



Le médical au LLR

Journées Prospectives
22 & 22 Octobre 2015

Groupe “médical” LLR

Présentations

- I. Introduction (Marc)
- II. Le développement en cours (Bruno)



THERAPIE PAR PARTICULES (CHARGEES)

Pic de Bragg, le « flagship »

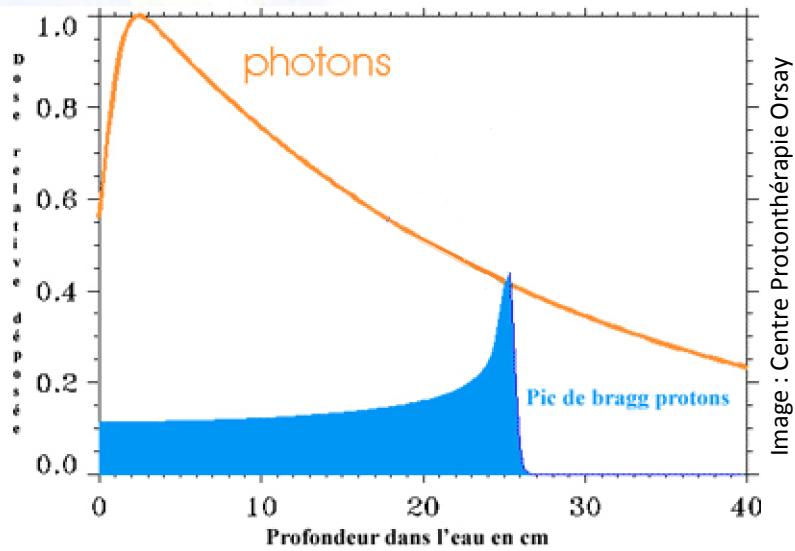
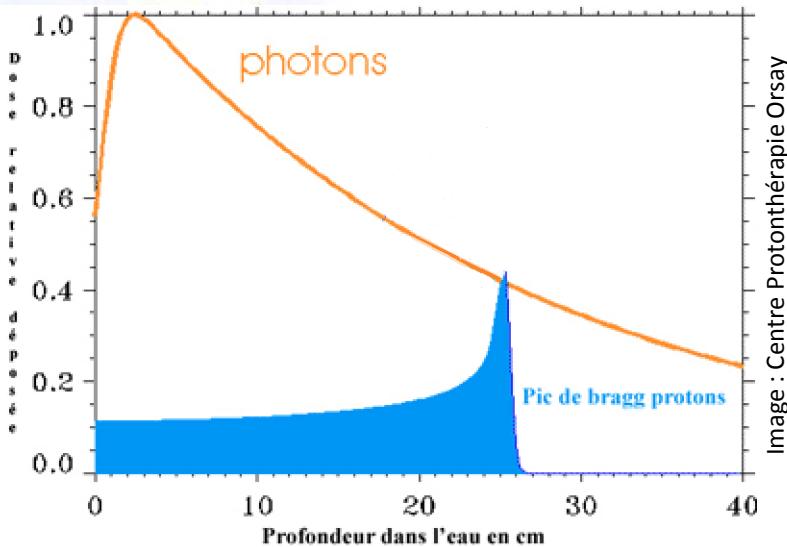


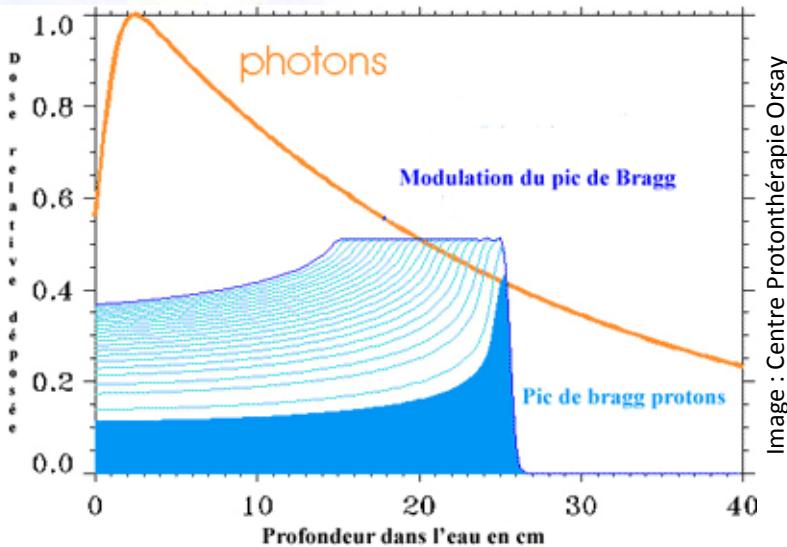
Image : Centre Protonthérapie Orsay

Pic de Bragg, le « flagship »



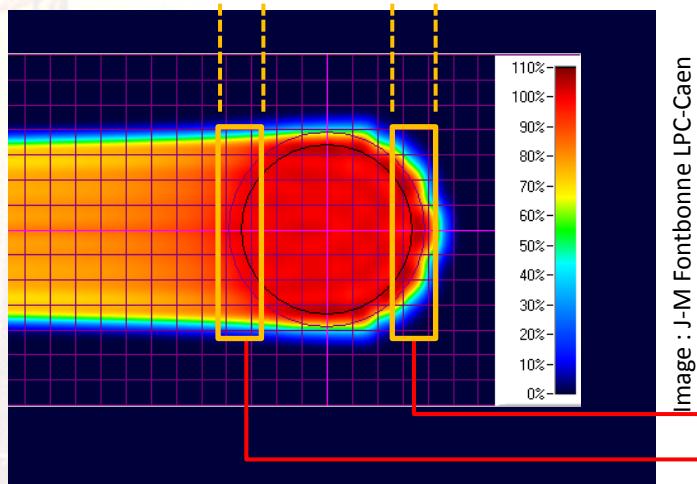
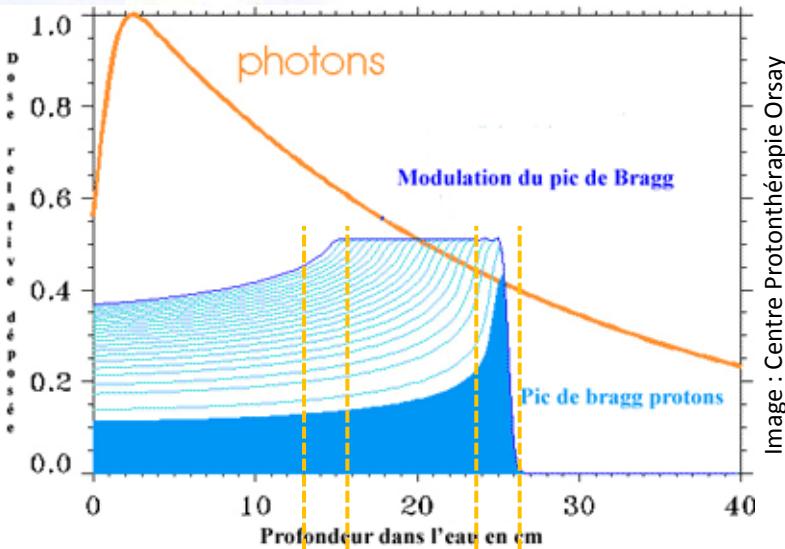
- Pic de Bragg:
 - Dépôt max. à profondeur fixée par E
 - 70 – 250 MeV pour proton
 - Traitement tumeurs profondes:
 - Dose + faible dans tissus sains avant tumeur
 - (quasi) nulle ensuite
- De plus, très peu de dispersion latérale
 - Préservation tissus sains encore
 - Permet bonne “conformité” de la dose
 - Et de là, “l’escalade” de dose

Pic de Bragg, oui mais...



- Pic de Bragg:
 - Dépôt max. à profondeur fixée par E
 - 70 – 250 MeV pour proton
 - Traitement tumeurs profondes:
 - Dose + faible dans tissus sains avant tumeur
 - (quasi) nulle ensuite
- De plus, très peu de dispersion latérale
 - Préservation tissus sains encore
 - Permet bonne “conformité” de la dose
 - Et de là, “l’escalade” de dose
- “Treatment planning”:
 - Nécessite balayage en énergie
⇒ ratio doses moins favorable

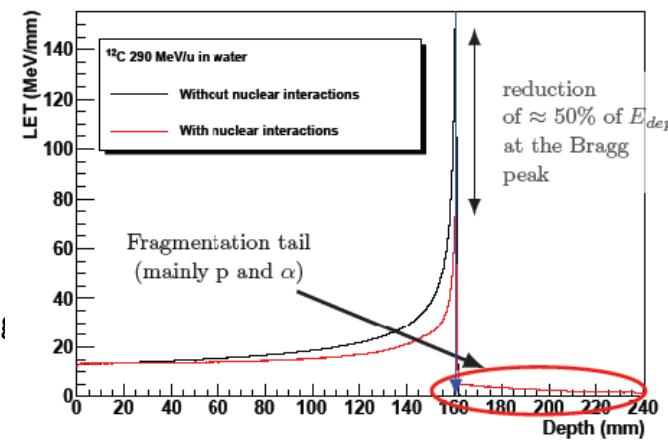
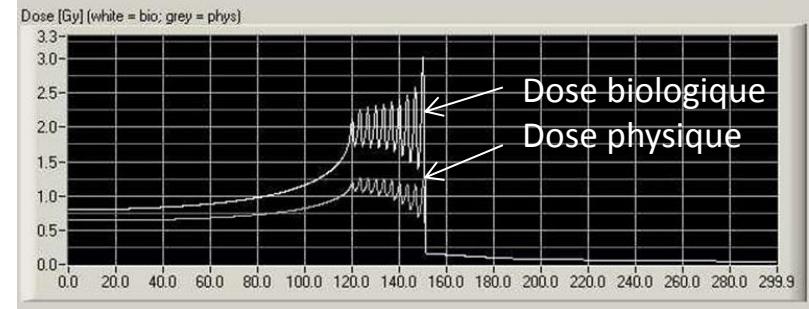
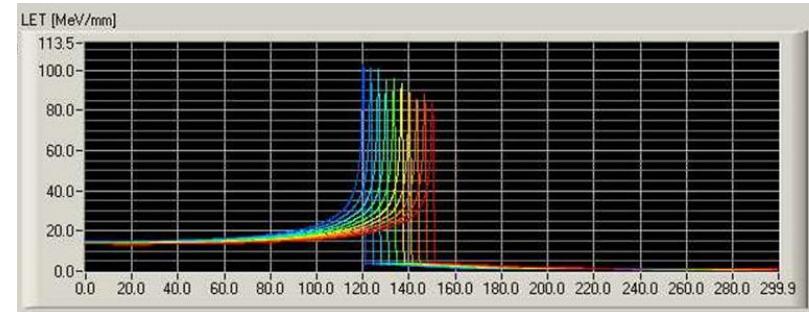
Pic de Bragg, mais encore...



- Pic de Bragg:
 - Dépôt max. à profondeur fixée par E
 - 70 – 250 MeV pour proton
 - Traitement tumeurs profondes:
 - Dose + faible dans tissus sains avant tumeur
 - (quasi) nulle ensuite
- De plus, très peu de dispersion latérale
 - Préservation tissus sains encore
 - Permet bonne “conformité” de la dose
 - Et de là, “l’escalade” de dose
- “Treatment planning”:
 - Nécessite balayage en énergie
⇒ ratio doses moins favorable
- Dégâts biologiques = $f(dE/dx)$
 - « Relative Biological Effectiveness »
 - $dE/dx \uparrow \uparrow \Rightarrow$ ADN incapable de se réparer
 - Irradiation tumeur non uniforme en RBE
 - « Pur » dE/dx élevé en fond de tumeur
 - Mélange à l’entrée

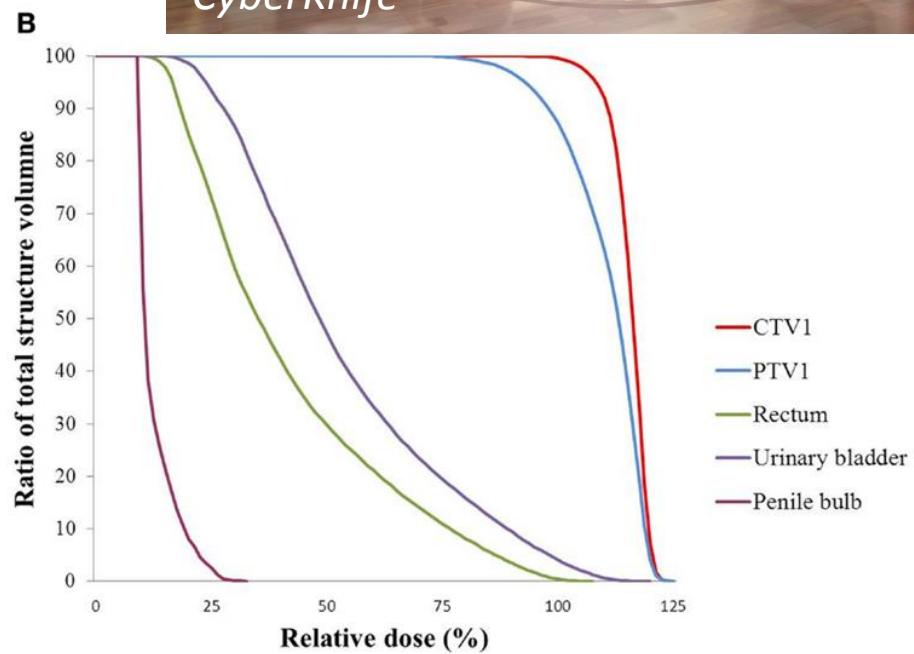
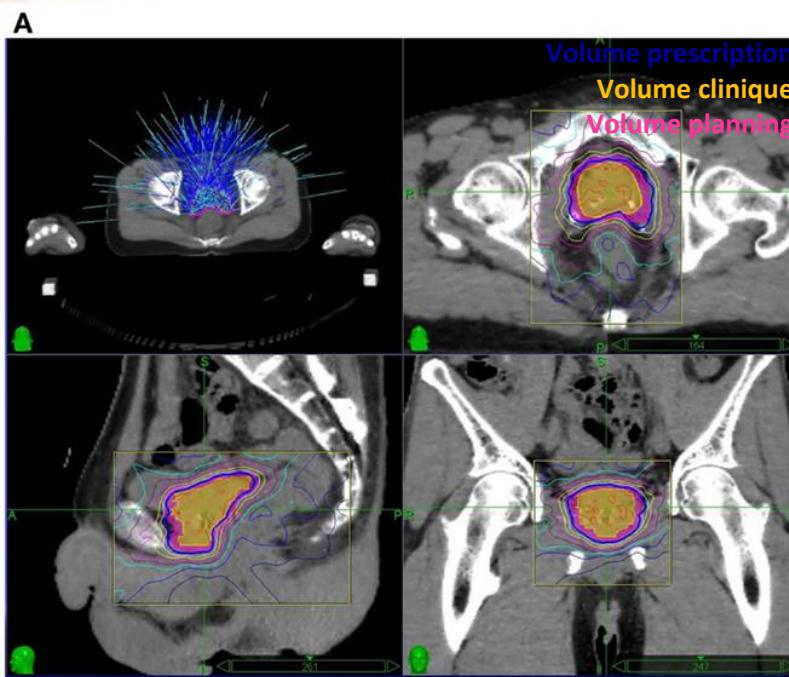
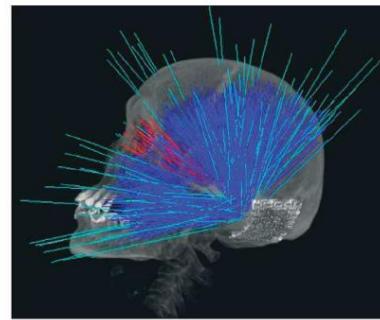
Pic de Bragg et Carbone

- Pic de Bragg plus marqué avec ions carbones
 - Meilleur ratio de doses due/indue qu'avec protons
- dE/dx plus grand qu'avec proton
 - Meilleure efficacité biologique
 - Supprimerait mécanismes problématiques de réparation de l'ADN
 - Besoin de compréhension en biologie
- Mais:
 - Pic très marqué est aussi une difficulté:
 - Machine :
 - Scan en énergie nécessite beaucoup de points
 - Pour lisser la dose
 - Médecins :
 - Localisation tumeur au $\sim 1/4$ de mm (?!)
 - Sans doute pas de sens en biologie...
 - Pression sur imagerie pré-clinique et contrôle de dose per/post traitement
 - Tout un champ...
- Et aussi :
 - Ions carbones fragmentent
 - Perte en ligne d'ions avec pic
 - Pic de Bragg réduit
 - Fragments génèrent une dose au-delà du pic de Bragg
 - Et autour
 - Connaissance à 0(%) nécessaire
 - Objet du programme de mesures de FRACAS @ Caen



Progrès en radiothérapie “conventionnelle”

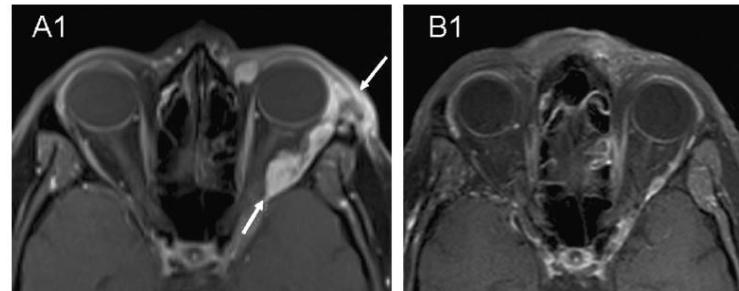
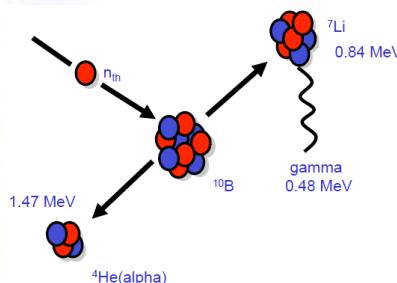
- Irradiation robotisée multi-angles
 - Eg : CyberKnife
- Meilleure conformité de la dose
 - Et pour un cout << proton
 - Ex : cout centre traitement:
 - Gamma O(qcq M €)
 - Proton O(100 M €)



Méthodes en (ré)émergence

• AB-CNT = Accelerator-Based Capture Neutron Therapy

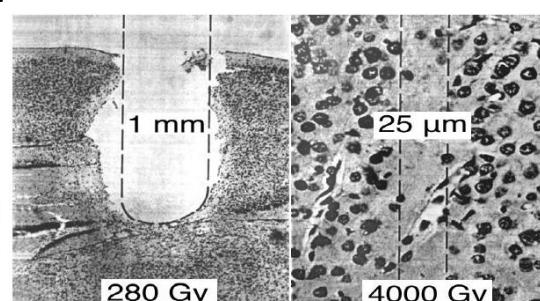
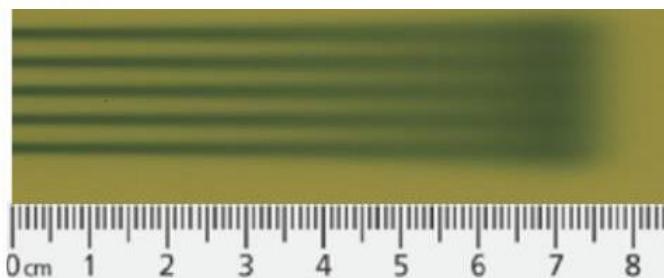
- Vieille technique en fait ; mais avec un possible regain maintenant



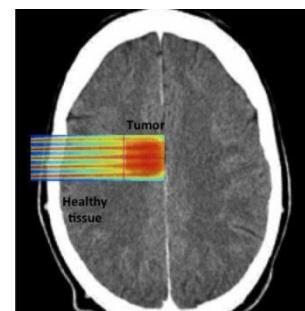
Kankaanranta et al.
JROBP. 69, 2007 &
82, 2012

• Microbeam

- Ancienne technique aussi, mais regain d'intérêt.

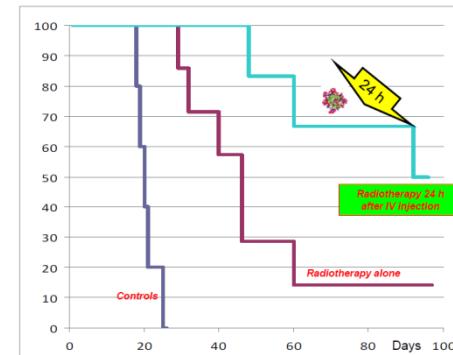
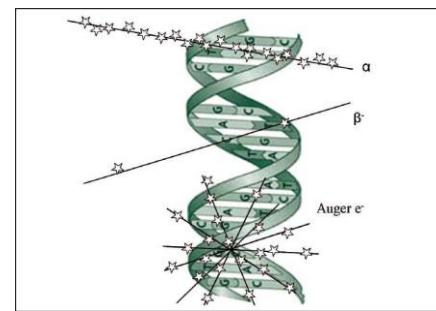
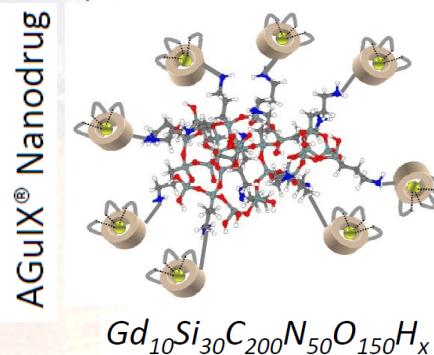


Zeman et al., Science (1959)



• Dopage effet radio-thérapeutique par nano-particules

- Technique nouvelle ; avec mécanisme à comprendre, mais efficacité observée en X

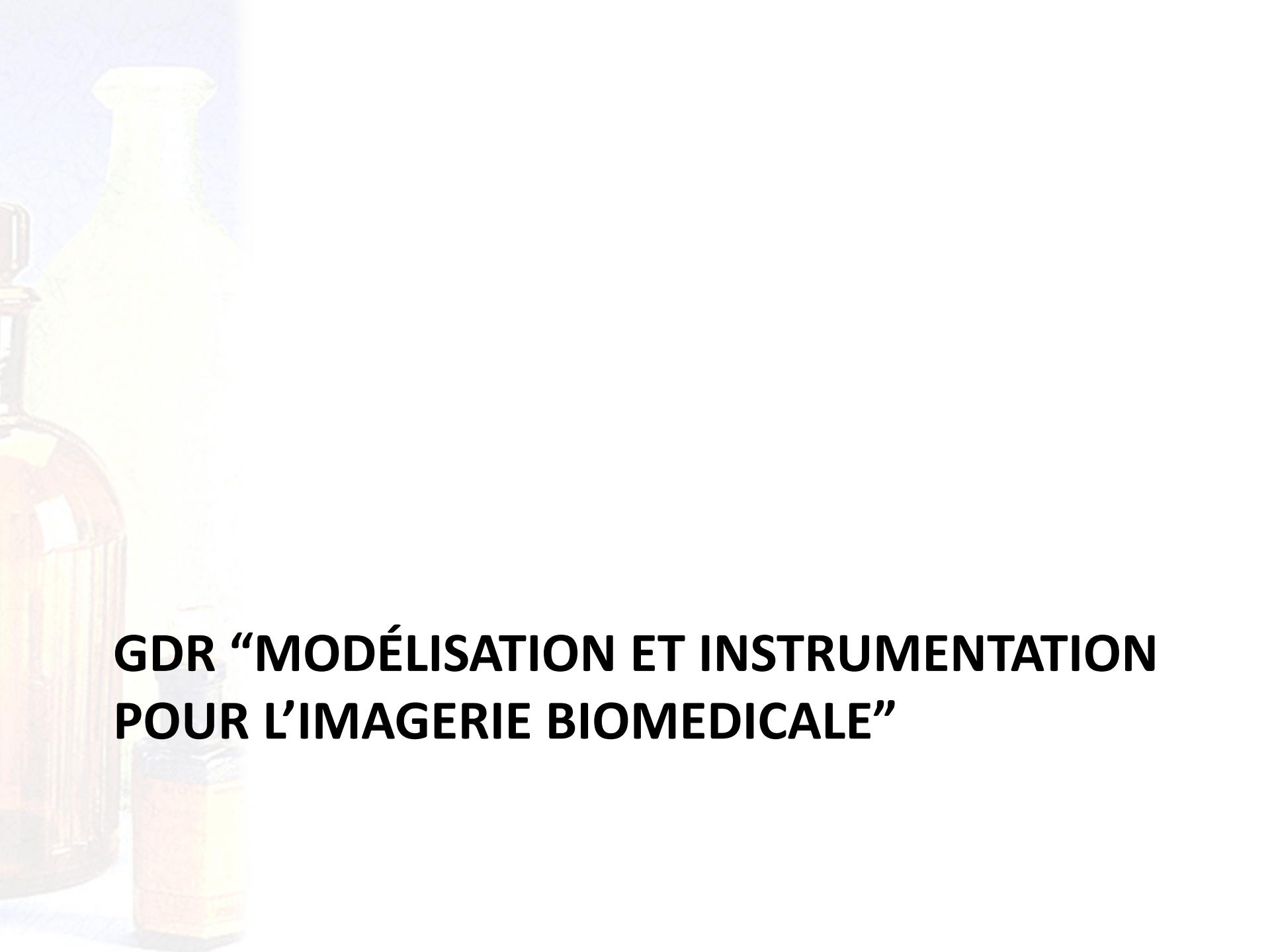


Conclusion intermédiaire

- Pas de méthode « championne toute catégorie » !
- Chaque méthode à des indications:
 - Résistance de la tumeur
 - Organes à risque dans l'environnement
 - Etc.
 - Le cout aussi pèse dans le choix !
- Les méthodes sont *en évolution*
- Et de nouvelles méthodes apparaissent
 - En nucléaire
 - Et en dehors !

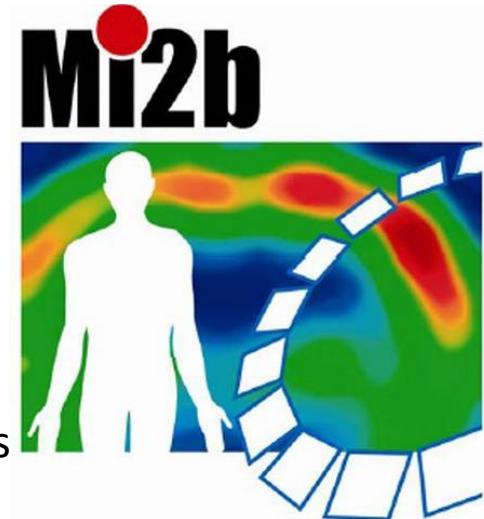
⇒ Résultat des courses pas connu !
- Pic de Bragg:
 - Un réel atout
 - Mais ne fait pas tout
- Beaucoup reste à faire/est en cours pour:
 - la compréhension des mécanismes d'action:
 - « la » dose est une notion grossière...
 - ... que le RBE ne palie qu'en partie.
 - Mécanismes sous-jacents
 - Cassure ADN simple/double brin
 - Réparation bonne / mauvaise ou pas de réparation
 - Mort cellulaire
 - Etc.
 - mal rendus compte par « la » dose, car sensibilité au dE/dx , etc.
 - améliorer le contrôle des traitements:
 - Imagerie pre/per/post opératoire
 - Quantification de ces imageries
 - Etc.
 - adapter le traitement au malade !
 - Et pour cela, commencer par un historique de simples corrélations entre traitement(s) et résultats

⇒ Peu de choses sur le sujet !



GDR “MODÉLISATION ET INSTRUMENTATION POUR L’IMAGERIE BIOMÉDICALE”

MI2B



- Historique:
 - GDR initié en 2004
 - Recentré en 2008 sur thématique
“Instruments et Méthodes Nucléaires
pour la Lutte contre le Cancer”
- Renouvelé pour période 2015 – 2019
- Feuille de route:
 - Ouverture à nouveaux partenaires, eg:
 - CEMHTI - Conditions Extrêmes et Matériaux : Haute Température et Irradiation @ Orléans
 - LIRIS : Laboratoire d'InfoRmatique en Image et Systèmes d'information @ Lyon
 - ILL : Institut Laue-Langevin @ Grenoble
 - ...
 - Promotion projets fédérateurs:
 - Eg : ProtoBeamLine
- ETP:

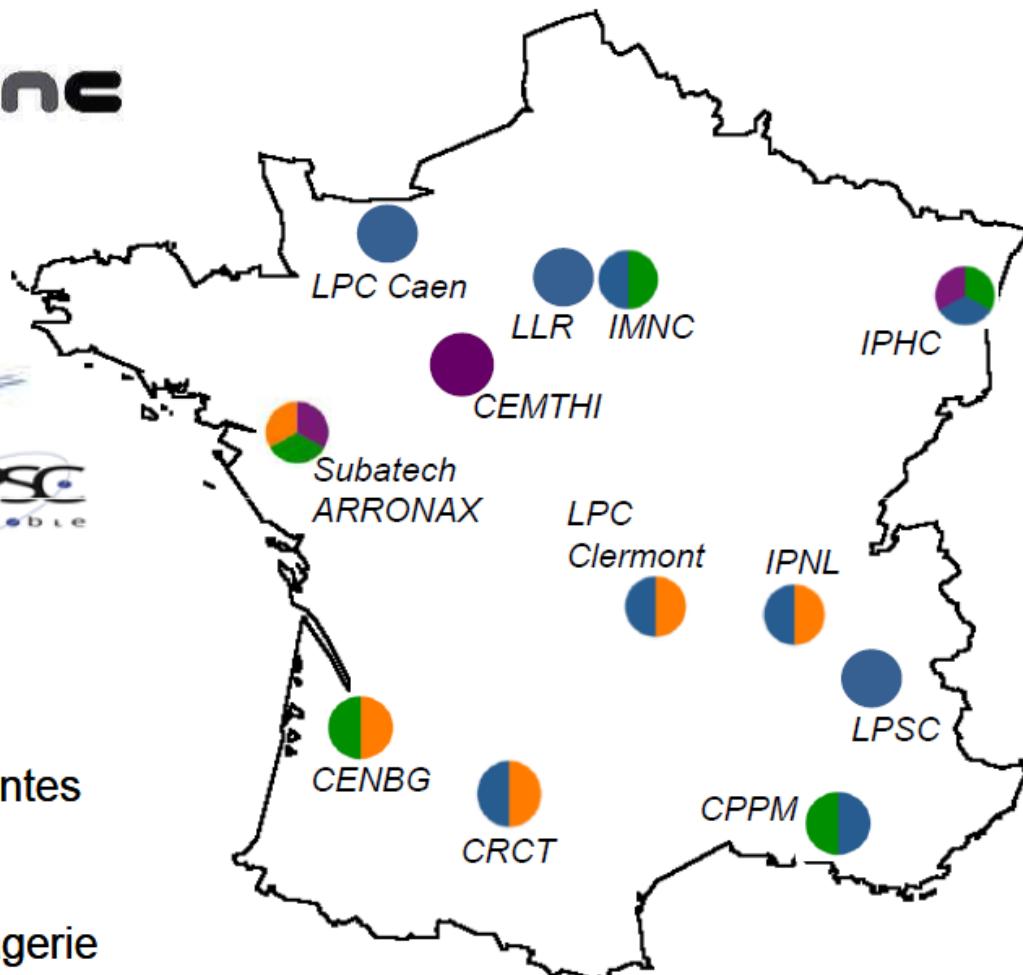
Recensement GDR 2014 (ETP)			
Chercheurs - enseignants	41	Doctorants	31
ITAs	35	Post-docs/CDD	24
Total (ETP) : 131			

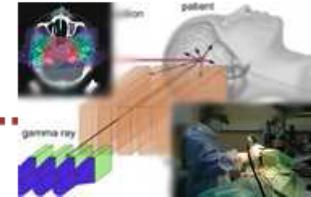
Les laboratoires participant au GDR



Les 4 pôles du GDR:

- Thérapies innovantes
- Radiobiologie
- Techniques d'imagerie
- Radionucléides





Challenge : Nouvelles thérapies et techniques d'imagerie associées

Contrôle de faisceau pour la hadronthérapie et radiothérapie

Contrôle faisceau hadronthérapie

Moniteur de faisceau protonthérapie

Contrôle faisceau radiothérapie

Données et modèles Physique pour les TPS hadronthérapie

Simulation de références de dose physique

Plateforme de simulation pour TPS

Mesures de données fondamentales pour la simulation de la dose physique

Contrôle de dose en ligne pour la hadronthérapie

Contrôle de dose par imagerie bêta+

Contrôle de dose par imagerie gamma prompts

Contrôle de dose par imagerie de vertex des protons secondaires

Optimisation des traitements

Radiosensibilisation par des nanoparticules

RT à l'aide de mini-faisceaux X

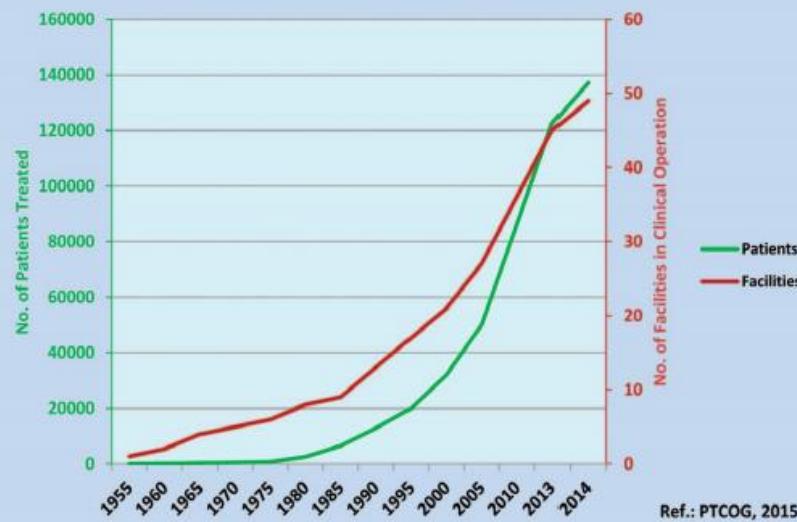
Perspective / prospective ?

- Aujourd’hui:
 - Notre priorité : arriver à une preuve de principe du développement en cours
 - Un peu tôt pour faire une « prospective »
 - Voir présentation Bruno juste après.
- Si tout se passe bien:
 - Equipement faisceau pas un aspect clos
 - Escalade de dose met moniteurs sous pression
 - Développement en cours pourrait-il être une réponse ?
 - Possède, sur le papier, des atouts
 - Structure des faisceaux pourrait être amenée à évoluer
 - Eg : microbeam
 - Besoins en terme de moniteur ?
 - Technologie flexible développée au labo pourrait elle une réponse ?
- Autres thématiques ?
 - Multitude de possibilités...
 - Imagerie ?
 - Participation à PMRT ?

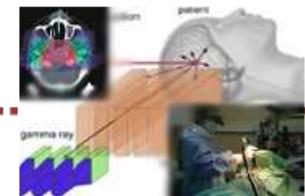
BACKUP



**Facilities in Clinical Operation and
No. of Patients Treated (1955-2014)**



	France	Europe	USA	Japon
opérationnels	2	16	17	13
En construction.	1	11	17	5
Nb habitants	67	508	320	130



- R&D Imagerie clinique:** Ruptures technologiques pour les futures générations d'imageurs
- Imagerie clinique portable:** Guider la thérapie en cancérologie (per-opératoire, ambulatoire)
- Imagerie préclinique:** Multi-modale et multi-échelle
- Quantification en imagerie:** Suivi et planification thérapeutique
- Imagerie Chimique:** Analyse par faisceaux d'ions - imagerie chimique cellulaire, tissus

Actions fédératrices

TEP temps-de-vol : franchir la barre des 100ps FWHM en coïncidence (MCP-PMT, cristaux photoniques, détection de la lumière Cerenkov)

CT spectral : détecteurs à comptage de photons (pixels hybrides, technologies 3D, capteurs de haute densité)

Imagerie miniaturisée : dispositifs de détection miniaturisés (capteurs silicium, électronique intégrée) pour les applications cliniques et précliniques

Imagerie par proton : Groupe de travail pCT du GDR MI2B (LPC-Caen, LPC-Clermont, IPNL, IPHC, CPPM, CAL-Nice)

Plateforme GATE : faire de GATE la première plateforme de modélisation théranostique (projet tGATE)



Motivations : Etude des mécanismes d'action des rayonnements ionisants sur le vivant et application au traitement du cancer.
Impact des modalités de délivrance (particule, énergie, débit,...), des adjuvants radiosensibilisants (éléments lourds, nanoparticules)

Développements instrumentaux

Facilités d'irradiation, dosimétrie multi-échelle, microscopies,...

Acquisition et analyse des données radiobiologiques

Innovation via les conditions d'irradiation, les outils et les méthodes d'analyse

Application de méthodes employées en Physique : outils statistiques , traitement de volumes importants de données, analyse d'image, tracking, modèles et simulations...

Modélisation des effets des rayonnements sur le vivant

De l'échelle moléculaire à celle du patient

De la femto-seconde jusqu'aux aux effets à long terme

Evènements physiques, physico-chimiques, chimiques, dommages sub-cellulaires, taux de survie cellulaire, contrôle tumoral



Objectif: Promotion des radionucléides innovants pour l'imagerie et la thérapie

Coordination entre les plates-formes nationales de production par accélérateur
ARRONAX, CYRCE@IPHC, GANIL, CEMTHI

Mettre en place des synergies entre les acteurs nationaux dans le domaine
Workshop annuel / participation au club des radiopharmaceutiques

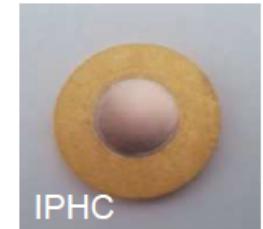
Développer des méthodologies communes

Echanges sur la ciblerie : Cu-64 (ARRONAX/Subatech/IPHC) –
At-211(ARRONAX/Subatech/GANIL)



Développer des projets de recherche communs

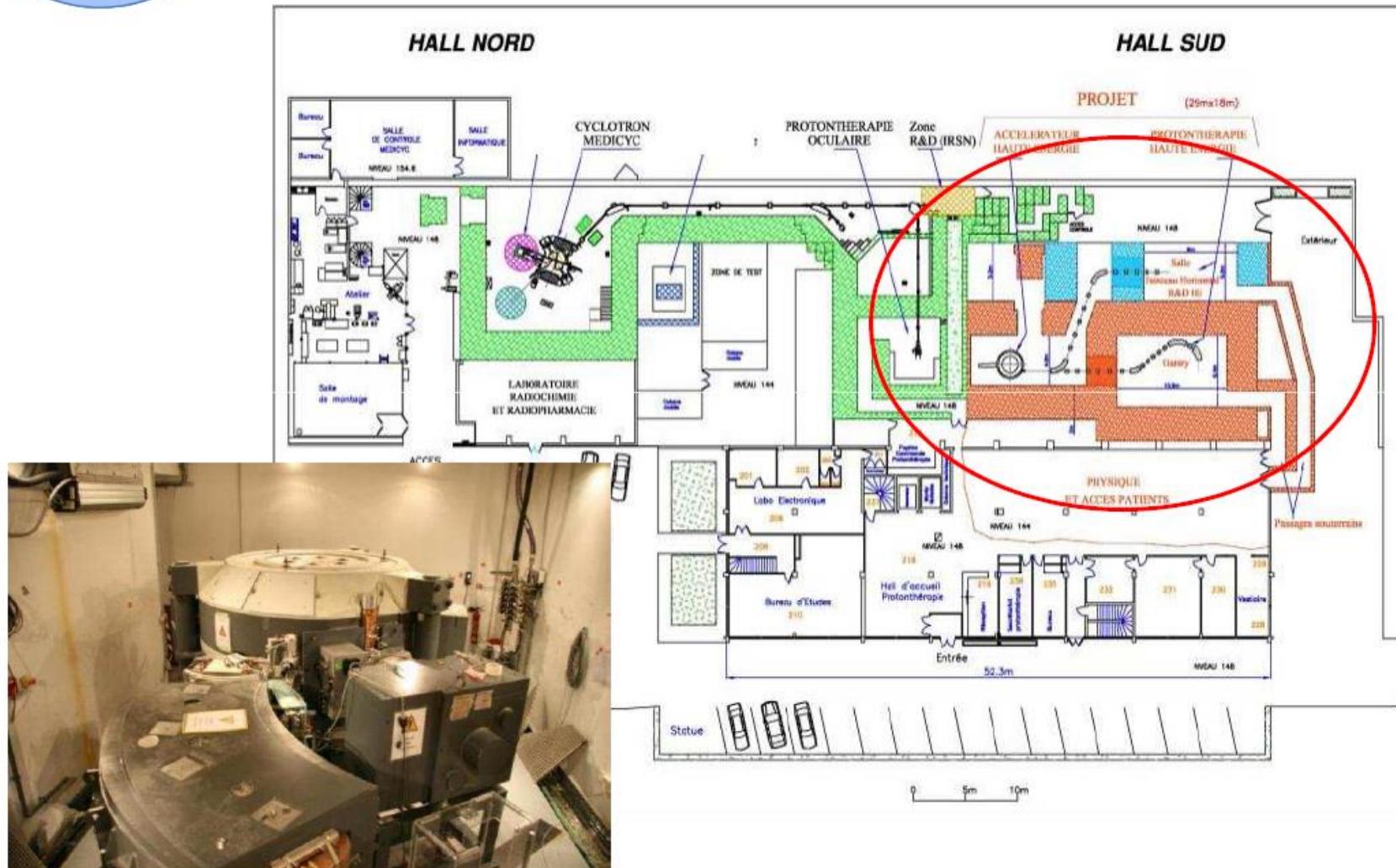
Labex IRON (Cu-64, Zr-89), projet (At-211, Lu-177)



Diffuser une information de qualité auprès de la communauté scientifique et du public

Liste des plateformes de productions et d'études des radio-isotopes sur le site du GDR
Livres blancs sur le Cu-64, At-211 et Tc-99m produit par accélérateur

Le projet ProtoBeamLine au CAL à Nice

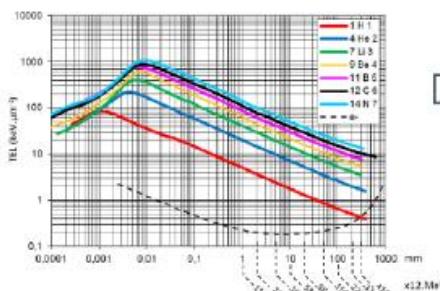


Vue cyclotron S2C2 implanté au CAL Paris

la PMRT Plateforme de Modélisation en RadioThérapie

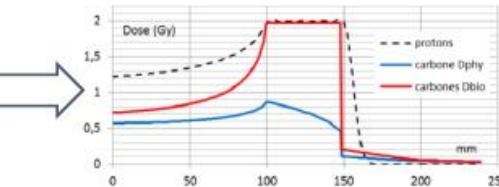
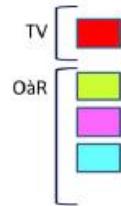
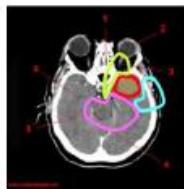
ou comment prendre en compte le Retour d'Expérience médicale pour prédire le devenir du patient ?

physique

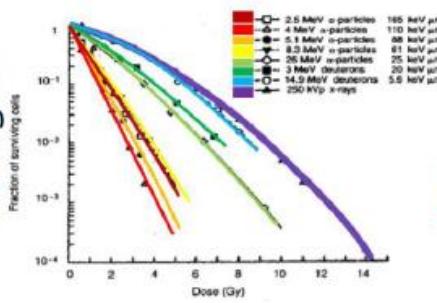


Mesure

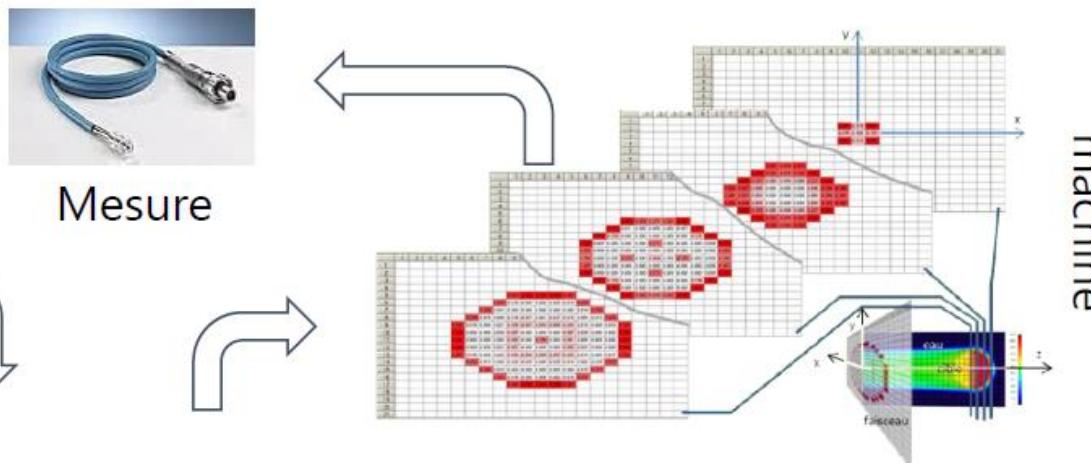
imagerie



biologie

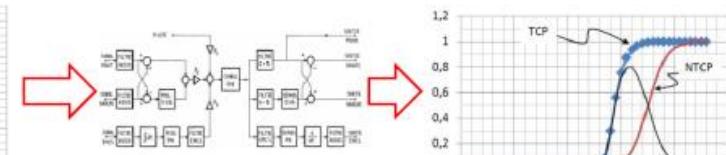


Planification de traitement



machine

observation



médecine

Modélisation

Prescription

TPS conventionnel
PMRT

- Pour répondre à la question:

Pour un patient donné avec une pathologie donnée, quel est le mode d'irradiation le plus approprié ?

il faut :

- disposer de bases de données physiques et de modélisations de ces données
 - disposer de bases de données biologiques et de modélisations de ces données
 - disposer de bases de données cliniques (construction de la base, dossier patient, images, traitement, cartographie de dose, suivi à long terme, contourage de structures fines dans les organes, accès aux données, ...)
 - disposer d'une architecture solide PMRT
 - disposer d'outils de fouille des données cliniques (recherche d'éléments particuliers, recalage d'images,...) ↔ phase apprentissage PMRT
 - disposer d'outils de calibration des paramètres multiples des modèles physiques biologiques cliniques à partir des observables cliniques ↔ phase calibration de la PMRT
 - construire un programme de recherche avec des priorités pour pallier aux chainons manquants
 - juger de l'importance des incertitudes des mesures et des modèles sur leurs conséquences cliniques et le devenir du patient
 - savoir exploiter les résultats de la PMRT sur de nouveaux cas cliniques
- ↔ phase exploitation de la PMRT