

# CANCER DE LA PROSTATE: AIDE AU DIAGNOSTIC ET THÉRAPIES FOCALES PAR LASER

**Nacim Betrouni**

Unité INSERM 703  
CHRU de Lille

[nacim.betrouni@inserm.fr](mailto:nacim.betrouni@inserm.fr)

03.20.44.67.22



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

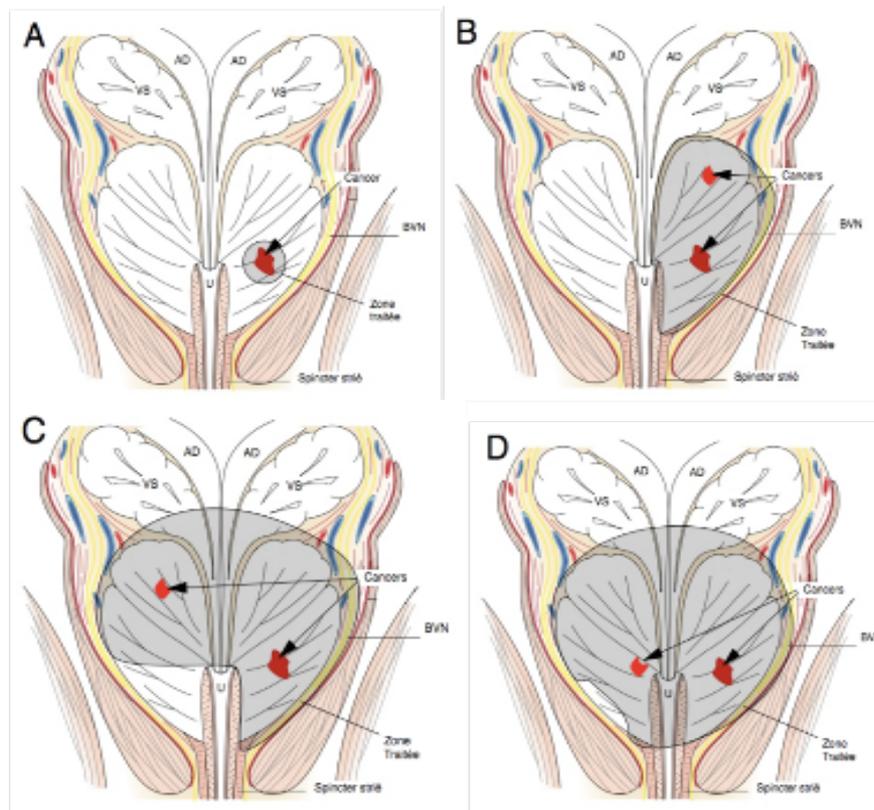


Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur

# CANCER DE LA PROSTATE

## Epidémiologie

- **Cancer unifocal: 28% , Cancer multifocal : 50 à 87 % des cas [Mouraviev et al. 2009, Meiers et al. 2007, Villers et al. 1992].**
- **Lésion index: volume > 0.5 cc [Villers et al. 1992, Noguchi et al. 2003, Stamey et al. 1999].**



# CANCER DE LA PROSTATE

## OPTIONS DE TRAITEMENT DES CANCERS LOCALISÉS

### Lésion(s) focale ou multi-focales

#### Traitements radicaux

- Prostatectomie
- Radiothérapie
- Curiethérapie
- HIFU

#### Efficacité oncologique

#### Effets indésirables potentiels:

incontinence, impuissance, rectite et cystite radique

#### Surveillance active

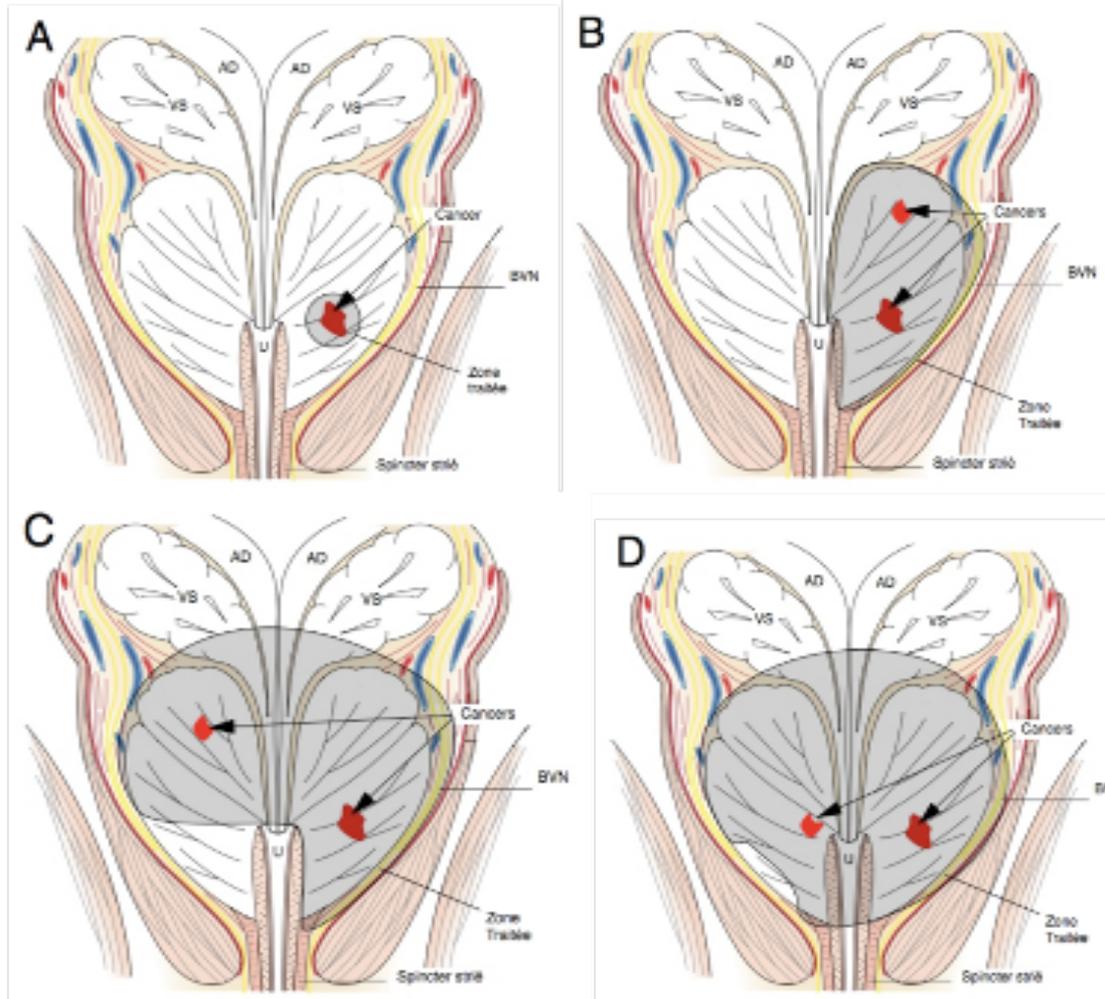
#### Non invasif

Stress pour le patient  
Risque de progression sur les biopsies de contrôle

#### Traitement focal

- Cryothérapie
- HIFU
- **Laser thérapies (PDT, LITT)**
- autres

# THÉRAPIE FOCALE



# THÉRAPIE FOCALE

## Besoins

```
graph TD; B[Besoins] --> D[Diagnostic]; B --> S[Suivi temps réel]; B --> P[Planification]; B --> G[Guidage];
```

### Diagnostic

Qu'est ce qu'on traite ?

Où se trouve la tumeur  
Plutôt que  
Est ce qu'il y a une tumeur

Suivi temps réel  
Comment se passe  
la procédure ?

**Planification**  
(temps, puissance,..)

Comment ?

**Guidage**  
Suis-je à la bonne place ?

# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE



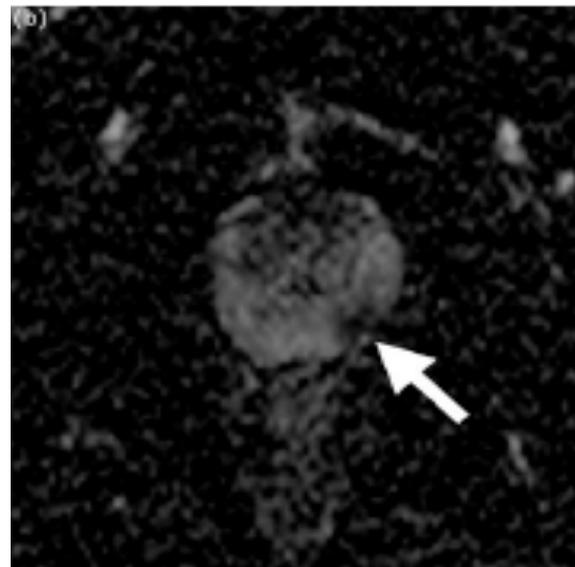
**T2W**

Se = 64% ; Sp = 93%  
[Puech 2006]

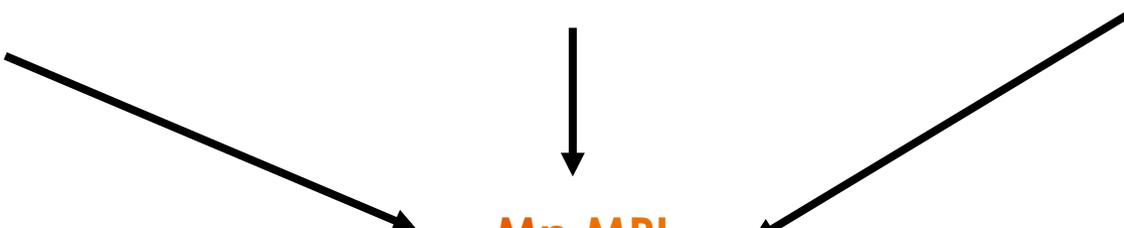


**T1W DCEMRI**

Se = 73% ; Sp = 89%  
[Puech 2006]



**Diffusion  
Weighted (DWI)**



**Mp MRI**

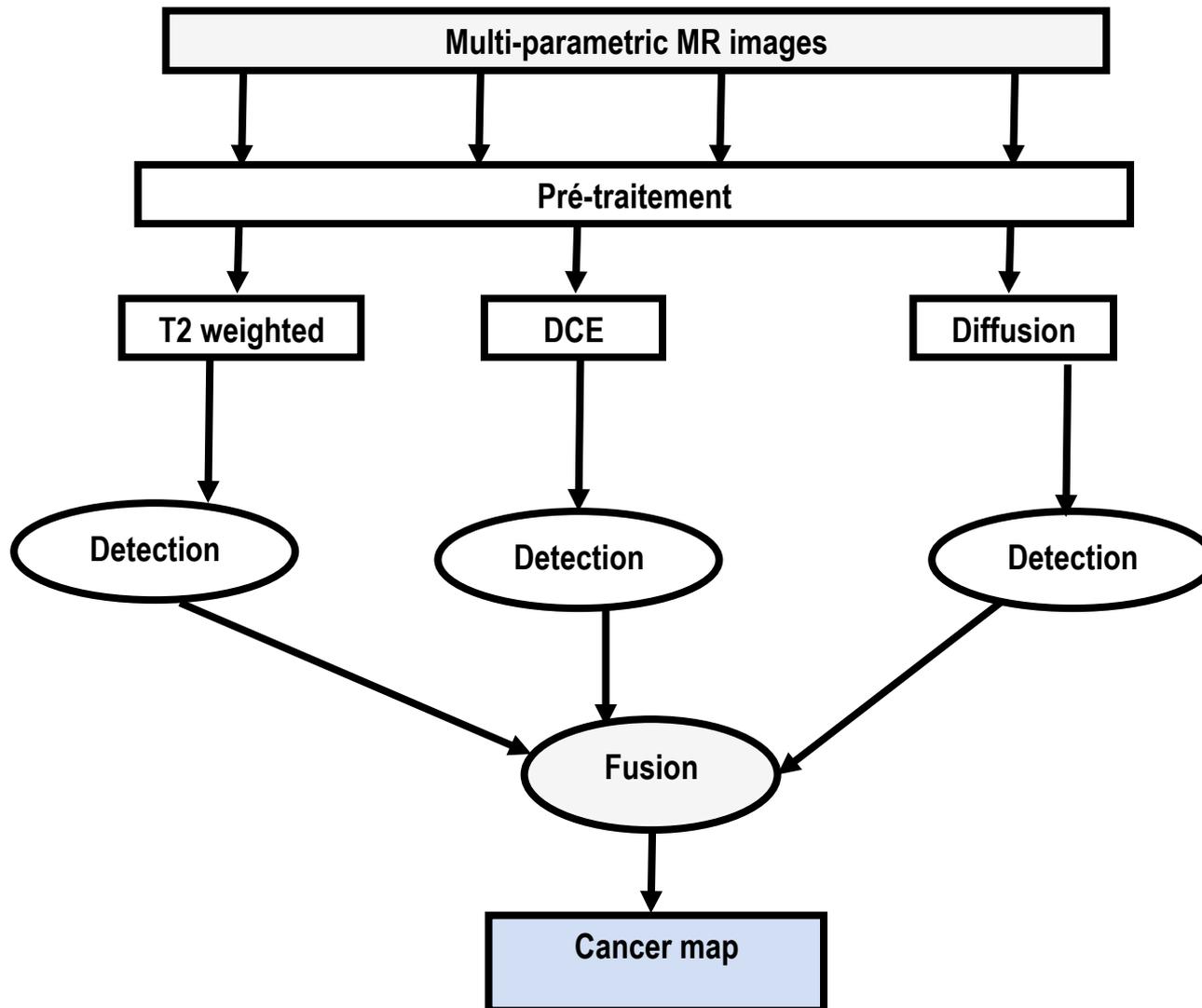
**AUROC curve:**

**0.77 – 0.89 for all cancers**

**0.86-0.93 for cancers > 3 mm**

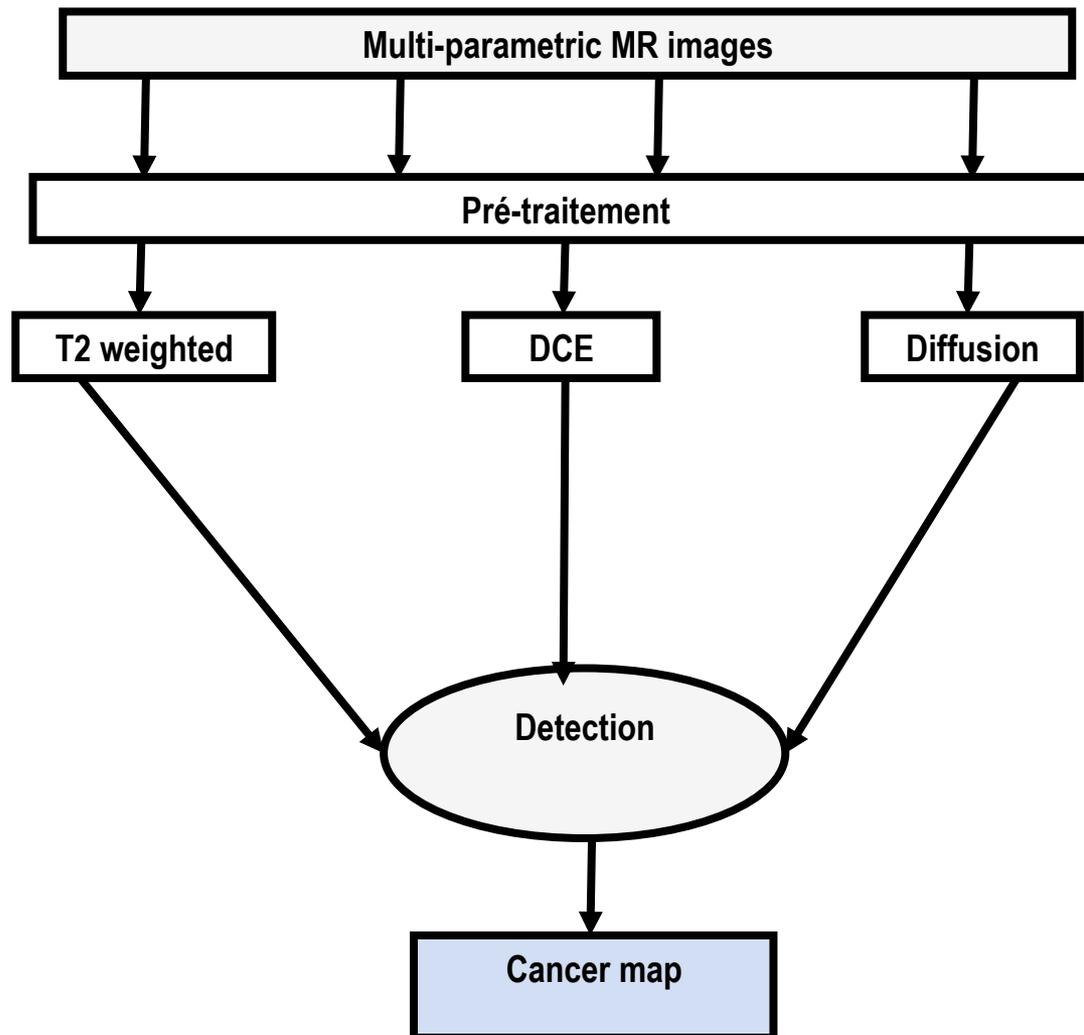
# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

## Méthodologie



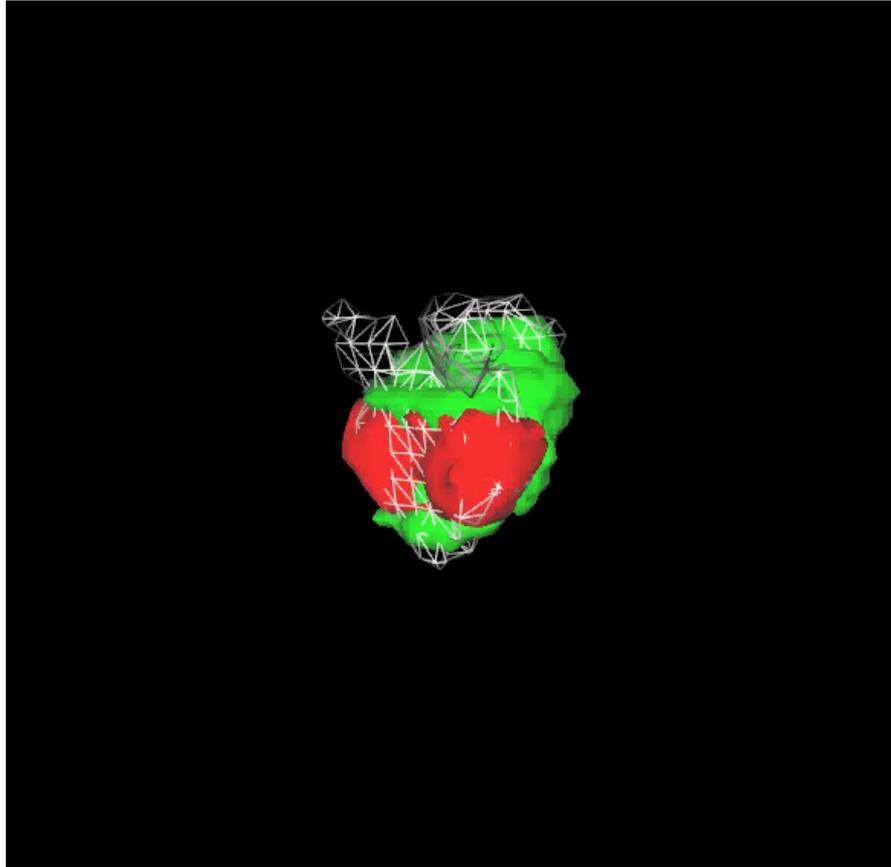
# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

## Méthodologie



# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

Pré-traitement: Segmentation

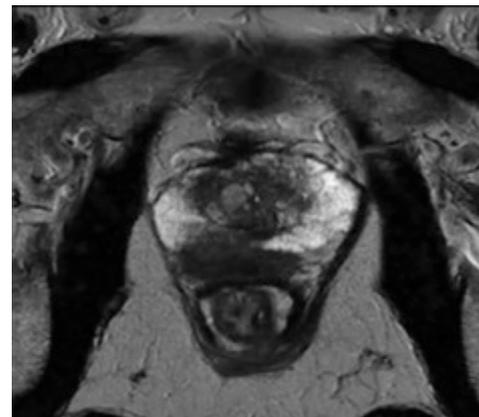
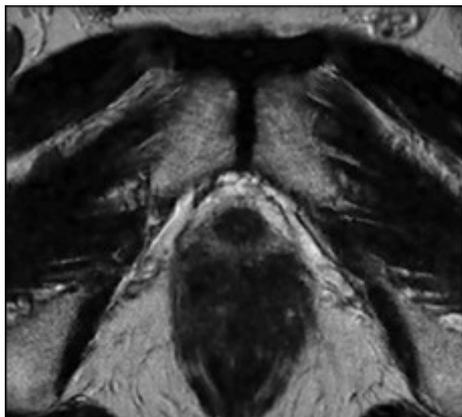
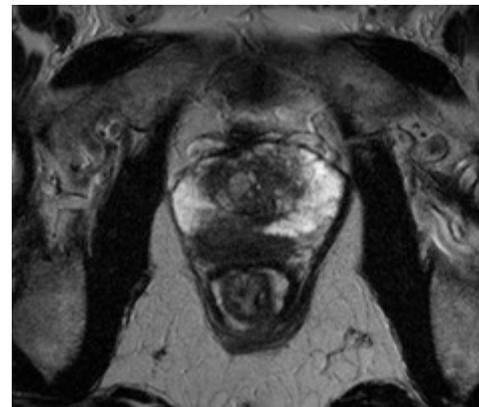
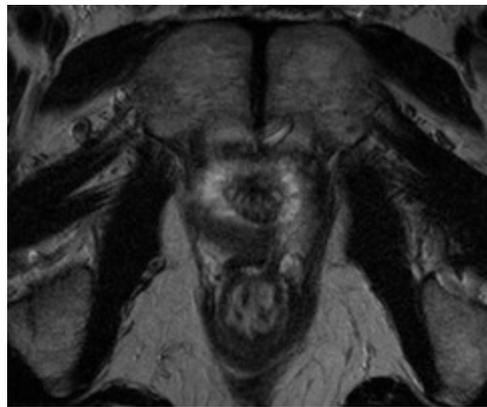
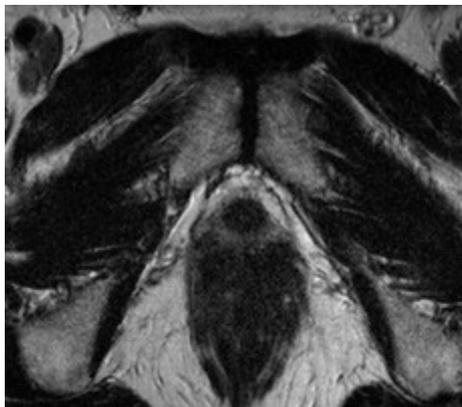


Pasquier *et al.* IJROBP, 2007  
Makni *et al.* IJCARS 2010  
Makni *et al.* Medical Physics, 2011

# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

Traitement: analyse des sources

T2W: les hétérogénéités



# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

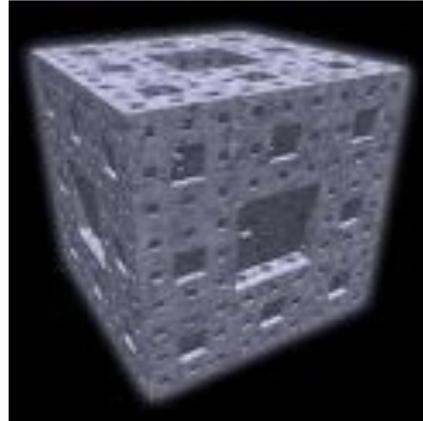
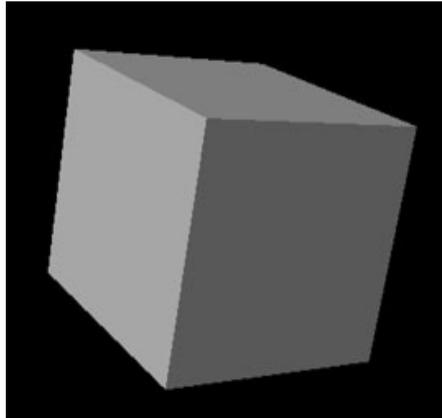
Traitement: analyse des sources

T2W: Attributs non sensibles aux hétérogénéités

Géométrie Fractal(e)

DE = 3

DF = 3



DE = 3

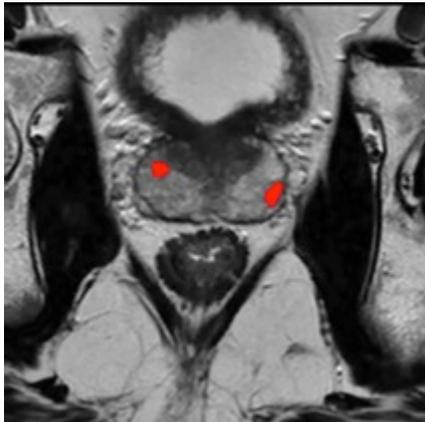
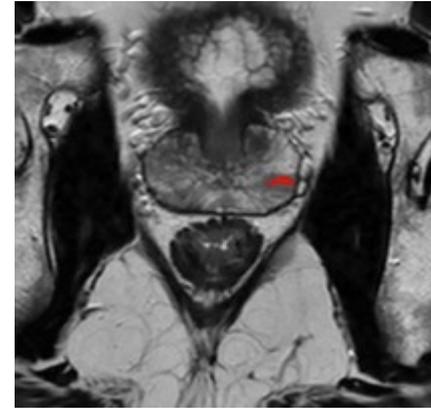
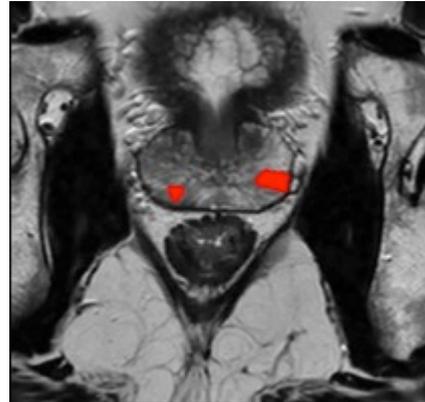
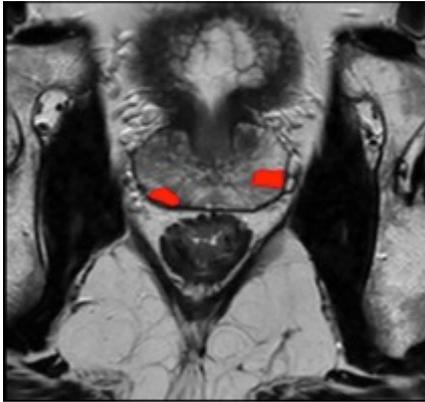
DF = 2.58

Développement d'attributs 3D locaux

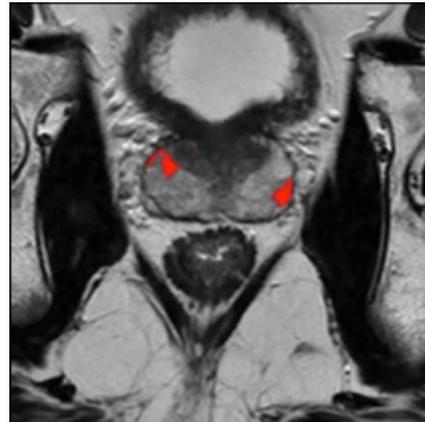
# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

Traitement: analyse des sources

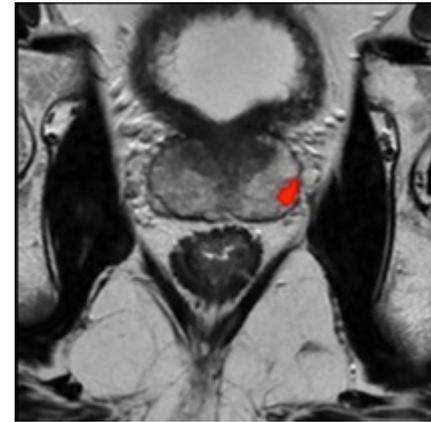
Géométrie Fractal(e)



« Vérité terrain »



« Avec attributs fractals »



« Sans attributs fractals »

# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

Traitement: analyse des sources

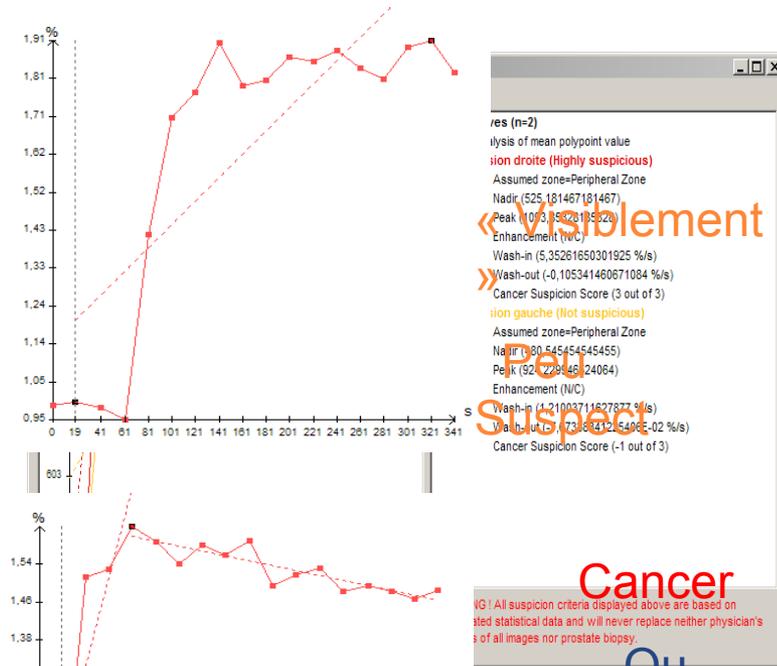
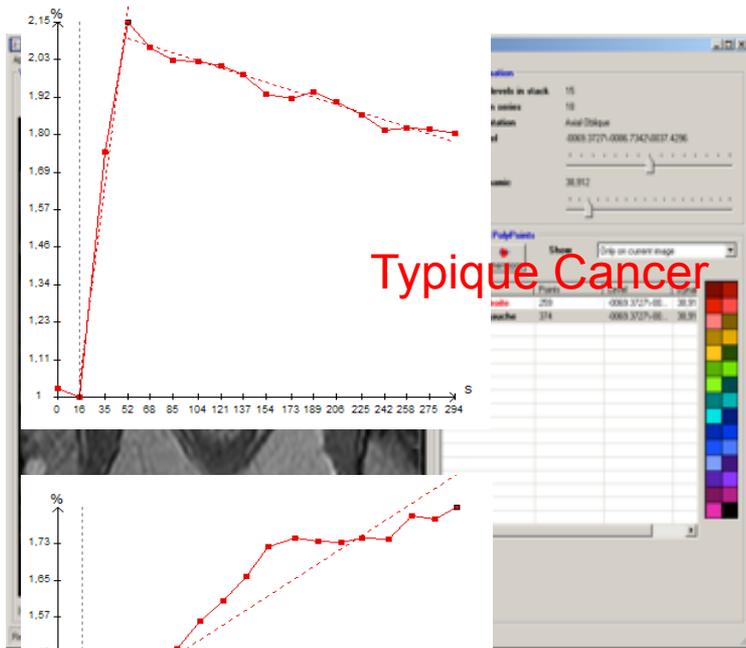
La perfusion



# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

Traitement: analyse des sources

La perfusion: analyse visuelle

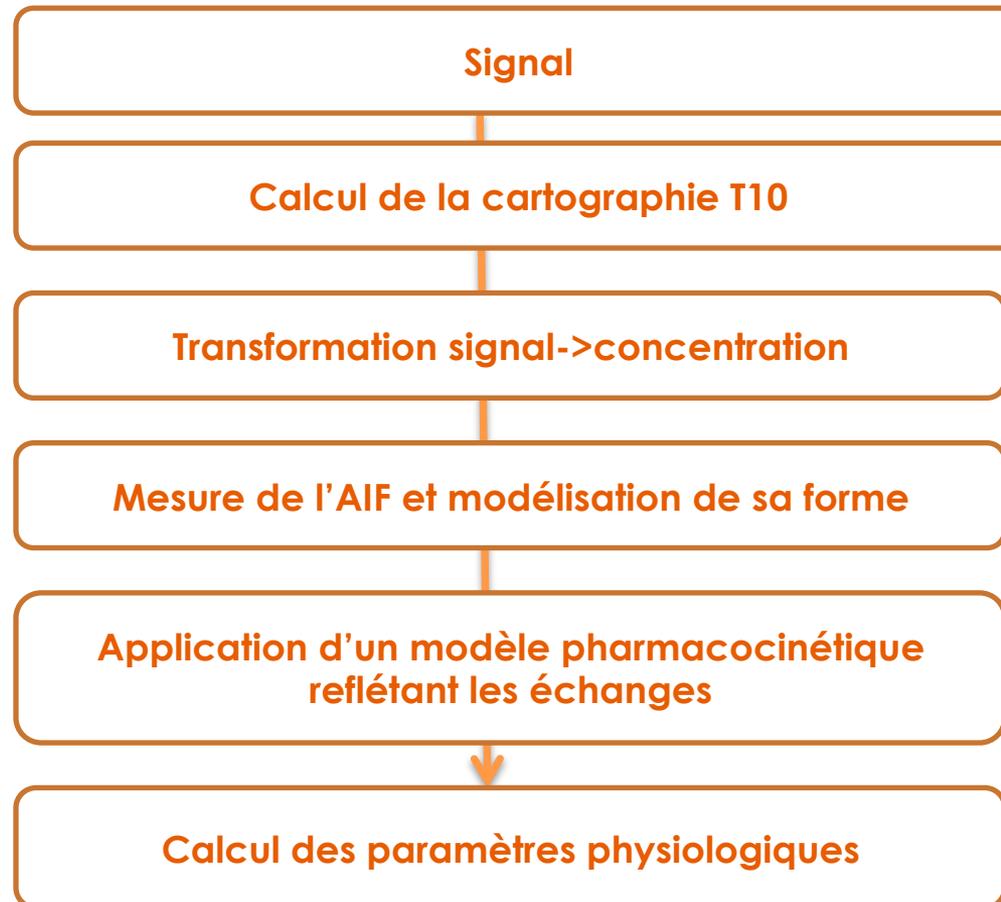


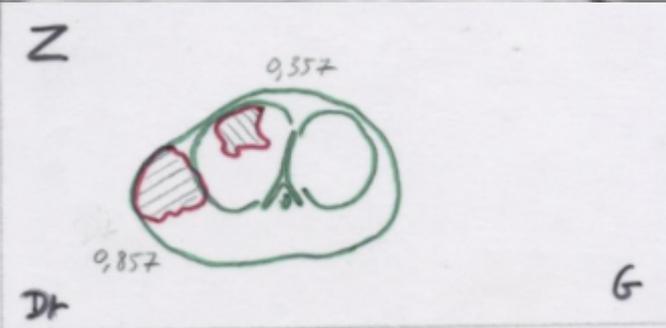
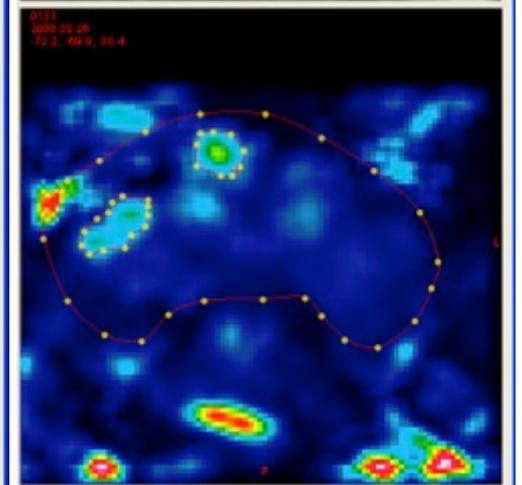
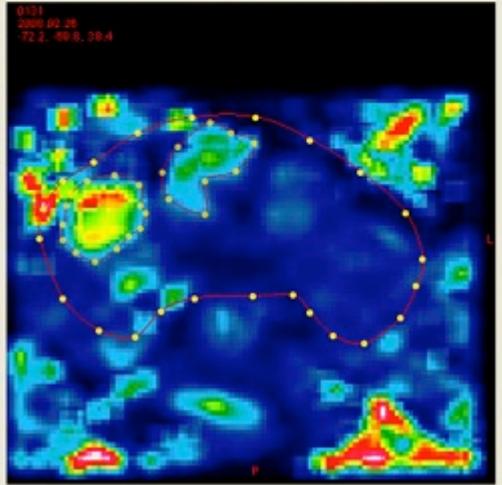
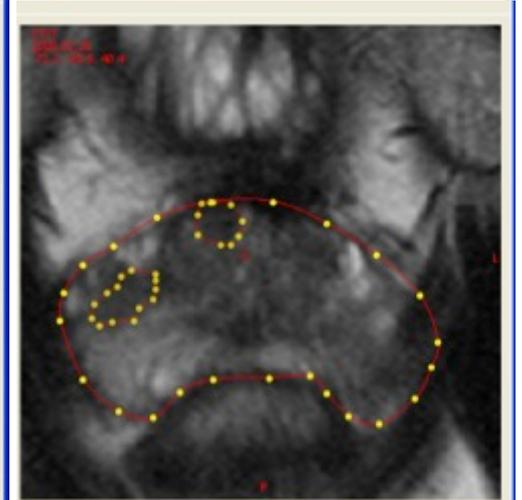
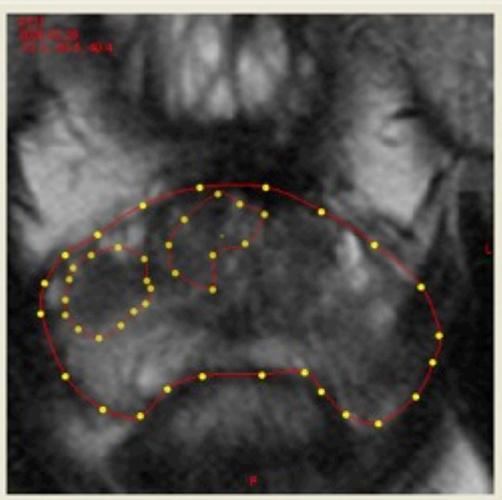
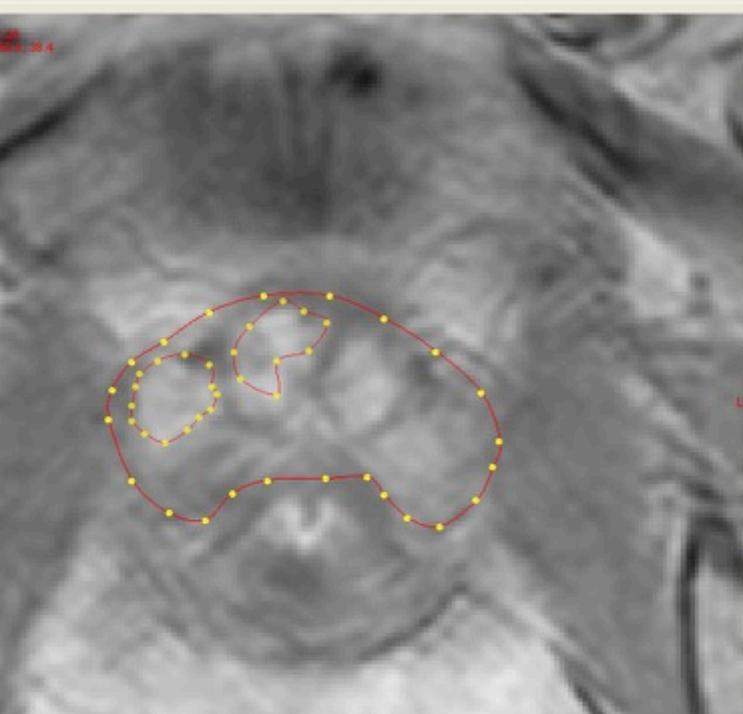
# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

Traitement: analyse des sources

La perfusion: analyse semi-quantitative

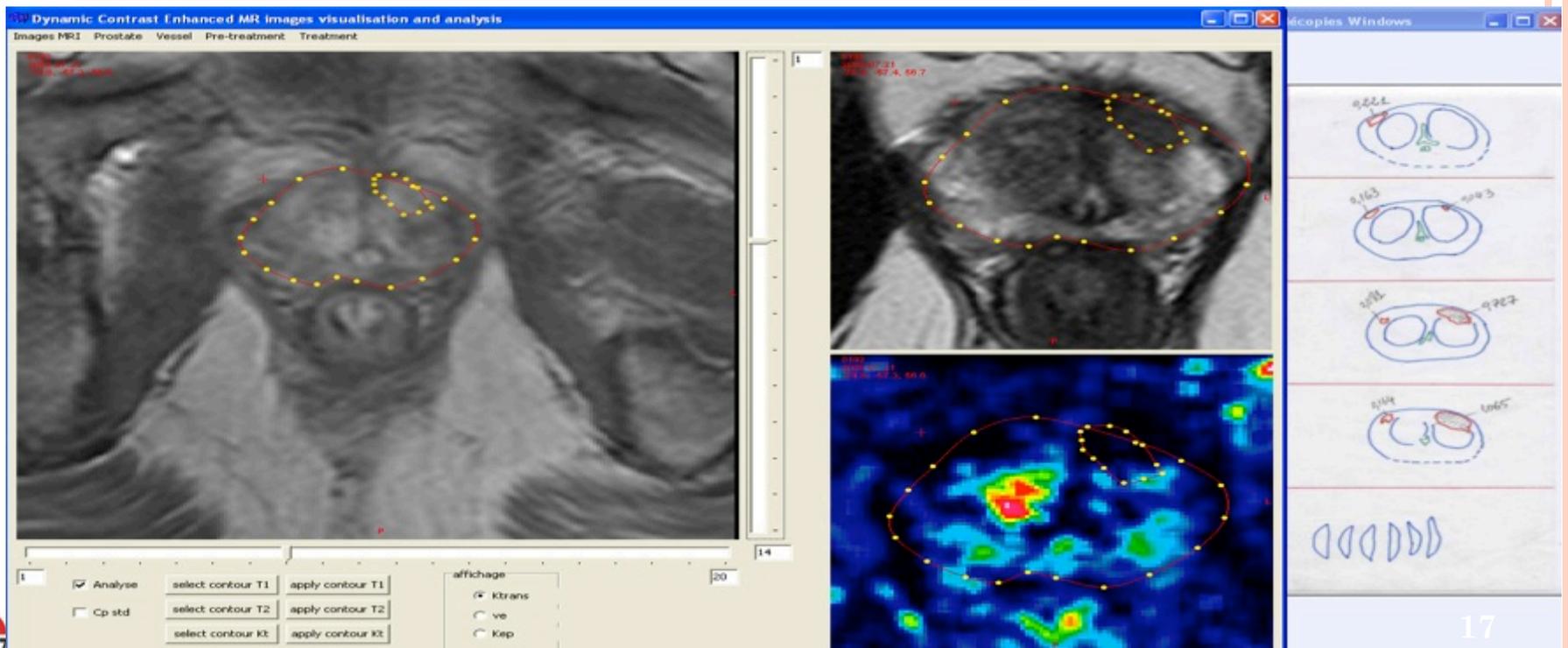
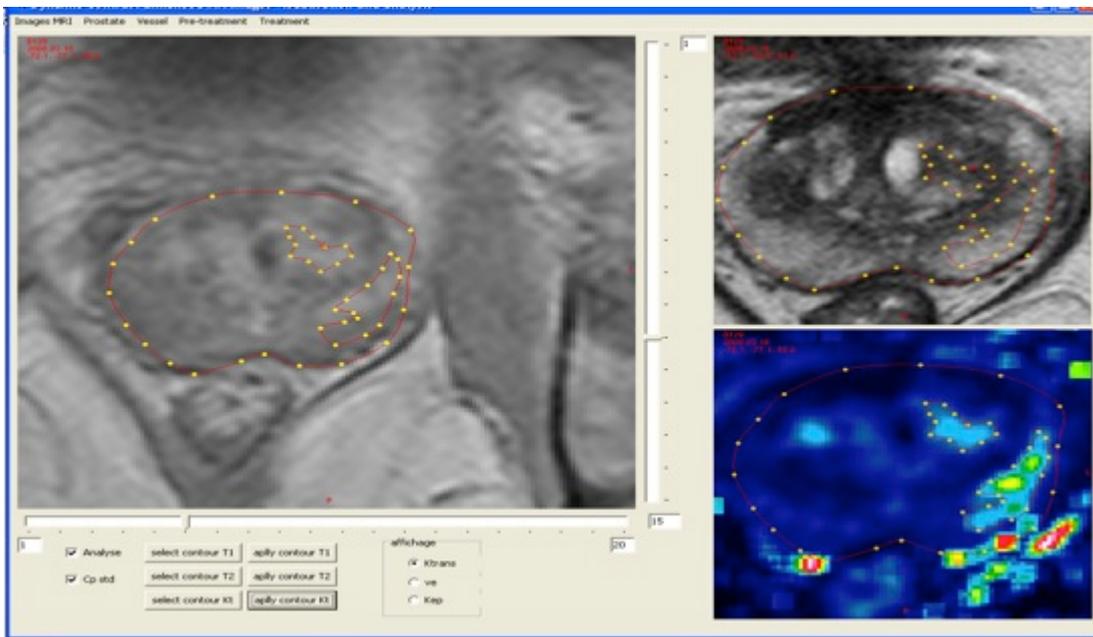
Utilisation d'un modèle bi-compartimental (Toff) pour quantifier l'échange de produit de contraste dans les tissus





$K_{ep}$

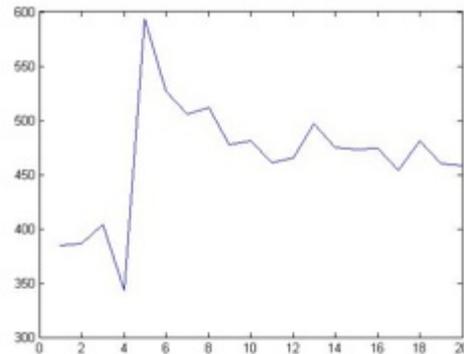
$K_{trans}$



# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

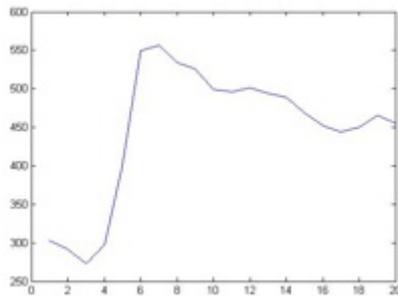
Traitement: analyse des sources

La perfusion: analyse non paramétrique

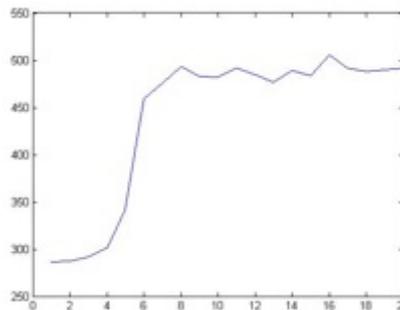


Signal de référence:  
une artère

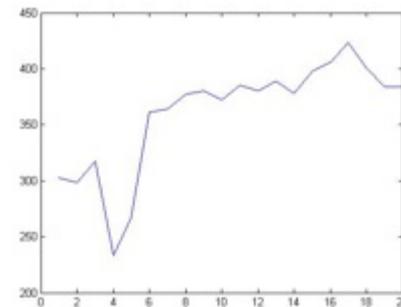
Classification des courbes de chaque pixel par rapport à la référence.



1



2



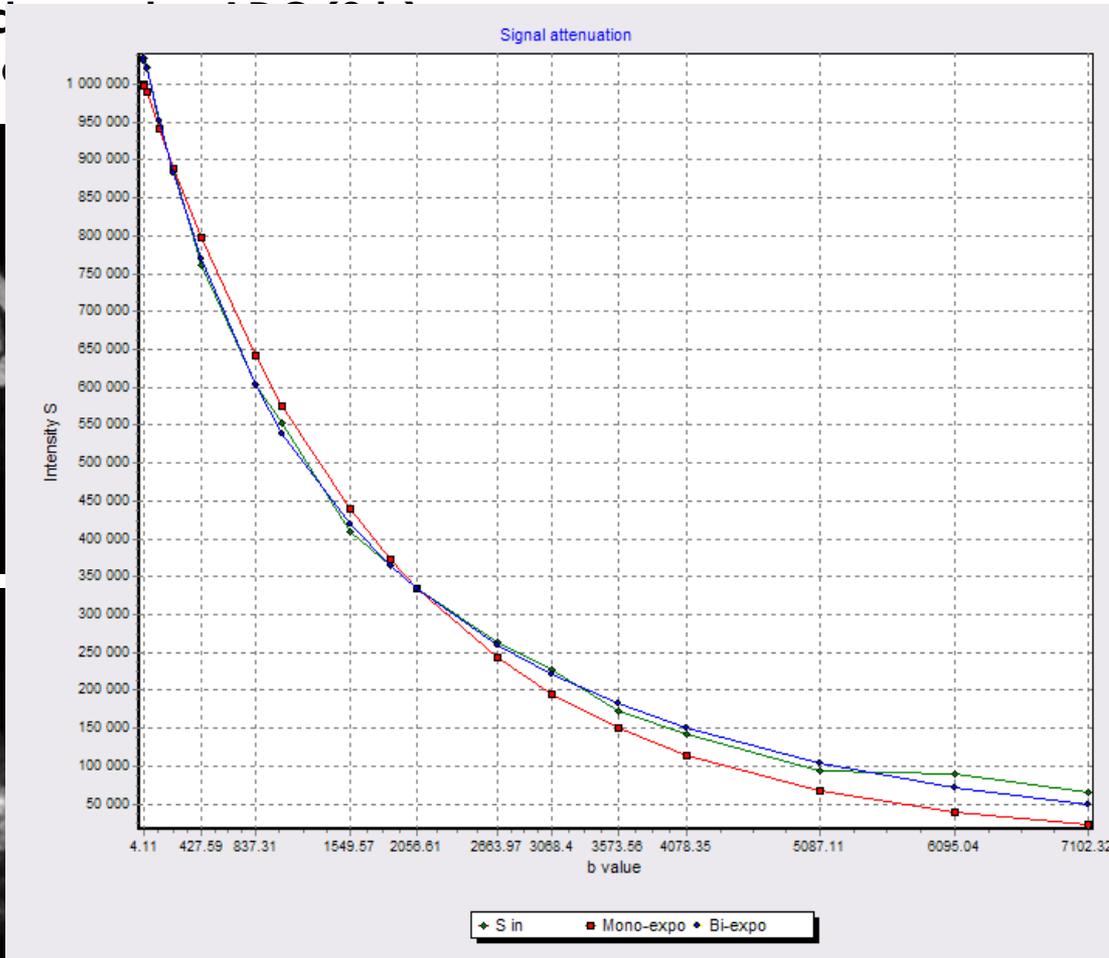
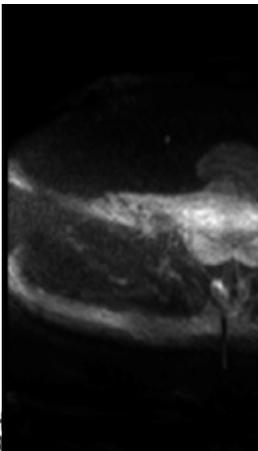
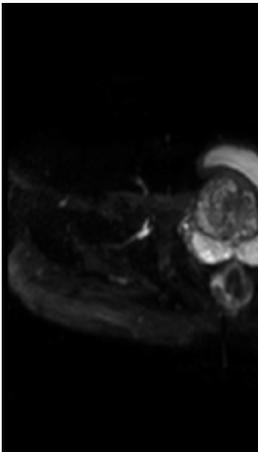
3

# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

Traitement: analyse des sources

La diffusion: coefficient de diffusion (ADC)

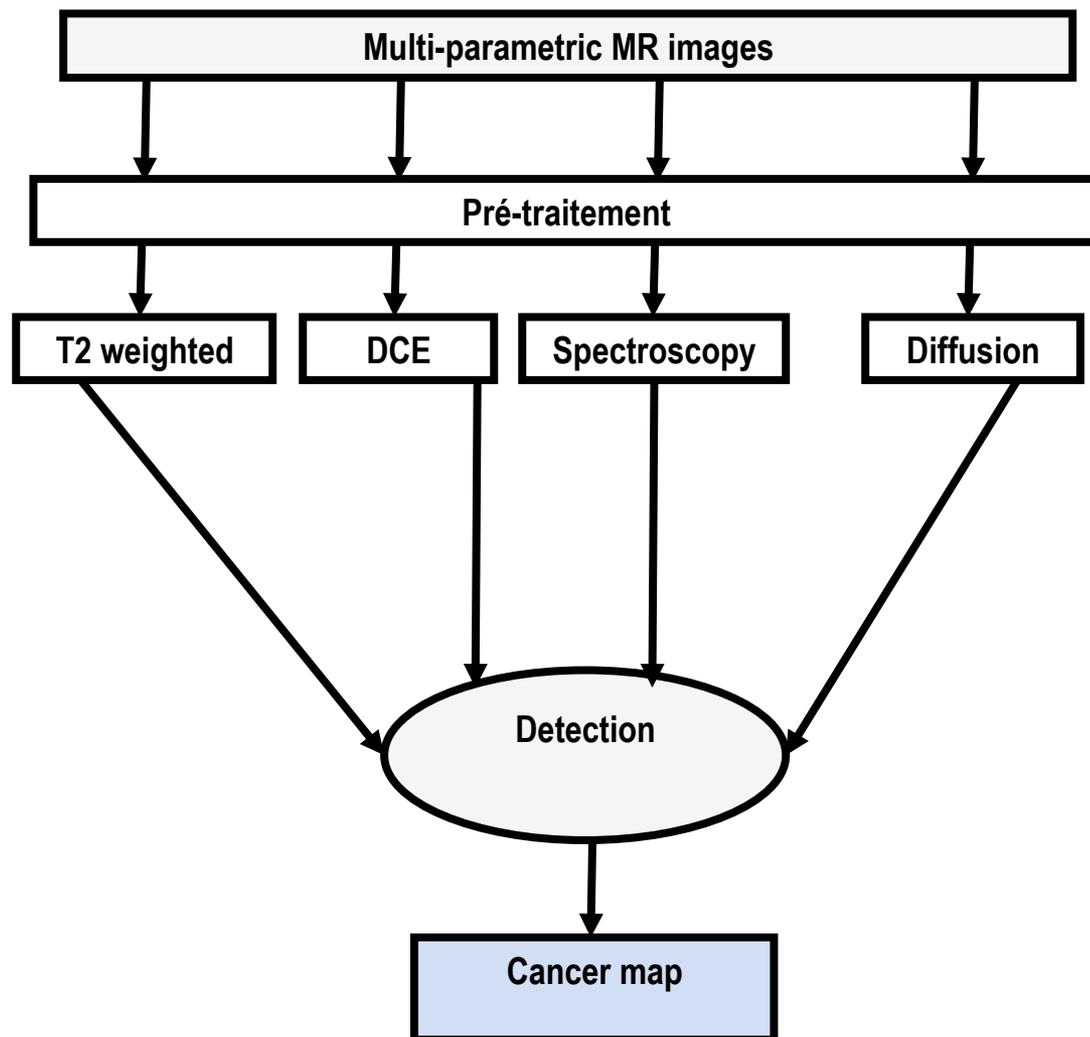
- Utilisation de la diffusion
- Création de cartes de diffusion



# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

## Méthodologie

*voxel*  $\left( \begin{array}{c} FD \\ Holder \\ K_{trans} \\ V_E \\ ADC \end{array} \right)$



# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

## Etat de l'art

		Supervised classification					Unsupervised classification	
Method	Chan 2003	Madabushi 2005	Vos 2008 Vos 2012	Puech 2009	Lopes 2010	Niaf 2012	Tiwari 2009	Liu 2009
Criterion								
<b>Multiparametric MRI</b>	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes
<b>Texture</b>	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No
<b>Clustering algorithms</b>	SVM + DLF	Bayesian + Fusion	SVM	Decision tree	SVM + Adaboos †	4 classifiers	Hierarchical	Markov random fields
<b>Region of interest</b>	Peripheral Zone	Prostate	Peripheral Zone	Prostate	Peripheral Zone	Peripheral zone	Prostate	Peripheral Zone
<b>Histopathology</b>	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
<b>Precision</b>	+	++	+	+	++	+	-	21-

# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

## Aide à la Décision: classification

### ○ Supervisée

- Efficace.
- Dépend de la base d'apprentissage

### ○ Non-supervisée

- Pas de besoin d'une base d'apprentissage
- Peut améliorer la détection (pas d'hypothèses, non paramétrique)

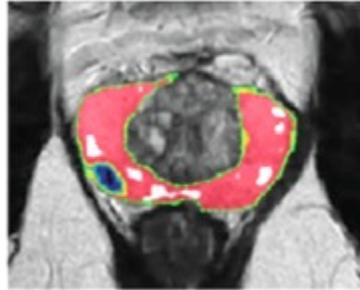
# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

## Aide à la Décision: classification

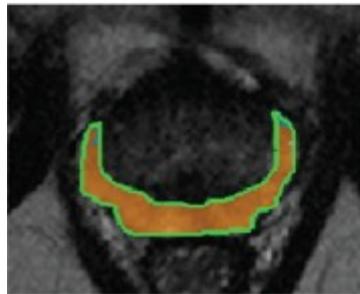
- **Approche supervisée: 2 classes**
    - Tissu sain
    - Tumeur
  - **Est-t-il possible de détecter l'absence de tumeur?**
  - **Combien de classes?**
    - 1 classe = Tissu sain
    - 2 classes = Présence de tumeur
    - > 2 classes = Comment interpréter le résultat
- Classification using Evidential C-Means Algorithm  
(Masson and Denoeux. Pattern Recognition, 2008)

# DIAGNOSTIC: IRM MULTIPARAMÉTRIQUE

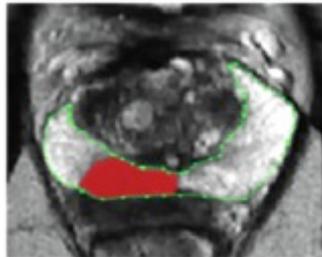
## Aide à la Décision: classification



5 :  
... / ...?



1 :  
Healthy tissu



2 :  
Tumour/  
Healthy

Unsupervised ECM

Classes number

# THÉRAPIE FOCALE

## Besoins

```
graph TD; B[Besoins] --> D[Diagnostic]; B --> S[Suivi temps réel]; B --> P[Planification]; B --> G[Guidage];
```

### Diagnostic

Qu'est ce qu'on traite ?

Où se trouve la tumeur  
Plutôt que  
Est ce qu'il y a une tumeur

Suivi temps réel  
Comment se passe  
la procédure ?

Planification  
(temps, puissance,..)

Comment ?

Guidage  
Suis-je à la bonne place ?

# LASERS MÉDICAUX: L'ÉVOLUTION



1980: 200kgs



2000: 20 kgs



1990: 70 kgs

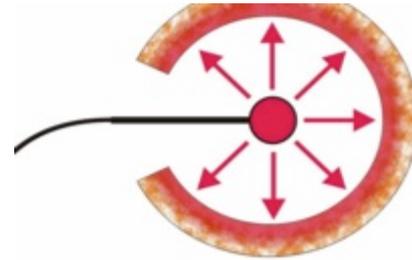


2010: 600 g

# THÉRAPIE FOCALE PAR LASER INTERSTITIEL

- **Fibres à tir direct:**

- Utilisées initialement



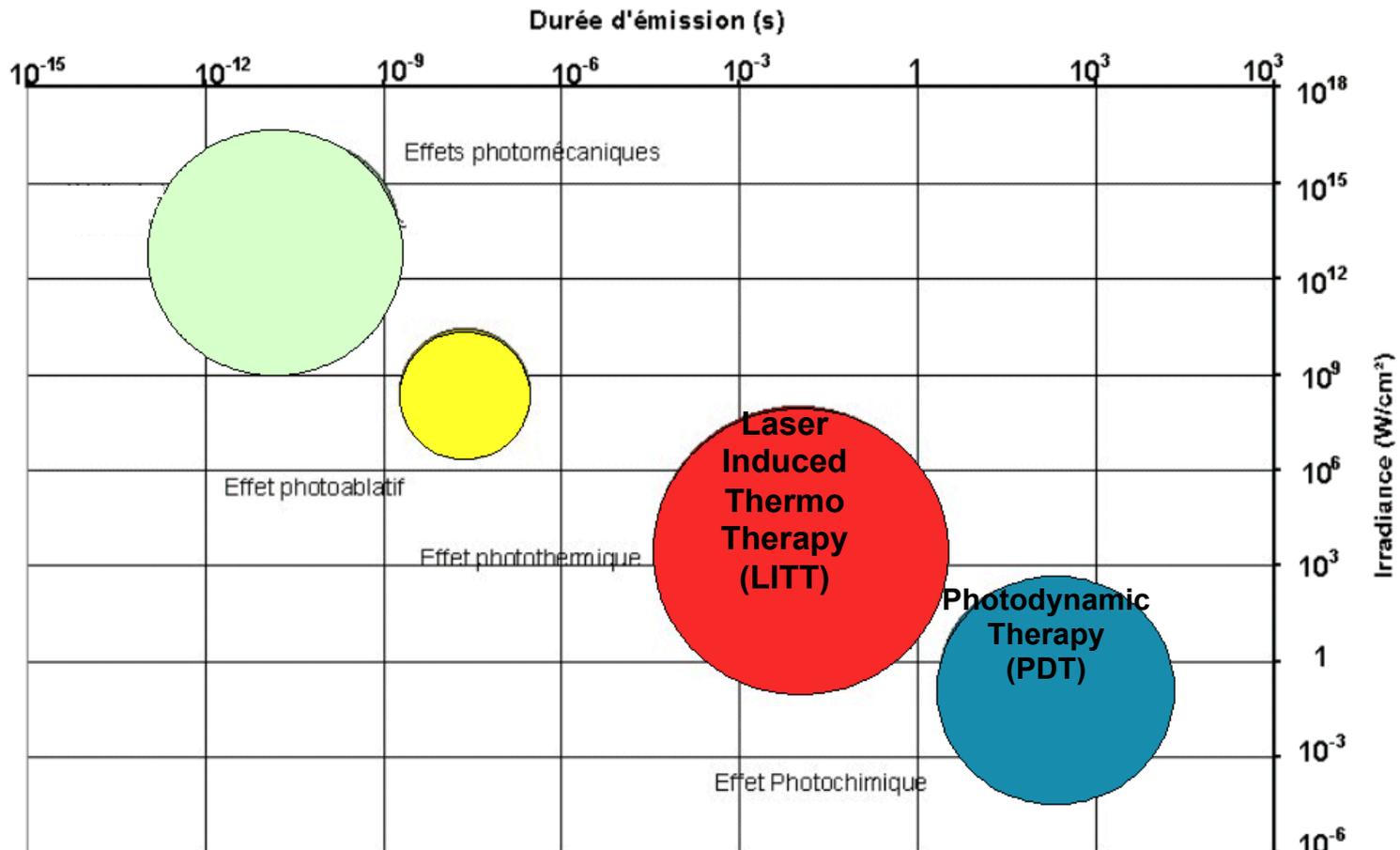
- **Fibres diffusantes:**

- Diffusion de lumière sur une longueur



# THÉRAPIE FOCALE PAR LASER INTERSTITIEL

## LES TYPES D'EFFETS (TEMPS, PUISSANCE)



# THÉRAPIE FOCALE PAR LASER INTERSTITIEL

- **Thérapie thermique (LITT)**  
Effet thermique induit directement (coagulation)  
(puissances importantes)
- **Thérapie photo-dynamique (PDT)**  
Photo-sensibilisateur + oxygène+ illumination  
(fibres laser) (faibles puissances)

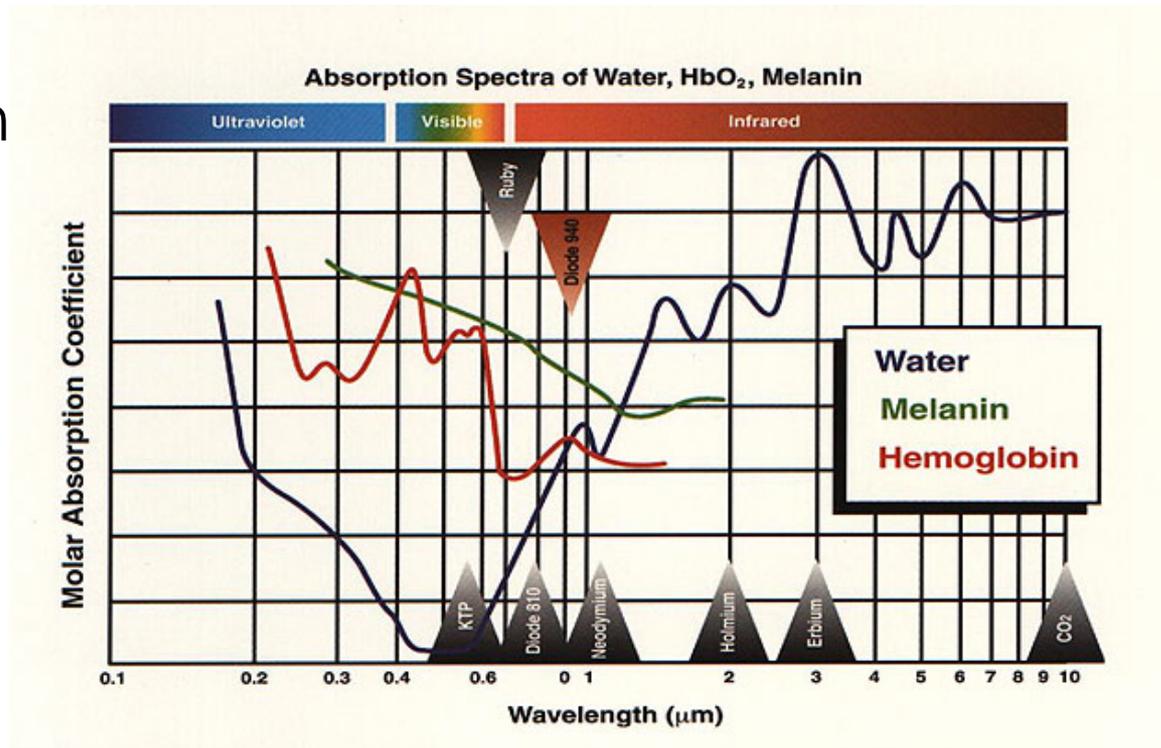
# LASER THERMIQUE

- **Technique minimalement invasive**
- **Coagulation de certaines tumeurs solides**
- **Chaleur délivrée localement par laser**
- **Destruction thermique**

# LASER THERMIQUE

## ○ Laser :

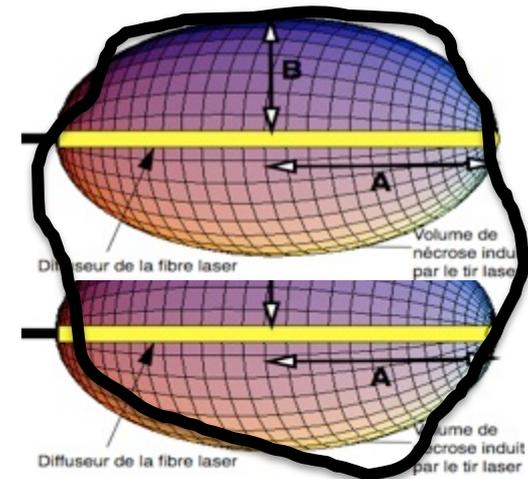
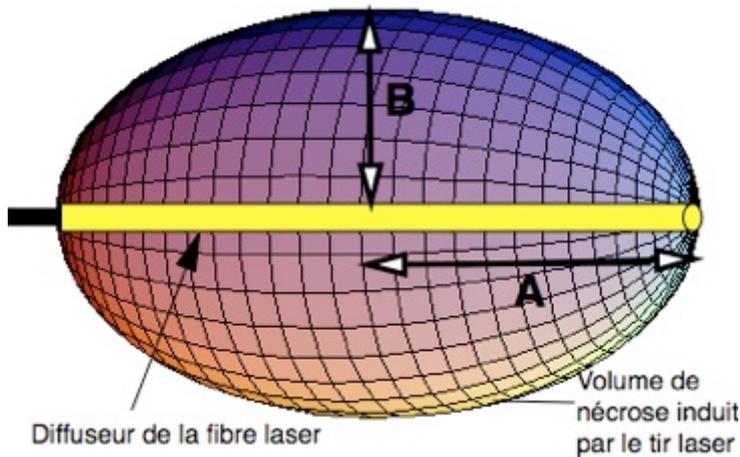
- Longueur d'onde: infra-rouge
- Nd-YAG ou diode laser
- Généralement:
  - Mode continu
  - 3-20 W
  - 2-30 min



# LASER THERMIQUE

- **Fibres diffusantes**

Multi-fibres: Combiner plusieurs résultats élémentaires



# THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE (PDT)

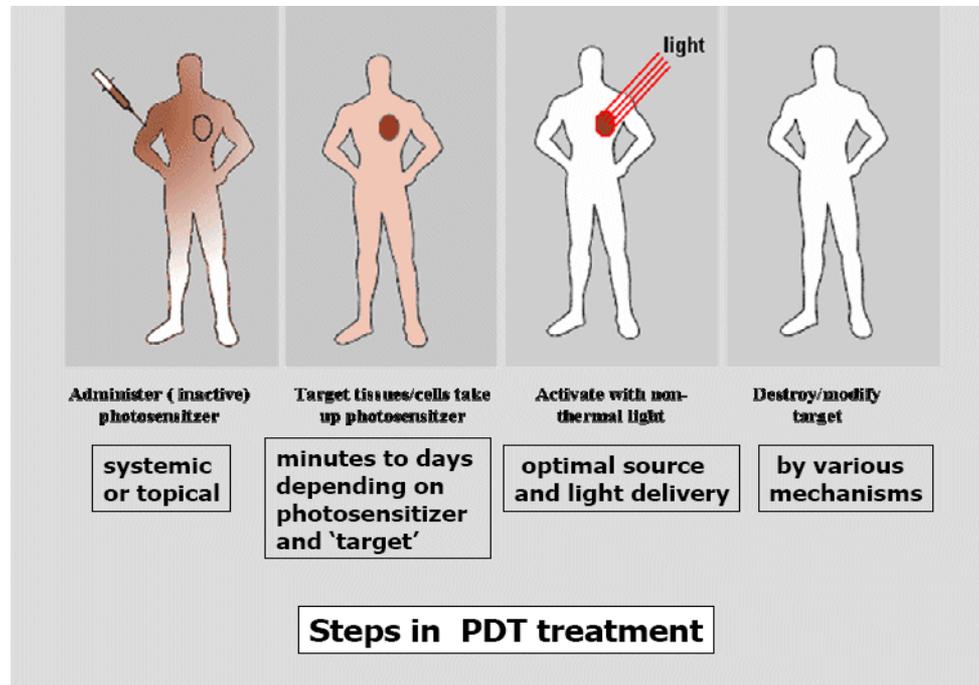
## ○ Bases physiques

### 3 éléments +++ :

- Un photo-sensibilisant (ou un précurseur)
- Une source lumineuse
- Des molécules d'oxygène

## ○ Cascade de réactions oxydatives

## ○ Formation d'espèces hautement réactives de l'oxygène cytotoxiques



# THÉRAPIE FOCALE PAR LASER INTERSTITIEL

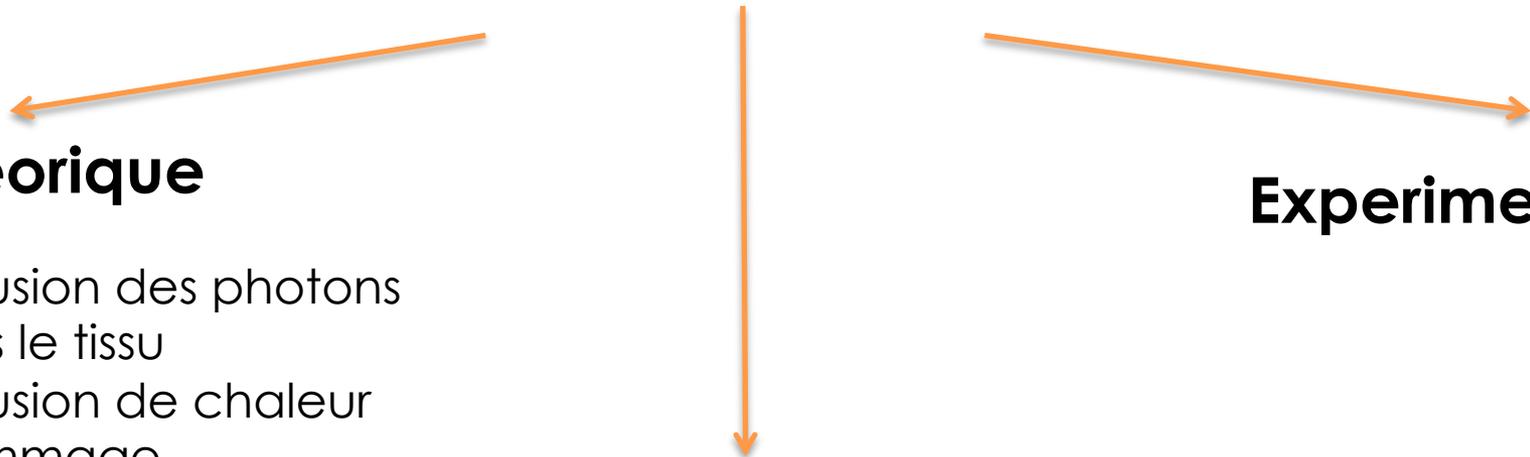
## Planification

### Théorique

- Diffusion des photons dans le tissu
- Diffusion de chaleur
- Dommages

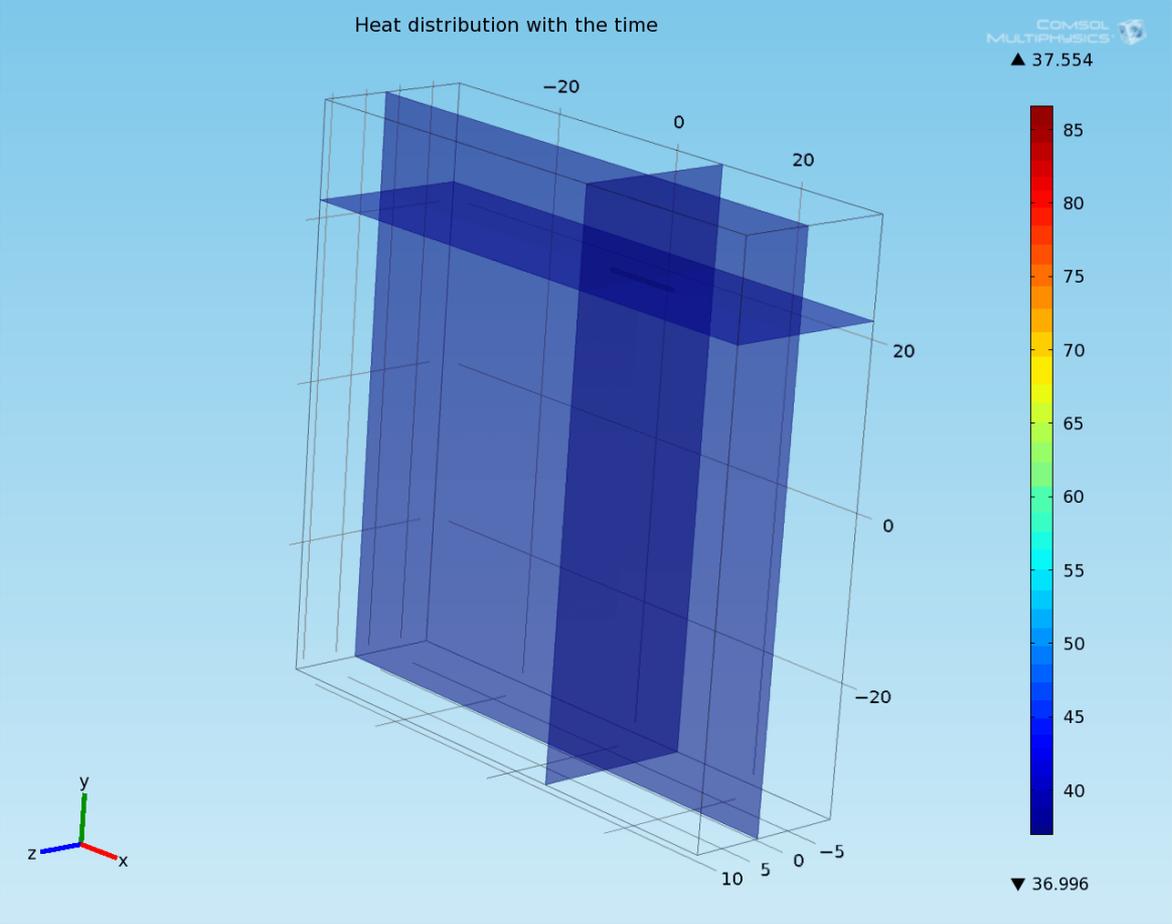
### Experimental

### Fantôme physique



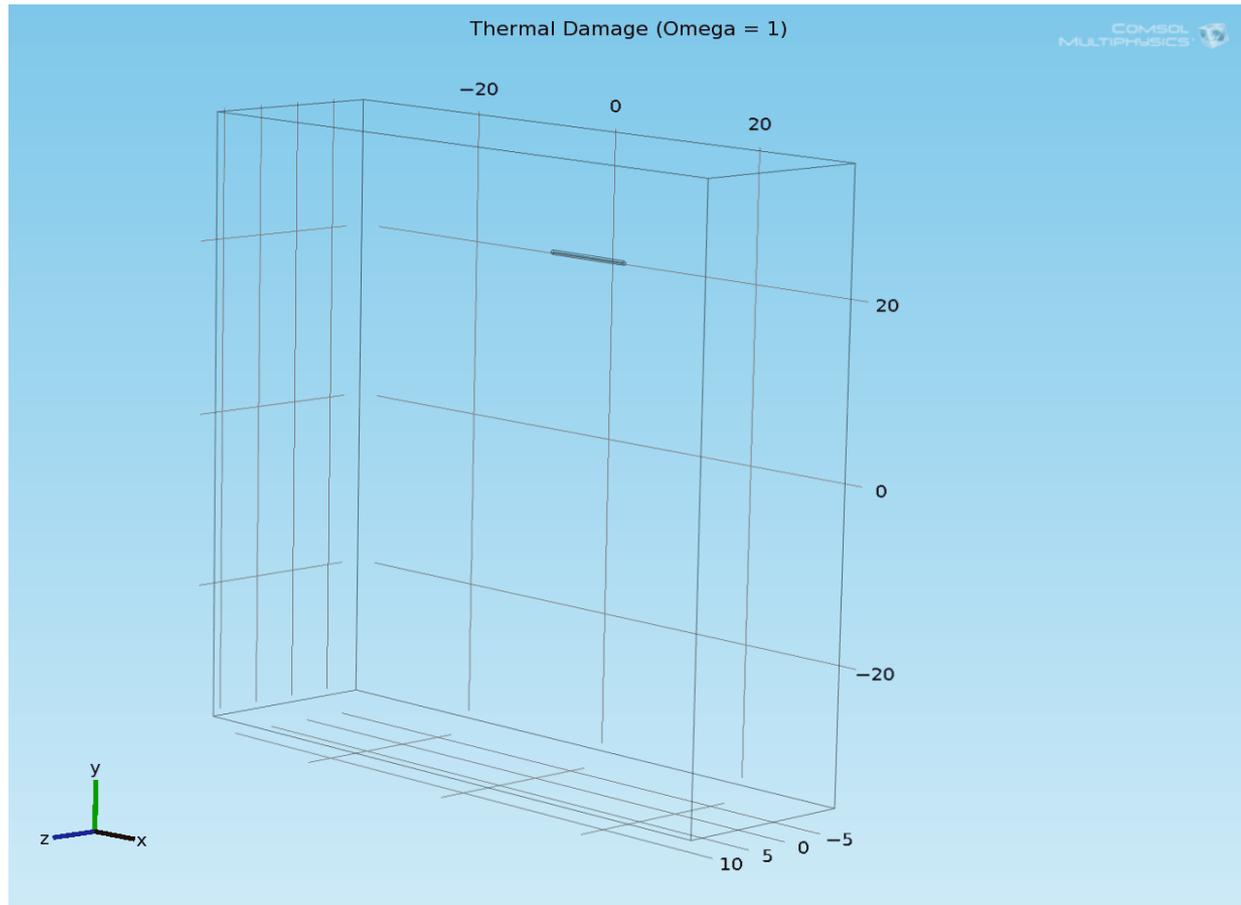
# LASER THERMIQUE

## SIMULATION



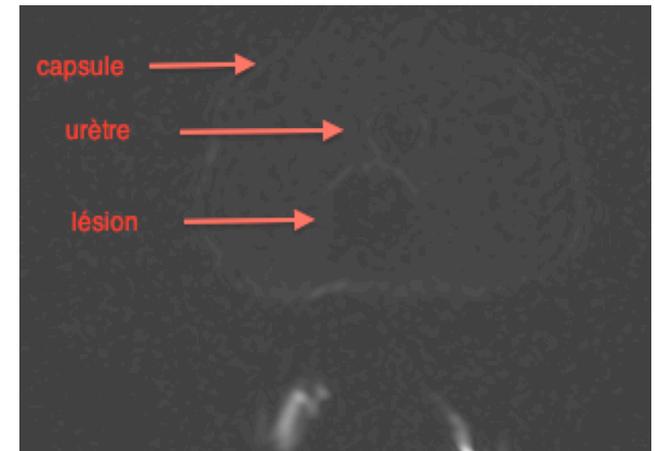
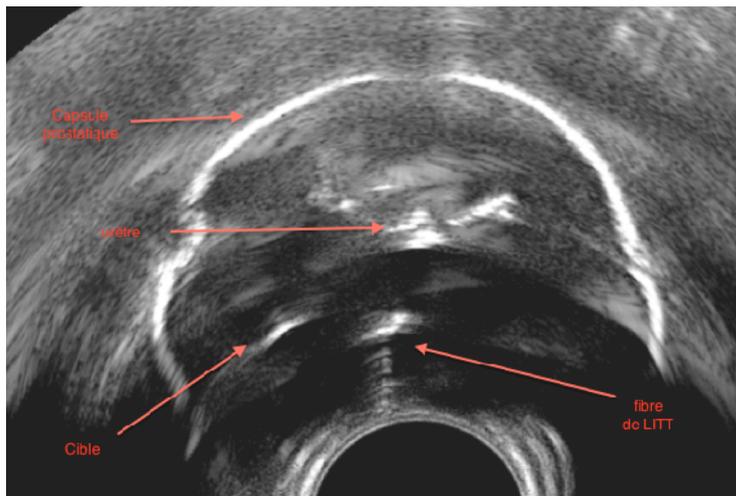
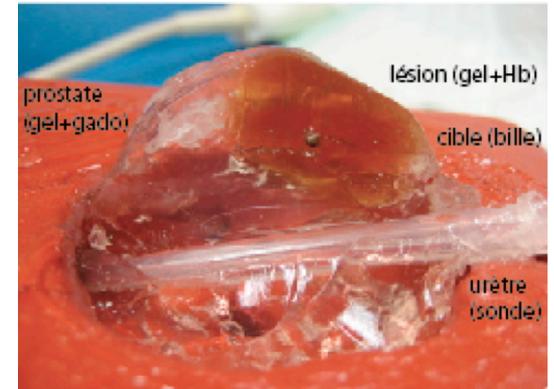
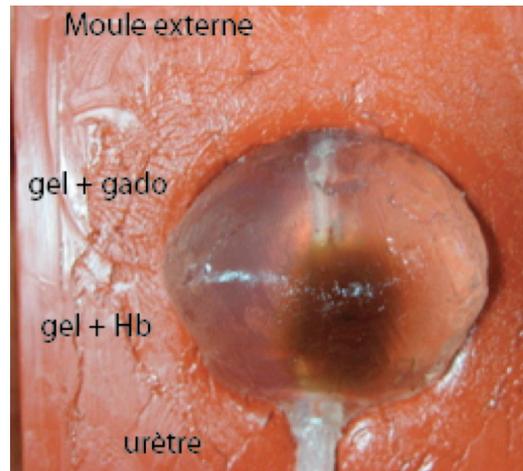
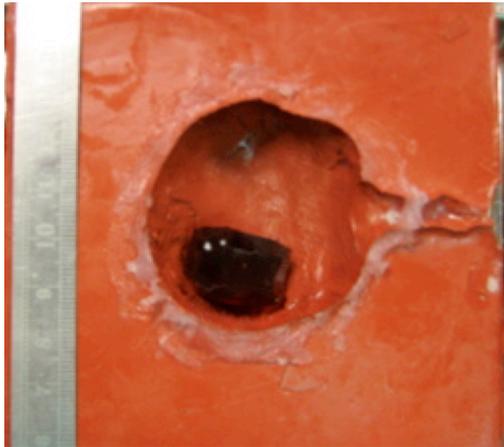
# LASER THERMIQUE

## SIMULATION



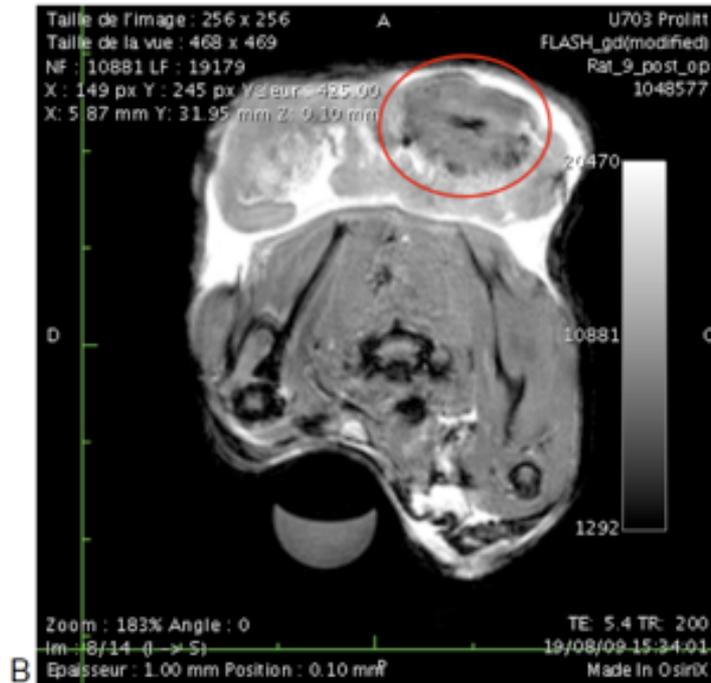
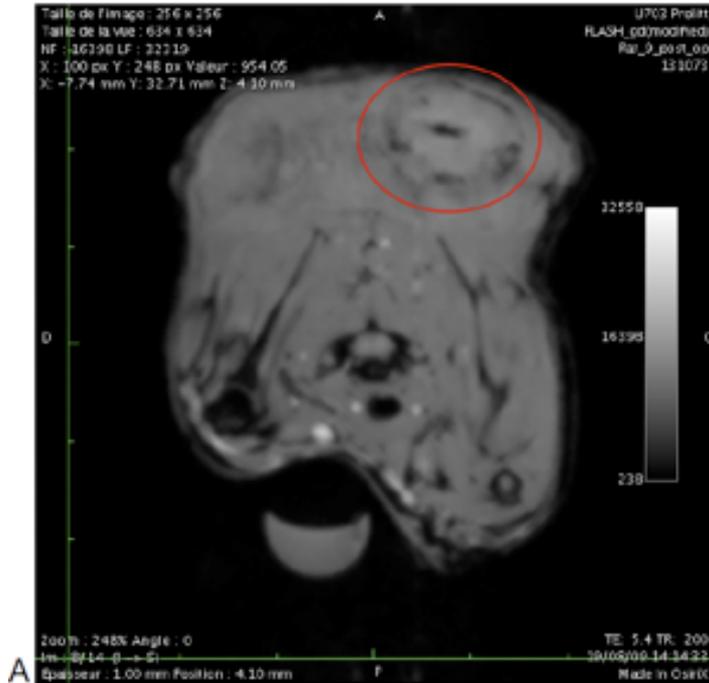
# LASER THERMIQUE

## FANTÔME



# LASER THERMIQUE

## EXPÉRIMENTATION PRÉCLINIQUE



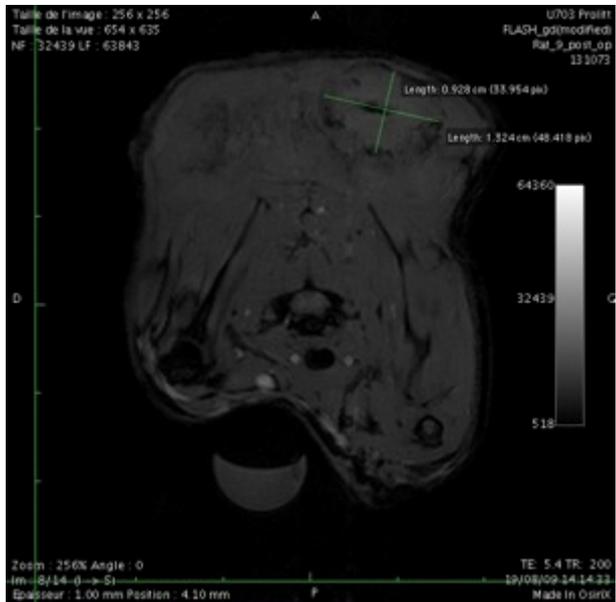
Colin et al., BJU 2012

# LASER THERMIQUE

## EXPÉRIMENTATION PRÉCLINIQUE

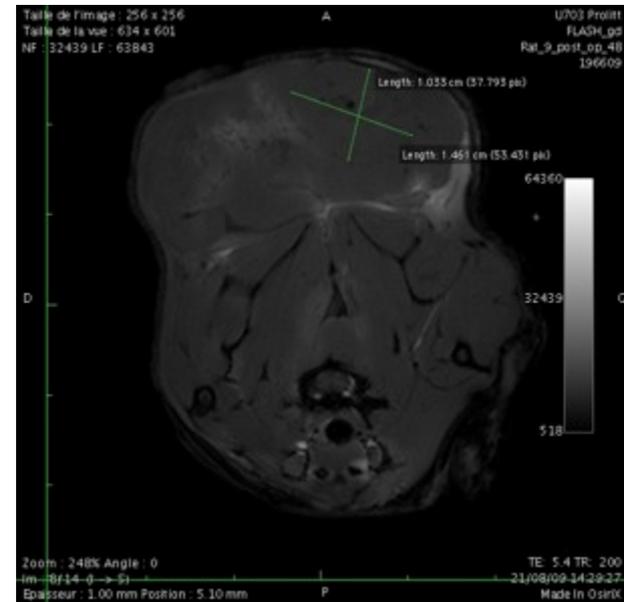
### Comparaison des volumes moyen de nécrose en IRM

Volume à 1h = 0,748 cm<sup>3</sup>



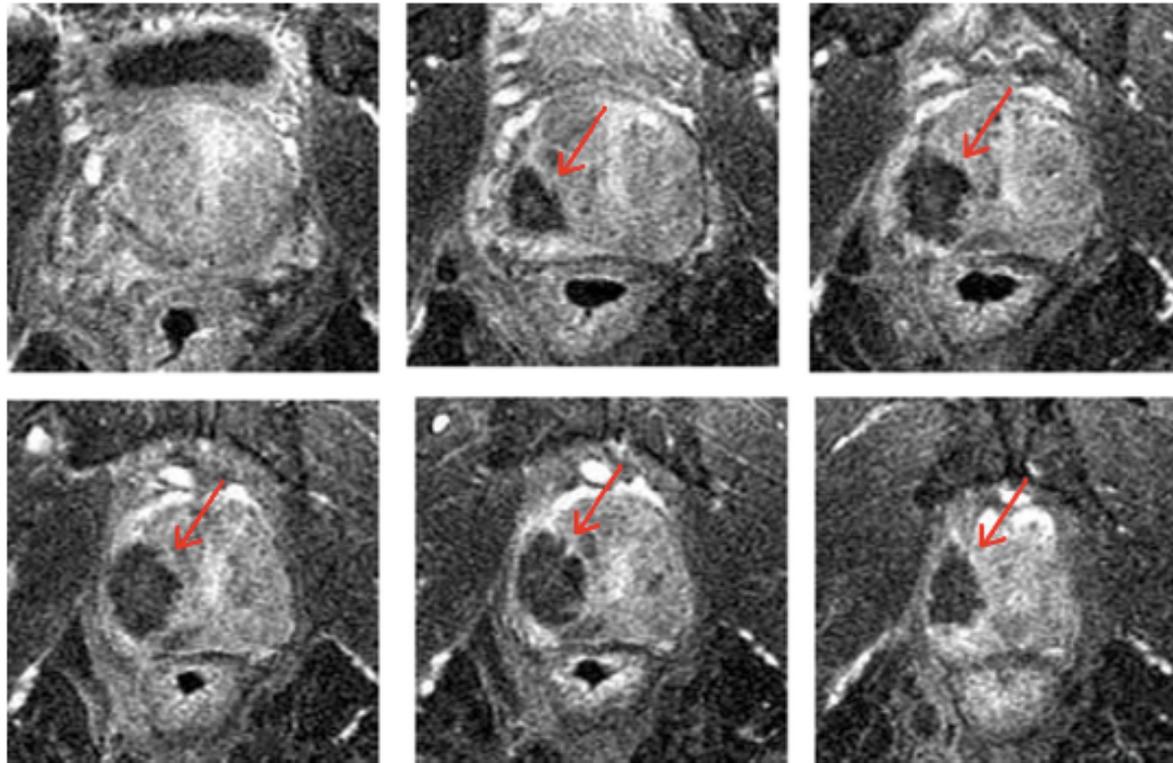
≠ 20%

Volume à 48h = 0,982 cm<sup>3</sup>



# LASER THERMIQUE

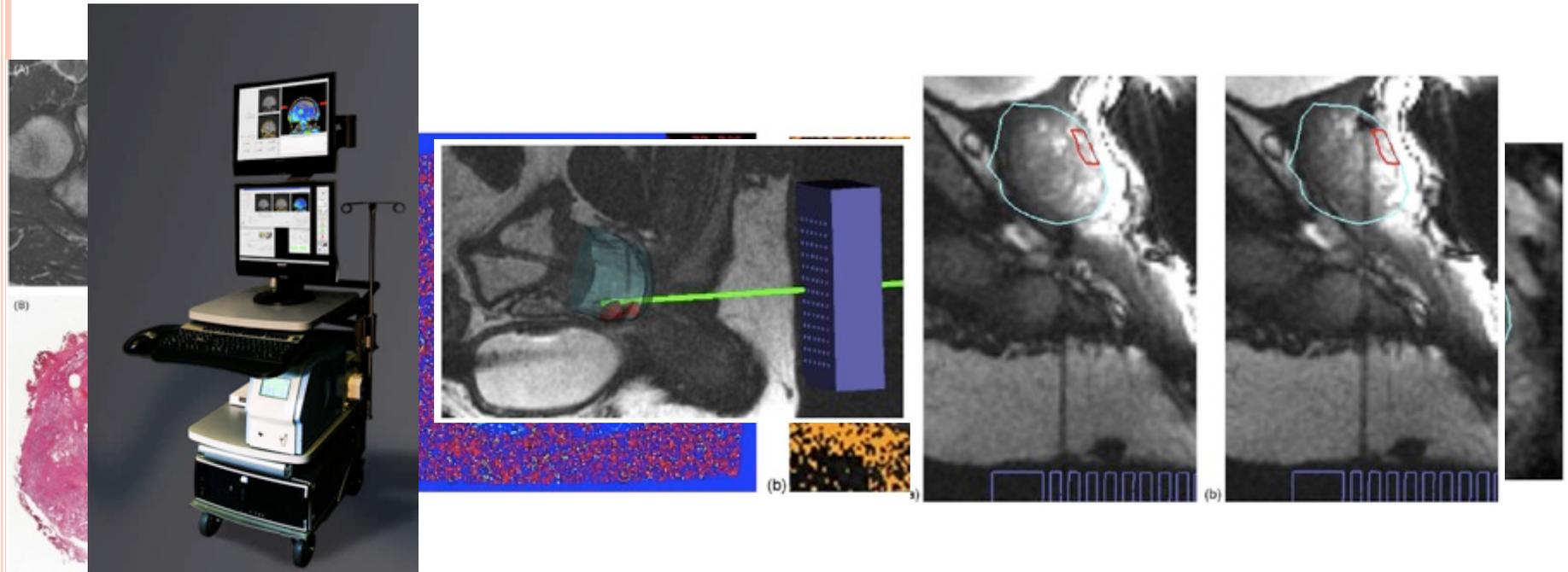
QUID DE LA CLINIQUE?



GUIDAGE PAR IRM

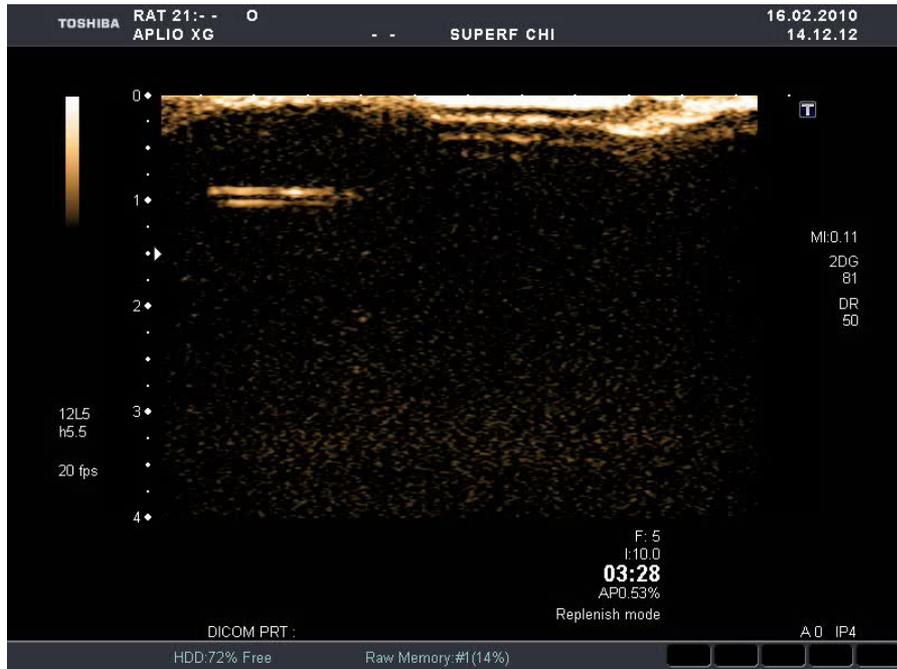
# LASER THERMIQUE

## QUID DE LA CLINIQUE?



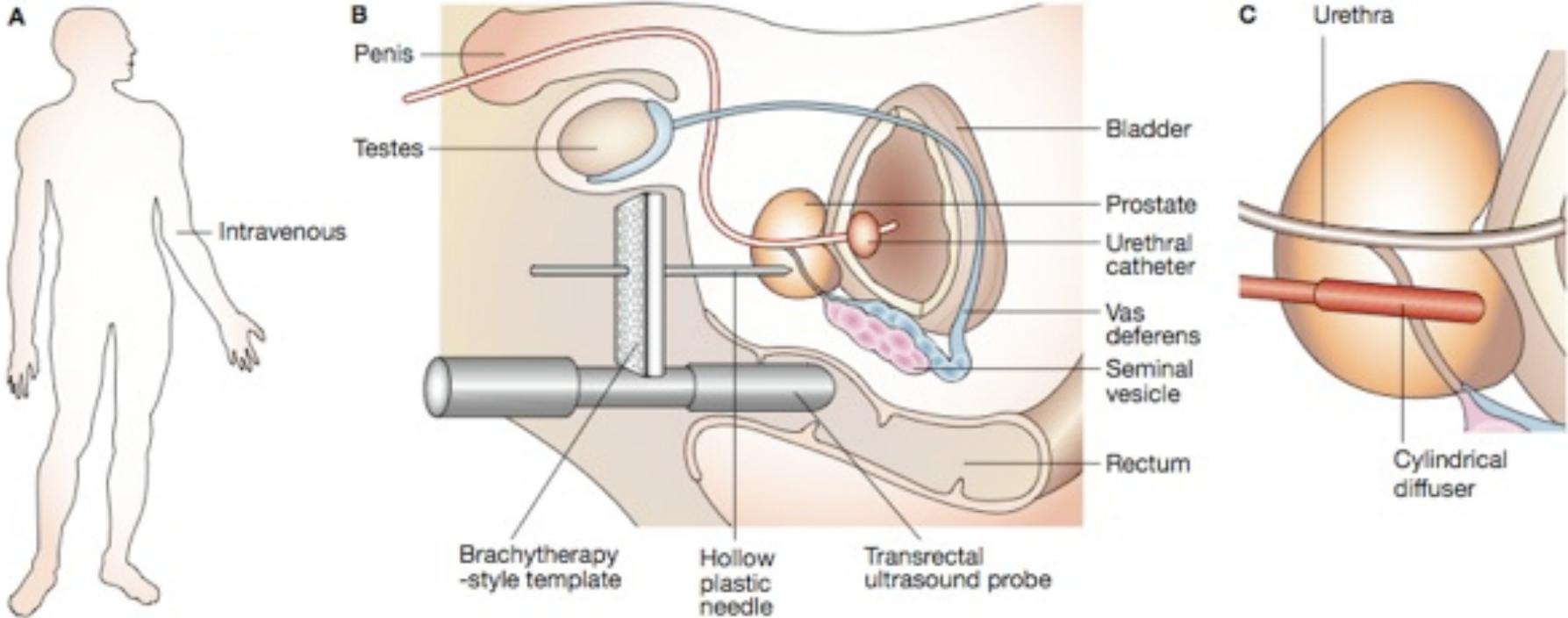
# LASER THERMIQUE

## QUID DE LA CLINIQUE?



## GUIDAGE PAR ÉCHOGRAPHIE ET ÉCHOGRAPHIE DE CONTRASTE

# LA PDT

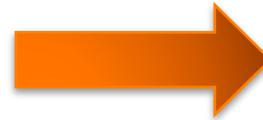
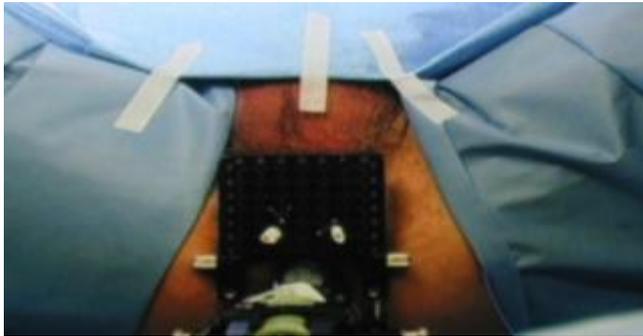


- Différents PS ont été testés
- Différentes approches (fibres diffusantes, fibres à tir direct,...)
- Etude la plus aboutie (phase III) avec le WST11 TOOKADE Soluble

# LA PDT

Thérapie photo-dynamique (PDT) avec WST11 (753 nm)

Phase II et Phase III internationales

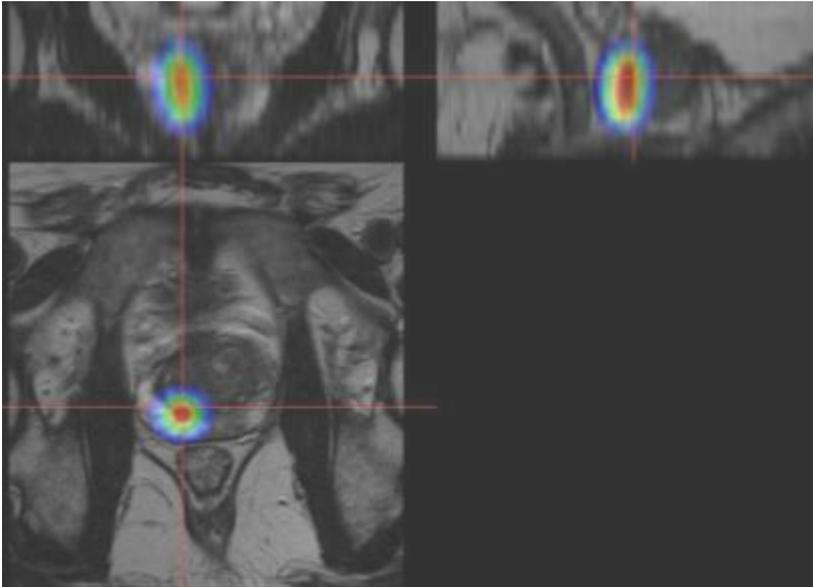


Durée de la procédure : 1h 30 minutes – durée traitement: 22 minutes  
Patient hospitalisé une journée.

# LA PDT

Thérapie photo-dynamique (PDT) avec WST11

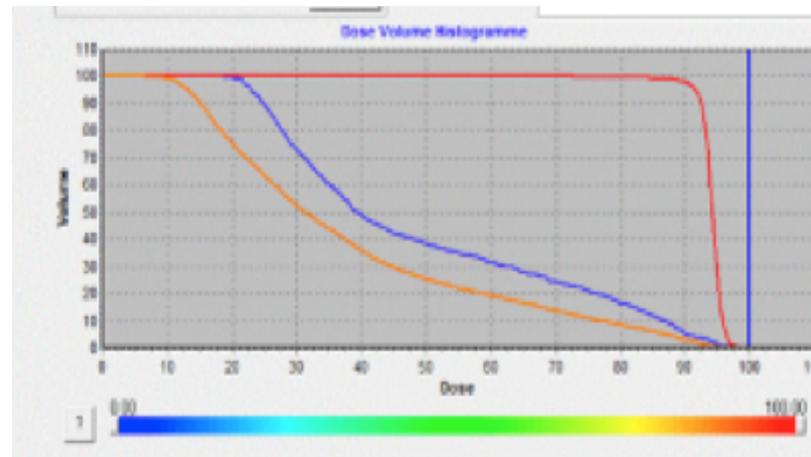
Optimisation, simulation et évaluation du traitement



Gradient de dose

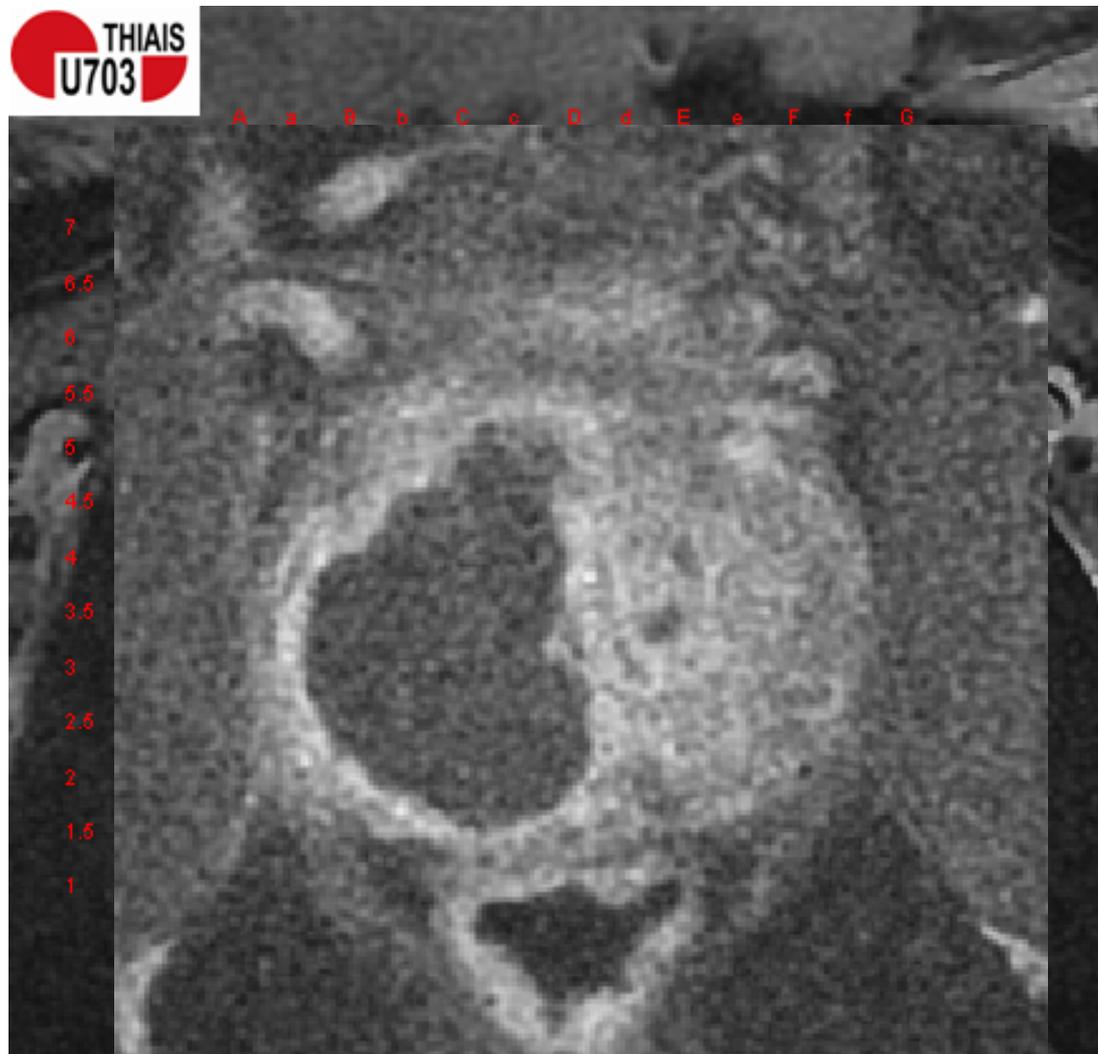
Betrouni *et al.*, PMB 2011

Dose volume  
histogramme



# LA PDT

Thérapie photo-dynamique (PDT) avec WST11

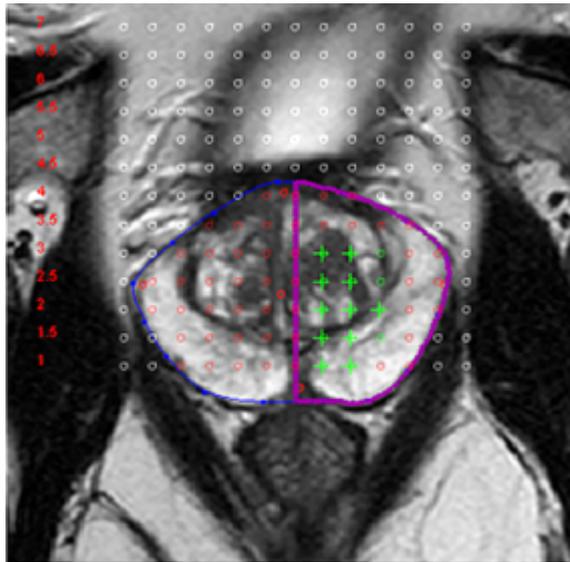


Logiciel développé pour l'étude clinique Phase 3

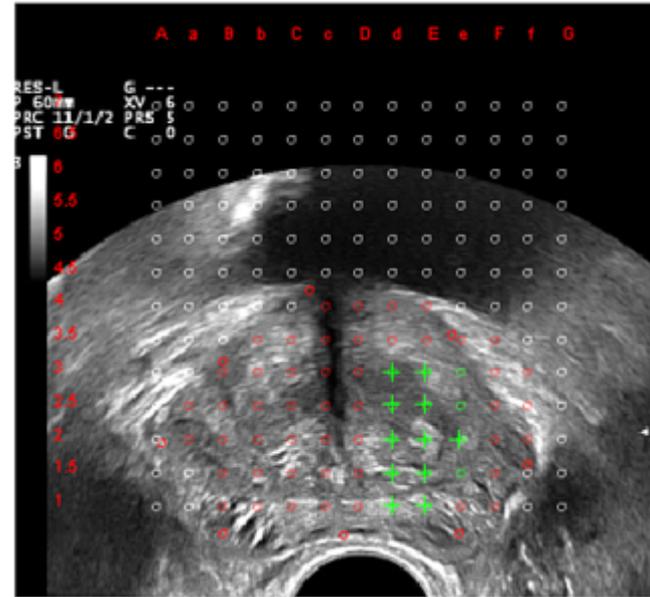
# LA PDT

## Thérapie photo-dynamique (PDT) avec WST11

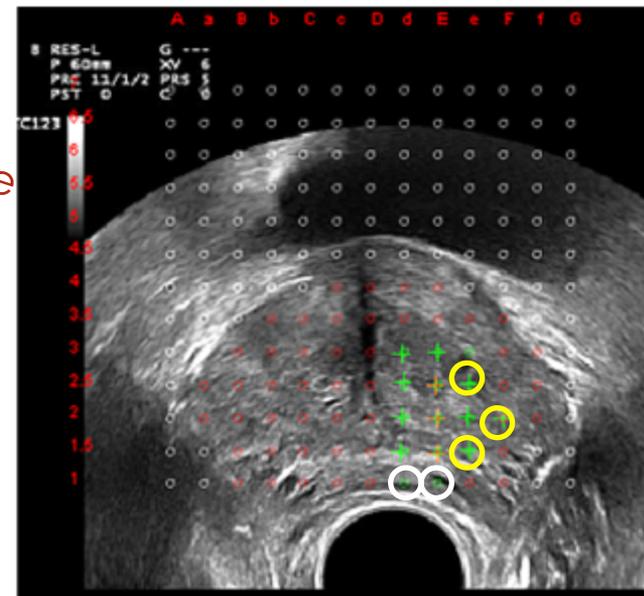
Recalage de planification :



Recalage rigide



Recalage non rigide



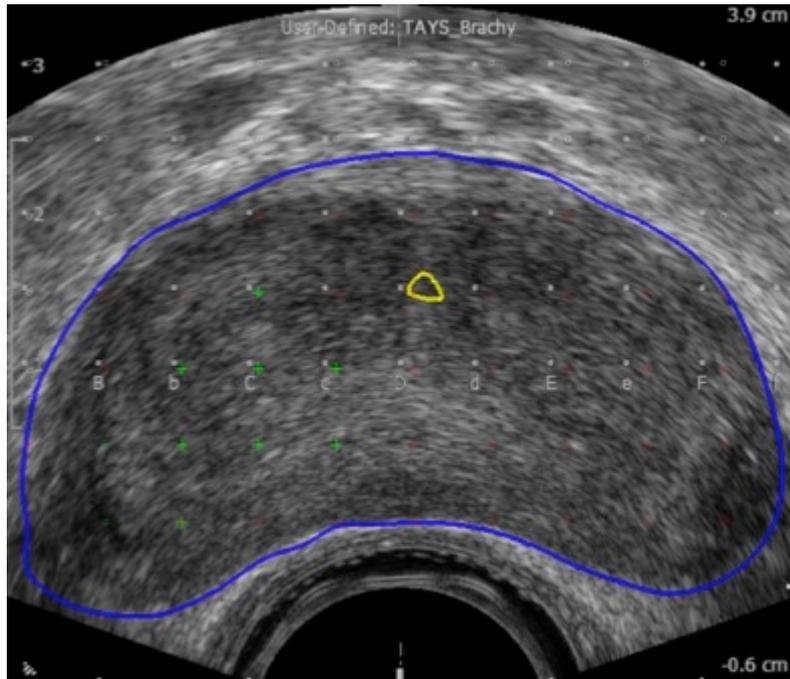
Planification du traitement  
en IRM préopératoire

Makni *et al.*, CMPB 2012

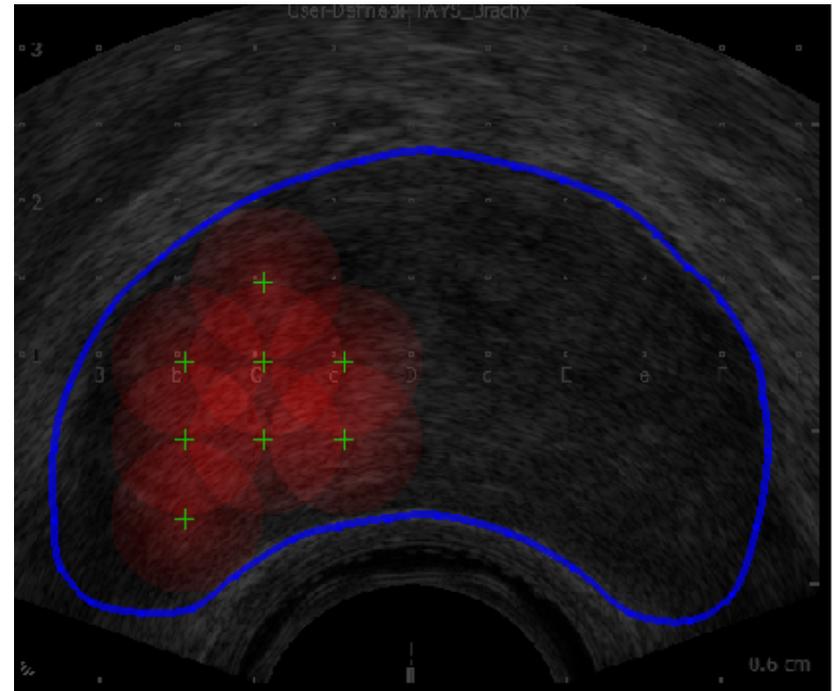
# LA PDT

## Thérapie photo-dynamique (PDT) avec WST11

Planification sur l'échographie:



PDT TPS based on TRUS images

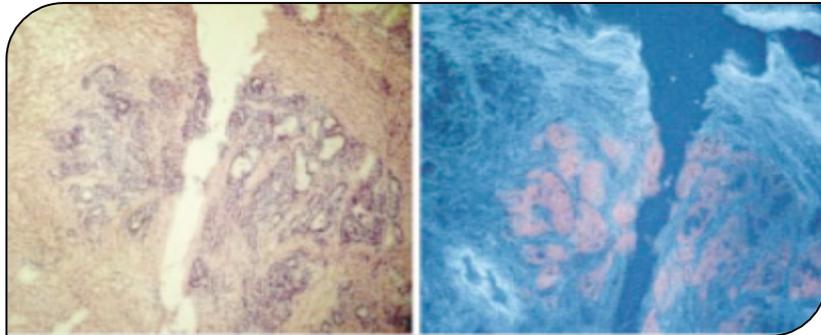


Necrosis simulation on TRUS images

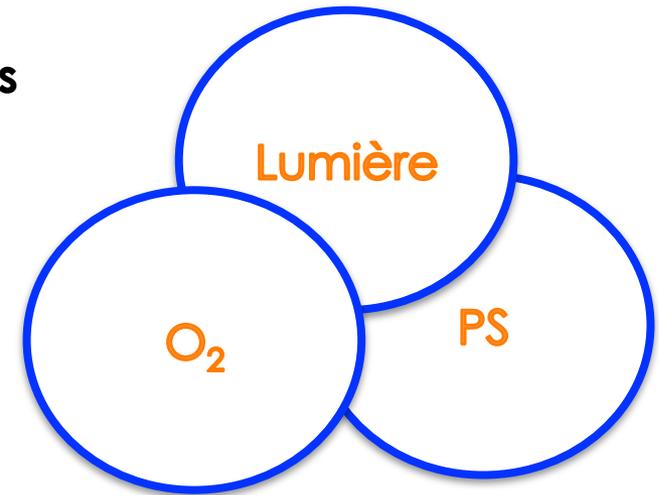
# LA PDT

WST11 = Non spécifique

5-ALA → PPIX : se fixe sur les zones tumorales

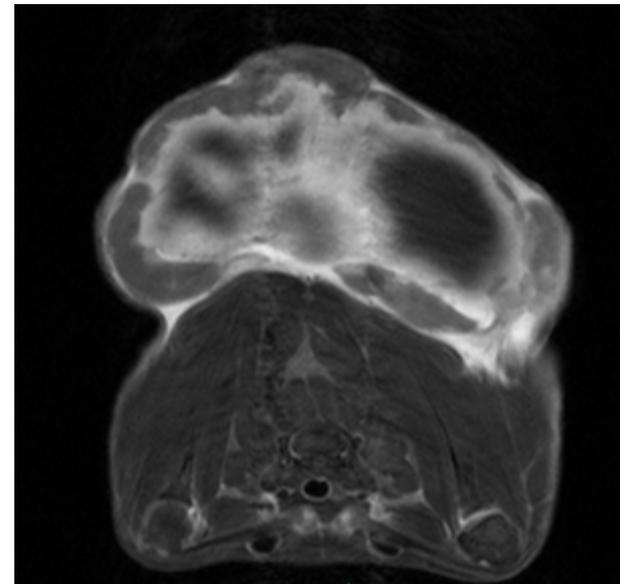


Corrélation entre la fluorescence de la PPIX dans la tumeur de prostate avec la localisation histologique.



Optimisation des 3 éléments clés

Homogreffe d'adénocarcinome  
prostatique chez le rat Copenhague  
Bozzini *et al.*, PDD 2012



# REMERCIEMENTS

- Serge Mordon
- Arnauld Villers
- Philippe Puech
- Pierre Colin
- Grégory Bozzini
- Guillaume Tartare
- Adil Ouzzane
- Mustapha Azahaf
- Said Lakroum
- Bertrand Leroux
- Anca Iancu
- Pierre Nevoux
- Nasr Makni
- Renaud Lopes
- Feras Marqa
- Jean-Claude Lesage

A VOUS...