

Applications récentes de la physique des particules à la lutte contre les tumeurs

FORMATION CONTINUE

27 Février 2008

Maurice Bourquin

Traitement de tumeurs cancéreuses

- **Le nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde augmente rapidement à cause du vieillissement de la population et, paradoxalement, des changements de modes de vie.**
- **10 millions de nouveaux cas en 2000, 15 millions en 2020, selon le « World Cancer Report », IARC, 2003**
- **Les moyens de traitement à disposition de la médecine relèvent actuellement des domaines de la chirurgie, de la chimiothérapie et des radiations ionisantes.**

Développements récents

issus de la physique des particules, des ordinateurs et de l'électronique rapide

1. Techniques d'imagerie médicale


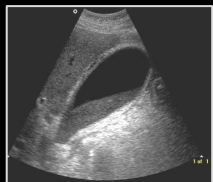

Une connaissance précise du volume tumoral indispensable à toute irradiation

2. Radiothérapie

La radiothérapie est utilisée sur environ un patient sur deux.

1. Imagerie médicale

Diverses sources d'énergie

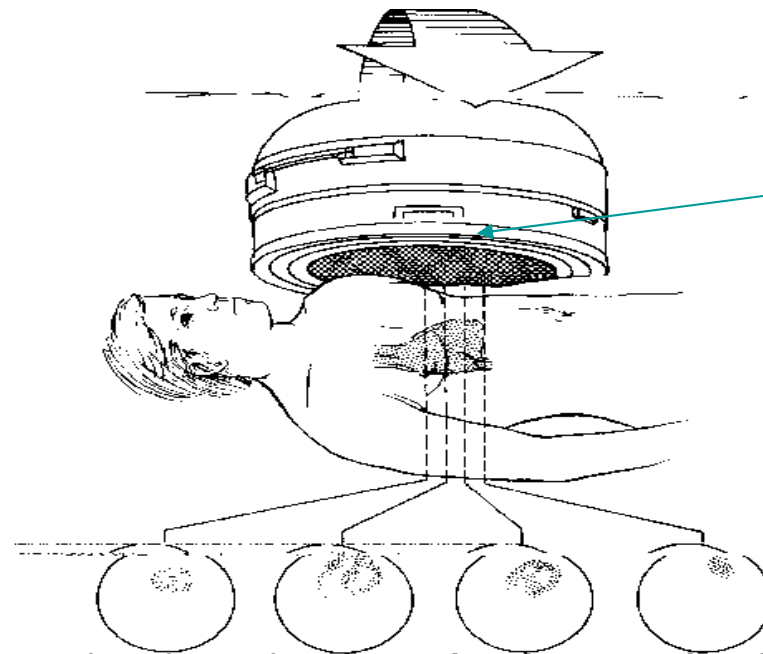
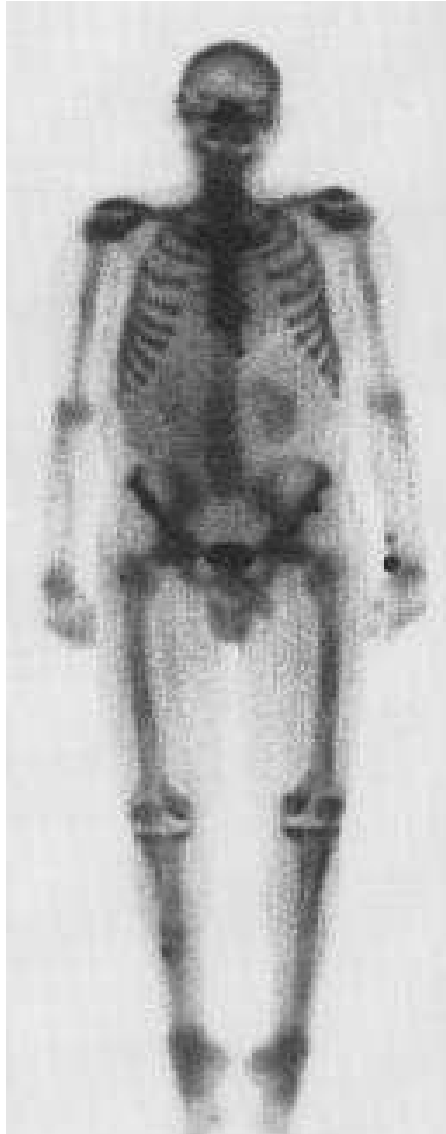
TECHNIQUE		Année	ENERGIE	PROPRIETE PHYSIQUE	IMAGE
RADIOLOGIE	IMAGES RAYONS X	1895	RAYONS X	ABSORPTION	
ECHOGRAPHIE	IMAGES PAR ULTRASONS	1950	Ultrasons	REFLECTION TRANSMISSION	
MEDECINE NUCLEAIRE	MARQUEURS RADIOACTIFS	1950	RAYONS GAMMA	EMISSION DE RADIATION	

REF: THE FRONTIERS OF MEDICAL IMAGING

MARIA CARLA GILARDI

IBFM CNR, UNIVERSITY OF MILANO BICOCCA, S.RAFFAELE INSTITUTE, MILAN

scintigraphie


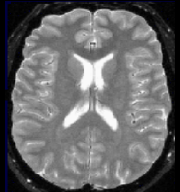
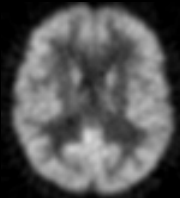


Collimateurs des
gammas 0.14 MeV

85% des examens de médecine
nucléaire utilisent comme
marqueur radioactif ^{99m}Tc

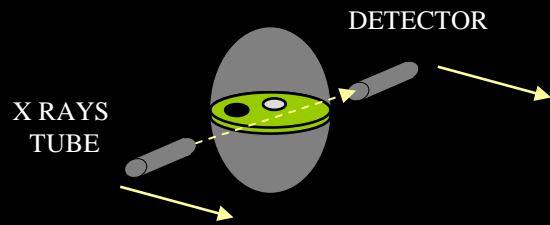
Imagerie médicale

Trois techniques tomographiques

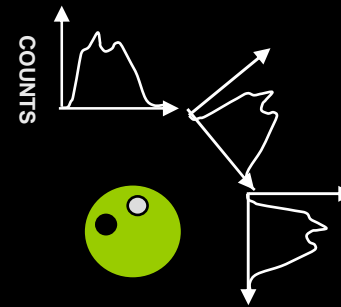
TECHNIQUE		ANNÉE	ENERGIE	PROPRIÉTÉ PHYSIQUE	IMAGERIE	Type d'information
SCANNER X ou tomodensitometre	CT	1971	X	ABSORPTION		morphologique
RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE	IRM	1980	ONDES RADIO	RESONANCE MAGNETIQUE		Morphologique / fonctionnel
TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS	TEP	1973	γ	EMISSION DE RADIATION		fonctionnel

Doses types: 10 , 0, 8 mSv

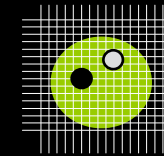
X RAYS COMPUTERIZED TOMOGRAPHY (CT)



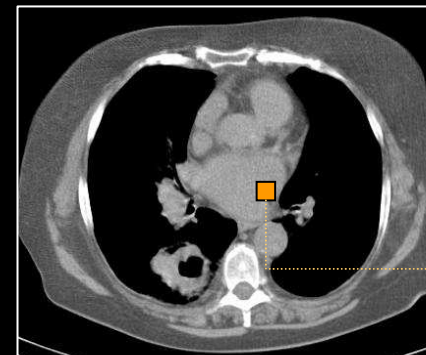
A – LINEAR SAMPLING



B – ANGULAR SAMPLING



C - RECONSTRUCTION

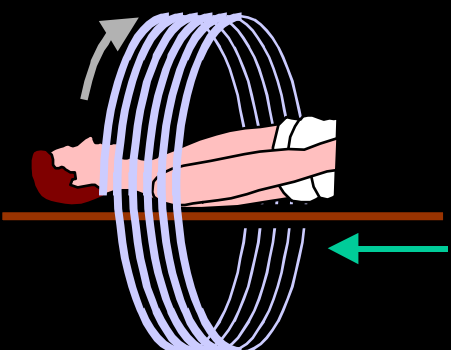
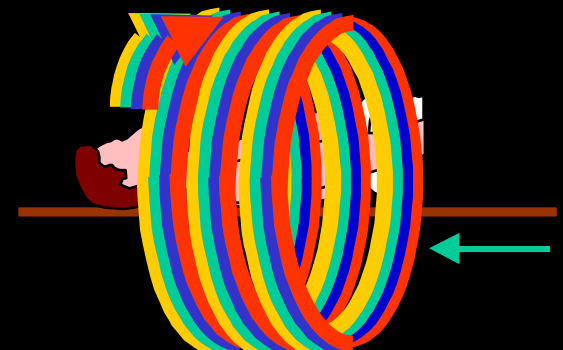
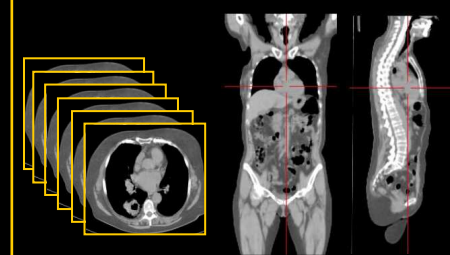
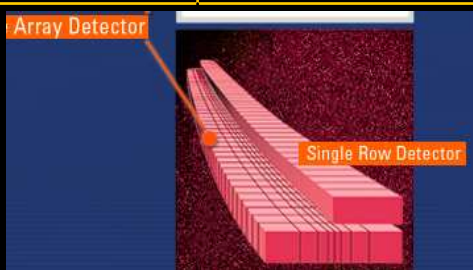


HOUNSFIELD UNIT

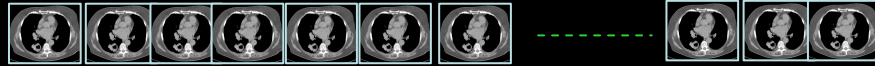
$$HU = \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \cdot 1000$$

**X RAYS
COMPUTERIZED TOMOGRAPHY**

CT SCANNERS

GENERATION	SPIRAL CT		MULTI SLICE SPIRAL CT		
	1989	1994	1998	2002	2004
					
DETECTOR MOTION	Continuous volume acquisition		Continuous volume acquisition		
ROTATION TIME	1 sec	0,75 sec	0,5 sec	0,4 sec	< 0,4 sec
SPEED	24 sec / 24 cm PITCH=1	100 sec / 130 cm PITCH=1			
SLICES Number min Thickness	1 2 mm	1 1 mm	4 1 mm	16 0,6 mm	64 < 0,4 mm
					

CARDIAC CT



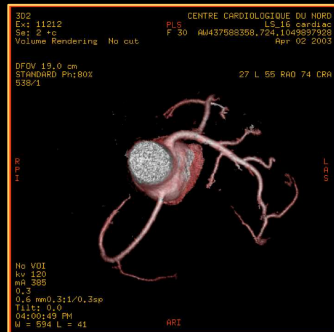
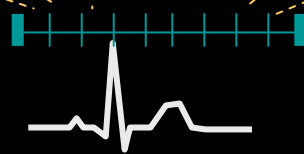
DYNAMIC CT ACQUISITION



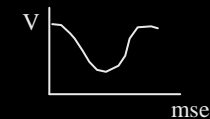
ECG



PHASES OF A CARDIAC CYCLE



- EJECTION FRACTION
- CARDIAC OUTPUT
- REGIONAL WALL MOTION
- ..



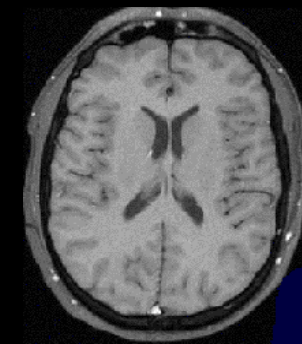
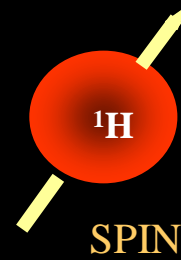
VOLUME RENDERED IMAGE OF HEART AND VESSELS

FUNCTIONAL PARAMETERS

MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)



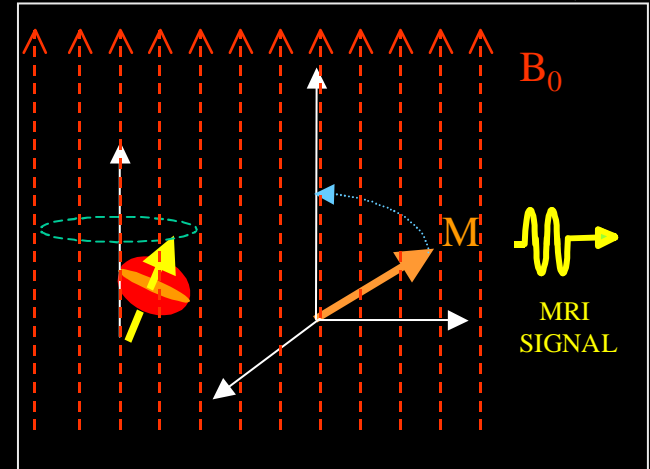
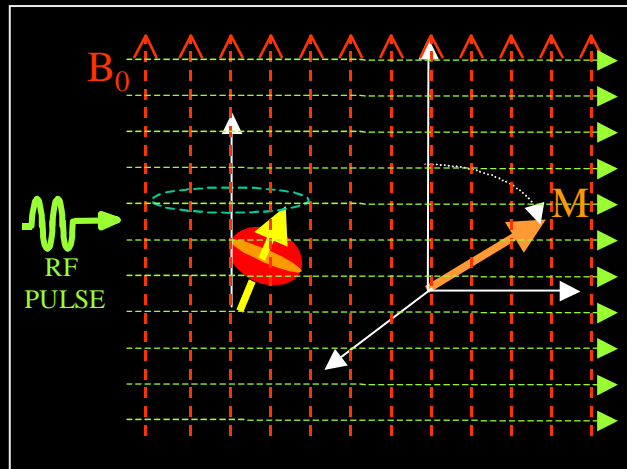
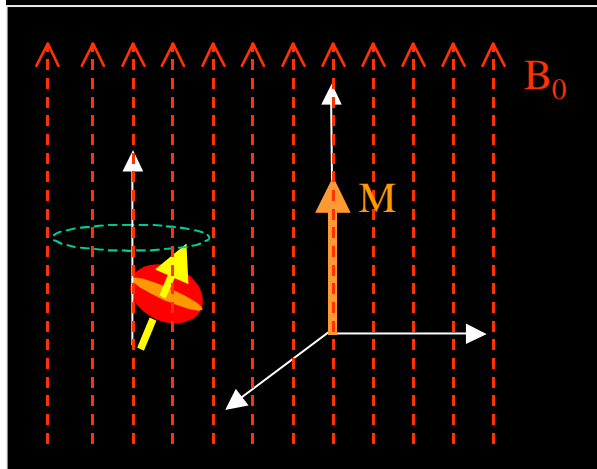
MAGNETIC FIELD: 1.5 – 3Tesla



LARMOUR FREQUENCY

$$\nu_0 = [\gamma / 2\pi] B_0$$

H₂O



EXCITATION

RELAXATION

La Tomographie par émission de positrons (TEP)

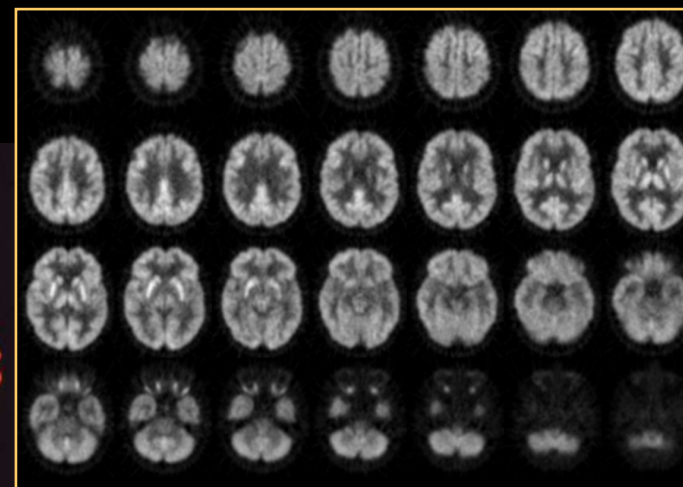
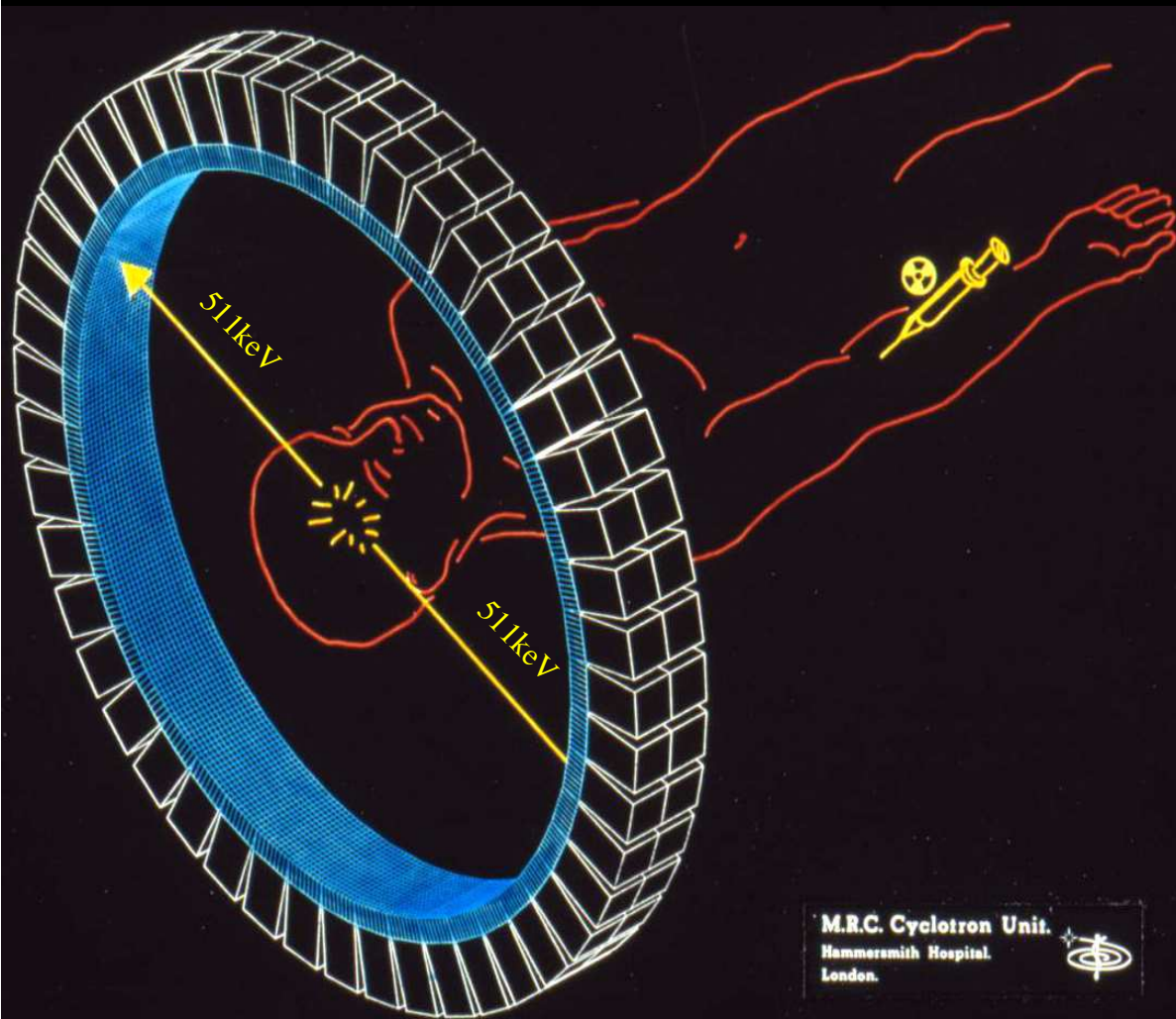
un système relativement compliqué, nécessitant plusieurs instruments: cyclotron, laboratoire de radiochimie, scanner.

On utilise des radio-isotopes, émetteurs de positrons, d'éléments présents physiologiquement. ^{18}F peut remplacer chimiquement H.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)

ISOTOPES	$T_{1/2}$	
^{11}C	20.4 min	"natural"
^{13}N	10.0 min	"natural"
^{15}O	2.0 min	"natural"
^{18}F	109.8 min	"pseudo-natural"

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)



COVERAGE:

~ 15-20 cm

SPATIAL RESOLUTION:

~ 5 mm

SCAN TIME to cover an entire organ:

~ 5 min

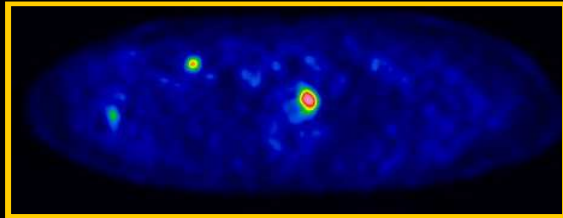
CONTRAST RESOLUTION:

depends on the radiotracer

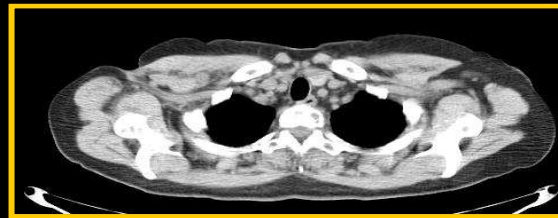
M.R.C. Cyclotron Unit.
Hammermith Hospital.
London.



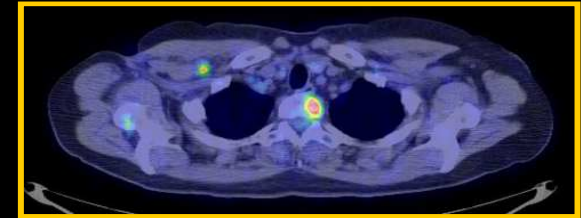
PET – [¹⁸F]FDG



PET



CT



PET/CT

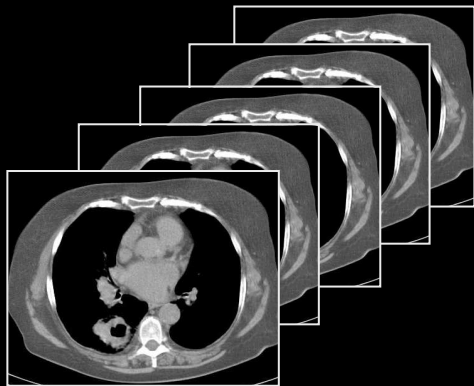
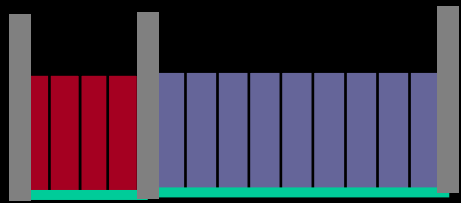
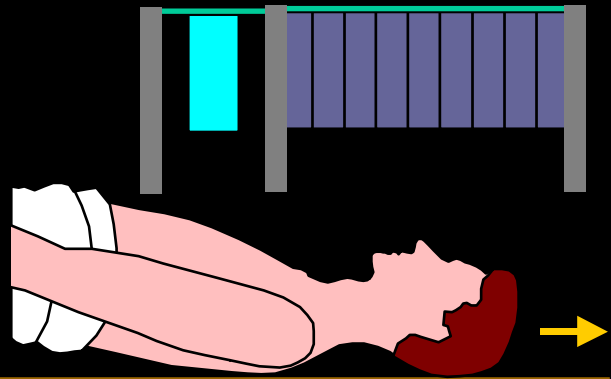
LACK OF ANATOMICAL INFORMATION

HSR MILANO

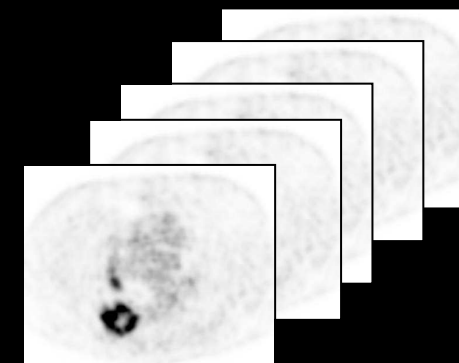
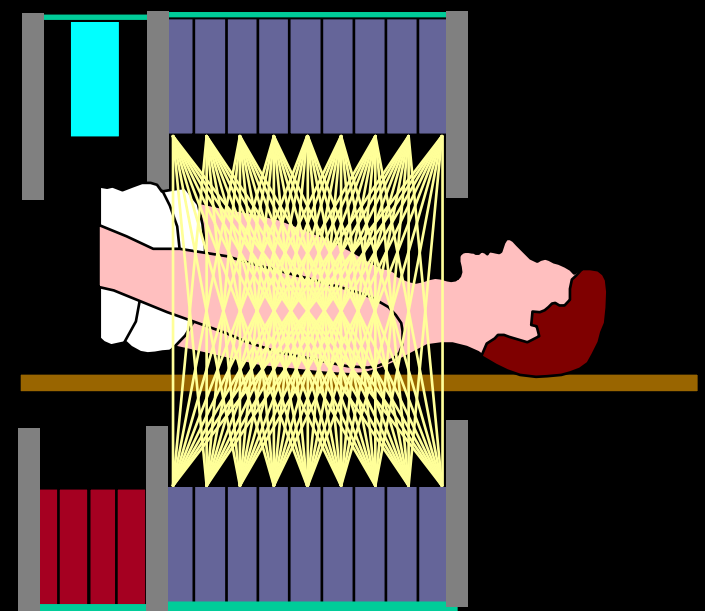
Avec des molécules analogues au glucose (FDG), on met en évidence l'utilisation du glucose dans le corps . Les cellules lésées ont une activité plus grande.

PET/CT

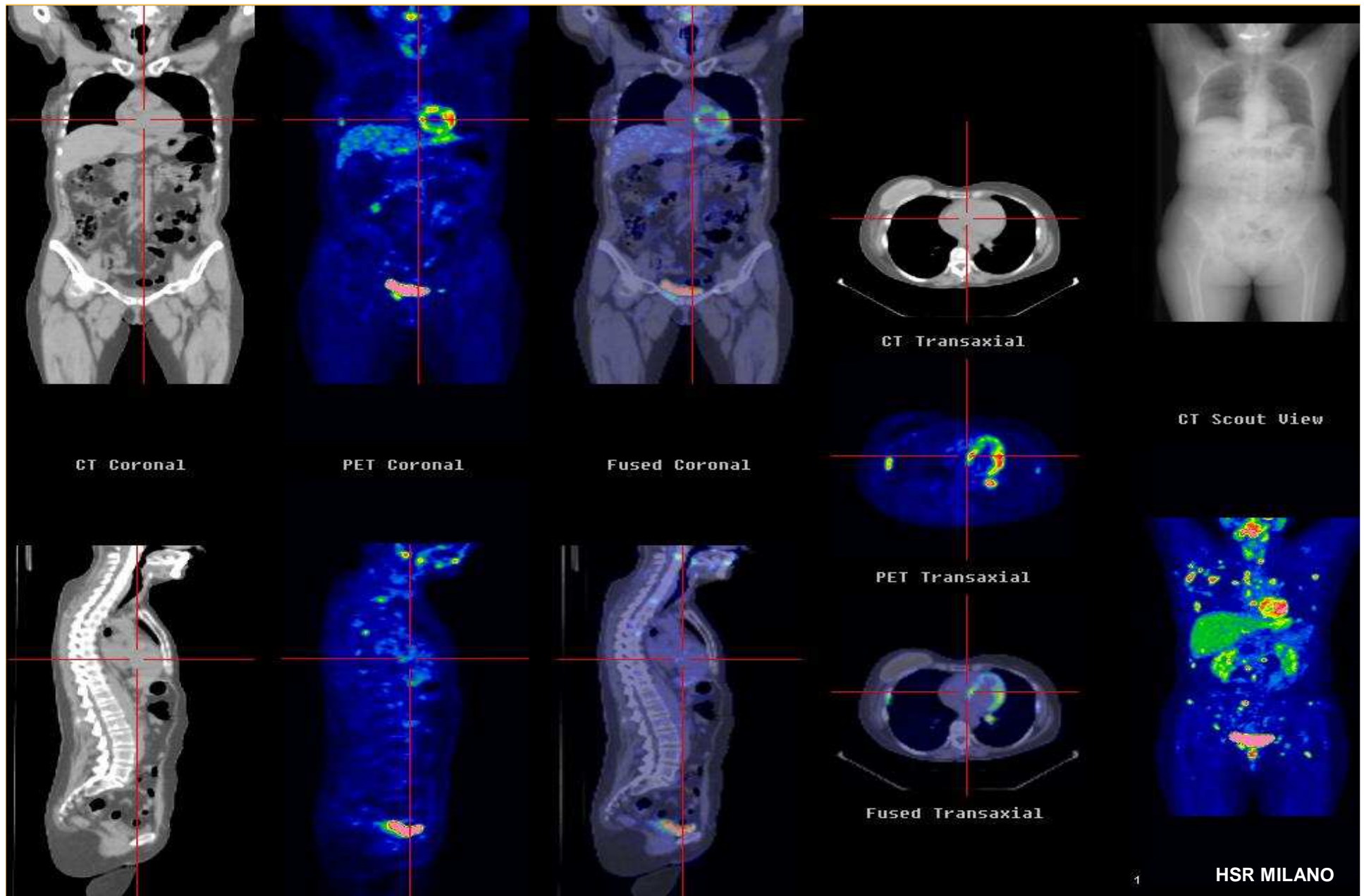
CT PET



CT PET



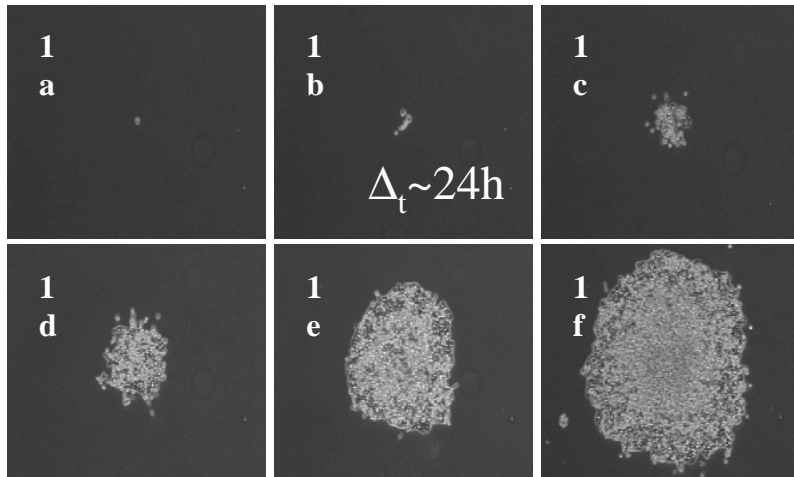
^{18}F -FDG PET/CT



2. Utilisation thérapeutique des radiations ionisantes

- **Deux aspects inséparables: préservation des cellules saines et mort des cellules cancéreuses**
- **Lésions par ionisation ou excitation des atomes cellulaires. Ruptures simple ou double des brins d'ADN.**
- **Les lésions peuvent soit déclencher une réparation plus ou moins complète, soit provoquer la « mort de la cellule ».**
- **On distingue radiothérapie externe, curiethérapie (sources scellées: iridium, césium), radiothérapie métabolique (sources non scellées, qui vont se fixer sur les cellules-cibles).**

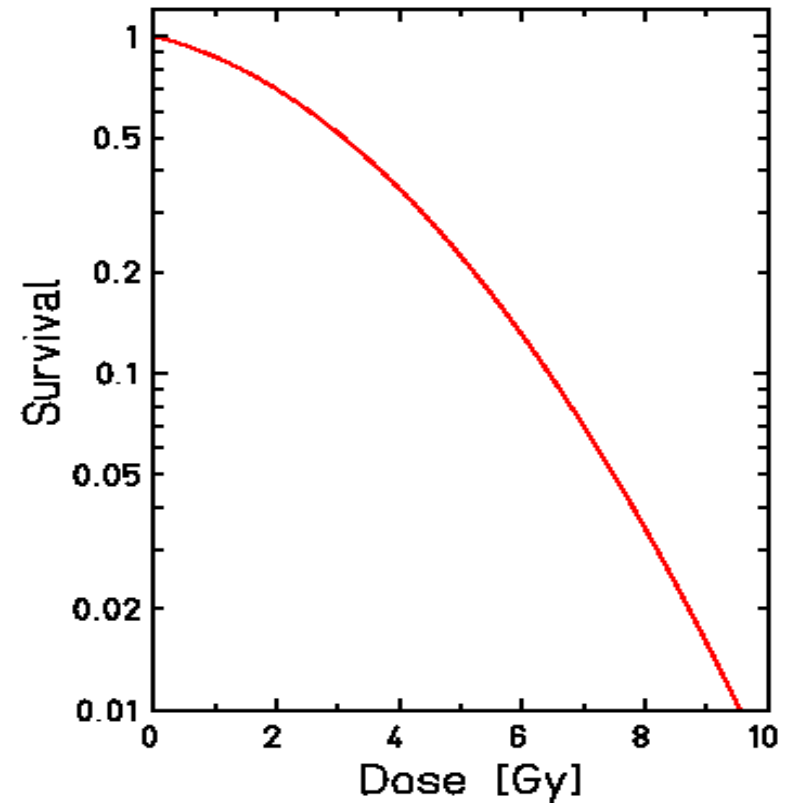
Définition de la probabilité de survie: cas d'une irradiation par photons



G. Böhrnsen

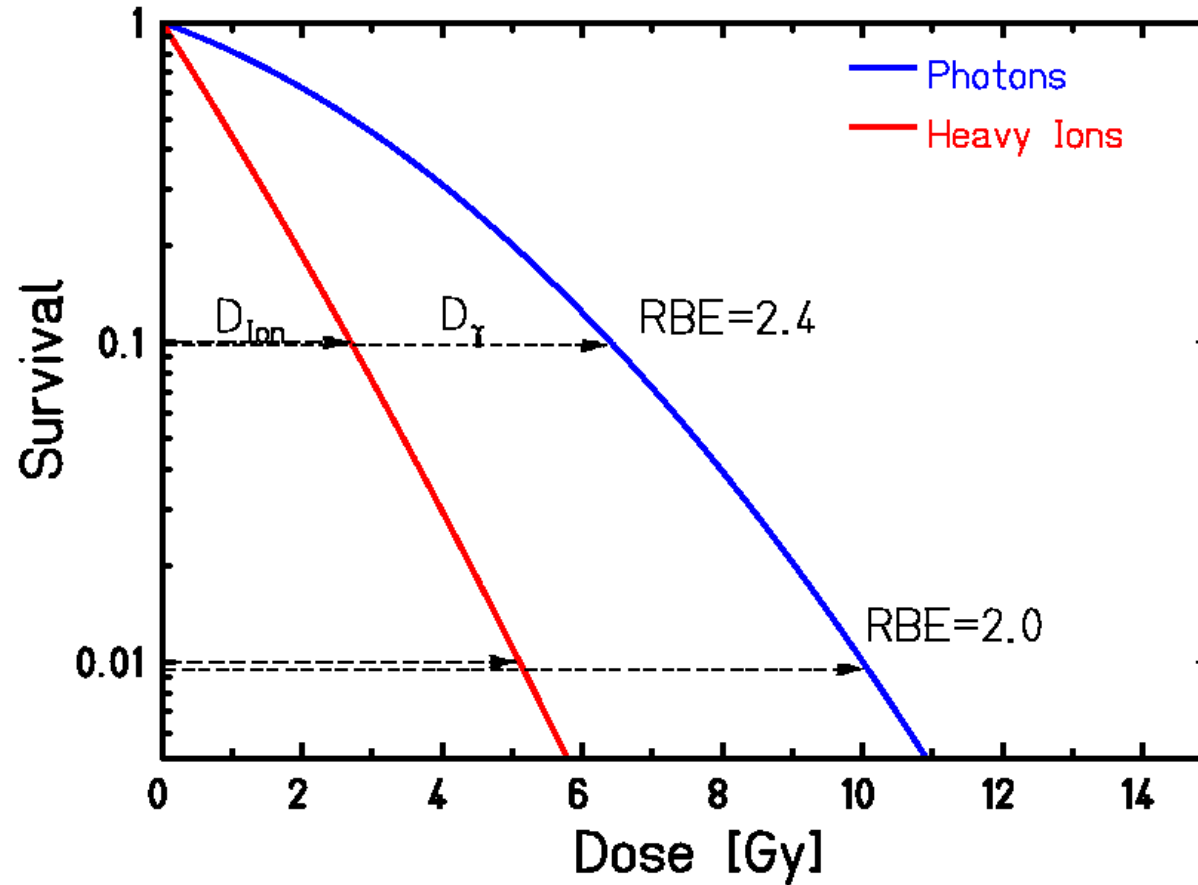
$$S = \frac{N_{col}}{N_{seed}} = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Survie=capacité de se diviser (1 cellule donne 50
cellules ou plus après 7 jours)



Epaule ↔ Réparation

Definition du facteur d'efficacité biologique „RBE“



$$RBE = \frac{D_\gamma}{D_{Ion}} \Big|_{Isoeffect}$$

Interaction des particules chargées avec les tissus

Particules chargées freinées par interaction avec électrons

Plus la particule est chargée, plus grand est le pouvoir d'arrêt.

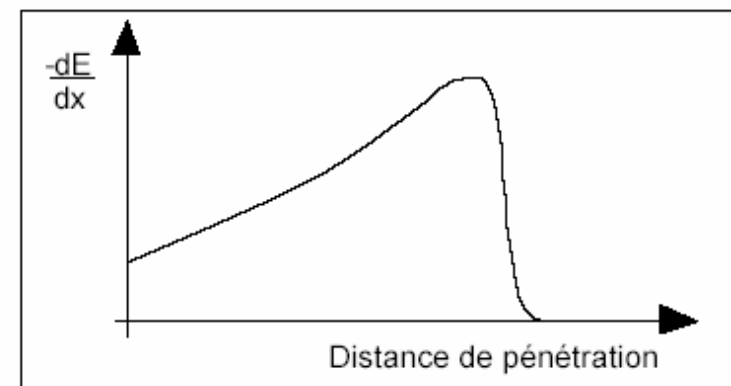
Formule de Bethe-Bloch pour perte d'énergie par collisions:

$$\frac{dE}{dl} = \frac{4\pi e^4 z^2}{mv^2} \rho B$$

$$B = Z \left[\ln \frac{2mv^2}{I} - \ln \left(1 - \frac{v^2}{c^2} \right) - \frac{v^2}{c^2} \right]$$

Énergie perdue inv. propor. à l'énergie cinétique de la particule pour $v < c$ et proportionnelle à z^2 , d'où le 'Pic de Bragg'

Cet effet domine pour les particules lourdes. Pour des particules légères le spectre est similaire à toute profondeur



Radiothérapie externe

Elle utilise surtout des accélérateurs linéaires d'électrons produisant des rayons gammas (rayons X de haute énergie).

Quelque 10'000 installations de ce type dans le monde.

- **L'irradiation des tissus sains est le principal facteur limitant**
- **Les tissus sains ont en général une capacité de restauration plus grande que les tissus cancéreux.**
- **Donc la dose d'irradiation est fractionnée et étalée dans le temps.**
 - **Ex. 5 fois 2 Gy par semaine.**
- **Dose totale 20 à 80 Gy, suivant les organes.**

Le gray est l'unité de dose de radiation absorbée du Système international. 1 Gy = 1 J/kg (= 100 rad)

Doses de tolérance des organes critiques

(Dose qui donne au maximum 5% de complications sévères à 5 ans)

Organes très radiosensibles: lésions sévères entre 10 et 30 Gy

- Moelle hématopoïétique, Intestin grêle, Cristallin,

Radiosensibles: lésions sévères entre 40 et 60 Gy

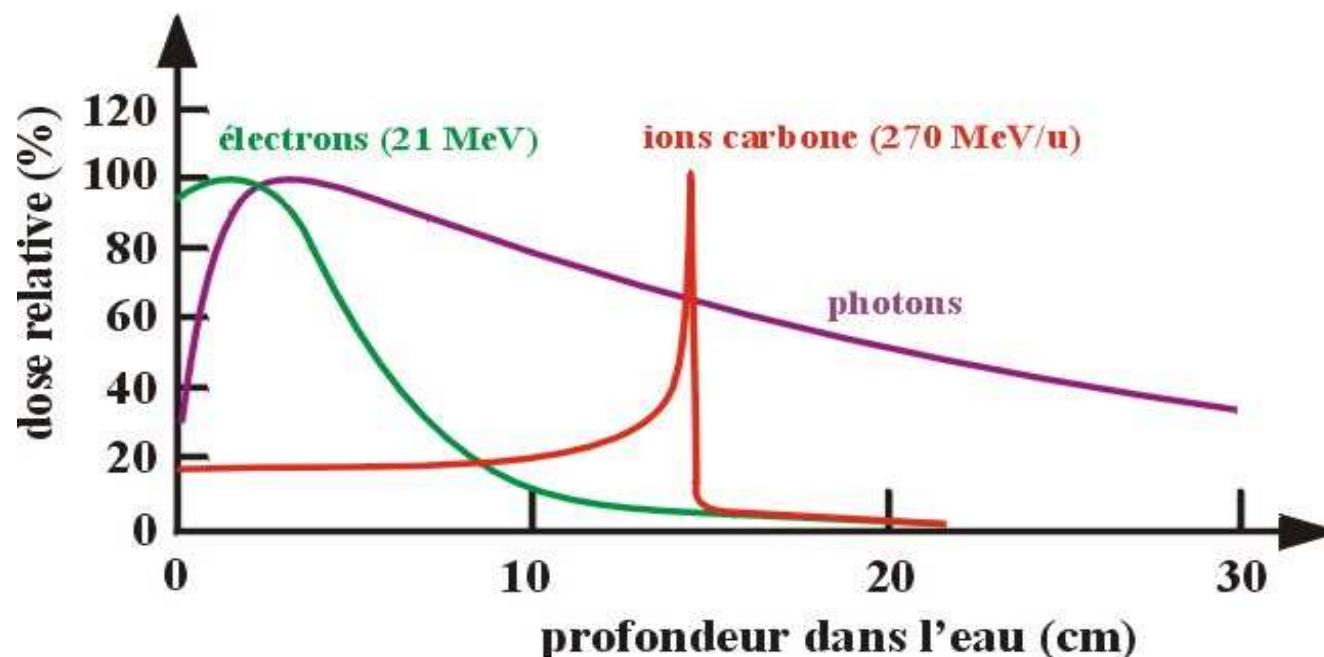
- Thyroïde, peau,...

Peu sensibles: lésions sévères au dessus de 60 Gy

- Os, muscle,...

Profil de dose

- «rayons» conventionnels, photons (6 MeV) et électrons: le profil de dose délivrée aux tissus décroît avec la profondeur traversée
- ions, incluant les protons: caractérisé par un dépôt de dose élevé en fin de parcours (pic de Bragg), alors que la dose déposée en amont est beaucoup plus faible.



Trois types d'accélérateurs pour la médecine

Electron linacs for conventional radiation therapy, including advanced modalities:

- Cyberknife
- IntraOperative RT (IORT)
- Intensity Modulated RT

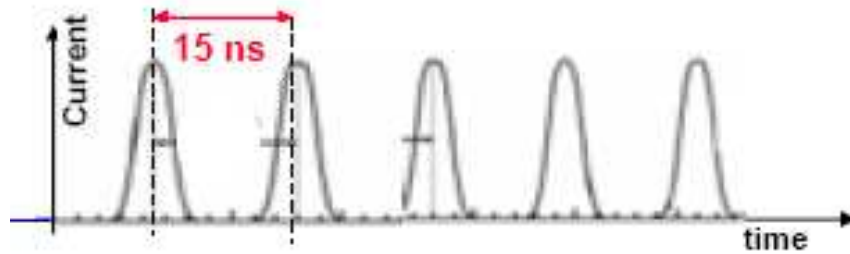
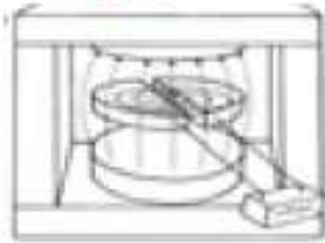


Low-energy cyclotrons for production of radionuclides for medical diagnostics

Medium-energy cyclotrons and synchrotrons for hadron therapy with protons (250 MeV) or light ion beams (400 MeV/u ^{12}C -ions)

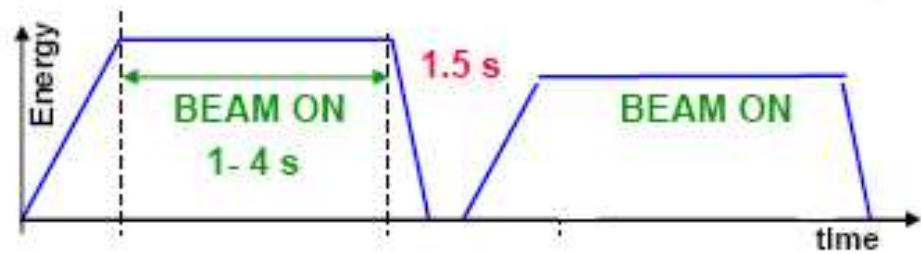


CYCLOTRONS (*) (Normal or SC)



The pulsed beam of fixed energy is always present

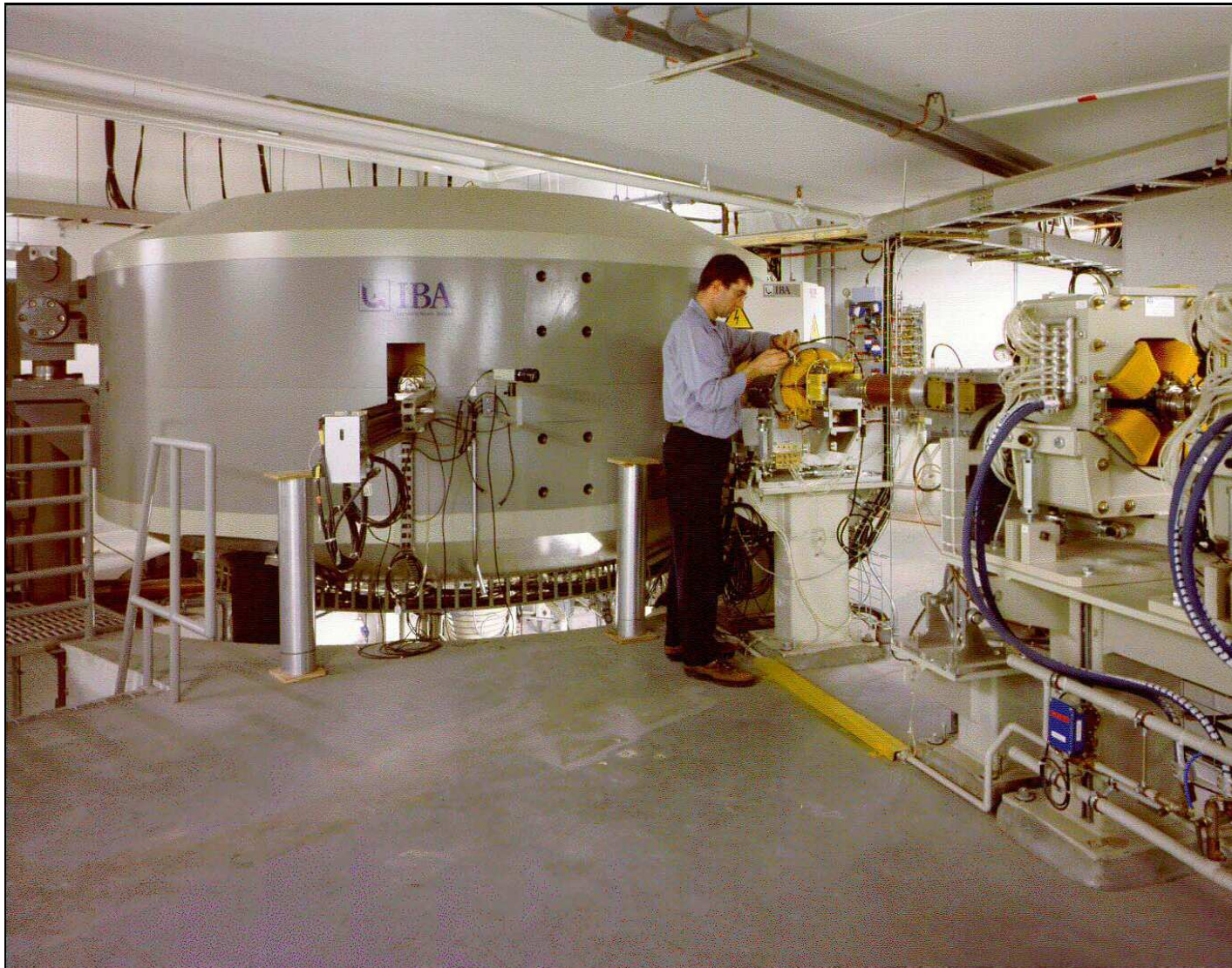
SYNCHROTRONS



A cycling beam of variable energy has 1 second gaps

(*) A synchrocyclotrons cycles at hundreds Hertz

Cyclotron à protons de 230 MeV



Diamètre 4-5 m

Photo: Ion Beams Applications S.A.

Systeme de selection de l'energie



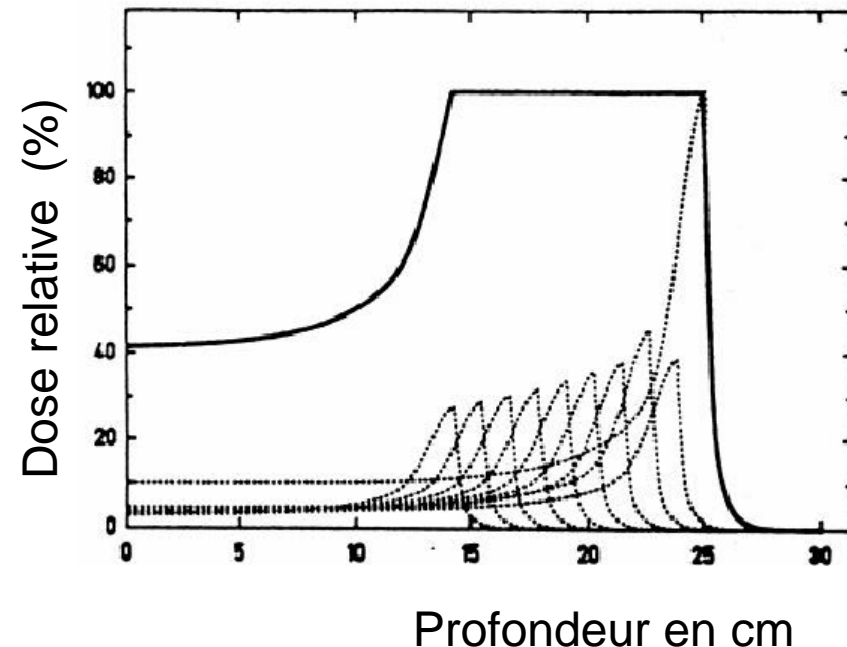
Photo: Ion Beams Applications S.A.

Hadron thérapie

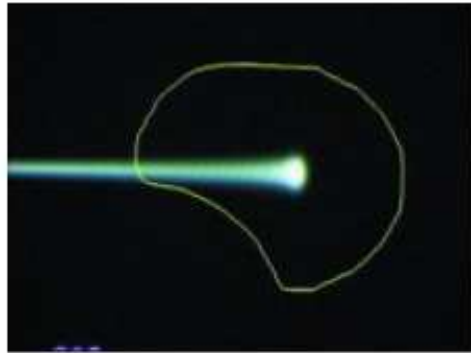
- **La position en profondeur du pic de Bragg est contrôlée par l'énergie incidente du faisceau**
- **Elle peut donc être modifiée, permettant de déposer le maximum d'énergie au sein d'un volume cible circonscrit (la tumeur), tout en limitant l'irradiation des tissus sains en amont et en protégeant les tissus sains en aval.**

Pic de Bragg étalé

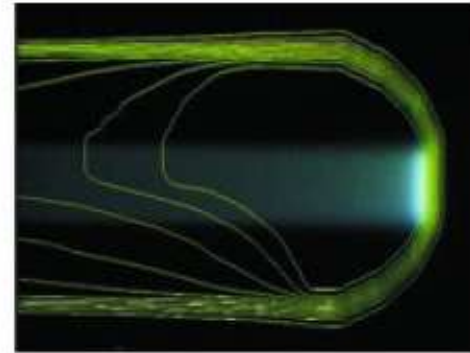
- Pour irradier une tumeur épaisse, il faut la «découper» en tranches virtuelles correspondant à des énergies de faisceau différentes (donc à des profondeurs de pic de Bragg différentes).
- Dans chaque tranche, il faudra déposer la dose prescrite en «balayant» le faisceau à l'aide d'aimants et en contrôlant l'intensité de chaque paquet de particules.



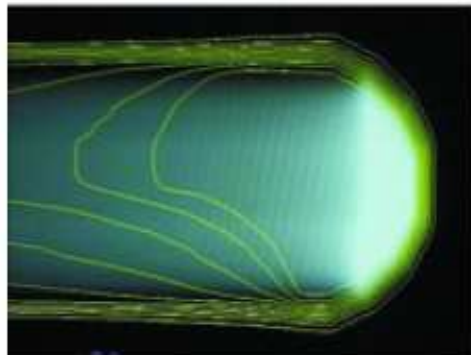
Principe du balayage du faisceau de protons



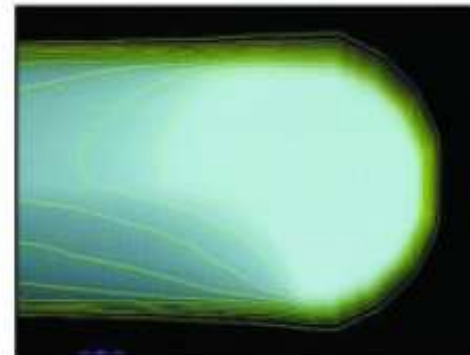
Single beam...



(lateral scanning

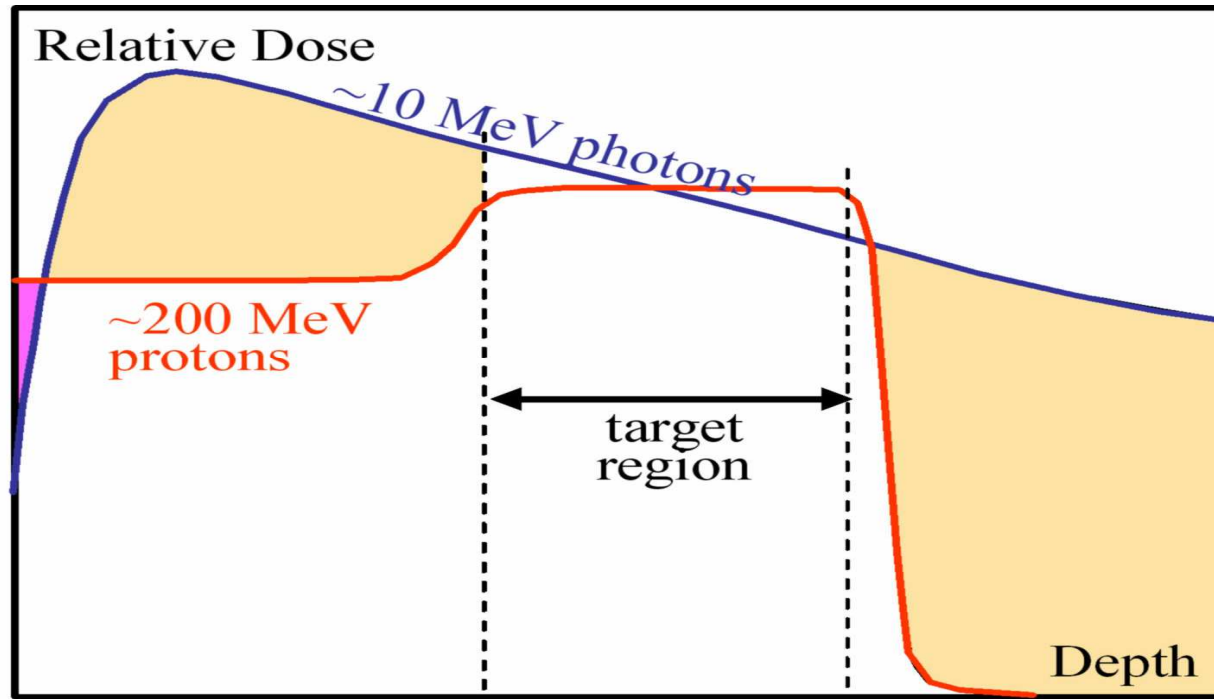


+ scanning in depth

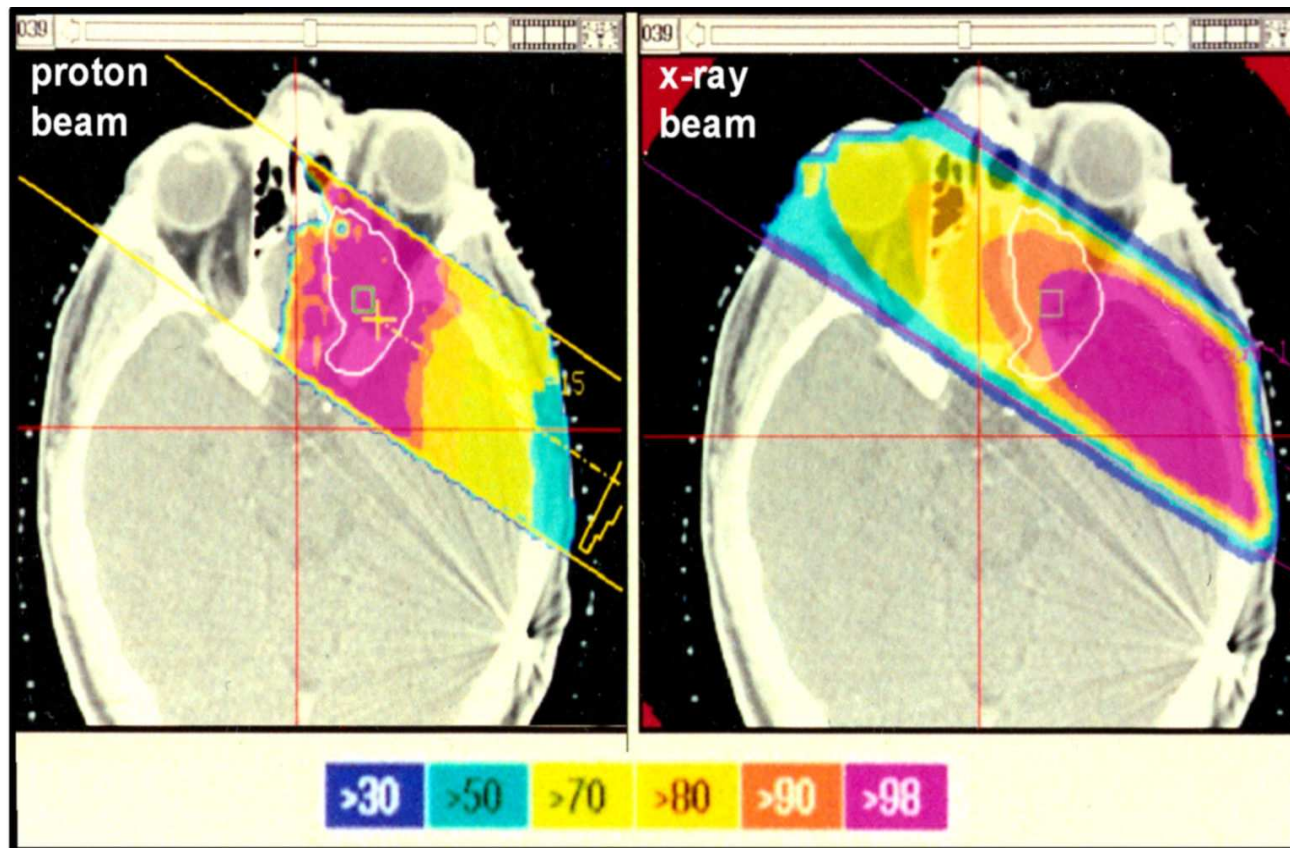


= 3d conformed dose)

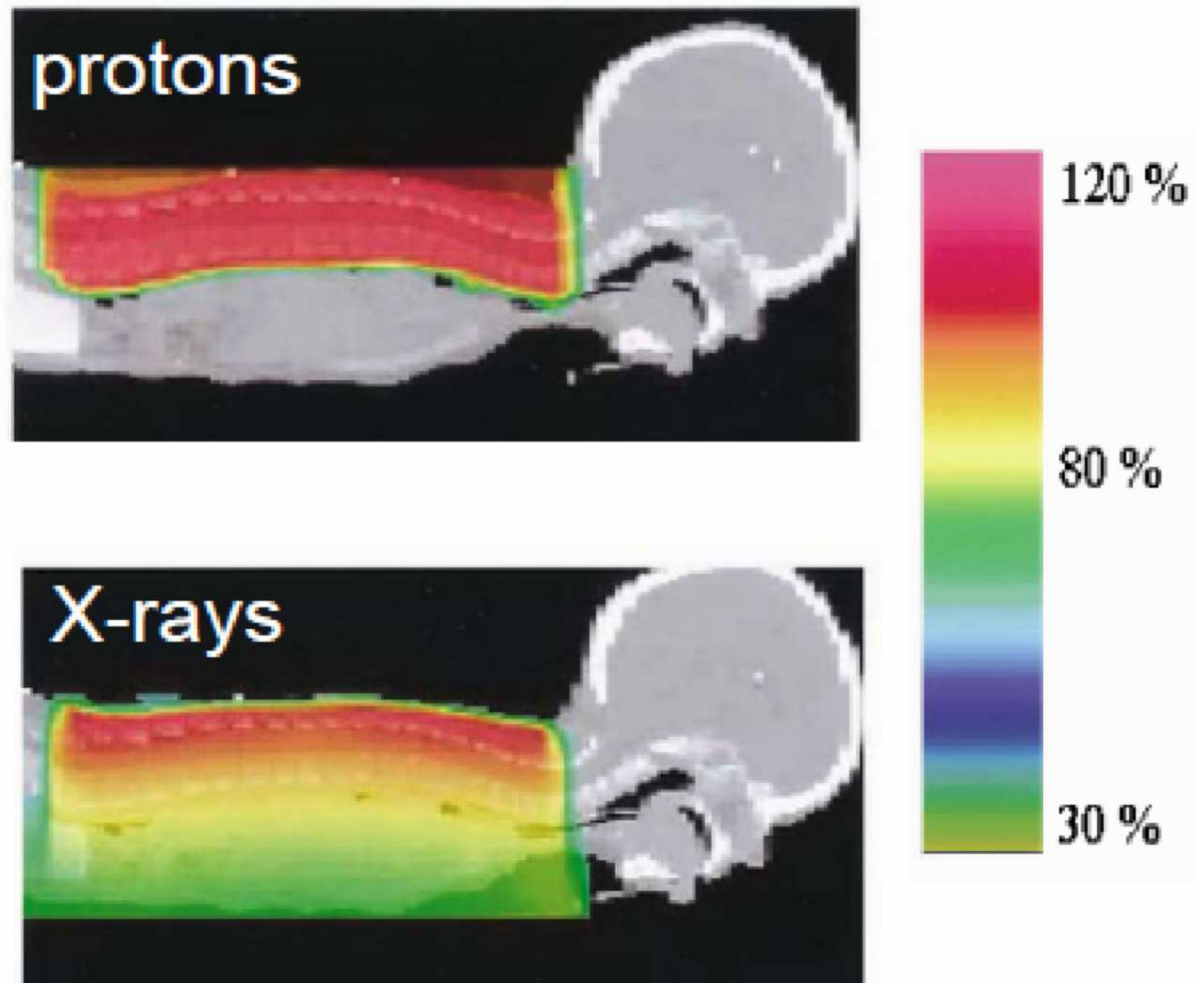
Comparaison des dépôts de dose



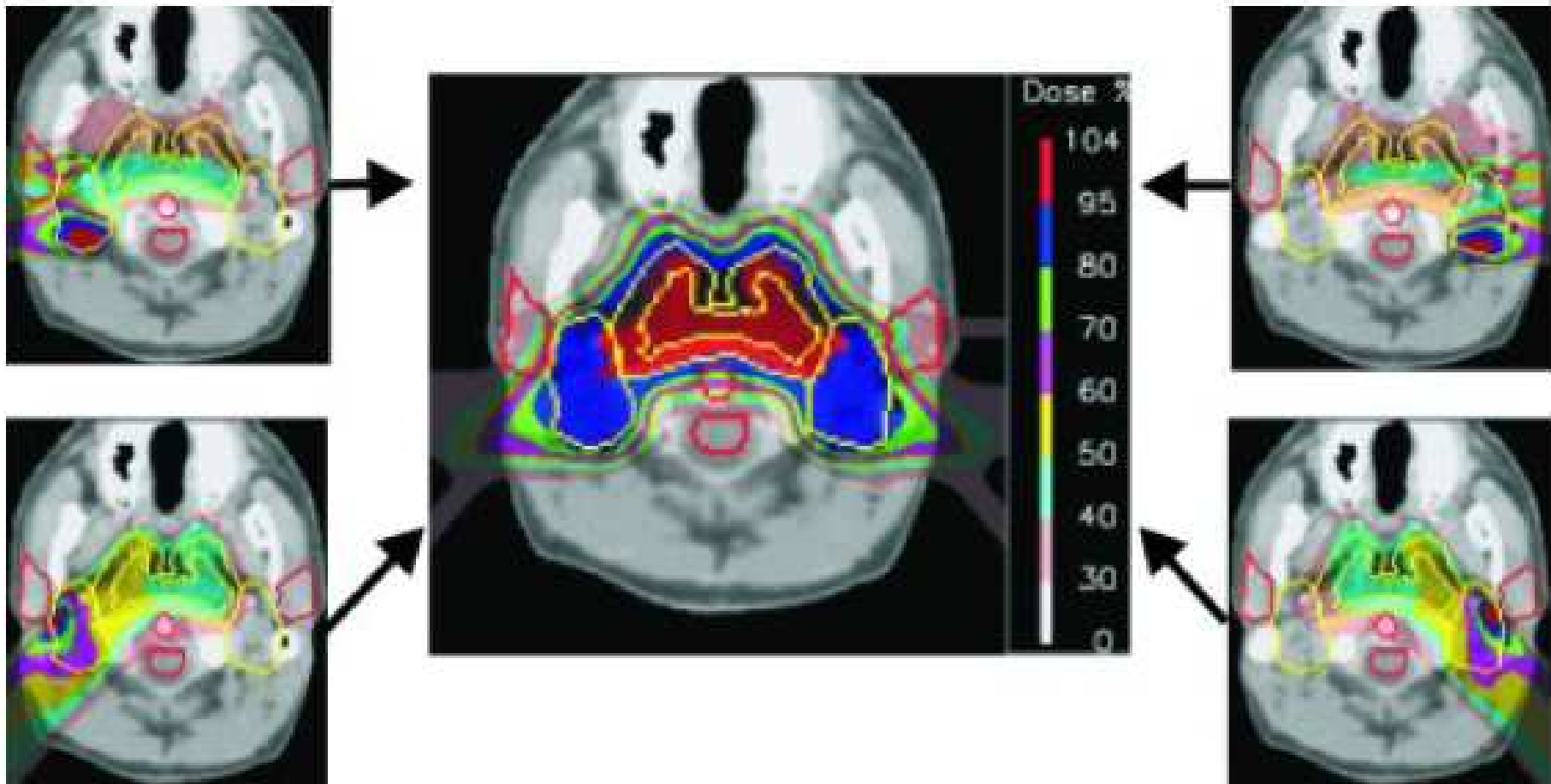
Ex: irradiation d'une tumeur à la base du crane



Ex: medulloblastoma



Range-Intensity Modulated Therapy



Eye and Orbit

- Choroidal Melanoma
- Retinoblastoma
- Choroidal Metastases
- Orbital Rhabdomyosarcoma
- Lacrimal Gland Carcinoma
- Choroidal Hemangiomas

Head and Neck Tumors

- Locally Advanced Oropharynx
- Locally Advanced Nasopharynx
- Soft Tissue Sarcoma
Recurrent or Unresectable
- Misc. Unresectable or Recurrent Carcinomas

Chest

- Non Small Cell Lung Carcinoma
Early Stage—Medically Inoperable
- Paraspinal Tumors
Soft Tissue Sarcomas, Low Grade
Chondrosarcomas, Chordomas

Abdomen

- Paraspinal Tumors
- Soft Tissue
Sarcomas,
Low Grade
Chondrosarcomas,
Chordomas

Pelvis

- Early Stage Prostate Carcinoma
- Locally Advanced Prostate Carcinoma
- Locally Advanced Cervix Carcinoma
- Sacral Chordoma
- Recurrent or Unresectable
Rectal Carcinoma
- Recurrent or Unresectable
Pelvic Masses

Central Nervous System

- Adult Low Grade Gliomas
- Pediatric Gliomas
- Acoustic Neuroma
Recurrent or Unresectable
- Pituitary Adenoma
Recurrent or Unresectable
- Meningioma
Recurrent or Unresectable
- Craniopharyngioma
- Chordomas and
Low Grade Chondrosarcoma
Clival and Cervical Spine
- Brain Metastases
- Optic Glioma
- Arteriovenous Malformations

**The site treated
with hadrons**

**In the world
protontherapy:
55'000 patients**

**carbon ion
therapy
4400 patients**

BUT

**less than 1% with
'active' dose
distribution systems**

**at PSI and GSI
with spot/raster
scanning**

Mise en traitement

1. Imagerie de diagnostic pour le contourage de la tumeur:

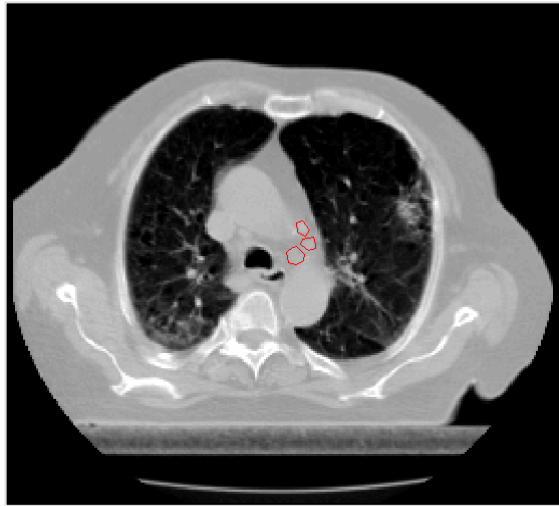
par tomodensitomètre (CT), résonance magnétique nucléaire (IRM), tomographie par émission de positrons (TEP)

2. Plan de traitement:

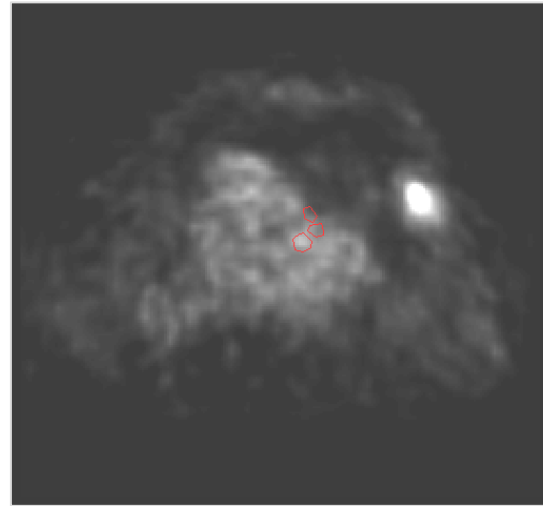
calcul de la distribution de dose sur ordinateur, choix du nombre et de la direction des incidences de faisceau

on tient compte de l'erreur de positionnement et des mouvements des organes en simulant leur comportement cinématique (respiration, battements cardiaques, ...)

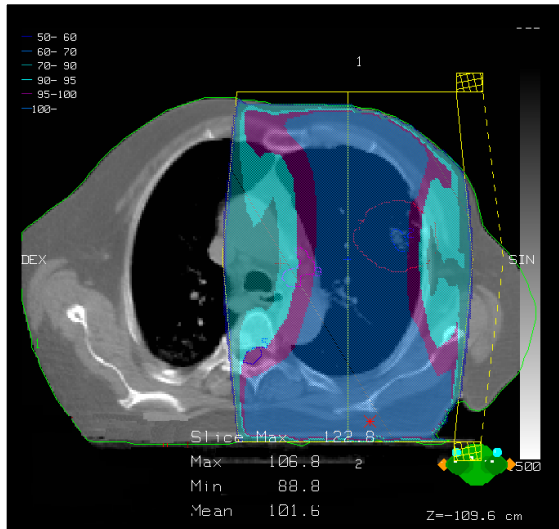
Plan de traitement basé sur PET/CT



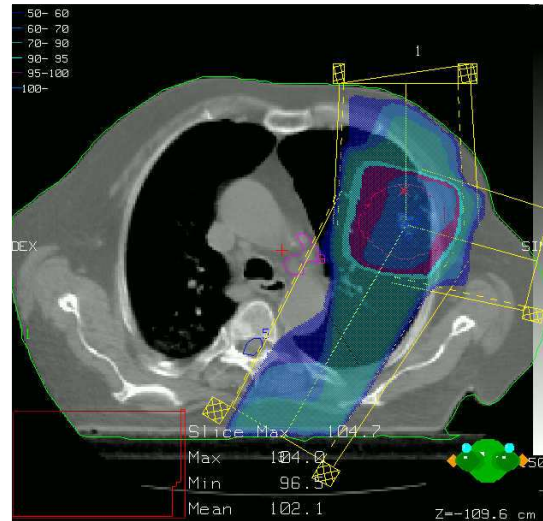
CT



PET



CT BASED

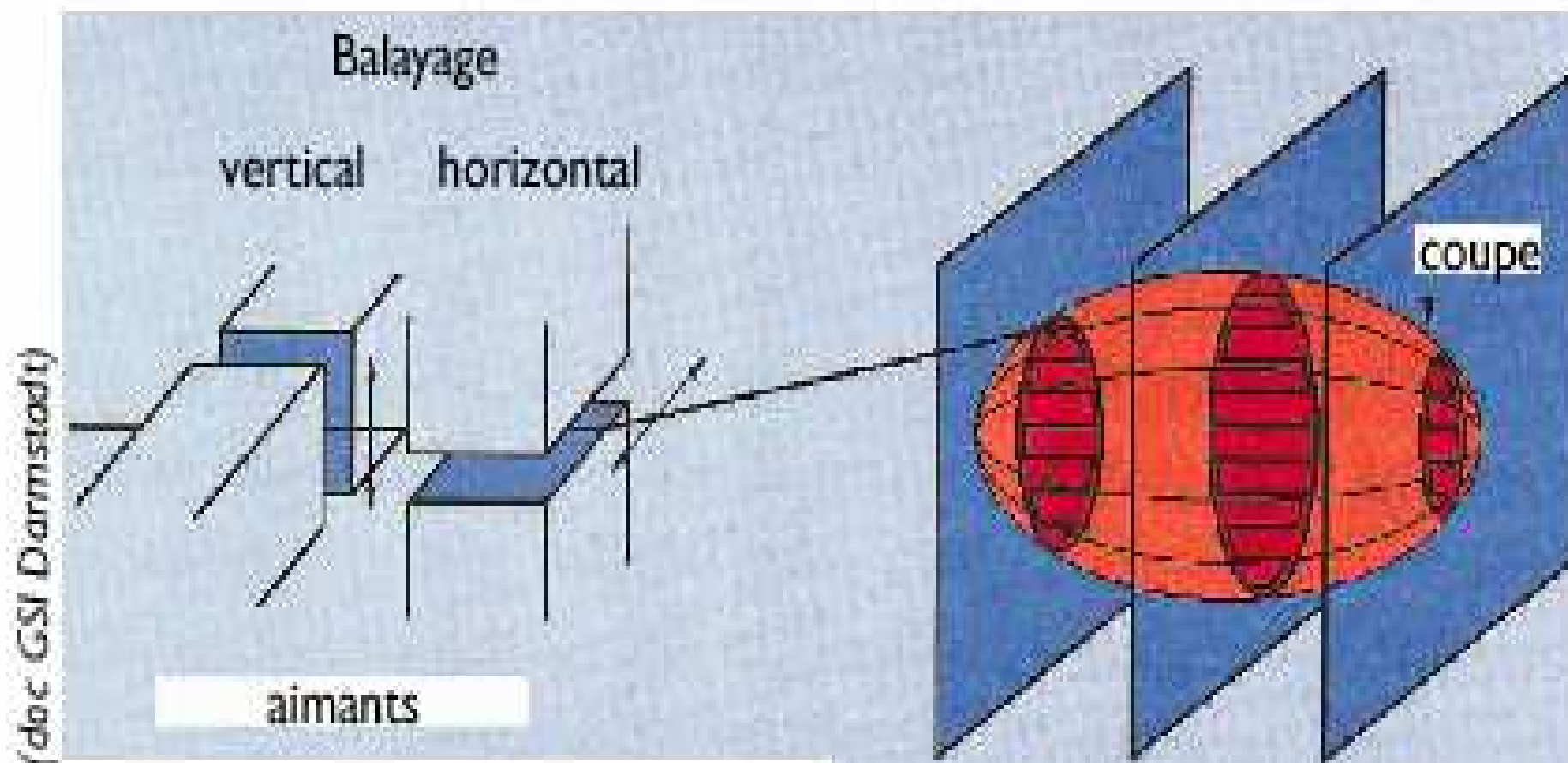


PET/CT BASED

**PLAN DE
TRAITEMENT**

3. Réalisation de l'irradiation

plans successifs et balayage de faisceau

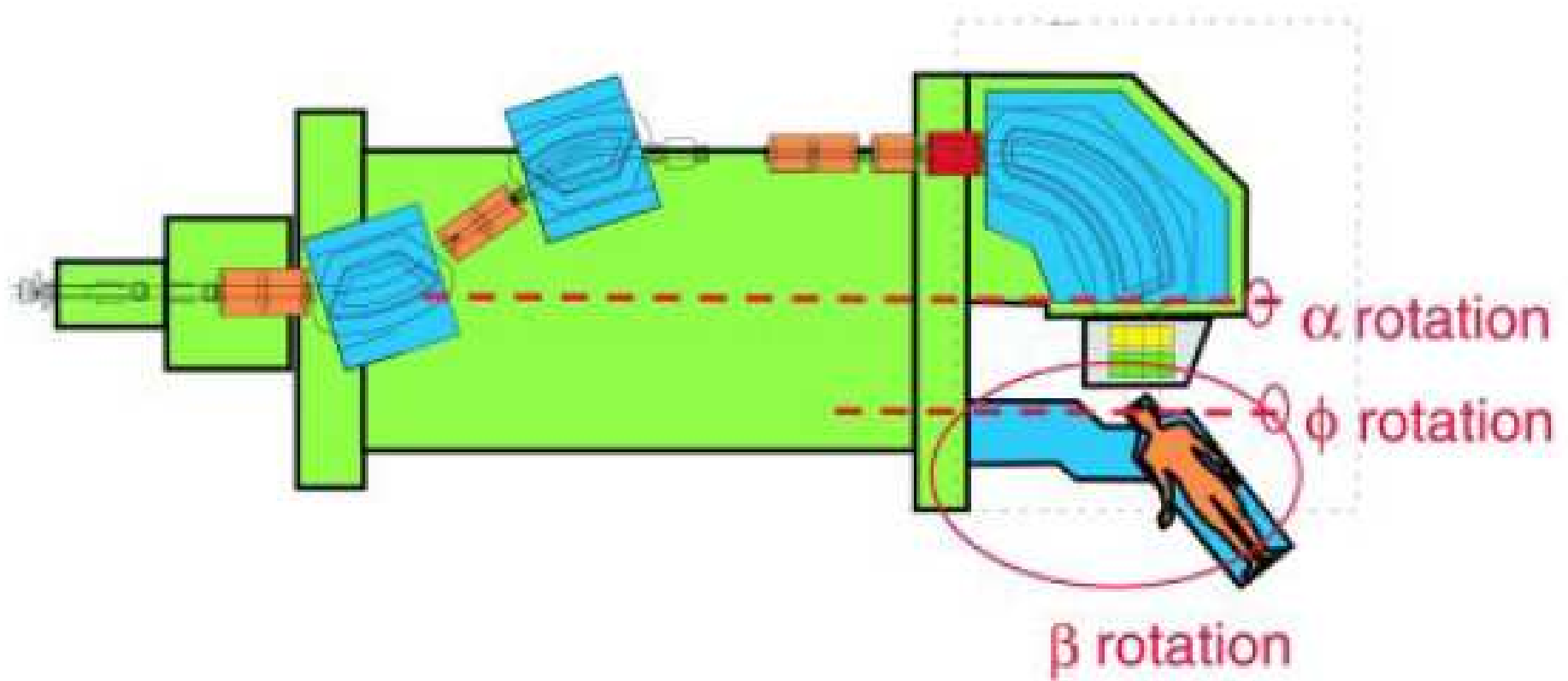


Salle de traitement au PSI



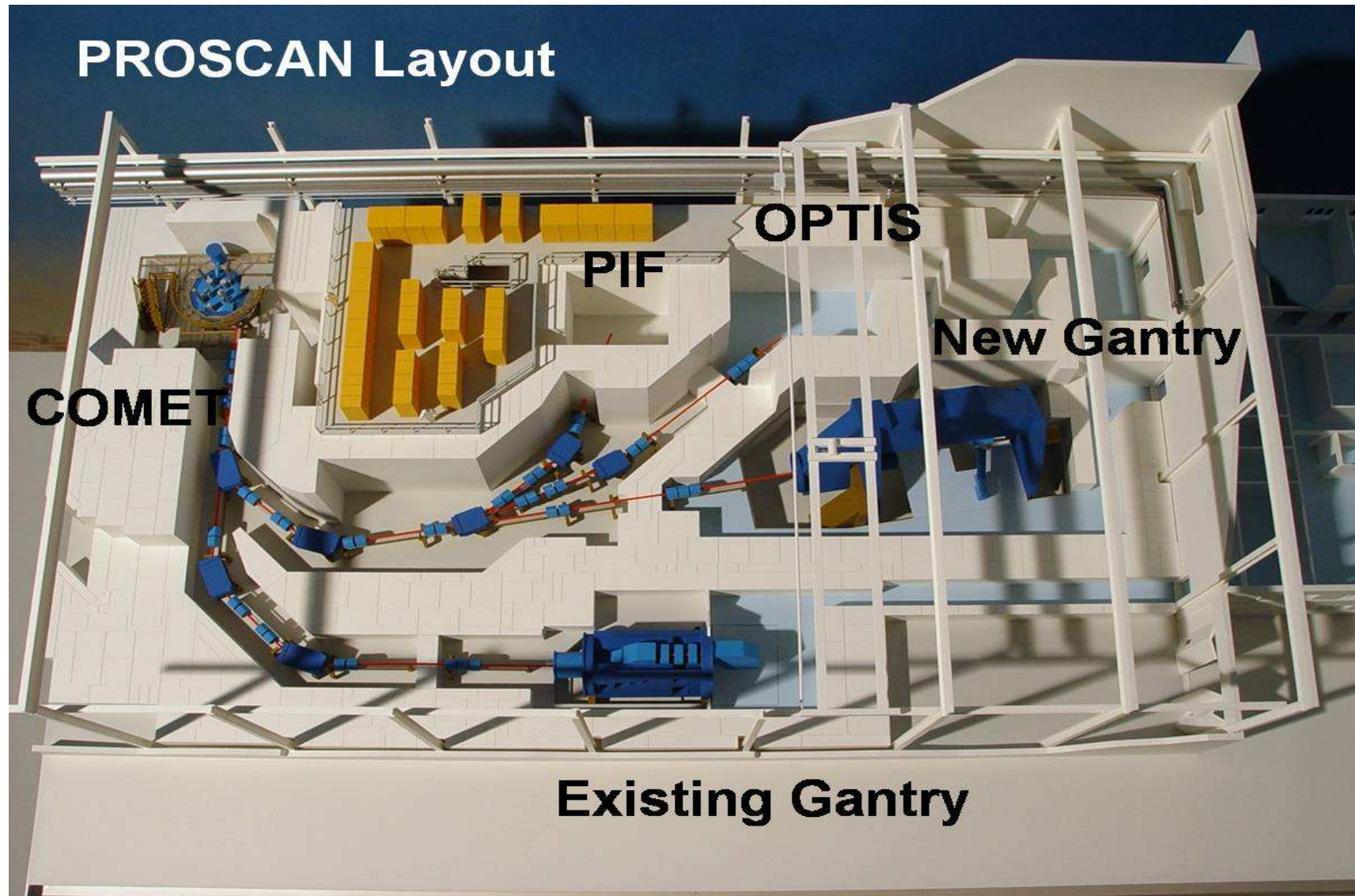
Tête isocentrique
permettant de faire
tourner le faisceau autour
du patient

Ligne de faisceau tournante au PSI (Paul Scherrer institute)

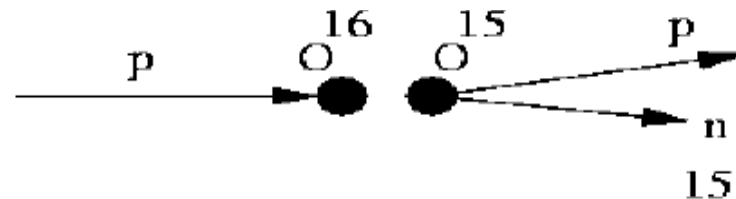


Dimensions 10m x 4m, 110 tonnes

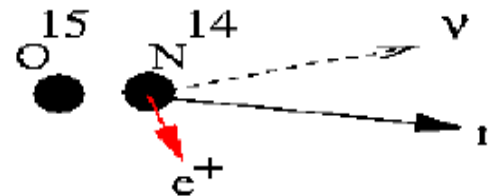
Le futur centre de protonthérapie du PSI



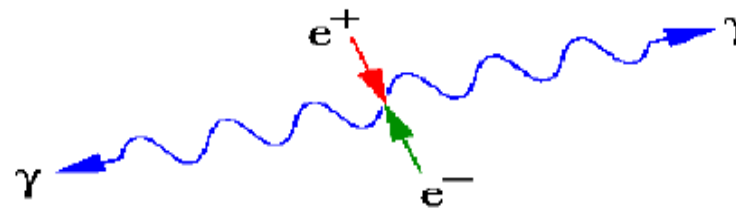
Mesure de la dose



Occasionally a proton generates an O^{15} isotope ...



... that decays by emitting a positron ...



... which annihilates with an electron

Protontherapy is booming



> 50 000 patients

