduced through a 17 G needle. The laser power was 15W for 5 sec.

Results: The experimental breast phantom models were clinically and sonographically similar to the human breast, except for the higher elastography values in the case of our experimental model: 112 kpa vs 30 kpa in the human breast. In total, 17 ghosts were created with 34 tumors included. The imaging analysis was satisfactory in 100% of cases. The analysis was performed with the 2D probe on 9 phantoms (18 tumors) and with the 3D probe on 8 phantoms (16 tumors). Analysis of variance allowed us to conclude that the type of probe significantly impacts the results ($p = 0.025$). The pairwise comparison showed that 3D probe leads to a better precision in spotting than 2D probe (estimated average of the offset: 0.06 mm for the 3D probe versus 0.5 mm for the 2D probe) ($p = 0.025$).

Conclusion: We were able to precisely define a reproducible, accessible ultrasound monitoring procedure on a new model for biopsy and treatment.

Keywords : Phantom, breast, biopsy, laser, interstitial

Introduction

Particular care should be taken in the treatment of localized breast cancer. In fact, organized screening induces an increasingly early detection of small tumors. The currently recommended treatment is breast surgery under general anesthesia. In order to reduce the invasiveness of this treatment for tumors often considered to have a good prognosis, several teams are currently working on the use of minimally invasive therapies (25). These approaches are attractive on the experimental level but come up against an important difficulty which is the correct positioning of the system delivering the treatment in relation to the lesion (31). This problem is also due to the need for good training of radiologists and surgeons in biopsy and minimally invasive treatment of these small lesions. The creation of an experimental model close to reality would allow the development and implementation of a standardized and secure procedure. A review of the literature of existing breast models made it possible to distinguish different approaches. First, the use of food gelatin by the team of Sirtoli et al. (55), a piece of carrot symbolized the tumor, and the breast tissue was made of agar-agar (food gelatin). Likewise Gianoti et al used agar-agar gel to model the breast tissue and the tumor was materialized by an olive (56). These perishable and unstable phantoms find their interest only in occasional uses. Then we interested in phantoms marketed. These phantoms are made of Zerdine® or silicone derivative. They do not make it possible to carry out repeated punctures, in fact the puncture causes the product to dry out, which hardens and makes it unusable. Although closer to clinical reality, these systems are expensive and disposable. The search for another workable model led us to look for other more sustainable materials. The objective of our study was therefore to build a device to train future radiologists and surgeons in breast biopsy as well as in minimally invasive therapies currently being developed in breast pathology, in particular interstitial laser therapy developed in our unit.

Material and Methods

The creation of this model was dictated by several objectives. It was first necessary that the clinical perception be in line with clinical practice. The second requirement was the need to be able to adequately visualize the lesions included in the model on ultrasound. It was then necessary that this model be resistant over time in order to be able to reuse them at will for the realization of biopsies. Finally, heat resistance was essential since the minimally invasive therapies under study (apart from cryotherapy) are based on a thermal effect by heat. Different experimental approaches have been carried out in order to meet our objectives. The first experiments consisted of producing a model using food gelatin, which are those used in the context of several models described in the literature (55) (56). First, we made a series of phantoms based on food gelatin and agar-agar gel. The concentrations were as follows: for 20 cl of water we added either 5, 10 or 15 g of pork gelatin type A (Sigma Aldrich), pork gelatin type B (Sigma Aldrich) and food agar. Tumors were represented by 1 cm pieces of turkey included in the phantom. Molds were used to make “tumor volumes” of desired size and shape, and were solidified in a fridge. To make gels mimicking fat tissue, 1% gelatine and 0.5% agar-agar were mixed with the correct amount of deionized water, and the beaker with the mixture in a microwave oven was heated until the temperature reaches 70 ° C till all the gelatine and agar- agar dissolved. The mixture was cooled down to 40 ° C. Turkey samples were inserted into the phantom while the gel simulating fat tissue was still at 40 ° C. The whole phantom was left to cool to room temperature where it solidified. The time taken for preparing the phantom, including the cooling phase, was about 1 h. The second approach consisted in the production of phantoms using silicone derivatives. We made a mixture of 2 compounds, a copolymer based on D4V and D4 and another copolymer based on D4V, D4 and D4H (Figure 2). These 2 components could be found in Cellpack © power gel used for the insulation of electrical boxes. To materialize the tumors, we used turkey tissue. This choice is justified by the close clinical perception of a breast tumor (57–59). It is a tissue with optical and physical properties similar to the mammary gland. It was also easily identifiable tissue

on ultrasound. Finally, it authorized the performance of a biopsy but also a thermal marking by introducing the laser fiber into it. The tumors were turkey spheres 1 cm in diameter in order to comply with the indications that we retained for interstitial laser treatment but also to comply with situations of micro biopsies of small nodules. The method for making the anthropomorphic breast was as follows. The first step was the computer creation of a breast volume. A 3D mold was then created on CAD (computer aided design) software allowing this mold to be printed on a 3D printer. The gel is poured into the mold, modifying the recommended mixture thanks to collaboration with ENSIC. After multiple analyzes (NMR, SEC: size exclusion chromatography), with the help of ENSIC polymerists, we were able to understand the principle of this reaction and find the necessary additions.

Finally, agar-agar is added to the mixture in order to add a particulate compound to obtain a correct ultrasound visualization (standard ultrasound + elastography). Crosslinking is obtained in 15 minutes. The mold is then immersed in water inducing its dissolution and freeing the mammary phantom. The phantom is encapsulated with synthetic latex to allow handling. The phantom is obtained in total after 15 h. Liquid inclusions were performed with a needle under ultrasound control using water. The solid inclusions were made during the crosslinking phase. The models were then tested in heat at room temperature then in an incubator at 37 and 67 ° C, finally using a gas torch with maximum exposure to 300 ° C temperature. Resistance tests were used with UV insulator: 2590 LUX, Panasonic Model 300 (during the manufacturing phase and on finished product). Regarding the monitoring of tests and biopsies, ultrasound was used. We used the ultrasound machine: Aixplorer from supersonic imagine, 2D probe model: SuperLinear™ SL18-5, 3D probe SSIP model 900555: SuperLinear™ Volumetric SLV16-5. The introduction of the optical fiber was performed through a 10 cm Tuohy 17G epidural needle. A luer lock adapter previously placed along the optical fiber allowed its exact placement in place of the mandrel so that only the end of the optical fiber protrudes from the needle. The laser settings was set at 15 W during 5 seconds. 600 µm diameter bare fibers were used. The laser was a supplied GBOX-15B laser, it is a 980 nm laser with a maximum power of 15W. The settings were determined experimentally in order to create a precise thermal carbonization mark in

order to measure the positioning of the fiber with respect to the margins of the tumor. The radiologist performing the punctures did not take into account the manufacturing process and therefore did not know the site of the lesion *a priori*. The degree of opacity of the model did not allow visualization of the tumor through the model. The introduction of the fiber was performed by a senior radiologist.

The primary outcome is measurement of the point of impact relative to the margins of the tumor measured with a binocular magnifying glass. In order to determine if the type of probe has a significant impact on the results, we performed an analysis of variance (ANOVA). In the event of a significant effect, a pairwise comparison was performed (Tukey's test). The significance level was set at 0.05.

Results

Seventeen phantoms each containing 2 inclusions were produced: 34 tumors in total. Nine phantoms (18 tumors) were used for the evaluation with a classic 2D probe: SuperLinear™ SL 18-5 used in senology for ultrasound-guided puncture, 8 phantoms (16 tumors) were also used in comparison with the 3D SuperLinear probe™ Volumetric SLV16-5. We initially performed a model series using food gelatin with targets within the phantom made up of turkey tissue. The clinical aspect was far r from real life with a model lacking sufficient strength. On the other hand, the ultrasound appearance in standard ultrasound was satisfactory. The low resistance of the model made any biopsy procedure or treatment impossible due to the very high mobility of the trocar in the model. The trocar travels transversely through the gelatin which does not stabilize the fiber during the procedure. Finally, gelatin, which is very aqueous, dehydrates significantly, making the models unsatisfactory for the reproducibility of the tests. Furthermore, it was a perishable model by nature.

We then turned to phantoms derived from silicone. The composition has been modified in order to create a satisfactory model to test our procedure. Several tests were carried out with different dosages. We tested the addition of new products like titanium dioxide, then studied the effect of light and heat on the physical properties of this phantom. The final phantom was stable regardless of the temperature used, during manufacture (test

at 20 ° C, 37 ° C and 67 ° C) but also at much higher temperatures, above 300 ° (with a gas torch) on the final model that may occur during laser treatment (Figure 1). In order to be able to control the chemical reaction and ensure the reproducibility of our phantoms, we requested the expertise of the ENSIC (National School of Chemical Industries), we were able to find the reaction obtained, it is a crosslinking, using a Karstedt catalyst (Figure 2). The optimal formula was the use of 200 mL of copolymer based on D4V and D4 and 30 mL of copolymer based on D4V, D4 and D4H and then to add 3 g of agar-agar.

The morphological and ultrasound appearance was satisfactory, similar to the human breast. The radiologist's evaluation during the puncture of the experimental anthropomorphic breast model found characteristics comparable to that experienced during a human breast biopsy. Regeneration of the breast after introduction of the trocar allows multiple punctures and replacement of the needle during the procedure. No alteration of the phantom was observed during the manipulations. However, the elastography values were higher in the human breast 112 kpa on average vs. 30 kpa in the human breast, a compromise made in order to maintain the shape memory of the breast. However, the difference in elasticity between the model and the tumor made it possible to easily locate the tumor, as in clinical practice.

We decided to use these models to carry out our measurements. A first analysis was carried out with a conventional 2D probe on 18 samples. Of the 18 inclusions, the tumor could be visualized in 100% of cases. The exact center of the tumor could be reached in 61.1% of cases. In the remaining 7 cases, the measured offset of the point of impact with respect to the nearest margin was at minimum 2 mm.

Then in a comparative way, we used the 3D probe from Supersonic imagine. Imaging identification could be performed 100% of the time. Of the 16 inclusions, macroscopic analysis could be performed in 100% of cases. The center of the tumor was reached in 93.75% of cases. The only experimentation who failed the center of the tumor was at 3 mm of the nearest margin. The results of ANOVA (analysis of variance) allowed us to conclude that the type of probe significantly impacts the shift ($p = 0.025$). The pairwise comparison showed that the 3D probe leads to better accuracy in the location than the 2D probe (estimated average of the shift: 0.06 mm for the 3D probe versus

0.5 mm for the 2D probe) ($p = 0.025$).

Discussion

The construction of the breast phantom started from the postulate that there was no model suitable for long-term use both for teaching breast puncture-biopsy procedures and for experimenting with minimally invasive focal therapies for treating localized breast lesions. The models published in the literature or patented have the disadvantage of not being reusable, of not being realistic compared to the human breast or of not supporting the physicochemical modifications necessary during the experimentation for minimally invasive therapies. Several difficulties had to be overcome in order to develop a model that is stable over time, resistant to high temperatures and reusable as desired. The models we made based gelatin and agar-agar were not appropriate. We therefore opted for a silicone-based model. The first difficulty was to obtain the right dosage between each component to reproduce a credible model compared to the human breast and allowing repeated puncture gestures to be performed. The elastic and "sticky" characteristics of the initial mixture was an obstacle to the introduction of the trocar which was unacceptable. The corrections could be obtained by modifying the dosage and the composition of the various elements of our model. The second difficulty was to obtain a durable model over time, resistant to heat and light. Finally, the last obstacle was to obtain an echogenic breast model. Indeed, using only silicone polymers the model was completely anechoic, which absolutely did not reflect the echogenicity of a human breast regardless of age. In order to make it echogenic, we therefore added an organic compound in the form of agar-agar. This did not alter the other properties of our model. Our model had certain limitations, however. The elastography measurements were different from that usually measured in the human breast. However, the breast is an organ whose density and therefore elastography values vary according to each individual, each woman and each age. Finally, even if our model is reusable, it was necessary for checking accuracy of our biopsies to open it. We thus are investigating to find a solution, like using other targets than turkey samples. A tumor like tissue

sensible to heat would be an appropriate candidate. The other solution would be to use another solution than a laser fiber. A specially designed probe capable of interacting with the center of a tumor is the alternative.

Regarding our ballistic evaluation results, this became part of the guidance of biopsies or treatment with LITT. The procedures performed showed good ballistic performance when using the phantom with ultrasound guidance. The punctures performed under the control of the 3D probe showed better ballistic acuity. However, these results should be interpreted with caution. First of all, all the targets were identical, clearly identifiable and quite well limited on ultrasound, which is not always the case in current practice. In addition, the procedure was only performed by a single radiologist experienced with the use of a single type of equipment (ultrasound probe, etc.). These results must therefore also be validated by other senior radiologists but also benefit from a specific evaluation for the benefit to be expected in terms of training. 3D ultrasound provides particularly precise positioning possibilities for the optical fiber, drastically increasing precision. Moreover, their democratization in the different centers facilitates the reproducibility of our procedure. Indeed, the learning curve of 3D ultrasound is particularly rapid. Per-treatment imaging control was performed in the various studies by ultrasound, stereotaxis and MRI. In the first 2 cases, to our knowledge it was a 2D plane which could not guarantee precisely to find the geometric center of the tumor. In the case of MRI, the heat released did not allow effective monitoring of the tumor during treatment (60). In addition, MRI still sometimes suffers from accessibility problems, and the cost of the procedure increases considerably without increasing the efficiency of the procedure. The coupling of current ultrasound techniques: namely standard ultrasound as well as elastography with 3D visualization allows optimal placement of the fiber. The doppler mode not used here in our model could also be added in order to further optimize the visualization of the tumor in this multimodal approach.

Conclusion

Our research has enabled the development of an anthropomorphic breast model that is clinically credible and suitable for ultrasound-guided puncture biopsy procedures. The use of 3D probes allowed better ballistic performance using our model. Our model is now available for clinical training and breast radiology. The objective now is to evaluate the properties of this model in mammography and MRI for use in training.

CHAPITRE 4 : PROTOCOLE CLINIQUE

L'ensemble des données détaillées précédemment concernant l'éligibilité de ce traitement ainsi que les résultats des expérimentations ont conduit à l'élaboration d'un protocole clinique (détaillé ci-dessous). Ce projet, compte tenu des délais réglementaires, ainsi que de la nécessité de compléter le financement doit débiter fin d'année 2022. Un dossier est en cours de constitution pour dépôt au comité de protection des personnes.

Concernant les financements une lettre d'intention pour un PHRC va être soumise. La société d'accélération du transfert de technologie (SATT Nord) a accueilli récemment favorablement notre projet et des discussions sont en cours pour une collaboration.

Cette étude sera réalisée au CHRU de Lille au sein des services d'imagerie de la femme et de chirurgie gynécologique.

PROTOCOLE

Objectifs :

Démontrer que la thermothérapie interstitielle par laser percutané permet une ablation complète des petits cancers du sein (taille ≤ 10 mm, IB)

Critère de jugement principal :

Ablation complète de la tumeur à l'examen anatomopathologique définie selon les recommandations de l'American Society of Breast Surgeons ; berges encrées indemnes de prolifération tumorale.

Critères de jugement secondaires :

- Complications péri et post-interventionnelles survenues depuis l'intervention par laser jusqu'au jour de la chirurgie.
- Satisfaction sur la prise en charge par laser (échelle de Likert à 4 modalités)
- Douleur (EVA)
- Qualité de vie
- Comparaison volume tumoral traité et marges d'exérèse

Détail des effets secondaires :

- Sensation de chaleur locale
- Douleur
- Hyperthermie
- Saignement
- Emphysème sous-cutané
- Brûlures
- Modification de coloration des téguments
- Autres

Critères d'inclusion :

- Patiente âgée de plus de 18 ans et bénéficiant d'une couverture sociale
- Patiente devant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale première conservatrice avec repérage tumoral pré-opératoire
- Patiente ayant pris connaissance de la note d'information et ayant signé le consentement éclairé
- Patientes atteinte d'un carcinome non spécifique de taille ≤ 10 mm
- Patiente présentant une tumeur unifocale
- Nodule bien défini en échographie
- Grade, statut HER 2, Ki 67 et statut des récepteurs hormonaux connus

Critères d'exclusion :

- Homme
- Cancer inflammatoire
- Distance peau-masse < 10 mm
- Distance-fascia < 10 mm
- Envahissement ganglionnaire suspecté à l'imagerie
- Carcinome triple négatif
- Patiente avec un antécédent de cancer du sein homolatéral
- Patiente ayant bénéficié d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie néoadjuvante
- Cancer du sein multifocal ou multicentrique
- Cancer du sein bilatéral
- Cancer du sein métastatique
- Patiente vulnérable : femme enceinte ou allaitante, personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire, majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer son consentement.

Méthode :

Il s'agit d'une étude pilote à un bras évaluant l'efficacité et l'innocuité de la thermothérapie interstitielle par laser percutané pour la résection des cancers du sein de petite taille. Une consultation médicale spécialisée sera prévue au jour 1 (J1) afin d'exposer le traitement standard et par laser pour chaque patiente éligible. Après avoir obtenu le formulaire de consentement signé, toutes les patientes éligibles seront traitées par thérapie laser interstitielle. Le traitement par laser sera programmé entre le jour 1 (J1) et le jour 15 (J15).

- Évaluation par imagerie

Les patientes dont l'imagerie diagnostique a été réalisée dans un centre extérieur à celui du traitement seront à nouveau évaluées dans le centre de traitement afin de confirmer le diagnostic, l'absence d'autres lésions et l'absence de contre-indication à un traitement par laser. Les modalités de ces nouveaux examens d'imagerie sont laissées à la discrétion des radiologues recevant les patientes mais une échographie devra obligatoirement être réalisée.

- Modalités du traitement

- o Lieu du traitement

Le traitement se déroulera dans une salle d'intervention dédiée à l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille. L'ensemble des mesures de protections sera mis en œuvre et une signalétique adaptée sera installée. Des lunettes de sécurité seront fournies aux patientes et à toutes les personnes présentes dans la salle de traitement.

o Installation de la patiente

Les patientes seront installées en décubitus dorsal. L'anesthésie locale sera réalisée par injection locale de Xylocaïne 5mg/mL en l'absence de contre-indication.

o Modalités de repérage de la tumeur

L'identification de la tumeur sera faite en utilisant l'échographie afin de valider la bonne visibilité de la lésion et l'absence de contre-indication au traitement. Les réglages et les modes utilisés seront laissés à la discrétion du radiologue réalisant le traitement. Ces réglages seront enregistrés et un enregistrement vidéo du guidage échographique sera réalisé.

o Modalités de traitement par laser

La fibre laser sera insérée au centre de la tumeur sous repérage échographique par un radiologue expert en pathologie mammaire ainsi qu'en prélèvements percutanés. Le traitement sera effectué par un laser 980 nm à une puissance de 4W pendant 150s. Ces paramètres assurent l'ablation complète de la tumeur. Le traitement sera surveillé par échographie.

o Modalités de surveillance post traitement

La patiente sera surveillée pendant trente minutes après l'intervention. Tous les patients auront un examen hebdomadaire des seins jusqu'à la chirurgie. Tous les effets secondaires apparaissant entre le traitement par laser et la procédure chirurgicale seront recueillis et classés selon la classification de Clavien-Dindo. La chirurgie devra être effectuée dans les 28 jours après le traitement par laser et au moins une semaine après la procédure laser. Une nouvelle imagerie mammaire par échographie et mammographie sera réalisée une semaine après le traitement par laser et avant la chirurgie afin de définir l'aspect tumoral post-interventionnel en imagerie.

o Chirurgie

Un repérage pré opératoire de la lésion sera réalisé avant la chirurgie. La chirurgie sera réalisée sous anesthésie générale. Une tumorectomie conventionnelle avec prélèvement du ganglion sentinelle sera effectuée en suivant toutes les étapes recommandées. Les chirurgiens, choisiront le type d'incision et la technique d'oncoplastie éventuelle en fonction de la taille des seins et de la localisation tumorale. La tumeur réséquée sera adressée pour un examen anatomopathologique après orientation selon les modalités habituelles. La résection complète sera évaluée par examen anatomopathologique. Le suivi standard recommandé sera effectué après la chirurgie (examen clinique tous les 4 mois et imagerie annuelle).

o Traitements adjuvants

Toutes les thérapies adjuvantes potentiellement indiquées (radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie et traitement anti-HER2) seront effectuées selon les recommandations en vigueur et validées en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Matériel :

- Dispositif laser

Notre dispositif médical comprend trois éléments.

- o Un laser à diode de 980 nm qui fonctionne sur une large plage de puissance entre 2 et 12 Watts.
- o Une fibre laser à tir direct de 600 µm
- o Un dispositif d'insertion

Pour conclure que la thermothérapie laser interstitiel percutané est faisable, aucune résection incomplète ne doit être observée. Tous les résultats anatomopathologiques seront fournis au comité de surveillance de la sécurité, qui décidera de mettre fin à l'étude ou de la poursuivre. En prévoyant que tous les patients traités par thermothérapie interstitielle par laser percutanée auront une résection complète qui n'est pas due au hasard, l'estimation de la taille de l'échantillon a été calculée pour

démontrer une sécurité de procédure acceptable dans cette étude pilote à un bras. La sécurité a été définie comme tout événement classé par Clavien-Dindo ≥ 1 , qui s'est produit entre l'intervention au laser et la résection chirurgicale. Les hypothèses testées sont $P \geq 0.30$ comme hypothèse nulle par rapport à l'alternative que $P \leq 0.10$. Avec un test exact unilatéral pour la proportion (puissance = 80%, $\alpha = 5\%$), 28 patients seront nécessaires.

- Bénéfices attendus :

- Absence d'anesthésie générale
- Diminution de la morbidité de traitement
- Réduction des séquelles esthétiques
- Réduction des séquelles douloureuses

- Bénéfices de santé publique attendus :

- Réduction de la durée du séjour à l'hôpital
- Diminution des coûts (coût de traitement standard estimé : 2000 euros, traitement par laser : 500 euros)

DISCUSSION

La première partie de ce travail a permis d'identifier le seuil d'1 cm comme seuil de taille tumorale maximal pouvant être éligible à ce traitement en termes d'efficacité carcinologique et de sécurité de traitement. Sur la base de nos expériences *ex vivo* et *in vivo*, il a été montré que la configuration optimale était l'utilisation du laser 980 nm à 4 W avec des fibres à tir direct pour une durée de traitement minimum de 150 s.

Le deuxième objectif était de développer un modèle informatique prédictif pour montrer la sécurité de la procédure dans cette indication. Ce modèle a montré une bonne corrélation avec les données expérimentales, démontrant ainsi une bonne prévisibilité de la nécrose.

Un fantôme de sein a enfin été construit afin de valider les modalités de guidage du traitement.

Un dispositif de traitement et une étude clinique sont en développement pour mettre en pratique les résultats de cette recherche, néanmoins plusieurs éléments doivent être discutés pour mettre en perspective ce traitement sur le plan fondamental et clinique.

I. Aspects fondamentaux

La construction du modèle informatisé permet maintenant de simuler de nombreux scénarios. Il est possible de modifier les valeurs de variables telles que la longueur d'onde, le niveau de puissance, le type de fibre et le type de tissu. Cela permet non seulement d'individualiser les soins mais aussi de garantir la sécurité du traitement sans avoir à tester plusieurs scénarios sur les animaux. Le modèle peut être utilisé pour informer un praticien des paramètres optimaux pour effectuer l'ablation d'une tumeur d'une taille donnée avec un degré de précision donné. Ce travail montre qu'en combinant une approche théorique et expérimentale, il est possible de générer des modèles prédictifs des dommages thermiques en thérapie interstitielle au laser.

Les recherches ont abouti au développement d'un modèle mammaire

anthropomorphe qui est cliniquement crédible et adapté aux procédures de biopsie par ponction guidée par échographie. L'utilisation de sondes 3D a amélioré les performances balistiques de notre modèle. Même si cela ne constituait pas le but initial de ce modèle ses propriétés macroscopiques ont vite fait émerger les possibilités de son utilisation bien plus large que pour nos expérimentations. En effet, son utilisation pour la formation des radiologues et des chirurgiens aux gestes de biopsie, cytoponction ou repérage est particulièrement intéressante. Il s'agit d'un modèle à coût faible de fabrication aisée, réutilisable, avec la possibilité d'intégrer tout type de d'anomalie mammaire. Par ailleurs, sa consistance proche de la glande mammaire humaine permet d'envisager son utilisation pour la formation de l'ensemble des praticiens amenés à prendre en charge ces patientes.

II. Aspects cliniques

Les paramètres de traitement ainsi que les modalités de guidage ont donc été défini par ce travail. Les modalités actuelles de traitement sont peu propices à une utilisation de manière ergonomique. C'est pourquoi l'objectif est donc de se conformer au plus proche des dispositifs utilisés pour la réalisation de biopsie mammaire. Les paramètres de traitements identifiés dans ce travail de recherche se base sur l'utilisation de faibles puissances ce qui peut permettre sur un plan technique une miniaturisation importante tel que décrit figure 4.1.

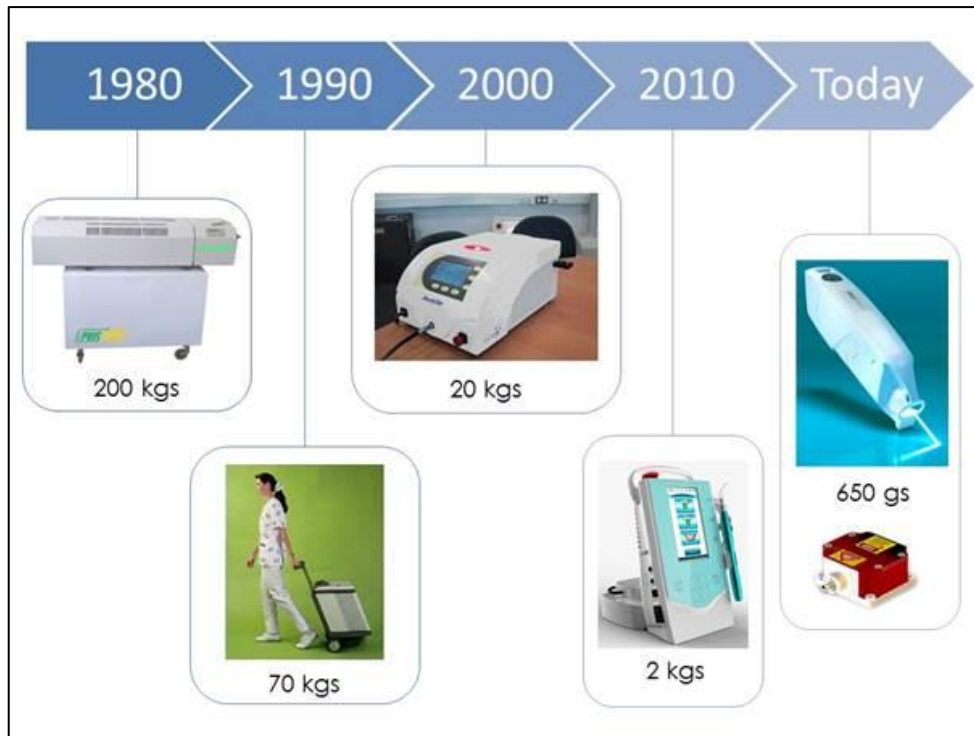


Figure 4.1 : Evolution des lasers médicaux (66)

Par ailleurs, le temps de traitement de quelques minutes nécessite tout de même une bonne ergonomie pour l'opérateur pour son confort mais aussi de manière évidente pour éviter les déplacements de la fibre en cours de traitement pouvant entraîner des erreurs de traitement.

L'échographie a été retenue comme modalité d'imagerie privilégiée pour guider le traitement. Comme décrit dans le chapitre 1, il s'agit d'un examen dont l'utilisation est aisée sur un plan pratique et ergonomique. De plus, il s'agit d'un examen non irradiant donc les perspectives de développement technique sont intéressantes. Le développement des sondes 3D/4D, des modes doppler ainsi que de l'élastographie laissent envisager l'échographie comme un examen permettant autant le guidage que le monitoring du traitement. Pour autant, il s'agit d'un examen opérateur dépendant et qui requiert de garder la sonde dans une position stable pendant la durée de traitement.

L'écueil principal du traitement par LITT est l'impossibilité de vérification en anatomopathologie de la réalisation d'une ablation complète de la tumeur ainsi que le risque de sous traitement d'une lésion identifiée comme localisée en imagerie. Il est

donc primordial que les patientes bénéficiant de cette technique aient une évaluation en imagerie mammaire par une équipe experte. De plus, l'indication du traitement doit relever d'une collaboration avec l'ensemble des acteurs qui prennent en charge la patiente et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Enfin, le traitement doit aussi reposer sur un binôme radiologue-chirurgien expert afin d'identifier conjointement l'accessibilité au traitement par LITT de chaque lésion.

Le traitement chirurgical classique comprend l'exérèse de la tumeur ainsi que la recherche, en cas de lésion infiltrante, du ganglion sentinelle. Cette procédure est actuellement réalisée sous anesthésie générale (61). Dans l'optique de la réalisation du traitement par LITT ce prélèvement devrait être réalisé sous anesthésie locale. Plusieurs études ont été publiées sur le sujet. On retiendra l'étude de Kashiwagi et al. menée chez 56 patientes. Il s'agissait de procédures réalisées chez des patientes avant chimiothérapie néoadjuvante. Le ganglion sentinelle a pu être retrouvé dans 100 % des cas (repérage par injection de vert d'indocyanine au niveau mammaire) et aucune conversion en anesthésie générale n'a été requise. Si la réflexion devait être menée encore plus loin, ce traitement pourrait être envisageable dans des parcours de diagnostic et prise en charge en 1 jour, dont le développement est en cours dans plusieurs structures hospitalières.

Le développement de cette technique doit aussi faire envisager d'éventuelles modifications de pratique concernant la prise en charge adjuvante. En cas de mastectomie partielle, une radiothérapie adjuvante mammaire est indiquée dans la quasi-totalité des cas. Le traitement par thérapie laser interstitielle ne doit pas raisonnablement remettre en cause cette prise en charge. En effet, la radiothérapie mammaire a pour but de diminuer le taux de récurrence locale, qui n'est a priori ni augmenté, ni diminué après un traitement par LITT (62–65). Enfin, l'utilisation des autres thérapies adjuvantes, en cas de lésions infiltrantes, n'a pas non plus de raison d'être modifiée. Il est même plutôt envisageable de pouvoir raccourcir le délai d'initiation de la chimiothérapie du fait d'un plus faible taux de complications post chirurgicales, même si ce taux est faible en cas de prise en charge de tumeurs de petite taille et que l'indication de la chimiothérapie est peu retenue dans ces

configurations.

La surveillance est aussi à anticiper dans le cadre de ce traitement. L'objectif étant l'ablation complète de la maladie, il n'y a pas lieu d'envisager une modification de la surveillance. Pour autant, l'aspect post thérapeutique en imagerie n'a pas été spécifiquement évalué et nécessitera des études complémentaires. A ce titre, il est probable que plusieurs modalités d'imagerie devront être utilisées pour différencier les remaniements post thérapeutiques d'éventuelles récurrences.

III. Perspectives

Les perspectives de ce travail s'inscrivent dans la réalisation d'un essai clinique mais aussi dans son orientation vers un projet plus fondamental concernant l'utilisation potentiel de l'effet abscopal. L'effet abscopal de la radiothérapie est connu depuis plusieurs années (1953). La physiopathologie n'est pas complètement élucidée mais consisterait essentiellement en un relargage de substances composant la tumeur (fragments protéiques). Ces composants seraient ensuite à l'origine d'une activation de la réponse immunitaire de l'hôte essentiellement représenté par l'augmentation du taux de lymphocyte tumoraux et péri-tumoraux et une réponse interféron de type 1. Cette réponse immunitaire est à l'origine d'une réaction de l'hôte contre la tumeur. En clinique, cela explique notamment qu'un traitement par radiothérapie d'une métastase osseuse permet d'obtenir chez certains patients un effet sur une métastase hépatique synchrone. Les quelques travaux menés en pathologie mammaire évoquent une augmentation des lymphocytes CD8 et des macrophages CD68 au sein de la tumeur et une augmentation des CD20, CD68 et CD83 sur les berges tumorales (24,67). L'objectif global de notre travail est de développer un traitement par laser interstitielle des cancers du sein. La preuve d'un bénéfice supplémentaire en termes de récurrence loco-régionale, ou à distance, pourrait être un argument de choix pour le développement de cette technique. Concernant les tumeurs localisées, l'étude de la réponse immunitaire in situ et par prélèvements sanguin est envisagée. Pour des tumeurs avancées ou métastatique la réalisation de ce traitement (non pas à visée

ablative mais à visée d'immunostimulation) en adjonction d'une immunothérapie peut offrir des perspectives intéressantes. Ces projets sont en cours de développement au sein de l'unité qui a récemment rejoint une équipe CNRS (U703) dont l'étude de la réaction immunitaire dans le cadre du cancer est la thématique de recherche principale.

Enfin, la recherche fondamentale sur le développement ou l'exploitation de modalités d'imagerie de nouvelle génération pourrait apporter un réel bénéfice dans le guidage et le monitoring du traitement. Des partenariats sont en cours d'élaboration notamment avec l'équipe CNRS 8520 développant des technologies basées sur l'imagerie et les thérapeutiques microondes.

CONCLUSION

Les tumeurs de taille inférieure à 10 mm sont la cible de choix du traitement par thermothérapie laser interstitielle. Il doit de plus s'agir de tumeurs bien définies en imagerie, puisque le bon positionnement de la fibre au sein de la tumeur est une condition indispensable à la réussite du traitement. Cette taille tumorale permet d'obtenir une ablation complète de la tumeur tout en réalisant un traitement en sécurité vis-à-vis du reste du parenchyme mammaire, du revêtement cutané et du plan profond. Cet objectif thérapeutique répond aussi à la nécessité d'un traitement acceptable pour la patiente mais aussi pour l'opérateur. En utilisant, un laser de longueur d'onde 980 nm et une fibre à tir direct de 600 µm, la durée de traitement nécessaire est de 150 s. Ceci permet donc de rendre ce traitement acceptable. La modalité de guidage de cette thérapie privilégiée dans ce travail est l'échographie. La durée de traitement court permet à l'opérateur de guidée efficacement la procédure avec une bonne ergonomie. Pour autant ce travail n'a pas permis de finaliser le dispositif de traitement dans sa globalité. Il sera nécessaire qu'il soit le plus compacte et pratique possible pour en apprécier son utilisation. Un essai clinique de faisabilité est nécessaire pour son développement.

Plusieurs données, tels que la douleur pendant et après le traitement, les modifications esthétiques, ne pourront être appréciées que lors de la réalisation d'un essai clinique et permettront de valider les résultats précliniques prometteurs.

FIGURES

Figure 1.1 : Stade PTNM/AJCC 2018 du cancer du sein (2010).....	7
Figure 1.2 : Classification et signatures moléculaires des cancers du sein (Lacroix-Triki, 2017).....	8
Figure 1.3 : Interaction laser-tissu.....	12
Figure 1.4 : Spectre d'absorption des principaux chromophores.....	12
Figure 1.5 : Fibre à tir direct à gauche et fibres diffusantes à droite.....	15
Figure 1.6 : Représentation schématique du profil d'émission des fibres laser et du dommage thermique induit.....	15
Figure 2.1 : Dispositif de réchauffement et maintien au chaud pour les traitements expérimentaux ex vivo.....	33
Figure 2.2 : Étude de la nécrose après traitement laser sur muscle de dinde ex vivo..	35
Figure 2.3 : Pièce de mastectomie après fixation dans le formol.....	36
Figure 2.4 : Aspect histologique de la nécrose	37
Figure 2.5a : Tissu mammaire nécrosé 2.5b : tissu mammaire sain.....	37
Figure 3.1 : Sonde 2D SuperLinear™ SL18-5.....	57
Figure 3.2 : Sonde 3D SuperLinear™ Volumetric SLV16-5.....	57
Figure 3.3 : Réalisation d'échantillons à base de gélatine de porc de type A) (rangée 1), d'agar agar (rangée 2) et de gélatine de porc de type B (rangée 3)	58
Figure 3.4 : Visualisation échographique du tissu de dinde à travers l'agar agar et aspect du modèle au bout de 21 jours avec conservation à 4°C.....	59
Figure 3.5 : Réaction de Karlstedt, réaction hydrosilylation.....	59
Figure 3.6 : Construction du fantôme.....	60
Figure 3.7 : Inclusion des tumeurs.....	60
Figure 3.8 : Variation des valeurs d'élasticité en fonction de l'ajout du composant B du produit Cellpack.....	61
Figure 3.9 : Visualisation échographique 2D + élastographie d'une inclusion de gel d'une densité différente.....	62
Figure 3.10 : Image d'inclusion liquide renouvelable et ponctionnable à volonté.....	63
Figure 3.11 : Procédure réalisée sous contrôle échographique avec la sonde 3D SuperLinear™ Volumetric SLV16-5.....	63

Figure 3.12 : Repérage per procédure du positionnement de la fibre à l'aide de l'échographie 3D (les flèches indiquent l'emplacement de la fibre).....**64**

Figure 4.1 : Evolution des lasers médicaux**89**

TABLEAUX

Tableau 1 : Aspects pratiques des différents traitements focaux appliqués au traitement du cancer du sein.....	10
Tableau 3.1 : Marquage thermique réalisé avec la sonde 2D + élastographie classique.....	62
Tableau 3.2 : Marquage thermique réalisé à l'aide de la sonde 3D SuperLinear™ Volumetric SLV16-5.....	65

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.
2. Lastier D, Salines E, Rogel A. Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France : résultats 2009, évolutions depuis 2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012, 12 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.
3. Penault-Llorca F, Radosevich-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology (Phila)*. févr 2017;49(2):166-71.
4. Classification et signatures moléculaires des cancers du sein en 2016. N. Joyon, M. Lacroix-Triki. Disponible sur <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25293.pdf>.
5. Cancer du sein, du diagnostic au suivi, mars 2016, Inca. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/content/download/164989/2115178/file/Cancer-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi-20161129.pdf>.
6. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*. 19 mai 2006;367(9522):1618-25.
7. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg*. nov 1998;41(5):471-81.
8. Van Esser S, van den Bosch MAAJ, van Diest PJ, Mali WTM, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R. Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: an overview of current literature. *World J Surg*. déc 2007;31(12):2284-92.
9. Elias Z, Powers SK, Atstupenas E, Brown JT. Hyperthermia from interstitial laser irradiation in normal rat brain. *Lasers Surg Med*. 1987;7(4):370-5.
10. Mensel B, Weigel C, Hosten N. Laser-induced thermotherapy. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer*. 2006;167:69-75.
11. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *The Neurologist*. juill 2003;9(4):180-8.
12. Higuchi N, Bleier AR, Jolesz FA, Colucci VM, Morris JH. Magnetic resonance imaging of the acute effects of interstitial neodymium:YAG laser irradiation on tissues. *Invest Radiol*. oct 1992;27(10):814-21.

13. Svaasand LO, Ellingsen R. Optical penetration in human intracranial tumors. *Photochem Photobiol.* janv 1985;41(1):73-6.
14. Ritchie KP, Keller BM, Syed KM, Lepock JR. Hyperthermia (heat shock)-induced protein denaturation in liver, muscle and lens tissue as determined by differential scanning calorimetry. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* oct 1994;10(5):605-18.
15. Colin P, Nevoux P, Marqa M, Auger F, Leroy X, Villers A, et al. Focal laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in Dunning R3327-AT2 rat prostate tumour. *BJU Int.* févr 2012;109(3):452-8.
16. 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 janv 2009;54(1):29-44.
17. Norred SE, Johnson JA. Magnetic resonance-guided laser induced thermal therapy for glioblastoma multiforme: a review. *BioMed Res Int.* 2014;2014:761312.
18. Rahmathulla G, Recinos PF, Kamian K, Mohammadi AM, Ahluwalia MS, Barnett GH. MRI-guided laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology: a review of its current clinical applications. *Oncology.* 2014;87(2):67-82.
19. Minhaj AM, Mann F, Milne PJ, Denham DB, Salas N, Nose I, et al. Laser interstitial thermotherapy (LITT) monitoring using high-resolution digital mammography: theory and experimental studies. *Phys Med Biol.* 21 août 2002;47(16):2987-99.
20. Robinson DS, Parel JM, Denham DB, González-Cirre X, Manns F, Milne PJ, et al. Interstitial laser hyperthermia model development for minimally invasive therapy of breast carcinoma. *J Am Coll Surg.* mars 1998;186(3):284-92.
21. Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Götberg S, Ingvar C, Stenram U, Tranberg K-G. Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* juill 2008;34(7):739-45.
22. Stafford RJ, Fuentes D, Elliott AA, Weinberg JS, Ahrar K. Laser-induced thermal therapy for tumor ablation. *Crit Rev Biomed Eng.* 2010;38(1):79-100.
23. Carpentier A, McNichols RJ, Stafford RJ, Itzcovitz J, Guichard J-P, Reizine D, et al. Real-time magnetic resonance-guided laser thermal therapy for focal metastatic brain tumors. *Neurosurgery.* juill 2008;63(1 Suppl 1):ONS21-28; discussion ONS28-29.

24. Pantaleone C, Dymling S, Axelsson J. Optical fiber solutions for laser ablation of tissue and immunostimulating interstitial laser thermotherapy – Product development in the network of developers, industry and users. *Photonics Lasers Med.* 2015;5(1):69-75.
25. Apesteguía Ciriza L, Ovelar Ferrero A, Alfaro Adrián C. [Review of interventional radiology techniques in breast disease]. *Radiología.* juin 2011;53(3):226-35.
26. Zhao Z, Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: a systemic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* déc 2010;36(12):1149-55.
27. Fornage BD, Hwang RF. Current status of imaging-guided percutaneous ablation of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* août 2014;203(2):442-8.
28. Huston TL, Simmons RM. Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. *Am J Surg.* juin 2005;189(6):694-701.
29. Hall-Craggs MA, Vaidya JS. Minimally invasive therapy for the treatment of breast tumours. *Eur J Radiol.* avr 2002;42(1):52-7.
30. Vlastos G, Verkooijen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *The Oncologist.* janv 2007;12(1):1-10.
31. Kerbage Y, Betrouni N, Collinet P, Azaïs H, Mordon S, Dewalle-Vignion A-S, et al. Laser interstitial thermotherapy application for breast surgery: Current situation and new trends. *Breast Edinb Scotl.* juin 2017;33:145-52.
32. Harris JA, Swenson CW, Uppal S, Kamdar N, Mahnert N, As-Sanie S, et al. Practice Patterns and Postoperative Complications Before and After Food and Drug Administration Safety Communication on Power Morcellation. *Am J Obstet Gynecol.* 24 août 2015;
33. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Wotherspoon A, Paley M, Buonaccorsi G, Amin Z, et al. Laser therapy for breast cancer: MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology.* sept 1996;200(3):651-8.
34. Akimov AB, Seregin VE, Rusanov KV, Tyurina EG, Glushko TA, Nevzorov VP, et al. Nd: YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. *Lasers Surg Med.* 1998;22(5):257-67.
35. Dowlatshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ. Laser therapy for small breast cancers. *Am J Surg.* oct 2002;184(4):359-63.

36. Basu S, Ravi B, Kant R. Interstitial laser hyperthermia, a new method in the management of fibroadenoma of the breast: A pilot study. *Lasers Surg Med.* 1999;25(2):148-52.
37. Van Esser S, Stapper G, van Diest PJ, van den Bosch M a. a. J, Klaessens JHGM, Mali WPTM, et al. Ultrasound-guided laser-induced thermal therapy for small palpable invasive breast carcinomas: a feasibility study. *Ann Surg Oncol.* août 2009;16(8):2259-63.
38. Dowlatshahi K, Wadhwani S, Alvarado R, Valadez C, Dieschbourg J. Interstitial laser therapy of breast fibroadenomas with 6 and 8 year follow-up. *Breast J.* févr 2010;16(1):73-6.
39. Harries SA, Amin Z, Smith ME, Lees WR, Cooke J, Cook MG, et al. Interstitial laser photocoagulation as a treatment for breast cancer. *Br J Surg.* nov 1994;81(11):1617-9.
40. Schwartzberg B, Lewin J, Abdelatif O, Bernard J, Bu-Ali H, Cawthorn S. Phase 2 Open-Label Trial Investigating Percutaneous Laser Ablation for Treatment of Early-Stage Breast Cancer: MRI, Pathology, and Outcome Correlations. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(10):2958-64.
41. Bitencourt AGV, Pereira NP, França LKL, Silva CB, Paludo J, Paiva HLS, et al. Role of MRI in the staging of breast cancer patients: does histological type and molecular subtype matter? *Br J Radiol.* 2015;88(1055):20150458.
42. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology.* déc 1995;197(3):743-7.
43. Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer.* 5 juill 2013;13:328.
44. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco JM. Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *Am J Surg.* oct 2001;182(4):351-4.
45. Colin P, Mordon S, Nevoux P, Marqa MF, Ouzzane A, Puech P, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: definition, needs, and future. *Adv Urol.* 2012;2012:589160.

46. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/synthese_et_recommandations_participation_depistage_cancer_du_sein.pdf.
47. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3148278/fr/evaluation-de-la-performance-et-de-la-place-de-la-mammographie-par-tomosynthese-dans-le-programme-national-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-volet-2-note-de-cadrage.
48. Swedish Council on Health Technology Assessment. Laser-induced Interstitial Thermal Therapy for Liver Metastases [Internet]. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2011 [cité 24 févr 2016]. (SBU Systematic Review Summaries). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285071/>
49. Berns MW, Coffey J, Wile AG. Laser photoradiation therapy of cancer: possible role of hyperthermia. *Lasers Surg Med*. 1984;4(1):87-92.
50. Cheng MK, McKean J, Boisvert D, Tulip J, Mielke BW. Effects of photoradiation therapy on normal rat brain. *Neurosurgery*. déc 1984;15(6):804-10.
51. Henderson BW, Waldow SM, Mang TS, Potter WR, Malone PB, Dougherty TJ. Tumor destruction and kinetics of tumor cell death in two experimental mouse tumors following photodynamic therapy. *Cancer Res*. févr 1985;45(2):572-6.
52. Dougherty TJ, Grindey GB, Fiel R, Weishaupt KR, Boyle DG. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. *J Natl Cancer Inst*. juill 1975;55(1):115-21.
53. Marchesini R, Andreola S, Emanuelli H, Melloni E, Schirotti A, Spinelli P, et al. Temperature rise in biological tissue during Nd:YAG laser irradiation. *Lasers Surg Med*. 1985;5(2):75-82.
54. Marqa MF, Mordon S, Betrouni N. Laser interstitial thermotherapy of small breast fibroadenomas: numerical simulations. *Lasers Surg Med*. déc 2012;44(10):832-9.
55. Sirtoli VG, Morcelles K, Bertemes-Filho P. Electrical properties of phantoms for mimicking breast tissue. In: 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) [Internet]. Seogwipo: IEEE; 2017 [cité 7 févr 2019]. p. 157-60. Disponible sur: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8036786/>
56. Giannotti E. Homemade ultrasound phantom for core biopsy practice in breast radiology. *Eur Congr Radiol* [Internet]. 2018 [cité 14 mai 2019]; Disponible sur: <http://epos.myesr.org/poster/ecr2018//C-2341>

57. M. Marcotte, A. R. Taherian, Y. Karimi, "Thermophysical properties of processed meat and poultry products", *Journal of Food Engineering*, 88(3), 315–322, 2008.
58. Jacques SL. Optical properties of biological tissues: a review. *Phys Med Biol*. 7 juin 2013;58(11):R37-61.
59. MCINTOSH RL, ANDERSON V. A COMPREHENSIVE TISSUE PROPERTIES DATABASE PROVIDED FOR THE THERMAL ASSESSMENT OF A HUMAN AT REST. *Biophys Rev Lett*. 1 sept 2010;05(03):129-51.
60. Pediconi F, Marzocca F, Cavallo Marincola B, Napoli A. MRI-guided treatment in the breast: MRI-Guided Treatment in the Breast. *J Magn Reson Imaging [Internet]*. 14 oct 2018 [cité 13 nov 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.26282>
61. Kashiwagi S, Onoda N, Asano Y, Kurata K, Noda S, Kawajiri H, et al. Ambulatory sentinel lymph node biopsy preceding neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer: a preliminary study. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):53.
62. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized Clinical Trial of Breast Irradiation Following Lumpectomy and Axillary Dissection for Node-Negative Breast Cancer: an Update. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 20 nov 1996;88(22):1659-64.
63. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 17 oct 2002;347(16):1233-41.
64. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *The Lancet*. sept 1996;348(9029):708-13.
65. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after Breast-Preserving Surgery in Women with Localized Cancer of the Breast. *N Engl J Med*. 3 juin 1993;328(22):1587-91.
66. <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/e2c2945a-f649-4811-b63b-1a8bac6efb70>.
67. Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Jansner K, Stenram U, Tranberg K-G. Changes in immunocompetent cells after interstitial laser thermotherapy of breast cancer. *Cancer Immunol Immunother CII*. juin 2011;60(6):847-56.

Nom : KERBAGE

Prénom : YOHAN

Titre de la Thèse : Thérapie laser interstitielle des cancers du sein localisés

Thèse d'université - Université de Lille – 16 juin 2021

Mots-clés : Thérapie, laser, interstitielle, cancer, sein

RESUME

Les carcinomes mammaires de moins de 10 mm représentent 31,6% des cancers détectés par mammographie dans le cadre du dépistage organisé. L'augmentation de l'incidence de ces cancers du sein de faible risque amène à considérer les thérapies focales comme une alternative à la chirurgie. Le traitement par laser interstitiel consiste à une destruction thermique des tissus grâce au rayonnement laser. Cette technologie développée dans notre unité notamment pour le cancer de prostate avec des résultats prometteurs invitent à son utilisation dans le cadre du cancer du sein.

Pour le développement de cette technique, la première partie de ce travail a été dédié à l'identification des critères d'éligibilité de cette technique en évaluant les données de la littérature et les contraintes techniques. A partir de ces données, des protocoles expérimentaux ont été construits afin d'évaluer ces différentes conditions. Ceci selon deux approches, par expérimentations ex vivo et in vivo et par l'élaboration et l'évaluation d'un modèle prédictif informatisé. La dernière partie du travail avait pour objectif le développement d'un modèle anthropomorphe de sein afin de valider la précision et les modalités de monitoring du traitement. Le tissu de dinde a été utilisé comme modèle ex vivo et les glandes mammaires de brebis constituaient les modèles in vivo. Deux lasers de longueurs d'onde différentes (805 nm et 980 nm) ont été utilisés. Deux types de fibres, de deux fabricants différents, ont été utilisés : des fibres à tir direct d'un diamètre de 600 µm et des fibres diffusantes. Les fibres diffusantes avaient une longueur de 5 mm et 10 mm. Une modélisation informatique a été réalisée pour prédire les dommages thermiques et établir une corrélation avec les procédures ex vivo et in vivo en utilisant des coefficients constants et variables. Le modèle mathématique était basé sur la méthode des éléments finis pour résoudre les équations de distribution de la lumière, de la chaleur et des dommages thermiques. Un modèle anthropomorphe de sein a ensuite été créé. Les tumeurs étaient représentées par du tissu de dinde et avaient un diamètre de 10 mm. La surveillance a été effectuée par guidage échographique. Les sondes 2D et 3D classiques ont été utilisées. La procédure comprenait un marquage thermique à l'aide d'un laser à 980 nm. La fibre optique a été introduite à l'aide d'une aiguille de 17 G. Le réglage du laser était de 15 W pendant 5 secondes.

Sur la base de nos expérimentations ex vivo et in vivo, la configuration optimale pour ce traitement était l'utilisation du laser 980 nm à 4 W avec des fibres à tirs directs pour un temps de traitement minimum de 150 s. Le modèle informatique prédictif a été développé et a montré une bonne prévisibilité de la nécrose en accord avec les données expérimentales. Concernant la réalisation des fantômes mammaires, 17 fantômes ont été créés avec inclusion de 34 tumeurs. Les modèles expérimentaux de fantômes mammaires étaient cliniquement et échographiquement similaires au sein humain, à l'exception de leurs valeurs d'élastographie, plus élevées, en moyenne de 112 kpa, contre 30 kpa pour le sein humain. L'analyse a été réalisée avec la sonde 2D sur neuf fantômes (18 tumeurs) et avec la sonde 3D sur huit fantômes (16 tumeurs). Une comparaison par paires a montré que la sonde 3D a obtenu une meilleure précision de repérage que la sonde 2D (la moyenne estimée du décalage était de 0,06 mm pour la sonde 3D contre 0,5 mm pour la sonde 2D) ($p = 0,025$).

Ce travail a permis de répondre en partie aux trois attentes principales concernant le développement de ce traitement. La population éligible, les modalités de traitement et la précision du traitement. Nos expérimentations vont permettre le développement d'un dispositif intégré de traitement, portatif, comprenant une fibre laser, un laser 980 nm couplé à un guidage échographique permettant de conduire à la réalisation d'un essai clinique de faisabilité.

Composition du Jury :

Monsieur le Professeur Emmanuel Barranger

Madame le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara

Monsieur le Professeur Guillaume Legendre

Madame le Professeur Anne-Sophie Bats

Monsieur le Docteur Henri Azais

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Pierre Collinet

