

50376
2005
316

N° d'ordre : 3767

THESE

Présentée à l'

Université des Sciences et Technologies de Lille

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR

En Automatique et Informatique Industrielle

Par

Matthieu Coulanges

Gestion des incertitudes et des connaissances expertes en radiothérapie assistée par l'image

Contribution à l'optimisation des plans de traitement

Soutenue publiquement le 16 décembre 2005 devant la commission d'examen :

	Président
Mr Vincent Grégoire Mr Patrick Clarysse	Rapporteurs
	Examineurs
Mr Christian Vasseur Mr Jean Rousseau Mr Olivier Colot	Directeurs

Laboratoire d'Automatique, Génie Informatique et Signal



16/12

Ce travail a été réalisé au sein du Groupement d'Intérêt Scientifique « Thérapie Assistée par l'Image » (GIS ThAI). Ce GIS regroupe le Laboratoire d'Automatique, de Génie Informatique et Systèmes (LAGIS) CNRS UMR 8146 de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, le Laboratoire de Biophysique, Médecine Nucléaire et Technologie Médicale (UPRES EA 1049 U703 Inserm) de l'Université du Droit et de la Santé de Lille ainsi que le Département de Radiothérapie du Centre Anticancéreux Oscar Lambret (COL) de Lille.

L'objectif de ce GIS, crée en 1999, est d'exploiter les nouvelles technologies de l'information et de la communication, notamment dans le domaine de l'Imagerie Médicale afin de concevoir, réaliser et valider des dispositifs assistés par l'image permettant d'accomplir aujourd'hui des gestes médicaux considérés comme impossible hier.

Au sein de ce groupement, qui résulte d'un long partenariat entamé à la fin des années 80, le LAGIS apporte son expertise dans les domaines du traitement du signal et de l'image, de l'analyse de données et de la reconnaissance des formes et enfin de l'ingénierie de la décision. L'EA 1049 possède la maîtrise des technologies d'imagerie médicale (IRM, X,...). Enfin, le département de Radiothérapie du COL, l'un des principaux centre de radiothérapie français voire européen, détient le savoir-faire clinique.

Grâce à la conjonction, au sein d'un même groupe, de ces trois compétences (méthodologique - technologique - clinique) le GIS ThAI coordonne des activités en formation par et pour la recherche, en mise en place de programmes coordonnés, en participation aux opérations de transfert technologique. Ainsi, les développements scientifiques du GIS ont permis la création d'une entreprise de transfert en technologie médicale Aquilab SAS en 2001. Une Equipe de Recherche Technologique "Radiothérapie Conformationnelle et Imagerie Multimodalité" (ERT 23 RCIM) regroupant tous ces partenaires a été labellisée par le MENRT la même année. En 2005 enfin et sur une base plus large de Thérapies Interventionnelles en Thérapies Assistées par l'Image et la Simulation, l'U703 Inserm a été créée au sein de l'EA 1049.

Ce travail s'inscrit également dans les préoccupations scientifiques du groupe qui a travaillé au sein de l'Action Spécifique "Intégration de Connaissances et Modélisation en Imagerie Médicale " (ICoMIM) du RTP 42 ("Ingénierie de l'information et de la connaissance de santé") soutenue par le département STIC du CNRS (2003-2004)¹.

Cette thèse à été financée par une allocation de recherche MENRT de l'Ecole Doctorale "Sciences pour l'Ingénieur" (SPI) de l'Université des Sciences et Technologies de Lille 1.



¹ [Clarysse 2004]

Table des matières

Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	5
INTRODUCTION GENERALE	11
CHAPITRE I. LA TUMEUR ET LE TRAITEMENT	13
A. Contexte général	13
1. Historique	13
2. Le cancer aujourd'hui	14
B. La tumeur	17
1. Principes généraux.....	17
2. Caractéristiques principales d'une tumeur	18
a) Morphologie de la cellule cancéreuse	18
b) Les principales formes histologiques	18
c) Structure du tissu cancéreux	18
d) Relation de la tumeur avec le voisinage	20
e) La tumeur et la clinique.....	20
3. Croissance macroscopique	21
a) Facteurs de croissance	21
b) Caractérisation de la croissance tumorale	22
c) Mesure clinique de la prolifération tumorale	23
4. Carcinogénèse.....	24
a) Caractère multi étapes de la cancérogenèse	24
(1) Initiation.....	24
(2) Promotion	24
(3) Progression tumorale	25
b) Facteurs cancérogène.....	25
(1) Les facteurs génétiques.....	25
(2) Cancérogenèse virale.....	25
(3) Cancérogenèse chimique	25
(4) Les radiations.....	25
c) Mécanismes de défenses.....	26
5. Croissance microscopique et histoire naturelle des cancers.....	27
a) Croissance cellulaire normale.....	27
b) Les différents stades de la croissance tumorale.....	28
(1) Croissance in situ et invasive.....	29
(2) Nécrose et angiogénèse	30
(3) Processus métastatiques.....	31
(a) Généralité.....	31
(b) Voies métastatiques.....	32
(c) Types de métastases.....	33

Table des matières

(i) Métastases ganglionnaires	33
(ii) Métastases viscérales	33
(d) Processus métastatique.....	33
(i) Voie sanguine	33
(ii) Voie lymphatique.....	34
(e) Phénomène de dormance	34
(f) Inefficacité du processus métastatique.....	35
6. Bilan.....	36
C. Les outils de diagnostic et de visualisation	37
1. Imagerie.....	37
a) Imagerie anatomique	38
(1) Le scanner.....	38
(2) L'IRM.....	38
b) L'imagerie fonctionnelle	39
(1) IRM fonctionnelle.....	39
(2) TEP (Tomographie d'Emission de Positons)	39
(a) Utilisation du FDG	40
(b) Autres marqueurs.....	40
2. Le retour d'informations pour améliorer le traitement.....	41
a) Les classifications.....	41
(1) Notion de stade	41
(2) Le système TNM	42
(3) Atlas.....	44
b) Epidémiologie.....	45
(1) Rappel historique.....	45
(2) Généralités	45
(3) Répartitions des cancers	46
(4) Résultats épidémiologiques à travers quelques exemples	47
(a) Tabac et alcool.....	47
(b) Facteurs professionnels.....	48
(c) Lipides et cancer du sein	48
c) Evaluation du traitement de la tumeur et des séquelles.....	49
(1) Echelle SOMA LENT	50
(a) Partie I.....	50
(b) Partie II (Subjectif)	50
(c) Partie III (Objectif)	50
(2) Autres échelles et enseignements	50
3. Bilan sur les données disponibles.....	51
D. Le traitement.....	51
1. Bilan d'extension.....	51
a) Les trois types de bilan d'extension	51
(1) Bilan d'extension locale	51
(2) Bilan d'extension ganglionnaire.....	52
(3) Bilan d'extension métastatique	52
b) Techniques d'investigation complémentaires	53
(1) Les marqueurs tumoraux	53
(a) Sensibilité et spécificité.....	53
(b) Taux des marqueurs et stade du cancer	54
(c) Marqueurs et pronostique après traitement	55
(2) Techniques du ganglion sentinelle	56

c)	Exemples d'arbres décisionnels.....	57
2.	Les différents outils de traitement	57
a)	Chirurgie.....	58
b)	Chimiothérapie	58
c)	Radiothérapie.....	59
d)	Curiethérapie	60
3.	Protocole de traitement par radiothérapie.....	60
a)	Notions de base.....	60
(1)	GTV	63
(2)	CTV	63
(a)	Le CTV correspond à un agrandissement isotropique ou anisotropique du GTV 64	
(b)	Le CTV correspond à l'envahissement lymphatique	64
(3)	PTV.....	66
b)	Forme des faisceaux et exemple plan de traitement.....	68
c)	Evaluation du plan de traitement.....	71
(1)	Réaction des tissus au traitement par radiothérapie.....	72
(2)	DVH.....	72
(a)	Définition et exemples.....	72
(b)	Interprétation	74
(3)	Modèles TCP et NTCP.....	75
(a)	Modèle TCP.....	75
(b)	Modèle NTCP	76
E.	Bilan	77

CHAPITRE II. BILANS D'EXTENSIONS DE LA TUMEUR ET PISTES D'AMELIORATIONS..... 79

A.	GTV et organes à risque	80
1.	Modélisation de petits volumes et précision.....	81
2.	Organes à risque	83
3.	Pistes d'améliorations.....	83
4.	Nouvelles définitions du GTV.....	84
B.	Bilan d'envahissement et CTV	84
1.	La définition du CTV	85
a)	Un CTV flou ?	85
b)	CTV flou continu.....	86
c)	Problèmes d'interprétation des CTV flous	87
(1)	CTV flous et DVH.....	87
(2)	CTV flous et probabilités de traitements.....	87
d)	Un CTV flou globulaire.....	88
e)	Exemple en ORL	89
2.	Modèles mathématiques d'évaluation de l'envahissement de zones ganglionnaires : applications dans le cas de cancer du sein.....	91
a)	Problématique du cancer du sein.....	91
b)	Facteurs de risques cliniques classiques.....	93
c)	Résultats classiques d'études statistiques pour la zone axillaire et la chaîne mammaire interne.....	93
d)	Analyse statistiques pour les ganglions axillaires	94
(1)	Base de donnée initiale	94

Table des matières

(2)	Formatage de la base de donnée.....	96
(a)	SQL.....	96
(b)	Créations d'une nouvelle table de donnée.....	97
(c)	Champs de la base de données conservés.....	98
(3)	Analyse uni et multivariées	98
(a)	Envahissement en fonction de la taille de la tumeur	99
(b)	Envahissement en fonction de l'âge du patient	100
(c)	Envahissement en fonction des données discrètes (binaires et ternaires) ..	100
(d)	Comparaison avec d'autres jeux de données.....	101
(e)	Bilan analyse uni et multivariées.....	103
e)	Modèles pour l'estimation de l'envahissement axillaire	104
(1)	Modèles existants pour l'évaluation de l'envahissement de la zone axillaire	104
(2)	Quelques modèles et résultats.....	104
(a)	Algorithme des K Plus Proches Voisins (KPPV).....	104
(b)	Modèle réseau de neurones.....	105
(3)	Test de modèles sur notre jeu de données pour l'estimation de l'envahissement axillaire.....	106
(a)	Algorithme des K Plus Proches Voisins.....	106
(i)	Principes	106
(ii)	Implémentations	107
(a)	Choix des facteurs pronostics.....	107
(b)	Champs non renseignés.....	107
(c)	Choix des distances sous les sous espaces	108
(d)	Premier choix d'implémentation.....	109
(e)	Deuxième choix d'implémentation.....	110
(b)	Estimation du risque à partir d'une simple pondérations des facteurs pronostiques.....	111
(i)	Définition de la fonction risque	111
(ii)	Optimisation des facteurs de pondération.....	111
(a)	Calcul du seuil.....	111
(b)	Recherche d'un minimum local	112
(c)	Pseudo algorithme génétique	114
(d)	Résultats.....	117
(c)	Bilan des modèles d'envahissement basés sur des bases de données.....	118
3.	Modèles mathématiques de croissance microscopique	118
a)	Modèles existants	119
(1)	Modèles des sphéroïdes multicellulaires	120
(2)	Modèles in vivo	120
(3)	Modèles spécifiques	120
b)	Considérations pour la définition de nouveaux modèles.....	121
c)	Premiers Modèles	124
(1)	Modèle différentiel basé sur des distances discrètes	125
(a)	Distance discrète.....	125
(b)	Éléments de bases pour un modèle basé sur les distances discrètes.....	128
(c)	Modèle basé sur les distances discrètes.....	130
(2)	Modèles particulières.....	132
(a)	Modèle particulière simple	132
(b)	Améliorations des modèles particulières.....	135
(i)	Individualisation du comportement de chaque particule.....	135
(ii)	Prise en compte de l'influence mécanique de la tumeur sur les organes...	138
(3)	Perspectives d'améliorations	140
d)	Perspectives de modèles mathématiques de croissance tumorale	141

C. Perspectives	141
CHAPITRE III. MODELE POUR L'EVALUATION DU PLAN DE TRAITEMENT	143
A. Modèle actuel et orientations.....	143
1. Influence du positionnement sur la dose reçue : cas de la prostate	143
a) Volumes cibles importants dans le cas d'un cancer de la prostate	144
b) Plan de traitement typique	145
c) Etude de l'effet d'un mauvais positionnement sur la dose reçue par les volumes cibles.....	151
d) Dose moyenne en fonction du positionnement.....	154
e) DVH en fonction du positionnement.....	155
(1) Volumes cibles pathologiques	155
(2) Organes à risque	156
2. Orientations	157
B. Influence de la position sur le calcul de doses	161
1. Principes de base	162
2. Influence des déformations internes	164
3. Influence des erreurs de positionnement du patient	167
a) Etude de cas : un seul faisceau	167
(1) Erreur de positionnement parallèle au faisceau : modèle avec identité de dose	167
(a) Théorie.....	167
(b) Vérification expérimentale	168
(2) Erreur de positionnement orthogonal au faisceau : modèle avec translation de dose	171
(a) Théorie.....	171
(b) Vérification expérimentale	172
b) Autres déplacements et plan multifaisceaux	175
(1) Domaine de validité du modèle avec translation de dose.....	176
(2) Utilisation du modèle avec translation de dose pour les déplacements parallèles au faisceau	176
(3) Plan de traitement complet	179
4. Bilan.....	181
C. Nouveau modèle.....	184
1. Principes	184
2. Modélisation	187
a) Calcul de l'incidence de mouvements certains sur un plan de traitement.....	187
(1) Mouvements envisagés.....	187
(2) Cas des mouvements rectilignes	188
(3) Evaluation du temps passé dans chaque position	189
(4) Calcul d'un champ de dose équivalent	191
(5) Mise en application sur une dose virtuelle	194
b) Prise en compte des incertitudes de positionnement dans un plan de traitement...	196
(1) Principes	196
(2) Application sur un plan de traitement virtuel	198
(3) Evaluation de l'ensemble des DVH.....	200
3. Utilisation de la méthodologie proposée sur des cas réels	204
a) Cas de la prostate	204
(1) Caractérisation des incertitudes et modélisation utilisée.....	205

Table des matières

(2)	Etude des volumes cibles pathologiques	209
(3)	Etudes des organes à risque	211
(a)	Tête fémorales	211
(b)	Vessie.....	213
(c)	Rectum.....	214
b)	Cas du poumon	216
(1)	Caractérisation des incertitudes et modélisation utilisée.....	216
(a)	CTV et PTV.....	217
(b)	Poumons	218
(c)	Colonne vertébrale.....	218
(2)	Mouvements et imagerie	218
(3)	Dose initiale et dose équivalente intégrant le mouvement	219
(4)	Incertaines sur la position.....	222
(a)	Volume cible pathologique.....	223
(b)	Organes à risque	224
(i)	Poumons	224
(ii)	Moelle.....	226
4.	Bilan et perspectives.....	227
CONCLUSION ET PERSPECTIVES		229
A. Incertitudes lors du traitement et évaluation du plan de traitement.....		229
B. Evaluation de l'étendue de l'envahissement microscopique.....		230
TABLE DES FIGURES		233
TABLE DES TABLEAUX.....		237
BIBLIOGRAPHIE		239

Introduction générale

Le cancer va devenir dans les pays développés la principale cause de décès pour les 45-65 ans, sauf avancée préventive ou thérapeutique majeure. Aujourd'hui, de nombreuses modalités complémentaires de traitement existent, notamment la chimiothérapie, la radiothérapie, la curiethérapie, l'hormonothérapie et la chirurgie. Parmi ces traitements, la radiothérapie est devenue au fil des années un outil incontournable pour le traitement d'un grand nombre de cancers. Elle consiste en l'irradiation des lésions et organes pathologiques par des radiations ionisantes.

Si le principal objet de ce mémoire est l'optimisation de la définition des plans de traitement en radiothérapie, un plan de traitement doit se concevoir de manière globale en prenant en considération l'ensemble des techniques thérapeutiques disponibles. Un mémoire sur les plans de traitements en radiothérapie ne peut ainsi se concevoir sans connaître un minimum les possibilités offertes par les autres modalités de traitement.

De même, pour optimiser le bilan d'extension tumorale, qui est à la base de la définition du plan de traitement, il est indispensable de connaître les bases de l'histoire naturelle de la maladie, de son initiation aux développements des métastases en passant par l'envahissement microscopique.

Afin d'évaluer la pertinence d'un plan de traitement, il est tout aussi indispensable de connaître la relation entre les traitements et le tissu cancéreux, ainsi que les relations doses volumes permettant la préservation des organes à risque. Nous verrons ainsi qu'il ne peut exister d'échelle objective permettant l'évaluation des séquelles et, qu'au contraire, ces relations doivent prendre en compte la subjectivité du patient.

Tous ces pré-requis seront présentés, sans doute de façon un peu simpliste pour les oncologues, dans le premier chapitre de ce mémoire afin de pouvoir aborder au mieux notre sujet : l'optimisation de la définition des plans de traitements, notamment pas la prise en compte des incertitudes diverses (incertitudes de positionnement, incertitude sur l'étendue de l'envahissement microscopiques, etc.) et l'intégration de connaissances expertes (bases de données médicales, connaissances médicales).

Ces pré-requis sont d'autant plus indispensables que ce travail de thèse se veut très prospectif. L'objectif étant de déterminer de nouvelles voies technologiques pour l'amélioration du traitement des tumeurs, il est important d'avoir une bonne image des caractéristiques des tumeurs, des perspectives d'évolution de la connaissance médicale de la maladie et de son traitement afin de ne pas travailler sur de fausses pistes. Nous verrons aussi qu'un problème redondant dans ce travail est la difficulté à obtenir des données, surtout dans le cadre d'un travail à durée limitée ; le temps de mise en place de protocole d'évaluation dans un domaine aussi sensible que la médecine excédant souvent le temps imparti pour un travail de doctorat.

Les perspectives d'amélioration étudiées lors de ces trois années peuvent se regrouper en deux parties. D'une part, toutes les perspectives qui permettraient à moyen ou long terme d'optimiser l'évaluation de l'envahissement microscopique. D'autre part, à plus court terme, ce qui permet d'optimiser le plan de traitement en lui-même. Ces deux groupes de pistes font l'objet des deux dernières parties de ce mémoire :

- Dans la deuxième partie, nous développerons des pistes pour l'amélioration de la connaissance de la tumeur dont est atteint le patient. Nous verrons notamment comment améliorer la précision et diminuer l'incertitude (ou tout du moins l'évaluer)

du bilan d'extension. Les améliorations qu'il sera possible d'apporter dans ce chapitre seront valables pour toutes les modalités d'imagerie, mais la radiothérapie ne s'intéressant généralement peu à l'envahissement métastatique, nous mettrons peu l'accent sur cet envahissement. En radiothérapie, l'amélioration du bilan d'extension conduit directement à l'optimisation du CTV (Clinical Target Volume). Les pistes développées dans cette partie s'articulent autour de l'intégration de connaissances expertes de deux types. D'une part des connaissances issues de bases de données médicales (étude appliquée au cancer du sein pour l'envahissement axillaire) et d'autre part, des connaissances médicales concernant le développement de la tumeur (tentatives de mise en place de modèle de croissance tumorale).

- Le troisième chapitre de ce mémoire concerne l'amélioration du plan de traitement par radiothérapie, une fois le bilan d'extension supposé connu au mieux. Nous étudierons le modèle actuel (utilisation de simples marges géométriques), puis nous nous intéresserons à la prise en compte des incertitudes du bilan d'extension (biologiques), des incertitudes sur le calcul de dose (suite aux incertitudes du positionnement du patient et des organes) et des incertitudes physiques (positionnement, bougés, etc.). Des solutions applicables immédiatement seront proposées dans ce chapitre de cette thèse pour optimiser la prise en compte des incertitudes de positionnement et de bougé dans l'évaluation du plan de traitement. Notre méthode sera mise en application sur deux cas réels (tumeur pulmonaire et tumeur prostatique).

Enfin cette thèse se voulant très prospective, nous concluons en analysant les perspectives potentielles à donner à ce travail.

Étant de formation initiale très éloignée du domaine d'application visé dans cette thèse, certains points de vue pourront être très différents de ceux d'oncologues médicaux ou radiothérapeutes. Ces points de vues argumentés n'ont pas d'autre ambition que de proposer une analyse du domaine sous un éclairage nouveau, et doivent permettre de poursuivre un dialogue entre spécialistes scientifiques et médicaux pour prendre en compte les connaissances issues de chaque spécialité.

Chapitre I.

La tumeur et le traitement

Ce chapitre est un récapitulatif des connaissances standard sur la tumeur, son développement, les outils de diagnostics et de traitements. Nous verrons aussi les données qui permettent d'avoir un retour d'information après traitement, afin d'évaluer celui-ci. Ce chapitre n'est bien sûr pas exhaustif, et par conséquent certains aspects pourront naturellement paraître simpliste, mais il se veut un bon point de départ pour permettre de débiter un projet d'ingénierie ou de recherche scientifique appliqué au domaine de la radiothérapie.

L'objectif de ce chapitre est d'éclairer le néophyte en cancérologie pour bien comprendre la problématique actuelle du domaine : quelles sont les caractéristiques d'une tumeur, comment évolue-t-elle, quelle sont les différents stades importants de sa croissance, comment réagit-elle aux différents traitements, quelles sont les données existantes, accessibles, mesurables. Cette introduction à la cancérologie a pour but de faire le lien entre la biologie, la clinique et les sciences pour l'ingénieur. C'est en comprenant les mécanismes biologiques de la maladie que l'on peut espérer progresser dans la compréhension du cancer et dans la recherche de traitements plus efficaces.

Le développement de la tumeur sera décrit dans ses grandes lignes depuis l'initiation (formation de la première cellule cancéreuse à partir de laquelle va se développer toute la tumeur) jusqu'à la formation des métastases. Les principaux outils et méthodes de diagnostics seront décrits quant aux informations qu'ils peuvent apporter. Les différentes méthodes de traitements (chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie et curiethérapie) seront exposées en mettant l'accent sur la radiothérapie pour laquelle nous souhaitons proposer des idées d'amélioration.

Les notions développées ci-dessous sont approfondies de manière très accessibles sur les sites de l'université de Lyon1 (<http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/Cancerologie/index.html>) et du Centre de Lutte Contre le Cancer de Basse-Normandie (<http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>) auquel sont empruntées de nombreuses illustrations.

A. Contexte général

1. Historique

Le cancer, bien qu'étant une des maladies actuellement les plus médiatisée, existe en fait depuis la nuit des temps. Le cancer n'est pas spécifique à l'espèce humaine. On a retrouvé des stigmates de cancer des os sur les squelettes des grands reptiles de l'ère tertiaire. Des tumeurs osseuses ont aussi été diagnostiquées sur des momies égyptiennes datant de la 5^{ème} dynastie (2500 ans avant JC). La maladie est ancienne, et sa description et son étude le sont aussi: si le

terme de cancer nous vient d'Hippocrate (460-377 av. JC), des papyrus laissés par les médecins égyptiens il y a quatre millénaires décrivent avec précision le cancer du col de l'utérus et du sein. Le terme Cancer provient du grec « karkinos » qui signifie « crabe » ou « pince » et d'où dérive « carcinome », autre dénomination du cancer. L'image du crabe est une métaphore intéressante pour les tumeurs : le cœur de la tumeur est capable de modifier son environnement à distance au travers des métastases essaimées.

Les connaissances anatomiques de la circulation sanguine par Harvey (1628) et du système lymphatique par Rudbeck (1652) ont participé, en grande partie, à la compréhension de la dissémination des cellules cancéreuses par la lymphe et le sang. En 1757, M. Le Dran a publié le « Mémoire avec un précis de plusieurs observations sur le cancer » qui décrit, pour la première fois, les voies d'extension des cancers.

En 1853, Rudolf Virchow, en se basant sur l'étude microscopique de tissus humains pathologiques, a affirmé que toute cellule tumorale vient d'une autre cellule (« omnis cellula e cellula »). En d'autres termes, un cancer vient de la prolifération d'une cellule initiale, dérivant elle-même d'une cellule normale. Rudolf Virchow venait de découvrir le caractère monoclonal des cancers, largement démontré aujourd'hui. On venait aussi de comprendre que pour guérir un patient, toutes les cellules tumorales devaient être détruites, sinon la rechute est quasiment certaine.

La chirurgie du cancer a débuté en 1870, suite aux découvertes de l'anesthésie, de l'antisepsie et de l'asepsie. La première mastectomie totale du sein avec curage axillaire a été effectuée en 1887, et a fait référence jusqu'en 1960-1980, avant d'être remplacée par des opérations moins mutilantes.

D'un autre côté, même si le pouvoir des radiations ionisantes a été connu très vite après la découverte du radium par Pierre et Marie Curie en 1898, la radiothérapie s'est développée plus lentement. Les premières applications des radiations ionisantes pour le traitement du cancer ont débuté en 1919. Peu après Louis Régaud a établi les règles de fractionnement, principe qui est devenu incontournable en radiothérapie.

La troisième principale méthode existante de traitement des cancers, la chimiothérapie, a été développée suite à l'explosion accidentelle en 1943 d'un bateau américain transportant du gaz moutarde. M Goodman constata alors une baisse considérable des globules blancs dans le sang des matelots. Le gaz moutarde fut ensuite testé à Yale sur des malades atteints de la maladie de Hodgkin et donna des résultats encourageants. Le premier agent anti-cancéreux venait d'être découvert, les débuts d'une des méthodes de traitement qui a permis de grands progrès dans la guérison des patients.

Parallèlement au développement des techniques de traitement, des outils d'imageries ont été créés, notamment suite à la découverte des rayons X par Röntgen en 1895 (ce qui permit très vite l'invention de la radiographie et plus tard du scanner). La deuxième révolution de l'imagerie médicale est l'IRM. Les ondes de spin, à la base de l'IRM, ont été découvertes en 1934 par Félix Bloch, qui développa avec Purcell, 12 ans plus tard, la RMN (prix Nobel de physique en 1952). La première acquisition IRM a été produite en 1973 par Lauterbur et Damadian, et les premières images humaines en 1976.

2. Le cancer aujourd'hui

En Europe, 1,5 millions de nouveaux cas de cancers apparaissent chaque année. Sans avancée sensible dans le domaine des traitements, du dépistage et de la prévention, une personne sur quatre mourra d'un cancer au cours du 21^{ème} siècle. Ce sera la principale cause de décès entre 45 et 65 ans. Même, voire surtout, dans des pays développés, le cancer apparaîtra comme le problème le plus important de santé publique, d'autant plus que l'espérance de vie augmente. Dans deux cas sur trois, le décès est dû à la dissémination métastatique des cellules cancéreuses qui n'a pu être contrôlé. La chirurgie reste le principal traitement pour contrôler localement la tumeur. Les améliorations de cette technique sont toujours possibles, mais elle ne permet que d'effectuer un contrôle local, or les risques d'envahissement à distance sont souvent importants. La radiothérapie est, après la chirurgie, le principal traitement curatif du

cancer visant aussi au contrôle local de cette maladie. Le traitement par radiothérapie est du type « local », mais est utilisé sur une région plus large que la chirurgie, notamment parce que la radiothérapie est un procédé plus conservateur pour les tissus sains. La chimiothérapie permet un traitement global, ce qui permet aussi d'espérer traiter les métastases distantes, détectées et localisées ou non.

Les traitements s'améliorent, mais les coûts du cancer pèsent lourdement sur les finances publiques. En France, 150 000 personnes meurent d'un cancer chaque année, 800 000 personnes vivent avec un cancer et 2 millions de personnes en ont eu un. L'incidence des cancers a fortement augmenté en France ces vingt dernières années. On dénombre ainsi 278000 nouveaux cas de cancer en 2000 contre 160000 en 1980, soit une augmentation en nombre de nouveaux cas de plus de 70% (source : <http://www.fnclcc.fr/>). En fait il faut se méfier d'une lecture trop rapide des chiffres. Il apparaît que le vieillissement de la population joue un rôle important dans l'augmentation du nombre absolu de cas. Si l'on considère les variations en terme de taux ajustés sur l'âge, l'augmentation est de 31 % pour les hommes et de 36 % pour les femmes.

- Pour les hommes, 13 % de cette augmentation est directement imputable à l'augmentation de la population, 16 % au vieillissement de la population et 37 % à une réelle augmentation du risque de développer un cancer.
- Pour les femmes, ces chiffres deviennent respectivement 11 %, 14 % et 35 %.

Le coût du cancer pour le système de santé est d'environ de 15 milliards d'euros en 2002. Aux États-Unis, le coût annuel du cancer est estimé à 107 milliards de dollars et augmente de 15% par an ([Perez 1999], [Hayman 2000], [Borgelt 1999]). La manière la plus simple de réduire ce budget est la prévention, notamment pour les cancers liés au tabac et à l'alcool, afin d'en diminuer l'incidence. Ces trente dernières années, au Canada, la mortalité due au cancer semble stagner: l'amélioration des traitements compense tout juste l'augmentation de l'incidence des cancer, comme semble l'indiquer les courbes d'incidence et de mortalité (Figure 1):

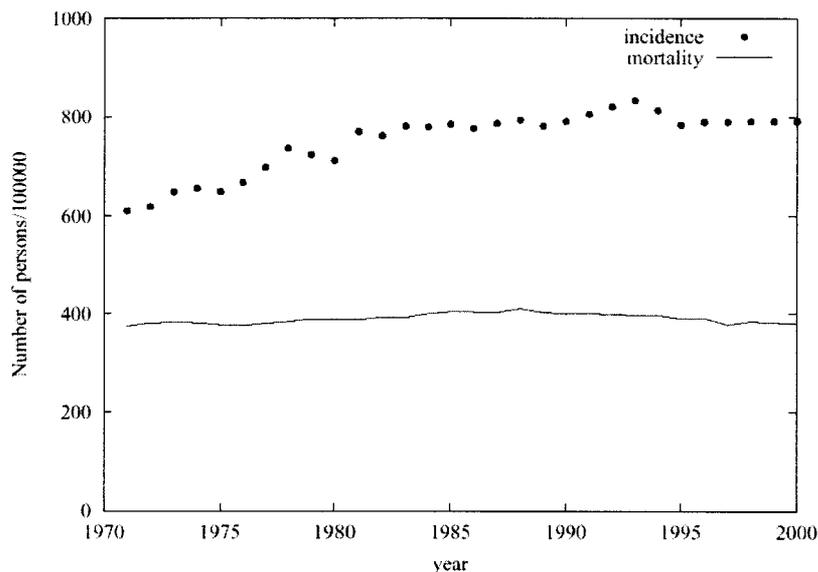


Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer au Canada [CCS 2000] .

En première analyse, ces données montrent que le rapport survie sur mortalité a augmenté de seulement 10% les trente dernières années. Aux États-Unis, une étude récente a montré que le taux de survie à 5 ans est passé de 49% au début des années 70 à 60% actuellement (Figure 2):

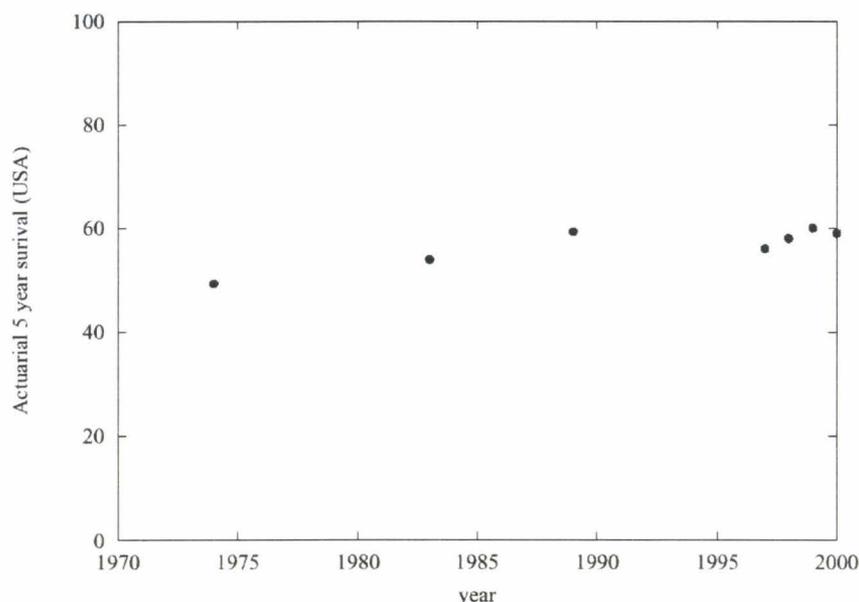


Figure 2 : Taux de survie à 5ans pour l'ensemble des cancers [SEER 1999].

Il est néanmoins très difficile d'interpréter les données d'épidémiologie. De nombreuses différences entre les années 1970 et aujourd'hui sont à prendre en compte pour évaluer quels ont été les progrès dans le traitement du cancer au cours des trente dernières années.

En premier lieu, il est déjà quasiment impossible d'évaluer quel est la part de chaque traitement dans les progrès effectués, d'autant plus que les principaux traitements (chirurgie, radiothérapie/curiethérapie, chimiothérapie, hormonothérapie), sont généralement utilisés conjointement. La dernière née, la chimiothérapie, à l'avantage sur les autres de ne pas être un traitement local, et donc de pouvoir traiter aussi l'envahissement microscopique et les métastases distantes non découvertes. De nombreuses nouvelles molécules ont été créées ces dernières années, et les perspectives de nouvelles découvertes sont encourageantes. En ce qui concerne la radiothérapie, aucun nouveau grand principe n'a été découvert depuis le fractionnement du traitement, et la principale difficulté pour cette modalité consiste à savoir quelles zones traiter, ce qui fait parti généralement du travail des radiothérapeutes mais qui relève plutôt de la connaissance générale de la maladie et de l'imagerie médicale : il faut savoir jusqu'où s'étend la tumeur. Une autre difficulté de la radiothérapie est de savoir quelles doses utiliser pour à la fois préserver les tissus sains et éradiquer les cellules tumorales. De nombreux nouveaux appareils ont été fabriqués, toujours plus précis dans la dose délivrée et permettant un plus grand gradient de dose autour de la zone à traiter : méthodes de contention/repositionnement, collimateur micro multi lame, modulation d'intensité. L'apport de l'informatique permet aussi d'améliorer la définition de plan de traitement : possibilité de modifier la dynamique et la lecture des images pour une meilleure perception, contourage plus rapide, visualisation en trois dimensions, calculs des DVH, etc. Mais tant que les outils permettant de connaître l'étendue microscopique exacte et précise de la tumeur n'existent pas, l'intérêt de ces appareils est resté limité. La chirurgie présente la même difficulté que la radiothérapie : c'est une méthode ancienne, des progrès sont toujours possibles (antiseptique, procédés moins invasifs, etc.), mais la chirurgie est un outil maîtrisé, les progrès les plus sensibles seront sans doute dans la connaissance de la zone à traiter. Pour ceci, les outils d'imagerie continuent à se développer, notamment l'imagerie métabolique et fonctionnelle pour laquelle de nouveaux marqueurs sont en cours d'évaluation. L'utilisation conjointe de plusieurs modalités d'imagerie est aussi une piste très intéressante qui est aujourd'hui étudiée intensivement.

Pour comparer les données d'épidémiologie entre 1970 et aujourd'hui, il faut aussi prendre en compte le fait qu'en 1970, le diagnostic se faisait de manière moins précoce. Or plus le diagnostic est précoce, plus on a de chances de guérir le patient. De ce point de vue, l'amélioration du taux de survie est un peu moins à mettre au crédit de l'amélioration du traitement... Mais on peut aussi analyser les courbes de façon beaucoup plus positive : en 1970, on comptabilisait beaucoup moins les cancers, et donc l'incidence du cancer n'a peut être pas augmenté autant que cela. D'autre part, les proportions de chaque cancer évoluent, et il faut penser notamment que l'alcool et le tabac sont des facteurs cancérigènes très importants. Le tabac a une importance primordiale dans les cancers du poumon, très difficiles à traiter (mauvais pronostic). Au Etats-Unis, où il a été beaucoup fait contre le tabac, cet effort commence à se faire sentir à la fois dans l'incidence et la répartition des cancers. Il est donc complexe d'analyser des courbes globales, alors que la représentativité de chaque cancer évolue au cours des ans, avec des pronostics pour chaque type de cancer bien sûr différents.

Surtout, le taux de survie n'est pas le seul critère à prendre en compte pour évaluer l'amélioration des traitements : les traitements sont souvent très dur à supporter pour les patients, et la mutilation est parfois importante. On a vu que pour le cancer du sein, jusque dans les années 60-80, la référence était la mastectomie totale du sein avec curage axillaire, ce qui était très mutilant. Aujourd'hui, on en reste au curage quasi systématique, sauf éventuellement pour les petites tumeurs, pour lesquelles on commence à utiliser la technique du ganglion sentinelle.

Il est très difficile de mettre en place une évaluation du « confort » du patient. Des échelles existent (notamment SOMA LENT), mais elles sont obligatoirement très subjectives car le confort est bien sûr à l'appréciation individuelle de chaque patient. Par exemple on ne traitera pas par un cancer de la prostate de la même façon pour un patient de 40 ans et un de 80 ans. Pour beaucoup de types de cancers, l'amélioration est sans doute plus dans la diminution des conséquences physiques pour le patient (diminution des séquelles), plutôt que dans l'amélioration à tout prix du taux de survie.

B. La tumeur

1. Principes généraux

Le cancer semble être dû au dérèglement de la division de quelques unes des milliards de cellules qui constituent les êtres pluricellulaires. Tous les êtres pluricellulaires (végétaux ou animaux) ont la possibilité d'avoir une sorte de cancer. Un organisme humain est composé d'environ 60 000 milliards de cellules, que l'on peut classer en environ 200 types différents. Chaque type de cellule a des fonctions et capacités très diverses. Les cellules sont soumises à un renouvellement constant : régulièrement, une partie d'entre elles meurent, remplacées par de nouvelles. A titre d'exemple, un homme synthétise chaque année de 200 à 300 kg de cellules sanguines. Ce renouvellement continu permet aux tissus de conserver leur forme et leur fonction au cours du temps.

Malgré ce nombre important de cellules, un ordre rigoureux règne dans l'organisme humain. Une cellule cancéreuse est susceptible d'apparaître à chaque division cellulaire et pourtant seulement un individu sur trois développera effectivement un cancer. Le cancer provient d'un déséquilibre du renouvellement des cellules. Il est dû à la prolifération anarchique d'une cellule « transformée », « anormale ». De façon schématique, on peut dire que dans un organisme multicellulaire, une cellule cancéreuse est une cellule qui reprend son indépendance, ne respecte plus les règles de vie commune. Les principales caractéristiques d'une cellule cancéreuse sont :

- une division cellulaire qui ne respecte pas les signaux de contrôle de l'organisme porteur,
- une perte des relations sociales avec les cellules voisines, un envahissement progressif des tissus adjacents, et le détournement à son profit de la vascularisation,
- un essaimage à distance pour créer de nouvelles colonies ou métastases.

Pour comprendre et combattre la maladie cancéreuse, il faut d'abord étudier la cellule et les mécanismes qui président au contrôle de la division cellulaire. Toutes les formes de cancer

présentent la même caractéristique : la croissance anarchique et ininterrompue de cellules anormales. En envahissant le tissu dans lequel elles se développent, les cellules cancéreuses prennent l'apparence d'une excroissance locale : une tumeur primitive qui, dans un premier temps, grossit puis se dissocie des tissus voisins.

2. Caractéristiques principales d'une tumeur

a) Morphologie de la cellule cancéreuse

La morphologie des cellules cancéreuses diffère de nombreux points de celle des cellules saines. La morphologie des cellules cancéreuses témoigne de l'activité métabolique et de synthèse d'ADN importante, dû au fait que ces cellules sont engagées dans un processus de multiplication anarchique. Cette caractéristique des cellules cancéreuses peut être détectée, à l'échelle macroscopique, à l'aide de la TEP et des marqueurs appropriés.

- Noyau anormalement volumineux: rapport nucléo cytoplasmique élevé.
- Noyau irrégulier : chromatine dense et gros nucléoles
- nombreuses mitoses
- peu de caractère de différenciation, les cellules malignes très indifférenciées prennent un aspect de cellules embryonnaires.

b) Les principales formes histologiques

Les noms des différents types de cancers se rapportent au type de la cellule dont ils dérivent. Par exemple, les cancers issus des épithéliums sont appelés carcinomes, ceux issus des tissus conjonctifs sont appelés sarcomes. En hématologie les tumeurs sont parfois qualifiées de « liquides » par opposition aux tumeurs « solides ». Elles se classent, pour l'essentiel en lymphomes, myélomes, leucémies. Un autre élément histologique est pris en compte dans l'étude des tumeurs malignes : la plus ou moins grande ressemblance des cellules avec celles du tissu sain d'origine,

- bien différenciée, si ces cellules ressemblent à celles du tissu d'origine,
- peu différenciée, si la ressemblance avec le tissu d'origine est moins importante,
- indifférenciée ou anaplasique, si elle ne présente aucun caractère permettant de reconnaître le tissu d'origine.

c) Structure du tissu cancéreux

La structure du tissu cancéreux diffère en de nombreux point de la structure du tissu sain. Heureusement, ce sont ces différences qui font qu'à l'échelle macroscopique on peut détecter une tumeur : la différence de la densité et de la vascularisation sont notamment des caractéristiques observable par l'imagerie.

Tout cancer est constitué de plusieurs structures, d'une part les cellules cancéreuses proprement dites et d'autre part le stroma. Toutefois, les cellules cancéreuses sont divisées en 2 grandes populations, l'une en cycle (phase M, G1, S, G2) et l'autre au repos (G0). Les cellules en cycle constituent phase proliférative du cancer. Les cellules au repos constituent la phase quiescente de la tumeur.

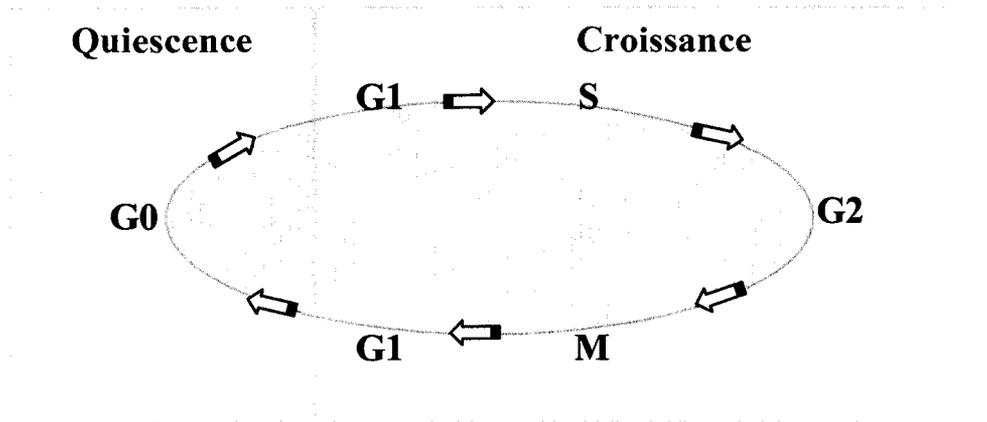


Figure 3 : Cycle cellulaire et état de repos.

G_0 l'état de repos des cellules qui ne se divisent pas ; Cycle cellulaire : phase G_1 (croissance 1), phase S (synthèse de l'ADN), phase G_2 (croissance 2), phase M mitose).

Une partie importante des cellules tumorales meurent, le centre de la tumeur se nécrose. Ceci permet de ralentir un petit peu la croissance tumorale. Mais c'est aussi une forme de sélection naturelle, les cellules survivantes étant les plus résistantes et les plus agressives.

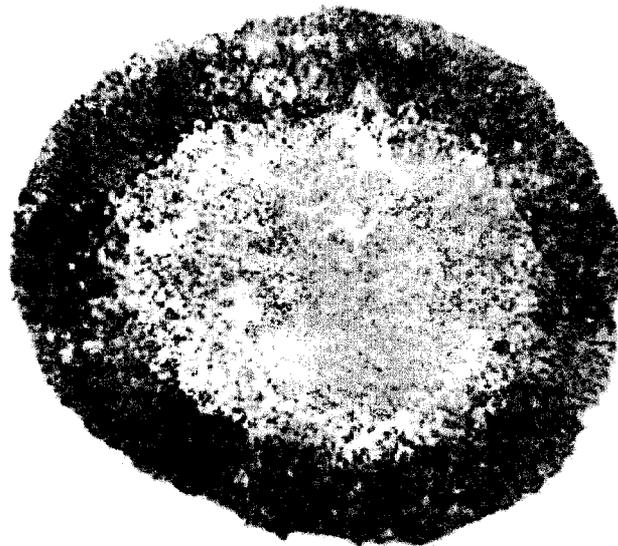


Figure 4 : Etude *in vitro* de la structure d'un sphéroïde multi cellulaire.

Du centre vers l'extérieur la partie nécrosée, les cellules quiescente et la partie proliférative (diamètre : 1.4mm) [Sherratt 2001].

Il existe un équilibre entre phase proliférative et phase quiescente et probablement des mécanismes de régulation entre ces 2 types de population. Les cellules quiescentes sont peu accessibles à la thérapeutique hormis les radiations ionisantes et les agents alkylants (importante classe de médicament anticancéreux), et bien sûr la chirurgie.

Les agents thérapeutiques n'ont en effet pas ou peu de spécificité d'action, mais leur action est liée au cycle cellulaire. Ils sont actifs avec retard puisque leur activité n'est mise en évidence que lorsque la prolifération et la division cellulaire interviennent. Ces agents

thérapeutiques peuvent aussi agir dans le cadre de la mort cellulaire programmée de la cellule, (l'apoptose).

La multiplication anarchique se fait au prix d'une fragilité du tissu cancéreux démontrée, qui est utilisée en radiothérapie en fractionnant la dose. Même si la cellule cancéreuse a une morphologie anormale, ce n'est pas à proprement parler la cellule cancéreuse qui est plus fragile que la cellule saine, mais plutôt le tissu cancéreux qui est dans son ensemble moins tolérants aux agressions extérieures (radiations, etc.) que le tissu sain. Par exemple le tissu cancéreux est capable de développer à son profit un réseau vasculaire, mais celui-ci est souvent fragile et mal construit.

C'est sans doute une des difficultés de la cancérologie : on ne peut pas raisonner uniquement en terme de cellule saine versus cellule cancéreuse, mais il faut avoir un raisonnement qui se fait au niveau des tissus, voire de l'organisme dans son ensemble. C'est aussi pour cela qu'on ne peut pas vraiment parler de dose de traitement, ou de dose maximum qu'un organe à risque peut supporter, mais qu'on parle plutôt de couple dose-volume. Par exemple pour préserver un organe à risque comme le rectum, les critères peuvent être : ne pas dépasser 66Gy sur 50% du volume du rectum, et 70Gy sur 30% du volume. Mais il n'y a pas de dose en deçà de laquelle rien est traité et au deçà de laquelle le traitement se fait : il y a des relations plus ou moins bien connues entre des couples dose-volume, des lésions engendrées et des capacités de régénération des tissus concernés.

d) Relation de la tumeur avec le voisinage

Si toutes les tumeurs sont définies par une prolifération cellulaire anormale, toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses. Les tumeurs peuvent être classées en deux catégories : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. C'est l'étude histologique et l'évolution qui permettent de les différencier. Une tumeur bénigne est caractérisée par un aspect bien limité, et est éventuellement entourée d'une capsule. Elle a une croissance lente et progressive, et reste cantonnée à son site d'origine. Elle reproduit l'aspect du tissu d'origine, ne l'envahit pas ni les tissus voisins et ne produit pas non plus de métastases à distance. Son exérèse suffit généralement à contrôler la maladie et éviter une récurrence. A l'opposé, une tumeur maligne est mal délimitée, croît rapidement, envahit et modifie le tissu d'origine et crée des métastases à distance. Elle peut potentiellement s'étendre à tout l'organisme.

Tumeurs bénignes et malignes se différencient aussi par leurs rapports à leur environnement. Elles développent toutes deux petit à petit des caractéristiques leur permettant d'ignorer les signaux de contrôle envoyés par l'environnement (régulation de la prolifération cellulaires, apoptose, etc.). Mais ce phénomène est plus important pour les tumeurs malignes, qui peuvent aussi modifier leur environnement à leur avantage, notamment en détournant le réseau sanguin pour l'approvisionnement en nutriments.

Du point de vue biologique, le cancer est la conséquence d'une accumulation d'altérations du génome cellulaire, ou de sa transcription cytoplasmique, certaines permettant l'autonomie de la division, d'autres l'invasion locale, l'angiogénèse ou la diffusion métastatique, puis éventuellement la résistance aux drogues.

e) La tumeur et la clinique

Les tumeurs sont d'origine monoclonale, c'est-à-dire issues de la division d'une seule cellule. Leurs croissances se font par division cellulaire anarchique. D'un point de vue clinique, une tumeur est décelable au scanner quand elle comporte environ un milliard de cellules, c'est-à-dire environ au 30^{ème} doublement (1gr de matière environ). La mort du patient survient schématiquement autour du 40^{ème} doublement (10^{12} cellules, 1kg), ce qui peut se produire très rapidement après la découverte de la tumeur si elle est encore dans sa phase de croissance rapide.

Avant le 30^{ème} doublement, on est donc en phase pré clinique. La phase clinique, c'est-à-dire la période d'évolution de la tumeur bien connue sur l'homme, ne concerne donc environ qu'un quart de la vie de la tumeur. Les trois quarts ne sont accessibles qu'*in vitro* ou lors d'expériences animales. On estime néanmoins que lorsque le nombre de cellules tumorales est

inférieur à mille, les moyens de défenses normaux de l'organisme, en particulier des moyens immunologiques, peuvent contrôler la tumeur. Au delà seul un traitement peut sauver le patient.

La détection de la maladie se fait donc souvent après le 30^{ème} doublement. Pour estimer les chances de survie du patient, il faut en premier lieu savoir où en est la tumeur de son développement. On peut considérer que plus la tumeur vieillit, plus elle est agressive envers son hôte, car elle possède de plus en plus de capacités à se défendre, à détourner les ressources de son hôte à son profit, et à migrer à distance de son site d'origine.

Au fur et à mesure du développement du cancer, les cellules tumorales acquièrent une instabilité génétique de plus en plus marquée, aboutissant à des mutations de plus en plus nombreuses. Rappelons que la cellule tumorale a pu apparaître, car une altération a fait qu'elle n'a pas reçu ou obéi au signal de commande de l'apoptose malgré son altération génétique. On observe aussi que les cellules tumorales progressent aussi vers une différenciation de moins en moins marquée, acquérant ainsi des capacités de plus en plus vastes et éloignées de celles de leur tissu d'origine. Ceci se fait bien sûr au prix d'un taux de pertes cellulaires très élevées, mais c'est sans doute aussi ce qui fait que la tumeur progresse vers plus d'agressivité et de capacité de mouvement : il y a une plus grande sélection naturelle dans le tissu tumoral.

Les principales capacités que la cellule acquiert sont dans l'ordre (généralement) :

- résister aux défenses immunitaires (lymphocytes T, etc.),
- infiltrer les tissus voisins (perte de l'inhibition de contact),
- détourner le réseau vasculaire à son profit (angiogenèse),
- envahir le réseau lymphatique et y survivre,
- envahir le réseau sanguin et y survivre,
- éventuellement résistance accrue aux drogues, etc.

Ces différents stades seront définis au chapitre 2.

La radiothérapie et la chimiothérapie sont efficaces sur les cellules en division, car c'est à ce moment là qu'elles sont les plus fragiles. Les cellules en cycle sont ainsi sensibles, contrairement aux cellules quiescentes. Ainsi les tumeurs à croissance rapide (tumeurs embryonnaires, lymphomes, leucémies aiguës) sont paradoxalement plus chimio-sensible que les tumeurs à croissance lentes (tumeurs du sein, sarcomes) qui ont un faible pourcentage de cellules en cycle. De même une métastase dormante sera difficile à traiter.

On remarque aussi que le 30^{ème} doublement (début de la phase clinique), correspond souvent à peu près au moment où la tumeur commence à avoir la capacité à produire des métastases distantes, ce qui induit un mauvais pronostic pour le patient. Ainsi une des priorités actuelles est de raccourcir la durée de la phase pré clinique par l'amélioration des techniques de diagnostic et le dépistage.

3. Croissance macroscopique

a) Facteurs de croissance

On a vu que les cellules cancéreuses sont divisées en 2 grandes populations, l'une en cycle et l'autre au repos (G0). Pour tenter d'évaluer la croissance tumorale, il faut décrire plus précisément ces deux compartiments cellulaires.

La fraction proliférative est le pourcentage de cellules qui sont dans le cycle cellulaire par rapport à l'ensemble des cellules de la tumeur. La fraction de cellules au repos est très variable d'une tumeur à l'autre (généralement de 20 à 70%). Les cellules au repos sont à double tranchant : d'un côté elle ralentissent la croissance tumorale, mais d'un autre côté elles peuvent poser un problème thérapeutique car elles ne sont pas accessibles à la grande majorité des médicaments cytotoxiques.

Les pertes cellulaires sont conséquentes, et beaucoup plus importantes dans le tissu cancéreux que dans le tissu sain. Elles se font soit par différenciation cellulaire au sein de la tumeur (la cellule maligne va mourir), soit par insuffisance nutritionnelle (la plupart des tumeurs ont une vascularisation insuffisante), soit par dissémination à partir de la tumeur.

La connaissance de la fraction proliférative et des pertes cellulaires permet d'estimer le temps de doublement théorique de la tumeur et d'évaluer la croissance tumorale d'un point de vue macroscopique. Hors pertes cellulaires, la prolifération se caractérisait par la multiplication par 2 du nombre de cellules à chaque cycle cellulaire.

b) Caractérisation de la croissance tumorale

A fraction proliférative et pertes cellulaires constantes, on devrait observer une croissance exponentielle du volume tumoral, et donc linéaire en échelle logarithmique. En fait la croissance ne suit pas ce modèle, et on observe trois phases dans la croissance tumorale :

- phase précoce : croissance lente, manque de facteurs de croissance. Les cellules tumorales sont encore un peu dépendantes des signaux de régulation envoyés par l'organisme
- phase de croissance rapide exponentielle : coefficient de prolifération élevé, peu de mort cellulaire.
- phase de ralentissement à mesure que le volume s'accroît : les cellules sont éloignées des capillaires d'où hypoxie et par conséquent un pourcentage de mort cellulaire élevé et une nécrose du centre de la tumeur

Ce modèle de croissance est dit de type Gompertzien (Figure 5). Ces trois phénomènes sont essentiellement liés aux variations du compartiment non prolifératif de la tumeur. L'augmentation relative du compartiment non prolifératif est liée à l'anoxie cellulaire, qui est de plus en plus importante au fur et à mesure que le volume tumoral augmente. Les phénomènes de néo vascularisation tumorale existent mais physiologiquement peu rentables car le réseau vasculaire est mal construits et les néovaisseaux sont fins.

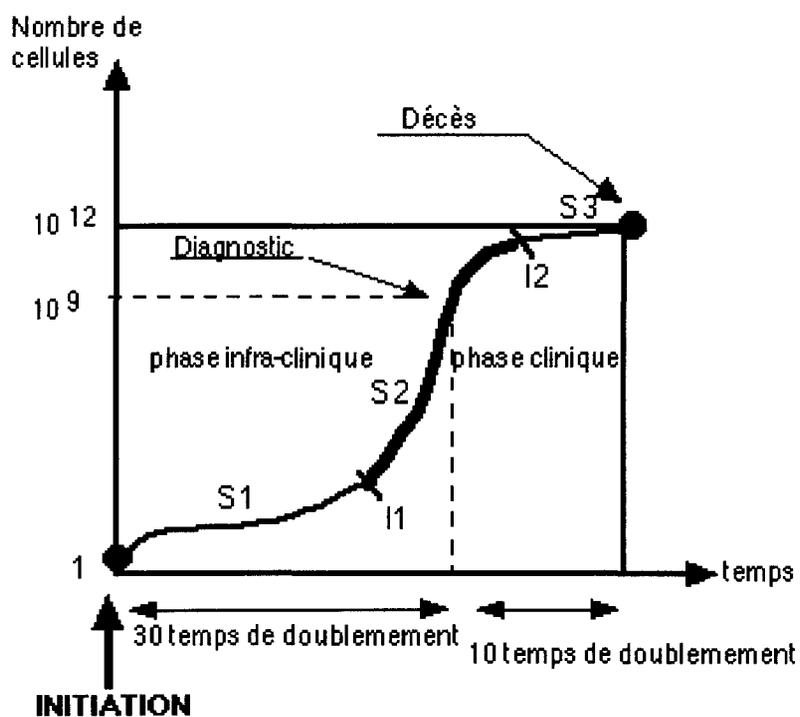


Figure 5 : Exemple de croissance macroscopique de la tumeur.

Description au travers d'un modèle Gompertzien.

Il faut garder à l'esprit que la figure Figure 5 est une courbe typique, mais qu'elle extrêmement variable d'un type de tumeur à l'autre, et aussi d'un patient à l'autre. On peut observer des comportements radicalement différents entre les tumeurs, mêmes en cas de type

et de localisation de tumeur identique et autres facteurs pronostiques identiques. On donne ci-dessous des mesures classiques pour différentes tumeurs :

Type de cancer	Temps de doublement	Coefficient de prolifération cellulaire	Pourcentage de pertes cellulaires	Survie du patient (caractérisation simpliste)
LYMPHOMES	30 j	60 - 80 %	94%	10 - 15 mois
CANCER POU MON	58 j	25 %	70%	16 mois
CANCER SEIN	80-100 j	6 %	60 %	> 20 mois

Tableau 1 : Temps de doublement pour différents type de cancer.

La prolifération tumorale est beaucoup influencée par la variabilité inter-patient de la fraction de prolifération. En clinique humaine, on peut observer des cas extrêmes tels que les leucémies aiguës où 100% des cellules tumorales sont en cycle et où le temps de cycle est d'environ 2 jours : dans ce cas extrême, le volume tumoral est doublé tous les 2 jours. A l'opposé, certaines tumeurs, de type carcinome épidermoïde ou certains adénocarcinomes, ont un taux de prolifération extrêmement bas. En effet, le pourcentage de cellules en mitose est faible, le pourcentage de cellules en cycle est très petit, le temps de doublement est très long pouvant atteindre 3 mois, 6 mois voire plus d'un an.

c) Mesure clinique de la prolifération tumorale

En clinique humaine, il est bien sûr beaucoup plus difficile d'évaluer la cinétique qu'*in vitro*. La mesure la plus simple est celle du temps de doublement du volume apparent. Le temps de doublement du volume apparent, généralement donné en semaines, peut être très variable : dans un cancer épidermoïde bronchique, il est de 12 semaines environ, dans le cancer du sein, de 14 semaines, dans le cancer du côlon, de 90 semaines, dans les lymphomes ou les tumeurs germinales, il est de 4 semaines. Le temps de doublement du volume apparent peut aussi être différent entre la tumeur primitive et les métastases. Par exemple dans le cancer du sein, un temps de doublement de la tumeur primaire de 14 semaines peut être comparé au temps de doublement de métastases de 3 semaines.

La mesure de la taille de la tumeur primitive ou des métastases est la mesure la plus simple du temps de doublement, mais elle est très approximative. On peut aussi utiliser des méthodes d'autoradiographie. Il est possible de marquer les composantes de l'ADN par des méthodes non toxiques, tel que le BUdR. La captation par les cellules tumorales de BUdR permet par immunohistochimie de localiser et de quantifier les cellules en phase de synthèse. Les méthodes de cytofluorométrie permettent de détecter les cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire. Le PCNA (Proliferative Cell Nuclear Antigen) permet de quantifier les cellules en division puisqu'il s'agit du marquage d'une protéine auxiliaire de l'ADN polymérase. De la même façon, le Ki67 permet d'aborder et de quantifier les cellules en cycle. Les caractéristiques de la prolifération tumorale et leur mesure ont permis de faire progresser la connaissance sur la cinétique cellulaire. En clinique, ces connaissances n'ont pas permis de réellement modifier la stratégie thérapeutique et actuellement aucune thérapeutique n'est basée sur des connaissances précises du cycle cellulaire. Ceci est en grande partie dû à la très grande variabilité de la cinétique entre chaque cas de cancer, même à caractéristiques mesurables identiques. Des cancers ayant habituellement une croissance très lente peuvent progresser de manière fulgurante, ou inversement. Pour pouvoir prévoir la progression tumorale pour chaque patient individuellement, il manque encore vraisemblablement des facteurs pronostiques. En revanche la mesure de la prolifération tumorale a permis de mettre au point un certain nombre de médicaments et de comprendre leurs mécanismes d'action.

4. Carcinogénèse

On sait depuis plusieurs siècles qu'il existe une longue latence entre l'exposition à des facteurs cancérigènes et l'initiation du cancer proprement dit. Ce délai rend plus difficile leurs déterminations et leurs évaluations.

a) Caractère multi étapes de la cancérogenèse

Les données épidémiologiques montrent que l'exposition à un carcinogène de l'environnement n'entraîne un risque de cancer cliniquement décelable qu'avec un délai de plusieurs années. Entre l'altération cellulaire fondamentale et la formation de la tumeur maligne, surviennent plusieurs événements cellulaires

Le caractère multi étapes de la prolifération tumorale apparaît à l'observation des cellules cancéreuses en culture, leur phénotype n'est pas identique. On observe :

- Des cellules « immortelles ». Ce sont des cellules ayant acquis un caractère immortel, qui peuvent proliférer indéfiniment *in vitro*, contrairement aux cellules saines qui ont une capacité de division limitée.
- Des cellules « transformées ». Ce sont des cellules qui ont perdu les caractères normaux d'adhésion cellulaire et d'inhibition de contact.
- Des cellules « tumorigéniques » qui sont capables d'induire la formation d'une tumeur

Lors de l'évolution de plusieurs types de cancers, on identifie au niveau tissulaire les étapes successives, de l'aspect normal à l'aspect néoplasique en passant par différents états précancéreux.

On caractérise l'apparition du cancer en trois phases :

1. l'initiation
2. la promotion
3. la progression tumorale

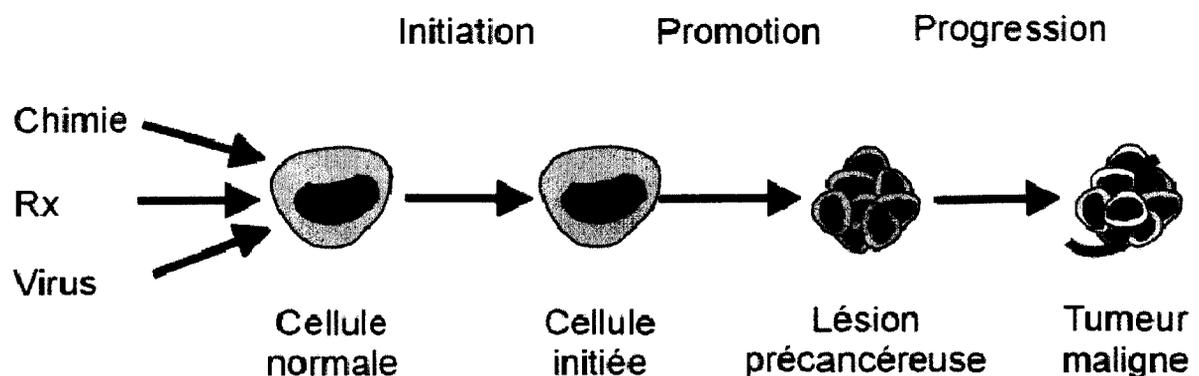


Figure 6 : Les trois phases de l'apparition d'une tumeur.

Source: <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

(1) Initiation

L'initiation est la première étape de la formation d'un cancer. Elle peut se faire spontanément, mais aussi juste après l'administration d'un agent cancérigène. C'est un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive de l'ADN est produite. Les cellules initiées n'ont pas encore acquis le caractère phénotypique des cellules tumorales, et notamment une autonomie de croissance. On ne peut les distinguer morphologiquement des autres cellules non initiées, et à fortiori les identifier avec des outils d'imagerie type IRM ou scanner.

(2) Promotion

La promotion est la prolifération clonale des cellules initiées. Dans des conditions expérimentales, on définit leur pouvoir promoteur par la réduction du temps écoulé entre

l'initiation et l'apparition des tumeurs. Les principaux agents promoteurs sont les hormones, l'inflammation chronique, mais aussi les facteurs de croissance.

(3) *Progression tumorale*

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. Le taux de division cellulaire augmente, ainsi que le taux de mutations. Il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique, de la résistance aux antimétabolites.

b) Facteurs cancérogènes

Un cancer correspond à un dérèglement de la division cellulaire, et les facteurs cancérogènes connus sont nombreux et variés : ils vont de la sensibilité génétique aux facteurs environnementaux en passant par les virus

(1) *Les facteurs génétiques*

La plupart des cancers ne sont pas héréditaires, mais certaines maladies génétiques provoquent fréquemment des cancers, comme la polyposse rectocolique. Des conséquences de maladie génétiques peuvent aussi favoriser l'apparition des cancers, comme les maladies génétiques provoquant une déficience immunitaire, ou une mauvaise régulation des hormones (la croissance de certains cancers du sein est augmentée par l'œstrogène).

(2) *Cancérogenèse virale*

Comme pour les facteurs génétiques les virus n'agissent généralement pas directement, mais en association avec d'autres facteurs. Le cancer n'est ni une maladie virale, ni une maladie contagieuse, mais juste une maladie pouvant être la conséquence indirecte de l'action de certains virus.

Par exemple les virus herpétique et les papillomavirus sont mis en cause dans les cancers du col utérin, les virus de l'hépatite B, C et D dans les hépato-carcinomes, les virus d'Epstein-Barr dans le lymphome de Burkitt et le virus du SIDA dans le sarcome de Kaposi.

Il faut aussi noter que les virus n'agissent pas de la même façon sur les différentes populations : ainsi le virus d'Epstein-Barr est mis en cause dans le lymphome de Burkitt en Afrique, mais ne provoque en Europe qu'une maladie bénigne (la mononucléose infectieuse).

(3) *Cancérogenèse chimique*

A cause du temps de latence important en cancérogenèse, il est difficile de répertorier avec exactitude les facteurs cancérogènes d'origine environnementaux. Néanmoins certains facteurs sont reconnus cancérogènes de manière indiscutable. Des produits chimiques peuvent être initiateurs ou promoteurs :

- Le tabac : il provoque l'apparition de cancers du poumon (le taux de mortalité dû au cancer du poumon est dix fois plus élevé chez les fumeurs), de la sphère ORL, de la vessie, du rein, du pancréas...
- L'alcool : les grands buveurs, qui de plus fument, courent un danger bien plus grand de contracter un cancer des voies aéro-digestives supérieures que les gens sobres.
- Certains aliments : les nitrosamines et les nitrites voir certains colorants sont cancérogènes.
- La pollution industrielle : les substances bitumeuses, les plastiques bruts, l'amiante sont responsables de cancers de la plèvre et du poumon. Le chlorure de vinyle est responsable de cancers du foie chez les travailleurs exposés.

(4) *Les radiations*

Les radiations atomiques peuvent causer des cancers, notamment des leucémies. Les radiations ultraviolettes peuvent en cas d'exposition prolongée au soleil provoquer un cancer de la peau.

Les rayons X peuvent contribuer à développer un cancer. Aujourd'hui les examens

radiographiques, du fait des précautions prises pour les radiologistes et des progrès techniques, sont absolument sans danger.

c) Mécanismes de défenses

On estime que chacun de nos gènes subit environ une mutation par million de division. Hors au cours d'une vie, il y a environ 10^{16} divisions cellulaires. Il existe heureusement de nombreux mécanismes permettant d'éviter l'apparition de mutations conduisant à l'apparition d'une tumeur. Après division des protéines sont chargées de scanner et réparer si besoin l'ADN. En cas d'impossibilité de réparation, la mort cellulaire par apoptose est déclenchée (suicide commandé de la cellule). En cas d'échec des mécanismes précédents, le système immunitaire peut aussi commander l'apoptose de la cellule par l'intermédiaire des lymphocytes T.

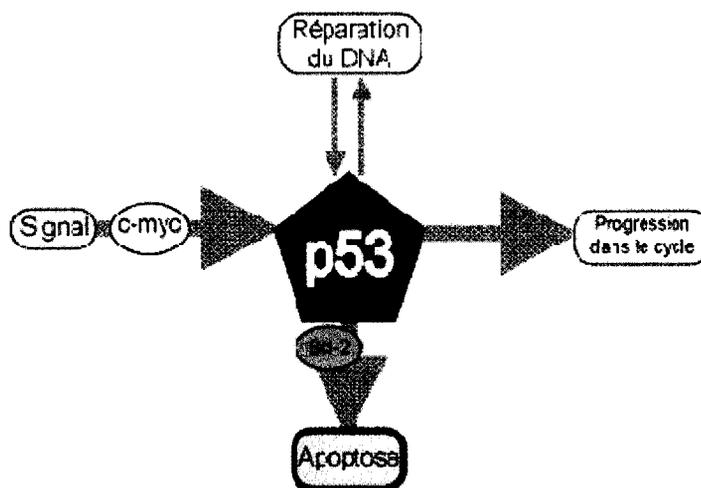


Figure 7 : Rôle central de la protéine p53 dans la division cellulaire.

En cas d'ADN non conforme, une réparation est tentée. Si la réparation échoue, l'apoptose est normalement commandée, sinon le cycle de division cellulaire se poursuit. Source:

<http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

De plus il ne suffit pas d'une mutation cellulaire pour conduire à une tumeur, mais il doit y avoir une accumulation d'événements ou mutations, *a priori* non liés entre eux, pour obtenir une cellule maligne. On estime qu'il y a entre deux et sept obstacles à franchir, qui s'opposent physiologiquement et en permanence au développement d'une prolifération cellulaire anarchique. Il faut notamment :

- que le scan ou la réparation de la cellule échoue (les protéines de réparations sont codées par l'ADN, et donc sont aussi susceptibles de subir des mutations).
- que la cellule ne soit pas reconnue par le système immunitaire et/ou qu'elle ne réagisse pas à l'apoptose commandée par les lymphocytes T.
- que les commandes de régulations de la prolifération cellulaires ne réagissent plus à l'environnement

L'observation clinique de patients immunodéficients sur le long terme (SIDA, traitements immunosuppresseurs) montre l'importance du système immunitaire dans le contrôle de la prolifération tumorale. Le système immunitaire permet contrôler les cellules anormales en aval de la division cellulaire, et la désactivation de ces systèmes de contrôle augmente le risque de cancer et la rapidité de la prolifération tumorale.

Les deux principaux mécanismes de défense immunitaires anti-tumoraux sont :

- Les lymphocytes T cytotoxiques, soumis à la « restriction au Complexe Majeur d'Histocompatibilité » (CMH) c'est-à-dire capables de reconnaître un antigène porté par les mêmes molécules du CMH de classe I que celles qu'ils expriment eux-mêmes. Ils agissent grâce à un système d'interactions complexes entre des récepteurs lymphocytaires spécifiques, l'antigène présenté par les glycoprotéines du système CMH et des molécules d'adhésion intercellulaires.
- Les cellules tueuses naturelles (Natural Killer : NK), capables de lyser spontanément des cellules tumorales sans restriction au CMH. De même, les cellules LAK (Lymphokin Activated Killer) qui sont des cellules tueuses capables de lyser des cellules tumorales après activation par l'interleukine 2.

La meilleure connaissance de ces mécanismes de contrôle immunitaire ouvre des voies nouvelles dans la thérapeutique du cancer.

5. Croissance microscopique et histoire naturelle des cancers

a) Croissance cellulaire normale

Le corps humain est constitué d'une multitude de cellules hiérarchisées, issues de la première cellule embryonnaire. De multiples divisions cellulaires et des différenciations spécifiques ont permis la constitution des divers organes aux fonctions variées mais bien définies. Continuellement, un certain nombre de cellules disparaissent et sont remplacées par de nouvelles cellules.

Les cellules de la lignée germinale sont celles qui conduisent à la formation des ovules ou spermatozoïdes. Les autres cellules sont appelées cellules somatiques. Toutes les cellules somatiques n'ont pas la capacité de se diviser. Celles qui ont cette capacité sont appelées cellules souches. Ce sont uniquement celles-ci qui assurent le renouvellement cellulaire.

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées dont les fonctions consistent, d'une part à s'auto-renouveler pour maintenir un pool permanent de ce type de cellules, d'autre part à fournir, à la demande, quelques deux cent sortes de cellules différenciées telles que les globules rouges, les globules blancs, les hépatocytes ou les cellules musculaires. Ces cellules différenciées sont donc fonctionnellement spécialisées, sont morphologiquement très typées et ont pour beaucoup une longévité limitée (24 heures pour les globules blancs, 120 jours pour les globules rouges). La longévité limitée n'est bien sûr pas à l'ordre du jour pour le cœur ou les neurones, qui ont la même durée de vie que l'organisme porteur.

Les cellules souches peuvent être divisées en quatre catégories qui sont, dans l'ordre décroissant de leurs capacités:

- Les cellules souches totipotentes peuvent seules conduire au développement d'un être humain. Il s'agit de l'œuf fécondé et des cellules de l'embryon dans les quatre premiers jours de sa croissance.
- Les cellules souches pluripotentes vont former tous les tissus de l'organisme mais ne peuvent à elles seules aboutir à la création d'un individu complet. Elles proviennent en effet de la masse cellulaire interne (au stade de 40 cellules) alors que le placenta qui nourrit l'embryon et le protège de tout rejet par le système immunitaire est produit par la couche cellulaire externe (ou trophoblaste).
- Les cellules souches multipotentes sont présentes dans l'organisme adulte, et sont à l'origine de plusieurs types de cellules différenciées. Les plus anciennement connues sont les cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse qui peuvent donner tous les types de cellules sanguines mais aussi des cellules d'un autre lignage comme la cellule ovale du foie.
- Les cellules souches unipotentes: elles ne donnent qu'un seul type de cellules différenciées (peau, foie, muqueuse intestinale, testicule). Certains organes, tels que le cœur et le pancréas, ne renferment pas de cellules souches et n'ont donc aucune possibilité de régénération en cas de lésion.

Les trois processus (division et autoreproduction - division et différenciation - mort cellulaire par apoptose) sont contrôlés par des mécanismes très précis, qui ont souvent été mis en évidence lors de l'étude du processus cancéreux.

Les cellules souches ont ainsi trois évolutions possibles :

- elles peuvent se diviser, en donnant deux cellules filles identiques,
- elles peuvent se différencier, c'est-à-dire acquérir de nouvelles propriétés qui correspondent à des gènes présents dans la cellule mère, mais non exprimés dans la cellule mère. On rappelle que toutes les cellules d'un organisme sont génétiquement identiques mais ont un phénotype différent.
- elles peuvent mourir.

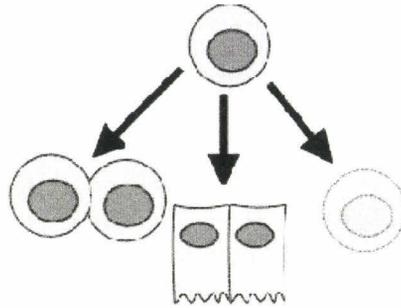


Figure 8 : Devenir des cellules souches.

Le devenir des cellules souches est d'aller :

- soit vers la division en deux cellules souches identiques,
- soit vers la différenciation cellulaire (acquisition de nouvelles fonctions),
- soit vers la mort par apoptose.

Source: <http://www.baclessse.fr/cours/fondamentale/>.

b) Les différents stades de la croissance tumorale

L'origine monoclonale de la population de cellules formant une tumeur a pu être vérifiée dans de nombreux cas. D'un point de vue génétique, une tumeur résulte d'erreurs dans la transcription du génome lors de la division cellulaire. De façon schématique, on a vu que les trois principales caractéristiques d'un cancer sont :

- la capacité à se diviser sans respecter les signaux de contrôle de l'organisme porteur (normalement dans chaque organe, division et apoptose sont rigoureusement contrôlées)
- la perte des relations sociales avec les cellules voisines, l'invasion progressive des tissus adjacents, la capacité à créer une nouvelle vascularisation et un tissu de soutien indispensables pour la survie de la masse tumorale,
- la capacité à migrer à distance pour créer de nouvelles colonies ou métastases.

Ces caractéristiques s'obtiennent et s'amplifient petit à petit au cours de l'évolution de la tumeur. Après l'initiation et la promotion de la tumeur, la croissance tumorale fait apparaître différents phénomènes qu'il est important de comprendre afin d'optimiser le traitement, et dans notre cas de chercher des pistes pour améliorer ces traitements. Ces différentes phases peuvent apparaître dans le désordre, mais généralement c'est toujours plus ou moins le même chemin qui est suivi par la tumeur (Figure 9) :

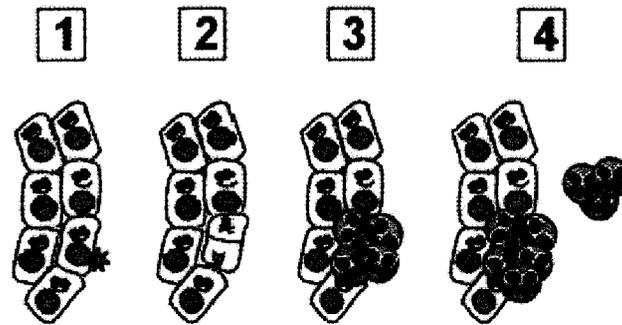


Figure 9 : Schéma descriptif du processus d'initiation et de multiplication consécutive.

- [1] une cellule est initiée par une modification de l'ADN, mais sa morphologie est identique,
[2] sous l'effet de cette mutation, elle commence à se diviser de façon indépendante des facteurs de croissance,
[3] les cellules cancéreuses se divisent et donnent une lésion *in situ*, puis invasive,
[4] les cellules métastasent à distance.

Source: <http://www.baclessse.fr/cours/fondamentale/>.

Parallèlement à ceci on observe une nécrose du centre de la tumeur, dû au manque de nutriments, et l'apparition de l'angiogenèse qui essaye contrer ce phénomène.

(1) Croissance *in situ* et invasive

L'invasion tumorale constitue la caractéristique majeure des cancers, et les distingue des tumeurs bénignes qui restent localisées, et n'envahissent pas les tissus voisins. Alors que les épithéliums sains sont caractérisés par des alignements de cellules orientées unies entre elles par différentes jonctions, les cellules cancéreuses se séparent les unes des autres, perdent leurs jonctions, puis envahissent la membrane basale.

Lors d'une première phase, dite pré invasive, les cellules tumorales perdent les contacts avec les cellules voisines, mais leur prolifération et leur désorganisation restent limitées au compartiment épithélial d'origine, séparées du reste de l'organisme par une membrane basale. On appelle cette prolifération initiale carcinome *in situ*.

Ensuite, les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale, devenant carcinome micro invasif puis invasif. En général, les cellules tumorales humaines invasives ne sont pas en contact direct avec le tissu conjonctif normal, mais sont enchâssées dans un stroma conjonctif particulier, que l'on distingue par la morphologie et la biochimie et qui constitue la réaction. Le cancer comporte donc souvent deux phases : l'une composée de cellules malignes, et l'autre composée de cellules conjonctives réactionnelles.

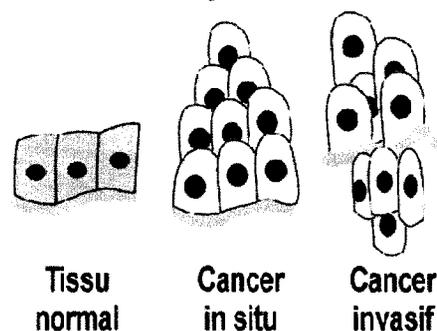


Figure 10 : Définition des différentes étapes de l'invasion tumorale.

Source: <http://www.baclessse.fr/cours/fondamentale/>.

La membrane basale constitue ainsi un rempart contre l'invasion tumorale, empêchant pendant un certain temps le cancer de s'étendre aux organes voisins. Elle est une mince couche de 50 à 200 nm d'épaisseur, limitant entièrement les structures épithéliales et vasculaires. Les membranes basales jouent un rôle primordial dans la morphogenèse, la différenciation cellulaire, l'architecture tissulaire et l'adhérence cellulaire.

Après le franchissement de la membrane basale, les cellules cancéreuses envahissent les structures de proche en proche. Deux mécanismes sont en jeu :

- La mobilité des cellules cancéreuses qui se dispersent dans le tissu en s'insinuant entre les structures préexistantes. Les cellules tumorales ont une plus grande mobilité et plasticité que les cellules saines, du fait que contrairement à ces dernières, les cellules malignes n'ont pas de jonctions qui les relient les unes aux autres.
- La destruction des structures préexistantes par des protéases d'origine tumorale.

L'extension locale conditionne en grande partie la possibilité de pratiquer une résection chirurgicale de la tumeur. Le fait que la résection soit ou non possible constitue souvent un facteur pronostic majeur pour les cancers. Au niveau de la pièce de résection, l'examen anatomopathologique précise le stade d'extension.

(2) *Nécrose et angiogenèse*

Pendant la phase avasculaire, la croissance tumorale est faible, le temps de doublement est très long. Il existe un quasi équilibre entre une production accrue et une perte cellulaire tumorale accrue, essentiellement par apoptose. La détection des cancers avasculaires est difficile, sauf sur une surface d'observation facile comme la peau, la rétine, la cavité buccale, le col de l'utérus ou la vessie. Ces lésions sont planes ou exubérantes, fines, à croissance apparemment lente, et ne donnent pratiquement jamais de métastases. Ce qui permet à une cellule tumorale de proliférer et de former une tumeur ayant un certain volume, c'est sa capacité à susciter une réaction de la part de l'hôte, lui permettant d'obtenir les nutriments dont elle a besoin.

In vitro, on ne peut former de colonies de cellules tumorales de plus de quelques milliers d'individu. En effet, au bout d'une certaine taille, le centre de la colonie ne reçoit plus de nutriments, devient hypoxique, se nécrose et finit par mourir. *In vivo*, l'apparition d'une réaction de l'hôte, sous l'influence de facteurs spécifiques fabriqués par les cellules tumorales permet à celles-ci de disposer des néo-vaisseaux indispensables à la constitution de tumeurs plus volumineuses. Parallèlement à la formation de néo-vaisseaux, il y a une réaction conjonctive associée, appelée en anatomopathologie la stroma-réaction. Lors des expériences de transplantations tumorales dans des organes avasculaires, on observe une prolifération jusqu'à une taille d'environ 1 mm³, puis les cellules tumorales stagnent et deviennent dormantes. Elles peuvent reprendre leur croissance lorsqu'on les inocule de nouveau dans des organes vasculaires.

L'angiogenèse apparaît souvent en phase pré-clinique (c'est-à-dire avant le 30^{ème} doublement). La plupart des tumeurs humaines sont donc détectées alors qu'existe déjà une néo-vascularisation. On peut cependant définir des tumeurs *in situ* et des lésions pré-néoplasiques hyperplasiques, ce qui semble montrer que pouvoir de prolifération et pouvoir angiogénique constituent deux phénotypes cellulaires différents : le pouvoir de micro-invasion locale et le pouvoir d'angiogenèse sont indépendants. On constate aussi que de nombreuses tumeurs bénignes sont hyper vascularisées, et inversement que certaines tumeurs évoluent pratiquement sans angiogenèse : gliomatose méningée, leucémies.

On décrit un effet paracrine dans la néo-vascularisation :

- les cellules cancéreuses stimulent la multiplication et le développement des cellules endothéliales par sécrétion de facteurs spécifiques de croissance (VGEF, bFGF).
- les cellules endothéliales amènent les nutriments, l'oxygène et parfois les facteurs de croissance souvent nécessaires aux cellules cancéreuses.

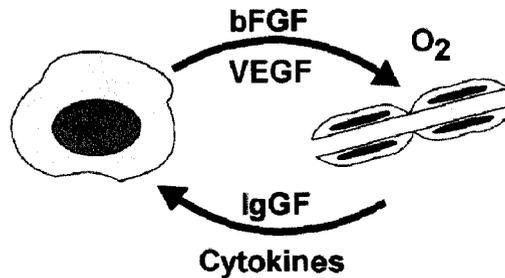


Figure 11 : Interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales.

Source: <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

Cet effet paracrine est renforcé par le fait que les cellules tumorales croissent préférentiellement le long des travées endothéliales.

Enfin l'hypoxie qui existe souvent près du centre de la tumeur en raison de la compression par la masse cellulaire et de la distance au système vasculaire, stimule également les récepteurs endothéliaux pour le facteur de perméabilité vasculaire. La formation des néo vaisseaux après stimulation favorise la dissémination vasculaire.

Les tumeurs (primitives ou métastatiques), qui ont provoqué une néo-vascularisation, peuvent croître, envahir localement et comme nous le verrons en (3) métastaser. La néo-vascularisation permet les échanges de nutriments, d'oxygène, mais aussi l'évacuation des déchets cellulaires.

Ainsi, trois mécanismes se conjuguent pour expliquer les relations entre croissance tumorale et angiogenèse :

- Utilisation des stimuli angiogeniques normaux en rapport avec les mécanismes physiologiques (hypoxie surtout),
- Production exagérée de facteurs angiogeniques,
- Perte des régulateurs de l'angiogenèse par altération génétique

Les considérations théoriques sur l'angiogenèse commencent à avoir une certaine importance en clinique.

(3) *Processus métastatiques*

(a) Généralité

Les métastases sont des foyers secondaires situés à distance d'un foyer primitif. La survenue de métastases est liée à la circulation de cellules tumorales qui s'implantent à distance dans un autre organe, puis croissent pour former une deuxième tumeur indépendante de la première. On décrit trois voies pour la formation de métastases :

- la voie lymphatique
- la voie sanguine
- la voie cavitaire (plèvre, cavité péritonéale, canal lombaire).

Par rapport au foyer primitif, les métastases surviennent en général au cours de l'évolution d'un cancer connu, parfois très longtemps après que ce cancer ait été diagnostiqué et traité. Parfois, la dissémination métastatique se produit très précocement, les métastases étant présentes dès le début de la phase clinique de la maladie (métastases synchrones). Dans certains cas, ce sont même les métastases qui révèlent le cancer (métastases précessives) dont le foyer primitif n'est pas connu et doit être identifié.

On décrit aussi deux types de métastases :

- les métastases ganglionnaires lymphatiques régionales
- les métastases à distance viscérales ou ganglionnaires lymphatiques.

Le siège de la métastase est également important pour des raisons anatomiques (drainage sanguin et lymphatique). En effet, les cellules tumorales ont tendance à s'arrêter dans des organes placés comme des filtres sur les voies de dissémination :

- circulation porte : foie
- circulation générale : poumons, os, rein, cerveau
- circulation lymphatique : ganglion lymphatique dans le territoire de drainage lymphatique.

La localisation métastatique est également dépendante d'affinités de certains tissus cancéreux pour certains tissus « hôtes »:

- métastases osseuses des cancers de la prostate du sein, de la thyroïde, du rein,
- métastases cérébrales des cancers bronchiques,
- métastases ovariennes des cancers gastriques.

Les cellules malignes essaient dans l'organisme par les vaisseaux lymphatiques et/ou les vaisseaux sanguins formant ainsi les métastases

(b) Voies métastatiques

Une fois l'invasion du tissu voisin réalisée par le dépassement de la membrane basale, les cellules cancéreuses vont pouvoir disséminer par deux voies :

- la voie lymphatique, par l'intermédiaire du drainage lymphatique du tissu concerné, aboutissant à des adénopathies satellites. L'aboutissement final de cette invasion est le canal thoracique, et la circulation sanguine
- la voie sanguine, avec une dissémination directe vers les organes filtres, puis, s'ils sont dépassés, vers tous les organes.

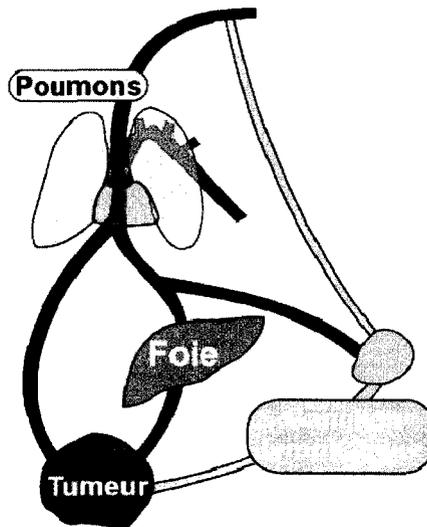


Figure 12 : Schéma des principales voies métastatiques.

Source: <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

L'observation clinique montre que certaines tumeurs métastasent préférentiellement vers certains sites. Ceci peut s'expliquer parfois simplement par le rôle filtre apparent de certains organes (foie, poumons), ou site de premier passage des cellules tumorales ; cependant, certains organes plus spécifiquement atteints (os, cerveau, surrénales) font penser qu'il existe des récepteurs spécifiques impliqués pour la constitution de ces métastases.

Tumeur primitive	Sites habituels des métastases
Rein	Poumon, Os, Surrénale

Tumeur primitive	Sites habituels des métastases
Intestin	Foie
Prostate	Os
Poumon (petites cellules)	Cerveau, Foie, Moelle osseuse
Mélanome	Foie, Cerveau, Intestin
Neuroblastome	Foie, Surrénale
Sein	Os, Cerveau, Surrénale, Poumons, Foie
Thyroïde	Os, Poumon

Tableau 2 : Sites métastatiques préférentiels en fonction de la localisation initiale.

L'arrêt des cellules cancéreuses dans la circulation fait appel à des molécules d'adhésion différentes de celles décrites au moment de l'invasion tumorale. Ces molécules permettent aux cellules d'interagir avec l'endothélium vasculaire et de traverser la membrane. Plusieurs types de molécules semblent avoir un rôle important.

(c) Types de métastases

(i) Métastases ganglionnaires

Les cellules cancéreuses détachées de la tumeur primitive traversent la paroi des vaisseaux lymphatiques, se retrouvent dans les vaisseaux et vont être véhiculées par la lymphe. Le courant lymphatique les conduit d'abord à des ganglions lymphatiques. Ceux-ci se conduisent comme un filtre mécanique et comme un organe immunitaire qui peut détruire certaines cellules. Les cellules peuvent donc :

- Etre détruites,
- S'arrêter dans le ganglion et s'y développer pour donner un foyer tumoral secondaire qui pourra à son tour libérer de nouvelles cellules pour aller plus loin,
- Traverser le ganglion sans s'y arrêter et aller plus loin.

Avec ou sans étape ganglionnaire, les cellules suivent le courant lymphatique et vont ainsi rejoindre le courant sanguin.

(ii) Métastases viscérales

Après le relais lymphatique ou directement à la périphérie de la tumeur (après pénétration dans de petites veines issues généralement de l'angiogenèse) les cellules cancéreuses se retrouvent dans le courant sanguin et envahissent les organes qu'elles vont rencontrer : ce sont les métastases viscérales (métastases hépatiques, etc.)

(d) Processus métastatique

(i) Voie sanguine

Une cellule tumorale, pour migrer à distance de son origine, à travers les vaisseaux, doit pouvoir les pénétrer. Dans les tumeurs expérimentales, on ne voit pas survenir de métastases avant la néo-vascularisation. Il y a une corrélation entre le pouvoir métastatique des cellules tumorales et l'importance de la vascularisation de la tumeur primitive. Les cellules tumorales pénètrent à travers les capillaires de la néo-vascularisation qui seraient moins étanches que les capillaires normaux.

Au niveau de la croissance capillaire existent tous les enzymes normaux nécessaires à la migration des cellules endothéliales, et notamment ceux nécessaires à la dissolution de la membrane basale des vaisseaux. Mises à profit par les cellules tumorales, elles permettent à celles-ci de migrer.

Les clones métastatiques migrent à partir de la tumeur initiale. Au niveau du site métastatique, certaines sont capables de stimuler les cellules endothéliales de l'hôte, et ainsi de se

développer. *In vivo*, chez l'homme, certains clones métastatiques restent quiescents pendant de nombreuses années (expliquant ainsi les métastases de survenue très tardives).

Les mélanomes de moins de 0,76 mm d'épaisseur ne métastasent pratiquement jamais. Ils restent dans l'épiderme, en dehors de la membrane basale, à distance du derme bien vascularisé. Les mélanomes plus épais sont associés à une néo-vascularisation au niveau du derme, avec souvent des images de cellules tumorales entourant les néo-vaisseaux capillaires. Ils ont alors acquis un pouvoir métastatique important.

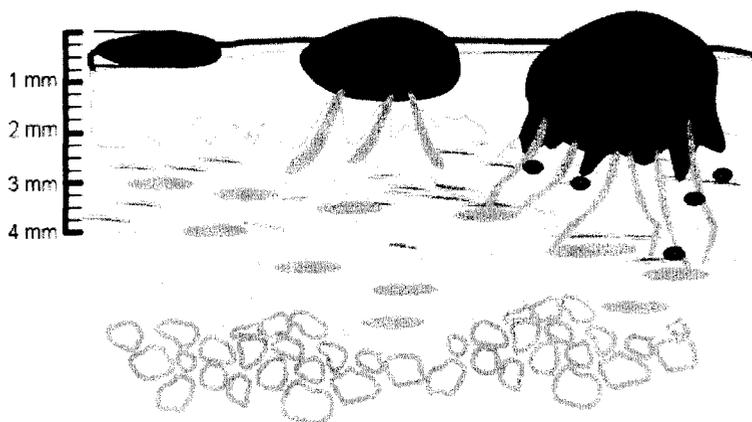


Figure 13 : Schéma d'évolution d'un mélanome malin.

A gauche, il s'agit d'une forme non profonde, mesurant moins de 0,76 mm d'épaisseur, sans vascularisation et avec un risque faible de métastase. A droite, l'épaisseur dépasse 3 mm. De nombreux vaisseaux irriguent la tumeur, et des cellules métastatiques disséminent dans le derme et à distance. Source: <http://www.baclesses.fr/cours/fondamentale/>.

Une observation analogue peut être faite au niveau des cancers *in situ* du col utérin qui évoluent vers des cancers micro invasifs.

(ii) Voie lymphatique

On ne trouve pas de néo-vaisseaux lymphatiques dans les tumeurs cancéreuses primitives. Les tumeurs ne semblent pas capables d'induire une angiogenèse lymphatique. La lymphe est exsudée à partir des nouveaux vaisseaux artériolaires de la tumeur, moins étanches que les capillaires normaux, à un endroit où la pression intra-capillaire provoquée par la prolifération tumorale est forte. Les cellules cancéreuses suivent le trajet de la lymphe, et atteignent ainsi les ganglions lymphatiques qui drainent normalement l'organe.

(e) Phénomène de dormance

Le phénomène de 'dormance' constitue encore une énigme. On ne sait pas encore exactement pourquoi certaines cellules métastatiques (c'est-à-dire ayant acquis certains gènes de l'angiogenèse pour quitter leur lieu initial de croissance) ne se développent-elles pas à leur site métastatique, n'induisant plus d'angiogenèse, pendant des mois ou des années.

La dormance ne signifie pas l'absence de prolifération. Le taux de prolifération des cellules de métastases dormantes est identique à celui des cellules des métastases actives, mais on observe un taux plus important d'apoptose.

Grâce aux techniques de biologie moléculaire, en période péri-opératoire, on met souvent en évidence de nombreuses cellules malignes circulant dans le sang. Cependant, cette observation n'est pas toujours corrélée avec le développement de métastases décelables dans les mois ou années qui suivent l'intervention.

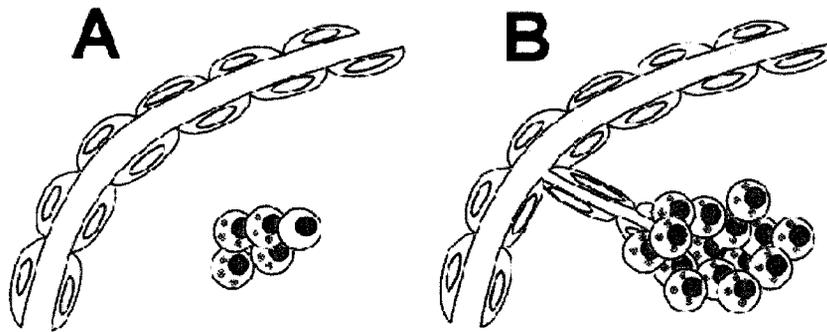


Figure 14 Essai d'explication du phénomène de 'dormance' et des métastases.

En A, les cellules métastatiques n'ont pas le pouvoir angiogène : elles se multiplient activement, mais, du fait de l'hypoxie et de la dénutrition, entrent en apoptose.

En B, au contraire, les cellules métastatiques entraînent une néo-vascularisation et peuvent se développer en clones autonomes.

Source: <http://www.baclessse.fr/cours/fondamentale/>.

De même, des métastases peuvent survenir de très nombreuses années après que la tumeur primitive a été apparemment guérie. Le temps de doublement cellulaire ne suffit pas toujours à expliquer cette latence dans l'évolution.

L'absence de corrélation absolue entre cellules circulantes et métastases et le phénomène de 'dormance' pourraient être dus à l'absence de pouvoir angiogène de ces cellules métastatiques. Certes, elles se multiplient localement, au siège de leur métastase, mais les cellules filles, ne provoquant pas de néo-vascularisation, meurent par apoptose. Lorsqu'elles acquièrent le pouvoir angiogène, elles se développent en métastase agressive.

(f) Inefficacité du processus métastatique

La capacité des cellules cancéreuses à former des métastases est un processus très inefficace. Des échantillons de sang, prélevés pendant ou juste après une intervention chirurgicale, peuvent montrer la présence très fréquente et en nombre important de cellules tumorales, qui y circulent. Bien que la présence de cellules malignes circulantes semble à première vue être un facteur de mauvais pronostic, il n'a pas été démontré une corrélation avec le développement de métastases. Expérimentalement, on connaît des tumeurs ovariennes murines qui libèrent près de 1 million de cellules vivantes par 24 heures dans la circulation, sans que la souris ne développe de métastases. De même, dans le cancer expérimental pulmonaire de Lewis, ce sont des centaines de millions de cellules qui migrent dans les artères pulmonaires, avec seulement la production de moins de cents îlots métastatiques dans les poumons

Une fois dans la circulation, on observe la mort de la plus grande majorité des cellules cancéreuses qui migrent. Si on injecte des cellules cancéreuses radioactives à un animal, on constate que le filtre pulmonaire retient et détruit les cellules cancéreuses. Il semble que les réseaux lymphatique et surtout vasculaire sont des milieux très difficiles pour les cellules qui ne sont pas prévues à l'origine pour y vivre. De nombreux mécanismes semblent impliqués dans cette mort cellulaire :

- stress mécanique
- mauvaise nutrition
- toxicité de la concentration en oxygène.

Les cellules spécifiques de l'immunité semblent aussi impliquées : T lymphocytes, polynucléaires, macrophages, cellules tueuses (Natural Killer cells). Chez ces animaux, on

observe une relation directe entre le nombre de T lymphocytes spécifiques et la protection contre les métastases, et à l'inverse l'action délétère des médicaments immunosuppresseurs.

6. Bilan

Il faut retenir que dans ses causes, son expression et sa vitesse d'évolution pour chaque patient, le cancer est très variable. De même que la connaissance des phénomènes météorologique ne permet pas de prédire le temps longtemps à l'avance, toutes les connaissances médicales ne suffisent pas actuellement à pouvoir prédire patient par patient, avec précision et robustesse l'envahissement microscopique, ni de pouvoir prédire la vitesse d'évolution, ce qui conduit à prendre de grandes marges dans le traitement pour espérer contrôler la maladie. La difficulté est d'autant plus grande que si en météorologie les principes de bases régissant l'évolution atmosphérique sont des lois physique simples, le domaine de calcul toujours le même (la terre) et identifiable; en cancérologie, les principes régissant l'évolution d'une tumeur sont beaucoup plus évolués, chaque patient est différent et les outils d'imagerie disponibles ne permettent pas de sondés le terrain autant que souhaité.

Pour résumer l'apparition et l'évolution d'une tumeur de manière synthétique, on peut classer les étapes en trois grands groupes :

- La cancérogenèse, qui comprend les étapes d'initiation tumorale, de promotion et de progression
- L'évolution dans l'organisme de la tumeur, qui comprend l'angiogenèse, l'invasion locale, la circulation intra vasculaire et la formation de métastases
- Enfin la relation de la tumeur vis-à-vis de la thérapeutique : les cellules et le tissu tumoral acquièrent une résistance de plus en plus grandes aux agressions extérieures.

Etape	Mécanismes possibles
Initiation tumorale	Atteinte par un carcinogène, Activation ou désactivation d'un oncogène, Réarrangement chromosomique
Promotion et progression	Instabilité génétique, Amplification des gènes, Perte ou mutation de gènes suppresseurs
Prolifération incontrôlée	Fabrication autocrine de facteurs de croissance, Mauvaise régulation des récepteurs, Transmission anarchique du signal
Angiogenèse	Fabrication de facteurs de croissance angiogènes
Invasion locale	Facteurs chimiotactiques, Facteurs autocrines de motricité, Récepteurs d'adhésion, Augmentation de l'activité des enzymes lytiques, Perte d'expression des inhibiteurs des protéases
Circulation des cellules tumorales et arrêt dans les micro-vaisseaux	Agrégation des cellules tumorales Interactions avec fibrine, plaquettes, facteurs de la coagulation, Interactions avec récepteurs laminines Récepteurs pour laminine, et collagène Enzymes lytiques
Formation de colonies métastatiques	Récepteurs pour facteurs de croissance, Facteurs angiogénique, Mutation ou perte de gènes suppresseurs de métastase

Etape	Mécanismes possibles
Evasion des défenses de l'organisme Résistance au traitement	Résistance aux cellules destructrices de l'hôte (Natural Killer, T Lymphocytes activés), Acquisition de la résistance aux drogues (gènes spécifiques)

Tableau 3 : Etapes de la formation et de la croissance tumorale.

D'un point de vue traitement, plus le diagnostic est effectué tôt, plus le traitement a de chances de réussir, notamment à cause des phénomènes métastatiques :

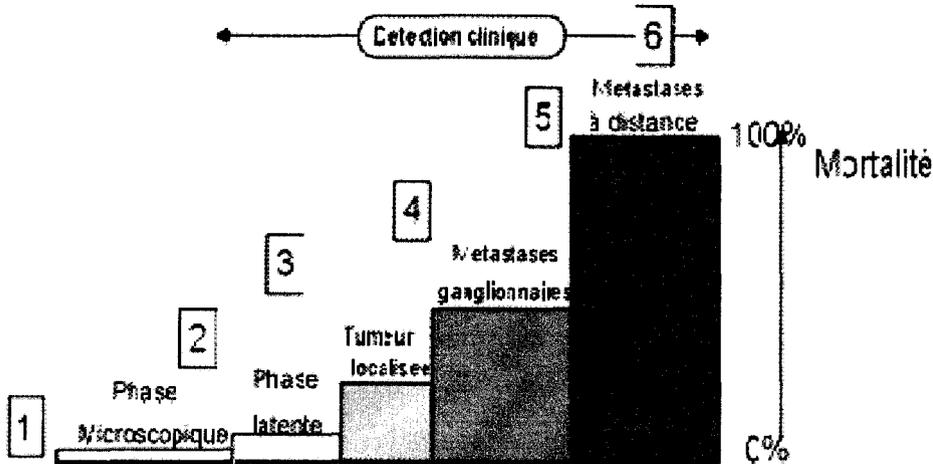


Figure 15 : Corrélation entre les chances de survies et la précocité du diagnostique.

Source: <http://www.baclessse.fr/cours/fondamentale/>.

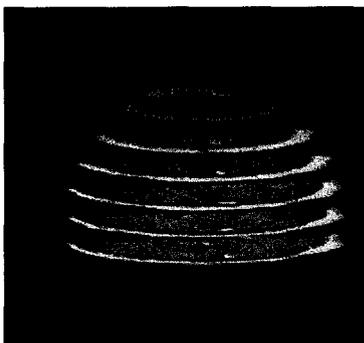
C. Les outils de diagnostic et de visualisation

1. Imagerie

L'imagerie dans le domaine du traitement des tumeurs permet à la fois de détecter une tumeur, de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'un cancer. Elle permet aussi de localiser avec précision (imagerie 3D) une tumeur en vue de son traitement par radiothérapie, curiethérapie ou chirurgie. La principale limite de l'imagerie est qu'elle ne permet pas de détecter les petites masses tumorales (on considère classiquement que la tumeur entre en phase clinique lorsqu'elle comporte environ 10^9 cellules), et a fortiori de détecter des cellules tumorales isolées. Les différentes modalités d'imagerie ne se substituent donc pas aux autres outils de diagnostic (symptômes classiques, marqueurs tumoraux, etc.) mais en sont des compléments indispensables.

La deuxième limite que nous étudierons en détail plus loin vient du fait que les accélérateurs utilisés en radiothérapie ne sont généralement pas couplés à des imageurs 3D. Lors du passage du patient de l'imageur à l'accélérateur, le repositionnement se fait généralement uniquement à partir de faisceaux laser marquant l'isocentre des appareils et de marqueurs placés généralement sur la peau du patient. Si les accélérateurs et les imageurs 3D sont individuellement précis, l'ensemble {accélérateur ; imageur} fait apparaître des incertitudes qui peuvent être de l'ordre du centimètre.

L'imagerie tomographique correspond à l'étude en coupes du corps humain. Elle a pour but de réaliser des images, correspondant chacune à une tranche du corps, afin de visualiser les structures anatomiques. Lors d'une acquisition, l'imageur fournit une série de coupes en général parallèles.



Série de coupes anatomiques (IRM)

Chaque image correspond à une tranche d'épaisseur non nulle. Chaque pixel de l'image correspond, en fait, un élément de volume de l'espace observé, appelé voxel. Chaque voxel est associé un niveau de gris $g(i, j, k)$ qui résulte de l'intégration des informations effectuée par l'imagerie idéalement sur le volume du voxel.

a) Imagerie anatomique

(1) Le scanner

Historiquement le scanner est la première modalité d'imagerie 3D fabriquée (hors échographie), et reste aujourd'hui la référence dans le protocole de traitement par radiothérapie. Pour l'acquisition d'un volume, les TDM conventionnels travaillent coupe par coupe. Certains scanners de nouvelle génération, dit spiralés, travaillent à rotation continue et en mode spiralé, permettent d'acquérir tout un volume en un seul balayage, ce qui leur permet d'être beaucoup plus rapides.

En dehors de cette rapidité, les principaux avantages du scanner, sont de conserver fidèlement la géométrie de l'objet observé (il n'y a pas de déformation globale du volume), et de permettre d'obtenir la densité électronique des tissus, ce qui sert au calcul de dose pour la radiothérapie.

Les inconvénients sont notamment un moins bon contraste des tissus mous que l'IRM, et le fait que ce soit un examen relativement irradiant (rayons X).

(2) L'IRM

L'IRM possède de nombreux avantages par rapport à la TDM. Elle n'irradie pas le patient, et donne aussi d'avantage de contraste entre les tissus mous, ce qui permet de mieux distinguer les tumeurs.

L'IRM permet aussi de faire plusieurs types de séquences (pondération T1 ou T2, densité de protons, etc.) suivant que l'on souhaite faire ressortir différentes caractéristiques de la région étudiée.

Pourtant, l'IRM ne s'est pas imposée en routine clinique seule, mais uniquement en complément de la TDM. La principale raison évoquée est que pour faire le calcul de dose, il est habituel de prendre en considération la densité des tissus, qui n'est pas donnée par l'IRM. Néanmoins, des études récentes montrent que l'erreur dans le calcul de dose est petite (3%) si on ne prend pas en compte la densité des tissus, et minime (1%) si l'on assigne à l'os une densité globale approximative ([Pasquier 2005, 2004b, 2004]). D'autre part nous montrerons que ces deux erreurs sont négligeables devant celles engendrées par l'erreur de positionnement.

Les autres raisons pour lesquelles l'IRM ne s'est pas imposée en routine clinique sont nombreuses :

- la durée de certaines séquences peut être rédhibitoire pour certains patients, et les mouvements des patients durant la séquence peuvent générer des artefacts rédhibitoires.
- la très grande sensibilité aux mouvements de toutes sortes (en particulier périodiques respiratoires et vasculaires) entraîne une majoration des artefacts sur les machines de

champ élevé qui devraient offrir le meilleur rapport signal/bruit et la meilleure résolution anatomique

- en France, la non disponibilité des appareils.

b) L'imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle prend une place de plus en plus grande en radiothérapie, soit pour évaluer son efficacité, soit pour mieux définir les volumes à irradier. Ces méthodes permettent de suivre en continu le devenir d'une molécule, dite « traceuse », couplée à un isotope radioactif, rendant possible l'exploration de fonctions tissulaires et cellulaires. La limitation principale de ces techniques tient à une faible résolution spatiale (3 à 5 millimètres), ainsi qu'au fait que les traceurs peuvent ne pas être assez spécifique (en fonction de l'application souhaitée).

L'imagerie fonctionnelle pourrait par exemple être utilisée pour estimer la vascularisation ou l'oxygénation tumorale.

(1) IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle a deux principales indications: la spectroscopie (prostate, cerveau) et aussi la définition des différentes aires cérébrales avant chirurgie. Mais aujourd'hui l'IRM fonctionnelle n'est pas directement utilisée pour tenter d'estimer l'envahissement microscopique. L'IRM spectroscopique peut également apporter des informations essentielles pour la définition du volume cible de surimpression.

(2) TEP (Tomographie d'Emission de Positons)

La TEP (ou PET) est une imagerie invasive, puisqu'elle nécessite d'administrer au patient un produit radioactif. Sa toxicité n'est pas très élevée: le rayonnement reçu est faible et est comparable à celui de trois radiographies des poumons. Les radios pharmaceutiques ainsi injectés au patient sont constitués :

- d'une molécule transporteuse, ou vecteur. C'est une molécule ayant un tropisme particulier pour un organe ou une pathologie.
- d'un marqueur ou traceur. C'est le radio isotope qui, fixé ou complexé sur le vecteur, permet de donner la répartition spatiale du couple par mesure externe des rayonnements émis.

Après injection du traceur, la TEP formera un volume où le niveau de gris des voxels sera proportionnel à la densité du traceur au point correspondant. Ainsi les images de PET seront différentes suivant le traceur utilisé. Pour repérer les cellules tumorales, il suffirait ainsi d'avoir un traceur qui se fixe uniquement sur celles-ci. Bien sûr, un tel traceur n'existe pas, et tout l'objectif des recherches actuelles est de trouver et valider des traceurs qui se fixent le plus spécifiquement possible sur les tumeurs.

La division généralement rapide des cellules cancéreuses suppose un apport énergétique accru, fourni quasi exclusivement par le glucose contenu dans le sang. Le traceur le plus couramment utilisé est donc un analogue du glucose : le FDG ou Fluoro-2-déoxy-D-glucose.

La demi-vie des traceurs étant très brèves (moins de deux heures pour le FDG), le lieu de fabrication de l'isotope ne doit pas être trop éloigné de son lieu d'utilisation. Par ailleurs, des délais entre l'examen et les traitements doivent impérativement être respectés :

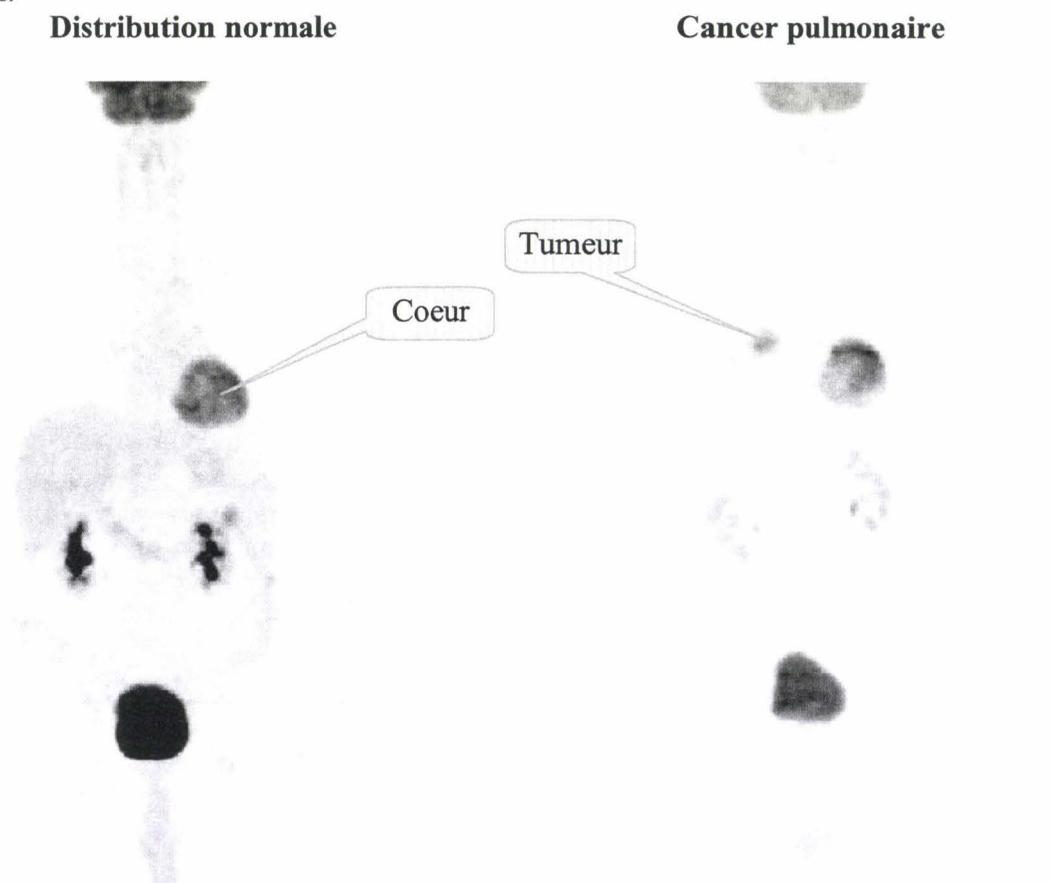
- de 2 à 4 semaines pour une chimiothérapie,
- de 2 mois pour une radiothérapie,
- de 4 à 6 mois pour une chirurgie

Depuis quelques années, des appareils hybrides associent TEP et TDM afin de fournir simultanément les informations fonctionnelles provenant de la TEP et les structures anatomiques mesurées au moyen de la TDM.

(a) Utilisation du FDG

Le FDG étant un analogue du glucose, il se fixe naturellement au niveau des muscles, du cerveau, du cœur, de la vessie et des reins. Dans notre cas l'objectif étant de détecter et localiser les cellules tumorales, il faut minimiser la fixation du FDG au niveau de ces organes. Pour cela, il est recommandé que le patient trouve la position la plus confortable possible, ne parle pas et garde les paupières fermées. On remarquera que du fait de ces caractéristiques, le FDG n'est pas un bon candidat pour détecter les tumeurs dans ces organes ci.

Les cellules tumorales métabolisent le glucose beaucoup plus que les cellules normales. En conséquence, le FDG permet de localiser les inflammations, lésions, tumeurs et métastases. La concentration en FDG a une relation avec le degré de malignité. Par conséquent, la TEP donne une indication du degré de malignité de la tumeur et de son activité. Elle permet donc de différencier la cicatrice post-opératoire, de la nécrose ou de la récurrence. Elle est ainsi très utile pour savoir si la tumeur récurrente est en progression ou bien si elle est à son stade maximal.



(b) Autres marqueurs

Beaucoup de traceurs en sont actuellement en évaluation en vue d'envisager à plus ou moins long terme une utilisation en routine clinique. L'EGFR pourrait permettre une prédiction de la réponse à la radiothérapie dans des modèles animaux expérimentaux. La FLT (fluorothymidine marquée au fluor 18) pourrait permettre l'évaluation *in vivo* de la prolifération cellulaire résiduelle en cours de radiothérapie.

L'estimation de la vascularisation et de l'oxygénation tumorale par l'imagerie pourrait permettre de sélectionner les patients les plus à même de recevoir un radio – sensibilisant des cellules hypoxiques, d'évaluer la réponse à un traitement anti angiogénique et/ou permettre également de délivrer un complément de dose sur les zones hypoxiques. Si la vascularisation

tumorale peut être appréciée par l'IRM, l'oxygénation tumorale peut s'étudier avec le MISO (fluoroimidazole marqué au fluor) ou avec le IAZA (iodoazomycin arabinoside marqué à l'iode 123).

2. Le retour d'informations pour améliorer le traitement

a) Les classifications

Une des grosses difficultés du domaine médical, est que de nombreuses données ne sont pas accessibles à la mesure en routine clinique, et que beaucoup d'expérimentations ne sont pas éthiquement possibles. Il est donc important de récupérer le maximum des informations disponibles à chaque fois que c'est possible, et de pouvoir comparer les données issues de différents centres. Pour optimiser la comparaison des informations, des classifications ont été définies.

Les objectifs de la classification des tumeurs sont notamment :

- comparer le malade avec des groupes de références, afin d'utiliser la thérapeutique adaptée,
- comparer les résultats thérapeutiques entre groupes de malades relativement homogènes,
- permettre l'évaluation des différentes thérapeutiques disponibles.

Les classifications doivent se baser sur des données objectives, faciles à comprendre et à mettre en pratique par tous les intervenants. Pour la classification des tumeurs, on peut prendre en compte :

- l'envahissement local,
- l'envahissement à distance,
- le type histologique et éventuellement des grades spécifiques à ce type de cancer,
- éventuellement divers marqueurs tumoraux,
- l'état général du malade.

Plusieurs classifications existent, celle de référence a été initiée peu après la seconde guerre mondiale, par le Pr. Pierre Denoix qui a proposé la classification dite TNM. Elle regroupe l'atteinte locale (ou T), ganglionnaire (ou N) et métastatique (ou M). On constate déjà que si cette classification est facile à comprendre, elle n'est pas parfaitement objective. En effet si l'atteinte locale est relativement facile à évaluer, les atteintes ganglionnaire et métastatique sont très incertaines et dépendent beaucoup des outils de diagnostics disponibles et/ou utilisés. La surveillance clinique régulière permet de progresser dans la connaissance des facteurs pronostiques, l'intérêt de telle ou telle amélioration thérapeutique, la survenue des complications tardives, qui peuvent modifier le pronostic final. L'étude rétrospective permet ainsi d'ajuster la thérapeutique, et de définir des arbres de décision, dont chaque nœud est idéalement motivé par les résultats observés. Cette définition de protocole nécessite à la fois :

- une mise à jour continue de ses connaissances issues de la littérature scientifique,
- une grande précision dans la méthodologie de rédaction du protocole,
- une rigueur constante dans l'application quotidienne des protocoles définis,
- une participation aussi fréquente que possible aux essais thérapeutiques,
- une régularité bien organisée dans le suivi post thérapeutique,
- une exhaustivité volontariste et permanente dans la collecte et la présentation des résultats.

Pour pouvoir comparer les données images de différents patients, on utilise des atlas qui permettent notamment de comparer les localisations anatomiques des tumeurs. Ils permettent de transformer des données « images » qui sont lourdes à stocker et à interpréter, en données « linguistique ».

(1) *Notion de stade*

Une première classification par stades a été proposée initialement. Le schéma suivant sert de trame à cette classification :

Stade	Description
Stade 0	Cancer <i>in situ</i> (non invasif)
Stade 1	Invasion très localisée, sans métastases à distance
Stade 2	Extension limitée localement et/ou atteinte ganglionnaire satellite minime
Stade 3	Atteinte locale importante et/ou atteinte ganglionnaire satellite majeure
Stade 4	Tumeur avancée localement et/ou métastases à distance

Tableau 4 : Classification par stades.

Différentes classifications selon les organes ont aussi été proposées.

(2) Le système TNM

Le système de classification universellement reconnu est le système TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), dont la dernière version date de 1997. Dans le bilan d'extension, l'atteinte locale est classifiée par la lettre T, les métastases ganglionnaires régionales sont classifiées par la lettre N, les métastases à distance par la lettre M. Il s'agit d'une description standardisée qui relie l'extension de la tumeur au pronostic. En fait, le système TNM se subdivise en deux : la stadification clinique pré thérapeutique, désignée par «TNM» ou «cTNM» (c pour clinique), et la stadification anatomopathologique et post chirurgicale désignée par « pTNM » (p: pathologique). L'estimation du pronostic est bien sûr meilleure avec le pTNM qu'avec le cTNM, mais n'est bien sûr possible qu'en cas de chirurgie. En cas de radiothérapie sans chirurgie la classification est donc bien moins précise. La stadification n'est cependant qu'un outil dont il faut connaître les limites. La sensibilité des examens utilisés pour détecter une masse tumorale n'est pas de 100 % (les faux négatifs). Toutes les images anormales mises en évidence par ces examens ne correspondent pas forcément à une lésion métastatique dans 100 % des cas (les faux positifs). De plus, les outils de diagnostic utilisés ne sont pas forcément les mêmes (IRM, TDM, TEP, ganglions sentinelles, etc.) et, même s'il existe des guides de bonnes pratiques, la rigueur avec laquelle le bilan pré-thérapeutique est réalisé est variable. Par exemple les coupes de scanner peuvent être espacées de moins de 1 cm à plusieurs cm. L'anatomopathologiste peut ne prélever que les ganglions suspects ou prélever de façon systématique un bloc entier de tissu. La stadification TNM sert néanmoins de ligne directrice pour le choix thérapeutique. Mais l'indication thérapeutique doit être adaptée au patient.

Facteur	Description
T	Tumeur primitive
Tx	renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	tumeur primitive indétectable
Tis	carcinome <i>in situ</i>
T1, 2, 3, 4	augmentation de la taille et/ou de l'extension locale de la tumeur primitive
N	ganglions régionaux
Nx	renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	absence de métastase ganglionnaire
N1, 2, 3	nombre croissant de ganglions envahis
M	métastases à distance
Mx	renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	absence de métastases
M1	présence de métastases. Le site métastatique peut être précisé.

Tableau 5 : Classification TNM générale.

Les classifications TNM sont spécialisées à chaque type de cancer, par exemple pour le cancer du sein on a la classification suivante:

Facteur	Description	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive	
T0	Pas de signe de tumeur primitive	
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : carcinome intracanaulaire, ou carcinome lobulaire <i>in situ</i> , ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable	
T1	tumeur inférieure à 2 cm dans son plus grand diamètre	
	T1mic	Micro-invasion inférieure à 0,1 cm dans son plus grand diamètre
	T1a	tumeur entre 0,1 cm et 0,5 cm dans son plus grand diamètre
	T1b	tumeur entre 0,5 cm et 1 cm dans son plus grand diamètre
	T1c	tumeur entre 1 cm et 2 cm dans son plus grand diamètre
T2	tumeur entre 2 cm et 5 cm dans son plus grand diamètre	
T3	tumeur supérieure à 5 cm dans son plus grand diamètre	
T4	tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau (la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral)	
	T4a	Extension à la paroi thoracique
	T4b	Œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
	T4c	A la fois 4a et 4b
	T4d	Carcinome inflammatoire
Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)	

Facteur	Description	
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional	
N1	Ganglions axillaires homo-latéraux mobiles	
N2	Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures	
N3	Ganglions mammaires internes homolatéraux	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance	
M0	Absence de métastases à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	
	La catégorie M1 peut être subdivisée selon les rubriques suivantes :	
	<i>Pulmonaire</i>	Médullaire
	<i>Osseuse</i>	Pleurale
	<i>Hépatique</i>	Péritonéale
	<i>Surrénalienne</i>	Cutanée
	<i>Cérébrale</i>	Lymphatiques (ganglions)
	<i>Autres</i>	

Tableau 6 : Classification TNM pour les tumeurs au sein.

(3) Atlas

Le système TNM permet essentiellement de faire une classification qui permet de relier un patient particulier à une classe de malade, et ainsi de faire un premier choix de traitement pour le patient. En radiothérapie, la difficulté est de réduire au maximum la zone irradiée pour préserver les tissus sains, tout en contrôlant la maladie. Si le système TNM permet de classer les patients, cette classification est peut être trop grossière pour améliorer de manière significative le ratio contrôle sur complication. De plus, si l'envahissement local est une donnée mesurable, et qui peut être considérée comme objective, les envahissements ganglionnaires et métastatiques sont beaucoup plus difficiles à évaluer. Il faut donc des outils en amont du système TNM pour arriver à évaluer ces envahissements à distance.

On a vu que l'imagerie scanner et l'IRM ne permettent de détecter que les volumes tumoraux suffisamment important. D'une part pour contrôler la maladie, il faut pouvoir supprimer toutes les cellules cancéreuses, et en particulier celles isolées. D'autre part, de même que les cancers sont généralement d'origine monoclonale, l'envahissement ganglionnaire ou métastatique commence par la migration et la fixation d'une seule cellule dans un ganglion ou un organe.

Nous verrons ultérieurement les modèles mathématiques qui tentent d'évaluer le risque d'envahissement à distance en fonction de différents paramètres. Mais pour nombre de ces modèles, une des informations les plus importantes est la localisation de la tumeur initiale. Par exemple, pour les cancers du sein, le risque d'envahissement de la zone ganglionnaire axillaire n'est pas la même suivant que la tumeur est localisée au centre ou au bord. Chaque patient ayant des caractéristiques morphologiques différentes, ils faut des modèles/atlas permettant de relier les différents patients entre eux, permettant de passer des données images propres à chaque patient, à des données symboliques, anatomiques normées.

Par exemple en ORL, on peut utiliser l'atlas TNM ou la classification de Robbins :

<i>Atlas TNM</i>		<i>Classification de Robbins</i>	
<i>Groupe</i>	<i>Terminologie</i>	<i>Niveau</i>	<i>Terminologie</i>
1	Ganglions sous-mentonniers	Ia	Groupe sous-mentonnier
2	Ganglions sous-maxillaires	Ib	Groupe sous-maxillaire
3	Ganglions jugulaires supérieurs	II	Groupe jugulaire supérieur
4	Ganglions jugulaires moyens	III	Groupe jugulaire moyen
5	Ganglions jugulaires inférieurs	IV	Groupe jugulaire inférieur
6	Ganglions cervicaux postérieurs associés au nerf spinal accessoire	V	Groupe du triangle postérieur
7	Ganglions sus-claviculaires	V	Groupe du triangle postérieur
8	Ganglions préaryngés et paratrachéaux	VI	Groupe du compartiment antérieur
9	Ganglions rétroaryngés	-	-
10	Ganglions parotidiens	-	-
11	Ganglions jugaux	-	-
12	Ganglions retroauriculaires et occipitaux	-	-

Figure 17 : Classification des ganglions du cou.

L'intérêt d'utiliser ce type de classification est double:

- d'une part, ces différents niveaux de classification peuvent être déterminés sans ambiguïtés grâce à des repères anatomiques fixes bien définis, ce qui permet de comparer sans ambiguïtés différents patients entre eux.
- d'autre part, ces classifications, où chaque niveau correspond à un groupe ganglionnaire, se justifient aussi d'un point de vue clinique et histoire naturelle des cancers. Chaque niveau correspond à une zone qui a plus ou moins de chance d'être envahie (suivant la localisation de la tumeur souche et son grade essentiellement)

b) Epidémiologie

L'épidémiologie est l'étude des variations de fréquence d'une maladie parmi les groupes de population, et des facteurs qui influencent ces variations. Son objectif principal est de mettre en évidence des causes de maladie, ce qui pourrait aboutir à des mesures de prévention.

Les études épidémiologiques se sont d'abord concentrées sur les maladies infectieuses, pour lesquelles les progrès thérapeutiques médicamenteux et les mesures de prévention et d'asepsie ont permis de faire progresser sensiblement les taux de guérison.

(1) Rappel historique

Dès 1700, le médecin napolitain Bernardino Ramazzini observait que le cancer du sein était plus fréquent chez les religieuses que chez les mères de famille. En 1775, Percivall Pott, à Londres, décrivait le cancer du scrotum des ramoneurs. D'autres associations furent ensuite décrites : cancer nasal et tabac prisé (Hill en 1761), usage de la pipe et cancer des lèvres (von Soemmering en 1795), cancer du poumon et travail dans les mines de fer (Harting et Hesse en 1879), cancer de vessie chez les ouvriers de l'aniline (Rehn en 1895).

(2) Généralités

On dénombre 278000 nouveaux cas de cancer en 2000 contre 160000 en 1980, soit une augmentation en nombre de nouveaux cas de plus de 70% (<http://www.fnclcc.fr/>). La France affiche la plus mauvaise mortalité prématurée d'Europe liée au cancer, en raison des comportements à risque (tabac, alcool, maladies professionnelles) et de la faiblesse de la prévention. Le cancer montre une grande variabilité de fréquence selon des facteurs aussi différents que l'âge, le sexe, la race, la classe socio-économique, le statut marital, l'origine géographique.

Dans de nombreux pays, on édite obligatoirement un certificat médical après le décès de chaque personne décrivant la cause du décès. Ceci permet d'avoir un retour d'un grand nombre d'informations sur l'état sanitaire d'un pays, son évolution dans le temps. En étudiant ces informations, par exemple en comparant différentes régions, et les caractéristiques propres à chacune, on peut espérer remonter aux facteurs de risque des cancers. L'étude de ces données sous différents angles permet de tirer de nombreux enseignements.

- L'étude de la mortalité par région permet de constituer des atlas de maladie. On peut par exemple constater en Basse Normandie un surnombre de décès par cancers oesophagiens ou des voies aéro-digestives supérieures dans le bocage virois et en Mayenne.
- L'étude dans le temps des certificats de décès permet de constater une augmentation du nombre de cancers du poumon (cancer difficile à guérir à l'heure actuelle), aussi bien chez l'homme que chez la femme.

(3) Répartitions des cancers

Le cancer du poumon a tendance à devenir la première cause de mortalité par cancer, suivi de près par le cancer du colon, du sein et de la prostate. Dix localisations représentent près de 80% des cancers, et constituent les axes de recherche thérapeutique indispensables à un progrès sensible.

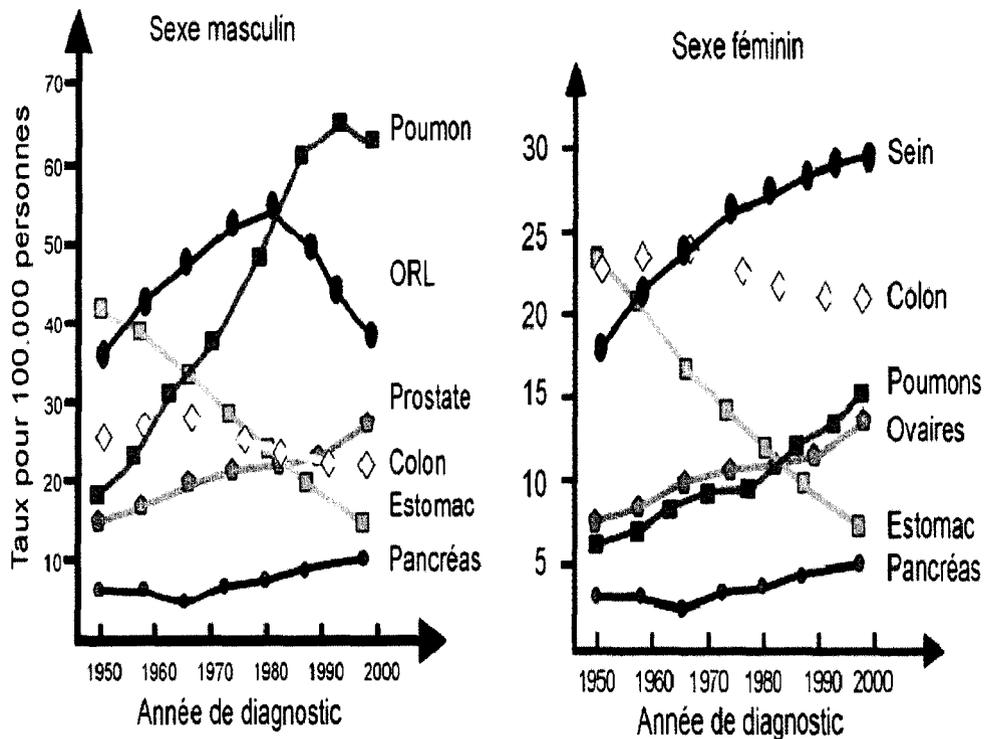


Figure 18 : Incidence de différents cancers.

Pour les hommes, on remarque l'augmentation importante des cancers du poumon. Pour les femmes, on remarquera l'augmentation constante des cancers du sein et de l'ovaire, et plus récemment des cancers du poumon. Source: <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

Il existe des variations évidentes entre les pays, par exemple un facteur 155 pour les mélanomes entre l'Australie et les pays noirs africains, 5 fois pour certaines leucémies. Les conditions d'environnement ainsi que les habitudes de vie sont probablement la cause de ces différences. Les migrants ont souvent un taux de cancers intermédiaire entre leur pays d'origine et leur pays d'accueil, et progressivement ont les mêmes cancers que leur pays d'accueil. L'exemple le plus typique est celui des japonais à Hawaii ou encore des mexicains aux Etats-Unis. Les japonaises, qui ont une incidence relativement faible de cancers du sein dans leur pays, ont un taux qui se rapproche de la moyenne américaine lorsqu'elles émigrent. Mais les ethnies ont aussi leur importance, ainsi que le montre les études de fréquence de cancers entre les populations blanche et noire aux Etats-Unis :

- La population américaine blanche (caucasiens) a plus de lymphomes, de leucémies, de tumeurs du testicule, du sein, de l'ovaire, du colon.
- La population afro-américaine a plus de myélomes, de cancers ORL, de cancers du col utérin et de la prostate.
- Les hispano-américains ont plus de cancers de l'estomac, du col de l'utérus, et des voies biliaires.

(4) Résultats épidémiologiques à travers quelques exemples

L'éthique interdit de soumettre (ou de soustraire) une population à un facteur éventuellement nocif (ou positif). On procède donc par observation prolongée de deux populations bien définies pour tirer des enseignements. L'épidémiologie, par les techniques d'enregistrement, mais surtout par les études analytiques qui en découlent, permet de soupçonner voire de démontrer le rôle pathogène d'un certain nombre de facteurs. Des critiques méthodologiques importantes sont souvent faites à ces études : par exemple si on étudie l'influence du tabagisme, on ne peut pas prouver qu'une prédisposition génétique au tabagisme n'est pas plus à l'origine du risque du cancer du poumon que le tabac lui même.

(a) Tabac et alcool

Néanmoins il y a une corrélation nette entre la consommation de cigarettes et le cancer du poumon. D'une part, on observe une augmentation conjointe (au temps de latence près) de la consommation de cigarettes et de l'incidence du cancer du poumon.

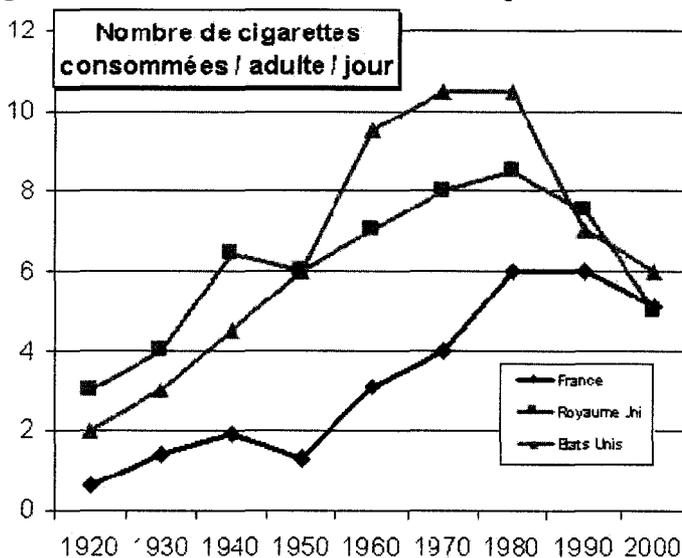


Figure 19 : Evolution de la consommation tabagique pour trois pays.

Source: <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

On observe aussi une nette corrélation entre le nombre de cigarettes fumées par jour et le risque de cancer du poumon :

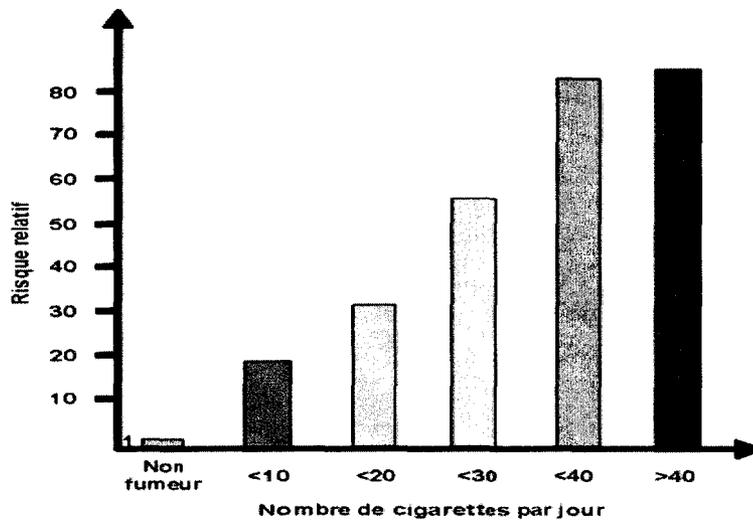


Figure 20 : Rapport entre le risque relatif de cancer du poumon et la consommation tabagique chiffrée en nombre de cigarettes.

Source: <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

La consommation d'alcool est un risque à lui tout seul, mais est doublement nocif quand il se conjugue avec le tabagisme.

(b) Facteurs professionnels

Les facteurs professionnels sont responsables d'environ 5% des morts par cancer. Le tableau suivant résume les données confirmées. Sauf pour l'arsenic et l'alcool, il a toujours été possible de reproduire ces cancers chez l'animal, par une exposition prolongée à ces facteurs déclenchants.

Métier	Agent cancérigène	Tumeur induite
Colorants Caoutchouc	Amines aromatiques	Vessie
Bâtiments, Chantier naval, Freins	Amiante	Poumon Mésothéliome
Industrie du Cadmium	Cadmium	Prostate
Mines d'Uranium	Irradiation	Poumons
Charbon Asphalte	Hydrocarbures polycycliques	Peau, Poumons
Fermiers Marins	Ultraviolets	Peau, Lèvres
Industrie du meuble	Poussière de bois	Sinus nasal

(c) Lipides et cancer du sein

Chez la femme, on observe aussi une nette corrélation entre la consommation de lipides et le risque de cancer du sein :

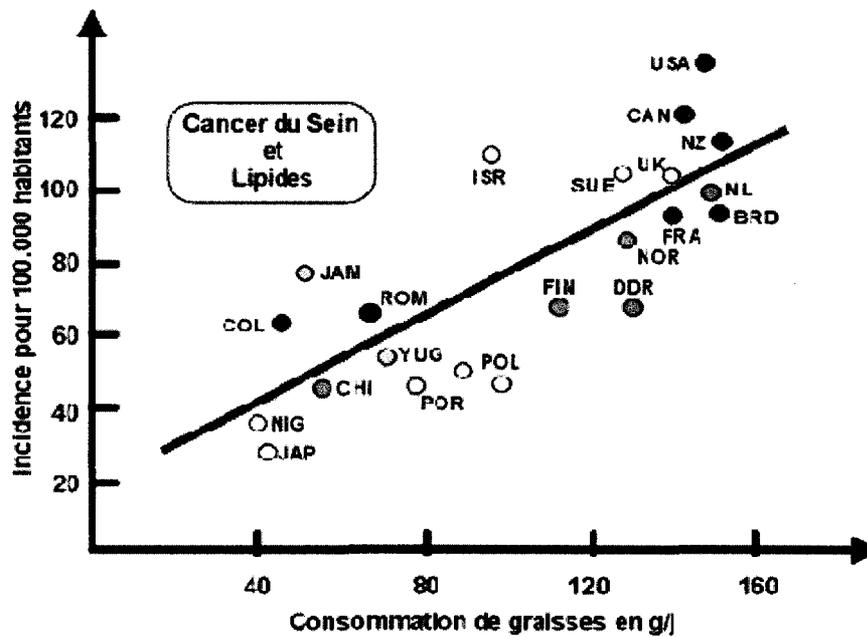


Figure 21 : Rapport entre la consommation en graisses et l'incidence du cancer du sein dans différents pays.

Source: <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

c) Evaluation du traitement de la tumeur et des séquelles

Nous avons vu que les progrès les plus significatifs de ces vingt dernières années ont semblé-t-il plus être enregistrés dans le domaine de la diminution des séquelles des traitements que dans le taux de survie. Mais s'il est relativement facile d'évaluer le taux de guérison, il est beaucoup plus complexe d'évaluer les conséquences d'un traitement. Les séquelles physiques et psychologiques de la maladie et des traitements ont été décrites pour toutes les localisations cancéreuses [2-5]. Mais l'impact sur la qualité de vie est moins bien documenté, notamment car il est difficile d'établir une échelle de mesure. Cette échelle doit prendre en compte les effets tardifs des séquelles physiques de la maladie et du traitement sur la qualité de vie, notamment dans les domaines psychologiques et sociaux. Or l'importance accordée à chaque domaine n'est pas identique pour chaque patient, ce qui prête à discussion :

- faut-il apprécier la prédominance pour un patient donné d'un domaine de la qualité de vie par rapport aux autres ?
- Certains symptômes ne sont pas synonyme pour certains patients d'une altération de la qualité de vie s'ils s'en accommodent, ces symptômes font-ils partie de la qualité de vie de ces patients ?

Des échelles pour la mesure des effets tardifs ont été mises au point et adaptées en français [8, 9]. L'échelle Soma-Lent (*late effects of normal tissues*) est intéressante car elle regroupe une évaluation « subjective » et une évaluation « objective » [9] : l'évaluation subjective correspond aux symptômes signalés par le patient et les signes objectifs sont consignés par le médecin après un examen clinique. L'évaluation est graduée selon l'importance ou l'intensité du symptôme, par exemple le grade 3 correspond à un impact négatif sur les activités quotidiennes. Cependant, ces échelles ne mesurent pas le ressenti des effets somatiques sur les différents aspects de la qualité de vie.

La mesure de la qualité de vie repose actuellement sur des échelles standardisées ou des entretiens semi-structurés qui explorent différents domaines intervenant dans la qualité de vie : l'autonomie, les symptômes physiques, les aspects psychologique, social, spirituel...

auxquels est ajoutée une mesure globale ou générale de la qualité de vie. À chaque domaine, y compris la mesure globale, est associé un score.

L'appréciation de la qualité de vie du cancéreux guéri pose aussi les problèmes méthodologiques habituels des questionnaires et de l'analyse de données non objective:

- les instruments de mesure utilisés pour la population générale (questionnaires génériques) sont-ils applicables ?
- Faut-il utiliser ceux des cancéreux en cours de traitement ? Comment traiter les données manquantes ?

(1) *Echelle SOMA LENT*

L'échelle SOMA-LENT est née d'un effort commun de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du Cancer (EORTC) et du groupe d'oncologie de thérapie radiologique (RTOG). Les questionnaires sont divisés en trois parties :

- données de bases (partie I),
- la partie subjective (partie II) remplie par les patients
- la partie objective (partie III) remplie par les médecins

(a) **Partie I**

On retrouve dans cette partie les informations génériques sur le patient, les circonstances de la découverte de la tumeur. Des informations permettant d'identifier la tumeur : type de tumeur, grade, localisation, métastases et la localisation de la tumeur primitive. Et enfin des informations sur les traitements utilisés : caractéristiques des chimiothérapie, radiothérapie, et/ou chirurgie.

(b) **Partie II (Subjectif)**

La partie subjective tente de décrire le ressenti du patient vis-à-vis de sa maladie, du traitement et des séquelles. C'est un QCM avec des réponses du type « jamais », « exceptionnellement », « de temps en temps » « souvent » si l'on parle de fréquence de troubles. Si l'on parle d'intensité d'un trouble, on aura des choix de réponses du type « pas du tout », « légèrement », « modérément », « sévère ».

(c) **Partie III (Objectif)**

La troisième partie est plus du domaine du diagnostique médical, et est remplie par le médecin. Elle porte sur les séquelles que peut avoir le patient. En ORL, les questions porteront par exemples sur les capacités respiratoires, la dentition (apparition de caries) ou sur l'état des glandes salivaires.

(2) *Autres échelles et enseignements*

Les autres instruments de mesure les plus courants sont le Rotterdam Check list [12], le Cares ou Cares-SF (*short form*) [13], moins employé aujourd'hui, le questionnaire QLQ-C 30 de l'EORTC [14] et le Fact de Cella [15]. Le système Fact dispose actuellement d'un choix plus grand de modules traduits en français [16] que l'EORTC.

La réalisation d'enquêtes chez le malade guéri permet d'évaluer un état à un instant particulier qui dépend du recul qu'a pris le patient par rapport à sa maladie, et les conclusions peuvent être différentes, notamment car le patient fait ou non un effort d'adaptation par rapport aux séquelles qu'il subi. On constate que les auteurs des études rétrospectives utilisent des instruments développés pour une évaluation en cours de traitement ou proposent plusieurs questionnaires (jusqu'à 6) pour tenter d'explorer un maximum de domaines, ce qui conduit à demander à un patient guéri de répondre à plus de 100 questions. L'analyse de la qualité de vie à long terme permet de révéler des troubles physiques, psychologiques ou des problèmes sociaux vécus par les anciens malades. Les études complémentaires de qualité de vie parmi des patients ayant participé à un essai thérapeutique peuvent révéler des séquelles non soupçonnées.

D'une façon générale, les études montrent que de nombreux survivants présentent des séquelles du cancer ou de son traitement dans leur vie quotidienne, même à distance des traitements, et en particulier les enfants traités d'une façon intensive. Les patients se plaignent en général de séquelles portant sur la sexualité et l'état psychologique. Beaucoup de

documents montrent qu'ils ont des stratégies d'adaptation avec même une amélioration de la qualité de vie [35].

3. Bilan sur les données disponibles

Du fait de la complexité des systèmes étudiés (corps humains, mécanismes de divisions cellulaire et de défenses immunologiques, etc.) et des impossibilités éthiques et techniques de faire toutes les mesures et études souhaitées, les données sont un problème redondant en médecine. Des outils permettent de faire des mesures pour chaque patient (imagerie, prélèvement, etc.) mais tous les paramètres ne sont pas accessibles, et notamment l'envahissement microscopique qu'il est indispensable d'estimer correctement afin de traiter le patient comme il faut. On remarquera que de ce point de vue, la radiothérapie est un problème considérable, comparativement à la chirurgie. En chirurgie, par exemple après une mastectomie, on peut analyser en détail et immédiatement le tissu prélevé (étude anatomopathologique de la pièce de résection). Par exemple si dans ce prélèvement on trouve juste quelques cellules tumorales au centre, c'est sans doute qu'on est allé trop loin. Inversement si on trouve des cellules tumorales juste en bordure du tissu prélevé, la zone prélevée n'était sans doute pas assez large, et la patiente rechutera sans doute. Avec la radiothérapie, on traite une zone supposée envahie, et le seul retour d'information que l'on a est une nouvelle analyse quelques mois ou années plus tard : le patient a-t-il rechuté ?

Pour compenser ces données manquantes, on fait appel à des informations complémentaires issues de l'histoire naturelle des tumeurs, et d'études statistiques à posteriori des patients. Pour pouvoir comparer les résultats issus de différents centres et médecins, des échelles et classifications ont été élaborées et, même si elles sont loin d'être parfaites, elles permettent de faire des évaluations de la performance et de la toxicité des traitements.

D. Le traitement

En cas de diagnostic de cancer chez un patient, il faut arriver à déterminer un plan de traitement pour contrôler la tumeur et ses métastases, si métastases il y a. La première étape est donc de faire une investigation afin de connaître au mieux la maladie : dans le cas d'un cancer, il faut essentiellement faire un bilan d'extension. Les techniques actuelles ne permettent pas dans la majorité des cas de savoir précisément quelles zones sont envahies par la maladie. Afin de contrôler la maladie, cela oblige à prendre des marges importantes (pour le cancer du sein on effectue un curage systématique de la zone axillaire alors que celle-ci n'est envahie que dans 50% des cas). En logique floue, cela correspond à dire que pour obtenir une fiabilité suffisante, on est obligé d'avoir une très grande imprécision. Le bilan d'extension consiste donc en fait à évaluer des risques d'envahissement pour différentes zones anatomiques.

Une fois le bilan d'extension déterminé, la deuxième étape consiste à déterminer une stratégie pour éradiquer ou ralentir la maladie tout en minimisant les risques de séquelles pour le patient. Les armes disponibles sont principalement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Ce plan de traitement sera déterminé en fonction de la connaissance de la maladie dont souffre le patient, et donc sera déterminé en particulier à partir du bilan d'extension estimé précédemment. Il consiste à déterminer notamment quelles armes seront utilisées et dans quel ordre.

1. Bilan d'extension

a) Les trois types de bilan d'extension

(1) Bilan d'extension locale

L'étude de l'extension locale a pour but de préciser le siège et les dimensions de la tumeur, ses relations avec les organes voisins. Son appréciation utilise des moyens différents en fonction de la localisation tumorale. Les techniques sont notamment différentes suivant qu'il

s'agit d'une tumeur superficielle (peau, sein, etc.), une tumeur accessible à l'examen clinique (utérus, ORL, etc.) ou une tumeur profonde (poumon, etc.).

Pour une tumeur superficielle, l'examen clinique permet souvent de préciser un certain nombre de données. Par exemple, pour le cancer du sein, on peut mesurer les diamètres du nodule mammaire, préciser sa localisation par rapport au mamelon, vérifier ses rapports avec la peau (adhérence, phénomène de peau d'orange), et vérifier sa mobilité par rapport au muscle pectoral et au gril costal. La mammographie permet une évaluation plus exacte, et précise d'autres caractères radiologiques typiques d'un cancer (irrégularité des structures, aspect étoilé, micro calcifications.)

Pour une tumeur accessible à l'examen clinique, tel le cancer du col de l'utérus, les cancers de la langue, les cancers de la sphère ORL, le cancer de la prostate et le cancer du rectum, on utilise une combinaison d'examens cliniques (examen au spéculum, urographie, cystoscopie).

Pour les cancers profonds, on a besoin d'examens plus complexes. Par exemple pour les cancers bronchiques, on va utiliser un scanner thoracique en plus de la bronchoscopie. Pourtant malgré tous ces examens, la diversité évolutive des cancers fait que l'on a souvent des surprises opératoires.

(2) *Bilan d'extension ganglionnaire*

Elle est rendue possible, pour certains cancers, par l'étude des voies du drainage lymphatique. Le ganglion envahi a un aspect plus ou moins typique : augmentation et induration des ganglions, indolence, mobilité plus ou moins réduite du ganglion par rapport au tissu sous-jacent, absence de réaction inflammatoire (sauf dans les formes inflammatoires de cancer ou en cas de surinfection de celui-ci).

On recherche les ganglions atteints par palpation soigneuse des aires ganglionnaires :

- ganglions axillaires dans le cancer du sein (la chaîne mammaire interne ne peut être explorée ainsi),
- ganglions cervicaux dans les cancers ORL,

Mais la palpation n'est généralement pas suffisante, essentiellement parce que l'envahissement ganglionnaire a pour de nombreux cancers une incidence assez élevée et que la palpation n'est pas une méthode assez sensible.

La plupart des ganglions nécessitent donc des examens complémentaires, qui souvent ne permettent pas non plus de conclure de manière définitive. On s'en remet donc souvent à l'épidémiologie, et on se retrouve à faire certains curages de manière quasi systématique. C'est pourquoi de nouvelles techniques d'évaluation se développent, comme la technique du ganglion sentinelle (notamment pour le cancer du sein et la zone axillaire), ainsi que d'un point de vue recherche des modèles mathématiques qui tentent d'évaluer l'envahissement de zones ganglionnaires.

(3) *Bilan d'extension métastatique*

Le risque de métastases existe pour tous les cancers, mais il est variable suivant les cancers. Il est quasi inexistant pour les carcinomes baso-cellulaires de la peau, et très rare pour les tumeurs cérébrales. On a vu que suivant la localisation initiale des cancers, les métastases ont aussi des localisations préférentielles connues (voir Tableau 2 page 33).

Quatre organes sont ainsi étudiés fréquemment pour la présence de métastases :

- les poumons (radiographie simple et de plus en plus scanner)
- le foie (échographie, parfois scanner)
- les os (scintigraphie osseuse, radiographies osseuses, voire IRM)
- le cerveau (scanner cérébral ou IRM, et pour certaines tumeurs : ponction lombaire systématique).

b) Techniques d'investigation complémentaires

L'évaluation de ces trois envahissements étant difficile, des techniques complémentaires permettent de se faire une idée plus précise de l'extension.

(1) Les marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont des substances présentes dans le sang (ou éventuellement les urines) des malades cancéreux de façon anormale, et qui signalent de façon plus ou moins spécifique la présence de cancer. L'idéal serait d'avoir, pour chaque type de cancer, un ou plusieurs marqueurs qui soient à la fois sensibles et spécifiques, qui reflètent la charge tumorale, qui permettent de prédire un pronostic avant traitement, et le risque de rechute après traitement. Le bilan de métastases doit être particulièrement soigneux lorsque les marqueurs tumoraux sont élevés et font redouter une extension à distance. Les principaux marqueurs utilisés sont :

- Ca 19-9 ou ACE dans les cancers coliques,
- Ca 15-3 dans les cancers mammaires,
- PSA dans les tumeurs prostatiques,
- HCG et AFP dans les tumeurs testiculaires, etc.

(a) Sensibilité et spécificité

La sensibilité est la proportion de malades porteurs d'une tumeur ayant le marqueur élevé. La spécificité est définie par la proportion de bien portants qui ont une valeur normale du marqueur.

	Marqueur élevé	Marqueur normal
Malades cancéreux	8	2
Bien portants	1000	9000

Tableau 7 : Marqueur ayant une sensibilité de 80% et une spécificité de 90%.

Lors de l'évaluation des marqueurs, on s'aperçoit que même s'ils sont en apparence bien spécifiques pour des patients bien portants, bien d'autres pathologies que le cancer peuvent provoquer un taux anormalement élevé. Par exemple le PSA typique d'un cancer de la prostate est en fait plutôt spécifique à plusieurs pathologies prostatiques.

Le Ca125, marqueur utilisé pour le cancer de l'ovaire, n'est pas non plus du tout spécifique. Le tableau suivant illustre les nombreuses pathologies pour lesquelles le Ca125 peut être augmenté indépendamment du cancer.

Tumeurs malignes	Gynécologie bénigne	Autres tumeurs	Autres pathologies
Cancer épithélial	Endométriose	Pancréas	Pancréatite
Dysgerminome	Adénomyose	Poumon	Cirrhose
Tumeur de Sertoli-Leydig	Léiomyomes	Sein	Laparotomie
Tumeur Granulosa	Grossesse normale	Colon	Péritonite
Tumeur de la Trompe	Grossesse ectopique		Tuberculose
Tumeur Endomètre	Inflammations bassin		péritonéale
Tumeur Endocol	Règles		

Tableau 8 : Pathologies liées au Ca125.

L'utilisation d'un marqueur pour le dépistage n'est donc guère envisageable. Même un marqueur très sensible (90%) et très spécifique (90%) ne permet pas en effet une détection efficace. Supposons un cancer très fréquent (1/1000 personnes), sur 1000 personnes testées, 100 auront un marqueur positif et 99 auront des examens (souvent des biopsies) inutiles.

Actuellement, une telle attitude n'est recommandée pour aucune pathologie, compte tenu des risques encourus par les sujets bien portants inutilement testés et du coût d'une telle attitude, sauf peut être pour le PSA (marqueur de la prostate)

(b) Taux des marqueurs et stade du cancer

Le niveau du marqueur reflète plus ou moins la masse tumorale : le taux est plus important au cours des formes évoluées qu'au cours des formes débutantes, et il augmente avec la progression de la maladie.

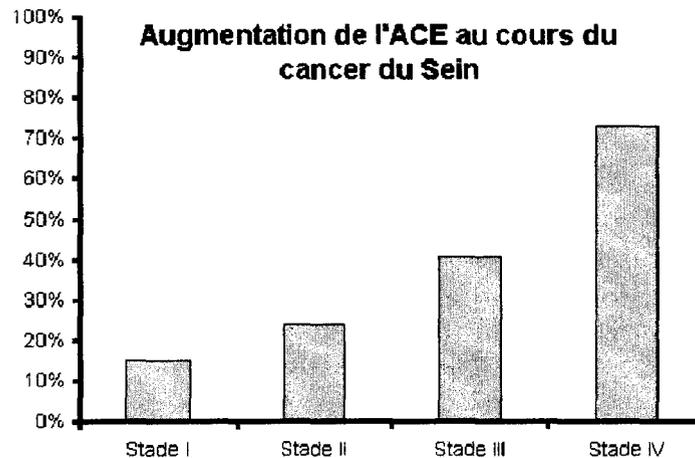


Figure 22 : Variation du pourcentage de malades ayant un taux d'ACE augmenté dans le cancer du sein, selon le stade observé.

Source: <http://www.baclessse.fr/cours/fondamentale/>.

Pour la prostate, un taux élevé de PSA fait craindre une atteinte tumorale en dehors de la prostate. Au delà de 30 ng/ml, il est peu probable que le cancer soit limité à la prostate. A la phase initiale de prise en charge du cancer de la prostate, en reprenant les données de plus 800 malades opérés de prostatectomie radicale, Partin a défini des tables (combinant le stade, le taux de PSA et le grade histologique de Gleason), particulièrement intéressantes pour savoir si la tumeur est limitée strictement à la prostate.

La table suivante regroupe la proportion de patients n'ayant pas d'atteinte extra-prostatique retrouvée dans la série de Partin :

Score de Gleason	Stade T1a	Stade T1b	Stade T1c	Stade T2a	Stade T2b	Stade T2c	Stade T3a
2-4	84%	70%	83%	71%	61%	66%	43%
	76%	58%	75%	60%	48%	53%	---
5	72%	53%	71%	55%	43%	49%	27%
	61%	40%	60%	43%	32%	36%	18%
6	67%	47%	67%	51%	38%	43%	23%
	---	33%	55%	38%	26%	31%	14%
7	49%	29%	49%	33%	22%	25%	11%
	33%	17%	35%	22%	13%	15%	6%
8-10	35%	18%	37%	23%	14%	15%	6%
	---	9%	23%	14%	7%	8%	3%
Pourcentage de cancers limités à la prostate pour un PSA entre 4 et 10 ng / ml							
Pourcentage de cancers limités à la prostate pour un PSA entre 10 et 20ng / ml							

Tableau 9 : extrait des tables de Partin.

On note une très nette aggravation de l'invasion tumorale entre les deux tableaux en rapport avec le taux sanguin de PSA. Des tables analogues ont été calculées pour d'autres valeurs du PSA.

(c) Marqueurs et pronostic après traitement

Dans le cancer de la prostate, on peut accorder également une valeur prédictive à la façon dont le marqueur baisse après traitement. Ainsi, pour le PSA après traitement local, on observe une chute du taux de PSA, très rapide après chirurgie, plus lente après radiothérapie, en fonction du mode de disparition des cellules cancéreuses productrices du PSA.

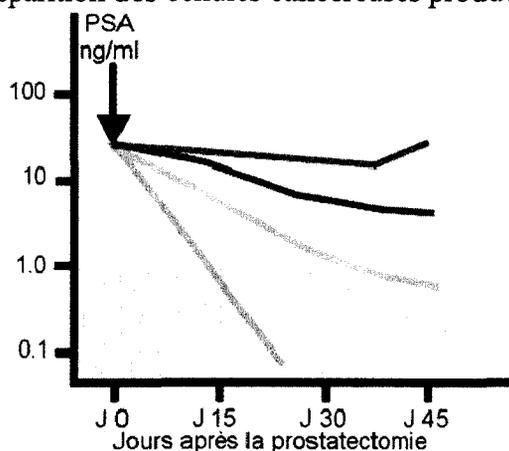


Figure 23: Evolution du taux de PSA après prostatectomie.

Source : <http://www.oncoprof.net/>.

Évolution du taux de PSA après traitement local d'un cancer de la prostate par prostatectomie: la courbe verte est la courbe vers la guérison, la courbe violette montre qu'il existe d'emblée des métastases méconnues. Les courbes jaunes et rouges montrent la présence de tissu tumoral en dehors des limites prostatiques.

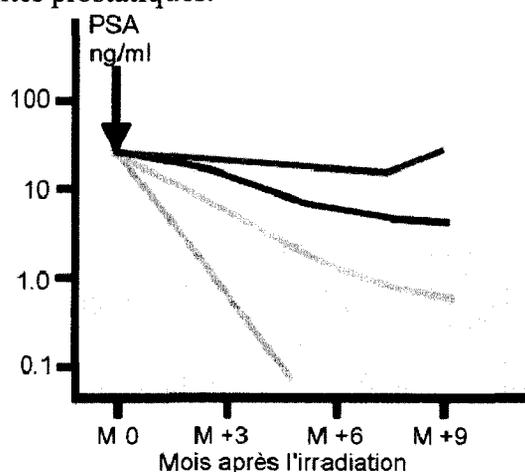


Figure 24: Evolution du taux de PSA après radiothérapie.

Source : <http://www.oncoprof.net/>.

A plus long terme, le taux de PSA peut aussi indiquer le risque de rechute. Intuitivement on pourrait penser qu'un malade traité précocement d'une rechute de son cancer a une survie plus longue et plus de chance de survie qu'un malade traité seulement au moment de sa

rechute clinique. Mais ce n'est pas évident, par exemple si le traitement est toxique et entraîne des risques importants pour les organes sains.

(2) *Techniques du ganglion sentinelle*

Cette technique est en rapport avec l'envahissement lymphatique des tumeurs. Dans le cas des cancers du sein, le protocole de traitement standard comporte un curage de la zone ganglionnaire axillaire systématique, alors que cette zone est envahie dans à peine plus de 20% des cas. De plus, ce curage axillaire est responsable de la plupart des symptômes fonctionnels post-chirurgicaux, allant de 10% pour ce qui est du lymphoedème à plus de 80% de gêne et de douleurs à la mobilisation du membre supérieur. Le but est donc de trouver une méthode permettant d'éviter ce curage un grand nombre de cas, tout en étant sûr que les patients ayant les zones axillaires envahies auront bien un curage axillaire. On cherche donc une procédure pas forcément très spécifique, mais très sensible, ce qui serait déjà un grand progrès. Ainsi si le « marqueur » est négatif, du fait de la très grande sensibilité, on pourra en conclure qu'il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire axillaire et ne pas mutiler inutilement le patient.

Par définition, le ganglion sentinelle est le premier ganglion recevant le drainage lymphatique à partir d'une tumeur. On a vu que les ganglions jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la progression tumorale, ils peuvent initier et développer des réactions immunitaires, et capter les cellules tumorales circulantes. Ils agissent comme une barrière, et peuvent détruire complètement les cellules tumorales ou du moins arrêter temporairement leur progression. Classiquement le premier ganglion de drainage rencontré se comporte comme un « filtre ». Tant qu'il n'est pas débordé par un afflux massif de cellules tumorales, il formera un barrage efficace.

La technique du ganglion sentinelle est de repérer comment fonctionne le réseau lymphatique au voisinage de la tumeur, quel est son architecture, et en particulier de repérer quel est le premier ganglion de ce réseau pour la région voisine de la tumeur. Le réseau lymphatique étant plus ou moins organisé comme un arbre, si ce premier ganglion (ou les premiers pour plus de sécurité) n'est pas envahi, alors c'est qu'il n'y a pas encore d'envahissement lymphatique, et donc qu'il n'est pas nécessaire de procéder à un curage axillaire (dans le cas du cancer du sein).

La détection du ganglion sentinelle se fait à la fois à l'aide d'un colorant (qui guidera le chirurgien pour le prélèvement de ce ganglion) et d'un produit radioactif colloïde. La première phase de repérage et de prélèvement peut déjà poser de nombreux problèmes techniques et l'apprentissage de l'équipe chirurgicale absolument nécessaire: l'expérience personnelle d'un chirurgien doit être d'au moins 50 biopsies de GS, réalisées en parallèle à un curage classique avec un taux de faux négatifs inférieur à 5% avant de conclure à la fiabilité de la technique entre ses mains. Alors seulement on peut envisager d'abandonner le prélèvement axillaire classique en cas de ganglion sentinelle négatif.

Le paramètre le plus intéressant pour valider la méthode est le taux de faux négatifs. L'ANAES a mener une évaluation montrant que:

- La faisabilité de la recherche du ganglion sentinelle est acquise, si l'on met bien l'accent sur l'importance des faux négatifs
- L'apprentissage est un facteur clé du succès de la technique de biopsie du ganglion sentinelle. Le groupe de travail propose deux étapes : l'apprentissage (qui doit avoir lieu sur au moins 20 cas) et sa validation par le chirurgien et l'équipe multidisciplinaire qui doivent obtenir un taux d'identification entre 85% et 90% et un taux de faux négatif inférieur à 5%.
- Les méthodes anatomopathologiques sont hétérogènes. La pratique de l'examen extemporané est variable selon les équipes et sa technique optimale n'est pas déterminée.

c) Exemples d'arbres décisionnels

Le bilan d'extension se fait généralement toujours dans le même ordre : extension locale, extension ganglionnaire puis extension métastatique. Certaines bilans d'extension étant difficiles, et certains risques d'envahissement étant statistiquement bien connus, il existe des arbres décisionnels permettant d'éviter raisonnablement, ou inversement de s'imposer certains bilans ou techniques d'investigation.

Par exemple, pour le cancer du sein, on peut utiliser l'arbre décisionnel suivant, qui va de la détection d'un cancer du sein à son traitement :

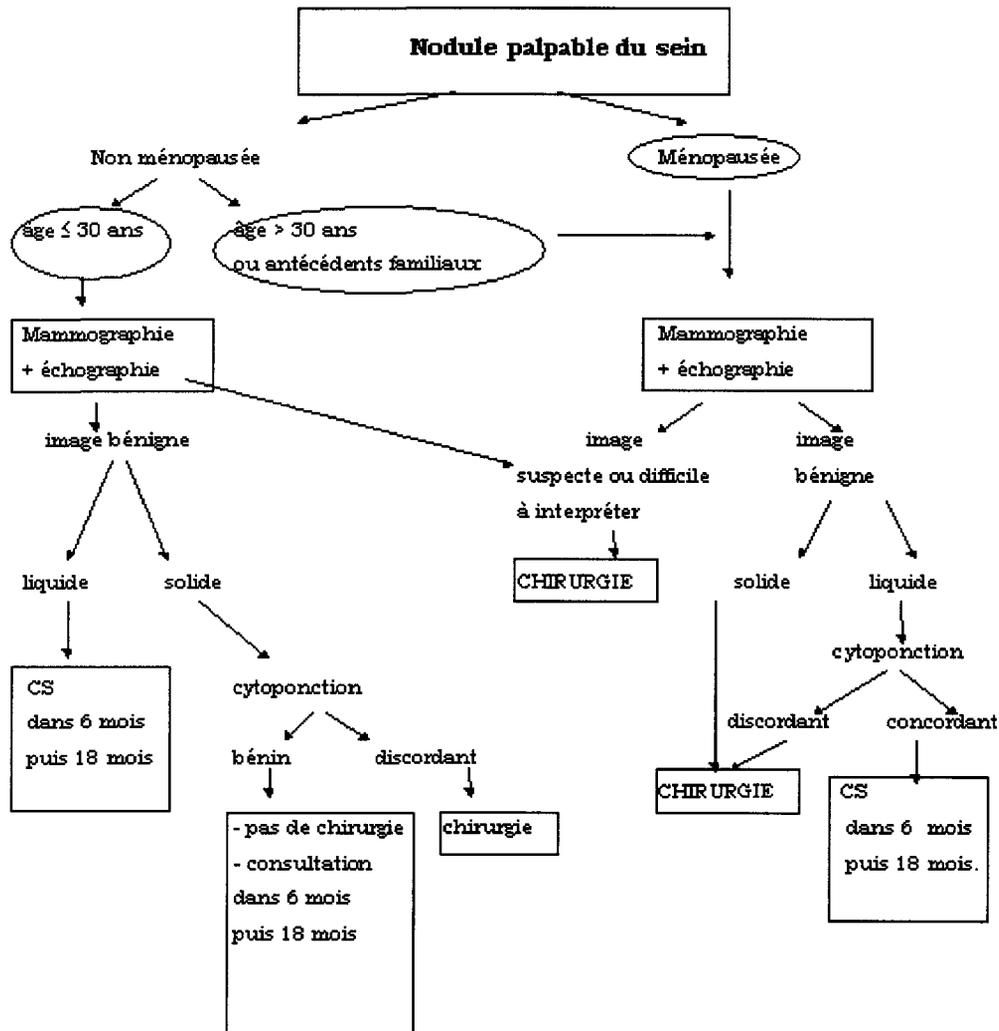


Figure 25 : Arbre décisionnel dans le cas d'un cancer du sein.

Source : <http://spiral.univ-lyon1.fr/polycop/Cancerologie/Cancerologie-8.html>.

2. Les différents outils de traitement

La chirurgie a été la première thérapie pour lutter contre le cancer. Aujourd'hui, d'autres thérapies existent (essentiellement radiothérapie et chimiothérapie, mais aussi curiethérapie, hormonothérapie, etc.), qui ne sont pas des thérapies concurrentes mais complémentaires de la chirurgie, et complémentaires entre elles. Chaque cas de patient doit aujourd'hui être discuté avec chirurgiens, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes afin de donner au malade le meilleur traitement possible. La radiothérapie et surtout la chirurgie sont des traitements à visée plus locale que la chimiothérapie.

Quelle que soit la méthode thérapeutique utilisée, la guérison ne peut être obtenue que si la totalité des cellules cancéreuses a été tuée ou stérilisée.

a) Chirurgie

Généralement, l'opération chirurgicale permet d'éliminer les cellules cancéreuses et d'arrêter leur prolifération s'il n'y a pas d'invasion vasculaire. Elle peut avoir lieu d'emblée ou après un traitement visant à diminuer l'étendue de la tumeur avant de l'extraire. Le mode opératoire doit donc être déterminé avec précision avant l'intervention.

Le chirurgien procède à l'exérèse complète de la tumeur, puis éventuellement un curage ganglionnaire. Il faut faire attention à bien protéger le reste du corps d'une éventuelle contamination par les cellules cancéreuses de la tumeur opérée. Pour être certain de ne pas oublier des cellules cancéreuses environnantes, l'équipe peut envoyer l'organe et le curage au laboratoire d'anatomopathologie pour une analyse immédiate des tissus au microscope. Si les limites de l'échantillon ne sont pas saines, cela signifie qu'il demeure des cellules cancéreuses autour de l'organe opéré ; le chirurgien doit alors poursuivre l'opération et étendre le curage et les analyses. C'est un des grands avantages de la chirurgie sur la radiothérapie : le retour immédiat (ou à court terme, l'examen extemporané étant rare en pratique) et précis d'informations certaines.

Les progrès de la chirurgie font que les séquelles physiques et psychologiques ont nettement diminué. Notamment grâce à la chirurgie reconstructrice qui a pris une place importante dans le traitement de certains cancers ((prothèses mammaires, remplacement de l'œsophage par du colon). Le soutien psychologique aux malades est aussi primordial. La chirurgie par coelioscopie se développe de plus en plus permettant de diminuer la durée d'hospitalisation, les complications post-opératoires, et la taille des cicatrices. Ainsi, en 1970, les médecins effectuaient l'ablation du sein dans 95% des cas de cancer du sein; aujourd'hui, on y a recours seulement dans 30% des cas. Ce phénomène très encourageant est retrouvé dans presque tous les cas de cancers.

b) Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement utilisant des médicaments cytotoxiques agissant sur les cellules qui se multiplient. L'action se situe le plus souvent sur l'ADN : certains médicaments cassent l'ADN ou l'empêchent de se réparer, ce qui tue les cellules (alkylants, antitopoisomérases). L'action de ces médicaments peut aussi se situer pendant la mitose : ils empêchent la formation de fuseaux chromosomiques grâce aux poisons de fuseaux, ce qui bloque la séparation correcte de l'ADN (vincristine). Les médicaments peuvent aussi perturber le métabolisme cellulaire (asparaginase, méthotrexate).

La chimiothérapie agit sur tout l'organisme, et la recherche dans le domaine vise à découvrir des produits plus spécifiques. Actuellement pour les produits disponibles, la chimiothérapie agit plus sur les cellules cancéreuses que sur les cellules normales pour plusieurs raisons :

- soit la cellule cancéreuse se multiplie plus vite que la cellule normale et est donc plus sensible aux médicaments anticancéreux.
- soit la cellule cancéreuse a acquis des fonctions anormales qui modifient ses capacités métaboliques habituelles.

La plupart des chimiothérapies se font par voie intraveineuse mais elles peuvent aussi se donner en comprimés. Habituellement les cures durent environ trois à cinq jours et sont répétées toutes les trois semaines pendant une durée variable selon la tumeur. Actuellement, plus de cinquante médicaments différents sont utilisés. On utilise souvent plusieurs médicaments en association pour éviter que la tumeur devienne résistante au traitement : on essaye donc de mélanger des médicaments n'ayant pas de résistances croisées ce qui permet une meilleure efficacité anti-tumorale.

Les effets secondaires sont variables suivant les médicaments utilisés, leur dose et également en fonction du patient. Il existe deux sortes d'effets secondaires :

- ceux qui sont dus à l'effet antimitotique : pertes de cheveux, pertes des cellules digestives (diarrhée) et des cellules de la muqueuse buccale et surtout diminution

transitoire des globules blancs, des plaquettes et des globules rouges. Ces dernières complications peuvent nécessiter des transfusions ou des perfusions d'antibiotiques.

- ceux qui sont dus à l'effet toxique propre : sur le système nerveux central (vomissements) et éventuellement sur le cœur, les poumons, le rein, le foie ...

La chimiothérapie est souvent associée à la radiothérapie ou à la chirurgie. Dans ce cas, le rôle confié à la chimiothérapie peut être de faire « fondre » la tumeur (réduction tumorale) avant d'appliquer les autres thérapies.

c) Radiothérapie

La radiothérapie est une technique thérapeutique consistant à exposer une partie précise du corps à des radiations. On utilise pour cela des radiations ionisantes, rayons X ou rayons gamma.

La radiothérapie est née, à la fin du siècle dernier, de deux découvertes différentes : celle tout d'abord des rayons X (1895), puis celle de la radioactivité (1896). Très rapidement, les expériences menées démontrèrent qu'il était possible de guérir un cancer par des radiations dites ionisantes, c'est-à-dire de détruire une masse située au milieu des tissus sains. Les rayonnements ionisants tuent les cellules malignes mais, malheureusement, ils tuent aussi les cellules normales. La radiothérapie a donc besoin de savoir où se localise précisément la tumeur. Il faut aussi déterminer le nombre de séances, quelles doses minimales seront nécessaires à la réussite du traitement et quelles doses maximales peuvent tolérer les tissus sains environnants. Le plan de traitement choisi sera souvent un compromis entre le risque de ne pas tuer toutes les cellules tumorales (mauvais contrôle local) et le risque de complications, de séquelles sur le tissu sain : on cherche le plan de traitement présentant le meilleur indice thérapeutique possible.

La radiothérapie transcutanée est basée sur un générateur de rayonnement qui est situé en dehors du corps humain. Ce sont les faisceaux de radiations émis par ce générateur qui traitent la tumeur. Grâce à l'apparition des hautes énergies, un certain nombre de cancers considérés autrefois comme incurables sont maintenant guéris grâce à une radiothérapie plus efficace. Le traitement se fait généralement en plusieurs séances, on parle de fractionnement de dose. Par exemple pour la prostate, la dose totale utilisée (environ 70 Gray), est fractionnée sur une trentaine de séances. Mais la radiothérapie est moins efficace lorsque les tissus tumoraux sont mal irrigués et privés d'oxygène.

La radiothérapie soigne le cancer, mais elle peut également le provoquer. Ainsi, chez les enfants en bas âge, les irradiations peuvent favoriser le développement de tumeurs de la glande thyroïde ainsi que l'apparition de leucémies. Comme beaucoup de techniques, la radiothérapie a des effets secondaires : fatigue, perte de l'appétit, nausées et vomissements. On rencontre également des cas d'érythème (rougeur cutanée), de desquamation et de démangeaisons. Enfin, elle peut aussi entraîner occasionnellement une gastro-entérite (inflammation de l'appareil digestif).

Elle peut également conduire à une destruction des cellules de la moelle osseuse, qui provoque une chute du nombre de globules blancs circulant dans le sang. Il s'ensuit une profonde immunodépression se traduisant par l'apparition d'infections. Mais cette immunodépression étant à court terme, elle ne crée pas spécialement en ce sens de situation favorable à l'apparition des cancers.

Enfin, si les dernières innovations en radiothérapie externe passent par des appareils permettant de toujours mieux cibler la tumeur (collimateur micro multi lame, modulation d'intensité), les tissus environnant reçoivent toujours une dose assez élevée. Dans le cas d'un traitement d'un cancer de la prostate, les principaux organes à risque environnants reçoivent des doses moyennes comprises entre 30 à 60 Gy.

Nous verrons en détail le traitement par radiothérapie en Chapitre I.D.3 et notamment l'optimisation du rapport contrôle tumoral sur taux de complications (l'index thérapeutique),

qui passe par une optimisation du positionnement, le calcul de dose et de l'estimation de la réponse tumorale (notamment les facteurs TCP/NTCP).

d) Curiethérapie

Comme la radiothérapie, la curiethérapie agit par radiations ionisantes. Mais contrairement à la radiothérapie, en curiethérapie, la source de radiations ionisantes est placée directement dans ou au contact de la tumeur. Elle permet de traiter les tumeurs de faible grosseur et aux contours précis.

Les médecins vont tout d'abord pratiquer une intervention d'une ou deux heures dans le but de placer le système de chargement (qui permet d'introduire et de retirer la source de radiations) à l'intérieur, ou en contact avec la tumeur. Puis, la curiethérapie durera de 3 à 7 jours, à raison de séances de durées différentes selon le type de tumeur.

En ce qui concerne les petites tumeurs, la curiethérapie est la manière la plus efficace pour obtenir le contrôle local du cancer; les taux de réussite pour certains cancers sont de 80% à 90%.

3. Protocole de traitement par radiothérapie

La première étape pour traiter un patient par radiothérapie est bien sûr de connaître aussi précisément que possible l'état d'avancement du cancer du patient. Généralement, la radiothérapie est utilisée pour traiter la tumeur initiale et/ou la zone ganglionnaire envahie. Les métastases distantes sont plutôt traitées par chimiothérapie, ou traitées indépendamment de la tumeur primitive.

La décision d'irradiation est en théorie prise en comité, réunissant des médecins de diverses spécialités : radiothérapeute, oncologue, chirurgien, anatomo-pathologiste, radiologue, ... Des mesures préalables doivent être prises :

- Vérification hématologique surtout dans le cas d'irradiations étendues après chimiothérapie,
- Examens radiographiques (TDM, IRM, ...) qui permettront de préciser au mieux le volume cible.
- S'assurer que le patient ne présente pas un état d'agitation ou de douleur qui rendrait l'irradiation impossible et dangereuse (les mouvements empêchent de cibler correctement la tumeur)
- Vérifier que la cicatrisation est bien acquise en cas de chirurgie initiale.

Nous avons vu que la radiothérapie peut être aussi utilisée pour stériliser les tissus sains après chirurgie. Pour simplifier les explications, nous nous en tiendrons dans ce chapitre au cas d'une tumeur et d'une zone ganglionnaire envahie que l'on souhaite traiter par radiothérapie.

a) Notions de base

L'irradiation doit délivrer une dose nécessaire et suffisante sur un volume cible que l'on souhaite traiter, tout en protégeant au mieux les tissus sains. Le protocole standard prévoit en fait la détermination de plusieurs volumes cibles. La détermination précise des volumes cibles ne permet pas uniquement d'évaluer et par conséquent d'optimiser les plans de traitement. Le contournage améliore aussi le retour d'information post traitement car il permet de mémoriser plus d'informations sur le traitement que le patient a eu. Il devrait notamment permettre d'améliorer la définition des couples doses-volumes que nous verrons en Chapitre I.D.3.c)(2). Le tracé des volumes cibles étant long et fastidieux avec les techniques habituelles (contournage manuel dans chaque coupe anatomique), il semble que parfois certains volumes cibles ne seront pas systématiquement tracés, notamment pour la radiothérapie conventionnelle.

La détermination des volumes cibles sera fonction :

- du bilan radiographique,
- de l'histoire naturelle du cancer (ex : irradiation systématique sus-claviculaire dans les cancers du 1/3 supérieur de l'œsophage),

- du compte-rendu opératoire et histologique (exérèse complète ou non, ruptures capsulaires dans le curage ganglionnaire, ...).

La norme ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) prévoit le tracé de principalement trois volumes cibles ([ICRU 1993]):

- le **GTV** : ou volume tumoral macroscopique, il correspond au volume apparent de la tumeur
- le **CTV** : ou volume cible anatomo-clinique : il fait référence aux extensions microscopiques habituelles observées sur les pièces d'exérèse chirurgicale ou supposées d'après l'histoire naturelle des cancers et/ou différents marqueurs
- le **PTV** : le volume cible prévisionnel. Il prend en compte les marges « physiques » d'erreurs : positionnement, mouvements du malade, imperfections des faisceaux. Ce volume cible peut être tracé automatiquement à partir du CTV par dilatation morphologique.

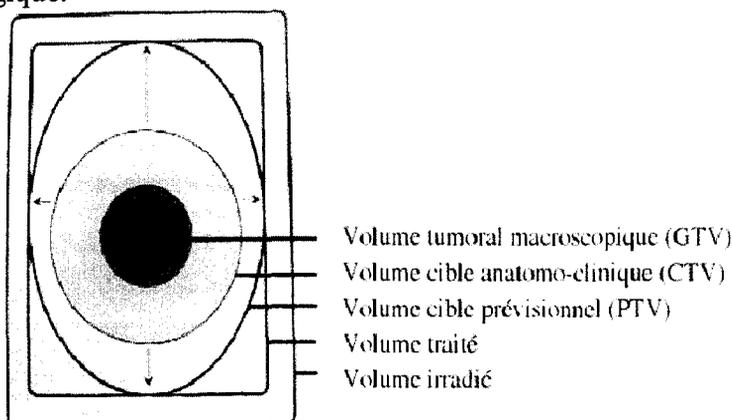


Figure 26 : Définition des différents volumes cibles.

Source : [ICRU 1993].

Pour optimiser l'index thérapeutique, il faut aussi segmenter les organes à risque (OAR). S'il est généralement aisé, grâce aux imageurs moderne, de tracer les OAR, il semblerait logique de prendre pour ceux ci comme pour le CTV des mêmes marges « physiques » (erreurs de positionnements, etc.), mais ceci n'est généralement pas fait. En pratique on observera que du tissu sain sensible au rayon peut se trouver dans le volume PTV et être à l'origine de complications.

La délimitation précise du volume à irradier, la prise en compte des organes à risque et les doses délivrées dans ces différents volumes sont de la responsabilité stricte du radiothérapeute aidé par le physicien. Ci-dessous un exemple de mise en traitement d'un cancer de la prostate (en orange : la prostate à irradier ; en vert : le rectum, organe à protéger au maximum).

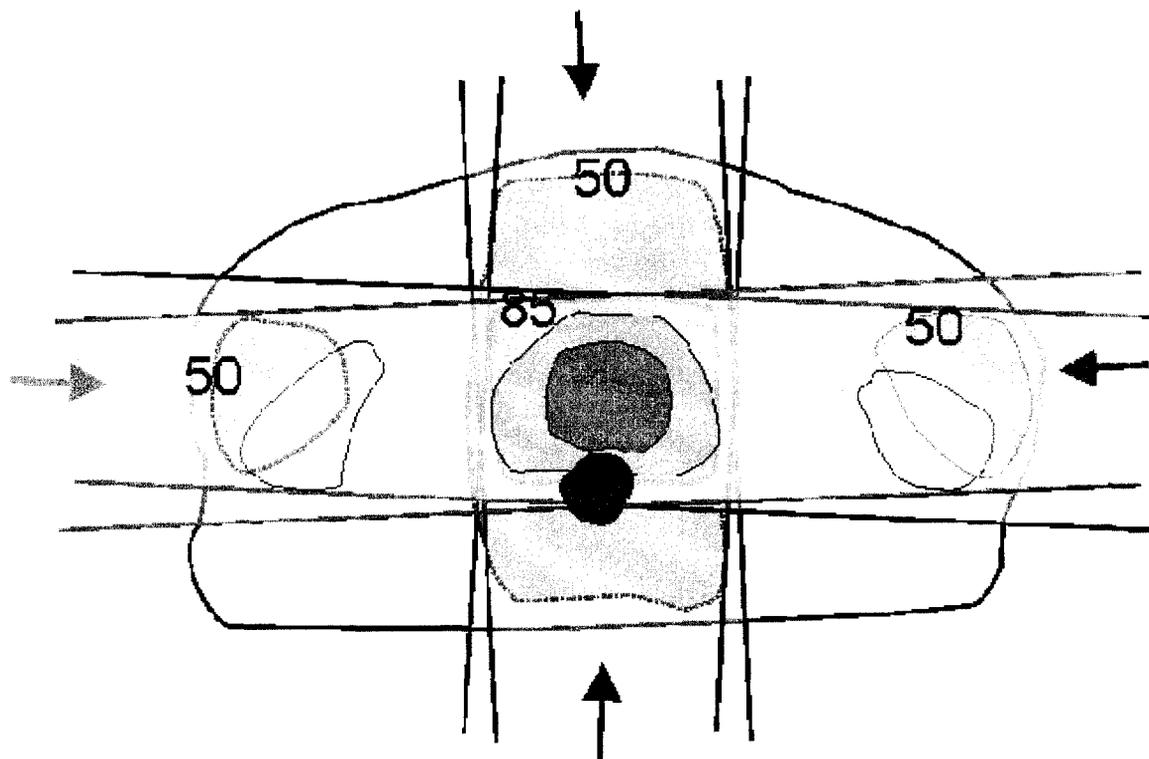


Figure 27: Exemple de plan de traitement de la prostate.

Plan de traitement avec quatre faisceaux d'irradiation, on aboutit à une dose de 85% sur une portion importante du rectum (indiqué en vert) ; les têtes fémorales (la vessie non marquée) reçoivent plus ou moins clairement une dose de 50%, même si on ne tiens pas compte des incertitude de positionnement sur les OAR. On présentera un plan de traitement réel en Chapitre I.D.3.b) Forme des faisceaux et exemple plan de traitement et en Chapitre III.A.1.b) Plan de traitement typique.

Source : <http://www.oncoprof.net>.

Le choix de la dose est fonction du volume et du siège de la tumeur, de l'histologie, des organes critiques de voisinage (oeil, moelle épinière, reins, grêle, ...), de l'intention palliative ou curative. A titre d'exemple, en traitement curateur :

- tumeur ORL en place: 70 Gy en 35 séances et 7 semaines,
- tumeur pulmonaire: 60 Gy en 24 séances et 6 semaines,
- tumeur prostatique: plus de 70 Gy en 35 séances et 7 semaines,
- lymphome, maladie de Hodgkin : 35 à 40 Gy en 20 séances et 4 semaines,
- séminome : 25 à 30 Gy en 15 séances et 3 semaines.

Le choix du fractionnement dépend essentiellement de l'intention thérapeutique :

- irradiation classique, à raison de 5 séances de 2 Gy par semaine dans le cas des traitements à visée curative ;
- hypo fractionnement: dose par séance plus élevée, pour les radiothérapies palliatives ;
- irradiation flash: notamment pour les radiothérapies à visée symptomatique, par exemple prescription d'une seule séance de 8 Gy
- irradiation hyper fractionnée (une séance de 1 Gy matin et soir, 5 jours voire 7 jours par semaine) pour améliorer la tolérance des tissus sains, notamment en pathologie cérébrale ou ORL ;

- irradiation séquentielle ou en "split course" (deux séries à rythme classique séparées par une période de repos), notamment pour les traitements palliatifs, qui aurait l'avantage d'une meilleure tolérance (notamment dans les cancers de l'œsophage), mais peut-être une moins bonne efficacité (d'où l'utilisation seulement en palliatif).

(1) GTV

Le GTV correspond à la partie macroscopique de la tumeur, généralement visible dans les images anatomiques. Il correspond à la localisation initiale de la tumeur (sauf si c'est une métastase). S'il est de dimensions importantes, il comprend, comme décrit en B.2.c) :

- une partie centrale
- une phase quiescente, peu accessibles à la thérapeutique hormis les radiations ionisantes et les agents alkylants.
- une phase proliférative radio sensible

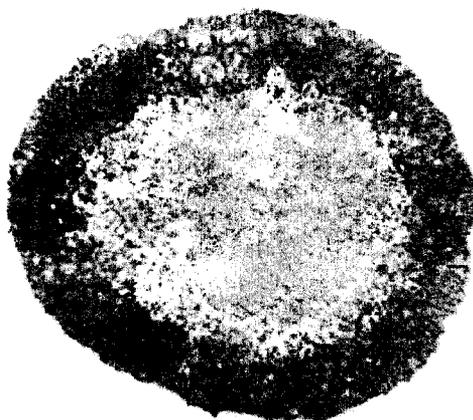


Figure 28 : Exemple de sphéroïde multicellulaires.

[Sherratt 2001].

Ce contour est le plus facile à déterminer précisément, puisque par définition ce volume est directement visible par l'imageur. C'est donc celui pour lequel il y aura le moins de variations inter-radiothérapeute. Mais ce volume ne comprend pas généralement toutes les cellules tumorales. Hors pour contrôler un cancer, il faut absolument toutes les éliminer, sauf à supposer que la partie microscopique de la tumeur a été traitée par chimiothérapie. Pour la définition des plans de traitement, ce volume n'est utilisé que dans la mesure où il peut intervenir dans le tracé du CTV, sauf cas particulier de plans de traitement qui prévoient un boost sur le GTV.

Dans certains cas, ce volume n'est pas visible dans les imageurs. Par exemple, dans le cas de la prostate, on n'est généralement pas capable d'identifier quelle partie de la prostate a une tumeur.

(2) CTV

Ce volume cible est souvent beaucoup plus délicat à déterminer, et le CTV est pourtant le volume cible le plus important, puisqu'il correspond à la zone que l'on souhaite effectivement traiter. Les cellules tumorales isolées n'étant pas observables actuellement par l'imagerie sur le patient, on n'a que peu d'informations pour le déterminer (voir chapitre précédent sur le bilan d'extension). Généralement on se limite en radiothérapie à traiter l'invasif local et ganglionnaire. Le CTV sera généralement défini à partir des bilans d'invasion locale et ganglionnaire (voir 1.a) et 1.a)(2).

Les CTV sont essentiellement de deux types :

- le CTV est juste un agrandissement isotropique (voire peut être anisotropique) du GTV (invasion locale)
- le CTV est essentiellement le résultat de l'étude de l'envahissement lymphatique (bilan de l'invasion ganglionnaire)

On peut aussi citer les cas où le GTV n'est pas visualisable, comme pour la prostate. Dans ce cas précis, le CTV correspond à toute la prostate, plus éventuellement les vésicules séminales. Chaque CTV sera éventuellement traité avec des doses différentes.

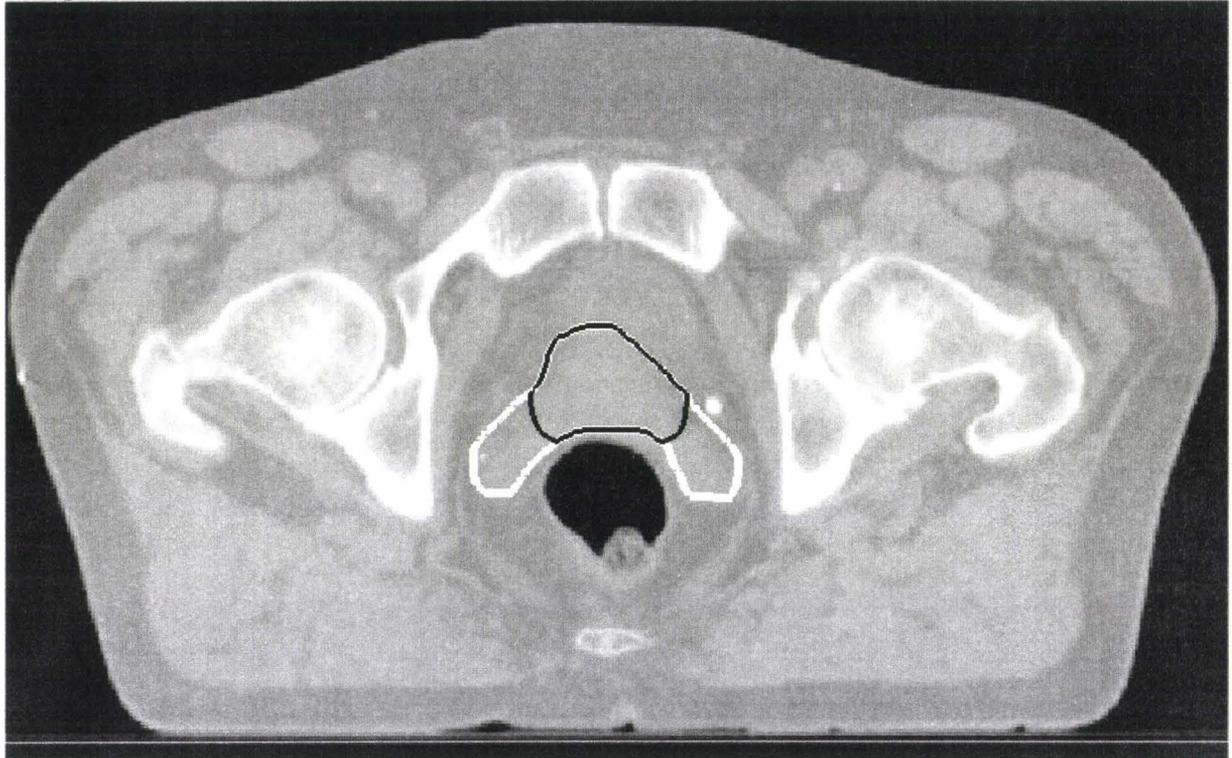


Figure 29 : Coutourage des CTV pour un cas de cancer de la prostate.

Contour noir : prostate seule,

Contour blanc : prostate et vésicules séminales.

(a) Le CTV correspond à un agrandissement isotropique ou anisotropique du GTV

On rencontre ce cas quasiment uniquement dans les tumeurs de l'encéphale. Dans ce cas des tumeurs de l'encéphale, les imageurs montrent généralement la tumeur, ainsi qu'une zone d'inflammation péri-tumorale. Certaines études ont montré que l'envahissement microscopique semble s'arrêter à la zone d'inflammation. Le CTV correspond dans ce cas là au GTV et à la zone d'inflammation, à laquelle on rajoute une marge isotropique de quelques millimètres.

< a faire > image tumeur cerveau avec stroma ????

(b) Le CTV correspond à l'envahissement lymphatique

C'est le cas le plus courant et le plus difficile, du fait de l'impossibilité technique actuelle de savoir où s'arrête précisément l'envahissement ganglionnaire. La forme du GTV n'intervient quasiment pas dans la définition du CTV. Pour la définition du CTV, on prend essentiellement en compte :

- la position anatomique de la tumeur (du GTV), ce qui donne des indications, en se basant éventuellement sur des risques statistiques d'envahissement, sur les zones qui risquent d'être envahies
- la taille de la tumeur, ce qui donne une idée de l'état de maturation de la tumeur.

Plusieurs raisonnements sont alors possibles pour la délimitation de ce volume cible, en fonction du type de tumeur :

- Si on est dans une zone où il y a beaucoup d'organes à risque, comme en ORL, le CTV correspond souvent à la plus grande zone entre ces OAR.
- Pour le cancer du sein, on raisonne en terme d'aire ganglionnaire (zone axillaire et chaîne mammaire interne). Si on suspecte une partie de l'aire ganglionnaire d'être infectée, on traite la zone en entier.

Les volumes du CTV n'ont de ce fait absolument rien à voir avec ceux du GTV, et peuvent être nettement plus grands.

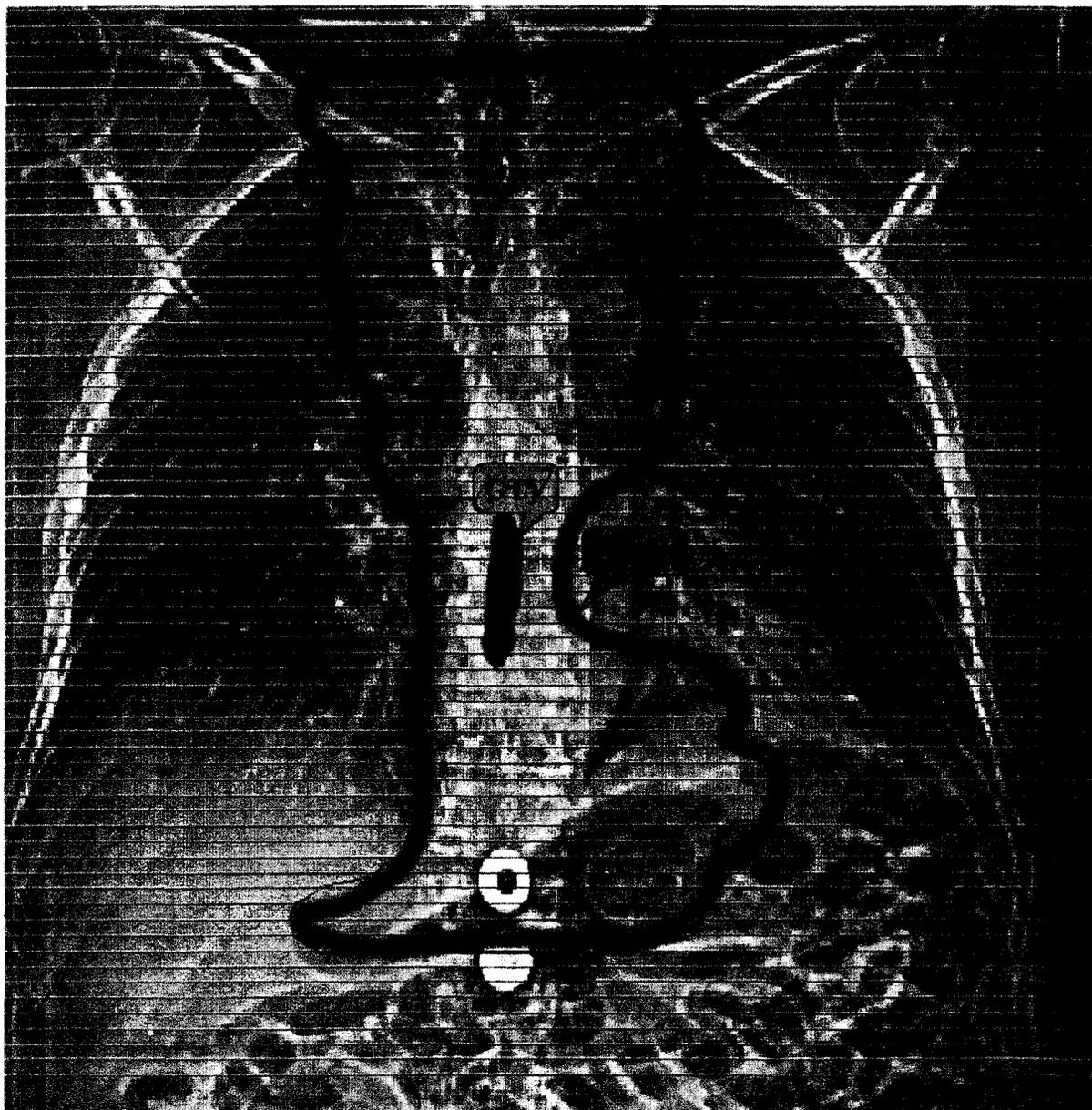


Figure 30 : Comparaison du GTV et du CTV résultant de l'envahissement lymphatique pour une tumeur de l'oesophage.

*En bleu (au centre): GTV,
En rouge : CTV.*

Dans ces cas là on effectue souvent un traitement de tout le CTV, plus un « boost » sur le GTV (par exemple 70Gy sur le CTV puis on rajoute 20Gy au GTV).

(3) PTV

Une fois déterminée la zone que l'on souhaite traiter, c'est-à-dire toutes les cellules tumorales accessibles à la radiothérapie, il reste à prendre des marges physiques prenant en compte diverses incertitudes, notamment de positionnement et de bougé.

Une liste détaillée des sources d'incertitudes a été proposée par [Ekberg 1997]:

		Variations au cours d'une séance		Variations entre séances	
		aléatoires	systématiques	aléatoires	systématiques
Variation du volume cible (CTV) par rapport à un système de référence fixe dans le patient	taille	Processus physiologiques (circulation, respiration, mouvements péristaltiques)	Processus physiologiques (circulation)	Processus physiologiques (contenu des organes creux : vessie, intestin, rectum, ...)	Diminution ou augmentation du volume tumoral
	position	Processus physiologiques (circulation, respiration, mouvements péristaltiques)	[Modification de la position du traitement (procubitus-décubitus)]	Processus physiologiques (contenu des organes creux : vessie, intestin, rectum, ...)	Perte de poids
Variation de la position du système de référence par rapport au faisceau d'irradiation		Mouvements du patient		Mise en place sous l'appareil Incertitude mécanique de l'appareil	Erreurs techniques

Tableau 10 : Les sources d'incertitudes incluses dans le calcul des marges traditionnelles.

Dans le cas d'une tumeur du poumon, les marges de mouvements internes du patient sont importantes, et ces marges varient bien évidemment suivant la position de la tumeur. Elles seront plus importantes pour une tumeur en bas des poumons qu'en haut. Elles varient aussi suivant l'axe. Un patient couché sur le dos (position de traitement), a naturellement une mobilité haut bas plus faible que celle tête-pied. Pour une tumeur médiane, ils faut compter une marge de 1cm pour les axes tête-pied et gauche droite, moitié moins pour l'axe haut bas. Dans le cas d'une prostate, on prend classiquement une marge de 1cm aussi, mais cette marge correspond plus à une marge de positionnement.

On remarquera que même si ces marges ne sont pas à première vue si importantes que ça, en terme de volume cela peut changer beaucoup de choses. Dans le cas de la prostate, qui fait quelques centimètres de diamètre, prendre une marge de 1cm revient approximativement à multiplier le volume par 3.5.

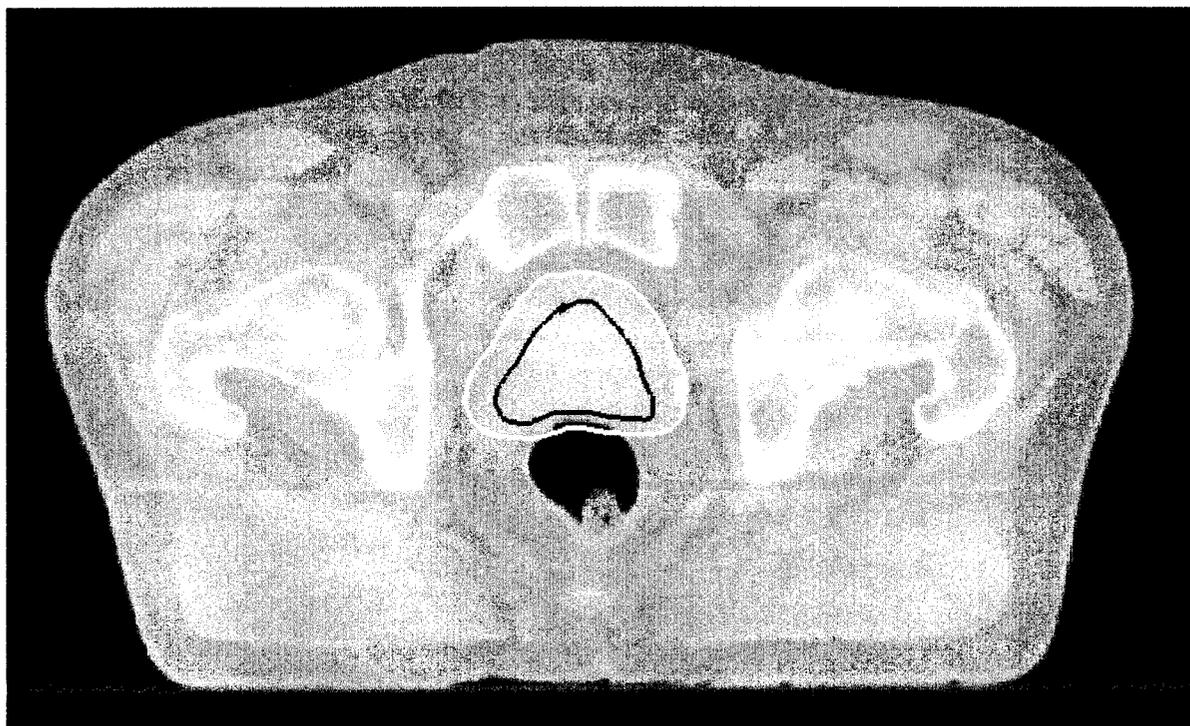


Figure 31 : Comparaison du volume du CTV et du PTV pour un cancer de la prostate.

La marge prise est de 1cm, le volume du CTV (contour noir) $37,97 \text{ cm}^3$,
celle du PTV (contour blanc) 125.1 cm^3 , soit +230%.

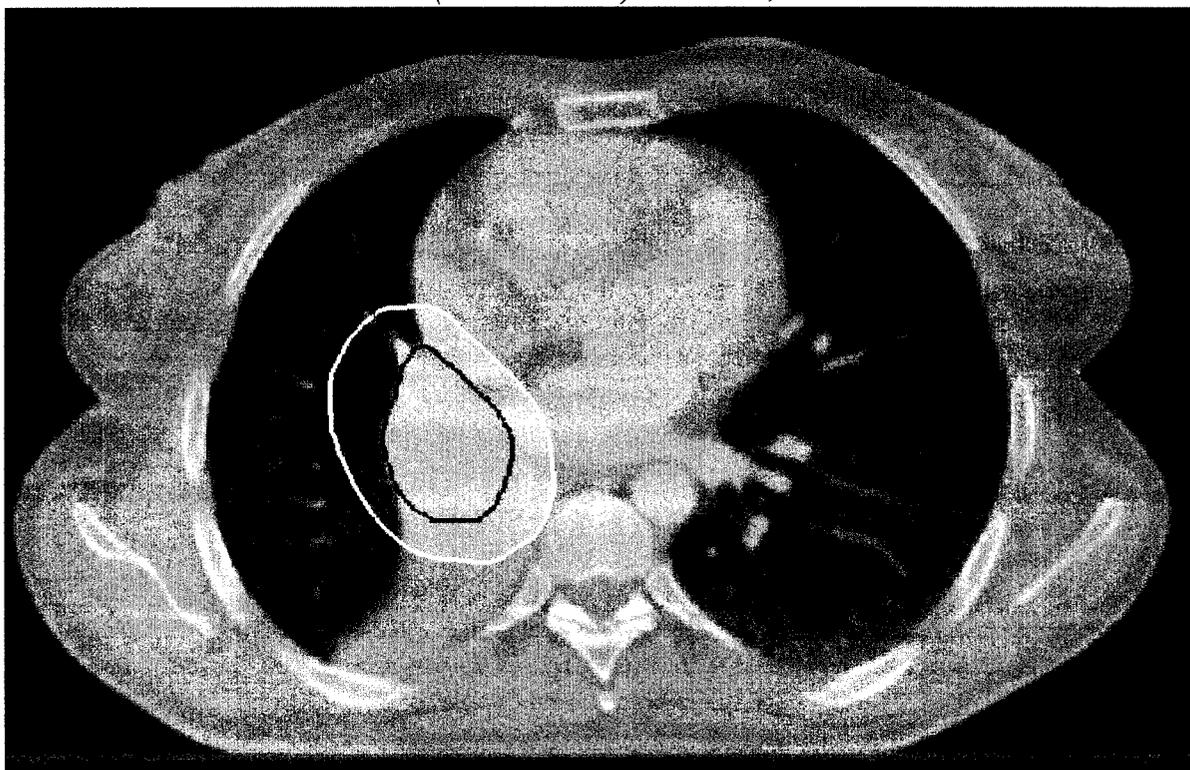


Figure 32 : Comparaison du volume du CTV et du PTV pour un cancer du poumon.

La marge prise est de 1 cm, le volume du CTV (contour noir) 159.5 cm^3 ,
celle du PTV (contour blanc) 492.1 cm^3 , soit +205%.

b) Forme des faisceaux et exemple plan de traitement

Les accélérateurs modernes, multi-lames et/ou permettant la modulation d'intensité, permettent de bien conformer la forme du faisceau au volume cible à traiter (PTV). On peut obtenir des faisceaux ayant une forme, suivant une coupe orthogonale au faisceau, très proche de la forme de la tumeur (suivant la même coupe). On obtient de plus un bon gradient de dose dans un plan orthogonal au faisceau comme le montre la Figure 33 :

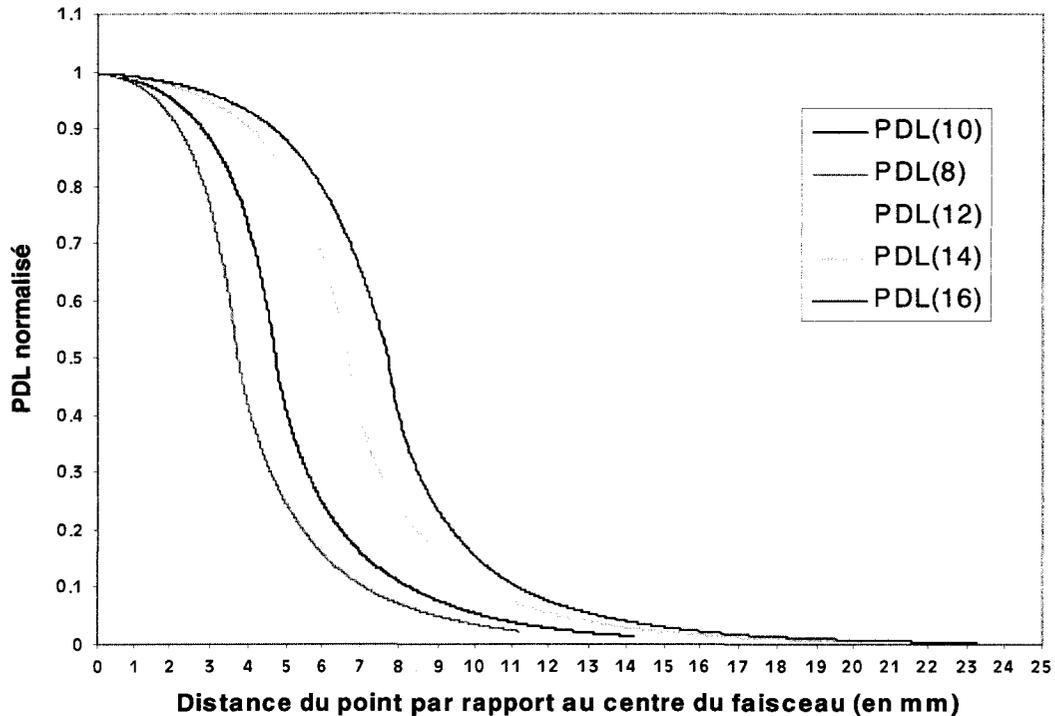


Figure 33 : Profil de Dose Latéral (PDL) pour différentes tailles de collimateurs circulaires.

(Diamètres 8, 10, 12, 14 et 16 mm, accélérateur d'énergie 18MV.)

En revanche, en profondeur on a beaucoup moins de marge de manœuvre. La dose délivrée par les accélérateurs à basses énergies est absorbée en grande partie dans les premiers centimètres et le rendement en profondeur décroît ensuite rapidement (Figure 34) :

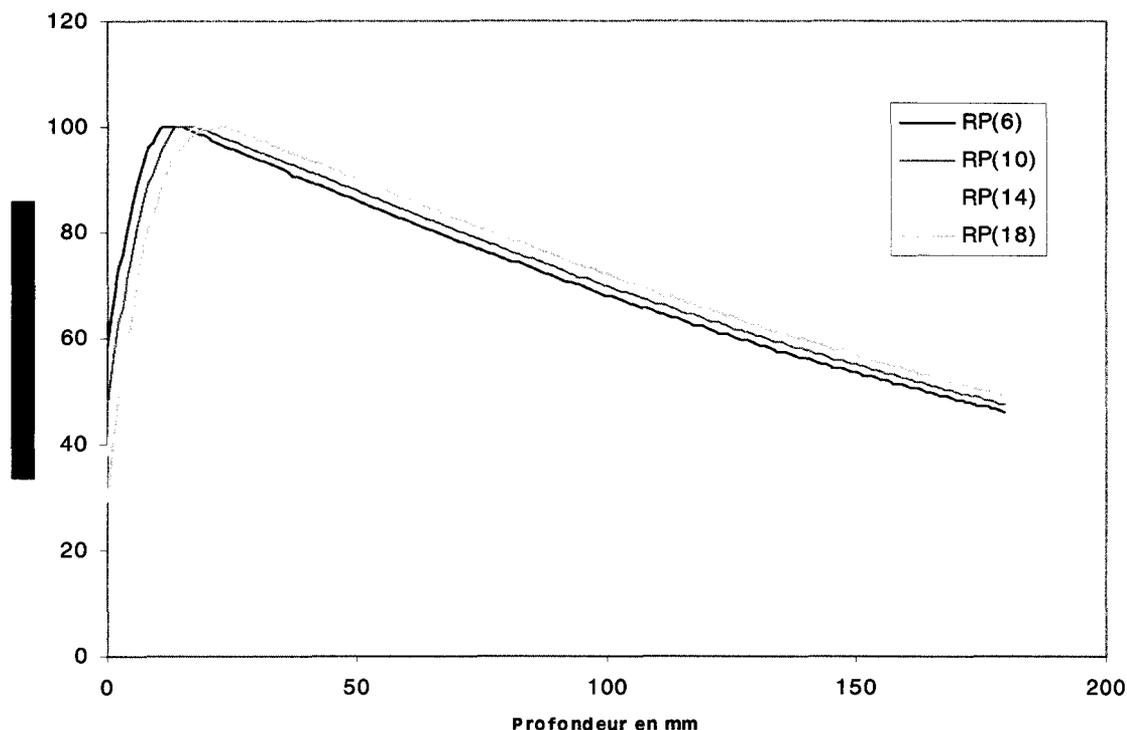


Figure 34 : Exemple de rendement en profondeur pour des collimateurs circulaires

de diamètres 6, 10, 14 et 18 mm de diamètre avec $d_{réf} = d_{max}$ (accélérateur d'énergie 18MV).

Les accélérateurs à haute énergie ont un rendement en profondeur meilleur, mais on ne peut toujours pas mettre le pic de la dose à la profondeur souhaité, ni obtenir un gradient de dose important avant ou après la tumeur. En gros on obtient au mieux une dose délivrée quasiment constante parallèlement au faisceau, c'est-à-dire que si on veut traiter une tumeur située à 10cm de profondeur à 70Gy et que l'on utilise un seul faisceau de 70Gy, les 10 premiers centimètres avant la tumeur seront aussi traités à 70Gy, ainsi que le tissu sain après la tumeur. Pour compenser cette impossibilité à obtenir un gradient de dose en profondeur sur un faisceau, on utilise toujours plusieurs faisceaux, répartis selon sur plusieurs incidences, afin de répartir la dose dans le volume sain. La Figure 35 montre un exemple pour une prostate traitée avec huit faisceaux :

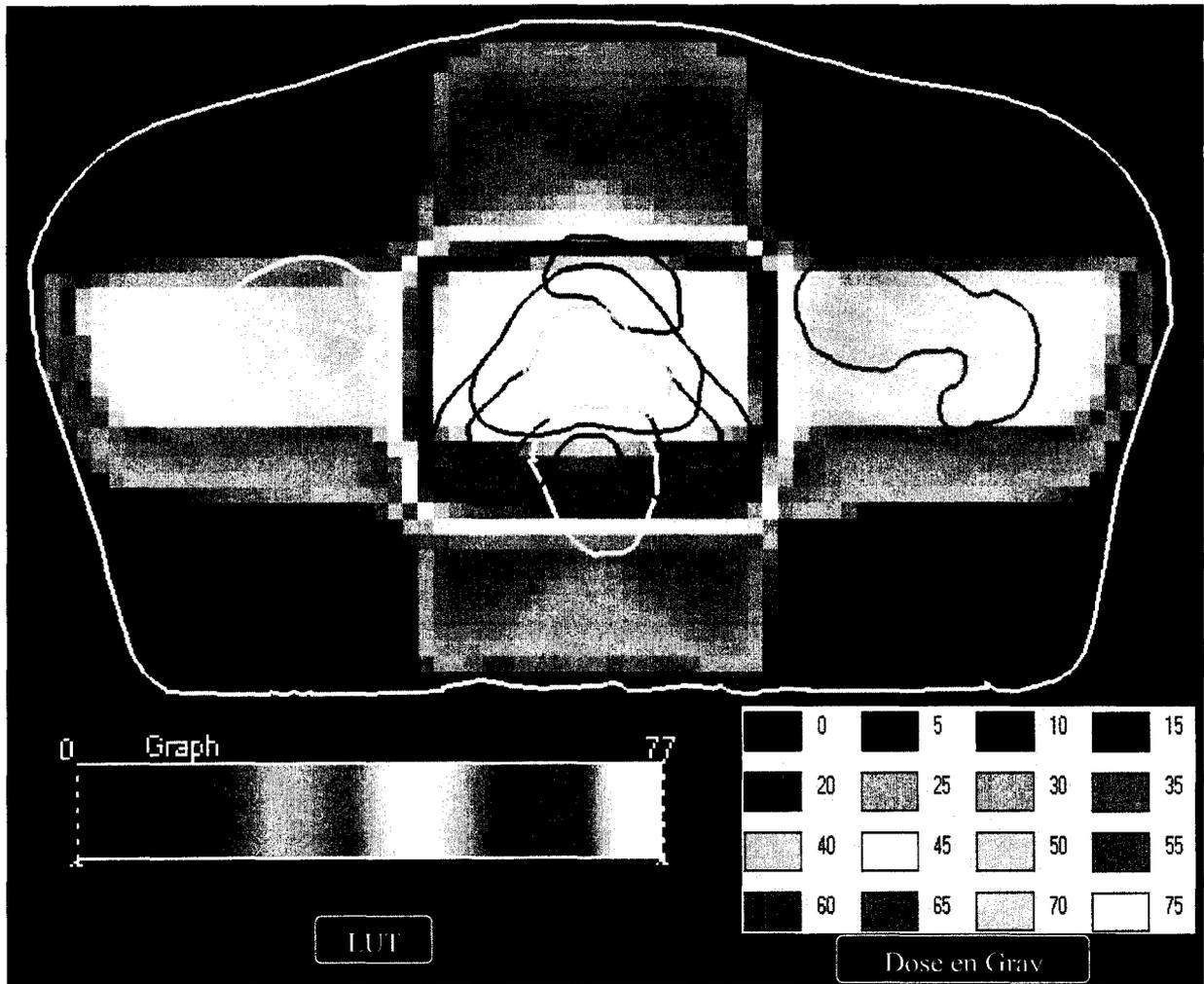


Figure 35 : Exemple de plan de traitement de la prostate à 8 faisceaux.

Prostate traitée à 75Gy. CTV en noir (la prostate), PTV en blanc (marge de 1cm), vessie en bleu foncé, rectum en jaune et les têtes fémorales en bleu clair. On observe que le PTV englobe déjà une partie de la vessie et du rectum, qui reçoivent donc une forte dose. La vessie reçoit une dose moyenne de 54Gy (écart type de 20Gy), le rectum de 47Gy (écart type de 12Gy). La dose moyenne reçue par les têtes fémorales est encore de 35Gy (écart type de 10Gy) alors qu'elles sont pourtant loin de la tumeur...L'équivalence dose couleur est donnée par la LUT de l'image en bas à gauche.

Dans le cas du traitement d'une tumeur de la prostate, l'idée directrice pour la définition d'un plan de traitement est de trouver un ensemble de faisceaux tel que :

- le PTV reçoit une dose de traitement de référence (environ 75Gy actuellement) sur 95% du volume (norme ICRU : 100% du PTV doit recevoir 95% de la dose de référence et jamais plus de 107% de cette dose)
- et les organes à risque puissent supporter la dose reçue. On introduit une notion de couple {dose ; volume} critique, par exemple moins de 50Gy sur 66% du volume pour le rectum.

On observe donc que malgré le nombre de faisceaux utilisés, la technique employée (collimateur micro multi lames) et le qualificatif « conformationnelle » associé à cette radiothérapie, on est très loin de pouvoir délivrer la dose uniquement au(x) PTV. Pour se faire une idée des progrès qu'il nous reste à faire, on peut étudier pour les deux plans de traitement

ci-dessous (pour la prostate et le poumon), le pourcentage de l'énergie totale reçue par les différents volumes cibles. Le pourcentage d'énergie peut se calculer simplement en multipliant point par point la dose en Gray (exprimé en joule par unité de masse) par la valeur en niveau de gris du scanner (donnant la densité électronique)(nous supposons actuellement que la densité et la densité électronique des tissus considérés sont proportionnels, ce qui reste à vérifier):

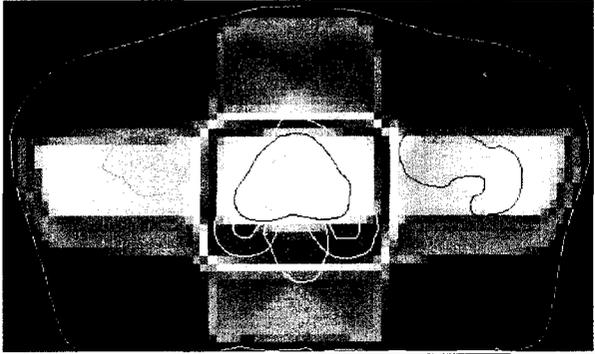
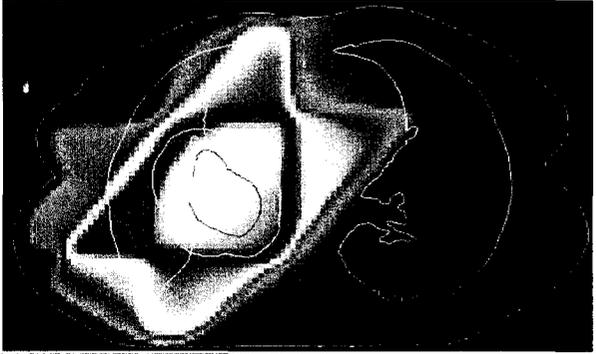
Prostate		Poumon	
			
Vessie	3.80%	Poumon droit	6.64%
Rectum	1.49%	Poumon gauche	4.91%
Tête fémorale droite	3.76%	Moelle	0.31%
Tête fémorale gauche	4.35%		
CTV 1	3.76%	CTV	6.34%
CTV 2	4.35%		
PTV 1	10.82%	PTV	16.69%
PTV 2	7.76%		
Autre	59.92%	Autre	65.11%

Tableau 11 : Pourcentage de l'énergie reçu par les différents volumes cibles.

On observe que dans le cas de la radiothérapie, on donne le qualificatif de conformationnelle à une technique qui arrive à délivrer entre 85 à 90% de l'énergie en dehors de la cible (le PTV). Il serait d'ailleurs intéressant de voir quel est le réel progrès apporté par l'utilisation de collimateurs multi-lames par rapport à de simples collimateurs circulaires de diamètres variables.

c) Evaluation du plan de traitement

L'évaluation d'un plan de traitement est un paramètre fondamental de la radiothérapie, mais n'est pas pourtant encore bien maîtrisé. Cela est essentiellement dû au fait que les tissus sont des objets très complexes, qui contrairement aux produits technologiques étudiée généralement en automatique, ont des capacités de défense, protection et réparation très évoluées. Cela est aussi dû aux nombreuses interactions qui existent entre les tissus et l'organisme porteur, et à la difficulté d'évaluer patient par patient quelle sera la gêne apportée par chaque type de complication (voir Chapitre I.C.2.c)(1)).

La difficulté réside aussi dans le caractère subjectif du choix du praticien de ce qui est le « mieux » pour le patient en terme d'index thérapeutique. De plus, les données cliniques sur la relation entre dose délivrée aux organes critiques et morbidité à court et long terme restent malheureusement très limitées. Ces limites reposent historiquement sur la difficulté pour les praticiens à mettre en œuvre des systèmes prospectifs d'enregistrement de la morbidité. Ces limites proviennent également de l'absence de données précises quant à la distribution de dose dans les organes à risque.

(1) Réaction des tissus au traitement par radiothérapie

Nous avons vu qu'une des difficultés de la radiothérapie (voir Chapitre I.B.2.c), est que le lien qui unit les tissus à la dose (de traitement des tissus cancéreux ou de préservation des tissus sains), n'est pas une relation simple à la dose, mais au moins une problématique de type dose volume. En particulier, il ne faut pas oublier que la cellule cancéreuse n'est pas spécialement moins résistante que la cellule saine, mais que c'est le tissu cancéreux qui est plus fragile, a des capacités de préservation et de réparation moins robustes que le tissu sain. Dans le cas de cellules tumorales isolées au milieu de tissus sains, la situation physiologique de la cellule tumorale est plus précaire et moins favorable à sa réparation qu'une cellule saine.

En plus de leurs capacités de résistance et de réparations différents, les tissus sains ont aussi principalement des architectures différentes. [Niemerko 1991] suggère une division des tissus en trois types d'architecture:

- Élément critique (Moelle épinière, nerfs, Péritoine, etc. ...) : structure composée de sous-unités fonctionnelles. Des dommages à l'une de ces structures peuvent entraîner une complication sur l'ensemble du volume (architecture en série). Par exemple si l'on envoie une dose trop importante à une zone de la colonne vertébrale, toute la partie inférieure ne sera plus fonctionnelle
- Volume critique ou Réponse intégrale (Rein, foie, poumon, etc. ...) : une complication apparaît, sur le plan de la fonction de l'organe, lorsqu'une fraction importante des sous unités fonctionnelles est touchée (architecture en parallèle). Par exemple si on envoie une dose trop importante sur une partie du foie, l'autre partie continue de fonctionner. De plus, dans le cas particulier du foie, celui-ci a des capacités de réparations importantes, et peu se reconstituer en grande partie.
- Réponse graduée (Peau, muqueuses...) : la réaction à l'irradiation apparaît de manière continue.

Pour comprendre et représenter cette relation complexe dose-volume, deux outils principaux ont été développés :

- les Histogrammes Dose Volume (DVH ou HDV) qui servent actuellement de référence en routine clinique ;
- les facteurs TCP/NTCP (Tumor Control Probability et Normal Tissue Complication Probability), qui en sont encore au stade de la validation.

On notera aussi que les connaissances actuelles dans le domaine de l'estimation de la réponse tumorale à un traitement se limitent essentiellement à cette relation dose-volume. La sensibilité des cellules à l'irradiation dépend de très nombreux facteurs et notamment de leurs caractéristiques cellulaires (réparation, cycle cellulaire), de leur environnement (oxygène, pH, température) et de la nature du rayonnement auquel elles sont soumises (efficacité biologique relative). Les notions de densité de cellules tumorales (notamment les cas où il y a des cellules tumorales isolées dans du tissu sain, des vaisseaux lymphatiques, des ganglions ou des vaisseaux sanguins) n'apparaissent pas encore, et encore moins d'autres paramètres importants tel que le niveau de différenciation, de mutation, d'hypoxie, ou la robustesse et l'étendue du système vasculaire de la tumeur.

Nous en resterons donc à cette relation dose volume pour différents types de cancer et éviterons toutes les hypothèses qui feraient intervenir d'autres paramètres.

(2) DVH

(a) Définition et exemples

Les DVH sont l'expression directe de cette relation dose-volume. Pour chaque volume cible et organe à risque, on calcule le diagramme du pourcentage de volume en fonction de la dose reçue :

DVH Différentiel

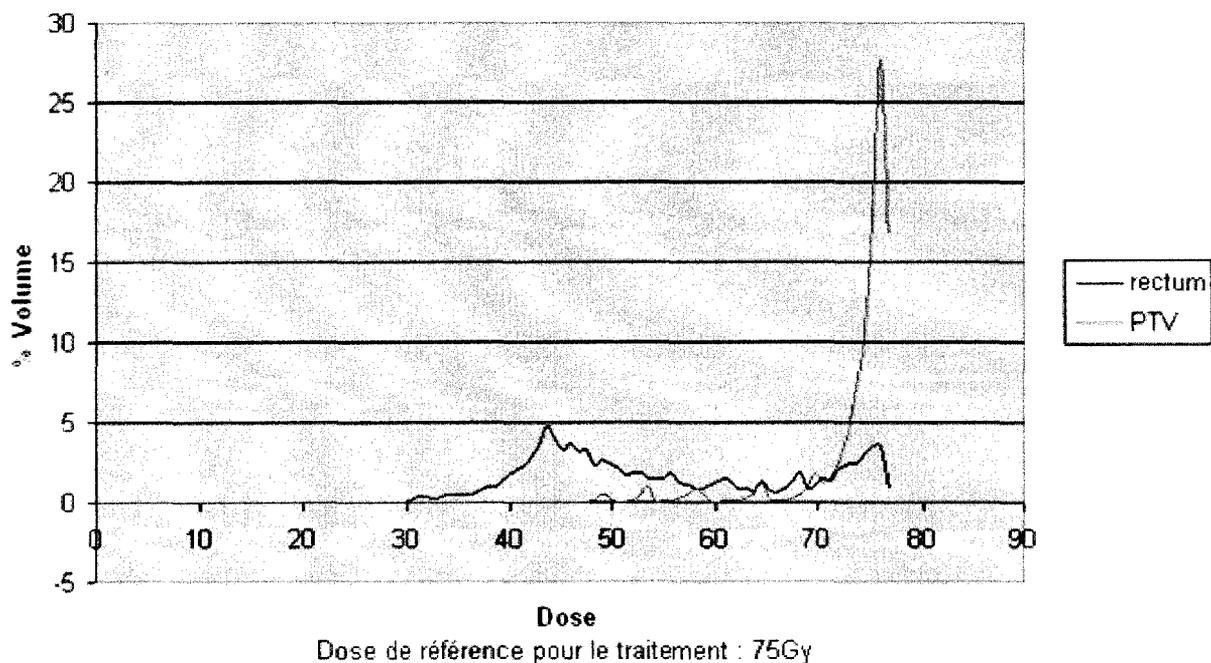


Figure 36 : Exemple de Diagrammes Doses Volumes Différentiel pour un plan de traitement de prostate.

On remarque que la majeure partie du PTV reçoit bien la dose de traitement (75Gy ici). Etant donné que le PTV est le CTV plus des marges d'incertitudes concernant le positionnement, on en déduit que le CTV reçoit bien dans la majorité des cas la dose de traitement.

On remarque aussi que le rectum, un organe à risque, reçoit une dose comprise entre 40 et 75Gy pour l'essentiel (sans tenir compte d'erreur de positionnement).

En pratique les DVH sont souvent présentés sous forme cumulée, car les « points de contrôles » qui servent à valider un point de traitement (cf. chapitre « Interprétation » ci-dessous) sont définis pour les DVH cumulés :

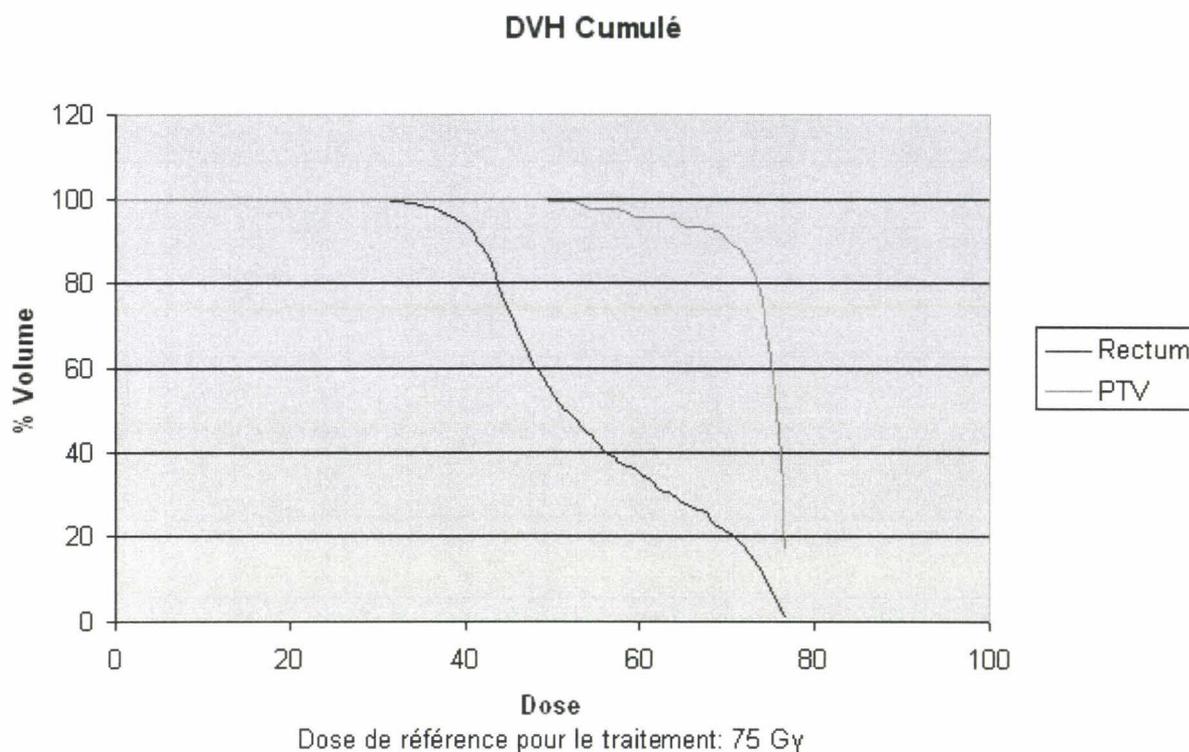


Figure 37 : Exemple de Diagrammes Doses Volumes Cumulé pour un plan de traitement de prostate.

(b) Interprétation

L'étude statistique de plans de traitements a été faite par de nombreux auteurs et pour de nombreux types de cancer. Par exemple pour la prostate, la littérature montre que la survie sans récurrence est inversement corrélée à l'escalade de dose. Mais l'escalade de dose n'est possible que si on arrive à protéger au mieux les organes à risque, c'est-à-dire à avoir un bon gradient de dose autour de la tumeur. Afin de connaître quelle dose chaque organe à risque peut accepter, les complications ont été étudiées dans de nombreuses séries.

On remarque que la définition des plans de traitement est, comme dans de nombreux cas pour la définition du CTV, essentiellement définie par rapport aux organes à risque. Pour le contrôle local de la tumeur, on considère généralement que 95% du PTV doit recevoir la dose de traitement, qui a tendance à augmenter de plus en plus, au fur et à mesure des possibilités offertes par la précision des nouveaux accélérateurs (escalade de dose).

Pour les organes à risque, les données sont un peu plus précises et l'étude statistiques des complications sur des séries de patients amena les auteurs à proposer des « points de contrôle » qui sont des couples {dose ; volume} que les plans de traitement doivent respecter, par exemple pour le rectum moins de 50Gy sur 66% du volume. Le tableau ci-dessous résume les points de contrôle proposées par des études récentes :

	Définition du volume	Seuil dose/volume	Toxicité tardive rectale
[Fiorino 2003]	Rectum défini du sigmoïde jusqu'au canal anal	50Gy > 66 % 50Gy < 66 % 70Gy > 30 % 70Gy < 30 %	Taux actuariel à 4 ans Grades 2 et 3 39 % 7 % 30 % 7 %

	Définition du volume	Seuil dose/volume	Toxicité tardive rectale
[Pollack 2002]	Rectum défini du sigmoïde jusqu'au canal anal	70Gy > 25 % 70Gy < 25 %	Taux actuariel à 6 ans Grades 2 et supérieurs 46 % 26 %
[Wachter 2001]	Rectum défini sur la hauteur des champs d'irradiation (~ 11 cm)	60Gy > 57 %	Taux actuariel à 3 ans de rectorragies de grade 2 31 %
		60Gy < 57 %	11 % p < 0.03
[Jackson 2001]	Paroi rectale définie du sigmoïde jusqu'au canal anal	47Gy > 47 % et 77Gy > 14 %	Taux actuariel de rectorragies de grade ≥ 2 significativement augmenté
[Storey 2000]	Rectum défini sur hauteur des champs	70Gy > 25 %	Taux actuariel à 5ans Grades 2 et 3 37 %
		70Gy < 25 %	13 %
[Boersma 1998]	Paroi rectale définie du sigmoïde jusque 15 mm sous l'apex	65Gy > 40 % 70Gy > 30 % 75Gy > 5 %	Incidence actuarielle des rectorragies sévères corrélée avec le volume de paroi rectale recevant plus de 65Gy

Tableau 12 : Seuils dose/volume corrélés avec la toxicité tardive rectale.

(3) Modèles TCP et NTCP

Des modèles biologiques ont été développés pour obtenir une estimation de l'impact d'une irradiation partielle ou totale de différents volumes (cible et à risque) [Kulik 2002]. Ces modèles correspondent à la probabilité de contrôle tumoral et la probabilité de complication des tissus sains. Ces modèles biologiques sont représentés par :

- TCP : *Tumour Control Probability* : modèle qui prédit le taux de survie des cellules cancéreuses,
- NTCP : *Normal Tissue Complication Probability* : modèle capable de prédire l'impact de la distribution de dose sur les tissus sains environnants.

(a) Modèle TCP

Une cellule irradiée peut mourir immédiatement (mort létale d'emblée), ou de façon différée (accumulation de lésions sublétales). L'étude de la survie cellulaire après irradiation, observée *in vitro*, permet d'obtenir des courbes de survie dont la modélisation biomathématique obéit souvent à un modèle linéaire quadratique. La modélisation décrit deux portions distinctes : l'une initiale (mort immédiate) et l'autre distale (mort différée).

On considère plusieurs hypothèses pour l'écriture de ces modèles :

- Chaque tumeur est composée d'un nombre de cellules clonogènes donné.
- Les cellules clonogènes à l'intérieur de la tumeur peuvent avoir une sensibilité variable à l'irradiation.
- Une tumeur est "contrôlée" localement si toutes ces cellules clonogènes sont tuées.
- Les destructions des cellules clonogènes (mort) ne sont pas des événements corrélés.

On remarque aussi que la notion de tissu cellulaire (tumoral ou sain) n'apparaît pas, toutes les cellules sont considérées comme étant indépendantes les unes des autres.

(b) Modèle NTCP

La connaissance des doses tolérées pour les différents organes normaux est difficile à déterminer. La diversité des organes, les complications variables pour chaque organe, les différents paramètres de l'irradiation tels que le fractionnement, le temps de traitement total, les pathologies associées et l'âge du patient sont une partie des facteurs qui rendent difficile une détermination précise des tolérances individuelles de chaque organe.

De plus la dose reçue dans un volume est rarement uniforme. Le peu de données cliniques précises sur l'irradiation des différents volumes en fonction de la dose reçue et de la quantité du volume irradié à cette dose rendent nécessaire une interpolation de celles-ci. On suppose que l'organe entier se décompose en Sous Unités Fonctionnelles (*Functional Sub-Units* : FSU) ou Régénératrices (RU) ([Withers 1988]). Ces sous unités sont définies structurellement ou fonctionnellement. Une relation d'effet de la dose locale est utilisée pour déterminer la probabilité de destruction d'une FSU et le NTCP est supposé être déterminé par le nombre ou la fraction de FSU survivantes dans l'organe. Pour les FSU en série (moelle épinière), il est nécessaire que toutes les FSUs survivent pour éviter les complications. La dose de tolérance augmente très peu si le volume irradié diminue, seule la dose maximale délivrée est cliniquement importante. Pour les FSU en parallèle (foie, poumons), le NTCP est déterminé par la fraction de FSU détruite.

E. Bilan

Dans ce chapitre nous avons pu présenter une partie des règles qui régissent l'évolution des tumeurs au niveau macroscopique (modèle de Gompertz) et au niveau microscopique, depuis son initiation jusqu'à l'apparition des métastases en passant par l'envahissement microscopique et l'angiogenèse. Nous pouvons constater que les phénomènes mis en jeu sont extrêmement complexes, et que les connaissances dans ce domaine sont plus qualitatives que quantitatives, quand ce ne sont pas uniquement des grands principes généraux.

Nous avons pu voir aussi la difficulté, inhérente au domaine médical, à obtenir des données. La radiothérapie nécessite de connaître l'étendue de l'envahissement de la tumeur. Actuellement, les outils disponibles ne permettent pas de déterminer cette zone de manière à la fois précise et fiable, notamment par le fait que les outils d'imagerie disponibles ne permettent d'accéder qu'à une information macroscopique (résolution pour la détection de tumeurs de l'ordre du centimètre pour le scanner et l'IRM, et de 7 mm pour la TEP). Cependant, les perspectives en imagerie sont encourageantes, notamment grâce à la TEP et aux nouveaux marqueurs associés, qui devront permettre à terme d'accéder à d'autres informations sur la tumeur (prolifération cellulaire, pouvoir oxydant de la tumeur, etc.). Si beaucoup d'évaluations de nouveaux marqueurs sont en cours, un des verrous techniques et conceptuels actuels est d'arriver à prendre en compte l'ensemble des informations issues de différentes sources, notamment TEP et IRM, et le corps médical est actuellement très demandeur de technologies permettant de lever ce verrou. A cela ajoutons l'optimisation de données issues d'une base de patients qui fait aussi l'objet de la deuxième partie de ce mémoire.

Chapitre II.

Bilans d'extensions de la tumeur et pistes d'améliorations.

La radiothérapie est devenue au fil des années un outil incontournable pour le traitement d'un grand nombre de cancers. Le matériel a été grandement amélioré, notamment avec les collimateurs multi-lame et la modulation d'intensité, permettant d'affiner le champ de dose. L'imagerie a aussi progressé, la résolution devenant plus fine et les nouvelles modalités permettant d'observer la tumeur sous de nouveaux points de vue. D'autre part, l'informatisation aidant, on peut espérer intégrer et analyser un plus grand nombre de données afin d'optimiser les traitements.

Dans ce chapitre, nous ne parlerons pas de techniques de dépistage ou de prévention qui restent les meilleures armes pour faire baisser l'incidence et la mortalité des cancers. La chimiothérapie, la curiethérapie, l'hormonothérapie et la chirurgie ne sont pas directement concernés par ce travail, même si l'on a vu que ces techniques sont indiscutablement complémentaires et liées à la radiothérapie : un plan de traitement se conçoit globalement, le combat contre une tumeur nécessite d'utiliser toutes les ressources disponibles afin de la vaincre du premier coup, la première tentative étant souvent la seule permettant de guérir véritablement un patient et de ne pas seulement repousser l'échéance. C'est sans doute une limitation de ce chapitre, mais nous tenterons de toujours garder à l'esprit que l'amélioration de la radiothérapie ne se conçoit pas sans la connaissance des possibilités offertes et des améliorations qui seront probablement proposées par les autres modalités de traitement.

L'objectif serait à terme de concevoir un modèle global pour le traitement des tumeurs. Un modèle qui irait de l'évaluation du type de tumeur, de son bilan d'extension, à la conception du plan de traitement lui-même et de son évaluation (chance de contrôle de la tumeur, risques de complications). Même en se limitant à la seule radiothérapie, cela n'est pas possible dans le cadre d'une seule thèse, pas plus pour la recherche en général à court terme, ni sans doute à moyen terme tellement les tissus sains et tumoraux obéissent à des phénomènes complexes et variés. Les connaissances actuelles, bien que très étendues, sont encore extrêmement parcellaires, et les données difficiles à obtenir. Ces connaissances sont aussi souvent plus qualitatives que quantitatives (voir se limitent à de grands principes généraux), ce qui est extrêmement gênant pour un automaticien ayant vocation à produire des algorithmes informatiques d'aide pour les médecins. De plus les données étant peu accessibles à la mesure, il est extrêmement complexe de valider des méthodes, voir simplement d'en obtenir des paramètres.

Après avoir dans la première partie de cette thèse tenté de donner un maximum de cartes pour bien comprendre le domaine des tumeurs et de leurs traitements, nous verrons quel pourrait être un point de vue d'automaticien sur le protocole actuel du traitement des tumeurs. Nous décrirons différentes pistes explorées visant à l'amélioration de ce protocole. Les pistes d'amélioration du traitement par radiothérapie, hors amélioration du matériel lui-même, peuvent se diviser en deux parties :

- La première concerne l'amélioration de la connaissance de la tumeur dont est atteint le patient, et notamment améliorer la précision et diminuer l'incertitude (ou tout du moins l'évaluer) du bilan d'extension. Les améliorations qu'il sera possible d'apporter dans cette partie seront valables pour toutes les modalités d'imagerie, mais la radiothérapie ne s'intéressant généralement que peu à l'envahissement métastatique, nous mettrons peu l'accent sur cet envahissement. En radiothérapie, l'amélioration du bilan d'extension conduit directement à l'optimisation du CTV. Ceci fait l'objet de ce deuxième chapitre.
- La deuxième partie, traitée dans le troisième chapitre, concerne l'amélioration du plan de traitement par radiothérapie, une fois le bilan d'extension connu au mieux. Nous nous intéresserons notamment à la prise en compte des incertitudes du bilan d'extension (biologiques) et des incertitudes physiques (positionnement, bougés, etc.).

Des solutions seront proposées dans la dernière partie de cette thèse pour prendre en compte les incertitudes de positionnement et de bougé.

La plupart des pistes d'amélioration sont restées à l'état d'ébauche par manque de moyens et surtout de données. La caractérisation de la tumeur est la première phase de l'établissement d'un plan de traitement. Elle vise à se faire une idée la plus précise possible de la forme et de l'ampleur qu'a pris la tumeur dans l'organisme du patient : taille de la tumeur primitive et bilan d'envahissement notamment.

La définition des organes à risque (OAR) voisins de la tumeur est aussi fondamentale, car le plan de traitement est en grande partie défini à partir des contraintes qu'imposent la présence et la sensibilité aux radiations de ces OAR.

A. GTV et organes à risque

Nous avons vu que lorsqu'il y a un GTV et un CTV définis, la zone traitée par radiothérapie est le CTV, qui correspond souvent à la tumeur primitive (plus ou moins le GTV) et à l'envahissement microscopique local et ganglionnaire. S'il sert pour la définition de l'extension tumorale, d'un point de vue définition du plan de traitement le CTV n'est pas utile (sauf dans les cas où on prévoit un boost sur le GTV).

De plus nous avons vu que la forme du GTV n'est souvent pas réellement prise en compte pour le tracé du CTV. C'est essentiellement une idée globale de son volume (qui donne une idée du degré de maturation de la tumeur) qui peut être une information intéressante pour l'appréciation de la tumeur. De plus, le volume du GTV est souvent sans commune mesure avec celui de la zone effectivement irradiée. Nous avons vu que pour de petits volumes tel la prostate, ou pour des tumeurs au poumon (voir Chapitre I.D.3.a)(3) PTV), rien que d'ajouter des marges d'incertitudes de positionnement ou de bougé revient à multiplier le volume à traiter par trois. Dans le cas où il y a GTV et CTV, le volume du CTV peut être sans commune mesure avec celui du GTV.



Figure 38 : Tumeur de l'œsophage.

GTV en bleu, CTV en rouge.

Nous avons aussi vu que la forme du CTV peut dépendre quand même de celle du GTV dans certains cas, comme celui des tumeurs de l'encéphale. Dans ce cas, le CTV correspond au GTV plus une partie visible dans l'image (zone d'inflammation), plus éventuellement une marge de sécurité. Le CTV dépend directement du GTV, qu'il est alors important de pouvoir contourner avec précision, d'autant que dans le cerveau il est mieux pour le patient de limiter au maximum l'irradiation des tissus sains.

Il peut aussi être important de définir le GTV avec précision si le plan de traitement prévoit une irradiation particulière du GTV. Le traitement prévoit parfois une irradiation du CTV plus un boost sur le GTV, par exemple 50Gy sur le CTV plus 20Gy au GTV seul. Ceci peut être fait pour plusieurs raisons :

- la densité tumorale y est plus importante
- le tissu tumoral présente des caractéristiques particulières qui font qu'il peut être moins sensible à l'irradiation (notamment l'hypoxie)

1. Modélisation de petits volumes et précision

Rappelons tout d'abord un concept essentiel : en radiothérapie, si l'on ne veut pas de récurrence il faut éliminer toutes les cellules tumorales, et pas seulement 95, 99 ou 99.99%. Il suffit d'une cellule tumorale échappe au traitement pour qu'il y ait récurrence. Si l'on veut optimiser la définition du GTV, il ne s'agit donc pas de trouver un « GTV modélisé » (généralement en informatique un ensemble de voxels ou un ensemble de contours formés de listes de points 2D) qui ait exactement le même volume que le « GTV réel » (à gauche) mais un « GTV modélisé » qui recouvre intégralement le « GTV réel » (à droite)

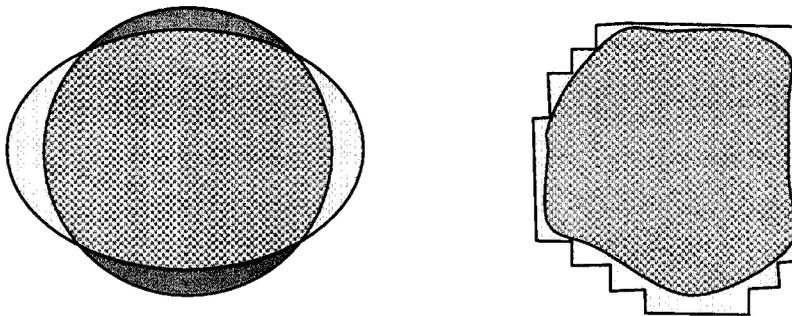


Figure 39 : Modélisation de petits volumes.

*En rouge, GTV réel,
En quadrillé, GTV modélisé.*

Sur la figure de gauche, les GTV réel et modélisé ont le même volume, mais ne sont pas identiques : si l'on traite le GTV modélisé on va laisser échapper des cellules tumorales

Sur la figure de droite, le GTV modélisé recouvre au mieux le GTV réel. On y perd en précision du point de vue du volume mais on traite bien toute la tumeur, ce qui est l'objectif.

On remarque aussi que l'on travaille avec des volumes, dont l'unité est homogène à une longueur au cube. Donc si on raisonne en ordre de grandeur, vouloir obtenir un volume à par exemple 10% près, revient en fait à savoir positionner les différents contours qui le décrivent dans un ordre de grandeur de la racine cubique de la précision souhaité, soit dans notre cas

$$\sqrt[3]{1.1} = 1.0322 = 3.22\%$$

On peut vérifier ceci pour un volume idéal sous la forme d'une boule de rayon r (de volume $V(r)$), dont on souhaite obtenir une modélisation par une boule de rayon $r \pm dr$ (de volume $V(r \pm dr)$) avec une précision p .

On souhaite donc dr tel que

$$\frac{V(r + dr) - V(r)}{V(r)} = p$$

c'est-à-dire avec l'équation du volume de la boule :

$$\frac{(r + dr)^3 - r^3}{r^3} = p$$

d'où

$$dr = r \times (\sqrt[3]{p+1} - 1)$$

Pour une boule de 40mm de diamètre, modéliser le volume à 10% près revient à savoir positionner les contours à 0.65mm près. Sachant que pour les scanner on a rarement des voxels de moins de 1mm³ (un peu plus de 1mm entre les coupes, pixels de un peu moins de 1mm de côté), il est assez irréaliste pour des petits volumes tels la prostate de chercher une précision si basse.

En prenant le problème dans l'autre sens, si l'on arrive à modéliser les volumes avec une précision sur la position des contours à 1mm près, ce qui serait déjà plus que suffisant sachant que les erreurs de positionnement sont plus de l'ordre du cm, revient à connaître un volume à 20% près environ, toujours pour une boule de rayon 20mm. La réciproque n'est évidemment pas vraie: avoir le volume à 20% près ne donne aucunes garanties sur le bon positionnement des contours à 1mm près.

On remarque aussi que sur les petits volumes, l'effet d'une trop faible discrétisation de l'espace peut être source d'erreurs importantes. Sur le PTV d'un plan de traitement du poumon, avec une dose qui a classiquement des voxels de 3mm de côté, on obtient une erreur de plus de 10% sur le calcul du volume (par rapport à une discrétisation plus fine) :



Figure 40 : Grille de discrétisation de 3mm de côté.

cas d'une tumeur au poumon, PTV de 489cm³, voxels cubique de 3mm de côté.

On obtient en fonction du sur échantillonnage l'erreur suivante :

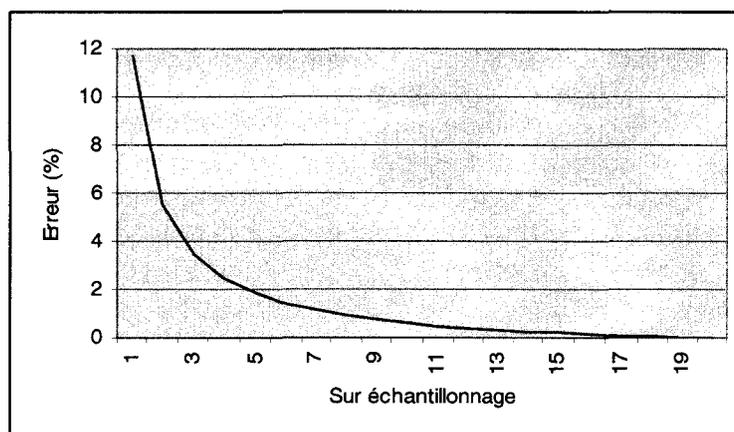


Figure 41 : Courbe d'erreur en fonction du sur échantillonnage.

volume de 489cm³, voxel cubique de 3mm de coté)

2. Organes à risque

On a les mêmes problèmes pour les organes à risque, pour peu que l'on considère un organe de petit volume, les marges nécessaires pour prendre en compte les erreurs de positionnement peuvent doubler ou tripler le volume initial. Rappelons qu'actuellement en routine clinique, contrairement à ce que suggèrent les rapports ICRU, on ne prend pas de marges physiques type PTV (positionnement, bougé, etc.) pour les organes à risque.

La définition des organes à risque peut aussi poser problème vis-à-vis de la remontée d'informations, pour la comparaison de données issues de différents centres et/ou médecins. Si l'on veut pouvoir faire des analyses pour comparer par exemples les complications dues à tel ou tel type de plan de traitement sur un organe à risque, on n'aura pas les mêmes résultats si la définition du contournage des organes à risque diffère.

Par exemple nous avons vu que lors de l'étude des complications pour le rectum (cas du cancer de la prostate), certaines études définissaient le rectum du sigmoïde jusqu'au canal anal, d'autres sur toutes la hauteur des champs d'irradiation (ce qui est à mon sens une très mauvaise définition, car difficilement reproductible), et enfin d'autres du sigmoïde jusqu'à 15mm sous l'apex.

3. Pistes d'améliorations

En réalité le principal problème de la définition des volumes cibles (organes à risque ou GTV) n'est pas un problème de précision, mais plutôt du temps nécessaire aux médecins pour contourner chaque volume. S'il est recommandé de tracer tout les organes à risque (OAR), en pratique, ils ne sont pas forcément segmentés car les radiothérapeute ne disposent pas du temps nécessaire. Il faut savoir que contourner précisément plusieurs volumes cibles sur scanner ou IRM qui peuvent comporter 80 coupes représente un temps considérable, de l'ordre de la demi-heure, voire de l'heure.

Hors si des volumes cibles ne sont pas segmentés, d'une part le plan de traitement sera plus difficile à évaluer (notamment en terme de complications), et d'autre part le retour d'information pour une comparaison de séquelles de plan de traitement à plus ou moins long terme sera moins précise. En radiothérapie, ce retour d'information postérieur au traitement est quasiment le seul disponible. Au Canada, dans le cas de cancer du sein, on considère actuellement que le contournage n'est pas « rentable » (paiement au nombre de traitements). Les volumes ne sont plus du tout contournés et le traitement de la chaîne mammaire interne se fait par des plans de traitement standard (nombre et orientations de faisceaux). Il est vrai que

dans cette zone, les organes à risque sont nombreux et les contraintes qui en résultent laissent peu de place aux possibilités de variantes de traitements.

Il est donc indispensable de créer des outils permettant une segmentation plus rapide des organes à risque. Des outils simples pourraient être mis en œuvre rapidement : par exemple utiliser un écran tactile et un stylet pour contourner les volumes plutôt que la souris permettrait de gagner beaucoup de temps. En ce qui concerne les organes à risque, à terme une aide à la définition (proposition de contours, etc.) pourrait sans doute être proposée à partir d'atlas anatomiques. Si les solutions totalement automatiques sont souvent décevantes en terme de résultats, des méthodes semi-automatiques permettraient sans doute d'accélérer le contournage tout en permettant au médecin de garder le contrôle sur le processus. Mais ceci reste plus difficile à mettre en place d'un point de vue ergonomie et IHM (Interfaces Hommes Machines).

En terme d'optimisation de la définition des volumes, pour être plus précis que ce que pourrait faire un opérateur humain (qui travaille forcément coupe par coupe), des méthodes ont été proposées, notamment certaines utilisant les possibilités de l'IRM de créer des coupes sous plusieurs incidence et la logique floue pour la fusion des informations issues de chaque incidence ([Vial 2001]). Mais d'une part les méthodes utilisant plusieurs incidences et une segmentation manuelle multiplie le nombre de contours à tracer donc le temps passé par l'opérateur ; et d'autre part la résolution des imageurs modernes permet d'obtenir une précision suffisante (notamment en terme d'espacement inter coupes) pour se passer de multi-incidences.

4. Nouvelles définitions du GTV

La notion de GTV est initialement la partie visible de la tumeur en imagerie. Mais avec l'apparition de nouvelles modalités d'imageries (notamment la TEP et différents marqueurs) cette notion évolue. On parle aujourd'hui de « GTV IRM » et de « GTV TEP » pour bien distinguer le fait que l'on obtient pas forcément les même volumes, ce qui est tout l'intérêt et la difficulté d'utiliser plusieurs modalités d'imagerie : laquelle croire ? comment utiliser conjointement ces différentes informations ?

Nous verrons dans le chapitre suivant des pistes pour optimiser l'utilisation des informations issues de l'imagerie fonctionnelle, et notamment comment on pourrait utiliser l'information volume fonctionnel au travers de modèles mathématiques de croissance tumorale.

B. Bilan d'envahissement et CTV

Le volume cible tumoral le plus importants en radiothérapie est le CTV. Il correspond à la zone que l'on va effectivement traiter, cibler. La difficulté est d'arriver à définir ce volume qui n'apparaît pas dans les imageurs actuels. Ce volume cible ne peut être défini qu'à l'aide de l'histoire naturelle des cancers, d'informations histologiques (étude des pièces chirurgicales) et d'études statistiques sur les cas de récurrence après traitement. En plus du FDG, de nouveaux marqueurs pour la TEP, en cours d'évaluation, permettront d'obtenir de nouvelles informations (EGFR, FLT). Ils devraient permettre de faire passer une partie de ce qu'on appelle « envahissement microscopique » dans le domaine du mesurable, et donc de réduire l'importance du CTV par rapport au GTV.

Dans le domaine des connaissances en cancérologie, on observe actuellement un grand vide entre la description de la tumeur au niveau microscopique (division cellulaire, relation avec les tissus sains, etc.) et la connaissance macroscopique « statistique » de l'évolution tumorale. On a de nombreuses connaissances qualitatives sur les mécanismes tumoraux au niveau cellulaire, mais les données quantitatives manquent pour arriver à un modèle d'évolution macroscopique de la tumeur. On est alors obligé de se rabattre sur les connaissances de l'histoire naturelle des tumeurs pour évaluer l'ampleur de l'invasion microscopique. Ces connaissances ne fournissant que des indications sur des zones probablement envahies.

Nous verrons trois pistes pour arriver à améliorer la définition du CTV. Les deux premières pistes utilisent des informations issues de bases de données de patients pour tenter de définir quelles zones sont véritablement envahies. La troisième utilise des modèles mathématiques basés sur les caractéristiques du tissu tumoral au niveau cellulaire et les informations issues de l'imagerie TEP. Aucune de ces pistes n'a abouti, non à cause de verrous techniques, mais principalement pour cause de manque de données.

Nous verrons aussi comment la troisième piste, utilisant l'information fonctionnelle, pourrait permettre de répondre à des questions qui se posent avec l'utilisation des nouveaux marqueurs TEP, notamment comment intégrer, fusionner les informations issues des différentes modalités.

1. La définition du CTV

Le protocole de définition des volumes cibles en vue d'une radiothérapie passe actuellement pas la définition d'un GTV, d'un CTV puis par le rajout de marges de sécurité afin d'obtenir un PTV qui sera la zone visée par le traitement. Or nous avons vu qu'actuellement, afin de tenir compte des incertitudes concernant l'étendue réelle de la tumeur, les radiothérapeutes définissent parfois plusieurs CTV. Ainsi lors de cancers de la prostate, il arrive de définir deux CTV, le premier correspondant à la prostate seule et le deuxième correspondant à la prostate plus les vésicules séminales

Après la définition de ces deux CTV, deux PTV seront aussi définis. Les médecins peuvent ainsi tester deux cas possibles d'envahissement, et définir un plan de traitement en fonction de ces deux CTV/PTV et des organes à risque environnants.

Une idée directrice de ce chapitre est de généraliser cette notion de CTV multiple en définissant une sorte de « CTV flou ».

a) Un CTV flou ?

L'idée initiale de ce travail était qu'il y avait une grande variabilité inter-opérateur dans la définition du CTV (ainsi que pour les autres volumes cibles). L'idée était alors de définir un « CTV flou » intégrant les connaissances (et incertitudes) d'un panel de médecins. Ce point de vue a dû être révisé, car on constate que les variabilités dans la définition pratique du CTV ne viennent pas d'un problème de synthèse d'une trop grande quantité de connaissances concernant les possibilités d'envahissement tumoral (ce qui aurait été effectivement un travail intéressant pour un automatique, la fusion de données éventuellement contradictoires). On était aussi dans une impasse concernant la validation des CTV obtenus : ils auraient été une sorte de moyenne de CTV qu'auraient pu tracer différents radiothérapeutes, mais est-ce qu'ils auraient été meilleurs pour autant ? A moins de faire une étude randomisée, et pour autant qu'elle ait un intérêt, il n'aurait pas été possible de valider cette méthode.

La variabilité de définition du CTV vient au contraire d'une absence quasi totale d'indices concernant l'étendue de la tumeur, ce qui conduit les médecins à définir l'envahissement tumoral en se basant sur des routines cliniques sans fondement évident. L'utilisation de routines cliniques, pratique courante en médecine, a le grand avantage de permettre de faire des grands panels de malades traités de la même façon, et donc d'établir des bilans de résultats et de les comparer. Ceci permet d'améliorer peu à peu les protocoles de traitements. Cette méthodologie qui consiste à avancer pas-à-pas semble donc tout à fait adaptée à la complexité du domaine médical.

Les radiothérapeutes sont aussi très demandeurs de nouveaux outils leur permettant d'avoir des indices concernant l'étendue de l'envahissement tumoral :

- nouvelles imageries et marqueurs tumoraux,
- nouvelles techniques, telle que celle du ganglion sentinelle,
- études statistiques, modélisation de données cliniques,
- modèles de croissance tumorale quand les connaissances et données le permettront.

On constate alors que le « CTV flou », ou les CTV, ne devront pas être définis à partir des routines cliniques standard, mais devront se baser sur l'étude de données cliniques, sur de nouvelles techniques ou de nouveaux modes d'interprétation des données actuelles.

b) CTV flou continu

Le CTV correspond aux extensions tumorales non visibles dans l'image, mais plausibles au sens de la connaissance médicale (notamment les études portant sur des séries de biopsies antérieures). Actuellement, le CTV correspondrait au volume dans lequel on aurait plus de 5 ou 10% de chance d'avoir des cellules tumorales.

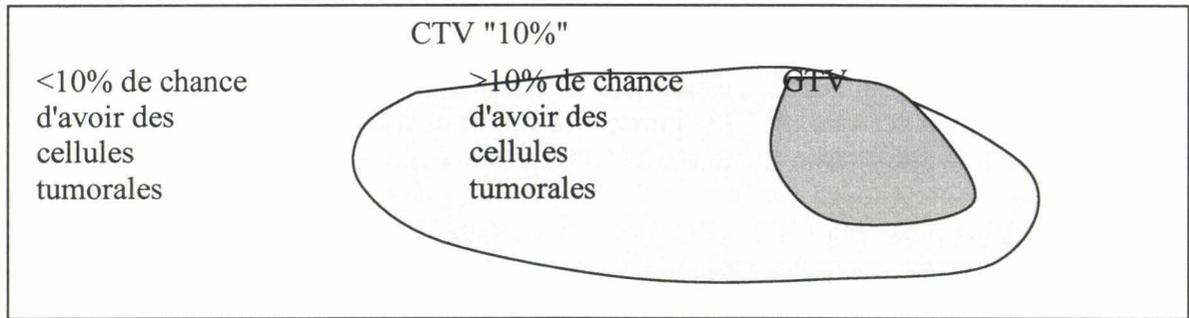


Figure 42 : Définition actuelle du CTV correspondant approximativement à une limite de l'ordre de 5 à 10% d'avoir des cellules tumorales.

Si l'on peut définir la zone qui correspond à la limite de 10%, on peut espérer pouvoir définir les zones qui correspondent à d'autres limites: 5%, 15%, 20%, etc.

L'idéal serait de pouvoir reprendre des séries de biopsies, et de les réinterpréter pour définir des CTV 10%, CTV 20%, CTV 50%, etc. Pour ne pas surcharger de travail le médecin, on voit ici l'obligation d'automatiser au maximum le tracé de ces contours.

Ceci permettrait d'évaluer de façon plus précise le rapport entre risque de cellules tumorales non détruites (et donc de rechutes) par rapport au risque de trop irradier des OAR.

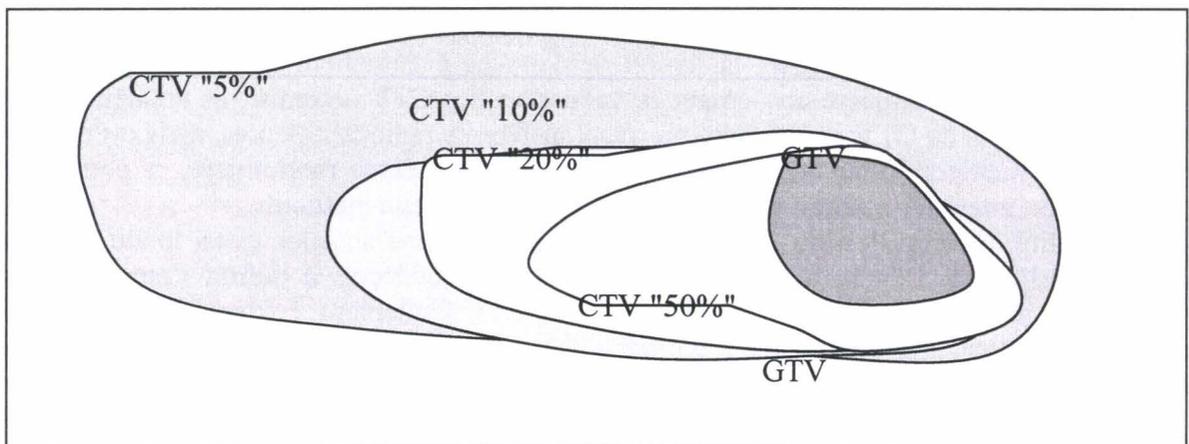


Figure 43 : Nouvelles définitions d'un volume flou (ou de plusieurs CTV « x% ») intégrant des statistiques quant au risque de présence de cellules tumorales.

c) Problèmes d'interprétation des CTV flous

(1) CTV flous et DVH

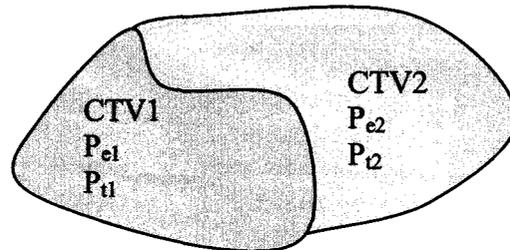
Actuellement les CTV sont définis de manière binaire : on est soit dans une zone qui est envahie, soit dans une zone qui ne l'est pas, et les modèles d'évaluations existants sont bien sûr basés sur cette modélisation. Il n'y a pas de notion de risque d'envahissement (même si cette notion apparaît un petit peu dans le cas du cancer de la prostate, où deux CTV sont définis). L'interprétation se fait alors classiquement à partir de DVH, où l'on regarde quel pourcentage du volume reçoit chaque dose.

Si l'on passe à des notions de CTV flous, il apparaît des problèmes d'interprétations puisqu'on ne peut plus calculer les DVH classiquement.

On peut difficilement détourner les DVH pour leur permettre un calcul sur des CTV flous, car il n'y a pas d'équivalence entre dose et probabilité d'envahissement (60Gy \times 80% de chance d'envahissement ça n'a rien à voir avec 48Gy) et il y a des phénomènes de discontinuité. On a vu que pour éliminer un cancer, il fallait supprimer 100% des cellules tumorales. En simplifiant, si on élimine toutes les cellules, le patient est guéri ; si on laisse 1000 cellules ou une seule, le patient rechute. En réalité c'est sans doute un peu moins binaire, on peut supposer que les défenses immunitaires de l'organisme peuvent se débarrasser des dernières cellules cancéreuses restantes. Mais il y a quand même ici un phénomène difficile à modéliser.

(2) CTV flous et probabilités de traitements

Soient deux volumes macroscopiques CTV₁ et CTV₂, ayant respectivement des probabilités p_{e1} et p_{e2} d'être envahies et respectivement p_{t1} et p_{t2} d'être traitées (éliminer toutes les cellules tumorales) par le plan de traitement appliqué :



p_{e1} (resp. p_{e2}): probabilité d'envahissement du CTV₁ (resp. CTV₂)

p_{t1} (resp. p_{t2}): probabilité de traitement du CTV₁ (resp. CTV₂)

On obtient donc les tables suivantes :

		CTV ₁		CTV ₂	
Volume Envahi	traité	p _{e1}	p _{t1}	p _{e2}	p _{t2}
	non traité		1-p _{t1}		1-p _{t2}
Volume non envahi		1-p _{e1}		1-p _{e2}	

D'où

	CTV ₁	CTV ₂
Guérison	1-p _{e1} + p _{e1} \times p _{t1}	1-p _{e2} + p _{e2} \times p _{t2}
Rechute	p _{e1} \times (1-p _{t1})	p _{e2} \times (1-p _{t2})

Figure 44 : Taux de rechute en fonction des probabilité d'envahissement et de traitement.

Etant donné que pour traiter l'ensemble des CTV il faut arriver à traiter individuellement les deux CTV, il est raisonnable d'estimer la probabilité de traitement de l'ensemble au minimum des probabilités de traitement individuel.

$$p_t \approx \min \left(\underbrace{1-p_{e1}}_{\text{nonenvahie}} + \underbrace{p_{e1} \times p_{t1}}_{\text{envahiemaistraté}} ; \underbrace{1-p_{e2}}_{\text{nonenvahie}} + \underbrace{p_{e2} \times p_{t2}}_{\text{envahiemaistraté}} \right)$$

Cette relation que nous proposons entre probabilité de traitement global et individuel (par ailleurs simple concept non validé), se base sur des concepts décrits pour des zones macroscopiques. Mais les médecins ne raisonnent pas actuellement par probabilités de traitement. On a une idée assez imprécise de la dose réellement nécessaire à un traitement, et on n'a pas actuellement de relation entre dose de traitement et probabilité de contrôle tumoral. On sait actuellement que l'escalade de dose fait baisser le taux de récurrence, qu'il semble y avoir corrélation. Mais il est difficile d'établir une relation précise car :

- d'une part les doses reçues par les volumes cibles ne sont pas homogènes.
- d'autre part, pour utiliser des doses plus fortes, on est obligé d'utiliser des appareils plus modernes (collimateur micro multi lame, modulation d'intensité). Les appareils étant différents, les doses ne sont pas réparties de la même manière dans les volumes cibles, ce qui rend une comparaison assez hasardeuse.

Cette relation a uniquement le mérite de montrer une des problématiques du traitement : le taux de récurrence est lié au minimum d'un ensemble de probabilités sur des volumes cibles. Il vaut donc mieux essayer d'homogénéiser l'ensemble pour maximiser le résultat.

Pour interpréter un CTV flou continu, la seule solution est de se baser sur les facteurs TCP/NTCP. Mais la modélisation par TCP/NTCP est une méthode encore en cours de validation clinique.

d) Un CTV flou globulaire

Dans la première partie de ce mémoire nous avons vu les modes de propagation de la tumeur, et notamment comment elle se développe puis envahit les tissus voisins (invasion *in situ*, franchissement de la membrane basale, etc.). Nous avons vu aussi que pour les métastases, la tumeur avait des destinations de prédilection en fonction de son tissu d'origine. Sa capacité à envahir le réseau lymphatique l'entraîne aussi dans des directions prédéfinies (le réseau lymphatique est organisé comme le réseau vasculaire sous forme d'arbre).

Ces phénomènes de barrières tissulaires, de sites de prédilection et directions d'entraînement par la lymphe tendent à indiquer que l'invasion tumorale se fait plutôt site par site que de manière linéaire et continue. On remarque que les connaissances médicales en matière de bilan d'extension sont aussi organisées de la même manière :

- ganglions axillaires et chaîne mammaire interne dans le cas de cancer du sein,
- niveaux de la classification de Robbins en ORL,
- et plus généralement la classification TNM.

Il semble donc plus logique d'organiser le CTV flou non pas sous forme de volumes de probabilités continues, mais plutôt sous forme d'un ensemble de globules correspondant à des zones anatomiques, ganglionnaires ou sites connus de préférences d'envahissement pour les tumeurs :

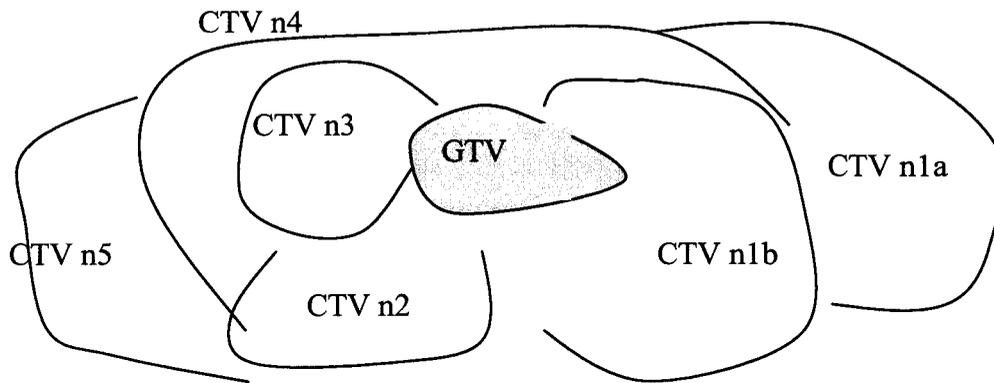


Figure 45 : Organisation du « CTV flou » sous forme d'un ensemble de globules discrets, ayant chacun une probabilité d'envahissement.

On peut ainsi étudier le plan de traitement de manière standard en observant les DVH séparément pour chaque globule CTV, l'objectif étant de définir un plan de traitement équilibré entre un maximum de globules traités et les séquelles prévisibles sur les tissus sains. Si les globules sont bien définis, par rapport aux zones ganglionnaires, aux sites de préférences des tumeurs, et par rapport à des sites anatomiques connus, on peut espérer :

- avoir une définition reproductible (définition par rapport à des repères anatomiques connus),
- pouvoir associer à chaque globule une probabilité d'envahissement en fonction de divers paramètres (localisation de la tumeur, grade, etc.), probabilité établie à partir d'études statistiques.

Niveau	GTV	CTV n _{1a}	CTV n _{1b}	CTV n ₂	CTV n ₃	CTV n ₄	CTV n ₅
Probabilité de présence de cellules tumorales	100%	p _{1a}	p _{1b}	p ₂	P ₃	P ₄	P ₅

Tableau 13 : Association de chaque « globule CTV » à une probabilité d'envahissement issues de données statistiques.

On remarque que ceci est une définition qui correspond parfaitement aux orientations choisies par les médecins, puisque des données commencent à apparaître visant à évaluer le risque d'envahissement pour différentes zones anatomiques ou fonctionnelles. Nous présentons ci-dessous des résultats tirés de la littérature en ORL.

e) Exemple en ORL

On a vu que le mode de définition des volumes cibles utilisant plusieurs CTV est déjà utilisé actuellement, notamment dans le cas de la prostate. Il semble aussi que ce mode de définition va se développer, suite à de nouvelles études publiées récemment, visant à évaluer séparément le taux d'envahissement de diverses zones anatomiques.

Les tumeurs de la sphère ORL sont intrinsèquement intéressantes car elles ont une incidence importante. De plus, au niveau de la sphère ORL se conjuguent de nombreux organes à risque (ce qui rend la définition d'un plan de traitement difficile) et de nombreuses zones ganglionnaires (ce qui complique l'étude de l'envahissement ganglionnaire).

La définition des zones anatomiques et fonctionnelles intéressantes pour la définition de l'envahissement ganglionnaire peut se faire à partir de l'atlas TNM ou de la classification de Robbins :

Chapitre II : Bilans d'extensions de la tumeur et pistes d'améliorations.

Groupe	Atlas TNM		Classification de Robbins	
	Terminologie	Niveau	Terminologie	
1	Ganglions sous-mentonniers	Ia	Groupe sous-mentonnier	
2	Ganglions sous-maxillaires	Ib	Groupe sous-maxillaire	
3	Ganglions jugulaires supérieurs	II	Groupe jugulaire supérieur	
4	Ganglions jugulaires moyens	III	Groupe jugulaire moyen	
5	Ganglions jugulaires inférieurs	IV	Groupe jugulaire inférieur	
6	Ganglions cervicaux postérieurs associés au nerf spinal accessoire	V	Groupe du triangle postérieur	
7	Ganglions sus-claviculaires	V	Groupe du triangle postérieur	
8	Ganglions préaryngés et paratrachéaux	VI	Groupe du compartiment antérieur	
9	Ganglions rétroaryngés	-	-	
10	Ganglions parotidiens	-	-	
11	Ganglions jugaux	-	-	
12	Ganglions retroauriculaires et occipitaux	-	-	

LEVEL I
 LEVEL II
 LEVEL III
 LEVEL IV
 LEVEL V
 LEVEL VI
 RP



Figure 46 : Atlas TNM et classification de Robbins.

[Grégoire 2000].

En utilisant la classification de Robbins, [Grégoire 2000] a extrait les probabilités d'envahissement de chaque niveau en fonction de la localisation de la tumeur primitive. Les résultats sont donnés dans des tableaux qui peuvent être utilisés pour évaluer les risques d'envahissement tumoral de chaque niveau.

On obtient par exemple les données suivantes :

Localisation tumorale	Distribution des ganglions métastatiques par niveau (en pourcentage du nombre de curages ganglionnaires réalisés)											
	Curage radical prophylactique (47 patients, 48 curages)					Curage radical thérapeutique (157 patients, 165 curages)						
	# curage	I	II	III	IV	V	# curage	I	II	III	IV	V
Base de langue + vallécules	21	0%	19%	14%	9%	5%	58	10%	72%	41%	21%	9%
Loge amygdalienne	27	4%	30%	22%	7%	0%	107	17%	70%	42%	31%	9%
Total	48	2%	25%	19%	8%	2%	165	15%	71%	42%	27%	9%

(D'après Candela et al. [3]).

Localisation tumorale	Distribution des ganglions métastatiques par niveau (en pourcentage du nombre de curages ganglionnaires réalisés)											
	Curage radical prophylactique (24 patients, 24 curages)					Curage radical thérapeutique (102 patients, 104 curages)						
	# curage	I	II	III	IV	V	# curage	I	II	III	IV	V
Sinus pyriforme	13	0%	15%	8%	0%	0%	79	6%	72%	72%	47%	8%
Mur pharyngé postérieur	11	0%	9%	18%	0%	0%	25	20%	84%	72%	40%	20%
Total	24	0%	12%	12%	0%	0%	104	10%	75%	72%	45%	11%

(D'après Candela et al. [6]).

Tableau 14 : Distribution des ganglions métastatiques par niveaux.

Curage thérapeutique : quand il y a des ganglions suspects ; Curage prophylactique : dans le cas contraire ([Grégoire 2000])

Le problème est qu'avec ce genre de données, si l'on s'en tient au curage thérapeutique, et si l'on ne veut pas laisser de zones ganglionnaires qui ont plus de 10% de chance d'être envahies non traitées, on traite quasiment à chaque fois les cinq zones. Si l'on veut éviter des traitements systématiques, il faut se diriger vers des données encore plus précises, en intégrant d'autres paramètres que la localisation, par exemple le grade de la tumeur (dans le cas du sein).

Nous verrons ci-dessous des modèles se basant sur d'autres données que la localisation de la tumeur primordiale pour évaluer l'envahissement ganglionnaire, à travers l'étude d'une petite base de données (100 patients) à laquelle j'ai eu accès par l'intermédiaire de JM Caudrelier, radiothérapeute à Ottawa.

2. Modèles mathématiques d'évaluation de l'envahissement de zones ganglionnaires : applications dans le cas de cancer du sein.

a) Problématique du cancer du sein

Dans le cas du cancer du sein, on s'intéresse actuellement à deux zones ganglionnaires distinctes [Turner 1957],[Handley 1969],[Thomas 1979],[Berg 1955],[Pickren 1956]:

- La zone axillaire
- La chaîne mammaire interne

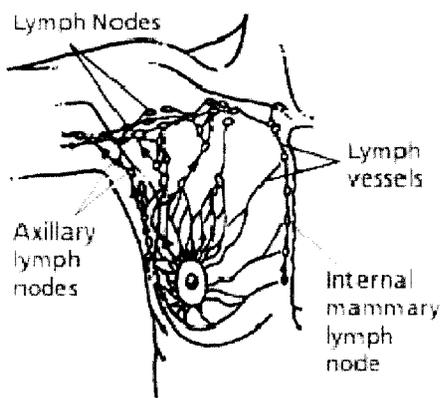


Figure 47 : Réseau lymphatique du sein.

<http://www.nccn.org>.

Le protocole standard veut qu'après traitement du sein par chirurgie, on effectue un curage de la zone axillaire, puis, essentiellement en fonction de l'étude des ganglions prélevés dans la zone axillaire, on décide ou non de traiter la chaîne mammaire interne (généralement par radiothérapie, la chirurgie étant jugée trop mutilante pour le traitement de cette zone) [Lacour 1987],[Saarnak 2002].

On remarque que la zone axillaire et la chaîne mammaire interne sont considérées comme étant chacune indivisible : le traitement se fait ou non sur les volumes en entier, il n'y a aucun essai de traiter uniquement une partie de ces zones. En effet :

- on n'a pas actuellement de données assez précises qui permettraient d'évaluer séparément diverses sous parties de ces zones,
- et de toutes façon il semble logique de traiter ces zones entièrement, étant donné que l'on a vu que la progression du cancer n'est pas linéaire mais plutôt « site par site ».

La zone axillaire subissant un curage quasi systématique par chirurgie, on peut trouver dans la littérature de nombreuses données sur l'état d'envahissement des ganglions prélevés, ou en bâtir de nouvelles. C'est aussi par conséquent une zone pour laquelle de nouvelles techniques se développent, notamment la technique du ganglion sentinelle encore en cours de validation. Si autrefois on effectuait un curage de la chaîne mammaire interne, depuis de nombreuses années elle est généralement traitée par radiothérapie (sauf en Chine où des séries de curage de la chaîne mammaire interne sont actuellement effectuées, mais l'éthique n'est manifestement la même qu'en Europe ou aux Etats-Unis). On ne peut pas donc trouver de données précises pour l'état d'envahissement de cette zone.

Si l'on veut néanmoins tenter d'obtenir des données pour cette zone, il existe deux solutions permettant d'en obtenir un minimum:

- Suivre les patients après traitement, pour observer les récurrences. Mais ce genre de données est bien moins précis que l'étude d'un volume qui a été prélevé, et ne peut indiquer par exemple combien de ganglions étaient infectés et lesquels. D'autant plus que, dans le cas du cancer du sein, peu de volumes cibles et d'organes à risque sont contourés.
- S'intéresser à la littérature médicale d'il y a quelques dizaines d'années (20 ou 30 ans), avant l'utilisation de la radiothérapie pour le traitement de la chaîne mammaire interne [Ege 1976],[Handley 1954], [Morrow 1981], [Veronesi 1983], voir [Lacour 1987] qui se base sur une étude randomisée des années 60. Certains auteurs font une revue des facteurs pronostiques [Bevilacqua 2002], ou s'intéresse au pronostic après traitement [Veronesi 1985]. Malheureusement les données qui y sont consignées, du moins celle auxquelles nous avons eu accès, sont souvent uniquement synthétiser

sous forme statistique. On ne peut donc pas en tirer grand chose de plus. Il faudrait pouvoir remonter à de vieilles bases de données, pour avoir des données individuelles mais il n'en existe pas à notre connaissance. L'autre solution aurait été d'interroger des chirurgiens qui opéraient la chaîne mammaire interne il y a 20 ans.

Généralement le cancer du sein est associée aux femmes, or cette pathologie peut se rencontrer aussi chez les hommes. Dans la suite de ce mémoire, nous parlerons donc de patients et non de patientes, même si la base de données utilisées ne contient que des représentants féminins.

b) Facteurs de risques cliniques classiques

L'étude de la littérature montre qu'un certain nombre de facteurs sont considérés comme étant importants pour le pronostic de l'envahissement ganglionnaire (notamment de la zone axillaire) dans le cas du cancer du sein. Cette liste a été établie à partir de la littérature par les soins de JM Caudrelier, radiothérapeute à Ottawa.

Le facteur pronostique le plus importants semble être

- la taille de la tumeur.

Viennent ensuite :

- la localisation de la tumeur,
- son grade.

En troisième position par ordre d'importance,

- l'existence à proximité de la tumeur primitive d'une invasion lymphatique ou vasculaire. On remarque que malgré le fait que le sein subisse un curage, on peut éventuellement avoir un envahissement ganglionnaire à distance (zone axillaire) sans avoir pu montrer un envahissement lymphatique dans le sein lui même,
- le fait que la tumeur soit palpable cliniquement
- le type histologique de la tumeur (les tumeurs de type ductal ou lobulaire ont plus généralement un envahissement ganglionnaire que les tumeurs de type médullaire, tubulaire ou mucineux)

D'autres facteurs sont cités mais semblent moins important :

- l'âge du patient (ou peut être le statut ménopausée ou non),
- le statut des récepteurs hormonaux ER et PR,
- la focalité de la tumeur (uni-focale ou multi-focale),
- envahissement de la paroi thoracique ou des muscles,
- envahissement de la peau ou du mamelon.

c) Résultats classiques d'études statistiques pour la zone axillaire et la chaîne mammaire interne

	Nombre de patients	Chaîne mammaire interne envahi	Zone axillaire envahie	Envahissement de la chaîne mammaire interne seule
[Handley 1975]	1000	22.5%	-	-
[Caceres 1967]	615	28.6%	-	7%
[Veronesi 1983]	1085	18.5%	49.5%	-
[Dahl-Iverson 1969]	476	18%	35.5%	6.7%
[Urban 1971]	724	32%	47%	8.3%
[Bucalossi 1971]	1213	22%	49.7%	4.1%
[Lacour 1983]	703	20%	56%	4.2%
[Livingston]	583	18%	39%	5%
[Li 1984]	1242	17.8%	51%	2.4%
Total	7642	22%	47%	5%

Tableau 15 : Résultats d'études randomisées d'envahissement de la zone axillaire et de la chaîne mammaire interne.

Des études randomisées, parues dans les années 70-80, ont essayé de mettre en évidence les facteurs importants pour l'envahissement de la chaîne mammaire interne, notamment :

- International cooperative trial ([Lacour 1983])
- Milano experience, 1213 patients ([Bucalossi 1971])

Mais ces études ne montrent pas de paramètres permettant de trancher de manière sûre entre une chaîne mammaire atteinte ou non. Elles ne permettent pas non plus de classer certains cas comme étant de manière sûre positifs ou négatifs (ce qui permettrait de forcer le traitement ou au contraire de l'éviter dans quelques cas).

Une analyse multifactorielle a montré que les paramètres les plus importants sont l'âge (inférieur ou supérieur à 60ans), l'envahissement de la zone axillaire et la taille de la tumeur primitive [Veronesi 1983]. Assez curieusement la position de la tumeur n'est pas retenue. On obtient comme probabilité d'envahissement de la chaîne mammaire interne :

Facteurs		IMN+
N+, âge < 40	T > 2 cm	44%
	T < 2 cm	36%
N+, âge 41-60		27-35%
N+, âge > 60		20-25%
N-, âge < 40		13-17%

Tableau 16 : Analyse multifactorielle de l'envahissement de la chaîne mammaire interne.

[Veronesi 1983] IMN+ : chaîne mammaire interne envahie ; N+ : zone axillaire envahie ; N- : zone axillaire sans envahissement trouvé.

On observe que cette analyse ne permet pas non plus de trouver des classes de patients atteints ou non de manière suffisamment importante pour pouvoir raisonnablement décider de traiter ou non. Ce genre de données n'étant plus accessible, il semble à court terme impossible d'évaluer l'envahissement de la chaîne mammaire interne. Il faudra sans doute attendre l'apparition de nouvelles imageries ou de nouvelles techniques (application du ganglion sentinelle à la chaîne mammaire interne?) pour pouvoir progresser dans l'évaluation de l'envahissement de cette zone. Actuellement au Canada, le traitement de la chaîne mammaire interne se fait en fonction de l'étude des ganglions de la zone axillaire : pour simplifier, si l'on trouve plus de quatre ou cinq ganglions de la zone axillaire envahie, on traite la chaîne mammaire interne sinon on ne la traite pas.

d) Analyse statistiques pour les ganglions axillaires

Au cours de mon travail de recherche, j'ai eu l'occasion de travailler sur une petite base de données (une centaine de patients utilisables dans notre application) sur le cancer du sein et l'envahissement axillaire. Nous verrons ci-dessous ce que l'on peut en tirer, et la comparerons avec des jeux de données plus importants issus de la littérature.

(1) Base de donnée initiale

La base de données utilisée a été créée et remplie par JM Caudrelier. Elle doit servir à faire un suivi des patients sur plusieurs années, et a donc été conçue pour intégrer un nombre important de données sur les patients, des antécédents jusqu'au suivi plusieurs années après le traitement, en passant par le diagnostic et traitement lui même.

Gestion des incertitudes et des connaissances expertes en radiothérapie assistée par l'image

Ecrive sous Access, elle comporte de nombreuses tables et une interface graphique (Access) permettant de rentrer les données sous forme conviviale. Les principales données de cette base peuvent se classer en cinq catégories :

- Un court historique médical du patient : âge, âge à la ménopause, antécédent familiaux de cancer, etc.
- Le diagnostic et la pathologie : type de cancer, distribution, position de la tumeur, taille de la tumeur, envahissement local (musculaire, peau, mamelon, paroi thoracique), classification TNM, résultat du curage axillaire (si curage axillaire), etc. C'est essentiellement les données de cette catégorie qui nous sont utiles pour tenter de déterminer l'envahissement axillaire.
- Le traitement reçu : type de chirurgie, type de radiothérapie, type de chimiothérapie, type d'hormonothérapie.
- L'éventuelle récurrence : locale (lieu, nombre), ou métastatique (os, foie, etc.) ainsi que la méthode de diagnostic de la récurrence
- L'état du patient aux dernières nouvelles.

PTID 0027		CLOSE: DATA RECORD FILE	
PAST MEDICAL HISTORY	PATHOLOGY/DIAGNOSIS	TREATMENTS RECEIVED	LOCAL OR REGIONAL RECURRENCE
			METASTATIC RECURRENCE
			CURRENT STATUS/DATE LAST FOLLOW-UP

PTID 0027		MARGINS_INVASIVE: NEGATIVE		IF MARGINS REPORTED AS "NEGATIVE" COMPLETE THE FOLLOWING		DCIS: Yes	
TYPE OF CANCER		MSBR: 2		DIRECTION: CLOSEST (mm):		DCIS AMOUNT (%): 5	
DUCTAL: NOT OTHERWISE SPECIFIED		NG: 2		POSTERIOR		GRADE 2	
DATE OF BIOPSY		SIZE OF INVASIVE TUMOUR: 2,5		NECROSIS: No		NECROSIS <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> BILATERAL		LYMPHATIC VASCULAR INVASION: Yes		NECROSIS: No		MARGINS NOT REPORTED	
TUMOR DISTRIBUTION: MULTIFOCAL		CHEST WALL/MUSCLE INVOLVEMENT: NO		NIPPLE/SKIN INVOLVEMENT: YES		IF MARGINS REPORTED AS "NEGATIVE" COMPLETE THE FOLLOWING	
NUMBER OF NODULES: 9999		SIDE: LEFT		DIRECTION: N/A		CLOSEST MARGIN (mm): 9999	
LOCATION IN BREAST: CENTRAL/RETROAREOLAR		TNM CLASSIFICATION: pN: N1		pT: T2			
AXILLARY DISECTION: Yes		HORMONE RECEPTORS		ER: Positive		VALUE ER (fm/mg): 9999	
EXTRA-CAPSULARY EXTENSION: NOT REPORTED		ER EVALUATION METHOD:		PR: Positive		VALUE PR (fm/mg): 9999	
NUMBER OF NODES REMOVED: 12		SLNB: NO		PR EVALUATION METHOD:			
NUMBER OF NODES INVOLVED: 3		DID PATIENT RECEIVE NEO-ADJUVANT THERAPY? No					

Enr : 14 | 1 | sur 1

Figure 48 : Interface de la base de données de tumeurs du sein.

La base de données comportait initialement 537 patients. La base de données a été remplie en deux mois par deux étudiants à plein temps, à partir de dossiers médicaux de l'hôpital d'Ottawa.

La table la plus utile pour nous comporte les champs suivants :

DX: SURGICAL SPECIMEN PATHOLOGY	
PTID	DIRECTION_DCIS
TYPE OF CANCER	NEOADJUVANT TRT
BILATERAL	PT
TUMOR DISTRIBUTION	ER
SIZE OF INVASIVE TUMOUR	VALUE ER (fm/mg)
MARGINS_INVASIVE	ER EVALUATION METHOD
CLOSEST (mm)	PR
DIRECTION	VALUE PR (fm/mg)
MSBR	PR EVALUATION METHOD
NG	AXILLARY DISECTION
LYMPHATIC VASCULAR INVASION	AX_NUMBER OF NODES REMOVED
NECROSIS	AX_NUMBER OF NODES INVOLVED
NUMBER OF NODULES	AX_MAXIMUM SIZE
DCIS	AX_ECE
DCIS_AMOUNT	AX_SLNB
DCIS GRADE	NIPPLE/SKIN INVOLVEMENT
NECROSIS_DCIS	CHEST WALL/MUSCLE INVOLVEMENT
MARGINS_DCIS	DATE OF BIOPSY
CLOSEST MARGIN_DCIS (mm)	SIDE
DIRECTION_DCIS	LOCATION IN BREAST

Figure 49 : Table comportant les champs utiles pour l'estimation de l'envahissement axillaire.

(2) Formatage de la base de donnée

Afin d'étudier cette base de données qui n'avait pas pour finalité l'étude de l'envahissement axillaire, la base de données a dû être formatée pour essentiellement deux raisons :

- garder uniquement les champs utiles à notre travail, et en formater les données afin de permettre un traitement informatique (standardisation des données),
- supprimer tout les patients non utilisables.

L'accès à la base de données et le formatage ont été effectués en utilisant SQL.

(a) SQL

Le langage SQL (*Structured Query Language*) est un langage d'accès normalisé aux bases de données. Il a pour but de d'uniformiser l'accès aux différentes bases de données et SGBD (Système de Gestion de Base de données). Il est largement standardisé et est supporté par la plupart des produits commerciaux, que ce soit par les systèmes de gestion de bases de données micro tel que Access ou par les produits plus professionnels tels que Oracle ou Sybase. Il a fait l'objet de plusieurs normes ANSI/ISO dont la plus répandue aujourd'hui est la norme SQL2 qui a été définie en 1992.

Le succès du langage SQL est dû essentiellement à sa simplicité et au fait qu'il s'appuie sur le schéma conceptuel pour énoncer des requêtes en laissant le SGBD responsable de la stratégie d'exécution. Le langage SQL propose un langage de requêtes ensembliste et assertionnel. Néanmoins, le langage SQL ne possède pas la puissance d'un langage de programmation : entrées/sorties, instructions conditionnelles, boucles et affectations. Pour certains traitements il est donc nécessaire de coupler le langage SQL avec un langage de programmation complet comme C++.

Le langage SQL se compose de trois parties :

- une partie sur la définition des données : le langage de définition des données (LDD) qui permet de définir des relations, des vues externes et des contraintes d'intégrité;
- une partie sur les requêtes : le langage de manipulation des données (LMD) qui permet d'interroger une base de données sous forme déclarative sans se préoccuper de l'organisation physique des données;
- une partie sur le contrôle des données : le langage de contrôle des données (LCD) qui permet de contrôler la sécurité et les accès aux données.

Dans notre cas il a été choisi de récupérer les données de la base de données en utilisant SQL pour essentiellement deux raisons :

- D'une part l'utilisation de la base de données d'Ottawa devait être temporaire, l'objectif était à terme de récupérer une base de données plus conséquentes, qui n'aurait pas été forcément été créées sous Access. Il était donc préférable d'utiliser des outils normalisés, qui n'aurait pas nécessité de tout développer à nouveau pour changer de base de données.
- D'autre part, la simplicité et la puissance des requêtes SQL permettent de travailler en minimisant le risque d'erreur de programmation. SQL nous a notamment permis de « formater » à notre goût les données de la base de données rapidement et en minimisant les risques : le fait qu'on puisse rapidement programmer et tester des requêtes permet de multiplier les sécurités.

Requête	Résultat
select count(*) from " DX: SURGICAL SPECIMEN PATHOLOGY "	537

Tableau 17 : Calcul du nombre de lignes d'une table en SQL.

Application au calcul du nombre de patients de la base de données.

(b) Créations d'une nouvelle table de donnée

Sa finalité n'était pas de servir pour ce travail, c'est pourquoi elle comporte de nombreux champs inutiles. De nombreux patients ont dû être supprimés de la base de données. La vocation de la base de données étant initialement d'étudier les tumeurs de moins de deux centimètres de diamètre ayant un envahissement axillaire, et toutes les tumeurs de plus de deux centimètres de diamètre. Mon objectif étant d'étudier l'envahissement axillaire, j'ai dû supprimer de la base de données tous les patients ayant une tumeur de moins de 20mm de diamètre.

Je n'ai aussi conservé que les patients ayant subi un curage axillaire, car ce sont les seuls qui permettent d'avoir une estimation certaine de l'envahissement des ganglions axillaires. Quelques autres patients ont aussi été supprimés suite à l'incohérence des données les concernant.

Requête	Résultat
select count(*) from "DX: SURGICAL SPECIMEN PATHOLOGY" where "SIZE OF INVASIVE TUMOUR">20 and "AXILLARY DISECTION"='Yes' and "AX_NUMBER OF NODES REMOVED" >="AX_NUMBER OF NODES INVOLVED"	109

Tableau 18 : Sélection des patients utiles.

Au final, la table ne comporte plus que 109 entrées, pour lesquels tous les champs de sont pas renseignés, ce qui est une difficulté supplémentaire pour l'étude de la base de données.

(c) **Champs de la base de données conservés**

Seuls les champs suivant ont été conservé, et formaté afin d'être plus facilement traité:

Champ	Valeurs possibles si le champ est renseigné			
Type de cancer	Bon pronostic (ductal ou lobulaire) Mauvais pronostic (médullaire, tubulaire ou mucineux)			
Distribution	Unifocal Multifocal			
MSBR	1 2 3			
Taille	Valeur entière supérieur à 20 (mm)			
Age du patient	Entier positif (jours)			
Ménopause	Booléen			
ER (Récepteur Œstrogène)	Booléen			
Valeur du ER	Entier positif			
PR (Récepteur Progestérone)	Booléen			
Valeur du PR	Entier positif			
Envahissement de la paroi thoracique ou des muscles	Booléen			
Envahissement de la peau ou du mamelon.	Booléen			
Position de la tumeur	Plusieurs entiers compris entre 1 et 9, 5 étant une position centrale	1 4 7	2 5 8	3 6 9
Nombre de ganglions envahis	Entier positif			

Tableau 19 : Liste des champs et des formats de données retenus.

(3) **Analyse uni et multivariées**

La base de données comporte donc 109 patients utiles, dont environ 54% ont une zone axillaire envahie, ce qui est dans la fourchette haute des résultats d'études cliniques de références. Mais comme nous le verrons plus tard, ceci semble venir du fait que l'on ait conservé uniquement les tumeurs de plus de deux centimètres de diamètres.

Etant donné que nous avons peu de patients, pour les études statistiques afin d'obtenir des représentations graphiques satisfaisantes il a été nécessaire d'effectuer des moyennes sur un voisinage des points d'études. Soit une fonction f représentant par exemple le risque d'envahissement en fonction de la taille. Nous utiliserons ce que nous nommerons un « filtre moyennneur » de rayon r . A chaque taille t , au lieu d'associé le risque $f(t)$, nous associerons la moyenne de la fonction f sur l'intervalle $[t-r, t+r]$, soit le risque

$$F(t) = \int_{t-r}^{t+r} f(u) du$$

Le rayon r pourra être une longueur si le paramètre étudié est par exemple la taille, ou un temps si le paramètre étudié est l'âge.

(a) **Envahissement en fonction de la taille de la tumeur**

Etant donné que la base de données comporte peu de patients, on ne peut étudier la taille que sur des intervalles (tableau ci-dessous), ou en filtrant les données (graphique ci-dessous) :

Taille	% d'envahissement	Nombre de tumeurs de la base de données ayant cette taille
Si taille ≥ 20 et < 25	64%	14
Si taille ≥ 25 et < 30	49%	35
Si taille ≥ 30 et < 40	45%	22
Si taille ≥ 40 et < 50	55%	11
Si taille ≥ 50	71%	17

Tableau 20 : Pourcentage d'envahissement axillaire en fonction de la taille (par intervalles).

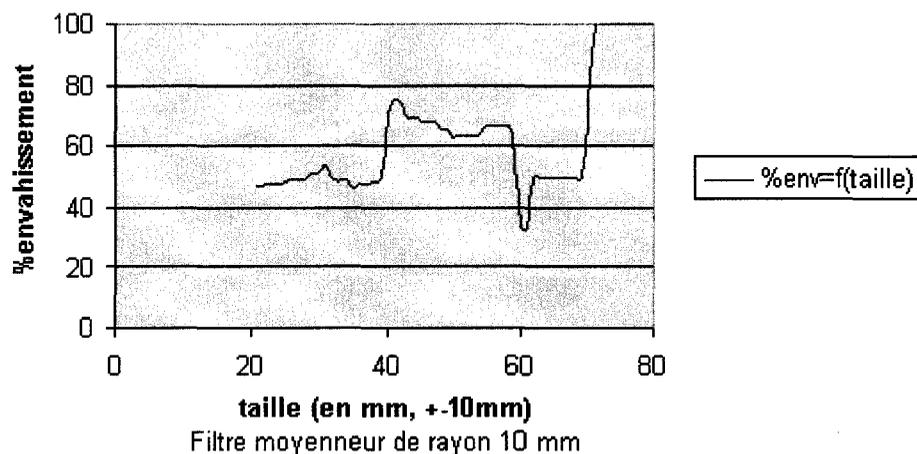


Figure 50 : Envahissement axillaire en fonction de la taille.

On observe que même en filtrant fortement les données (pour avoir un nombre suffisant de patients afin de pouvoir estimer un pourcentage), les données ne sont pas vraiment croissantes comme on pouvait s'y attendre. Ceci est sans doute dû au manque de données (surtout pour les tumeurs de taille importante).



(b) Envahissement en fonction de l'âge du patient

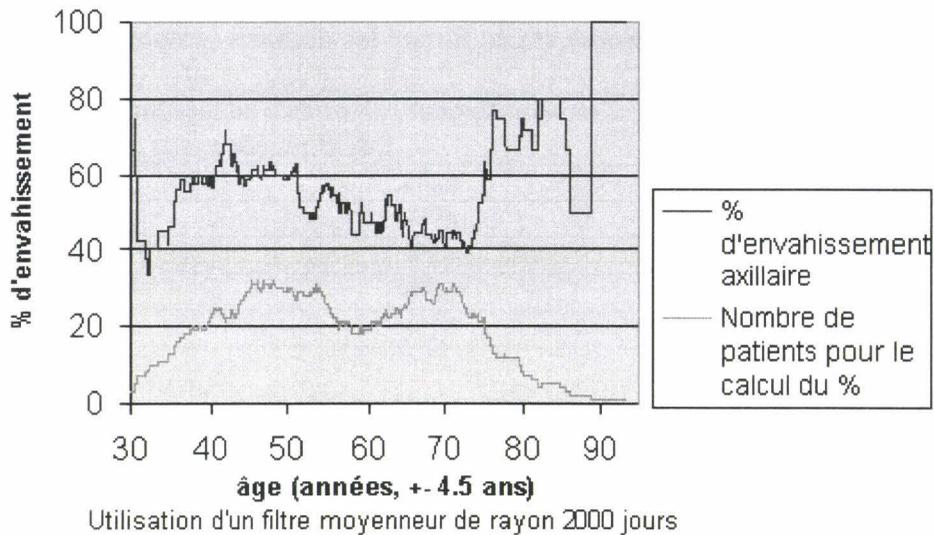


Figure 51 : Envahissement axillaire en fonction de l'âge.

Si l'on sépare les ménopausées et les non ménopausées, on obtient :

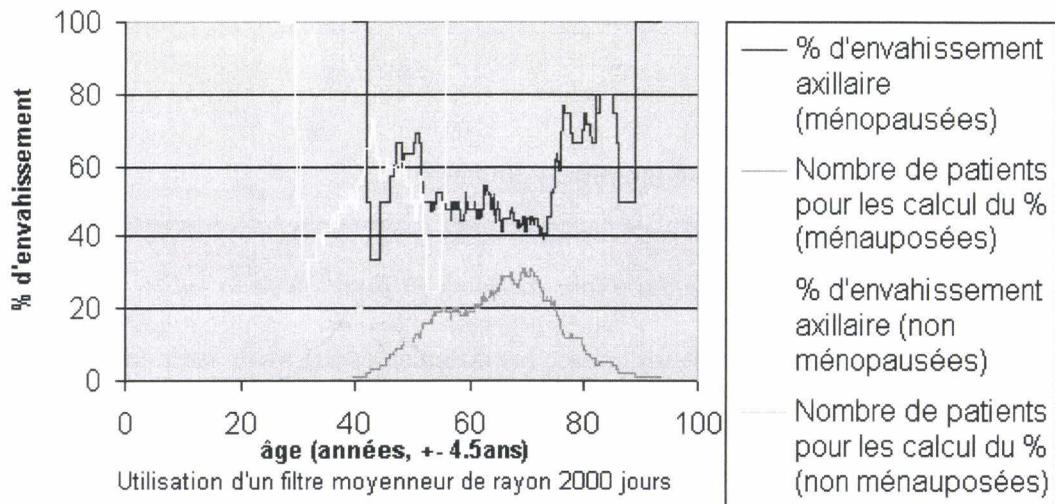


Figure 52 : Envahissement axillaire en fonction de l'âge et du statut ménopausal.

Là encore, on n'obtient pas les résultats attendus. Normalement le risque aurait du être inversement corrélé avec l'âge.

(c) Envahissement en fonction des données discrètes (binaires et ternaires)

Paramètre	Valeur	% d'envahissement axillaire	Nombre de patients concernés
Type de Cancer	Mauvais pronostic (médullaire, tubulaire ou mucineux)	73.9130402	23
	Bon pronostic (ductal ou lobulaire)	48.8372116	86
MSBR	1	60	20

	2	69.5652237	23
	3	50	32
	Non renseigné	44.1176491	34
distribution	Multi focal	63.3333282	30
	Uni focal	54.8387108	62
	Non renseigné	35.2941208	17
Envahissement de la paroi thoracique ou des muscles	Non	51.3513489	37
	Oui	66.6666565	6
	Non renseigné	54.5454597	66
Envahissement de la peau ou du mamelon.	Non	59.6774216	62
	Oui	75	8
	Non renseigné	41.0256386	39
ER	Négatif	62.5	16
	Positif	52.9411812	34
	Non renseigné	52.5423698	59
PR	Négatif	45.4545403	22
	Positif	55.1724091	29
	Non renseigné	56.8965492	58
Envahissement lymphatique ou vasculaire	Non	44.4444389	45
	Oui	77.7777786	36
	Non renseigné	39.2857094	28

Tableau 21 : Envahissement axillaire en fonction des principaux marqueurs cliniques discrets.

2^{ème} colonne : en vert (resp. rouge), facteurs considérés comme favorable (resp. défavorable) ; 3^{ème} colonne : en vert (resp. rouge), facteurs favorable dans ce jeu de données (resp. défavorable).

On remarque que qualitativement, à part pour le grade (MSBR), notre jeu de données respecte à peu près ce que l'on retrouve dans la littérature pour le pronostic lié au facteur.

(d) Comparaison avec d'autres jeux de données

D'un point de vue quantitatif, on peut comparer ces données à celles issues d'autres études parues dans la littérature. Nous nous baserons sur deux études portant sur respectivement 2000 et 4660 patients, soit 20 et 46 fois plus que la notre, ce qui permet d'avoir plus de sûreté dans les statistiques ([Bevilacqua 2002], [Olivotto 1997]).

Les deux études comportent des taux d'envahissement de la zone axillaire de 31.3% (pour les cancer de type Ductal) et 35.5% (tout types de cancer), alors que dans notre jeu de données on trouve 52.17%. Nous avons vu que nous étions dans la partie haute de la fourchette des autres études publiées (fourchette de 35.5% à 56%), cette étude est donc en revanche en dessous de cette fourchette. Pour notre part, l'envahissement axillaire étant sensé être corrélé à la taille de la tumeur, cela est sans doute dû au fait que nous prenons uniquement des tumeurs de plus de 2cm de diamètre.

Pour pouvoir comparer les deux jeux de données, nous avons utilisé deux nouvelles bases de données. Dans la première, chacun des patients ayant un envahissement axillaire positif (resp. négatif) a été rentré 3 fois (resp. 7 fois) dans la base de données. On se retrouve ainsi avec un taux de patient ayant un envahissement axillaire positif de 31.8%, très voisin de celui de la première étude à laquelle on veut comparer nos résultats intermédiaire (31.3%) ; ce qui permet de comparer plus aisément les résultats.

Dans la deuxième base de données, chaque patient ayant un envahissement axillaire positif (resp. négatif) a été rentré 7 fois (resp. 15 fois) dans la base de données. On se retrouve ainsi

Chapitre II : Bilans d'extensions de la tumeur et pistes d'améliorations.

avec un taux de patient ayant un envahissement axillaire positif de 35.5%, égal à celui de la deuxième étude à laquelle on veut comparer nos résultats intermédiaire.

Paramètre	Valeur	% d'envahissement axillaire	
		Notre jeu de données	Première étude
Age	Moins de 40 ans	33.33	42.6
	Entre 41 et 69 ans	29.29	31.8
	Plus de 70 ans	41.67	22.8
MSBR	1	36.36	10.3
	2	44.31	30.9
	3	30	38.7
distribution	Multi focal	32.03	40.4
	Uni focal	32.97	29.7
ER	Négatif	39.13	31.3
	Positif	28.20	34.4
PR	Négatif	23.76	30.2
	Positif	34.37	35.4
Envahissement lymphatique ou vasculaire	Non	21.42	23.3
	Oui	56.25	56.9

Tableau 22 : Comparaison de notre jeu de données avec celui issu de la première étude.

(2000 patients, taux d'envahissement axillaire de 31.3%).

On remarque que d'un point de vue quantitatif, beaucoup de facteurs ne correspondent pas. On retrouve le problème sur l'âge des patients, le grade, le facteur ER, et la distribution qui ne joue pas de rôle dans notre jeu de données.

Paramètre	Valeur	% d'envahissement axillaire	
		Notre jeu de données	Deuxième étude
Age	0-29	-	38.5
	30-39	25	44.4
	40-49	40.4332085	42.9
	50-59	40.2654915	35.5
	60-69	28.3088207	30.2
	70-79	40	30.0
	80-89	48.2758598	36.2
Statut ménopausé ou non	Pré	33.1	42.1
	Post	33.3	32
ER	Négatif	43.7	39.8
	Positif	34.4	37.4
Envahissement lymphatique ou vasculaire	Non	27.2	22.0
	Oui	62.0	58.4
Type histologique	Ductal	33.7	36.5
	Lobulaire	46.1	39.5

Tableau 23 : Comparaison de notre jeu de données avec celui issu de la deuxième étude.

(4660 patients, taux d'envahissement axillaire de 35.5%).

La deuxième étude fourni aussi une étude statistique détaillée par rapport à la taille. On observe que si dans la deuxième étude on se limite uniquement au cas de tumeur de plus de 2cm, comme dans notre base de donnée, on a un risque d'envahissement axillaire de 55.6% soit quasiment comme dans notre jeu de données (54%).

L'étude pour la taille se fait donc sur la base de données initiale :

Paramètre	Valeur	% d'envahissement axillaire (nombre de cas)	
		Notre jeu de données	Deuxième étude
Taille	0.0-0.5	-	10.2%
	0.6-1.0	-	16.6%
	1.1-1.5	-	25.0%
	1.6-2.0	-	33.6%
	2.1-2.5	57.1% (42)	48.9%
	2.6-3.0	26.1% (23)	52.3%
	3.1-5.0	73.1% (26)	59.1%
	5.1-10.0	55.6% (9)	80.1%

Tableau 24 : Comparaison pour le facteur taille entre notre jeu de données et celui de la deuxième étude.

(4660 patients, taux d'envahissement axillaire de 35.5%, taux de 55.5% pour les tumeurs de plus de 2cm).

On remarque que sur des jeux de données comportant un nombre plus important de patients que le notre, le risque est bien corrélé avec la taille de la tumeur.

(e) Bilan analyse uni et multivariées

Que ce soit avec notre jeu de données ou avec des données tirées de la littérature, on observe naturellement que les analyses statistiques univariées ne suffisent pas à apporter une connaissance permettant de modifier le plan de traitement. Rappelons qu'actuellement, il y a un curage quasiment systématique de la zone axillaire. Une avancée possible serait donc de trouver un ensemble de paramètres et de valeurs associées tel que pour cet ensemble le risque d'envahissement axillaire soit quasi nul. Dans ce cas, lorsque l'ensemble des couples {paramètre ; valeur} sera respecté pour un patient particulier, on pourrait supprimer le curage axillaire.

Dans l'étude univariée, on observe que le risque d'envahissement minimum (10%) est obtenu pour MSBR = 1 ou pour les tumeurs de taille inférieure à 5mm, ce qui est encore beaucoup pour risquer la récurrence du patient. Dans les paragraphes suivant nous verrons d'autres méthodes testées sur notre jeu de données.

Les études multivariées ne sont pas interprétables avec notre jeu de données car il ne comporte pas assez de données : on ne peut calculer raisonnablement des statistiques sur des sous groupes ne comportant que quelques patients. Dans la littérature, en dessous de 10%, on trouve par exemple respectivement à 4% (resp. 6%) de risques pour les tumeurs de moins de 5 mm sans envahissement lymphatique ou vasculaire et non palpable (resp. palpable) (étude 2). Il semble donc que les analyses uni et multivariées ne suffisent pas, en utilisant les marqueurs standards de la routine clinique, à trouver des sous-ensembles de la population ne nécessitant pas un curage axillaire.

Nous verrons ci-dessous des algorithmes plus élaborés visant à prédire l'envahissement axillaire.

e) Modèles pour l'estimation de l'envahissement axillaire

(1) *Modèles existants pour l'évaluation de l'envahissement de la zone axillaire*

Le cancer du sein ayant une incidence importante, et tendant à s'accroître lors des 50 dernières années, la chirurgie de la zone axillaire étant actuellement quasi systématique et mutilante, de nombreux articles traitant de l'évaluation de la zone axillaire ont vu le jour ces dix dernières années. De nombreux auteurs tentent d'analyser l'incidence des différents facteurs pronostiques ([Lauria 1995], [Rush Port 1998], [Zurrida 1999], [Gajdos 1999], [Yiangou 1999], [Voogt 2000], [Wong 2000], [Arision 2000], [Heimann 2002]). L'objectif général de ces articles est de prédire l'envahissement axillaire, et souvent la survie à cinq ans, à partir d'un ensemble de facteurs pronostiques et d'une base de données de patients

Les paramètres pronostics employés sont

- soit les facteurs cliniques cités ci-dessus (voir Chapitre II.B.2.b)), comme la position de la tumeur, sa taille, son grade, sa focalité ou l'âge du patient,
- soit d'autres paramètres généralement non mesurés en routine clinique, comme le rapport G_0G_1/G_2M ou des mesures sur l'ADN ([Seker 2002], [Naguib 1996], [Marchevsky 1999])

Enfin certains auteurs utilise la technique du ganglion sentinelle pour bâtir leur modèle [Bevilacqua 2002].

Les bases de données utilisées vont d'une centaine à quelques milliers de patients. La majorité des auteurs se contentent de faire une analyse multifactorielle pour tenter de prédire l'envahissement axillaire ([Ravdin 1994], [Ménard 1995], [Giuliana 1996],[Choog 1996], [Laurentiis 1996], [Olivetto 1998], [Anan 2000], [Martin 2001], [Cutuli 2001], [Silverstein 2001]). [Guarnieri 2001] suggère uniquement de supprimer le curage axillaire dans certains cas.

Pour aller plus loin dans la modélisation et la prédiction, d'autres techniques sont utilisées, essentiellement la logique floue [Seker 2002] et les réseaux de neurones ([Marchevsky 1999], [Seker 2002], [Naguib 1996]).

(2) *Quelques modèles et résultats*

(a) **Algorithme des K Plus Proches Voisins (KPPV)**

Certains auteurs obtiennent un bon taux de réussite pour l'envahissement axillaire en utilisant une implémentation de l'algorithme des KPPV ([Seker 2002]). Les facteurs utilisés ne sont pas des facteurs utilisés en routines cliniques, et c'est sans doute pour ça que leur méthode n'est mise en place et validée que sur une centaine de patients.

L'estimation de l'envahissement axillaire est obtenue avec une réussite de 88% en utilisant les facteurs pronostiques suivant :

- Grade de la tumeur,
- Ploïdie de l'ADN,
- Et l'index minimal du pléomorphisme.

Le même taux de réussite est obtenu pour le taux de survie à 5 ans en utilisant les KPPV sur les facteurs

- Type histologique de la tumeur,
- Fraction de cellules en phase S,
- G_0G_1/G_2M (les différents stades de la mitose).

Cette méthode présente l'inconvénient de ne pas utiliser des mesures faites actuellement en routine clinique, et donc de ne pas être utilisable immédiatement. De plus, la base de données utilisée ne comportait que 100 patients, et il faudrait confirmer ces résultats sur une base de plus grande envergure.

On peut aussi effectuer deux critiques méthodologiques :

- Tout d'abord les auteurs utilisent la même base de données pour la mise en œuvre de leur algorithme, le réglage des paramètres que pour la phase de test, ce qui fait qu'il est difficile de savoir si ces résultats seraient vraiment reproductibles sur une autre base de données
- D'autre part il est dommage que les auteurs ne distinguent pas, comme il est souvent fait en médecine, les résultats pour l'envahissement positif et négatif. On obtient un taux global de réussite de 88%, mais il aurait été utile de savoir le taux de faux positifs, vrais positifs, faux négatifs et vrais négatifs, ou d'avoir une idée de la sensibilité et de la spécificité de cet algorithme

(b) Modèle réseau de neurones

Plusieurs études utilisent les réseaux de neurones pour tenter de prédire l'envahissement axillaire. [Naguib 1996] obtient une sensibilité de 73% et une spécificité de 90% (respectivement 80 et 86% pour la prédiction des envahissements positifs et négatifs). Cette prédiction est obtenue en utilisant :

- Le grade
- GDiam
- ER (DCC)
- PgR
- ER/PgR
- P53
- Nm23
- Nm23 mRNA
- RB3

Cette étude n'utilise qu'un jeu de données de 81 patients ce qui ne permet pas de valider raisonnablement la méthode. Une deuxième étude, utilisant un jeu de données déjà plus important (279 patients) obtient une spécificité de 97.2%, une sensibilité de 80%, et des prédictions d'envahissement positif et négatif de respectivement 93.3% et 87.5%. Ils utilisent 224 patients pour la détermination des paramètres de l'algorithme et 55 patients pour la validation.

Pour obtenir un tel taux de réussite, les facteurs pronostiques utilisés sont :

- Age du patient
- Taille de la tumeur
- Grades nucléaires I et III
- Grades histologiques I à III
- Carcinome infiltrant ductal, tubulaire ou lobulaire
- Carcinome médullaire
- Carcinome *in situ* lobulaire ou ductal
- ADN index
- Multiploidie et statut Her 2 Neu
- Niveaux de PCNA
- Présence de récepteurs à la progestérone

On observe que ces différentes méthodes obtenant un bon taux de réussite se basent toutes sur des facteurs pronostiques non utilisés en routine clinique (voir aussi [Marchevsky 1999], [Seker 2002]). On peut raisonnablement supposer que si les auteurs ont choisi d'utiliser des facteurs non standards, qui compliquent la mise en place de leurs jeux de données, c'est que l'utilisation des seuls facteurs standards ne devaient pas donner de bon résultats.

(3) Test de modèles sur notre jeu de données pour l'estimation de l'envahissement axillaire

L'objectif initial de mon travail avec Jean Michel Caudrelier était de créer un modèle permettant l'estimation de l'envahissement de la chaîne mammaire interne en fonction de divers facteurs pronostiques utilisés en routine clinique, afin de créer une méthode utilisable à court terme. Les données pour mettre en œuvre et valider la méthode devaient être tirées de la littérature.

Malheureusement comme on a pu le voir, pour l'envahissement de la chaîne mammaire interne les données manquent. On a pu uniquement prendre des résultats statistiques d'études uni ou multivariées, ce qui est insuffisant pour créer un modèle et surtout pour le valider (il faudrait, au moins pour valider un modèle des données individuelles).

Nous nous sommes donc dans un premier temps rabattus sur la base de données disponible (celle utilisée pour les études statistiques, d'une centaine de patients utilisables), qui ne comportait pas de données sur l'envahissement de la chaîne mammaire interne mais uniquement sur la zone axillaire. L'idée était de tester des méthodes prédictives sur ce jeu de données, données valables pour la zone axillaire, et de transposer les méthodes trouvées pour la chaîne mammaire interne.

Comme nous n'avions pas de données individuelles pour la chaîne mammaire interne, et que nous ne pouvions pas en trouver à court terme, il était impératif de trouver une méthode ne nécessitant pas, ou peu, de facteurs à régler. C'était une idée comportant bien sûr peu de chances d'aboutir, mais c'était la seule piste disponible, piste qui n'a malheureusement pas aboutie. La validation n'aurait de toutes façons pas pu se faire, étant donné que nous n'avions que des données statistiques à disposition.

Nous verrons néanmoins ci-dessous les résultats obtenus pour la zone axillaire. Pour les deux méthodes testées, l'objectif est le même : avoir une méthode à la fois sensible et spécifique. Pour les deux algorithmes, nous chercherons à la fois à minimiser les faux négatifs et les faux positifs. L'optimisation des divers paramètres des algorithmes sera donc un compromis pour minimiser ces deux paramètres. Nous chercherons des paramètres permettant d'avoir des taux de faux positifs et de faux négatifs similaire (en pratique à 2 ou 3% près) : en effet il ne sert pas à grand chose d'avoir une méthode présentant un taux de réussite de 90% pour les positifs si on a 30% de faux négatifs, même si cela dépend bien sûr de l'application finale.

Les méthodes ont été implémentées pour notre jeu de données d'une centaine de patients, ce qui devait être une solution temporaire. L'espoir était d'obtenir des premiers résultats encourageants qui nous auraient permis de négocier l'échange d'une base de données importante auprès d'autres auteurs.

(a) Algorithme des K Plus Proches Voisins

(i) Principes

L'algorithme des KPPV consiste à identifier des caractéristiques d'un spécimen, défini par un ensemble de caractéristiques connues, à un ensemble de k objets de références définis par les mêmes caractéristiques, au minimum. Pour cela, la première étape consiste à définir une distance sur l'ensemble de données. L'ensemble des k objets de références recherché sera alors défini comme étant l'ensemble des k objets les plus proches, au sens de la distance définie sur les données, du spécimen à identifier.

Si le spécimen a une caractéristique δ à déterminer, et que cette caractéristique δ est connue pour les objets de références, on pourra alors tenter d'estimer le paramètre δ du spécimen en se basant uniquement sur le paramètre δ des k objets sélectionnés par la méthode des KPPV. Le nombre d'objets de référence sélectionnés pourra être fixé à l'avance, ou déterminé dynamiquement par la méthode. L'estimation de la caractéristique δ pourra être valable si les caractéristiques définissant les objets sont bien choisies ainsi que la distance.

De nombreuses variantes des KPPV existent. Elles visent notamment à augmenter la rapidité de l'algorithme, qui peut être problématique si la base de patients de référence est importante et la fonction distance complexe. En effet, à moins d'avoir une classification des données qui permettent d'éviter de calculer des distances entre des groupes de données, pour identifier les k plus proches voisins du spécimen il faut calculer la distance entre le spécimen et chacun des éléments de la base d'objets de références. De plus, la définition de la distance est parfois peu évidente, et peut nécessiter une phase d'apprentissage, ou d'optimisation sur un jeu de spécimen test. La question de la rapidité de l'algorithme devient alors d'autant plus importante.

Dans notre cas, la caractéristique δ à évaluer sera l'envahissement axillaire. Les objets de références seront les patients de notre base de données, pour lesquelles l'envahissement axillaire est connu. Le spécimen sera un nouveau patient arrivant en clinique, dont on connaît un ensemble de facteurs pronostiques référencé dans notre base de données, et pour lequel on voudrait estimer s'il a une zone axillaire envahie.

Le choix des facteurs pronostics, ainsi que le choix de la distance sera défini ci-dessous à travers deux types d'implémentation de l'algorithme proposé. Les facteurs pronostics choisis ne permettant visiblement pas de déterminer l'envahissement axillaire à partir des k patients choisis par la méthode des KPPV, nous verrons aussi des méthodes pour évaluer l'envahissement axillaire à partir des k patients sélectionnés.

(ii) Implémentations

(a) *Choix des facteurs pronostics*

La difficulté de notre jeu de données est qu'il comporte des données de type discret (binaire ou ternaire) ou de type continu. La définition des données de la base est décrite en Chapitre II.B.2.d)(1).

Les données de type binaire sont :

- Le type de cancer
- La distribution
- Le statut ménopausé ou non
- ER
- PR
- Envahissement de la paroi thoracique ou des muscles (« *cwmInv* » pour *Chest Wall Muscle Involvement*)
- Envahissement de la peau ou du mamelon (« *nsInv* » pour *Nipple Skin Involvement*)
- L'envahissement lymphatique ou vasculaire (« *lvInv* »)

La donnée de type ternaire est le MSBR. Les données de type continu sont la taille de la tumeur et l'âge du patient. La position de la tumeur est particulière puisqu'elle est en fait une liste de booléens (une tumeur pouvant être située à la fois à gauche et en haut par exemple).

(b) *Champs non renseignés*

Il faut aussi tenir compte du fait qu'une bonne partie des facteurs pronostics ne sont pas renseignés. Or si l'on étudie la base de donnée, on se rend compte que visiblement, les champs non renseignés ne l'ont pas été par hasard. Pour tous les facteurs pronostics discrets, le risque d'envahissement lorsque le facteur pronostique n'est pas renseigné est souvent en dehors de la fourchette des facteurs pronostics discrets.

Par exemple pour la distribution :

distribution	Axil Positif	NbOccurrences
Multi focal	63.3	30
Uni focal	54.8	62
notAvailable	35.2	17

Le facteur ER

er	Axil Positif	NbOccurences
Negative	62.5	16
Positive	52.9	34
notAvailable	52.5	59

Ou l'envahissement lymphatique ou vasculaire :

lympVascInv	Axil Positif	NbOccurences
No	44.4	45
Yes	77.7	36
notAvailable	39.2	28

Tableau 25 : Biais engendrés par les champs non renseignés dans notre jeu de données.

On ne peut donc pas considérer les champs non renseignés comme étant neutres pour mettre en œuvre l'algorithme. Dans ce jeu de données, un champ non renseigné semble correspondre à un bon pronostic.

(c) *Choix des distances sous les sous espaces*

Du fait de la variabilité des types de données utilisés, la définition de la distance est une difficulté d'implémentation. Le fait que les champs non renseignés ne soient pas neutres est aussi un problème.

On travaille dans un espace à 12 dimensions. Les normes sur chacun des douze sous-espaces seront définies de manière différente suivant le type de données (discrètes, continues, ou le cas particulier de la position de la tumeur). Notre espace d'étude étant naturellement borné, de même que chaque sous-espaces, on peut s'arranger pour avoir des normes sur chaque sous espaces pondérées pour avoir comme valeur maximale 1, et donc des distances normalisées sur [0,1]. Pour l'ensemble des différentes normes définies, étant donné que le fait qu'un facteur non renseigné n'est pas neutre, il a été choisi que la distance sur le sous-espace entre un facteur de valeur non renseigné et de valeur quelconque serait mise à une valeur par défaut :

$$d_i(\text{non renseigné} ; x) = v_{\text{non renseigné}}$$

La valeur $v_{\text{non renseigné}}$ a été finalement fixée à 1, c'est-à-dire la distance maximale. Ceci a été choisi après des tests avec différentes valeurs, tests apportant des conclusions peu sûres. Ce choix de distance maximale revient à choisir à préférer identifier un patient particulier à des patients ayant des champs bien remplis qu'à des patients ayant leurs champs peu renseignés.

Pour les données de type binaire, la sous distance choisie est naturellement l'opérateur logique ET. Pour les données ternaires, on avait uniquement le facteur MSBR (valeur 1, 2 ou 3) qui est sensé être corrélé avec le risque d'envahissement axillaire (même si ce n'est pas le cas avec notre jeu de données). Deux fonctions ont été testées, mais il a été difficile de les départager. La première n'accorde aucune préférence aux différentes possibilités (comportement de la distance similaire à l'opérateur logique ET), la deuxième prend en compte la corrélation sensée exister entre le facteur MSBR et le risque :

$$\left(\frac{|x - y|}{2}\right).$$

Pour les deux facteurs de types continus, le risque étant sensé être pour la taille et l'âge respectivement corrélé et inversement corrélé, la fonction choisie tient compte de ces corrélations :

$$\frac{|x - y|}{\max_{\text{donnés}} - \min_{\text{donnés}}}$$

(d) *Premier choix d'implémentation*

La distance choisie correspond à la norme infinie, préférée à une distance euclidienne classique pour améliorer la rapidité. Un facteur de pondération est ajouté à chaque facteur pronostique afin de permettre d'assigner des poids différents :

$$\|P_1 P_2\|_{\text{inf}} = \sum_{\text{facteur } i} \alpha_i \times \|P_1 P_2\|_i$$

Où

- P_1 et P_2 sont deux patients de la base de données
- $\|P_1 P_2\|_i$ la norme sur le sous-espace du facteur i , renvoyant une valeur entre 0 et 1, norme définie pour chaque sous-espace dans le paragraphe précédent.

Il reste ensuite à optimiser les facteurs α_i pour obtenir le meilleur résultat possible. Dans notre cas, cela fait 12 paramètres à optimiser (espace à 12 dimensions), ce qui n'est pas aisé car l'algorithme des KPPV est relativement long : la version simple des KPPV implémentée ici nécessite de calculer la distance entre chaque couple de patients (si l'on veut tester l'algorithme pour l'ensemble des patients en utilisant la base de données complète), ce qui fait environ $100 \text{ patients} \times 100 \text{ patients} = 10000$ distances à calculer pour chaque jeu de 12 paramètres α_i . De plus, la solution de cette petite base de données devait être temporaire, donc l'algorithme a été prévu pour être facilement exploitable sur d'autres jeux de données. L'implémentation est donc assez générique, et donc pas du tout optimale en terme de vitesse de calcul. Elle a été prévue pour fonctionner avec :

- d'autres bases de données (d'où l'utilisation de SQL pour récupérer les données)
- divers facteurs pronostics
- d'autres fonctions de distance

Il faut aussi optimiser le facteur k déterminant le nombre de patients que l'on va sélectionner dans le jeu de données, k patients à partir desquels sera déterminé l'envahissement axillaire ou non. Pour chacun des k patients, on sait s'il y a envahissement axillaire ou pas. On peut alors estimer un risque d'envahissement de deux manières, en pondérant avec les distances calculées ou non :

- Sans pondération, $R(P) = \frac{\sum_{P_i \in \{k \text{ Patients les plus proches de } P\}} \text{Zone_Axillaire_Envahie}(P_i)}{k}$
- Avec pondération, $R_p(P) = \frac{\sum_{P_i \in \{k \text{ Patients les plus proches de } P\}} \|P_i P\|_{\text{inf}} \times \text{Zone_Axillaire_Envahie}(P_i)}{\sum_{P_i \in \{k \text{ Patients les plus proches de } P\}} \|P_i P\|_{\text{inf}}}$

Où $\text{Zone_Axillaire_Envahie}(P_i)$ vaut respectivement 0 ou 1 suivant que P_i présente une zone axillaire envahie ou non.

Le risque $R(P)$ ou $R_p(P)$ est donc une valeur réelle comprise entre 0 et 1, il reste donc à fixer un seuil pour équilibrer le taux de réussite entre les envahissements positifs et négatifs. On remarque alors que fixer ce seuil à la moitié n'est généralement pas une bonne solution. Suivant les pondérations α_i des facteurs pronostics, le seuil permettant d'équilibrer spécificité et sensibilité est souvent compris entre 0.6 et 0.7. On observe aussi que ce seuil est malheureusement un paramètre très sensible.

Les résultats de cette implémentation sont très décevants, puisque suivant les pondérations des facteurs pronostiques choisis, on dépasse difficilement les 60% de réussite. Il semble néanmoins que ce faible taux de réussite est surtout dû à la petitesse du jeu de données étudiées, et au fait que des données soient souvent manquantes.

On se rappellera que l'objectif initial était créer une méthode sur la zone axillaire et de la transposer à la chaîne mammaire. Etant donné qu'on n'a pas de jeu de données concernant la

chaîne mammaire interne, cela nécessitait de créer un algorithme nécessitant peu de paramètres à régler. Or on en a ici un par facteur pronostique (soit 12 paramètres), le nombre de patients retenus, plus le coefficient final de réglage entre sensibilité et spécificité (qui semble être un coefficient très sensible à régler).

(e) *Deuxième choix d'implémentation*

Deux constations nous ont amenées à définir une autre implémentation :

- D'une part l'optimisation des paramètres était difficile (voir impossible pour la chaîne mammaire interne, pour laquelle on a pas de jeu de données), et les premiers tests sur la zone axillaire n'ont pas permis de découvrir un ensemble de paramètres permettant un bon résultat.
- D'autre part, la différence qualitative entre données de type discret et données de type continu n'était pas vraiment prise en compte dans la distance initiale.
- Enfin dans l'optique de transférer l'algorithme à la chaîne mammaire interne, le nombre de paramètres inconnus était rédhibitoire.

L'idée a été de considérer deux groupes : un groupe pour les données discrètes et l'autre pour les données continues. Pour les données discrètes, la distance est définie comme étant simplement le nombre de paramètres (discrets) communs, sans facteurs de pondérations. Etant donné que l'information portée par une donnée de type continu est beaucoup plus riche que celle portée par une donnée de type discrète binaire ou ternaire, les deux données de type continu (la taille et l'âge) sont traitées séparément, en utilisant pour chacune un seuil.

Dans l'algorithme précédent on recherchait plus les k plus proches voisins. Cette fois ci on détermine une boule (au sens de la distance utilisée) centrée sur le patient à identifier et d'un certain rayon et on considère tous les patients compris dans cette boule. On fixe en fait trois seuils (un pour la distance binaire, un pour la taille et un pour l'âge) qui permettent de sélectionner un nombre variable de patients, à partir desquels sera calculé le même facteur de risque que dans l'implémentation précédente.

Cette implémentation a le mérite de nécessiter nettement moins de paramètres (4 contre 14) que l'implémentation précédente, mais les résultats ne sont pas meilleurs. En revanche, elle permet de se rendre compte que le nombre de patients sélectionnés est très variable, et donc que la base de données n'est pas remplie de manière homogène : certaines zones de l'espace à 12 dimensions sont très denses en patients, contrairement à d'autres. De plus on remarque aussi que comme il y a peu de champs remplis dans le jeu de données, l'algorithme tend à sélectionner les quelques patients qui ont quelques champs identiquement remplis.

Si l'espace des paramètres était suffisamment dense en patients, et que les paramètres étaient bien choisis, on aurait pu penser que :

- pour une boule de diamètre important, on sélectionne des patients ayant indifféremment leurs zones axillaires envahies ou non,
- pour une boule de diamètre très petit, on ne sélectionne que un ou des patients ayant le même envahissement axillaire, mais qu'il y a un risque en cas de bruit ou d'erreurs de renseignements dans le jeu de données
- et donc qu'il existe un seuil, éventuellement très sensible pour lequel on a de bons résultats.

On lorsqu'on observe les patients sélectionnés par l'algorithme, on a tendance à penser que soit la base de données est vraiment trop peu dense (ce qui semble être le cas pour la taille et l'âge, qui ne respectent pas du tout ce qui est connu des relations entre ces paramètres et le risque d'envahissement axillaire), soit elle est très mal remplie, soit les facteurs pronostiques choisis ne sont pas les bons (ce qui est aussi tout à fait envisageable vu que dans la littérature de nombreux modèles utilisent d'autres facteurs pronostiques).

(b) Estimation du risque à partir d'une simple pondérations des facteurs pronostiques

(i) Définition de la fonction risque

Une autre méthode utilisant une simple pondération de facteurs pronostiques a été utilisée. Elle consiste à estimer le risque en effectuant une simple pondération des facteurs pronostiques, puis éventuellement à définir un seuil sur ce risque pour séparer les positifs des négatifs.

$$R(P) = \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i \times f_i(P)}{\sum_{i=1}^n \alpha_i}$$

Où n est le nombre de facteurs pronostiques f_i

Cette méthode présente plusieurs avantages, notamment celle d'être très rapide en temps de calcul ce qui permet de tester beaucoup de paramètre α_i et ainsi d'optimiser au mieux l'estimation globale du risque. Contrairement à la méthode des KPPV, elle permet aussi d'individualiser le traitement des facteurs binaires quand ils sont positifs, négatifs, voire non renseignés puisque dans notre jeu de données le fait qu'un champ ne soit pas renseigné n'est pas neutre, mais correspond plutôt généralement à un bon pronostic. Néanmoins, dans l'optique d'avoir un jour un jeu de données plus conséquent, le traitement des champs non rempli n'a pas été utilisé. Pour les facteurs MSBR, qui a trois réponses possibles, on peut bien sûr séparer les cas MSBR=1, MSBR=2 et MSBR=3. Pour les facteurs continus, nous avons utilisé la combinaison d'un seul facteur et d'une fonction (par exemple la racine carrée) pour modifier la distribution du risque. Pour l'âge, la fonction identité a été utilisée et pour la taille la fonction racine carrée.

On obtient ainsi une estimation du risque :

$$R(P) = \sum_{\text{facteurs binaires}} \begin{cases} \alpha_i^+ & \text{si positif} \\ \alpha_i^- & \text{si négatif} \\ 0 & \text{si inconnu} \end{cases} + \begin{cases} \alpha_{\text{MSBR}}^1 & \text{si MSBR = 1} \\ \alpha_{\text{MSBR}}^2 & \text{si MSBR = 2} \\ \alpha_{\text{MSBR}}^3 & \text{si MSBR = 3} \\ 0 & \text{si inconnu} \end{cases} + \alpha_{\text{age}} \times \frac{\text{age} - \text{age}_{\min}}{\text{age}_{\max} - \text{age}_{\min}} + \alpha_{\text{taille}} \times \frac{\sqrt{\text{taille}} - \sqrt{\text{taille}_{\min}}}{\sqrt{\text{taille}_{\max}} - \sqrt{\text{taille}_{\min}}}$$

(ii) Optimisation des facteurs de pondération

(a) Calcul du seuil

L'estimation de l'envahissement positif ou négatif se fait à partir du seuillage de la fonction de risque défini ci-dessus :

$$\text{Envahissement}(P) = (R(P) \geq \text{seuil})$$

Comme dans le cas de la méthode des KPPV, on souhaite séparer l'estimation des positifs et des négatifs. Le taux de réussite dans les positifs est le taux de patient ayant effectivement un envahissement axillaire positif qui sont estimés comme étant positif, c'est-à-dire :

$$TR^+(\text{seuil}) = \frac{\sum_{\text{Patients effectivement positifs}} (R(P) \geq \text{seuil})}{\sum_{\text{Patients effectivement positifs}} 1}$$

et de même pour les patients négatifs :

$$TR^-(\text{seuil}) = \frac{\sum_{\text{Patients effectivement négatifs}} (R(P) < \text{seuil})}{\sum_{\text{Patients effectivement négatifs}} 1}$$

Définis ainsi, on observe que les taux de réussite positif et négatif sont des fonctions croissantes du paramètre seuil. Notre but étant d'équilibrer les taux de réussite en positif et négatif, c'est-à-dire de minimiser $f(\text{seuil}) = |TR^+(\text{seuil}) - TR^-(\text{seuil})|$, il est ainsi aisé de déterminer le seuil optimal (et unique) en effectuant une simple recherche de solution par dichotomie.

En théorie, si on travaillait avec des données continues, on devrait pouvoir trouver un seuil tel que $f(\text{seuil})=0$. Mais comme on a que des données discrètes, on ne peut qu'obtenir une valeur proche de 0. Néanmoins, on peut déterminer une fonction de risque global ne dépendant plus du seuil, mais uniquement des pondérations des facteurs pronostiques (si plusieurs seuils permettent de minimiser la fonction $f(\text{seuil})$, on prendra par exemple le plus petit) :

$$TR \left(\begin{array}{c} \text{pondération} \\ \text{facteurs} \end{array} \begin{array}{c} \text{des} \\ \text{pronostiques} \end{array} \right) = \frac{\sum_{\text{Patients effectivement positifs}} (R(P) \geq \text{seuil}) + \sum_{\text{Patients effectivement négatifs}} (R(P) < \text{seuil})}{\text{nombre de patients}}$$

avec seuil tel que $|TR^+(\text{seuil}) - TR^-(\text{seuil})|$ soit minimal

(b) Recherche d'un minimum local

La recherche manuelle des facteurs de pondérations optimaux est difficile vu le nombre de paramètre à régler (23). A partir d'un tirage de l'ensemble des paramètres à régler, on peut commencer par estimer un minimum local.

Ceci ne se fait pas par estimation de la dérivée partielle de la fonction risque TR (définie ci-dessus) par rapport à chaque paramètre. En observant le comportement de la fonction TR par modification des facteurs α_i , on observe que la fonction TR ressemble généralement à une fonction constante par morceaux. Ceci vient sans doute du fait que la base de données comporte peu de patients, et surtout du fait que l'on optimise systématiquement la fonction avec un seuil. La recherche d'un pseudo minimum local se fait donc par recherche exploratoire autour du point (à 23 coordonnées) considéré sur un voisinage plus ou moins large et une discrétisation plus ou moins importante. Etant donnée que nous travaillons dans un espace à 23 dimensions, la recherche exploratoire n'est bien sûr pas exhaustive. Elle se fait facteur par facteur. En fait on se rend compte que la fonction TR est souvent constante tant qu'il n'y a pas de changement de l'ordonnancement des facteurs. Pour la recherche exploratoire, si l'on considère un facteur α_i , et que les variations dans un proche voisinage autour de sa valeur de ne changent pas la valeur de la fonction TR, il faut repérer les facteurs α_j et α_k respectivement juste plus petit (le plus grand des facteurs plus petit que α_i) et juste plus grand (le plus petit des facteurs plus grand que α_i) que α_i . Ensuite il faut essayer de changer la valeur de α_i avec une valeur légèrement plus petite que α_j et légèrement plus grande que α_k .

On obtient l'algorithme suivant :

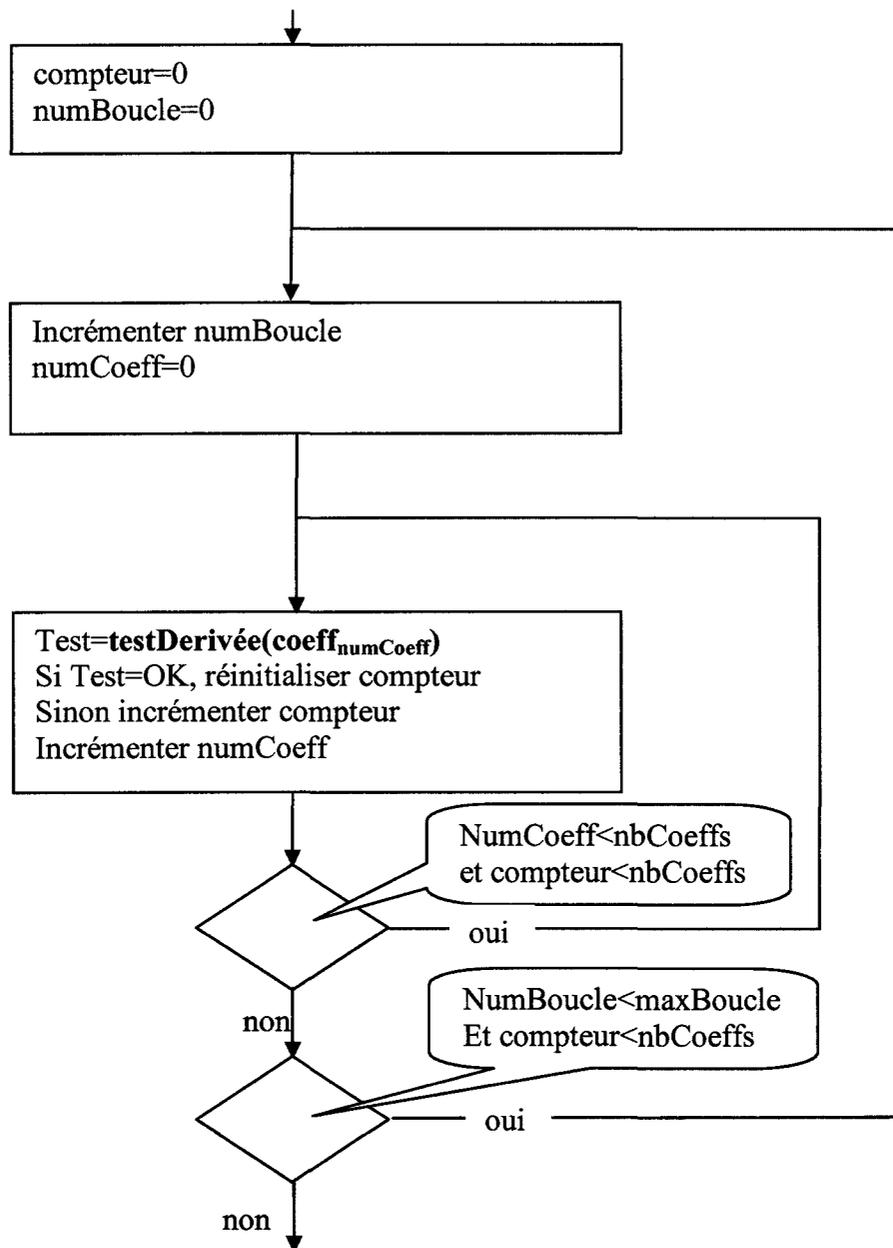


Figure 53 : Schéma de l'algorithme de recherche de minimum local.

Où la fonction *testDerivée* est :

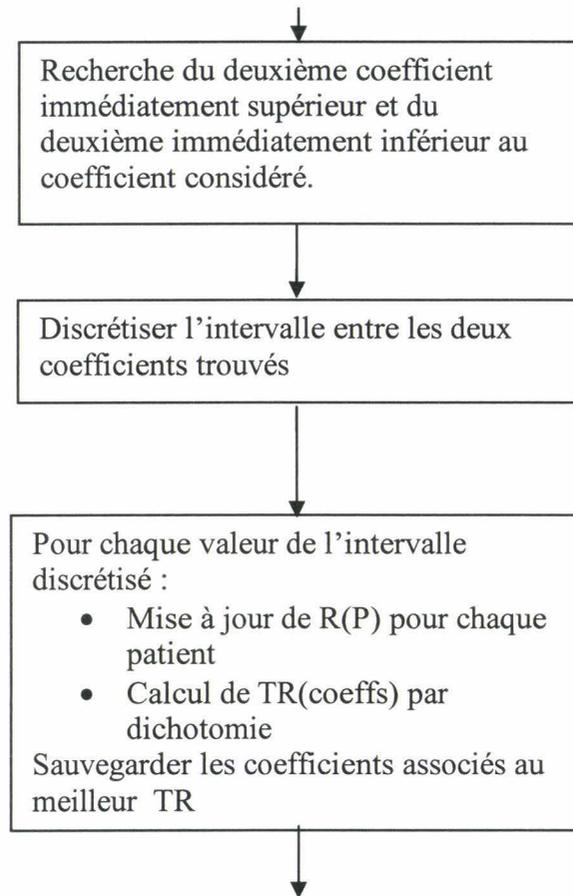


Figure 54 : Schéma de la recherche par dérivée partielle.

(c) Pseudo algorithme génétique

La recherche manuelle d'un tirage optimal des 23 paramètres étant fastidieuse (même avec la recherche automatique d'un minimum local), et le choix de donner des valeurs de paramètres proportionnels à l'importance accordée aux facteurs pronostiques dans la littérature ne donnant pas de résultats satisfaisants, il a été nécessaire de tenter de rechercher automatiquement un ou des tirages optimaux.

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que la fonction à optimiser, TR(pondération des facteurs pronostiques), semble être plus ou moins continue par morceaux. Nous avons vu aussi que les discontinuités de TR sont souvent quand il y a égalité de deux coefficients, et donc les changements de valeurs de TR se font essentiellement quand il y a permutations de deux paramètres.

$$\alpha_i \xrightarrow{\alpha_i > \alpha_j} \alpha_j \quad \text{TR}(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n) \neq \alpha_i \xrightarrow{\alpha_i < \alpha_j} \alpha_j \quad \text{TR}(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n)$$

Mais on ne peut pas non plus considérer que la valeur de TR dépend uniquement de l'ordonnancement des facteurs de pondération. Il a donc été décidé d'utiliser une méthodologie de type algorithme génétique simplifié, où les gènes sont les coefficients de pondération des facteurs pronostiques, afin d'optimiser la fonction TR.

Une description schématique de l'algorithme est donné ci-dessous. L'utilisateur doit choisir :

- le nombre de boucles avant réinitialisation complète (nbBouclesAvantReinit),
- le nombre de boucles de mutations avant sélection du meilleur génome (nbBouclesMutations)

- et si l'algorithme doit effectuer une recherche de minimum local (comme décrit dans le chapitre précédent) ou pas.

L'utilisateur a aussi la possibilité de fixer individuellement chaque coefficient à une valeur, ou de les désactiver pour le calcul du facteur risque.

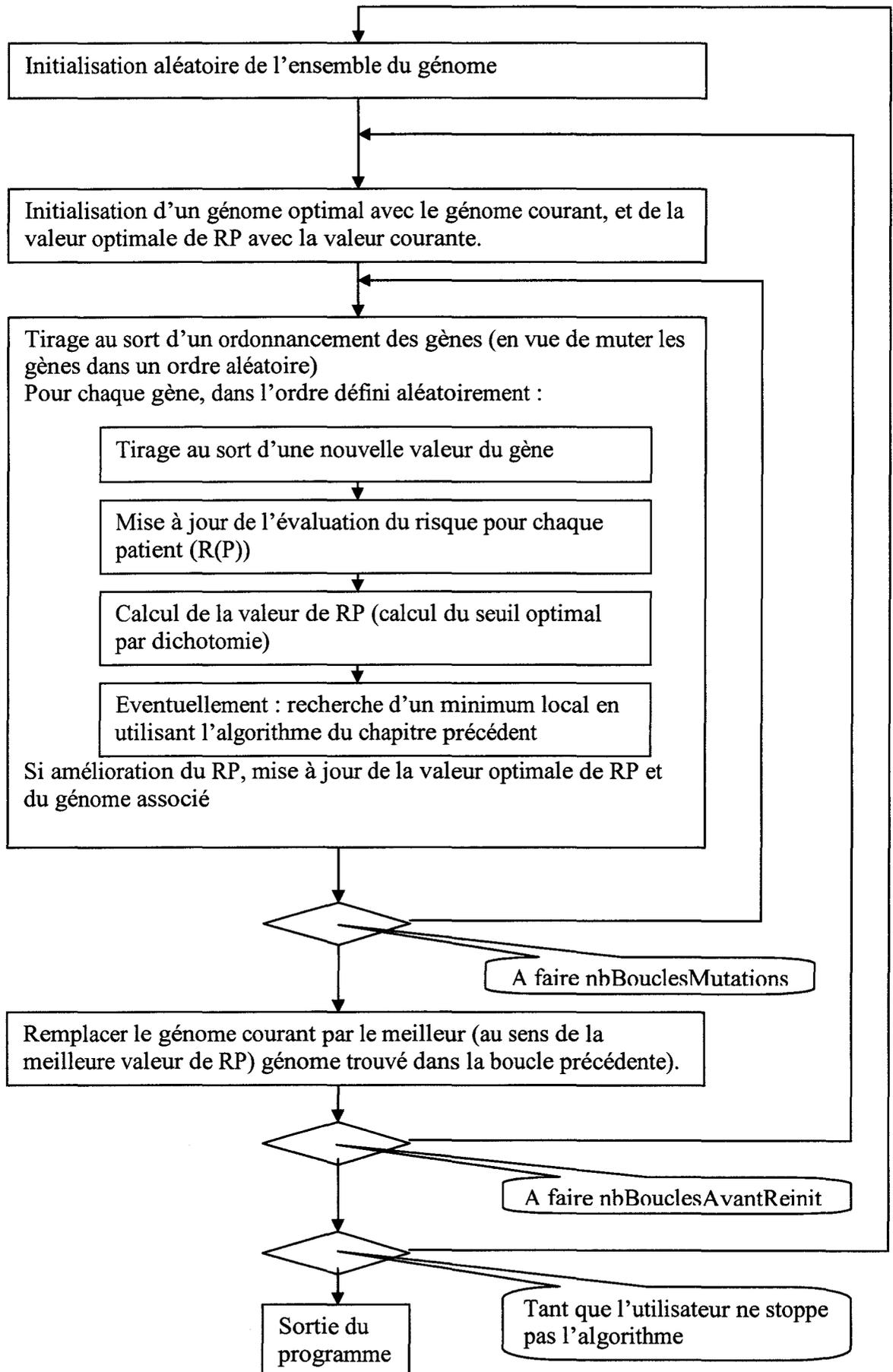


Figure 55 : Schéma de l'algorithme d'optimisation.

(d) Résultats

L'expérimentation de l'algorithme montre que la recherche du minimum local coûte plus de temps qu'elle n'apporte de bénéfice. Les meilleurs résultats obtenus l'ont été sans cette option. Certains facteurs ont aussi été désactivés, car il ne semblaient pas permettre un pronostic quelconque sur notre jeu de données, et donc faisait perdre inutilement du temps de calcul.

Le meilleur taux de réussite obtenu est de 75.2%. Il a été obtenu avec la pondération des facteurs pronostiques suivant :

Facteur pronostique	Type possible	Pondération
Distribution	Multi focal	79.9
	Uni focal	55.7
Type histologique	Bon	-33.4
	Mauvais	-85.4
MSBR	1	29.9
	2	100
	3	-28
Statut ménopausé	Oui	-28
	Non	-85
Taille	-	75.2
Age		<i>Désactivé</i>
Envahissement de la paroi thoracique ou des muscles (CWMIInv)		<i>Désactivé</i>
Envahissement de la paroi thoracique ou du mamelon (NSInv)	Positif	-62.8
	Négatif	<i>Désactivé</i>
ER	Positif	-62.8
	Négatif	<i>Désactivé</i>
PR	Positif	<i>Désactivé</i>
	Négatif	-26.4
Envahissement lymphatique ou vasculaire (lvInv)	Positif	<i>Désactivé</i>
	Négatif	-19.8
Position de la tumeur	Intérieur	51.4
	Extérieur	19.8

Tableau 26 : pondération des facteurs pronostiques obtenus.

On observe qu'un certain nombre de résultats sont aberrants par rapport à nos connaissances du risque (MSBR, type histologique). L'étude de l'ensemble des paramètres associés aux scores permet aussi se rendre compte qu'une foule de paramètres très variables permettent d'obtenir des bon résultats dans le pronostic (plus de 65 ou 70%). Cela vient sans doute du fait du nombre important de paramètres de l'algorithme (23, soit rien qu'en comptant les ordonnancements possibles des facteurs, 2.58×10^{22} combinaisons possibles) par rapport au nombre de patients et de paramètres à estimer (107). Ceci amène aussi un sérieux doute sur le fait que ces paramètres puissent être transposables directement à un autre jeu de données.

(c) Bilan des modèles d'envahissement basés sur des bases de données

Nos modèles ont pu estimer l'envahissement de la zone axillaire des patients de notre jeu de données avec une réussite allant jusqu'à 75%, ce qui ne serait bien sûr pas suffisant pour être utilisé comme référence en clinique. D'autant plus que notre base de données ne comporte que peu de patients, et il est extrêmement peu probable que les paramètres obtenus pour nos algorithmes soient valables pour des jeux de données plus importants. Ces algorithmes ont d'ailleurs été écrits dans l'attente d'autres données, que nous n'avons pu malheureusement avoir, ce qui fait que nous n'avons pas pu pousser l'étude plus loin.

Il faut aussi se demander si les facteurs pronostiques choisis sont les bons. Le peu de données que l'on a ne permet pas de répondre à cette question. En revanche l'étude de la littérature concernant les modèles d'envahissement de la zone axillaire montre que beaucoup d'auteurs utilisent d'autres facteurs pronostiques qui ne relève pas de la routine clinique. Il est probable que s'ils utilisent des facteurs non standards, ce qui a dû leur poser problèmes pour récupérer des données, c'est que les précédents modèles basés sur les paramètres standard ont échoué. Mais ceci n'est malheureusement pas indiqué dans leurs articles.

Les modèles basés sur des jeux de données ont l'avantage de permettre d'évaluer de manière rigoureuse (à condition d'avoir des bases de données suffisamment importantes) les taux de réussites, la spécificité et la sensibilité des méthodes. Mais ils ont aussi deux principaux inconvénients :

- Ils ne font pas progresser la connaissance que l'on a de la maladie. Quel que soit le modèle, ils ont tous à l'origine un jeu de données, et les résultats dépendent bien sûr de ce jeu de données. Si le jeu de données est important, on peut raisonnablement espérer que les modèles seront valables pour la grande majorité de patients. Mais ce genre de modèle ne peut s'appliquer aux cas rares ou particuliers, et ne peuvent non plus montrer quelles voies pourrait éventuellement suivre la maladie puisque ces modèles montrent ce qui est courant. Ce genre de modèles permet d'obtenir des connaissances descriptive, mais ne permet pas vraiment d'analyser les problèmes.
- Le deuxième inconvénient est lié à la nécessité d'avoir des jeux de données disponibles, ou de devoir en constituer. On a vu que dans le cas du sein et de l'étude de la zone axillaire, cela est possible mais que les jeux de données sont coûteux à constituer (même si avec la généralisation des dossiers informatiques des patients, on peut espérer de grandes améliorations dans ce domaine). Si cela est possible pour la zone axillaire, du fait de l'utilisation de la chirurgie pour cette zone, cela n'est déjà plus possible pour la chaîne mammaire interne qui est traitée par radiothérapie. Cela sera aussi très difficile pour les cancers moins fréquents que le cancer du sein.

Une autre approche est donc de créer des modèles basés sur la connaissance que l'on a de la maladie elle-même, au niveau cellulaire, en particulier de ses modes de croissance.

3. Modèles mathématiques de croissance microscopique

Les imageurs de référence actuels (IRM, scanner), ne peuvent détecter que des tumeurs de plus de 1cm de diamètres environ. Certaines études montreraient que pour la TEP on puisse arriver à 6 ou 7mm. Il n'existe pas d'outil d'imagerie permettant de voir des tumeurs plus petites, des métastases éloignées de petites tailles, et encore moins de cellules tumorales isolées. Les ganglions infectés peuvent éventuellement être détectés car ils peuvent montrer des signes d'inflammation, ce qui est une méthode ni sensible ni spécifique. Des techniques nouvelles apparaissent ou sont en cours d'évaluation. La technique du ganglion sentinelle, peut être un marqueur important de l'envahissement de la zone ganglionnaire. Les nouveaux marqueurs pour la TEP devraient permettre de définir de nouveaux GTV, et de donner aussi des pronostics sur l'envahissement de certaines aires.

Actuellement les principales ressources pour prédire le niveau d'envahissement d'une tumeur se basent sur l'histologie des tumeurs, et sur des statistiques globales. Les facteurs

pronostiques utilisés ne permettent souvent pas de trancher sur l'étendue de l'envahissement (par exemple pour la zone axillaire dans le cas du cancer du sein).

Nous avons vu que l'étude de bases de données afin de construire des modèles statistiques, des analyses multivariées ou des modèles utilisant un apprentissage tel les réseaux de neurones ou les KPPV peuvent être utilisés pour certaines localisations de cancer, mais restent très dépendantes de la possibilité de construire des bases de données de tailles suffisantes. Ils ne peuvent s'appliquer que sur des cancers fréquents et où la chirurgie est utilisée.

Les médecins sont actuellement très demandeurs d'outils permettant l'évaluation de l'envahissement tumoral, ce qui explique les nombreux projets d'évaluations menés actuellement un peu partout (ganglions sentinelles, TEP et marqueurs tumoraux).

De nombreuses connaissances sont actuellement sous-exploitées, notamment toutes les connaissances concernant la croissance tumorale au niveau microscopique. De plus les nouvelles modalités d'imagerie, notamment la TEP, sont actuellement sous exploitées, car il est notamment difficile de combiner les informations issues des différentes modalités d'imagerie.

L'objectif de cette partie est donc de voir les pistes qui permettraient de bâtir un modèle permettant, à moyen ou long terme, de mieux estimer l'envahissement tumoral microscopique. Ce modèle utiliserait notamment les informations sur la croissance tumorale au niveau macroscopique et la relation entre la tumeur et les tissus hôtes (décrit dans le premier chapitre de cette thèse). Ils utiliseraient aussi les différentes modalités d'imagerie disponibles ou en cours d'évaluation, afin de construire un modèle réaliste et robuste.

Pour arriver à optimiser l'utilisation de ces différentes ressources, qui sont pour certaines encore à l'état d'évaluation, il est important de pouvoir travailler en partenariat étroit avec le milieu médical. Etant donné cette partie de mon travail n'a débuté approximativement qu'à la moitié de ma thèse, nous n'avons pu nouer des partenariats solides, ce qui fait que les modèles et idées ci-dessous restent pour beaucoup à l'état d'ébauches à développer.

a) Modèles existants

Les 25 dernières années, un travail conséquent a été effectué concernant la compréhension et la modélisation de la croissance tumorale. L'étude de la littérature montre que la quasi totalité de ces modèles concerne des modèles de croissances tumorales *in vitro*, et notamment l'étude des sphéroïdes multicellulaires. La modélisation *in vitro* de ces sphéroïdes est aussi facilitée par le fait que la croissance se fait en milieu homogène et isotrope.

La modélisation *in vitro* est indispensable afin de comprendre les principales caractéristiques de la croissance tumorale. Elle permet notamment de mettre en valeur le lien qui existe entre les nutriments et la croissance. Elle permet aussi de tenter de comprendre les phénomènes de nécrose du centre des sphéroïdes, phénomènes qui existe aussi dans les tumeurs *in vivo*.

En revanche, l'étude des sphéroïdes multicellulaires *in vitro* ne permet pas de comprendre les paramètres complexes et fondamentaux qui lient la tumeur à son environnement : angiogénèse, pressions mécaniques, défenses immunitaires.

Les liens existants entre le tissus sains et le tissus tumoral sont extrêmement complexes. [Wasserman 1996] établit une liste, non exhaustive, des paramètres intervenant lors de la croissance tumorale :

- mécanique de l'ensemble (pressions, adhésion cellulaire),
- distribution en nutriments et notamment en oxygène,
- distribution des facteurs inhibiteurs de croissance,
- action des enzymes (destruction),
- activité métabolique,
- systèmes lymphatique et vasculaire,
- pH,
- réponse du système immunitaire,

- et éventuellement l'influence des traitements (chimiothérapie, radiothérapie).

Ces paramètres ne sont ni indépendants ni constants, la tumeur évoluant génétiquement (mutations) et surtout phénotypiquement. Ces paramètres ne sont pas non plus indépendants, la tumeur acquiert par exemple la capacité à stimuler son environnement pour qu'il crée des vaisseaux sanguins pour son apport en nutriment. *In vivo*, il faut donc commencer par savoir modéliser les phénomènes de angiogenèse avant de pouvoir modéliser la croissance tumorale proprement dite.

Ceci explique qu'aucun modèle actuel ne permet de décrire la croissance tumorale *in vivo* de manière complète, et encore moins de manière satisfaisante en vue d'une application clinique.

(1) *Modèles des sphéroïdes multicellulaires*

De nombreuses équipes se sont attelées à la compréhension des principales caractéristiques de la croissance tumorale: [Tracqui 1995], [Alvord 1992,1994,1994b,1995], [Maggelakis 1990], [Adam 1986, 1990, 1993], [Nathan 1991]. La majorité de ces modèles concernaient l'étude de la phase avasculaire de la croissance, et généralement *in vitro*. L'analogie la plus couramment utilisée est une modélisation de type compétition diffusion ([Gobron 2003], [Habib 2002], [Kansal 2000]). Les modèles sont parfois en 3D ([Bajzer 1996]), mais souvent la modélisation ne se fait qu'en deux dimensions.

Les auteurs se contentent souvent de tenter de modéliser un phénomène particulier de la croissance tumorale :

- interaction avec l'environnement microscopique([Duchting 1984], [Qi 1988, 1993])
- apoptose ([Forys 2003]), nécrose ([Byrne 1995])
- système immunitaire, des lymphocytes ([Arlotti 1996], [Bajzer 1996])
- interaction et adhésion cellulaire ([Jackson 2002], [Byrne 1996])

Les tumeurs présentant souvent trois phases (concentriques dans le cas de sphéroïdes multicellulaires), de nombreux modèles tentent de modéliser l'évolution de ces deux ou trois phases, soient en tant que phases disjointes ([Haughton 1978, 1978b], [Byrne 2002]), soient comme phase continues ([Sherratt 2000]).

(2) *Modèles in vivo*

In vivo, la problématique est beaucoup plus complexe. Le milieu de croissance n'est pas homogène ([Swanson 2003]) et la tumeur présente des directions préférentielles de croissance ([Eaves 1973], [Foulds 1969], [Willis 1973]). Les phénomènes mécaniques deviennent aussi primordiaux ([Eaves 1973], [Young 1959]).

La capacité de la tumeur à susciter l'angiogenèse est primordiale pour sa croissance, mais la modélisation de ce phénomène est une difficulté à lui seul ([Sun 2005], [Byrne 1995b]). Enfin, peu d'auteurs tentent une modélisation complète, depuis la phase avasculaire jusqu'à la phase vasculaire, et en passant par l'infiltration des tissus. [Zheng 2005] utilise des expérimentations *in vitro* et des données cliniques afin de bâtir un modèle 2D de croissance tumorale.

(3) *Modèles spécifiques*

Afin d'autres modèles existent, concernant des phénomènes plus particuliers :

- la prise en compte des mutations [Ron 2002],
- la relation de la tumeur avec le traitement [Duchting 1996],
- la nouvelle croissance de la tumeur après ablation [KUZNETSOV 2001],
- ou la régression spontanée de la tumeur [Yakovlev 1998].

b) Considérations pour la définition de nouveaux modèles

L'idée initiale était de modéliser le raisonnement des médecins pour le tracé du CTV, mais en fait la routine actuelle pour le tracé de ces volumes cibles est très simpliste : on utilise essentiellement quelques statistiques et des raisonnements binaires. Cela ne correspondait donc pas du tout aux attentes des médecins. Nous avons donc dû réorienter le travail vers la recherche de nouvelles méthodes d'évaluation de l'envahissement tumoral, de nouveaux modèles prédictifs. Il y a donc eu un déplacement du sujet, de l'intégration de connaissances utilisées en routine clinique vers la création de modèles d'envahissement tumoral.

Il faut réfléchir à la manière dont on pourrait améliorer les plans de traitement, ce qui implique d'avoir une idée d'une relation d'ordre sur les plans de traitement. Le plan de traitement idéal (hors considération des erreurs de positionnement et autres) consiste à irradier toutes les cellules tumorales et uniquement les cellules tumorales, ou plus précisément toute la zone envahie et uniquement elle. On remarque que généralement les métastases ne sont pas l'objet de la radiothérapie, mais de toutes façons il est important de pouvoir avoir aussi une idée du risque de métastases, ce qui orientera le plan de traitement global vers l'utilisation conjointe de tel ou tel type de chimiothérapie. Aujourd'hui nous n'avons donc pas à notre disposition d'imageurs qui permettent de déterminer de près ou même de loin le volume envahi, hors GTV. On doit donc établir des modèles dont le résultat ne peut qu'être probabiliste. Il faut arriver à définir quelles zones la tumeur sont susceptibles d'être envahies, et étant donné qu'on ne veut pas traiter tout le patient ni être sûr à 100% de notre prédiction (à court terme on ne pourra qu'en être très loin), il faut donner une probabilité d'envahissement par zone de la tumeur. On cherche à faire une prédiction de l'expansion tumorale graduée par un indice de confiance en notre prédiction, à définir un volume à risque où chaque voxel est pondéré par un risque R. On peut appeler ce volume « Volume d'Expansion à niveau de Risque R » (VER(25%), VER(50%), etc.).

Le modèle à bâtir pourrait intégrer :

- Des connaissances plus ou moins objectives concernant la tumeur elle-même : sa localisation, son grade, son âge, et divers facteurs à déterminer qui influent sur le développement de la tumeur
- Des connaissances sur l'environnement de la tumeur : type de tissus, résistance des tissus à l'envahissement (différence entre l'os et les autres tissus pour le radical), existence de barrière naturelle à l'envahissement (par exemple le changement de type de tissu semble être un frein temporaire à l'expansion tumorale)
- D'autres modalités d'imagerie, et nous pensons qu'il serait intéressant d'utiliser la PET qui permet, d'avoir une idée globale de l'activité de la tumeur (zones actives de multiplication). C'est du domaine de la recherche, mais cette information serait fondamentale (même si elle est très « bruitée ») pour notre modèle tel qu'on voudrait le construire.

Le modèle bâti se baserait sur les connaissances concernant le développement microscopique de la tumeur et la relation entre la tumeur, les tissus et l'organisme hôte. Il ne s'agit pas de décrire au jour le jour comment la tumeur se développe. Il s'agit, sur un modèle de type « expansion », d'essayer d'évaluer quelles zones la tumeur ont la plus grande probabilité d'avoir été envahies.

Nous partons donc d'un modèle d'expansion isotropique, modifié par divers paramètres (résistance des tissus, etc.) permettant de guider l'envahissement pour se rapprocher de la réalité. On peut raisonnablement se représenter la croissance tumorale comme une onde (isotrope) qui se propage dans un milieu non homogène (quelques-uns des différents paramètres). L'évolution de la tumeur doit pouvoir être modélisée par un modèle d'expansion isotrope, placé dans un milieu non homogène.

L'expansion doit aussi être très dépendante du réseau lymphatique, information qui sera peut être possible d'intégrer à terme, en utilisant les mêmes techniques que pour le ganglion sentinelle (utilisation de produits radioactifs colloïdes).

Il est aussi possible de corriger le modèle pour le faire coller à la réalité en utilisant différentes modalités d'imageries. On espère que ceci permettra de combler le vide entre nos connaissances sur les mécanismes microscopiques et le résultat macroscopique de l'envahissement tumoral.

On doit aussi se demander comment utiliser les diverses informations :

- toutes en même temps ou en plusieurs groupes ?
- Si on est obligé de faire des hypothèses pendant l'estimation : avec ou sans remises en causes des hypothèses?

Il peut être intéressant de ne pas utiliser toutes les informations correctrices en même temps pour simuler une expansion tumorale. On peut utiliser une partie des informations correctrices pour faire un modèle de croissance intégrant des paramètres non complètement fixés (puisqu'il y aura beaucoup d'incertitudes), puis utiliser les autres informations correctrices pour évaluer notre résultat, en faisant une sorte de boucle de retour.

Les informations correctrices peuvent alors être classées dans trois grandes catégories :

1. Des informations correctrices qui régissent l'expansion directe de la tumeur : dans quelles directions, avec quelles vitesses se développent les cellules tumorales.
2. Des informations correctrices qui sont utilisées pour faire une estimation pour la boucle de retour : on a fait une hypothèse de croissance avec les informations de la première catégorie, on arrive dans un certain état (ou dans un certain nombre d'états possibles avec certaines probabilités), et elles viennent confirmer ou infirmer notre croissance/nos croissances possibles.
3. Des « méta-informations », c'est-à-dire des connaissances que dont on disposerait sur le mode de développement de tel ou tel type de tumeur, qui régissent les modèles.

Première catégorie

A priori cette catégorie renfermerait toutes les informations servant à décrire la non homogénéité du milieu dans lequel se développe la tumeur : différents tissus, etc.

- Des coefficients de résistance des tissus à l'envahissement tumoral. Il ne s'agit pas d'attribuer forcément un coefficient numérique, mais plutôt d'établir une hiérarchie entre les différents tissus/différents type de tumeurs, peut-être en fonction du type de la tumeur. Il faut aussi se demander quels types de facteurs peuvent être importants : une résistance à la vitesse d'envahissement ? Prenant en compte la densité de cellules tumorales ?
- Le premier point exprimait des phénomènes de types continus, il peut aussi y avoir des facteurs exprimant des discontinuités. Par exemple des freins à l'expansion de la tumeur de type surfaciques (changement de type de tissus, etc.). Quand il y a un changement de type de tissus, l'expansion doit être bloquée pendant quelques temps avant de reprendre sa progression dans le nouveau tissu, le temps que les cellules tumorales s'adaptent. Là encore il ne s'agit pas de fixer des coefficients numériques, mais plutôt d'établir des classements.

Deuxième catégorie

- La TEP qui peut cartographier (même de façon très succincte) l'agressivité de la tumeur. La TEP donne des sites d'activités préférentiels de la tumeur, l'activité des cellules à un instant donné, et donc dans quelles zones/ quelles directions elle se développe le plus/elle aurait du se développer le plus.
- L'imagerie classique, qui donne la forme de la partie macroscopique de la tumeur (le GTV)

Troisième catégorie

Ce sont des informations sur le développement de tel ou tel type de tumeur, des connaissances plus conceptuelles que les deux premières catégories, qui permettraient de guider l'ensemble du processus de détermination du volume envahi.

Il y a aussi toute une série d'informations difficiles à classer et à utiliser mais qui peuvent avoir leur importance :

- Age du patient
- Grade de la tumeur
- Type histologique
- S-phase fraction
- Rapport G0G1/G2M
- Etc.

Il ne faut pas partir sur des modèles trop long à simuler, afin de pouvoir faire des recherches de solutions intégrant une boucle de retour, donc faire de nombreuses simulations en faisant évoluer des paramètres de notre système.

Pour la construction du modèle, il serait intéressant d'avoir des exemples d'évolution temporelle de tumeurs sur des animaux, choses que nous n'avons pas pu avoir. Il faut donc se rabattre sur la connaissance des grands principes d'évolution tumorale pour bâtir les premières briques du modèle.

On sait qu'il y a plusieurs phases dans le développement tumoral. Ces phases ne se font pas obligatoirement dans le même ordre, mais ont en tout cas beaucoup plus de chances de se faire dans un ordre que dans un autre, vu les « aptitudes » que cela demande à la cellule cancéreuse:

- croissance au niveau du voisinage : une cellule se divise, et les cellules filles prennent la place de la cellule mère. Comme deux cellules prennent plus de place, à terme du moins, il y a des contraintes mécaniques qui poussent les autres cellules du voisinage. Seule une faible partie des cellules se divise, même dans les tumeurs, ce sont les cellules clonogènes,
- les cellules acquièrent une mobilité (perte des points d'ancrage), ce qui facilite sans doute le déplacement des cellules dû aux contraintes mécaniques (point précédent), d'autant plus qu'il semble que les cellules tumorales soient beaucoup plus malléables que les cellules saines,
- déplacement dans le réseau lymphatique,
- déplacement dans le réseau sanguin.

La mobilité des cellules tumorales est le fait de plusieurs phénomènes :

1. le réseau lymphatique (et vasculaire) qui les « draine »,
2. les cellules tumorales peuvent suivre des gradients de pression. Dans ce cas le mouvement est le résultat de phénomènes mécaniques. D'ailleurs du fait de leur plus grande plasticité et de la perte des points d'ancrage, elles doivent se déplacer beaucoup plus rapidement que les cellules saines qui sont fixes entre elles. S'il y a des zones de compressions, peut-on mesurer des pressions internes, des gradients de pressions autour de la tumeur,
3. les cellules tumorales peuvent peut-être bouger individuellement, comme les cellules souches qui rejoignent le lieux où elles doivent se différencier pour former du tissu. Dans ce cas il faut se demander suivant quels critères elles peuvent bouger,

En ce qui concerne le passage d'un tissu à l'autre, il doit y avoir un temps d'adaptation nécessaire :

- en fonction du nombre de mutations, directement lié au nombre de divisions depuis la première cellule tumorale ou au nombre de divisions depuis qu'on est à proximité de la frontière (pression de différenciation) ;
- en fonction d'une « distance phénotypique » (à déterminer) entre les deux tissus ?

- en fonction de la perte de spécialisation de la cellule tumorale ?

La densité des cellules tumorales en dehors du GTV n'est pas bien documentée, on ne sait pas trop si la décroissance de densité est brutale ou progressive.

Pour la construction du modèle, il faut aussi savoir quelle mesure on est capable d'effectuer patient par patient, et à défaut sur un ensemble de patients si les paramètres sont relativement constants entre chaque patient :

- Peut-on visualiser le réseau lymphatique ? sanguin ?
- Peut on mesurer le pourcentage de cellules clonogènes ?
- Peut on mesurer le temps de doublement, la vitesse de croissance, la perte cellulaire (très importants pour une tumeur), la durée du cycle cellulaire?
- Globalement à quels paramètres peut on éventuellement avoir accès pour chaque patient individuellement ?

c) Premiers Modèles

En parallèle à la recherche de données et d'informations sur les modèles de croissances tumorales, nous avons commencé à jeter des bases informatiques et mathématiques des premiers modèles. L'objectif de ces premiers modèles simples était de voir quels paramètres pouvaient être intéressants à prendre en compte, car ce n'est pas la peine de chercher à mesurer des paramètres qu'on ne sait pas modéliser ou qui n'ont pas d'influence dans nos modèles. Ces premiers modèles permettent aussi de créer des fonctionnalités de base qui pourraient servir dans de futurs modèles plus élaborés si l'on peut obtenir des données. Ils permettent aussi d'obtenir une première expérience dans la modélisation cellulaire. Les modèles créés peuvent être classés en deux catégories : les modèles différentiels et les modèles particuliers.

Les premiers modèles implémentés sont d'un point de vue automatique de type « différentiel » : c'est une approche plus macroscopique, située au niveau des tissus et non pas au niveau des cellules, ce qui suppose que l'on connaît un modèle global d'évolution. Etant donné que l'on n'en connaît pas, ce premier modèle reste bien sûr très simpliste, mais est capable d'intégrer quelques caractéristiques fondamentales de la croissance tumorale réelle. Pour pallier le manque de connaissances sur des schémas macroscopiques d'évolution tumorale, nous nous sommes rapproché du niveau cellulaire. Les modèles ainsi créés sont de type particulière.

Le principal avantage des modèles différentiels par rapport aux modèles particuliers est la rapidité. Par contre les modèles différentiels nécessitent de formuler un modèle de développement de manière plus globale, ce qu'on ne connaît pas aujourd'hui. En revanche, pour les modèles particuliers, comme on est plus proche du niveau cellulaire, on s'intéresse au devenir de chaque cellule, on n'a pas besoin d'avoir connaissance d'un modèle global, mais des connaissances sur le comportement de chaque cellule en fonction de son environnement, ce qui est plus « simple ». De plus, cela donne beaucoup plus de souplesse pour créer différents modèles mais en revanche c'est beaucoup plus long à simuler, puisque l'on doit traiter individuellement chaque cellule.

Une approche possible est de travailler sur des modèles microscopiques pour trouver les paramètres influents, comprendre qui fait quoi, puis essayer de le repasser en macroscopique en créant un modèle différentiel. L'objectif étant de trouver le minimum de paramètres le plus simple possible et accessible à la mesure permettant de coller à la réalité.

Tous ces premiers modèles sont des modèles à deux dimensions, mais ils sont généralisables à la troisième dimension sans aucun problème. Les modèles ont été faits en 2D pour l'unique raison que la validation et la visualisation des résultats sont beaucoup plus simples à faire en 2D.

(1) *Modèle différentiel basé sur des distances discrètes*

(a) **Distance discrète**

L'idée de base de ces modèles différentiel est que plus un point est éloigné de la tumeur initiale, moins il a de probabilité d'être infecté. La notion d'éloignement peut bien sûr être définie de manière plus évoluée qu'une simple distance euclidienne. D'un point de vue informatique, un des avantages d'écrire un modèle en la basant sur une distance, est que les distances discrètes sont très rapides à calculer sur des images ou des volumes : elles utilisent un masque et seulement deux parcours de l'image pour calculer la distance à une cible en tout point de l'image (carte des distances).

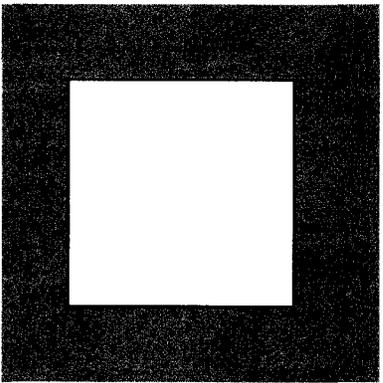
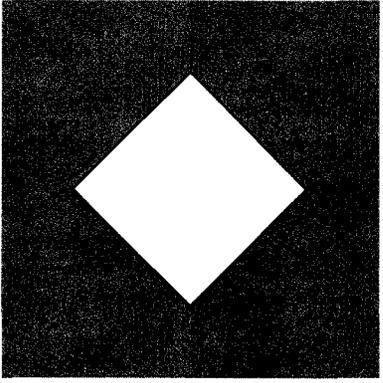
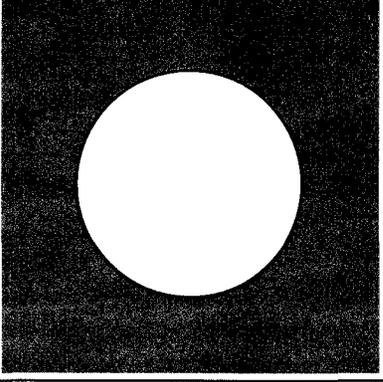
Masque de la distance discrète	Analogie mathématique	Boule unité associée									
<table border="1"> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	1	1	1	1	0	1	1	1	1	<p>Distance d_8</p> $\max(x_A - x_B , y_A - y_B)$ <p>ou</p> $\max_{\text{coordonnées } i} (A_i - B_i)$	
1	1	1									
1	0	1									
1	1	1									
<table border="1"> <tr><td>-</td><td>1</td><td>-</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>-</td><td>1</td><td>-</td></tr> </table>	-	1	-	1	0	1	-	1	-	<p>Distance d_4 :</p> $\sqrt{ x_A - x_B + y_A - y_B }$ <p>ou</p> $\sqrt{\sum_{\text{coordonnées } i} A_i - B_i }$	
-	1	-									
1	0	1									
-	1	-									
<p>Pas d'équivalent</p>	<p>Distance euclidienne :</p> $\sqrt{(x_A - x_B)^2 + (y_A - y_B)^2}$ <p>ou</p> $\sqrt{\sum_{\text{coordonnées } i} (A_i - B_i)^2}$										

Tableau 27 : *Equivalence entre les normes définies sur un espace continu et les distances discrètes.*

Comme il n'y a pas d'équivalent pour la norme utilisée le plus couramment, on prend une distance discrète s'en rapprochant le plus. Plus on utilise un masque de dimension élevée, plus on peut modéliser la distance discrète à nos besoins :

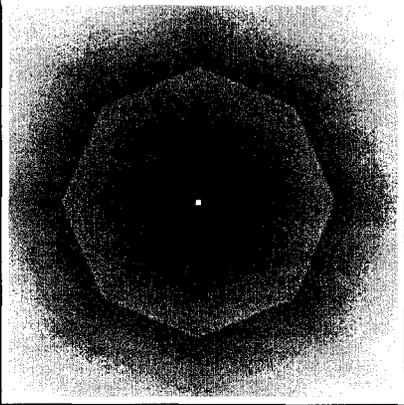
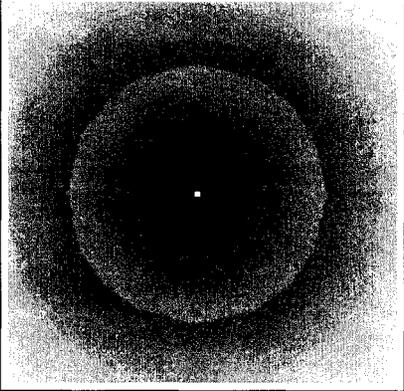
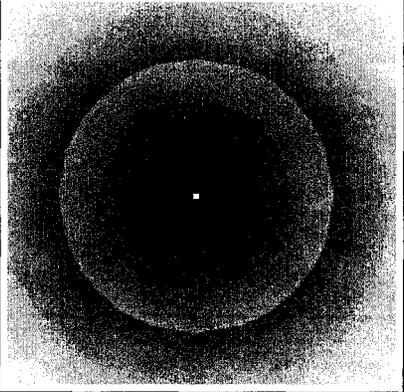
Masque	Boule unité associée																									
<p>Masque de taille 3*3</p> <table border="1"> <tr> <td>$\sqrt{2}$</td> <td>1</td> <td>$\sqrt{2}$</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>$\sqrt{2}$</td> <td>1</td> <td>$\sqrt{2}$</td> </tr> </table>	$\sqrt{2}$	1	$\sqrt{2}$	1	0	1	$\sqrt{2}$	1	$\sqrt{2}$																	
$\sqrt{2}$	1	$\sqrt{2}$																								
1	0	1																								
$\sqrt{2}$	1	$\sqrt{2}$																								
<p>Masque de taille 5*5</p> <table border="1"> <tr> <td>2.828</td> <td>2.236</td> <td>2</td> <td>2.236</td> <td>2.828</td> </tr> <tr> <td>2.236</td> <td>1.414</td> <td>1</td> <td>1.414</td> <td>2.236</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2.236</td> <td>1.414</td> <td>1</td> <td>1.414</td> <td>2.236</td> </tr> <tr> <td>2.828</td> <td>2.236</td> <td>2</td> <td>2.236</td> <td>2.828</td> </tr> </table>	2.828	2.236	2	2.236	2.828	2.236	1.414	1	1.414	2.236	2	1	0	1	2	2.236	1.414	1	1.414	2.236	2.828	2.236	2	2.236	2.828	
2.828	2.236	2	2.236	2.828																						
2.236	1.414	1	1.414	2.236																						
2	1	0	1	2																						
2.236	1.414	1	1.414	2.236																						
2.828	2.236	2	2.236	2.828																						
<p>Masque de taille 7*7</p>																										

Tableau 28 : Importance de la taille du masque de la distance discrète.

Ces distances existent aussi bien sûr en 3D :

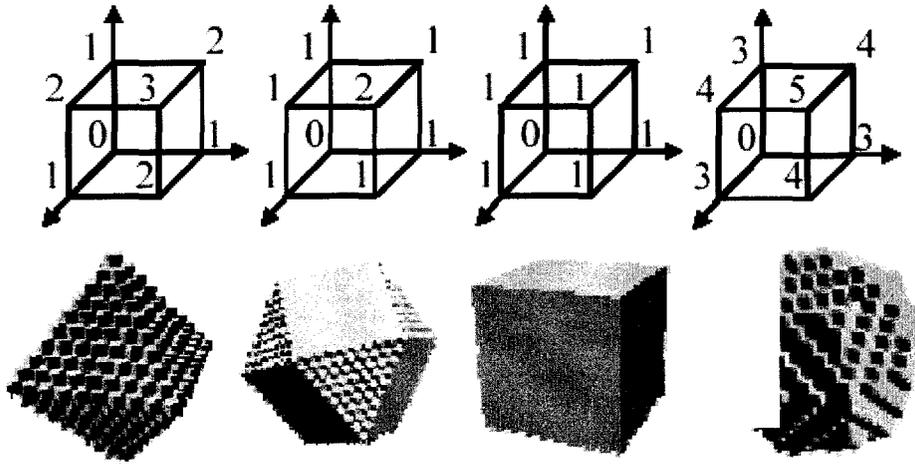


Figure 2 – 4 voisinages (1) et leur boule associée (2) avec différentes distances : (a) D6, (b) D18, (c) D26, (d) Distance de Chanfrein 3,4,5

Figure 56 : Voisinages 3D et leur boule3D associée.

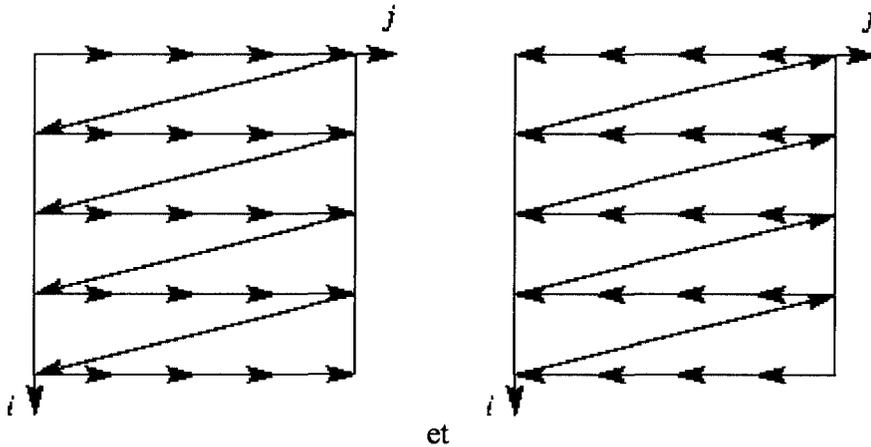
Distance D6, D18, D26 et distance de Chafrein {3,4,5}.

Si le tissu étudié est anisotrope (muscle, réseau lymphatique drainant les cellules), on peut aussi créer des distances modélisant cette anisotropie, en utilisant des masques asymétriques :

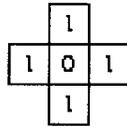
Masque					Boule unité associée
Masque de taille 5*5					
4	3.61	3.46	3.61	4	
2.65	2	1.73	2	2.65	
2	1	0	1	2	
2.65	2	1.73	2	2.65	
4	3.61	3.46	3.61	4	
Masque de taille 5*5					
2.828	2.236	2	2	2	
2.236	1.414	1	1	2	
1	0.5	0	1	2	
2.236	1	1	1.414	2.236	
2.236	2.236	2	2.236	2.828	

Tableau 29 : Exemple de distance discrète asymétrique.

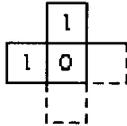
Le calcul de la carte des distances utilise donc deux balayages suivant deux parcours opposés, par exemple :



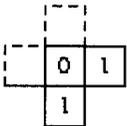
et deux demi-masques. Si l'on souhaite par exemple calculer une carte des distances pour la distance d_4 de masque :



on utilisera alors pour le premier balayage le demi masque



pour le deuxième balayage le masque



pour le deuxième parcours (bas haut puis droite gauche).

En revanche, la modélisation par distance n'est pas adaptée aux tissus non homogènes. Mais de toutes façons, il serait déjà difficile de déterminer des paramètres de vitesse de croissance associés à chaque tissu. Le problème de l'inhomogénéité des tissus viendra ultérieurement. Pour modéliser un volume anatomique vis-à-vis d'une tumeur, on peut associer un masque de distance à chaque type de tissus et organes.

(b) Éléments de bases pour un modèle basé sur les distances discrètes

Ce modèle se base sur les principales caractéristiques d'évolution macroscopique des tumeurs. Dans un tissu homogène et isotrope, le modèle de déformation le plus simple est une boule. *In vitro*, les tumeurs se développent effectivement sous forme de sphéroïde. *In vivo*, le développement se fait au début plus ou moins sous forme de sphéroïde.

Mais à terme, le développement ne se fait plus sous forme sphéroïdale pour plusieurs raisons :

- Pour croître, la tumeur a besoin de nutriment et la croissance dépend donc de la capacité de la tumeur à développer un réseau vasculaire. Ce qui fait que le milieu devient anisotrope, car d'une part les réseaux vasculaires ont une architecture de type arbre, et d'autre part le réseau vasculaire créé va dépendre fortement de celui préexistant. Cette anisotropie peut être modélisée par une distance non symétrique.

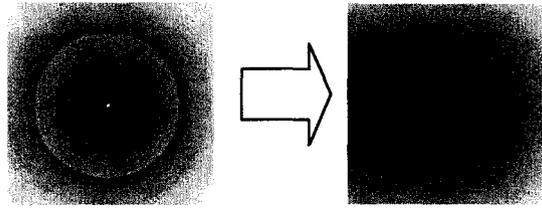


Figure 57 : Différence entre une distance symétrique (tissus isotropique) et une distance asymétrique.

(par exemple en présence d'un réseau lymphatique drainant les cellules tumorales).

- Le réseau lymphatique préexistant peut drainer des cellules tumorales. Le réseau lymphatique étant aussi structuré comme un arbre, le drainage n'est pas isotrope. Comme dans le cas du réseau vasculaire, ceci peut être modélisé par une distance asymétrique. En revanche, si le réseau vasculaire conditionnait plutôt l'évolution du volume macroscopique de la tumeur (le GTV), du moins initialement avant la formation de métastases, le réseau lymphatique conditionne plutôt l'envahissement microscopique (envahissement ganglionnaire, etc.).
- La tumeur peut croître à l'interface de plusieurs tissus. Dans ce cas, chaque tissu peut plus être favorable à la croissance de la tumeur, par exemple en fonction de la vascularisation des tissus, ou d'une proximité phénotypique entre la cellule tumorale (de la cellule saine dont elle est initialement issue) et le tissu considéré. Nous avons en effet vu que les sites métastatiques préférentiels dépendent fortement du tissu d'origine de la cellule tumorale on peut donc aussi raisonnablement imaginer que les divers tissus ont favorisé plus ou moins la croissance tumorale. Pour modéliser la capacité de croissance de la tumeur différente entre les différents tissus, on peut utiliser une distance discrète par tissus, et une pondération de chaque distance.

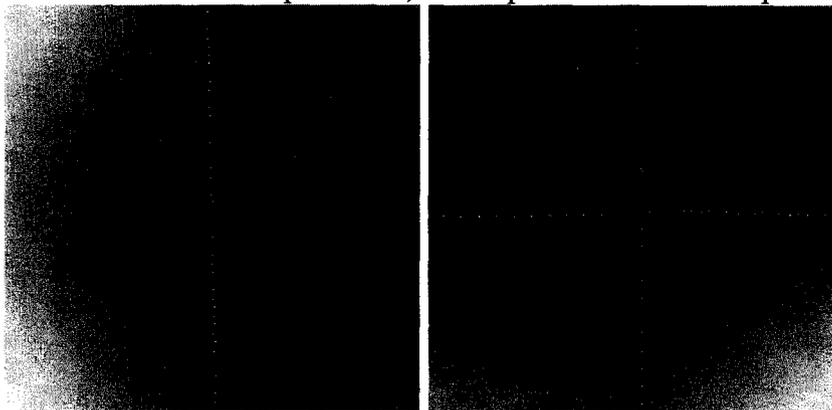


Figure 58 : modélisation de la croissance tumorale à l'interface entre deux et quatre tissus présentant des coefficients de croissance différent pour la tumeur -tumeur initialisée au centre, à cheval sur l'interface jaune entre les tissus.

- Enfin si la tumeur croît à l'interface de plusieurs tissus, le franchissement de l'interface n'est pas un événement anodin : il y a le franchissement de la membrane basale, et éventuellement comme précédemment un problème d'adéquation entre la cellule tumorale et le nouveau milieu. Ce phénomène sera décrit dans le chapitre suivant.

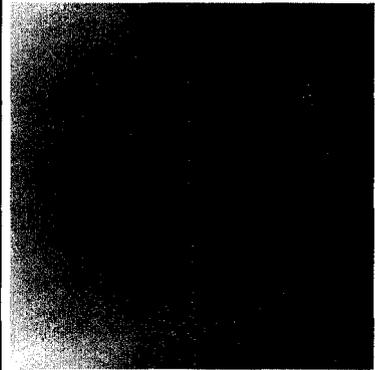
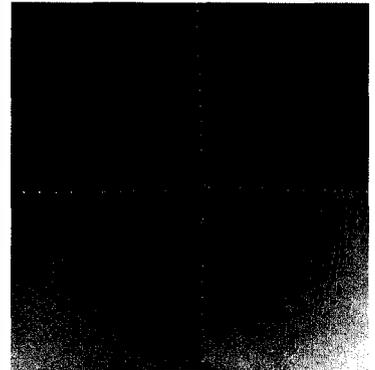
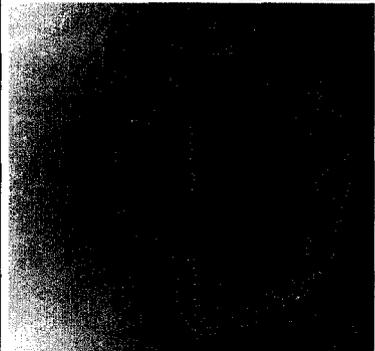
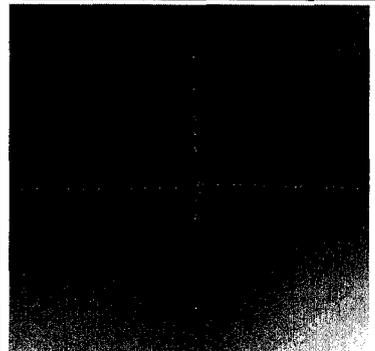
	Deux tissus	Quatre tissus
Modèle d'interface deux et quatre tissus avec barrière tissulaire infranchissable (type muscle)		
Modèle d'interface deux et quatre tissus avec barrière tissulaire franchissable au bout d'un certain temps t_f		

Tableau 30 : Modélisation de la croissance tumorale à l'interface de plusieurs tissus.

(tumeur initialisée au centre, à cheval sur l'interface jaune entre les tissus).

- Le tissu initial peut ne pas être isotrope. Par exemple dans le cas des muscles, on sait que les tumeurs restent préférentiellement à l'intérieur des fibres musculaires, et que donc la croissance macroscopique de la tumeur se fait essentiellement en longueur. Une première façon de modéliser ce phénomène est de considérer une distance non symétrique, ce qui implique soit de considérer que le muscle est rectiligne, soit de subdiviser le muscle en plusieurs sous unités. La deuxième modélisation possible est d'interdire à la tumeur de sortir du muscle en mettant des « barrières » à l'interface des tissus, comme décrit précédemment.



Figure 59 : Utilisation de frontière pour guider la croissance tumorale en rouge (muscle).

Les distances ainsi créées n'en étant plus vraiment au sens mathématique, ni au sens informatique, les calculs de la carte des distances ne peuvent plus se faire en une seule passe de l'image (ou du volume). Mais elle se fait en une demi douzaine de passes au maximum, et le calcul reste donc très rapide.

(c) Modèle basé sur les distances discrètes

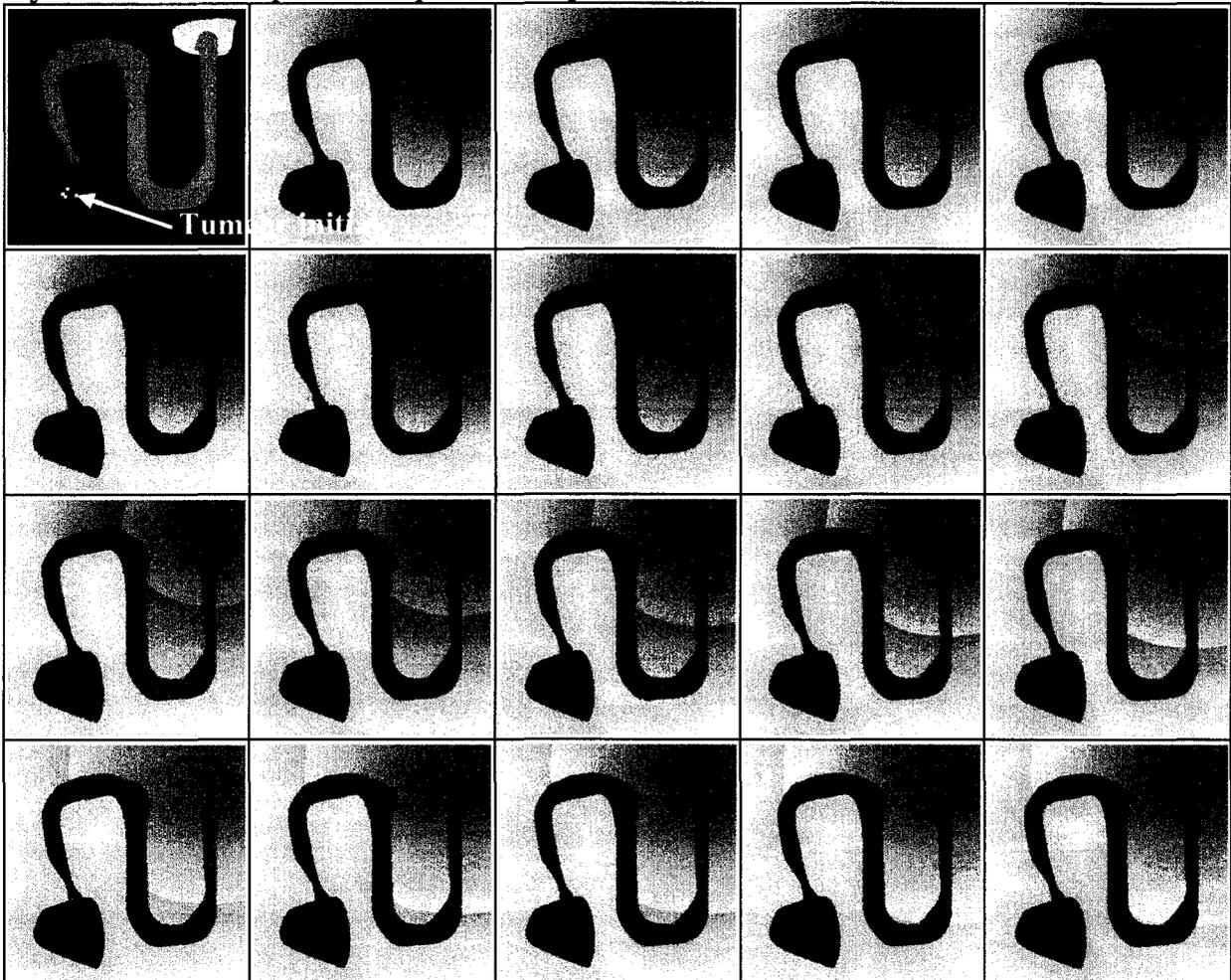
En pratique nous n'avons pas dans un premier temps considéré l'envahissement lymphatique, et nous n'avons donc pas utilisé de masques de distance asymétrique. Nous avons utilisé une seule distance et une valeur de pondération de la distance (pour la rapidité de croissance) par

tissu. La notion de frontière inter-tissus était le phénomène que nous comptions le plus modéliser dans un premier temps.

On a vu dans la description des tumeurs, en première partie de cette thèse, que plus une tumeur grossit, plus il y a eu de divisions et plus les cellules tumorales deviennent indifférenciées et agressives vis-à-vis de l'environnement. On en déduit que plus une cellule a muté, plus elle a de chances de pouvoir franchir une interface entre deux tissus. On peut aussi raisonnablement considérer que « nombre de mutations » et « distance à la tumeur initiale » sont assez bien corrélés. On peut ainsi ramener la capacité à franchir un tissu à une distance.

On remarque que l'on considère ainsi (ce qui est sans doute inexact) que le milieu n'a pas d'influence sur les mutations des cellules. Il est possible que les mutations permettant de franchir une barrière tissulaire doivent être influencées par la proximité de cette barrière (notamment du fait de la forte mortalité des cellules tumorales et de la sélection naturelle qui s'en suit).

Nous avons choisi de considérer qu'il n'y avait pas d'influence du milieu sur les mutations, mais nous aurions pu faire le choix inverse : considérer qu'il n'y a que la proximité de la barrière tumorale qui influence les mutations, ce qui aurait sans doute été aussi inexact. Nous n'avons pas de données pour vérifier ces hypothèses, le choix a donc été arbitraire. Il y a sans doute un juste milieu entre les deux modèles, mais pour « régler » le système nous aurions dû rajouter un nouveau paramètre que nous ne pouvions estimer.



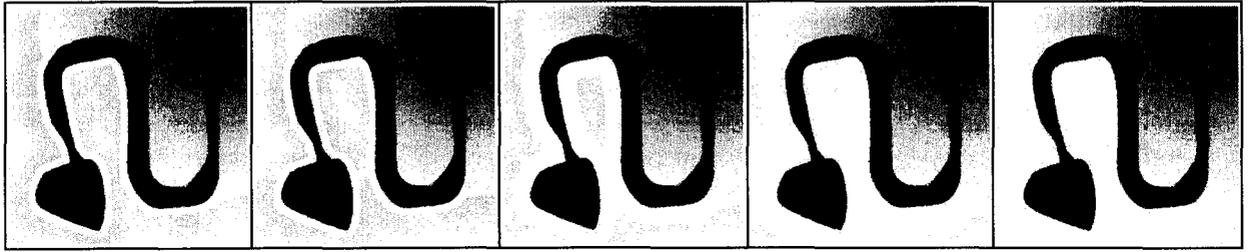


Figure 60 : Exemple de croissance tumorale (en rouge) avec des barrières tissulaires franchissable au bout d'un certains temps.

Nous n'avons pas pu aller assez loin dans l'élaboration de ce modèle pour déterminer ce qu'on serait capable à terme de modéliser. Notamment si on pourrait modéliser une évolution temporelle de l'envahissement macroscopique (GTV), une estimation de l'envahissement microscopique ou du risque d'envahissement.

Il devenait aussi difficile dans cette modélisation d'intégrer ici l'influence du réseau lymphatique ou sanguin sur l'expansion tumorale. Les déformations des organes sous l'effet de contraintes mécaniques dues à l'expansion de la tumeur n'étaient pas non plus modélisables par cette approche. De plus de nombreux coefficients du modèle n'étaient *a priori* ni connus (ce genre de modèle n'entre pas dans le schéma de raisonnement classique des médecins) ni mesurables. Nous avons donc basculé sur un modèle de type particulière afin de retomber sur des paramètres mieux identifiés.

(2) Modèles particulières

Un modèle particulière consiste ici à s'intéresser au devenir individuel de chaque cellule. Vu le nombre important de cellules à prendre en compte (pour une tumeur ayant dépassé le stade clinique, de 10^9 à 10^{12} cellules), on simulera plutôt la modélisation de petits groupes de cellules.

Chaque cellule peut se diviser, muter en se divisant, mourir, bouger seule ou sous différentes contraintes mécaniques (pressions internes), ou être entraînée par les réseaux lymphatiques ou vasculaires.

Plusieurs embryons de modèles ont été mis en place, prenant en compte de plus en plus de caractéristiques de la croissance tumorale. Dans un premier temps, nous avons juste considéré les divisions cellulaires ((a)Modèle particulière simple), puis nous avons intégré la notion de mutation à travers deux nouveaux modèles ((b)Améliorations des modèles particulières).

(a) Modèle particulière simple

La première étape consiste à échantillonner l'espace d'étude (à deux dimensions pour commencer). Pour cela nous utilisons un classique pavage carré de l'espace. A chaque pixel est assigné un nombre maximal de particules (des groupes de quelques cellules en fait), ce qui correspond à une densité de cellules tumorales. Dans le GTV qui ne contient quasiment que des cellules tumorales, la densité est d'environ 10^9 cellules/cm³. C'est le comportement de chaque particule que nous modéliserons.

Chaque particule (assimilée dans son comportement à une cellule) a la capacité de se diviser, et la deuxième cellule fille peut se retrouver aléatoirement dans un des pixels voisins du sien :

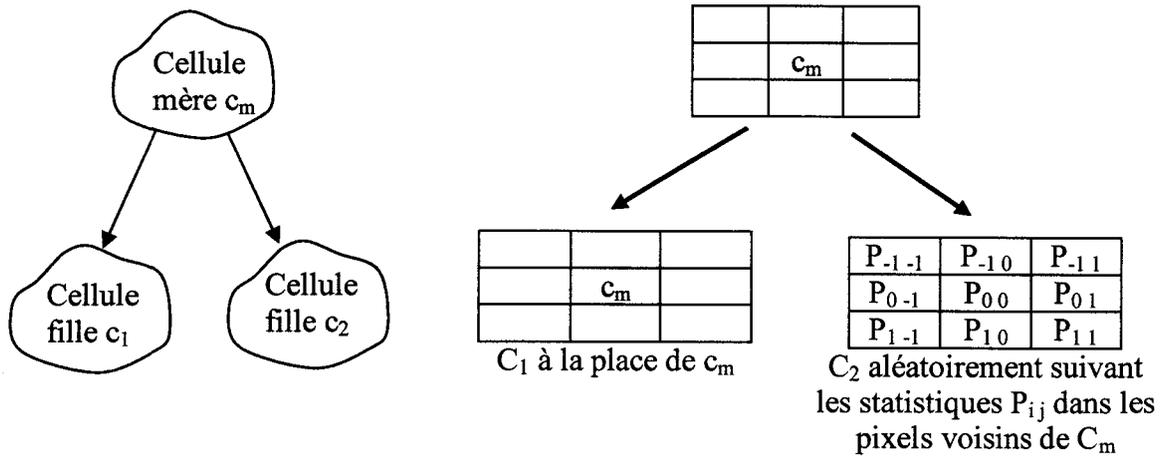


Figure 61 : Placement des deux cellules filles (modèle particulière simple).

Le placement aléatoire dans les pixels voisins dans la sélection de pixels ayant de la place libre, c'est-à-dire en respectant des contraintes de densité maximale. Si une cellule se trouve dans un pixel dont tous les emplacements voisins sont occupés, la cellule ne peut se diviser. Dans ce modèle, des cellules se retrouvent dans une situation définitive d'impossibilité à se diviser. Pour accélérer très fortement la modélisation, on ne permet plus à ces cellules d'être choisies pour se diviser. On dira que ces cellules sont « désactivées ».

La modélisation se déroule comme suit :

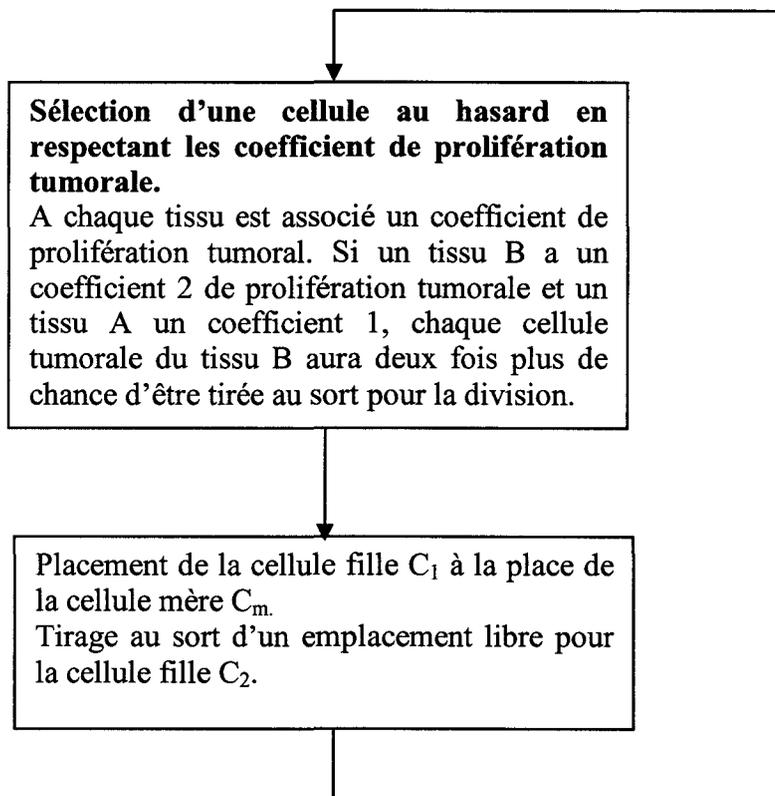


Figure 62 : Schéma de l'algorithme du modèle particulière simple.

Loi de placement	Résultats																										
	Densité : une cellule maximum par pixel	Densité : dix cellules maximum par pixel																									
$\frac{1}{9} \times$ <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table> <p>Masque de base : équi-repartition spatiale sur un horizon fini limité à un voisinage 3×3</p>	1	1	1	1	1	1	1	1	1																		
1	1	1																									
1	1	1																									
1	1	1																									
$\frac{1}{25} \times$ <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table> <p>Masque élargi: idem, mais 5×5</p>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
1	1	1	1	1																							
1	1	1	1	1																							
1	1	1	1	1																							
1	1	1	1	1																							
1	1	1	1	1																							
$\frac{1}{18} \times$ <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>1</td><td>1</td><td>10</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table> <p>Masque asymétrique</p>	1	1	10	1	1	1	1	1	1																		
1	1	10																									
1	1	1																									
1	1	1																									

Figure 63 : Influence de la loi de placement et de la densité maximale sur le résultat final.

Ce modèle n'est pas satisfaisant à plusieurs titres :

- D'une part la contrainte d'emplacement libre pour la division et le placement de la deuxième cellule fille est apparue artificiellement : comme les cellules sont fixes, et qu'il n'y a aucune modélisation mécanique, sans cette contrainte la tumeur se densifiait mais ne grossissait quasiment pas.
- Les résultats obtenus sont quasiment binaires : il y a la tumeur qui grossit avec une densité maximale, et aucune cellule tumorale à l'extérieur. On ne modélise ainsi qu'un GTV, mais pas d'envahissement microscopique. *A priori* en enlevant la contrainte arbitraire d'emplacement libre et en rajoutant des contraintes mécaniques, on devrait obtenir le même résultat. L'envahissement microscopique ne peut provenir que d'un drainage de cellules tumorales par le réseau lymphatique ou vasculaire, ou par une migration spontanée d'une cellule.

On observe une stabilité du système malgré le hasard qui intervient : à paramètres identiques, quelle que soit la simulation, on obtient un résultat similaire.

On remarque aussi, ce qui est en relation avec le fait qu'on obtient que des résultats binaires, que la loi de placement (les probabilités P_{ij}) n'a quasiment aucune influence sur le résultat final. Pour obtenir une asymétrie sensible sur notre exemple nous avons été obligé d'utiliser un facteur dix dans la loi de placement. Ce qui fait toujours un paramètre de moins à considérer. Si l'on introduit les notions de croissance différenciée entre tissus et d'interface entre deux tissus, on obtient le même type de résultats que pour le modèle bâti sur les distances discrètes.

(b) Améliorations des modèles particuliers

(i) Individualisation du comportement de chaque particule

Par rapport au premier modèle, on intègre la notion de mutations. Chaque cellule est considérée comme une fille de cellules de la tumeur initiale, et donc est étiquetée par le nombre de générations qui la sépare d'une cellule de la tumeur initiale. Comme dans le modèle différentiel, on considère que nombre de génération et nombre de mutations sont directement liés. De même pour l'instant on considère que les mutations sont directement et uniquement liées à la capacité à franchir une barrière tissulaire.

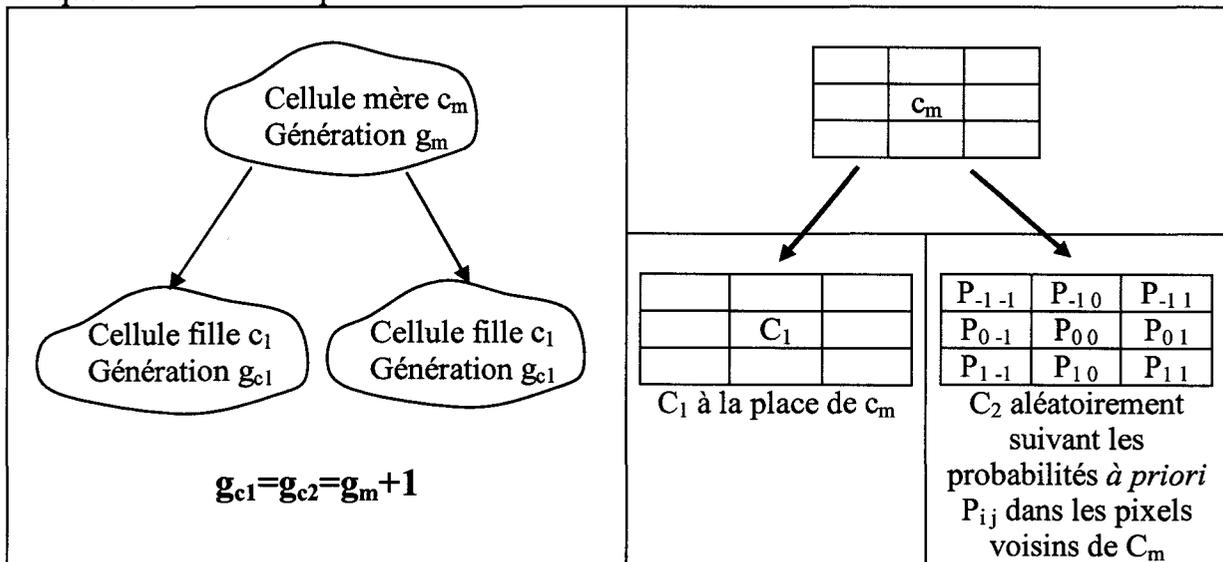


Figure 64 : Placement des deux cellules filles (modèle particulière amélioré).

Ultérieurement on pourrait très facilement rajouter (avantage du modèle particulière), des étiquettes concernant plusieurs types de paramètres, qui auraient une influence sur le comportement de la cellule dans le modèle :

- paramètre lié à « l'adaptation » de la cellule à différents types de tissus : on peut considérer que cette adaptation s'améliore au fur et à mesure du temps passer dans un tissu ;
- paramètre lié à la capacité à proliférer (de plus en plus rapide) ;
- paramètre lié à la résistance ;
- etc.

Le modèle devient alors :

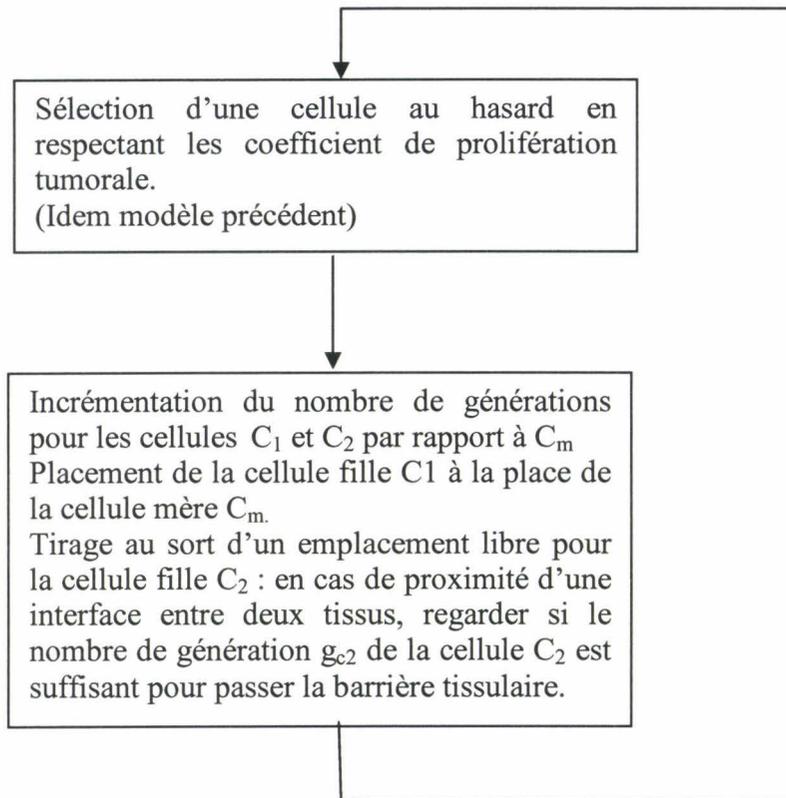
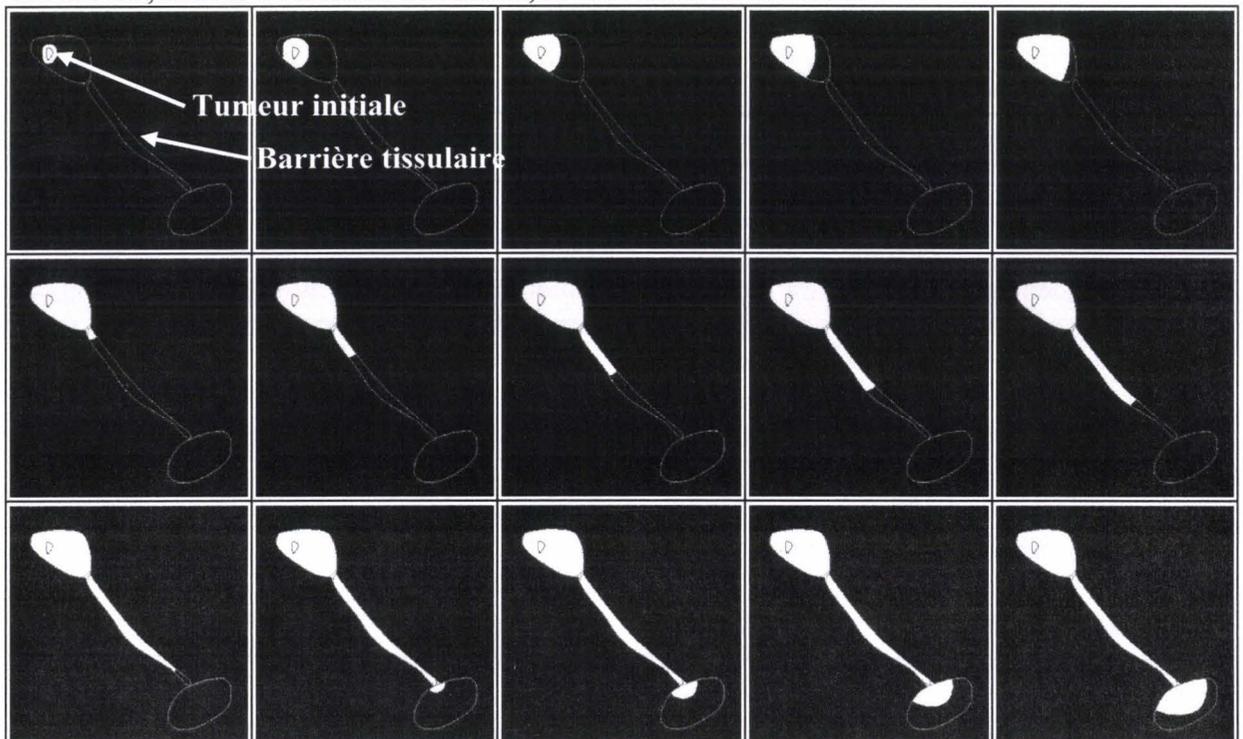


Figure 65 : Schéma du modèle particulaire amélioré (individualisation du comportement des cellules).

On obtient, avec des barrières tissulaires, la modélisation suivante.



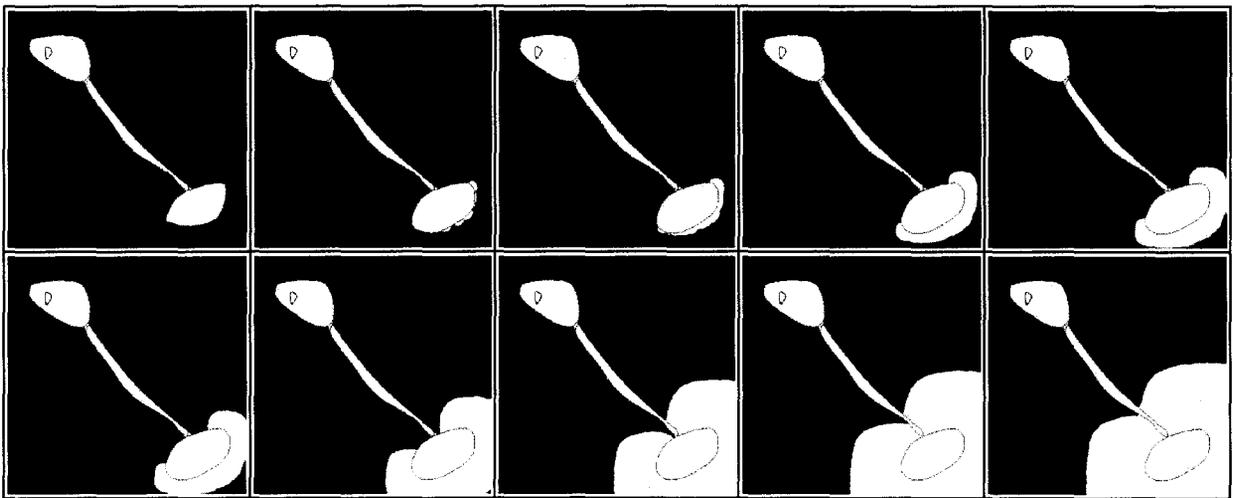


Figure 66 : Exemple de croissance tumorale avec des barrières tissulaires franchissable au bout d'un certains temps.

(en blanc, de gauche à droite et de haut en bas).

On inclut ainsi une sélection naturelle, puisque seules les cellules ayant atteint un certain nombre de générations peuvent traverser les frontières. Même si la modélisation est simpliste, cela correspond à une réalité puisque l'on sait que le temps de doublement des métastases est souvent plus élevé que celui de la tumeur initiale.

La principale différence avec le modèle à base de distances discrètes vient qu'on modélise le comportement de chaque cellule. Comme dans ce modèle il n'y a pas de mort cellulaire, il n'y a jamais de libération de place pour ces nouvelles divisions au centre de la tumeur. Ainsi les premières cellules ne peuvent plus jamais se diviser, il n'y a pas d'incrémentation du nombre de générations et donc les cellules près du centre initial de la tumeur ne peuvent jamais passer les barrières tissulaires. On pourrait interpréter ceci comme une modélisation simpliste de la nécrose du centre de la tumeur.

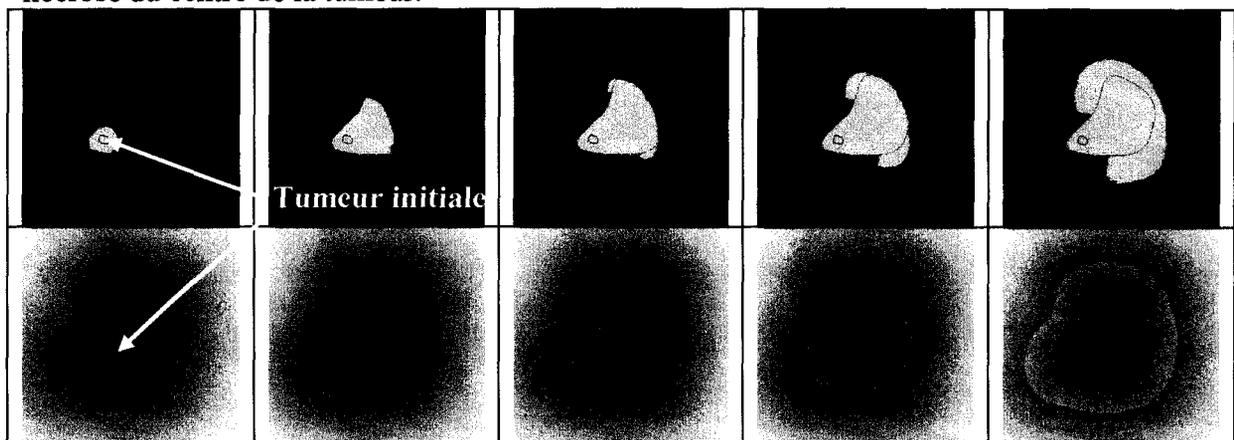


Figure 67 : Comparaison de ce modèle particulière (en haut) avec le modèle basé sur les distances discrètes défini précédemment (en bas).

Sur les trois dernières étapes (images de droites) de l'envahissement, on observe que sur le modèle particulière le passage de l'interface se fait à partir des dernières cellules tumorales (dernières générations) alors que sur le modèle à base de distances discrètes le passage de l'interface tissulaire se fait sur tout le contour.

On peut penser que si on rajoutait un coefficient de mort cellulaire (dépendant logiquement au moins du type de tumeur, de tissus hôte, de la densité de cellules tumorales et la vascularisation de la tumeur), le passage de l'interface se ferait plutôt sur tout le contour que au niveau du dernier envahissement.

On peut aussi se trouver dans une situation de blocage non réaliste, la tumeur pouvant ne plus avoir assez de place pour se diviser, et donc on peut ne pas atteindre le seuil critique de générations pour le passage de l'interface entre les deux tissus :

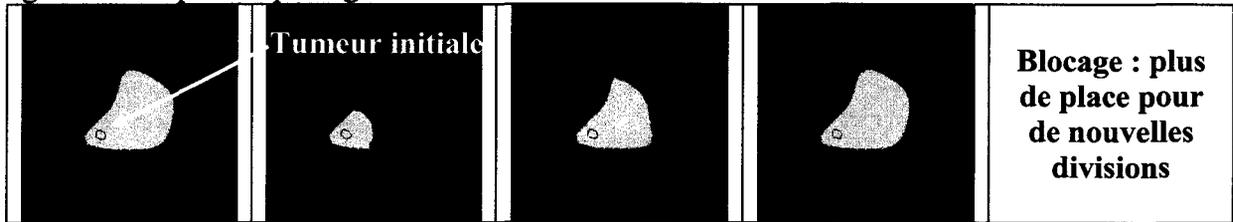


Figure 68 : Mise en évidence d'une situation de blocage non réaliste du à la non modélisation de la mort cellulaire.

(ii) Prise en compte de l'influence mécanique de la tumeur sur les organes

Par rapport au modèle précédent, on rajoute une possibilité de déformation des tissus. Le modèle choisi est une simple déformation géométrique, le modèle ne prend pas en compte les caractéristiques mécaniques du système (élasticité, etc.). Comme dans le modèle précédent, chaque cellule possède toujours une étiquette correspondant au nombre de génération qui le sépare de la cellule tumorale initiale.

Dans ce modèle, si une cellule veut se diviser, qu'elle est à proximité d'une barrière tissulaire et qu'elle n'a pas un nombre de générations suffisant pour la franchir, elle peut quand même se diviser mais elle déforme le tissu d'origine.

Le modèle devient alors (modifications par rapport au modèle précédent en gras) :

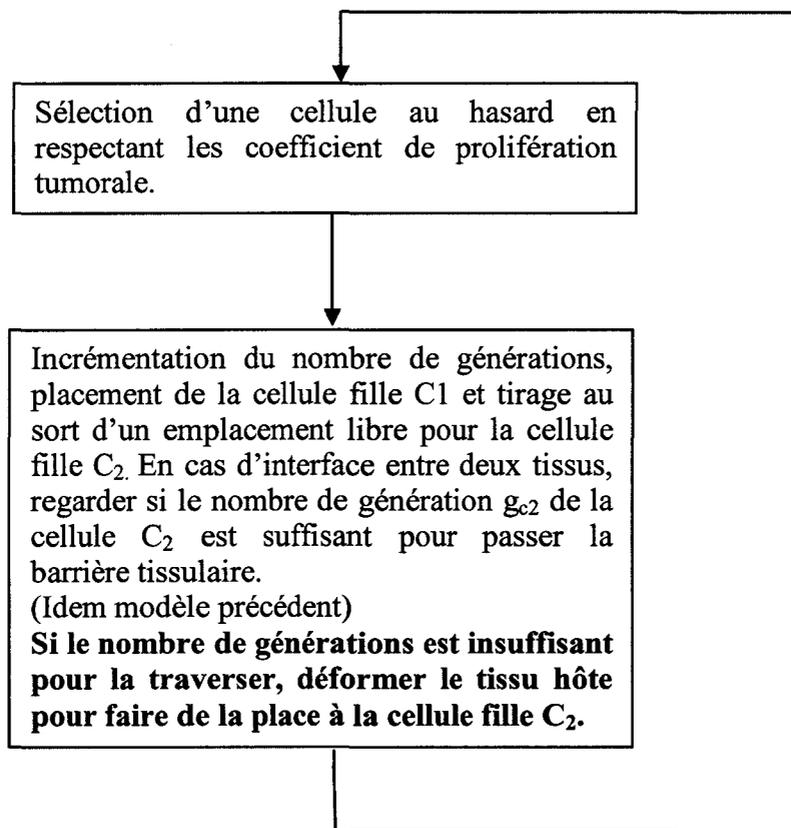
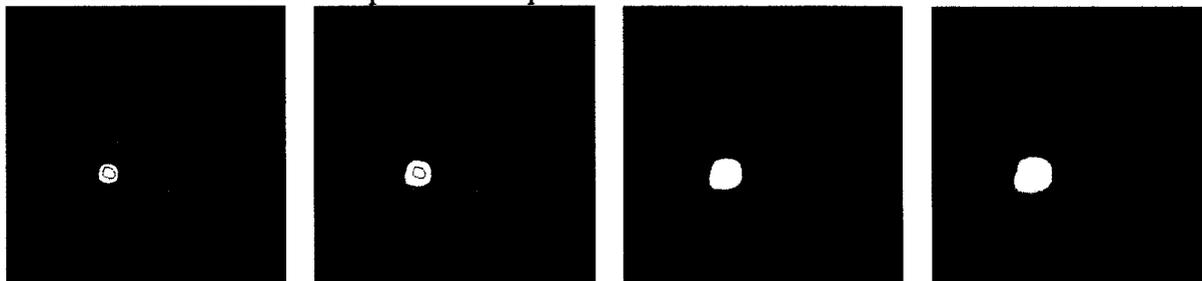


Figure 69 : Schéma du modèle particulaire amélioré (modélisant une déformation des organes).

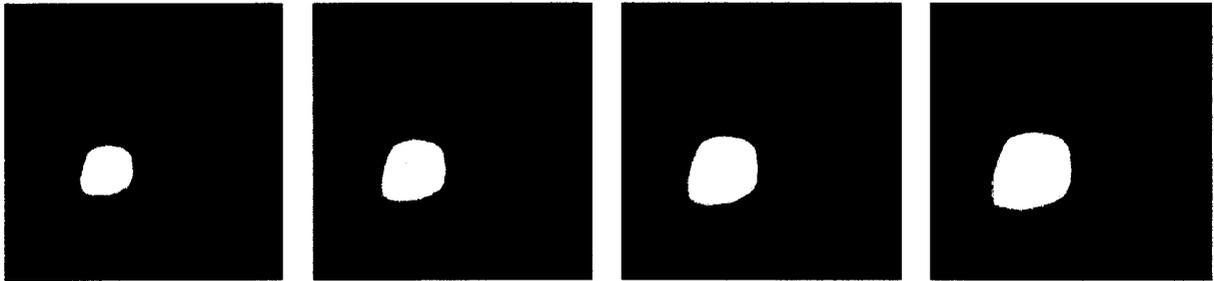
Pour l'instant le modèle est binaire du point de vue du franchissement du tissu :

- Soit la cellule n'a pas une étiquette suffisante et elle ne peut pas franchir la barrière, mais ne peut que gonfler le tissu hôte.
- Soit la cellule à un nombre de générations suffisant, et si elle se divise la cellule fille ne que passer de l'autre coté (ou rester du même s'il y a de la place), mais ne peut plus gonfler le tissu, ce qui donne des comportements étranges

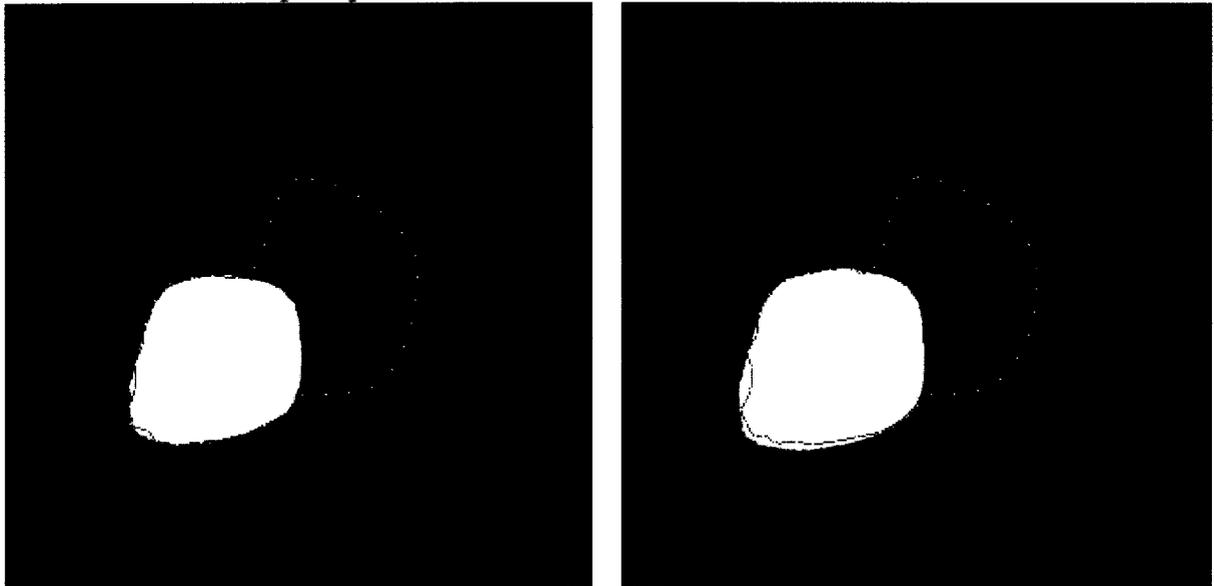
D'autre part, les organes ont aussi des caractéristiques (élasticité, plasticité) qui ne sont pas prises en compte dans notre modélisation : à terme il semble important de développer un modèle mécanique réaliste, mais il y aura sans doute des difficultés quant à la mesure ou l'estimation des caractéristiques mécaniques des tissus.



L'envahissement commence comme dans les modèles précédents, jusqu'à atteindre le contour du tissu (3^{ème} image) qui commence à être déformé par la tumeur



La déformation du tissu hôte se poursuit tant que les cellules tumorales n'ont pas suffisamment évolué pour pouvoir traverser la barrière tissulaire



Quelques cellules, qui ont subi plus de mutations que les autres (dans le modèle, qui ont plus de générations entre elles et la cellule initiale), commencent à traverser la paroi de l'organe. Les autres continuent à déformer la paroi.



De plus en plus de cellules passent de l'autre côté de la paroi de l'organe qui fini par se stabiliser

Figure 70 : Croissances tumorales pour le modèle avec déformation d'organes.

Ceci est bien sûr un cas extrême qui montre que ce modèle n'est pas suffisant : un organe peut commencer à se déformer mais rarement à ce niveau là.

(3) Perspectives d'améliorations

De nombreux paramètres sont susceptibles d'être intégrés au modèle, dont quelques-uns qui nous semblent indispensables. Certains sont faciles à intégrer, d'autres nécessiteront une refonte du modèle, comme les contraintes mécaniques, qui semblent finalement assez importantes pour caractériser le développement tumoral. Certains, comme la mort cellulaire, sont faciles à intégrer mais risquent d'augmenter considérablement le temps de calcul, ce qui nécessitera de repasser à terme sur un modèle différentiel.

On peut donc intégrer :

- la mort cellulaire, qui est très importante pour les tumeurs à de nombreux titres : elle ralentit le temps de doublement, impose des contraintes à la tumeur (élimination des déchets), et est assez directement liée à la vascularisation de la tumeur ;
- le fait qu'il y ait uniquement multiplication des cellules clonogènes, qui peuvent être en faible quantité;
- des paramètres de type «adaptations de la cellule tumorale à tel ou tel milieu » en fonction des mutations, de la perte de spécialisation, etc. ;
- une modélisation de la mécanique des organes et des cellules tumorales, de leurs plasticité et mobilité (spontanée et due aux gradients de pression) ;
- la migration (infiltration du tissu sain par les cellules tumorales) mécanique des cellules tumorales due aux gradients de pression (en les suivant) ;
- l'influence du réseau lymphatique ;
- voire celui du réseau sanguin (modélisation de l'angiogénèse).

d) Perspectives de modèles mathématiques de croissance tumorale

On a vu que de nos premiers modèles tentent de prendre en compte quelques aspects de la croissance tumorale, mais qu'on est bien sûr très loin d'être capable de prédire cliniquement un envahissement tumoral. On a vu aussi qu'il reste de nombreux facteurs que l'on peut intégrer à court terme pour améliorer la modélisation, mais chaque ajout d'un nouveau paramètre pose le problème d'un ou de plusieurs nouveaux coefficients à régler. Ces coefficients sont souvent éloignés de ce qui est mesuré classiquement en clinique, donc actuellement il est difficile de savoir comment les obtenir.

Pour corriger la croissance du modèle, on a envisagé d'utiliser des informations de type imageurs (réseaux lymphatiques et vasculaire, IRM, TEP) mais dans ce domaine tout reste à faire. Nous avons par exemple vu que de nombreux modèles mathématiques existants utilisent le taux de glucose comme paramètre, ce qui est une mesure qui est plus ou moins accessible au travers de la TEP.

Pour optimiser l'utilisation des imageurs, et notamment des marqueurs pour la TEP en cours de validation, il est important de pouvoir travailler en partenariat serré avec le milieu médical. Si l'on a pour objectif d'aller plus loin que l'étude des sphéroïdes multicellulaire *in vitro* qui sont la cible de nombreux modèles aujourd'hui, l'utilisation d'imageurs semble obligatoire. Avec les tumeurs réelles se pose aussi le problème de l'élaboration (réglage des paramètres) et la validation des modèles. Dans un premiers temps, il sera peut être nécessaire de construire un modèle valide sur animal, tout en gardant à l'esprit que la finalité est l'humain...

C. Perspectives

Dans ce chapitre, nous avons vu deux pistes pour améliorer la définition du CTV et de l'envahissement tumoral. La première concerne l'utilisation de base de données de suivi de patients afin d'estimer la définition de zone macroscopique d'envahissement (zone axillaire, chaîne mammaire interne pour le cancer du sein). Cette voie est suivie par de nombreuses équipes ayant eu à leur disposition des bases de données plus étendue que la notre. Elle n'est donc pas très originale, mais reste sans doute à court terme la meilleure solution pour progresser dans l'estimation de l'envahissement tumoral.

Si la deuxième piste – concernant le développement de modèle croissance tumorale – est aussi suivie par de nombreuses équipes travaillant depuis longtemps sur le domaine, l'originalité de notre approche réside dans le fait qu'elle vise à terme à utiliser ces modèles pour prendre en compte de l'information issue de modalités d'imagerie comme la TEP. Or la difficulté à utiliser simultanément l'information issue de plusieurs modalités d'imagerie et sources

Chapitre II : Bilans d'extensions de la tumeur et pistes d'améliorations.

diverses d'informations en général est un des verrous actuels quant à l'utilisation de ces techniques d'imagerie.

Les perspectives de développement de cette deuxième piste nous semblent très prometteuses, et parfaitement en phase avec les attentes du corps médical. Mais, pour pouvoir aller plus loin, il est indispensable de pouvoir développer des partenariats solides et sur le long terme avec le corps médical.

Chapitre III.

Modèle pour l'évaluation du plan de traitement

Quand on s'intéresse à l'évaluation des plans de traitements par l'utilisation des DVH, on peut remarquer que la définition de ces derniers est en théorie très simple (c'est uniquement le calcul de la dose reçue par le volume pathologique), mais que cette définition a du être déformée pour prendre en compte les incertitudes physiques des plans de traitements. Le DVH n'est ainsi pas calculé sur le CTV (le volume envahi) mais sur le PTV. Le PTV n'est pas le volume pathologique, mais juste « un volume qui contient le CTV dans la grande majorité des cas », en fonction des erreurs de positionnement. L'interprétation des DVH est ensuite effectuée comme si le PTV était le volume pathologique. On fait ainsi une dilatation artificielle de la zone envahie, ce qui ne semble pas être une modélisation optimale de la réalité.

Par définition, le calcul du DVH devrait se faire sur le CTV, et c'est le mode de calcul des DVH qui devrait intégrer les erreurs physiques, en particulier les erreurs de positionnement et de bougés. Dans certaines publications médicales récentes, on observe d'ailleurs un glissement de la notion de CTV qui va dans ce sens : on ne parle d'avoir un PTV qui reçoit au minimum 95% de la dose prescrite (critère courant pour l'évaluation d'un plan de traitement), mais de traiter le CTV dans 95% des cas.

Nous proposons une nouvelle méthode de calcul des DVH prenant en compte les incertitudes de positionnement ainsi qu'une modélisation des erreurs de bougés des patients (mouvements interne des organes). L'objectif est d'obtenir un DVH qui soit le plus proche possible de sa définition au sens strict, c'est-à-dire une réelle appréciation de la relation dose-volume du volume cible que l'on souhaite traiter.

Au vu de la difficulté à valider en pratique ce genre de méthode, et afin que notre mode de calcul puisse être accepté par la communauté des médecins et des radiophysiciens, le calcul se basera sur des constats simples et validés.

A. Modèle actuel et orientations

1. Influence du positionnement sur la dose reçue : cas de la prostate

Dans le modèle actuellement utilisé en routine clinique, on introduit les incertitudes de position de la tumeur et des organes à risque en prenant des marges pour le traitement (notion de PTV). Généralement, les marges ne sont prises que sur les volumes cibles pathologiques, alors qu'ils devraient, comme le recommande l'ICRU, logiquement être pris sur l'ensemble des volumes cibles (organes à risque et CTV).

Dans cette partie nous allons montrer que les erreurs de positionnement et de bougés ont une importance capitale dans la dose reçue par les organes à risque (notamment la vessie et le rectum dans les cas de cancer de la prostate). Nous montrerons ainsi qu'il semble

indispensable de ne pas négliger ces incertitudes pour l'ensemble des volumes cibles, avant de proposer un modèle permettant de mieux les prendre en compte (cf. Chapitre III.C Nouveau modèle).

Nous prendrons comme exemple la prostate, pour principalement deux raisons :

- les incertitudes de positionnement sont importantes et de nombreuses études les ont quantifiées,
- cette pathologie est fréquente, et les plans de traitements utilisés varient peu, puisque la localisation est toujours la même (le CTV correspond à la prostate entière). Si nous avons pris le cas d'une tumeur du poumon, qui vérifie aussi le premier point, il aurait fallu étudier les plans de traitements en fonction de la position de la tumeur par rapport au poumon (les marges de bougé ne sont pas les mêmes suivant que la tumeur est en haut ou en bas du poumon).

a) Volumes cibles importants dans le cas d'un cancer de la prostate

Dans le cas de la prostate, on prend généralement en compte deux volumes cibles pathologiques :

- ce que nous appellerons ici le CTV1, la prostate et les vésicules séminales ;
- le CTV2, correspondant à la loge prostatique seule.

Il n'y a pas de GTV puisque les outils d'imagerie actuels ne peuvent pas le distinguer à l'intérieur de la prostate. De plus, au vu de la taille de la prostate (4cm de diamètre environ), il est fort probable que dans la majorité des cas, au moment où l'on est capable de détecter la maladie, la prostate présente un envahissement microscopique dans l'ensemble de son volume.

Les principaux organes à risque considérés sont :

- les têtes fémorales droite et gauche,
- et surtout la vessie et le rectum, qui du fait de leurs proximités avec la prostate, ont vraiment un rôle critique vis-à-vis de la détermination du plan de traitement, et reçoivent souvent une dose élevée.

Les études concernant la tolérance aux radiations de la vessie et du rectum sont aussi nombreuses.

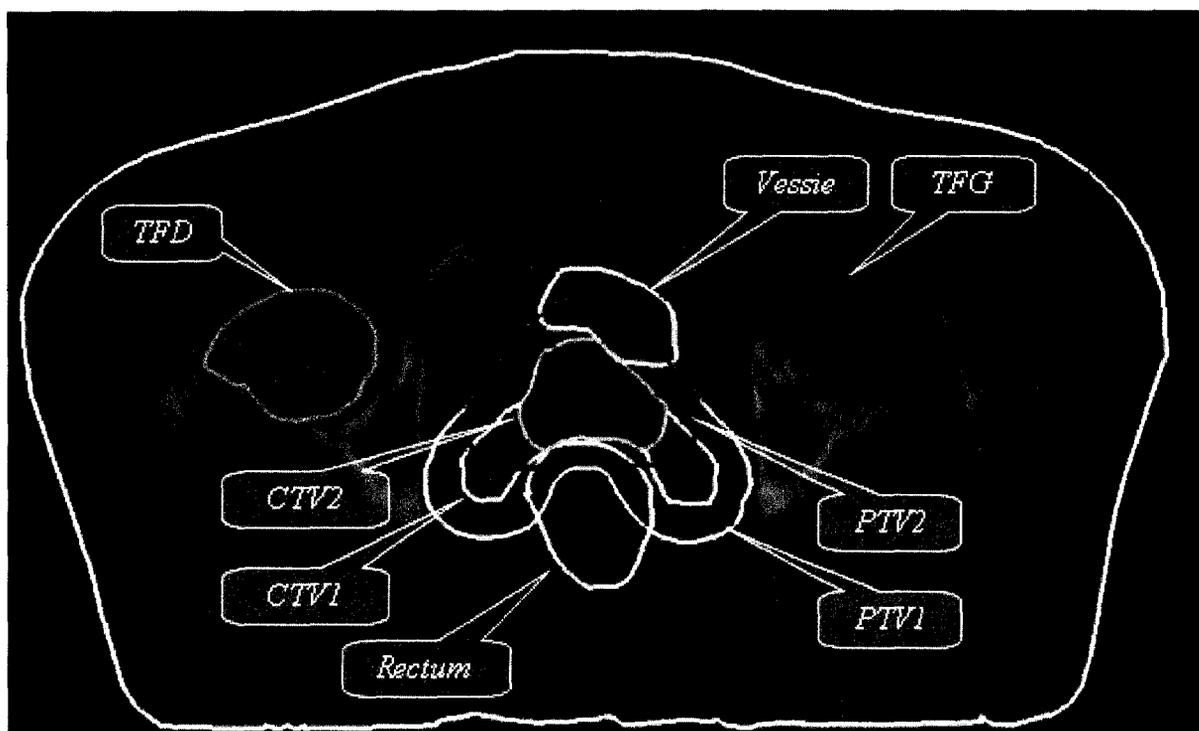


Figure 71 : Les différents volumes cibles dans le cas d'un cancer de la prostate.

CTV1: prostate + vésicules séminales, CTV2: prostate seule ; TFD : tête fémorale droite (à gauche) ; TFG : tête fémorale gauche (à droite) ; PTV_i : agrandissement isotropique du CTV_i de 10mm.

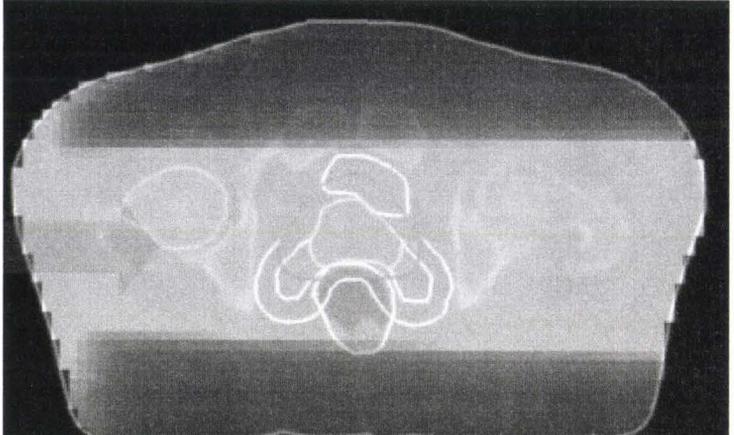
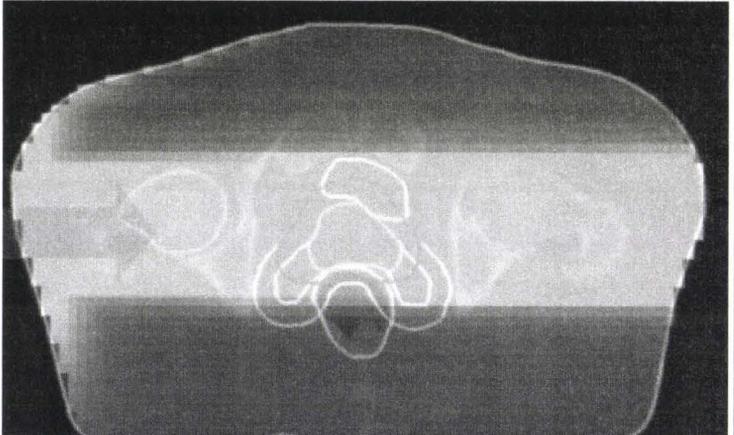
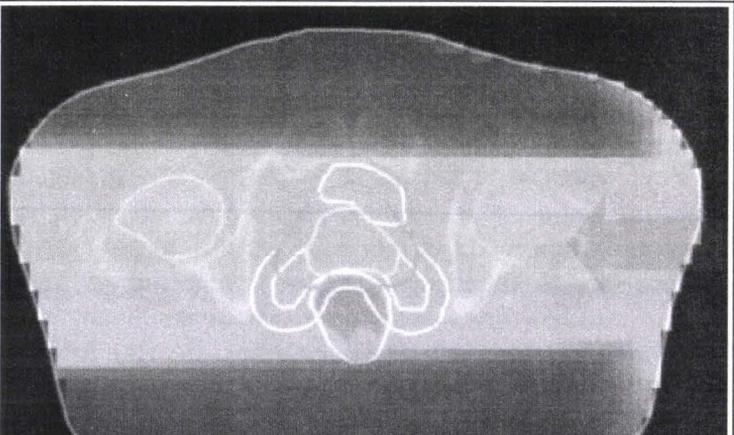
La matrice image du scanner ainsi que les contours sont issus d'un plan de traitement réel importés au format DICOM (CT pour le volume scanner et RTSTRUCT pour les contours).

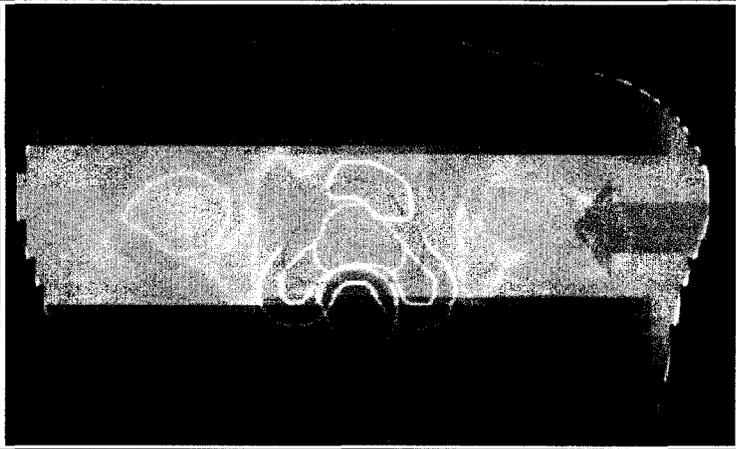
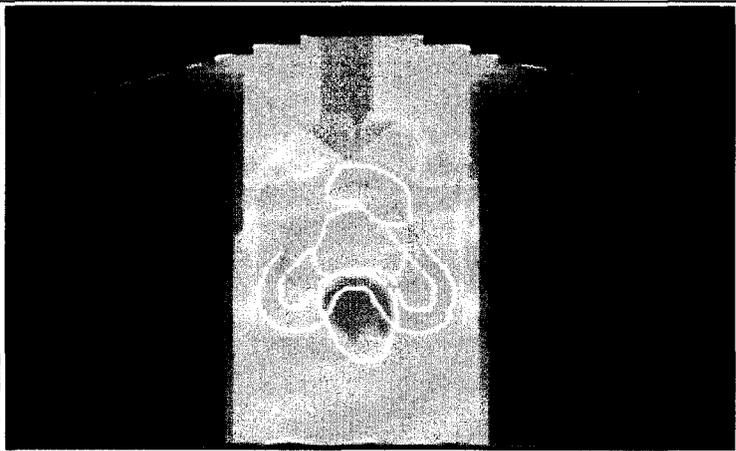
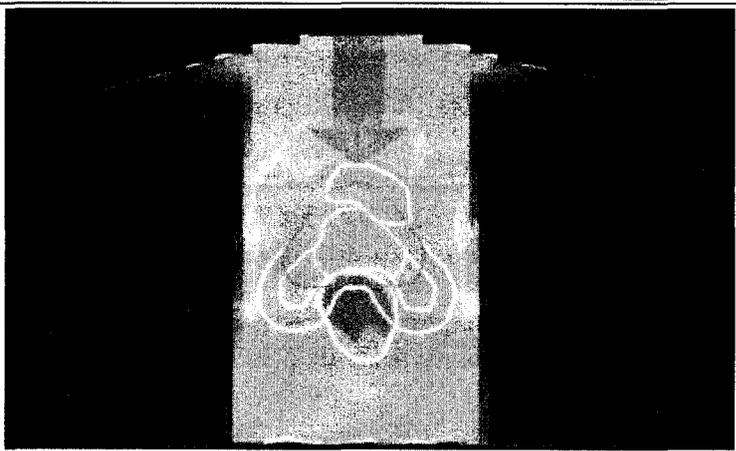
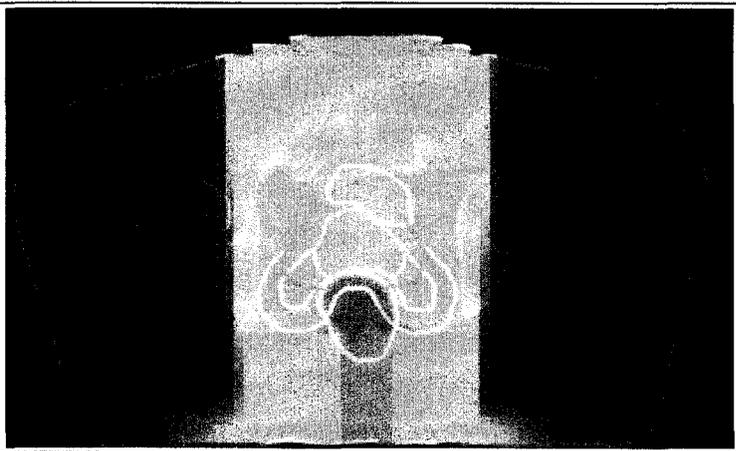
b) Plan de traitement typique

Pour la majorité des plans de traitement par radiothérapie, étant donné que l'on maîtrise le profil de dose orthogonalement à la direction de l'irradiation mais pas en profondeur (conformation 2D et non 3D), on utilise pour traiter la prostate plusieurs faisceaux afin de répartir la dose reçue par le tissu sain autour de la zone pathologique.

On utilise donc plusieurs champs, ayant généralement tous le même isocentre (approximativement le barycentre de la prostate). On peut aussi choisir de traiter différemment la prostate seule, qui est considérée comme étant entièrement envahie, et les vésicules séminales qui présentent un risque d'envahissement plus ou moins important (mais difficilement quantifiable). Dans ce cas là on utilise des faisceaux visant à traiter l'ensemble prostate plus vésicules séminales, et un autre ensemble de faisceaux visant à effectuer un « boost » sur la prostate seule.

On arrive donc, suivant les cas, à définir des plans de traitement comportant jusqu'à neuf faisceaux (ou plus) comme présenté dans le cas réel présenté ci-dessous :

Description	Pondération (Gy)	Coupe centrale
Faisceau latéral droit ciblant le PTV1	12.6	
Faisceau latéral droit ciblant le PTV2 (boost sur la prostate seule) Le faisceau à une hauteur moindre que faisceau précédent ciblant uniquement le PTV1	6.04	
Faisceau latéral gauche ciblant le PTV1	12.6	

<p>Faisceau latéral gauche ciblant le PTV2 (boost sur la prostate seule)</p>	<p>6.04</p>	
<p>Faisceau antérieur ciblant le PTV1 (prostate et vésicules séminales)</p>	<p>14.6</p>	
<p>Faisceau antérieur ciblant le PTV2 (boost sur la prostate seule) Faisceau ayant une épaisseur (sur l'axe orthogonal à l'image) moins importantes que le précédent</p>	<p>5.04</p>	
<p>Faisceau postérieur</p>	<p>10.6</p>	

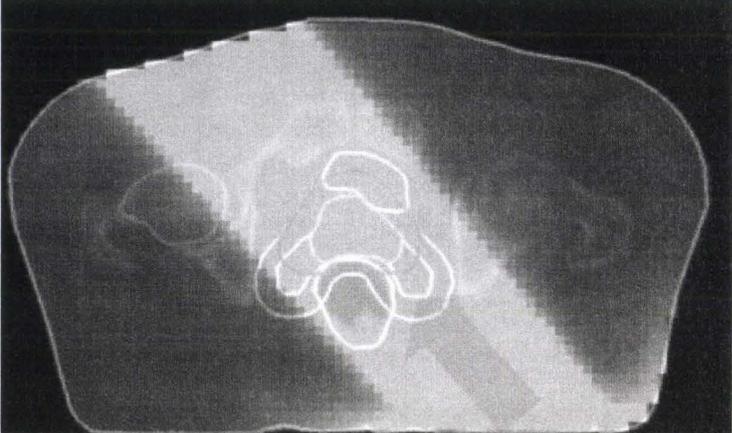
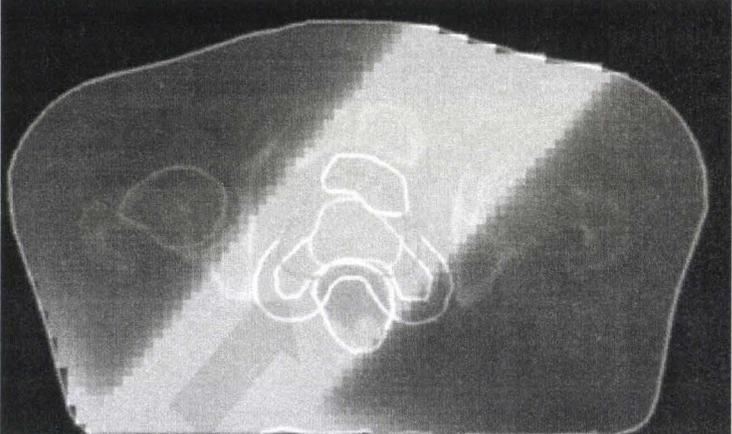
Oblique gauche	4.04	
Oblique droit	4.0	
<i>Total</i>	75.6	

Tableau 31: Plan de traitement à 9 faisceaux d'une tumeur de la prostate.

Coupe centrale - Les faisceaux ci-dessus sont issus d'un plan de traitement réel, et la dose calculée par un outil de planification utilisé en routine clinique (OTP de Nucletron). L'ensemble des données est exporté au format DICOM (RTDOSE pour chaque faisceau et RTPLAN pour l'ensemble des faisceaux).

Quand on somme ces neuf faisceaux, on obtient le dose totale théorique (sans prendre en compte les effets des erreurs de position) suivante :

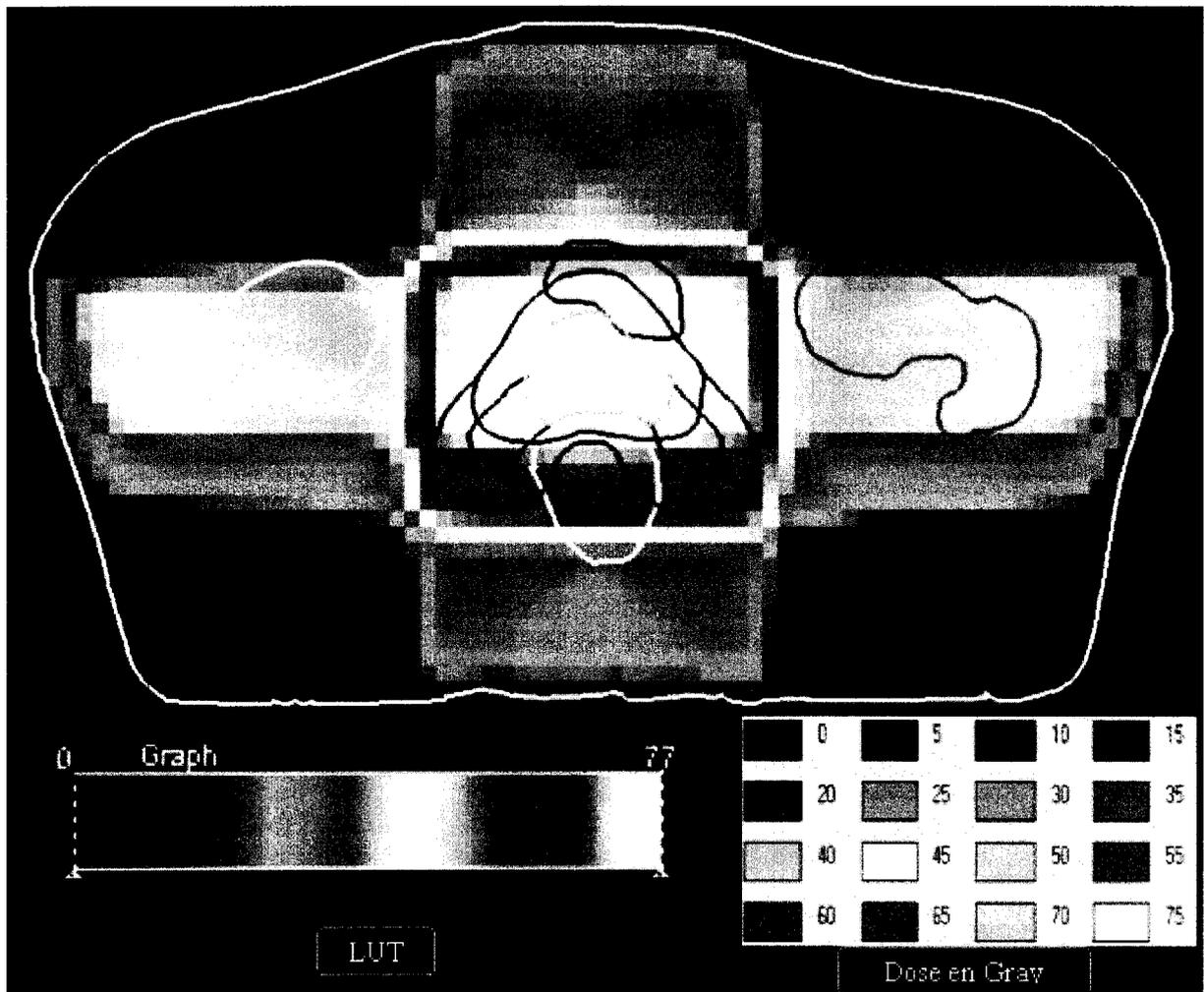


Figure 72 : Dose théorique reçue par les volumes cibles (coupe centrale).

On remarque que la prostate semble bien recevoir, avec des marges de sécurité, une dose élevée sur l'ensemble de son volume. En revanche, le tissu environnant et notamment les organes à risque reçoivent des doses élevées. Ainsi le rectum et la vessie, qui sont très proches de la prostate, reçoivent en moyenne respectivement 57Gy et 52Gy, à comparer avec les 76Gy reçus par la prostate. Même les têtes fémorales, qui sont pourtant éloignées du volume cible pathologique, reçoivent environ 35Gy. Même si cette radiothérapie est appelée conformationnelle, en 3D on est très loin de pouvoir obtenir une dose bien ciblée sur le volume pathologique.

Dose moyenne	Volumes cibles pathologiques				Volumes cibles sains				Total
	Ctv1	Ctv2	Ptv1	Ptv2	Vessie	Rectum	Tête fémorale droite	Tête fémorale gauche	
reçue (écart-type)	73.75 (4.589)	75.91 (0.4014)	70.3 (7.297)	74.73 (1.687)	52.06 (19.61)	56.83 (12.78)	35.78 (11.46)	34.7 (12.7)	7.927 (15.07)

Tableau 32 : Dose moyenne reçue par les différents volumes cibles (écart-type).

La répartition de la dose est donnée par les Histogramme Dose Volume (DVH) ci-dessous :

Chapitre III : Modèle pour l'évaluation du plan de traitement

Volume cible	DVH non cumulé	DVH cumulé
CTV 1 (Prostate + vésicules séminales)		
CTV 2 (prostate seule)		
PTV 1		
PTV 2		
Rectum		
Vessie		
Tête fémorale droite		
Tête fémorale gauche		

Volume cible	DVH non cumulé	DVH cumulé
Externe		

Tableau 33 : DVH des différents volumes cibles.

En abscisse : dose, en ordonnée : pourcentage du volume total de l'organe considéré.

c) Etude de l'effet d'un mauvais positionnement sur la dose reçue par les volumes cibles

Les doses moyennes et DVH ci-dessus sont données pour un positionnement idéal. En cas de mauvais positionnement, dans le modèle actuel, on prend des marges de sécurité pour le CTV, afin d'être sûr que le volume pathologique reçoit bien la dose souhaitée. Mais généralement en routine clinique on ne prend pas de marges pour les autres volumes cibles.

Nous allons étudier l'effet d'un mauvais positionnement dans le cas d'un cancer de la prostate. Les marges classiques utilisées pour la prostate sont :

- 1cm sur l'axe tête pied
- 1cm sur l'axe gauche droite
- 0.5 ou 1cm sur l'axe dos ventre

On remarque que du point de vue de la dose reçue, un mauvais positionnement du patient est équivalent à un déplacement de la source dans la direction opposé, ce qui est plus facile à simuler.

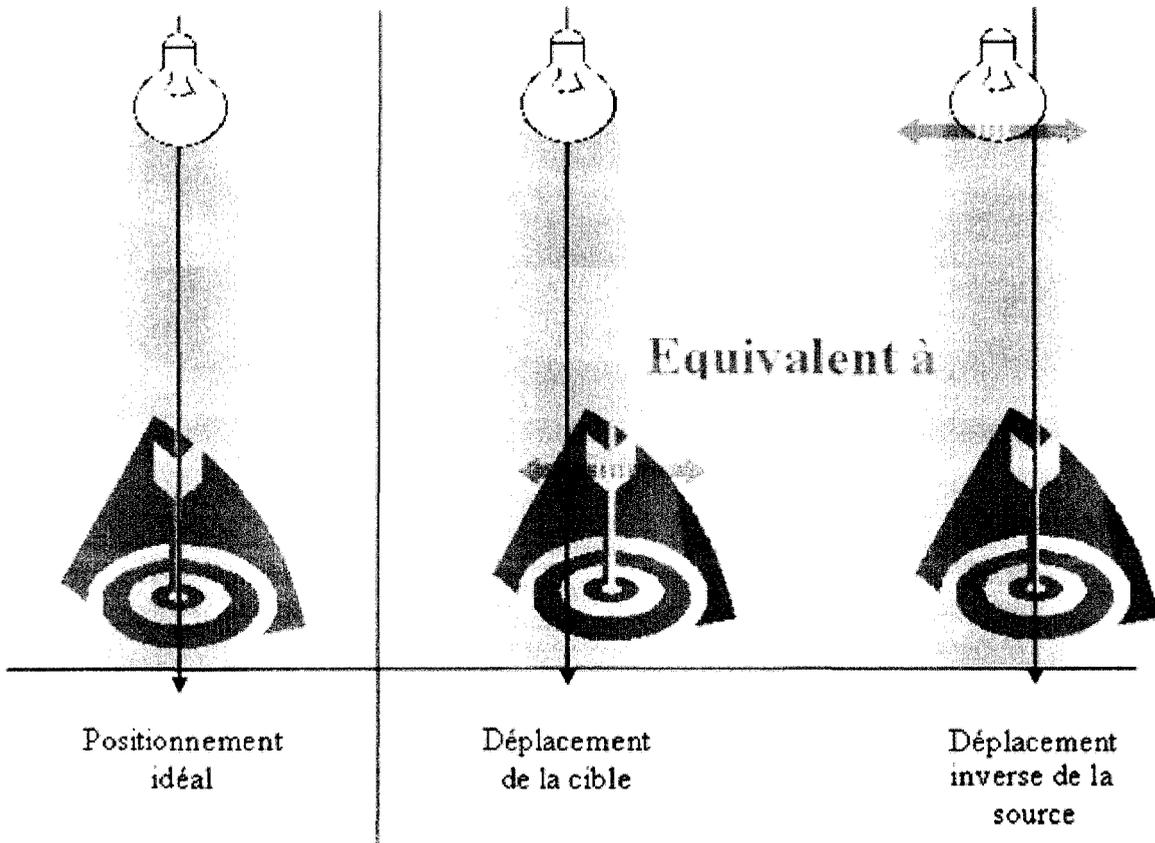


Figure 73 : Equivalence entre déplacement de la source et de la cible.

Pour évaluer l'influence d'un mauvais positionnement sur la dose reçue par les volumes cibles, il suffit donc de calculer des pseudo plans de traitements, identiques dans la forme et la direction des faisceaux mais décalés. Il suffit donc de modifier la position de l'isocentre de chacun des faisceaux pour modéliser un mauvais positionnement du patient.

Sur le logiciel de planification, nous avons pris un décalage de l'isocentre de 10mm dans chaque direction, nous avons donc calculé sept doses associées à sept plans de traitement différents :

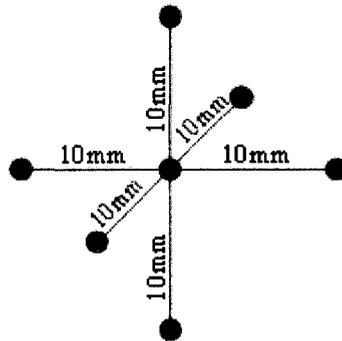


Figure 74 : Position de décalage calculées.

On obtient les calculs de dose suivant :

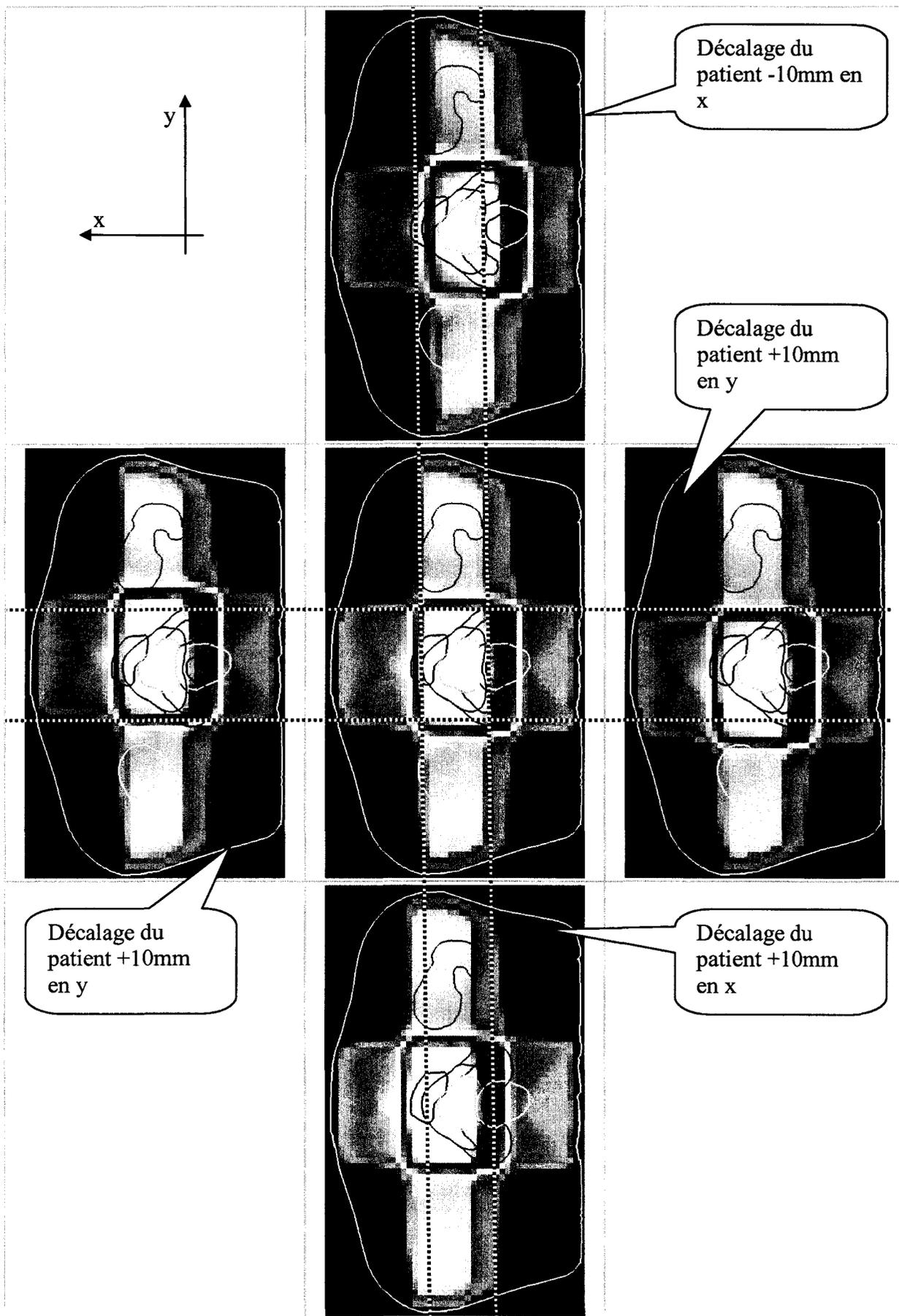


Figure 75 : Simulation d'une erreur de positionnement dans le plan orthogonal à l'axe tête pieds.

Sur le troisième axe (tête pieds), on obtient naturellement uniquement un décalage de la dose orthogonalement aux coupes :

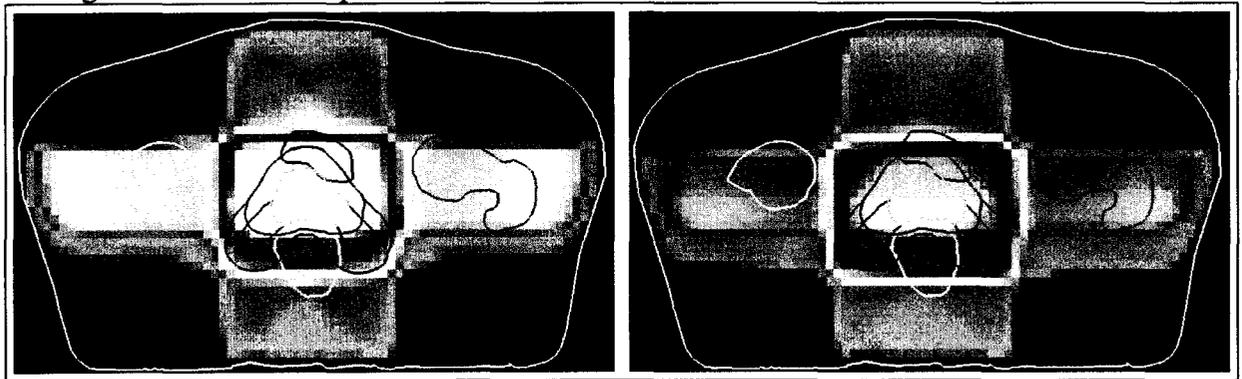


Figure 76 : Simulation d'une erreur de positionnement suivant l'axe tête pieds.

d) Dose moyenne en fonction du positionnement

La dose moyenne n'est pas un critère médical pertinent pour évaluer un contrôle (volumes cibles pathologiques) ou un risque de complications (organes à risque). Néanmoins, c'est une indication intéressante pour comparer dans un premiers temps des plans de traitements proches comme ces sept présentés ci-dessus.

On observe que naturellement il y a peu de différence pour les CTV, puisque l'on prend des marges de sécurité (les PTV). En revanche on observe de grandes différences pour les volumes cibles correspondant à des organes à risque :

	Référence {0, 0,0}	x (haut bas)		y (gauche droite)		z (tête pied)	
		-10mm	+10mm	-10mm	+10mm	-10mm	+10mm
vessie	52.06 (19.61)	51.53 (19.48)	52 (19.56)	54.68 (19.08)	47.47 (19.57)	28.82 (20.53)	67.61 (10.93)
rectum	56.83 (12.78)	56.43 (12.74)	56.63 (12.66)	47.41 (12.31)	66.23 (10.32)	55.19 (15.09)	51.84 (13.4)
ctv1	73.75 (4.59)	73.58 (4.64)	73.52 (4.66)	70.57 (6.90)	74.99 (2.85)	70.07 (8.66)	73.41 (4.90)
ctv2	75.91 (0.40)	75.76 (0.44)	75.72 (0.46)	73.96 (3.12)	75.78 (1.13)	74.94 (1.59)	75.37 (1.09)
tout	7.927 (15.07)	7.923 (15.07)	7.906 (15.04)	7.944 (15.03)	7.896 (15.13)	7.85 (15.1)	7.98 (15.07)
tf d	35.78 (11.46)	36.3 (11.26)	35.78 (11.8)	35.12 (11.37)	32.64 (13.92)	30.32 (15.79)	39.13 (7.28)
tf g	34.7 (12.7)	34.65 (13)	35.52 (12.75)	34.8 (11.52)	30.51 (15.37)	28.76 (16.12)	38.02 (8.35)
ptv 1	70.3 (7.30)	69.43 (8.13)	69.31 (8.07)	65.82 (10.91)	70.81 (7.45)	63.27 (16.01)	68.84 (9.18)
ptv 2	74.73 (1.69)	74.08 (2.71)	73.92 (2.74)	71.49 (6.84)	73.1 (6.37)	71.74 (7.37)	72.4 (6.11)

Tableau 34 : Dose moyenne reçue par les volumes cibles en fonction du positionnement.

Les valeurs concernant les PTV sont données à titre indicatif puisque ces volumes cibles n'ont plus lieu d'être. (Entre parenthèse, écart-type sur les volumes).

Soit, en pourcentage :

	x (haut bas)		y (gauche droite)		z (tête pied)	
	-10mm	+10mm	-10mm	+10mm	-10mm	+10mm
vessie	-1.02%	-0.12%	5.04%	-8.39%	-48.96%	53.96%
rectum	-0.7%	-0.35%	-16.63%	19.83%	-2.48%	-9.04%
ctv1	-0.23%	-0.31%	-4.33%	1.76%	-4.91%	-0.49%
ctv2	-0.2%	-0.25%	-2.58%	-0.18%	-1.28%	-0.72%
tout	-0.05%	-0.27%	0.22%	-0.39%	-0.98%	0.68%
tf d	1.45%	0%	-1.84%	-8.94%	-16.73%	11.05%
tf g	-0.14%	2.37%	0.28%	-12.04%	-19.47%	11.54%
ptv 1	-1.24%	-1.43%	-6.46%	0.77%	-9.93%	-2.31%
ptv 2	-0.87%	-1.09%	-4.38%	-2.28%	-4.09%	-3.25%

Tableau 35 : Différence (pourcentage) de la dose moyenne reçue par les volumes cibles en fonction du positionnement par rapport au positionnement de référence.

On observe un écart important de la dose moyenne reçue, notamment pour le rectum (entre 47 et 66Gy, soit entre -15% et +20% par rapport à la dose de référence) et surtout pour la vessie (entre 29 et 68Gy, soit plus ou moins 50% par rapport à la dose de référence). Pourtant l'amplitude des variations est conforme aux marges utilisées en routine clinique : 10mm en latéral et en cranio-caudal, axe sur lesquels on trouve les plus fortes variations de dose moyenne.

Ceci peut expliquer que les modèles d'évaluation des complications tels les couples { dose ; volume } sur les DVH ou les facteurs NTCP ne soient pas toujours convaincants, et permettent plus de faire de comparaison inter-plan de traitement pour un patient que de quantifier véritablement les risques. En effet, comment évaluer l'effet d'un plan de traitement sur un organe à risque alors que l'on ne peut pas prédire si l'organe recevra 30 ou 70Gy ?

e) DVH en fonction du positionnement

L'évaluation par DVH est plus conforme à ce que l'on utilise en routine clinique, et plus pertinente du point de vue de l'évaluation d'un plan de traitement. Conformément à ce que l'étude par dose moyenne nous a enseigné, on observe de fortes variations dans les histogrammes, essentiellement pour les organes à risque :

(1) Volumes cibles pathologiques

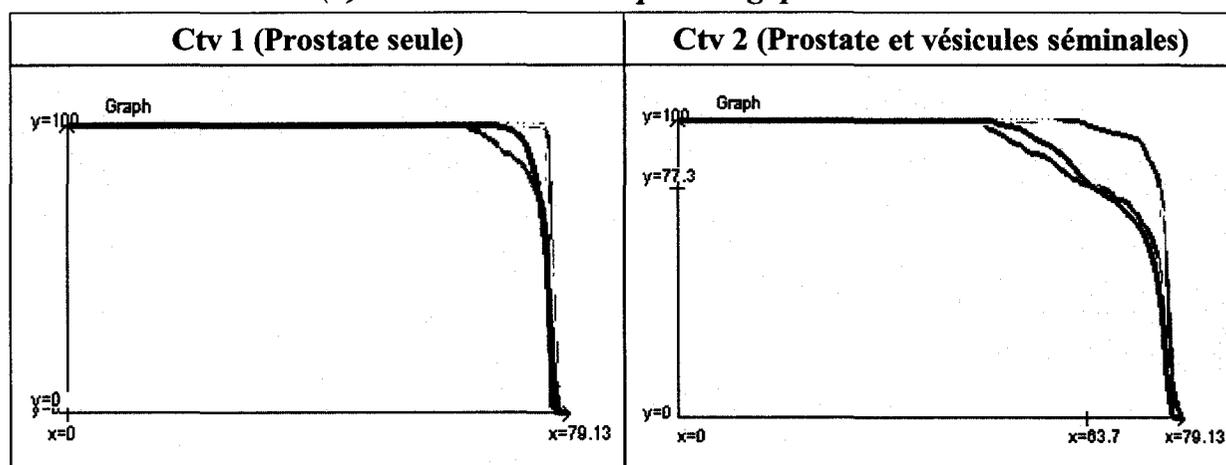


Tableau 36 : DVH des volumes cibles pathologiques en fonctions des 7 positions.

En abscisse : dose en Gy, en ordonnée : pourcentage du volume.

En rouge (pire cas) et bleu (meilleur cas) et blanc (autres cas), DVH des CTV. En noir, pour comparaison, DVH du PTV associé (position sans déplacement {0 ; 0 ; 0}). On observe que le PTV est par rapport à l'ensemble des CTV possibles, quasiment le pire cas.

(2) Organes à risque

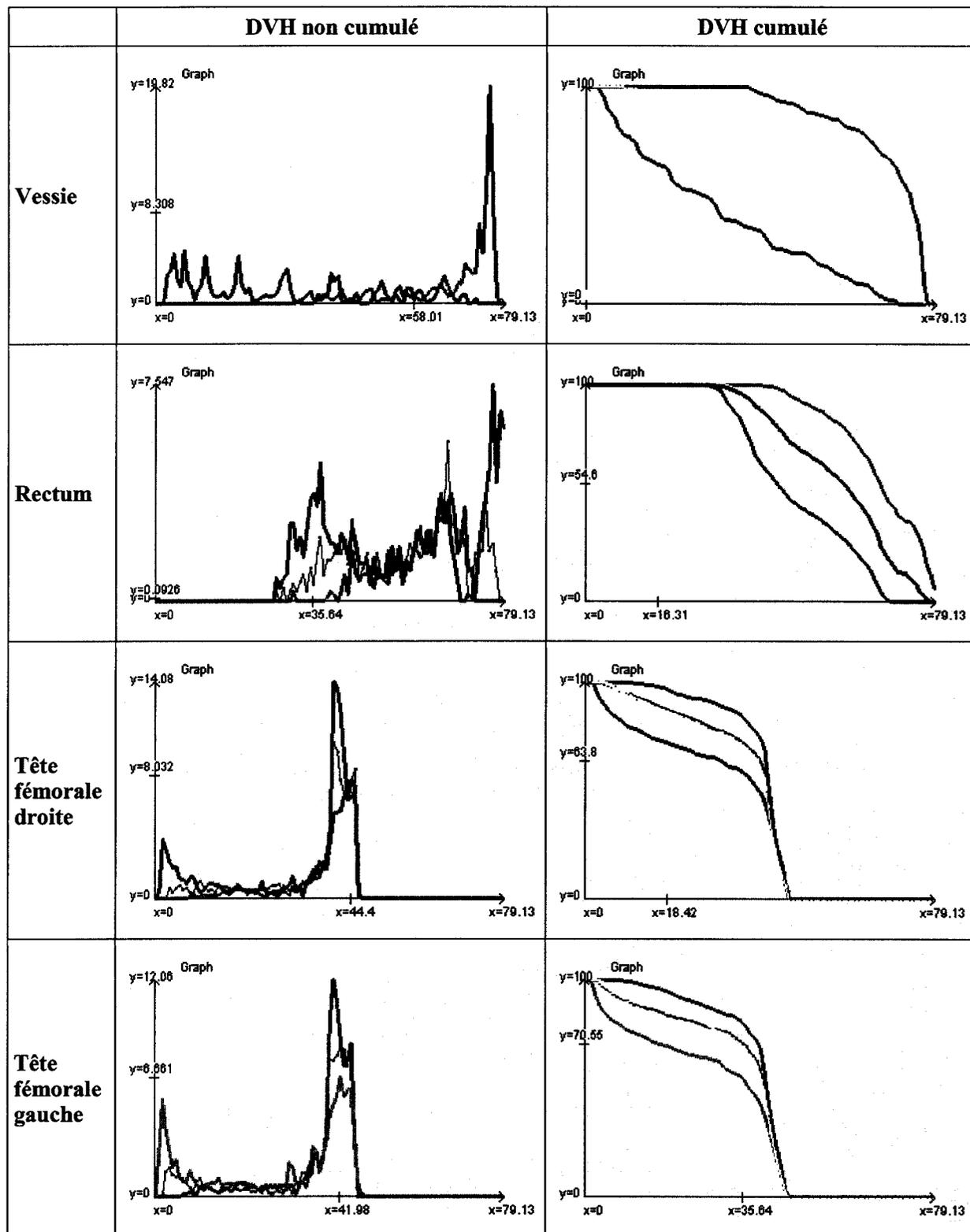


Tableau 37 : DVH des organes à risque en fonctions des 7 positions.

En rouge (pire cas) et bleu (meilleur cas) et blanc, DVH des CTV ; En noir, pour comparaison, DVH du CTV sans erreur de positionnement.

2. Orientations

Le PTV correspond au CTV plus des marges physiques d'incertitudes concernant le positionnement du patient et les mouvements des organes (erreur de positionnement et bougé). Les incertitudes concernant les erreurs mécanique (calcul de doses, forme du faisceaux) ne sont généralement pas étudiées. Dans le modèle que nous proposons, nous nous intéresserons uniquement aux incertitudes de type position. Les incertitudes concernant le calcul de dose ne seront donc pas considérées. Une liste détaillée des sources d'incertitudes de ce type a été proposée par [Ekberg 1997]:

		Variations au cours d'une séance		Variations entre séances	
		aléatoires	systématiques	aléatoires	systématiques
Variation du volume cible (CTV) par rapport à un système de référence fixe dans le patient	taille	Processus physiologiques (circulation, respiration, mouvements péristaltiques)	Processus physiologiques (circulation)	Processus physiologiques (contenu des organes creux : vessie, intestin, rectum, ...)	Diminution ou augmentation du volume tumoral
	position	Processus physiologiques (circulation, respiration, mouvements péristaltiques)	[Modification de la position du traitement (procubitus-décubitus)]	Processus physiologiques (contenu des organes creux : vessie, intestin, rectum, ...)	Perte de poids
Variation de la position du système de référence par rapport au faisceau d'irradiation		Mouvements du patient		Mise en place sous l'appareil Incertitude mécanique de l'appareil	Erreurs techniques

Tableau 38 : Sources d'incertitudes incluses dans le calcul des marges traditionnelles.

Actuellement, en routine clinique, on estime l'erreur de positionnement et l'erreur de bougé essentiellement en fonction de la littérature et des éventuels systèmes de contention utilisés. Ce point ne changera pas : l'appréciation de l'amplitude des incertitudes sera toujours à l'appréciation du médecin. Les deux principales erreurs considérées sont les erreurs de positionnement (mise en place sous l'accélérateur et variation de la position interne des organes) et le bougé pendant le traitement. Généralement on fait une simple sommation linéaire de ces deux incertitudes pour obtenir la marge que l'on doit prendre, l'ICRU recommandant de faire plutôt une somme quadratique. Puis l'on traitera un PTV qui correspond à une expansion tridimensionnel du CTV, calculée généralement automatiquement (à partir de l'entrée des marges souhaitées suivant les trois axes) par les logiciels de planification. On fait donc comme si le CTV, c'est-à-dire l'envahissement tumoral, était plus étendu que prévu.

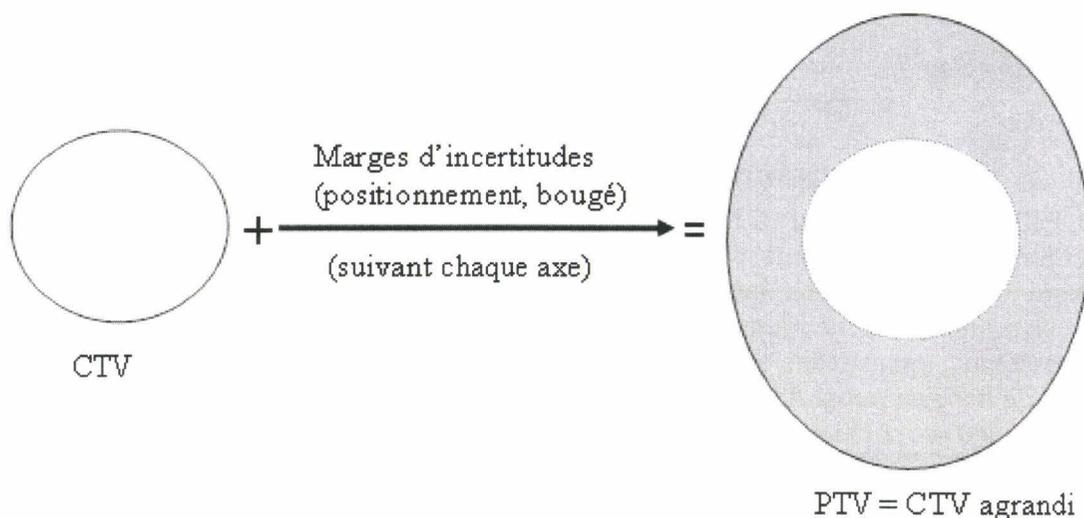


Figure 77 : Modèle actuel de prises en compte des incertitudes.

Or ceci ne correspond pas à une modélisation de la réalité physique: physiquement, on a un volume cible (le CTV) qui a des probabilités plus ou moins importantes de se retrouver dans telle ou telle position, et qui se déplace pendant le traitement autour de cette position d'équilibre. On obtient donc au final un volume cible PTV de volume et forme semblable, mais contenant des informations sur la probabilité d'avoir des cellules tumorales.

Si on s'intéresse aux causes physiques de ces différentes marges, on peut en distinguer plusieurs types que l'on peut regrouper en premier lieu en deux catégories. Nous ne considérerons ici que des déformations rigides. Les déformations de types non rigide (changement de volume tumoral, perte de poids au cours du traitement, variation du volume des organes creux, etc.) ne sont pas prise en compte car il serait difficile de mesurer ces données sur des patients en routine clinique. On ne considérera pas non plus les rotations, car celles-ci apparaissent peu dans la littérature, et sont encore plus difficiles à évaluer. Mais nous verrons que les déformations non rigides ainsi que les rotations, à condition de pouvoir les évaluer, pourraient être prises en compte très simplement dans notre modélisation.

Les deux catégories d'erreurs seront donc:

- Erreurs de type statistique, ayant une valeur constante au cours du traitement (typiquement erreur de positionnement). On parlera d'un ensemble de positionnements possibles.
- Erreurs non constantes, mais prévisibles (typiquement mouvements dûs à la respiration au cours du traitement). On parlera de temps de présence par positionnement.

Nous verrons que certains types d'incertitudes sont à cheval sur ces deux catégories, notamment du fait que le traitement ne se fait pas en une seule séance mais en plusieurs.

- **Ensemble de positionnements possibles**

Le CTV peut se retrouver aléatoirement dans un ensemble de positions :

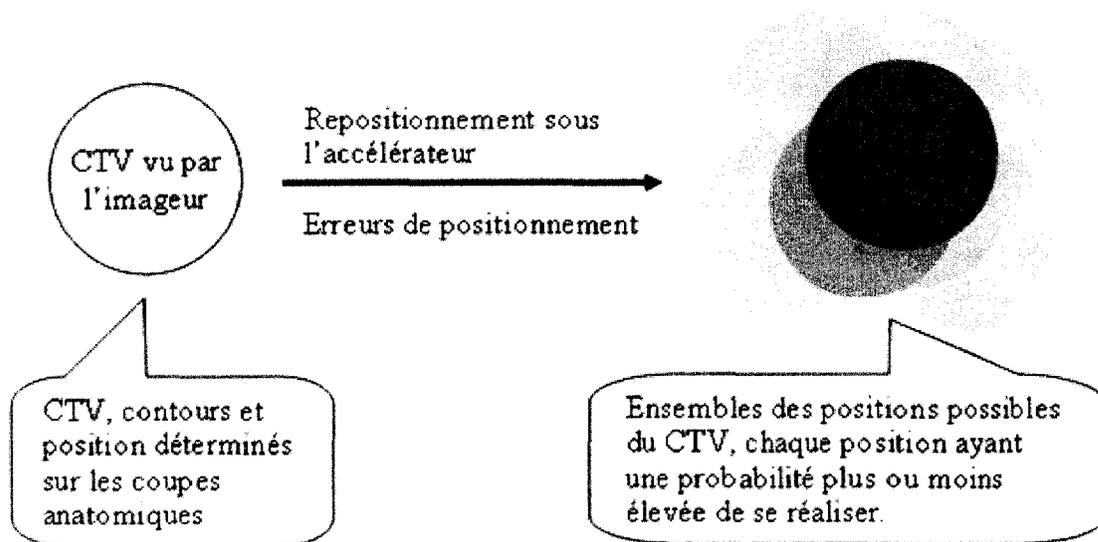


Figure 78 : Prise en compte d'incertitudes de type statistiques.

Statistiques: essentiellement erreurs de positionnement ; ensembles de positions possibles.

Il faut donc soit assigner une probabilité à chaque positionnement discret, soit modéliser la fonction de probabilité par une fonction continue mathématique à identifier. Le modèle le plus simple *a priori* est de modéliser la probabilité en fonction de l'éloignement à une position de référence, par exemple par une distribution gaussienne suivant les trois axes :

$$p(dx, dy, dz) = e^{-\left(\frac{dx^2}{\sigma_x} + \frac{dy^2}{\sigma_y} + \frac{dz^2}{\sigma_z}\right)}$$

où σ_x , σ_y , σ_z sont les écarts-types à identifier

En deux dimensions, on obtiendrait une représentation graphique du type :

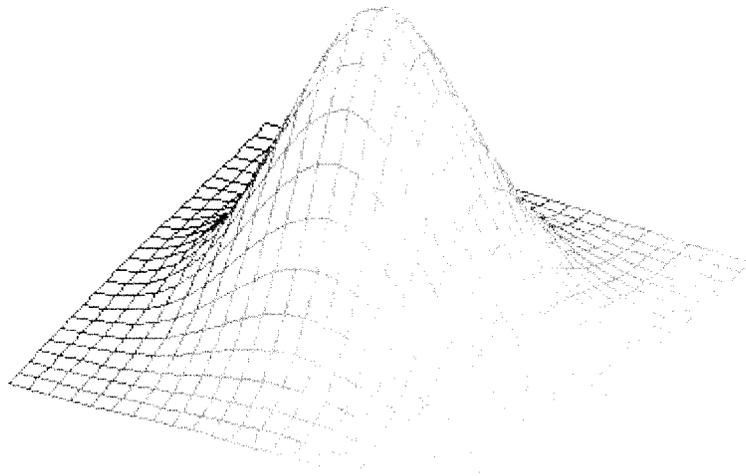


Figure 79 : Modélisation de probabilité de réalisation par une triple distribution de gaussienne en fonction de l'éloignement à une position de référence

- **Temps de présence par positionnement**

Le CTV se déplace entre ses marges et passe plus ou moins de temps dans chaque position :

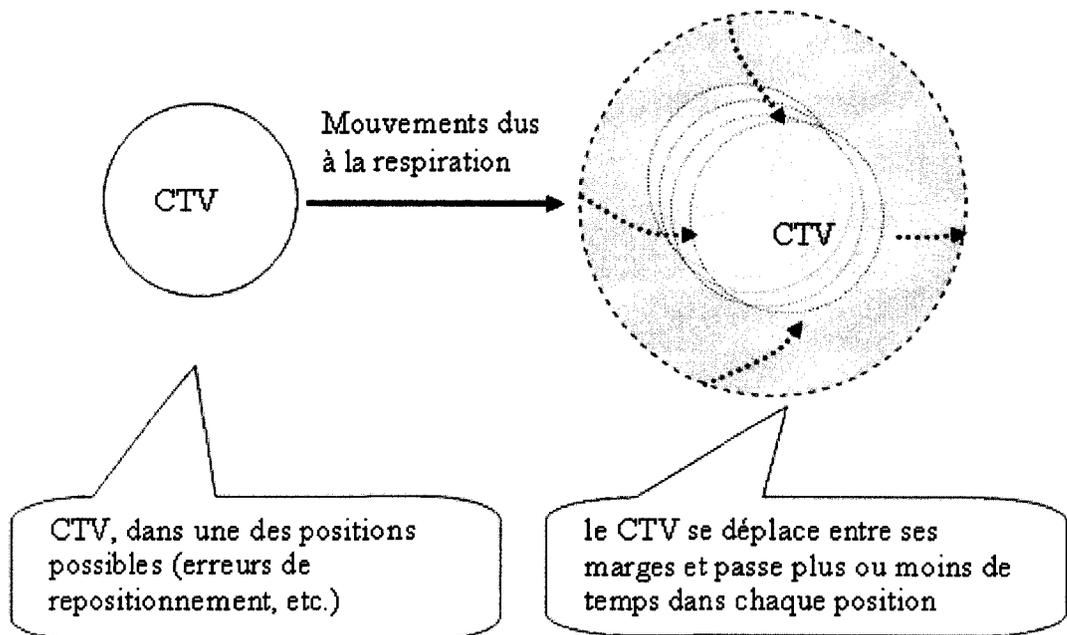


Figure 80 : prise en compte des mouvements du patient pendant le traitement.

Dans ce cas là, la donnée de base est une modélisation du positionnement en fonction du temps, d'où on déterminera le temps de présence par position.

Par exemple, si l'origine du mouvement est la respiration, un modèle simple est de considérer que le mouvement est sinusoïdal autour d'une position de référence :

$$p(t) = \begin{bmatrix} a_x \times \sin(\omega \times t) \\ a_y \times \sin(\omega \times t) \\ a_z \times \sin(\omega \times t) \end{bmatrix}$$

où a_x , a_y et a_z sont les amplitudes du mouvement suivant chaque axe

D'un point de vue graphique, on obtient une modélisation du type :

Décalage en fonction du temps par rapport à une position de référence

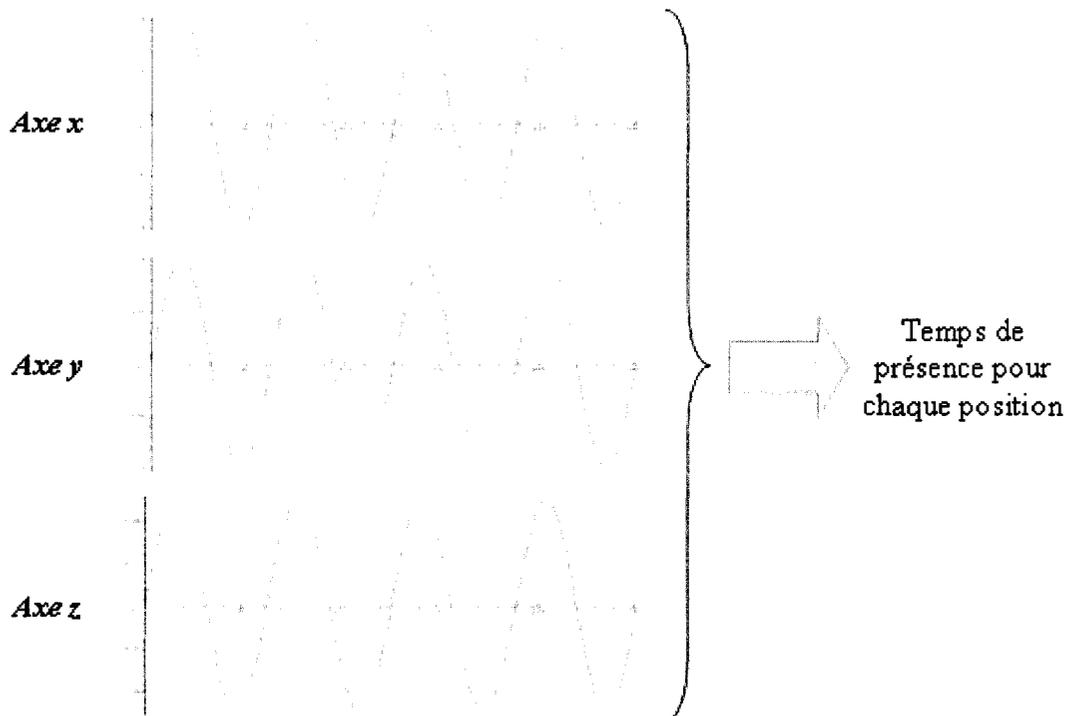


Figure 81 : Modélisation simplifiée de l'influence de la respiration sur les trois axes.

Ainsi on prendra toujours les mêmes incertitudes que celles utilisées pour la définition du PTV à partir du CTV, mais au lieu de tracer un volume cible (le PTV) qui n'a pas de réalité physique, on intégrera directement ces incertitudes dans l'évaluation du plan de traitement, par DVH ou TCP/NTCP comme nous l'expliquerons par la suite (cf. Chapitre III.C.2.b)(3))

B. Influence de la position sur le calcul de doses

Le calcul de dose nécessite un temps considérable. Dans toute modélisation, il est donc nécessaire d'y recourir le moins souvent possible. De plus, si nous disposions d'une implémentation de calcul de dose, celle-ci ne propose aucune garantie quant à sa validité et ne bénéficie bien sûr pas de norme « CE », ce qui est très gênant si l'on veut proposer un outil en évaluation aux médecins.

Nous montrerons que l'on peut considérer que le champ de dose est relativement indépendant du positionnement et des mouvements (internes et externes) du patient. Plutôt que de faire un calcul de dose par positionnement, nous nous contenterons d'utiliser le calcul de dose donné par le logiciel de planification, pour la position de référence, et nous verrons comment nous

pouvons en déduire une approximation suivante de la dose pour les autres positionnements. Ceci nous permettra de plus de disposer d'un calcul de dose validé et comparable aux outils de planification utilisés en routine clinique, ce qui est un avantage considérable pour permettre une validation et surtout espérer un test clinique de notre modèle.

1. Principes de base

L'utilisation des rayonnements en radiothérapie fait intervenir l'énergie déposée dans la matière afin de détruire les tissus. La dose absorbée dans les tissus, exprimée en Gray, représente le rapport de l'énergie absorbée par un volume de matière de masse élémentaire. Le calcul de la dose absorbée fait intervenir de nombreux et complexes facteurs physiques mais le résultat dépend de quelques paramètres principaux (voir aussi Chapitre I.D.3.b)):

- taille et forme du collimateur,
- distance source contour externe du patient
- atténuation en profondeur (dépendant essentiellement du type de rayonnement utilisé et de la densité des tissus traversés)
- profil de dose latéral (idem).

Les principes de base permettant de faire une estimation de la dose absorbée sont donnés par le schéma ci-dessous :

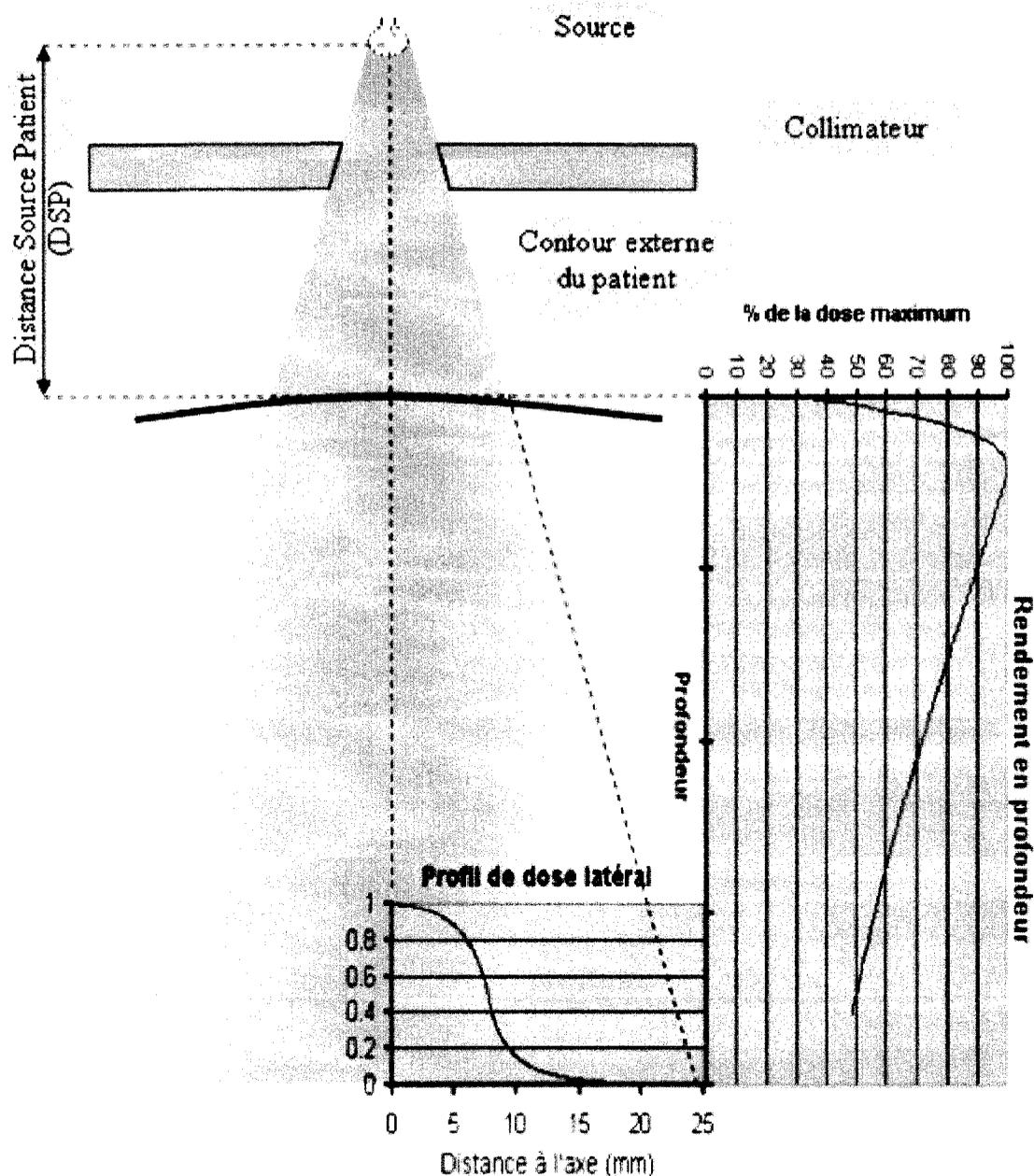


Figure 82 : Principes de bases de dosimétrie (pour un faisceau élémentaire).

L'air étant de densité électronique quasiment nulle (par rapport aux différents tissus de l'organisme), la dose absorbée par l'air est négligeable, et la distance entre la source et le patient n'intervient quasiment qu'au travers de la conicité du faisceau : le faisceau de dose est moins dense mais plus large.

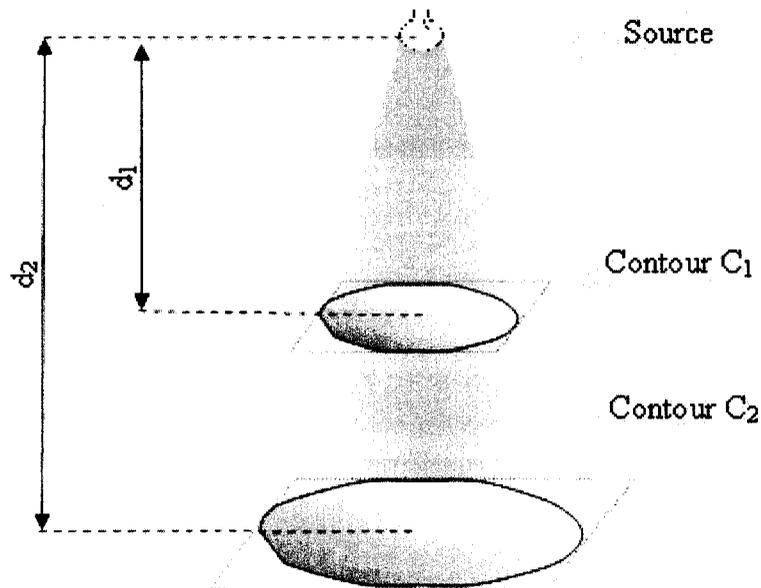


Figure 83 : Loi inverse carrée de la distance.

S'il n'y a pas d'absorption, le nombre de photons (ou autres particules) passant par le contour C₁ est le même que celui passant par le contour C₂. La dose D₂ reçue sur le contour C₂ se déduit donc de la dose D₁ reçue sur le contour C₁ par la relation :

$$D_1 = D_2 \times \left(\frac{d_2}{d_1} \right)^2$$

Équation 1 : Loi inverse carrée de la distance.

2. Influence des déformations internes

Si il y a des déformations interne des organes, les faisceaux peuvent traverser des tissus différents de ceux qui ont été prévu lors de la dosimétrie. La dose absorbée par les premiers tissus traversés modifie la dose reçue par les tissus suivants. En réalité, même si les logiciels de planification et de dosimétrie prennent généralement en paramètre la densité des tissus en paramètre (utilisation de coupes scanner), ceux ci n'ont pas toujours une importance déterminante dans le calcul de dose ([Pasquier 2005] pour la prostate).

Pour quantifier l'importance des tissus traversés sur le calcul de dose, nous avons demandé au logiciel de planification de calculer une dose suivant trois modèles :

- Normal, en utilisant les unités Hounsfield pour les différents tissus traversés
- En distinguant uniquement les os et les tissus mous
- En considérant le milieu homogène

On obtient les différences de dose suivantes :

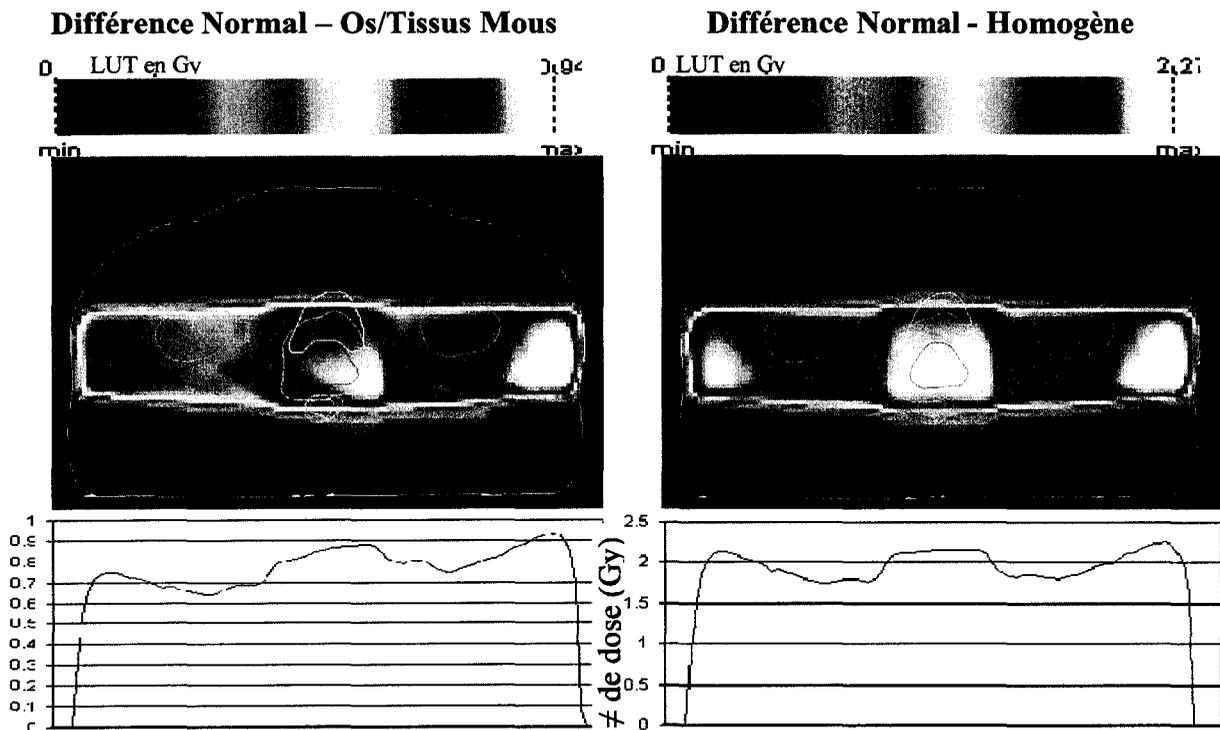


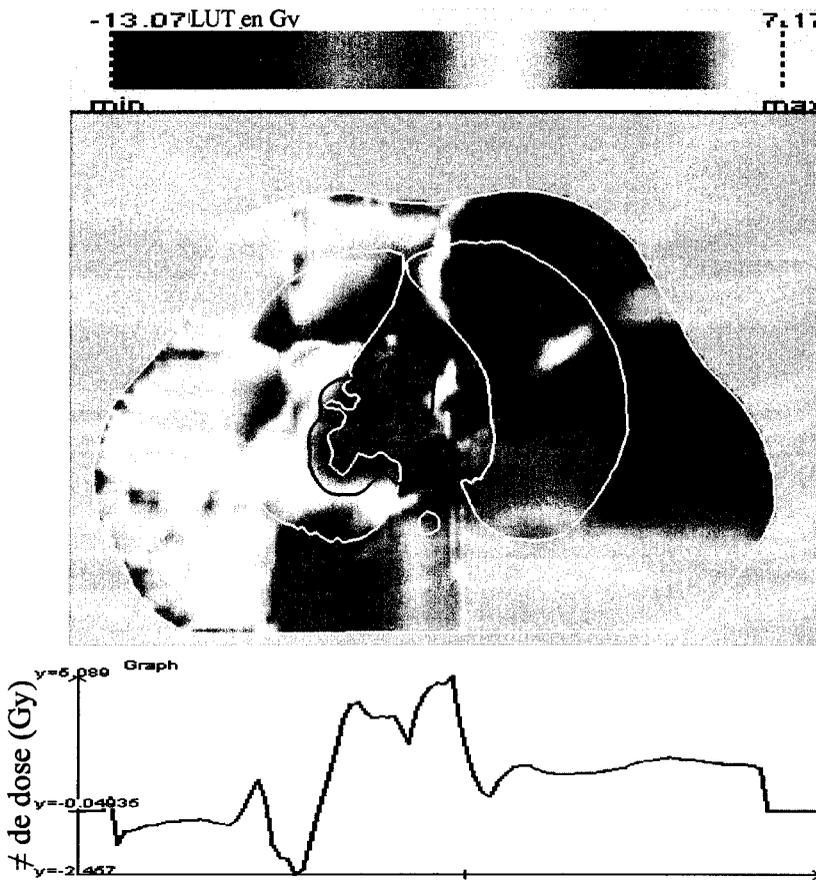
Figure 84 : Comparaison du calcul de dose suivant la densité des tissus (pour la prostate).

Si l'on détaille le calcul faisceau par faisceau, on obtient le même type de résultats.

Donc si l'on n'utilise des densités homogènes pour la simulation de la dosimétrie, on obtient une erreur sur le calcul de dose de 3Gy maximum (1Gy si l'on assigne une bonne valeur uniquement à l'os). Si les organes sont déformés, donc que la répartition des densités électronique change, on devrait obtenir une erreur sur la dosimétrie largement inférieur à celle obtenue en milieu homogène (3Gy), voire à celle obtenue avec assignation de l'os (1Gy) puisque les os ne se déforment pas.

En revanche, si l'on effectue les mêmes simulation de dosimétrie pour le poumon, on obtient des résultats beaucoup plus problématiques. On obtient une erreur sur la dose variant entre -6 et +15Gy.

Différence Normal - Homogène



Lut de l'image (différence de dose en Gy entre - 13Gy et 7Gy)

CTV
PTV

Figure 85 : Comparaison du calcul de dose suivant la densité des tissus (cas du poumon).

Donc dans le cas du poumon, il semble que la déformation des organes risque d'entraîner des variations problématique pour la précision du calcul de doses. L'influence de ces déformations n'est actuellement pas prise en compte par les logiciels de dosimétrie.

3. Influence des erreurs de positionnement du patient

a) Etude de cas : un seul faisceau

(1) Erreur de positionnement parallèle au faisceau : modèle avec identité de dose

(a) Théorie

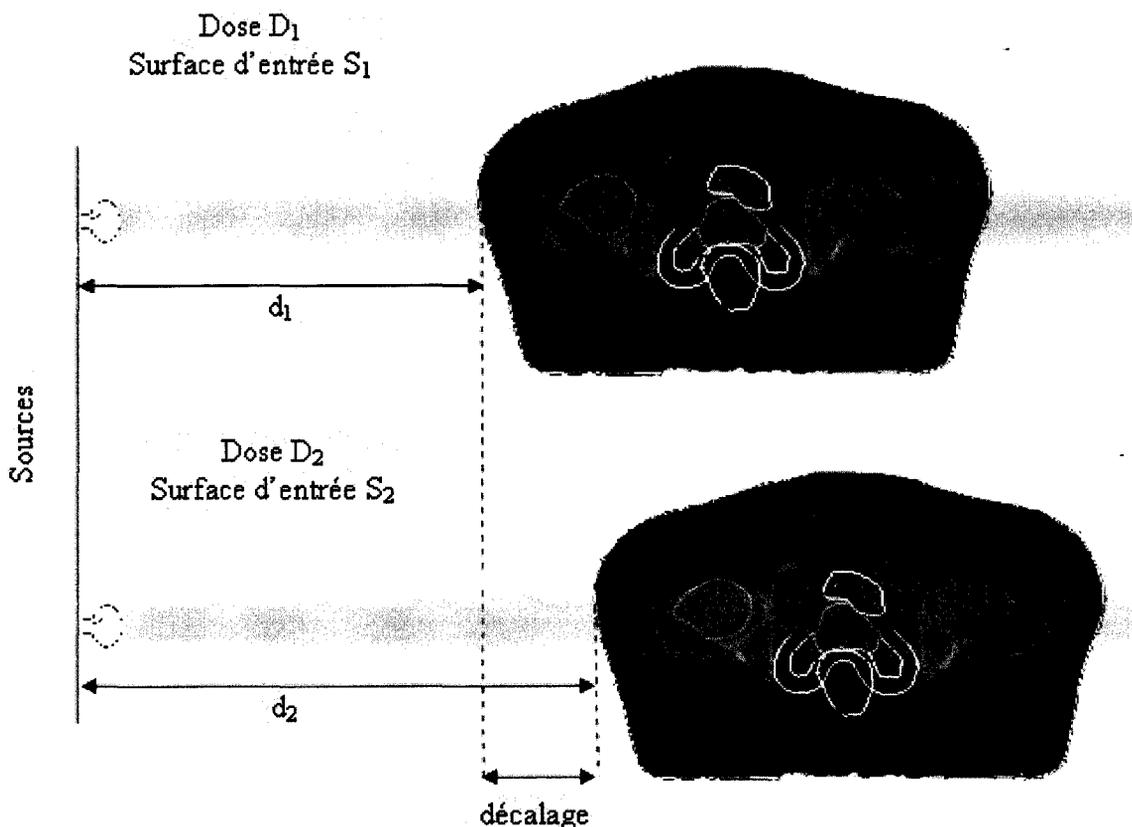


Figure 86 : Schéma d'un décalage parallèlement au faisceau.

En cas d'erreur de positionnement parallèlement au faisceau, la dose en entrée est plus faible

(loi inverse du carré de la distance : $D_2 = D_1 \times \left(\frac{d_1}{d_2}\right)^2$) et la surface d'entrée est plus

importante (loi du carré de la distance : $S_2 = S_1 \times \left(\frac{d_2}{d_1}\right)^2$). En réalité, à la vue de la petitesse

des décalages par rapport à la distance de référence entre la source et la surface d'entrée, la variation est très faible. Sachant que les décalages sont de l'ordre du centimètre et la distance source surface de l'ordre du mètre, l'erreur de dose d'entrée est donc minorée de l'ordre de 2%. Le faisceau étant en revanche plus large, la dose est majorée en bordure du faisceau, sur un même ordre de grandeur de surface (2%).

On peut donc considérer que le champ de dose en entrée est identique quand il y a erreur de positionnement parallèlement au faisceau. Le reste des caractéristiques de dose étant identique (rendement en profondeur, profil de dose latéral), on peut considérer qu'à quelques pourcents

près la dose reçue est identique. On peut donc déduire la dose D_2 de la dose D_1 , pour un déplacement de vecteur $\{dx, dy, dz\}$ parallèle au faisceau, par les relations :

Repère R_p lié au patient	Repère R_s lié à la source
$D_2(x, y, z) = D_1(x, y, z)$	$D_2(x, y, z) = D_1(x - dx, y - dy, z - dz)$

Équation 2 : Relation entre les doses D_2 et D_1 pour une erreur de positionnement parallèle au faisceau.

(b) Vérification expérimentale

On considère un seul faisceau et un décalage parallèle au faisceau. La dose maximum du faisceau est 24.4Gy :

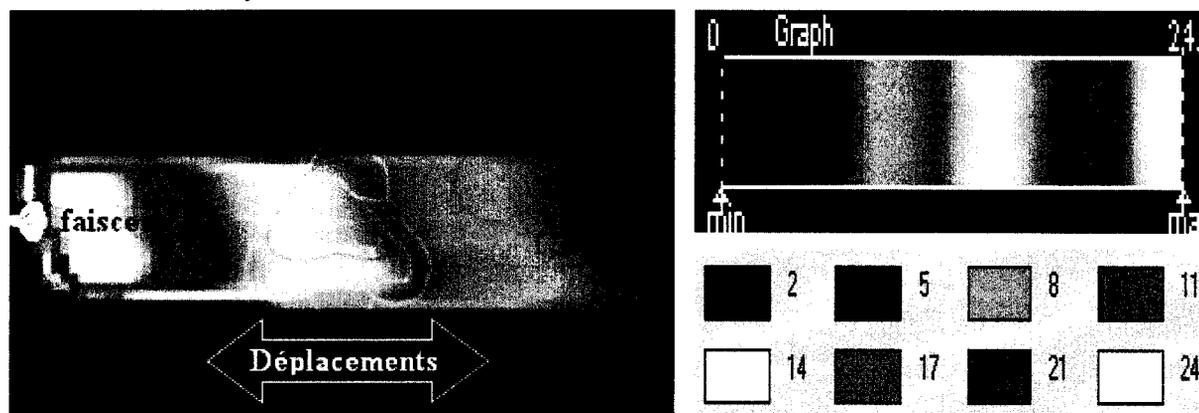


Figure 87 : Un seul faisceau, étude des déplacements parallèles au faisceau.

Dose maximale 24.4Gy.

Notre simulation utilise l'équivalence entre translation de la source et translation de la dose. Pour simuler une erreur de positionnement on effectue donc en réalité une translation de la source, ce qui est plus facilement réalisable en pratique qu'un déplacement du patient. En effet ceci aurait nécessité d'effectuer un deuxième scanner, ce qui aurait posé des problèmes à la fois d'ordre éthique (modification de la routine clinique avec une toxicité accrue pour le patient) et des problèmes de comparaison entre les deux scanners qui n'auraient pas été parfaitement égaux.

Pour estimer la dose pour une erreur de positionnement, dans le repère de l'accélérateur, il suffit de translater la dose de référence. Dans notre cas, on est en fait dans le repère patient (utilisation du même scanner et « déplacement » de la source), on a donc aucune translation à effectuer. Il suffit de comparer directement, voxel à voxel, les deux doses, qui doivent être à peu près identiques.

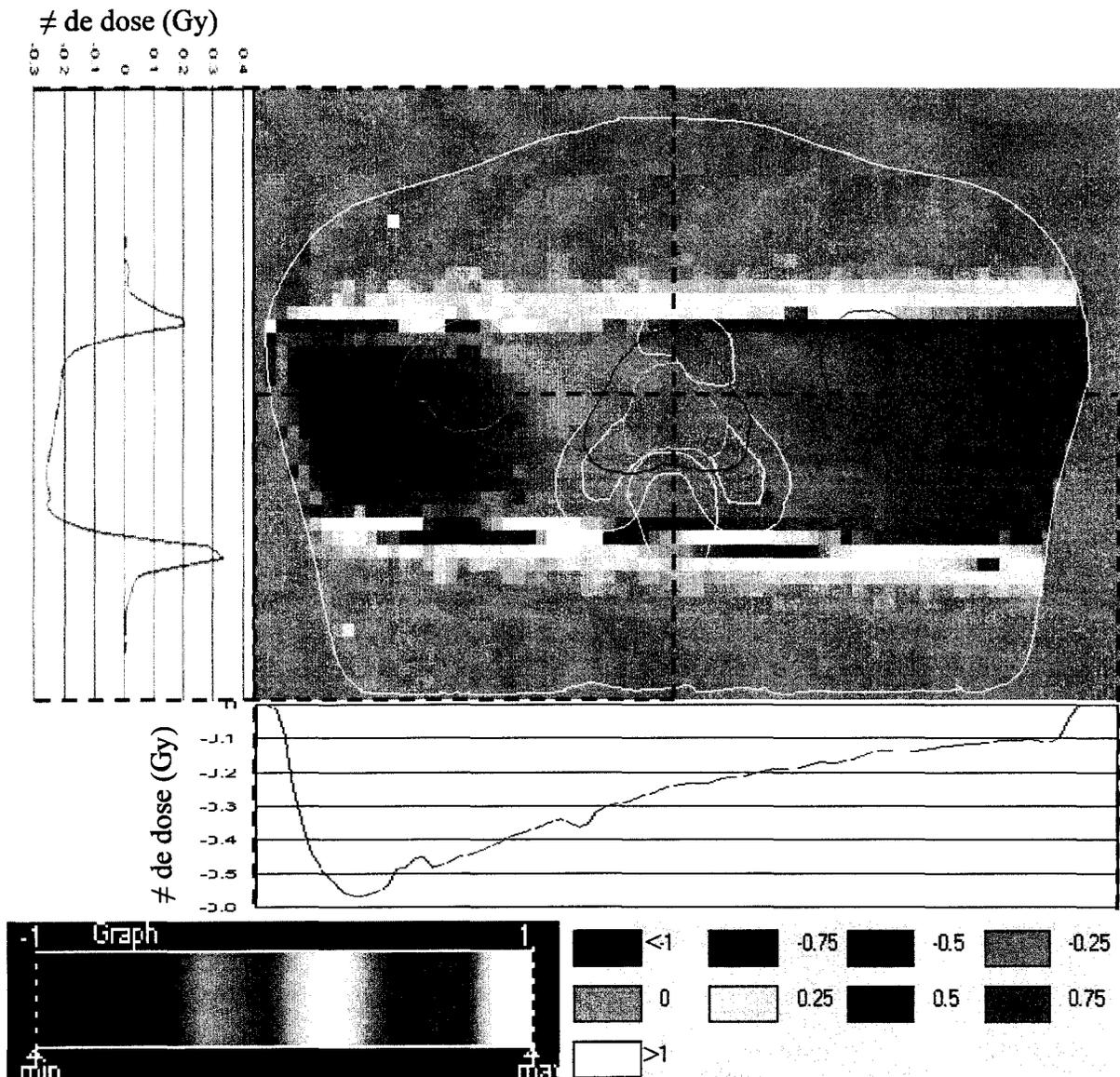


Figure 88 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement parallèle au faisceau.

L'erreur de l'estimation de la dose, pour un déplacement parallèle au faisceau, présente une valeur maximale de -2.22Gy, soit près de 10%. Cette erreur est plus importante que prévue mais est très localisée (quelques pixels en noir). On retrouve bien le surdosage sur les bords du faisceau et le sous dosage au centre du faisceau, malgré le fait que ce soit l'isocentre et non la source que l'on déplace.

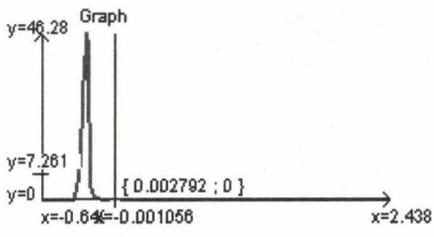
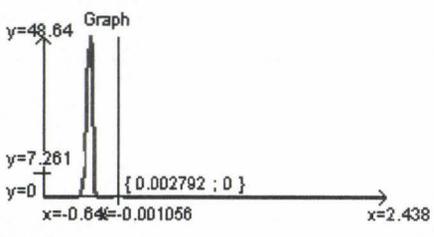
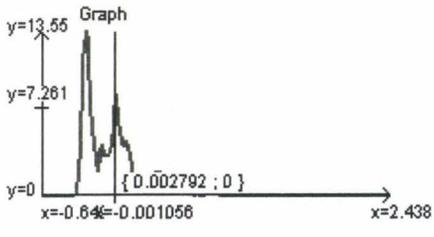
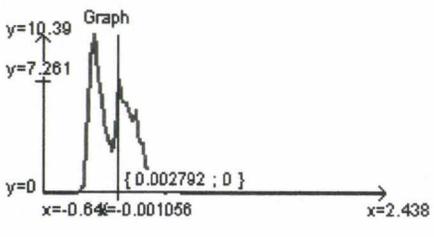
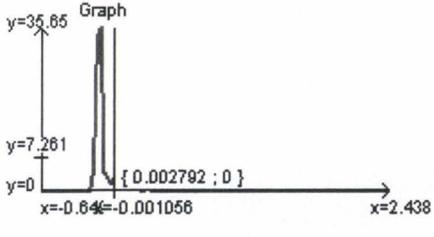
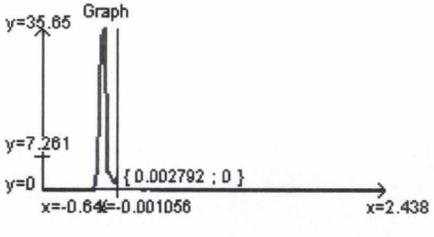
Volume Cible Moyenne Ecart type Min Max	Erreur	Volume Cible	Erreur
CTV 1 -0,249 0,03 -0,348 0,039		CTV 2 -0,249 0,02 -0,348 -0,192	
Rectum -0,028 0,234 -0,312 0,911		Vessie -0,025 0,173 -0,313 0,566	
Tête Fémorale droite -0,258 0,335 -0,6 1,181		Tête Fémorale gauche -0,082 0,091 -0,179 0,312	

Tableau 39 : Histogrammes par volumes cibles des répartitions des erreurs d'estimation de la dose et valeurs caractéristiques des courbes.

En abscisse, différence de dose ; en ordonnée, pourcentage du volume.

(barre verticale noire : $x=0$).

(2) *Erreur de positionnement orthogonal au faisceau :
modèle avec translation de dose*

(a) Théorie

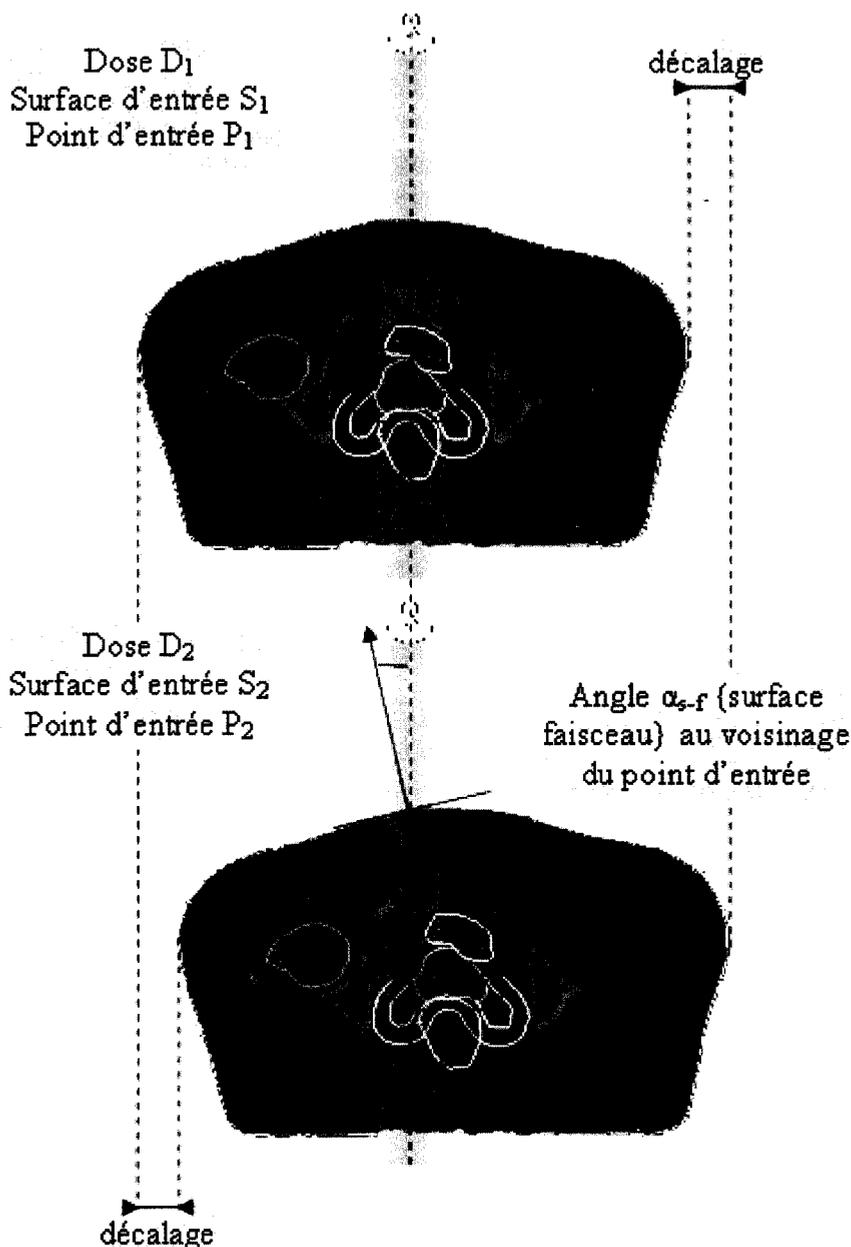


Figure 89 : Schéma d'un décalage orthogonal au faisceau.

En cas d'erreur de positionnement orthogonalement au faisceau, le point d'entrée P_i est décalé sur la surface, en fonction de la forme de la surface au voisinage du point d'entrée initial. La surface d'entrée S_i ainsi que la distance source surface d'entrée peuvent changer. Mais à moins que l'angle entre le faisceau et la surface au voisinage du point d'entrée α_{s-f} soit très important, la forme de la surface d'entrée S_i ainsi que la distance entre la source et le point d'entrée varie peu. Comme dans le cas précédent (décalage parallèlement au faisceau), on peut considérer que les variations du faisceau au niveau de la surface d'entrée sont suffisamment faibles pour être négligées.

En revanche, les tissus traversés par le faisceau après la surface d'entrée peuvent différer. Nous avons vu en Chapitre III.B.2 que généralement ceci doit avoir peut d'importance, mais que dans le cas du poumon cela peut éventuellement avoir une influence sensible. On peut donc considérer que les caractéristiques du faisceau dépendent peu du positionnement, sauf éventuellement si on a :

- la surface au niveau du point d'entrée présentant une forme très irrégulières et/ou un angle avec le faisceau important,
- ou des densités de tissus très variables (tumeurs pulmonaire notamment).

Le faisceau présente des caractéristiques relativement indépendantes du positionnement, mais la cible et le patient sont décalés. On se retrouve donc dans une situation opposée au premier cas : en cas d'erreur de positionnement parallèlement au faisceau, la dose « suivait » le patient. Dans ce cas ci la dose reste fixe (par rapport à la source). On peut donc déduire la dose D_2 de la dose D_1 , pour un déplacement de vecteur $\{dx, dy, dz\}$, par les relations :

Repère R_p lié au patient	Repère R_s lié à la source
$D_2(x, y, z) = D_1(x + dx, y + dy, z + dz)$	$D_2(x, y, z) = D_1(x, y, z)$

Équation 3 : Relation entre les doses D_2 et D_1 pour une erreur de positionnement orthogonale au faisceau.

Etant donné que la dose subit une translation par rapport au patient, les différents volumes cibles ne reçoivent donc pas la même dose. De plus, la translation étant orthogonale au faisceau, et le profil de dose latéral présentant un bon gradient, pour un faible déplacement on peut obtenir une grande variation de la dose reçue. Ce qui explique par exemple que dans le cas de la vessie, la dose moyenne reçue varie de plus ou moins 50% pour une erreur de positionnement de l'ordre du centimètre.

De même, si ce n'est pas une erreur de positionnement, mais une déformation interne de la position des organes du patient (par exemple déplacement de la prostate en fonction du remplissage de la vessie), on retrouve les mêmes relations.

(b) Vérification expérimentale

On utilise le même faisceau que dans le cas précédent, et toujours la même équivalence entre déplacement de la source et de la cible, avec toujours l'utilisation du déplacement de l'isocentre à la place du déplacement de la source. Mais étant donné que le déplacement se fait orthogonalement au faisceau, en pratique comme dans notre simulation, la distance entre source et le point d'entrée reste identique (pour une surface d'entrée plane).

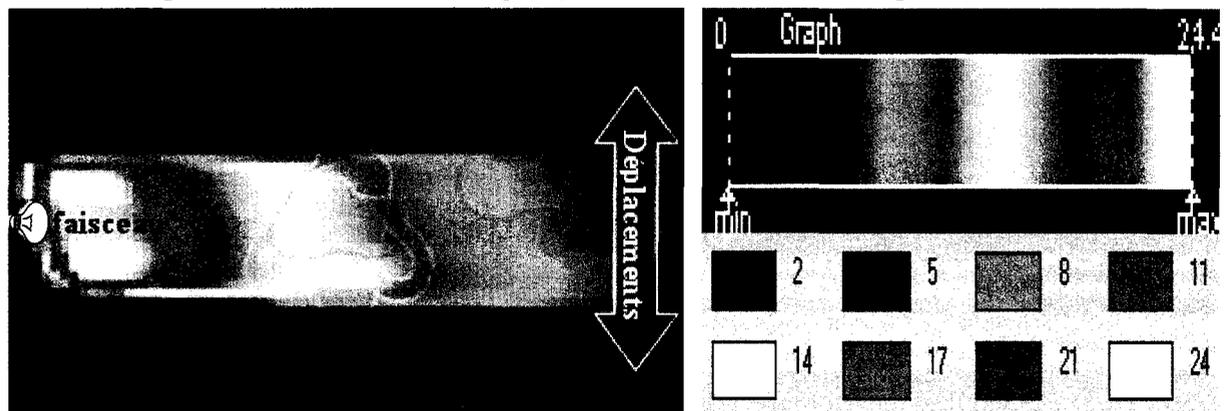
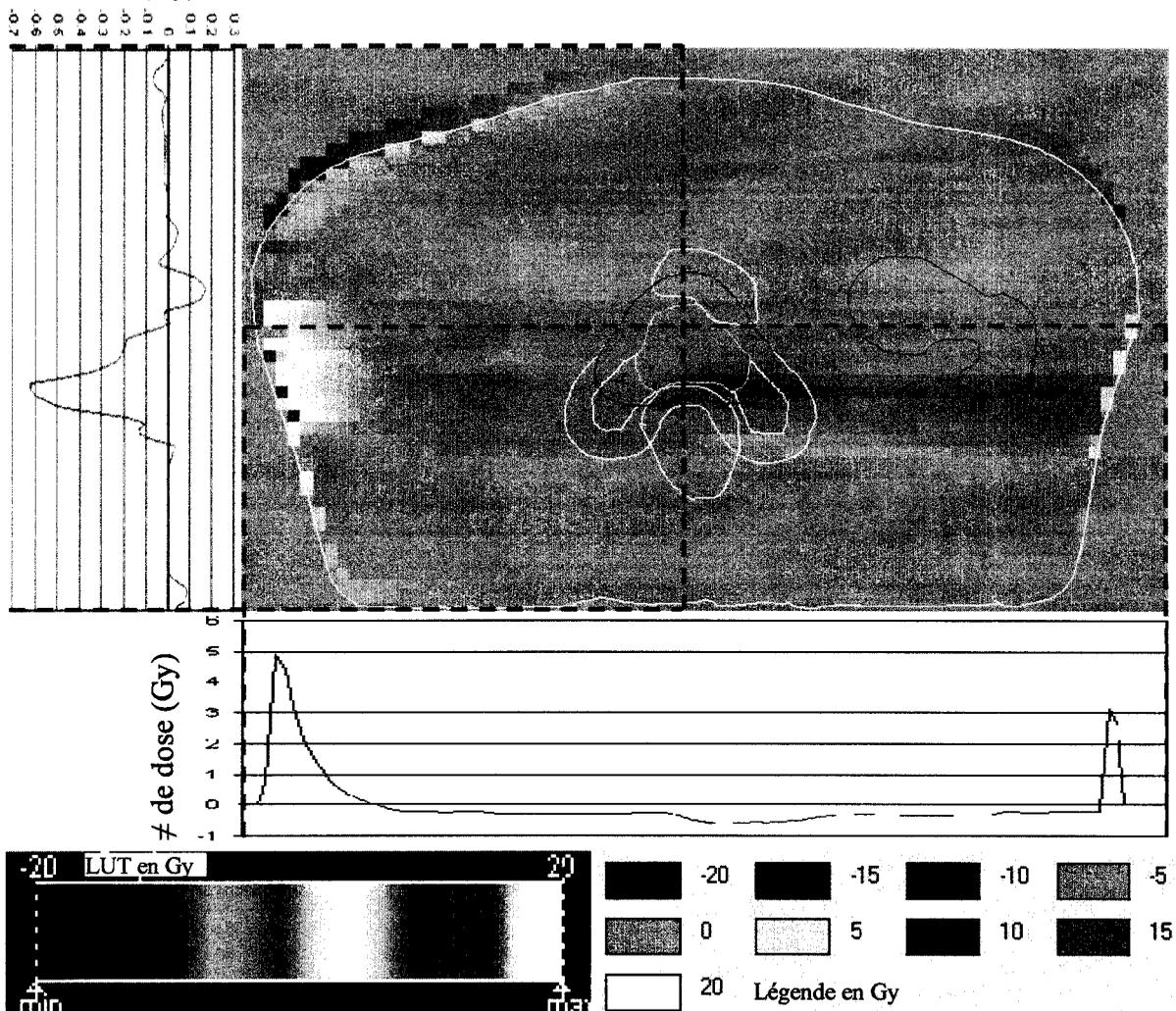


Figure 90 : Un seul faisceau, dose maximale 24.4Gy ; Etude des déplacements orthogonaux au faisceau.

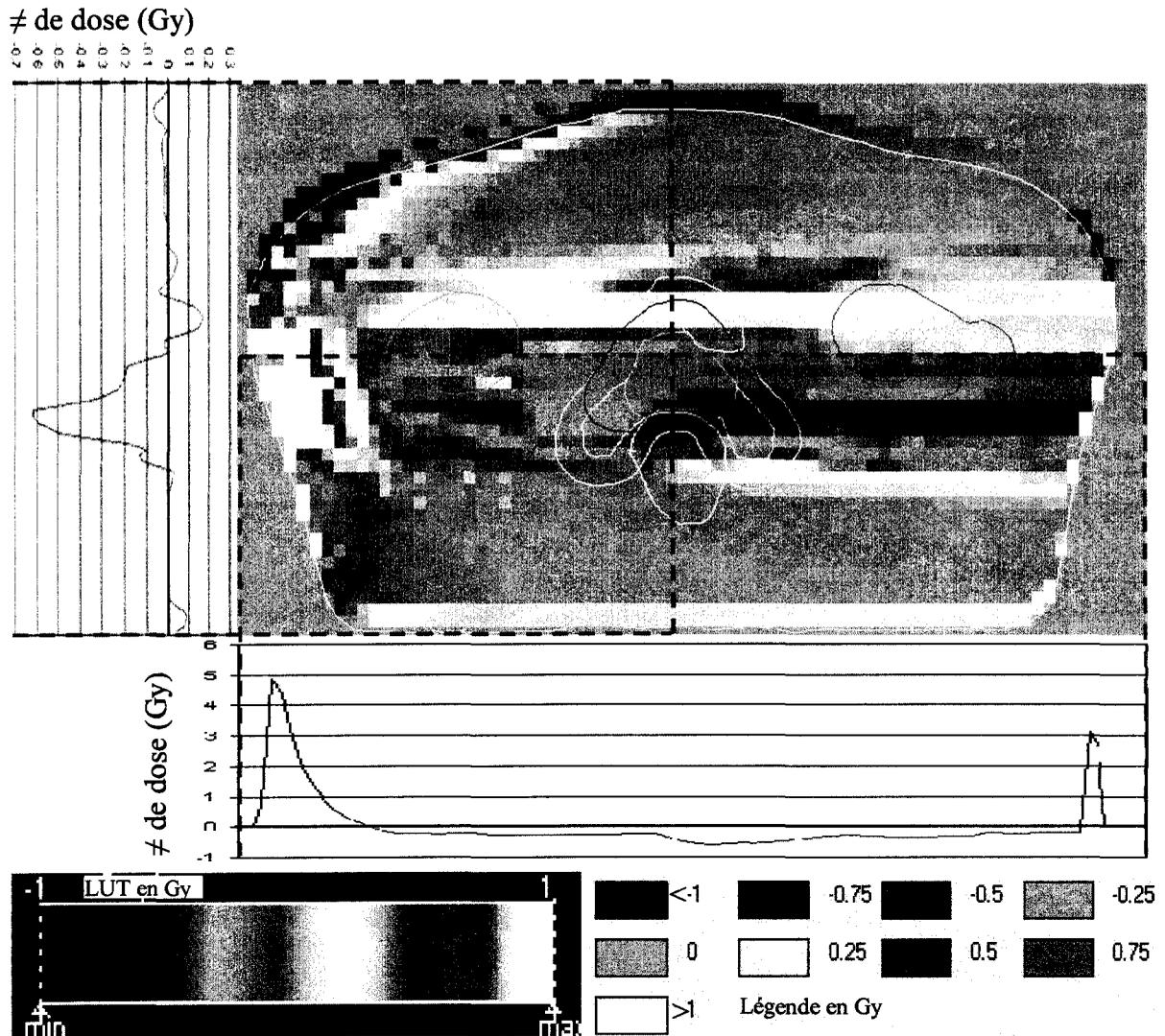
Comme on est toujours dans le repère patient, on doit cette fois-ci effectuer une translation de la dose. Cela ne nécessite pas de recalage puisqu'on connaît la norme (1cm) et la direction exacte du vecteur de translation (dos -> ventre), mais ceci peut néanmoins amener quelques imprécisions de calcul pour le calcul d'une dose translation (filtre passe-bas), d'autant plus que les matrices de doses fournies par le logiciel de planification n'ont par une très bonne définition (voxels de 3mm de coté).

Après la translation effectuée, il suffit de comparer directement, voxel à voxel, les deux doses obtenues, qui doivent être à peu près identiques.

≠ de dose (Gy)



Différence entre doses suite à l'erreur de positionnement, recalée sur le patient.



Différence entre doses suite à une erreur de positionnement orthogonale au patient.

Figure 91 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement orthogonale au patient (recalée ou non).

On obtient une plus grande erreur dans l'estimation de la dose, surtout au niveau du point d'entrée. Ceci est dû à deux raisons :

- D'une part quand on observe le rendement en profondeur des faisceaux, c'est en général au niveau de l'entrée dans les tissus qu'on a le plus grand gradient de dose : en quelques millimètres on passe de 0Gy (dose à l'extérieur) à 25Gy (dose maximale du faisceau obtenu au centre du faisceau près de la surface d'entrée).
- D'autre part notre modèle ne prend pas en compte la modification de la forme de la surface d'entrée qui est bien réelle dans ce cas là, et qui produit un décalage de la dose horizontalement. Comme on est dans une zone où il y a des forts gradients, on a rapidement de grosses erreurs.

Si l'on s'éloigne du contour externe du patient, on a en revanche une estimation tout à fait satisfaisante de la dose. En effet on ne dépasse pas 1Gy, ce qui fait une erreur maximum de 4%. Dans le cas de la prostate, comme il n'y a pas de volumes cibles à proximité du contour externe, on peut donc considérer que ce modèle est satisfaisant.

Volume Cible moyenne écartType min max	Erreur	Volume Cible	Erreur
CTV 1 -0.234 0.244 -1.106 0.295		CTV 2 -0.19 0.214 -1.02 0.101	
Rectum -0.09 0.185 -0.891 0.432		Vessie -0.057 0.106 -0.843 0.245	
Tête Fémorale droite -0.041 0.168 -0.458 1.382		Tête Fémorale gauche -0.051 0.158 -0.731 0.266	

Tableau 40 : Histogrammes par volumes cibles des répartitions des erreurs d'estimation de la dose et valeurs caractéristiques des courbes.

En abscisse, différence de dose en Gy ; en ordonnée, pourcentage du volume.

b) Autres déplacements et plan multifaisceaux

En cas de déplacement ni orthogonal ni parallèle au faisceau, on se retrouve donc entre deux modèles non compatibles simplement puisque l'un des modèles prévoit une translation de la dose, et l'autre non. Si l'on avait besoin d'un modèle précis d'estimation de la dose on pourrait bâtir un modèle travaillant faisceau par faisceau (resterait à élaborer un modèle intermédiaire pour les déplacements ni orthogonaux ni parallèles), mais pour l'utilisation que l'on veut en faire, le modèle « déplacement orthogonal au faisceau » permet d'obtenir une estimation satisfaisante de la dose.

Ceci provient d'essentiellement de deux phénomènes :

- D'une part, si l'on observe l'influence d'un déplacement par rapport au faisceau, on s'aperçoit qu'un déplacement orthogonal au faisceau a une incidence sur la dose reçue (dans le repère patient) nettement plus importante qu'un déplacement parallèle au faisceau.
- D'autre part, un plan de traitement comporte toujours plusieurs faisceaux, dont beaucoup sont par paires de directions identiques mais de sens opposés. Nous verrons que le nombre important de faisceaux fait que les erreurs ont tendance à se compenser.

(1) Domaine de validité du modèle avec translation de dose

Quand on translate la dose, une partie de l'extérieur du patient avant translation se retrouve à l'intérieur (et *vice versa*), alors que la dose à l'extérieur est nulle et qu'à l'intérieur elle est importante. En particulier pour les déplacements parallèles au faisceau, du côté de l'entrée du faisceau on passe de 0 à 25Gy et du côté de la sortie du faisceau de 6Gy à 0Gy en quelques millimètres :

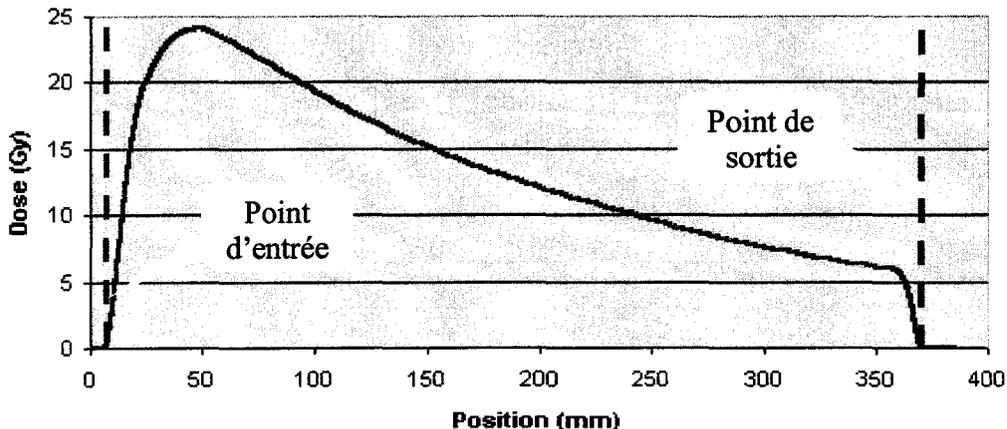


Figure 92 : Profil de dose théorique pour un faisceau en milieu homogène.

Si on utilise une translation de norme maximum par exemple 10mm, un modèle basé sur une translation de dose ne sera valable qu'à partir de 20-25mm à l'intérieur du contour externe du patient. Dans le cas d'un cancer de la prostate ce n'est pas gênant puisque les volumes cibles intéressants sont tous bien à l'intérieur, mais cela pourrait être gênant si l'on s'intéressait à des cancers superficiels (peau, etc.).

(2) Utilisation du modèle avec translation de dose pour les déplacements parallèles au faisceau

En cas de déplacement parallèle au faisceau, on a vu que le modèle le plus proche était un modèle avec identité de dose. Si l'on veut utiliser dans ce cas là le modèle avec translation de dose, et si le profil de dose est représenté par la fonction $pdf(x)$, on effectue une erreur maximale de :

$$e = \max_x \{ |pdf(x + \delta_x) - pdf(x)| \}$$

Sur le profil de dose d'un seul faisceau, et sur le domaine de validité de notre modèle, on a un profil de dose à peu près linéaire de pente 0.058Gy/mm (pente maximale de 0.0951Gy/mm) :

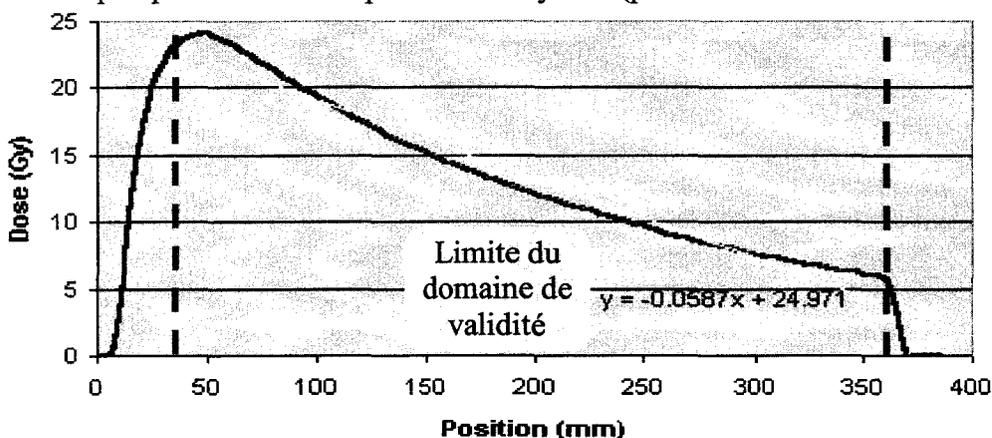


Figure 93 : Profil de dose et limites du domaine de validité.

Pour une translation de 10mm, on a donc un biais dans l'estimation de la dose de 0.6Gy, soit un biais théorique de 2.5% (et une erreur maximale théorique de 1Gy soit moins de 4%).

De plus, dans les plans de traitements une bonne partie des faisceaux vont par paire de même directions mais de sens opposés. Dans ce cas, les pentes des droites ont tendances à s'annihiler ce qui diminue l'erreur, d'autant plus que la dose totale étant plus importante, la dose en pourcentage diminue d'autant :

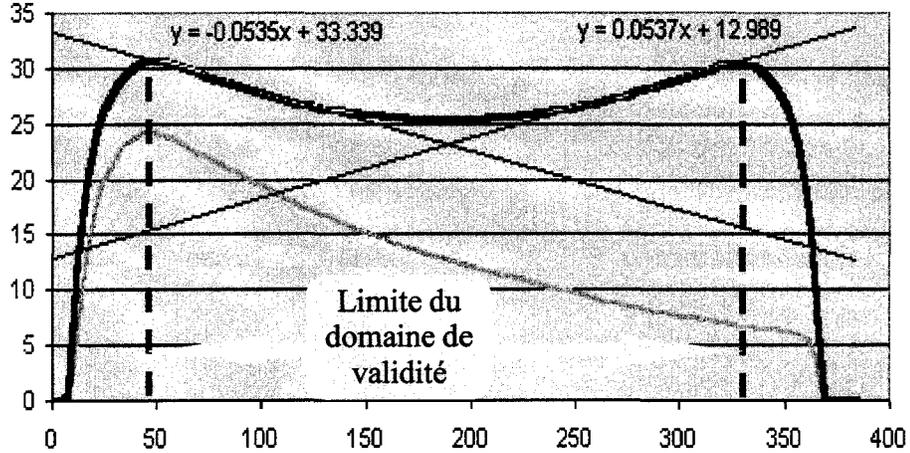


Figure 94 : Profil de dose pour deux faisceaux et limites du domaine de validité.

On obtient des pentes d'environ 0.053Gy/mm, soit une erreur théorique maximale pour un décalage de 10mm, sur le domaine de validité, de 1.8%.

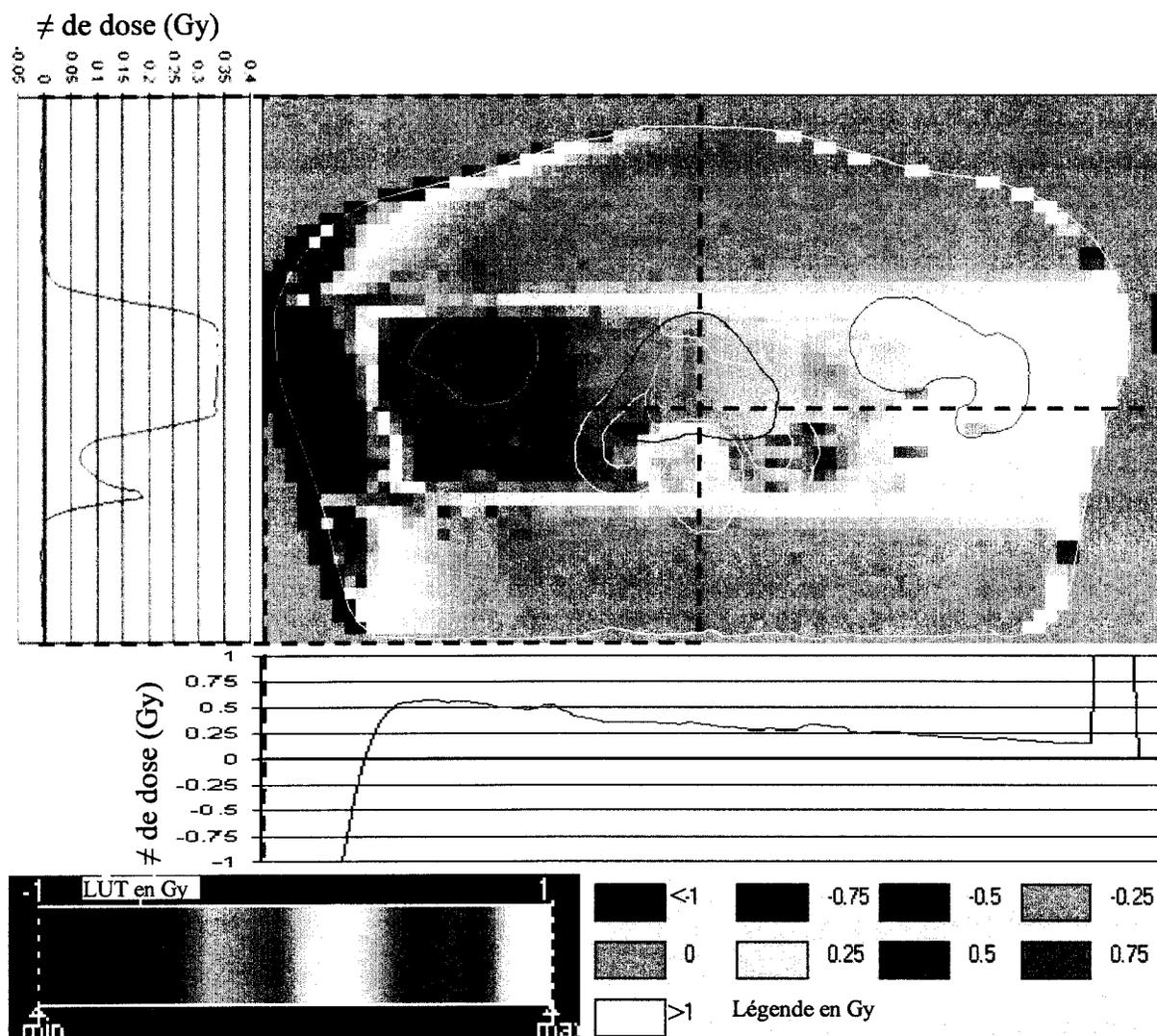


Figure 95 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement parallèle au faisceau, modèle avec décalage de dose pour un seul faisceau.

Avec deux faisceaux opposés, on obtient des erreurs encore plus faibles :

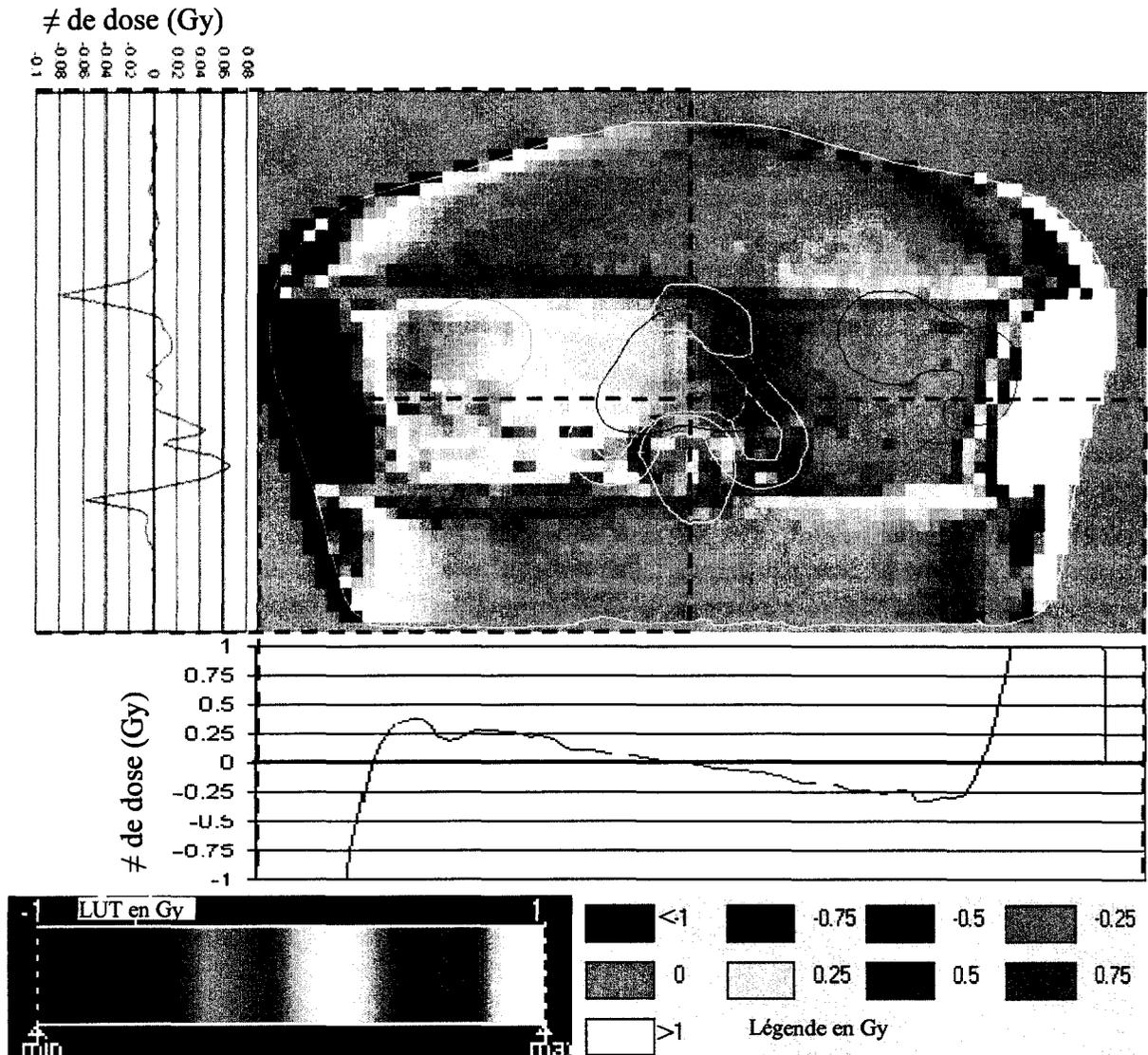


Figure 96 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement parallèle au faisceau, modèle avec décalage de dose pour deux faisceaux.

Pour un faisceau on obtient donc des erreurs qui sont, sur le domaine de validité (environ 25mm à l'intérieur du contour externe, de l'ordre de 0.6Gy pour un seul faisceau, et 0.4Gy quand il y a deux faisceaux opposés.

(3) Plan de traitement complet

Le modèle par translation de dose permet donc d'obtenir des erreurs sur le calcul de dose de moins de 1Gy (déplacement orthogonal au faisceau) et moins de 0.5 (déplacement parallèle au faisceau). On peut aussi vérifier que pour des déplacements ni orthogonaux ni parallèles, on obtient le même ordre de grandeur pour les erreurs. On peut donc supposer que théoriquement le modèle par décalage de dose permet de bien estimer la dose sur un plan de traitement complet.

Expérimentalement, on peut vérifier que notre modèle d'estimation du calcul de dose en reprenant les six plans de traitements décalés utilisé en Chapitre III.A.1.c) Etude de l'effet d'un mauvais positionnement sur la dose reçue par les volumes cibles :

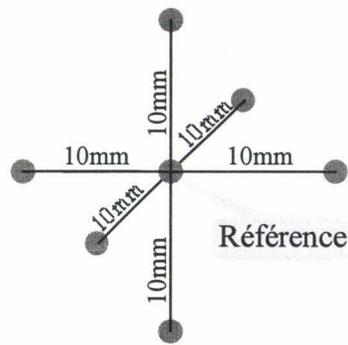


Figure 97 : Position de décalage calculées.

On peut alors comparer, pour les six positions « décalées » :

- Les doses calculées par le logiciel de planification
- Les doses calculées à partir de la dose de référence par le modèle avec translation de dose

On peut ensuite ramener sous forme de volume, le maximum de la norme des six erreurs pour chaque voxel. On observe que comme prévu l'erreur maximale est très élevée (35.5Gy), mais concentrée sur le pourtour du patient, où il n'y a pas de volumes cibles intéressants. Si l'on se concentre sur l'intérieur de ce pourtour, on obtient une erreur maximale d'environ 3Gy (soit 4%) :

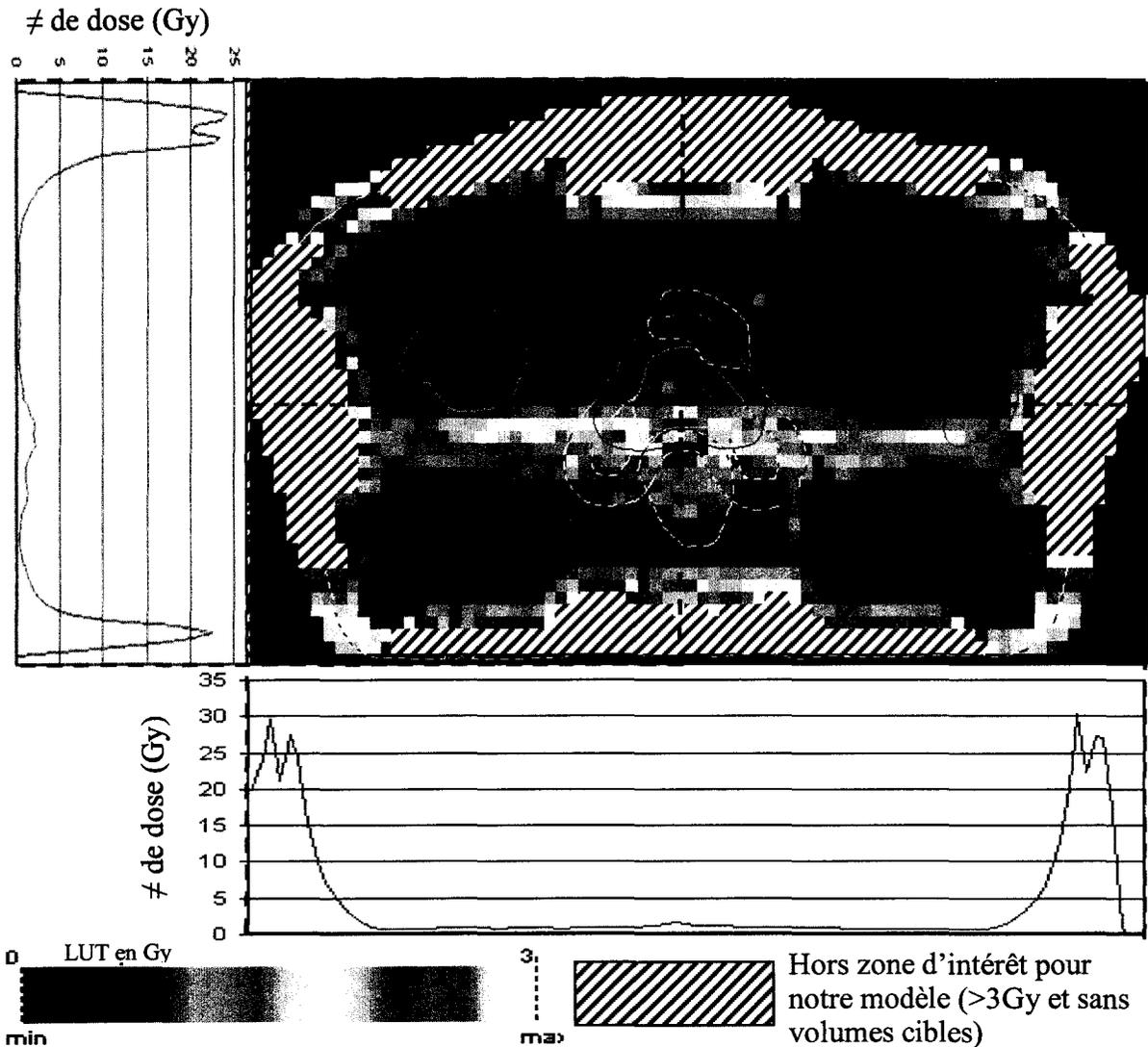


Figure 98 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement parallèle au faisceau.

4. Bilan

Nous pouvons donc simuler la modification de la dose due au décalage du positionnement à quelques pourcents près en effectuant une simple translation de la dose. Ce modèle n'est valable qu'à une distance d'environ 35mm du contour externe du patient, et il ne peut donc pas être appliqué pour les tumeurs superficielles. En revanche il convient parfaitement pour les tumeurs de la prostate que nous allons étudier dans la suite.

L'étude de cas théorique, ainsi que la validation expérimentale sur un patient, permet d'espérer que sur la zone interne à ce pourtour, l'erreur d'estimation de dose reste bien de quelques pourcents (moins de 4%). Cette erreur peut paraître importante pour un calcul de dose, mais notre finalité n'est pas de calculer une dose mais de fournir un nouveau modèle d'évaluation de plan de traitement. Celui-ci se fera à travers des DVH ou le modèle des TCP/NTCP, et ce sont donc des calculs de type intégral sur des volumes cibles comportant plusieurs milliers de voxels. Les erreurs, si elles sont sans biais, auront donc tendance s'annuler. On peut donc commencer par regarder comment se disposent les erreurs :

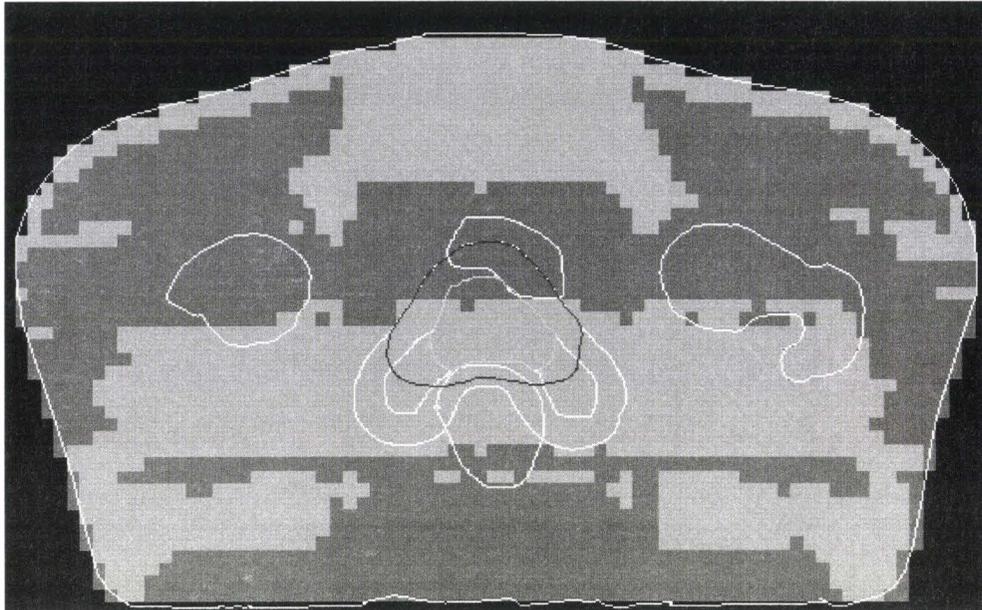


Figure 99 : Répartition des erreurs positive (en rouge) et négative (en vert) pour un décalage de 10mm en y (plan de traitement à neuf faisceaux).

On remarque que les erreurs ne semblent pas réparties aléatoirement, mais sont par zones, ce qui peut faire apparaître des biais et donc fausser les calcul des DVH notamment. Ces biais restent heureusement faibles (moins de 1%) :

	Référence {0, 0,0}	x (haut bas)		y (gauche droite)		z (tête pied)	
		-10mm	+10mm	-10mm	+10mm	-10mm	+10mm
ctv1	73.8	73.89 0.122%	73.74 -0.081%	73.32 -0.65%	74.63 1.125%	73.95 0.203%	73.83 0.041%
ctv2	75.92	75.9 -0.026%	75.75 -0.224%	75.52 -0.527%	76.58 0.869%	75.92 0%	75.97 0.066%
Vessie	52.63	52.64 0.019%	52.48 -0.285%	52.57 -0.114%	52.79 0.304%	52.42 -0.399%	52.82 0.361%
Rectum	57.45	57.39 -0.104%	57.25 -0.348%	56.89 -0.975%	57.76 0.54%	57.23 -0.383%	57.34 -0.191%
tf dt	36.18	36.18 0%	35.95 -0.636%	36.19 0.028%	36.34 0.442%	36.1 -0.221%	36.25 0.193%
tf g	35.02	34.75 -0.771%	35.13 0.314%	35.04 0.057%	35.19 0.485%	34.94 -0.228%	35.1 0.228%

Tableau 41 : Dose moyenne reçue par les différents volumes cibles en fonction du décalage et différence en pourcent par rapport à la dose de référence.

L'évaluation des plans de traitements ne se fait pas par rapport à la dose moyenne mais par rapport aux DVH, sur lesquels l'erreur d'estimation reste minimale, surtout si on présente les DVH sous forme « cumulé », mode de représentation qui est le plus utilisé pour estimer les plans de traitements :

	DVH non cumulé	DVH cumulé
CTV 1		
CTV 2		
Vessie		
Rectum		
Tête fémorale droite		

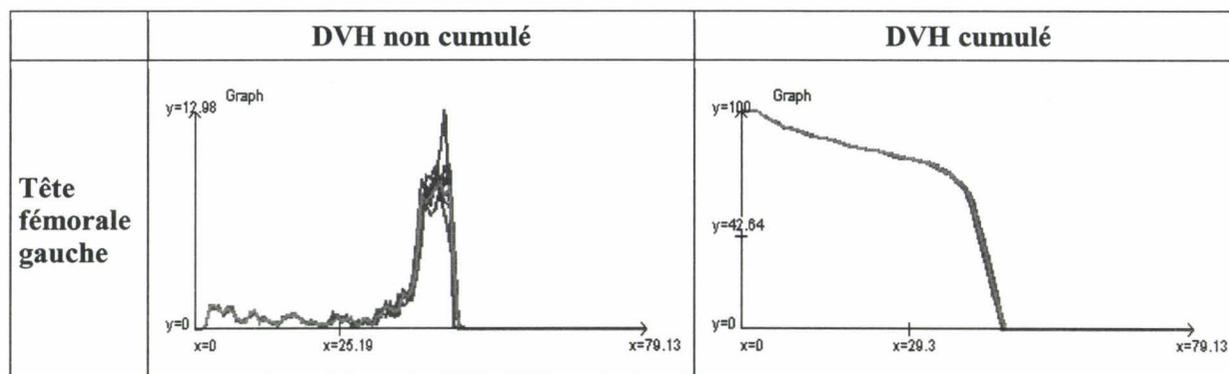


Tableau 42 : Estimation des DVH à partir du modèle avec translation de dose.

En abscisse, dose en Gy ; en ordonnée, pourcentage du volume.

En rouge, le calcul de référence, en bleu les six DVH recalculés à partir des six positions décalées.

C. Nouveau modèle

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons vu l'importance des incertitudes sur la position réelle des volumes cibles quand à l'évaluation du plan de traitement. Notamment pour le cas du cancer de la prostate, du fait de la proximité entre des volumes cibles sains et le volume à traiter (le CTV), et des forts gradients à proximité du CTV, une faible variation de position fait varier la dose moyenne reçue par les organes à risque jusqu'à plus ou moins 50%. Nous avons vu que les principales sources d'incertitudes, et les mieux renseignées dans la littérature pour leur quantification, sont les erreurs de positionnement et de bougé pendant le traitement. Ce sont deux types d'incertitudes différentes qui nécessitent chacune un type de modélisation approprié.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons vu qu'il n'est pas nécessaire de faire calculer au logiciel de planification toutes les dosimétries associées à chaque position possible. Effectuer un simple décalage spatial de la dose en fonction de la position permet d'obtenir une estimation satisfaisante de la dose, du moins pour le calcul de DVH, et sur des volumes cibles éloignés du contour externe du patient.

Dans cette troisième partie nous allons développer un modèle d'évaluation du plan de traitement par DVH intégrant les incertitudes de positionnement et de bougé. Ce modèle prendra comme paramètres :

- le calcul de dose, exporté au format DICOM (RTPLAN et RTDOSE) issu d'un logiciel de planification ;
- le fichier de contours et le scanner, exportés au format DICOM (respectivement RTSTRUCT et CT) ;
- les incertitudes de bougé et de positionnement.

Par rapport au modèle standard d'évaluation par DVH, ce nouveau modèle ne demandera par au médecin de travail supplémentaire, puisque l'on demande en plus uniquement les valeurs des incertitudes de bougés et de positionnement. Il permettra même d'éviter le tracé du ou des PTV.

1. Principes

Les incertitudes sur la position seront classées en deux catégories :

- les mouvements certains: déplacement autour d'une position d'équilibre au cours du traitement (mouvements dûs à la respiration notamment) ;

- les erreurs probabilistes: incertitudes sur la position d'équilibre (donc hors mouvements certains), probabilités d'être à une certaine distance de la position de référence (celle du volume anatomique).

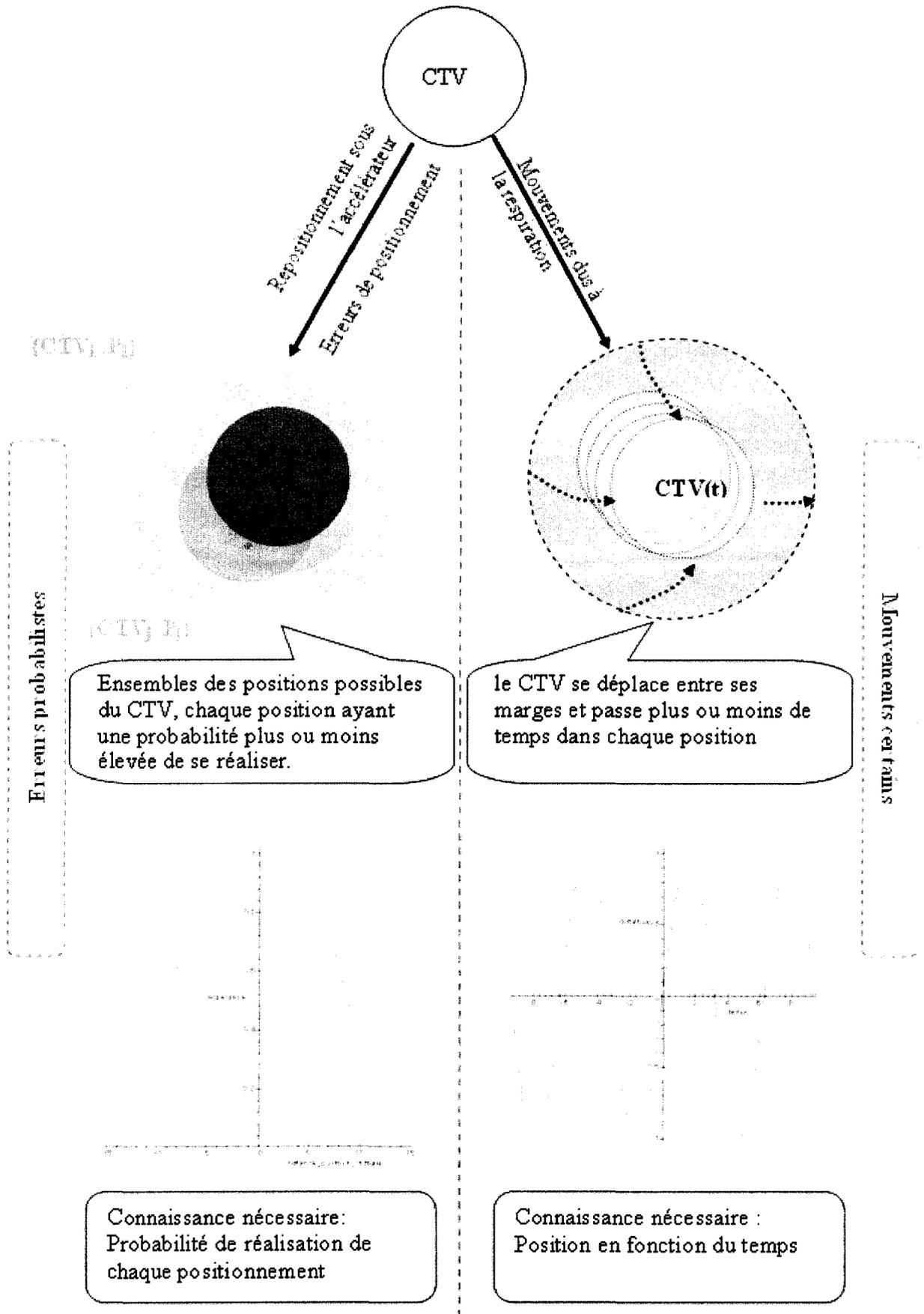


Figure 100 : Les deux modélisation utilisées.

Pour un volume cible V_{Ci}, les erreurs probabilistes seront représentées par une fonction :

$$P_{V_{Ci}} : \delta_x, \delta_y, \delta_z \rightarrow P_{V_{Ci}}(\delta_x, \delta_y, \delta_z)$$

quantifiant la probabilité de réalisation de chaque positionnement en fonction de l'éloignement à la position de référence. Les mouvements certains seront représentés par une fonction du temps :

$$M_{V_{Ci}} : t \rightarrow \begin{cases} x_{V_{Ci}}(t) \\ y_{V_{Ci}}(t) \\ z_{V_{Ci}}(t) \end{cases}$$

décrivant le mouvement du volume cible au cours du temps.

2. Modélisation

a) Calcul de l'incidence de mouvements certains sur un plan de traitement

(1) Mouvements envisagés

On suppose que l'on connaît parfaitement le mouvement du volume cible dans le repère de l'accélérateur, et que ce volume cible est rigide, c'est-à-dire qu'il ne subit pas de déformation (chaque point du volume cible décrit exactement le même mouvement).

On ne considérera que les mouvements de type translation. On laisse donc de côté:

- Les rotations: elles pourraient être éventuellement rajoutées ultérieurement, mais elles sont difficiles à mettre en évidence et à quantifier, donc à court terme elles ne seront pas utilisées. De plus, même si elles apporteraient une meilleure modélisation du mouvement, il n'est pas sûr qu'elles changeraient grand chose au résultat final.
- Les mouvements non rectilignes: *a priori* définitivement, bien que la respiration engendre des mouvements du CTV le long d'une ellipse. On peut se contenter de modéliser ceci comme deux mouvements non synchronisés le long des deux axes de l'ellipse, l'essentiel étant de couvrir l'espace du mouvements avec des probabilités proches de celles du mouvement réel. De plus, les seuls données disponibles sont généralement des amplitudes de mouvements suivants les trois axes x, y et z.

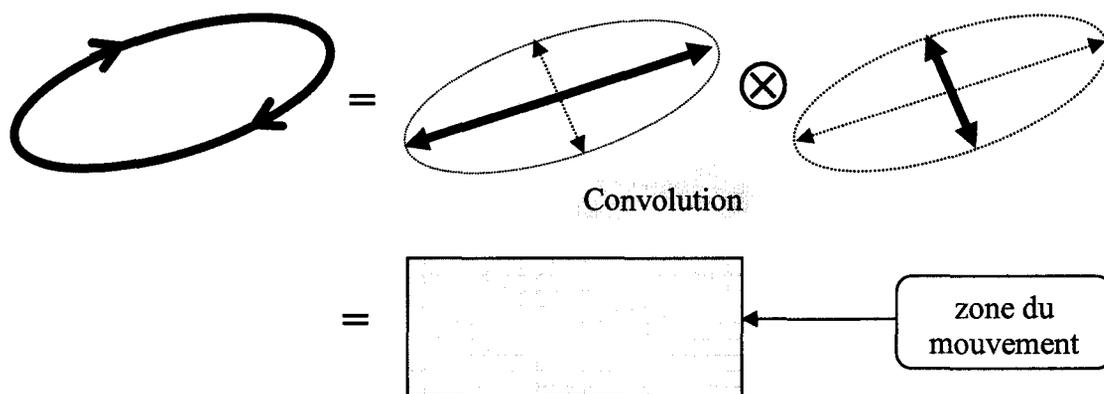


Figure 101 : Modélisation de mouvements complexe (ellipse, etc.) par un ensemble de mouvements rectilignes.

En revanche, même si on ne prend en compte que des mouvements rigides, rien n'interdit de personnaliser le comportement de chaque volume cible, qui peuvent être étudiés

individuellement. Par exemple, plus un volume cible est proche des poumons, plus l'amplitude des mouvements dûs à la respiration est importante.

(2) Cas des mouvements rectilignes

On suppose que l'on peut déterminer parfaitement le mouvement, c'est-à-dire que l'on peut déterminer une fonction « distance à la position de référence en fonction du temps » :

$$\text{dist}_{\text{axe}_i} : t \rightarrow \text{dist}_{\text{axe}_i}(t).$$

En pratique, cette fonction ne pourra bien sûr pas être déterminée de façon précise. Elle pourra seulement être approchée. Par exemple, si on suppose que le mouvement est uniquement dû à la respiration, on peut avoir une bonne approximation de la fonction en connaissant uniquement l'amplitude du mouvement et la forme moyenne de l'inspiration et de l'expiration. Mais l'imprécision de la détermination de cette fonction peut être prise en compte dans les erreurs de positionnement de type probabiliste.

A partir de la fonction $\text{dist}_{\text{axe}_i}$ représentant le mouvement sur un axe, le but est de calculer le temps de présence dans chaque position en fonction de l'éloignement. Par exemple, prenons une fonction de la forme :

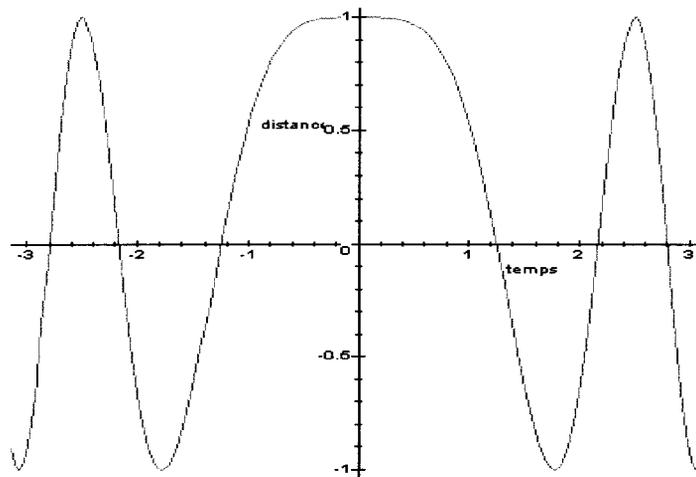


Figure 102 : Fonction de l'éloignement à la position de référence sur un axe en fonction du temps.

Mouvements d'amplitude 20mm (-10mm->10mm).

En réalité, plus qu'un temps de présence, ce qui nous importe est la proportion du temps total passé dans chaque position (ce qui nous permettra d'en déduire la proportion de chaque dose que l'élément de volume étudié reçoit). On remarquera que l'échelle de temps importe peu, si le mouvement est deux fois plus rapide ou plus lent, les proportions de temps passé dans chaque position resteront les mêmes.

On considérera que la période du mouvement reste petite devant le temps total de traitement. On pourra donc se ramener à l'étude d'une seule période. Dans le cas de la respiration on peut éventuellement envisager que le mouvement n'est pas symétrique (par exemple on expire plus rapidement que l'on inspire). Pour décrire la méthode, on considérera néanmoins que le mouvement est symétrique. Si le mouvement n'est pas symétrique, il suffit d'étudier les deux sous parties de la fonction et de sommer les temps de présence ensuite. Pour simplifier on se ramènera aussi à l'étude d'une fonction bijective. La fonction étudiée sera donc du type :

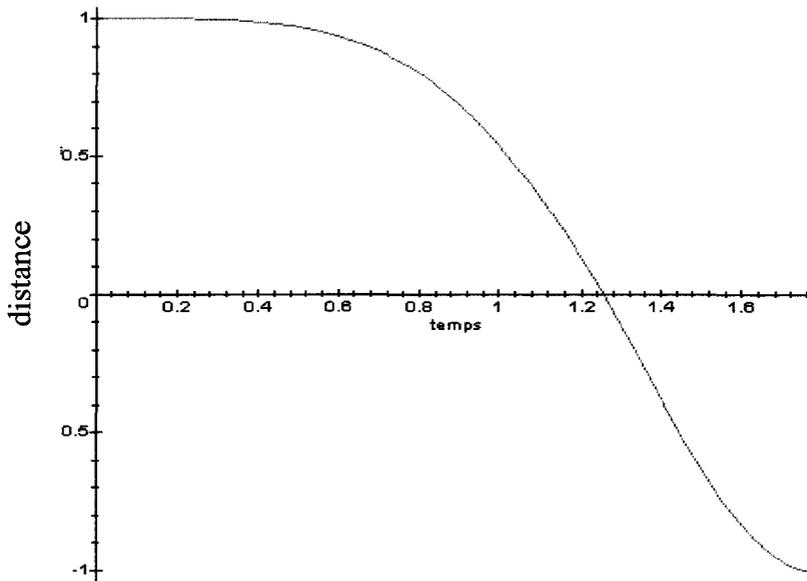


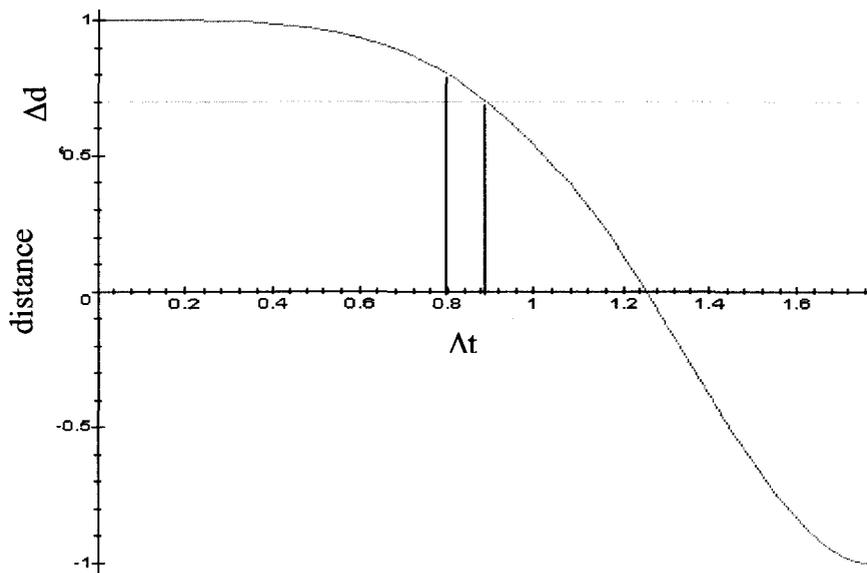
Figure 103 : Fonction $\text{dist}_{\text{axe}_i}$ bijective : l'éloignement sur un axe en fonction du temps.

Mouvement d'amplitude 20mm (-10mm->10mm) et de demie période 1.7 unités de temps.

(3) Evaluation du temps passé dans chaque position

L'objectif étant de connaître quelle dose reçoit chaque voxel de la tumeur, il faut connaître combien de temps passe en chaque point de l'espace d'irradiation chaque voxel de la tumeur. Le mouvement étant rigide, et n'étant qu'une translation le long d'un axe, il suffit d'étudier n'importe quel point de la tumeur.

Connaissant $\text{dist}_{\text{axe}_i}$, la fonction éloignement en fonction du temps, on cherche donc à calculer la densité de présence en fonction de l'éloignement. D'un point de vue informatique, ceci est très aisément faisable en discrétisant l'espace. Afin de vérifier les résultats informatiques, on peut calculer mathématiquement le résultat. La fonction $\text{dist}_{\text{axe}_i}$ étant bijective, la densité de présence est donc la dérivée de l'inverse de $\text{dist}_{\text{axe}_i}$. On peut vérifier ceci en étudiant un petit intervalle Δt :



Si Δt est très petit, et que la fonction est de classe C^1 , on a d'après le développement de Taylor au premier ordre :

$$\text{dist}_{\text{axe}_i}(t + \Delta t) = \text{dist}_{\text{axe}_i}(t) + \frac{\partial \text{dist}_{\text{axe}_i}}{\partial t}(t) \times \Delta t + \sigma(\Delta t)$$

On en déduit alors

$$\Delta d(t) = \frac{\partial \text{dist}_{\text{axe}_i}}{\partial t}(t) \times \Delta t + \sigma(\Delta t)$$

d'où le Δt passé dans un intervalle Δd à une distance d de la position de repos:

$$\frac{\Delta t}{\Delta d}(t) \approx \frac{1}{\frac{\partial \text{dist}_{\text{axe}_i}}{\partial t}(t)}$$

Comme la fonction $\text{dist}_{\text{axe}_i}$ est bijective :

$$\frac{\Delta t}{\Delta d}(d) \approx \frac{1}{\frac{\partial \text{dist}_{\text{axe}_i}}{\partial t}(\text{dist}_{\text{axe}_i}^{-1}(d))}$$

Si $\text{dist}_{\text{axe}_i}$ est par exemple la fonction sinus, on obtient: $\Delta t(d) = \frac{1}{\sqrt{1-d^2}} \times \Delta d$, ce qui permet de valider la version informatique du calcul. On peut donc tracer la densité de présence pour quelques types de fonction $\text{dist}_{\text{axe}_i}$:

$dist_{axe_1}$: distance en fonction du temps

Répartition du temps passé en fonction de la distance

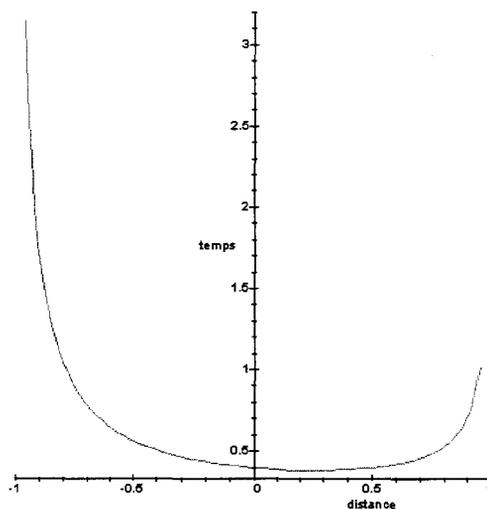
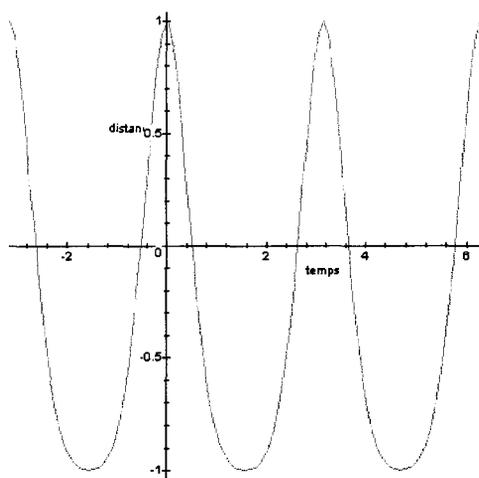
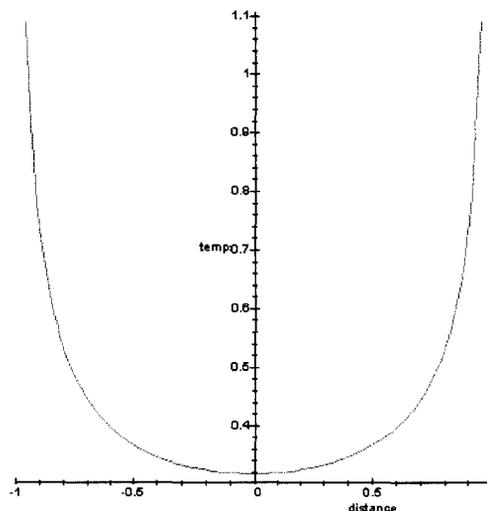
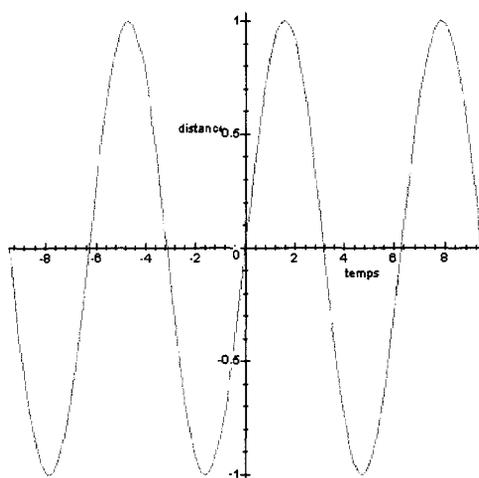


Figure 104 : Calcul de la densité de temps passé en fonction de la position.

(4) Calcul d'un champ de dose équivalent

Pour l'évaluation d'un plan de traitement, ce qui nous intéresse est de savoir quelle dose reçoit effectivement chaque volume élémentaire des volumes cibles considérés. Le mouvement étant considéré comme certain, il n'y a pas d'ambiguïté sur la dose effectivement reçue.

On connaît donc la fonction « inverse » du mouvement, c'est-à-dire le temps passé dans chaque position. Le mouvement étant rigide, on a le même mouvement pour chaque volume élémentaire de la région étudiée.

On remarque qu'il y a équivalence entre un mouvement d'une tumeur dans un champ de traitement fixe et une tumeur fixe dans un champ de traitement « mobile », cela dépend simplement du repère que l'on prend: fixe par rapport à la tumeur ou fixe par rapport à l'accélérateur.

On se place donc dans un repère lié à la tumeur, à un point P, et on observe ce qui se passe. On constate un balayement du faisceau d'irradiation (qui suit le mouvement inverse de celui de la tumeur dans le repère de l'accélérateur).

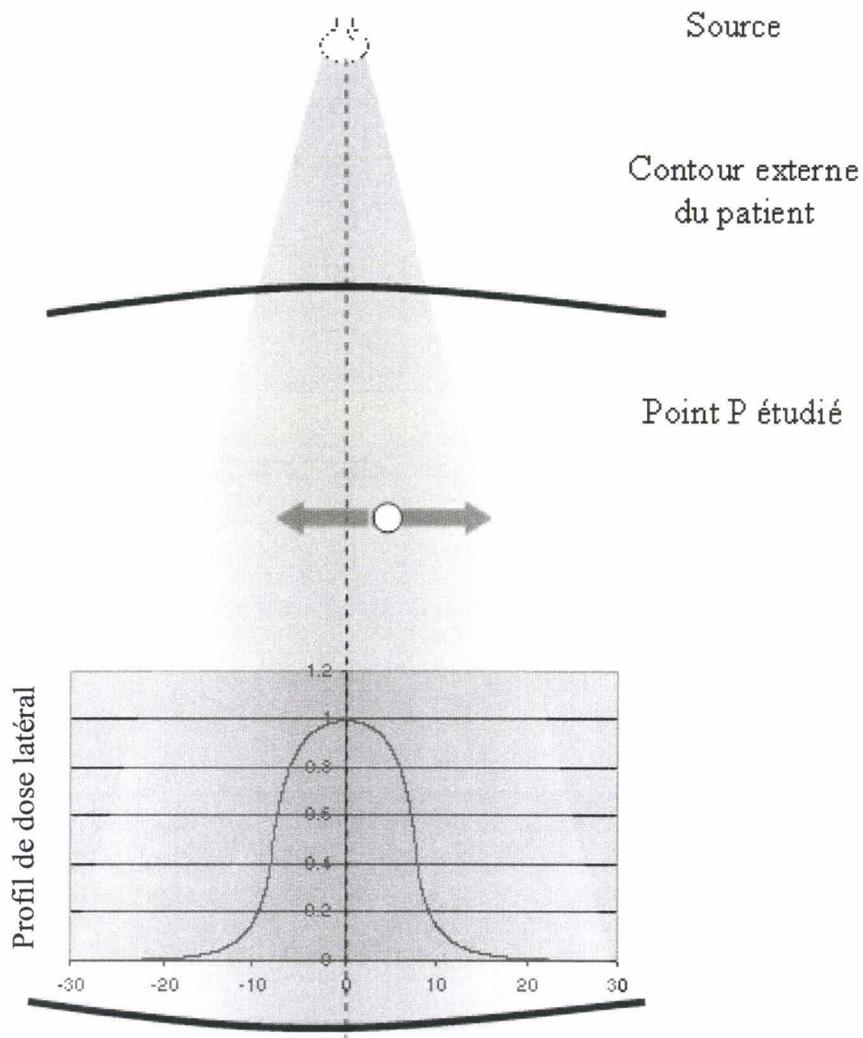


Figure 105 : balayement du faisceau d'irradiation en fonction du mouvement.

Raisonnons en une dimension, pour le mouvement et pour le champ d'irradiation. Si l'on considère un point $P(x)$ quelconque, on peut déterminer le dose dans son voisinage :

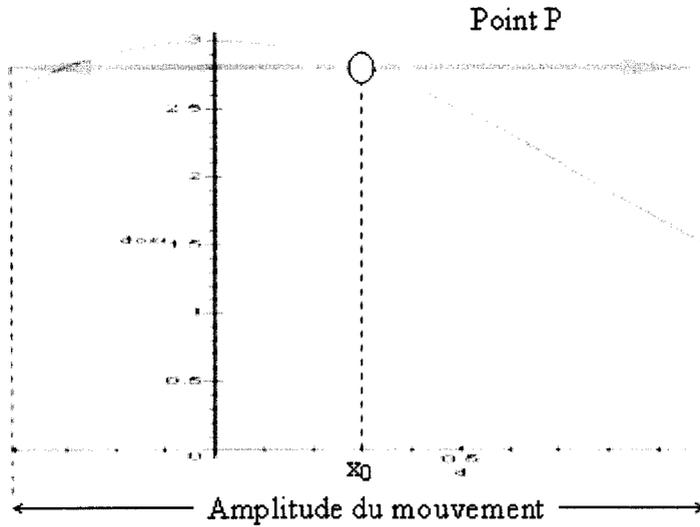


Figure 106 : Dose autour d'un point P d'abscisse $x_0=0.3$.

Le mouvement étant rigide, on connaît le mouvement du point P. Nous avons aussi déjà calculé le temps que passe le point P à chaque distance d de son abscisse d'origine :

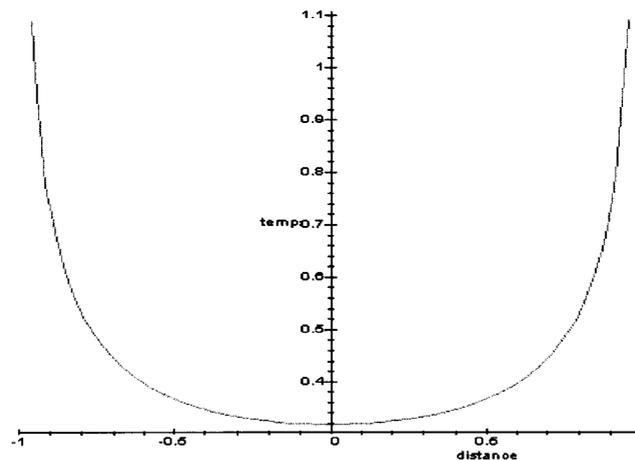


Figure 107 : fonction $\text{temps}\%(d)$.

$\text{temps}\%(d)$: temps passé à la distance d de l'abscisse d'origine pour un mouvement sinusoïdal.

La dose effectivement reçue par le point P d'abscisse x_0 est le produit de convolution entre les deux fonctions:

$$\text{dose}_{\text{eff}}(x_0) = \text{dose}(x_0) \otimes \text{temps}\%(x_0) = \int_{\text{amplitude}}^{\text{mouvement}} \text{dose}(x_0 - x) \times \text{temps}\%(x) dx$$

Ceci étant valable quel que soit le point P, on peut calculer un plan de traitement équivalent intégrant le mouvement. Ceci se généralise aisément en 3D. Si on dispose de l'équation du

mouvement pour chaque axe, on peut calculer la fonction de distribution du pourcentage de temps passé pour chaque axe et faire trois produits de convolution.

On remarque que l'intégration des mouvements certains par cette méthode permet une modélisation de l'influence des mouvements bien plus satisfaisante que le modèle actuel (où le CTV se dilate en PTV), et l'on garde la possibilité d'utiliser les outils standards d'évaluation des plans de traitements.

(5) Mise en application sur une dose virtuelle

Considérons une dose virtuelle sous forme de boule, constituée d'un centre homogène à 70Gy de rayon 20mm, puis une décroissance linéaire jusqu'à 0Gy sur un rayon de 10mm :

$$d(r) = \begin{cases} 70\text{Gy} & \text{si } r < 20 \\ 210 - 7r & \text{si } r \in [20...30] \\ 0\text{Gy} & \text{sinon} \end{cases}$$

La dose est donc totalement symétrique de centre {0 ; 0 ; 0}. Si on effectue une coupe centrale de cette dose, on obtient les représentations suivantes :

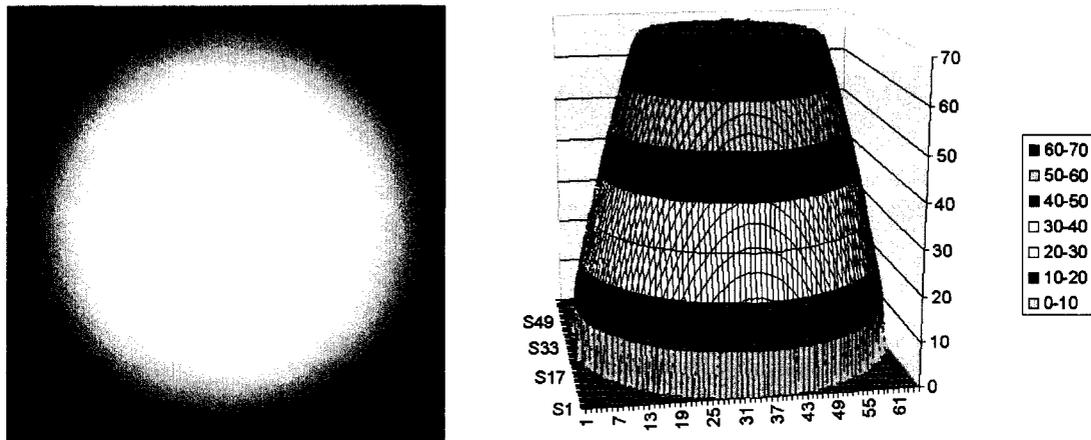


Figure 108 : Coupe centrale de la dose utilisée.

Valeur 70Gy sur un rayon de 20 puis décroissance jusqu'à 0.

On utilise le même mouvement sur les trois axes. La fonction est une sigmoïde prolongée par deux plateaux. Ceci peut être une fonction simplifiée de la respiration : un mouvement avec un point mort haut et un point mort bas.

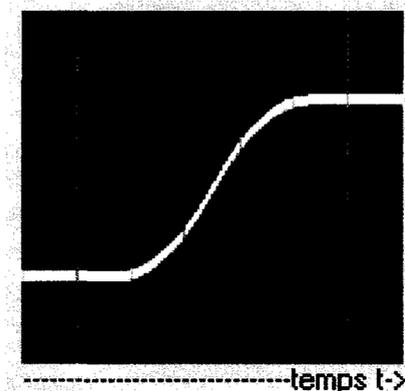


Figure 109 : Fonction du mouvement utilisé.

Mouvement identique pour chaque axe.

A partir des trois courbes de mouvements, on peut donc calculer la proportion de temps passé dans chaque position. On représente ci-dessous une coupe centrale du volume obtenu

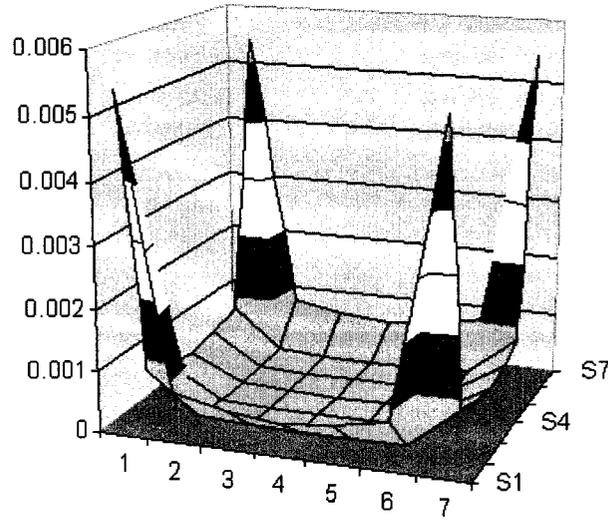


Figure 110 : fonction temps%(x,y,0).

Temps de présence en fonction de la distance (x=0; y=-3->3; z=-3->3).

La dose équivalente obtenue est alors le produit de convolution de la dose originale par la répartition du temps de présence calculée ci-dessus. On obtient donc un lissage de la dose originale :

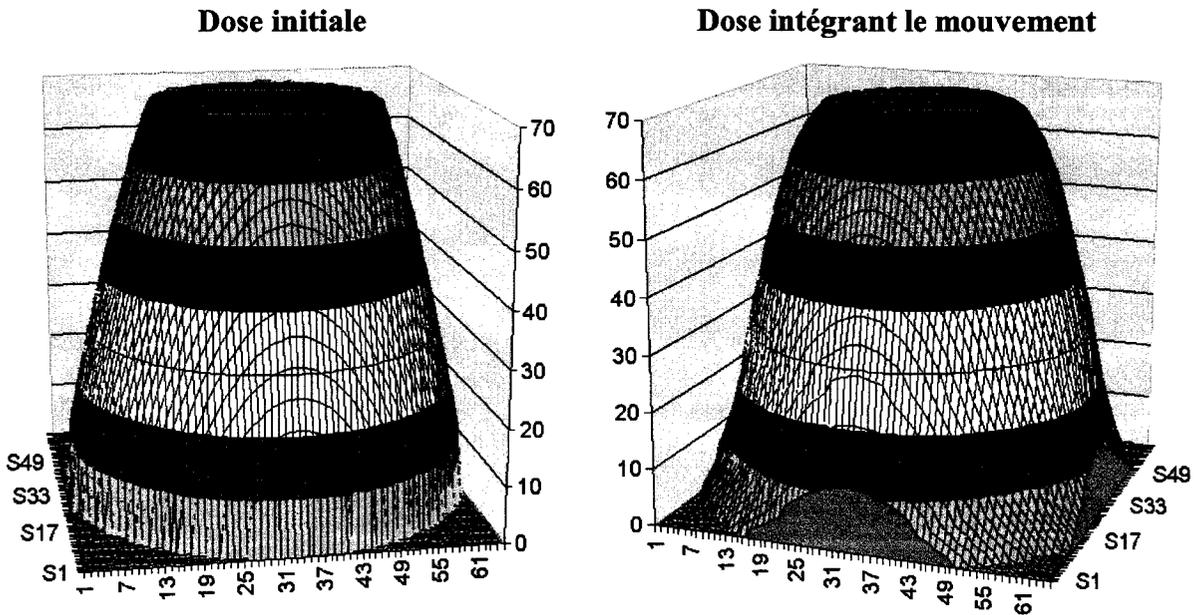


Figure 111 : Dose initiale et dose intégrant le mouvement.

b) Prise en compte des incertitudes de positionnement dans un plan de traitement

Nous avons vu comment prendre en compte les mouvements certains dans un plan de traitement. Leur influence sur un plan de traitement revient à effectuer un filtre passe bas sur la dose. Mais s'il est possible dans certains cas de se servir de ce premier modèle, quand les mouvements sont de même forme pour l'ensemble des patients (la respiration), la majorité des incertitudes sur la position ne peuvent pas être pris en compte de cette façon. De plus, la fonction quantifiant le mouvement certain ne peut être exacte. L'imprécision de cette prévision du mouvement doit être prise en compte.

Aussi précis soient les modèles que nous pouvons créer, il restera toujours une part d'incertitude que nous pourrions au mieux connaître que de manière statistique. Ces incertitudes peuvent conduire à un risque qu'il faut savoir estimer. La méthodologie que nous proposons vise à mettre en évidence et à quantifier les conséquences d'incertitudes sur le positionnement que l'on ne peut modéliser plus que leur évaluation statistique.

(1) Principes

Dans la méthode que nous proposons, la donnée que l'on doit connaître est le risque d'erreur de positionnement en fonction de la distance : quel que soit, $\{x,y,z\}$, savoir quel est la probabilité que le patient (ou le volume cible considéré) soit translaté de $\{dx,dy,dz\}$:

$$p : x,y,z \rightarrow p(x,y,z)$$

Comme dans le cas précédent, nous ne considérerons que des transformations rigides. Partant du principe qu'il vaut mieux un modèle simple, robuste et validé qu'un modèle complexe et difficile à identifier, nous ne prendrons pas non plus en compte les rotations, qui sont très peu renseignées dans la littérature, difficiles à mesurer en pratique et qui *a priori* n'apporteraient à court terme pas grand chose. Les cas des différents volumes cibles pouvant être étudiés individuellement, comme pour la prise en compte de mouvements certains, rien n'empêche de prendre un comportement différent par volume cible. Par exemple, la position de la prostate dépend du remplissage de la vessie alors que la position des têtes fémorales n'en dépend pas (repérage par marqueurs externes).

Pour expliquer les principes du raisonnement, nous nous placerons une fois de plus en une dimension, pour un volume cible. On considère donc que l'on a pu estimer la courbe de probabilité d'erreur de positionnement. On a donc $p(x, y, z)=p(x)$ (en une dimension) par exemple de la forme :

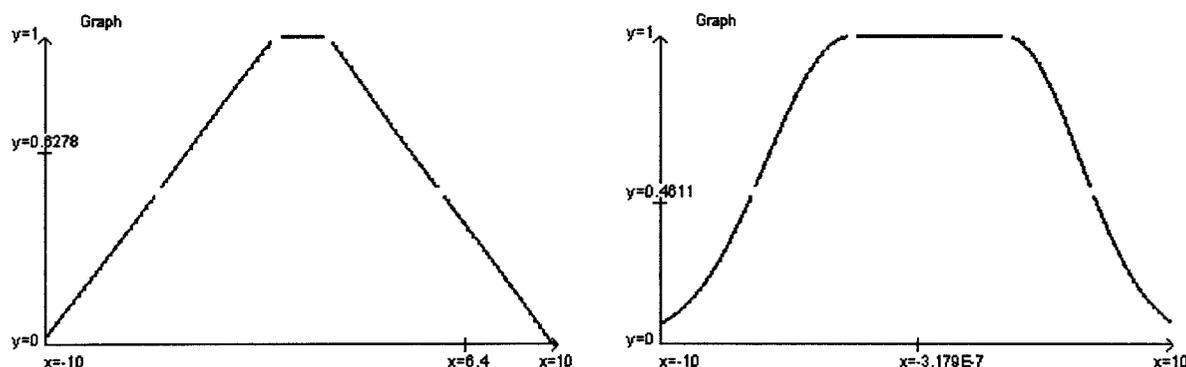


Figure 112 : Probabilité d'erreur de position en fonction de la distance à la position de référence.

Exemple d'un trapèze et de deux demies gaussiennes séparées par un plateau.

En pratique, à défaut d'avoir pu faire des mesures, nous nous baserons sur les données de la littérature qui présentent uniquement une moyenne et un écart type. Nous utiliserons donc plutôt de simples gaussiennes.

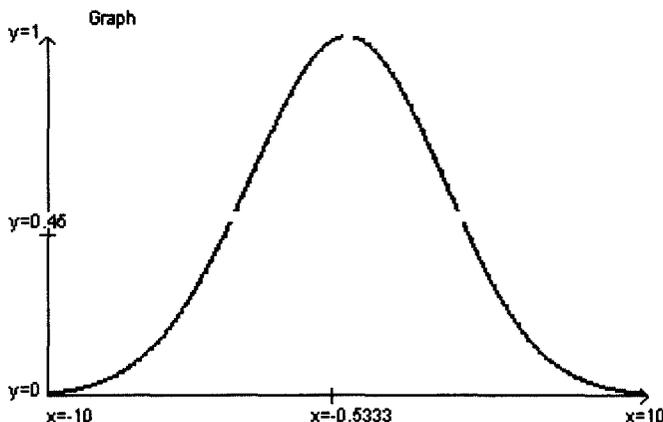


Figure 113 : Probabilité d'erreur de position en fonction de la distance à la position de référence représentée par une simple gaussienne.

La seule information que l'on connaît est la probabilité de réalisation de chaque positionnement. On peut donc évaluer dans chaque position possible le plan de traitement, mais on ne peut pas aller plus loin.

Pour les CTV, dans les plans de traitements testés, on a vu qu'il y avait peu de différence sur la dose reçue (les DVH) en fonction du positionnement, du fait des marges de sécurité (le PTV) utilisées. En revanche pour les organes à risque, on a vu que la dose reçue pour la vessie pouvait varier de plus ou moins 50% pour une erreur de positionnement de l'ordre du centimètre. Or on peut difficilement quantifier le risque associé à chaque situation, surtout que l'importance accordée aux séquelles dépendent du patient (voir Chapitre I.C.2.c)). De plus les seules relations connues et utilisées sont des couples dose-volume qui ne sont pas simples à manipuler. D'une part il en existe peu (un ou deux pour la vessie), et d'autre part ils sont peu discriminants vis-à-vis des séquelles possibles. On pourrait utiliser éventuellement les facteurs NTCP, mais ceux-ci sont encore en cours d'évaluation médicale. De même, pour les volumes cibles pathologiques, on a vu qu'il n'y avait pas vraiment de linéarité dans les conséquences de l'irradiation (voir Chapitre I.D.3.c)(1)).

Nous sommes donc amenés à traiter individuellement la réalisation des données, puis à trouver une méthode pour synthétiser les résultats en vue de nous permettre de les interpréter. D'un point de vue informatique, il faut discrétiser l'espace des positionnements possibles. Si l'on utilise 10 intervalles sur chaque axe, cela revient à étudier $10 \times 10 \times 10 = 1000$ cas possibles. Le calcul des DVH associés à quelques milliers de plans de traitement est assez rapide (quelques dizaines de secondes), mais il faut ensuite traiter les DVH obtenus en vue de leur interprétation. La première approche est de calculer l'enveloppe de l'ensemble des DVH, ce qui nous donnera une « DVH_{\min} » et un « DVH_{\max} », puis éventuellement un DVH moyen pondéré par les statistiques de réalisation de chaque DVH.

L'objectif est en fait de faire un lien avec les méthodes d'interprétation actuelles, avec l'utilisation de point de contrôle dose volume pour noter les DVH. Notons qu'étant donné que pour le CTV il y a peu de différence de DVH en fonction du positionnement, on s'intéressera surtout à l'évaluation des DVH des organes à risque.

Nous verrons comment interpréter les résultats obtenus à partir d'exemples sur des plans de traitement réels.

(2) Application sur un plan de traitement virtuel

On applique la dose intégrant le mouvement sur un CTV. Pour le CTV on utilise une boule de rayon 24mm. La dose utilisée était, avant le calcul de la dose intégrant le mouvement, une boule de 30mm composée d'un centre de 20mm de diamètre à 70Gy puis d'un dégradé linéaire jusqu'à 0Gy :

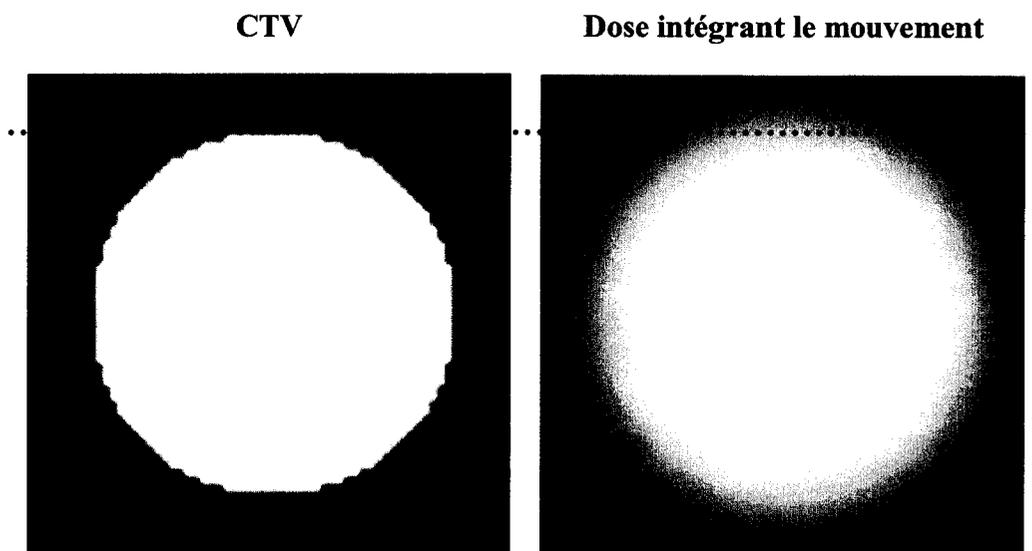
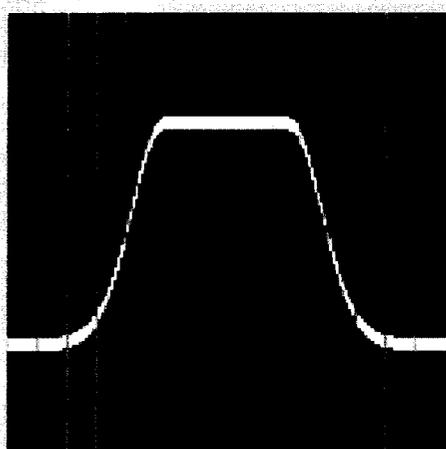


Figure 114 : CTV et dose intégrant le mouvement.

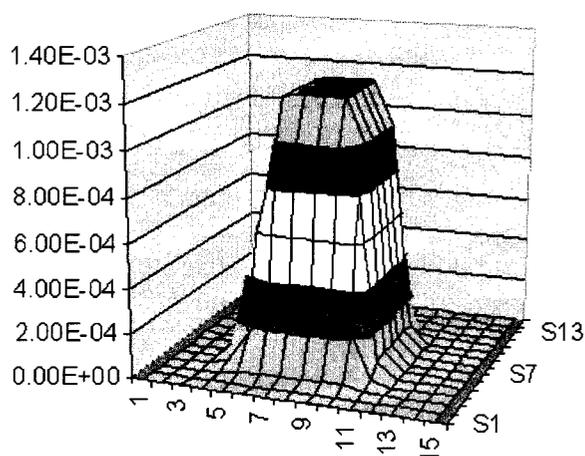
Comme probabilité de réalisation d'un positionnement en fonction de la distance, on utilise la courbe suivante pour les trois axes, dont on effectue un produit de convolution:

Probabilité suivant un axe

Convolution des trois fonctions de probabilité



Deux demies gaussiennes de variances 2.75 séparées par un plateau de 10mm

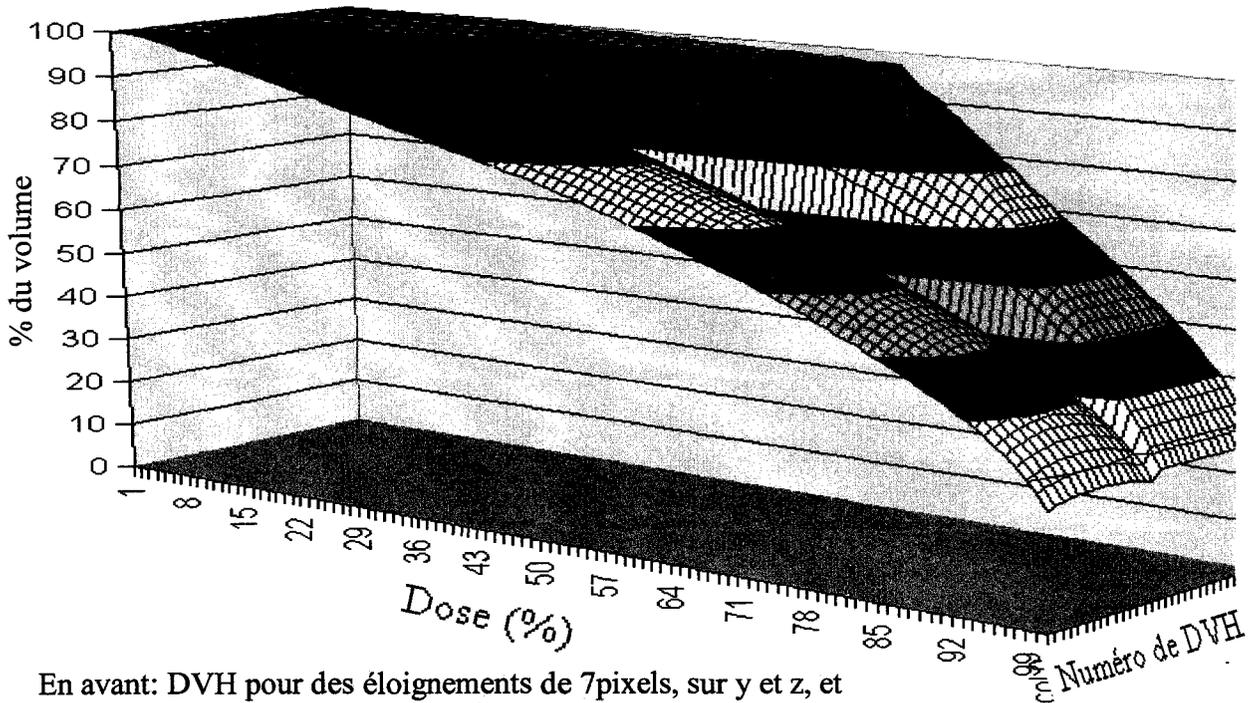


Coupe centrale du volume obtenu

Figure 115 : Probabilités d'erreurs de positionnement.

La discrétisation de la courbe de probabilité se fait sur 15 pixels, ce qui fait au total dans le volume de convolution 3375 voxels, et autant de DVH à calculer. Dans ce cas, comme on a

pris des doses, volumes cibles et fonction de probabilités bien symétriques on peut se contenter de n'en représenter que quelques uns pour se faire une idée de l'ensemble des DVH :



En avant: DVH pour des éloignements de 7pixels, sur y et z, et donc 15 DVH en fonction de l'éloignement sur x
 En arrière : DVH pour des éloignements de 0pixels, sur y et z, et donc 15 DVH en fonction de l'éloignement sur x

Figure 116 : DVH en fonction de l'erreur de positionnement obtenus.



Numéro de DVH

On peut aussi calculer l'enveloppe des DVH ainsi que le DVH moyen pondéré par les probabilités de réalisation de chaque DVH :

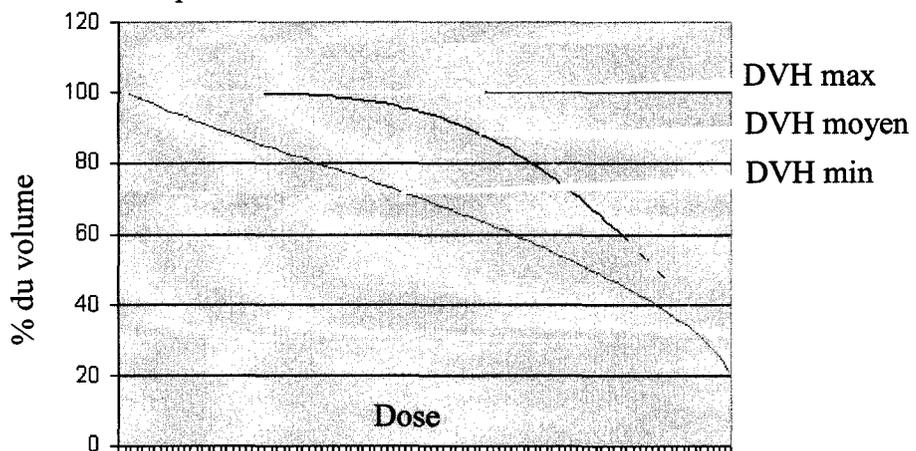


Figure 117 : DVH_{min} , DVH_{max} et DVH_{moyen} .

On observe une grande différence entre les DVH. Ces différences ne se retrouveront pas en pratique sur des plans de traitement réels pour les volumes cibles pathologiques, du fait des marges utilisées, mais seront en revanche largement aussi étendues pour les organes à risque.

(3) *Evaluation de l'ensemble des DVH*

Après avoir calculé l'enveloppe de l'ensemble des DVH, connaissant la probabilité de réalisation de chaque DVH (qui est la probabilité de réalisation de chaque position), on peut tracer des courbes f_p , fonction de la dose, telle que pour chaque dose d , p pourcents des DVH se trouve en dessous :

$$f_{p \in [0\% \ 100\%]} : d \in [dose_{min} \ dose_{max}] \rightarrow f_p(d) = v \quad tq \quad \sum_{E_{DVH}(v,d)} p(DVH_{x,y,z}) \leq p$$

où $E_{DVH}(v, d)$ est l'ensemble des DVH défini par :

$$E_{DVH}(v, d) = \{ DVH_{x,y,z} \quad tq \quad DVH_{x,y,z}(d) \leq v \}$$

On peut ainsi par exemple tracer $f_{25\%}$ et $f_{75\%}$:

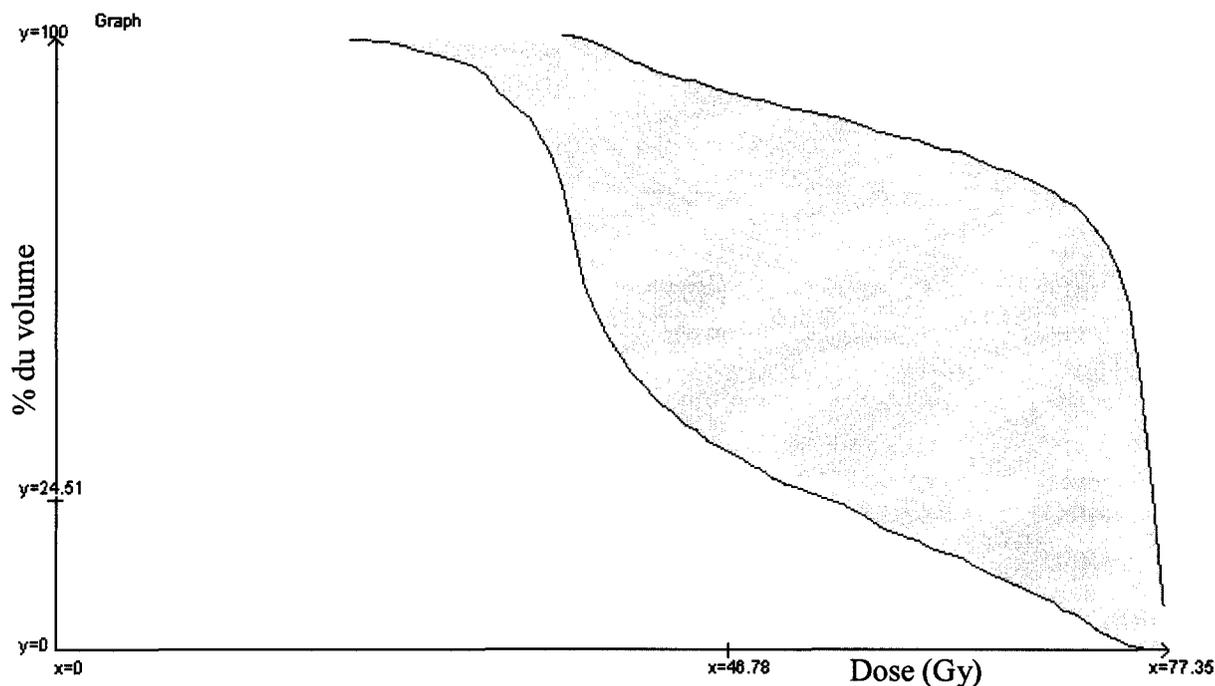


Figure 118 : Représentation de l'enveloppe des DVH et des limites $f_{25\%}$ et $f_{75\%}$.

On peut aussi pour aider à visualiser comment se répartissent les DVH, tracer une carte des probabilités. On dessine une image où pour chaque pixel (v, d) , le niveau de gris correspond à $f_p(d)$. Pour aider à visualiser les courbes de niveaux, plutôt que d'afficher directement un niveau de gris, on peut appliquer une LUT rouge vert (rouge pour $p \in [0,50]$ et vert pour $p \in [50,100]$) :

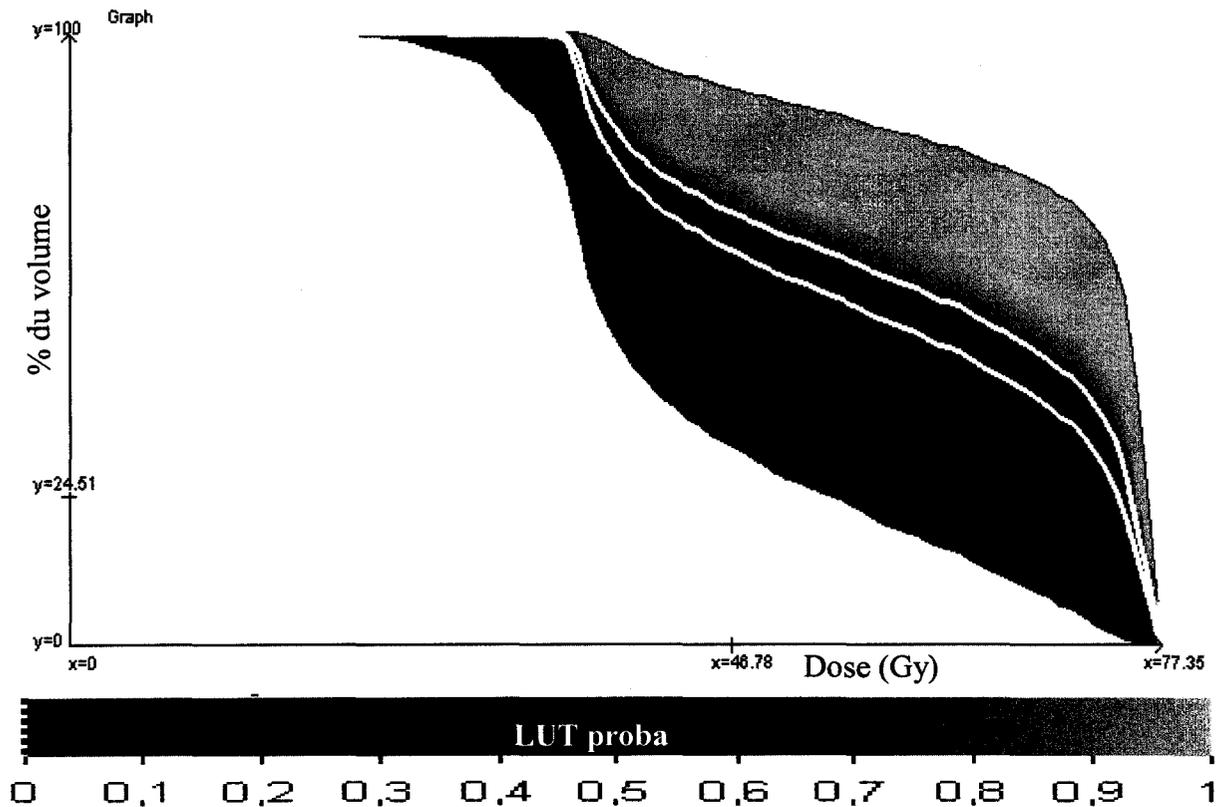


Figure 119 : Représentation de l'enveloppe des DVH avec utilisation d'une LUT et des limites $f_{25\%}$ et $f_{75\%}$.

En pratique, pour p proche de 0 (respectivement proche de 100%), les DVH se retrouvant en dessous (respectivement au dessus) de f_p sont ceux correspondant à des positions extrêmes. Si comme courbe de répartition de probabilité on utilise des gaussiennes, les probabilités de réalisation de ces DVH sont extrêmement faibles, d'autant plus que l'on fait le produit des trois gaussiennes. De plus, la surface de l'enveloppe des DVH correspondant à ces DVH extrêmes peut être importante. Cette partie de l'enveloppe des DVH (large mais ayant une très faible probabilité de se réaliser) est peu significative. En pratique, les limites de 1 à 2% et de 98 à 99% correspondent à ces zones peu significatives. On peut donc choisir de couper l'enveloppe des DVH par les courbes $f_{2\%}$ et $f_{98\%}$:

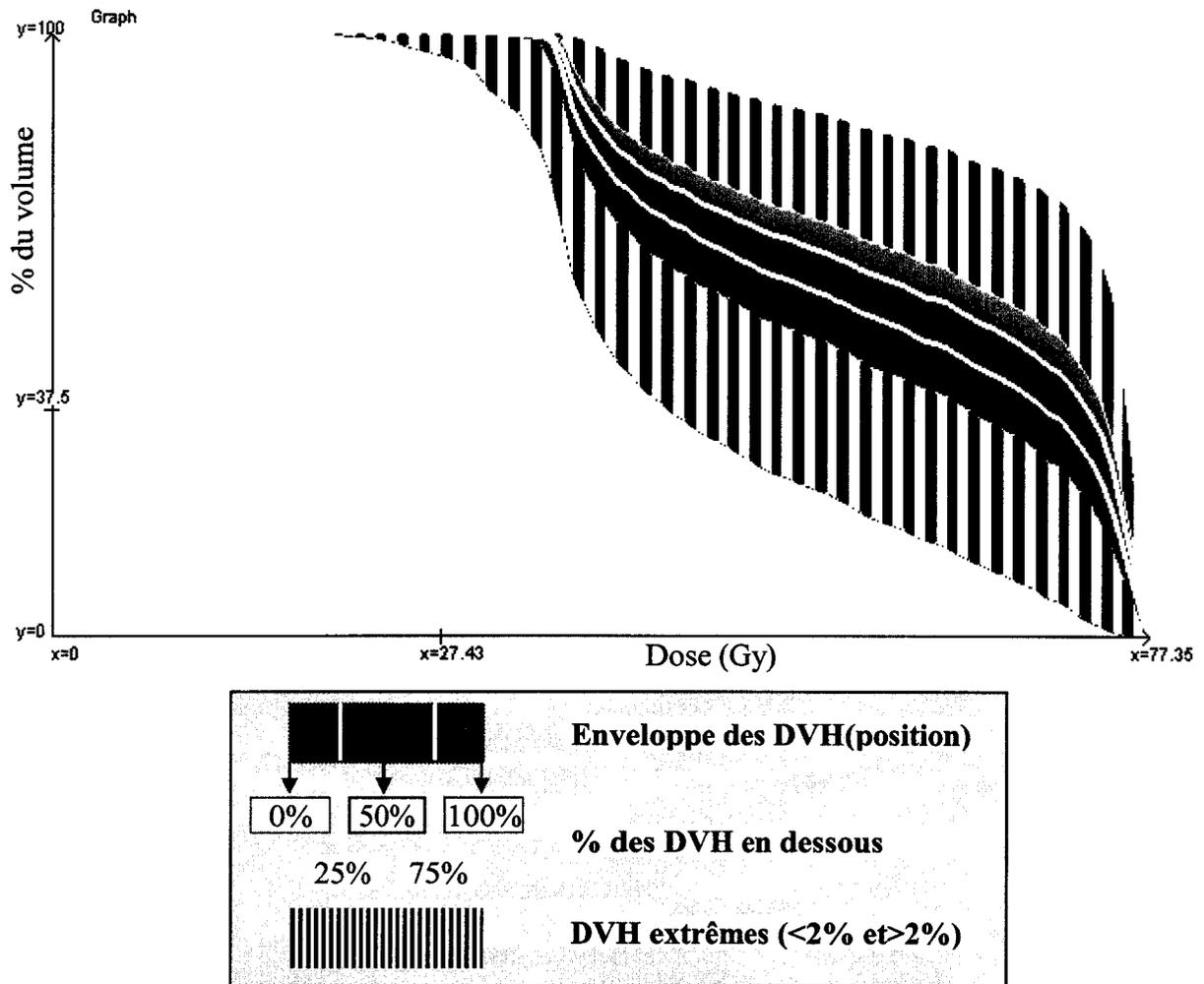


Figure 120 : Représentation de l'enveloppe des DVH, coupé de la zone non significatives, avec utilisation d'une LUT et des limites $f_{25\%}$ et $f_{75\%}$.

La technique des DVH est un moyen pour condenser une information 3D difficilement interprétable pour un opérateur humain en une information monodimensionnelle. Cette réduction se fait par rapport à ce que l'on sait de la relation entre un tissu et le rayonnement: les relations pronostiques sont généralement des couples dose-volume. L'interprétation des DVH se fait donc à partir de ces couples. Cette nouvelle technique de DVH permet de continuer d'utiliser cette technique d'évaluation, mais on peut surtout aller plus loin : on est capable d'évaluer la probabilité pour que le plan de traitement respecte ou non ces couples doses volumes (en supposant la validité des courbes de probabilités utilisées). Par exemple lors de la définition de plan de traitement, pour le rectum on essaye de vérifier deux couples de contrôle :

- 50Gy sur moins de 66% de volume
- 70Gy sur moins de 30% du volume

Sur nos DVH, on trouve que les courbes de niveaux de l'enveloppe des DVH qui passe par ces deux points sont respectivement $f_{45.5\%}$ et $f_{88.9\%}$:

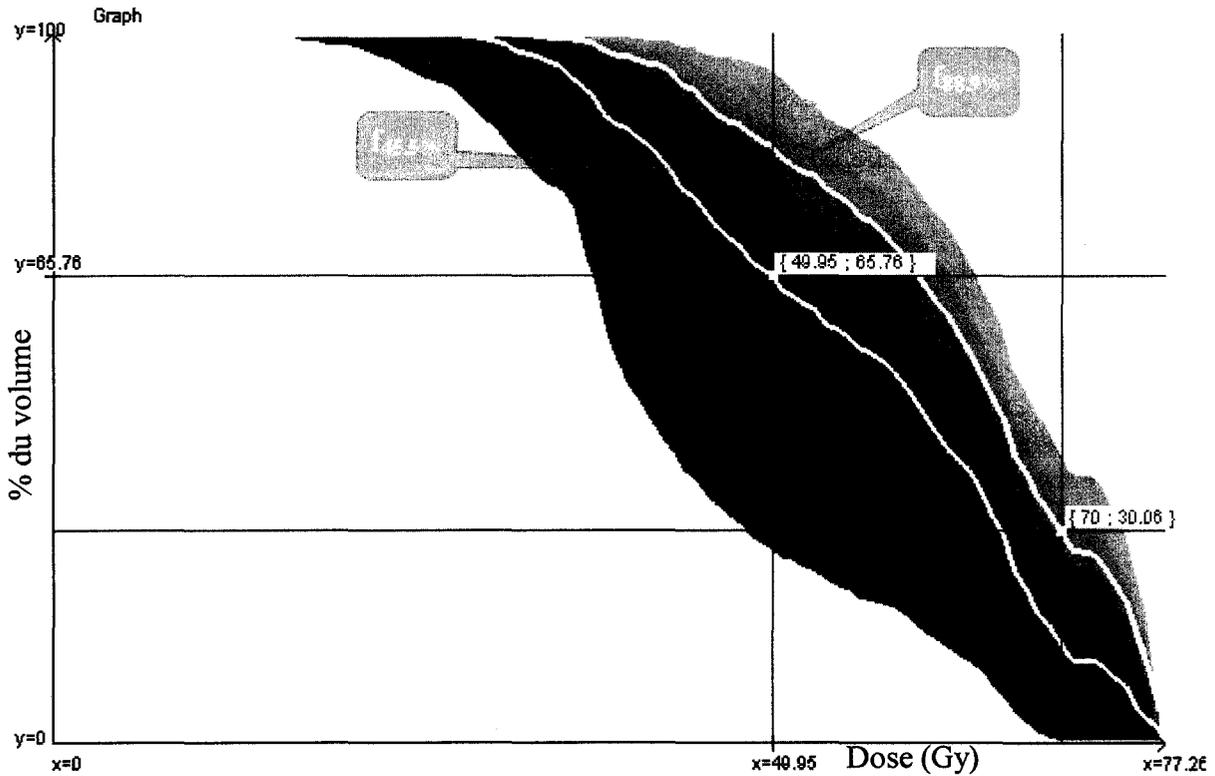


Figure 121 : Enveloppe des DVH pour le rectum, avec les deux points de contrôle (point jaune, étiquette gris clair) et les courbes de niveaux associées (grises).

On en déduit que le point de contrôle P_1 {50Gy – 66%} a 54.5% de probabilité de ne pas être respecté, et le point de contrôle P_2 {70Gy – 30%} a 11.1% de probabilité de ne pas être respecté. Connaissant les risques de complication en fonction ou non du respect du point de contrôle, en première vue on pourrait en déduire une estimation du taux de complication estimée pour chaque point de contrôle :

Point de contrôle	Le plan de traitement respecte le point de contrôle (probabilité)	Probabilité de complication mesurée pour chaque cas	Taux de complication calculé en fonction du point de contrôle
P_1 {50Gy – 66%}	Non (54.5%)	39%	20.7%
	Oui (45.5%)	7%	
P_2 {70Gy – 30%}	Non (11.1%)	30%	6.2%
	Oui (88.9%)	7%	

Figure 122 : Evaluation du risque de complication.

On observe que l'on a deux sources d'informations (les deux points de contrôle) qui sont discordantes (6.2% de complications contre 20.7%). Ce mode de calcul est bien sûr beaucoup trop simpliste, notamment car il ne prend pas en compte la répartition des DVH n'est pas la même dans nos DVH enveloppe et dans ceux ayant servi dans la littérature à mesurer les taux de complications. Il faudrait une meilleure discrétisation de l'espace en couples doses-volumes pour pouvoir obtenir des résultats valides.

Il faudrait aussi sans doute faire ces hypothèses :

- Nous venons de voir qu'il y a une grosse incertitude sur le calcul des DVH, due à l'incertitude de position. Les probabilités de complication en fonction des points de

contrôle ont donc été mesurées sur des données très incertaines. Il faut donc au moins avoir un grand nombre de patients, et supposer au minimum qu'il n'y a pas de biais sur le calcul des DVH (condition non suffisante).

- De plus, s'il l'on observe par exemple le point de contrôle P_1 (50Gy), on observe que l'on a un ensemble continu de données (de 0% à 100%) et une limite binaire (66%). Pour que les probabilités de complications de part et d'autre de cette barrière correspondent entre celles mesurées et celle que l'on veut calculer, il faut que la répartition des données ayant servi aux mesures et celles de nos DVH soient semblables.

Le taux de complication calculé ne peut donc servir, à défaut de possibilité de valider à court terme la méthode, que d'indicateur (échelle relative pour comparer différents plans de traitement). On observe d'ailleurs que dans le cas du rectum, on a deux indicateurs (correspondant aux deux points de contrôle) qui ne sont pas en accord : 6.2% de complications contre 20.7%. Ils pourraient servir d'échelle absolue si l'on avait plus de mesures sur les taux de complications.

3. Utilisation de la méthodologie proposée sur des cas réels

Nous allons utiliser les principes de prise en compte des incertitudes développés dans ce chapitre pour deux localisations de tumeurs, le poumon et la prostate. Ces deux localisations diffèrent en effet quand aux types d'incertitudes rencontrés sur la position :

- Pour les tumeurs pulmonaires, la majeure partie des incertitudes est due à la respiration (utilisation *a priori* de la modélisation utilisant les mouvements certains).
- Pour les cancers de la prostate, la respiration a beaucoup moins d'importance. L'essentiel des incertitudes sur la position ne pourront donc être connues que de manière statistique (utilisation *a priori* de la modélisation utilisant les incertitudes de positionnement statistiques).

Le cas du poumon sera développé plus succinctement. D'une part parce que la modélisation utilisant les mouvements certains (et la convolution entre la dose et le mouvement) donne des résultats simples à interpréter et prêtant peu à discussion. D'autre part parce que les études portant sur la détermination des incertitudes de positionnement moins fréquente que dans le cas de la prostate.

D'autres auteurs ont utilisé une nouvelle modélisation de la prise en compte des erreurs de positionnements. Dans le cas de la prostate, [Mageras 1996] utilise plusieurs CT, et sélectionne deux plans de traitement correspondants au pire cas et au cas le plus favorable, puis les affiche avec le plan de traitement standard. [Craig 2005] utilise un modèle de type convolution (ce qui correspond dans notre modélisation à la prise en compte des erreurs de bougés et non de positionnement), avec des marges de 1cm.

En dehors du tracking ([Shimizu 2001]), la prise en compte des erreurs de bougé est aussi de plus en plus étudiée. [Allen 2004] étudie une modélisation du mouvement et en déduit que l'ajout de marges n'est pas une méthode optimale. [Sundaram 2005] effectue une modélisation de l'élasticité du poumon et [Rietzel 2005], grâce à l'acquisition de données 4D, effectue un calcul de dose en présence de la respiration.

Mais à notre connaissances, personnes n'utilise une modélisation prenant en compte à la fois l'erreur de positionnement (plusieurs DVH) et l'erreur de bougé (convolution). [Craig 2005] utilise aussi les facteurs TCP/NTCP comme outil d'évaluation des plans de traitements, ce qui fait partie dans notre cas des perspectives.

a) Cas de la prostate

Les deux intérêts de s'intéresser à la prostate sont que d'une part la prostate est une des localisation les plus répandues, et d'autre part le CTV étant toujours le même (la prostate, avec ou sans les vésicules séminales), les plans de traitements varient peu. Ce qui fait que les

résultats que l'on peut trouver pour un plan de traitement se retrouveront quasiment pour tous les plans de traitements, dû moins qualitativement.

On utilise le plan de traitement suivant à neuf faisceaux (déjà utilisé en Chapitre III.A.1.b)):

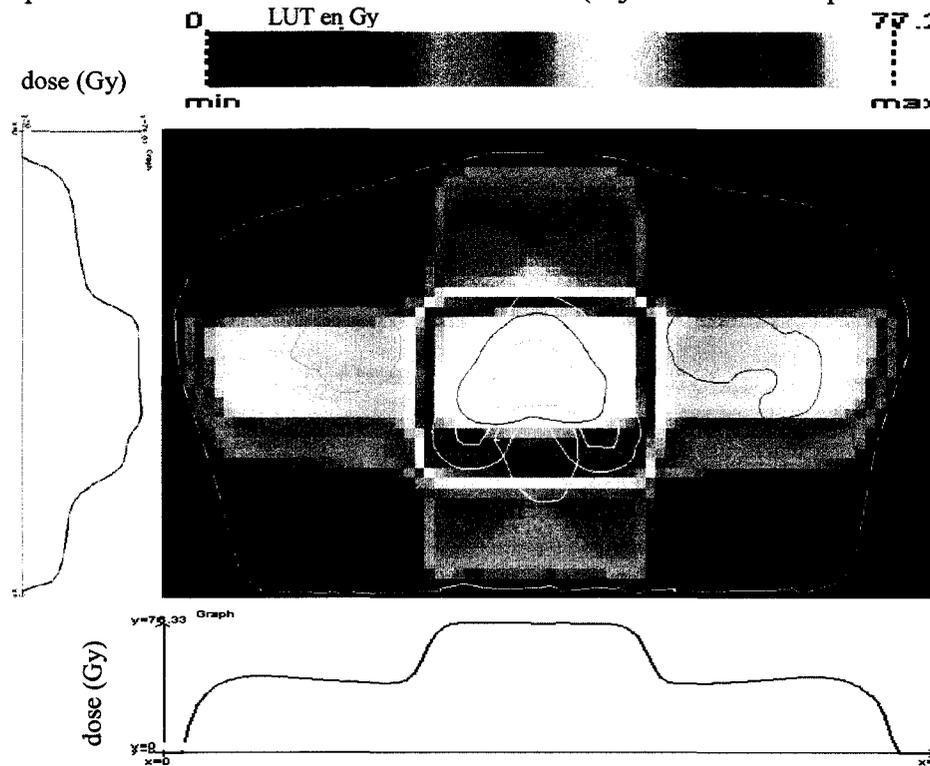


Figure 123 : Plan de traitement de la prostate utilisé.

(1) Caractérisation des incertitudes et modélisation utilisée

Dans le cas de la prostate, on peut considérer que l'influence de la respiration est mineure. L'essentiel des incertitudes vient donc des erreurs statistiques de positionnement (erreur de repositionnement, et surtout déplacements internes des organes). De nombreuses équipes ont tenté d'estimer les erreurs de positionnement de la prostate, et force est de constater que les résultats inter-équipes sont très variables, approximativement du simple au double. Cela peut venir à la fois des techniques d'estimation utilisées (techniques d'imagerie 3D pour les plus sérieuses) et des points mesurés (barycentre de la prostate pour certaines équipes, plusieurs points et prise en compte des rotations pour d'autres). Mais cela peut venir aussi de l'habileté avec lesquelles les équipes repositionnent le patient entre l'imageur et la salle de traitement. De nombreux auteurs ont étudié les erreurs de positionnements dans le cas de la prostate ([Herk 1995], [Zelefsky 1999]) et pour la vessie ([Muren 2004]). [Langen 2001] propose un récapitulatif des études publiées:

Chapitre III : Modèle pour l'évaluation du plan de traitement

Study first author (ref)	No. of patients	Comments	Displacement (mm)	Max. (mm)
Ten Haken (8)	50	+30–50 cm ³ of contrast in R	62% > 5	20
Schild (9)	18	60 → 180 cm ³ of contrast in R	17% > 5	17
	11	60 → 180 cm ³ of contrast in B	9% > 5	8
Balter (10)	10	ROM, full B, weekly portals, relative to a reference portal image	Max. exp. ($p = 0.05$) AP: 4.5 Lat: 1.7 SI: 3.7	7.5 2 5
van Herk (11)	11	3–4 CT, biweekly, full B, displacement between 2 CT	AP: sd = 2.7 Lat: sd = 0.9 SI: sd = 1.7	
Roeske (12)	10	Weekly CT, full B, relative to init. CT	AP: mean = -0.4, SD = 3.9 Lat: mean = -0.6, SD = 0.7 SI: mean = -0.2, SD = 3.2	5.3 (mean)
Crook (13)	55	Gold seeds, full B, init. and 2nd film before boost	Post: mean = 5.6, SD = 4.1 Inf: mean = 5.9, SD = 4.5	6.3 (mean)
Beard (14)	30	2 CT, 4 weeks apart, empty B	AP: 40% > 5 Inf: 7% > 5	Post: 13 Inf: 8
Althof (15)	9	¹²⁵ I seed implants, 6 sets of X-rays, relative to first X-rays	AP: SD = 1.5 Lat: SD = 0.8 SI: SD = 1.7	7 3 4
Rudat (16)	28	Weekly CT, empty B and R, relative to mean position	AP: SD = 3.7 Lat: SD = 1.9	13 7
Melian (17)	13	4 CT scans, prone, relative to init. CT	AP: mean = -0.7, SD = 4.0 Lat: mean = 0.3, SD = 1.2 SI: mean = 0.4, SD = 3.1	
Roach (18)	10	Biweekly CT scans, full B, relative to first CT	Ant: 23%, post: 27% > 5 Lat: 0% > 5 Sup: 20%, inf: 3% > 5	14 4.5 8
Vigneault (19)	11	ROM, EPI over course of treatment relative to init. EPI	AP: mean = 0.5, SD = 3.5 Lat: mean = 0.3, SD = 1.9 SI: mean = 0.7, SD = 3.6	10.8 8.8 9.9
Tinger (20)	8	Weekly CT, full B, relative to init. CT	AP: mean = 0.5, SD = 2.6 Lat: mean = 0.0, SD = 0.9 SI: mean = 1.5, SD = 3.9	
Antolak (21)	17	4 CT, biweekly, full B, relative to init. CT	AP: SD = 3.6 Lat: SD = 0.7 SI: SD = 3.6	
Dawson (22)	6	Weekly CT, empty B, relative to init. CT		AP: 7.1 SI: 9.3
Stroom (23)	15	TPCT + 3 CT scans, supine	AP: SD = 2.8 SI: SD = 2.8	
Stroom (23)	15	TPCT + 3 CT scans, prone	AP: SD = 2.1 SI: SD = 1.7	
Zelevsky (25)	50	TPCT + 3 CT scans, empty B, prone, relative to TPCT	AP: mean = -1.2, SD = 2.9 Lat: mean = -0.6, SD = 0.8 SI: mean = -0.5, SD = 3.3	

Abbreviations: R = rectum; B = bladder; ROM = radio-opaque marker; Max. exp. = maximum expected; lat = lateral; SD = standard deviation; init. = initial, post = posterior; inf = inferior; ant = anterior; sup = superior; EPI = electronic portal imaging; TPCT = treatment planning CT.

Tableau 43 : Récapitulatif des études publiées concernant l'erreur de positionnement de la prostate.

Source : [Langen 2001]

Les vésicules séminales subissent de plus fortes variations encore:

Table 2. Summary of seminal vesicle motion studies

Study: first author (ref)	No. of patients	Comments	Displacement (mm)	Max. (mm)
Roeske (12)	10	Weekly CT, full B, relative to init. CT	AP: mean = -1.5, SD = 7.3 Lat: mean = -1.0, SD = 3.2 SI: mean = -0.35, SD = 4.1	-9.3 (mean) 5.5 (mean) -11.7 (mean)
Beard (14)	30	2 CT, 4 weeks apart, empty B	AP: 40% > 5, 7% > 10 Sup: 23% > 5	Ant: 22 Sup: 14
Tinger (20)	8	Weekly CT, full B, relative to init. CT	AP: mean = 0.7, SD = 3.8 Lat: mean = 0.3, SD = 1.7 SI: mean = 0.9, SD = 3.5	
Dawson (22)	6	Weekly CT, empty B, relative to init. CT		AP: 9.4 SI: 13.3
Zeilefsky (25)	50	TPCT + 3 CT scans, empty B, prone, relative to TPCT	AP: mean = -1.4, SD = 4.9 Lat: mean = -0.8, SD = 3.1 SI: mean = 1.3, SD = 5.5	

Abbreviations: B = bladder; init. = initial; lat = lateral; SD = standard deviation; ant = anterior; sup = superior; TPCT = treatment planning CT.

Tableau 44 : Déplacement des vésicules séminales.

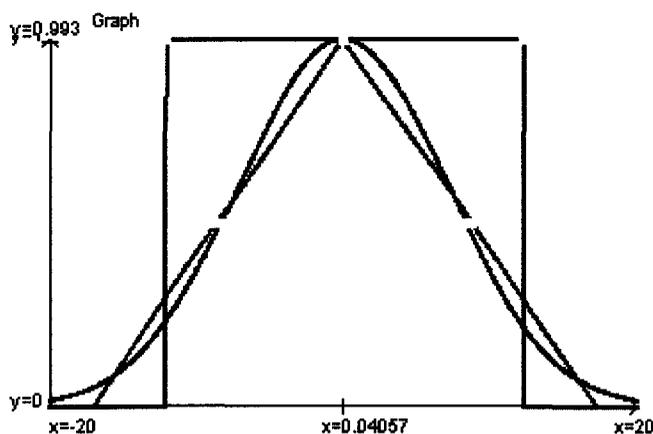
Source : [Langen 2001]

Comme fonction de probabilité de réalisation des positionnements en fonction de la distance, et vu la variation des données issues de la littérature, on étudiera donc deux cas. Chaque cas sera composé de trois courbes de répartition des probabilités (suivant chaque axe) de variance :

	Antérieur Postérieur	Supérieur Inférieur	Latéral
Hypothèse optimiste	2mm	2mm	0.5mm
Hypothèse pessimiste	3.5mm	3.5mm	1.5mm

Tableau 45 : Variances des répartition d'erreurs de probabilités utilisées.

Il faut donc prendre des courbes de probabilités qui vérifient à la fois ces écart-types, et des distances maximum à ne pas dépasser. Une infinité de répartitions permet d'obtenir ces conditions. Par exemple pour obtenir un écart type de 5, on pourrait utiliser les trois fonctions ci-dessous validant nos conditions :



3 répartitions permettant d'obtenir un écart type de 7mm :

- Créneau de largeur 8.5mm
- Fonction linéaire
- Gaussienne tronquée (à 10mm) de variance 7.05mm

Figure 124 : Exemple de répartitions de probabilités ayant la même variance.

Le résultat ne sera bien sûr par tout à fait le même en fonction des répartitions de probabilités choisies : si par exemple on compare le créneau et la gaussienne, avec un créneau l'enveloppe des DVH sera plus fine, mais les DVH seront répartis plus régulièrement à l'intérieur. Pour l'exemple, et à défaut de pouvoir faire des mesures pour évaluer quel type de répartition choisir, nous choisissons d'utiliser des gaussiennes tronquées. Pour avoir le bon écart type, du fait que la gaussienne est tronquée, la variance de la gaussienne peut être supérieure à l'écart type souhaité :

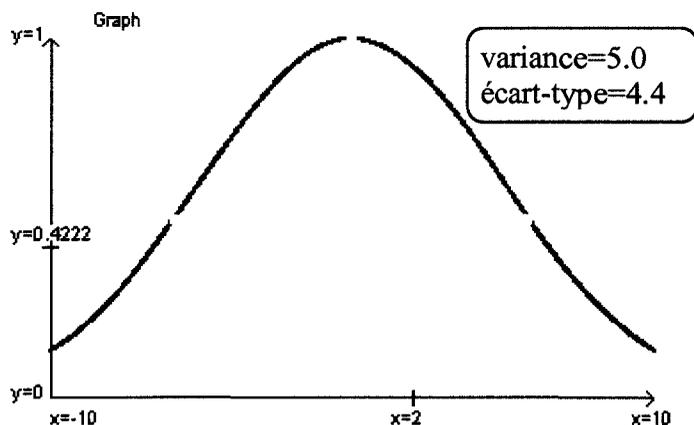


Figure 125 : Gaussienne de variance 5.0, limitée à $[-10 ; 10]$.

Ensemble de données d'écart type 4.4.

L'erreur de positionnement de la prostate est essentiellement due à deux paramètres :

- l'erreur de repositionnement du patient ;
- le déplacement interne des organes (le repositionnement généralement par rapport à des marqueurs placé sur la peau) par exemple le remplissage de la vessie.

Ces deux types d'incertitudes se retrouvent additionnées dans les études sur le positionnement de la prostate, et il nous est impossible de quantifier la part de chacune. Il est sûr que pour les têtes fémorales, du fait de la rigidité du squelette, seules comptent les incertitudes de repositionnement. Il semblerait aussi que la vessie bouge un peu plus que la prostate (sans doute à cause de son volume variable).

Dans les graphiques ci-dessous nous utiliserons la légende suivante :

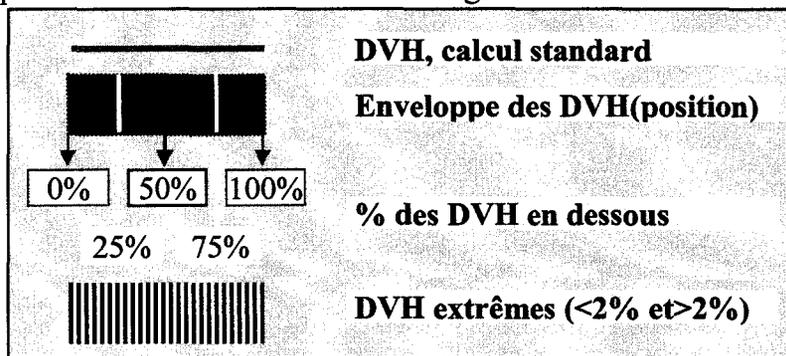


Figure 126 : Légende utilisée pour les DVH des organes à risque.

(2) Etude des volumes cibles pathologiques

Les deux hypothèses pour l'erreur de positionnement de la prostate seront donc:

Hypothèse optimiste

Hypothèse pessimiste

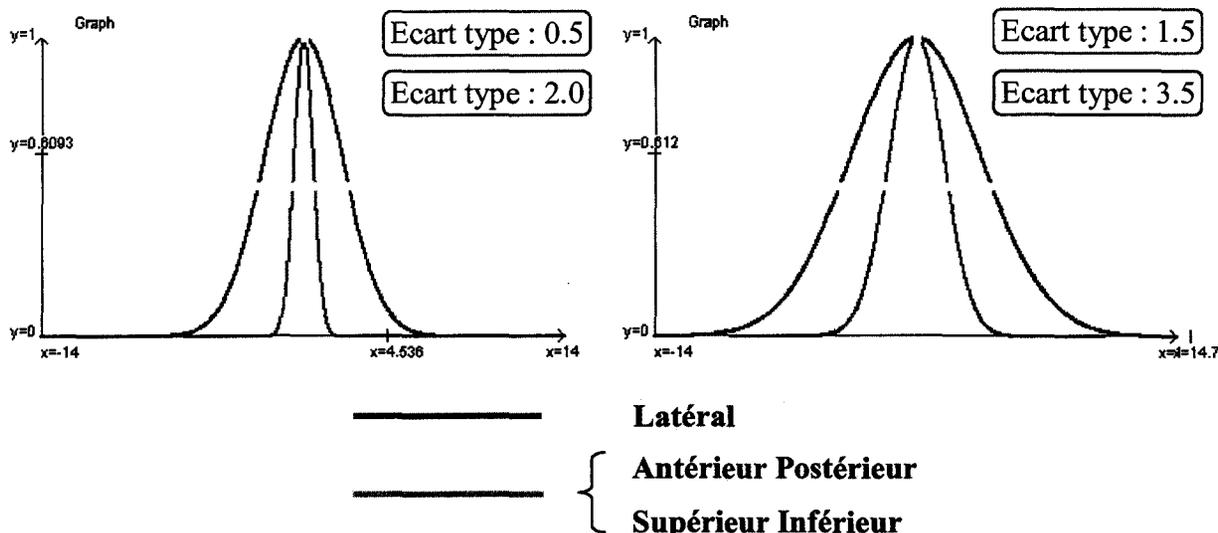


Figure 127 : Répartitions de probabilités retenues.

En fonction de l'hypothèse, et pour le CTV₁ correspondant à la prostate plus les vésicules séminales, on obtient donc les DVH enveloppe suivant :

CTV 1 (Prostate + vésicules séminales)

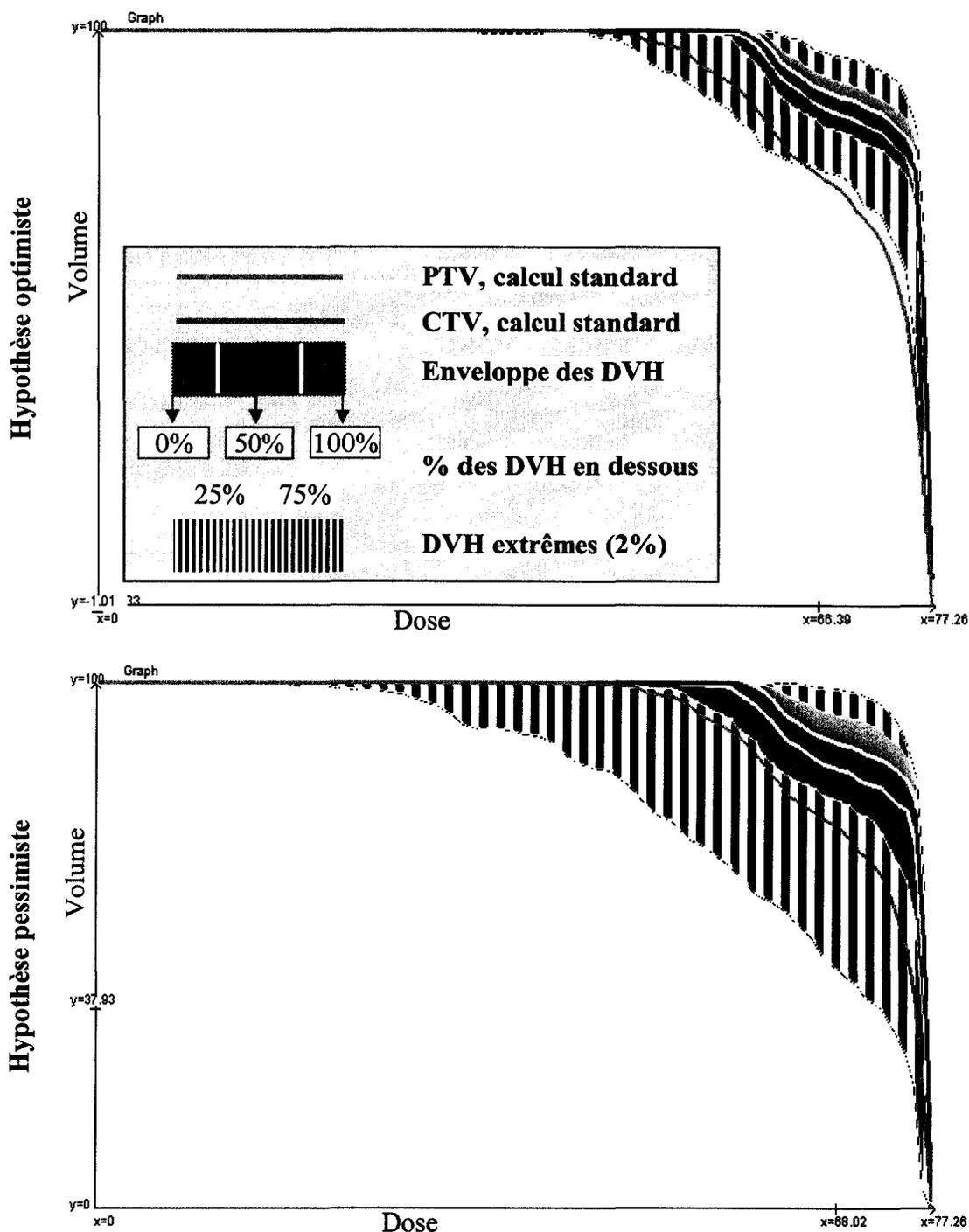


Figure 128 : Nouveaux DVH obtenus pour le CTV1.

On observe que le PTV fait partie de la zone hachurée inférieure, et donc des 2% les moins favorables au patient. On voit donc que la notion de PTV est une modélisation très pessimiste de la réalité. Ceci n'enlève bien sûr rien aux critères utilisés pour le PTV, puisque ceux ci sont validés *a posteriori*.

Le deuxième volume cible pathologique, le CTV₂, correspond à la prostate seule, et est inclus dans le CTV₁. Il possède donc indirectement encore plus de marge de sécurité. Etant donné qu'il se trouve dans une zone où la dose est relativement homogène, on retrouve des DVH à l'enveloppe écrasée, avec toujours le PTV dans la zone des 2% le plus défavorable :

CTV 2 (prostate seule)

Hypothèse optimiste

Hypothèse pessimiste

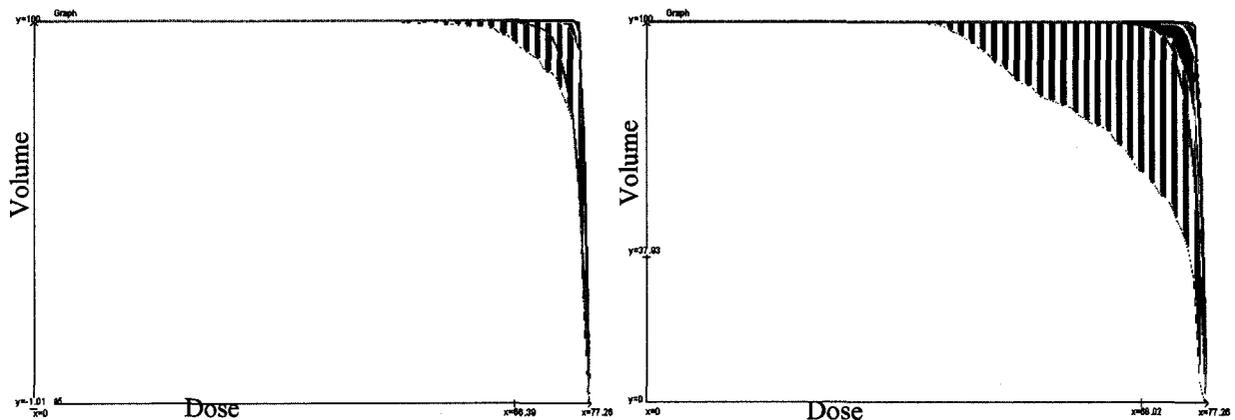


Figure 129 : Nouveaux DVH obtenus pour le CTV2.

(3) Etudes des organes à risque

En routine clinique il est d'usage de ne pas utiliser de marges de positionnement pour les organes à risque, alors que ceux-ci ont aussi des incertitudes de positionnement plus ou moins importantes. Ainsi, si le squelette ne subit pas de déplacements internes (même si les marqueurs de repositionnement étant placés sur la peau, il peut y avoir un déplacement par rapport à la peau), les organes mous bougent dans des proportions similaires (le rectum) voir supérieures (la vessie) à la prostate.

(a) Tête fémorales

Etant donné que le squelette est rigide, il y a pas ou peu de déplacement interne des têtes fémorales. Deux phénomènes sont à l'origine de l'erreur de positionnement des têtes fémorales :

- L'erreur de repositionnement
- Le déplacement de la peau par rapport au squelette

Les données manquent pour quantifier ces deux phénomènes. On sait que dans le cas du cancer du poumon, on utilise des marges de repositionnement de 5mm dans les trois directions. Nous considérerons deux hypothèses :

- une hypothèse optimiste, déplacement maximal de 5mm, répartition des données sous forme de gaussiennes, écart type des déplacements de 1.5mm,
- et une hypothèse pessimiste, déplacement maximal de 10mm, répartition des données sous forme de gaussiennes, écart type des déplacements de 3mm

Tête fémorale droite (quasiment identique pour la tête fémorale gauche)

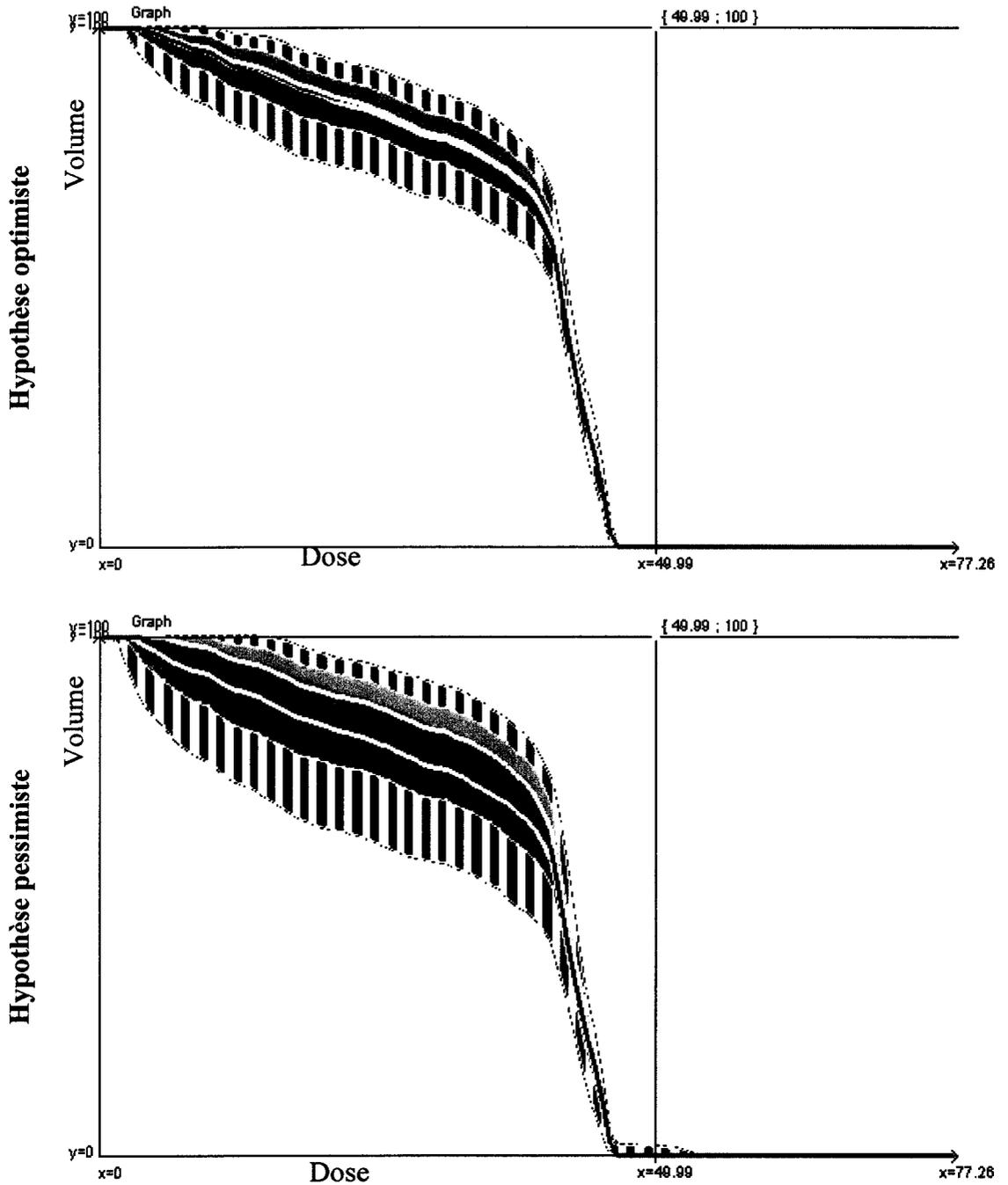


Figure 130 : Nouveaux DVH obtenus pour la tête fémorale droite.

(valables aussi pour la tête fémorale gauche).

Pour les têtes fémorales, le critère d'évaluation est de ne pas dépasser 50Gy, quelque soit le pourcentage du volume total. On observe que dans l'hypothèse optimiste, la dose de 50Gy n'est jamais atteinte, alors que dans l'hypothèse pessimiste, cette dose n'est atteinte que dans moins de 2% des cas.

(b) Vessie

Nous avons vu que l'erreur de positionnement de la vessie semble au moins aussi importante que pour la prostate. A défaut de pouvoir quantifier cette erreur, nous prendrons les mêmes courbes de répartition des probabilités que pour la prostate, et les mêmes deux hypothèses. Nous ne prendrons pas non plus en compte le fait que la vessie est un organe de volume variable, puisque notre modèle ne prend pas en compte ce phénomène. On obtient les cas suivants :

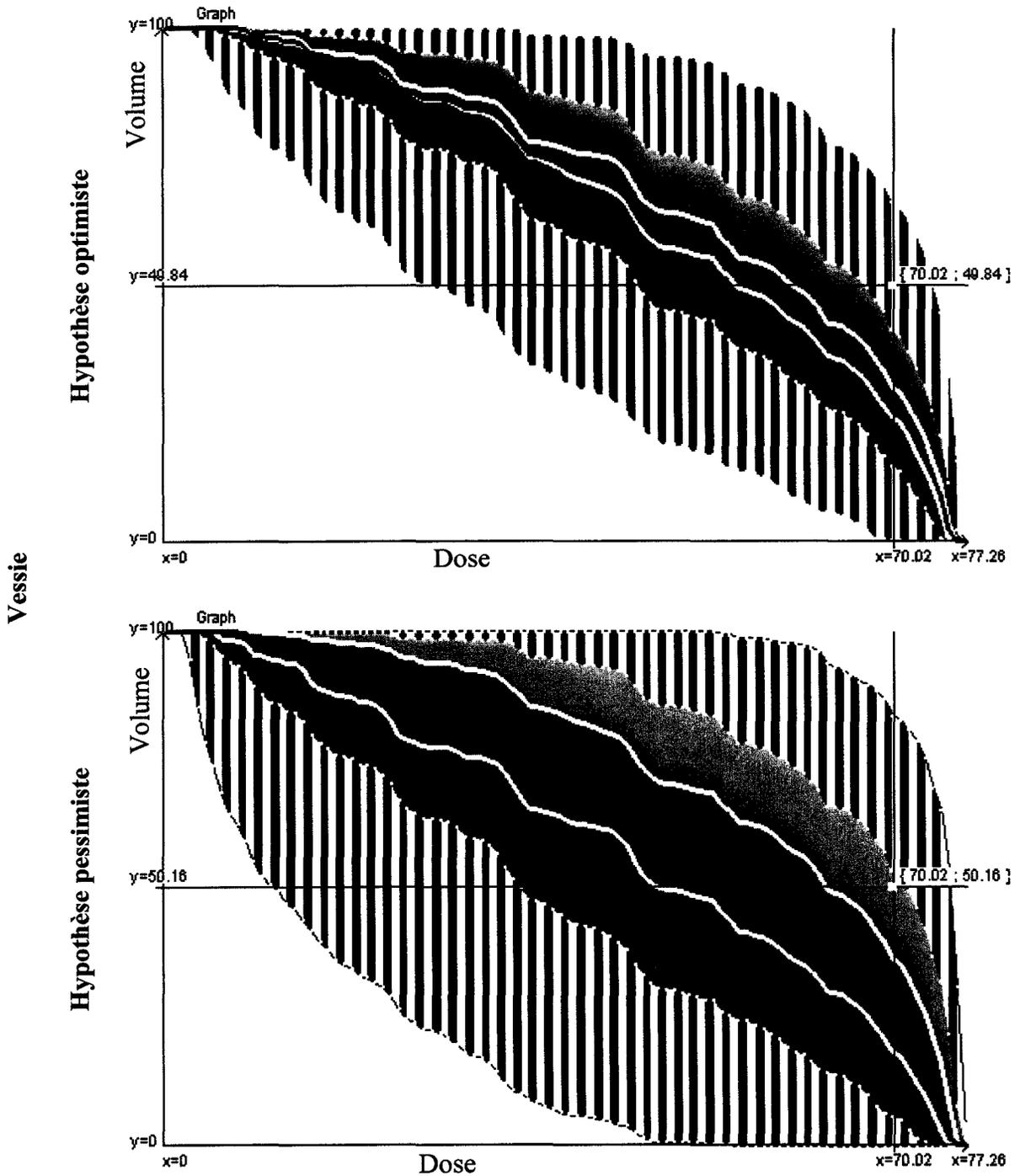


Figure 131 : Nouveaux DVH obtenus pour la vessie.

On observe que la dose reçue par la vessie est extrêmement dépendante du positionnement. Heureusement, la vessie est un organe peu critique, et les complications sont rares. Le couple de référence pour la vessie est de ne pas dépasser 70Gy sur plus de 50% du volume. On observe que dans le cas de l'hypothèse optimiste, on dépasse cette limite dans moins de 2% des cas. Dans le cas de l'hypothèse pessimiste, on atteint cette limite dans 5.5% des cas.

(c) **Rectum**

Le cas du rectum est un peu mieux documenté quand aux conséquences de l'irradiation, en revanche il est difficile d'obtenir des données quand à la quantification des erreurs de position. Par défaut, nous prendrons les mêmes marges que pour la prostate. On obtient les DVH enveloppes suivant :

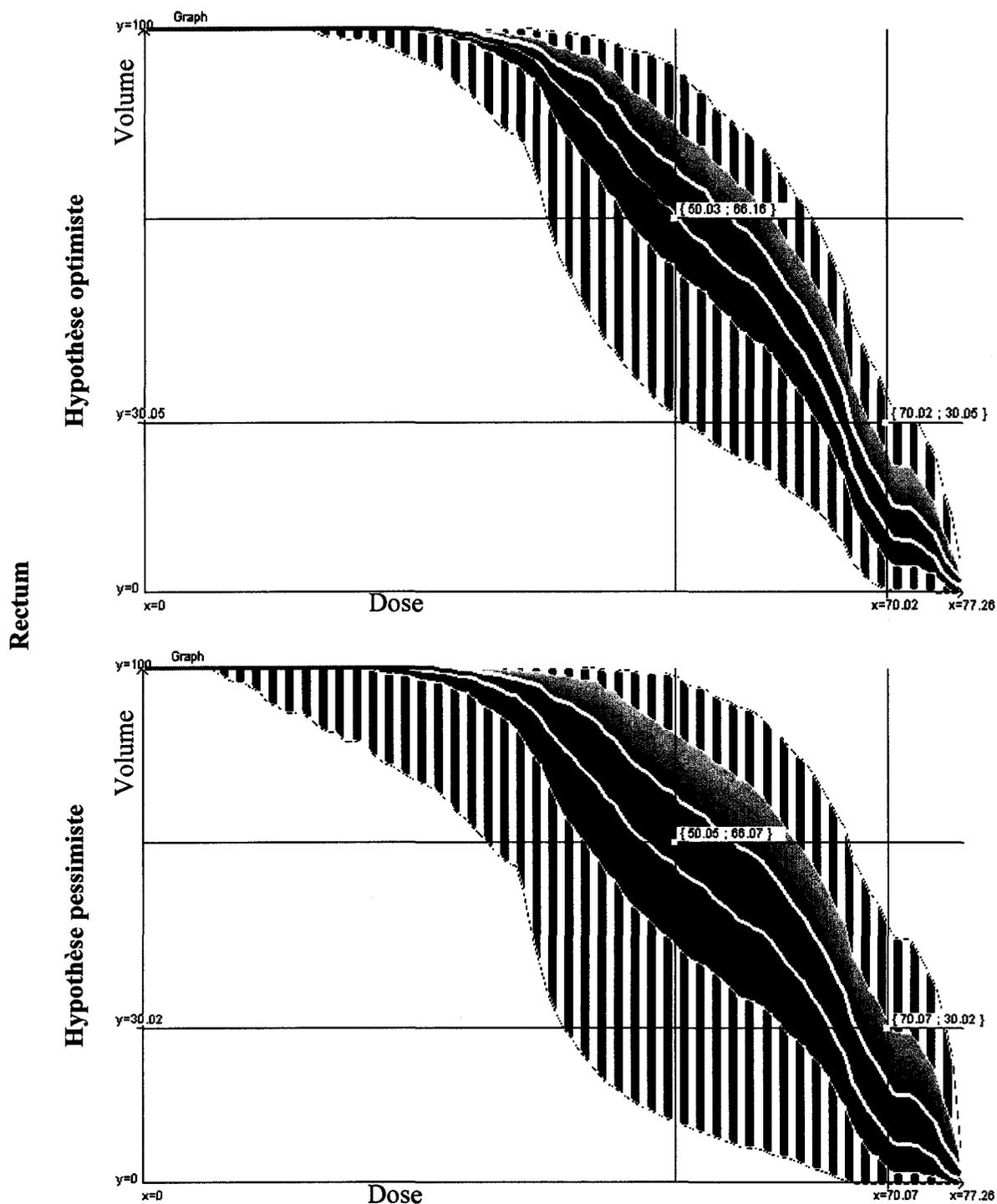


Figure 132 : Nouveaux DVH obtenus pour le rectum.

Pour le rectum, on utilise donc deux couples de contrôle : 50Gy sur moins de 66% du volume et 70Gy sur moins de 30% du volume. On observe sur les DVH ci-dessus, que pour le premier point de contrôle, l'hypothèse dite optimiste est moins satisfaisante que l'hypothèse optimiste. On obtient les points de contrôle pour les courbes de niveaux suivantes :

	Couple 50Gy - 66%	Couple 70Gy - 30%
Hypothèse optimiste	24.2%	0.25%
Hypothèse pessimiste	40.6%	3.8%

Tableau 46 : Probabilité de non respect des points de contrôle.

Connaissant les risques de complications dans chaque cas, on peut donner une estimation du risque de complication dans notre cas :

	Point de contrôle	Le plan de traitement respecte le point de contrôle (probabilité)	Probabilité de complication mesurée pour chaque cas (*)	Taux de complication calculé en fonction du point de contrôle
Hypothèse Optimiste	50Gy – 66%	Non (75.8%)	39%	31.26%
		Oui (24.2%)	7%	
	70Gy – 30%	Non (11.1%)	30%	9.56%
		Oui (88.9%)	7%	
Hypothèse Pessimiste	50Gy – 66%	Non (0.0025%)	39%	6.98%
		Oui (99.75%)	7%	
	70Gy – 30%	Non (3.8%)	30%	7.87%
		Oui (96.2%)	7%	

Tableau 47 : Taux de complications estimés.

(*) les probabilités de complication mesurées sont données dans les études ayant servies à définir les points de contrôle.

b) Cas du poumon

(1) Caractérisation des incertitudes et modélisation utilisée

Les tumeurs du poumon correspondent au cas typique où il y a un bougé pendant le traitement. De plus, la respiration est relativement proche entre différents patients. D'autant plus que ce n'est pas le mouvement lui-même dont on a besoin, mais juste le temps passé dans chaque position. On a notamment vu que le facteur d'échelle du temps importe peu. Si on voulait affiner le modèle, on pourrait aussi mesurer la respiration pour chaque patient, en reprenant les outils utilisés pour le *gating*².

La difficulté viendrait plutôt de l'estimation de l'incidence de la respiration sur l'amplitude du mouvement de la tumeur. Cette amplitude varie bien sûr, indépendamment sur les trois axes, suivant la localisation de la tumeur par rapport au poumon. Par exemple le mouvement suivant l'axe tête pied sera bien sûr beaucoup plus ample si la tumeur se trouve en bas du poumon que au milieu ou en haut.

Pour les tumeurs pulmonaires, nous ne pourrions pas non plus utiliser les mêmes modélisations pour chaque volume cible.

² Système de synchronisation autorisant le fonctionnement ou l'arrêt de l'irradiation en fonction du cycle respiratoire ou cardiaque (http://etoile.univ-lyon1.fr/page_suivie/projet_etoile/introduction.htm)

(a) CTV et PTV

Pour les volumes cibles pathologiques, on retrouve les deux types d'incertitudes que l'on a décrites et modélisées dans les paragraphes précédents :

- des mouvements certains dus à la respiration ;
- une incertitude de positionnement lors du placement du patient sous l'accélérateur.

[Tsunashima 2004] a étudié et mesuré l'incidence de la respiration sur les tumeurs en fonction de leurs localisations, ainsi que pour les organes à risque.

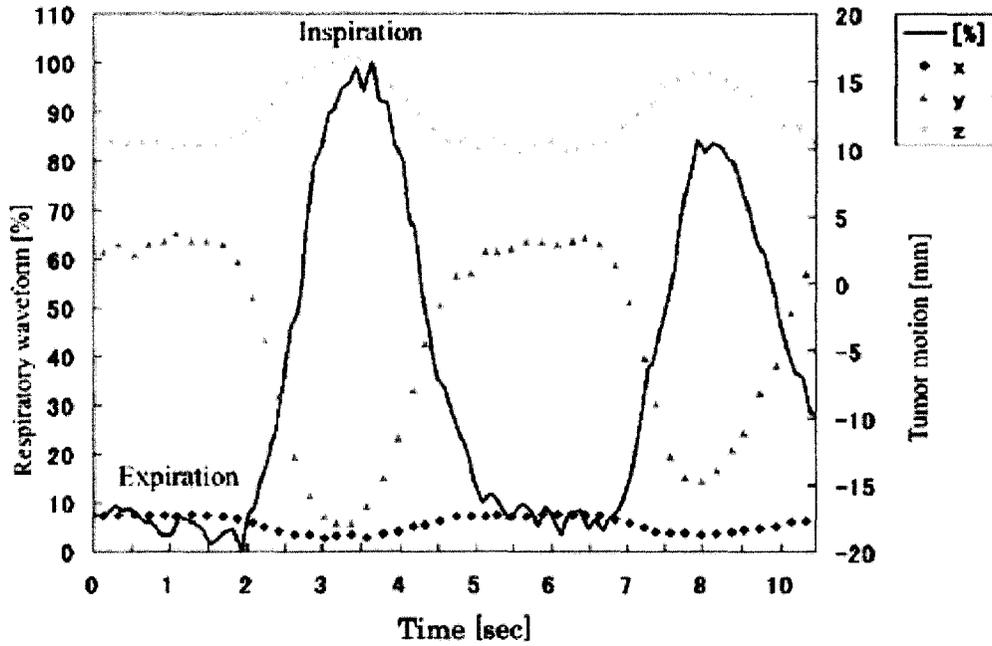


Figure 133 : Corrélation entre le mouvement d'une tumeur et la respiration.

Axes x, y, et z. Source : [Tsunashima 2004].

Pour notre part, n'ayant pas à disposition de moyens pour mesurer les mouvements engendrés par la respiration, nous nous contenterons d'utiliser pour la tumeur trois sinusoïdes d'amplitudes moyennes à déterminer d'après la littérature

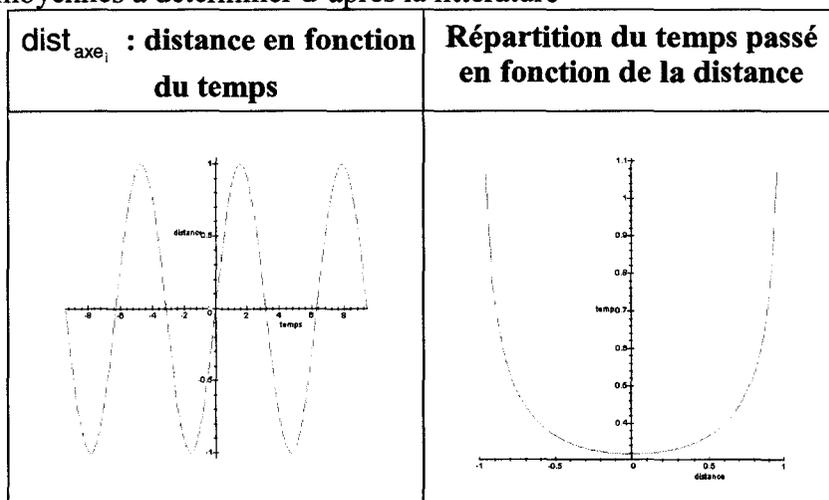


Figure 134 : Fonction mouvement et répartition du temps.

L'amplitude des mouvements est donnée en fonction de la localisation de la tumeur :

Localisation	Latéral	Antérieur Postérieur	Tête Pieds
Tumeur moyenne et supérieure	1mm (0.2->2.8)	1.5mm (0.2->8.2)	1mm (0.2->24 .6)
Lobes inférieurs	id	id	12mm (6->18)

Tableau 48 : Valeurs médianes des amplitudes du mouvements de la tumeur.

(min->max) [Seppenwoolde 2002], [Giraud 2002].

D'autre part, pour les incertitudes de positionnement, nous utiliserons des marges conformes à la routine clinique, c'est-à-dire 5mm suivant chaque axe.

(b) Poumons

Le cas du poumon est identique à celui des volumes cibles pathologiques : on a à la fois une incertitude de positionnement et bien sûr un mouvement pendant le traitement dû à la respiration (sauf *gating*).

La différence vient que le poumon est un organe déformable, ce qui fait que normalement il ne peut être pris en compte par notre approche. Néanmoins, ne pas prendre en compte la déformation du poumon n'est pas si pénalisant qu'à première vue. Pour une dose homogène, quel que soit le volume du poumon, l'énergie totale reçue par celui-ci est constante. La dose en Gray est en effet une énergie par unité de masse, hors l'air est de densité négligeable devant celle des tissus humains, et donc la masse du poumon ne change quasiment pas quelque soit le remplissage des poumons. *A priori*, notre modèle dans ce cas devrait sur-évaluer les DVH les plus pénalisants pour le poumon et sous-évaluer les moins pénalisants (on doit obtenir une plus grande amplitude dans les résultats qu'avec un modèle plus réaliste). On utilisera donc la même modélisation que pour les volumes cibles pathologiques, mais on se contentera de donner les résultats à titre indicatif.

(c) Colonne vertébrale

En ce qui concerne la colonne vertébrale, on peut considérer qu'il n'y a quasiment pas de déformation avec la respiration. La seule incertitude vient alors de l'erreur de repositionnement, qui est la même que celle utilisée pour les deux autres types de volumes pathologiques.

(2) Mouvements et imagerie

Trois principaux imageurs sont utilisés en radiothérapie : le scanner, l'IRM et la TEP. Notamment du fait des mouvements dus à la respiration, l'IRM n'est pas conseillé pour les tumeurs du poumon. Le scanner est l'imageur de référence, mais il possède l'inconvénient de prendre un instantané correspondant aléatoirement à un état possible du cycle de la respiration. La position de la tumeur (ainsi que des autres organes) ne correspond pas à la position moyenne autour de laquelle se ferait le mouvement dû à la respiration, mais à une position possible. Dans ce cas, on est obligé de rajouter aux marges de positionnement standard (5mm), les marges dues à la respiration.

En revanche, si on utilise la TEP, on obtient une position moyenne qui intègre le mouvement, et donc on ne doit pas rajouter de marges supplémentaires. Dans notre cas, nous utiliserons le scanner. Il faut donc sommer les marges.

La première étape consiste à transformer la fonction du mouvement temporel, en temps de présence en fonction de la position, comme nous le faisons pour la prise en compte des mouvements dans le plan de traitement.

Ensuite, on peut constater que la probabilité de réalisation d'un scanner avec une tumeur déplacée par la respiration de (dx, dy, dz) est directement proportionnelle au temps de présence pour ce décalage.

Pour la dernière étape, nous avons donc :

- une courbe de répartition de probabilités correspondant à l'erreur de positionnement ;
- une courbe de répartition de probabilités correspondant à l'erreur induite par la scanner du au mouvement, et calculée à partir de la fonction du mouvement temporel.

Nous avons donc deux courbes homogènes de répartition de probabilité. On remarque que pour n'en obtenir qu'une seule équivalente, il suffit d'en effectuer la convolution. On a donc :

<p>Courbe $\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}$ de répartition de probabilité en fonction de la position</p>	<p>Courbes $\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}$ de répartition de probabilité calculées à partir du mouvement</p>	<p>Courbes $\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}$ de répartition de probabilités convoluées à partir de la position et du mouvement</p>
---	---	---

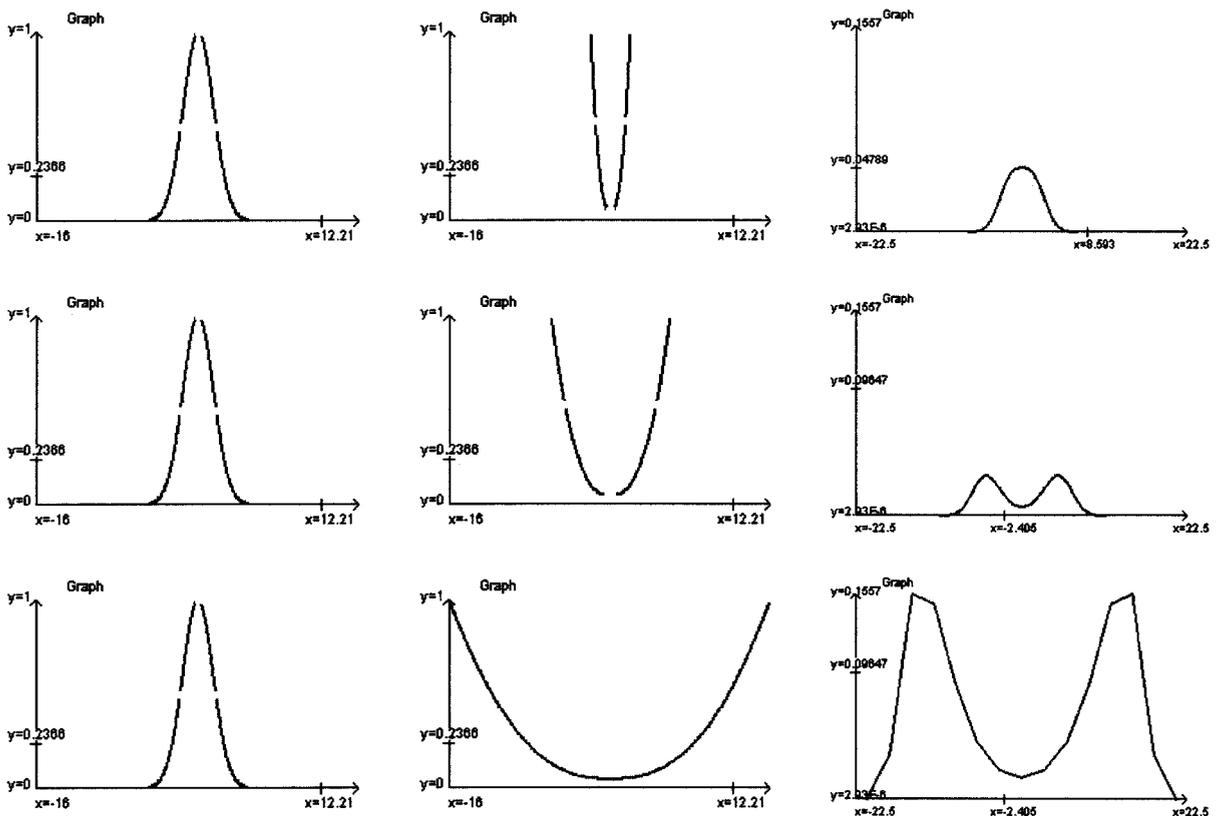


Tableau 49 : Courbes de répartition des probabilités convoluées.

En abscisse, la distance, en ordonnée, la répartition normalisée.

On observe que non seulement on élargit l'intervalle des incertitudes, mais en plus on rajoute des probabilités surtout aux extrémités, là où sont généralement les DVH extrêmes.

(3) Dose initiale et dose équivalente intégrant le mouvement

On utilise donc pour les trois axes une même fonction de mouvement, sinusoïdale, mais d'amplitudes variables. De plus on considérera deux hypothèses, une optimiste et une pessimiste :

	Antérieur Postérieur	Tête Pied	Latéral
Hypothèse optimiste	1.5mm	12mm	1mm
Hypothèse pessimiste	6mm	16mm	2mm

Tableau 50 : Amplitude du mouvement suivant l'axe et l'hypothèse.

On obtient des répartition du temps du type :

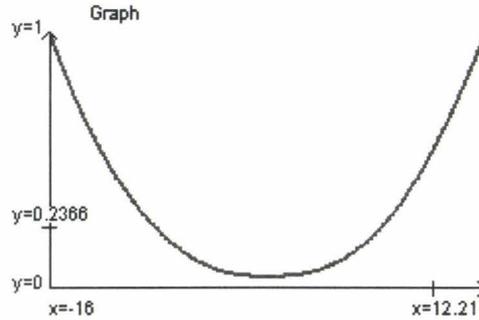
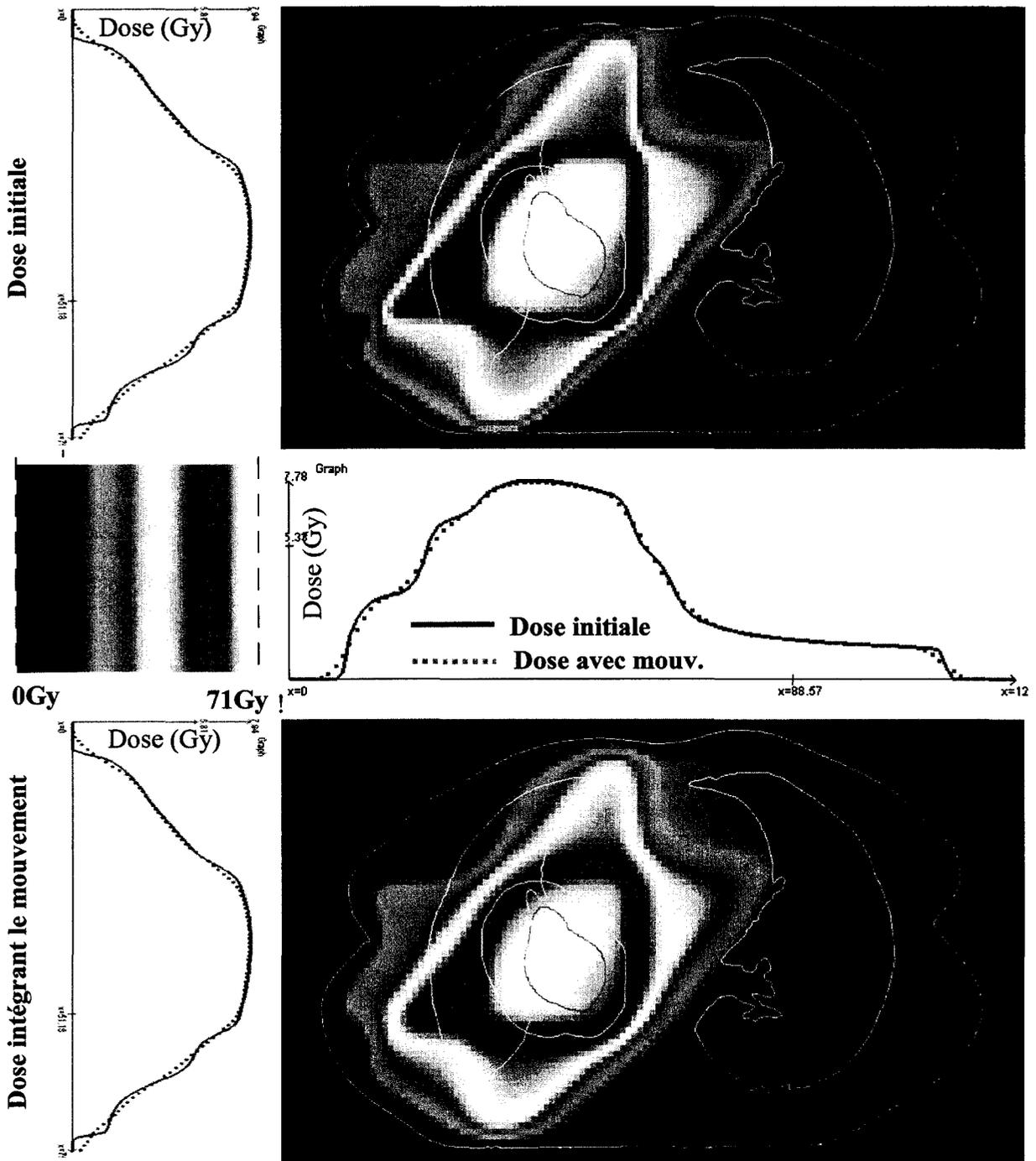


Figure 135 : Répartition du temps passé en fonction de la distance pour un mouvement sinusoïdal d'amplitude 16mm.

La dose initiale est alors convoluée par le mouvement (filtre moyennneur pondéré par la fonction ci-dessus):



Filtrage de la dose par le mouvement (hypothèse pessimiste)

Figure 136 : Filtrage de la dose par le mouvement.

Si l'on regarde quelle est l'influence sur les DVH de ce mouvement, en les calculant classiquement, on observe que comme on pouvait s'y attendre l'ensemble des DVH devient plus mauvais pour le patient : les DVH des volumes pathologiques sont minorés et ceux des volumes sains majorés :

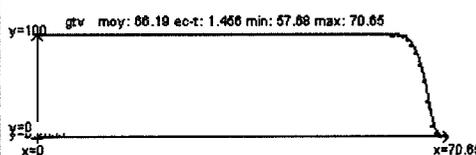
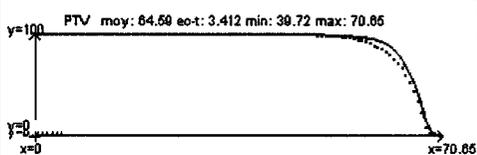
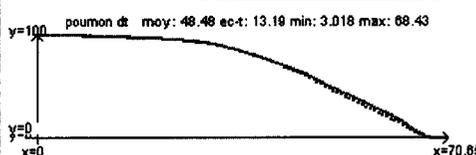
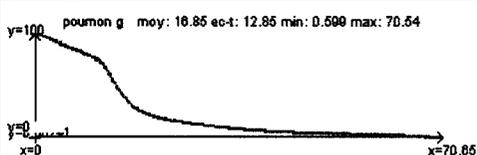
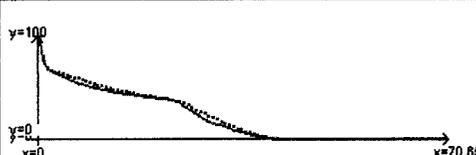
Volume Cible	DVH	Volume Cible	DVH
GTV		PTV	
Poumon droit		Poumon gauche	
Moelle			

Tableau 51 : Influence du mouvement sur les DVH.

En abscisse, dose en Gray ; en ordonnée, pourcentage du volume.

On observe que sur des mouvements de petites amplitudes, dans ce cas là il n'y a quasiment pas de différence sur les DVH.

(4) Incertitudes sur la position

Pour les incertitudes de positionnement, et à défaut de connaître un écart type réel des données, on prend une gaussienne de demie « amplitude » les marges standards utilisées en routine clinique, c'est-à-dire 5mm sur chaque axe :

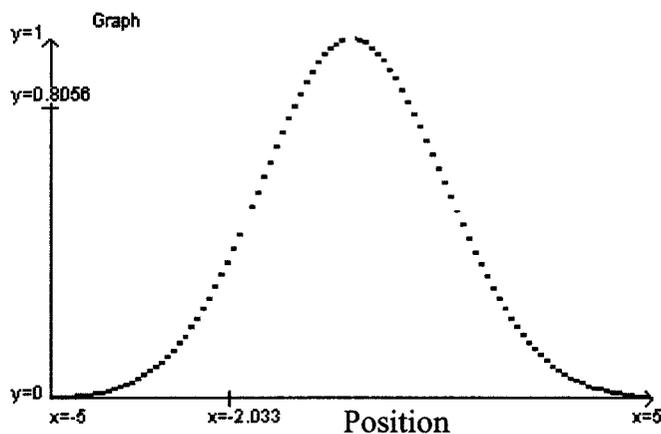


Figure 137 : Incertitudes de position : gaussienne de largeur 5mm.

Ensuite il suffit de faire une convolution avec le mouvement, pour chaque axe et chaque hypothèse (optimiste ou pessimiste).

Dans les graphiques ci-dessous on utilise la même légende que précédemment:

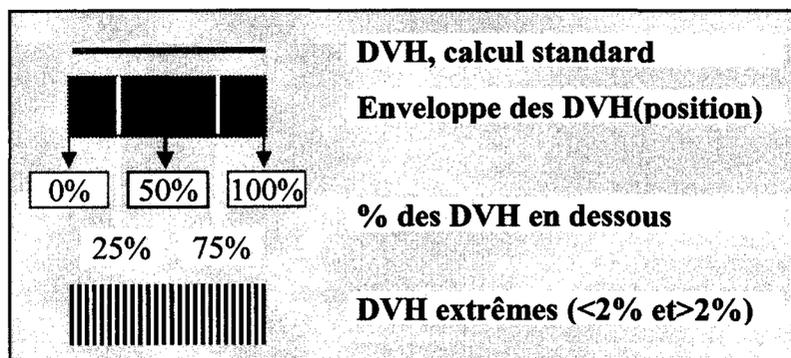


Figure 138 : Légende utilisée pour les DVH des volumes cibles.

(a) Volume cible pathologique

On calcule donc l'ensemble de DVH possible, et on utilise la représentation par enveloppe déjà utilisée pour la prostate.

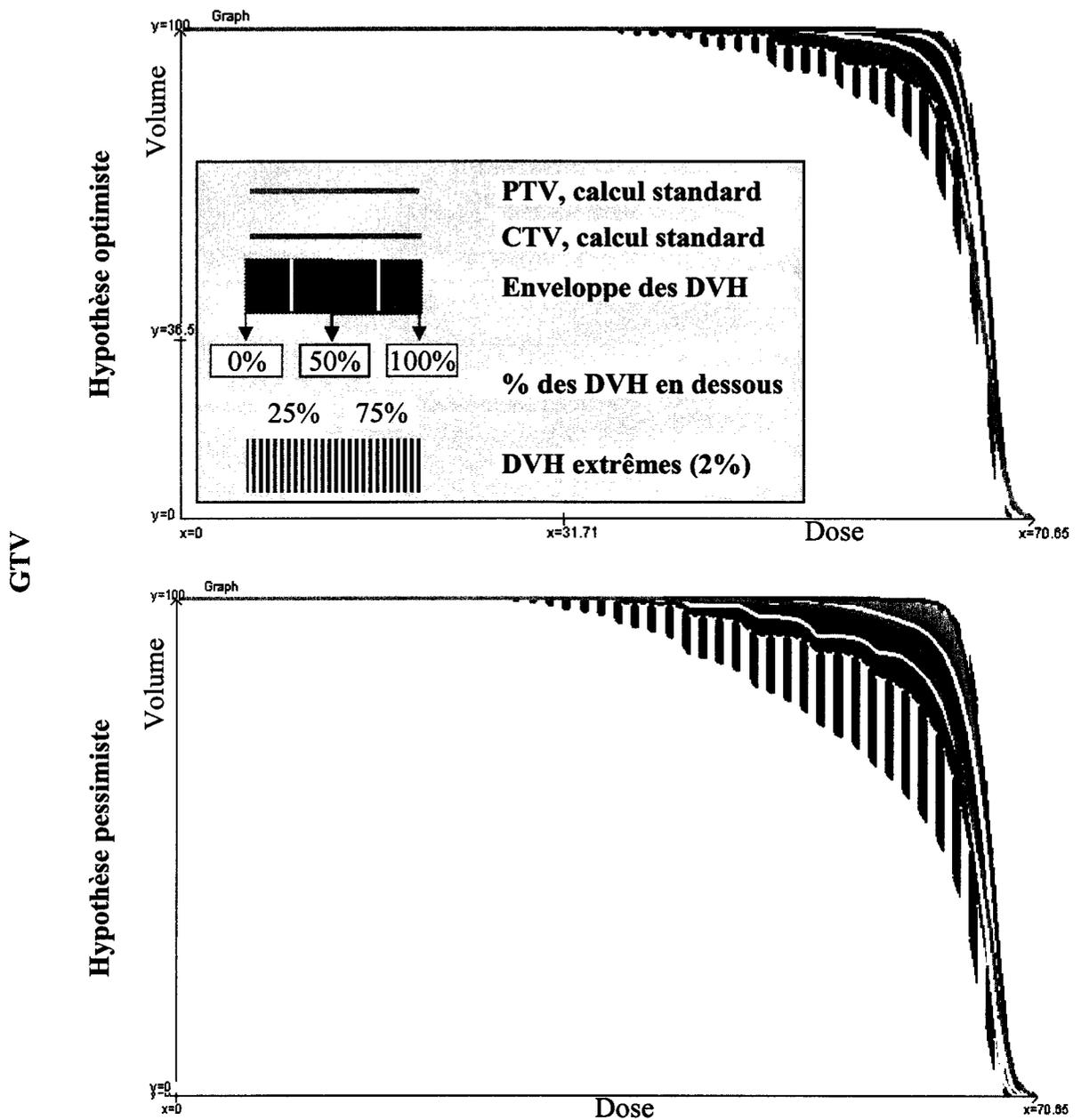


Figure 139 : Nouveaux DVH obtenus pour le GTV.

(b) Organes à risque

(i) Poumons

Pour les poumons nous utilisons les mêmes types de fonction mouvement que pour le CTV, et nous ne prendrons pas en compte les effets de la modification du volume. Le critère à respecter pour le plan de traitement est de ne pas dépasser 20Gy sur 25% du volume.

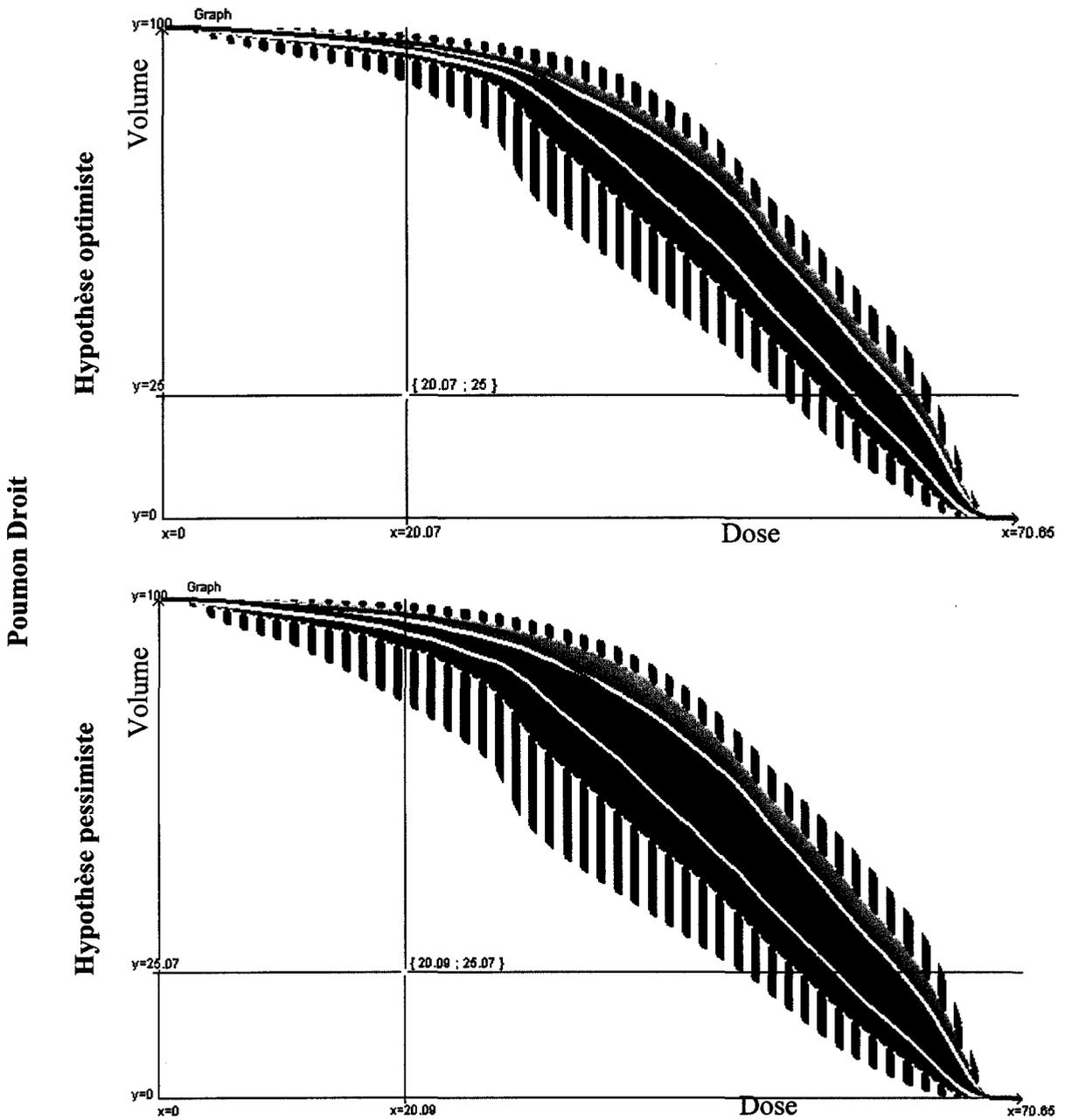


Figure 140 : Nouveaux DVH obtenus pour le poumon droit.

On observe que de toutes façons, pour le poumon du coté de la tumeur, on dépasse largement la dose maximale conseillée. L'autre poumon est en revanche plus loin de la tumeur, et est beaucoup mieux épargné par les radiations :

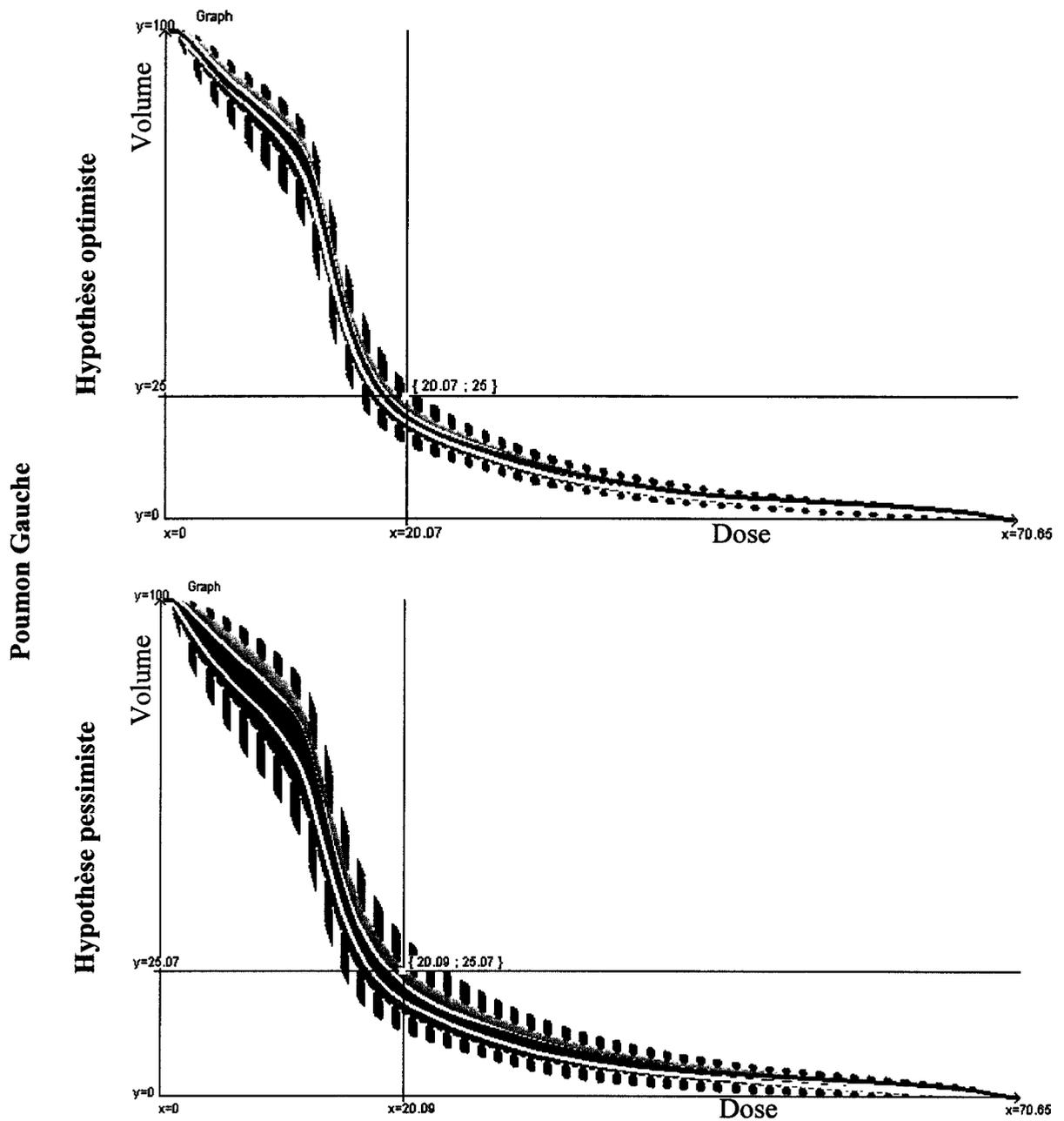


Figure 141 : Nouveaux DVH obtenus pour le poumon gauche.

On observe que pour le poumon gauche, dans l'hypothèse optimiste on dépasse le seuil dose volume dans moins de 2% des cas. Pour l'hypothèse pessimiste, on dépasse la dose tolérée dans 6% des cas.

(ii) Moelle

Le cas de la moelle est différent, puisque l'on peut considérer que la respiration n'a quasiment aucune importance sur son positionnement. Pour la moelle on se retrouve donc avec une simple erreur de positionnement de 5mm quel que soit l'axe, sans mouvements :

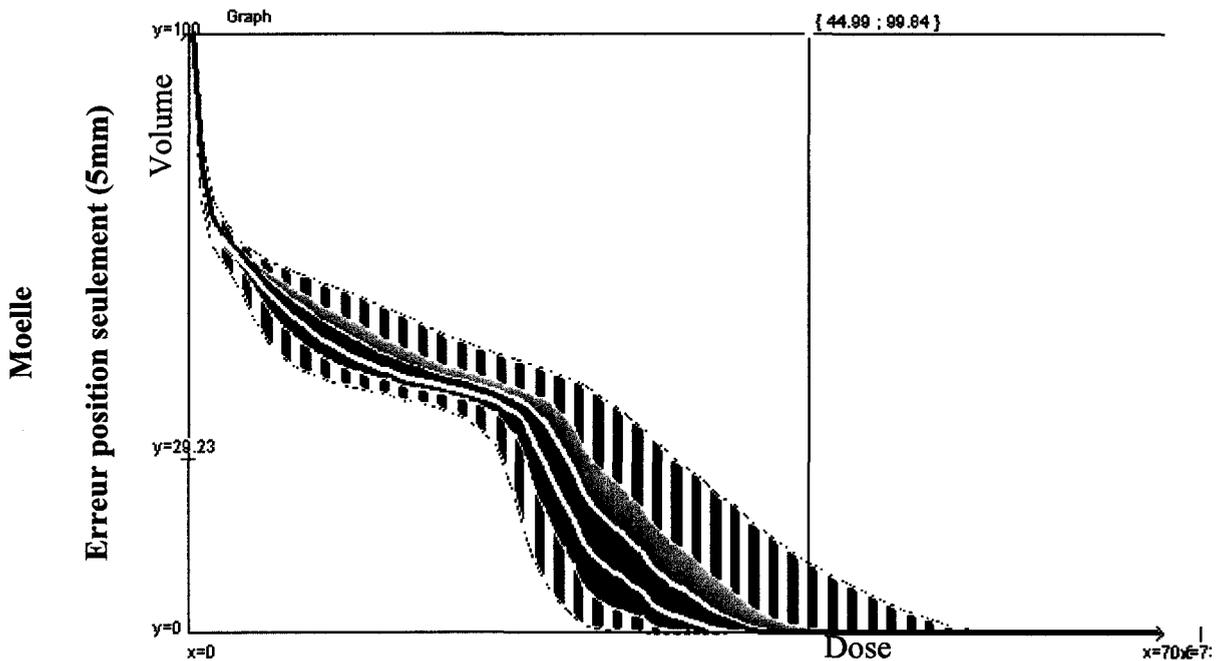


Figure 142 : Nouveaux DVH obtenus pour la moelle.

La moelle étant un organe de type « série », le critère à ne pas dépasser est un simple critère de dose, et non une relation dose volume. 45Gy est considéré comme la limite à ne pas dépasser. Dans notre cas, il est assez difficile d'évaluer dans quelle proportion ce critère est dépassé, car les courbes de niveaux sont tangentes à l'axe. Il semble que le critère ne soit pas respecté dans à peu près 6% des cas, plus ou moins 3%.

4. Bilan et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons vu un nouveau modèle de prise en compte des incertitudes de mouvement et de position utilisant les principes de base des DVH. Ce modèle permet de montrer et de quantifier l'importance des incertitudes sur la position dans le traitement des tumeurs, notamment pour celles du poumon et de la prostate.

Ce modèle à l'avantage de permettre de conserver les modes d'évaluation des DVH actuels, tout en permettant d'affiner l'estimation du risque de complications pour les organes à risque. Si actuellement ce risque n'est pas une mesure absolue du fait du manque de données, il pourrait à terme s'en rapprocher.

La modélisation utilisée pourrait aussi servir pour bâtir un modèle TCP/NTCP intégrant les incertitudes sur la position. Le calcul des TCP/NTCP se fait actuellement à partir des DVH, et pourraient s'affiner en se basant sur notre version des DVH présentée dans ce mémoire.

La modélisation actuelle ne prend pas en compte les déformations des organes, ce qui peut être gênant pour certains organes comme la vessie ou les poumons. Dans le cas du poumon, il faudrait aussi valider le calcul de dose en fonction du remplissage en air des poumons.

On a aussi vu que l'erreur de mouvement induit une erreur de type position, car les imageurs traditionnellement utilisés (type scanner) ne donnent pas une position moyenne, mais juste un cliché instantané. Inversement, un plan de traitement comporte souvent une trentaine de séances (prostate, ORL, poumon). Or, à chaque séance, le positionnement peut être différent. S'il y avait une infinité de séances, on pourrait assimiler les erreurs de positionnement à un mouvement où le temps de présence en chaque position serait proportionnel aux probabilités d'erreurs de position. Cependant, on peut légitimement estimer que le premier positionnement n'est pas forcément le barycentre de l'ensemble des positionnements possibles, et qu'il y a

donc là un biais. Par exemple, le remplissage de la vessie lors de la séance de scanner n'est pas forcément un remplissage moyen (par rapport au remplissage lors des 30 séances de traitement). De même, le biais peut provenir du fait que la morphologie du patient n'évolue généralement que dans un sens, il a tendance à maigrir et son poids n'évolue pas autour de celui de la séance d'imagerie, mais au contraire cette première mesure est généralement un maximum.

Sur une trentaine de séances, l'erreur de position est donc aussi un mélange entre la modélisation de type positionnement et la modélisation de type bougé. Plus exactement, un modèle pessimiste serait d'utiliser simultanément les deux modèles avec les mêmes caractéristiques (amplitudes des erreurs, répartition).

On constate donc que ces modèles ne sont jamais que des approximations qu'on peut toujours tenter d'améliorer et ce afin de se rapprocher – autant que faire se peut – d'une réalité conceptuelle ou mesurable. On oscille généralement entre deux extrema qui sont finalement une vision optimiste et une vision pessimiste de la réalité.

Quel que soit le modèle, la validation est une étape fondamentale. Si ce projet doit être poursuivi, l'un des premiers objectifs à atteindre sera d'évaluer, en partenariat avec des radiothérapeutes, en quoi ce modèle fournit des critères pertinents pour la comparaison de plans de traitement.

Conclusion et perspectives

Le principal avantage de la radiothérapie est que son action est naturellement plus marquée sur les tissus malins que sur les tissus sains. Cet effet différentiel a rapidement rendu incontournable la radiothérapie dans le panel des modalités de traitement de nombreux cancers. Mais si les tissus sains peuvent quand même subir des transformations les fragilisants, et ce ciblage naturel ne dispense pas d'effectuer un ciblage biologique (amélioration de la précision de la zone envahie d'un point de vue microscopique) et technologique (détermination et évaluation d'un plan de traitement ciblant au mieux cette zone). Les pistes explorées dans ce mémoire se divisent suivant ces deux axes. Les améliorations pouvant être apporté pour ces deux axes sont indépendantes.

A. Incertitudes lors du traitement et évaluation du plan de traitement

Pour l'évaluation d'un plan de traitement, nous avons tenté d'apporter notre contribution dans la prise en compte des incertitudes diverses concernant le plan de traitement, et notamment les incertitudes de positionnement et de bougés. Le modèle actuel utilise de simples marges (dilatation généralement isotropique du CTV) pour intégrer les erreurs dues à des phénomènes différents (erreurs de positionnement *versus* erreurs de bougé notamment) et complexes (repositionnement différent à chaque séance, déformation des organes, évolution de la morphologie du patient pendant le durée du traitement).

Du fait de la trop grande simplicité de cette modélisation, on s'aperçoit que beaucoup de phénomènes ne sont pas pris en compte, car sinon on ne pourrait établir de plan de traitement raisonnable (sans toucher trop d'organes à risque notamment). Ainsi le PTV ne prend finalement en compte que l'erreur de positionnement interne des organes : on suppose le patient parfaitement repositionné à chaque séance (pourtant généralement à l'aide de seulement trois faisceaux lasers et des marqueurs cutanés associés) et les erreurs de bougé (respiration notamment) ne sont pas prises en compte.

Notre étude des incertitudes de positionnement et de bougé pour l'évaluation des plans de traitements est plus fine que la simple utilisation de marges bien qu'elle ait elle a évidemment ses limites. Notamment on utilise des marges moyennes, et il intéressant de pouvoir individualiser ces marges en fonction des patients, des techniques de contention ou d'imagerie utilisées. On a aussi vu que l'on ne prenait pas correctement en compte le fait que la dose n'est pas délivrée en une seule séance, mais que l'on pouvait facilement optimiser cette limitation (voir Chapitre III.C.4).

A l'avenir, si l'on souhaite poursuivre ce travail, on pourrait s'intéresser à la modélisation des autres phénomènes pouvant faire apparaître des erreurs importantes. Certains sont difficilement mesurables, comme l'incertitude mécanique de l'appareil. D'autres sont sensés être régulièrement optimisés comme la dosimétrie. Le cas de la dosimétrie est particulièrement intéressant puisque l'on voit ainsi régulièrement apparaître de nouveaux logiciels sensés optimiser le calcul de dose, mais négligeant les déformations. Dans le cas de la prostate, nous avons montré [Pasquier 2005] que les densités électroniques des tissus jouent peu sur le calcul de doses. On en déduit que si les organes sont déformés, le calcul de dose reste valable. En revanche dans le cas du poumon, si l'on ne prend pas en compte les densités électroniques, on a une erreur locale sur le calcul de dose allant jusqu'à plus de 15%. Or, si les organes internes sont déformés (les poumons plus ou moins emplis d'air notamment), la répartition des densités électroniques dans le corps change fortement (la densité électronique

de l'air et des tissus étant très différente), et le calcul de dose peut en être fortement affecté. Nous n'avons pas mesuré précisément ce phénomène, mais si l'on voulait prolonger ce travail et tenter de modéliser différentes sources d'incertitudes afin de mieux les prendre en compte, il serait intéressant de quantifier cette erreur.

Il est toujours intéressant de tenter de comprendre l'influence des diverses incertitudes sur l'évaluation du plan de traitement, au moins dans l'idée de vérifier qu'aucun paramètre négligé ne pourrait poser problèmes. Mais il est tout aussi important de tout mettre en œuvre pour diminuer ces incertitudes. Même si notre méthode de prise en compte des incertitudes ne débouche pas sur une évaluation de son intérêt en clinique, notre étude aura au moins montré l'importance de ces incertitudes. On peut se demander, au vu de notre étude, comment on peut raisonnablement évaluer un plan de traitement, notamment pour *in fine* prédire quelles seront les séquelles pour le patient, si l'on ne sait pas à 50% près quelle dose moyenne recevra la vessie, ou à 20% près le rectum dans un traitement de la prostate par exemple (voir Chapitre III.A.1.d) ?

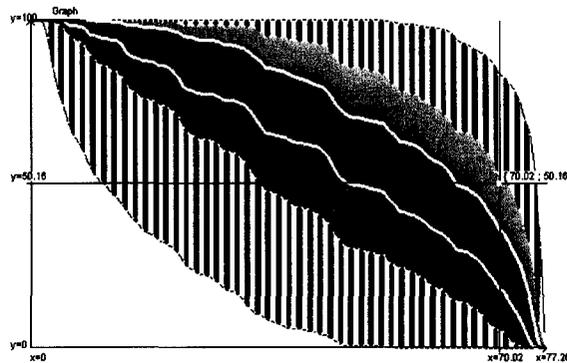


Figure 143 : Ensemble des DVH possibles pour la vessie

De même, si l'on ne sait pas dire quel est le traitement que les patients ont effectivement et précisément reçus, il est tout aussi difficile d'évaluer rétrospectivement les plans de traitements ainsi que les critères habituellement retenus pour DVH (couples doses-volumes notamment). Il nous semble que vu les conséquences qu'ont les erreurs de positionnement et de bougé sur la dose reçue, tout doit être mis pour les diminuer ces incertitudes. On remarque aussi que le fait que la radiothérapie ne permet pas de réellement cibler les volumes cibles (pour un traitement de la prostate, le PTV reçoit effectivement plus ou moins 10% de l'énergie totale reçue par le patient, voir Chapitre I.D.3.b) , n'aide pas à la détermination précise des doses admissibles par les organes à risque ou nécessaires au traitement du tissu tumoral.

Pour ceci, il nous semble que l'utilisation de méthodes de repositionnement précise (*gating*), voire de suivi de cibles (*tracking*) ou d'accélérateurs couplés à des imageurs est indispensable. Il demeure que à court terme, quelles que soient les techniques utilisées, il restera toujours des sources d'incertitude qui peuvent être prises en compte par les modélisations proposées ici.

B. Evaluation de l'étendue de l'envahissement microscopique

La deuxième piste d'optimisation du traitement des tumeurs par radiothérapie concerne l'évaluation de l'envahissement microscopique. Les imageurs ne donnent accès qu'à une information macroscopique ; ils ne peuvent pas détecter des tumeurs ou des métastases de quelques millimètres de diamètre, et encore moins des cellules tumorales isolées. Actuellement, on ne peut connaître l'envahissement microscopique qu'à l'aide des études du risque statistique d'envahissement. De plus, la détermination de ces risques est rendue très

complexe par l'impossibilité d'avoir - en radiothérapie - un retour d'information immédiat et précis.

Ces raisons font que le corps médical est actuellement très demandeur de solutions pour affiner la détermination de cet envahissement, détermination indispensable à l'amélioration des traitements. Nous avons développé dans ce mémoire deux pistes (non abouties) qui permettent d'espérer progresser dans la définition individualisée de cet envahissement.

A court terme, la solution la plus envisageable est celle d'étude de bases de données médicales pour prédire statistiquement l'envahissement. Plus que la technique utilisée (analyses multivariées, réseaux de neurones, logique floue), le plus importants est la détermination des bons paramètres. D'après notre travail sur une base de données concernant le cancer du sein et l'envahissement de la zone axillaire, dont les résultats sont à prendre avec précaution du fait de la petitesse du jeu de données disponibles, et d'après l'étude des solutions proposées dans la littérature, il semble que les facteurs pronostiques classiquement utilisés en routine clinique (taille, âge du patient, NSBR, etc.) ne soient pas suffisants pour trouver une méthode à la fois sensible et spécifique pour déterminer l'envahissement de zones ganglionnaires. On a vu que certains auteurs obtiennent de bons résultats avec d'autres facteurs pronostiques (voir Chapitre II.B.2.e)(2)).

Si ce genre d'études statistiques peut permettre de classer les patients afin d'adapter le traitement, elles sont loin de pouvoir permettre de faire un bilan personnalisé avec précision. Pour cela, la deuxième piste – souvent présentée dans la littérature – concerne la modélisation de la croissance tumorale. De nombreuses équipes effectuent un travail sur le long terme à ce sujet. Ce travail est difficile car la croissance tumorale fait intervenir de nombreux phénomènes complexes à modéliser, notamment l'angiogenèse qui conditionne grandement la croissance tumorale. Certaines équipes commencent à proposer des modèles pour la croissance tumorale *in vivo*, mais le chemin en vue de l'utilisation sur des cas réels est encore long. Ce genre de modèle nécessite des données nombreuses et variées. Le modèle qui nous semble le plus avancé ([Zheng 2005]) utilise à la fois des données issues d'expérimentations *in vitro*, de données cliniques et bien sûr de toute la connaissance sur la croissance tumorale au niveau microscopique.

Parallèlement à cette piste, l'imagerie fonctionnelle progresse et fournit de nouvelles données dont la communauté médicale voit l'intérêt mais peine à les utiliser, car les sources d'information ne sont pas forcément cohérentes. La TEP permet par exemple d'avoir accès à des informations (certes imprécises) concernant le taux de glucose, l'oxygénation ou la vascularisation qui permettent d'avoir une idée de l'agressivité de la tumeur.

La piste que nous avons proposé dans ce mémoire, et que nous aurions aimé développer davantage car elle nous semble très prometteuse sur le long terme, concerne l'utilisation conjointe d'un modèle de croissance tumorale et des informations issues de différentes modalités d'imageries. D'une part, ceci permettrait l'utilisation couplées et optimale de différentes modalités d'imagerie. D'autres part, si les principaux phénomènes apparaissant dans la croissance tumorale sont connus qualitativement, ou du moins dans leurs principes généraux, nous pensons que la croissance tumorale est grandement régie et influencée par le hasard, notamment aux niveaux des mutations génétiques. L'imagerie fonctionnelle et les différents traceurs associés apparaissent alors comme des capteurs ou des sources d'informations macroscopiques permettant aux modèles de croissance tumorale de coller à la réalité, le modèle de croissance apportant l'information microscopique.

L'établissement de ce genre de modèles nécessite des partenariats forts et sur le long terme entre les communautés impliquées tant sur le plan scientifique que médical.

Conclusion et perspectives

Table des figures

Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer au Canada [CCS 2000] .	15
Figure 2 : Taux de survie à 5ans pour l'ensemble des cancers [SEER 1999].	16
Figure 3 : Cycle cellulaire et état de repos.	19
Figure 4 : Etude in vitro de la structure d'un sphéroïde multi cellulaire.	19
Figure 5 : Exemple de croissance macroscopique de la tumeur.	22
Figure 6 : Les trois phases de l'apparition d'une tumeur.	24
Figure 7 : Rôle central de la protéine p53 dans la division cellulaire.	26
Figure 8 : Devenir des cellules souches.	28
Figure 9 : Schéma descriptif du processus d'initiation et de multiplication consécutive.	29
Figure 10 : Définition des différentes étapes de l'invasion tumorale.	29
Figure 11 : Interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales.	31
Figure 12 : Schéma des principales voies métastatiques.	32
Figure 13 : Schéma d'évolution d'un mélanome malin.	34
Figure 14 Essai d'explication du phénomène de 'dormance' et des métastases.	35
Figure 15 : Corrélacion entre les chances de survies et la précocité du diagnostique.	37
Figure 16 Comparaison distribution normale et cas de cancer du poumon en TEP.	40
Figure 17 : Classification des ganglions du cou.	45
Figure 18 : Incidence de différents cancers.	46
Figure 19 : Evolution de la consommation tabagique pour trois pays.	47
Figure 20 : Rapport entre le risque relatif de cancer du poumon et la consommation tabagique chiffrée en nombre de cigarettes.	48
Figure 21 : Rapport entre la consommation en graisses et l'incidence du cancer du sein dans différents pays.	49
Figure 22 : Variation du pourcentage de malades ayant un taux d'ACE augmenté dans le cancer du sein, selon le stade observé.	54
Figure 23: Evolution du taux de PSA après prostatectomie.	55
Figure 24: Evolution du taux de PSA après radiothérapie.	55
Figure 25 : Arbre décisionnel dans le cas d'un cancer du sein.	57
Figure 26 : Définition des différents volumes cibles.	61
Figure 27: Exemple de plan de traitement de la prostate.	62
Figure 28 : Exemple de sphéroïde multicellulaires.	63
Figure 29 : Coutourage des CTV pour un cas de cancer de la prostate.	64
Figure 30 : Comparaison du GTV et du CTV résultant de l'envahissement lymphatique pour une tumeur de l'oesophage.	65
Figure 31 : Comparaison du volume du CTV et du PTV pour un cancer de la prostate.	67
Figure 32 : Comparaison du volume du CTV et du PTV pour un cancer du poumon.	67
Figure 33 : Profil de Dose Latéral (PDL) pour différentes tailles de collimateurs circulaires.	68
Figure 34 : Exemple de rendement en profondeur pour des collimateurs circulaires	69
Figure 35 : Exemple de plan de traitement de la prostate à 8 faisceaux.	70
Figure 36 : Exemple de Diagrammes Doses Volumes Différentiel pour un plan de traitement de prostate.	73

Table des figures

Figure 37 : Exemple de Diagrammes Doses Volumes Cumulé pour un plan de traitement de prostate.....	74
Figure 38 : Tumeur de l'œsophage.....	80
Figure 39 : Modélisation de petits volumes.....	81
Figure 40 : Grille de discrétisation de 3mm de coté.....	82
Figure 41 : Courbe d'erreur en fonction du sur échantillonnage.....	83
Figure 42 : Définition actuelle du CTV correspondant approximativement à une limite de l'ordre de 5 à 10% d'avoir des cellules tumorales.....	86
Figure 43 : Nouvelles définitions d'un volume flou (ou de plusieurs CTV « x% ») intégrant des statistiques quant au risque de présence de cellules tumorales.	86
Figure 44 : Taux de rechute en fonction des probabilité d'envahissement et de traitement. ...	87
Figure 45 : Organisation du « CTV flou » sous forme d'un ensemble de globules discrets, ayant chacun une probabilité d'envahissement.	89
Figure 46 : Atlas TNM et classification de Robbins.	90
Figure 47 : Réseau lymphatique du sein.....	92
Figure 48 : Interface de la base de données de tumeurs du sein.....	95
Figure 49 : Table comportant les champs utiles pour l'estimation de l'envahissement axillaire.	96
Figure 50 : Envahissement axillaire en fonction de la taille.....	99
Figure 51 : Envahissement axillaire en fonction de l'âge.	100
Figure 52 : Envahissement axillaire en fonction de l'âge et du statut ménopausal.....	100
Figure 53 : Schéma de l'algorithme de recherche de minimum local.	113
Figure 54 : Schéma de la recherche par dérivée partielle.....	114
Figure 55 : Schéma de l'algorithme d'optimisation.	117
Figure 56 : Voisinages 3D et leur boule3D associée.....	127
Figure 57 : Différence entre une distance symétrique (tissus isotropique) et une distance asymétrique.....	129
Figure 58 : modélisation de la croissance tumorale à l'interface entre deux et quatre tissus.....	129
Figure 59 : Utilisation de frontière pour guider la croissance tumorale en rouge (muscle). ...	130
Figure 60 : Exemple de croissance tumorale (en rouge) avec des barrières tissulaires franchissable au bout d'un certains temps.	132
Figure 61 : Placement des deux cellules filles (modèle particulière simple).	133
Figure 62 : Schéma de l'algorithme du modèle particulière simple.....	133
Figure 63 : Influence de la loi de placement et de la densité maximale sur le résultat final. .	134
Figure 64 : Placement des deux cellules filles (modèle particulière amélioré).	135
Figure 65 : Schéma du modèle particulière amélioré (individualisation du comportement des cellules).....	136
Figure 66 : Exemple de croissance tumorale avec des barrières tissulaires franchissable au bout d'un certains temps.....	137
Figure 67 : Comparaison de ce modèle particulière (en haut) avec le modèle basé sur les distances discrètes défini précédemment (en bas).....	137
Figure 68 : Mise en évidence d'une situation de blocage non réaliste du à la non modélisation de la mort cellulaire.	138
Figure 69 : Schéma du modèle particulière amélioré (modélisant une déformation des organes).	139
Figure 70 : Croissances tumorales pour le modèle avec déformation d'organes.	140
Figure 71 : Les différents volumes cibles dans le cas d'un cancer de la prostate.	145
Figure 72 : Dose théorique reçue par les volumes cibles (coupe centrale).	149
Figure 73 : Equivalence entre déplacement de la source et de la cible.	152
Figure 74 : Position de décalage calculées.	152
Figure 75 : Simulation d'une erreur de positionnement dans le plan orthogonal à l'axe tête pieds.....	153

Figure 76 : Simulation d'une erreur de positionnement suivant l'axe tête pieds.	154
Figure 77 : Modèle actuel de prises en compte des incertitudes.	158
Figure 78 : Prise en compte d'incertitudes de type statistiques.....	159
Figure 79 : Modélisation de probabilité de réalisation par une triple distribution de gaussiennse en fonction de l'éloignement à une position de référence	160
Figure 80 : prise en compte des mouvements du patient pendant le traitement.	160
Figure 81 : Modélisation simplifiée de l'influence de la respiration sur les trois axes.	161
Figure 82 : Principes de bases de dosimétrie (pour un faisceau élémentaire).	163
Figure 83 : Loi inverse carrée de la distance.	164
Figure 84 : Comparaison du calcul de dose suivant la densité des tissus (pour la prostate). .	165
Figure 85 : Comparaison du calcul de dose suivant la densité des tissus (cas du poumon)...	166
Figure 86 : Schéma d'un décalage parallèlement au faisceau.	167
Figure 87 : Un seul faisceau, étude des déplacements parallèles au faisceau.	168
Figure 88 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement parallèle au faisceau.	169
Figure 89 : Schéma d'un décalage orthogonal au faisceau.	171
Figure 90 : Un seul faisceau, dose maximale 24.4Gy ; Etude des déplacements orthogonaux au faisceau.	172
Figure 91 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement orthogonale au patient (recalée ou non).	174
Figure 92 : Profil de dose théorique pour un faisceau en milieu homogène.	176
Figure 93 : Profil de dose et limites du domaine de validité.	176
Figure 94 : Profil de dose pour deux faisceaux et limites du domaine de validité.	177
Figure 95 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement parallèle au faisceau, modèle avec décalage de dose pour un seul faisceau.	178
Figure 96 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement parallèle au faisceau, modèle avec décalage de dose pour deux faisceaux.	179
Figure 97 : Position de décalage calculées.	180
Figure 98 : Différence entre doses suite à une erreur de positionnement parallèle au faisceau.	181
Figure 99 : Répartition des erreurs positive (en rouge) et négative (en vert) pour un décalage de 10mm en y (plan de traitement à neuf faisceaux).	182
Figure 100 : Les deux modélisation utilisées.	186
Figure 101 : Modélisation de mouvements complexe (ellipse, etc.) par un ensemble de mouvements rectilignes.	187
Figure 102 : Fonction de l'éloignement à la position de référence sur un axe en fonction du temps.....	188
Figure 103 : Fonction $dist_{axe_i}$ bijective : l'éloignement sur un axe en fonction du temps.....	189
Figure 104 : Calcul de la densité de temps passé en fonction de la position.....	191
Figure 105 : balayement du faisceau d'irradiation en fonction du mouvement.	192
Figure 106 : Dose autour d'un point P d'abscisse $x_0=0.3$	193
Figure 107 : fonction $temps\%(d)$	193
Figure 108 : Coupe centrale de la dose utilisée.	194
Figure 109 : Fonction du mouvement utilisé.	194
Figure 110 : fonction $temps\%(x,y,0)$	195
Figure 111 : Dose initiale et dose intégrant le mouvement.	195
Figure 112 : Probabilité d'erreur de position en fonction de la distance à la position de référence.	196
Figure 113 : Probabilité d'erreur de position en fonction de la distance à la position de référence représentée par une simple gaussienne.	197
Figure 114 : CTV et dose intégrant le mouvement.	198
Figure 115 : Probabilités d'erreurs de positionnement.....	198

Table des figures

Figure 116 : DVH en fonction de l'erreur de positionnement obtenus.	199
Figure 117 : DVH_{\min} , DVH_{\max} et DVH_{moyen}	199
Figure 118 : Représentation de l'enveloppe des DVH et des limites $f_{25\%}$ et $f_{75\%}$	200
Figure 119 : Représentation de l'enveloppe des DVH avec utilisation d'une LUT et des limites $f_{25\%}$ et $f_{75\%}$	201
Figure 120 : Représentation de l'enveloppe des DVH, coupé de la zone non significatives, avec utilisation d'une LUT et des limites $f_{25\%}$ et $f_{75\%}$	202
Figure 121 : Enveloppe des DVH pour le rectum, avec les deux points de contrôle (point jaune, étiquette gris clair) et les courbes de niveaux associées (grises).	203
Figure 122 : Evaluation du risque de complication.	203
Figure 123 : Plan de traitement de la prostate utilisé.	205
Figure 124 : Exemple de répartitions de probabilités ayant la même variance.	208
Figure 125 : Gaussienne de variance 5.0, limitée à [-10 ; 10].	208
Figure 126 : Légende utilisée pour les DVH des organes à risque.....	209
Figure 127 : Répartitions de probabilités retenues.	209
Figure 128 : Nouveaux DVH obtenus pour le CTV1.	210
Figure 129 : Nouveaux DVH obtenus pour le CTV2.	211
Figure 130 : Nouveaux DVH obtenus pour la tête fémorale droite.....	212
Figure 131 : Nouveaux DVH obtenus pour la vessie.	213
Figure 132 : Nouveaux DVH obtenus pour le rectum.....	215
Figure 133 : Corrélation entre le mouvement d'une tumeur et la respiration.	217
Figure 134 : Fonction mouvement et répartition du temps.	217
Figure 135 : Répartition du temps passé en fonction de la distance pour un mouvement sinusoïdal d'amplitude 16mm.	220
Figure 136 : Filtrage de la dose par le mouvement.	221
Figure 137 : Incertitudes de position : gaussienne de largeur 5mm.	222
Figure 138 : Légende utilisée pour les DVH des volumes cibles.....	223
Figure 139 : Nouveaux DVH obtenus pour le GTV.....	224
Figure 140 : Nouveaux DVH obtenus pour le poumon droit.	225
Figure 141 : Nouveaux DVH obtenus pour le poumon gauche.	226
Figure 142 : Nouveaux DVH obtenus pour la moelle.	227
Figure 143 : Ensemble des DVH possibles pour la vessie	230

Table des tableaux

Tableau 1 : Temps de doublement pour différents type de cancer.	23
Tableau 2 : Sites métastatiques préférentiels en fonction de la localisation initiale.	33
Tableau 3 : Etapes de la formation et de la croissance tumorale.	37
Tableau 4 : Classification par stades.	42
Tableau 5 : Classification TNM générale.	43
Tableau 6 : Classification TNM pour les tumeurs au sein.	44
Tableau 7 : Marqueur ayant une sensibilité de 80% et une spécificité de 90%.	53
Tableau 8 : Pathologies liées au Ca125.	53
Tableau 9 : extrait des tables de Partin.	54
Tableau 10 : Les sources d'incertitudes incluses dans le calcul des marges traditionnelles. ...	66
Tableau 11 : Pourcentage de l'énergie reçu par les différents volumes cibles.	71
Tableau 12 : Seuils dose/volume corrélés avec la toxicité tardive rectale.	75
Tableau 13 : Association de chaque « globule CTV » à une probabilité d'envahissement issues de données statistiques.	89
Tableau 14 : Distribution des ganglions métastatiques par niveaux.	91
Tableau 15 : Résultats d'études randomisées d'envahissement de la zone axillaire et de la chaîne mammaire interne.	94
Tableau 16 : Analyse multifactorielle de l'envahissement de la chaîne mammaire interne. ...	94
Tableau 17 : Calcul du nombre de lignes d'une table en SQL.	97
Tableau 18 : Sélection des patients utiles.	97
Tableau 19 : Liste des champs et des formats de données retenus.	98
Tableau 20 : Pourcentage d'envahissement axillaire en fonction de la taille (par intervalles). ...	99
Tableau 21 : Envahissement axillaire en fonction des principaux marqueurs cliniques discrets.	101
Tableau 22 : Comparaison de notre jeu de données avec celui issu de la première étude.	102
Tableau 23 : Comparaison de notre jeu de données avec celui issu de la deuxième étude. ...	102
Tableau 24 : Comparaison pour le facteur taille entre notre jeu de données et celui de la deuxième étude.	103
Tableau 25 : Biais engendrés par les champs non renseignés dans notre jeu de données.	108
Tableau 26 : pondération des facteurs pronostiques obtenus.	117
Tableau 27 : Equivalence entre les normes définies sur un espace continu et les distances discrètes.	125
Tableau 28 : Importance de la taille du masque de la distance discrète.	126
Tableau 29 : Exemple de distance discrète asymétrique.	127
Tableau 30 : Modélisation de la croissance tumorale à l'interface de plusieurs tissus.	130
Tableau 31: Plan de traitement à 9 faisceaux d'une tumeur de la prostate.	148
Tableau 32 : Dose moyenne reçue par les différents volumes cibles (écart-type).	149
Tableau 33 : DVH des différents volumes cibles.	151
Tableau 34 : Dose moyenne reçue par les volumes cibles en fonction du positionnement. ..	154
Tableau 35 : Différence (pourcentage) de la dose moyenne reçue par les volumes cibles en fonction du positionnement par rapport au positionnement de référence.	155
Tableau 36 : DVH des volumes cibles pathologiques en fonctions des 7 positions.	155
Tableau 37 : DVH des organes à risque en fonctions des 7 positions.	157

Table des tableaux

Tableau 38 : Sources d'incertitudes incluses dans le calcul des marges traditionnelles.	157
Tableau 39 : Histogrammes par volumes cibles des répartitions des erreurs d'estimation de la dose et valeurs caractéristiques des courbes.	170
Tableau 40 : Histogrammes par volumes cibles des répartitions des erreurs d'estimation de la dose et valeurs caractéristiques des courbes.	175
Tableau 41 : Dose moyenne reçue par les différents volumes cibles en fonction du décalage et différence en pourcent par rapport à la dose de référence.	182
Tableau 42 : Estimation des DVH à partir du modèle avec translation de dose.	184
Tableau 43 : Récapitulatif des études publiées concernant l'erreur de positionnement de la prostate.	206
Tableau 44 : Déplacement des vésicules séminales.	207
Tableau 45 : Variances des répartition d'erreurs de probabilités utilisées.	207
Tableau 46 : Probabilité de non respect des points de contrôle.	216
Tableau 47 : Taux de complications estimés.	216
Tableau 48 : Valeurs médianes des amplitudes du mouvements de la tumeur.	218
Tableau 49 : Courbes de répartition des probabilités convoluées.	219
Tableau 50 : Amplitude du mouvement suivant l'axe et l'hypothèse.	220
Tableau 51 : Influence du mouvement sur les DVH.	222

Bibliographie

[Adam 1993]

J. A.Adam and R. D. Noren, Equilibrium model of a vascularized spherical carcinoma with central necrosis--Some properties of the solution, *J. Math. Biol.* 31:735-745 (1993).

[Adam 1990]

J.A. Adam and S. A. Maggelakis, Diffusion regulated growth characteristics of a spherical prevascular carcinoma, *Bull. Math. Biol.* 52(4):549-582 (1990).

[Adam 1986]

J.A. Adam, A simplified mathematical model of tumor growth, *Math. Biosci.* 81:229-244 (1986).

[Allen 2004]

Aaron M. Allen, Kristie M. Siracuse, James A. Hayman, James M. Balter. Evaluation of the influence of breathing on the movement and modeling of lung tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 58, No. 4, pp. 1251–1257, 2004.

[Alvord 1992]

E.C. Alvord, Is necrosis helpful in the grading of gliomas--Editorial opinion, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 51(2):127-132 (1992).

[Alvord 1995]

E.C. Alvord, Patterns of growth of gliomas, *Am. J. Neuroradiol.* 16(5):1013-1017 (1995).

[Alvord 1994]

E.C. Alvord, Survival in malignant gliomas, *J. Neurosurg.* 80(2):350 (1994).

[Alvord 1994b]

E. C. Alvord, The mathematical relationships among various proliferation indexes, *Am. Z Surg. Pathol.* 18(8):856-857 (1994).

[Anan 2000]

Keisei Anan, Shoshu Mitsuyama, Keiyoshi Tamae, Kazuyoshi Nishihara, Toshimistu Iwashita, Yuji Aben Takaaki Ihara, Satoshi Toyoshima. Axillary Lymph Node Metastases in Patients with Small Carcinomas of the Breast: is Accurate Prediction Possible? *Eur J Surg* 2000; 1--: 610-615.

[Arlotti 1996]

L. Arlotti, M. Lachowicz. Qualitative Analysis of a Nonlinear Integrodifferential Equation Modeling Tumor-Host Dynamics. *Mathl. Comput. Modelling* Vol. 23, No. 6, pp. 11-29, 1996.

[Arisio 2000]

Bibliographie

What modifies the relation between tumour size and lymph node metastases in T1 breast carcinomas? *J Clin Pathol* 2000;53:846-850.

[Bajzer 1996]

M. Bajzer, M. Marusic, S. Vuk-Pavlovic. Conceptual Frameworks for Mathematical Modeling of Tumor Growth Dynamics. *M&I. Comput. Modeling* Vol. 23, No. 6, pp. 31-46, 1996.

[Berg 1955]

John W. Berg. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*, July-August 1955 Vol 8 No 4, pp776-778.

[Bevilacqua 2002]

J.L.B. Bevilacqua, H.S. Cody, K.A. MacDonald, L.K. Tan, P.I. Borgen, J. Van Zee. A model for predicting axillary node metastases based on 2000 sentinel node procedures and tumour position. *EJSO* 2002; 28: 490-500.

[Boersma 1998]

Boersma LJ, Van Den Brink M, Bruce AM et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41: 83-92.

[Borgelt 1999]

Borgelt, B. B. and Stone, C., Ambulatory patient classifications and the regressive nature of Medicare reform: is the reduction in outpatient health care reimbursement worth the price?, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45:729-734 (1999).

[Bucalossi 1971]

Bucalossi P, Veronesi U, Zingo L, et al. Enlarged mastectomy for breast cancer: Review of 1,213 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1971;1: 119-22.

[Bevilacqua 2002b]

J.L.B. Bevilacqua, G. Gucciardo, H.S. Cody, K.A. MacDonald, V. Sacchini, P.I. Borgen, J. Van Zee. A selection algorithm for internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *EJSO* 2002; 28: 603-614.

[Buric 2000]

Nikola Buric, Dragana Todorovic. Dynamics of delay-differential equations modelling immunology of tumor growth. *Chaos, Solitons and Fractals* 13 (2002) : 645-655.

[Byrne 2002]

H. M. Byrne, J. R. Kig, D. L. S. McElwain, L. Preziosi. A Two-Phase Model of Solid Tumour Growth. *Applied Mathematics Letters* 16 (2003) 567-573.

[Byrne 1996]

H. M. Byrne, M. A. J. Chaplain. Modelling the Role of Cell-Cell Adhesion in the Growth and Development of Carcinomas. *SIAM Comput.* Vol. 24, No. 12, pp. 1-17, 1996.

[Byrne 1995]

H. M. Byrne, M. A. J. Chaplain. Growth of Necrotic Tumors in the Presence and Absence of Inhibitors. *Mathematical Biosciences* 135 : 187-216 (1996).

[Byrne 1995b]

H. M. Byrne, M. A. J. Chaplain. Explicit Solutions of a Simplified Model of Capillary Sprout Growth During Tumour Angiogenesis. *Appl. Math. Lett.* Vol. 8, No. 5, pp. 71-76, 1995.

[Caceres 1967]

Caceres E. An evaluation of radical mastectomy and extended radical mastectomy for cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1967;125: 337-41.

[Cancérologie Lyon1]

Le Collège de Cancérologie de l'Université Lyon1 oncologie fondamentale, DCEM1 1998. <http://spiral.univ-lyon1.fr/polycops/Cancerologie/index.html>.

[Cancerologie Baclesse]

<http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>.

[CCS 2000]

Canadian Cancer Statistics 2000, Canadian cancer foundation (2000).

[Chavaudra 2001]

J. Chavaudra, A. Bridier. Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. *Cancer/Radiother* 2001 ; 5 : 472-8.

[Choong 1996]

Poh Lian Choong, Christopher J.S. de Silva, Hugh J.S. Dawkins, Gregory F. Sterrett, Peter Robbins, Jennet M. Harvey, John Papadimitriou, Yianni Attikiouzel. Predicting axillary lymph node metastases in breast carcinoma patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 37: 135-149 (1996).

[Clarysse 2004]

P. Clarysse, F. Frouin, M. Garreau, A. Lalande, J. Rousseau, D. Sarrut, C. Vasseur. Intégration de connaissances et modélisation en imagerie médicale. Knowledge integration and modelisation in medical image processing. *ITBM-RBM* 25 (2004) 139-149.

[Craig 2005]

Tim Craig, Eugene Wong, Gleen Bauman, Jerry Battista, Jake Van Dyk. Impact of geometric uncertainties on evaluation of treatment techniques for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 62, No. 2, pp. 426-436, 2005.

[Cutuli 2001]

Bruno Cutuli, Michel Velten, Caroline Martin. Assessment of Axillary Lymph Node Involvement in Small Breast Cancer: Analysis of 693 Cases. *Clinical Breast Cancer*, April 2001: 59-66.

[Dahl-Iversen 1969]

Dahl-Iversen E, Tobiassen T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. *Ann Surg* 1969;170:889-891.

[Duchting 1996]

Werner Diichting, Thomas Ginsberg, Waldemar Ulmer. Computer Simulation Applied to Radiation Therapy in Cancer Research. *Applied mathematics and computation* 74:191-207 (1996).

Bibliographie

[Duchting 1984]

W. Duchting, Modeling cancer problems and its progress, in *Computer Modeling of Complex Biological Systems*, S. Sitharama Iyengar, Eds., CRC Press, BocaRaton, 1984, pp. 56-74.

[Eaves 1973]

G. Eaves, The invasive growth of malignant tumors as a purely mechanical process, *J. Path.* 109:233-237 (1973).

[Ege 1975]

Günes N. Ege. Internal Mammary Lymphoscintigraphy: The Rational, Technique, Interpretation and Clinical Application: A Review Based on 848 Cases. *Radiology* 118: 101-107 (1976).

[Ekberg 1997]

Ekerg 1997.

[Fiorino 2003]

Fiorino F, Sanguinetti G, Cozzarini C et al. Rectal dose-volume constraints in high dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 953-962.

[Forys 2003]

U. FORYS, M. BODNAR. Time Delays in Regulatory Apoptosis for Solid Avascular Tumour. *Mathematical and Computer Modelling* 37 (2003) 1211-1220.

[Foulds 1969] L. Foulds, *Neoplastic Development*, Vol. 1, Academic Press, London, 1969.

[Gajdos 1999]

Csaba Gajdos, Paul Ian Tarter, Ira J. Bleidweiss. Lymphatic Invasion, Tumor Size, and Age Are Independent Predictors of Axillary Lymph Node Metastases in Women With T1 Breast Cancers. *Annals of Surgery*, Vol 230, No 5, 692-696.

[Giraud 2002]

Giraud. *IJROBP* 2002.

[Giuliano 1996]

Armando E. Giuliano, Andreas M. Barth, Brian Spivack, Peter D. Beitsch, Sheila W. Evans. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *Journal of the American College of Surgeons*, Septembre 1996, Volume 183: 185-189.

[Gobron 2003]

T. Gobron, E. Saada, L. Triolo. The Competition-Diffusion Limit of a Stochastic Growth Model. *Mathematical and Computer Modelling* 37 (2003) 1153-1161.

[Grégoire 2000]

Vincent Grégoire, Emmanuel Coche, Guy Cosnard, Marc Hamoir, Hervé Reychler. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiotherapy and Oncology* 56 (2000) 135±150.

[Guarnieri 2001]

Alfredo Guarnieri, Alessandro Neri, Pier Palo Correalet, Michele Lottini, Michele Testa, Federico Mariani, Enrico Tucci, Tiziana Megha Marchella Cintorino, Alfonso Carli.

Prediction of Lymph Node Status by Analysis of Prognostic Factors and Possible Indications for Elective Axillary Dissection in T1 Breast Cancers. *Eur J Surg* 2001; 167: 255-259.

[Habib 2002]

Salman Habib ,Carmen Molina-Paris, Thomas S.Deisboeck. Complex dynamics of tumors:modeling an emerging brain tumor system with coupled reaction –diffusion equations. *Physica A* 327 (2003)501 –524.

[Handley 1975]

Handley R. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1975;55: 59-66.

[Handley 1969]

R.S. Handley. A Surgeon's view of the spread of breast cancer. *Cancer*, Decembre 1969 Vol 21 No 6: 1231-1234.

[Handley 1954]

R.S. Handley, A.C. Thackray. Invasion of Internal mammary lymph nodes in carcinoma of the breast. *British medical journal*, 9 janvier 1954: 61-63.

[Haughton 1978]

D.M. Haughton and R. W. Ogden, On the incremental equations in non-linear elasticity. I. Membrane theory, *J. Mech. Phys. Solids* 26:93-110 (1978).

[Haughton 1978b]

D.M. Haughton and R. W. Ogden, On the incremental equations in non-linear elasticity. II. Bifurcation of pressurized spherical shells, *J. Mech. Phys. Solids* 26:111-138 (1978).

[Hayman 2000]

Hayman, J. A., Lash, K. A., Tao, M. L., and Halman, M. A., A comparison of two methods for estimating the technical costs of external beam radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*47:461-467 (2000).

[Heitmann 2002]

Ruth Heitmann, Melissa Munsell, Russell McBride. Mammographically Detected Breast Cancers and Risk of Axillary Lymph Node Involvement: Is It Just the Tumor Size? *The Cancer Journal* Volume 8 Number 3 May/June 2002.

[Herk 1995]

Marcel Van Herk, Allison Bruce, Guus Kroes, Tarek Shouman, Adriaan Touw, Joos V. Lebesque. Quantification of organ motion during conformational radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 33. No. 5, pp. 131 I- 1320. 1995.

[ICRU 1993]

ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy Report 50, 1993. Bethesda. USA.

[ICRU 1999]

ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50), report 62, 1999. Bethesda. USA.

[Jackson 2002]

Bibliographie

Trachette L.Jackson,Helen M.Byrne. A mechanical model of tumor encapsulation and transcapsular spread. *Mathematical Biosciences* 180 (2002)307 .328.

[Jackson 2001]

Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ et al.. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49(3): 685-98.

[Kansal 2000]

A.R. Kansal, S. Torquato, G.R. Harsh I, E.A. Chiocca, T.S. Deisboeck. Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics. *BioSystems* 55 (2000) 119–127.

[Kulik 2002]

C. Kulik, J. Mazurier and E. Lartigau. Probabilités de contrôle tumoral et de complications (TCP/NTCP) après radiothérapie : aspects méthodologiques, physiques et biologiques. *Cancer/Radiothérapie*, Volume 6, Supplement 1, November 2002, Pages 155-165.

[Kuznetsov 2001]

V. A. Kuznetsov, G. D. Knott. Modeling Tumor Regrowth and Immunotherapy. *Mathematical and Computer Modelling* 33 (2001) 1275-1287.

[Lacour 1987]

J. Lacour, M.G. Lê, C. Hill, A. Kramar, G. Contesso, D. Sarrazin. Is it useful to remove internal mammary nodes in operable breast cancer? *European Journal of Surgical Oncology* 1987; 13: 309-314.

[Lacour 1983]

Lacour J, Le M, Caceres E, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten years result of an International Cooperative Trial in breast cancer. *Cancer* 1983;51: 1941-43.

[Lacour 1976]

Lacour J, Bucalossi P, Caceres E, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: 5- year results of an international corporative study. *Cancer* 1976;37: 206-14.

[Langen 2001]

K. M. Langen, D. T. L. Jones. Organ motion and its management. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 50, No. 1, pp. 265–278, 2001.

[Laurentiis 1996]

M De Laurentiis, C Gallo, S De Placido, F Perrone, G Pettinato, G Petrella, C Carlomagno, L Panico, P Delrio, AR Bianco. A Predictive index of axillary nodal involvement in operable breast cancer.

[Lauria 1995]

Rossella Lauria, Francesco Perrone, Chiara Carlomagno, Michelino De Laurentiis, Alessandro Morabito, Ciro Gallo, Elisa Varriale, Guido Pettinato, Luigi Panico, Giuseppe Petrella, A. Raffaele Bianco, Sabrino De Placido. The Prognostic Value of Lymphatic and Blood Vessel Invasion in Operable Breast Cancer. *Cancer*, Vol 76 No 10: 1772-1778 (1995).

[Li 1983]

Li K., Shen Z. An analysis of 1242 case of extended radical mastectomy. Breast 10: 10-19, 1983. Breast 1983;10: 10-19.

[Mageras 1996]

Gig S. Mageras, Gerald J. Kutcher, Steven A. Leibel, Michael J. Zelefsky, Edward Melian, Radhe Mohan, Zvi Fuks. A method of incorporating organ motion uncertainties into three-dimensional conformal treatment plans. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.. Vol. 35. No. 2, pp. 333-342, 1996.

[Maggelakis 1990]

S.A. Maggelakis and J. A. Adam, Mathematical model of prevascular growth of a spherical carcinoma, Math. Comput. Modelling 13(5):23-28 (1990).

[Marchevsky 1999]

Alberto M. Merchevsky, Swati Shah, Sachin Patel. Reasoning with Uncertainty in Pathology: Artificial Neural Networks and Logistic Regression as Tools for Prediction of Lymph Node Status in Breast Cancer Patients. The United States and Canadian Academy of Pathology; 12: 505-511 (1999).

[Martin 2002]

Caroline Martin, Bruno Cutuli, Michel Velten. Predictive Model of Axillary Lymph Node Involvement in Women with Small Invasive Breast Carcinoma. American Cancer Society 2002: 314-322.

[Ménard 1995]

S. Ménard, N. Cascinelli, F. Rilke, M.I. Colnaghi. Re: Prediction of Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer Patients by Use of Prognostic Indicators. Journal of the National Cancer Institute, Vol 87, No 8: 1772 (1995).

[Morrow 1981]

Monica Morrow, Roger S. Foster. Staging of Breast Cancer. Arch Surg – Vol 116, 748-751 (1981).

[Naguib 1996]

R N G Naguib, A E Adams, C H W Horne, B Angus, G V Sherbet, T W J Lennard. The detection of nodal metastasis in breast cancer using neural network techniques. Physiol. Meas. 17 (1996) 297-303.

[Nathan 1991]

I. Nathan, Application of a three-phase growth model based on stochastic learning at the cellular level to human cancer growth, in O. Arino, David E. Axelrod, and Marek Kimmel, Eds. Mathematical Population Dynamics Proceedings of the Second International Conference, O. Arino, D. E. Axelrod, and M. Kimmel, Eds., Dekker, New York, 1991, pp. 659-678.

[Niemierko 1991]

Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. Radiother Oncol 1991 ; 20 : 166-76.

[Olivotto 1998]

Bibliographie

Ivo A. Olivotto, Jeremy S.H. Jackson, Donna Mates, Sandra Andersen, Waren Davidson, Cicely J. Bryce, Joseph Ragaz. Prediction of Axillary Lymph Node Involvement of Women with Invasive Breast Carcinoma. American Cancer Society 1998: 948-954.

[Pasquier 2005]

Pasquier D, Coulanges M, Betrouni N, Bonodeau F, Taieb S, Rousseau J, Lartigau. Utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique seule pour la radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate. E. Journées Françaises de Radiologie, 15-19 Octobre 2005, Paris.

[Pasquier 2004]

D Pasquier, E Lartigau. Radiothérapie conformationnelle et modulation d'intensité dans le cancer de la prostate. *Oncologie* 2004, num 6, p 416-22.

[Pasquier 2004b]

D Pasquier, G Palos, B Castelain, E Lartigau, J Rousseau. MRI simulation for conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ; 60: S636-S637.

[Perez 1999]

Perez, C. A., The cost-benefit of 3D conformal radiation therapy compared with conventional techniques for patients with clinically localized prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45:1103-1104 (1999).

[Pickren 1956]

John W. Pickren. Lymphnode metastasis in carcinoma of the female mammary gland. *Roswell park bulletin.* Sept Oct 1956, p79-89.

[Pollack 2002]

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al., Prostate cancer radiation dose response : results of the MD Anderson phase III randomized trial. *Int. J. Radiation Oncol Biol. Phys ;* 2002 ;53, 5 : 1097-1105.

[Preziosi 1996]

L. Preziosi. From Population Dynamics to Modelling the Competition between Tumors and Immune System. *Mathl. Comput. Modelling* Vol. 23, No. 6, pp. 135-152, 1996.

[Qi 1993]

A.-S. Qi, X. Zheng, et al., A cellular automaton model of cancerous growth, *J. Theor. Biol.* 161:1-12 (1993).

[Qi 1988]

A.-S. Qi, Multiple solutions of a model describing cancerous growth, *Bull. Math. Biol.* 50:1-17 (1988).

[Ravdin 1994]

Peter M. ravdin, Michelino De Laurentiis, Tricia Vendely, Gary M. Clark. Prediction of Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer Patients by Use of Prognostic Indicators. *Journal of the National Cancer Institute, Vol 86, No 23: 1971-1975 (1994).*

[Rietzel 2005]

Eike Rietzel, Gorge T. Y. Chen, Noah C. Chol, Christopher G. Willet. Four-dimensional image-based treatment planning: target volume segmentation and dose calculation in the

presence of respiratory motion. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 5, pp. 1535–1550, 2005.

[Ron 2002]

Ilan G. Ron, Ido Golding, Beatrice Lifshitz-Mercer, Eshel Ben-Jacob. Bursts of sectors in expanding bacterial colonies as a possible model for tumor growth and metastases. *Physica A* 320 (2003)485–496.

[Rush Port 1998]

Elise Rush Port, Lee K. Tan, Patrick I. Borgen, Kimberly J. Van Zee. Incidence of Axillary Lymph Node Metastases in T1a and T1b Breast Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 5(1):23-27.

[Saarnak 2002]

Anne E. Saarnak, Coen W. Hurkmans, Bradley R. Pieters, Renato A Valdés Olmos, Leo J. Schultze Kool, Augustinus A. M. Hart, Sara H. Muller. Accuracy of internal mammary lymph node localization using lymphoscintigraphy, sonography and CT.

[SEER 1999]

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Statistics Review 1973-1998, <http://www-seer.ims.nci.nih.gov/> (1999).

[Seker 2002]

Huseyin Seker, Michael O. Odetayo, Dobrila Petrovic, Raou N. G. Naguib, C. Bartolli, L. Alasio, M.S. Lakshmi, G.V. Sherbet. Assessment of Nodal Involvement and Survival Analysis in Breast Cancer Patients Using Image Cytometric Data: Statistical, Neural Network and Fuzzy Approaches. *Anticancer Research* 22: 433-438 (2002).

[Seppenwoolde 2002]

Seppenwoolde. *IJROBP* 2002.

[Sherratt 2001]

Jonathan A. Sherratt, Mark A.J. Chaplain. A new mathematical model for avascular tumour growth. *J. Math. Biol.* 43, 291–312 (2001).

[Sherratt 2000]

Jonathan A. Sherratt □ Mark A.J. Chaplain. A new mathematical model for avascular tumour growth. *J. Math. Biol.* 43, 291–312 (2001).

[Shimizu 2001]

Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato, Shigeaki Ogura, Hirotoshi Akita-Dosaka, Kei Kitamura, Takeshi Nishioka, Kenji Kagel, Masaji Nishimura, Kazuo Miyasaka. Detection of lung tumor involvement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 2, pp. 304–310, 2001.

[Silverstein 2001]

Melvin J. Silverstein, Kristin A. Skinner, Thomas J. Lomis. Predicting Axillary Nodal Positivity in 2282 Patients with Breast Carcinoma. *World J. Surg.* 25, 762-772, 2001.

[Storey 2000]

Bibliographie

Storey MR, Pollack A, Zagars G et al.. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(3): 635-42.

[Sun 2005]

Shuyu Sun, Mary F.Wheeler, Mandri Obeyesekere, Charles W. Patrick Jr.. A deterministic model of growth factor-induced angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology* 67 (2005) 313–337.

[Sundaram 2005]

Tessa A.Sundaram,James C.Gee. Towards a model of lung biomechanics:pulmonary kinematics via registration of serial lung images. *Medical Image Analysis xxx (2005)xxx – xxx.*

[Swanson 2003]

Kristin R. Swanson, Carly Bridge, J.D. Murray, Ellsworth C. Alvord Jr. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences* 216 (2003) 1 – 10.

[Thomas 1979]

J.M. Thomas, W.H. RRedding, J.P. Sloane. The spread of breas cancer: importance of the intrathoracic lymphatic route and its rellevance to treatment. *Br. J. Cancer* (1979) 40, 540-547.

[Tracqui 1995]

P. Tracqui, P. Cruywagen, G. C. Woodward, et al., A mathematical model of glioma growth--The effect of chemotherapy on spatotemporal growth, *Cell Proliferation* 28(1):17-31 (1995).

[Tsunashima 2004]

Yoshikazu Tsunashima, Takeji Sakae, Yoshiyuki Shioyama, Kenji Kagel, Toshiyuki Terunuma, Akihiro Nohtomi, Yasuyuki Akine. Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion un gated radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 60, No. 3, pp. 951–958, 2004.

[Turner 1957]

R. T. Turner-Warwick. The lymphatics of the breast. *The British journal of surgery*1957: 574-582.

[Urban 1971]

Urban J.,Marjani M. Significance of internal mammary node metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;3: 130-36.

[Voogd 2000]

Adri C. Voogd, Jan-Willem W. Coebergh, Ocker J. Repelaer van Driel, rudi M.H. Roumen, Mike W.P.M. van Beek, Art Vreugdenhil, Mariad A. Crommelin. Therisk of nodal metastases in breast cancer patient with clinically negative lymph nodes: a population based analysis. *Breast Cancer research and Treatment*, 62: 63-69 (2000).

[Veronesi 1985]

U.Veronesi, N. Cascinelli, M. Greco, R. Bufalino, A. Morabito, D. Galluzzo, R. Conti, R de Lellis, V. Delle Donne, Patrizia Piotti, V. Sacchini, C. Clemente, B. Salvadori. Prognosis of

Breast Cancer Patients after Mastectomy and Dissection of Internal Mammary Nodes. *Ann Surgery*, Vol 202 No 6: 702-707 (1985).

[Veronesi 1983]

U. Veronesi, N. Cascinelli, R. Bufalino, A. Morabito, M. reco, D. Galluzzo, V. Delle Donne, R de Lellis, Patrizia Piotti, V. Sacchini, R. Conti, C. Clemente. Risk of Internal Mammary Lymph Node Metastases and Its Relevance on Prognosis of Breast Cancer Patients. *Ann Surgery*, Vol 198 No 6: 681-684 (1983).

[Veronesi 1981]

Veronesi U., Valagussa P. Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981;47: 170-75.

[Vial 2001]

S. Vial, D. Gibon, C. Vasseur, J. Rousseau. Volume delineation by fusion of fuzzy sets obtained from multiplanar tomographic images. *IEEE Trans Med Imag* 2001.

[Wasserman 1996]

R. Wasserman, R. Acharya. A Patient-Specific In Vivo Tumor Model. *Mathematical biosciences* 136:111-140 (1996).

[Wachter 2001]

Wachter S, Gerstner N, Goldner G, Potzi R, Wambersie A, Potter R. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother Oncol.* 2001; 59: 65-70.

[Willis 1973]

R.A. Willis, *The Spread of Tumors in the Human Body*, Butterworth, London, 1973.

[Withers 1988]

Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 751-5.

[Wong 2000]

Julia S. Wong, Anne O'Neil, Abram Recht, Stuart J. Schnitt, James L. Connolly, Barbara Silver, Jay R. Harris. The relationship between lymphatic vessel invasion, tumor size, and pathologic nodal status: can we predict who can avoid a third field in the absence of axillary dissection? *Int J. radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol 48, No 1, pp. 133-137, 2000.

[Yakovlev 1998]

Andrej Yakovlev, Kenneth Boucher, James DiSario. Modeling insight into spontaneous regression of tumors. *Mathematical Biosciences* 155 (1999) 45±60.

[Yiangou 1999]

C Yiangou, S Sousha, HD Sinnet. Primary tumour characteristics and axillary lymph node status in breast cancer. *British Journal of Cancer* (1999), 80(12), 1974-1978.

[Young 1959] J. S. Young, The invasive growth of malignant tumors: An experimental interpretation based on elastic-jelly models, *J. Path. Bacterol.* 77(2):321-339. (1959).

[Zelevsky 1999]

Bibliographie

Michael J. Zelefsky, Diane Crean, Gig S. Mageras, Olga Lyass, Laura Happersett, Clifton Ling, Steven A. Leibel, Zvi Fuks, Sarah Bull, Hanne M. Kooy, Marcel van Herk, Gerald J. Kutcher. Quanti@cation and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 50 (1999) 225±234.

[Zheng 2005]

X. Zheng, S.M.Wise, V.Cristini. Nonlinear simulation of tumor necrosis, neo-vascularization and tissue invasion via an adaptive finite-element/level-set method. *Bulletin of Mathematical Biology* 67 (2005) 211–259.

[Zurrida 1999]

Stefano Zurrida, Alberto Morabito, Viviana Galimberti, Alberto Luini, Marco Greco, Casare Bartoli, Roberta Raselli, Nocoletta Rossi, Graziella Vessecchia, Natale Cascinelli, Umberto Veronesi. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *International journal of oncology* 15: 475-480, 1999.

