

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

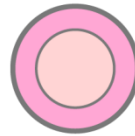
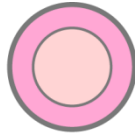
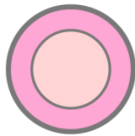
Le cancer : principe en quelques transparents...

Définition :

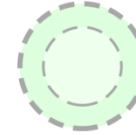
Maladie provoquée par des anomalies génomiques survenant au sein des cellules d'un individu et dont l'évolution maligne résulte d'une dissémination à tout l'organisme

Perte du contrôle de la croissance

Normal



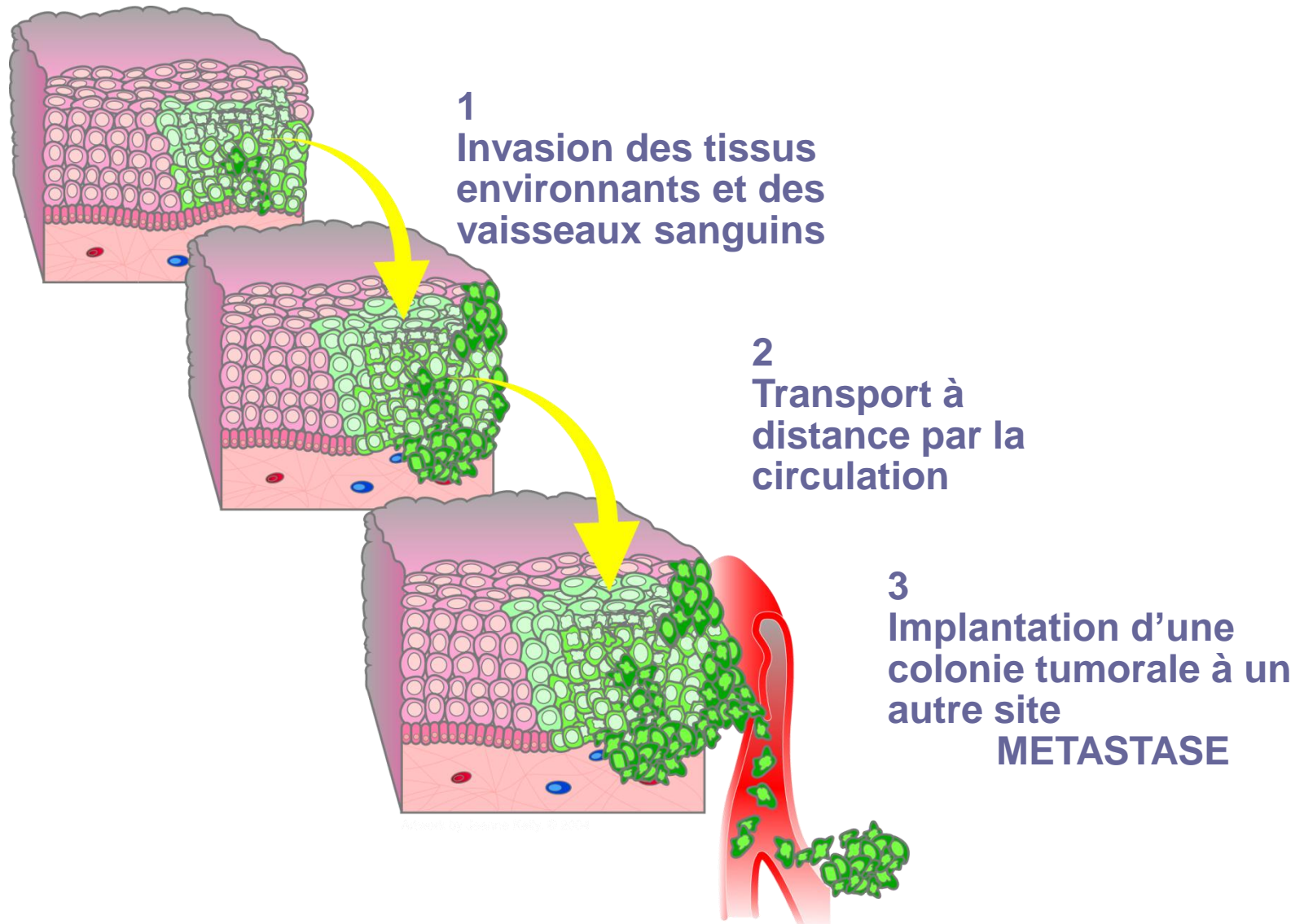
Absence de réparation



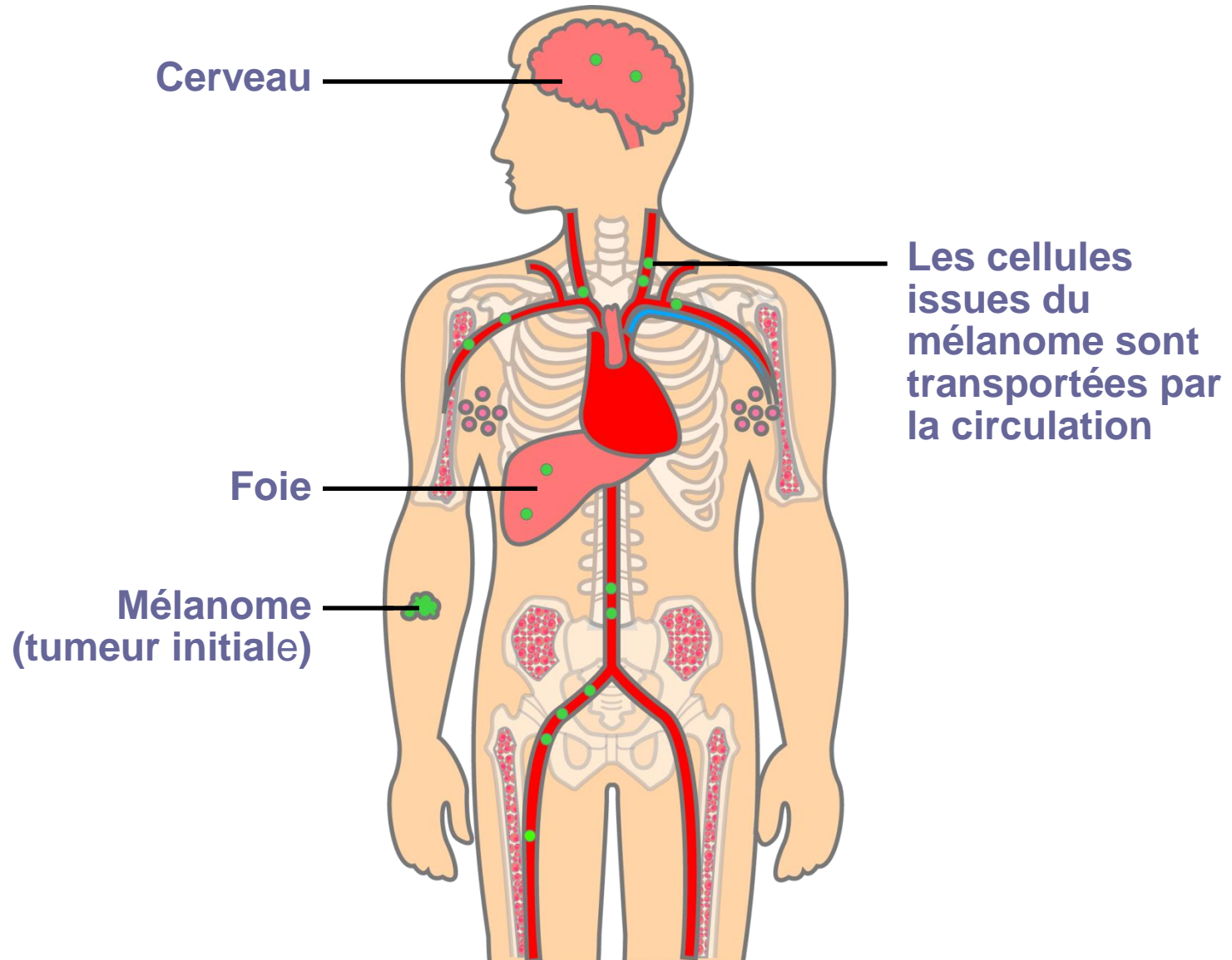
Suicide ou Apoptose



Etapes de la cancérisation



Pourquoi le cancer est malin

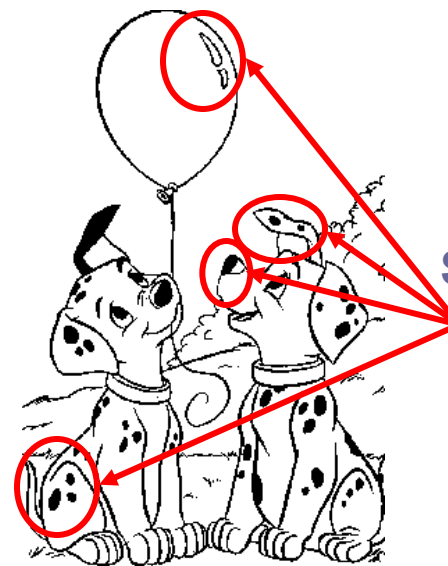


Quelles observables pour l'imagerie du cancer ?

Obtenir une image des différences entre cellules normales et cancéreuses



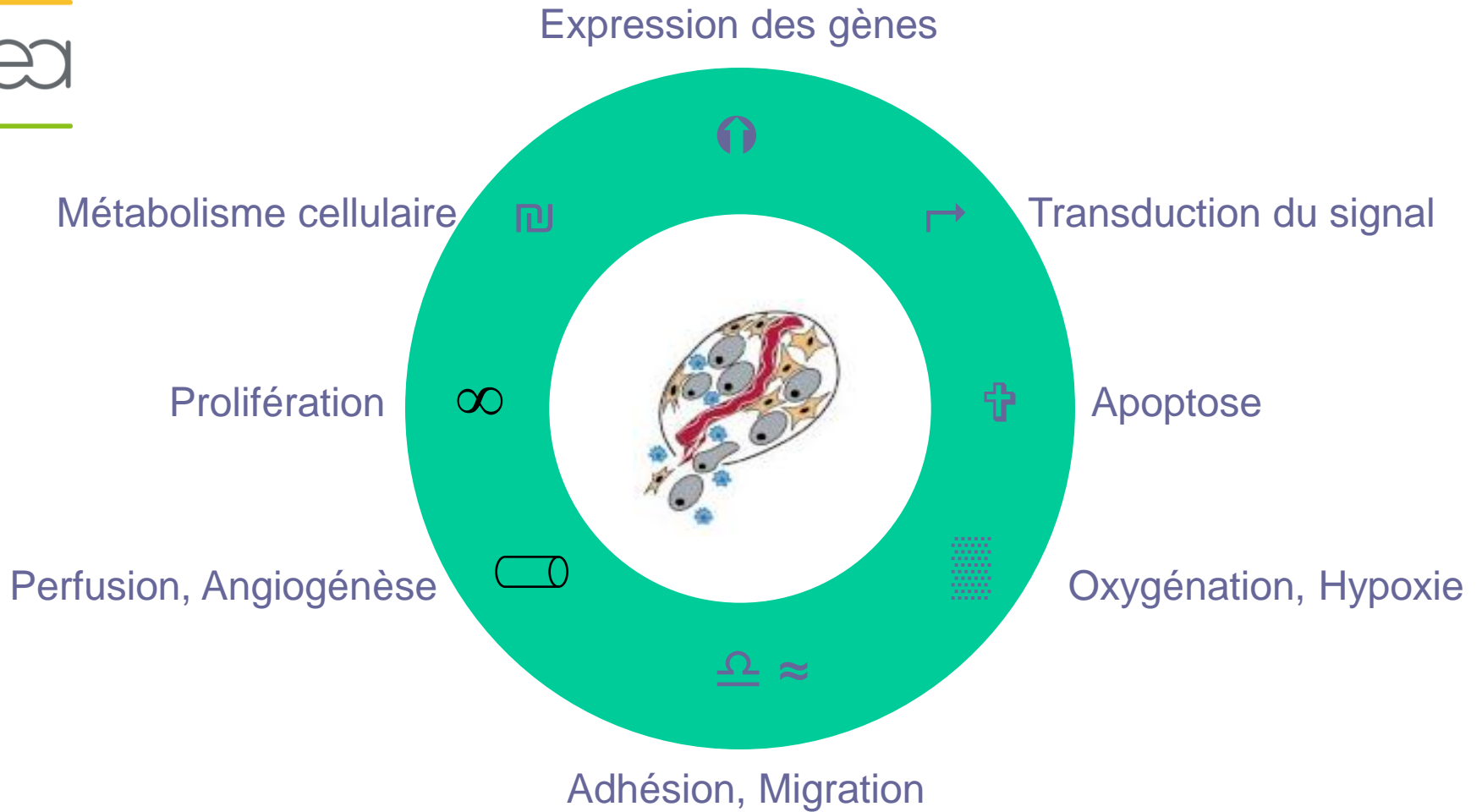
Normal



Cancer

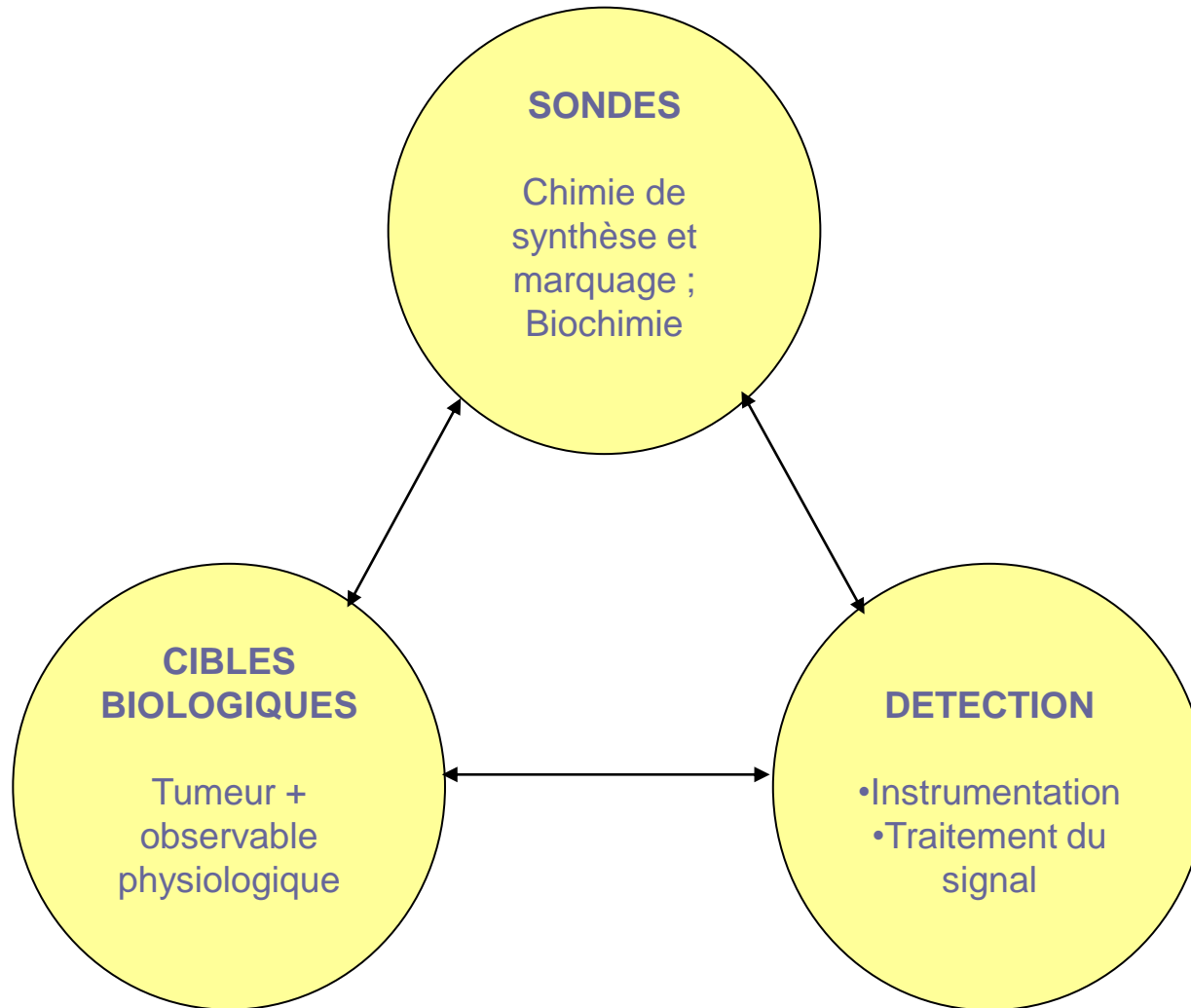
Spécifique des
cellules
cancéreuses

Anomalies moléculaires et physiologiques des cancers



Systeme d'imagerie : une certaine feuille de route !

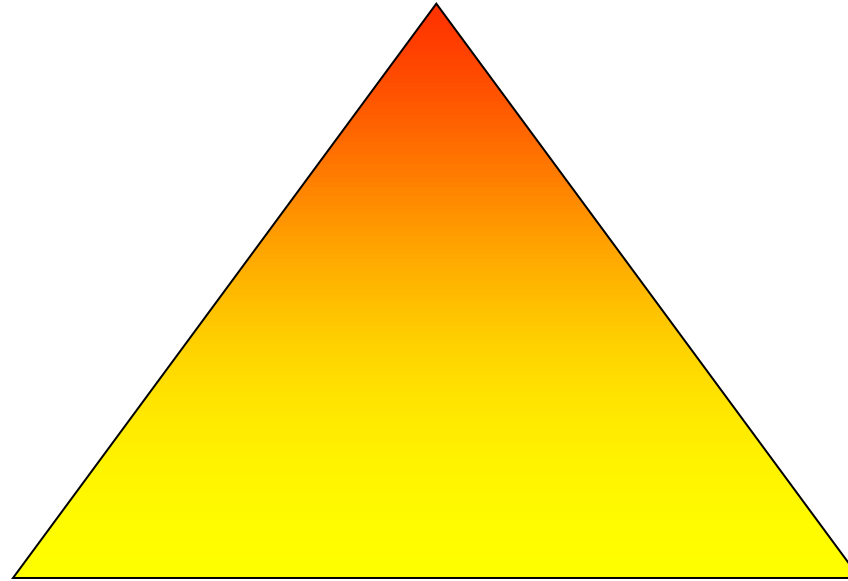
L'imagerie moléculaire



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

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

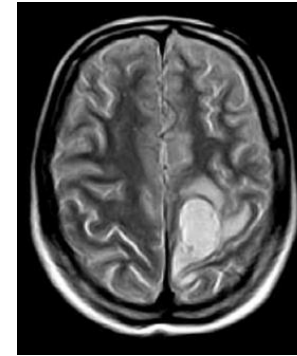
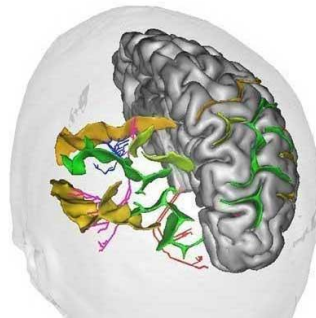
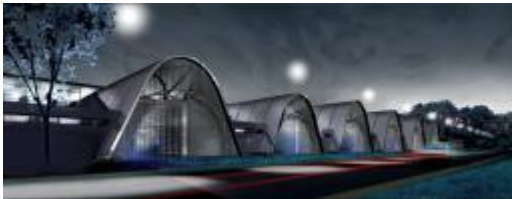


Un premier panel de technique d'imagerie !

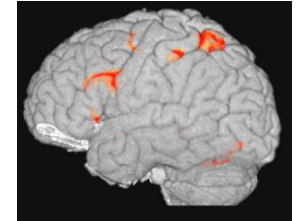
L'IRM : imagerie du proton



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



Métastase cérébrale

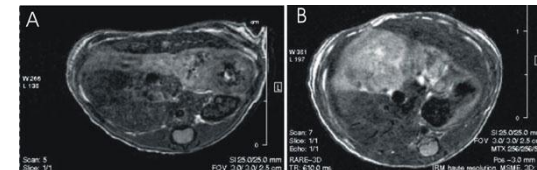
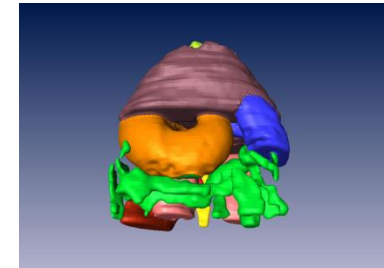


*Activation cérébrale
Compréhension verbale*



*Localisation de tumeur
digestive chez la souris*

MRI 3T



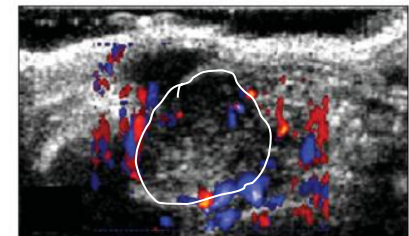
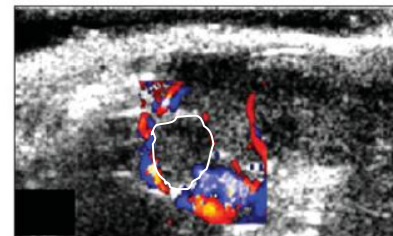
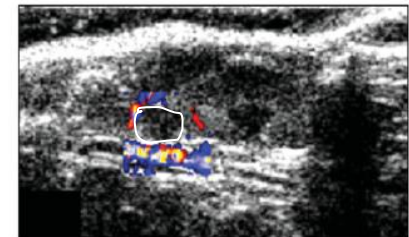
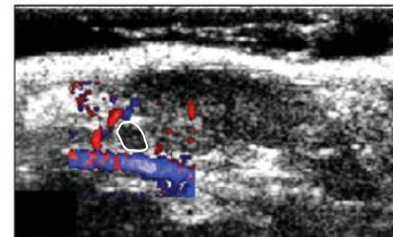
L'ultrasonographie



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



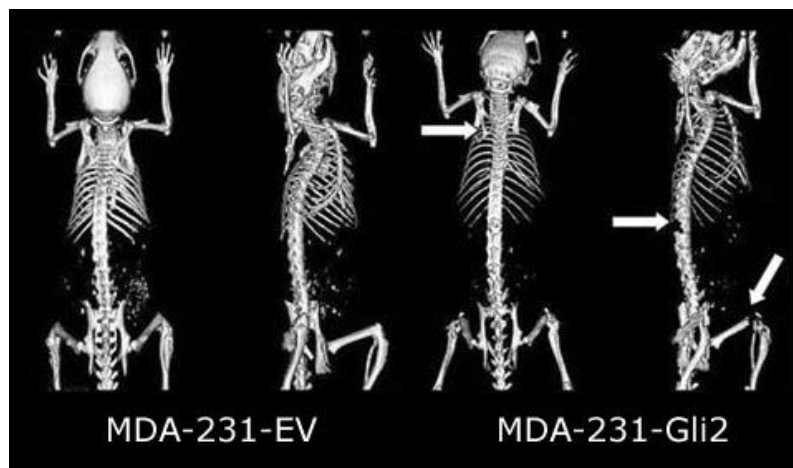
Caractérisation de l'angiogénèse in vivo sur un modèle orthotopique de tumeur de la surrenale chez la souris (S. Lavisse IGR/CEA)



Densitométrie aux rayons X

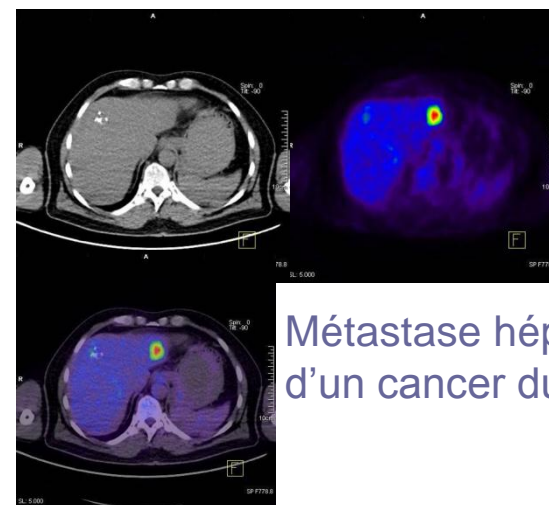


- Imagerie anatomique
- Radiographie classique
- Scanner X (TDM / CT)



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

-

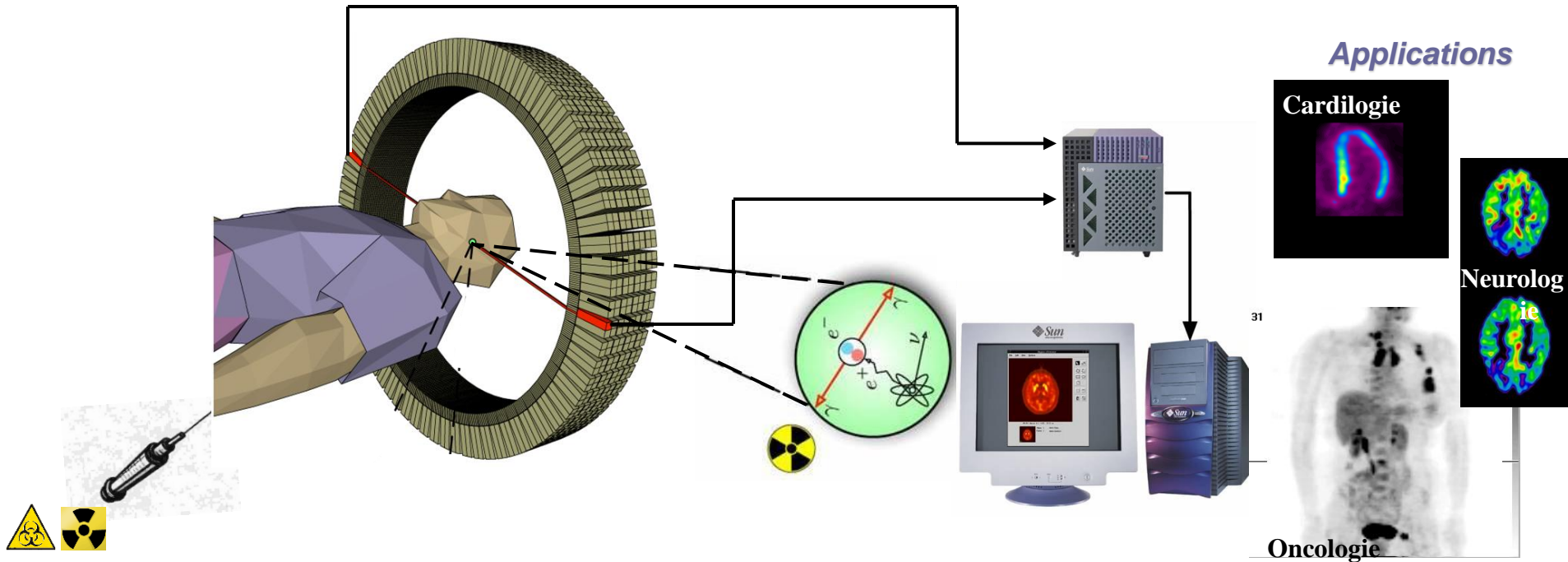
Imagerie & radiothérapie

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



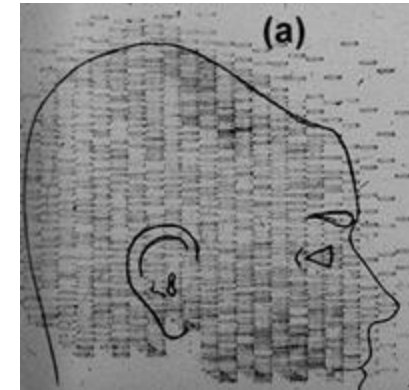
1952 : Premier appareil clinique d'imagerie à positon



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.

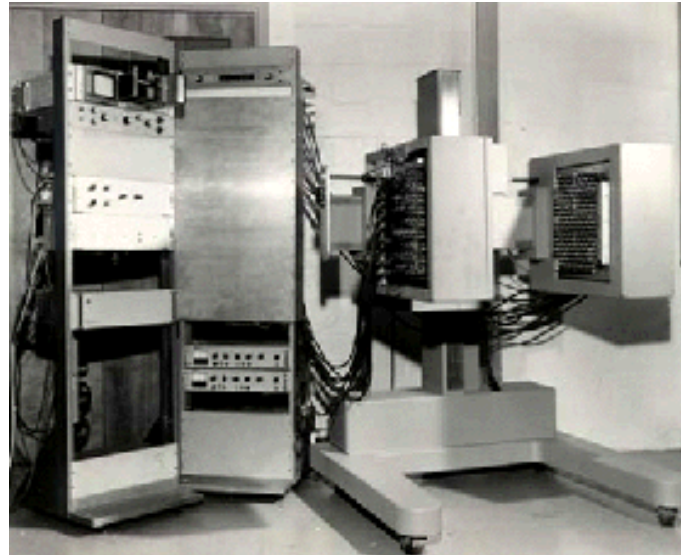
1971 : Tomographie TEP assistée par ordinateur

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



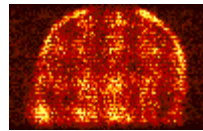
radio-isotope
production
cyclotron



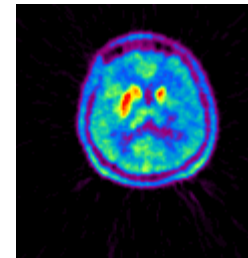
radiotracer
synthesis



Injection
to a patient



Acquisition



Quantification
&
Reconstruction

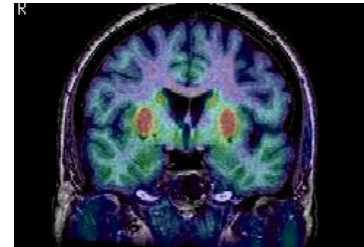
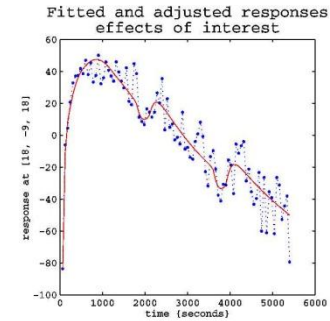


image
processing



analysis

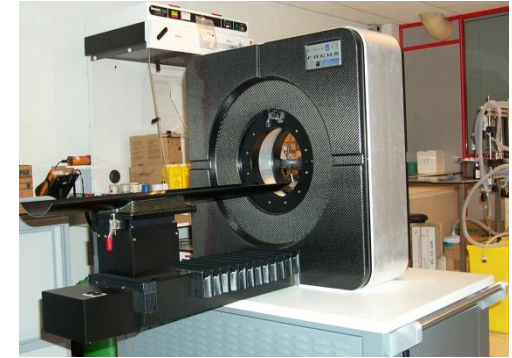
Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle



HR+



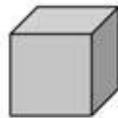
HRRT



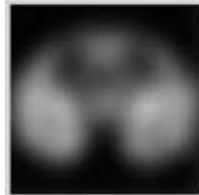
microPET Focus



HR+ (1995)



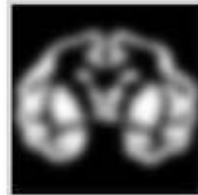
64 mm³



microPET I (1997)



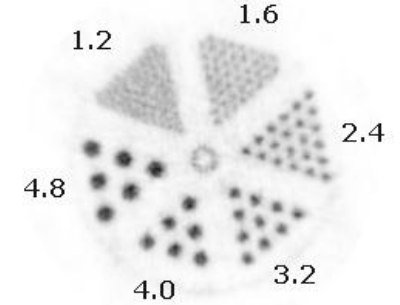
8 mm³



microPET II (2003)



1 mm³



Auroradiography



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+

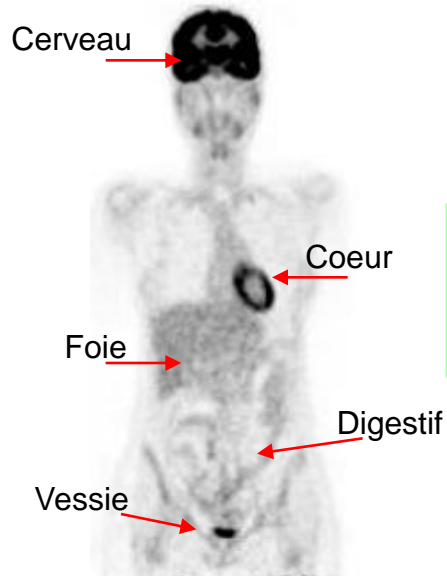


Human
390 MBq

Imagerie nucléaire et cancérologie

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

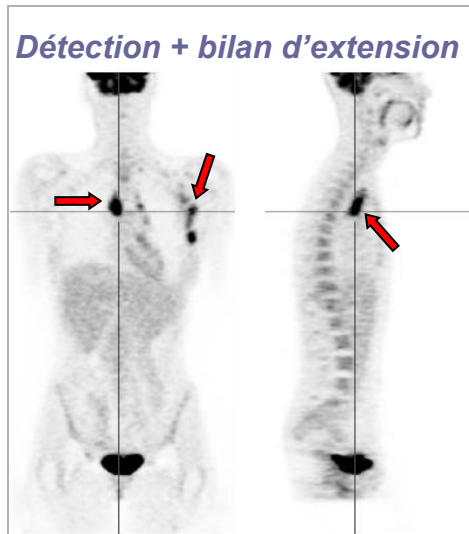
- Technique non invasive ... Imagerie
- Trouver une observable biochimique qui signe la malignité cellulaire ... métabolisme du glucose
- Accès à un bilan d'extension : tumeur principale + extensions métastatiques
- Suivi thérapeutique : répétition dans le temps de l'examen



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

Imagerie nucléaire et cancérologie

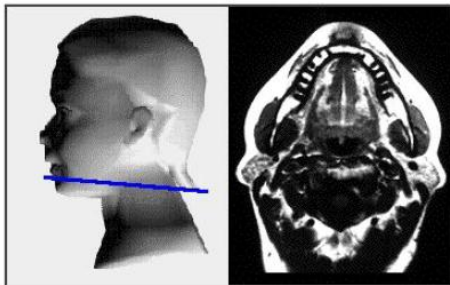
❑ Cancer pulmonaire métastatique



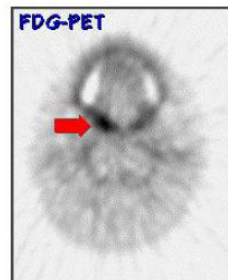
Évaluation
du traitement



❑ Cancer de la langue

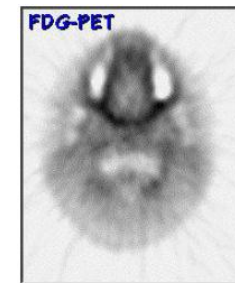


IRM négative



*PET positive :
Hypermétabolisme local*

Évaluation
du traitement



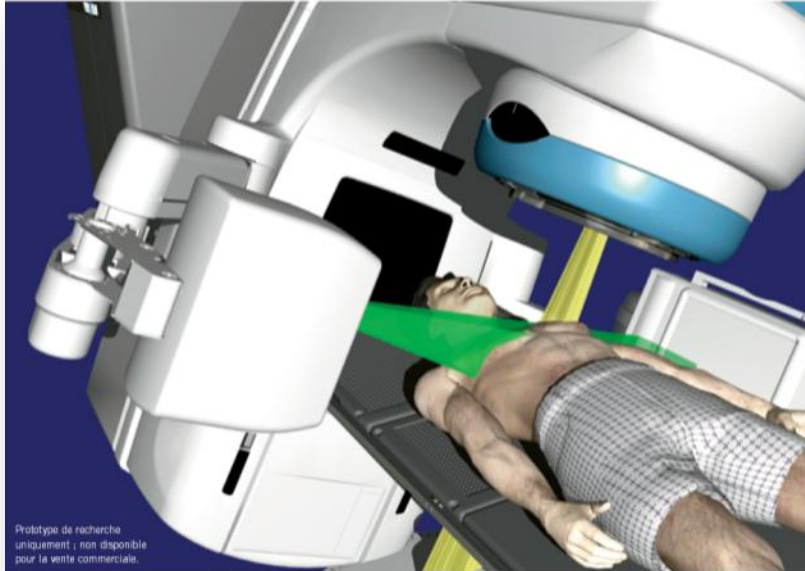
*Après 10 semaines de radiothérapie :
Restauration de la symétrie de captation*

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)



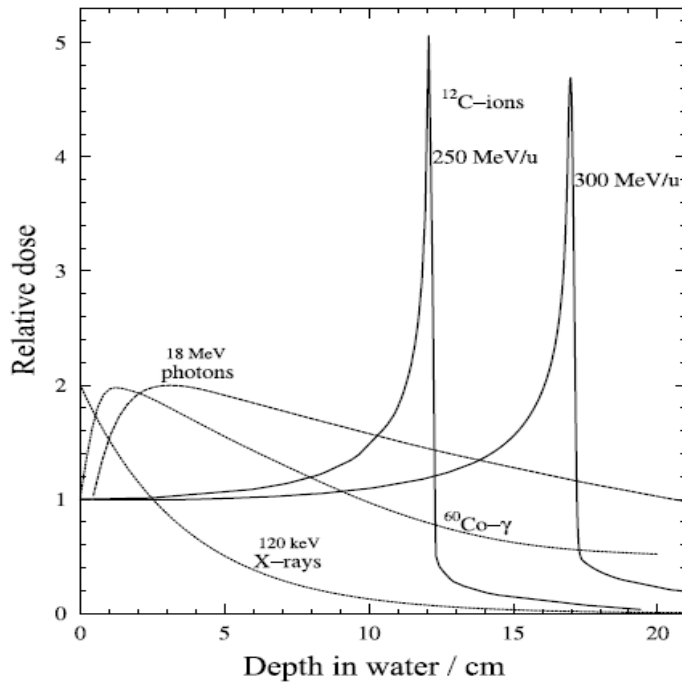
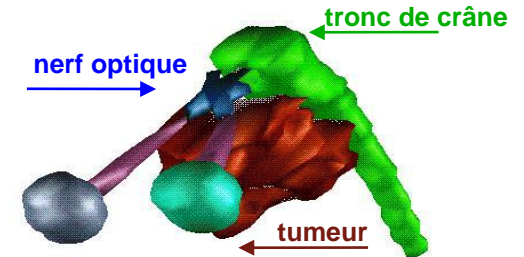
Cyclo/Synchro-tron
(faisceau de carbone)

Traitement du cancer par radiothérapie

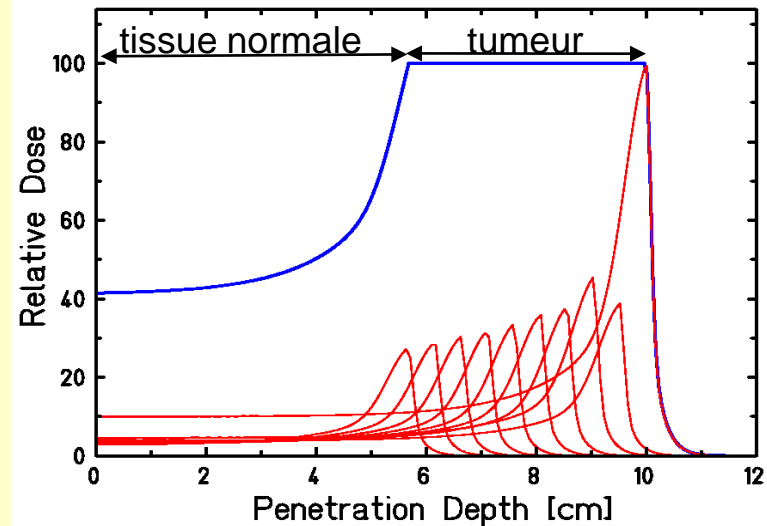
Hadronthérapie : Efficacité balistique des ions lourds



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

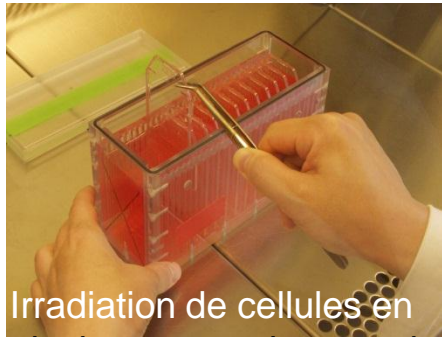


Dépôt de dose au volume de la tumeur :
Modulation du pic de Bragg



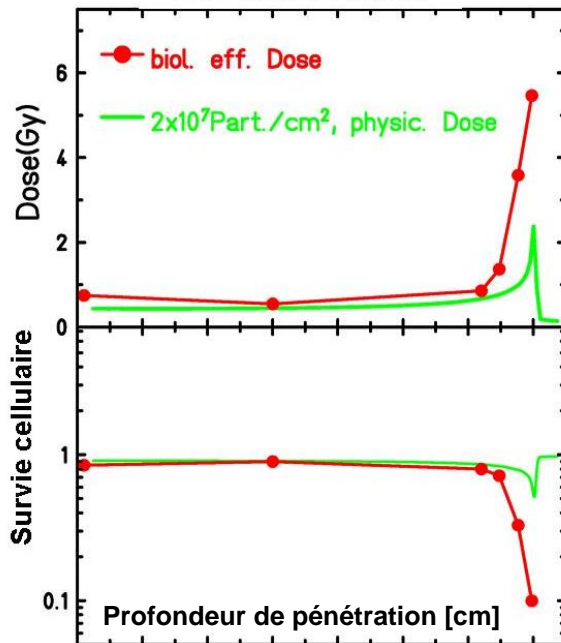
Traitement du cancer par radiothérapie

Hadronthérapie : Efficacité biologique des ions lourds



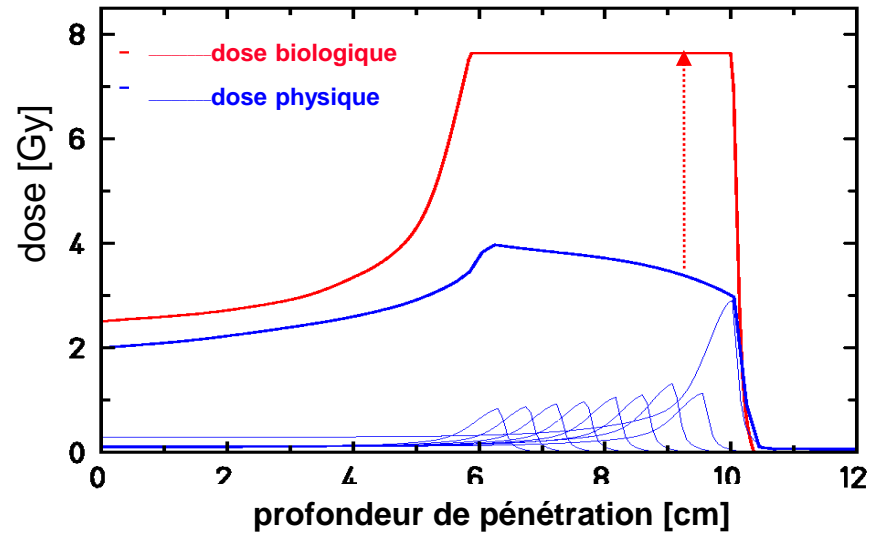
Irradiation de cellules en plusieurs couches contigues

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



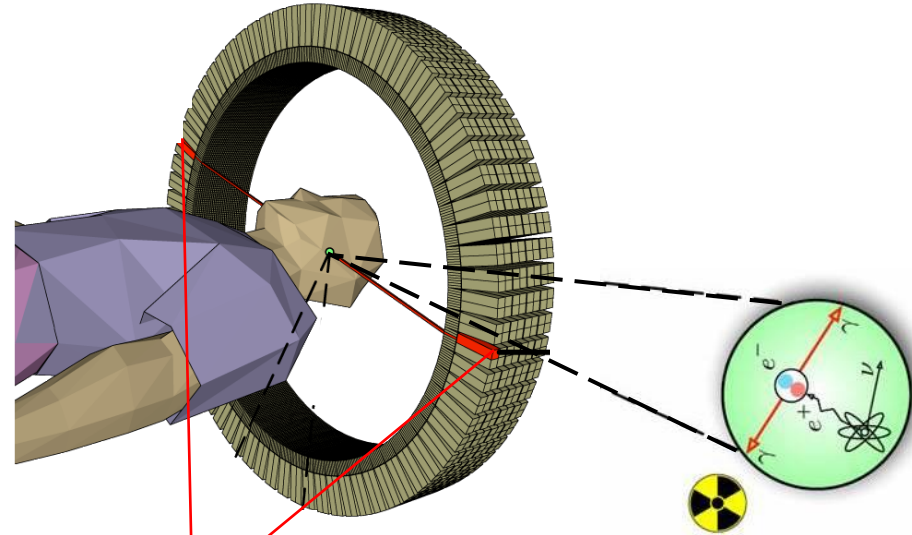
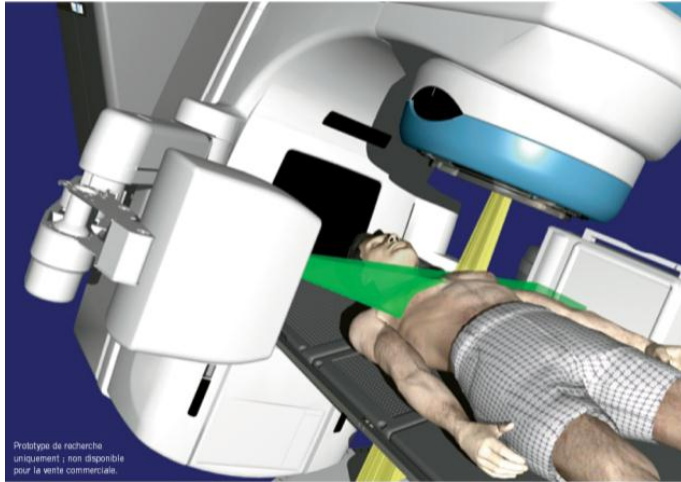
...on diverge :

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

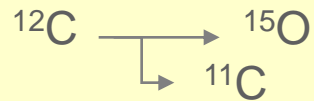
Traitement du cancer par radiothérapie

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

cea



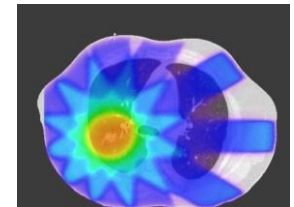
- Multifragmentation nucléaire du



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



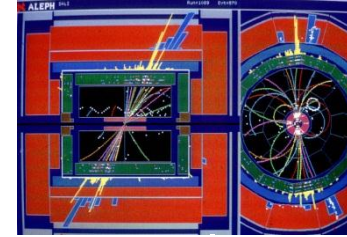
Dosimétrie in-vivo en ligne
Contrôle thérapeutique



Simulation Monte Carlo : Principe

Modélisation des interactions particules / matière

Prise en compte du caractère non déterministe des ces processus physiques

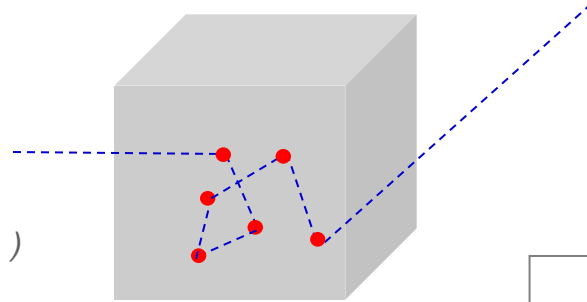


• Interactions

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

• Particules

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



• Matériaux

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

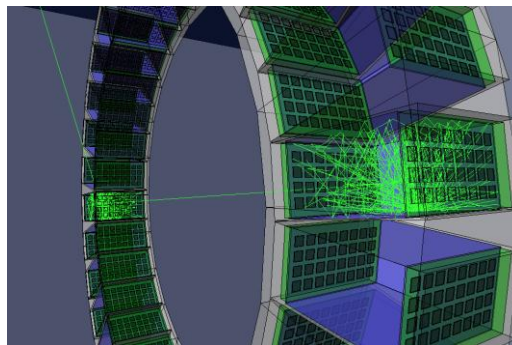
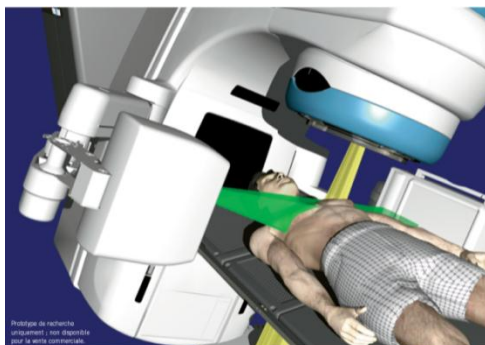


Tirage aléatoire
ET

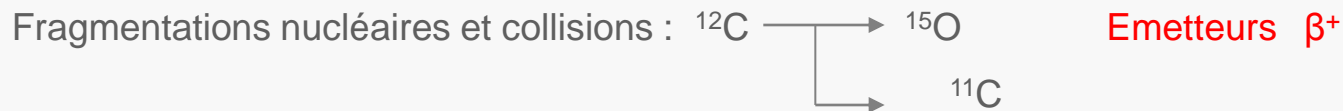
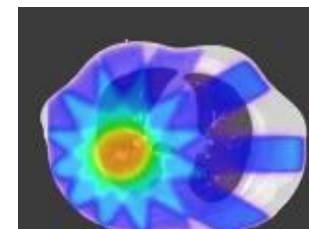
Evolution spatio-temporelle du système

Simulation en radiothérapie

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



Dosimétrie in-vivo en ligne

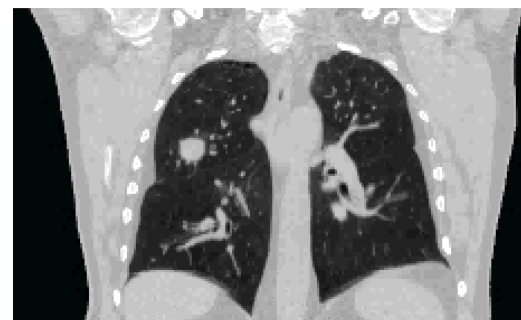


- Fantôme: CT scan
- Tumeur segmentée \varnothing 2 cm
- 1 faisceau - $9 \cdot 10^8$ ^{12}C



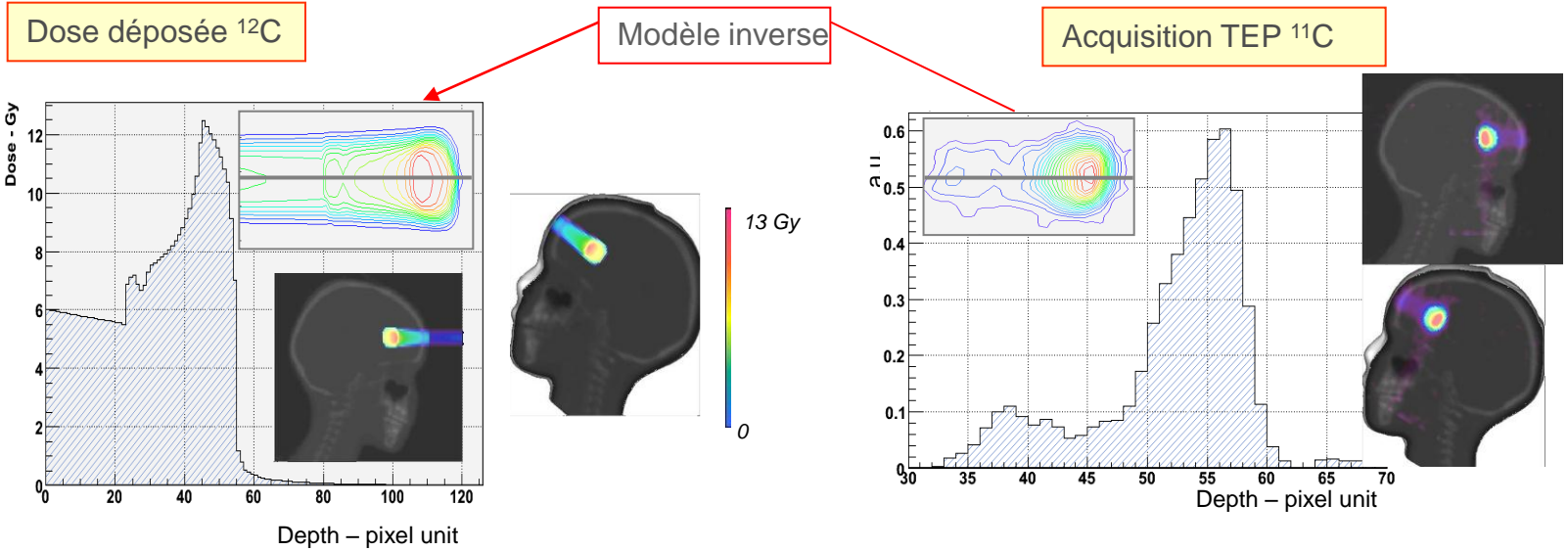
Hounsfield number

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



Hounsfield number

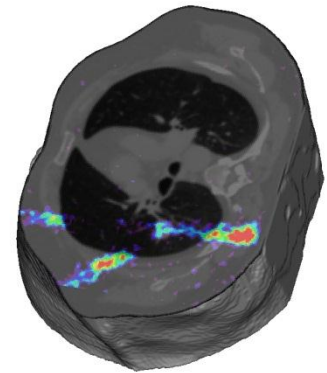
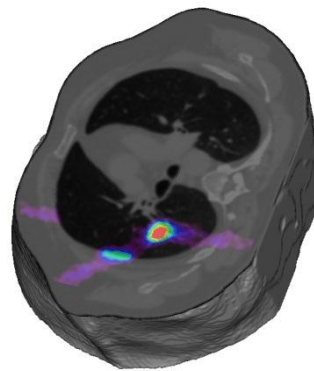
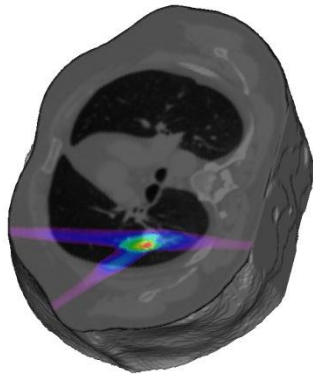
Hadronthérapie & Contrôle thérapeutique « en ligne »



Dose déposée ^{12}C

Acquisition TEP ^{11}C

Acquisition TEP ^{15}O

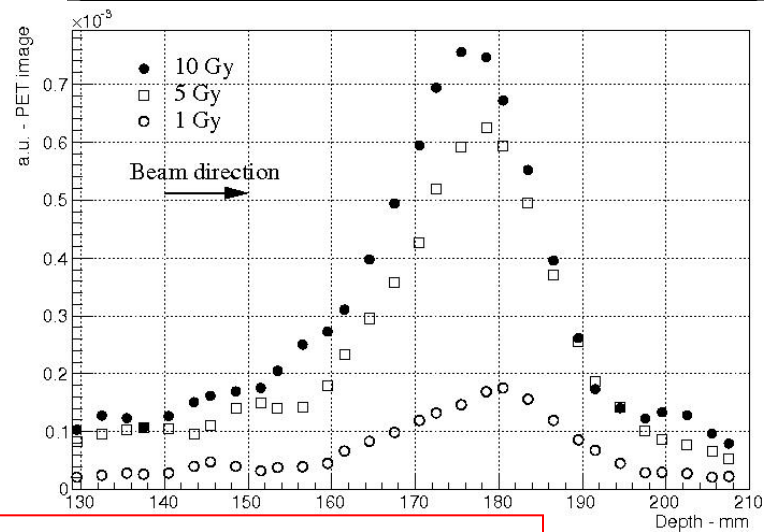
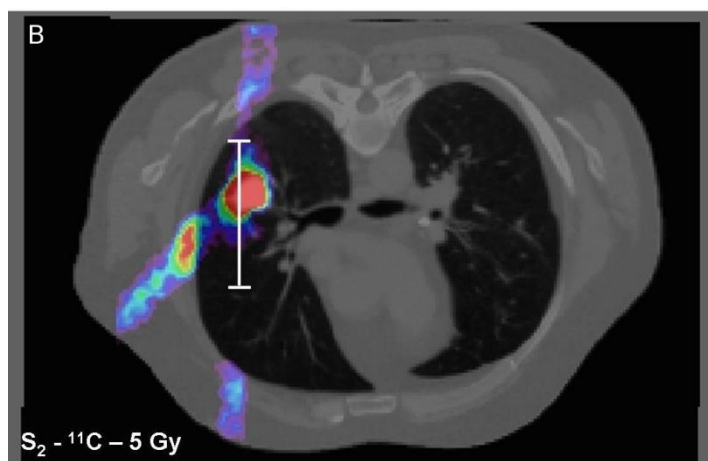
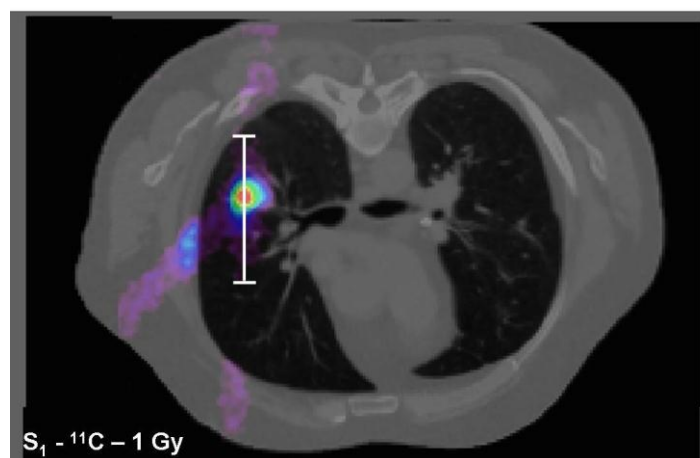
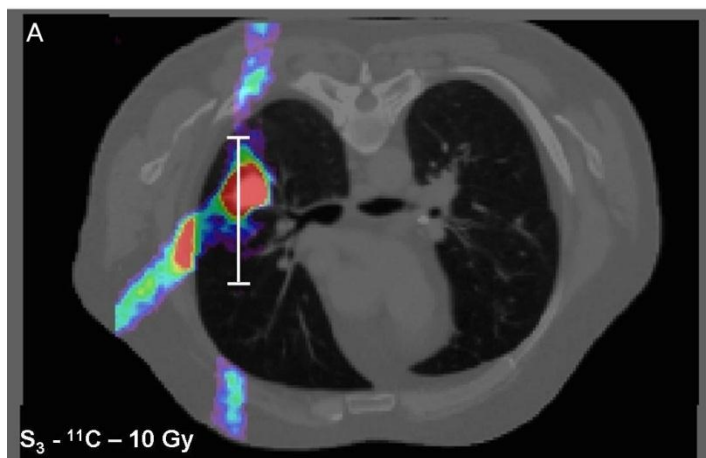


Etude du seuil en dose permettant une statistique minimale pour l'imagerie TEP :

$$Dose_{min} > 2 \text{ Gy}$$

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

Simulation en radiothérapie



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

Pour conclure...

◆ Intérêts scientifiques de la pluridisciplinarité

