

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 : > 15 millions.an⁻¹ de personne
diagnostiquées positives – 8 millions de décès

France : 400 000 cas détectés par an – 150 000 décès

...problématique posée...

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

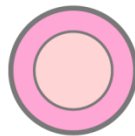
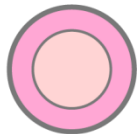
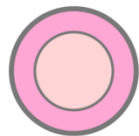
Le cancer : principe en quelques transparents...

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

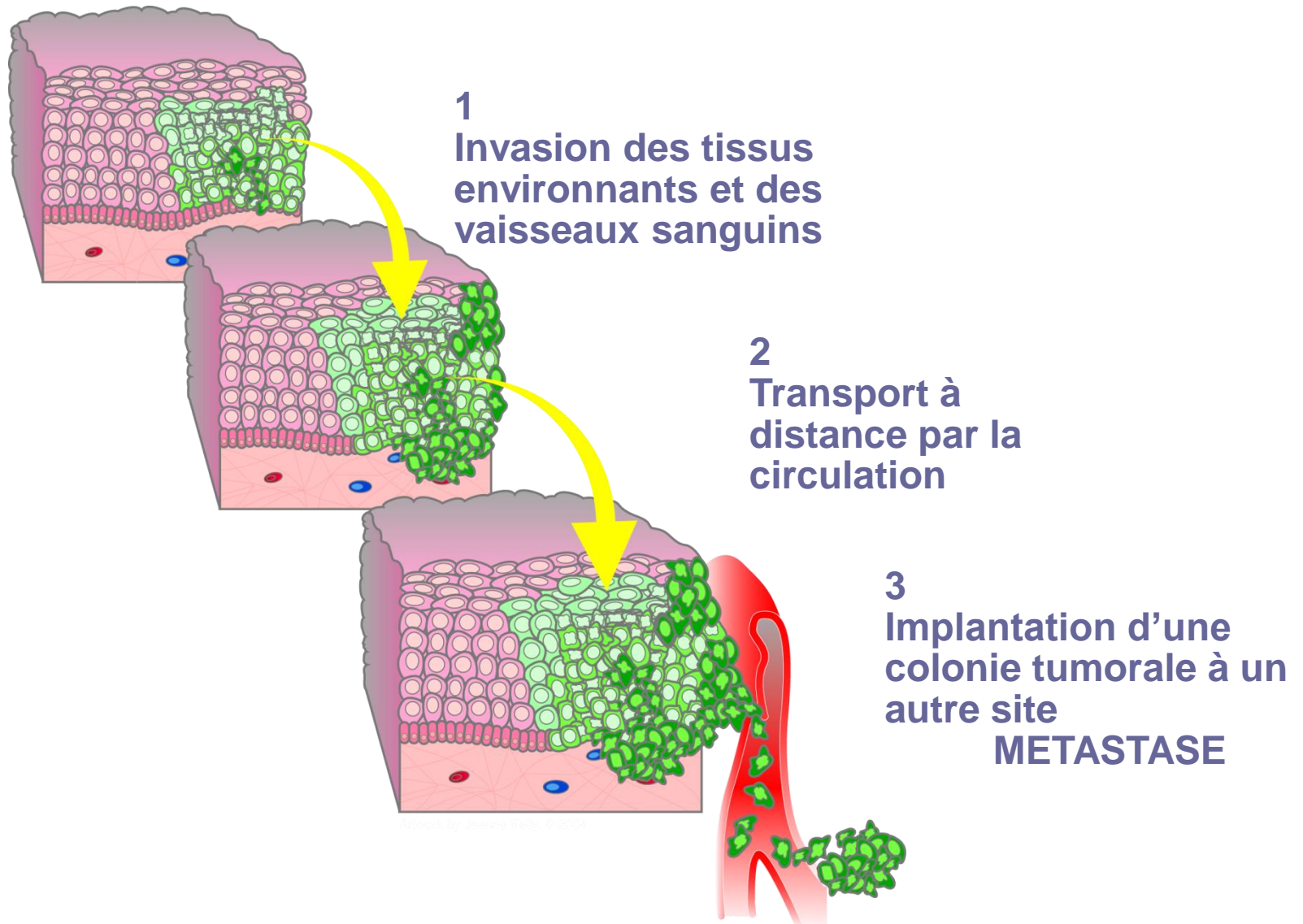


Absence de
réparation

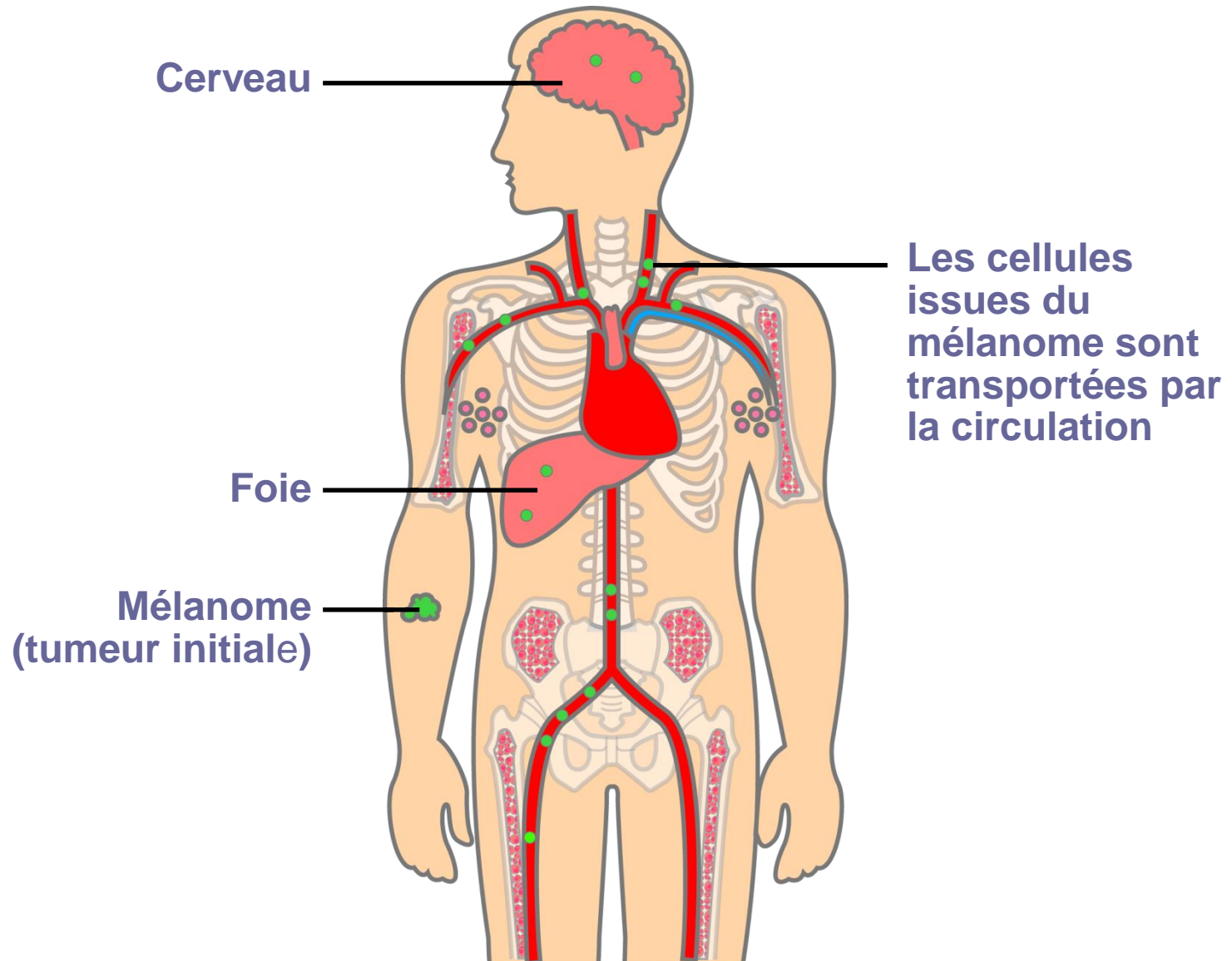


Suicide ou Apoptose

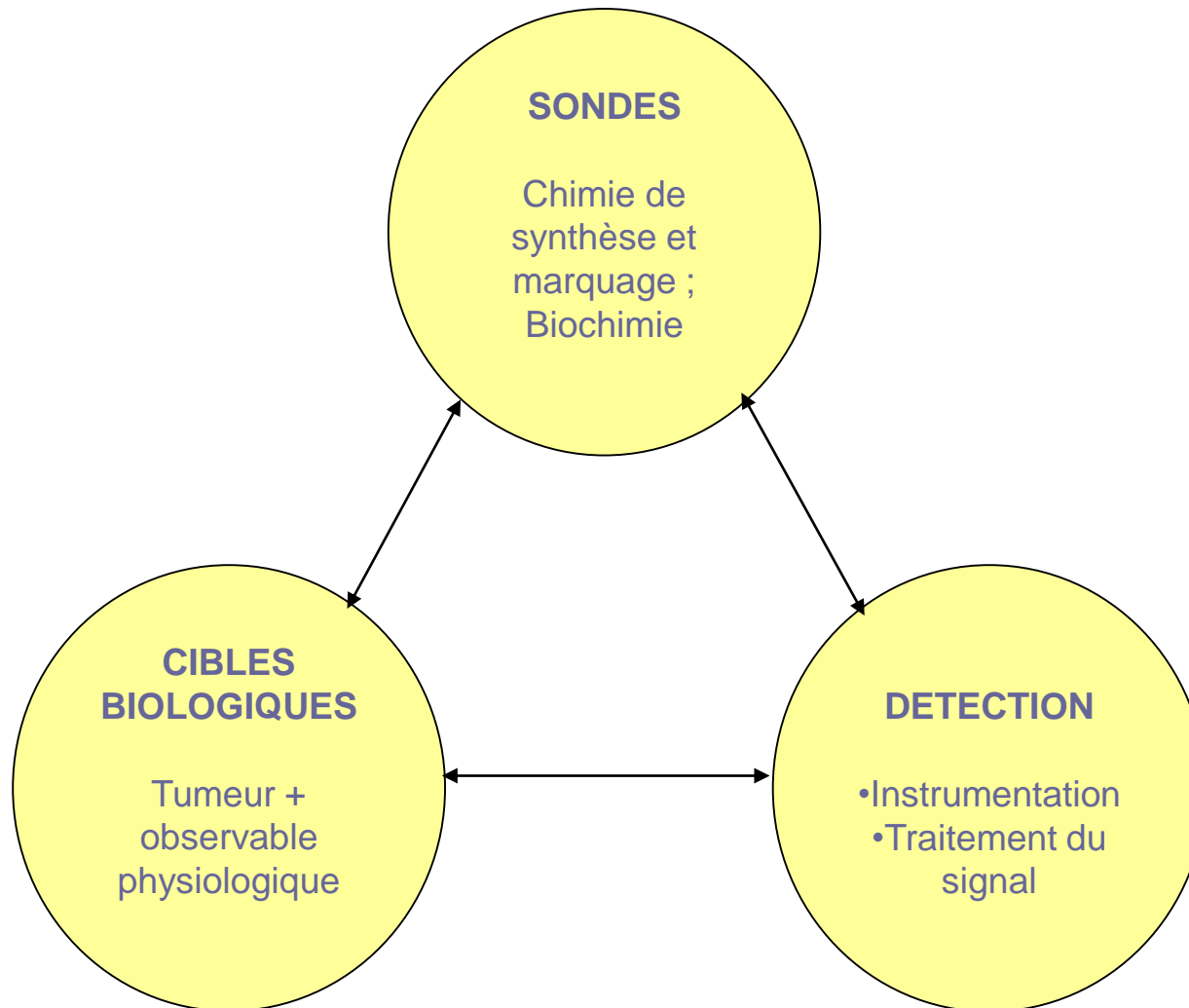
Etapes de la cancérisation



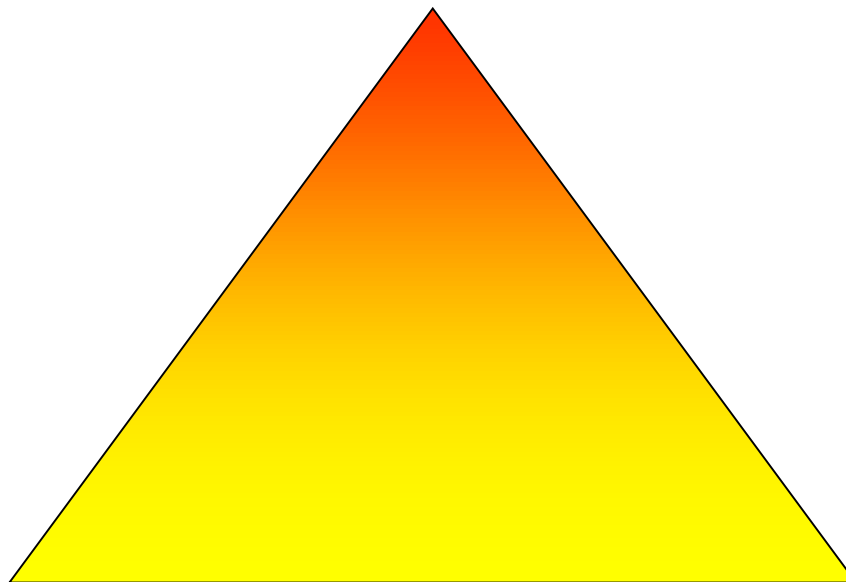
Pourquoi le cancer est malin



Systeme d'imagerie : une certaine feuille de route !



Résolution spatiale



Résolution temporelle

Contraste

Complexité de la mise en œuvre
Disponibilité
Coût

Fonctionnelle

Morphologique

Champ Électrique :
Électroencéphalogramme

Champ Magnétique :
Magnéto-encéphalogramme

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

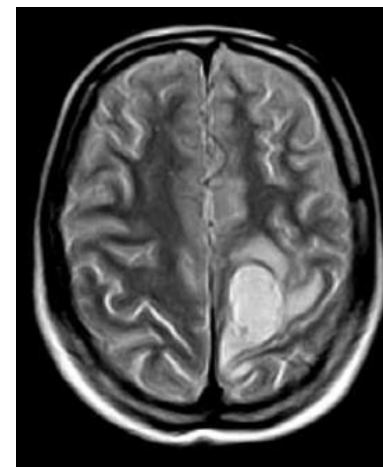
Ultra sons :
Échographie

Densité de protons :
Imagerie par Résonance Magnétique IRM

Rayons X :
Tomodensitométrie par Rayons X

Un premier panel de technique d'imagerie !

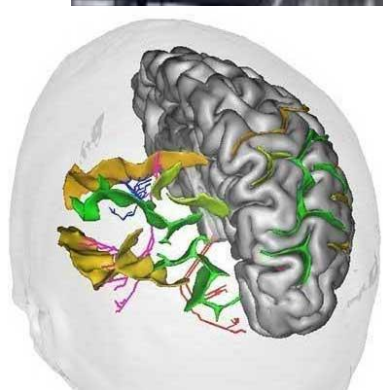
- Imagerie anatomique
- Imagerie fonctionnelle
(Hb paramagnétique)
- Imagerie dynamique
- Utilisation d'agent de contraste



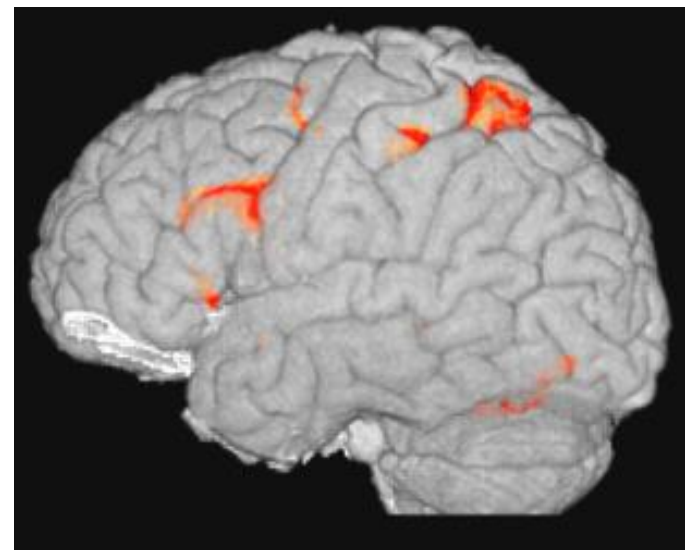
*Métastase
cérébrale*



Neurospin
Saclay - CEA



*Compréhension des
mécanismes
Du cerveau*

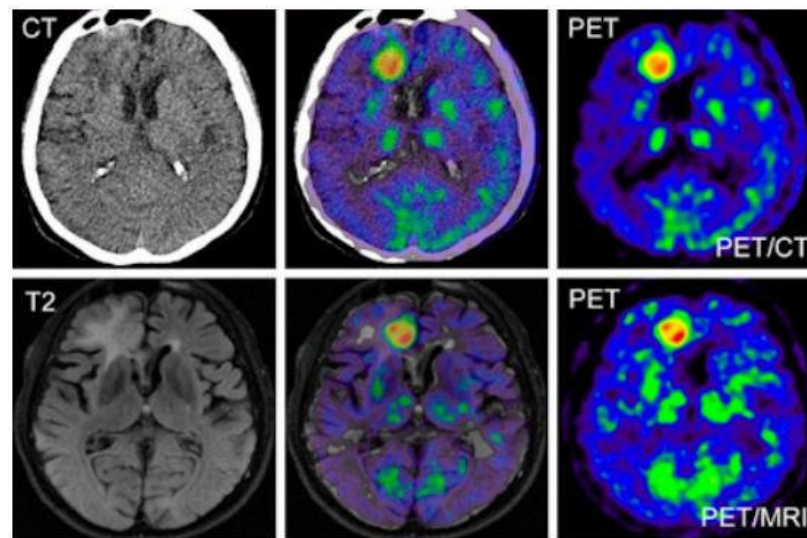


*Activation cérébrale
Zones corticales du langage*



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

- Miniaturisation des systèmes
- Forte augmentation de la résolution 50 μm (10 μm)
- Contraste tissulaire faible :
 - utilisation d'agent de contraste



Support anatomique couplé à l'imagerie fonctionnelle

Diagnostic et traitement par le nucléaire

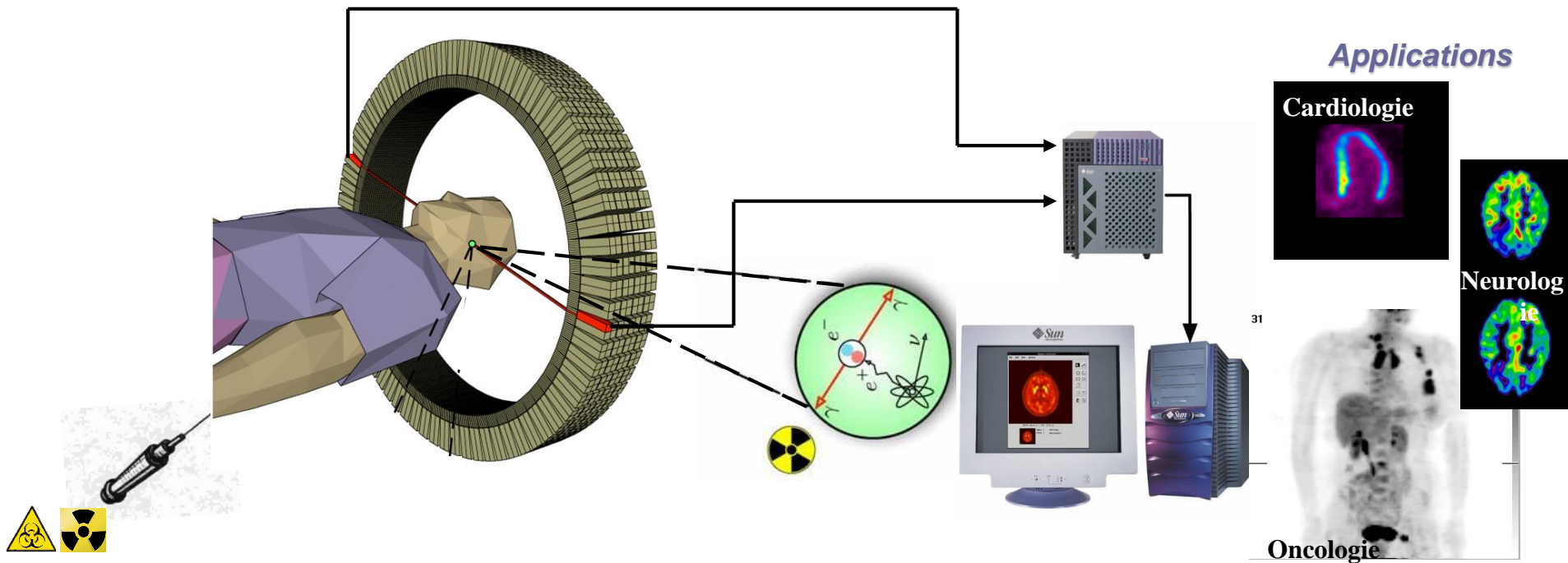
-

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}F , ^{11}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



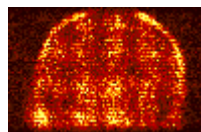
radio-isotope
production
cyclotron



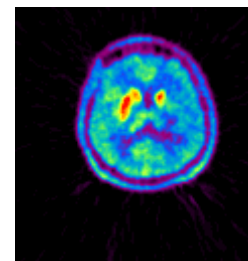
radiotracer
synthesis



Injection
to a patient



Acquisition



Quantification
&
Reconstruction

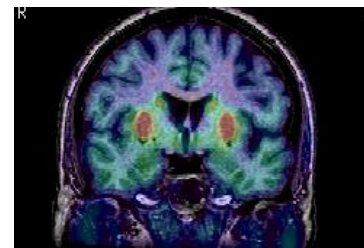
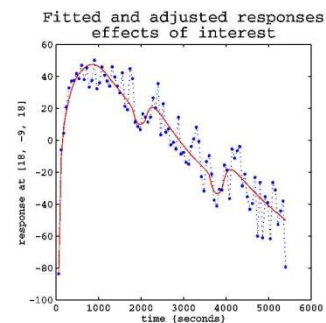


image
processing



analysis

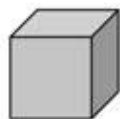
Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle



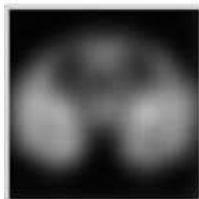
HR+



HR+ (1995)



64 mm³



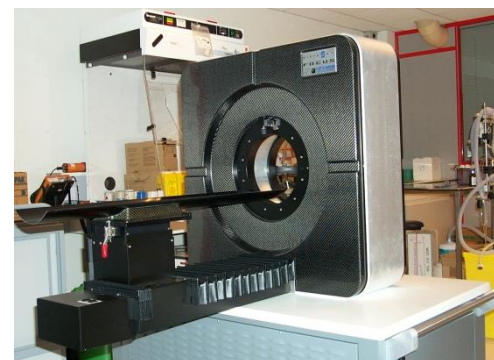
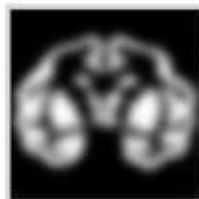
HRRT



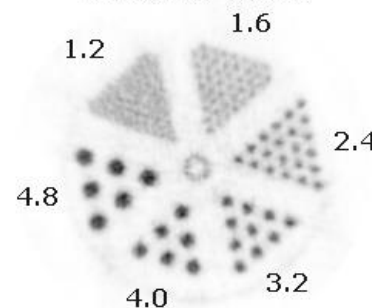
microPET I (1997)



8 mm³



microPET Focus



microPET II (2003)



1 mm³



Autoradiography



0.008 mm³



Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle

Whole-body [^{18}F]FDG studies

microPET Focus 220



Mouse
6 MBq

ECAT HRRT



Rat
15 MBq

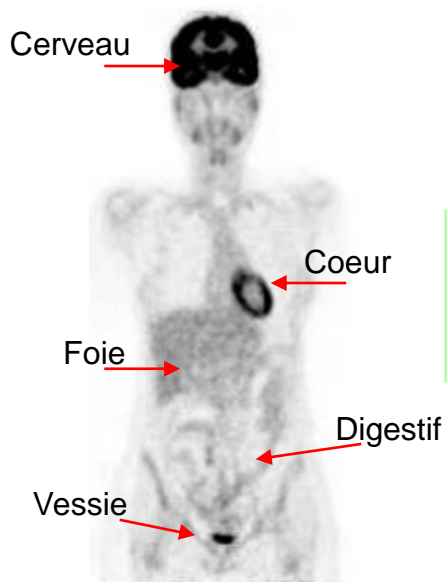
ECAT EXACT HR+



Human
390 MBq

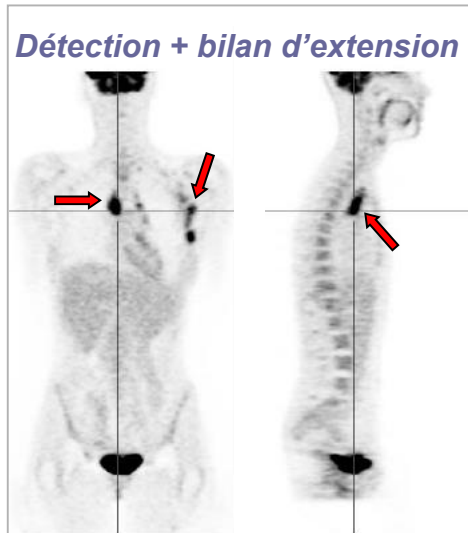
❑ Quelle(s) technique(s) pour détecter et suivre l'évolution d'un cancer ?

- 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

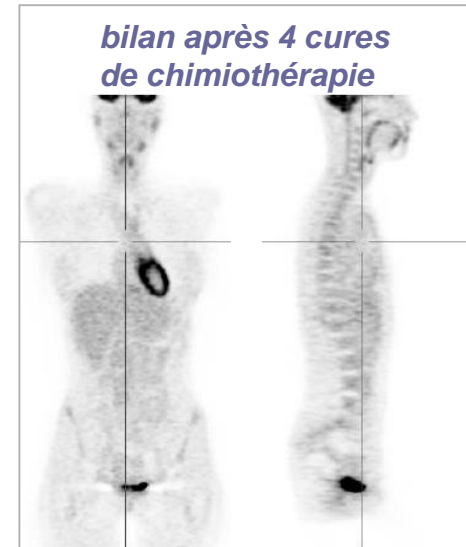


Réponse au cahier des charges :
Mesure de l'activité métabolique du glucose par examen TEP corps entier

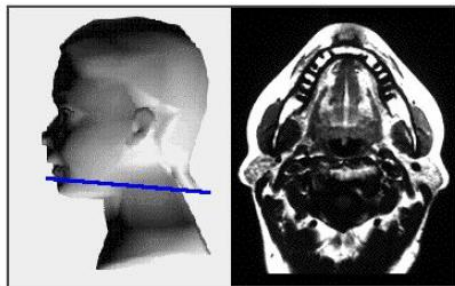
❑ Cancer pulmonaire métastatique



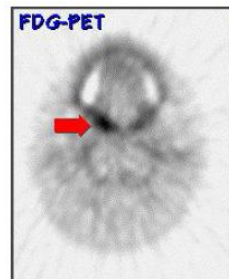
Évaluation
du traitement



❑ Cancer de la langue

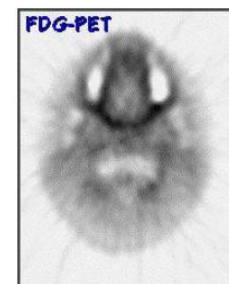


IRM négative



*PET positive :
Hypermétabolisme local*

Évaluation
du traitement

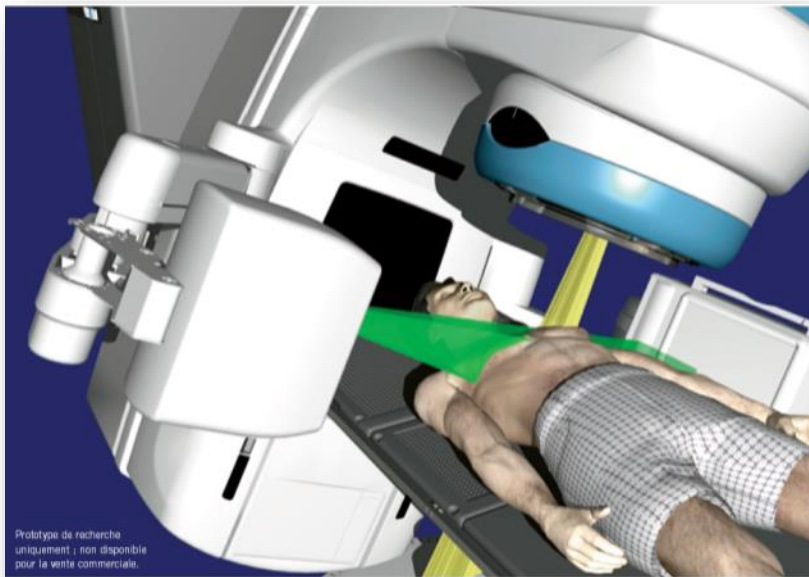


*Après 10 semaines de radiothérapie :
Restauration de la symétrie de captation*

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}C)



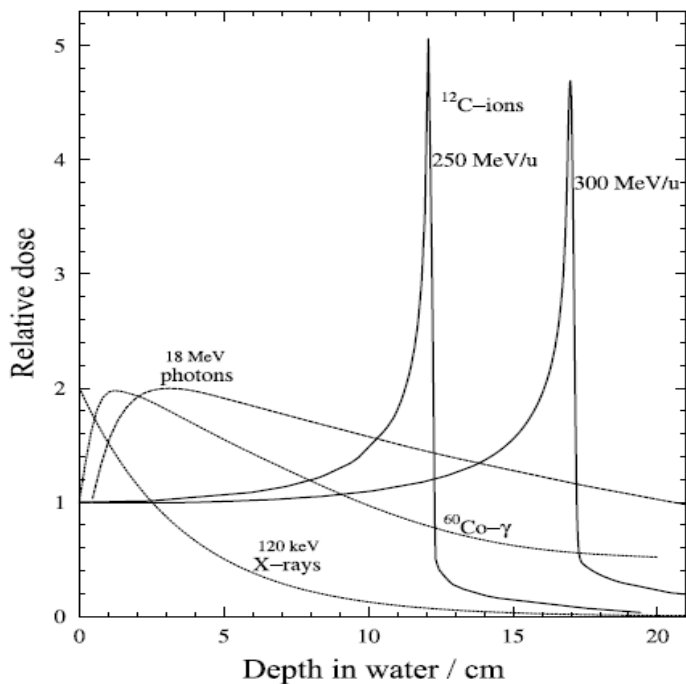
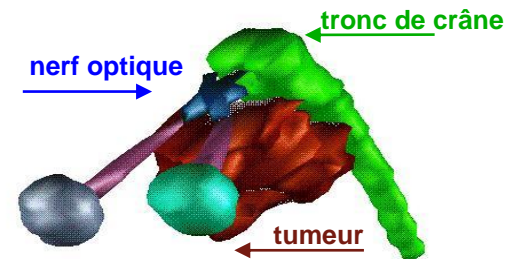
LINAC (faisceau de photon)



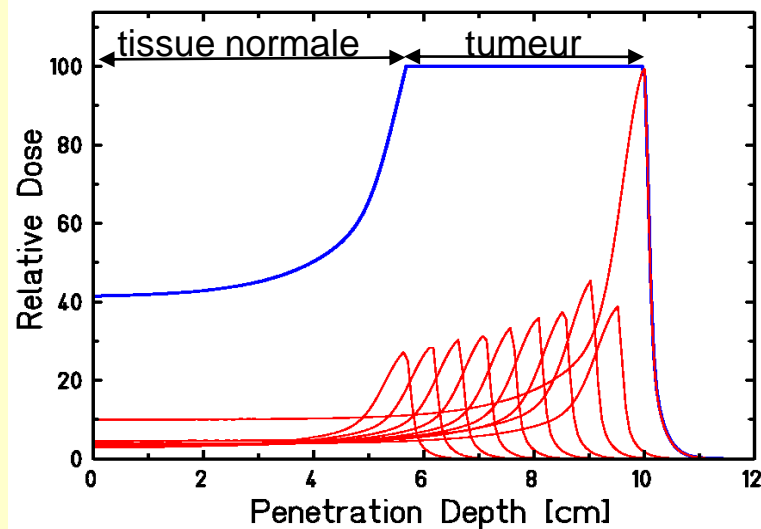
Cyclo/Synchro-tron
(faisceau de carbone)

Hadronthérapie : Efficacité balistique des ions lourds

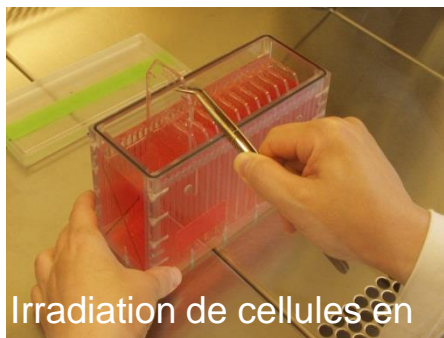
- Pic de Bragg : spécificité du dépôt de dose
- Particulièrement bien adapté pour les tumeurs dites « inopérables »



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

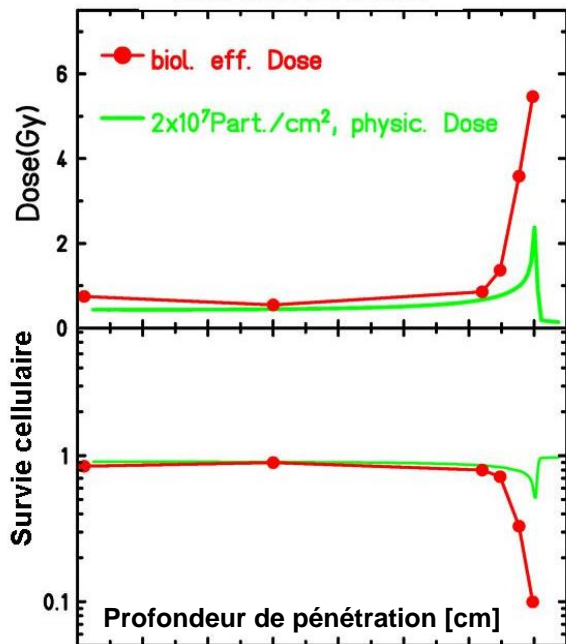


Hadronthérapie : Efficacité biologique des ions lourds



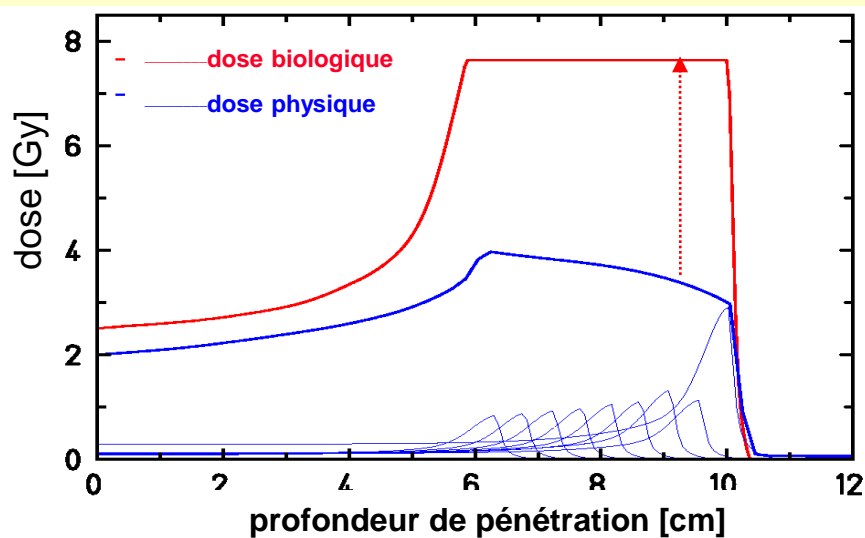
Irradiation de cellules en plusieurs couches contigües

Carbone 270 MeV/u



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

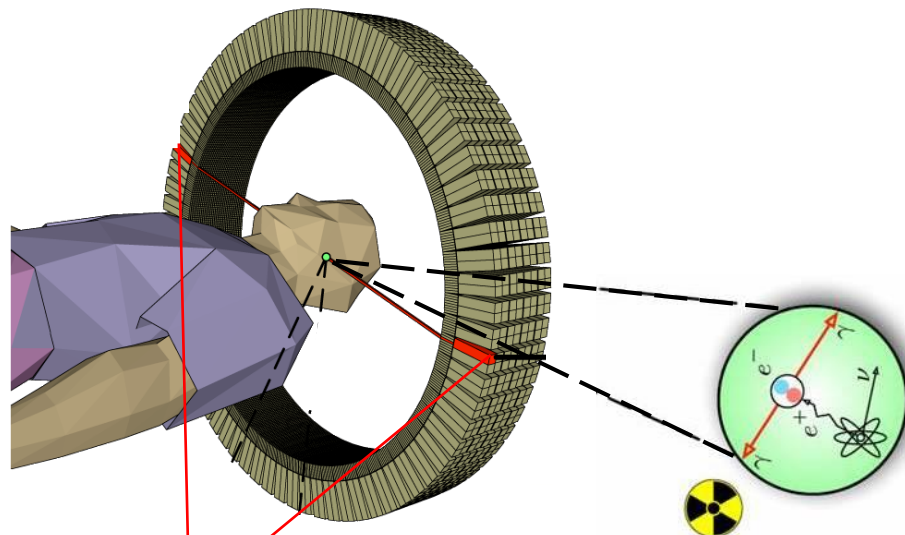
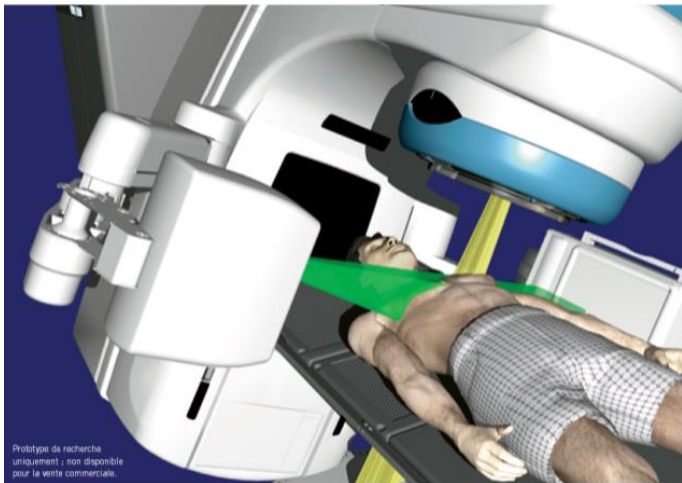
Compétition entre la dose biologique et la dose physique



...on diverge :

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

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

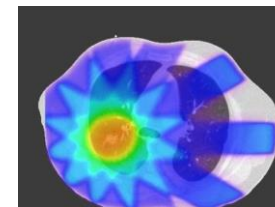


- Multifragmentation nucléaire du ^{12}C

$$\begin{array}{ccc} & \rightarrow & ^{15}\text{O} \\ & \searrow & \\ ^{12}\text{C} & & \\ & \swarrow & \\ & & ^{11}\text{C} \end{array}$$
- (^{11}C ^{15}O) Emetteur β^+ : 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^+ ; μ^- ; μ^+ ...)

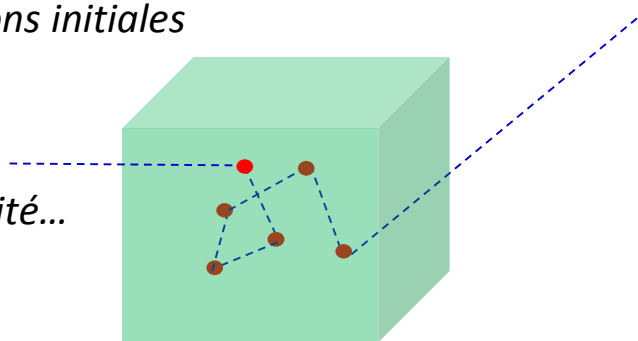
Noyaux

Cinématique et conditions initiales

✓ Object - Matériaux

Propriétés atomiques : Z , A , densité...

Description géométrique

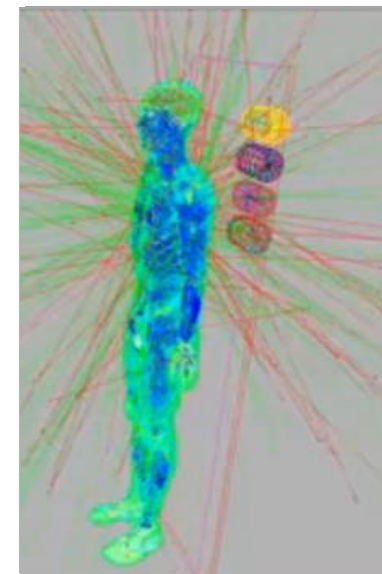


✓ Interactions

Processus électromagnétiques

Processus hadroniques

....



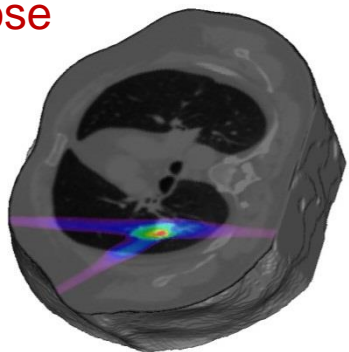
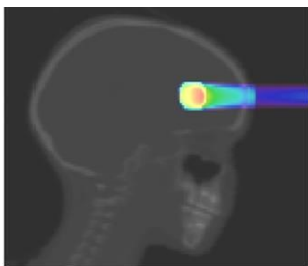
Première simulation réaliste d'un couplage Thérapie / Diagnostic avec la plateforme GATE : Contrôle de dose en Hadronthérapie Carbone par imagerie TEP

Configurations de simulation

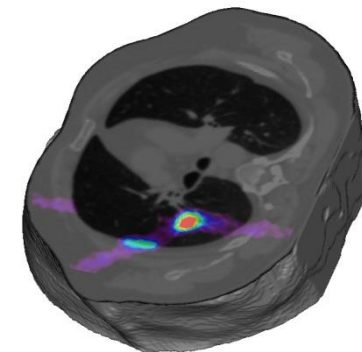
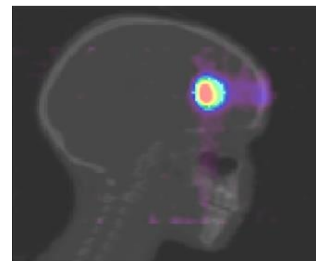
- Fantômes numériques : Acquisition TDM
- Tumeurs cérébrale et pulmonaire
- Faisceaux pseudo-réalistes de ^{12}C



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 »

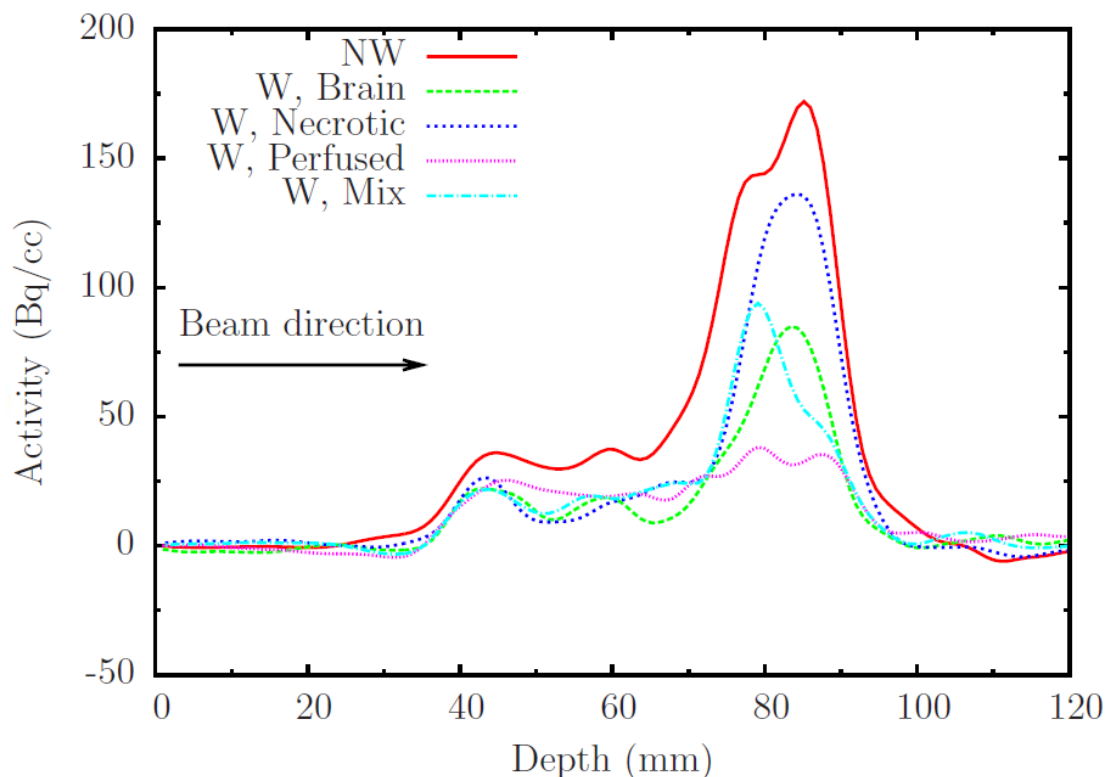
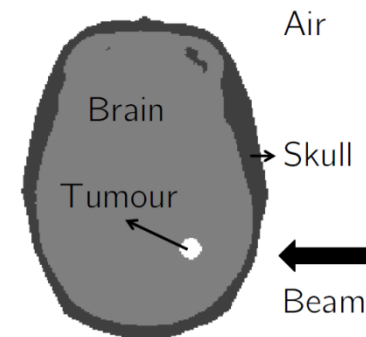
$$C_w(t) = M_f \exp(-t \cdot \ln 2 / T_f) + M_m \exp(-t \cdot \ln 2 / T_m) + M_s \exp(-t \cdot \ln 2 / T_s)$$

Modèle à 3 composantes

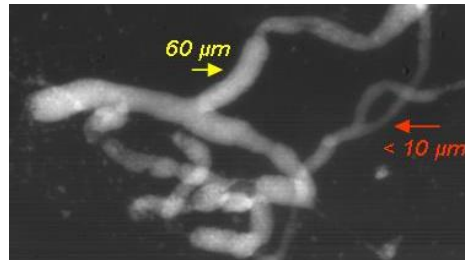
- Rapide : perfusion (s)
- Moyenne : microcirculation (min)
- Lente : métabolisation / diffusion (h)

Configuration de la simulation

- Faisceau latéral de ^{12}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



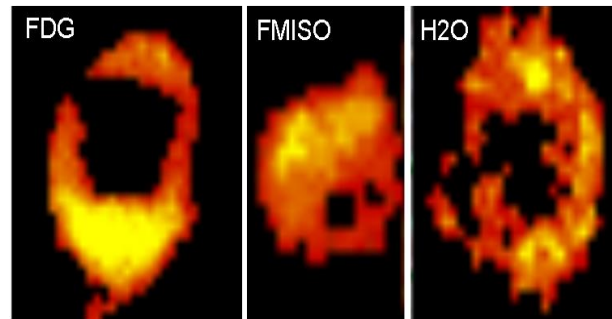
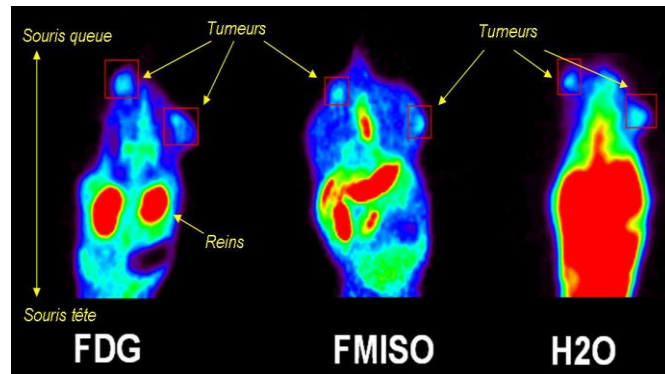
Approches théranostiques – Modèles Biologiques



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

Imagerie multi-paramétrique

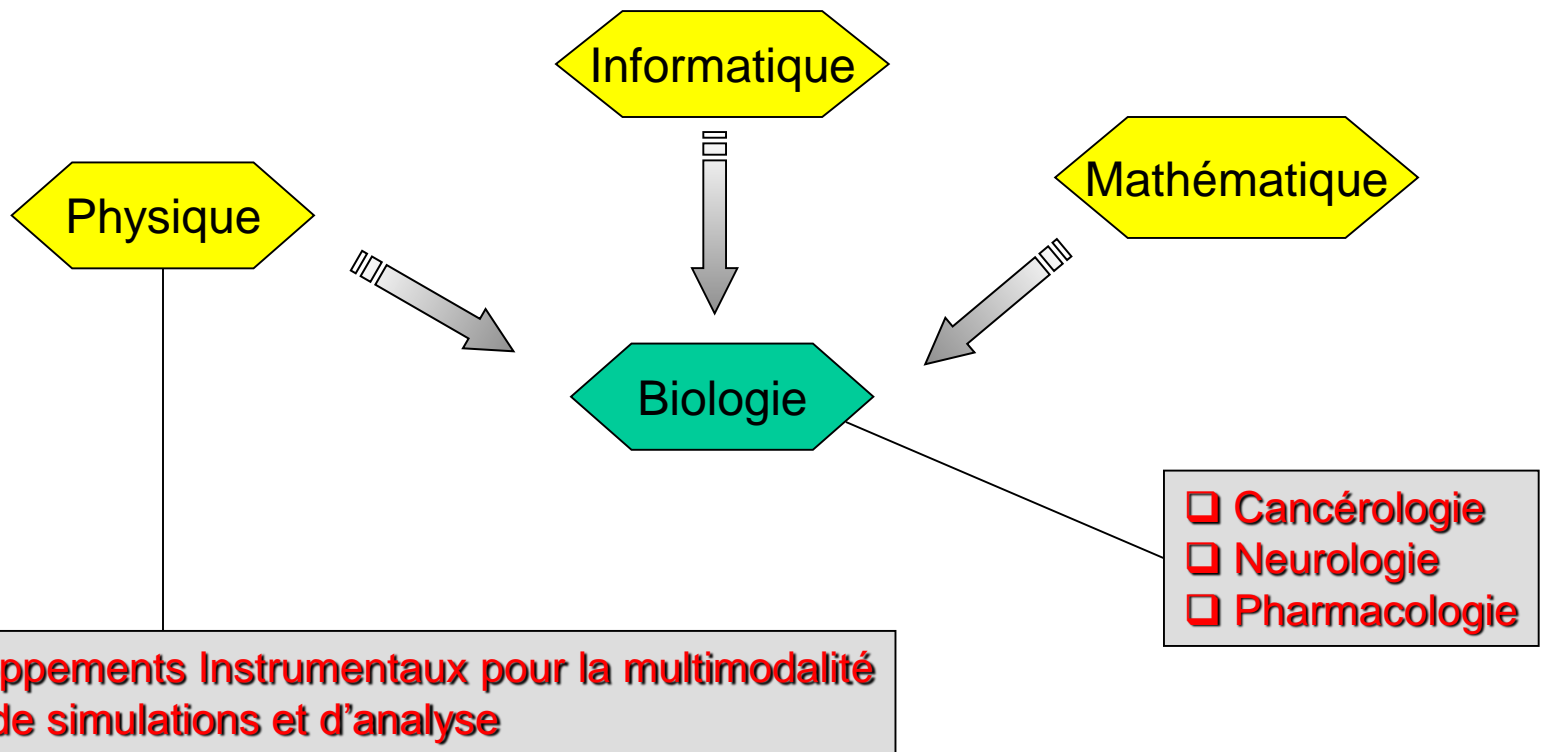
- Xénogreffe chez le rongeur



- Glycolyse
- Hypoxie
- Perfusion

...Informations fonctionnelles basées sur l'expérimentation

◆ Intérêts scientifiques de la pluridisciplinarité

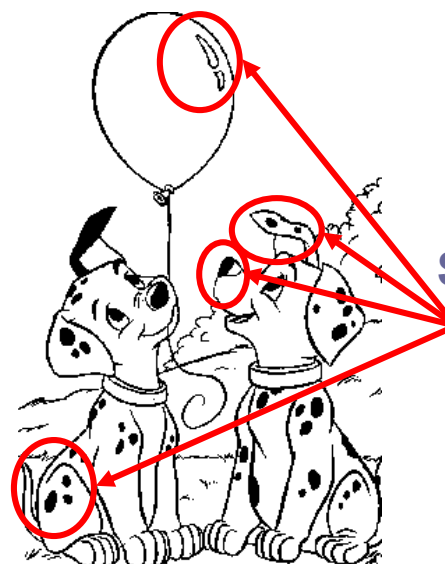


Quelles observables pour l'imagerie du cancer ?

Obtenir une image des différences
entre cellules normales et cancéreuses



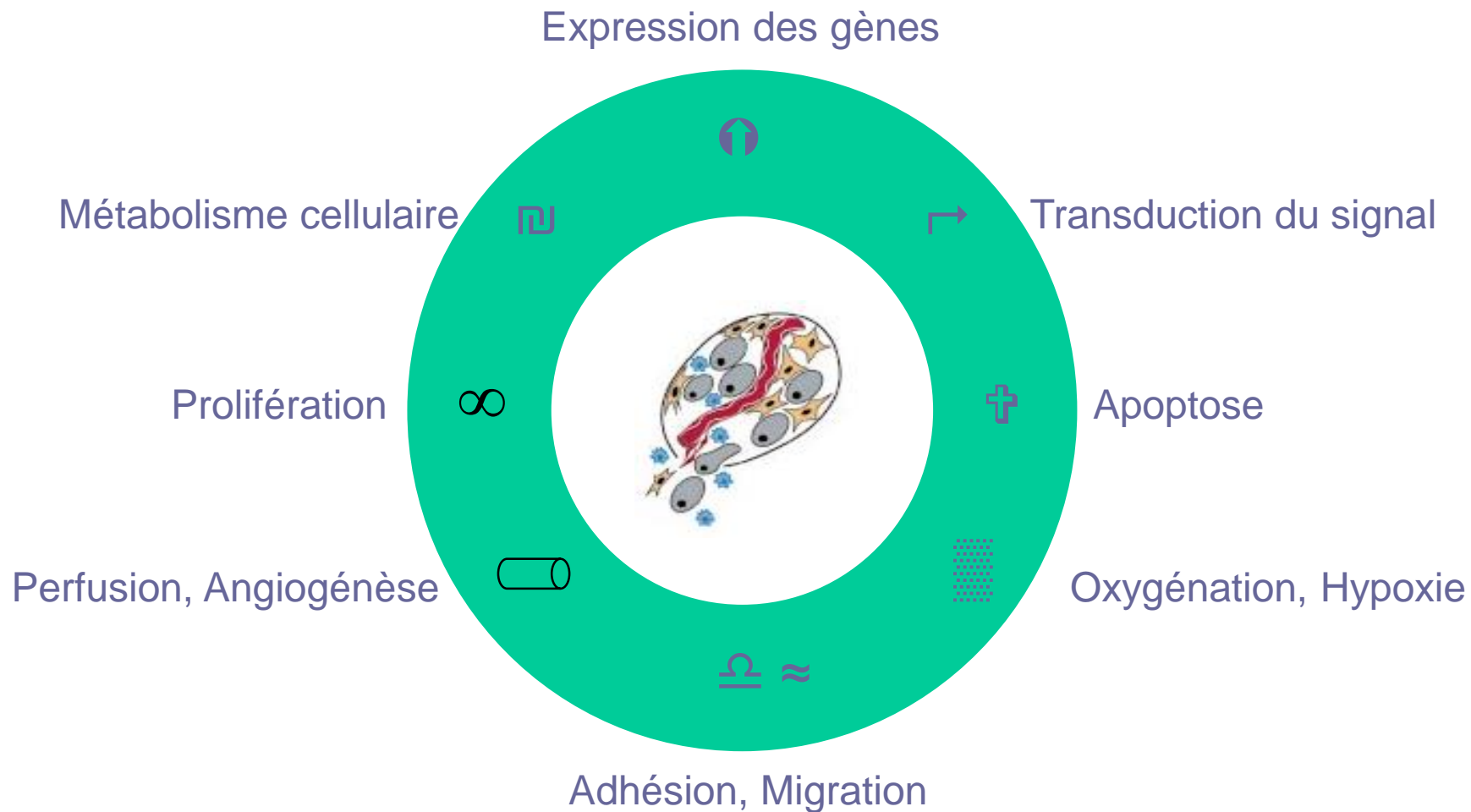
Normal



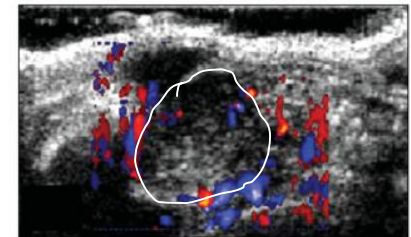
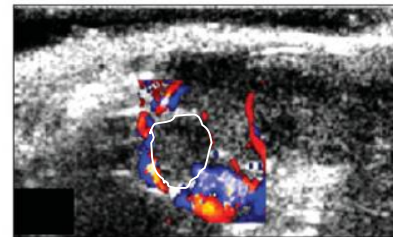
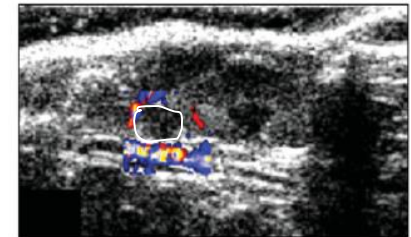
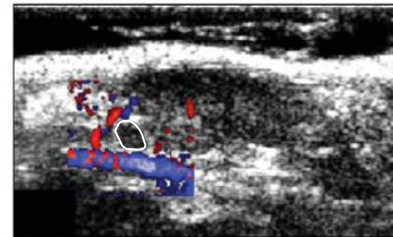
Cancer

Spécifique des
cellules
cancéreuses

Anomalies moléculaires et physiologiques des cancers



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



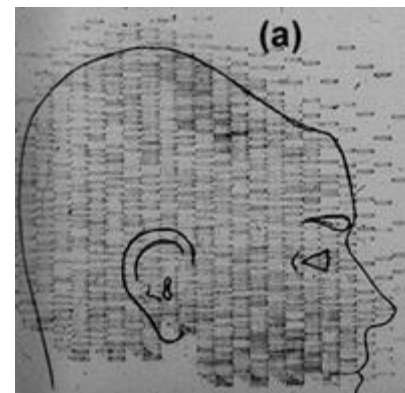
*Caractérisation de l'angiogénèse in vivo
chez la souris (S. Lavisse IGR/CEA)*

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