

 **Université  
de Lille**



## **Etude préparatoire des techniques en radiothérapie sur le plan reproductible d'un sein avec le logiciel Pinnacle**

Directeur de mémoire – Monsieur Alexandre WALLARD  
François DASSONNEVILLE – HB M2R  
ILIS - Promotion 2019-2021

*« A toi qui arriveras au mois d'Aout. »*

*« Choisissez un travail que vous aimez et vous n'aurez pas à travailler un seul jour de votre vie. » – CONFUCIUS*

## **Remerciements :**

Voici la partie la plus complexe après ce travail qui consiste à remercier l'ensemble des personnes rencontrées durant ces deux riches années. Je propose afin de n'oublier personne, de fonctionner chronologiquement.

Je souhaite remercier Mesdames KORAÏCHI et BEAUNES pour leurs aides et leur accompagnement lors de mon arrivée à l'ILIS.

L'autre épreuve marquante fut mon premier entretien au sein de PHILIPS, je remercie particulièrement Thibaut BAUDSON pour m'avoir offert ma chance. Parmi l'équipe PHILIPS, je n'oublie pas Candice AMBOISE, Didier BOIDART, Olivier BUCHART, Alain DUVAL et Nicolas ROSETTO qui m'ont apporté une grande partie de leur savoir.

Aussi, je remercie solennellement le Centre Hospitalier d'Argenteuil pour cette période imbriquée dans mon parcours.

J'adresse mes remerciements à toute l'équipe pédagogique et administrative de l'ILIS et tout particulièrement à Madame Canivet pour son accompagnement avant le M2 et pour m'avoir aidé à faire le bon choix, Monsieur WALLARD qui en plus d'être mon Directeur de mémoire, n'a cessé de me prodiguer des conseils justes et stratégiques depuis le M1.

Je me dois de remercier Monsieur LOGIER, enseignant depuis le M1, qui a accepté de valider mon protocole de recherche et être membre du jury.

Je n'oublie pas Madame BABYKINA qui m'a aidé à finaliser les résultats.

Concernant la partie moins professionnelle, je salue mes camarades de promotion et tout particulièrement Amalia, Ségolène, Baptiste, Florian, Marouane et Mickaël sans qui ces deux années n'auraient pas été les mêmes.

Je n'oublie pas les amis du G12 qui continuent de me suivre malgré mon changement professionnel.

Naturellement, je garde mes plus chaleureux remerciements à mes parents, ma belle-famille, ma grand-mère pour m'avoir soutenu et motivé dans mes nouvelles ambitions.

ainsi que ma compagne qui a su « trouver les mots justes » pour me motiver.

Je pense également à celles et ceux qui sont désormais absents et celui qui arrivera fin Juillet – début Aout.

Je vous promets à toutes et tous d'aller au bout de mes ambitions, et du fond du cœur, Merci !

## **Glossaire :**

**ACP** : Analyse en Composantes Principales

**AI** : Aromatase Inhibitor

**ALARA** : As Low As Reasonably Achievable

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

**ASTRO** : American Society for Radiation Oncology

**BRCA** : Breast Cancer

**CAGR** : Compounded Annual Growth Rate

**CCCS** : Collapsed Cone Convolution Superposition

**CIRC** : Centre International de la Recherche sur le Cancer

**CPP** : Comités de Protection des Personnes

**CO** : Contraceptifs Oraux

**CTV** : Clinical Target Volume

**DICOM** : Dicom Imaging and COmmunication in Medicine

**DSA** : Distance Source-Axe

**DSP** : Distance Source-Peau

**EBR** : Efficacité Biologique Relative

**EPID** : Electronic Portal Imaging Device

**GTV** : Gross Tumor Volume

**HDV** : Histogramme Dose-Volume

**HER2** : Human Epidermal Growth Receptor 2

**ICRU** : International Commission on Radiation Units

**IGRT** : Image Guided RadioTherapy

**IMRT** : Intensity Modulated RadioTherapy

**ITV** : Internal Target Volume

**LH-RH** : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

**LINACS** : Linear Accelerators

**MLC** : Multi-Leaf Collimator

**mTOR** : Mammalian Target of Rapamycin

**NTCP** : Normal Tissue Complication Probability

**PRV** : Planning organ at Risk Volume

**PTV** : Planning Treatment Volume

**OAR** : Organe A Risque

**Overlap** : Zone de chevauchement (PTV – PRV)

**RTPO** : RadioThérapie PerOpératoire

**RC3D** : Radiothérapie Conformationnelle tridimensionnelle (3D)

**RCMI** : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

**R&V** : Record And Verify

**SFRO** : Société Française de Radiothérapie Oncologique

**SS** : Step and Shoot

**SW** : Sliding Window

**TCP** : Tumoral Control Probability

**TEL** : Transfert Energie Linéique

**TEP** : Tomography Emission Positron

**TERMA** : Total Energy Released per unit Mass

**THM** : Traitements Hormonaux substitutifs de la Ménopause

**TNM** : Tumor Nodules Metastaes

**TPS** : Treatment Planning System

**UH** : Unité Hounsfield

**UID** : Unique Identifier

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VMAT** : Volumetric Modulated ArcTherapy

## Table des illustrations

Figure 1 : Incidence et pronostic pour l'Union Européenne .....	12
Figure 2 : Représentation de l'anatomie du sein .....	14
Figure 3 : Tableau représentant les 5 premiers pays ayant les taux de cancers du sein les plus élevés en 2018.....	16
Figure 4 : Représentation de l'activité de chimiothérapie en France en 2019 .....	26
Figure 5 : séquences induites par les radiations ionisantes .....	32
Figure 6 : Représentation de l'effet Compton .....	33
Figure 7 : Distinction entre effet photo-électrique et effet Compton .....	34
Figure 8 : Représentation de l'effet photo-électrique avec photon de fluorescence et électron d'Auger.....	34
Figure 9 : Courbe de survie cellulaire .....	35
Figure 10 : Représentation de l'effet différentiel .....	36
Figure 11 : Extrait du tableau Recorad 2016 .....	37
Figure 12 : Overlapping .....	41
Figure 13 : DVH cumulatif.....	42
Figure 14 : Distinction entre DVH cumulatif et différentiel.....	42
Figure 15 : Marges et incertitudes des volumes .....	43
Figure 16 : Synthèse(a) .....	44
Figure 17 : Synthèse(b) .....	45
Figure 18 : Accélérateur Zeiss et son application .....	46
Figure 19 : Curiethérapie sur le sein .....	47
Figure 20 : Courbes de rendement en profondeur et prise en compte de l'EBR Courbes de Bragg.....	47
Figure 21 : Graphique représentant la mort cellulaire et le Transfert d'Énergie Linéique ..	48
Figure 22 : Graphique représentant l'avantage des protons .....	49
Figure 23 : CyberKnife de Accuray .....	50
Figure 24 : Tomothérapie.....	50
Figure 25 : Répartition des appareils de traitements en fonction des centres en 2018 .....	51
Figure 26 : Echelles Hounsfield .....	55
Figure 27 : Courbe de conversion.....	55
Figure 28 : Comparatif entre images IRM et scanographiques d'un rachis en coupe sagittale .....	56
Figure 29 : Deux exemples de contentions.....	57
Figure 30 : Visualisation d'une fusion d'images entre TEP et IRM .....	58
Figure 31 : Visualisation d'un MLC définissant un segment.....	62
Figure 32 : Visualisation de deux profils de doses ; RC3D à gauche ; RCMI à droite .....	63

Figure 33 : Visualisation de la technique VMAT .....	63
Figure 34 : Synthèse du dépôt de doses pour les trois techniques.....	64
Figure 35 : Création de rayons X .....	65
Figure 36 : Principaux éléments d'un LINAC .....	65
Figure 37 : Organigramme du parcours patient .....	68
Figure 38 : Workflow de l'étude .....	71
Figure 39 : coupe axiale ou transverse.....	73
Figure 40 : Objectifs dosimétriques .....	74
Figure 41 : Résultats de l'étude sur le sein simple.....	77
Figure 42 : Décomposition de l'inertie totale .....	78
Figure 43 : Ensemble des individus .....	79
Figure 44 : Ensemble des variables et légendes .....	79
Figure 45 : Pourcentage de la variance .....	87
Figure 46 : Contribution par individu .....	87
Figure 47 : Contribution par variable.....	87
Figure 48 : Individus et variables « PTV » .....	88
Figure 49 : Individus et variables « CTV » .....	88
Figure 50 : Individus et variables « Poumon Homolatéral ».....	89
Figure 51 : Individus et variables « Coeur ».....	89
Figure 52 : Individus et variables « Poumon Controlatéral ».....	90
Figure 53 : Individus et variables « Sein Controlatéral ».....	90
Figure 54 : Individus et variables « Œsophage et Canal Médullaire » .....	91
Figure 55 : Individus et variables « Valeurs Attendues » .....	91
Figure 56 : Individus et variables « Centre 1 ».....	92
Figure 57 : Individus et variables « Centre 2 ».....	92
Figure 58 : Individus et variables « Centre 3 ».....	92
Figure 59 : Individus et variables « Centre 4 ».....	93
Figure 60 : Individus et variables « Centre 5 ».....	93
Figure 61 : Individus et variables « Centre 6 ».....	93
Figure 62 : Individus et variables « Centre 7 ».....	94
Figure 63 : Individus et variables « Centre 8 ».....	94
Figure 64 : Individus et variables « Centre 9 ».....	94
Figure 65 : Ensemble des individus .....	95
Figure 66 : Tableau Final.....	95
Figures : Plans 1 - 9.....	96-115

## Table des matières

<b>Partie 1 – Introduction/Présentation</b> .....	12
<b>A. Le cancer</b> .....	12
<b>B. Le cancer du sein</b> .....	14
Anatomie du sein.....	14
Les différents cancers du sein .....	15
Epidémiologie Mondiale.....	16
Epidémiologie Française .....	16
Les facteurs de risques.....	17
L'âge .....	17
Les mastopathies bénignes.....	17
Le sexe.....	17
L'état hormonal .....	18
Le niveau de vie .....	18
Les traitements hormonaux .....	18
Les contraceptifs oraux .....	18
Les traitements substitutifs de la ménopause .....	19
Les prédispositions génétiques .....	19
Prédisposition simple .....	19
Prédisposition forte .....	19
Les facteurs Familiaux.....	20
Les facteurs individuels .....	20
Le dépistage .....	20
Les signes cliniques du cancer du sein .....	21
Les examens diagnostiques .....	21
La palpation.....	21
La mammographie .....	21
L'échographie.....	22
Les traitements .....	22
Clinique .....	22
Résultats histologiques .....	22
Résultats biologiques .....	22
La décision thérapeutique.....	23
La chirurgie .....	23
Les types de chirurgie .....	24
Chirurgie conservatrice .....	24

Chirurgie non-conservatrice .....	24
Les traitements médicaux.....	25
La chimiothérapie.....	25
La chimiothérapie en chiffres .....	26
Thérapies ciblées .....	27
Les thérapies anti-HER2 .....	27
La thérapie anti-VEGF .....	28
La thérapie anti mTOR.....	28
L'hormonothérapie.....	28
Les traitements non médicamenteux.....	29
Les traitements médicamenteux systémiques .....	29
Les anti-œstrogènes .....	29
Les inhibiteurs de l'aromatase.....	29
Les agonistes de la LH-RH .....	30
<b>C. La radiothérapie .....</b>	<b>31</b>
Les rayonnements ionisants .....	31
Interactions électrons-matière .....	32
Interactions photons-matière .....	33
Effets biologiques d'une exposition .....	34
Effet différentiel.....	36
Les paramètres liés à l'irradiation .....	36
Le fractionnement .....	36
L'intervalle entre deux fractions.....	37
L'étalement.....	37
La dose totale.....	38
Recommandations et contraintes dosimétriques.....	38
Organes en parallèle .....	38
Organes en série.....	38
Organes mixtes .....	38
Les effets sur les organes sains .....	39
Cas de greffon .....	40
Effets des faibles doses.....	40
ICRU.....	41
Les volumes .....	41
Indices dosimétriques .....	42
Marges et incertitudes.....	43

Gross Tumor Volume .....	44
Clinical Target Volume .....	44
Planning Target Volume.....	44
Internal Target Volume.....	44
Planning organ at Risk Volume .....	44
Les autres traitements .....	45
La radiothérapie peropératoire .....	45
Curiethérapie.....	46
Hadronthérapie .....	47
Stéréotaxie .....	49
Tomothérapie.....	50
La radiothérapie en chiffres.....	51
Quid de l'avenir .....	51
<b>Partie 2 – Matériel &amp; Méthode .....</b>	<b>52</b>
<b>D. Le parcours patient .....</b>	<b>52</b>
Le diagnostic .....	53
L'échographie.....	54
La mammographie .....	54
Le scanner .....	54
L'IRM.....	56
TEP .....	57
Recalage et fusion d'images .....	58
Normes DICOM.....	59
La RCP .....	59
La prescription médicale .....	59
La définition et la construction des volumes.....	59
TPS.....	60
Optimisation .....	61
RC3D .....	61
RCMI .....	62
VMAT .....	63
Accélérateur linéaire polyvalent.....	64
Anatomie d'un accélérateur.....	64
R&V .....	66
Format DICOM RT .....	66
Réalisation du traitement.....	66

Imagerie de repositionnement.....	66
Imagerie portale .....	67
Imagerie kV planaire .....	67
CBCT .....	67
Synthèse.....	68
<b>E. Le protocole de l'étude .....</b>	<b>69</b>
Etude de terrain .....	69
Objectif .....	70
Méthodologie .....	71
Matériels .....	72
Le jeu d'images .....	72
La prescription médicale .....	73
L'accélérateur modélisé .....	74
Evaluation .....	74
<b>Partie 3 - Résultats.....</b>	<b>76</b>
<b>Présentation des résultats .....</b>	<b>76</b>
Analyse.....	77
Description de la dimension 1.....	78
Description de la dimension 2.....	79
Résultats techniques .....	80
Résultats des objectifs.....	80
PTV .....	80
CTV .....	80
Poumon Homolatéral .....	81
Coeur .....	81
Poumon Controlatéral .....	81
Sein Controlatéral .....	81
Canal Médullaire .....	81
Oesophage .....	81
Préconisations .....	82
Les limites de l'étude .....	82
<b>Partie 4 - Discussion.....</b>	<b>84</b>
<b>Partie 5 - Annexes.....</b>	<b>87</b>
<b>Partie 6 - Bibliographie.....</b>	<b>11</b>



## I. Introduction / Présentation

### A. Le cancer

Le cancer est une maladie grave et fréquente dans le monde. Malgré les méthodes de dépistage et de prévention, le cancer reste une des maladies les plus meurtrières dans le monde.

Il est estimé qu'en 2020<sup>1</sup>, l'incidence mondiale (nouveaux cas diagnostiqués) du cancer est d'environ 18.6 (18 à 19.4) millions et que sa prévalence mondiale (personnes atteintes et vivantes) à 5 ans est d'environ 44 millions. Elle représente la seconde cause de mortalité après les maladies cérébro-vasculaires<sup>2</sup>. Aujourd'hui la survie à 5 ans est supérieure à 50% (de 51.9% à 66.1%)<sup>3</sup> mais varie selon la localisation du cancer et de multiples facteurs.

Si à présent je m'intéresse aux chiffres globaux au sein de l'Union Européenne, selon les chiffres de l'OMS, l'incidence est d'environ 3.9 millions (2.05 chez les hommes ; 1.85 chez les femmes). En 2018, le nombre de décès représente 1.93 millions (1.08 millions chez l'homme et 850 00 femmes)<sup>4</sup>.

En 2020, l'UE représente 55% de la population Européenne. On estime diagnostiquer 2.7 millions de nouveaux cas (tous types confondus, à l'exclusion du cancer de la peau) et 1.3 millions de décès<sup>5</sup>.

Cette maladie sournoise peut se localiser dans l'entièreté du corps et se retrouve propre au patient. En effet il n'existe pas qu'une forme de cancer, chacun est unique et la prise en soins spécifique et différenciée.

Localisations des cancers (tous sexes confondus)	Incidence	Survie à 5 ans
Sein	331 000	81%
Colorectal	309 00	49%
Prostate	307 000	77%
Poumon	280 000	13%
Vessie	108 000	66%
Somme	2 394 000	51%

Figure 1 : Incidence et pronostic pour l'Union Européenne

En France, 1 570 000 hommes et 1 412 000 ont eu un cancer au cours de leur vie<sup>6</sup>. Cependant on constate des chiffres encourageants qui tendent à se stabiliser voire ralentir. Pour les cas du cancer pulmonaire et mammaire chez la femme, on peut observer un ralentissement de la progression de +0.7% par an entre 2010 et 2018. Chez les hommes, on remarque une baisse de 1.4% par an entre 2010 et 2018 de l'évolution liée à la baisse de l'incidence du cancer de la prostate<sup>7</sup>.

Ainsi aujourd'hui, en France, on note une diminution annuelle « encourageante » des décès entre 2010 et 2018 représentant 0.7% chez les femmes et 2% chez les hommes<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Selon les données de l'ARC - <https://gco.iarc.fr/>

<sup>2</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>

<sup>3</sup> [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiOvuW0v9ruAhWO3YUKHUs\\_BM0QFjABegQIBhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F96009%2F1022035%2Ffile%2FRAPSURVIE10.pdf&usg=AOvVaw0yluF95GBSx2YDuzGkXlkw](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiOvuW0v9ruAhWO3YUKHUs_BM0QFjABegQIBhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F96009%2F1022035%2Ffile%2FRAPSURVIE10.pdf&usg=AOvVaw0yluF95GBSx2YDuzGkXlkw)

<sup>4</sup> <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde>

<sup>5</sup> <https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/>

<sup>6</sup> <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>

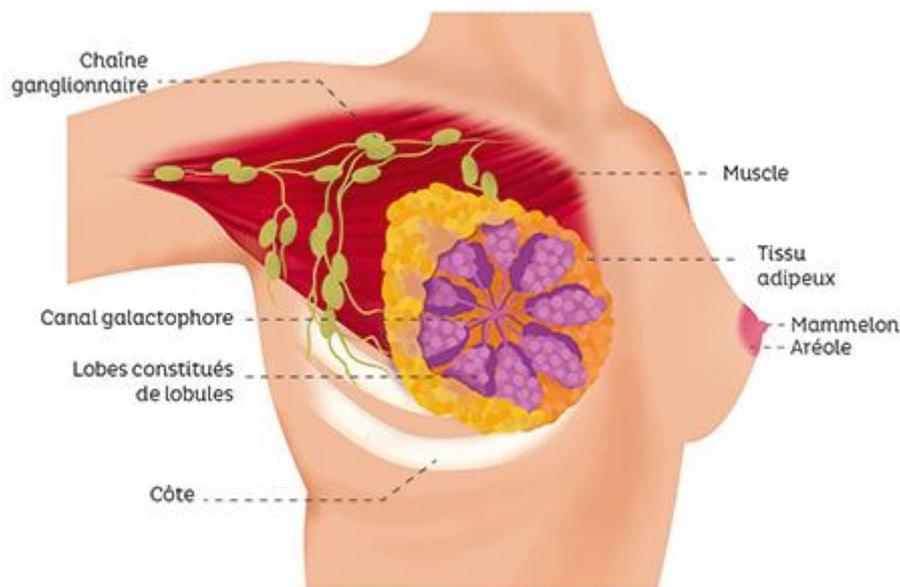
<sup>7</sup> <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>

<sup>8</sup> Ibidem

## **B. Le cancer du sein :**

### **Anatomie du sein :**

Organes<sup>9</sup> de nature glandulaire, les seins ont pour fonction la production de lait. Le sein est situé en avant du muscle pectoral qui le soutient. Le sein est divisé en 15 à 20 secteurs appelés lobes.



*Figure 2 : Représentation de l'anatomie du sein*

Ces lobes se divisent ensuite en de multiples lobules, plus petits qui aboutissent à une douzaine de minuscules bulbes sécrétant le lait. Ces lobes et lobules sont rattachés entre eux par les canaux galactophores collectant le lait. A l'extrémité externe de ces canaux se trouve le mamelon situé lui-même au centre de l'aréole (zone pigmentée). La majeure partie du sein est constituée de tissus graisseux complétant l'espace mammaire.

Les vaisseaux lymphatiques et les vaisseaux sanguins parcourent l'entièreté du sein. On y retrouve également le système lymphatique composé des ganglions et des vaisseaux. Ce système aide à combattre les infections.

On retrouve principalement les ganglions lymphatiques :

- Au niveau axillaire (creux de l'aisselle) ;
- Au niveau claviculaire (sus-claviculaire et infra-claviculaire) ;
- Autour du sternum, à l'intérieur du thorax (ganglions mammaires internes)

### **Les différents cancers du sein :**

Le point de départ peut être différent car toutes les structures du sein peuvent être touchées. Bien que la plupart des cancers se développent depuis les canaux galactophores (cancers canaux), d'autres cancers peuvent émerger depuis les lobules (cancers lobulaires).

Nous pouvons trouver d'autres formes de cancers du sein plus rares que les cancers lobulaires ou canaux. Ils sont appelés « médullaires, papillaires, tubuleux ou mucineux ». Souvent, ces variantes sont dites de « bon pronostic ». Parfois, certaines de ces tumeurs se retrouvent sous un aspect inflammatoire les rendant plus difficile à diagnostiquer car difficile à détecter lors de la palpation. Ces tumeurs entraînent ainsi les symptômes classiques d'une infection bénigne (douleur, rougeur, chaleur). La douleur peut être locale et survenir brutalement, la chaleur est locale quant à la rougeur, elle peut être localisée ou diffuse à tout le sein. Ces tumeurs peuvent être plus agressives que les cancers dits classiques.

Ensuite, nous pouvons distinguer les cancers en fonction de leur stade d'évolution. Si les cellules cancéreuses restent contenues dans le lobule ou canal, le cancer sera décrit comme *in situ*. A contrario, si les cellules se sont disséminées aux tissus avoisinants, le cancer sera décrit comme invasif ou infiltrant. Nous pourrions également déterminer le pronostic en fonction de ce stade. En se détachant de la tumeur, les cellules cancéreuses peuvent pénétrer un vaisseau sanguin ou les chaînes lymphatiques, et ainsi migrer pour proliférer parmi d'autres zones anatomiques :

- Les os, le foie, les ganglions lymphatiques d'autres localisations et les poumons ;
- Les ganglions au creux de l'aisselle.

Ces nouvelles formations tumorales sont appelées « métastases » et sont donc le résultat de cellules cancéreuses disséminées hors de l'épicentre.

### **Epidémiologie Mondiale :**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et le deuxième cancer le plus courant dans l'ensemble. Il y a eu plus de 2 millions de nouveaux cas en 2018<sup>10</sup>. Les 5 premiers pays avec les taux les plus élevés de cancer du sein en 2018 sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Rang	Pays
1	Belgique
2	Luxembourg
3	Pays-Bas
4	France
5	Nouvelle-Calédonie

*Figure 3 : Tableau représentant les 5 premiers pays ayant les taux de cancers du sein les plus élevés en 2018*

Le cancer du sein, est l'un des cancers les plus courants dans le monde et bien que son incidence soit plus importante parmi les pays développés, la mortalité est plus élevée dans les pays ayant un faible niveau de développement. Par conséquent, de meilleurs programmes de dépistage et de détection précoce dans ces pays sont suggérés<sup>11</sup>.

### **Epidémiologie Française :**

Ne trouvant que des statistiques en 2018, nous nous rendons compte que l'incidence est en constante croissance, grâce au dépistage organisé mis en place depuis 2004. C'est grâce à l'association « Ruban Rose » formée en 1994 que ce dépistage s'est démocratisé. Encore tabou en 1994<sup>12</sup>, il est désormais le symbole du mois d'octobre de chaque année et pour accompagner la campagne annuelle, la 27<sup>ème</sup> campagne d'Octobre Rose sera symbolisée par la Tour Eiffel illuminée de rose.

En 2018, on estime le nombre de décès liés à cette maladie à 12146<sup>13</sup>. Elément notable, le taux de mortalité par cancer du sein diminue constamment depuis 1990 à aujourd'hui (-1,3%/an). Les récents progrès thérapeutiques et le dépistage permettent cette décroissance encore insuffisante. Ces avancées thérapeutiques, technologiques associées au dépistage permettent des diagnostics précoces induisant une augmentation de la guérison des

Femmes. On estime que 87% des patientes sont toujours en vie cinq années après le diagnostic (tous âges et stades confondus).

Les Hommes sont également touchés par cette forme de cancer bien qu'elle soit relativement rare.

### **Les facteurs de risques :**

Eléments dramatiques, les causes du développement du cancer du sein ne sont pas connues. On associera plusieurs facteurs de risques pouvant être susceptibles d'entraîner ce développement. Ces données ne sont pas valables sur un plan individuel mais sur un plan statistique<sup>14</sup>.

#### **L'âge :**

On sait aujourd'hui que le risque de déclencher un cancer s'accroît avec l'âge. Les statistiques permettent de définir un âge moyen qui est de 61 ans pour le diagnostic et de 73 ans pour l'âge médian du décès. 80% des femmes diagnostiquées ont plus de 50 ans et 20% chez les moins de 50 ans.

#### **Les mastopathies bénignes :**

Masse observée en mammographie et souvent détectée à la palpation, ce terme fait office de « fourre-tout »<sup>15</sup>. Ces lésions très souvent bénignes comme leur nom l'indique, peuvent se transformer en cancer. Ainsi l'examen se doit d'être précis et global en tenant compte du contexte hormonal et individuel de la patiente.

#### **Le sexe :**

Comme nous l'avons vu précédemment, une infime partie des Hommes peut être touchée par un cancer de la glande mammaire. Les femmes représentent donc 99% des diagnostics.

### L'état hormonal :

Il est à noter qu'un état hormonal perturbé peut engendrer la survenue d'un cancer. Chez les adolescentes, une puberté précoce peut être un élément déclencheur comme une ménopause tardive chez la Femme. La grossesse tardive, après 35 ans, fait partie des facteurs de risque.

### Les habitudes de vie :

Comme pour la majorité des autres cancers, l'hygiène de vie quotidienne peut être un facteur favorisant. L'alcool, l'obésité et le manque d'activité physique peuvent être considérés comme des facteurs aggravants.

En France, la consommation régulière, et l'abus d'alcool sont les facteurs majorants de 17% des cancers du sein. Pour les femmes, la recommandation est de 2 verres par jour<sup>16</sup>maximum.

Le risque augmente de façon proportionnelle en fonction de la quantité d'alcool consommée. Les effets toxiques de l'alcool sont majorés lorsqu'ils sont associés au tabac.

Dans le niveau de vie, on y retrouve également l'alimentation. La faible consommation de fruits et légumes peut être un facteur favorisant l'apparition d'un cancer. Associée à l'alimentation, l'activité physique hebdomadaire possède elle aussi un effet protecteur

La Société Canadienne du Cancer<sup>17</sup> dresse une liste non exhaustive des facteurs de risque potentiels. Il est également important de préciser qu'une femme peut déclarer un cancer sans facteur de risque.

### **Les traitements hormonaux :**

#### Les contraceptifs oraux :

Plusieurs études ont été réalisées aux Etats-Unis avec des contraceptifs différents de ceux utilisés en France. Ces études concluent à une augmentation du risque de déclenchement pour une prise de manière continue pendant plus de 4 ans. Ce risque disparaît totalement après 10 années d'arrêt. Nous sommes ici face à un dilemme car, une étude du CIRC (Centre International de la Recherche sur le Cancer)<sup>18</sup> affirme que les contraceptifs oraux

combinés (oestro-progestatifs) entraînent une hausse légère du risque du cancer du sein, du col de l'utérus et du foie mais protègent du cancer de l'ovaire.

### Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause :

L'ensemble des TMH n'augmente pas de la même façon le risque de cancer du sein. Ainsi des travaux ont pu mettre en évidence un risque supérieur chez les Femmes ayant recours à un THM oestroprogestatif. Pour les cas des THM<sup>19</sup> (cas œstrogène simple), il n'existe pas encore d'évidence suffisante, mais plusieurs facteurs de risques sont désormais établis permettant de désigner les catégories de femmes nécessitant une surveillance accrue. Il est donc prudent de réserver l'usage des THM sur une courte durée ou du moins, la plus courte possible. Cet usage est conseillé pour lutter contre les troubles climatiques (troubles connus engendrés par l'hypo-oestrogénie<sup>20</sup>).

### Les prédispositions génétiques :

#### Prédisposition simple :

Lors de plusieurs cas parmi les membres d'une famille sans transmission systématique<sup>21</sup>. C'est une transmission de certains facteurs de risque : obésité, mastopathies bénignes, hypo fécondité...

#### Prédisposition forte :

Il est important de noter que 5 à 10% des cancers du sein sont liés à une mutation génétique et par conséquent héréditaires. Nous évoquons plus haut dans les CO, que la pilule augmentait légèrement le risque de développer un cancer du sein. Il est à noter que deux gènes (BRCA 1 et BRCA 2) sont responsables de la réparation de l'ADN lorsqu'il subit des lésions. En cas de mutation d'un des gènes, la fonction de réparation se verra perturbée et entraînera un risque supérieur de développer un cancer de l'ovaire et du sein. Ainsi chez les Femmes ayant cette prédisposition familiale, alors, elles peuvent choisir la pilule comme contraceptif oral.

Toutefois, si une Femme ne possède pas cette mutation, le risque est le même que celui d'une femme n'ayant pas cette prédisposition supplémentaire. Parmi les porteuses de cette mutation, presque 8 Femmes sur 10 pourront développer un cancer du sein au cours de

leur vie. Aussi, il est important d'ajouter qu'en cas de présence de cette mutation, l'examen devra se compléter par un examen de l'ovaire et la recherche d'une potentielle tumeur. Il existe d'autres gènes pouvant être responsables.

### **Les facteurs familiaux :**

On estime que 20 voire 30%<sup>22</sup> des cancers du sein apparaissent chez des femmes ayant plusieurs cas de cancers parmi la famille. D'ailleurs, le risque est majoré lorsque le cancer touche :

- Les parents de 1<sup>er</sup> degrés (Mère, sœur) et si le cancer survient avant 50 ans ;
- Les parents du 2<sup>ème</sup> degrés (Tante, Grand-Mère) ;
- Deux membres atteints d'un cancer de l'ovaire ou du côlon ;
- Un Homme atteint d'un cancer mammaire ;
- Un membre de la famille atteint d'un cancer du sein ou cancer de l'ovaire.

### **Les facteurs Individuels :**

Après présentation des notions génétiques, on comprendra bien l'intérêt de la plus grande rigueur lors de l'examen et de la sensibilisation au dépistage. Lors d'un simple examen de routine, la découverte de cancer (sein avant 35 ans et ovaire)<sup>23</sup> ou un cancer bilatéral (deux seins) ou un cancer de l'ovaire à partir de 40 ans, ces éléments redirigeront la patiente vers une consultation génétique<sup>24</sup>. Ces tests sanguins ne révéleront pas si la patiente est affectée par un cancer du sein mais révélera la mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. En cas de validité de ce test, la patiente fera alors l'objet d'une surveillance accrue.

### **Le dépistage :**

Désormais démocratisé, public et citoyen, le dépistage représente aujourd'hui la première étape pour accroître les chances de guérison. La mammographie permet de révéler des cancers encore « muets » et si elle est réalisée dans le cadre d'un suivi régulier permet de garantir la bonne prévention. La palpation complète la mammographie et permet de repérer des petits nodules (moins d'un cm).

Brièvement, il est utile de préciser que ce dépistage fait partie du Plan cancer, et est totalement remboursé par la sécurité sociale. Il concerne essentiellement<sup>25</sup> les Femmes de 50 à 74 ans sans symptôme apparent ou, risque particulier.

### **Les signes cliniques du cancer du sein :**

Nous évoquions juste avant la nécessité du dépistage chez les Femmes âgées de 50 à 74 ans. Mais toutes les Femmes devraient réaliser un examen gynécologique dès le début de leur vie sexuelle.

Certains éléments permettent d'alerter sur le risque potentiel d'un cancer du sein<sup>26</sup> :

- Un écoulement du mamelon ;
- Une déformation du mamelon (mamelon inversé) ;
- L'aspect peau d'orange ;
- Une ride creusant le sein ;
- Une modification de l'épiderme du mamelon.

### **Les examens diagnostiques :**

#### La palpation :

Action mécanique pouvant être réalisée par la patiente elle-même<sup>27</sup>, elle permet de repérer des petits nodules (moins d'un cm). Elle est préconisée après le cycle menstruel et permet de repérer toutes modifications sensitives et métamorphoses.

#### La mammographie :

Examen radiologique permettant d'analyser l'entièreté de la structure du sein. Cet examen est proposé en cas d'anomalie clinique constatée par un(e) professionnel(le) ou la patiente. Cette radiologie<sup>28</sup> comprime le temps de l'examen le sein de la patiente soumettant la zone anatomique à une faible dose de rayons X. Aujourd'hui les techniques ont nettement progressé et permettent de réduire davantage la dose émise pendant l'examen. La radiographie associée à l'échographie offre la possibilité de distinguer rapidement les kystes dits « liquides ».

### L'échographie :

Examen complémentaire, il ne pourra pas à lui seul remplacer la mammographie. Il permet d'aider la localisation de l'anomalie ou pour la reconnaissance d'un kyste liquide.

Les seins ont un rôle important dans la féminité et l'image corporelle de la Femme. Comme nous l'avons vu, il peut être l'épicentre de différents cancers et devenir infiltrant ou invasif. Il convient désormais d'aborder les différentes façons de le traiter et de le préserver autant que faire se peut. Ainsi au travers du choix des traitements possibles, nous présenterons la prise en charge.

### Les traitements :

En 2021, les progrès sont significatifs et les patientes sont traitées en fonction de leur pronostic. Pour un traitement du cancer du sein, on fait appel à des traitements locorégionaux comme la radiothérapie et la chirurgie. Parfois, le pronostic nécessite l'association d'un traitement locorégional à un traitement dit « général » (chimiothérapie, traitements ciblés, thérapeutiques antihormonales).

Nous avons vu précédemment la pluralité des cancers du sein. De nombreuses méthodes existent et permettent de tenir compte de la singularité du cancer. Ainsi la clinique de la patiente, ses résultats histologiques et biologiques orienteront la meilleure stratégie de soins.

### Clinique<sup>29</sup> :

L'âge de la patiente, l'état inflammatoire, la taille et la localisation de la tumeur.

### Résultats histologiques<sup>30</sup> :

L'état des chaînes ganglionnaires, l'aspect des cellules et la taille de la tumeur.

### Résultats biologiques :

Nous évoquons tout à l'heure la mutation de deux gènes, il s'avère qu'il est possible de détecter et doser une protéine favorisant la croissance de la tumeur. Cette protéine HER2<sup>31</sup>

(Human Epidermal growth Receptor 2) est retrouvée à la surface des cellules cancéreuses du cancer du sein.

### **La décision thérapeutique :**

L'orientation du traitement déterminée, un comité de professionnels se réunira afin de déterminer la stratégie de soins. Ainsi le dossier de la patiente passera en RCP<sup>32</sup> (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). Ces réunions permettent de regrouper des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences associées assureront la meilleure prise en charge pour la patiente. Ces réunions sont régies par le code de santé publique et sont définies par la présence irrévocable d'un effectif complet de professionnels.

L'avis de réunion stipule la stratégie thérapeutique, les noms et qualificatifs des professionnels et la date. Cette décision sera ajoutée au dossier de la patiente. En cas de traitement différent de celui déterminé lors de la RCP, le médecin référent devra inscrire au dossier les raisons argumentées.

La proposition de traitement sera évoquée avec la patiente lors d'une consultation spécifique appelée consultation d'annonce<sup>33</sup>. Lors de celle-ci, l'ensemble des éléments utiles au consentement éclairé de la patiente lui seront transmis. Ainsi elle quittera la consultation en ayant conscience de la maladie, des prochaines étapes et des traitements proposés ainsi que les bénéfices escomptés et effets secondaires éventuels.

### **La chirurgie :**

Cette technique fait partie des traitements contre le cancer du sein. L'acte vise à enlever le sein ou la tumeur<sup>34</sup>. Souvent réalisée en première intention, le traitement peut être suivi d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie et/ou d'une chimiothérapie. Toutes ces techniques ont le même objectif : éliminer les cellules cancéreuses.

Lors de tumeurs trop volumineuses, il est possible de débiter par un traitement « néoadjuvant » à l'aide d'hormonothérapie et/ou chimiothérapie afin de réduire la tumeur avant la chirurgie.

### Les types de chirurgie :

Il existe deux types de chirurgie, l'une conservatrice et l'autre non-conservatrice. En cas de cancer canalaire, il est envisagé l'ablation de certaines chaînes ganglionnaires. Si le cancer devient infiltrant, il est primordial de savoir s'il s'étend au-delà du sein et de déterminer si un traitement en complément est nécessaire (chimiothérapie ou hormonothérapie). La chaîne ganglionnaire pourra subir une radiothérapie voire un curage.

### Chirurgie conservatrice :

Appelée « segmentectomie »<sup>35</sup> ou « tumorectomie », le but est de retirer la tumeur en limitant la dégradation des tissus sains afin de préserver le sein. Il faut savoir que toutes les chirurgies conservatrices sont suivies d'une radiothérapie.

Dans l'idéal, cette chirurgie est privilégiée mais n'est possible que lorsque la tumeur est dite « unique » et de petite taille par rapport au sein. La taille du sein est importante car elle représente la marge suffisante de tissus sains pour un résultat esthétique.

### Chirurgie non-conservatrice :

Appelée « mastectomie »<sup>36</sup>, cette chirurgie consiste à retirer l'entièreté du sein. Toutes les structures sont retirées y compris l'aréole et le mamelon. Des techniques de reconstruction mammaire seront proposées aux femmes subissant cette technique.

En cas de volume trop important, de foyers multiples et dispersés ou de tissus sains insuffisants, l'ablation totale sera privilégiée.

Ces deux chirurgies ne sont pas anodines et entraînent leurs lots d'inconforts (physiques et psychologiques). Bien que les effets secondaires ne soient pas systématiques, on distingue les effets à court et long terme. Le court terme représente la période débutant juste après l'intervention et jusqu'à quelques semaines plus tard. Ainsi la patiente pourra éventuellement ressentir une douleur, une raideur, une fatigue, un œdème ainsi que des problèmes lymphatiques liés à une accumulation de lymphe ou à un endommagement de la chaîne lymphatique.

Les effets secondaires à long terme peuvent être un risque d'infection accru, une non acceptation de l'image corporelle entraînant des troubles psychologiques ou des séquelles fonctionnelles.

### **Les traitements médicaux :**

Parmi les traitements médicaux, on distinguera la chimiothérapie et les thérapies ciblées car ces deux plans de traitement n'ont pas le même mode d'action :

- Les chimiothérapies sont efficaces pour agir sur les mécanismes de la division cellulaire (mitose) ;
- Les thérapies ciblées bloquent spécifiquement les mécanismes des cellules cancéreuses.

### **La chimiothérapie :**

Appartenant à la classe des traitements médicaux, c'est un traitement général (systémique) qui agit dans l'ensemble du corps. Ceci permet d'atteindre les cellules tumorales même si elles sont isolées voire non détectées au diagnostic.

Comme nous l'avons vu précédemment, la chimiothérapie peut être administrée de façon néoadjuvante<sup>37</sup> si le cancer n'est pas disséminé hors des chaînes ganglionnaires ou du sein pour diminuer la taille de la tumeur. La chimiothérapie peut être associée après une chirurgie afin d'éliminer les cellules cancéreuses restantes et ainsi empêcher la survie et la réapparition de la tumeur, nous parlerons alors de chimiothérapie adjuvante.

Ce traitement peut également être utilisé pour limiter les douleurs, la dyspnée ou certaines compressions<sup>38</sup> au voisinage de la tumeur, la visée sera alors palliative. L'objectif est la réduction de la taille de la tumeur et l'activité cancéreuse pourrait se voir mieux contrôlée. Mais l'objectif *in fine* ne sera pas de prolonger la vie de la patiente.

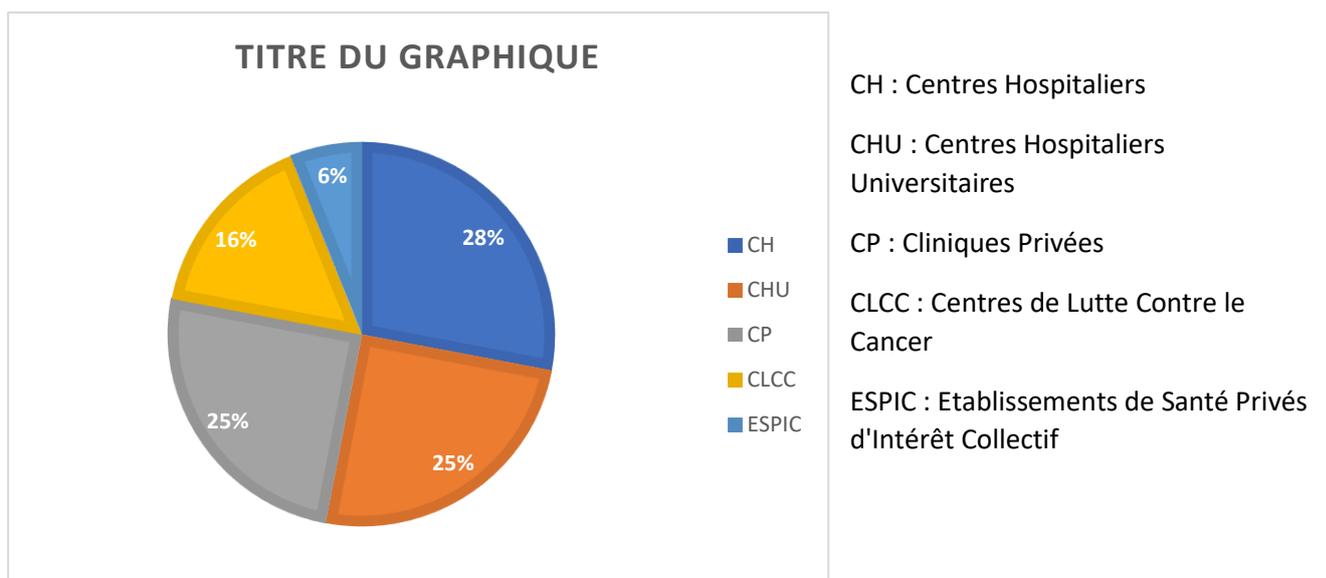
L'oncologue établira la durée des protocoles, les traitements employés ainsi que le rythme des cures et la durée. Ces éléments sont fonction de la patiente, de sa clinique et de l'objectif. Le plan de traitement est ainsi déterminé au cas par cas. Comme pour la chirurgie, la patiente sera éclairée quant à son parcours de soins.

Les principales molécules utilisées sont la Doxorubicine, les Taxanes, la Cyclo-Phosphamide ou le Fluoro-Uracile<sup>39</sup>. Ces traitements entraînent des effets secondaires puisque le mode d'action agit sur la division cellulaire globale. Ainsi les cellules à croissance rapides seront toutes impactées (cellules sanguines, capillaires, du tube digestif). Les effets seront différents selon le traitement administré. La majeure partie des femmes, tout traitement confondu, sera affectée par de la fatigue, des nausées, une perte d'appétit, anémiée. Lors de certaines cures, certaines molécules peuvent perturber le cycle menstruel voire entraîner une stérilité provisoire. Il est important de préciser que ces effets peuvent être anticipés.

La chimiothérapie est également toute indiquée pour les cancers métastatiques puisque c'est un traitement systémique. Il peut être associé à une thérapie ciblée et/ou une hormonothérapie<sup>40</sup> afin de stabiliser l'évolution de la tumeur et d'améliorer la qualité de vie.

#### La chimiothérapie en chiffres :

En 2019, la chimiothérapie en France représentait 2 868 255 séances<sup>41</sup> en 251 596 séjours en établissements de court séjour. Cette activité (séances et séjours confondus) représente près de 42% de la prise en charge contre le cancer parmi les établissements Médecine-Chirurgie-Obstétrique (L'activité de radiothérapie du secteur privé libéral y est écartée).



**Figure 4 : Représentation de l'activité de chimiothérapie en France en 2019**

En 2017, le marché du Tamoxifène était estimé à 676,6 millions USD. Il devrait atteindre 683,6 millions<sup>42</sup> USD d'ici 2025 avec un Taux de Croissance Annuel Composé de 0.07% de 2017 à 2025 (méthode permettant de calculer la croissance annuelle d'un marché).

L'Amérique du Nord représente le plus grand marché. Territoire impacté par le cancer du sein, le dépistage du cancer du sein et sa prévention y sont très importants.

Le marché Asie-Pacifique croît énormément car la sensibilisation est améliorée. La forte incidence du cancer du sein à un stade avancé et le développement rapide des infrastructures de soins sont les principaux moteurs du marché. Les principaux concurrents sont AstraZaneca, Teva (fusion avec Allergan), Mylan, Apotex et Midatech.

### Thérapies ciblées :

Mode d'action différent, les thérapies ciblées<sup>43</sup> sont efficaces pour bloquer les mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Ici la privation des éléments nécessaires au développement est recherchée. Ainsi la cible est identifiée est le traitement agit sur les mécanismes de la division cellulaires et sur les substances utiles au développement de ses propres vaisseaux sanguins. En s'attaquant à ces principaux mécanismes, le traitement freinera la croissance de la maladie. Pour le sein, on dénombre 3 familles de thérapies ciblées :

- Les thérapies anti-HER2 : administrées en intraveineux, en sous-cutanée ou en comprimés ;
- La thérapie anti-VEGF : administrée en intraveineux ;
- La thérapie anti mTOR : administrée en comprimés et associée à une hormonothérapie.

### Les thérapies anti-HER2 :

Parmi cette classe on retrouve le Trastuzumab<sup>44</sup> qui est un traitement faisant partie des anticorps monoclonaux. Spécialement conçu pour inhiber la protéine HER2 qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules cancéreuses. On la retrouve à la surface des cellules du sein. Certains cancers du sein ont la particularité de présenter à la surface de leurs cellules cancéreuses une grande quantité de protéines HER2, il est dit que ces tumeurs sont HER2 positives ou bien qu'elles « surexpriment » HER2. Parmi les tumeurs

du sein, 15 à 20% sont HER2 positives<sup>45</sup>. C'est grâce à l'examen anatomopathologique de la tumeur que l'oncologue pourra déterminer le statut HER2<sup>46</sup> et ainsi prescrire le traitement.

### La thérapie anti-VEGF :

Cette thérapie propose l'administration du Bévacicumab<sup>47</sup> qui est lui aussi un anticorps monoclonal. Son rôle est de s'attacher au facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), c'est une protéine circulant dans le sang et favorisant la croissance des vaisseaux sanguins. Ainsi les cellules cancéreuses ne peuvent créer et développer leur système vasculaire et se voient privées de nutriments ainsi que d'oxygène entraînant le ralentissement de la croissance des tumeurs. Ce traitement est utilisé pour certains cancers métastatiques et peut être associé à une chimiothérapie.

### La thérapie anti mTOR :

Autre classe utilisée, cette thérapie fait appel à l'Évérolimus<sup>48</sup>, ce traitement est un inhibiteur. Il agit en se fixant sur une protéine à l'intérieur de la cellule tumorale pour bloquer un des mécanismes de croissance et de division cellulaire. L'Évérolimus peut également être associé à une hormonothérapie.

### L'hormonothérapie :

Certaines tumeurs du sein ont pour caractéristiques d'être hormono-sensibles, ce qui signifie que les hormones féminines naturellement produites (œstrogène et progestérone) stimulent leur croissance. Ce traitement a ainsi pour rôle d'empêcher l'influence stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses.

Parmi ce traitement, on établira deux types d'hormonothérapie :

- Les traitements médicamenteux systémiques ;
- Les traitements non médicamenteux.

Lorsqu'une chimiothérapie et/ou une radiothérapie sont prescrites, l'hormonothérapie est débutée après ces traitement.

### Les traitements non médicamenteux :

Ils consistent à stopper la production d'œstrogènes par les ovaires et réalisant l'ablation<sup>49</sup> de ceux-ci (ovariectomie) ou en réalisant un traitement de radiothérapie.

### Les traitements médicamenteux systémiques :

Il existe 3 principaux types de traitements<sup>50</sup> :

- Les anti-œstrogènes ;
- Les inhibiteurs de l'aromatase ;
- Les agonistes de la LH-RH.

### Les anti-œstrogènes :

Ces médicaments empêchent l'action des œstrogènes sans supprimer leur sécrétion mais en prenant leurs places au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi l'effet de stimulation sur les cellules cancéreuses. Il est possible que dans certains cas, ils abiment les récepteurs hormonaux pour générer le même effet.

Ils peuvent être proposés aux femmes ménopausées ou non. Le traitement le plus connu est le Tamoxifène. Il faisait encore référence en la matière avant l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase.

Les effets secondaires liés au Tamoxifène peuvent être des bouffées de chaleur, un dérèglement du cycle menstruel, des kystes ovariens, une prise de poids, des douleurs articulaires, un risque thromboembolique.

### Les inhibiteurs de l'aromatase :

Cette classe pharmaceutique est composée de deux types d'inhibiteurs :

- Les inhibiteurs stéroïdiens irréversibles ;
- Les inhibiteurs stéroïdiens réversibles.

Les molécules sont considérées comme équivalentes, ainsi elles ne seront pas davantage détaillées. Ces traitements entrent en compétition avec l'aromatase, qui est une enzyme permettant à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des

androgènes d'origine surrénalienne. La production d'androgènes étant trop importante chez la femme préménopausée, ce traitement ne pourra être administré en monothérapie.

A l'instar des anti-œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase comportent eux aussi des effets secondaires tels que les bouffées de chaleur, des douleurs articulaires, une fatigue, une sécheresse vaginale, un risque thromboembolique et une ostéopénie.

### Les agonistes de la LH-RH :

Traitements ayant pour intention de stopper la fabrication<sup>51</sup> des œstrogènes chez la femme non ménopausée, c'est par l'action d'un agoniste que la stimulation et la production d'œstrogènes ovariens cesseront.

La production d'œstrogènes est issue d'une production en cascade, ce qui signifie qu'une première hormone est produite par l'hypothalamus qui stimulera l'hypophyse qui à son tour stimulera la production ovarienne.

Un agoniste est une molécule ayant des caractéristiques semblables à une autre afin d'entrer en compétition. Il s'agit de la remplacer grâce à une affinité supérieure et jouer son rôle. Ainsi cette administration d'agoniste aura pour résultat d'hyperstimuler l'hypophyse qui finira par ne plus répondre à cette stimulation et ainsi stopper la stimulation ovarienne. C'est en d'autres termes une ménopause induite.

Les cellules cancéreuses se voient dépourvues d'œstrogène pour stimuler leur croissance. Ce traitement est réversible car à l'arrêt de celui-ci, la production d'œstrogènes reprendra pour les femmes non ménopausées.

Il est à noter que les deux traitements employés sont :

- La Goséréline ;
- La Leucoproréline.

Les agonistes de la LH-RH ne sont pas dépourvus d'effets secondaires eux non plus. Ils peuvent engendrer une ostéopénie, des céphalées, des troubles de l'humeur, des bouffées de chaleur une perturbation du bilan sanguin dans des cas plus rares.

### **C. La radiothérapie :**

Technique utilisant des rayonnements ionisants<sup>52</sup> pour éliminer les cellules cancéreuses en évitant leur multiplication et potentiellement leur dissémination. Grâce à un accélérateur de particules, ces rayonnements seront dirigés précisément sur la zone à traiter. Ces rayonnements n'épargnent pas les organes rattachés à la zone à traiter. Ainsi il conviendra de protéger au mieux ces dits « Organes A Risque ».

Nous distinguerons :

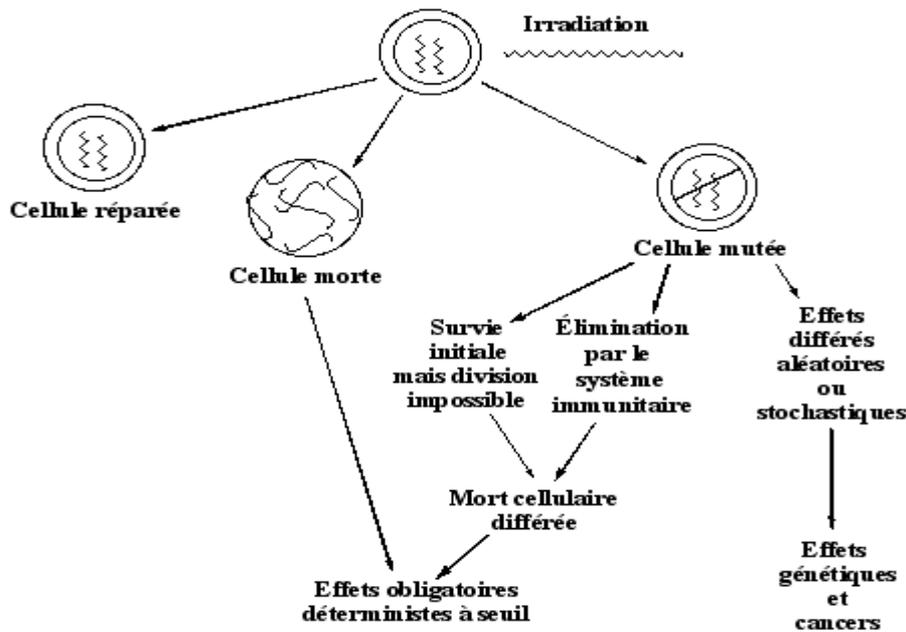
- La radiothérapie externe utilisant une source externe de rayonnements (modalité la plus fréquemment utilisée pour la radiothérapie des cancers du sein) ;
- La curiethérapie utilisant une source radioactive placée à l'intérieur de la zone à traiter. Nous présenterons cette technique mais il faut savoir qu'elle est peu utilisée contre le cancer du sein.

#### **Les rayonnements ionisants :**

Ce sont des faisceaux constitués de particules transportant une énergie telle qu'elle permet de traverser la matière et de la modifier. Dans le domaine médical, les rayonnements ionisants sont utilisés parmi de nombreuses applications. Ils sont à la base des techniques de radiologie et radiothérapie<sup>53</sup>. Les radiations ionisantes sont des rayonnements constitués par des flux de particules en mouvement de nature et de vitesse variées et capables de créer des ions dans la matière qu'ils traversent. Les radiations ionisantes utilisées en radiothérapie sont produites par deux types de mécanismes :

- L'accélération (simulée) de particules : photons X, électrons, protons, neutrons, ions lourds ;
- La désintégration des atomes radioactifs : les électrons et surtout les photons  $\gamma$

Les effets biologiques d'une irradiation sur les tissus sont l'aboutissement d'une cascade déclenchée par le passage du rayonnement. L'événement initial est une ionisation (éjection d'un électron) ou d'une excitation (passage d'un électron sur une couche d'énergie supérieure), provoquées par l'interaction des radiations incidentes avec les atomes des molécules cellulaires. L'ensemble de ces modifications entraînent des perturbations physiques, chimiques puis biologiques<sup>54</sup>.



*Figure 5 : séquences induites par les radiations ionisantes*

Les ionisations sont produites par des particules à très grande vitesse, par interaction avec des électrons du milieu et au voisinage de leur trajectoire. Le rayonnement incident dit « primaire » est ionisant lorsqu'il est lui-même chargé (électrons, protons, ions lourds). Il est indirectement ionisant lorsqu'il est électriquement neutre (photons, neutrons). Les ionisations sont alors produites par des particules chargées qu'elles mobilisent directement dans le milieu (électrons dits « secondaires » pour les photons, neutrons et protons)<sup>55</sup>.

#### Interactions électrons-matière :

Les électrons primaires ou secondaires, lorsqu'ils entrent dans la matière subissent des interactions inélastiques et élastiques. Ainsi, ils perdent progressivement leur énergie cinétique dans le milieu dans lequel ils sont en mouvement par :

- Des interactions électron-électron appelées « collisions », qui entraînent un transfert d'énergie à la matière, ce qui est à l'origine de la plupart des effets produits dans le milieu ;
- Des interactions électron-noyau, dits de freinage, à l'origine de la production de photons X de freinage

Lors d'une interaction élastique, l'électron ne perd pas son énergie, il est rétrodiffusé<sup>56</sup>. En cas d'interaction inélastique, l'électron entre en contact avec un autre électron, perd son énergie et diffuse un photon. C'est l'effet Compton

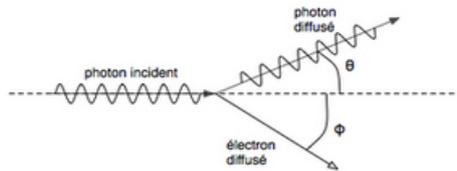


Figure 6 : Représentation de l'effet Compton

### Interactions photons-matière :

Un photon provenant d'un faisceau incident interagit avec un électron du milieu. L'interaction est causée par des forces exercées à très courte distance entre le champ électromagnétique du photon et le champ électrique de l'électron.

Nous souhaitons donc présenter les deux effets prédominants :

- L'effet Compton<sup>57</sup> : « C'est l'effet prédominant en radiothérapie de haute énergie. Un photon incident interagit avec un atome du milieu. Une partie de son énergie est ainsi transmise à un électron qui est libéré (électron secondaire). La quantité d'énergie reçue par l'électron est d'autant plus importante que l'énergie du photon est élevée. Le photon résultant est ainsi de plus faible énergie que le photon incident. »
- L'effet photo-électrique<sup>58</sup> : « Un photon incident interagit avec un atome du milieu. Toute l'énergie du photon est transférée à un électron de l'atome qui est éjecté. La perte de l'électron engendre un état d'excitation de l'atome. Deux phénomènes peuvent alors permettre de recouvrir un état d'équilibre pour l'atome » :
  - L'émission d'un électron d'Auger ;
  - Le transfert d'un électron des couches plus périphériques vers l'espace libre avec émission d'un photon de fluorescence.

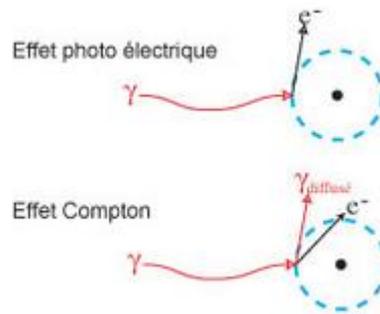


Figure 7 : Distinction entre effet photo-électrique et effet Compton

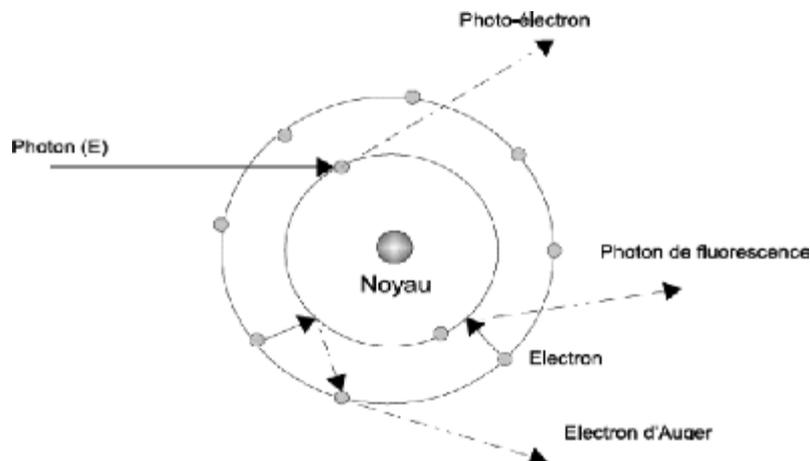


Figure 8 : Représentation de l'effet photo-électrique avec photon de fluorescence et électron d'Auger

Effets biologiques d'une exposition :

Au sein des tissus<sup>59</sup>, les particules incidentes provoquent l'ionisation (par effet Compton ou effet photo-électrique, un électron est éjecté) ou l'excitation (migration d'un électron) des atomes du milieu. On distinguera les rayonnements chargés directement ionisants (électrons, protons) et les rayonnements non chargés indirectement ionisants (photons, neutrons). Les électrons libérés lors des interactions brisent les molécules en formant des radicaux libres.

Un radical libre<sup>60</sup> est un élément instable obtenu après interaction électronique, il est doté d'une grande réactivité chimique. Il est capable de léser les acides nucléiques (responsables de la division cellulaire et de la synthèse protéique).

Les lésions sont diverses, il existe des lésions d'un brin d'ADN (sublétales =  $\beta$ )<sup>61</sup> et des deux brins (létale =  $\alpha$ ). Les dégâts générés sur la cellule sont graves puisque la cellule étant bien oxygénée, elle crée une combinaison entre l'oxygène et les radicaux libres hautement réactive. A contrario, ce qui génère la radiorésistance, c'est l'hypoxie.

Chez les mammifères, la mort cellulaire est entraînée par une lésion unique directement létale et / ou l'accumulation de plusieurs lésions sublétales. La composante  $\alpha$  est proportionnelle à la dose (linéaire), quant à la composante  $\beta$ , elle est proportionnelle au carré de la dose (quadratique). La dose pour laquelle les mortalités  $\alpha$  et  $\beta$  sont égales est appelé le rapport  $\alpha/\beta$ .

La radiothérapie a pour objectif de délivrer une dose suffisante à la tumeur tout en protégeant les organes sains voisins. La dose absorbée par les organes est exprimée en Gray (Gy) soit 1 Gy = 1 J/Kg de matière.

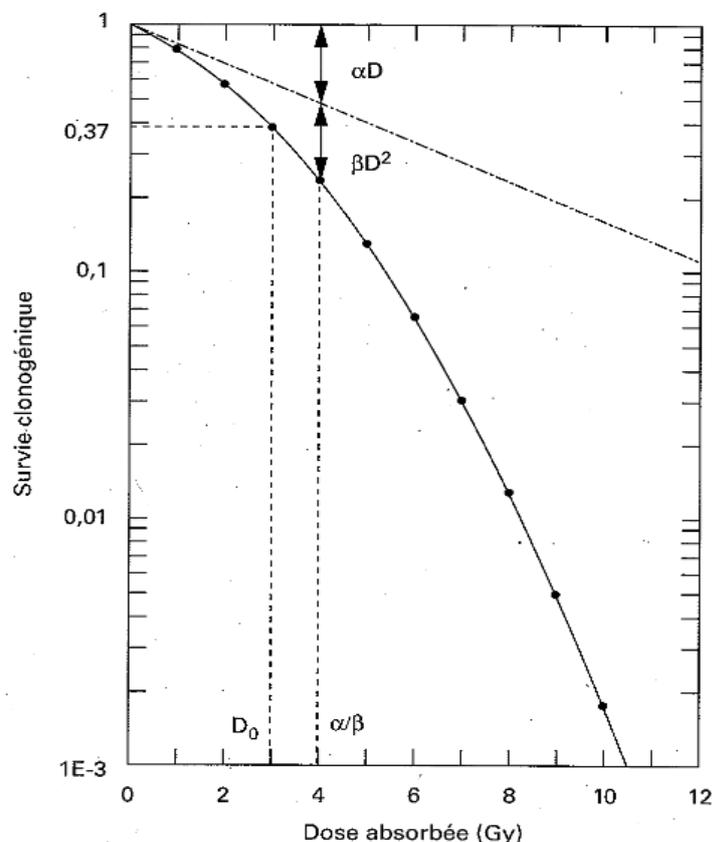
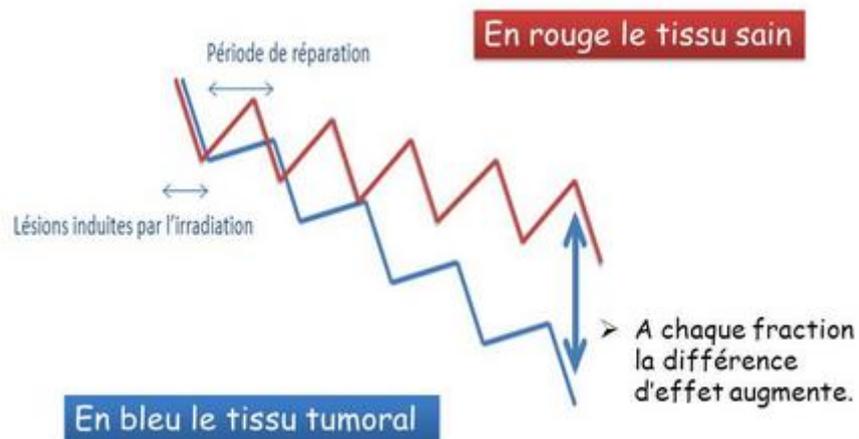


Figure 9 : Courbe de survie cellulaire

### Effet différentiel :

Le tissu sain se répare et prolifère plus rapidement qu'un tissu tumoral, on comprend aisément l'intérêt de laisser le temps au tissu sain de compenser la perte tumorale et ainsi de réparer. L'objectif est d'augmenter la sensibilité des cellules tumorales sans accroître la toxicité<sup>62</sup>.

- Effet différentiel sur les tissus à renouvellement rapide = réactions aiguës ;
- Effet différentiel sur les tissus à renouvellement lent = réactions tardives.



*Figure 10 : Représentation de l'effet différentiel*

### Les paramètres liés à l'irradiation :

Toute irradiation se définit par trois paramètres<sup>63</sup> :

- Le fractionnement : nombre de fractions ;
- L'intervalle entre deux fractions ;
- L'étalement : le nombre de jours écoulés entre la première et la dernière fraction ;
- La dose totale : en Gray (Gy).

### Le fractionnement :

Le fractionnement<sup>64</sup> est le nombre de fractions pour une dose totale donnée prescrite. Le fractionnement dit « classique » est de 5 séances à 1.8 à 2 Gy par semaine. Si la dose par fraction est inférieure à 1.8 Gy, généralement il y a plus qu'une fraction par jour. Ce

traitement sera alors appelé « hypofractionné ». Si la dose par fraction est supérieure à 2 Gy, le traitement est dit « accéléré ».

En utilisant le modèle linéaire-quadratique<sup>65</sup>, nous pouvons définir pour deux fractionnements différents les doses totales équivalentes en termes d'effet biologique et ainsi donner le taux équivalent de survie cellulaire. Ce modèle est défini selon :

$$D/D' = (\alpha/\beta + d') / (\alpha/\beta + d)$$

D = dose totale initiale, D' = dose totale équivalente, d' = dose / fraction initiale, d = dose / fraction souhaitée. Si nous prenons l'exemple de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sont équivalents à 36 Gy en 18 fractions de 2 Gy en utilisant  $\alpha/\beta=3$  Gy. Dans le cadre d'un traitement accéléré, le modèle linéaire-quadratique ne doit plus être utilisé.

#### L'intervalle entre deux fractions :

Cet intervalle entre deux fractions joue un rôle important dans la réparation des lésions de l'ADN.

On observe deux effets sur l'organisme :

- Les effets à court terme (déterministes<sup>66</sup>) sont liés aux lésions cellulaires et pour lesquels un seuil d'apparition a été défini. L'effet se manifestera ainsi de quelques heures à quelques jours après exposition.
- Les effets à long terme (aléatoires et stochastiques) se manifestent quelques mois voire quelques années après exposition. Ils sont responsables de cancers ou de modifications génétiques.

L'intervalle entre deux séances doit être espacé d'au moins 6 à 8 heures<sup>67</sup>.

#### L'étalement :

L'étalement correspond au nombre de jours distincts entre la première<sup>68</sup> et la dernière séance du traitement. Ce paramètre affecte les cellules qui se divisent plus rapidement : les cellules tumorales et par exemple les cellules du tube digestif. La diminution du délai inter-séances permet de réduire les effets de la repopulation cellulaire tumorale et ainsi empêcher la multiplication cellulaire pour pallier les pertes. A l'inverse, si l'étalement est important, la

dose nécessaire devra être augmentée pour obtenir cet effet. Dans le cadre d'un traitement « accéléré », l'étalement sera réduit.

### La dose totale :

La dose totale influe de manière sensible sur la survenue des complications précoces ou tardives. Tous tissus possèdent une dose d'irradiation définie, seuil ou limite au-delà de laquelle les complications apparaissent et augmentent avec la dose cumulée.

### Recommandations et contraintes dosimétriques :

#### Organes en parallèle :

Ce sont des organes ou des tissus formés de plusieurs unités fonctionnelles. En somme, l'altération de la fonction de l'organe nécessite qu'un certain nombre de ces unités fonctionnelles soient lésées. Nous pourrions prendre les poumons ou les reins par exemple. Il ne faudra pas qu'un volume x reçoive une dose supérieure à y Gy<sup>69</sup>.

$$V_{(y \text{ Gy})} < x \%$$

#### Organes en série :

Cette catégorie, concerne des organes ou tissus dont l'altération d'une seule portion peut suffire à entraîner une perte de fonction. Nous pourrions prendre comme organes : la moëlle épinière ou le tronc cérébral. La dose maximale ne devra pas être supérieure à une certaine dose<sup>70</sup>.

$$D_{\text{max}} > y \text{ Gy}$$

#### Organes mixtes :

On désignera ces organes comme étant en série et parallèle comme : le foie et l'œsophage<sup>71</sup>.

Nous l'avons vu précédemment, les organes sains doivent être préservés autant que faire se peut pour éviter les effets déterministes et stochastiques. Ainsi des manuels de recommandations appelés « Recorad » définissent les bonnes pratiques par organes<sup>72</sup>.

Organe à risque	Limites dosimétriques associées à un risque potentiel de complication	Contraintes usuelles de planification (à adapter en fonction du contexte)	Autres contraintes publiées, présentées à titre indicatif mais n'ayant pas fait l'objet d'un consensus, parfois discordantes d'une étude à l'autre
Articulation temporo-mandibulaire	Risque de trismus au-delà de 50 Gy	$D_{max} = 50$ Gy	$D_{33\%} < 65$ Gy [63] $D_{66\%} < 60$ Gy [63] $D_{100\%} < 60$ Gy [63]
Bulbe pénién			$D_{moyenne} \leq 38,2$ Gy [64] $D_{moyenne} \leq 52,5$ Gy [65,66] $D_{30\%} < 67$ Gy [65] $D_{45\%} < 63$ Gy [65] $D_{60\%} < 42$ Gy [65] $D_{75\%} < 20$ Gy [65] $D_{95\%} < 50$ Gy [48]
Canal anal		Limiter la dose à 55 Gy sur l'ensemble du canal	$D_{moyenne} < 40-45$ Gy [67]
Cavité buccale		$V_{20\text{ Gy}} < 80\%$ $V_{30\text{ Gy}} < 46\%$	
Cerveau	Risque de complications à 5 ans de 5 % $V_{60\text{ Gy}} < 33\%$ [63]	$V_{60\text{ Gy}} < 33\%$ [63]	$D_{33\%} < 72$ Gy [68]

*Figure 11 : Extrait du tableau Recorad 2016*

Aussi, il est important de garder à l'esprit qu'une patiente pourrait se représenter pour une récurrence ou un nouveau cancer. Les possibilités de ré-irradiation<sup>73</sup> sont fonctions du traitement précédent, elles sont donc limitées par la tolérance des organes sains (Recorad). Dans le cadre où les tolérances cliniques sont atteintes, il est possible d'aller au-delà et de ne pas récuser le nouveau traitement. Ainsi des études suggèrent la possibilité d'une ré-irradiation en prenant en compte la notion de « facteur d'oubli », cependant la réponse des mécanismes biologiques reste incertaine.

#### Les effets sur les organes sains :

- Peau : La radiodermite se manifeste dès la 2<sup>ème</sup> semaine d'une irradiation classique par un début de perte de la pilosité. La radiodermite peut se compliquer et devenir exsudative voire nécrosée. Elle peut également devenir chronique et se transformer en cancer radio-induit (stochastique)<sup>74</sup>.
- Poumon : Les effets précoces associent une toux sèche, une dyspnée d'effort et de la fièvre. Dans de rares cas, l'exposition peut engendrer une opacité radiographique<sup>75</sup>.
- Cœur<sup>76</sup> :

- Péricardite aiguë : Marquée par une douleur thoracique, une fièvre, des signes électrocardiographiques et parfois un épanchement, elle est constatée pendant ou juste après l'exposition ;
- Péricardite tardive : Survenant un an ou plus après irradiation, elle peut se compliquer et s'associer à une myocardite ;
- Atteintes coronariennes : sont exceptionnelles mais leur fréquence est certainement sous-estimée ;
- Valvulopathies : Peuvent se révéler extrêmement fréquentes si des techniques sophistiquées de diagnostics sont employées pour la rechercher ;
- Trouble de la conduction : Fréquents, ils sont détectés comme la péricardite, aux moyens d'un enregistrement électrocardiographique.

### Cas de greffon :

Dans le cadre d'une transplantation d'organe, la littérature est quasiment absente<sup>77</sup>, ainsi les recommandations sont issues d'une réflexion plutôt que de conclusions de séries rapportées. Ainsi le traitement se doit d'être posé de façon multidisciplinaire et avec précaution pour protéger au mieux l'organe transplanté ou greffé. Les doses doivent suivre le principe général de précaution « ALARA – As Low As Reasonably Achievable » afin d'éviter les effets déterministes et réduire les effets stochastiques. Ainsi en fonction de l'organe certaines recommandations seront privilégiées comme le gating inspiration bloquée dans le cadre d'une irradiation mammaire gauche, le traitement par protonthérapie est à privilégier pour limiter la dose aux organes à risque.

### Effets des faibles doses :

Le rôle des faibles doses dans la genèse de cancer est mis avant par les premières études sur les populations de Nagasaki et Hiroshima constituant la principale « cohorte »<sup>78</sup>. Il est extrêmement compliqué de connaître le débit de dose et le type de rayonnement auxquels ont été exposées ces populations. Il existe bel et bien une relation dose-effet bien qu'elle ne soit pas homogène. Trois enseignements sont ressortis de ces études<sup>79</sup> :

- Il n'existe pas une forme unique de relation dose-effet pour tous les processus biologiques cellulaires ;

- Les rayonnements peuvent avoir des effets indirects jouant dans la cancérogenèse un rôle mineur par rapport aux effets directs sur l'ADN ;
- Les prédispositions génétiques jouent un rôle dans le risque de développer un cancer.

### **ICRU :**

L'évolution des techniques de radiothérapie conduit à la délivrance de doses de plus en plus importantes à des volumes dont on cherche à diminuer les dimensions autour du volume à traiter de façon à respecter la tolérance des tissus sains avoisinants. Ces techniques ont mis en évidence le besoin de définitions précises. L'International Commission on Radiation Units fournit des rapports et des recommandations<sup>80</sup>. Ses recommandations concernent la prescription, l'enregistrement quotidien de données dans le dossier technique et un compte-rendu de fin de traitement.

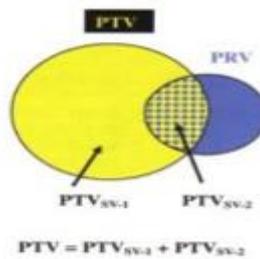
Dès 1978, dans son rapport 29, destiné au compte-rendu de la radiothérapie externe par faisceaux de photons et d'électrons, l'ICRU avait formulé des recommandations à ce propos<sup>81</sup>. Les équipements de préparation à la radiothérapie évoluant, ils permettent de mettre en œuvre des techniques de traitement de plus en plus complexes. Ainsi l'ICRU a publié de nombreux rapports (le 50 en 1993, 62 en 1999)<sup>82</sup>.

### **Les volumes :**

Le rapport ICRU 83 fait suite aux rapports ICRU 50 et ICRU 62 concernant la prescription, l'enregistrement et le rapport de la thérapie par radiations ionisantes. Il apporte de nouvelles exigences sur le volume à traiter, sur le respect des OAR et sur les indices dosimétriques à prendre en considération<sup>83</sup>.

- L'indice de conformité : Dans le cadre du bilan dosimétrique de la RCM (Radiothérapie par Modulation d'Intensité), la norme ICRU 83 définit l'indice de conformité (pour une isodose donnée) comme étant le rapport du volume traité par cette isodose (Courbe représentant, dans une coupe particulière du volume irradié, une ligne dont tous les points reçoivent la même dose)<sup>84</sup> sur le PTV (Planning Treatment Volume).

- La définition de sous-volumes avec la notion d'Overlap :

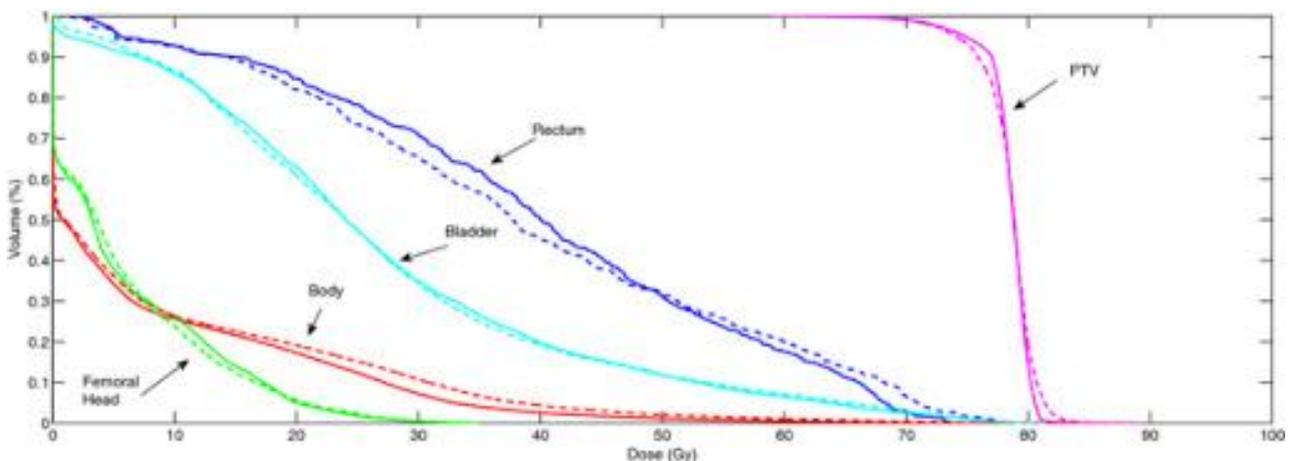


*Figure 12 : Overlapping*

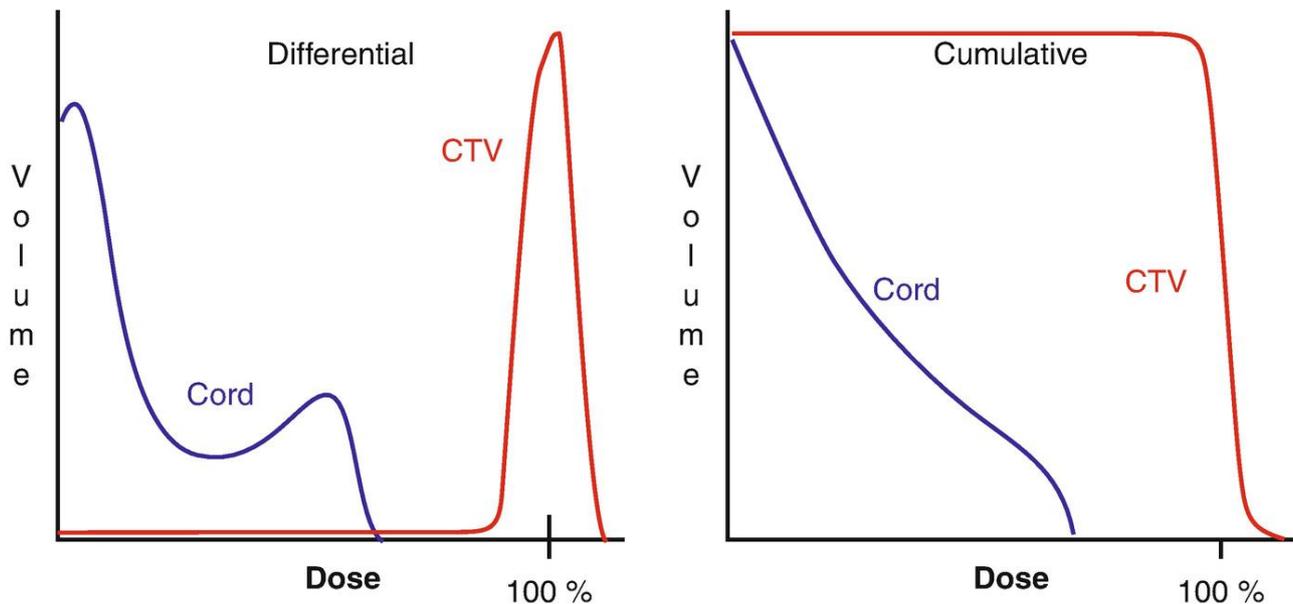
### Indices dosimétriques :

Ce sont des outils permettant l'analyse clinique ou « recherche » d'une dosimétrie donnée précédemment réalisée. La dosimétrie est une mesure des rayonnements ionisants<sup>85</sup> Les indices dosimétriques peuvent avoir différents aspects : en dosimétrie clinique, ils prennent la forme d'Histogramme Dose-volume (HDV) permettant de quantifier la dose à un certain volume donné ou de NTID<sup>86</sup> (Normal Tissue Integral Doses). En recherche, ils prendront la forme de coefficients, de ratio ou d'index.

L'HDV est une représentation graphique de la distribution de la dose dans le volume de l'organe avec en abscisse la dose et en ordonnée le volume ou pourcentage de volume de l'organe. C'est actuellement la façon la plus complète de décrire la dose reçue par un organe à risque ou la cible du traitement.



*Figure 13 : DVH cumulatif*



*Figure 14 : Distinction entre DVH cumulatif et différentiel*

Sur un histogramme cumulatif, un point de l'histogramme représente la dose minimum délivrée au volume. L'homogénéité est représentée par un gradient important sur la courbe appartenant au volume à traiter. L'objectif est d'aplanir les courbes des OAR alors qu'on tentera de verticaliser les courbes des volumes à traiter<sup>87</sup>.

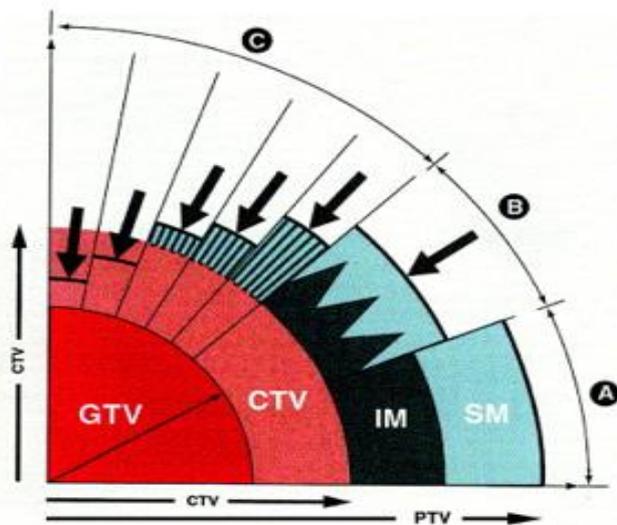
Sur un DVH différentiel, on lira le volume qui reçoit un niveau de dose. Cette fois-ci, l'homogénéité est représentée par un « pic » pour le volume cible est on cherchera toujours à aplanir les courbes des OAR.

En recherche, des outils mathématiques peuvent également offrir des probabilités de contrôle<sup>88</sup> :

- Tumor Control Probability (TCP) : Correspond à la probabilité de contrôle tumoral
- Normal Tissue Complication Probability (NTCP) : correspond à la probabilité de complications d'un tissu sain

### Marges et incertitudes :

Comme présenté dans les précédents rapports ICRU 50, 62, plusieurs volumes liés à la fois à la tumeur et aux tissus normaux ont été définis pour être utilisés dans les processus de planification et de rapport de traitement. La sélection et la délimitation de ces volumes est une étape obligatoire du processus de planification car les volumes nécessitent d'être définis<sup>89</sup>.



GTV : Volume tumoral macroscopique  
 CTV : Volume cible anatomique  
 PTV : Volume cible prévisionnel  
 IM : Marge interne  
 SM : Incertitude de mise en place sous l'accélérateur  
 Flèches : Influencent des OAR sur le contourage et traduisent la réduction des irradiations parasites

*Figure 15 : Marges et incertitudes des volumes*

Gross Tumor Volume (GTV) :

Ce volume tumoral macroscopique correspond à la tumeur primitive et aux extensions locales (ou distales). Il permet une définition du stade d'avancement, de la prédiction du contrôle local et d'évaluer le traitement en cours<sup>90</sup>.

Clinical Target Volume (CTV) :

Ce volume cible anatomoclinique contient le GTV, il est calculé à partir des connaissances habituelles de l'anatomie pathologique<sup>91</sup>.

Planning Target Volume (PTV) :

Défini comme étant le volume prévisionnel de l'irradiation, il correspond à un compromis permettant de prendre en compte les variations physiologiques (respiration, difficulté de repositionnement du malade)<sup>92</sup>.

Internal Target Volume (ITV) :

Ce volume comprend le CTV associé aux marges prenant en compte les incertitudes de taille et surtout du positionnement et des mouvements du CTV.

Planning organ at Risk Volume :

Ce contourage, permet de tenir compte du mouvement interne des OAR et de leurs incertitudes de mise en place. Le rapport de l'ICRU n ° 62 a introduit le volume d'organe à risque de planification (PRV).



Figure 16 : Synthèse(a)

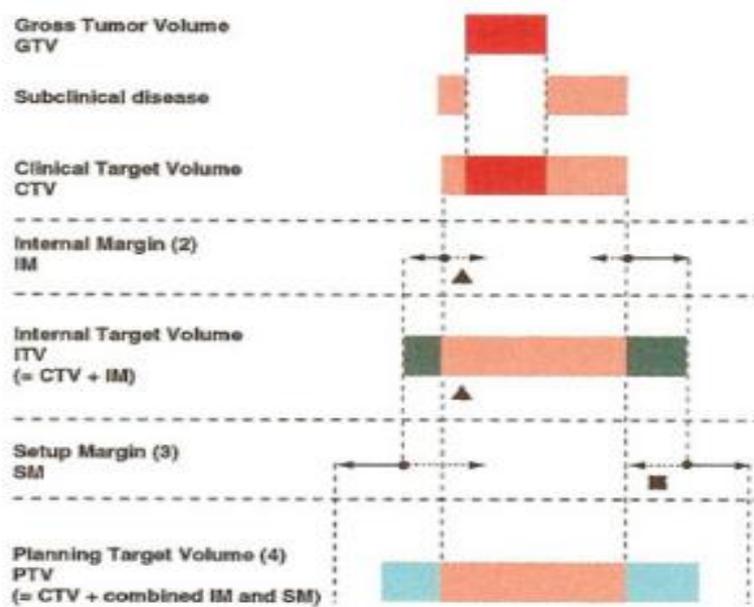


Figure 17 : Synthèse(b)

## Les autres traitements :

### La radiothérapie peropératoire (RTPO) :

Dans le but de limiter les effets secondaires et indésirables tout en minimisant l'impact de la maladie et des traitements sur la vie des patientes, l'heure est à la recherche de la « désescalade thérapeutique ». L'objectif est d'obtenir les mêmes résultats en termes de guérison en utilisant moins de traitements et / ou des traitements moins lourds, moins longs et / ou moins invasifs<sup>93</sup>.

Historiquement, les premières expériences remontent à 1905 pour le cas d'un endomètre opéré et irradié en intra-abdominal<sup>94</sup>.

Dans ce contexte général, une nouvelle approche est apparue dans la prise en charge des cancers du sein traités par chirurgie conservatrice. La radiothérapie peropératoire consiste à délivrer pendant l'intervention chirurgicale une dose de rayons directement sur le lit tumoral (région anatomique où se trouvait le cancer avant acte chirurgical<sup>95</sup>). Cette technique permet d'éviter de 5 à 6 semaines de radiothérapie après la chirurgie ainsi que les déplacements et la fatigue engendrés. Cette technique permet également de limiter les effets secondaires puisque la zone traitée est extrêmement ciblée et les tissus sains sont épargnés.

En pratique, une fois l'ablation de la tumeur réalisée par le chirurgien, l'applicateur de la sonde est positionné directement au contact des tissus. Tout se déroule au bloc opératoire et parfois cette seule séance de radiothérapie peut suffire. L'HAS souligne l'intérêt de cette technique dans la prise en charge du cancer du sein <sup>96</sup>. Nous pouvons évoquer le constructeur Zeiss qui propose cet accélérateur, le Intrabeam 600<sup>97</sup>.

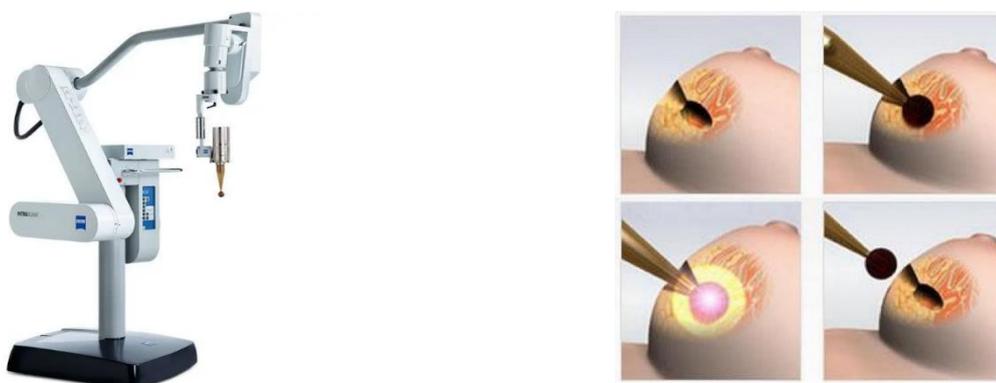


Figure 18 : Accélérateur Zeiss et son application

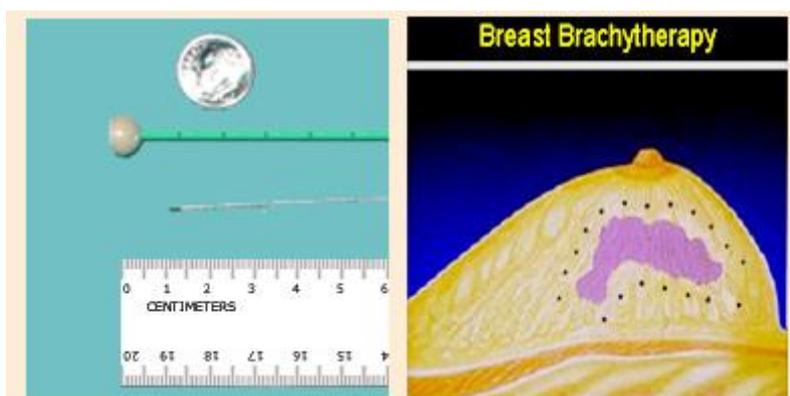
## Curiethérapie :

La curiethérapie est une technique particulière de radiothérapie consistant dans l'installation des substances radioactives (radio-isotopes) directement au contact de la zone à traiter, à l'intérieur du corps. La curiethérapie est également efficace pour traiter un cancer du sein après une chirurgie conservatrice lorsqu'une dose additionnelle dans la zone opérée est nécessaire à l'issue de la radiothérapie externe<sup>98</sup>.

Le radio-isotope le plus utilisé est l'iridium 192, il dégage une faible énergie sous forme de rayonnement le rendant rapidement absorbable par les tissus avoisinants<sup>99</sup>. On le retrouve sous forme de fils ou de billes s'insérant dans la région du sein à l'aide de cathéters où la tumeur a été retirée.

Les effets secondaires varient selon la zone à traiter (glande mammaire, paroi du thorax, ganglions) et sont fonction de : la dose délivrée, la technique utilisée, l'effet des traitements associés, la propre sensibilité de la patiente et la clinique. On distinguera :

- Les effets immédiats : Une rougeur à la peau, une fatigue, un œdème du sein ou une gêne à avaler lorsque la chaîne lymphatique traitées est située près de la clavicule ;
- Les effets tardifs : Des troubles cutanés, une douleur, une modification de l'apparence du sein, des troubles cardiaques si traitée à gauche, un cancer radio-induit.



*Figure 19 : Curiethérapie sur le sein*

## Hadronthérapie :

Cette technique hautement sophistiquée est une irradiation par les ions légers ou (essentiellement l'ion carbone) par les protons. La distribution de dose selon le pic de Bragg

permet de ne pas déposer de dose au-delà du volume à traiter. Ces rayonnements ont un effet radiobiologique différent des photons<sup>100</sup>.

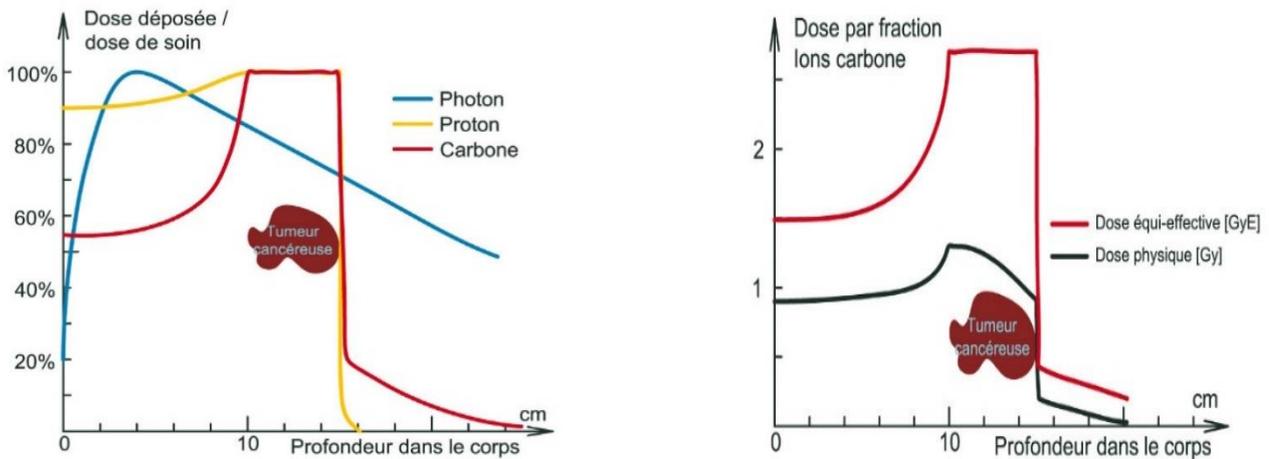


Figure 20 : Courbes de rendement en profondeur et prise en compte de l'EBR

### Courbes de Bragg

L'Efficacité Biologique Relative est un concept permettant de distinguer l'effet purement physique d'un rayonnement et l'effet biologique. Il est basé sur le rapport 40 de l'ICRU<sup>101</sup> qui le définit par le rapport de la dose du rayonnement de référence et de la dose du rayonnement étudié. Ainsi on obtient :

$$EBR = \text{Dose de référence} / \text{Dose de rayonnement ionisant testé}$$

Ce concept permet ainsi de mieux apprécier la capacité d'un rayon à produire l'effet biologique ou pathologique escompté. Il dépend de multiples facteurs comme la dose absorbée, le système biologique étudié, les conditions d'irradiation (débit de dose et fractions), l'environnement (oxygénation) et la valeur du TEL (Transfert d'Energie Linéique).

Le TEL représente la quantité d'énergie transférée au volume à traiter par unité de longueur de la trajectoire de la particule incidente<sup>102</sup>. Il sera ainsi exprimé en :

$$\text{Kev} / \mu\text{m}$$

Les particules comme les protons et les ions légers comme le carbone ont un haut TEL. Ils entraînent une forte densité d'ionisation. Ils permettent de délivrer l'énergie presque uniquement en profondeur avec une efficacité biologique supérieure en étant moins sensible à l'effet oxygène.

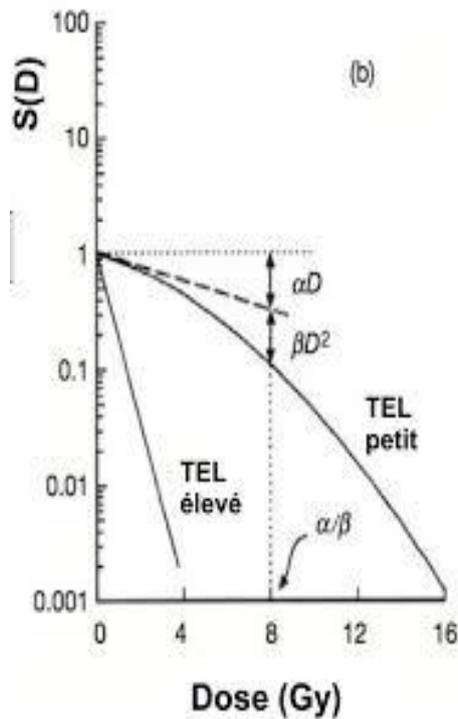


Figure 21 : Graphique représentant la mort cellulaire et le Transfert d'Energie Linéique

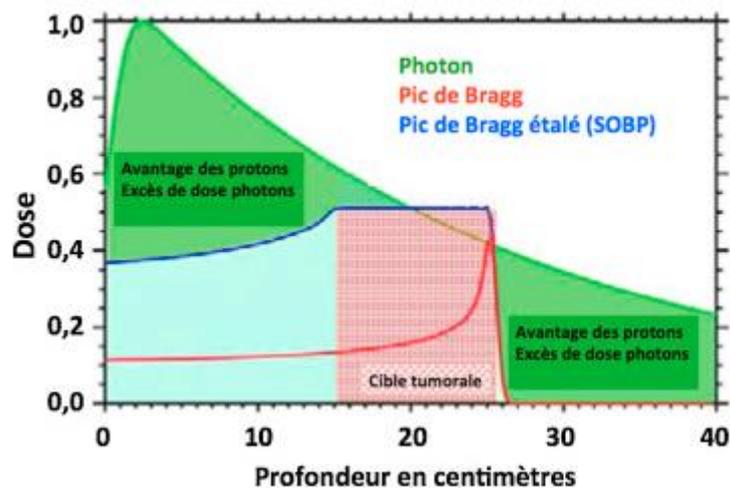


Figure 22 : Graphique représentant l'avantage des protons

Les effets secondaires sont identiques puisqu'ils sont liés à la dose. Seulement les protons et les photons ont des effets biologiques et physiques différents. Les protons entraînent des réactions cellulaires et moléculaires différentes de celles des photons en termes de dommages de l'ADN, une expression de gène différente et une modulation épigénétique différente. Il est à préciser que la réduction de cancers potentiellement radio-induits est en grande partie liée à la réduction du volume irradié, seulement des études laissent supposer

qu'une immunomodulation différente des photons pourrait être provoquée par la protonthérapie<sup>103</sup>.

En France on dénombre 3 centres de protonthérapie : Paris, Caen et Nice<sup>104</sup>. Aujourd'hui, 5 constructeurs mondiaux participent à l'élaboration et à l'amélioration de la protonthérapie : Mevion, Ion Beam Applications, ProTom International et Varian.

### Stéréotaxie :

Technique très récente débutée en 1985, la stéréotaxie était au début, définie par la présence d'un cadre autour du patient définissant les coordonnées dans l'espace. En effet, le patient n'était plus l'élément à repositionner mais le cadre qui lui était fixé<sup>105</sup>. Désormais ce cadre a été remplacé par un guidage par l'image (ex : tumeurs encéphaliques)<sup>106</sup>. La stéréotaxie est une technique délivrant précisément de fortes doses avec un gradient très important défini autour du volume à traiter. Aussi, il est à noter que le fractionnement est fortement diminué, parfois une séance peut être suffisante. On parle ici de prescriptions différentes ex : 5 x 10Gy.

Des constructeurs comme Accuray, Elekta ou Varian proposent des machines pour ce traitement. Nous citerons : Le Novalis, le Versa HD, l'Halcyon ou le CyberKnife.

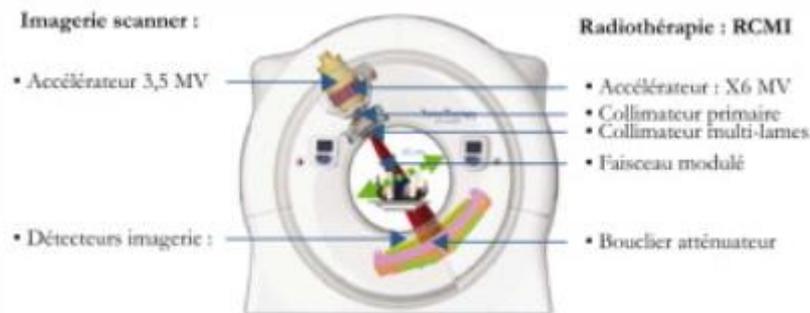


Figure 23 : CyberKnife de Accuray

### Tomothérapie :

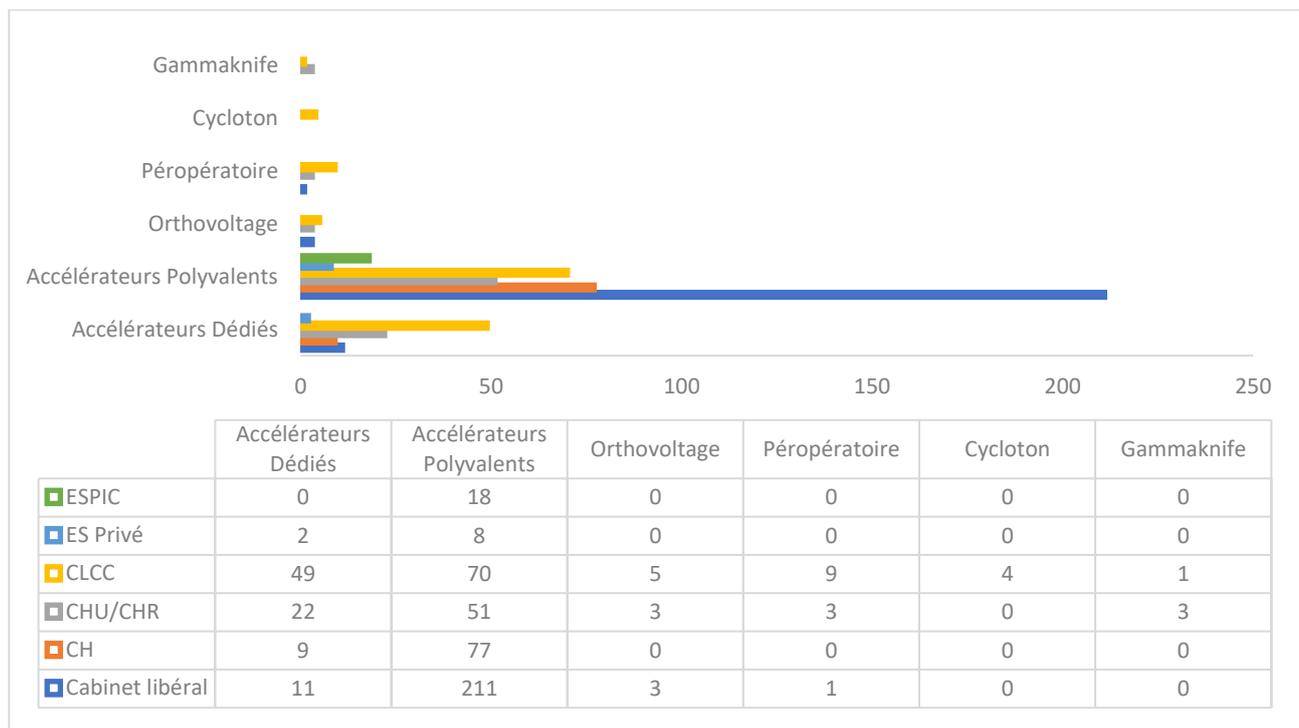
Proposée en 1993, la tomothérapie hélicoïdale consiste à embarquer sur un anneau rigide de scanner un petit accélérateur linéaire d'électrons pour la production de faisceaux de photons d'énergie.

Cette énergie de 6 MV (Mégavolt), tournoyant en continu, permet ainsi l'irradiation dans toutes les directions autour du volume à traiter par une technique de RCMI (Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité technique abordée dans le parcours du patient)<sup>107</sup>. La tomothérapie permet d'irradier de grandes zones. Pendant l'irradiation, la rotation de l'anneau en continu autour de la table qui se déplace longitudinalement. Le mouvement est comparé à celui d'un scanner.



*Figure 24 : Tomothérapie*

### **La radiothérapie en chiffres :**



*Figure 25 : Répartition des appareils de traitements en fonction des centres en 2018*

On se rend compte à la lecture de ce graphique que le secteur libéral totalise environ 40% du parc de traitement Français. En se référant à la facturation, il est aisé de comprendre que les centres ont tout intérêt à rentabiliser leurs investissements<sup>108</sup>. Parmi le graphique,

l'appellation accélérateur « dédié » correspond aux accélérateurs comme le CyberKnife ou le Novalis. Les accélérateurs polyvalents peuvent réaliser plusieurs techniques (arcthérapie ou stéréotaxie).

### **Quid de l'avenir ? :**

La taille du marché mondial de la radio-oncologie était évaluée à 6,8 milliards USD en 2020 et devrait croître de 7,0% (CAGR) de 2021 à 2028<sup>109</sup>. La prévalence croissante du cancer, l'adoption en hausse de la radiothérapie dans le traitement du cancer, et les progrès technologiques dans les équipements de radiothérapie sont quelques-uns des principaux facteurs qui animent le marché. Les progrès technologiques visant à améliorer la sécurité et l'efficacité des traitements devraient stimuler le marché.

## **II. Matériels et méthodes**

### **D. Le parcours patient :**

La radiothérapie est une discipline complète alliant physique, médecine et expérience humaine. Après un premier scanner ou IRM pour le diagnostic, le patient entre dans un parcours de soins complexe mais qui lui est rendu le moins pénible possible.

La complexité est en effet fonction du patient, de son cancer et de toutes les étapes du parcours de soins. Toutes les étapes se doivent d'être rigoureusement suivies. Ainsi il convient de s'intéresser de près à ces éléments qui rendent la poursuite d'un plan de traitement possible et donc reproductible au quotidien pour garantir la pertinence et la fiabilité du traitement. Le repositionnement défini au début du parcours patient peut être complexe à reproduire. Le patient subit des changements physiologiques durant ses séances, ses organes peuvent se positionner différemment... Si l'accélérateur déterminé pour le traitement tombe en panne, le patient doit impérativement continuer ses séances et par conséquent, il se peut qu'il soit installé sur l'accélérateur d'un constructeur différent. Ainsi la géométrie, la balistique et la prescription sont-elles toujours adaptées ?

Lors de la pose du diagnostic, le patient rencontre l'oncologue et sera orienté en fonction du geste médical approprié. Dans ce cas, il sera donc adressé à un radiothérapeute (garant du traitement). C'est un médecin spécialiste du traitement des cancers par des rayons. Il

travaille au sein d'un centre privé, d'un centre hospitalier ou d'un CLCC (Centre de lutte Contre le Cancer). Parmi son équipe on retrouvera des radiophysiciens, des dosimétristes et des manipulateurs en électroradiologie médicale. Ces trois corps de métier représentent l'équipe de physique.

Leur objectif commun sera d'associer leurs compétences pour créer un traitement personnalisé au patient. Dès que le médecin a prescrit le traitement, délinéé le volume cible et certains OAR, les dosimétristes permettront de recenser et de contourer l'ensemble des organes à risques restants. Ces organes en périphéries proche voire inclus dans le volume cible doivent être épargnés autant que possible. Cette étape réalisée, la balistique du traitement doit être créée. Cette partie fait appel aux compétences des dosimétristes et des physiciens. L'expérience fait partie intégrante de cette étape car plus le professionnel aura exercé, plus il aura la capacité de proposer une balistique adaptée permettant d'épargner les organes sains.

Le traitement établi, la planification est envoyée à un logiciel permettant d'assurer le bon déroulement et si l'accélérateur linéaire pourra le délivrer. Si toutes ces étapes sont validées, le traitement pourra ainsi débuter et durant une période établie avec le patient, il se présentera quotidiennement pour ses séances de radiothérapie. Ainsi les manipulateurs en électroradiologie médicale positionneront le patient comme défini lors du second scanner et s'assureront du bon déroulé de chaque séance. Aussi ils sont garants de l'état du patient et surveillent tout changement physiologique. Si au cours du plan de traitement, le patient vient à maigrir de façon importante, une nouvelle planification sera créée afin de modifier la balistique pour la protection des organes à risque. Après ce succinct développement du parcours patient, voyons en détails toutes les étapes qui le constituent.

### Le Diagnostic :

Il est défini comme la découverte d'une tumeur chez un(e) patient(e) venu(e) consulter pour un / des symptômes évoqués par exemple au cours de l'autopalpation ou bien la présence une douleur ou un changement d'aspect du sein ou bien durant un dépistage. S'en suivront un examen anatomopathologique afin d'apporter la preuve histologique et des examens paracliniques (imagerie médicale et biologie). Ce complément permettra de classer objectivement la tumeur par la valeur diagnostique et pronostique. Ainsi, nous aurons le résultat du bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique. Le choix des thérapeutiques seront fonctions de ces résultats.

L'imagerie tridimensionnelle multimodale permet le diagnostic de la tumeur, la délimitation des volumes et la planification dosimétrique. Dans le cadre du cancer du sein, plusieurs modalités permettent ces étapes<sup>110</sup> :

- L'échographie ;
- La mammographie ;
- Le scanner ;
- L'IRM ;
- Le TEP.

#### L'échographie :

Technique utilisant les ultrasons pour définir des images de l'intérieur du sein, elle est indolore et est souvent réalisée en complément d'une mammographie. L'échographie permet de visualiser la nature des nodules palpés ou découverts durant la mammographie. Cependant, cet examen ne permet pas de déterminer avec certitude s'il s'agit d'un cancer ou non<sup>111</sup>.

#### La mammographie :

Cet examen indolore reste néanmoins inconfortable. Le sein est comprimé entre deux plaques. C'est en fait une radiographie permettant d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X. Deux clichés sont réalisés, un de face et un oblique permettant de comparer les deux côtés du sein. Nous distinguerons deux circonstances<sup>112</sup> :

- La mammographie de dépistage ;
- La mammographie de diagnostic.

#### Le scanner :

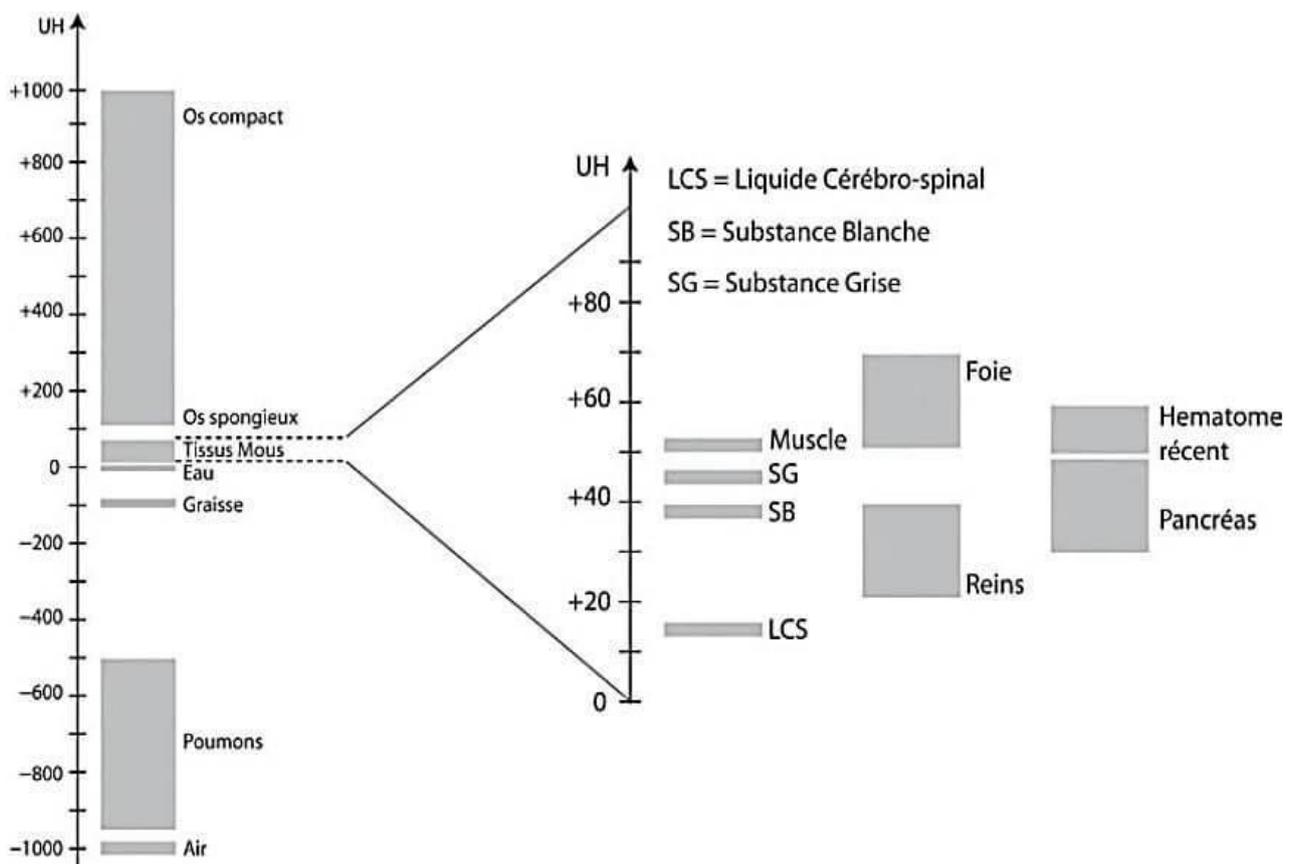
Examen indolore utilisant les rayons X pour obtenir des images proposant 3 vues (Axiale, Sagittale et coronale). En fonction de la matière traversée, les rayons seront plus ou moins absorbés<sup>113</sup>. L'information contenue dans l'image radiographique varie selon la nature du tissu traversé. On retiendra 4 densités fondamentales correspondant aux tonalités : l'os, l'air, la graisse et le muscle.

Les images scanographiques sont ainsi obtenues par la mesure de l'atténuation d'un faisceau de rayons X par un détecteur. Cette atténuation est mesurée par le coefficient d'atténuation linéique «  $\mu$  ». L'image obtenue est reconstituée à partir d'un grand nombre de mesures. La valeur  $\mu$  de chaque volume de l'image sera déterminée par un ordinateur et sera défini par l'obtention d'un « voxel » (pixel en volume)<sup>114</sup>.

Allan MacLeod Cormack (physicien sud-Africain) et Godfrey Hounsfield (ingénieur Britannique) sont connus pour avoir réalisé le premier scanographe et obtenu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1979. Grâce à ces travaux, un nombre d'UH<sup>115</sup> (Unité Hounsfield) est attribué à chaque voxel. Cette unité a une traduction en valeur de gris. Comme chaque matériau possède sa densité électronique, il se voit attribuer une valeur H.

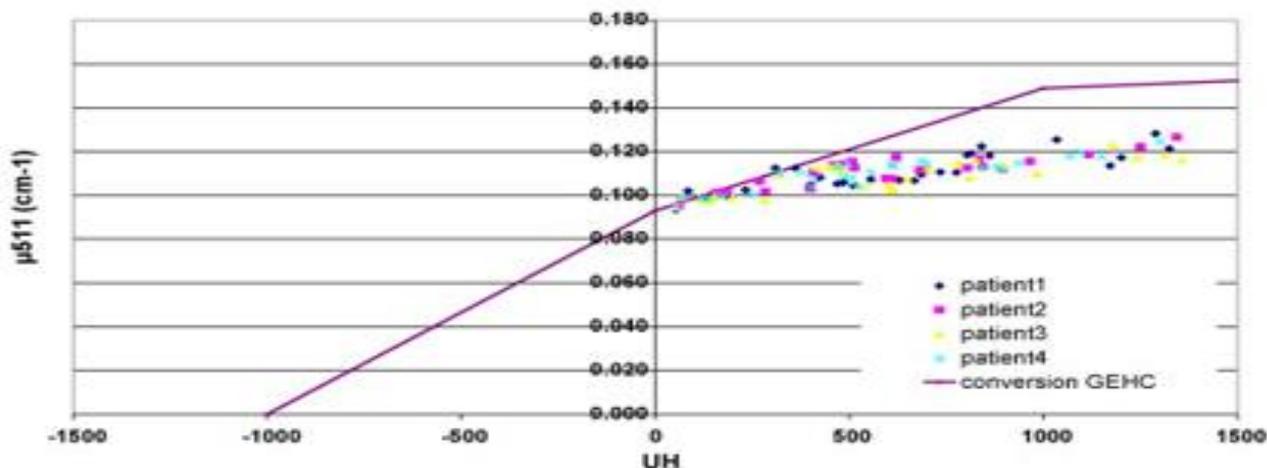
$$H = 1000 * (\mu - \mu_{\text{eau}}) / \mu_{\text{eau}}$$

( $\mu_{\text{eau}}$  est le coefficient linéique de l'eau)<sup>116</sup>



*Figure 26 : Echelles Hounsfield*

Il est important de préciser que ces valeurs sont propres à chaque centre de radiothérapie, elles dépendent de l'énergie des photons émis par un tube scanner. Il convient donc de mesurer la relation qui lie la densité électronique avec le UH. Cette mesure réalisée, nous obtenons une courbe de conversion.



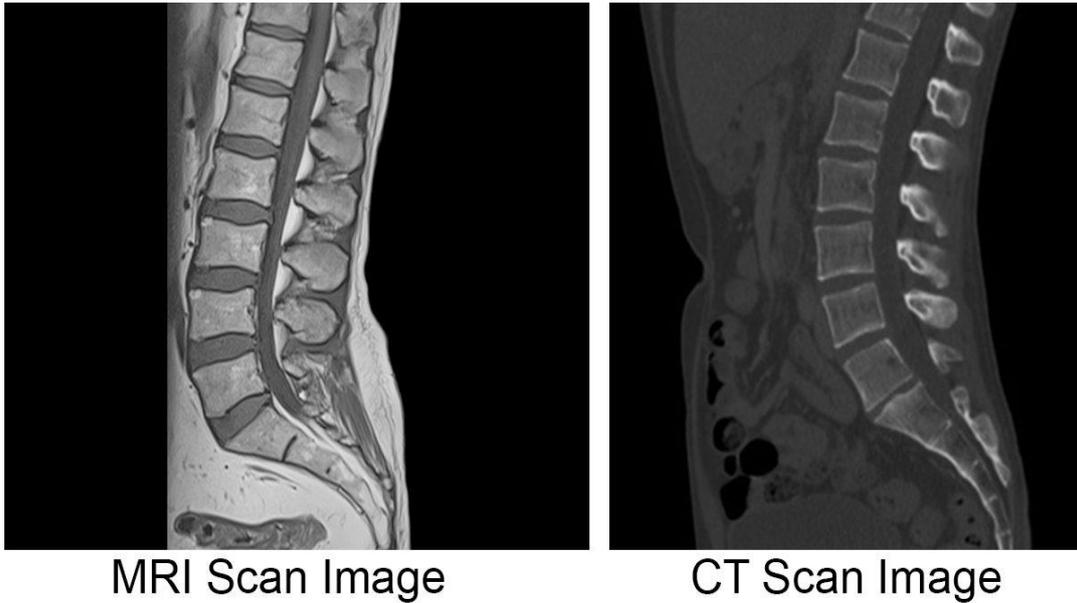
*Figure 27 : Courbe de conversion*

### L'IRM :

Examen qui exploite les propriétés magnétiques des atomes, certains émettent des signaux de résonance magnétique nucléaire (semblable à des ondes radio) après avoir été placés dans un champ magnétique. Ce traitement de signal permet la reconstitution d'images anatomiques<sup>117</sup>. Aujourd'hui le parc de machines installées en France comporte des champs magnétiques d'intensités différentes (<1 Tesla, 1.5T, 3T, 7T). Ces différences sont utilisées pour un but clinique ou de recherche.

Si nous devons comparer l'intérêt du scanner versus l'IRM, aujourd'hui la nécessité de réaliser les calculs précis de distribution de dose contraignent les opérateurs à utiliser les images scanographiques. Pourtant l'IRM est plus performante que le scanner grâce à un meilleur contraste et une excellente résolution spatiale<sup>118</sup>.

Dans le cadre du cancer du sein, l'apport de l'IRM dans le diagnostic permet une meilleure évaluation de la taille tumorale et peut possiblement apporter un bénéfice dans le bilan préopératoire. Les lésions détectées devront être confirmées par biopsie, entraînant des gestes chirurgicaux supplémentaires<sup>119</sup>.



*Figure 28 : Comparatif entre images IRM et scanographiques d'un rachis en coupe sagittale*

### TEP :

Cette exploration s'effectue sur l'ensemble du corps et consiste en l'injection d'un traceur auquel sera associé un atome radioactif émettant des positons dont l'annihilation produira deux photons. Ces photons seront captés par la caméra et permettront de détecter leur trajectoire et leur concentration en chaque point de l'organe<sup>120</sup>.

Les gammas caméra actuelles sont couplées à un scanner permettant de localiser les fixations. Les images issues du TEP et du scanner sont associées, ça signifie que les deux séries d'images obtenues sont réalisées dans le même système de coordonnées. On pourra ainsi connaître les valeurs de la densité électronique grâce au scanner et les régions actives de la lésion avec le TEP.

Dans le cadre du cancer du sein, l'apport du TEP permet une meilleure détection des métastases à distance. Comme lors du diagnostic, on relève un faible taux de cancers métastatiques, il est donc à réserver aux patientes à haut risque<sup>121</sup>.

L'ensemble de ces examens peut être demandé en complément les uns des autres afin d'obtenir le diagnostic le plus fin. Il est à prendre en compte que la mammographie, le

scanner et le TEP génère de la dose au patient. Ainsi ils ne seront prescrits qu'en fonction de l'objectif clinique. Aujourd'hui les constructeurs s'attèlent à proposer de nouvelles solutions comme l'accélérateur linéaire guidé par l'IRM<sup>122</sup>, la fusion d'image multimodalités ou encore le TEP-IRM comme GE Healthcare ou SIEMENS<sup>123</sup>.

C'est durant cette étape d'acquisition des images, que seront déterminées les contentions adéquates au malade et au traitement. Il existe des contentions pour toutes les zones anatomiques. Ces moyens sont primordiaux dans la qualité du positionnement et de son repositionnement. Ils sont identiques au scanner et dans les postes de traitements et seront fixés aux mêmes indices.



Figure 29 : Deux exemples de contentions

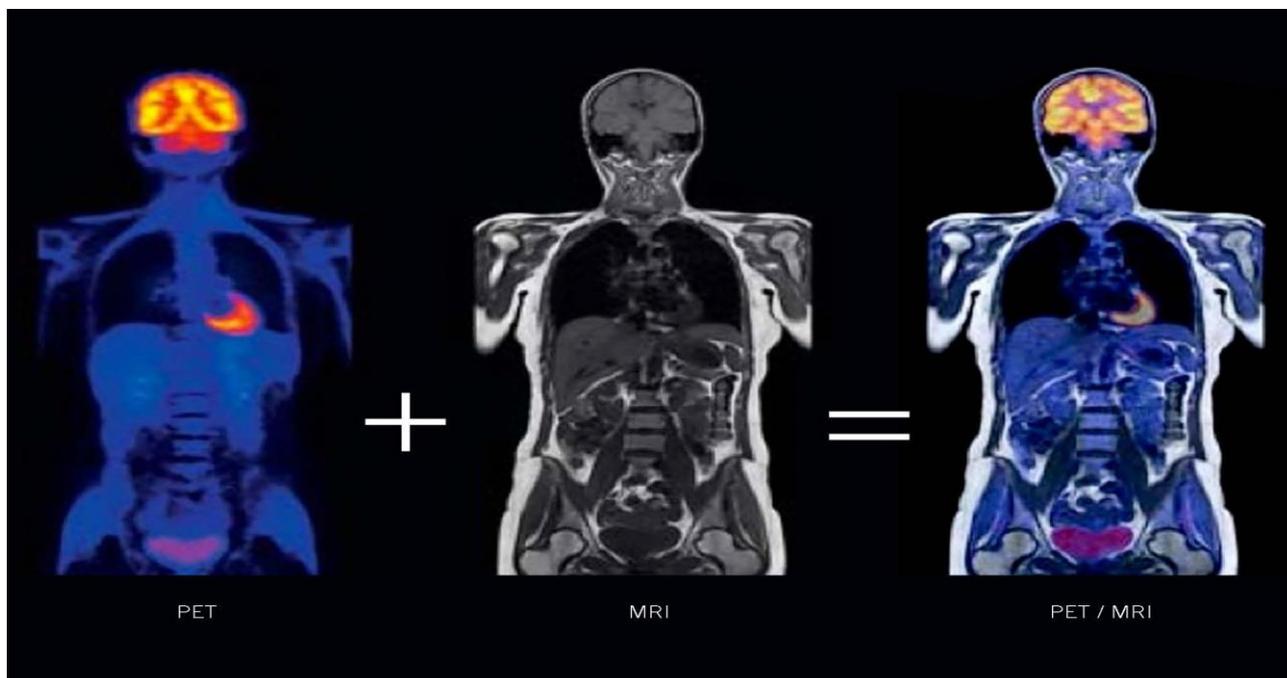
#### Recalage et fusion d'images :

Cette étape consiste en la mise en correspondance des volumes de voxels de deux modalités différentes. Un volume sert alors de base pour le recalage des autres. Après ce recalage, nous disposerons de deux volumes de voxels. Chaque voxel conserve sa spécificité liée à sa modalité dont il est issu. Il est possible de réaliser les recalages entre toutes les modalités<sup>124</sup>.

S'en suit, la fusion d'images qui sera réalisée à la suite du recalage. Il existe deux types de fusion d'images :

- L'affichage par transparence des deux modalités ;
- L'obtention d'un seul volume de voxels avec remplacement de la spécificité.

Pour réaliser cette correspondance, nous ferons appel à des logiciels spécifiques intégrés parmi les TPS (Treatment Planning System = logiciel de planification en radiothérapie) ou non. Les entreprises MIM software<sup>125</sup> et Therapanacea<sup>126</sup> proposent des solutions de fusion d'images multimodalités et de délimitation automatique par intelligence artificielle.



*Figure 30 : Visualisation d'une fusion d'images entre TEP et IRM*

### Normes DICOM :

L'imagerie médicale fait appel à un format spécifique pour transférer et récupérer les informations liées à l'image, au patient et à l'examen. La norme ISO 12052 2017<sup>127</sup> est un document définissant une méthode de communication universelle pour les équipements d'imagerie médicale numérique. Ainsi le format DICOM est défini par Dicom Imaging and Communication in Medecine. Cette norme permet de rendre les images acquises uniques auxquelles sont associées des métadonnées, chacune identifiée par un numéro d'identification UID (Unique Identifier).

### La RCP :

C'est à ce moment que s'inscrit la RCP dans le parcours patient. Son dossier est en premier lieu étudié lors de cette Réunion de Concertation Pluridisciplinaire regroupant des médecins

de différentes spécialités qui choisiront ensemble le traitement le plus approprié en fonction de la clinique et de la classification TNM (Tumor Nodules Metastases) de la tumeur<sup>128</sup>.

### La prescription médicale :

L'objectif de la radiothérapie est de délivrer la dose prescrite au volume de manière précise et limitée. La technique de traitement<sup>129</sup> (de la balistique à l'installation du malade) reposera donc sur la prescription médicale comportant :

- La définition des volumes à traiter ;
- La dose totale à délivrer à chacun des volumes ;
- Les organes et tissus à protéger.

### La définition et la construction des volumes :

Le médecin radiothérapeute s'appuiera donc sur les examens cliniques, d'imagerie médicale, les éventuels comptes rendus chirurgicaux, les résultats biologiques ainsi que son expérience. Le volume planifié sera le résultat d'une série de volumes qui s'additionneront les uns aux autres. Le radiothérapeute définira ses contours sur un logiciel dédié ou, grâce à un logiciel de planification embarquant des outils de contourage. L'utilisateur bénéficiera de pléthore de solutions pour générer les organes grâce à des Atlas anatomiques basés sur les UH, des Atlas basés sur l'intelligence artificielle, la génération de modèles à retoucher ensuite ou pourra délinéer manuellement les volumes cliniques ou cibles.

### TPS :

Aujourd'hui les traitements par radiothérapie sont créés par le biais de logiciels de planification appelés Treatment Planning System. Ces logiciels permettent ainsi<sup>130</sup> :

- L'acquisition des images ; Recalage d'images ; Fusion d'images
- Le contourage des OAR et volume(s) à traiter ;
- Définir l'isocentre qui consistera à positionner le centre de la zone à traiter. Nous pouvons définir deux techniques :

- Technique DSP (Distance Source-Peau) qui est utilisée pour l'utilisation d'un ou deux faisceaux pour un même volume. Il s'agit de placer le centre du champ (marqué à la peau) par des mouvements de table. L'isocentre sera situé sur la peau<sup>131</sup> ;
  - Technique DSA (Distance Source-Axe) utilisée lors de plusieurs faisceaux convergents en plaçant un point défini dans l'anatomie du patient (centre du PTV ou du patient)<sup>132</sup>.
- Choix de la balistique qui consistera à déterminer tous les moyens (techniques, technologiques) pour concentrer la dose au(x) volume(s) à traiter ;
  - Le calcul de la dose par le biais d'algorithmes de calcul et d'optimisation ;
  - L'évaluation dosimétrique puis médicale.

C'est également grâce à ces TPS que l'équipe de physiciens pourra modéliser les machines utilisées en centre de radiothérapie. La modélisation consiste à simuler numériquement toutes les parties de l'accélérateur propres à l'irradiation pour ensuite suivre les particules émises et interagissant avec la matière<sup>133</sup>.

Aujourd'hui les constructeurs sont à pied d'œuvre pour proposer des solutions offrant le calcul le plus fin rapidement obtenu et des solutions limitant le plus les opérations de modélisations pour que les opérateurs allouent leur précieux temps pour la meilleure planification. Certains TPS sont spécifiques d'une technique et d'une machine. Les principaux constructeurs sur le marché sont :

- Elekta avec le logiciel Monaco ;
- Philips avec le logiciel Pinnacle ;
- Raysearch avec le logiciel RayStation
- Siemens-Varian avec le logiciel Eclipse.

### Optimisation :

L'algorithme d'optimisation va permettre de définir une fonction objective traduisant la qualité du plan. Il va prendre en compte les différents objectifs physiques (dose/volume) ou biologiques (en cas de recherche). Les principaux objectifs appliqués en relation avec les contraintes dosimétriques sont<sup>134</sup> :

- La dose minimale ;
- La dose maximale ;

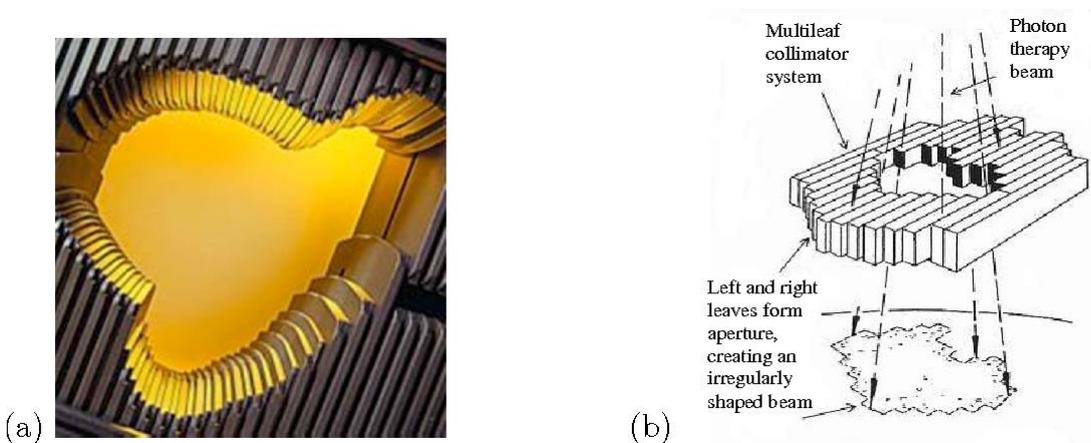
- La dose à un volume ;
- La dose moyenne.

Afin d'affiner le résultat, un ordre de priorité est à définir selon chaque objectif. Le fait que plusieurs objectifs possèdent la même priorité n'entrave pas le calcul.

Au cours de l'optimisation, une des étapes traitera du séquençage du MLC (Multi Leaf Collimator). Cette consiste à définir la position du dispositif permettant la collimation du faisceau de traitement. Sa position sera proposée aux opérateurs sous la forme de segments permettant de reproduire la dose théorique que l'algorithme d'optimisation aura défini (en fonction des paramètres propres au logiciel utilisé). Cette étape déterminera ainsi les positions des lames selon la technique employée.

### RC3D :

La Radiothérapie Conformationnelle tridimensionnelle est la première technique issue de l'apparition du scanner dédié à la dosimétrie. Celui-ci a permis la vision en trois dimensions de la tumeur et des organes. L'association de l'ensemble des coupes tomographiques permet de réaliser des contourages en trois dimensions permettant une définition plus précise du GTV et du CTV. La dosimétrie qui s'en suit peut également permettre une dosimétrie prévisionnelle plus proche de la réalité (dépendante de l'algorithme utilisé) avec pour objectif une conformation de la dose (La dose prescrite au volume doit épouser au mieux la cible) à la tumeur tout en limitant la dose aux tissus avoisinants. La RC3D utilise plusieurs faisceaux fixes. Un MLC peut être utilisé pour améliorer la précision et la qualité du plan de traitement<sup>135</sup>.



*Figure 31 : Visualisation d'un MLC définissant un segment*

## RCMI :

La Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité est une technique qui utilise généralement plusieurs faisceaux (5 à 7) ce qui rallonge le temps de la séance mais permet de multiplier les points d'entrée et donc de mieux répartir la dose pour améliorer la conformation du volume à traiter. La RCMI se caractérise aussi par la variation de plusieurs facteurs durant le traitement permettant d'obtenir une dose théorique inhomogène<sup>136</sup> :

- Le mouvement des lames du MLC ;
  - Concernant le MLC, on pourra distinguer deux modes de fonctionnement des lames :
    - Le mode Step & Shoot (SS), qui stoppe l'irradiation pendant le mouvement des lames ;
    - Le mode Sliding Window (SW), qui maintient l'irradiation pendant le mouvement des lames
- La vitesse des lames du MLC ;
- Le débit de dose.



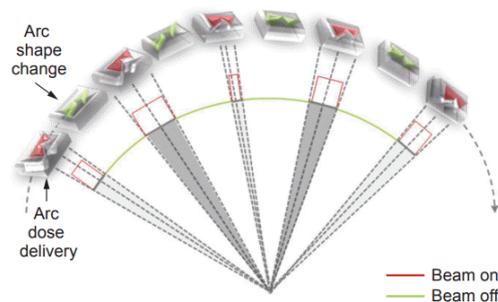
*Figure 32 : Visualisation de deux profils de doses ; RC3D à gauche ; RCMI à droite*

## VMAT :

Directe évolution de la RCMI, cette technique par arthrothérapie est apparue en 2009. Possédant les avantages de la RCMI (faisceaux statiques) et la variation du débit de dose grâce au MLC, le VMAT se différencie par la rotation d'un bras mécanique durant l'irradiation. De nombreux paramètres entrent ainsi en considération pour améliorer la dosimétrie<sup>137</sup> :

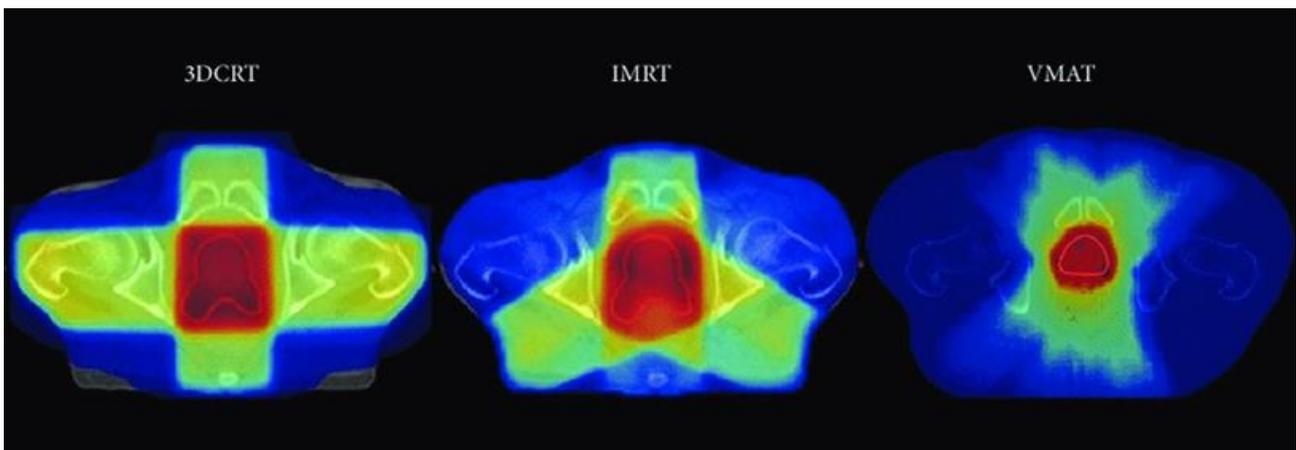
- Le mouvement des lames du MLC ;
- La vitesse des lames du MLC ;
- Le débit de doses ;
- La rotation du bras ;
- La vitesse du bras.

Ce bras mécanique permet ainsi de multiplier les possibilités de délivrer la dose grâce aux nombreux points d'entrée disponibles tout en conformant la dose à la cible et en diminuant la dose aux OAR. Les traitements sont réalisés à l'aide d'arcs allers-retours pouvant être complets ou partiels



*Figure 33 : Visualisation de la technique VMAT*

En comprenant ces techniques, une étude propose les résultats obtenus et à partir de la lecture des DVH, les plans en VMAT aboutissent à une distribution de doses plus homogène mais on remarque des doses minimales légèrement plus élevées dans l'ensemble ceci sans significativité statistique.<sup>138</sup>



*Figure 34 : Synthèse du dépôt de doses pour les trois techniques*

### Accélérateur linéaire polyvalent :

Ces accélérateurs sont les plus versatiles puisqu'ils offrent à l'équipe la possibilité de travailler le plan de traitement en fonction de la technique. Elles doivent être validées par une série de contrôles et de mesures garantissant au malade la meilleure prise en charge.

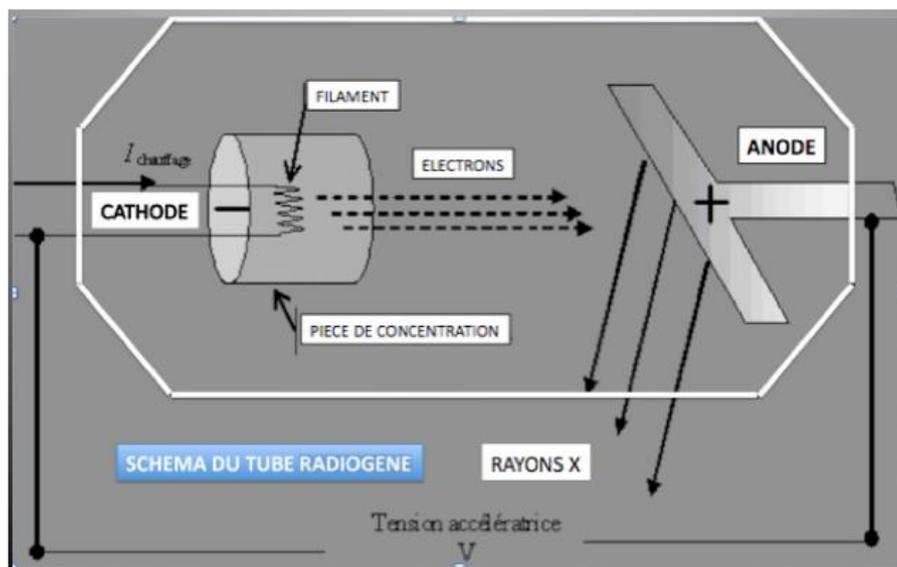
En 2018, le parc national Français comptait 435 accélérateurs polyvalents, l'ancienneté moyenne y est de 5,5 années<sup>139</sup>

### Anatomie d'un accélérateur :

Les machines sont constituées d'une tête d'irradiation supportée pas un bras isocentrique permettant l'irradiation sous diverses angulations sans déplacer le malade. Il existe deux sortes d'accélérateurs de particules :

- Les accélérateurs linéaires d'électrons (LINACS) ;
- Les accélérateurs de particules lourdes (Hadronthérapie).

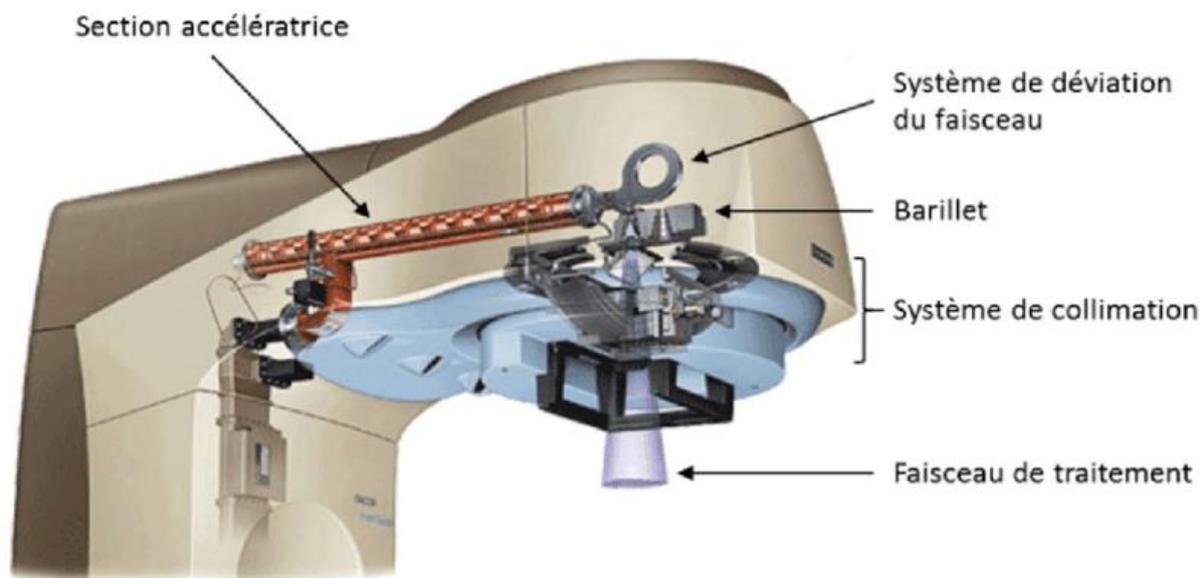
Les LINACS produisent les électrons de la même façon que dans un tube à rayons X, c'est-à-dire, grâce à l'effet d'une différence de potentiel (appliquée entre les deux électrodes), les



électrons sont accélérés vers l'anode. S'en suivent des collisions à grande vitesse entraînant des transferts d'énergie à l'anode qui restituera une partie de cette énergie sous forme de rayons X.

Figure 35 : Création de rayons X

Ces électrons produits sont accélérés afin d'acquérir suffisamment d'énergie. Ils peuvent être utilisés tels quels pour obtenir un faisceau d'électrons (utilisé par exemple pour les tumeurs en dermatologie<sup>140</sup>). Dans le cadre où nous souhaitons traiter avec des photons, les électrons viendront frapper une cible (en tungstène) pour produire des photons.



*Figure 36 : Principaux éléments d'un LINAC*

Le canon à électrons produira une énergie de quelques 10keV (Kiloélectronvolt), puis la section accélératrice proposera différentes énergies allant de 3 à 25 MeV (Mégaelectronvolt). Dans le cadre d'un traitement par électrons, nous aurons la possibilité d'utiliser une énergie allant de 3 à 25 MeV. Sinon dans le cadre d'un traitement par photon, après rencontre de la cible, les énergies proposées sont de 4 à 25 MV (Mégavolt).

#### R&V :

Dernière étape du parcours patient, l'ensemble des paramètres seront vérifiés, validés puis enregistrés. Autre logiciel devenu indispensable, le Record & Verify relie le TPS à la console de pilotage de l'accélérateur. Toutes les données y sont transportées en données physiquement exploitables. Toutes les caractéristiques balistiques et dosimétriques des faisceaux y sont enregistrées. C'est grâce au format DICOM que le transfert de données est possible<sup>141</sup>. Aujourd'hui deux constructeurs principaux proposent cette solution :

- La société Elekta avec Mosaïq<sup>142</sup> ;

- La société Siemens-Varian avec Aria<sup>143</sup>.

### Format DICOM RT :

Le format DICOM y sera plus spécifique puisqu'il sera décomposé en quatre parties<sup>144</sup> :

- RT images contient toutes les images scanner du malade ;
- RT structures détient tous les contours des différents volumes (OAR, cible...) ;
- RT plan contient toutes les informations sur la balistique (isocentre, faisceaux, énergie, angulations, MLC...)
- RT dose qui détient les matrices de doses de chaque faisceau

### Réalisation du traitement :

#### Imagerie de repositionnement :

Aujourd'hui, l'évolution des dispositifs d'imagerie utilisés pour assurer le repositionnement permet de proposer un concept de radiothérapie guidée par l'image IGRT (Image Guided RadioTherapy)<sup>145</sup>. Aujourd'hui, les accélérateurs linéaires sont équipés de systèmes embarqués EPID (Electronic Portal Imaging Device) permettant la réalisation d'images numériques réalisées avec le faisceau de traitement.

#### Imagerie portale :

Délivrant une dose non négligeable de quelques cGy, cet équipement ne sert pas uniquement au repositionnement, il sert également à mesurer la répartition de dose délivrée au patient à partir des données collectées lors de la séance par le détecteur.

#### Imagerie kV planaire :

Dispositif directement embarqué sur l'accélérateur, il est situé dans l'axe perpendiculaire à l'axe du faisceau de traitement. Cet équipement permet l'acquisition d'images de qualité radiologique grâce à un tube à rayons X basse énergie (kV). Cette imagerie planaire obtenue fournit un contraste osseux et permet difficilement d'estimer les données anatomiques du patient et le volume à traiter. Certains imageurs peuvent être utilisés

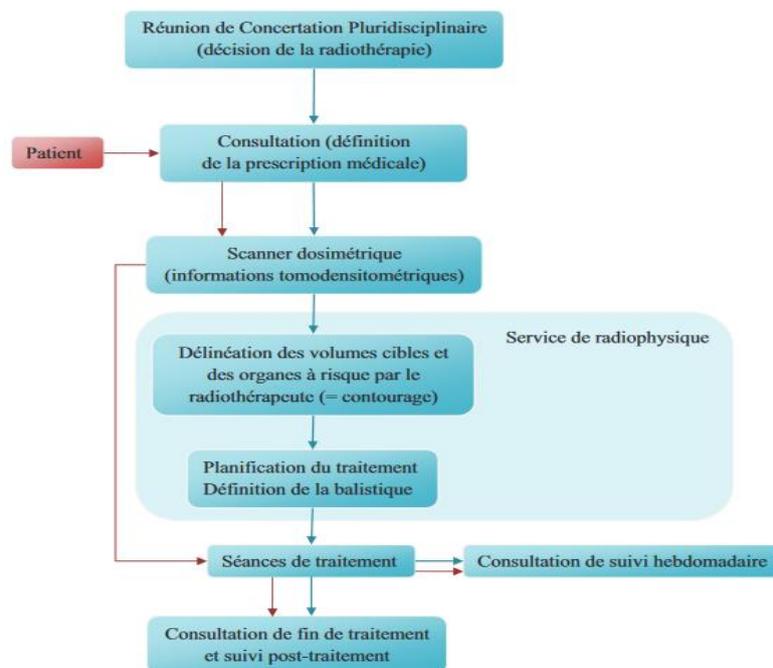
pendant le traitement permettant un contrôle régulier du bon positionnement « osseux » du patient.

### CBCT :

Imagerie réalisée avec le tube à rayons X kV, le CBCT (Cone Beam Computed Tomography) est une technique de tomographie volumique en faisceau conique faisant appel à des algorithmes de reconstruction volumique. C'est grâce à la rotation du bras que cet examen est souvent utilisé, car il délivre peu de dose. Il offre des images des tissus mous d'excellente qualité mais ces images sont sensibles aux artefacts métalliques<sup>146</sup>.

Ainsi ces imageries réalisées avant, et dans certaines circonstances pendant le traitement, garantissent le bon positionnement du patient. Aussi, il est important d'ajouter que les opérateurs peuvent apprécier les changements morphologiques lors de ces imageries. Durant un traitement, le/la patient(e) sera probablement amené à changer. Souvent, nous pouvons observer des œdèmes ou alors une perte de poids importante. Ces deux éléments mettent en péril le traitement puisque tout est faussé. Aujourd'hui, des TPS proposent le suivi morphologique et permettent de visualiser si le traitement en cours est encore adapté ou s'il nécessite d'être recalculé.

### Synthèse :



*Figure 37 : Organigramme du parcours patient*

## **E. Le protocole de l'étude :**

Désormais les grandes lignes du parcours patient sont définies. Il convient à présent de définir le cadre de mon étude.

### **Etude de terrain :**

Les centres répartis sur le territoire français ne possèdent pas les mêmes plateaux techniques, les mêmes opérateurs et possèdent des entités différentes. Par exemple, un CLCC ne possède ni les objectifs ni les statuts d'un Centre privé à but lucratif. La finalité d'un CLCC n'est pas d'investir pour être plus rentable mais d'investir pour la recherche. Pour toutes ces entités différentes y compris au sein d'un même groupe. En fonction du nombre de patient(e)s traité(e)s, un centre appartenant à un groupe (ex : Ramsay) aura un plateau technique plus important avec plusieurs accélérateurs polyvalents ainsi que des accélérateurs dédiés.

La technique VMAT est apparue en 2009, nous l'avons précisé, elle permet une désescalade de la dose grâce à ses avantages techniques combinant l'arthérapie dynamique et les faisceaux statiques de RCMI. Pourtant certains centres débutent les contrôles de mise en place de cette technique. Ceci confère alors une disparité des soins et de la prise en charge des patient(e)s. Un(e) patient(e) nécessitant une radiothérapie mammaire pourrait ainsi être traité(e) par technique de RC3D et ainsi recevoir plus de dose aux OAR qu'un(e) patient(e) traité(e) par technique VMAT.

Pour les centres de radiothérapie, le sein est reconnu comme une zone complexe à traiter. Les mouvements anatomiques ne confèrent pas toujours une reproductibilité parfaite et mettent en exergue les erreurs lors d'un défaut de reproductibilité. Si le volume cible n'est pas positionné comme prévu lors de la simulation, c'est une zone saine qui recevra (au moins) une partie du traitement. Ceci peut entraîner une chauffe à la peau, la lésion profonde d'un organe ou à plus long terme un cancer radio-induit. Aussi ce qui crée cette complexité, ce sont les OAR<sup>147</sup> en périphérie de la tumeur mammaire gauche.

- Le cœur, péricarde : il a été montré l'intérêt de définir les différentes structures cardiaques en fonction des facteurs de risques et comorbidités chez chaque patiente. Ainsi des atlas ont été créés permettant la délimitation de secteurs<sup>148</sup> ;
- Les poumons : Organes systématiquement irradié lors de ce traitement, il convient de délinéer les deux poumons en distinguant le poumon homolatéral (du même côté de la tumeur) et le poumon controlatéral (du côté opposé de la tumeur) ;

- Le plexus brachial : C'est un ensemble de nerfs localisé de l'arrière du cou jusqu'à l'aisselle, sa fonction principale est l'innervation des membres supérieurs. Une étude montre qu'après un curage axillaire, le traitement augmenterait le risque de perte de sensibilité de la main.
- La thyroïde : Cette glande doit être contournée entièrement pour préserver ses fonctions hormonales ;
- La moëlle épinière : Organe à risque noble par excellence, les risques de toxicités sont quasi nuls dans le cadre de l'irradiation mammaire. Il se doit tout de même d'être contourné afin d'y apporter des contraintes dosimétriques cliniques permettant lors de l'optimisation de s'assurer de sa protection ;
- L'œsophage : Surtout impacté lors d'irradiation des chaînes mammaires, il fait partie des OAR à protéger.

### **Objectif :**

En fonction de la tarification, de la vétusté du matériel et de l'affinité de l'équipe de radiothérapie pour certaines techniques, certains cancers pourraient être traités de différentes façons par d'autres centres s'ils étaient totalement reproductibles. Ils sont donc praticiens-dépendants et matériels-dépendants. Ne souhaitant pas évaluer les pratiques des centres, la proposition d'une étude pour apprécier l'utilisation de ces différentes techniques en radiothérapie par le biais d'images scanner identiques pourrait faire sens.

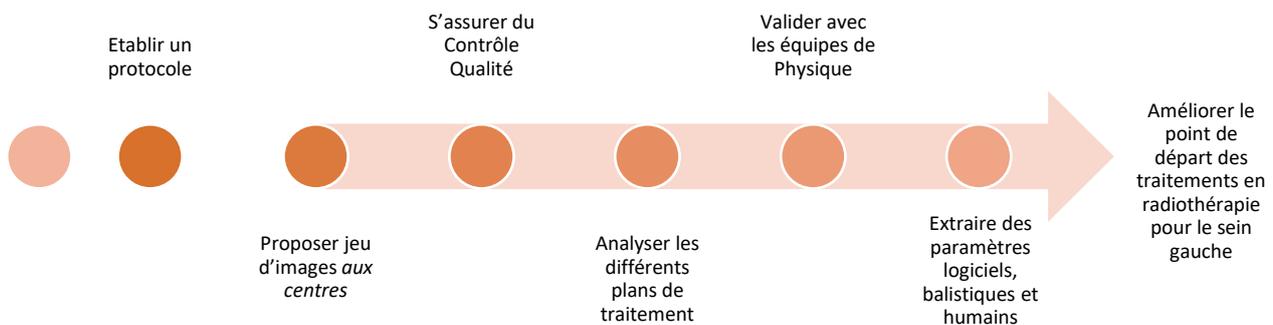
Condition sine qua none pour garantir la qualité de cette étude, la notion de reproductibilité se doit d'être respectée. Ainsi, nous avons obtenu un jeu d'images scanner anonymisé d'une patiente traitée pour un cancer mammaire du sein gauche. Cette étude ne comportera donc aucune donnée clinique puisque nous travaillerons avec des images.

La proposition est donc de confier ce jeu d'images à un échantillon de 10 centres de radiothérapie Français pour travailler avec le même logiciel et toute une série de paramètres permettant d'être le plus reproductible possible et laisser libre choix aux équipes de physique quant à la technique à utiliser.

Grâce à ces résultats, nous serions à même de dire qu'en allant au-delà de cette étude en proposant un travail plus abouti, en demandant un avis auprès des CPP (Comités de Protection des Personnes), un accord auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé), ce travail pourrait potentiellement faire l'objet d'un véritable essai clinique.

## **Méthodologie :**

Avant la création de cette étude technique exploratoire, il convient d'établir les grandes étapes de ce cadre et sa finalité :



*Figure 38 : Workflow de l'étude*

Ces images étant identiques, elles permettent la reproductibilité quasi parfaite de plusieurs étapes du parcours patient. Ainsi, le scanner diagnostique, le scanner dosimétrique, les contours, les contentions, le référentiel et la version du TPS seront donc parfaitement semblables.

Bien que cette étude ne soit qu'exploratoire, nous souhaiterions nous assurer qu'elle soit délivrable par l'accélérateur. Nous souhaitons aller au bout des choses et vérifier le contrôle qualité. Ainsi un centre investigateur a accepté de valider l'ensemble des 10 plans de radiothérapie avec leurs critères de validation utilisés en clinique.

Après ces contrôles réalisés avec des professionnels, les résultats seront analysés par le biais de publications préconisant les recommandations pour cette localisation. La validation de cette étape sera assurée par l'aide d'un physicien en activité dans un centre de radiothérapie.

Grâce à cette évaluation, nous pourrons mettre en lumière la ou les techniques pertinentes pour cette localisation, proposer la balistique la plus adaptée et extraire les paramètres propres au logiciel.

## Matériels :

Pour mener à bien cette étude, nous fournissons aux centres investigateurs un document regroupant :

- Le jeu d'images ;
- La prescription médicale regroupant les contraintes dosimétriques minimales ;
- L'accélérateur modélisé.

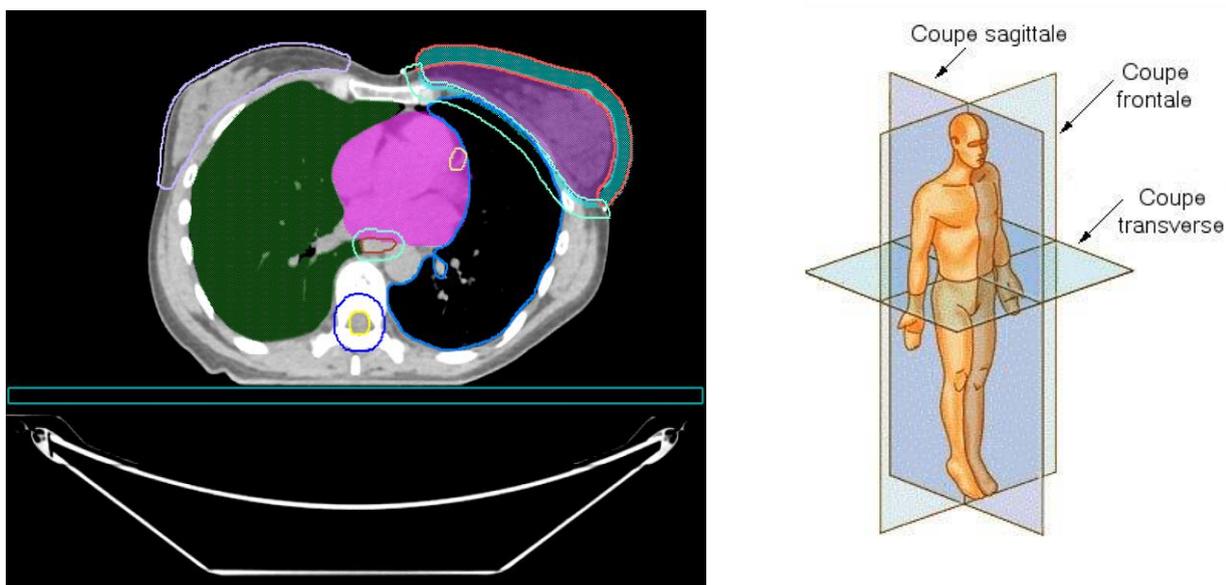
## Le jeu d'images :

Les images proviennent d'un scanner General Electric. Elles sont importées dans la version 16.4.2 de Pinnacle (TPS exclusif de Philips). L'ensemble des OAR a été délimité à l'aide du logiciel Therapanacea et la courbe de conversion est également renseignée. Il convient de détailler l'ensemble des volumes présents dans ce plan de radiothérapie :

1. PTV Sein G : Il représente le volume cible (Violet)
2. Ptv sein ext : C'est le volume cible additionné au bolus (Ambre)
3. CTV sein G internal : Il correspond au volume macroscopique à traiter (Mandarine)
4. CTV Sein G : Volume macroscopique avec une marge de 0.3cm hors du corps (Lieu de vin)
5. Cœur : (Magenta)
6. Sein Controlateral : (Lavande)
7. Poumon homoat : (Bleu roi)
8. Poumon controlat : (Malachite)
9. Body : Ce contour externe du corps permet l'addition et la soustraction de certains volumes permettant la génération de volumes d'optimisation (Vanille)
10. Internal : Volume total interne du corps permettant la soustraction de volumes (Jaune canari)
11. Canal médullaire : (Jaune citron)
12. Moelle +1 : PRV du canal médullaire (marge de 1cm) (Safre)
13. Œsophage : (Rouille)
14. Oeso + 0.5 : PRV de l'œsophage (marge 0.5cm) (Turquoise)
15. Artere coronaire ant : (Topaze)
16. Sein controlat +1 : Marge externe de 1cm (Cyan)
17. +0.8 : Densité de 0.8 g/cm<sup>3</sup> appliquée pour simuler le bolus (Bleu givré)

18. Bolus : C'est un matériau équivalent à la peau placé autour ou sur le volume à traiter qui conduit à une augmentation du diffusé, une augmentation de la dose en surface et une atténuation du faisceau. Dans le cadre du traitement du sein, il est mis en place afin d'augmenter la dose dans les premiers millimètres de la pénétration des rayonnements. Ceci permet une meilleure homogénéité de la dose parmi le volume mammaire à traiter. Sa densité doit être aussi proche que possible de la densité du tissu irradié. Il peut être de différentes compositions<sup>149</sup> : plastique, vinyle. (Grenadine)
19. Ring : Volume interne épais de 1cm, il est utilisé en radiothérapie manuelle permettant une meilleure gestion du gradient de dose. Il a été créé pour faciliter le travail des opérateurs (Turquoise)
20. Table : La table de définir au TPS la zone après le patient qui ne doit plus être calculée. Les opérateurs modélisent leur propre table afin d'y apporter la densité exacte et permettre de meilleurs calculs (Bleu canard)

La thyroïde et les plexus brachiaux n'ont pas été délinés car ces volumes ne sont pas utilisés dans cette localisation.



*Figure 39 : coupe axiale ou transverse*

La prescription médicale :

Elle est enregistrée dans le jeu d'images et comporte la dose prescrite au volume ainsi que les contraintes dosimétriques attendues aux OAR par le radiothérapeute. Dans ce cas, la

prescription est de 2.67Gy sur 95% du volume PTV Sein G répartie sur 15 séances. On obtient ainsi une dose totale de 40.05Gy<sup>150</sup>.

Les contraintes dosimétriques aux OAR suivent les recommandations de la SFRO<sup>151</sup> (Société Française de Radiothérapie Oncologique)

### L'accélérateur modélisé :

Parmi le TPS Pinnacle, un module permet d'y modéliser les accélérateurs. Notre choix s'est porté sur le modèle Elekta TrueBeam car il est polyvalent et présent au centre investigateur réalisant les contrôles qualité.

### Evaluation :

Après récupération des 10 plans de radiothérapie différents, ils seront évalués en fonction du document Excel fourni aux centres investigateurs. Il recense toutes les contraintes dosimétriques minimales à obtenir selon les dernières recommandations de la SFRO et les études réalisées par l'ASTRO<sup>152</sup> (American Society for Radiation Oncology).

●	Poumon homolat	▼ Max DVH (%)	500	75.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Poumon homolat	▼ Max DVH (%)	2000	20.000	%	20	25.000	%	--	Max	--	%	--
●	Poumon homolat	▼ Max DVH (%)	3000	75.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Poumon homolat	▼ Mean Dose	1400	0.000		0	0.000		--	Mean--			--
●	Poumon controlat	▼ Max DVH (%)	500	40.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Poumon controlat	▼ Mean Dose	500	0.000		0	0.000		--	Mean--			--
●	Coeur	▼ Max DVH (%)	500	50.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Coeur	▼ Max DVH (%)	2500	5.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Coeur	▼ Max DVH (%)	3000	2.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Coeur	▼ Mean Dose	500	0.000		0	0.000		--	Mean--			--
●	Sein controlatéral	▼ Max DVH (%)	500	30.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Sein controlatéral	▼ Max DVH (%)	1000	5.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Sein controlatéral	▼ Mean Dose	400	0.000		0	0.000		--	Mean--			--
●	Canal médullaire	▼ Max Dose	5000	0.000		0	0.000		--	Max	--		--
●	Canal médullaire	▼ Max Dose	1500	0.000		0	0.000		--	Max	--		--
●	Desophage	▼ Max Dose	6900	0.000		0	0.000		--	Max	--		--
●	Deso+0,5	▼ Max DVH (%)	4500	2.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	Deso+0,5	▼ Mean Dose	3000	0.000		0	0.000		--	Mean--			--
●	CTV sein G internal	▼ Min DVH (%)	3604	95.000	%	3605	95.000	%	--	Min	--	%	--
●	PTV Sein G	▼ Min DVH (%)	3604	95.000	%	3605	95.000	%	--	Min	--	%	--
●	PTV Sein G	▼ Max DVH (%)	4285	0.000	%	0	0.000	%	--	Max	--	%	--
●	PTV Sein G	▼ Min DVH (%)	2002,85	100.000	%	0	0.000	%	--	Min	--	%	--
●	body	▼ Max Dose	4237,2	0.000		4356	0.000		--	Max	--		--

*Figure 40 : Objectifs dosimétriques*

Cet outil permettra également d'identifier la ou les balistiques les plus adaptées ainsi que les volumes supplémentaires créés ou non par les opérateurs. Le contrôle qualité déterminera la délivrabilité, condition impérative de validation du plan de traitement.

Aussi, nous réaliserons une Analyse en Composantes Principales afin de décrire le tableau de valeurs qualitatives que nous obtiendrons. Cette analyse nous permettra d'extraire l'information pertinente et de la synthétiser.

Pour valider la planification d'un traitement, on utilisera plusieurs critères d'évaluation. Ils sont différents en fonction de la technique :

- Pour la RC3D, les critères sont fournis par le rapport ICRU 50 : La dose est prescrite au point (généralement au barycentre du volume cible), L'isodose 95 % de la dose doit couvrir le volume cible. La dose maximum acceptée est de 107 %.
- Pour la RCMI, les critères définis dans le rapport ICRU 83 demandent que : 95 % du volume cible reçoive au moins 95 % de la dose, La dose maximale de 107 % ne doit pas être excéder 2 % du volume. Il faut également qu'au moins 50 % du volume reçoive 100 % de la dose.

### **III. Résultats**

#### **Présentation des résultats :**

Nous tenons à remercier une fois encore les centres investigateurs qui ont accepté de participer à cette étude. La situation sanitaire a impacté le nombre de résultats souhaité. Nous avons pu recueillir 9 plans réalisés pas 8 centres. Les résultats sont présentés sous la forme d'un tableau répertoriant par volume sa dose associée. Nous avons obtenu 10 colonnes comprenant les valeurs attendues et les valeurs obtenues par centre. Nous avons pris le parti d'anonymiser les centres pour deux raisons :

- Le but de cette étude n'est pas de désigner un vainqueur ;
- La liste des clients est confidentielle.

En vis-à-vis, les volumes comprennent deux valeurs :

- La dose exprimée en cGy ;
- Le volume exprimé en pourcentage.

Par exemple, pour le PTV 3804, on y voit deux valeurs attendues : 3804 et 95. Le « V » signifie volume, vous comprenez ainsi que pour le volume tumoral la dose de 3804 cGy est attendue dans 95% du volume. Il faut donc raisonner de cette façon pour le volume tumoral (PTV / CTV). Nous avons décidé de présenter la dose minimale reçue aux volumes tumoraux afin d'être plus pertinents puisque nous cherchons à apporter le plus de dose dans ces volumes.

Pour les organes sains, il convient de comprendre le même mécanisme (cGy / %) mais avec plus d'objectifs. Ici, le but étant de préserver, nous cherchons, par conséquent, à observer sur plusieurs portions de ces volumes la dose maximale reçue. A ces objectifs (dose/volume), sont associées les dose moyennes (Mean) afin de demander un seuil supplémentaire pour limiter la dose.

L'ensemble de ces paramètres sont ainsi pris en compte lors du calcul et de l'optimisation. Ces objectifs permettent de définir des seuils, des limites permettant de contrôler le gradient lors du traitement.

Afin de rendre plus lisible le tableau, les organes sains sont écrits entièrement puis abrégés.

- Poumon Homolatéral (PH) ;
- Cœur (HT) ;
- Poumon Controlatéral (PC) ;

- Sein Controlatéral (SC).

Lors de la présentation des résultats, ils seront détaillés par objectif.

	Valeurs attendues	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
PTV 3804	3804	1083,3	1343,7	1201,3	830,3	1547,9	1469,6	1476,1	647,5	1292,6
PTV V95 (38)	95	80,344	85,886	90,124	85,576	89,603	79,733	89,754	81,818	97,487
PTV 3605	3605	1083,3	1343,7	1201,3	830,3	1547,9	1469,6	1476,1	647,5	1292,6
PTV V95 3605	95	89,066	92,253	95,795	92,92	95,329	92,185	95,913	90,216	98,744
CTV 3804	3804	1320,4	1351,9	1201,3	830,3	1547,9	1623	1712,8	647,5	1292,6
CTV V95 3804	95	80,078	84,69	89,501	84,444	89,319	91,624	89,921	81,865	98,883
CTV 3605	3605	1320,4	1351,9	1201,3	830,3	1547,9	1623	1712,8	647,5	1292,6
CTV V95 3605	95	88,704	91,439	95,515	92,219	95,121	97,883	95,618	91,112	99,437
Poumon Homolatéral (PH) 500	500	4127,6	4074,1	4059,6	4128,2	4185,3	3781,2	4096,4	4135,7	4090,1
PH V75	75	18,342	16,039	23,187	17,771	17,307	15,187	29,148	24,462	28,817
PH 2000	2000	4127,6	4074,1	4059,6	4128,2	4185,3	3781,2	4096,4	4135,7	4090,1
PH V20	20	8,854	7,473	8,316	4,766	5,463	4,361	5,992	6,935	9,947
PH 3000	3000	4127,6	4074,1	4059,6	4128,2	4185,3	3781,2	4096,4	4135,7	4090,1
PH V15	15	5,736	4,918	4,049	1,841	2,505	1,634	2,152	3,743	4,134
PH Mean	1400	466,8	404,8	518,1	382,9	394,1	345	539,5	474,5	615,9
Cœur (HT) 500	500	2869,4	3907,6	2876,1	3122	2307,6	1470,1	2975,6	3635,3	2756
HT V50	50	2,717	3,4	2,923	3,784	1,588	0,726	9,15	6,175	3,339
HT 2500	2500	2869,4	3907,6	2876,1	3122	2307,6	1470,1	2975,6	3635,3	2756
HT V5	5	0,009	0,438	0,013	0,01	0	0	0,028	0,116	0,004
HT 3000	3000	2869,4	3907,6	2876,1	3122	2307,6	1470,1	2975,6	3635,3	2756
HT V2	2	0	0,232	0	0	0	0	0	0,028	0
HT Mean	500	145,6	160,3	156,2	213,4	174,7	143,1	275,5	201,4	199,1
Poumon Controlatéral (PC) 500	500	315,1	331,7	614,9	761	497,2	383,9	1074,2	358,9	590,8
PC V40	40	0	0	0,006	0,333	0	0	2,382	0	0,005
PC Mean	500	21,2	21,4	61,7	114,6	94,4	80,6	162	30,9	101,2
Sein Controlatéral (SC) 500	500	141	201,7	623,9	477,1	364,3	276,6	696,6	238,2	669,5
SC V30	30	0	0	0,104	0	0	0	0,323	0	0,097
SC 1000	1000	141	201,7	623,9	477,1	364,3	276,6	696,6	238,2	669,5
SC V5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC Mean	400	29,1	30,7	106,2	121,2	115,8	96,1	200,8	49,7	134,4
Canal Médullaire	1500	12,1	10,9	73,1	115,3	81,9	78,1	160,1	26,5	127,1
Œsophage	6900	58,9	58,9	99,1	178,2	125,5	105,5	171	96	198,8
Dose Max du plan	4285,35	4308,9	4276,8	4367,6	4380,1	4385,4	4855,5	4573	4454,8	5114

*Figure 41 : Résultats de l'étude sur le sein simple*

### Analyse :

Nous avons ainsi réalisé une ACP centrée réduite sur ces données (10 individus comprenant chacun 33 variables).

### Observation d'individus extrêmes :

L'analyse des graphes ne révèle aucun individu singulier.

### Distribution de l'inertie :

L'inertie des axes factoriels indique d'une part si les variables sont structurées et suggère d'autre part le nombre judicieux de composantes principales à étudier.

Les 2 premiers axes de l'analyse expriment 83.95% de l'inertie totale du tableau de données, signifiant que 83.95% de la variabilité totale des individus est représentée dans

ce plan. C'est un pourcentage élevé, et le premier plan représente donc bien la variabilité contenue dans une très large part du tableau de données. La variabilité expliquée par ce plan est donc hautement significative (cette inertie possède un taux de significativité de 95% et a été obtenue en simulant 2780 jeux de données aléatoires de dimensions comparables sur la base d'une distribution normale).

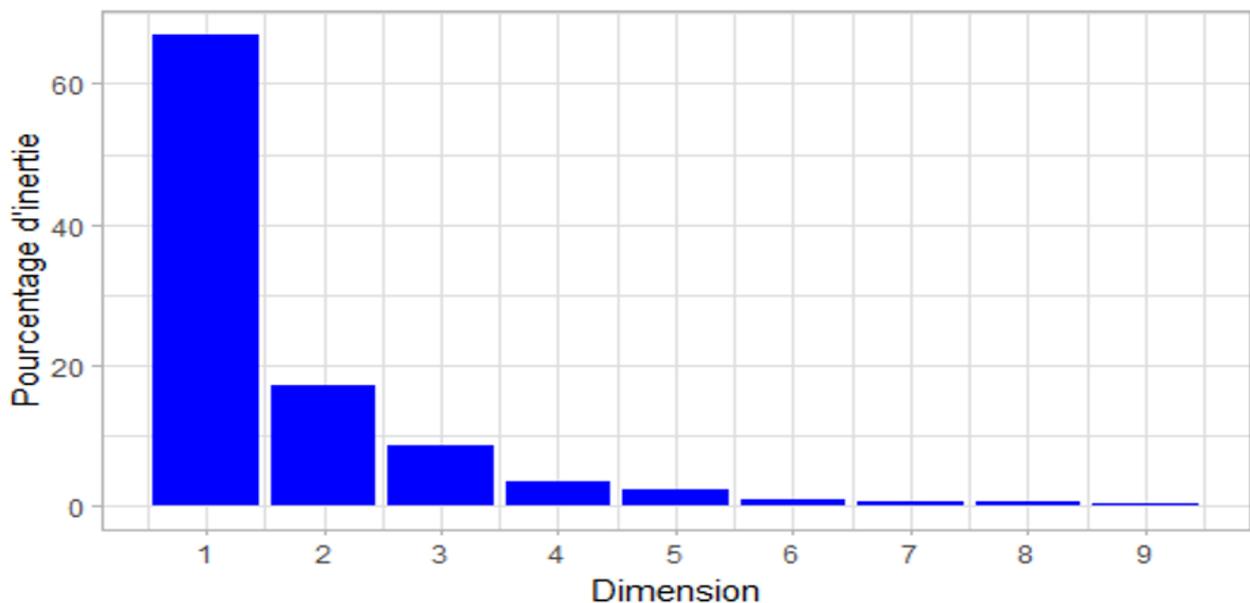


Figure 42 : Décomposition de l'inertie totale

La figure 42 présente le premier facteur comme prépondérant : il explique à lui seul 67% de la variabilité totale des données.

L'estimation du nombre pertinent d'axes à interpréter suggère de restreindre l'analyse à la description d'un seul axe. Ces composantes révèlent un taux d'inertie largement suffisant (inertie attendue 23.97%). Cette observation suggère que seul cet axe est porteur de l'information. Seulement il nuit à la lecture et à l'interprétation des résultats. Ainsi, nous avons choisi de présenter les résultats sous deux dimensions. Les deux axes expriment 83.95% de la viabilité totale des données.

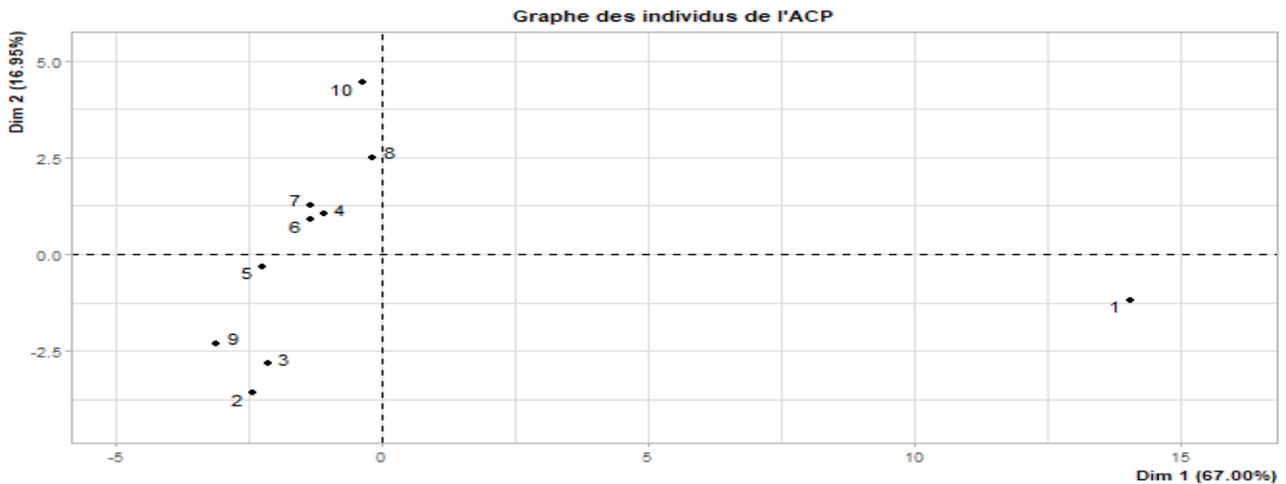
#### Description de la dimension 1 :

C'est effectivement l'individu 1 qui contribue essentiellement à la construction de cette dimension représentant ainsi sur cet axe : les valeurs attendues pour les volumes.

Description de la dimension 2 :

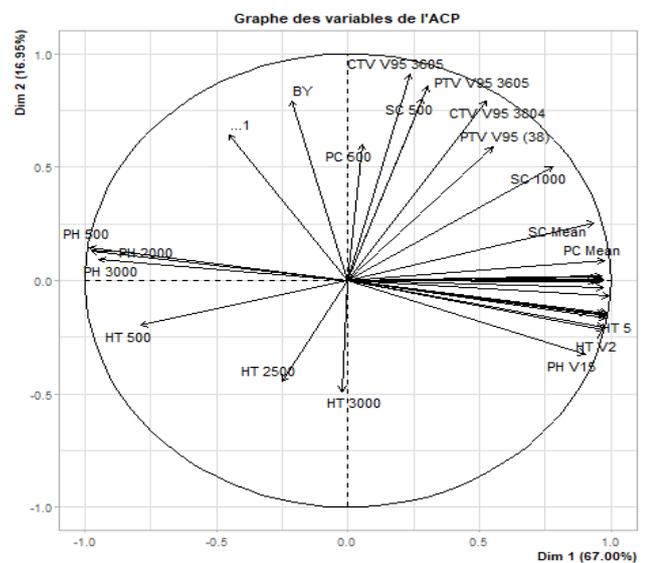
Cette dimension quant à elle est représentée par l'ensemble des centres.

**Le chiffre 1 représente les valeurs attendues, le centre 1 correspond au chiffre 2 et ainsi de suite.**



*Figure 43 : Ensemble des individus*

1	Valeurs attendues	C1	1
2	1	C2	2
3	2	C3	3
4	3	C4	4
5	4	C5	5
6	5	C6	6
7	6	C7	7
8	7	C8	8
9	8	C9	9
10	9	C10	10



*Figure 44 : Ensemble des variables et légendes*

### **Résultats des techniques :**

Sur les 9 plans analysés, 6 centres ont réalisé la technique VMAT. Parmi eux, 2 centres ont testé cette technique non utilisée dans leur centre. Quant aux 3 autres centres, c'est en IMRT que le jeu d'image a été traité. Parmi ces 3 centres, 1 centre a testé cette technique.

On obtient ainsi 33% de technique IMRT et 67% de technique VMAT.

### **Résultats des objectifs :**

#### **PTV :**

Les deux PTV peuvent être présentés ensemble puisque le PTV 3605 correspond à 90% de 4005cGY ce qui est toléré dans le cas du cancer du sein. Comme nous l'expliquions, nous avons souhaité présenter la dose minimale reçue par ces volumes nécessitant le plus de dose, ceci nous permettra de valider ou non certains plans.

Ainsi on remarque que trois centres C1 ; C4 ; C8 – 2 ; 5 ; 9 (Figures 48 ; 66) apportent moins de dose que les autres, mais couvrent néanmoins les PTV. A l'inverse, ce sont les centres C5 ; C6 ; C7 ; C9 – 6 ; 7 ; 8 ; 10 qui apportent le plus de dose.

#### **CTV :**

Pour rappel, ce volume est obtenu après contour du GTV + une marge. Le CTV devrait donc recevoir davantage de dose. On s'aperçoit donc que les centres couvrant mieux leur CTV garantissent une meilleure couverture du PTV. A l'image des centres C1 ; C2 ; C4 ; C8 – 2 ; 3 ; 5 ; 9 (Figures 49 ; 66), n'atteignant pas la couverture suffisante du CTV, ils obtiennent des résultats inférieurs quant à la couverture attendue. Ce sont les centres C5 ; C6 ; C7 ; C9 – 6 ; 7 ; 8 ; 10 qui couvrent le mieux.

Pour la RCMI, les critères sont définis dans le rapport ICRU 83 : 95 % du volume cible doit recevoir au moins 95 % de la dose, La dose maximale de 107 % ne doit pas être délivrée à plus de 2 % du volume, Il faut qu'au moins 50 % du volume reçoive 100 % de la dose.

**Nous pouvons valider les contraintes car selon les rapports ICRU 50 et ICRU 83 les isodoses couvrent 95% du volume et n'excèdent pas 107% de la dose.**

### Poumon Homolatéral :

Un centre se détache du groupe en préservant tout particulièrement cet organe C6 – 7 (Figures 50 ; 66).

Les centres ne parvenant pas à le préserver suffisamment sont les centres C1 ; C4 ; C5 ; C8 ; C9 – 2 ; 5 ; 6 ; 9 ; 10.

### Cœur :

Autre organe principal à préserver, il est particulièrement bien protégé dans les plans des centres C5 ; C6 – 6 ; 7 (Figures 51 ; 66). La dose est quant à elle trop importante pour les plans des centres C2 ; C7 ; C8 – 3 ; 8 ; 9.

### Poumon Controlatéral :

Organe particulièrement bien protégé dans le cadre de faisceaux statiques, on remarque que 3 centres utilisant l'IMRT ont davantage préservé cet organe contre un en VMAT C1 ; C2 ; C6 ; C8 – 2 ; 3 ; 7 ; 9 (Figures 52 ; 66). Les centres C4 ; C7 ; C9 – 5 ; 8 ; 10 utilisant la technique VMAT irradie davantage le poumon controlatéral.

### Sein Controlatéral :

Organe presque associé au poumon controlatéral, il n'est pas étonnant de retrouver des résultats presque similaires. Les centres préservant davantage cet organe sont C1 ; C2 ; C8 – 2 ; 3 ; 9 (Figures 53 ; 66). Les centres C3 ; C4 ; C7 ; C9 – 4 ; 5 ; 8 ; 10 utilisant la technique VMAT irradie davantage le sein controlatéral.

### Canal Médullaire :

Organe noble à préserver surtout avec la technique VMAT, ce sont les centres C1 ; C2 ; C8 – 2 ; 3 ; 9 (Figures 54 ; 66) qui préservent le mieux cet OAR car ils utilisent des faisceaux statiques. Il est donc logique que les centres utilisant le VMAT C4 ; C7 ; C9 – 5 ; 8 ; 10 épargnent moins bien cet organe

### Oesophage :

Organe situé en vis-à-vis de la moëlle il est logique que la technique IMRT épargne davantage cette zone. On retrouve ainsi les mêmes centres réussissant à protéger au mieux l'oesophage : les centres C1 ; C2 ; C8 – 2 ; 3 ; 9 (Figures 54 ; 66). Les centres C4 ; C5 ; C7 ; C9 – 5 ; 6 ; 8 ; 10 ne parviennent pas à remplir la contrainte demandée.

### Préconisations :

Après les multiples lectures, analyses de plans et conseils des professionnels, j'ai pris conscience des paramètres à prendre en compte. Lors du diagnostic médical, il convient d'étudier la forme de la tumeur car la technique en découlera. Toutes les techniques ont leurs inconvénients et leurs avantages. Je retiens qu'en cas de tumeur concave ou convexe, la technique du VMAT est à retenir. En cas d'une tumeur complexe, il est possible de réaliser des plans hybrides en associant les différentes techniques. Ainsi pour traiter le sein simple, on se rend compte que les faisceaux fixes en IMRT délivrent moins de dose à la partie controlatérale mais davantage de dose aux OAR situés dans la partie homolatérale contrairement au VMAT qui préserve les OAR mais sous-dose parfois le PTV. Autre élément à prendre en compte, le VMAT distribue davantage de basses doses induisant possiblement un cancer radio-induit à long terme. Il conviendrait donc de planifier en associant les techniques et réaliser une balistique inverse.

Cette étude permet également de prouver qu'en cas de réirradiation, il s'avère judicieux de choisir la balistique adaptée afin d'épargner les organes nobles. Si par exemple lors d'un premier traitement du sein, la technique VMAT est employée. Nous avons vu que l'oesophage et la moëlle ne pouvaient être épargnés. Ainsi, en cas de métastase(s) tardives ou de traitement de l'autre sein, les faisceaux statiques seront une bonne stratégie clinique afin de les préserver.

### Les limites de l'étude :

Exerçant dans le domaine de la radiothérapie depuis peu, nous avons souhaité présenter les biais potentiels liés à cette étude relevés par les centres investigateurs ou par nous-même.

- Informations ne pouvant être divulguées (liées à la patiente et au constructeur : PHILIPS) ;
- Le temps alloué par les centres : La charge de travail s'accroît en fonction de l'approche de la période estivale (congés). Il est fort possible que certains centres s'y soient moins attardés que d'autres malgré la demande de considérer le jeu d'image comme un des leurs ;
- Les contours obtenus avec UN logiciel : Certains centres en utilisent d'autres ;
- La machine modélisée appartient à un centre : Il est envisageable que certains centres ne connaissent pas cette machine et que ce paramètre empiète sur leur planification ;
- L'obtention des images CT pourraient être critiquées : Bruit dans l'image ? Le paramétrage du scanner ?
- La prescription était ici de 2.67Gy / 15 fractions. Certains centres auraient prescrit 2Gy / 25 fractions ;
- Un échantillon pas suffisamment conséquent, la Covid a impacté le déploiement de cette nouvelle version ainsi que le nombre souhaité de résultats ;
- La fonction de l'opérateur est également à prendre en compte : Physicien ? Dosimétriste ?
- Les mesures physiques sont dépendantes du matériel : Quel contrôle avons-nous ?

#### **IV. Discussion**

Considérée comme le plus ancien traitement contre le cancer avec la chirurgie, la radiothérapie poursuit son évolution clinique depuis plus de 100 ans. Ces évolutions ou révolutions technologiques ont connu échecs et succès. C'est par tâtonnements que cette spécialité a bénéficié de l'expérience des premiers traitements.

Encore aujourd'hui, malgré les avancées technologiques, la radiothérapie est synonyme de compromis. C'est effectivement un fragile équilibre entre l'efficacité du traitement sur la tumeur nécessitant une dose suffisante et la tolérance des organes sains. Ainsi les protocoles de traitement étaient adaptés en fonction de la localisation et de la tumeur. Des balistiques relativement simples étaient adaptées à ces protocoles pour ne pas rater la tumeur et contrôler le résultat tout en tenant compte du rapport bénéfice – risque représenté par l'efficacité du traitement et la survenue de complications.

Cette étude aura permis la comparaison avec d'autres études. Bien que plusieurs articles soient orientés sur une localisation anatomique précise, ils convergent tous vers les mêmes propositions de surveillance et d'applications. Aussi ces lectures ont pu mettre en exergue le fait que l'adaptation de la technique VMAT aux objectifs de planification a réduit de manière significative les niveaux de dose des tissus sains au prix d'un déversement à forte dose. L'évaluation des compromis pour l'application aux différentes structures critiques devrait conduire à l'amélioration de l'utilisation de la technique VMAT pour le traitement du cancer du sein. Différentes stratégies de planification dans la même technique VMAT pourraient entraîner des variations significatives dans les distributions de dose. Le choix des compromis affecterait la future toxicité tardive possible et le risque d'induction de cancer secondaire.

Aujourd'hui l'Union Européenne impose par le biais de directives (EUR-Lex – 32013L0059) que les traitements soient personnalisés. L'idée est donc de partir des contraintes cliniques utilisées dans les centres et de les appliquer aux traitements. Mais quid de la personnalisation ?

Les constructeurs proposent parmi les toutes dernières versions de TPS des moyens d'adapter à la patiente les contraintes cliniques. Cette avancée permet également de réduire autant que faire se peut la dose aux organes sains et de visualiser les limites. Comme les systèmes se perfectionnent de jours en jours et que le suivi de la patiente est de qualité, il est de moins en moins rare que les patientes nécessitent une nouvelle irradiation. Cette

protection accrue des organes sains permet et offre la possibilité d'un nouveau plan de traitement.

Travaillant sur cette étude depuis le mois de juin 2020, nous avons pu encore assister à des petites révolutions permettant des calculs de plus en plus fins et ainsi connaître avec une plus grande précision la dose délivrée. Les constructeurs souhaitant offrir le meilleur résultat aux patientes, ils proposent des algorithmes de calculs différents en fonction du TPS. A ce jour, l'algorithme reconnu pour sa grande précision est le Monte Carlo car il permet de créer les scénarios de propagation des photons rendant sa précision redoutable. Seules ombres au tableau, il nécessite beaucoup de temps de calcul et beaucoup de ressources. C'est grâce à l'amélioration de nos postes informatiques, que les constructeurs proposeront très bientôt ce calcul aux opérateurs, adapté à la réalité du terrain. Pinnacle (TPS de l'étude) utilise le Collapsed Cone Convolution Superposition (CCCS) pour le calcul de la dose délivrée. En fonctionnant en trois étapes, il définit premièrement le rayonnement sortant de la tête de l'accélérateur et ce qui interagit avec le patient (première grille en deux dimensions). Ensuite, il calcule une grille en trois dimensions appelée TERMA (Total Energy Released per unit Mass). Pour terminer, il calcule la distribution de dose 3D en convoluant le TERMA avec les zones représentant le dépôt de dose (appelées Kernel). Une étude comparant le Monte Carlo et le CCCS a été publiée en juillet 2000 dans le volume 27 de Medical Physics. Elle conclut qu'il n'existe pas de différence notable sur l'Histogramme Dose-Volume mais évoque un écart de 0 à 2.6% en fonction des différents champs sur la dose calculée. L'étude termine en contre-indiquant l'utilisation du Monte Carlo en routine clinique pour son temps de calcul bien trop long. Aussi en s'intéressant de plus près à cet algorithme, nous nous sommes rendu compte qu'il était également redoutable dans les zones à faible densité (l'air), il serait donc très intéressant de l'utiliser pour le cas d'une patiente ayant subi une mastectomie totale pour le traitement de la paroi.

Au cours de cette étude, nous avons présenté les différentes techniques utilisées et avons eu la chance de pouvoir les étudier car parmi notre échantillon, les centres investigateurs ont joué le jeu et accepté de traiter le jeu d'images comme s'il leur appartenait. Les objectifs ont été définis puis c'est le logiciel qui a pondéré pour obtenir le meilleur résultat appelant cette technique : la planification inverse. En poursuivant l'étude, un physicien a proposé d'utiliser un software qu'il développe afin de déterminer la meilleure balistique. Cette solution n'existe pas encore sur le marché parmi les TPS et permet ainsi de réaliser la balistique inverse. Il conviendrait donc de tester cette innovation sur un plan plus complexe.

Souhaitant parfaire cette étude, il existe de nombreux axes que nous avons analysés. Il s'agirait de s'assurer premièrement du niveau de bruit des images influant forcément sur le numéro atomique. Il faudrait également évaluer les logiciels de contourage afin de comparer après sélection des OAR, les contours les plus pertinents.

L'avenir de la radiothérapie semble s'orienter vers l'intelligence artificielle et permettrait la l'anticipation en fonction des toutes les analyses et examens possibles. Désormais la prédiction s'appuie sur l'analyse du génome, les biopsies liquides... Des constructeurs proposent aujourd'hui des TPS incluant une base de données de plans qui calqueraient les objectifs sur les similarités entre plans. En termes de prédiction, le MIT a présenté un algorithme permettant de déceler les futurs cancers mammaires à 5 ans. Cette avancée révolutionnaire permettrait lors des 2 200 000 dépistages annuels de limiter les 60 000 diagnostics établis chaque année et ainsi offrir une chance d'enrayer le cancer du sein.

Afin de conclure ce travail, j'évoquais un peu plus haut, le cas plus complexe de la paroi. Je souhaiterais poursuivre ce travail qui m'a passionné durant cette année pour m'attacher à améliorer ma méthodologie et aller plus loin dans ma comparaison. Les opérateurs ont peu de temps pour réaliser ce travail et son souvent liés à un TPS sur leur lieu d'exercice. Ayant questionné les principaux acteurs concernés sur mes aspirations, ils trouveraient judicieux de comparer un plan de radiothérapie au travers de différents TPS. Si, les conditions me le permettent, je souhaiterais donc réaliser une étude plus poussée courant sur une période plus longue. Ceci me laisserait le temps d'obtenir l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP), l'aval du comité d'éthique et de faire une demande auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour réaliser un véritable essai clinique multicentrique.

## V. Annexes

### Eigenvalues

	Dim.1	Dim.2	Dim.3	Dim.4	Dim.5	Dim.6	Dim.7	Dim.8	Dim.9
Variance	22.781	5.763	2.900	1.125	0.740	0.284	0.173	0.160	0.074
% of var.	67.004	16.949	8.528	3.309	2.176	0.837	0.510	0.470	0.216
Cumulative % of var.	67.004	83.953	92.481	95.790	97.967	98.803	99.313	99.784	100.000

*Figure 45 : Pourcentage de la variance*

### Individuals

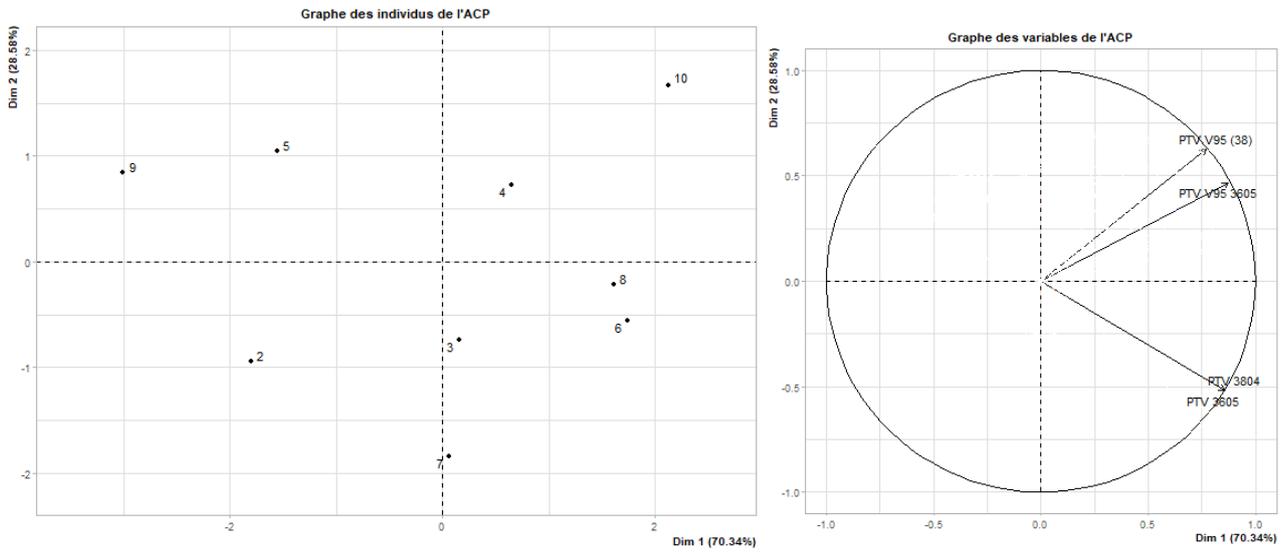
	Dist	Dim.1	ctr	cos2	Dim.2	ctr	cos2	Dim.3	ctr	cos2
1	14.127	14.077	86.988	0.993	-1.178	2.407	0.007	-0.030	0.003	0.000
2	4.616	-2.420	2.571	0.275	-3.596	22.442	0.607	-1.072	3.966	0.054
3	4.125	-2.132	1.996	0.267	-2.836	13.953	0.472	1.188	4.865	0.083
4	2.354	-1.063	0.496	0.204	1.054	1.928	0.201	0.790	2.151	0.113
5	2.989	-2.221	2.165	0.552	-0.309	0.165	0.011	1.088	4.086	0.133
6	2.482	-1.325	0.771	0.285	0.897	1.395	0.130	-1.169	4.713	0.222
7	4.767	-1.324	0.769	0.077	1.285	2.866	0.073	-4.317	64.282	0.820
8	3.652	-0.161	0.011	0.002	2.511	10.939	0.473	1.728	10.303	0.224
9	4.486	-3.086	4.181	0.473	-2.301	9.189	0.263	1.003	3.466	0.050
10	5.026	-0.345	0.052	0.005	4.473	34.716	0.792	0.792	2.163	0.025

*Figure 46 : Contribution par individu*

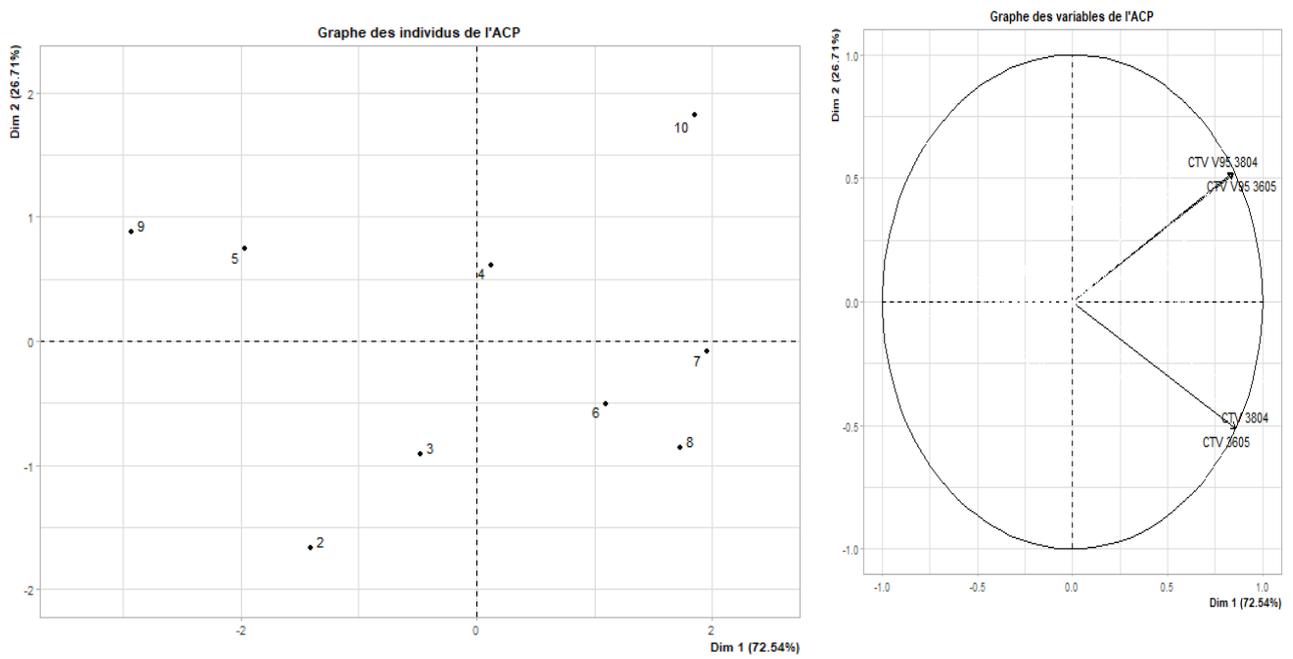
### Variables

	Dim.1	ctr	cos2	Dim.2	ctr	cos2	Dim.3	ctr	cos2
...1	-0.454	0.905	0.206	0.642	7.155	0.412	0.072	0.179	0.005
PTV 3804	0.972	4.143	0.944	0.005	0.000	0.000	-0.125	0.540	0.016
PTV V95 (38)	0.550	1.327	0.302	0.588	5.998	0.346	0.441	6.722	0.195
PTV 3605	0.966	4.096	0.933	0.018	0.006	0.000	-0.134	0.617	0.018
PTV V95 3605	0.305	0.409	0.093	0.857	12.745	0.734	0.274	2.581	0.075
CTV 3804	0.957	4.016	0.915	0.001	0.000	0.000	-0.162	0.901	0.026
CTV V95 3804	0.525	1.210	0.276	0.792	10.887	0.627	-0.103	0.364	0.011
CTV 3605	0.948	3.947	0.899	0.013	0.003	0.000	-0.173	1.029	0.030
CTV V95 3605	0.234	0.240	0.055	0.911	14.405	0.830	-0.226	1.757	0.051
PH 500	-0.982	4.232	0.964	0.143	0.354	0.020	0.073	0.185	0.005
PH V75	0.969	4.121	0.939	0.000	0.000	0.000	0.163	0.912	0.026
PH 2000	-0.975	4.177	0.951	0.127	0.281	0.016	0.121	0.505	0.015
PH V20	0.909	3.626	0.826	-0.148	0.379	0.022	0.144	0.714	0.021
PH 3000	-0.946	3.931	0.896	0.092	0.147	0.008	0.220	1.669	0.048
PH V15	0.901	3.567	0.813	-0.325	1.830	0.105	0.082	0.234	0.007
PH Mean	0.972	4.147	0.945	-0.033	0.019	0.001	0.142	0.700	0.020
HT 500	-0.787	2.719	0.619	-0.198	0.677	0.039	0.562	10.902	0.316
HT V50	0.975	4.169	0.950	-0.149	0.386	0.022	0.107	0.398	0.012
HT 2500	-0.251	0.277	0.063	-0.445	3.435	0.198	0.828	23.622	0.685
HT 5	0.974	4.164	0.949	-0.206	0.734	0.042	0.022	0.016	0.000
HT 3000	-0.023	0.002	0.001	-0.490	4.165	0.240	0.838	24.226	0.702
HT V2	0.970	4.134	0.942	-0.215	0.805	0.046	0.024	0.020	0.001
HT Mean	0.938	3.858	0.879	-0.004	0.000	0.000	0.224	1.737	0.050
PC 500	0.054	0.013	0.003	0.599	6.219	0.358	0.474	7.762	0.225
PC V40	0.987	4.275	0.974	-0.144	0.359	0.021	0.016	0.009	0.000
PC Mean	0.975	4.170	0.950	0.087	0.132	0.008	0.041	0.058	0.002
SC 500	0.284	0.355	0.081	0.803	11.196	0.645	0.438	6.612	0.192
SC V30	0.985	4.255	0.969	-0.158	0.431	0.025	-0.001	0.000	0.000
SC 1000	0.777	2.649	0.603	0.501	4.352	0.251	0.321	3.552	0.103
SC V5	0.983	4.243	0.967	-0.164	0.464	0.027	-0.006	0.001	0.000
SC Mean	0.934	3.833	0.873	0.254	1.123	0.065	0.092	0.294	0.009
CM	0.993	4.328	0.986	-0.069	0.084	0.005	0.015	0.008	0.000
OP	0.985	4.262	0.971	-0.146	0.368	0.021	0.001	0.000	0.000
BY	-0.214	0.201	0.046	0.791	10.859	0.626	-0.185	1.175	0.034

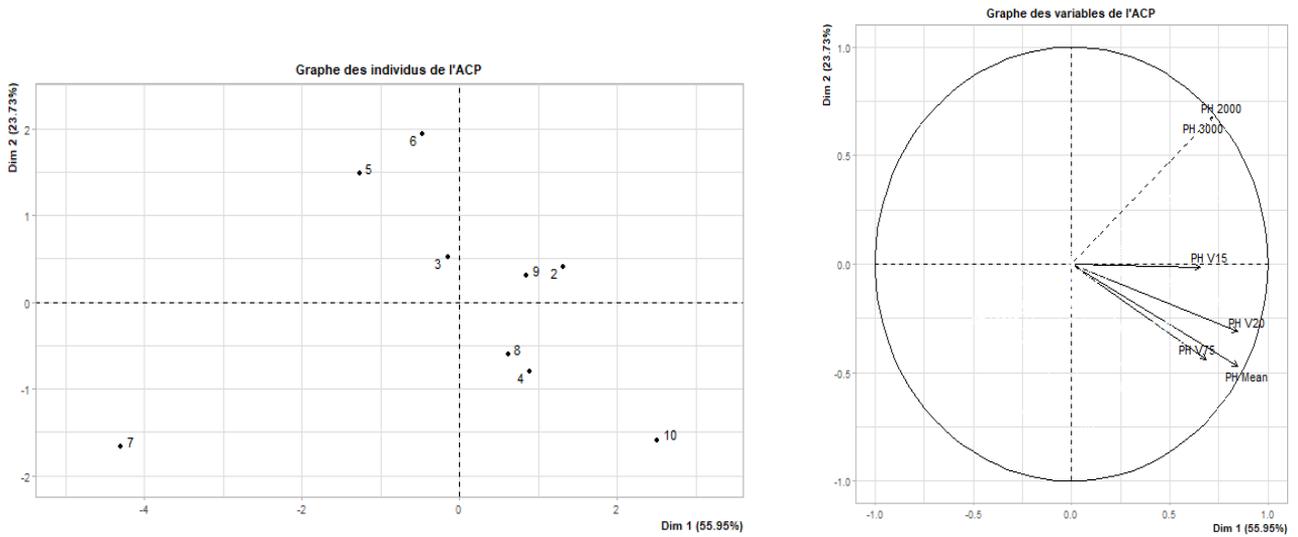
*Figure 47 : Contribution par variable*



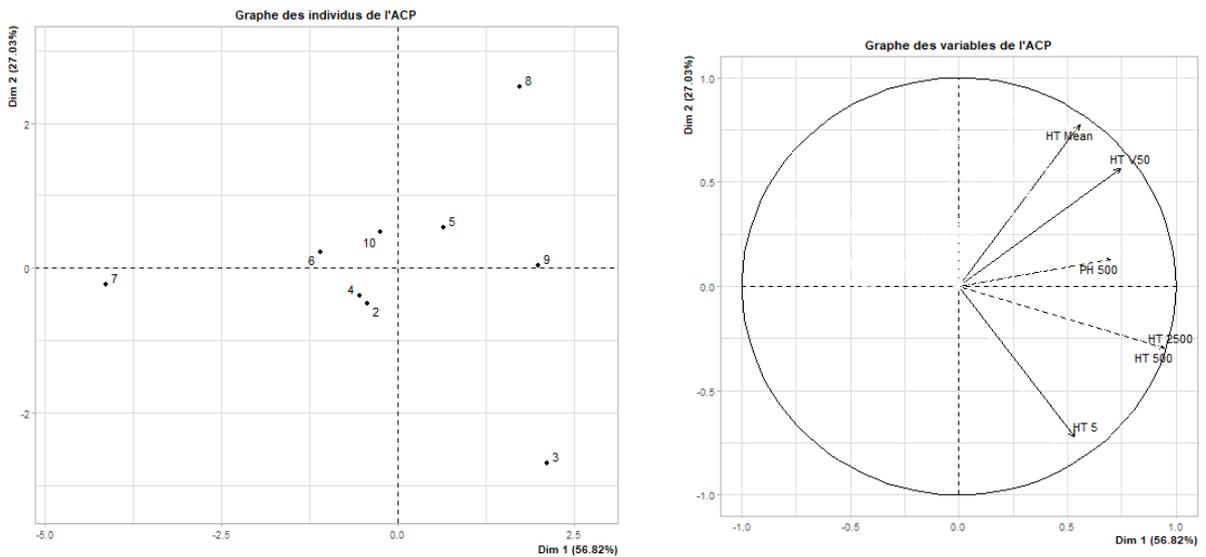
**Figure 48 : Individus et variables « PTV »**



**Figure 49 : Individus et variables « CTV »**



*Figure 50 : Individus et variables « Poumon Homolatéral »*



*Figure 51 : Individus et variables « Cœur »*

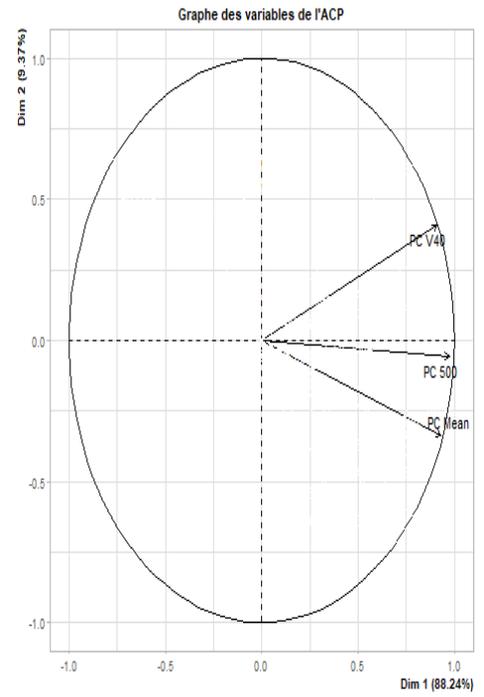
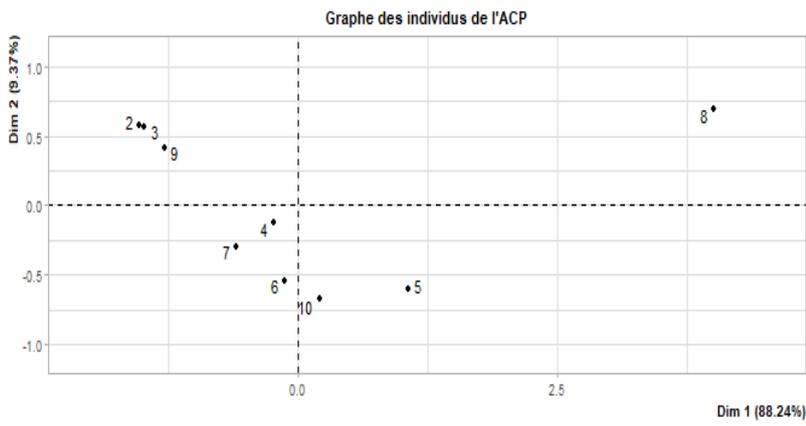


Figure 52 : Individus et variables « Poumon Controlatéral »

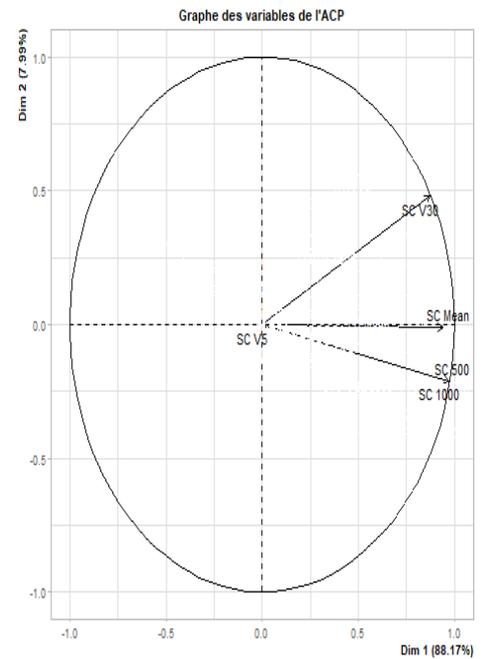
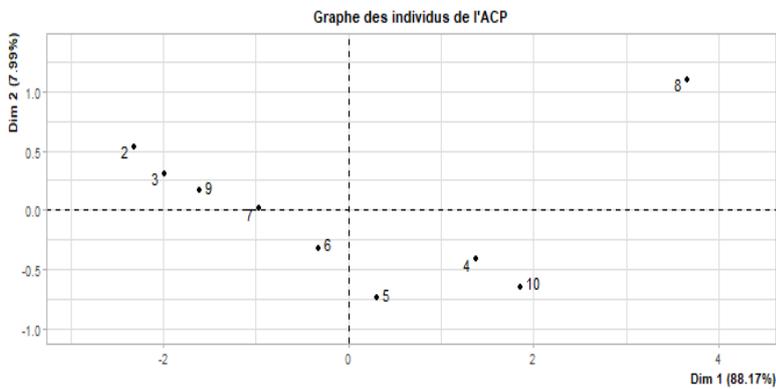
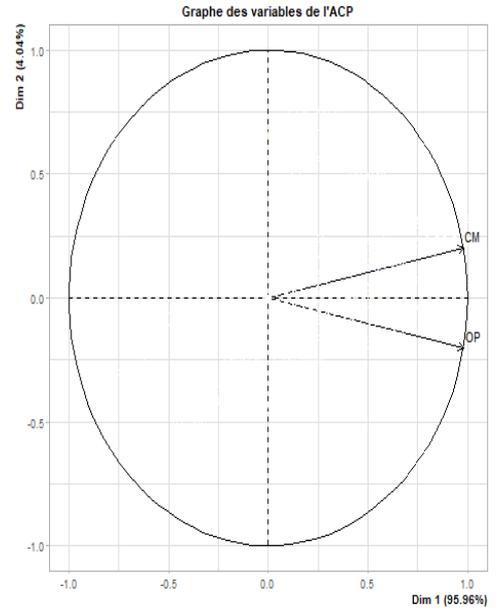
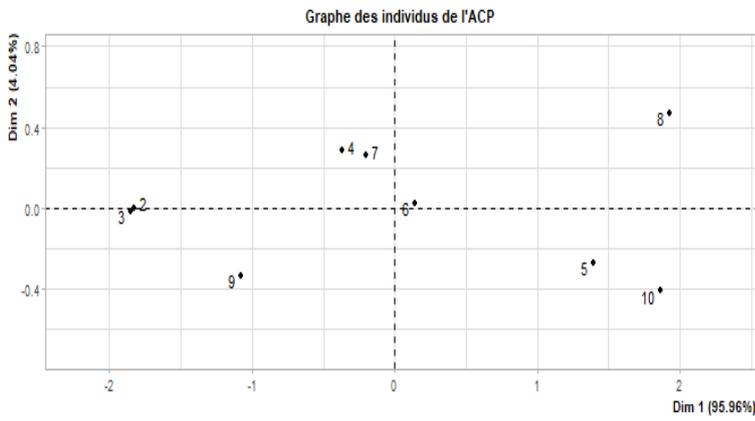
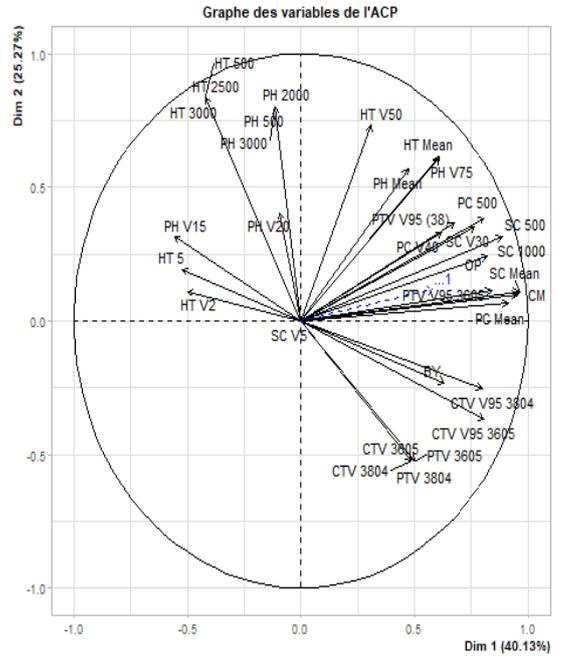
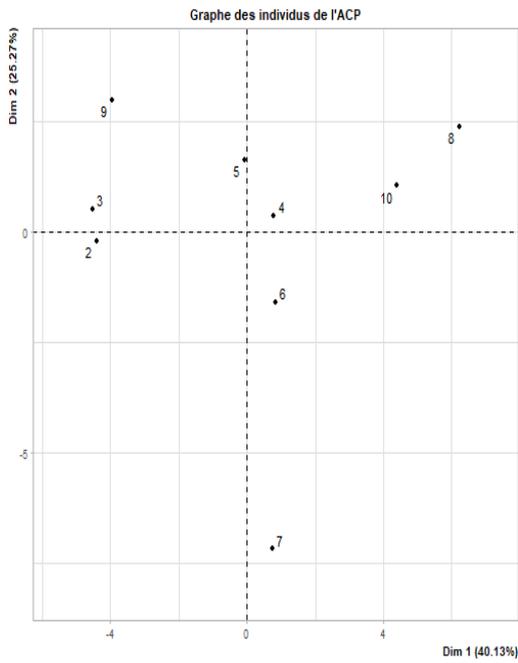


Figure 53 : Individus et variables « Sein Controlatéral »

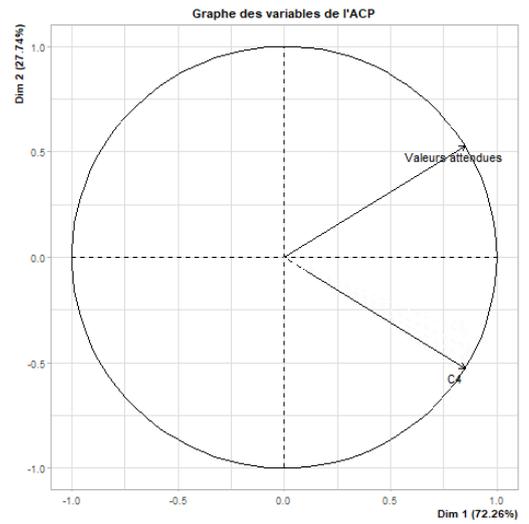
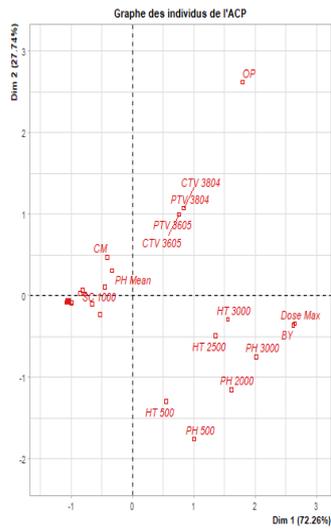


**Figure 54 : Individus et variables « Œsophage et Canal Médullaire »**

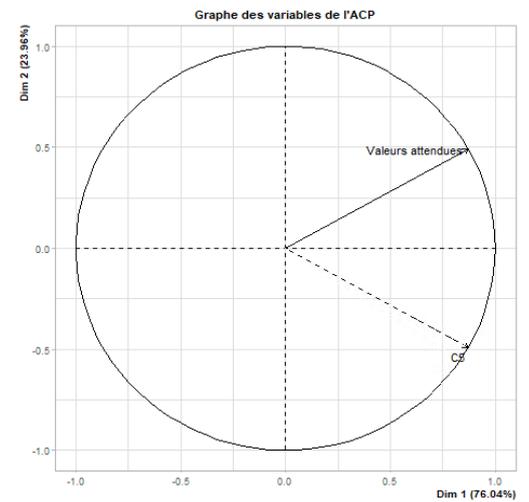
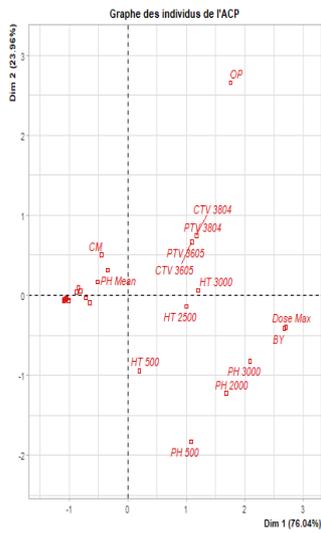


**Figure 55 : Individus et variables sans « Valeurs Attendues »**

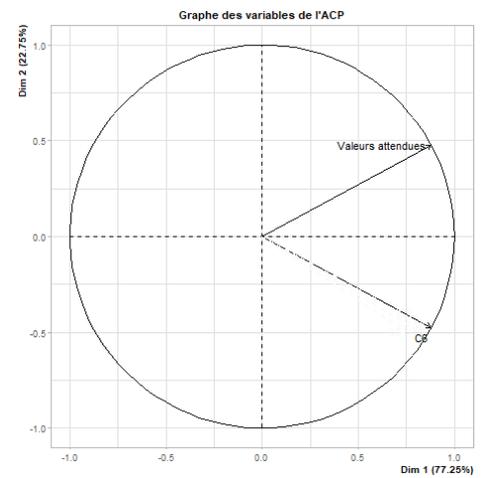
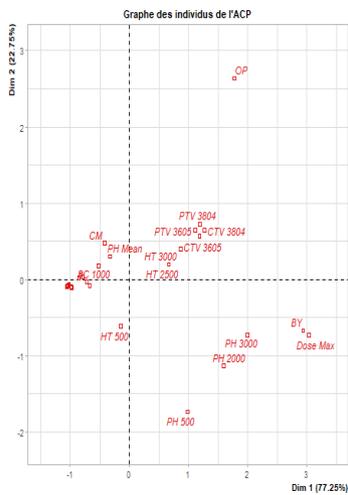




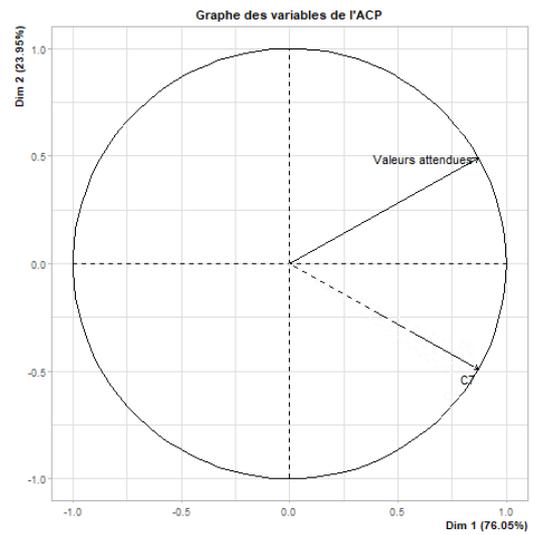
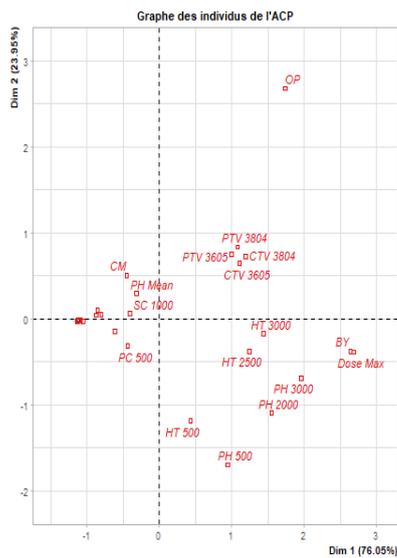
**Figure 59 : Individus et variables « Centre 4 »**



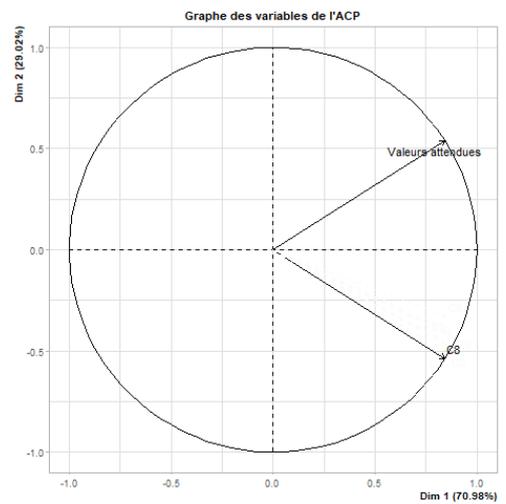
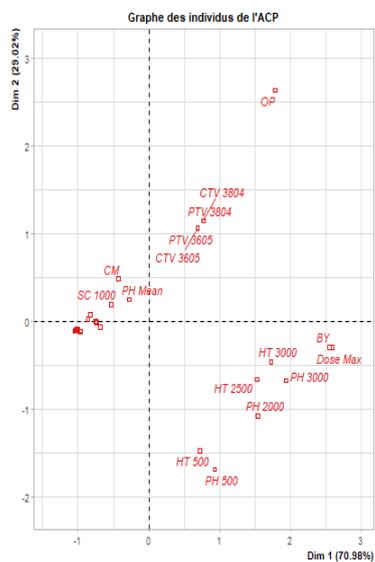
**Figure 60 : Individus et variables « Centre 5 »**



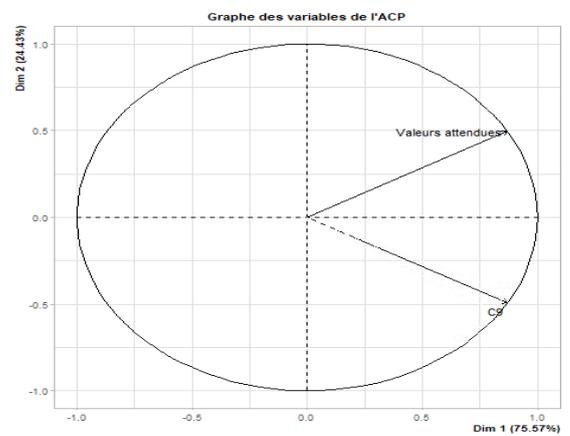
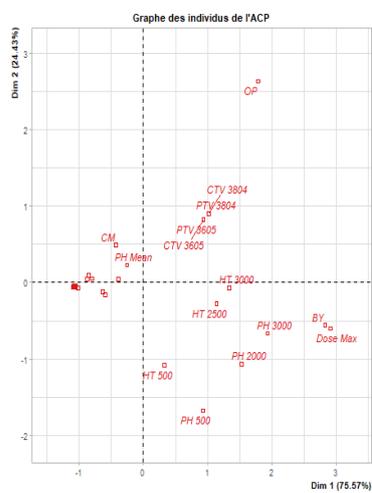
**Figure 61 : Individus et variables « Centre 6 »**



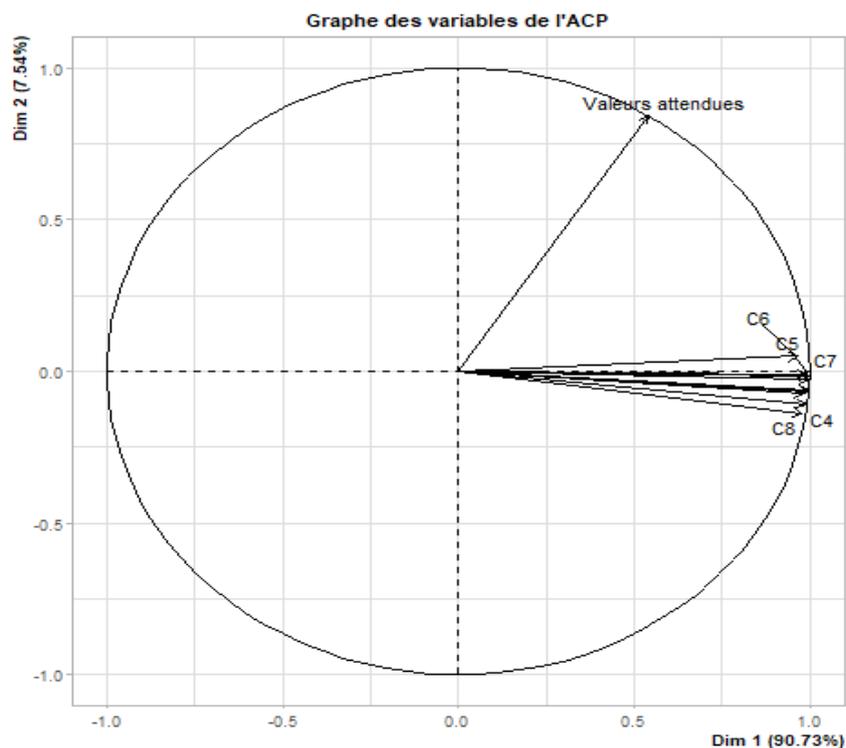
**Figure 62 : Individus et variables « Centre 7 »**



**Figure 63 : Individus et variables « Centre 8 »**



**Figure 64 : Individus et variables « Centre 9 »**



*Figure 65 : Ensemble des individus*

	Valeurs attendues	C1 IMRT	C2 IMRT	C3 VMAT	C4 VMAT	C5 VMAT	C6 VMAT	C7 VMAT	C8 IMRT	C9 VMAT
PTV 3804	3804	1083,3	1343,7	1201,3	830,3	1547,9	1469,6	1476,1	647,5	1292,6
PTV V95 (38)	95	80,344	85,886	90,124	85,576	89,603	79,733	89,754	81,818	97,487
PTV 3605	3605	1083,3	1343,7	1201,3	830,3	1547,9	1469,6	1476,1	647,5	1292,6
PTV V95 3605	95	89,066	92,253	95,795	92,92	95,329	92,185	95,913	90,216	98,744
CTV 3804	3804	1320,4	1351,9	1201,3	830,3	1547,9	1623	1712,8	647,5	1292,6
CTV V95 3804	95	80,078	84,69	89,501	84,444	89,319	91,624	89,921	81,865	98,883
CTV 3605	3605	1320,4	1351,9	1201,3	830,3	1547,9	1623	1712,8	647,5	1292,6
CTV V95 3605	95	88,704	91,439	95,515	92,219	95,121	97,883	95,618	91,112	99,437
PH 500	500	4127,6	4074,1	4059,6	4128,2	4185,3	3781,2	4096,4	4135,7	4090,1
PH V75	75	18,342	16,039	23,187	17,771	17,307	15,187	29,148	24,462	28,817
PH 2000	2000	4127,6	4074,1	4059,6	4128,2	4185,3	3781,2	4096,4	4135,7	4090,1
PH V20	20	8,854	7,473	8,316	4,766	5,463	4,361	5,992	6,935	9,947
PH 3000	3000	4127,6	4074,1	4059,6	4128,2	4185,3	3781,2	4096,4	4135,7	4090,1
PH V15	15	5,736	4,918	4,049	1,841	2,505	1,634	2,152	3,743	4,134
PH Mean	1400	466,8	404,8	518,1	382,9	394,1	345	539,5	474,5	615,9
HT 500	500	2869,4	3907,6	2876,1	3122	2307,6	1470,1	2975,6	3635,3	2756
HT V50	50	2,717	3,4	2,923	3,784	1,588	0,726	9,15	6,175	3,339
HT 2500	2500	2869,4	3907,6	2876,1	3122	2307,6	1470,1	2975,6	3635,3	2756
HT V5	5	0,009	0,438	0,013	0,01	0	0	0,028	0,116	0,004
HT 3000	3000	2869,4	3907,6	2876,1	3122	2307,6	1470,1	2975,6	3635,3	2756
HT V2	2	0	0,232	0	0	0	0	0	0,028	0
HT Mean	500	145,6	160,3	156,2	213,4	174,7	143,1	275,5	201,4	199,1
PC 500	500	315,1	331,7	614,9	761	497,2	383,9	1074,2	358,9	590,8
PC V40	40	0	0	0,006	0,333	0	0	2,382	0	0,005
PC Mean	500	21,2	21,4	61,7	114,6	94,4	80,6	162	30,9	101,2
SC 500	500	141	201,7	623,9	477,1	364,3	276,6	696,6	238,2	669,5
SC V30	30	0	0	0,104	0	0	0	0,323	0	0,097
SC 1000	1000	141	201,7	623,9	477,1	364,3	276,6	696,6	238,2	669,5
SC V5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SC Mean	400	29,1	30,7	106,2	121,2	115,8	96,1	200,8	49,7	134,4
CM	1500	12,1	10,9	73,1	115,3	81,9	78,1	160,1	26,5	127,1
OP	6900	58,9	58,9	99,1	178,2	125,5	105,5	171	96	198,8
Dose Max	4285,35	4308,9	4276,8	4367,6	4380,1	4385,4	4855,5	4573	4454,8	5114

*Figure 66 : Tableau Final*

# Plan 1 IMRT

Max dose 4308.9 cGy (RBE)

Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
TI	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	CCW	310.0	310.0	90	90	--
TE	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	CCW	134.0	134.0	90	90	--

Prescriptions for trial SeinG 40,05Gy

Prescription 40.05Gy red

Prescribe

Prescribe 267 cGy (RBE) Per Fraction

Prescription percentage 100 %

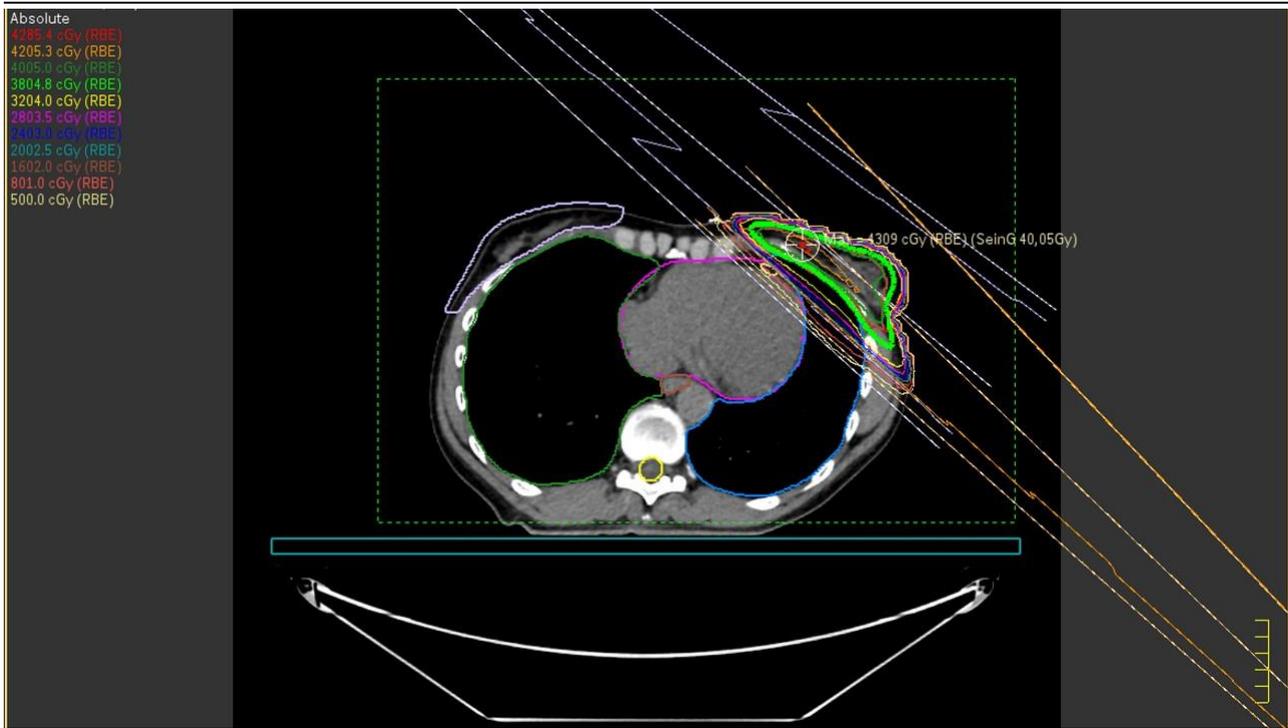
Percentage of ROI Mean

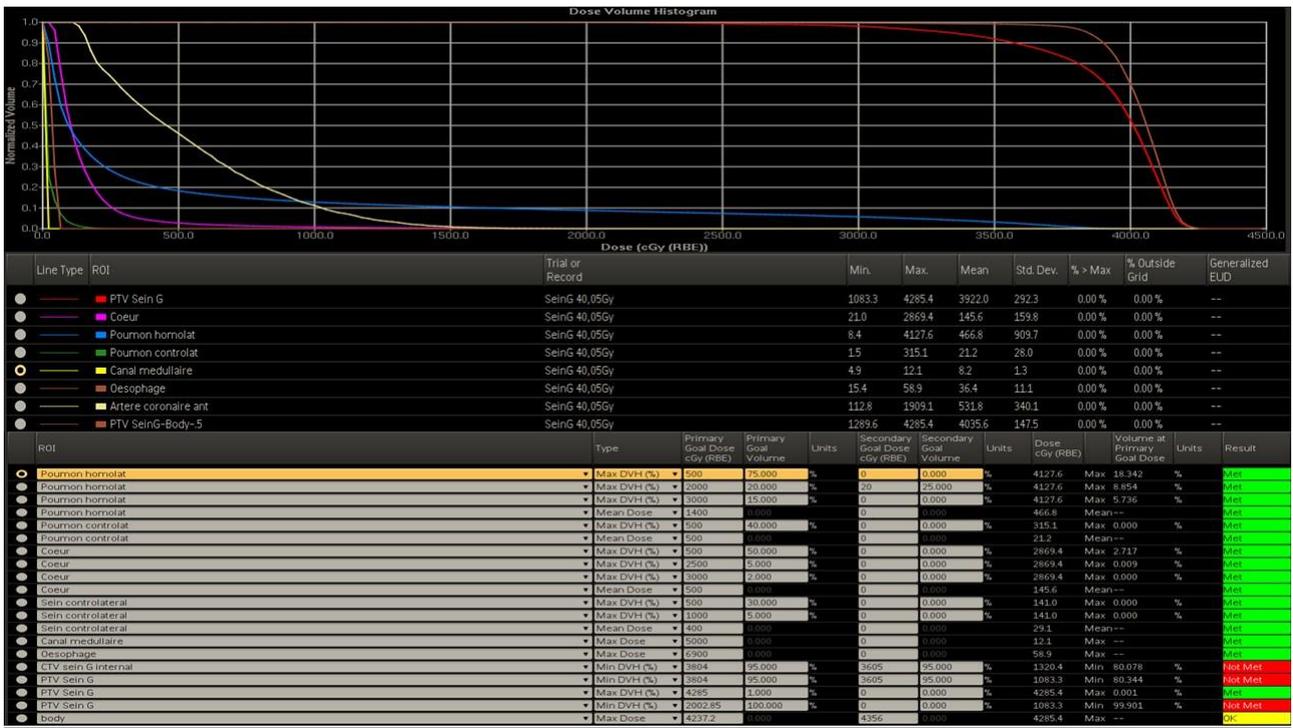
for ROI PTV SeinG-Body-5

Set Monitor Units

Total Monitor Units 264.8

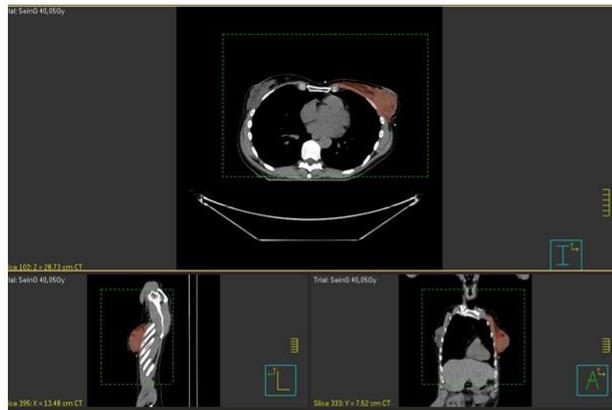
Number of Fractions 15



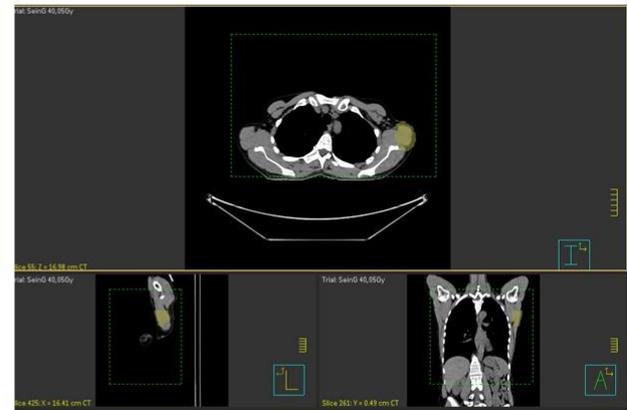


## Volumes supplémentaires

PTV – body – 5mm



Zone à éviter



# Plan 2 IMRT

Max dose		4276.8		cGy (RBE)							
Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
<input checked="" type="radio"/> TGint-FIF	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	↻	305.8	305.8		200	--
<input checked="" type="radio"/> Tgext	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	↻	129.9	129.9		200	--

Prescriptions for trial: Trial\_1

Prescription: 40.05Gy, red

Prescribe

Prescribe: 4005 cGy (RBE) Overall

Prescription percentage: 97 %

Percentage of: Point Dose

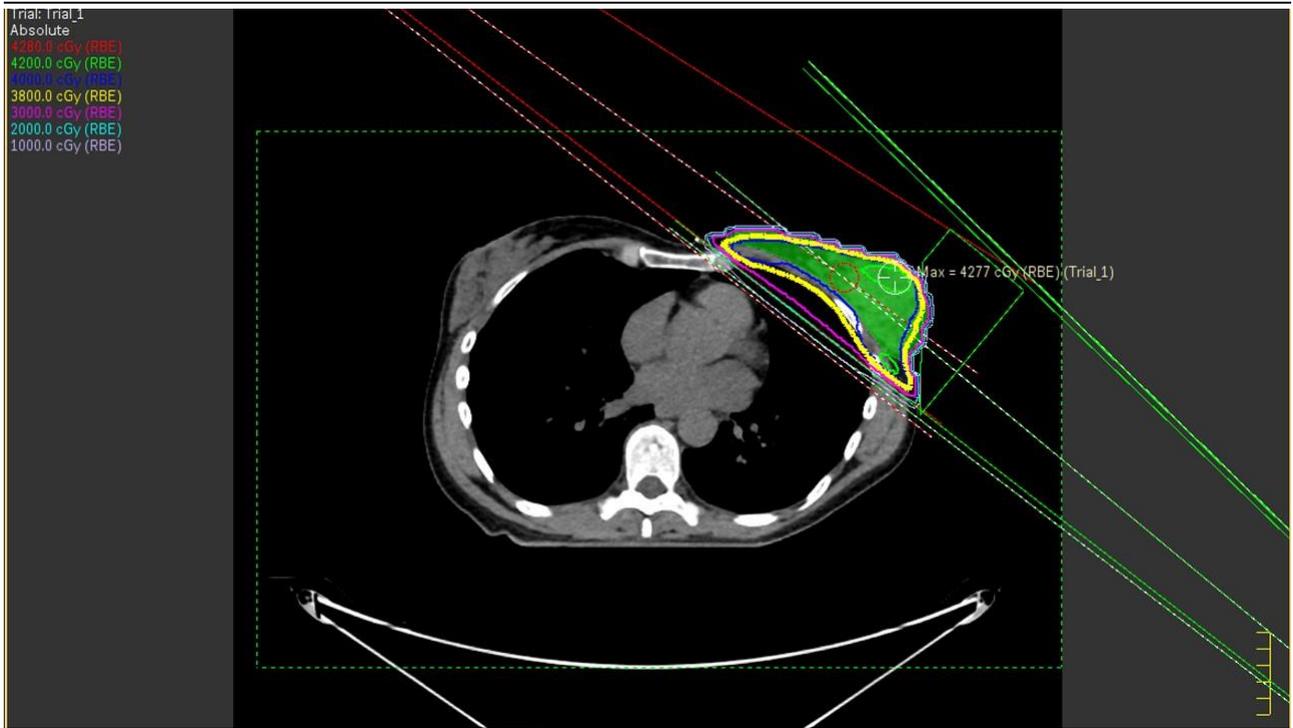
for POI: iso

Beam weights proportional to:  Monitor Units,  Point Dose

Set Monitor Units

Total Monitor Units: 4111

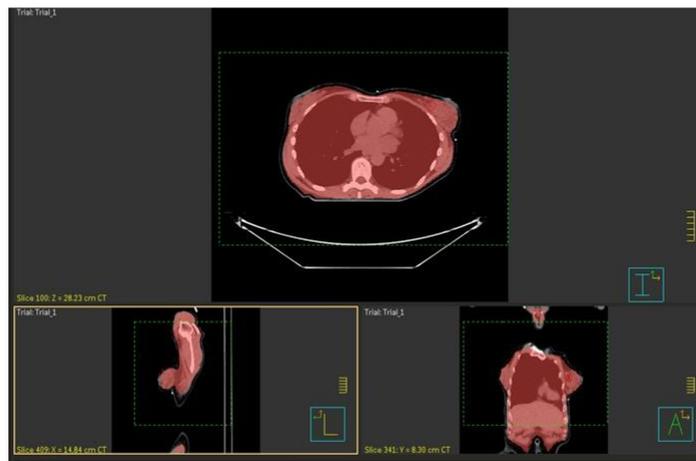
Number of Fractions: 15





## Volume supplémentaires

Peau – 5 mm



# Plan 3 VMAT

Max dose		4367.7		cGy (RBE)							
Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
ARC1	435.3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	↻	165.0	280.0	2	50	56.9527
aARC1	435.3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	↺	280.0	165.0	2	50	46.4471

Prescriptions for trial **Trial\_1**

Prescription: 435.3 cGy (RBE) red

**Prescribe**

Prescribe: 437 cGy (RBE) Per Fraction

Prescription percentage: 95 %

Percentage of: ROI Volume

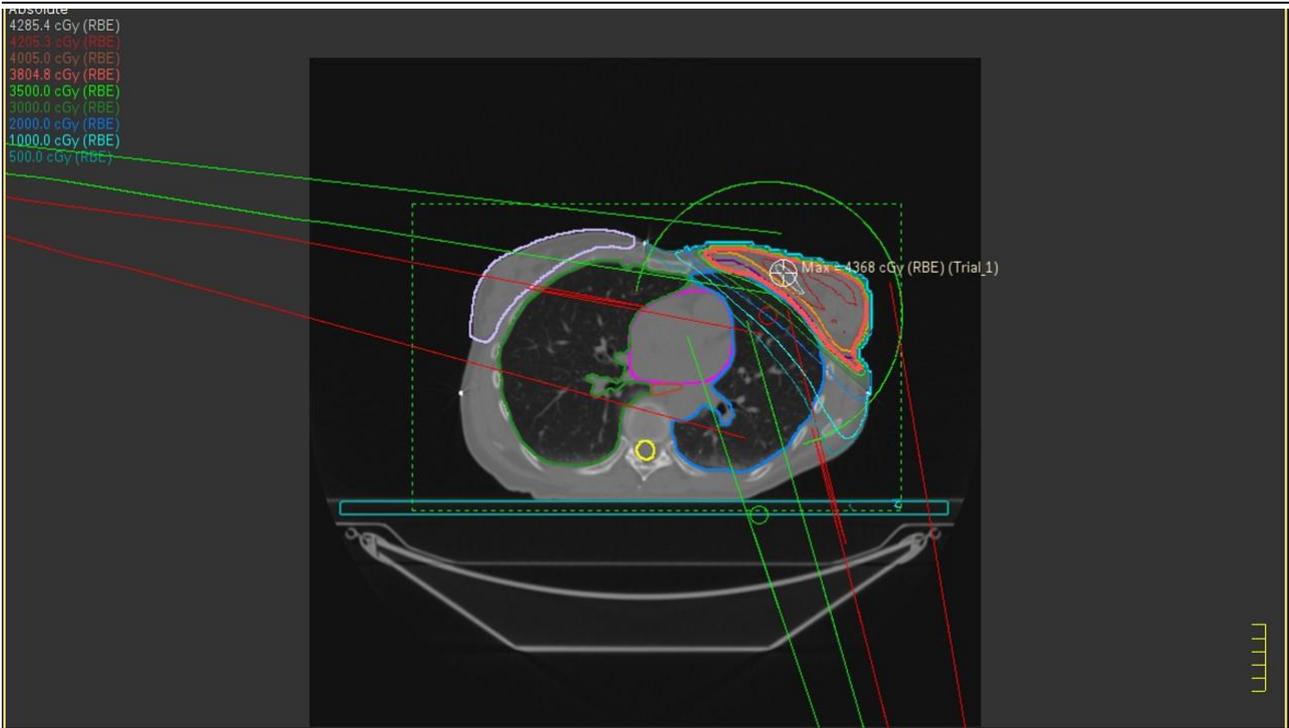
for ROI: PTV\_Skin\_G Coverage percentage: 90 %

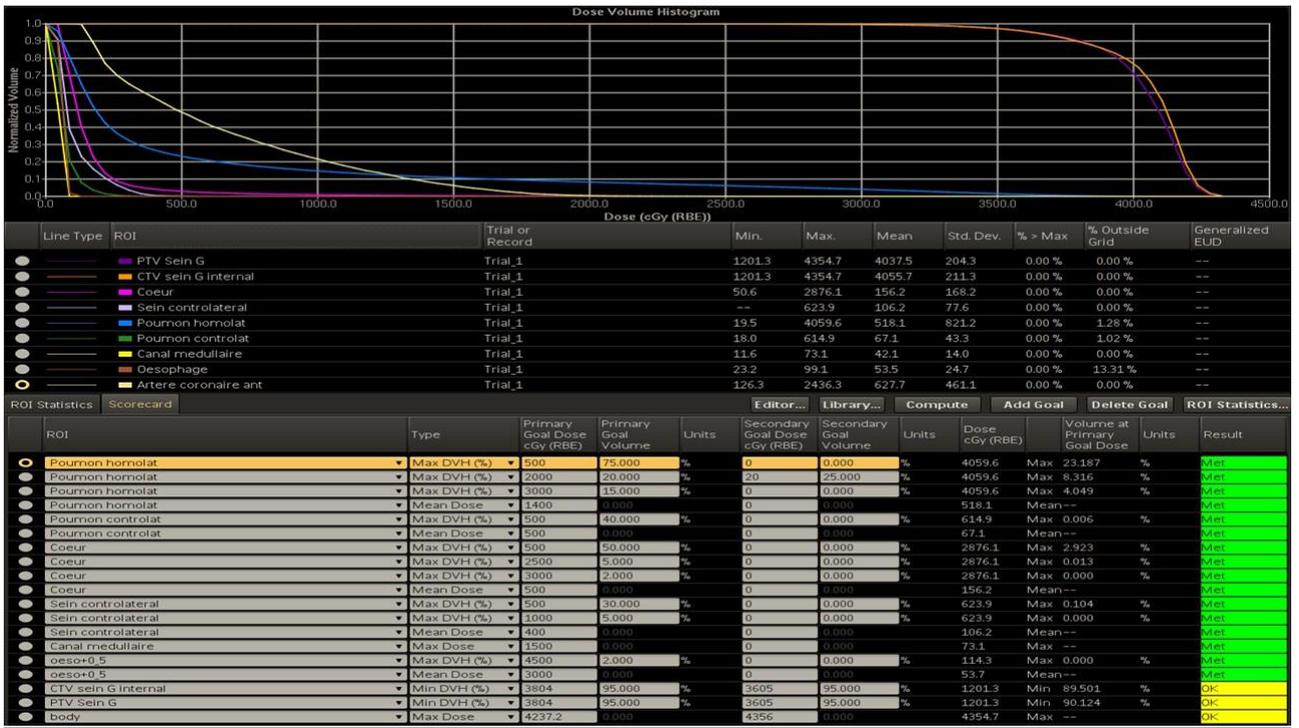
**Set Monitor Units**

Total Monitor Units: 443

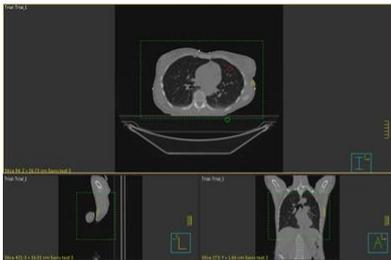
Number of Fractions: 15

Close

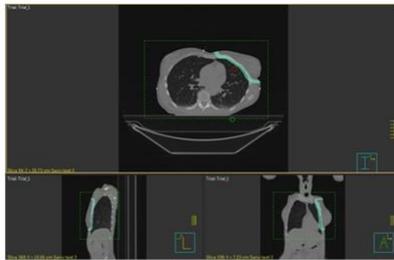




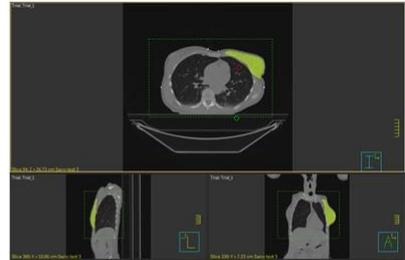
# Volumes supplémentaires 1



Zone à éviter

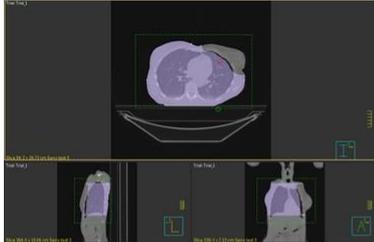


Ring 3600

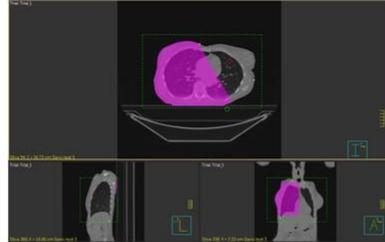


3804,8

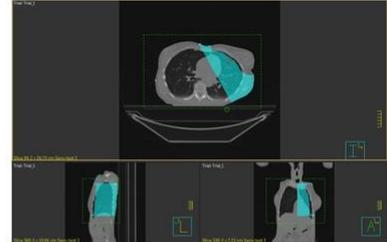
## Volumes supplémentaires 2



ZR



ZR-1



ZR-2

# Plan 4 VMAT

Max dose 4380.1 cGy (RBE)

Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
AR1	Prescri...	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			178.0	303.0	2	120	62.3075
AR2	Prescri...	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			303.0	178.0	2	120	53.0026

Prescriptions for trial: Sein G

Prescription: Prescription\_1 (red)

Prescribe: 267 cGy (RBE) Per Fraction

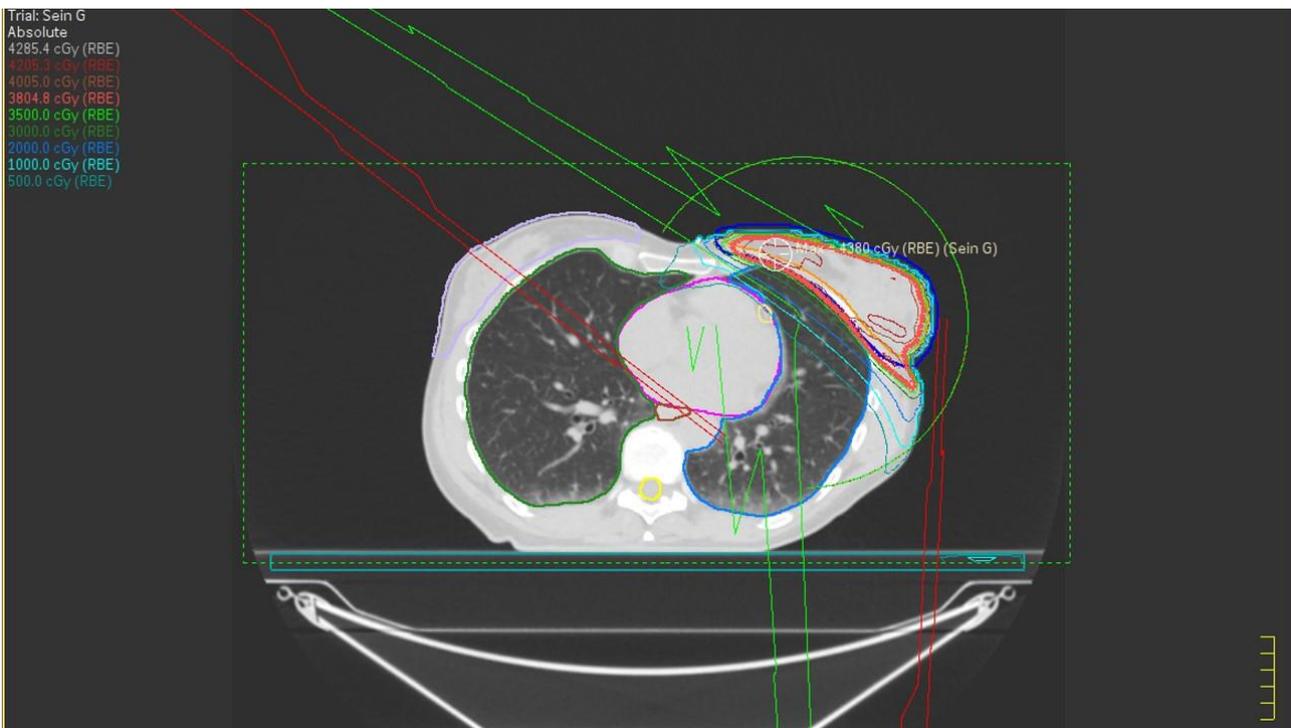
Prescription percentage: 95 %

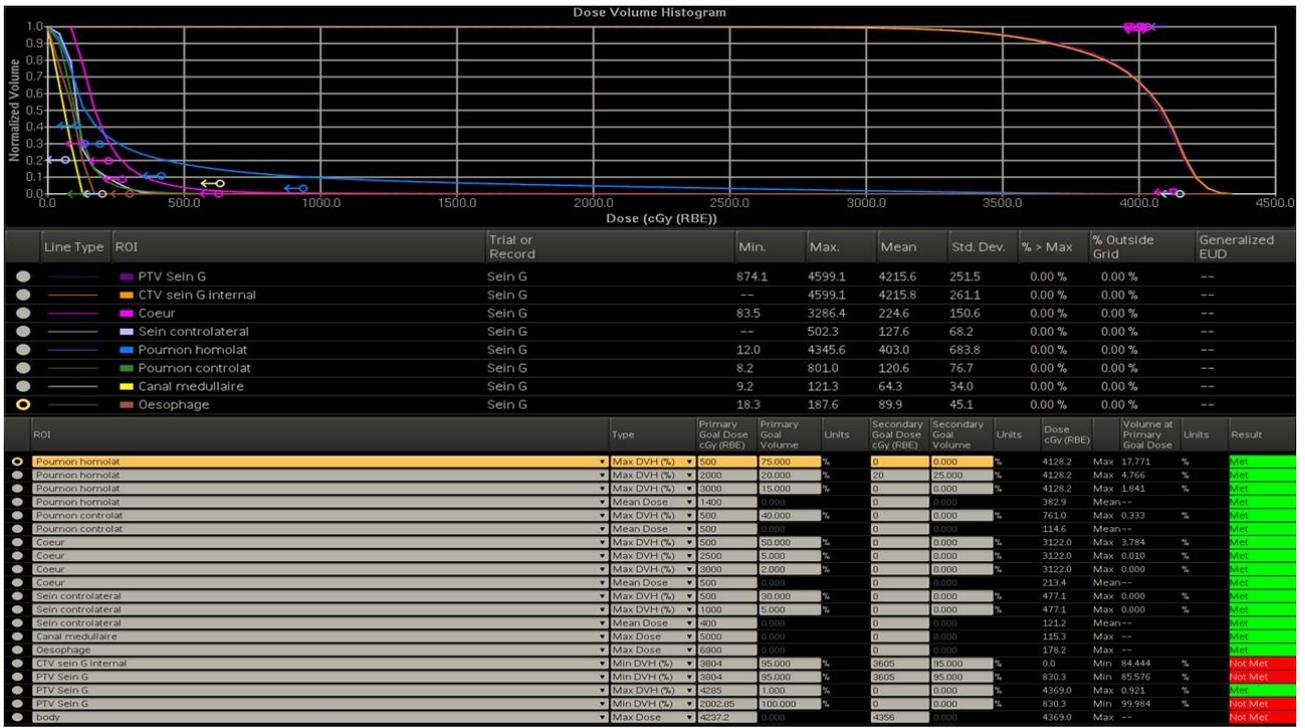
Percentage of: ROI Mean

for ROI: PTV\_Sein\_G

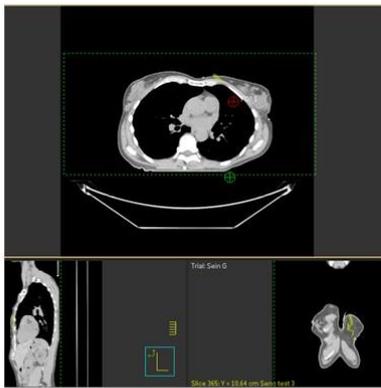
Set Monitor Units: Total Monitor Units 647.5

Number of Fractions: 15

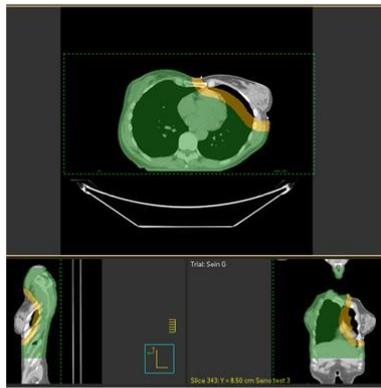




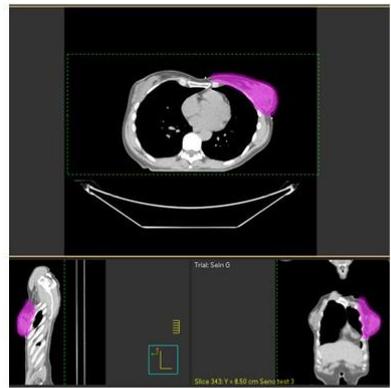
# Volumes supplémentaires 1



Vert = 30% de la dose ; Jaune = 50%



Vert = 30% de la dose ; Jaune = 50%

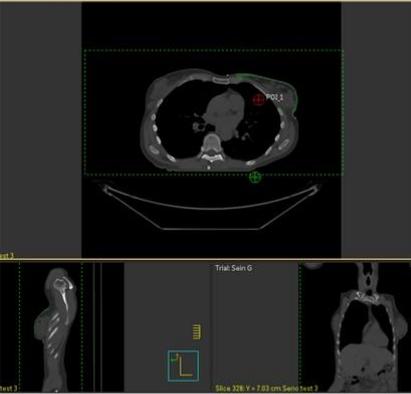


PTV optimisé

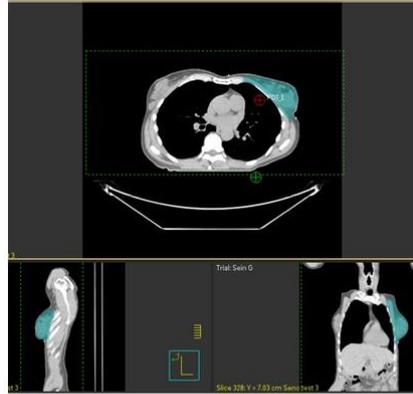


4205,3 cGy

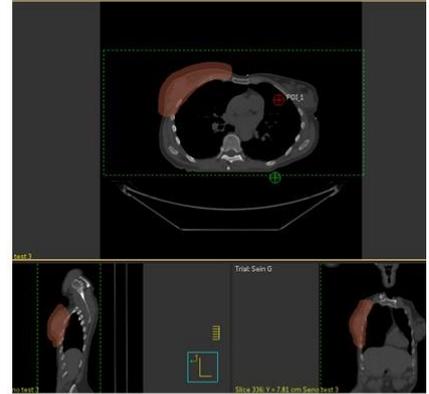
Volumes supplémentaires 2



Couverture



3804,8 cGy



Sein controlatéral + 1 cm

# Plan 5 VMAT

Max dose: 4385.4 cGy (RBE)

Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
ARC1	Prescri...	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		↻	178.0	300.0		120	60.4427
ARC1	Prescri...	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		↻	300.0	178.0		120	60.2572

Prescriptions for trial: IB Sein G

Prescription: Prescription\_1 (red)

Prescribe: 267 cGy (RBE) Per Fraction

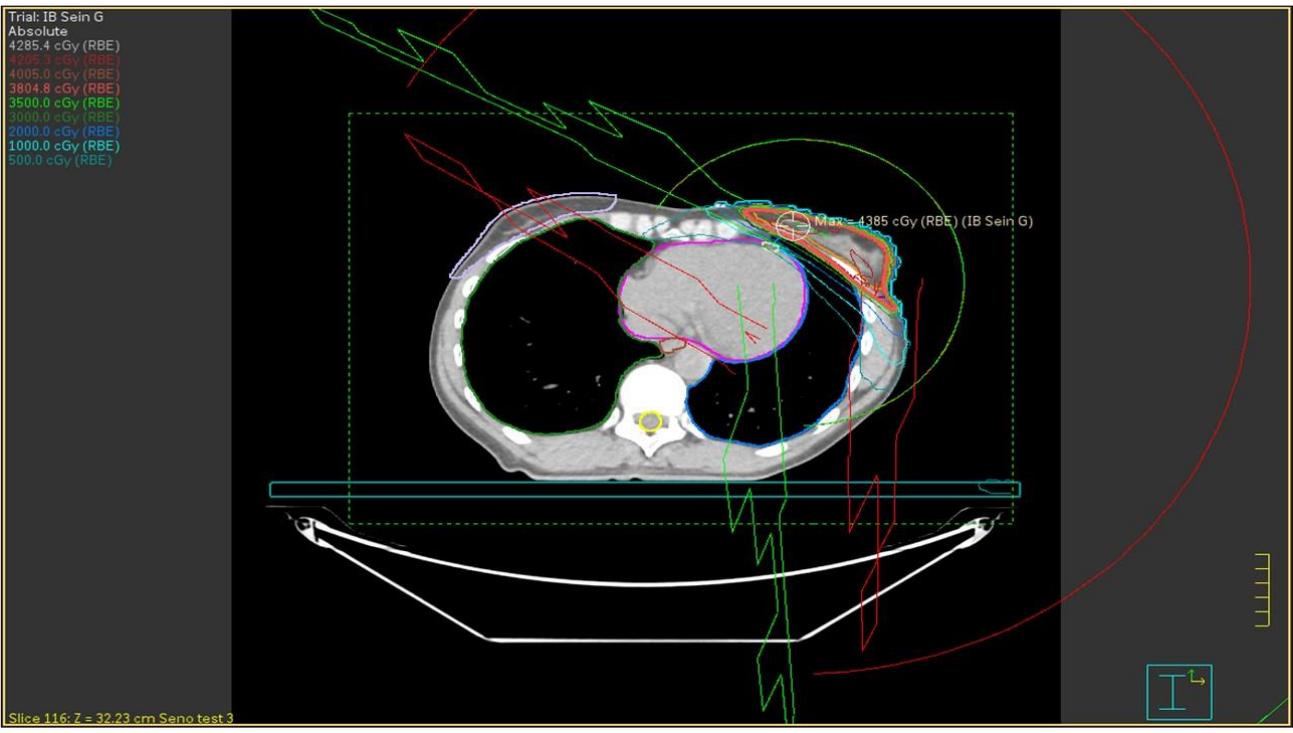
Prescription percentage: 100%

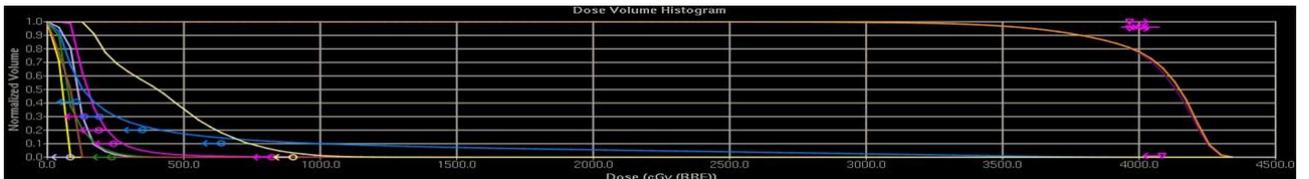
Percentage of: ROI Mean

for ROI: PTV Sein G

Set Monitor Units: Total Monitor Units 613

Number of Fractions: 15





Line Type	ROI	Trial or Record	Min.	Max.	Mean	Std. Dev.	% > Max	% Outside Grid	Generalized EUD
●	PTV Sein G	IB Sein G	1547.9	4371.6	4069.1	223.2	0.00 %	0.00 %	--
●	CTV sein G internal	IB Sein G	1547.9	4371.6	4076.7	226.9	0.00 %	0.00 %	--
●	Coeur	IB Sein G	66.0	2307.6	174.7	104.3	0.00 %	0.00 %	--
●	Sein controlateral	IB Sein G	--	364.3	115.8	46.0	0.00 %	0.00 %	--
●	Poumon homolat	IB Sein G	12.3	4185.3	394.1	697.6	0.00 %	0.00 %	--
●	Poumon controlat	IB Sein G	7.6	497.2	94.4	59.8	0.00 %	0.00 %	--
●	Canal medullaire	IB Sein G	9.0	81.9	51.2	19.0	0.00 %	0.00 %	--
●	Oesophage	IB Sein G	14.0	125.5	74.3	31.2	0.00 %	0.00 %	--
○	Artere coronaire ant	IB Sein G	134.4	1377.1	427.8	222.9	0.00 %	0.00 %	--

ROI	Type	Primary Goal Dose cGy (RBE)	Primary Goal Volume	Units	Secondary Goal Dose cGy (RBE)	Secondary Goal Volume	Units	Dose cGy (RBE)	Volume at Primary Goal Dose	Units	Result
●	Poumon homolat	500	75.000	%	0	0.000	%	4185.3	Max 17.307	%	Met
●	Poumon homolat	2000	20.000	%	20	25.000	%	4185.3	Max 5.463	%	Met
●	Poumon homolat	3000	15.000	%	0	0.000	%	4185.3	Max 2.505	%	Met
●	Poumon homolat	1400	0.000	%	0	0.000	%	394.1	Mean --	%	Met
●	Poumon controlat	500	40.000	%	0	0.000	%	497.2	Max 0.000	%	Met
●	Poumon controlat	500	0.000	%	0	0.000	%	94.4	Mean --	%	Met
●	Coeur	500	50.000	%	0	0.000	%	2307.6	Max 1.588	%	Met
●	Coeur	2500	5.000	%	0	0.000	%	2307.6	Max 0.000	%	Met
●	Coeur	3000	2.000	%	0	0.000	%	2307.6	Max 0.000	%	Met
●	Coeur	500	0.000	%	0	0.000	%	174.7	Mean --	%	Met
●	Sein controlateral	500	30.000	%	0	0.000	%	364.3	Max 0.000	%	Met
●	Sein controlateral	1000	5.000	%	0	0.000	%	364.3	Max 0.000	%	Met
●	Sein controlateral	400	0.000	%	0	0.000	%	115.8	Mean --	%	Met
●	Canal medullaire	5000	0.000	%	0	0.000	%	81.9	Max --	%	Met
●	Oesophage	6900	0.000	%	0	0.000	%	125.5	Max --	%	Met
●	CTV sein G internal	3804	95.000	%	3605	95.000	%	1547.9	Min 89.319	%	OK
●	PTV Sein G	3804	95.000	%	3605	95.000	%	1547.9	Min 89.603	%	OK
●	PTV Sein G	4285	1.000	%	0	0.000	%	4371.6	Max 2.789	%	Not Met
●	PTV Sein G	2002.85	100.000	%	0	0.000	%	1547.9	Min 99.996	%	Not Met
●	Ibody	4237.2	0.000	%	4356	0.000	%	4371.6	Max --	%	Not Met

# Plan 6 VMAT

Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
● ARC1	Prescri...	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	↻	155.0	300.0	120	120	56.2856
○ aARC1	Prescri...	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	↻	300.0	165.0	120	120	51.9705

Prescriptions for trial **IB Sein G**

Prescription **Prescription\_1** **red**

Prescribe

Prescribe  cGy (RBE) **Per Fraction**

Prescription percentage  %

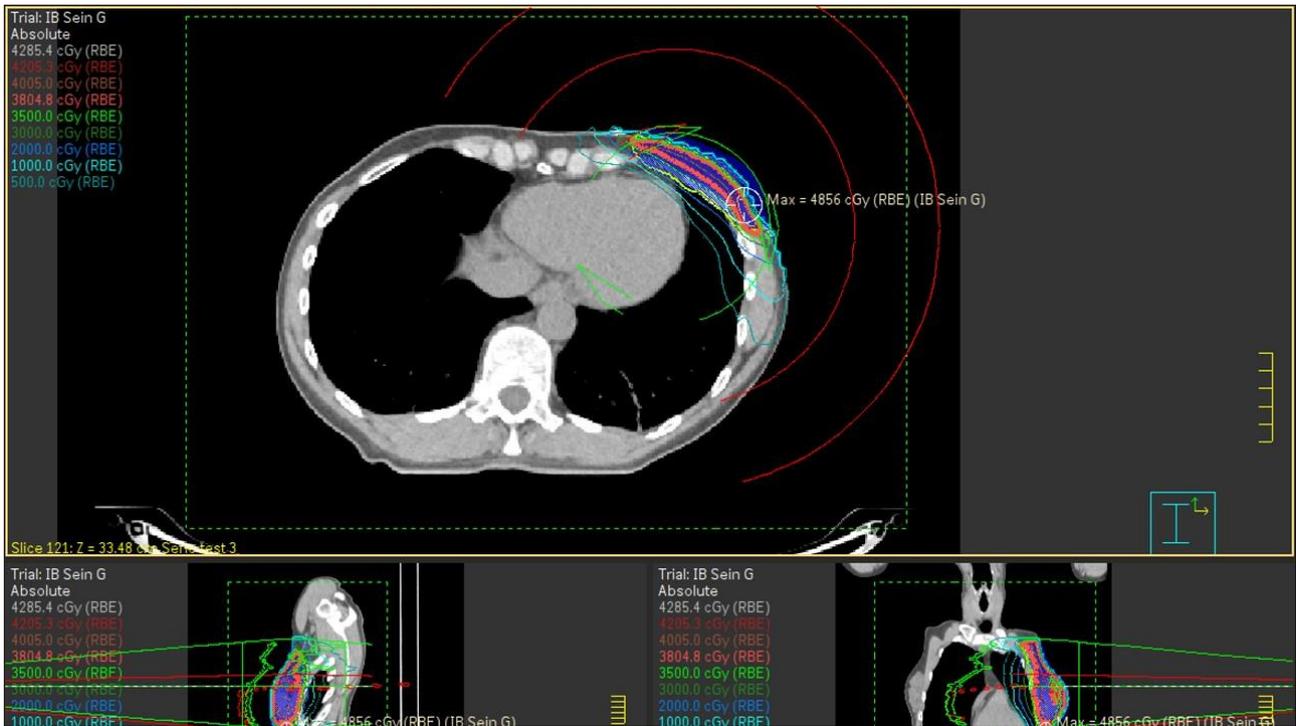
Percentage of **ROI Mean**

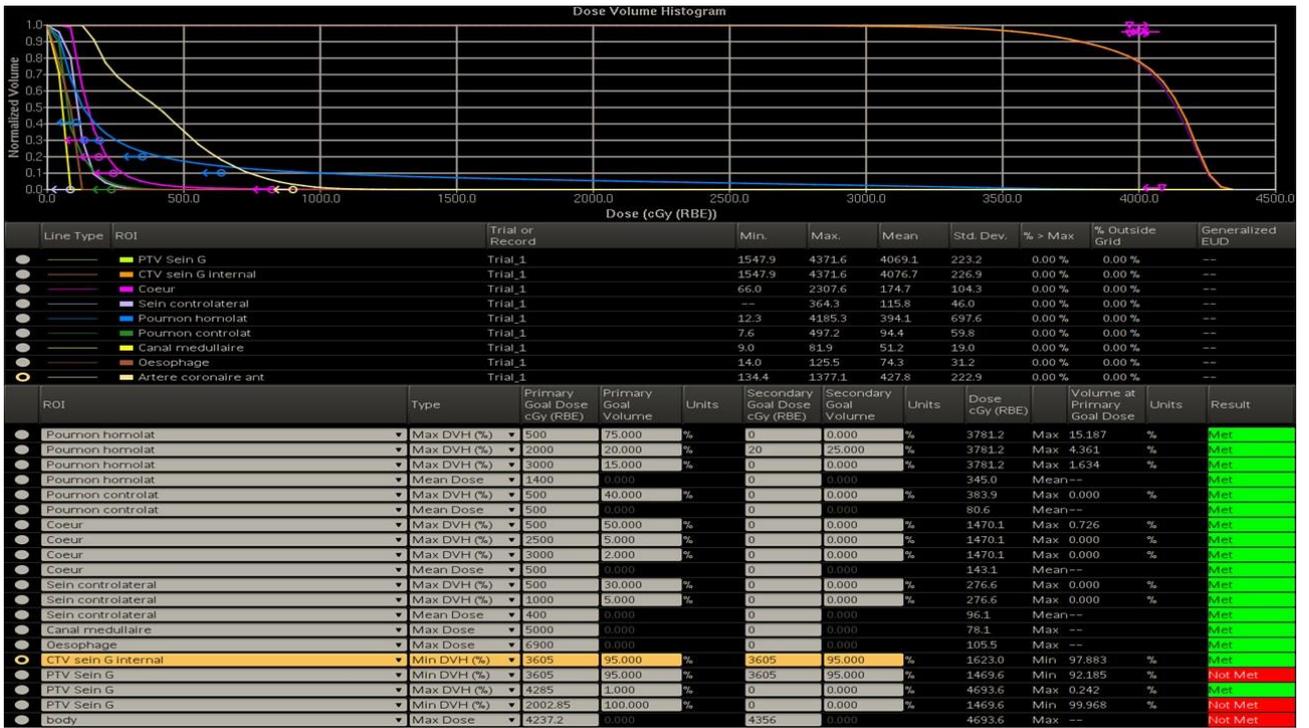
for ROI **PTV Sein G**

Set Monitor Units

Total Monitor Units

Number of Fractions





# Plan 7 VMAT

Max dose		4573.0		cGy (RBE)							
Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
ARC1	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1		180.0	320.0	2	90	84.2152
aARC1	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1		320.0	180.0	2	90	72.0661

Prescriptions for trial: Trial\_3

Prescription: 40.05Gy red

Prescribe

Prescribe: 273 cGy (RBE) Per Fraction

Prescription percentage: 100 %

Percentage of: ROI Mean

for ROI: CTV seen G Internal

Set Monitor Units

Total Monitor Units: 944.9

Number of Fractions: 15





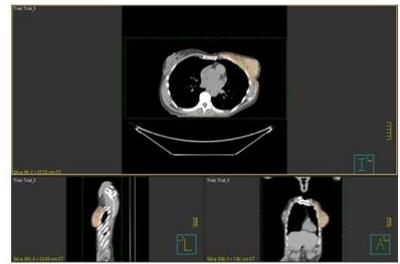
Volumes supplémentaires



Couv int



4205,3



3804,8

# Plan 8 IMRT

Max dose: 4454.8 cGy (RBE)

Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
Beam_1	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	CCW	306.0	306.0	90	90	--
Beam_2	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	CCW	330.0	330.0	90	90	--
Beam_3	40.05Gy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	CCW	130.0	130.0	90	90	--

Prescriptions for trial: Trial\_5

Prescription: 40.05Gy (red)

Prescribe

Prescribe: 267 cGy (RBE) Per Fraction

Prescription percentage: 100 %

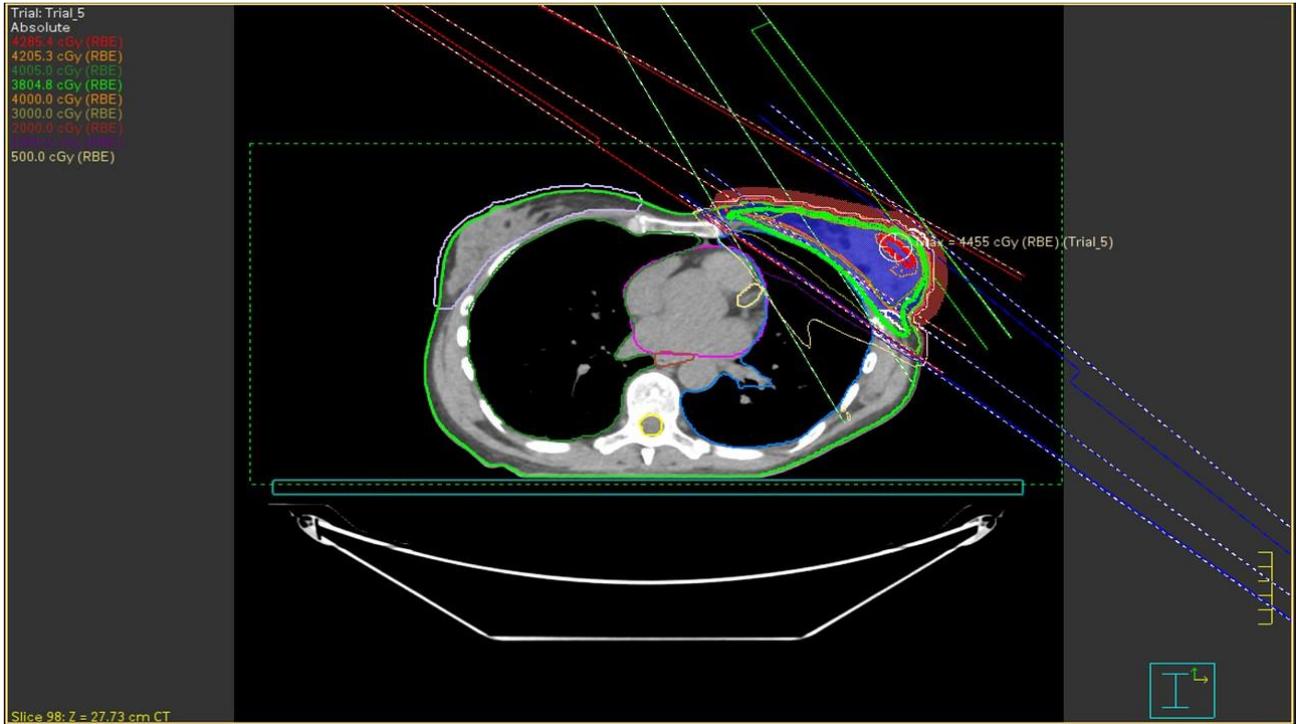
Percentage of: ROI Mean

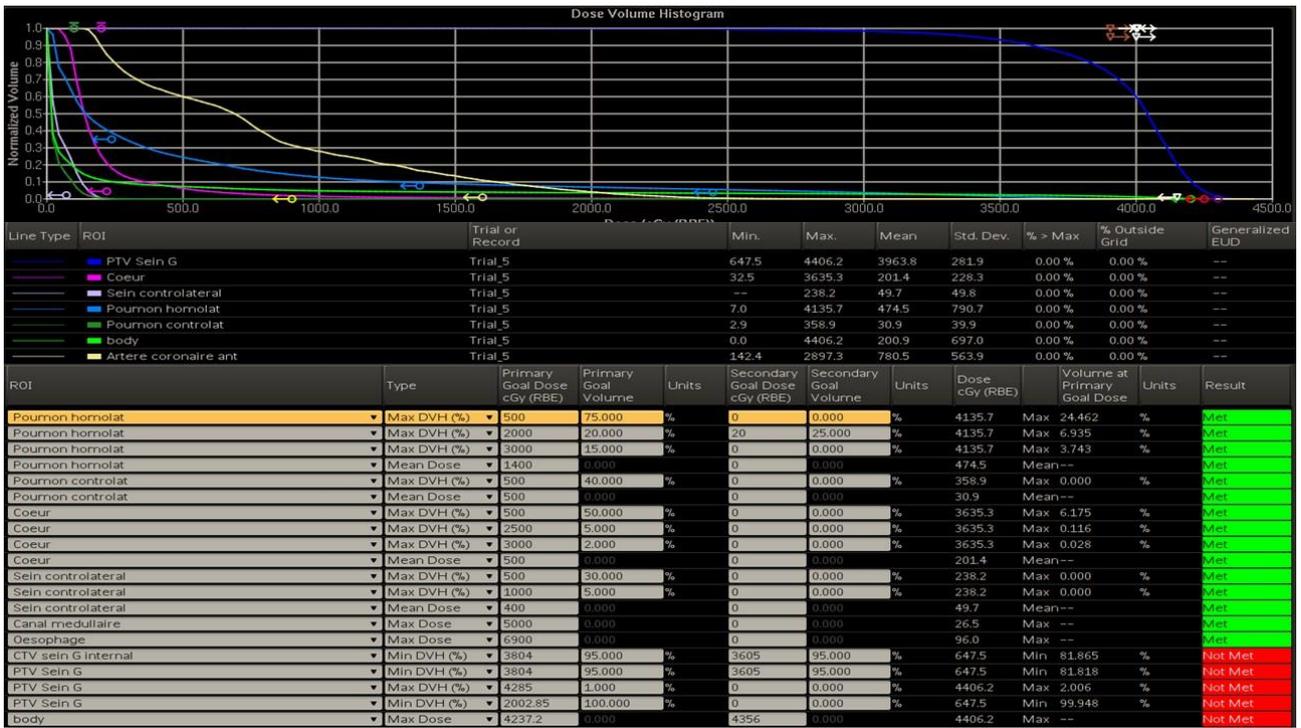
for ROI: PTV Serin G

Set Monitor Units

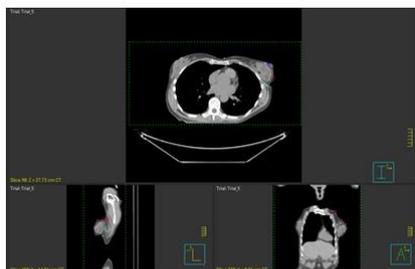
Total Monitor Units: 721.9

Number of Fractions: 15

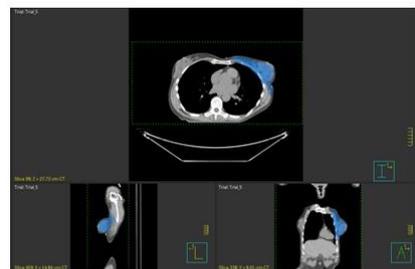




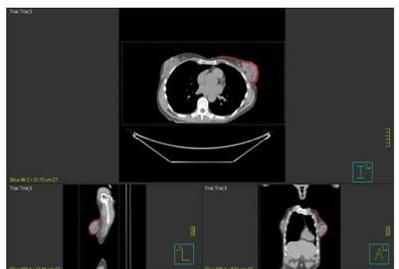
Volumes supplémentaires



> 4285,4



3804,8



Couv int

# Plan 9 VMAT

Beam	Prescription	Allow jaw motion	Use current jaws as max	Split if necessary	# of arcs to create	Rotation Direction	Gantry Start	Gantry Stop	Final gantry spacing (deg)	Maximum delivery time (sec)	Estimated delivery time (sec)
ARC1	435.3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1		165.0	280.0	2	50	61.1851
aARC1	435.3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1		280.0	165.0	2	50	64.3511

Prescriptions for trial: Trial\_1

Prescription: 435.3 (red)

Prescribe

Prescribe: 267 cGy (RBE) Per Fraction

Prescription percentage: 95 %

Percentage of: ROI Volume

for ROI: PTV\_Seln G Coverage percentage: 90 %

Set Monitor Units

Total Monitor Units: 7218

Number of Fractions: 15





## VI. Bibliographie

- <sup>1</sup> Selon les données de l'ARC - <https://gco.iarc.fr/>
- <sup>2</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>
- <sup>3</sup> [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiOvuW0v9ruAhWO3YUKHU\\_BM0QFjABegQIBhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F96009%2F1022035%2Ffile%2FRAPSURVIE10.pdf&usg=AOvVaw0yluF95GBSx2YDuzGkXlkw](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiOvuW0v9ruAhWO3YUKHU_BM0QFjABegQIBhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F96009%2F1022035%2Ffile%2FRAPSURVIE10.pdf&usg=AOvVaw0yluF95GBSx2YDuzGkXlkw)
- <sup>4</sup> <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde>
- <sup>5</sup> <https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/>
- <sup>6</sup> <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>
- <sup>7</sup> <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
- <sup>8</sup> Ibidem
- <sup>9</sup> Livret « Les cancers du sein » La ligue contre le cancer
- <sup>10</sup> <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>
- <sup>11</sup> Ghoncheh, Mahshid, Zahra Pournamdar, et Hamid Salehiniya. « Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 17, n° S3 (2016): 43-46. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43>.
- <sup>12</sup> <https://www.cancerdusein.org/octobre-rose/octobre-rose>
- <sup>13</sup> Incidence de nouveaux cas en France métropolitaine 2018, Santé publique France
- <sup>14</sup> <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/facteurs-risque.html>
- <sup>15</sup> Masson, Elsevier. « Mastopathies bénignes ». EM-Consulte. Consulté le 5 avril 2021. <https://www.em-consulte.com/article/100790/mastopathies-benignes>.
- <sup>16</sup> [http://www.ama.lu/alcool\\_oms.php](http://www.ama.lu/alcool_oms.php)
- <sup>17</sup> <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/risks/?region=on>
- <sup>18</sup> Netgen. « De la cancérogénicité des pilules contraceptives et des leçons qui devraient en être tirées ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 5 avril 2021. <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-30/1829>.
- <sup>19</sup> « FMPMC-PS - Gynécologie - Niveau DCEM2 ». Consulté le 5 avril 2021. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY.Chp.15.6.html>.
- <sup>20</sup> « Traitements hormonaux », s. d. [file:///C:/Users/franc/AppData/Local/Temp/Traitements-hormonaux-de-la-menopause-et-risques-de-cancers\\_2015.pdf](file:///C:/Users/franc/AppData/Local/Temp/Traitements-hormonaux-de-la-menopause-et-risques-de-cancers_2015.pdf).
- <sup>21</sup> <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-du-sein-les-facteurs-de-risque-hereditaires>
- <sup>22</sup> <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/facteurs-risque-cancer>
- <sup>23</sup> <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>
- <sup>24</sup> <https://www.brcafrance.fr/recherche-genetique/>
- <sup>25</sup> <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise>
- <sup>26</sup> <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/signs-and-symptoms/?region=on>
- <sup>27</sup> <https://www.cancerdusein.org/le-depistage/lauto-examen-des-seins>
- <sup>28</sup> <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/depistage-mammographie.html>
- <sup>29</sup> <https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/cancer-pris-en-charge/cancer-du-sein>
- <sup>30</sup> <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.11.html>
- <sup>31</sup> Netgen. « Valeur prédictive de la surexpression/amplification de Her2/neu pour un traitement ciblé du cancer du sein ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 10 avril 2021. <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-211/Valeur-predictive-de-la-surexpression-amplification-de-Her2-neu-pour-un-traitement-cible-du-cancer-du-sein>.
- <sup>32</sup> [https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/reunion\\_de\\_concertation\\_pluridisciplinaire.pdf](https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf)
- <sup>33</sup> Masson, Elsevier. « Le dispositif d'annonce du cancer du sein : quelle place pour le radiologue ? » EM-Consulte. Consulté le 10 avril 2021. <https://www.em-consulte.com/article/121934/le-dispositif-d-annonce-du-cancer-du-sein-quelle->.
- <sup>34</sup> <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>

- 
- <sup>35</sup> Ibidem
- <sup>36</sup> Ibidem
- <sup>37</sup> <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/chemotherapy/?region=qc>
- <sup>38</sup> Ferrero, Gianfranco, et Michela Donadio. « La chimiothérapie dans la phase palliative de la maladie oncologique : une question ouverte d'ordre éthique et médical ». *InfoKara* Vol. 16, n° 4 (2001): 21-23.
- <sup>39</sup> <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein/traitement-cancer>
- <sup>40</sup> <https://curie.fr/page/chimiotherapie-et-hormonotherapie>
- <sup>41</sup> <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-chimiotherapie>
- <sup>42</sup> <https://www.businesswire.com/news/home/20170927006140/en/Global-Tamoxifen-Market-2017-2025---Growth-Trends-Key-Players-Competitive-Strategies---Research-and-Markets>
- <sup>43</sup> <http://cancer-ghparis10.aphp.fr/les-traitements-du-cancer-du-sein/les-therapies-ciblees-dans-le-cancer-du-sein/>
- <sup>44</sup> <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/trastuzumab-18886.html>
- <sup>45</sup> <https://www.ccpssc.fr/attachments/cancer-du-sein-statut-her2.pdf>
- <sup>46</sup> <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers.html/>
- <sup>47</sup> <https://www.vidal.fr/actualites/25240-bevacizumab-en-oncologie-mvasi-nouveau-medicament-biosimilaire-d-avastin.html>
- <sup>48</sup> <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/everolimus-22714.html>
- <sup>49</sup> Netgen. « Ovariectomie comme traitement adjuvant du cancer du sein ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 11 avril 2021. <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2379/599>.
- <sup>50</sup> Netgen. « Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 11 avril 2021. <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adverses>.
- <sup>51</sup> <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH>
- <sup>52</sup> <https://www.gustaveroussy.fr/fr/radiotherapie>
- <sup>53</sup> <https://www.inrs.fr/risques/rayonnements-ionisants/effets-sur-la-sante.html>
- <sup>54</sup> <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.5.html>
- <sup>55</sup> <https://www.ecam.fr/materiaux-structures/les-electrons-secondaires/>
- <sup>56</sup> <http://www.gn-meba.org/tutorial/interactions.htm>
- <sup>57</sup> [https://www.laradioactivite.com/site/pages/Effet\\_Compton.htm](https://www.laradioactivite.com/site/pages/Effet_Compton.htm)
- <sup>58</sup> [http://www.nucleide.org/Gamma\\_spectro/interactions.htm](http://www.nucleide.org/Gamma_spectro/interactions.htm)
- <sup>59</sup> <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.5.html>
- <sup>60</sup> <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-radical-libre-242/>
- <sup>61</sup> [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjcwKCProLwAhWC7eAKHaQyCrSQFjABegQIBRAD&url=http%3A%2F%2Fwww.iaea.org%2Ffinis%2Fcollection%2FNCLCollectionStore%2F\\_Public%2F46%2F066%2F46066374.pdf%3Fr%3D1&usg=AOvVaw3kXcjUiXteR2ptBjOw5sbu](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjcwKCProLwAhWC7eAKHaQyCrSQFjABegQIBRAD&url=http%3A%2F%2Fwww.iaea.org%2Ffinis%2Fcollection%2FNCLCollectionStore%2F_Public%2F46%2F066%2F46066374.pdf%3Fr%3D1&usg=AOvVaw3kXcjUiXteR2ptBjOw5sbu)
- <sup>62</sup> [https://www.chu-besancon.fr/3c/RADIOTHERAPIE\\_4fev09.pdf](https://www.chu-besancon.fr/3c/RADIOTHERAPIE_4fev09.pdf)
- <sup>63</sup> <https://www.radiotherapie-lyon-macon.fr/fiches/definition-de-la-radiotherapie-58ab00173622d?%2Ffiches%2Fdefinition-de-la-radiotherapie-58ab00173622d=>
- <sup>64</sup> <https://www.asn.fr/Professionnels/Retour-d-experience/Bulletin-La-securite-du-patient/10-Etalement-fractionnement>
- <sup>65</sup> Bodgi, L., A. Canet, A. Granzotto, M. Britel, A. Puisieux, M. Bourguignon, et N. Foray. « L'énigme de l'interprétation biologique du modèle linéaire-quadratique enfin résolue ? Une synthèse pour les non-mathématiciens ». *Cancer/Radiothérapie* 20, n° 4 (1 juin 2016): 314-21. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.02.014>.
- <sup>66</sup> <https://www.asn.fr/Informer/Dossiers-pedagogiques/Les-effets-des-rayonnements-ionisants>
- <sup>67</sup> <https://www.sjro.fr/ilq/fr/modelelq.html>
- <sup>68</sup> <https://www.radiotherapie-lyon-macon.fr/fiches/definition-de-la-radiotherapie-58ab00173622d?%2Ffiches%2Fdefinition-de-la-radiotherapie-58ab00173622d=>
- <sup>69</sup> <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiGq-D09YLwAhWSx4UKHUrgCyUQFjACegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.stor.tn%2Fdocuments%2Fcategory%2F13-3-eme-congres-2016.html%3Fdownload%3D81%3Adr-leila-farhat-les-recommandations-de-l-icru-rapport-83&usg=AOvVaw1Q-RluJs4oPvhjj2bp7PbN>
- <sup>70</sup> Ibidem

- 
- <sup>71</sup> [https://streaming-canal-u.fmsh.fr/vod/media/canal/documents/universite\\_lille\\_2/la.prescription.de.dose.icru.isodoses\\_17269/icru.cours.des.lille.ef.lartigau.pdf](https://streaming-canal-u.fmsh.fr/vod/media/canal/documents/universite_lille_2/la.prescription.de.dose.icru.isodoses_17269/icru.cours.des.lille.ef.lartigau.pdf)
- <sup>72</sup> Noël, G., D. Antoni, I. Barillot, et B. Chauvet. « Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques ». *Cancer/Radiothérapie* 20 (septembre 2016): S36-60. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032>.
- <sup>73</sup> Chargari, C., P. Maroun, G. Louvel, M. Drouet, D. Riccobono, S. François, F. Dhermain, J. -M. Cosset, et É. Deutsch. « Réparation et facteur temps : l'exemple de l'irradiation médullaire ». *Cancer/Radiothérapie*, Paris La Défense, Espace Grande-Arche 5-7 octobre 2017, 21, n° 6 (1 octobre 2017): 547-53. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.07.039>.
- <sup>74</sup> [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014-12-12-\\_J2R\\_tox\\_cutanee\\_radioinduite\\_VF.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014-12-12-_J2R_tox_cutanee_radioinduite_VF.pdf)
- <sup>75</sup> <http://www.radiotherapie-hegp.fr/index.php/principaux-cancers/le-cancer-du-poumon?id=92>
- <sup>76</sup> <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14996.pdf>
- <sup>77</sup> Noël, G., D. Antoni, I. Barillot, et B. Chauvet. « Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques ». *Cancer/Radiothérapie* 20 (septembre 2016): S36-60. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032>.
- <sup>78</sup> [https://www.laradioactivite.com/site/pages/Irradies\\_Hiroshima\\_Nagasaki.htm](https://www.laradioactivite.com/site/pages/Irradies_Hiroshima_Nagasaki.htm)
- <sup>79</sup> <https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/Organisation/Collaborations/Melodi/Pages/Melodi-effets-faibles-doses-rayonnements-ionisants.aspx#.YHmflz86-M8>
- <sup>80</sup> [https://streaming-canal-u.fmsh.fr/vod/media/canal/documents/universite\\_lille\\_2/la.prescription.de.dose.icru.isodoses\\_17269/icru.cours.des.lille.ef.lartigau.pdf](https://streaming-canal-u.fmsh.fr/vod/media/canal/documents/universite_lille_2/la.prescription.de.dose.icru.isodoses_17269/icru.cours.des.lille.ef.lartigau.pdf)
- <sup>81</sup> [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi7q-TH\\_lfwAhUH8BQKHwDT4QFjAAegQIBRAD&url=https%3A%2F%2Fwww.stor.tn%2Fdocuments%2Fcategory%2F13-3-eme-congres-2016.html%3Fdownload%3D81%3Adr-leila-farhat-les-recommandations-de-l-icru-rapport-83&usq=AOvVaw1Q-RluJs4oPvhjj2bp7PbN](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi7q-TH_lfwAhUH8BQKHwDT4QFjAAegQIBRAD&url=https%3A%2F%2Fwww.stor.tn%2Fdocuments%2Fcategory%2F13-3-eme-congres-2016.html%3Fdownload%3D81%3Adr-leila-farhat-les-recommandations-de-l-icru-rapport-83&usq=AOvVaw1Q-RluJs4oPvhjj2bp7PbN)
- <sup>82</sup> Chavaudra, J., et A. Bridier. « Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62 ». *Cancer/Radiothérapie* 5, n° 5 (1 octobre 2001): 472-78. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(01\)00117-2](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(01)00117-2).
- <sup>83</sup> Ibidem
- <sup>84</sup> <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=isodose>
- <sup>85</sup> <https://www.laradioactivite.com/site/pages/Dosimetrie.htm>
- <sup>86</sup> Servagi-Vernat, S., B. Vandendorpe, P. Guilbert, N. Maillot-Petit, T. Antoni, et T. Nguyen. « Irradiation complexe mammaire : comparaison dosimétrique entre tomothérapie hélicoïdale et radiothérapie conformationnelle en technique mono-isocentrique ». *Cancer/Radiothérapie*, 27e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique, 20, n° 6 (1 octobre 2016): 707. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.050>.
- <sup>87</sup> <https://www.carlosjanderson.com/understanding-the-meaning-of-dvh-metrics/>
- <sup>88</sup> Warkentin, Brad, Pavel Stavrev, Nadia Stavreva, Colin Field, et B. Gino Fallone. « A TCP-NTCP Estimation Module Using DVHs and Known Radiobiological Models and Parameter Sets ». *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 5, n° 1 (2004): 50-63. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v5i1.1970>.
- <sup>89</sup> Grégoire, V., et T. R. Mackie. « State of the Art on Dose Prescription, Reporting and Recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU Report No. 83) ». *Cancer/Radiothérapie*, 22e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), 15, n° 6 (1 octobre 2011): 555-59. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.04.003>.
- <sup>90</sup> Ibidem
- <sup>91</sup> Ibidem
- <sup>92</sup> Ibidem
- <sup>93</sup> <https://www.gyneco-online.com/cancerologie/la-radiotherapie-operatoire-dans-le-cancer-du-sein-indications-et-resultats>
- <sup>94</sup> « Nouveautés en radiothérapie » - edp sciences – p49
- <sup>95</sup> <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
- <sup>96</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2634845/fr/radiotherapie-peroperatoire-dans-le-cancer-du-sein](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2634845/fr/radiotherapie-peroperatoire-dans-le-cancer-du-sein)
- <sup>97</sup> <https://www.medicalexpo.fr/prod/carl-zeiss-meditec/product-67959-771364.html>
- <sup>98</sup> <http://cancer-ghparis10.aphp.fr/les-traitements-du-cancer-du-sein/la-radiotherapie-dans-le-cancer-du-sein/>
- <sup>99</sup> <https://www.laradioactivite.com/site/pages/curietherapies.htm>
- <sup>100</sup> « Nouveautés en radiothérapie » - edp sciences – p54
- <sup>101</sup> <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00769946/document>

- 
- <sup>102</sup> [http://moodle.sorbonne-paris-cite.fr/pluginfile.php/15010/mod\\_resource/content/0/Polycopi%C3%A9%20UE%20canc%C3%A9ro%20Bases%20de%20la%20radioth%C3%A9rapie%20polycop2%20nov2016.pdf](http://moodle.sorbonne-paris-cite.fr/pluginfile.php/15010/mod_resource/content/0/Polycopi%C3%A9%20UE%20canc%C3%A9ro%20Bases%20de%20la%20radioth%C3%A9rapie%20polycop2%20nov2016.pdf)
- <sup>103</sup> Dendale, R., J. Thariat, J. Doyen, J. Balosso, D. Stefan, S. Bolle, L. Feuvret, et al. « État des lieux de la protonthérapie en France en 2019 ». *Cancer/Radiothérapie*, 30e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique, 23, n° 6 (1 octobre 2019): 617-24. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.129>.
- <sup>104</sup> Ibidem
- <sup>105</sup> <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Tumeurs-du-cerveau/Chirurgie/Reperage-stereotaxie-et-neuronavigation>
- <sup>106</sup> Legouté, F., L. Padovani, L. Claude, S. Bolle, J. Attal, A. Gonzalez-Moya, T. Lizée, et al. « Apport du guidage par l'image pour le repositionnement au cours de la radiothérapie des tumeurs encéphaliques ». *Cancer/Radiothérapie* 22, n° 6 (1 octobre 2018): 593-601. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.06.006>.
- <sup>107</sup> <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Techniques#toc-la-tomoth-rapie>
- <sup>108</sup> [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Radiotherapie\\_2010\\_v2.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Radiotherapie_2010_v2.pdf)
- <sup>109</sup> <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/radiation-oncology-market>
- <sup>110</sup> <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/symptomes-diagnostic>
- <sup>111</sup> <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Echographie-mammaire>
- <sup>112</sup> <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie>
- <sup>113</sup> <https://ishh.fr/mammographie-echographie-irm-scanner-cancer-du-sein/>
- <sup>114</sup> <https://eu-ireland-custom-media-prod.s3-eu-west-1.amazonaws.com/France/Download/CERF475396/CERF475396.pdf>
- <sup>115</sup> <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=Hounsfield%20%28unit%C3%A9%29>
- <sup>116</sup> <https://www.radiation-dosimetry.org/fr/quest-ce-que-le-coefficient-dattenuation-lineaire-definition/>
- <sup>117</sup> <https://www.rim-radiologie.fr/irm.php>
- <sup>118</sup> <https://www.healthline.com/health/ct-scan-vs-mri#ct-scan-vs-mri>
- <sup>119</sup> Netgen. « Apport de l'IRM mammaire et du PET-CT dans le bilan initial du cancer du sein ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 22 avril 2021. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-250/Apport-de-l-IRM-mammaire-et-du-PET-CT-dans-le-bilan-initial-du-cancer-du-sein>.
- <sup>120</sup> <https://www.medecine-nucleaire.fr/tomographie-emission-positons-tep.html>
- <sup>121</sup> Netgen. « Apport de l'IRM mammaire et du PET-CT dans le bilan initial du cancer du sein ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 22 avril 2021. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-250/Apport-de-l-IRM-mammaire-et-du-PET-CT-dans-le-bilan-initial-du-cancer-du-sein>.
- <sup>122</sup> <http://www.unicancer.fr/actualites/actualites-centres/un-appareil-de-radiotherapie-guide-par-irm-une-premiere-licm>
- <sup>123</sup> [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjuur6lypHwAhWQxoUKHWIcA7EQFjACegQIBBAD&url=http%3A%2F%2Fbiblio.sfp.m.fr%2Ffichiers%2F28%2Fj4s2\\_soret.pdf&usq=AOvVaw2IWFwuAUu4\\_bEgFSiLbdyB](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjuur6lypHwAhWQxoUKHWIcA7EQFjACegQIBBAD&url=http%3A%2F%2Fbiblio.sfp.m.fr%2Ffichiers%2F28%2Fj4s2_soret.pdf&usq=AOvVaw2IWFwuAUu4_bEgFSiLbdyB)
- <sup>124</sup> Boisserie, G. « Apport du recalage et/ou de la fusion d'images à la radiothérapie ». *Cancer/Radiothérapie* 9, n° 4 (1 juin 2005): 204-22. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2005.03.003>.
- <sup>125</sup> <https://www.mimsoftware.com/solutions/radiationoncology>
- <sup>126</sup> <https://www.therapanacea.eu/our-products#smartfuse>
- <sup>127</sup> <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:12052:ed-2:v1:fr>
- <sup>128</sup> <http://oncologik.fr/recherche?q=classification+tnm>
- <sup>129</sup> <https://fichesmanip.wordpress.com/2017/03/15/ue-4-8-la-prescription-medicale/>
- <sup>130</sup> [https://www.laradioactivite.com/site/pages/Radiotherapie\\_Planification.htm](https://www.laradioactivite.com/site/pages/Radiotherapie_Planification.htm)
- <sup>131</sup> <https://fichesmanip.wordpress.com/2017/03/15/ue-4-8-parametres-techniques-du-traitement/>
- <sup>132</sup> Ibidem
- <sup>133</sup> <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01720776v1/document>
- <sup>134</sup> <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01334803/document>
- <sup>135</sup> [https://www.laradioactivite.com/site/pages/Radiotherapie\\_RC3D.htm](https://www.laradioactivite.com/site/pages/Radiotherapie_RC3D.htm)
- <sup>136</sup> [https://www.laradioactivite.com/site/pages/Radiotherapie\\_RCMI.htm](https://www.laradioactivite.com/site/pages/Radiotherapie_RCMI.htm)

- 
- <sup>137</sup> <http://fr.ap-hm.fr/mise-en-avant/radiotherapie-vmat>
- <sup>138</sup> De La Fuente Herman, Tania, Erich Schnell, Julie Young, Kim Hildebrand, Özer Algan, Elizabeth Syzek, Terence Herman, et Salahuddin Ahmad. « Dosimetric comparison between IMRT delivery modes: Step-and-shoot, sliding window, and volumetric modulated arc therapy -- for whole pelvis radiation therapy of intermediate-to-high risk prostate adenocarcinoma ». *Journal of Medical Physics* 38, n° 4 (octobre 2013): 165-72. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.121193>.
- <sup>139</sup> <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Prise-en-charge/RadioT/Evolution-du-nombre-des-accelerateurs-au-niveau-national#graphique>
- <sup>140</sup> [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_24/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_24/site/html/cours.pdf)
- <sup>141</sup> <https://fichesmanip.wordpress.com/2017/03/15/ue-4-8-dosimetrie/>
- <sup>142</sup> <https://www.elekta.com/software-solutions/care-management/mosaiq-radiation-oncology/>
- <sup>143</sup> <https://www.varian.com/products/software/information-systems/aria-oncology-information-system>
- <sup>144</sup> <https://www.creatis.insa-lyon.fr/~dsarrut/mybib/2004/rapportSeda2004.pdf>
- <sup>145</sup> <https://imor.org/fr/radiotherapie/radiotherapie-externe/igrt-radiotherapie-guidee-par-l-image/>
- <sup>146</sup> Srinivasan, Kavitha, Mohammad Mohammadi, et Justin Shepherd. « Applications of linac-mounted kilovoltage Cone-beam Computed Tomography in modern radiation therapy: A review ». *Polish Journal of Radiology* 79 (3 juillet 2014): 181-93. <https://doi.org/10.12659/PJR.890745>.
- <sup>147</sup> Atean, I., Y. Pointreau, I. Barillot, et Y. -M. Kirova. « Volumes de délinéation dans le traitement des cancers du sein : volumes cibles et organes à risque ». *Cancer/Radiothérapie*, 23e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), 16, n° 5 (1 septembre 2012): 485-92. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2012.06.002>.
- <sup>148</sup> Feng, Mary, Jean M. Moran, Todd Koelling, Aamer Chughtai, June L. Chan, Laura Freedman, James A. Hayman, et al. « Development and Validation of a Heart Atlas to Study Cardiac Exposure to Radiation Following Treatment for Breast Cancer ». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 79, n° 1 (1 janvier 2011): 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.058>.
- <sup>149</sup> [https://www.orion-france.com/radiotherapie/accessoires\\_bolus.html](https://www.orion-france.com/radiotherapie/accessoires_bolus.html)
- <sup>150</sup> <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-remagus-cancer-du-sein-gustave-roussy-institut-curie-2019-2021.pdf>
- <sup>151</sup> Noël, G., D. Antoni, I. Barillot, et B. Chauvet. « Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques ». *Cancer/Radiothérapie* 20 (septembre 2016): S36-60. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032>.
- <sup>152</sup> Smith, Benjamin D., Jennifer R. Bellon, Rachel Blitzblau, Gary Freedman, Bruce Haffty, Carol Hahn, Francine Halberg, et al. « Radiation Therapy for the Whole Breast: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline ». *Practical Radiation Oncology* 8, n° 3 (1 mai 2018): 145-52. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>.