

# Voir et soigner le vivant avec les particules

-

## De l'imagerie à la thérapie Applications en oncologie

**Sébastien JAN, Ph'D**  
**Physicien**

*Direction des Sciences de la Vie  
Institut d'Imagerie Biomédicale  
Service Hospitalier Frédéric Joliot  
Unité d'Imagerie Moléculaire In-Vivo*



# Cancer : quelques Chiffres.... une problématique...

**Monde** : 11 millions.an<sup>-1</sup> de personne diagnostiquées positives – 7 millions de décès

**France** : 300 000 cas détectés par an – 150 000 décès

...problématique posée...

- Diagnostique précoce
- Sensibilité et spécificité des méthodes de diagnostique
- Choix des traitements (Chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie)
- Evaluation précoce du traitement administré

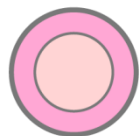
# Le cancer : principe en quelques transparents...

## Définition :

*Maladie provoquée par des anomalies génomiques survenant au sein des cellules d'un individu et dont l'évolution maligne résulte d'une dissémination à tout l'organisme*

# Perte du contrôle de la croissance

Normal

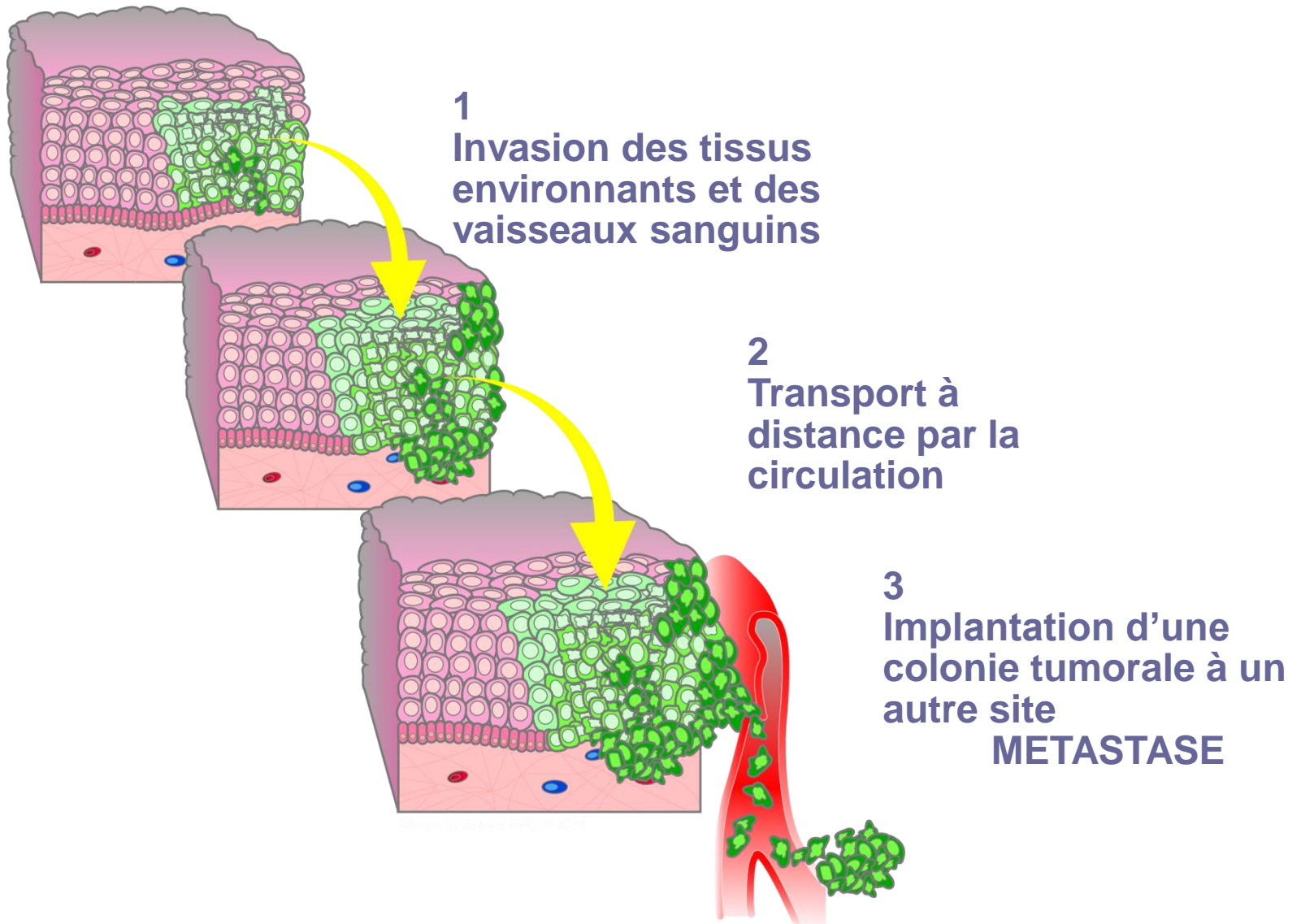


Absence de  
réparation

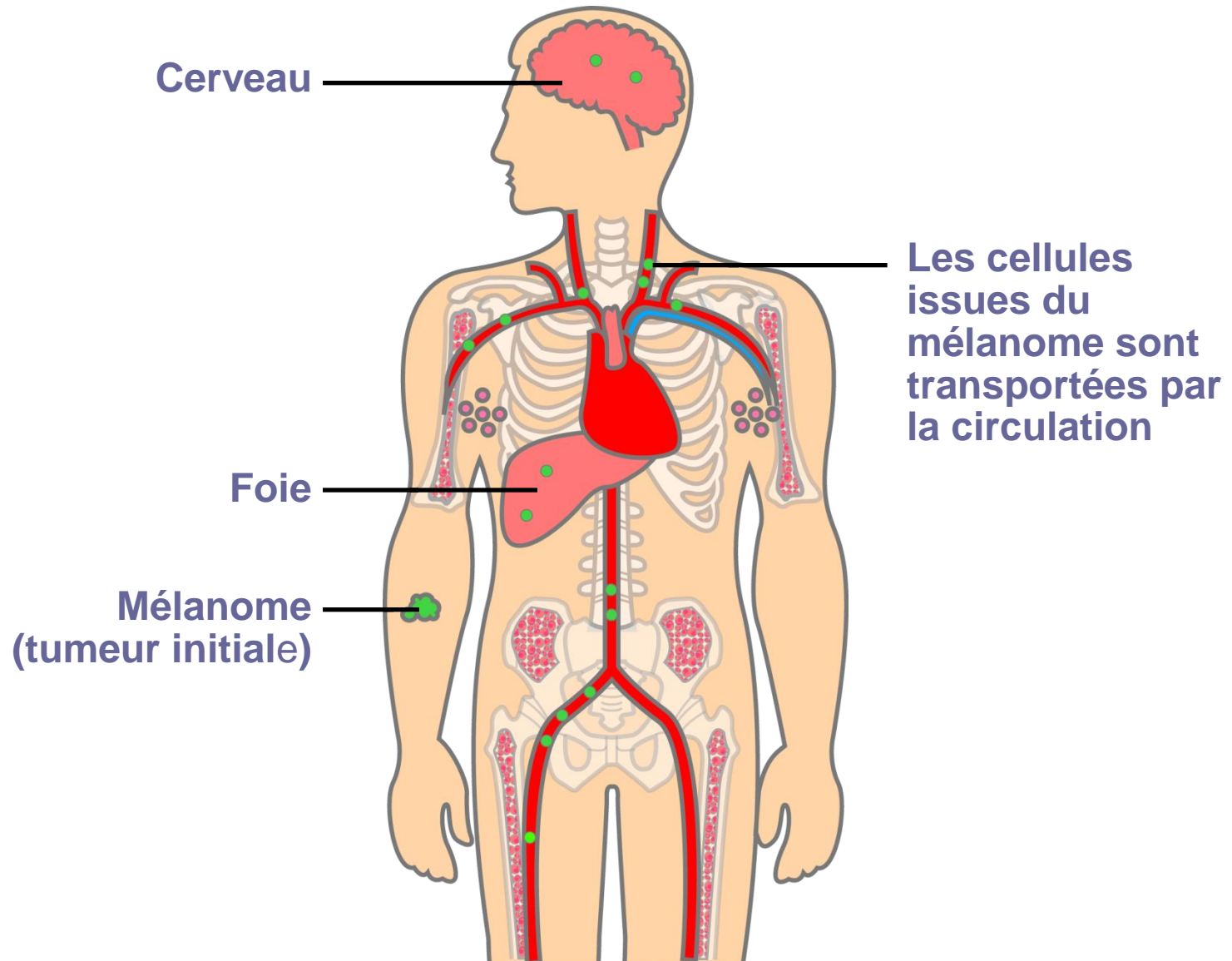


Suicide ou Apoptose

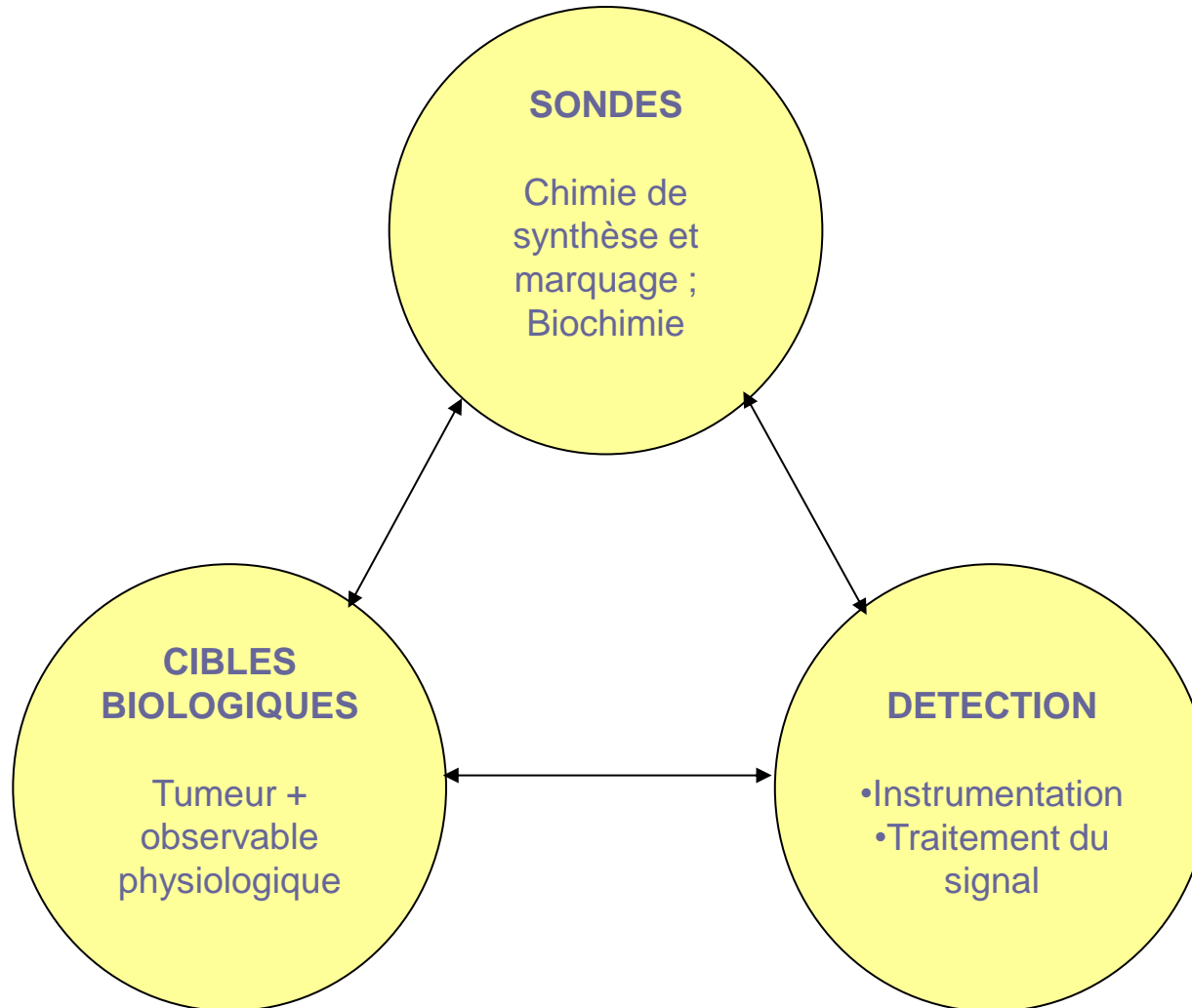
# Etapes de la cancérisation



# Pourquoi le cancer est malin

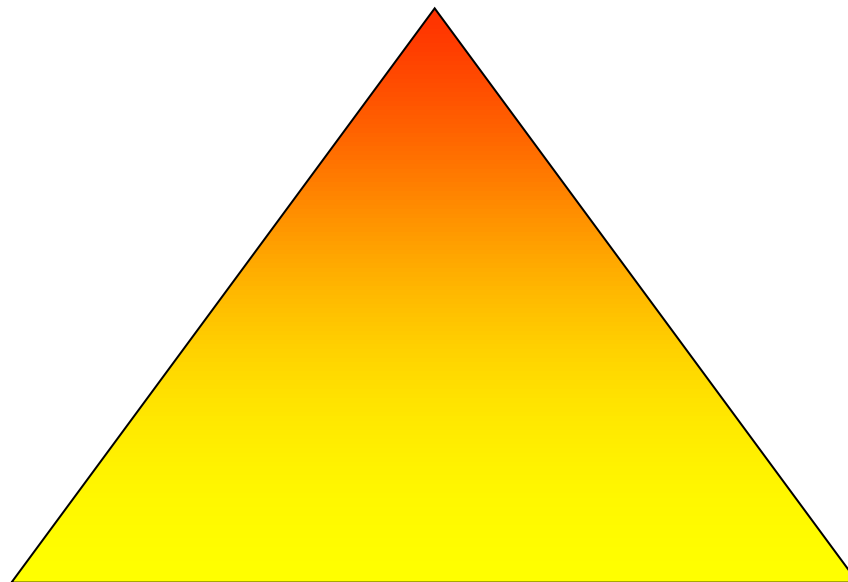


# **Systeme d'imagerie : une certaine feuille de route !**





Résolution spatiale



Résolution temporelle

Contraste

Complexité de la mise en œuvre  
Disponibilité  
Cout

**Fonctionnelle**

**Morphologique**

**Champ Électrique** :  
Électroencéphalogramme

**Champ Magnétique** :  
Magnéto-encéphalogramme

**Traceurs radioactifs** :  
Tomographie à Émission Mono-Photonique (TEMP)  
Tomographie à Émission de Positons (TEP)

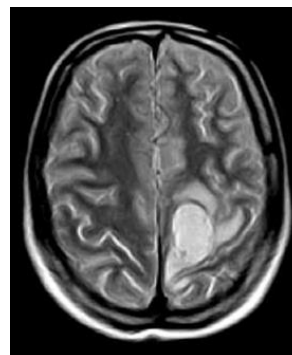
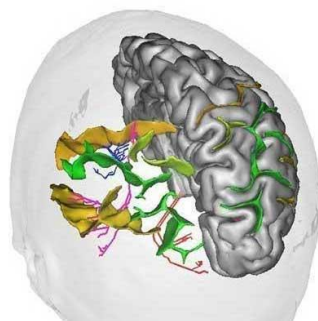
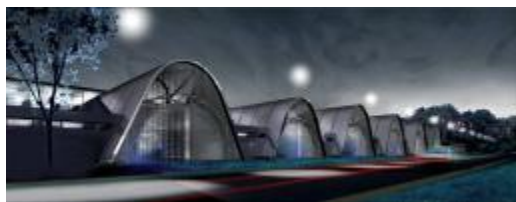
**Ultra sons** :  
Échographie

**Densité de protons** :  
Imagerie par Résonance Magnétique IRM

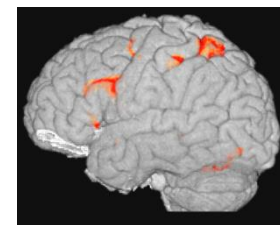
**Rayons X** :  
Tomodensitométrie par Rayons X

# **Un premier panel de technique d'imagerie !**

- Imagerie anatomique
- Imagerie fonctionnelle  
(*Hb paramagnétique*)
- Imagerie dynamique
- Utilisation d'agent de contraste



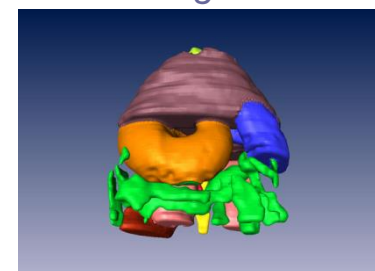
*Métastase cérébrale*



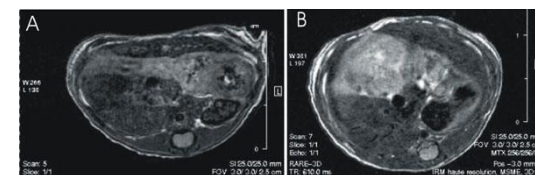
*Activation cérébrale  
Compréhension verbale*



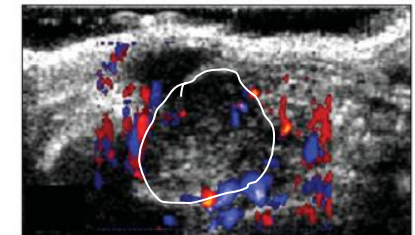
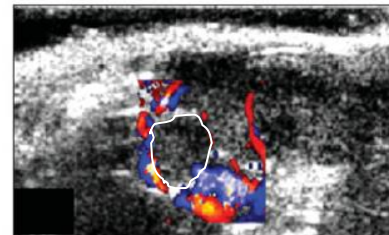
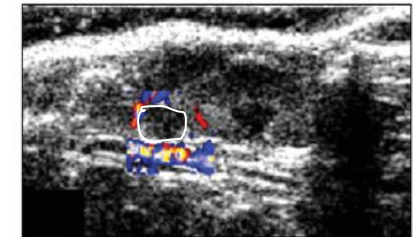
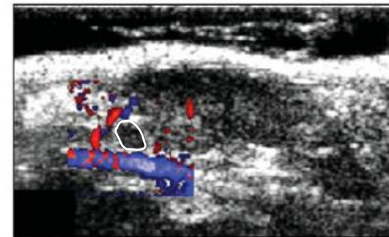
*Localisation de tumeur  
digestive chez le  
rongeur*



*MRI 3T*



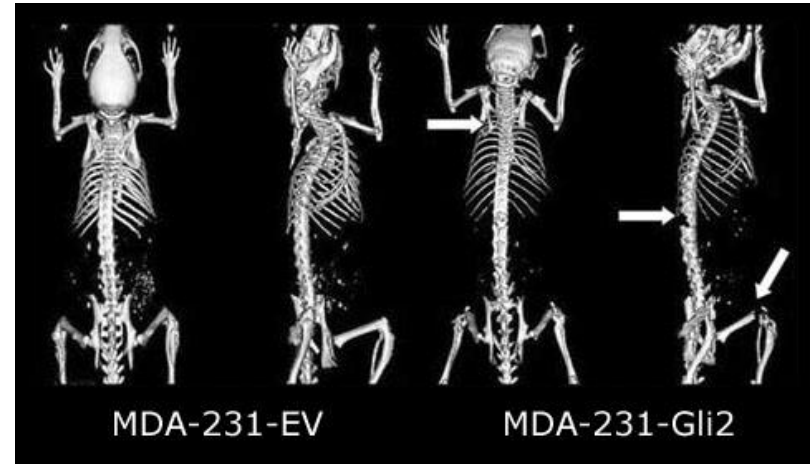
- Imagerie anatomique
- Imagerie fonctionnelle Doppler
- Imagerie dynamique
- Difficile d'interprétation, non quantitative
- Agent de contraste



*Caractérisation de l'angiogénese in vivo  
chez la souris (S. Lavisse IGR/CEA)*

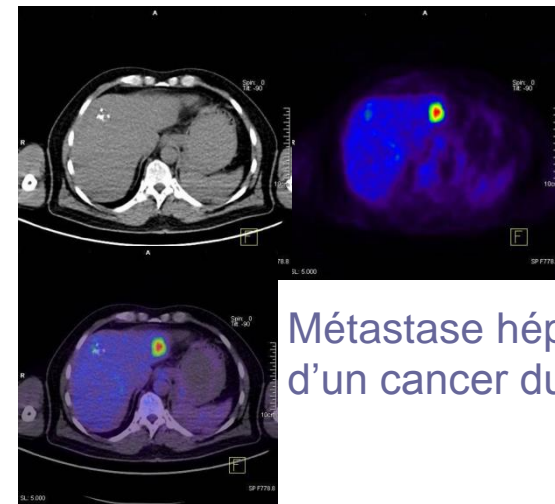


- Imagerie anatomique
- Radiographie classique
- Scanner X (TDM / CT)



Miniaturisation des systèmes  
 Forte augmentation de la résolution 50  $\mu\text{m}$  (10 $\mu\text{m}$ )  
 Méthode quantitative

Applications limitées  
 contraste tissulaire  
 utilisation d'agent de contraste



Métastase hépatique  
 d'un cancer du colon

Support anatomique couplé à l'imagerie fonctionnelle

# Diagnostic et traitement par le nucléaire

-

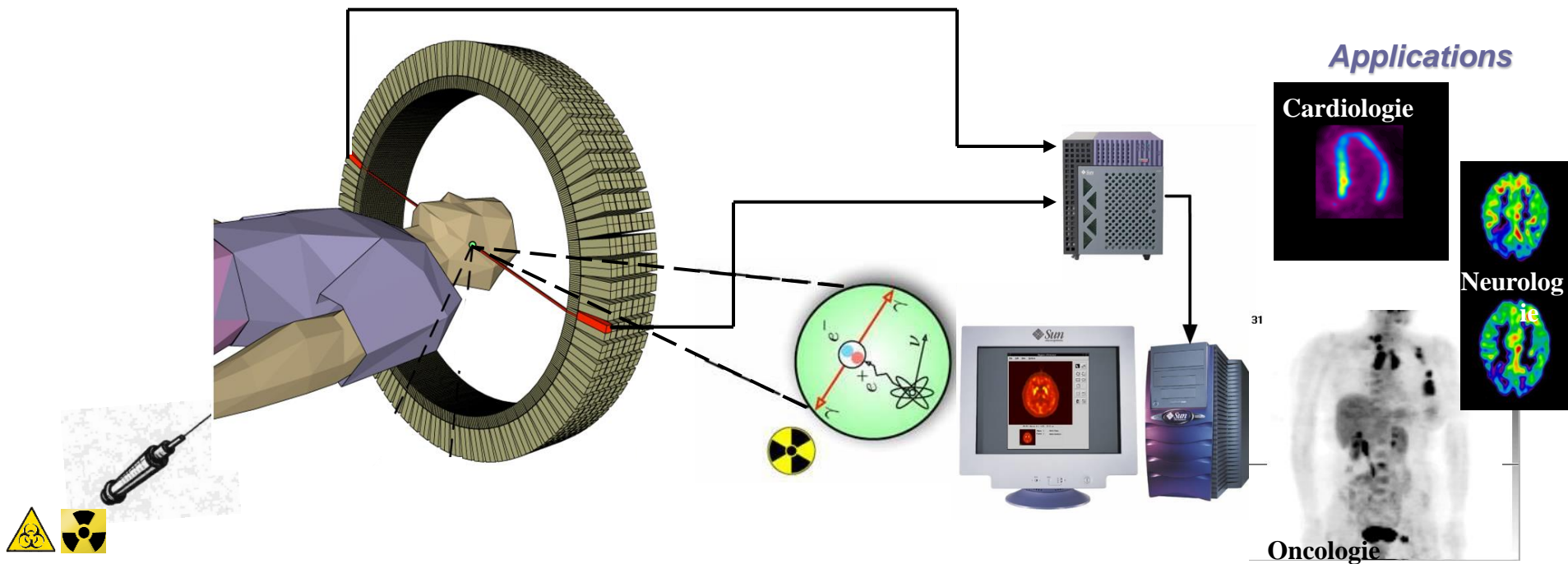
# Imagerie & radiothérapie

# Diagnostic par l'imagerie nucléaire



## L'imagerie par émission de positon (anti-électron) : Le principe (La Tomographie par Emission de Positons : TEP)

- Un patient + un ensemble de détecteur
  - Un traceur biochimique (protéine, sucre...) + un marqueur radioactif ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  ...)
  - Une injection : distribution du traceur biochimique
    - Réaction « nucléaire »  $e^+e^- \rightarrow \gamma_1\gamma_2$  et détection du signal radioactif
  - Cartographie de la distribution de radioactivité (image 3D) = information fonctionnelle



# Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle



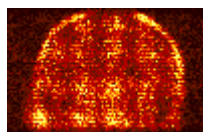
radio-isotope  
production  
cyclotron



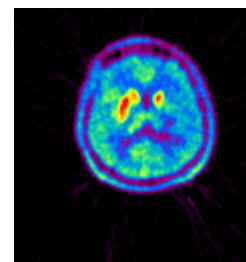
radiotracer  
synthesis



Injection  
to a patient



Acquisition



Quantification  
&  
Reconstruction

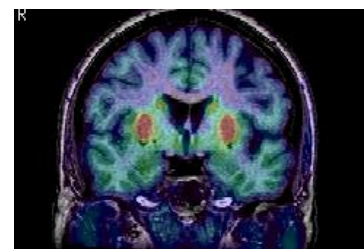
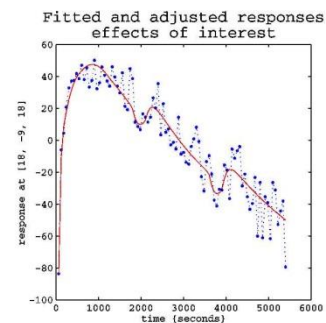


image  
processing



analysis

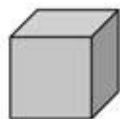
# Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle



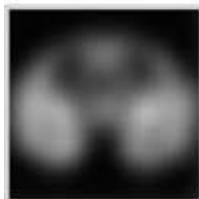
**HR+**



HR+ (1995)



64 mm<sup>3</sup>



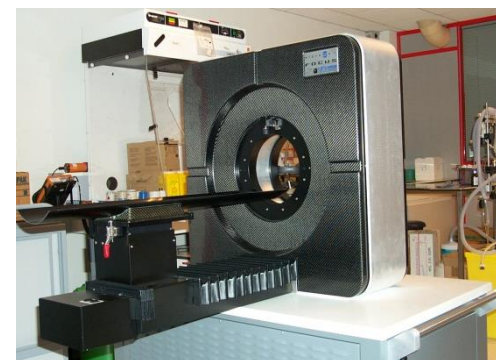
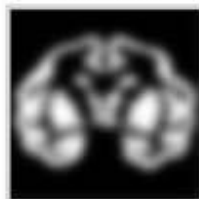
**HRRT**



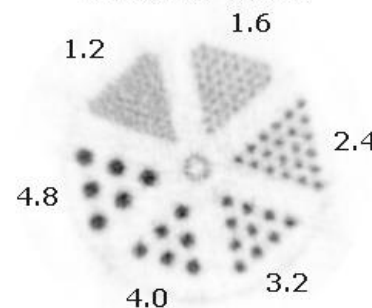
microPET I (1997)



8 mm<sup>3</sup>



**microPET Focus**



microPET II (2003)



1 mm<sup>3</sup>



Autoradiography



0.008 mm<sup>3</sup>



# Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle

## Whole-body [ $^{18}\text{F}$ ]FDG studies

microPET Focus 220



Mouse  
6 MBq

ECAT HRRT



Rat  
15 MBq

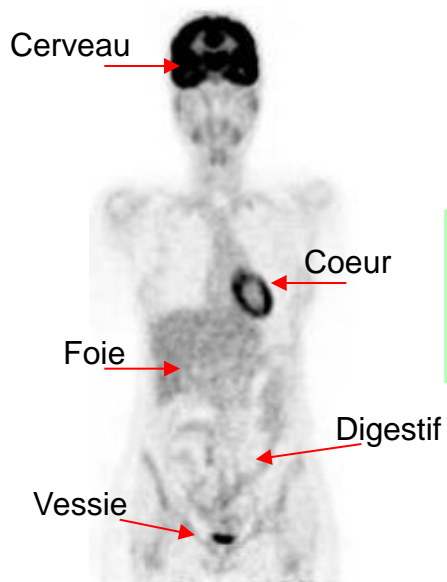
ECAT EXACT HR+



Human  
390 MBq

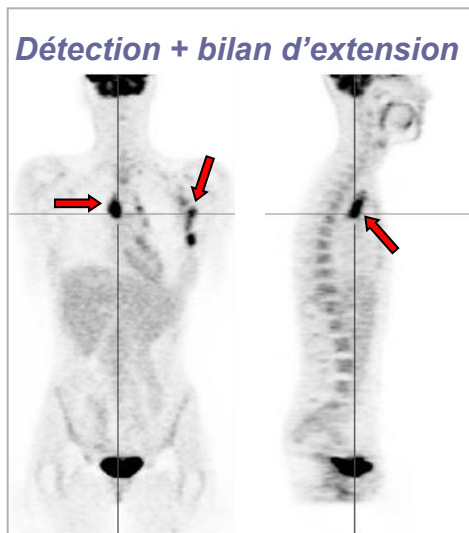
## ❑ Quelle(s) technique(s) pour détecter et suivre l'évolution d'un cancer ?

- Technique non invasive ... Imagerie
- Trouver une observable biochimique qui signe la malignité cellulaire ... métabolisme du glucose
- Accès à un bilan d'extension : tumeur principale + extensions métastatiques
- Suivi thérapeutique : répétition dans le temps de l'examen

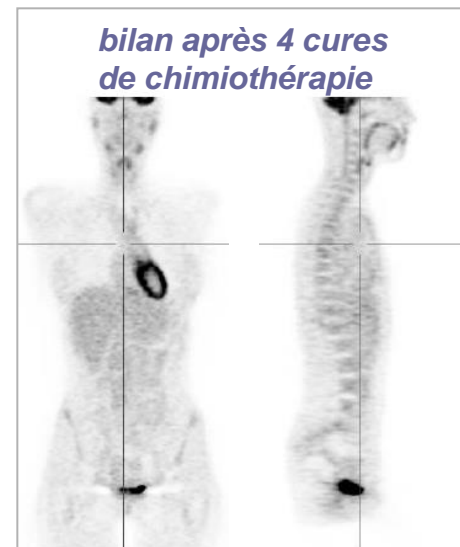


**Réponse au cahier des charges :**  
Mesure de l'activité métabolique du glucose par examen TEP corps entier

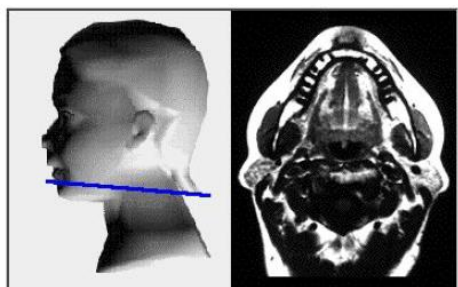
## ❑ Cancer pulmonaire métastatique



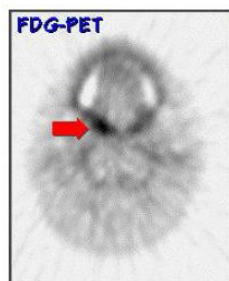
Évaluation  
du traitement



## ❑ Cancer de la langue

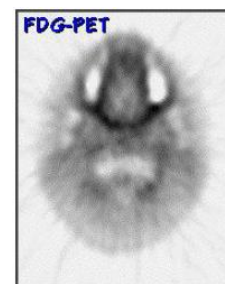


*IRM négative*



*PET positive :  
Hypermétabolisme local*

Évaluation  
du traitement



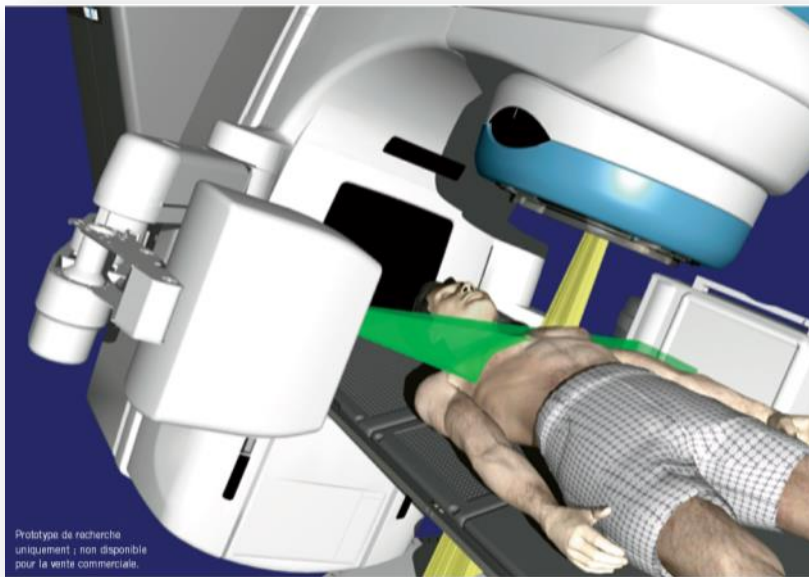
*Après 10 semaines de radiothérapie :  
Restauration de la symétrie de captation*



# Le traitement par la radiothérapie

## Destruction des cellules tumorales par irradiation

- Radiothérapie « conventionnelle » : faisceau de photon (lepton)
- Hadronthérapie : faisceau de hadron – Proton (protonthérapie) – ions carbone ( $^{12}\text{C}$ )



LINAC (faisceau de photon)

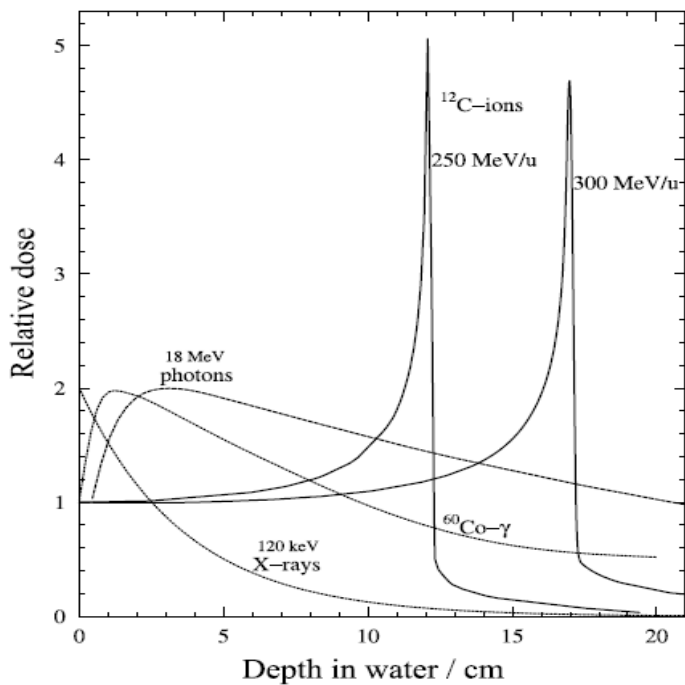
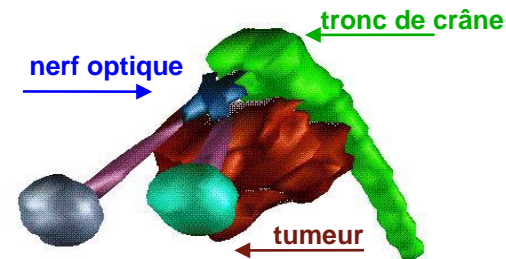


Cyclo/Synchro-tron  
(faisceau de carbone)

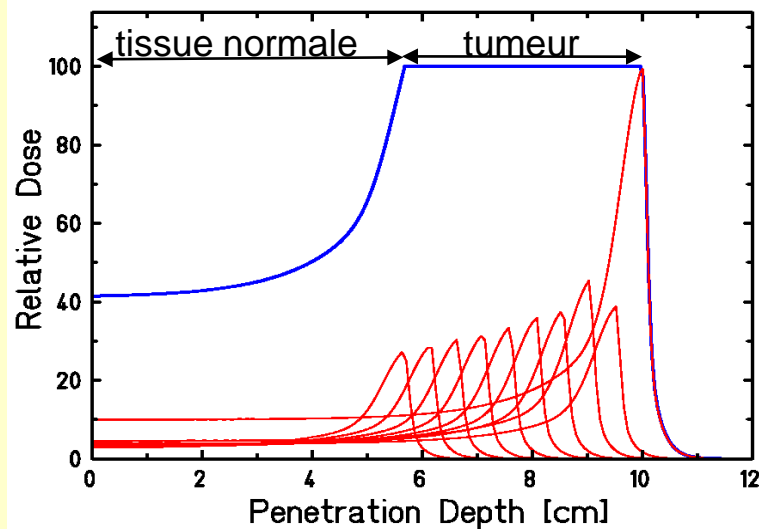


## Hadronthérapie : Efficacité balistique des ions lourds

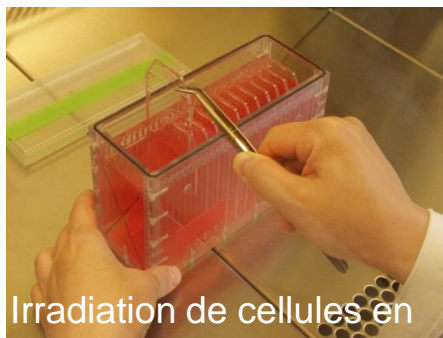
- Pic de Bragg : spécificité du dépôt de dose
- Particulièrement bien adapté pour les tumeurs dites « inopérables »



Dépôt de dose au volume de la tumeur :  
Modulation du pic de Bragg

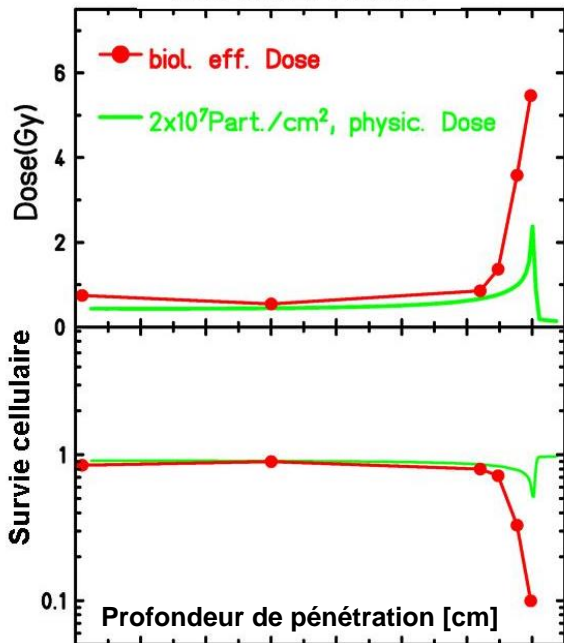


## Hadronthérapie : Efficacité biologique des ions lourds



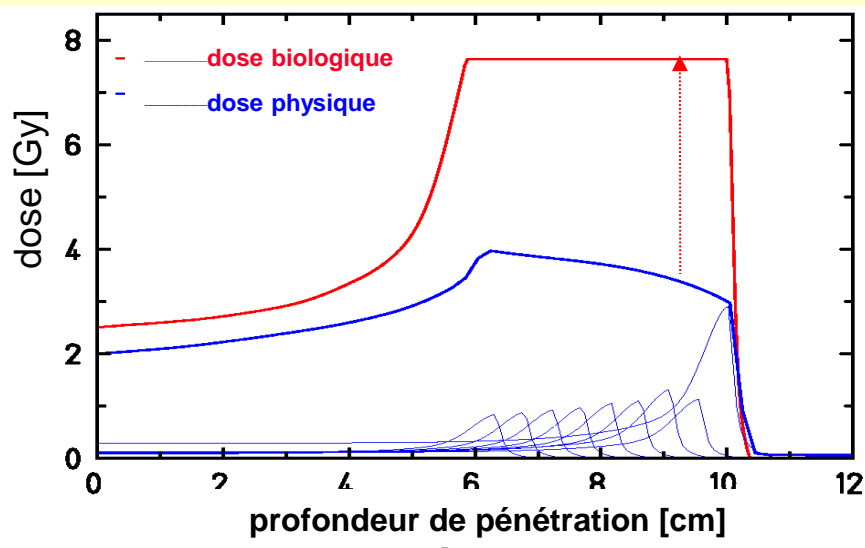
Irradiation de cellules en plusieurs couches contigües

Carbone 270 MeV/u



- Mesure de l'efficacité biologique d'un rayonnement
- Particulièrement bien adapté pour les tumeurs dites « radorésistantes »

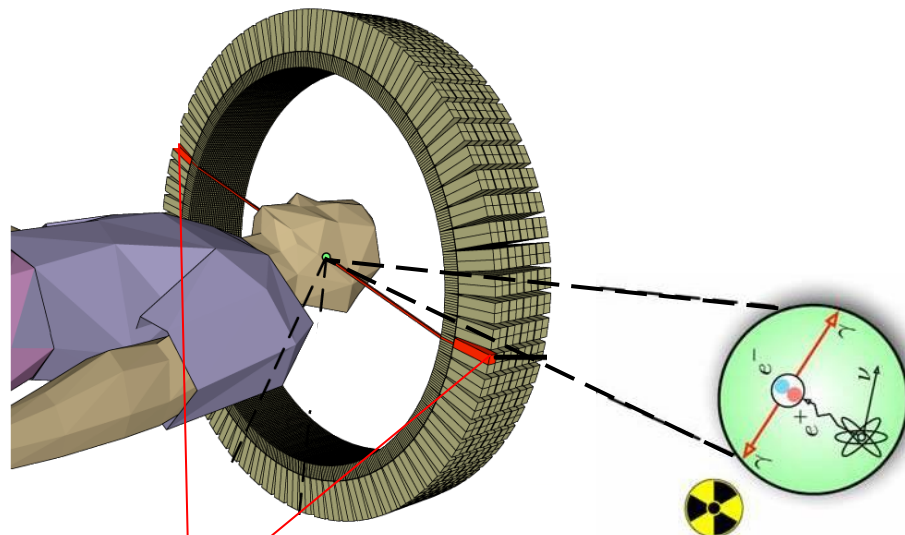
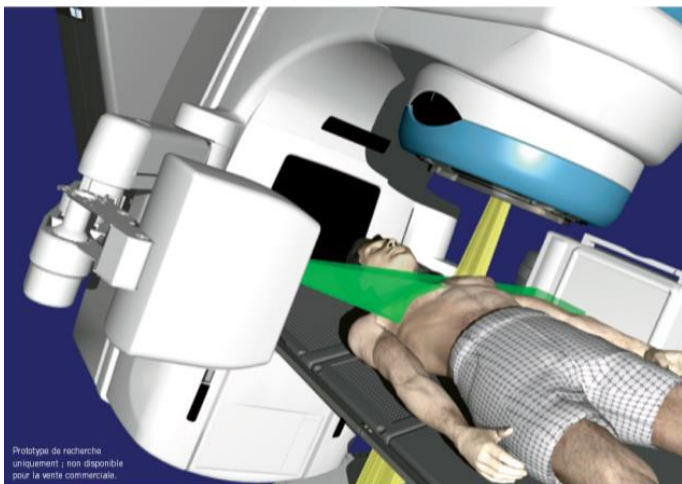
### Compétition entre la dose biologique et la dose physique



**...on diverge :**

**Expérimentation numérique  
et simulation dans le  
domaine de la cancérologie**

## Une idée pour le contrôle thérapeutique en hadronthérapie : l'imagerie TEP

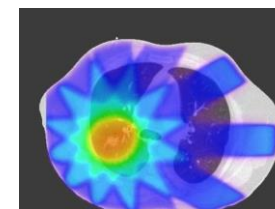


- Multifragmentation nucléaire du  $^{12}\text{C}$ 

$$\begin{array}{ccc} & \rightarrow & ^{15}\text{O} \\ & \searrow & \\ ^{12}\text{C} & & \\ & \swarrow & \\ & & ^{11}\text{C} \end{array}$$
- ( $^{11}\text{C}$   $^{15}\text{O}$ ) Emetteur  $\beta^+$  : Imagerie TEP



*Dosimétrie in-vivo en ligne  
Contrôle thérapeutique*



- Modélisation des interactions particule / matière
- Prise en compte du caractère stochastique et non déterministe des processus physiques à l'échelle subatomique



## ✓ Particles

*Hadrons (proton ; neutron...)*

*Leptons (photon ;  $e^-$  ;  $e^+$  ;  $\mu^-$  ;  $\mu^+$ ... )*

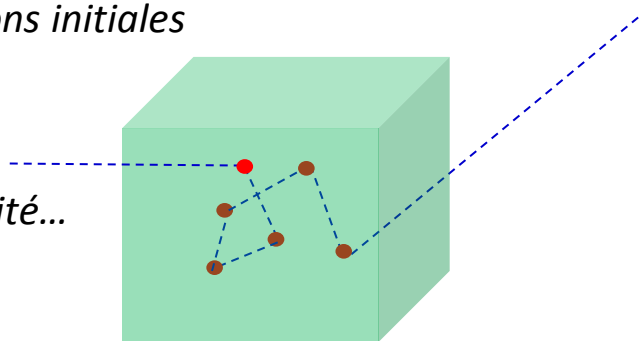
*Noyaux*

*Cinématique et conditions initiales*

## ✓ Object - Matériaux

*Propriétés atomiques :  $Z$ ,  $A$ , densité...*

*Description géométrique*

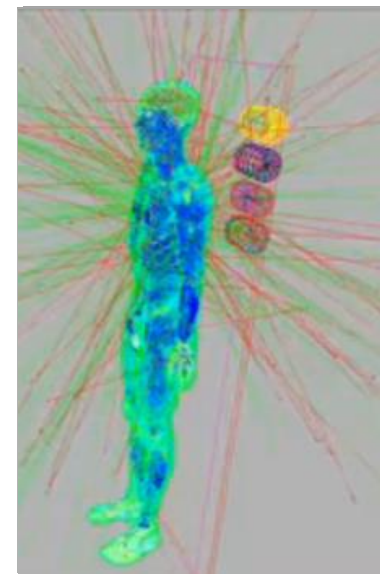


## ✓ Interactions

*Processus électromagnétiques*

*Processus hadroniques*

....



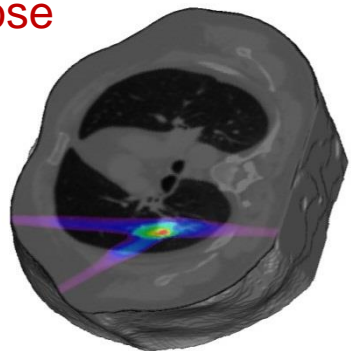
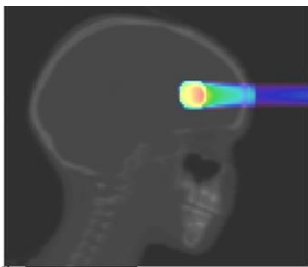
**Première simulation réaliste d'un couplage Thérapie / Diagnostic avec la plateforme GATE : Contrôle de dose en Hadronthérapie Carbone par imagerie TEP**

## Configurations de simulation

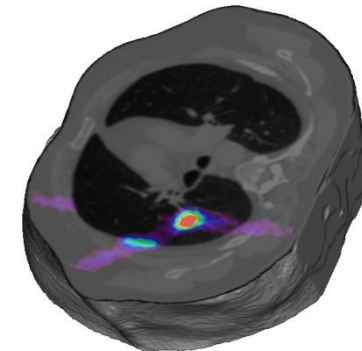
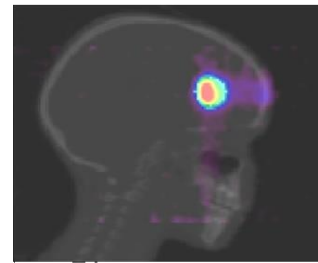
- Fantômes numériques : Acquisition TDM
- Tumeurs cérébrale et pulmonaire
- Faisceaux pseudo-réalistes de  $^{12}\text{C}$



## Distribution de la Dose



## Imagerie TEP post-Irradiation



Modèle inverse

## Un exemple de problématique actuelle...

- Vascularisation tissulaire
- Circulation des émetteurs de positons
- Biais de quantification TEP
- Conséquences sur l'estimation de la dose déposée et sur sa localisation

### Modèle de « washout »

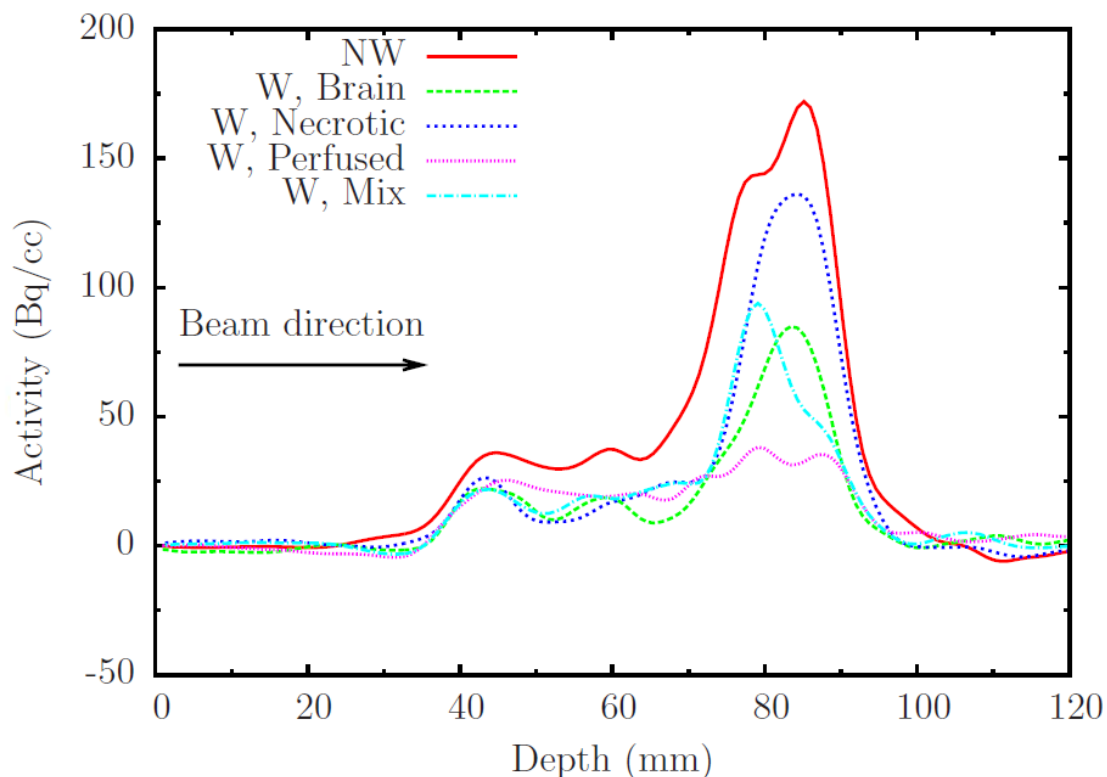
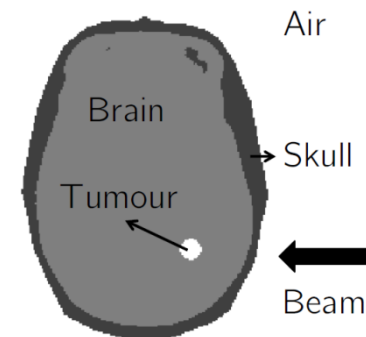
$$C_w(t) = M_f \exp(-t \cdot \ln 2 / T_f) + M_m \exp(-t \cdot \ln 2 / T_m) + M_s \exp(-t \cdot \ln 2 / T_s)$$

#### Modèle à 3 composantes

- Rapide : perfusion (s)
- Moyenne : microcirculation (min)
- Lente : métabolisation / diffusion (h)

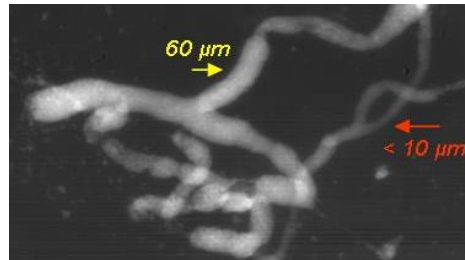
## Configuration de la simulation

- Faisceau latéral de  $^{12}\text{C}$ , énergie [160 – 190 MeV/u]
- Dose homogène dans la tumeur entre 0,5 to 3 Gy
- Fantôme cerveau labélisé incluant “3 tissus”
- Réponse tumorale : perfusée, hypoxique, hétérogène





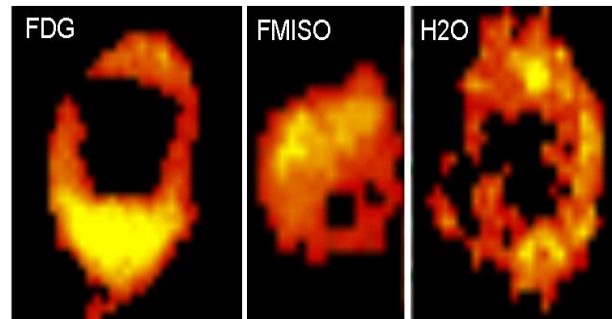
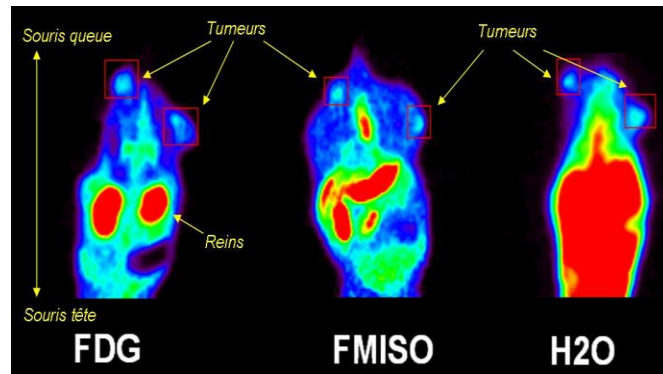
## Approches théranostiques – Modèles Biologiques



- Architecture vasculaire tumorale
- Microtomographie Synchrotron ID17
- Résolution 3D sub-micronique
- Néo-angiogénèse

Imagerie multi-paramétrique

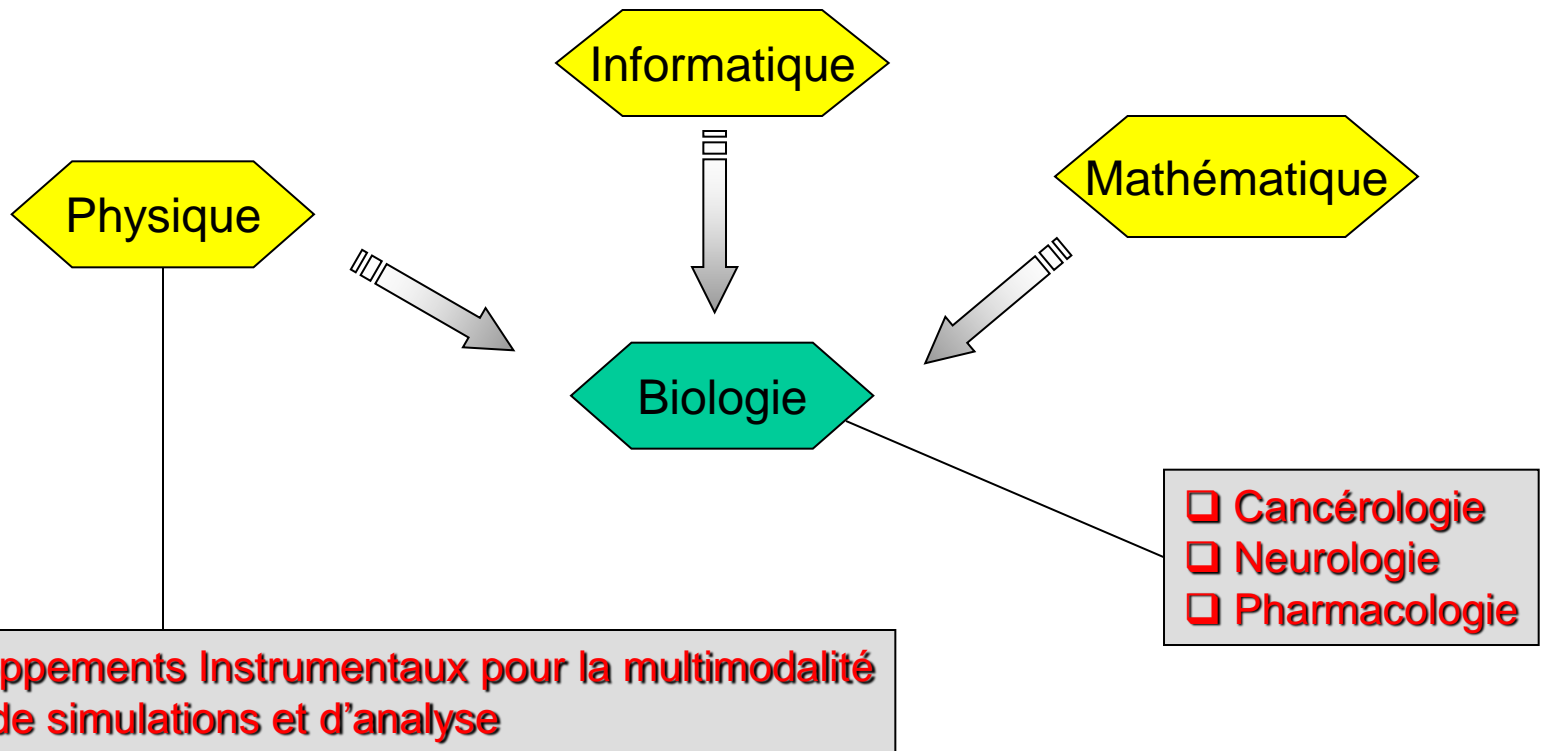
- Xénogreffe chez le rongeur



- Glycolyse
- Hypoxie
- Perfusion

**...Informations fonctionnelles basées sur l'expérimentation**

## ◆ Intérêts scientifiques de la pluridisciplinarité



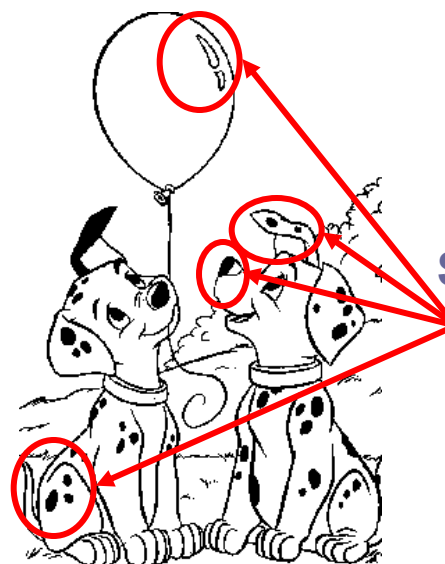


**Quelles observables pour  
l'imagerie du cancer ?**

Obtenir une image des différences  
entre cellules normales et cancéreuses



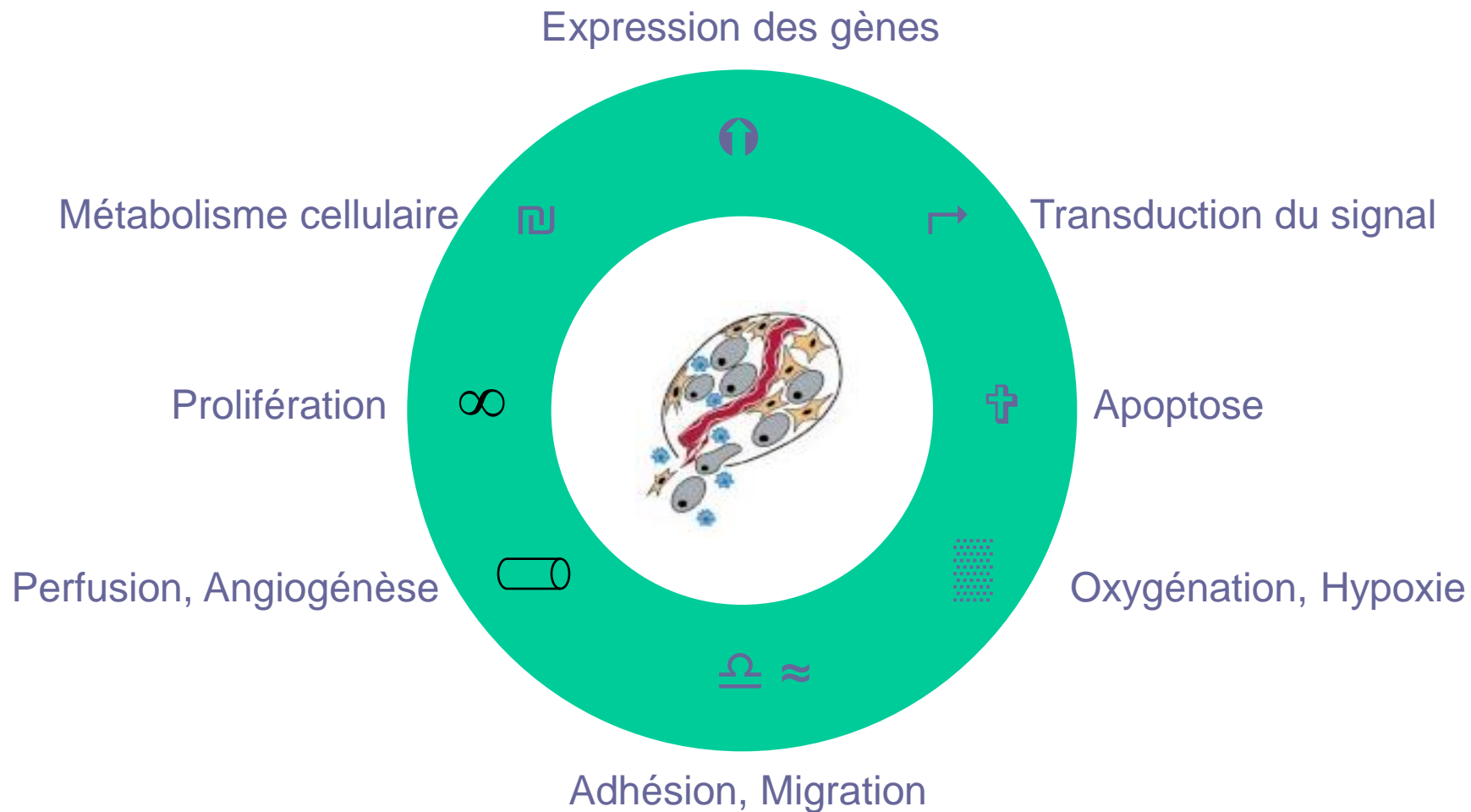
Normal



Cancer

Spécifique des  
cellules  
cancéreuses

# Anomalies moléculaires et physiologiques des cancers

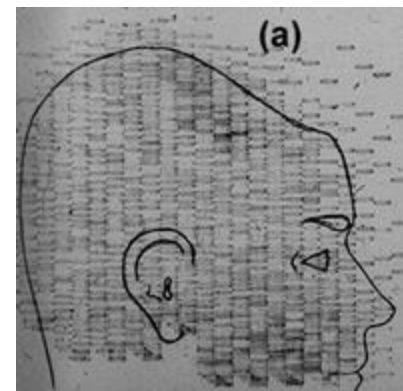


# 1952 : Premier appareil clinique d'imagerie à positon

Deux détecteurs NaI(Tl) en coïncidence

G. L. Brownell

Massachusetts General Hospital, U.S.A.



Scan en coïncidence d'un patient  
avec tumeur cérébrale récurrente

G.L. Brownell and W.H. Sweet, "Localization of brain tumors with positron emitters", *Nucleonics*, 1953, 40-45.

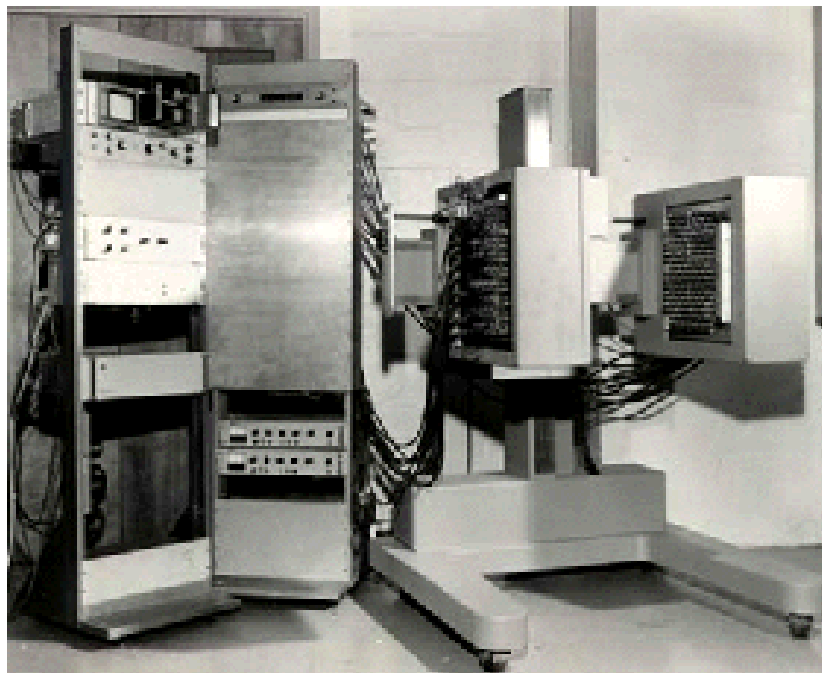
# 1971 : Tomographie TEP assistée par ordinateur

PC-I : Deux plans de détecteurs NaI(Tl) en coïncidence, dispositif rotatif

Gordon L. Brownell, Massachusetts General Hospital, U.S.A.

1971 : premières images tomographiques reconstruites par rétroprojection filtrée

D.A. Chesler, Massachusetts General Hospital, U.S.A.



C.A. Burnham and G.L. Brownell, "A multi-crystal positron camera," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 1972, 201-205.

D.A. Chesler, "Three-dimensional activity distribution from multiple positron scintigraphs," *Journal of Nuclear Medicine*, 1971, 347-348



- 1975-1985 Uniquement pour la recherche
- 1985-1990 Développement du TEP en milieu clinique (FDG/cardiaque)
- 1990 Début de l'imagerie corps-entier (FDG/oncologie)
- 1998 Première caméra hybride TEP/TDM (PET/CT), Université de Pittsburgh, U.S.A.
- 1998 Première caméra commerciale dédiée au petit animal
- 2000 ... PET/CT en routine clinique
- 2010 ... PET/IRM, premières approches cliniques