



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 Bio-Médicale

Service Hospitalier Frédéric Joliot

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



Monde : 11 millions.an⁻¹ 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...

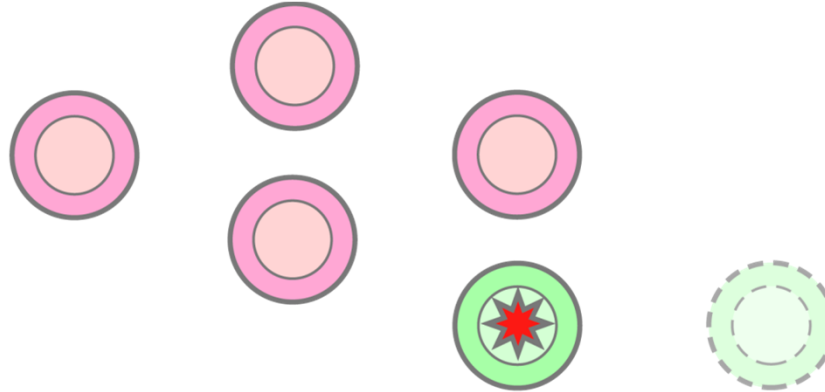
Définition :

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

cea

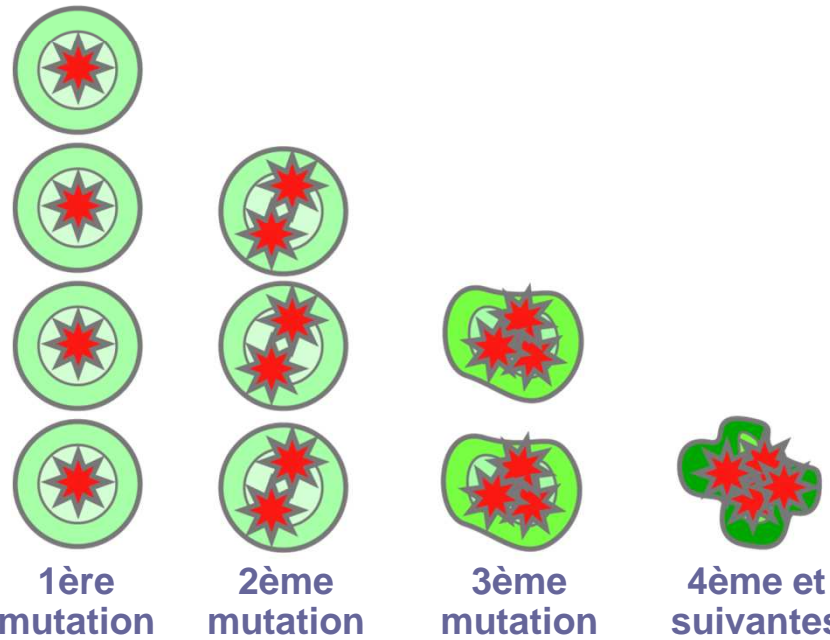
Normal



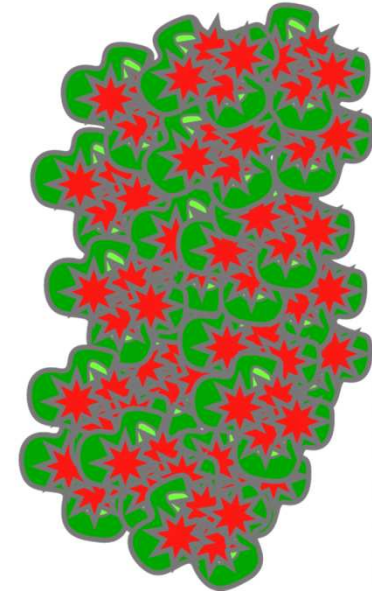
Absence de réparation

Suicide ou Apoptose

Cancer

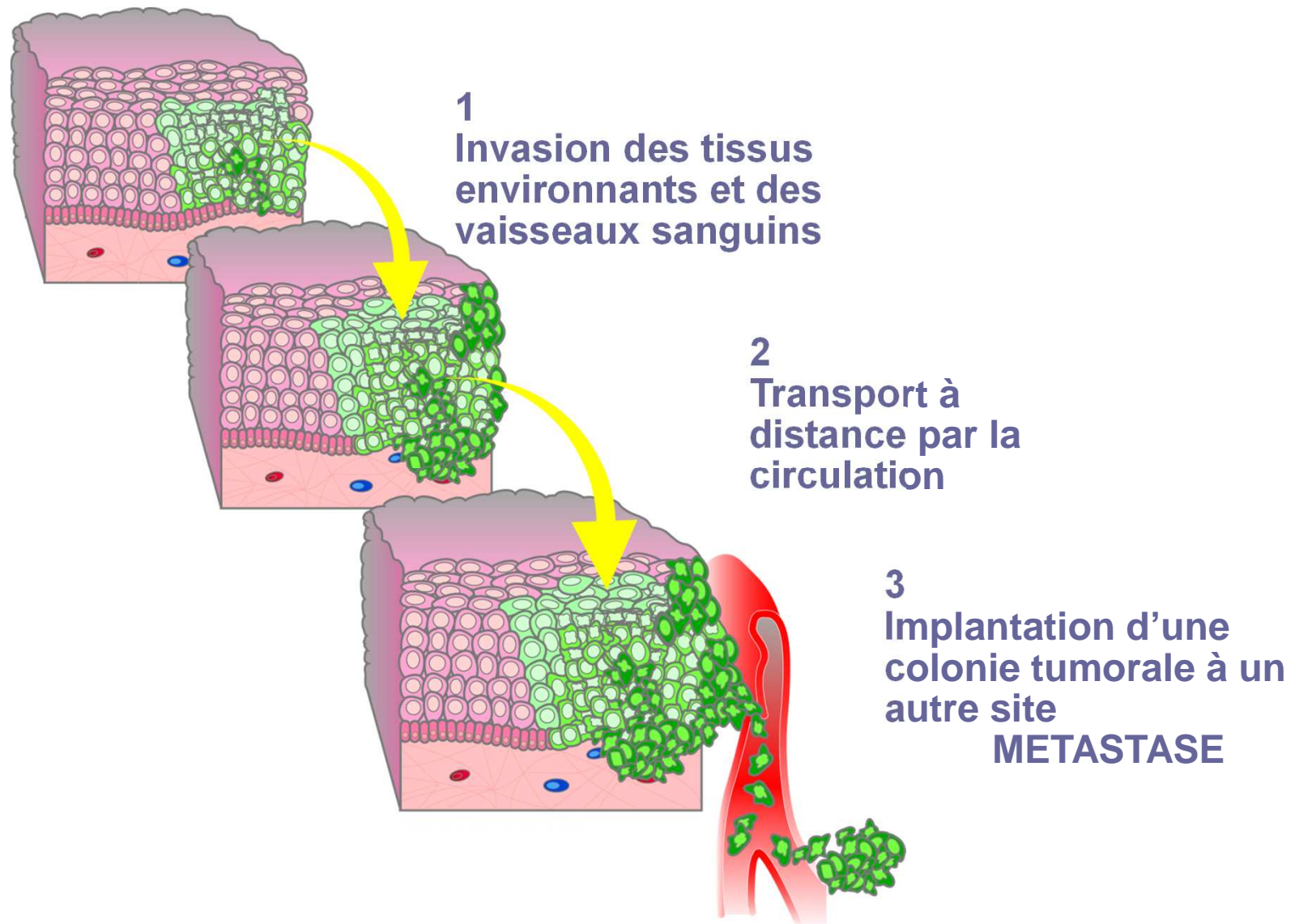


Croissance incontrôlée

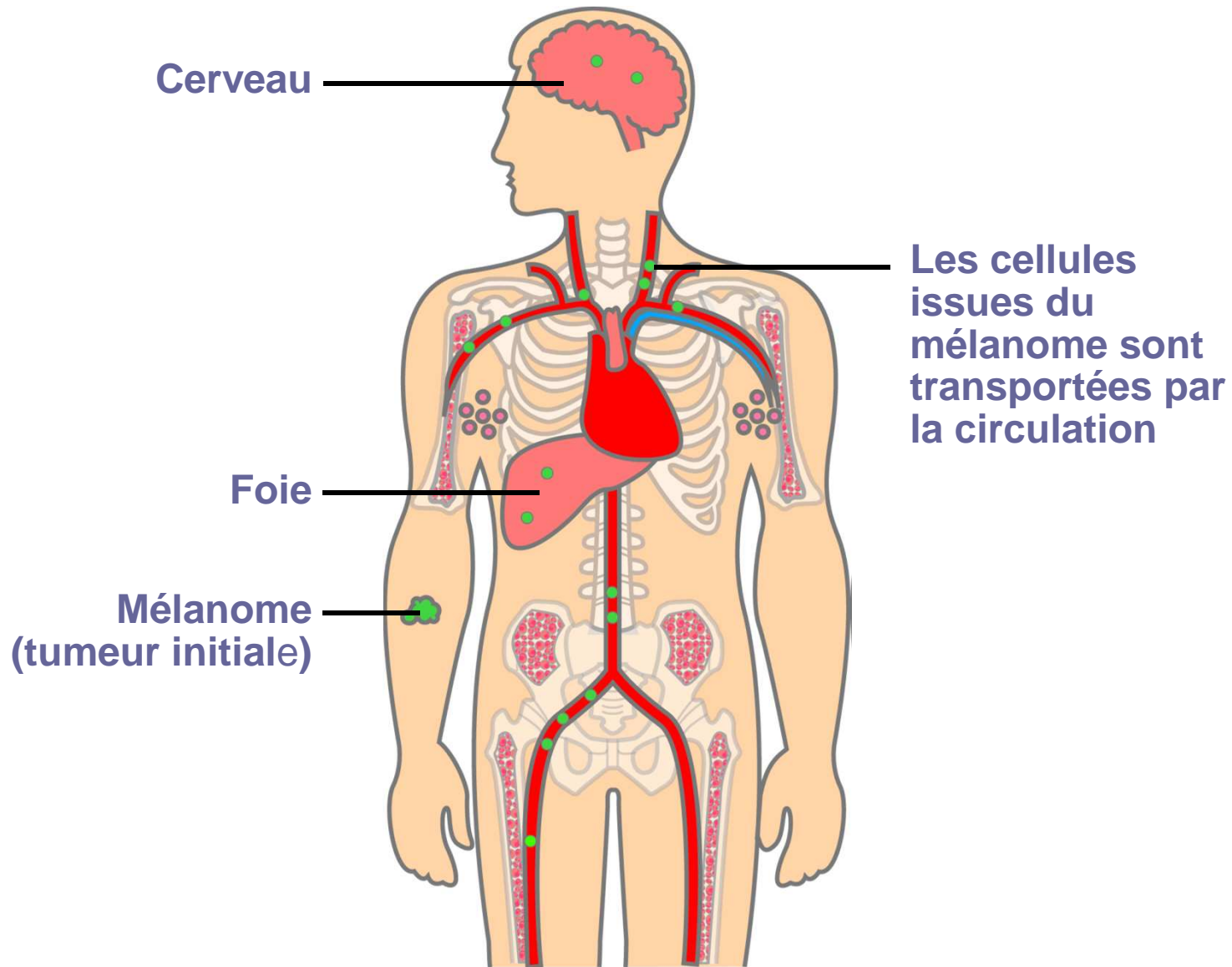


Etapes de la cancérisation

cea



Pourquoi le cancer est malin



Quelles observables pour l'imagerie du cancer ?

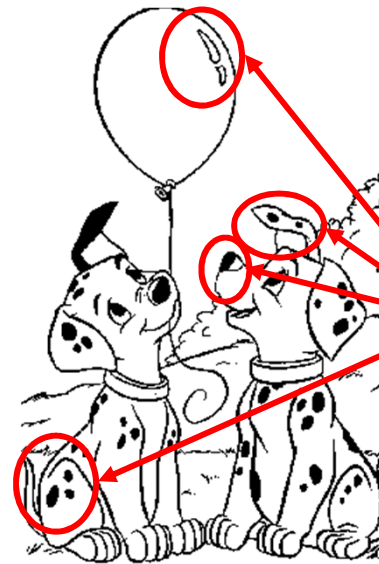
L'imagerie moléculaire



Obtenir une image des différences
entre cellules normales et cancéreuses



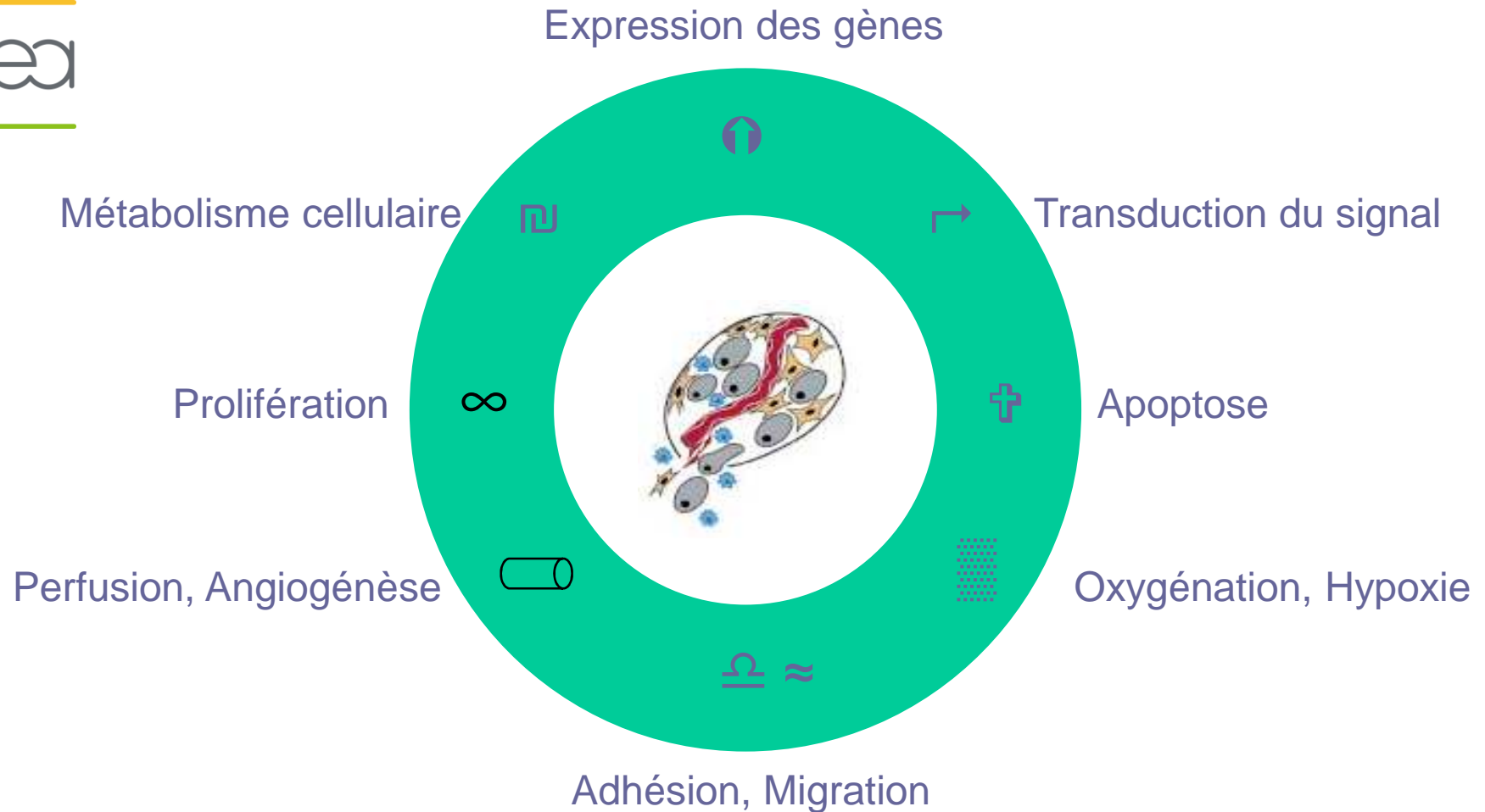
Normal



Spécifique des
cellules
cancéreuses

Cancer

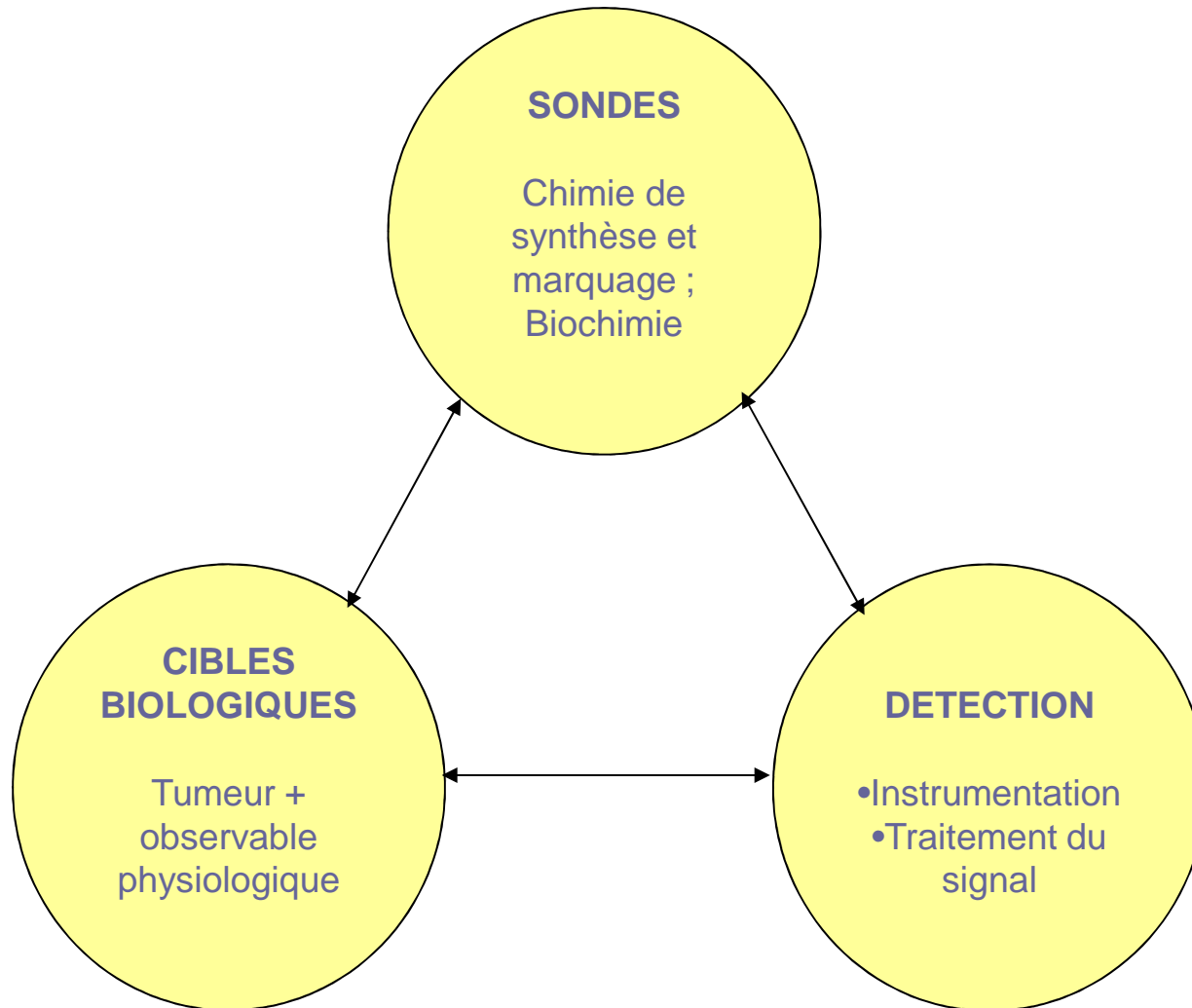
Anomalies moléculaires et physiologiques des cancers





Systeme d'imagerie : une certaine feuille de route !

L'imagerie moléculaire



Critère de choix d'une technique d'imagerie



Résolution spatiale

Résolution
temporelle

Contraste

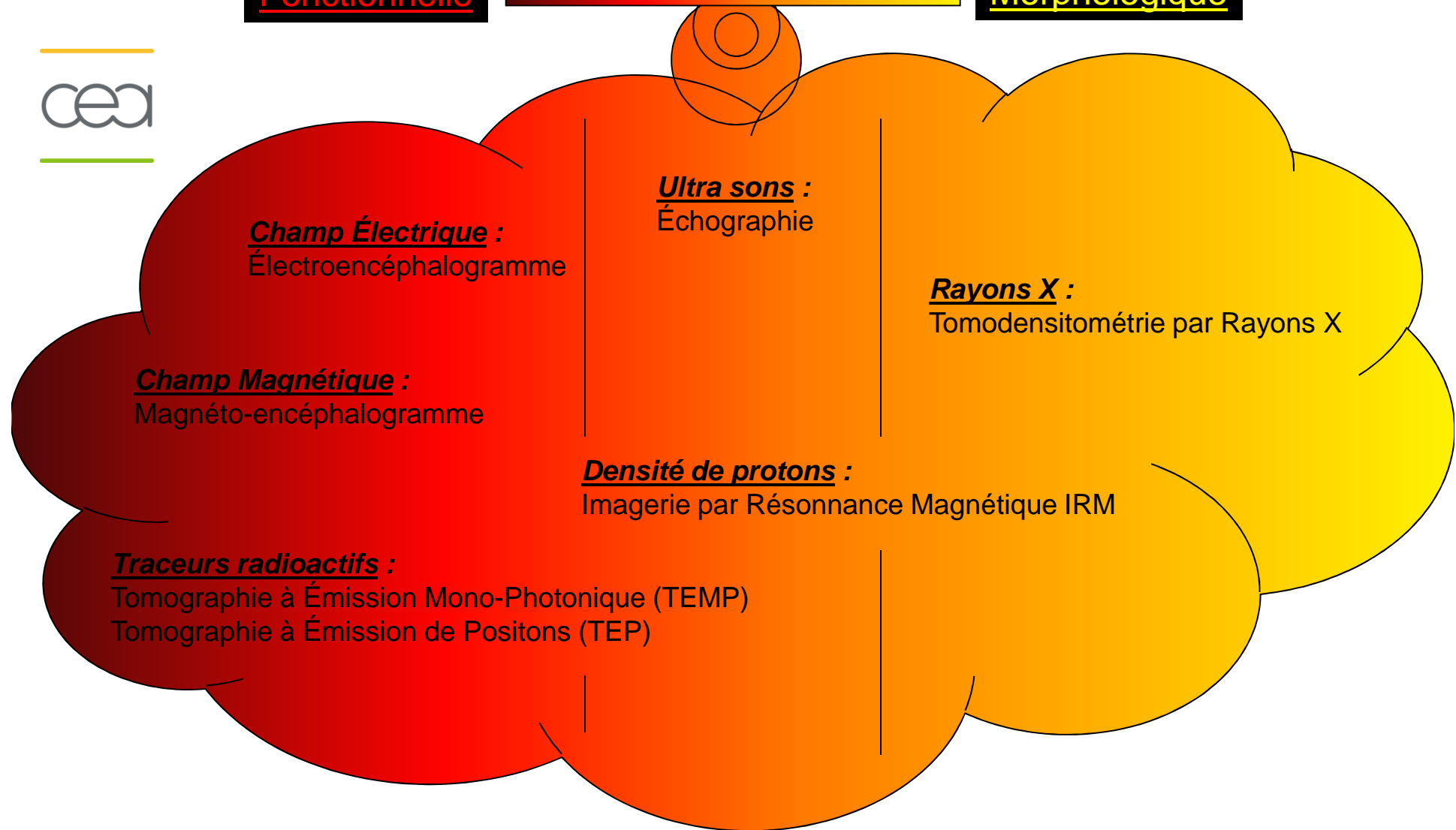
Complexité de la mise en œuvre
Disponibilité
Cout

Observation et d'imagerie *In Vivo*

Fonctionnelle

Morphologique

cea



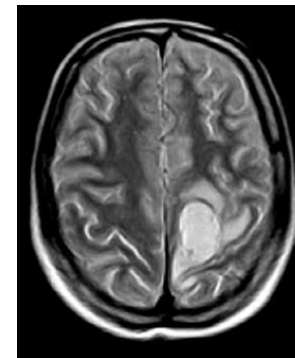
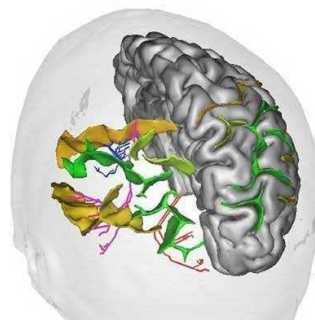


Un premier panel de technique d'imagerie !

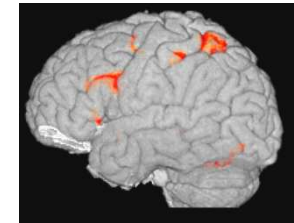
L'IRM : imagerie du proton



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



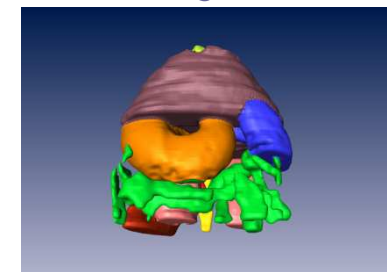
Métastase cérébrale



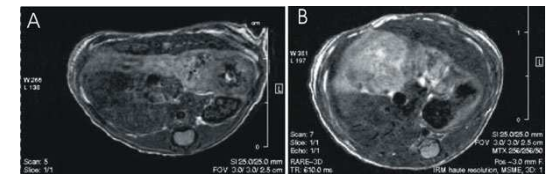
*Activation cérébrale
Compréhension verbale*



*Localisation de tumeur
digestive chez le
rongeur*



MRI 3T



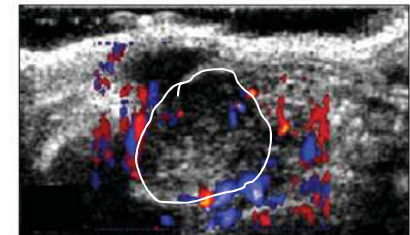
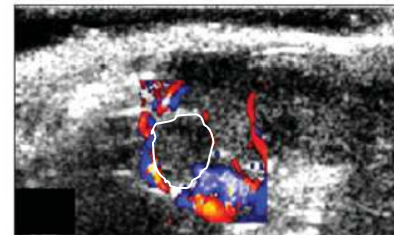
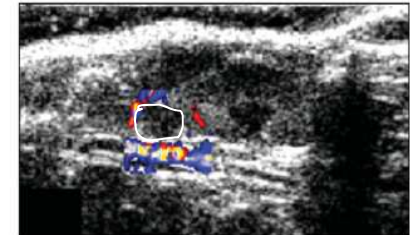
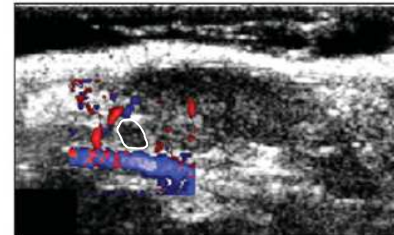
L'ultrasonographie



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



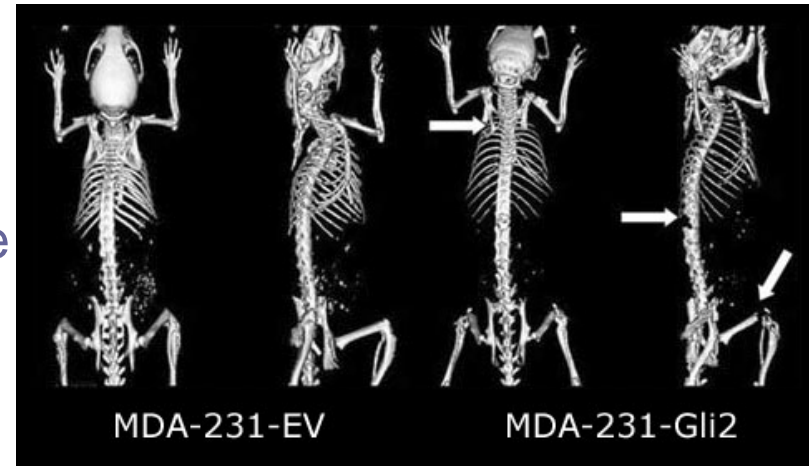
Caractérisation de l'angiogénèse in vivo
chez la souris (S. Lavisse IGR/CEA)



Densitométrie aux rayons X

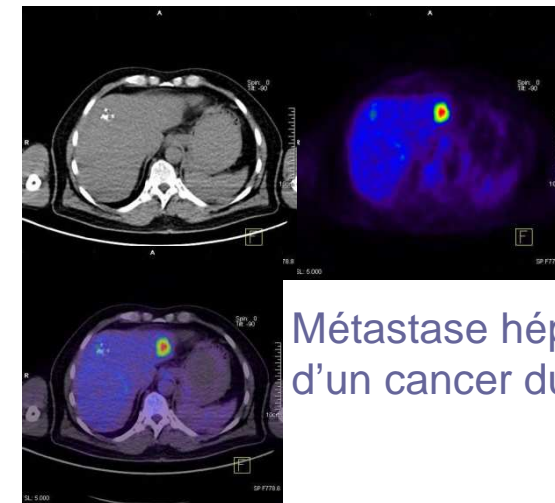


- Imagerie anatomique
- Radiographie classique
- Scanner X (TDM / CT)



Miniaturisation des systèmes
Forte augmentation de la résolution 50 μm (10 μm)
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

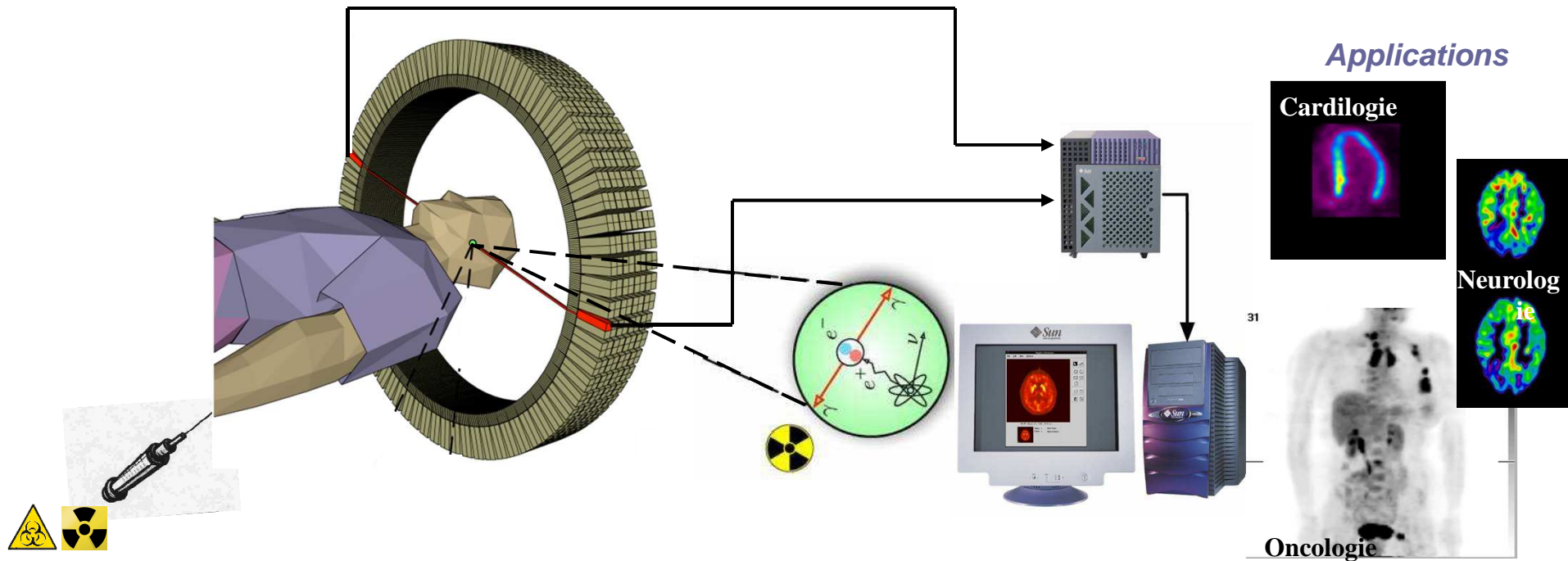
Diagnostic par l'imagerie nucléaire

Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle

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



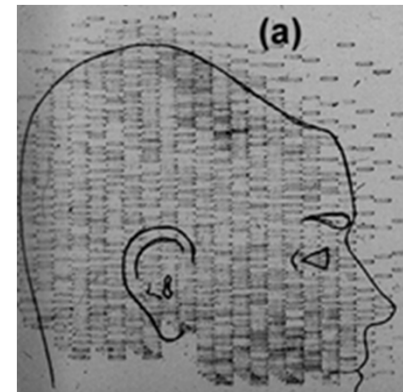
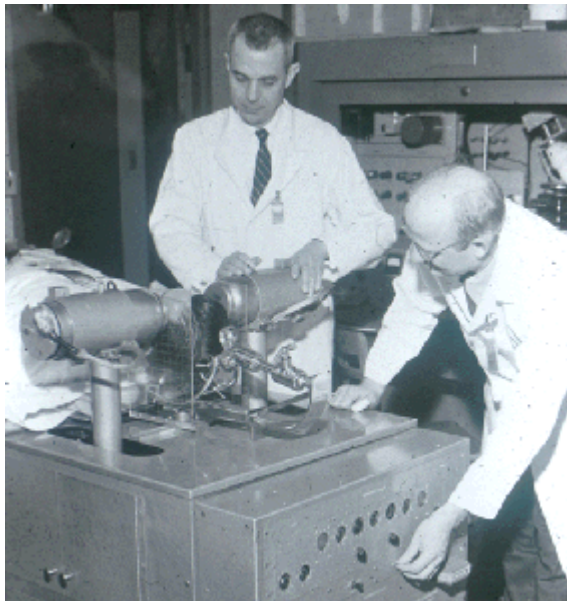
1952 : Premier appareil clinique d'imagerie à positon

cea

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.

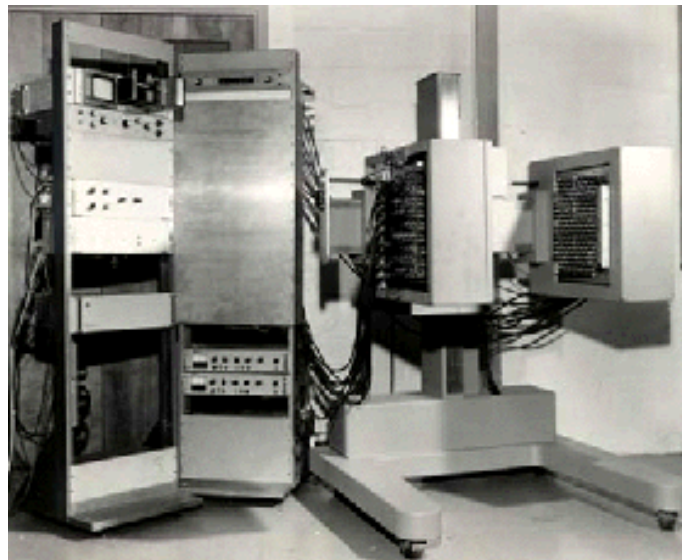
1971 : Tomographie TEP assistée par ordinateur

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.

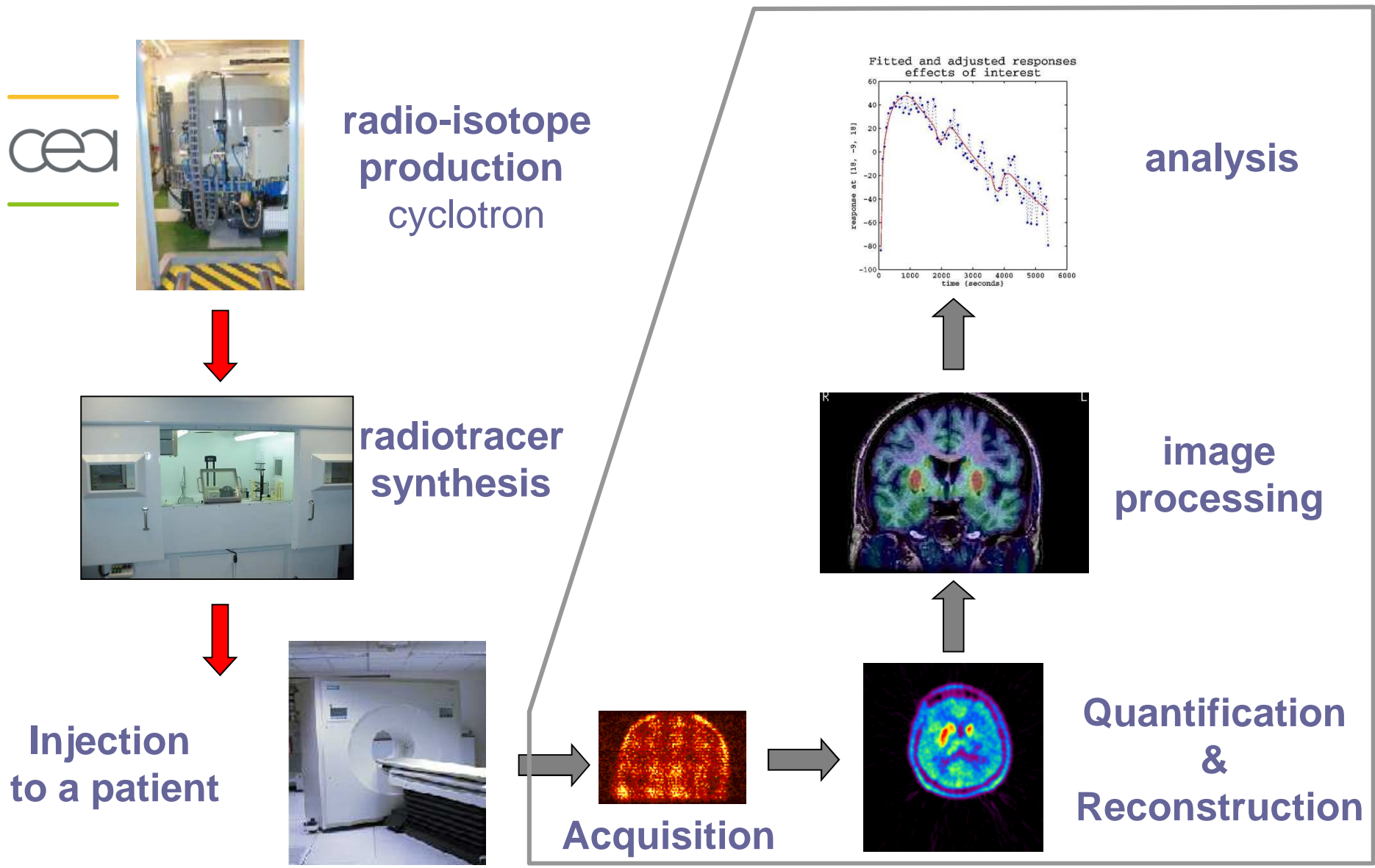
D.A. Chesler, "Three-dimensional activity distribution from multiple positron scintigraphs," *Journal of Nuclear Medicine*, 1971, 347-348

Repères historiques : l'imagerie TEP



- 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.
- 1999 Première caméra commerciale dédiée au petit animal

Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle



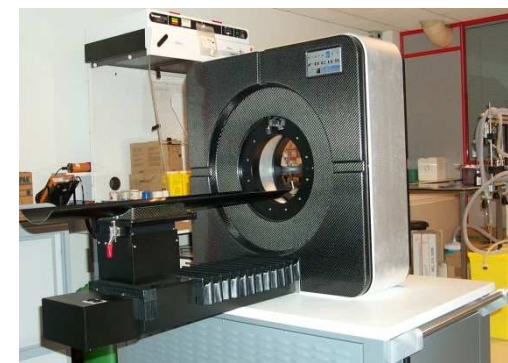
Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle



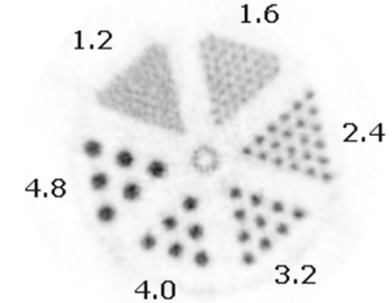
HR+



HRRT



microPET Focus

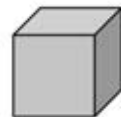


HR+ (1995)

microPET I (1997)

microPET II (2003)

Autoradiography

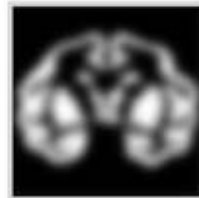
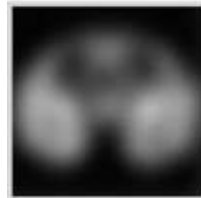


64 mm³

8 mm³

1 mm³

0.008 mm³



Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle

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



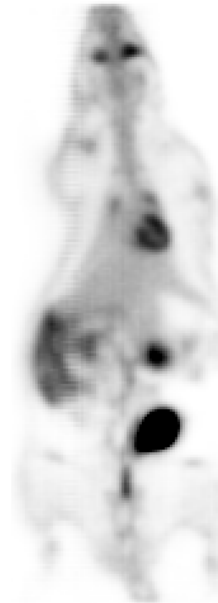
microPET Focus 220

ECAT HRRT

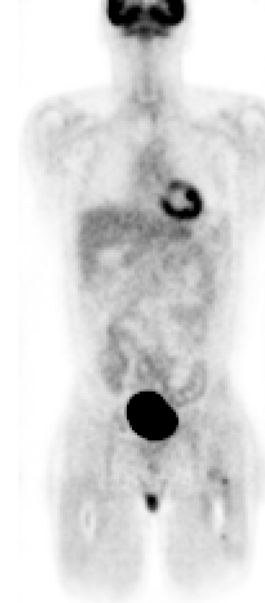
ECAT EXACT HR+



Mouse
6 MBq



Rat
15 MBq



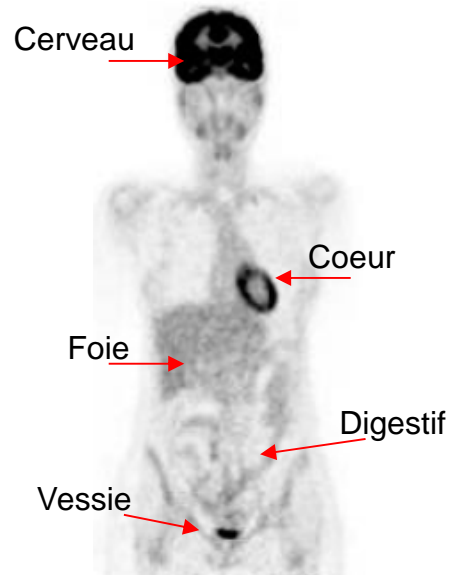
Human
390 MBq

Imagerie nucléaire et cancérologie

❑ 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

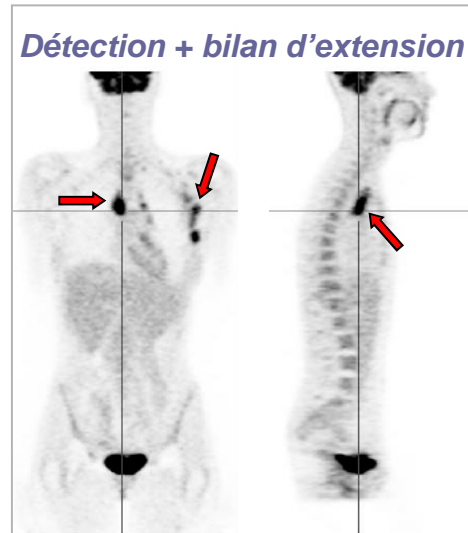


Réponse au cahier des charges :
Mesure de l'activité métabolique du glucose par examen TEP corps entier

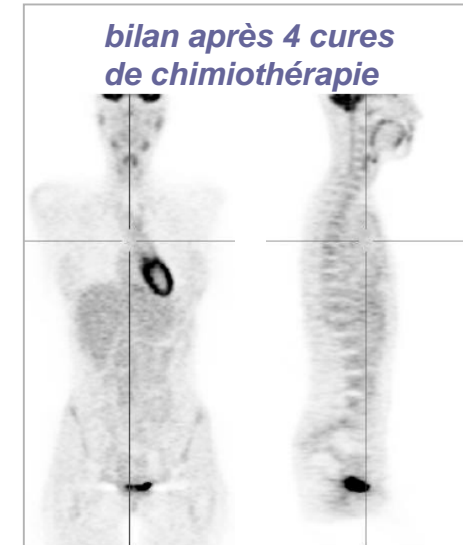
Imagerie nucléaire et cancérologie

❑ Cancer pulmonaire métastatique

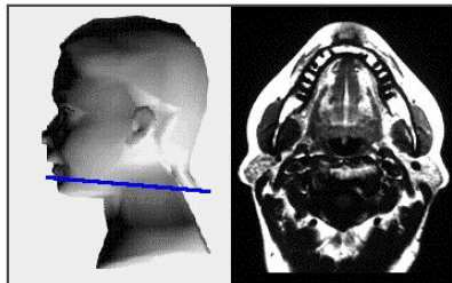
cea



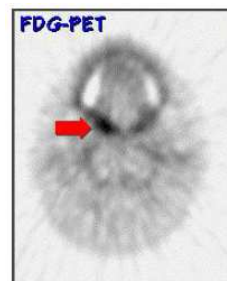
Évaluation
du traitement



❑ Cancer de la langue

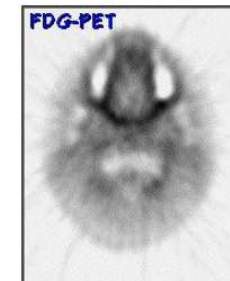


IRM négative



*PET positive :
Hypermétabolisme local*

Évaluation
du traitement



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



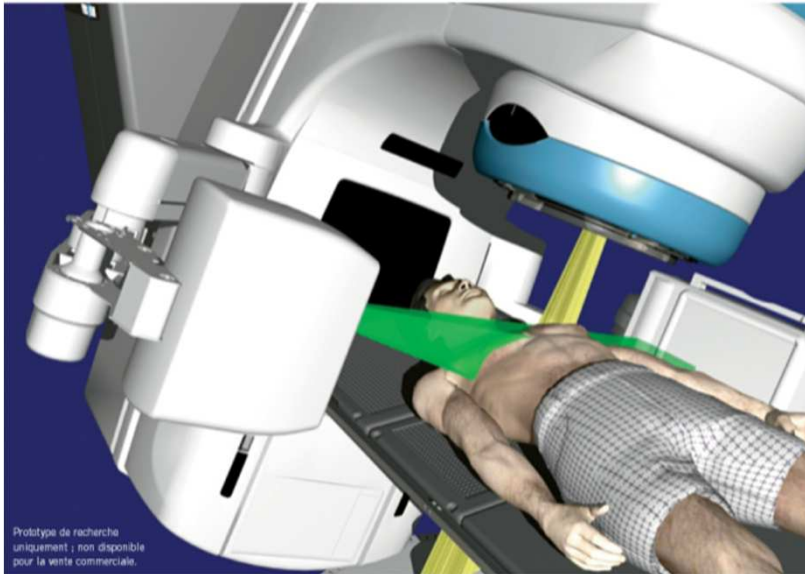
Le traitement par la radiothérapie

Traitement du cancer par 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)



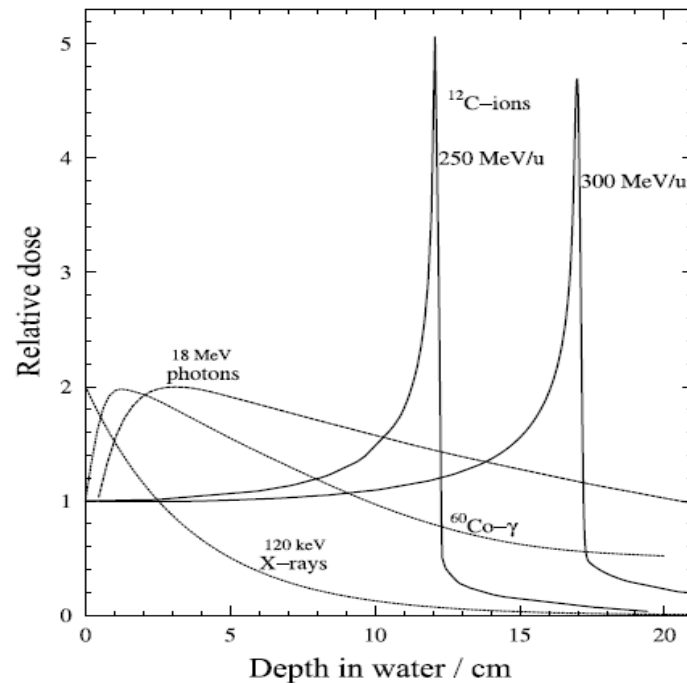
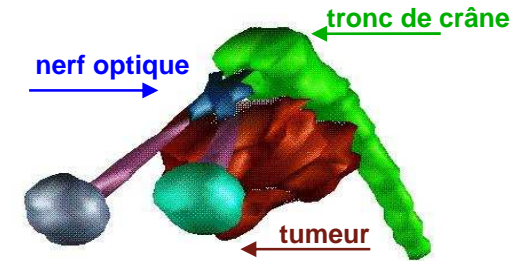
Cyclo/Synchro-tron
(faisceau de carbone)

Traitement du cancer par radiothérapie

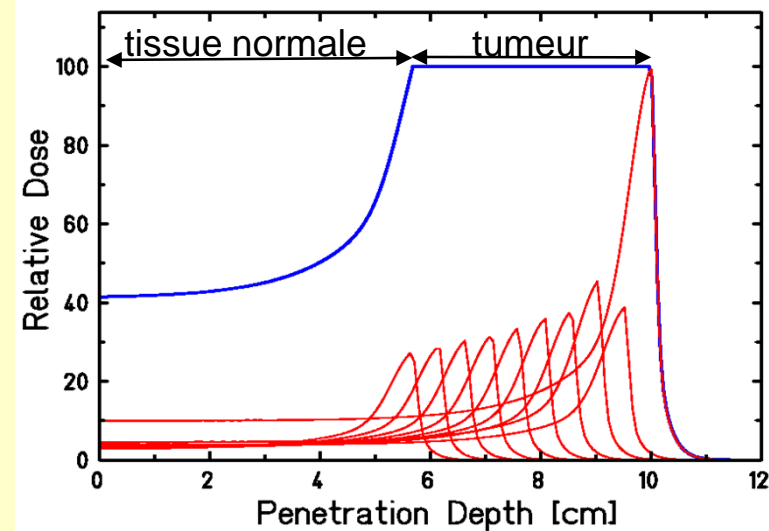
Hadronthérapie : Efficacité balistique des ions lourds



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

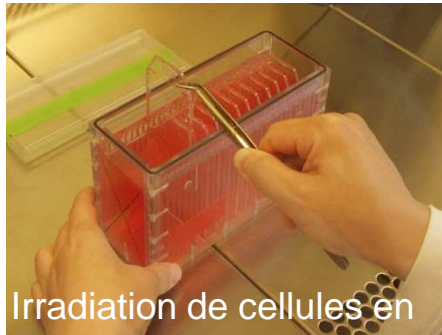


Dépôt de dose au volume de la tumeur :
Modulation du pic de Bragg



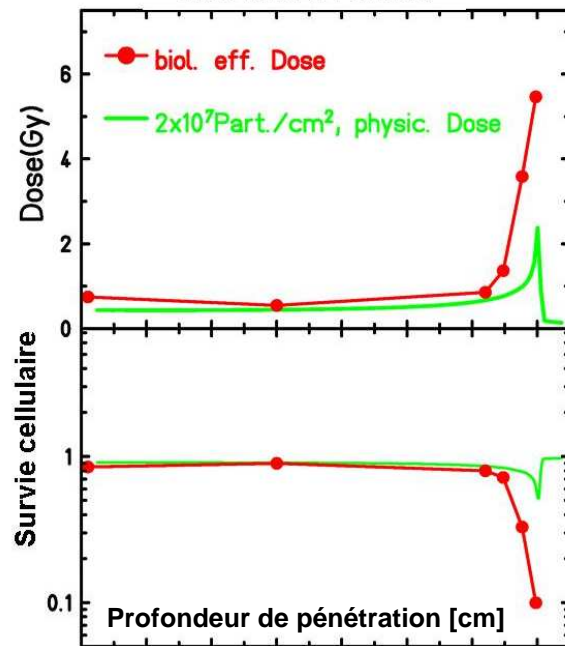
Traitement du cancer par radiothérapie

Hadronthérapie : Efficacité biologique des ions lourds



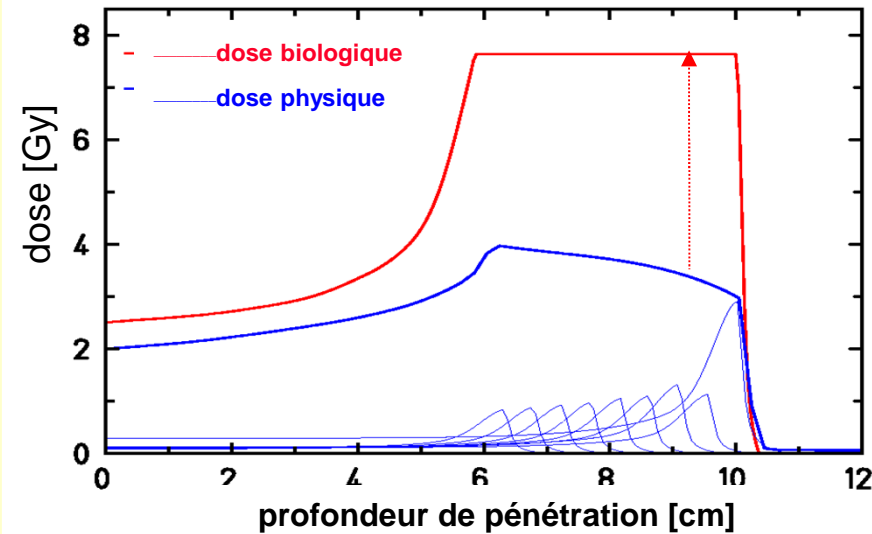
Irradiation de cellules en plusieurs couches contigües

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



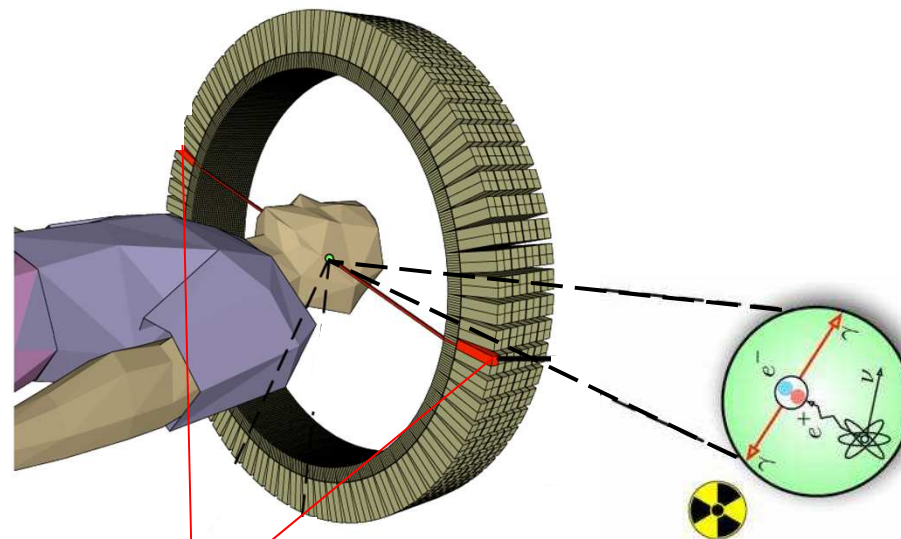
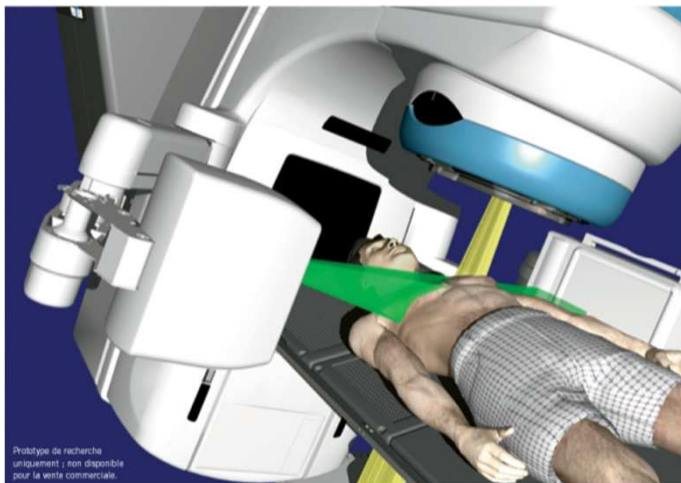
...on diverge :

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

Traitement du cancer par radiothérapie

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

cea



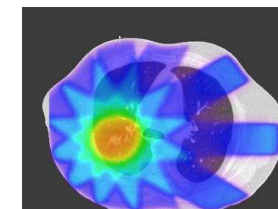
- Multifragmentation nucléaire du



- (^{11}C ^{15}O) Emetteur β^+ : Imagerie TEP



Dosimétrie in-vivo en ligne
Contrôle thérapeutique

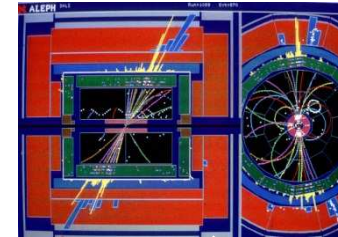


Simulation Monte Carlo : Principe



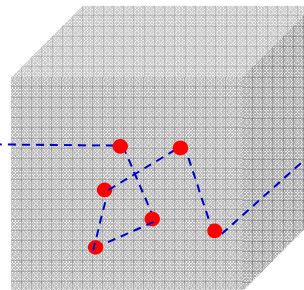
Modélisation des interactions particules / matière

Prise en compte du caractère non déterministe des ces processus physiques



• Particules

*Hadrons (proton ; neutron...)
Leptons (photon ; e^- ; e^+ ; μ^- ; μ^+ ...)
Noyaux....
Cinétique, conditions initiales...*



• Matériaux

*Propriétés atomique : Z , A, densité...
Description de la géométrie...*

• Interactions

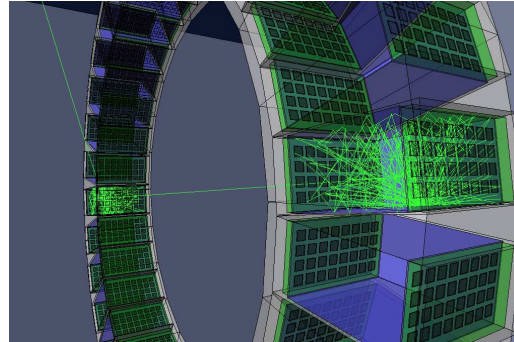
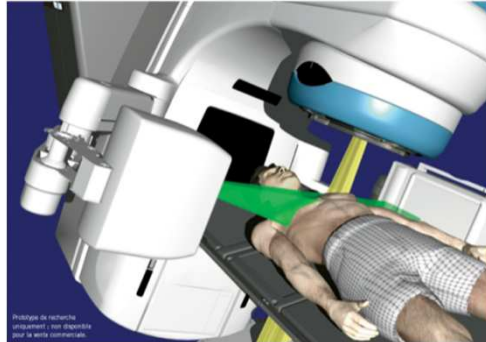
*Processus électromagnétiques
Processus hadroniques
Décroissance radioactive
.....
Tables de section efficace*



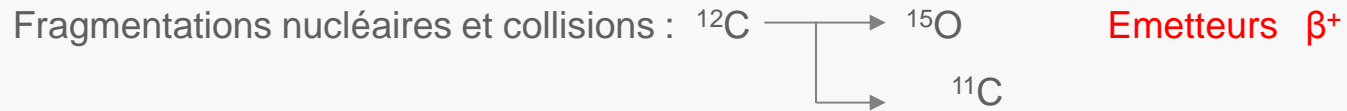
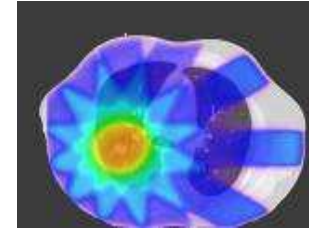
**Tirage aléatoire
ET
Evolution spatio-temporelle du système**

Simulation en radiothérapie

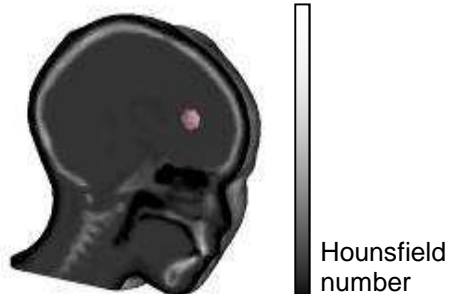
Une idée pour le contrôle thérapeutique en hadronthérapie : l'imagerie TEP



Dosimétrie in-vivo en ligne



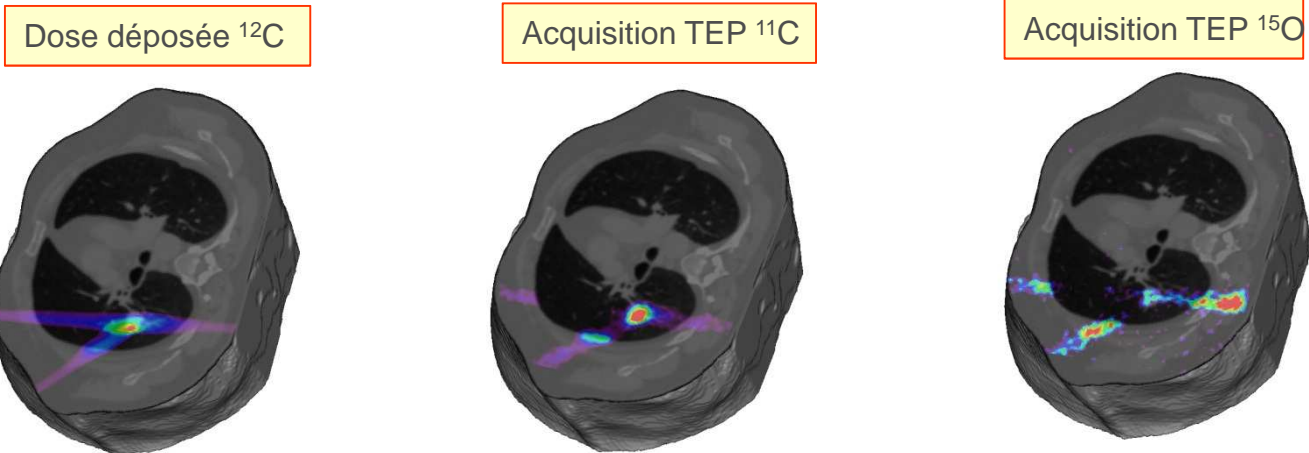
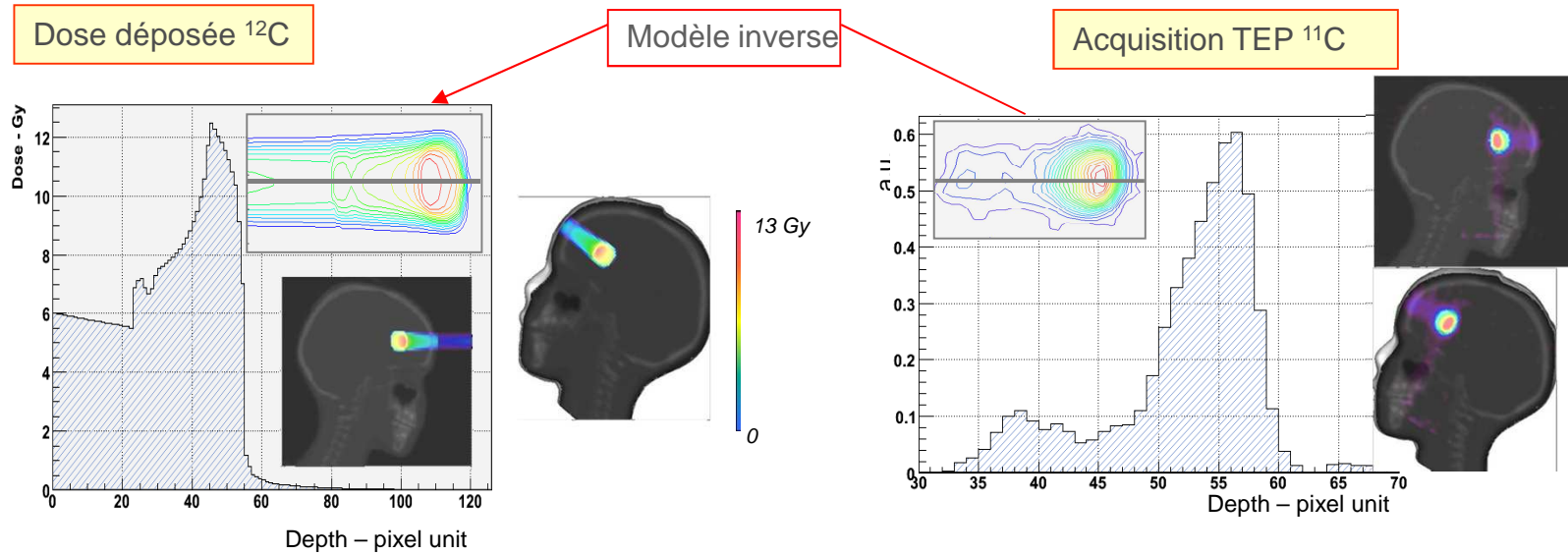
- Fantôme: CT scan
- Tumeur segmentée \varnothing 2 cm
- 1 faisceau - $9 \cdot 10^8$ ^{12}C



- Fantôme: CT scan 4D
- Tumeur réelle
- 3 faisceaux - 10^8 ^{12}C / faisceau



Hadronthérapie & Contrôle thérapeutique « en ligne »

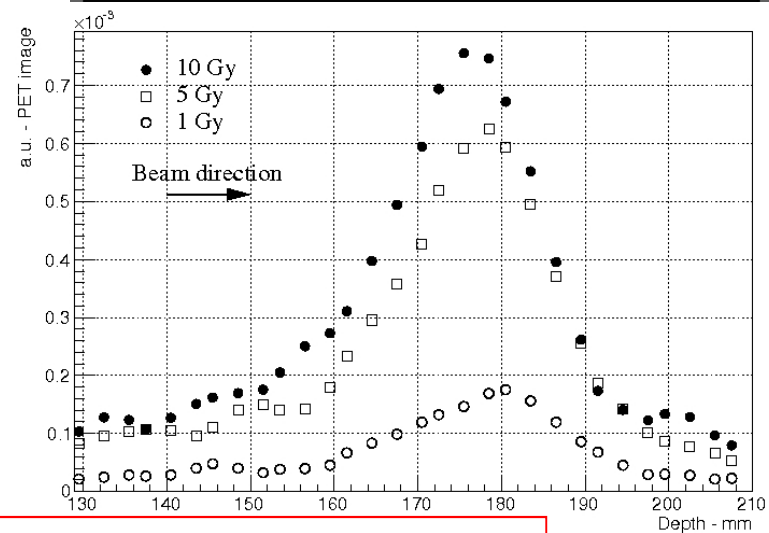
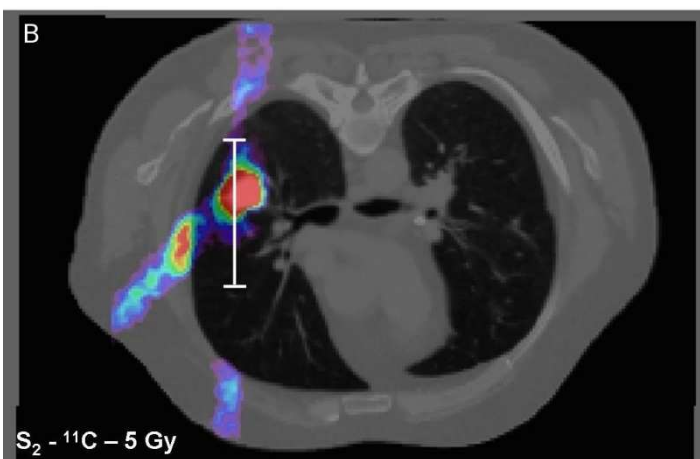
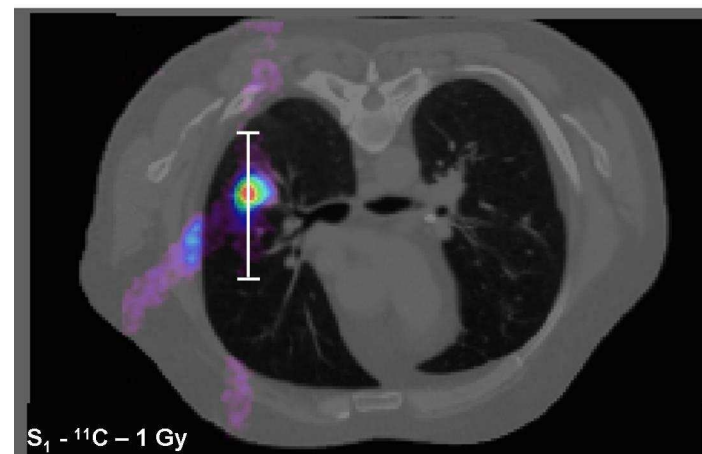
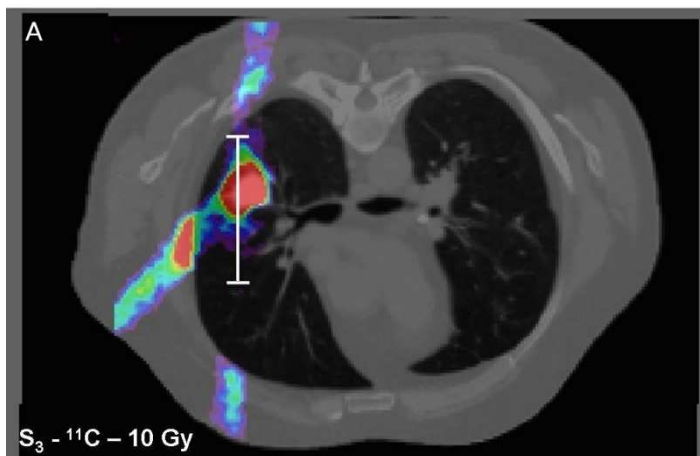


Etude du seuil en dose permettant une statistique minimale pour l'imagerie TEP :
 $Dose_{min} > 2 \text{ Gy}$

Examen réaliste en imagerie & Protocole d'irradiation réaliste
 ...de l'ordre de 50000 h CPU.....1 semaine sur 400 processeurs

Simulation en radiothérapie

cea



Incidence de la dose déposée en ^{12}C sur la quantification TEP ^{11}C

Pour conclure...



◆ Intérêts scientifiques de la pluridisciplinarité

