

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

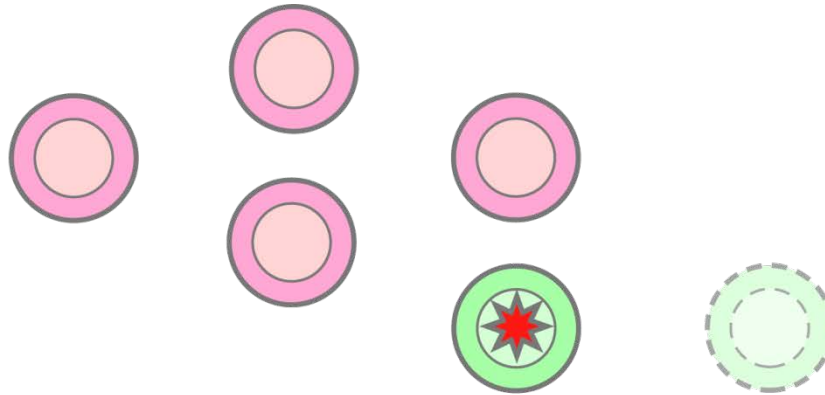
Le cancer : principe en quelques transparents...

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

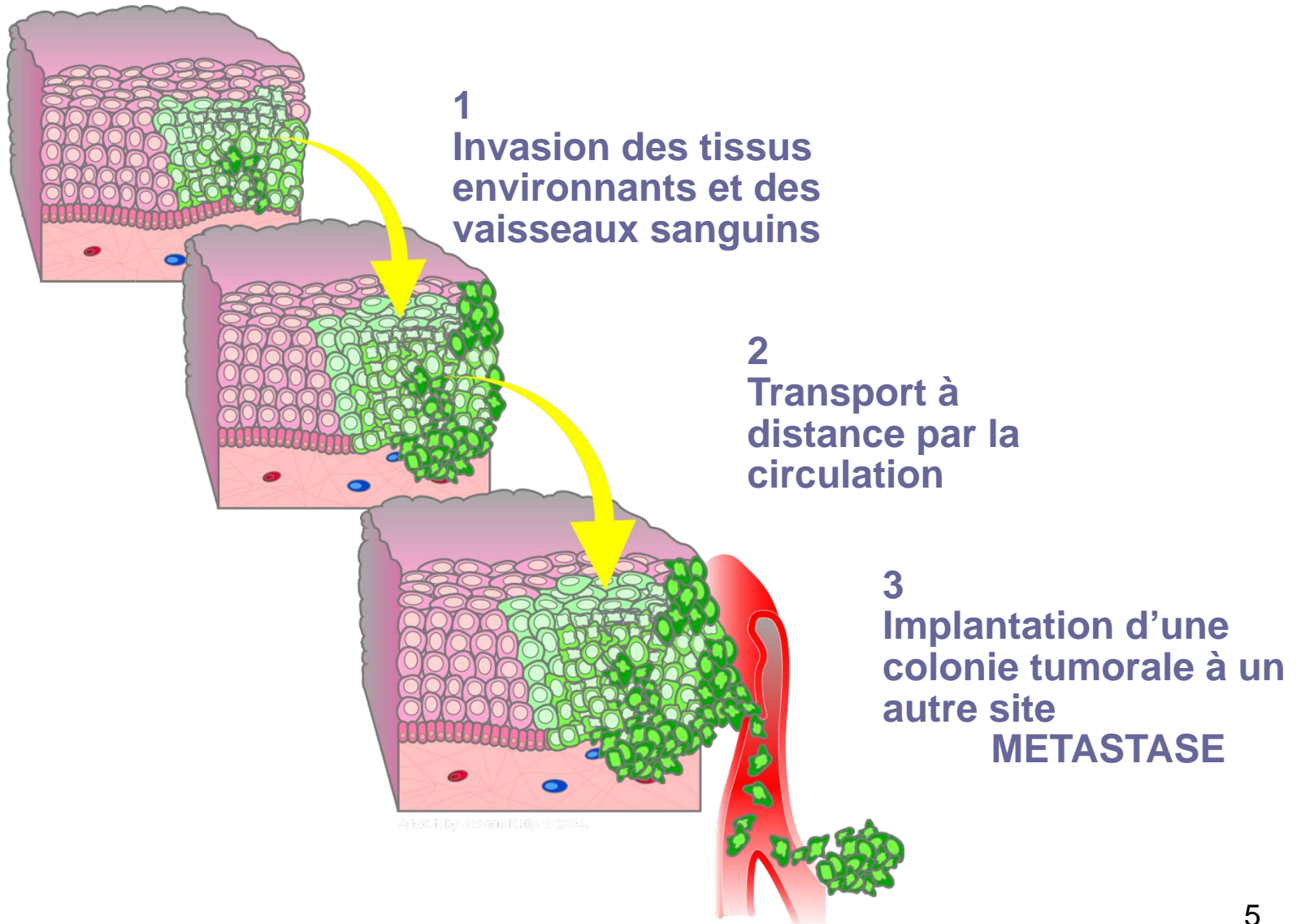
Perte du contrôle de la croissance

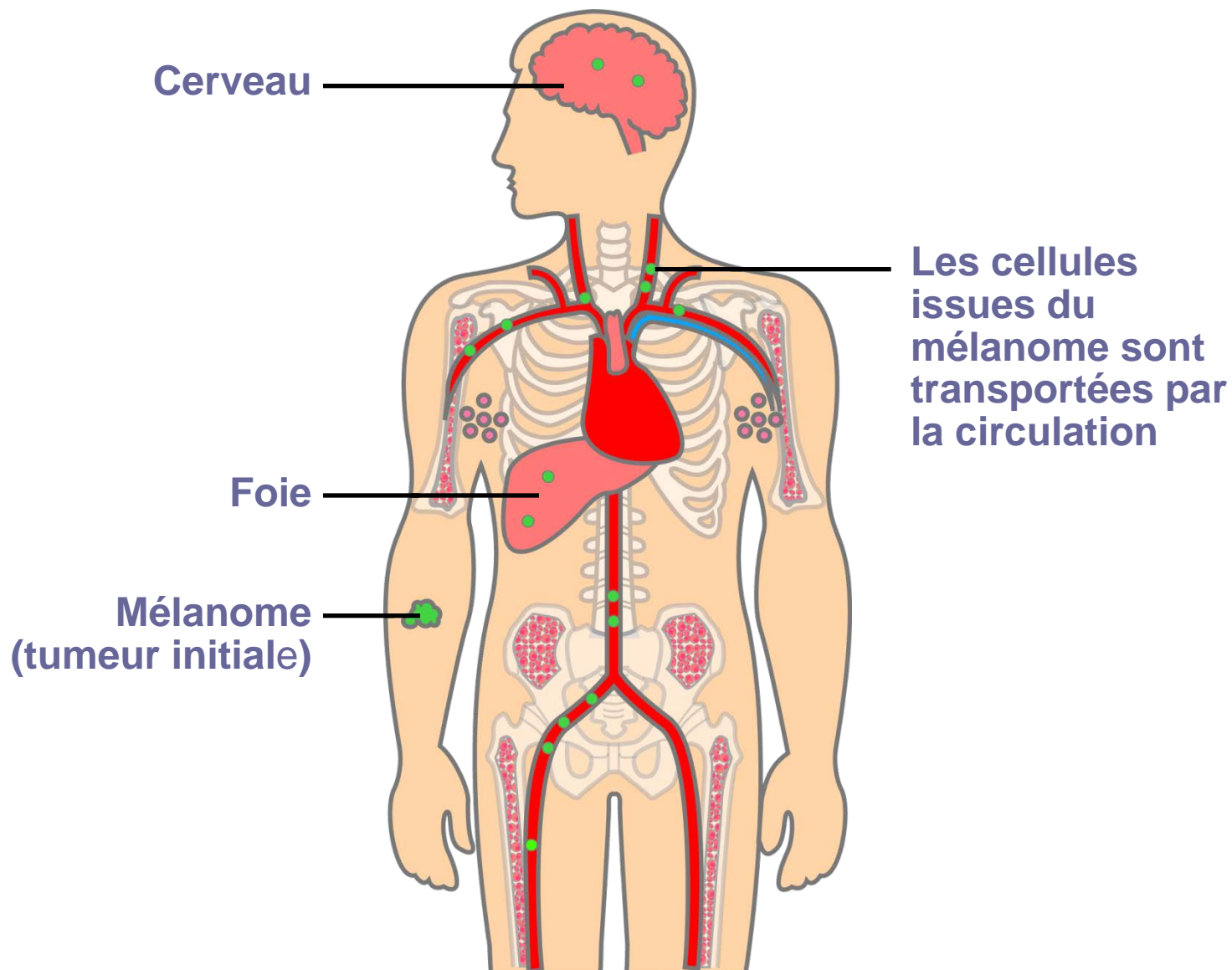
Normal



Absence de
réparation

Suicide ou Apoptose



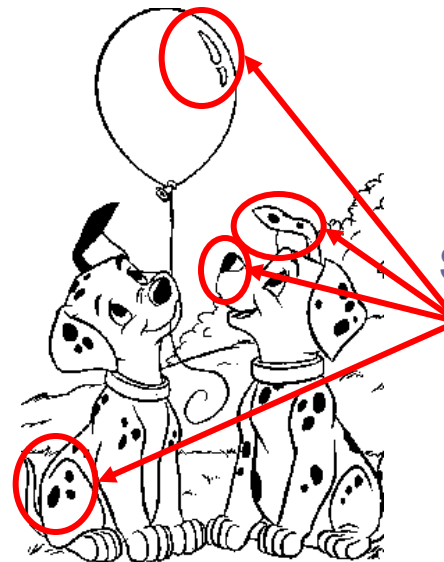


Quelles observables pour l'imagerie du cancer ?

Obtenir une image des différences entre cellules normales et cancéreuses



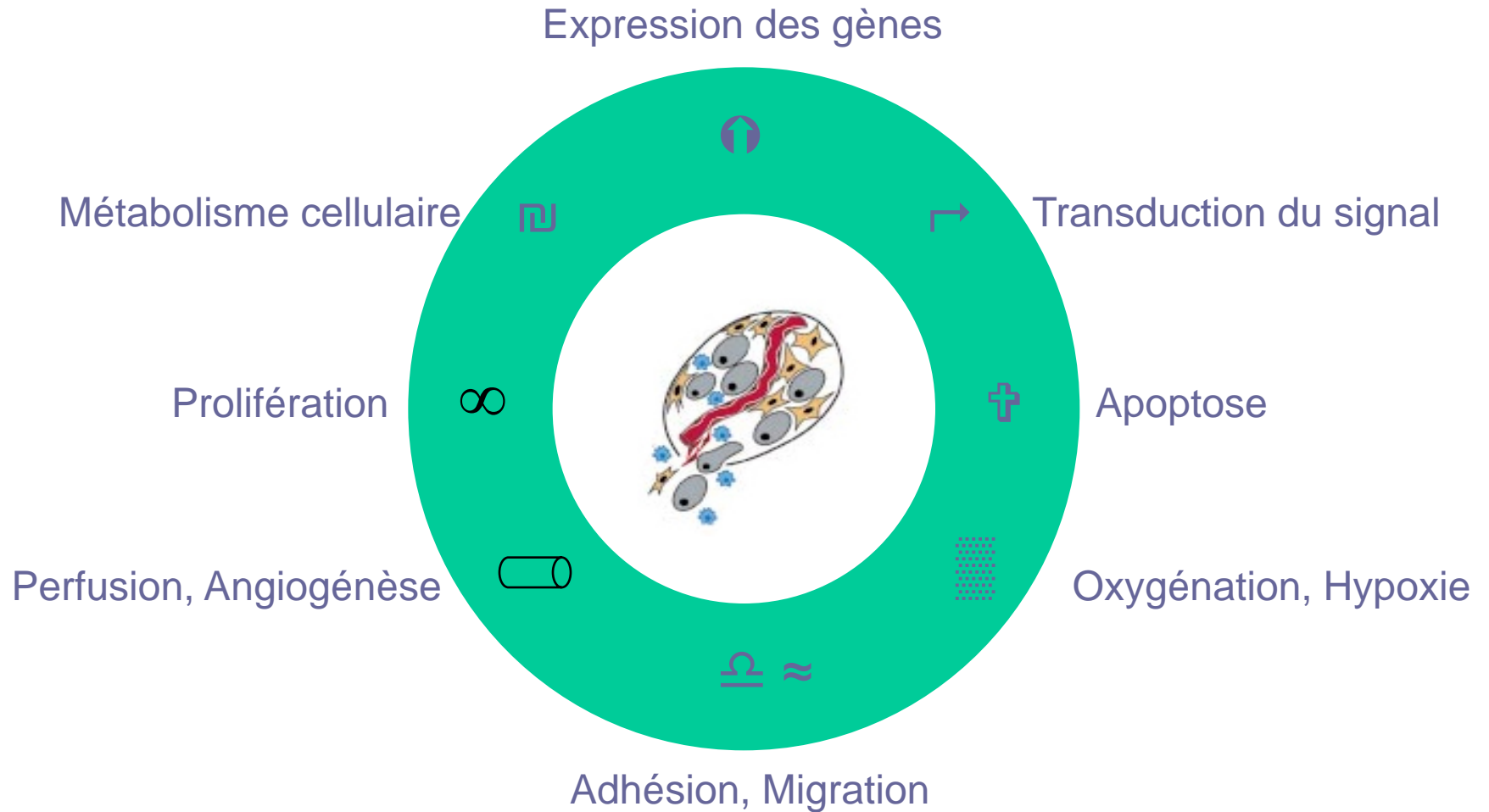
Normal



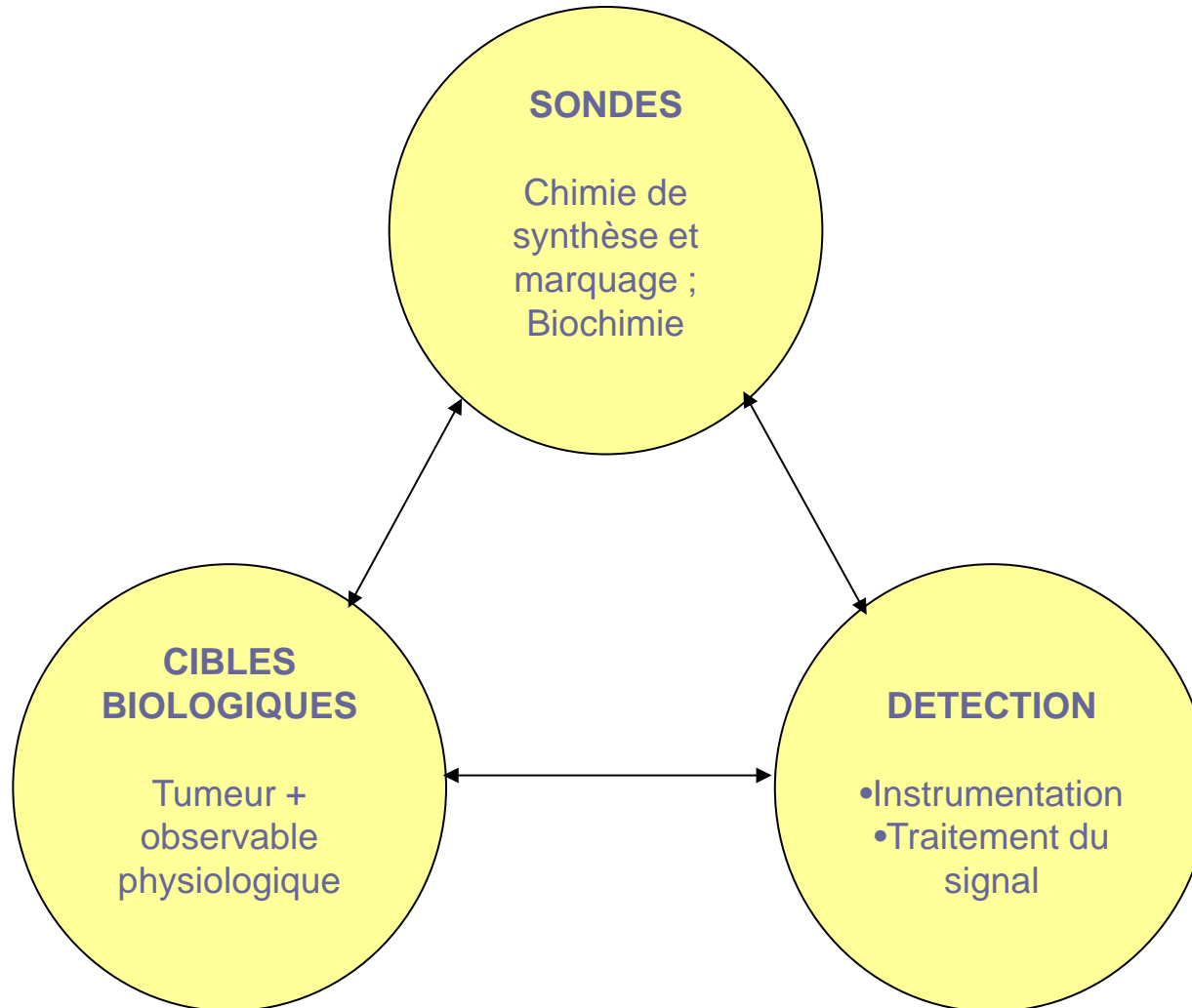
Cancer

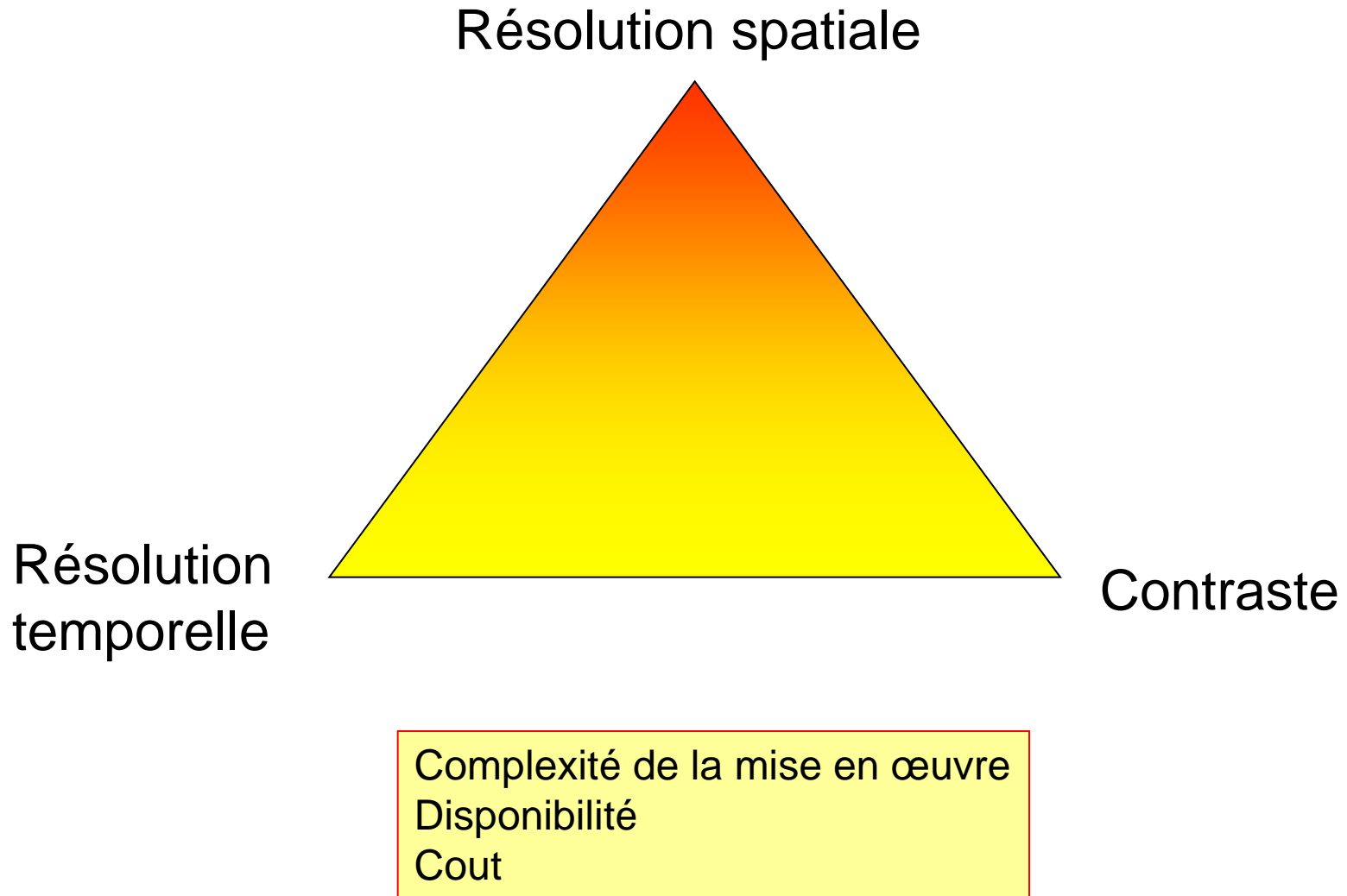
Spécifique des
cellules
cancéreuses

Anomalies moléculaires et physiologiques des cancers



Systeme d'imagerie : une certaine feuille de route !





Fonctionnelle

Morphologique

Champ Électrique :
Électroencéphalogramme

Champ Magnétique :
Magnéto-encéphalogramme

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

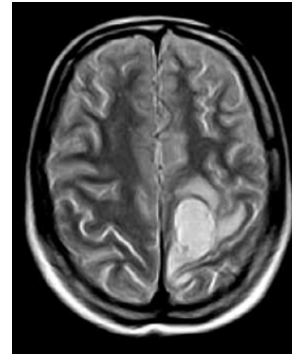
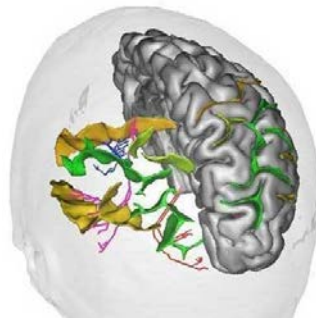
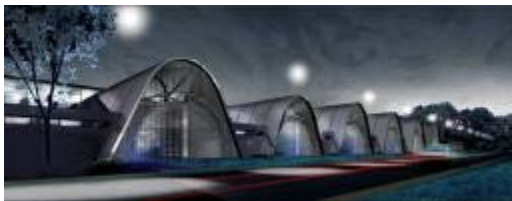
Ultra sons :
Échographie

Densité de protons :
Imagerie par Résonance Magnétique IRM

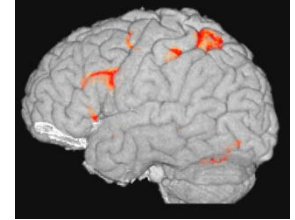
Rayons X :
Tomodensitométrie par Rayons X

Un premier panel de technique d'imagerie !

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



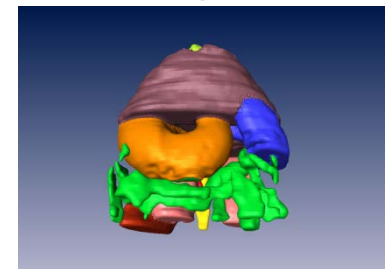
Métastase cérébrale



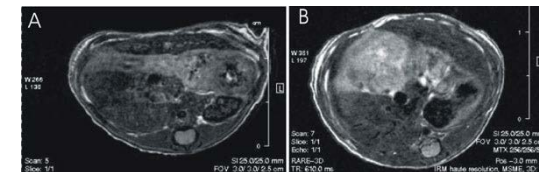
*Activation cérébrale
Compréhension verbale*



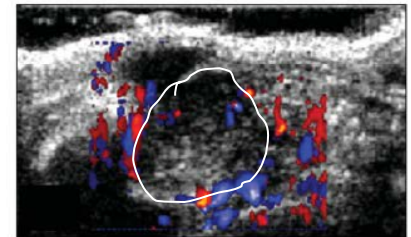
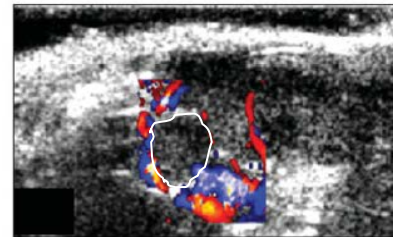
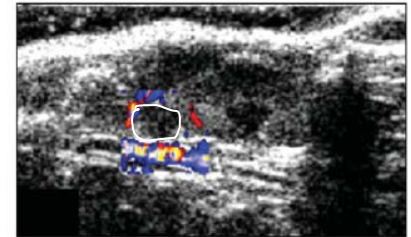
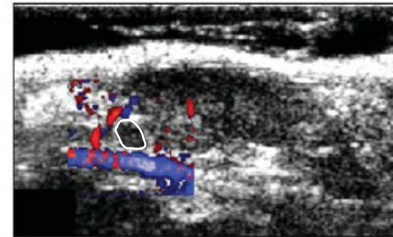
*Localisation de tumeur
digestive chez le
rongeur*



MRI 3T



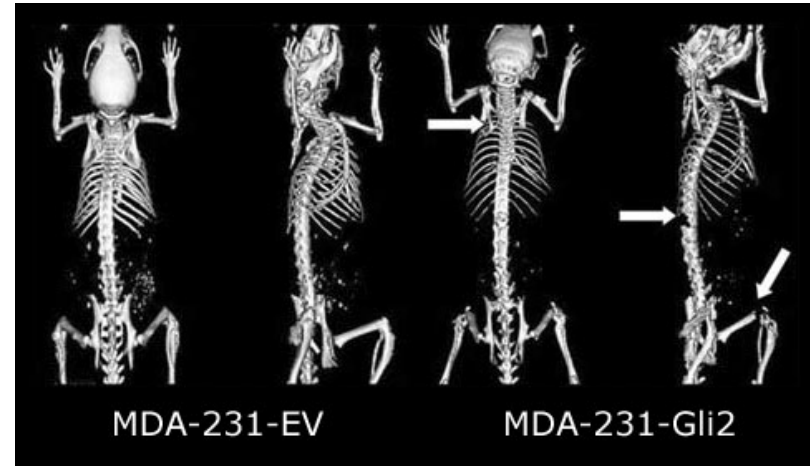
- Imagerie anatomique
- Imagerie fonctionnelle Doppler
- Imagerie dynamique
- Difficile d'interprétation, non quantitative
- Agent de contraste



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

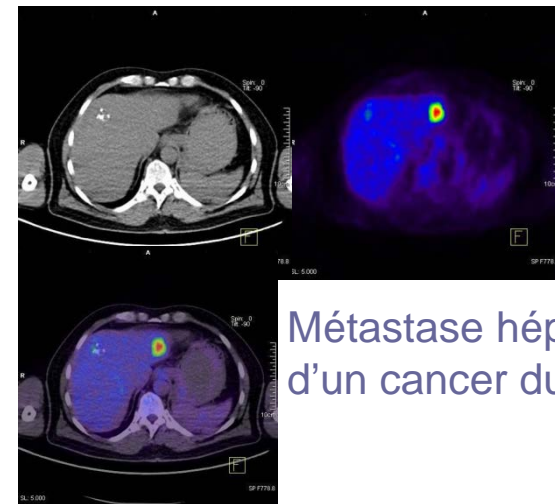


- Imagerie anatomique
- Radiographie classique
- Scanner X (TDM / CT)



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

Applications limitées
contraste tissulaire
utilisation d'agent de contraste



Métastase hépatique
d'un cancer du colon

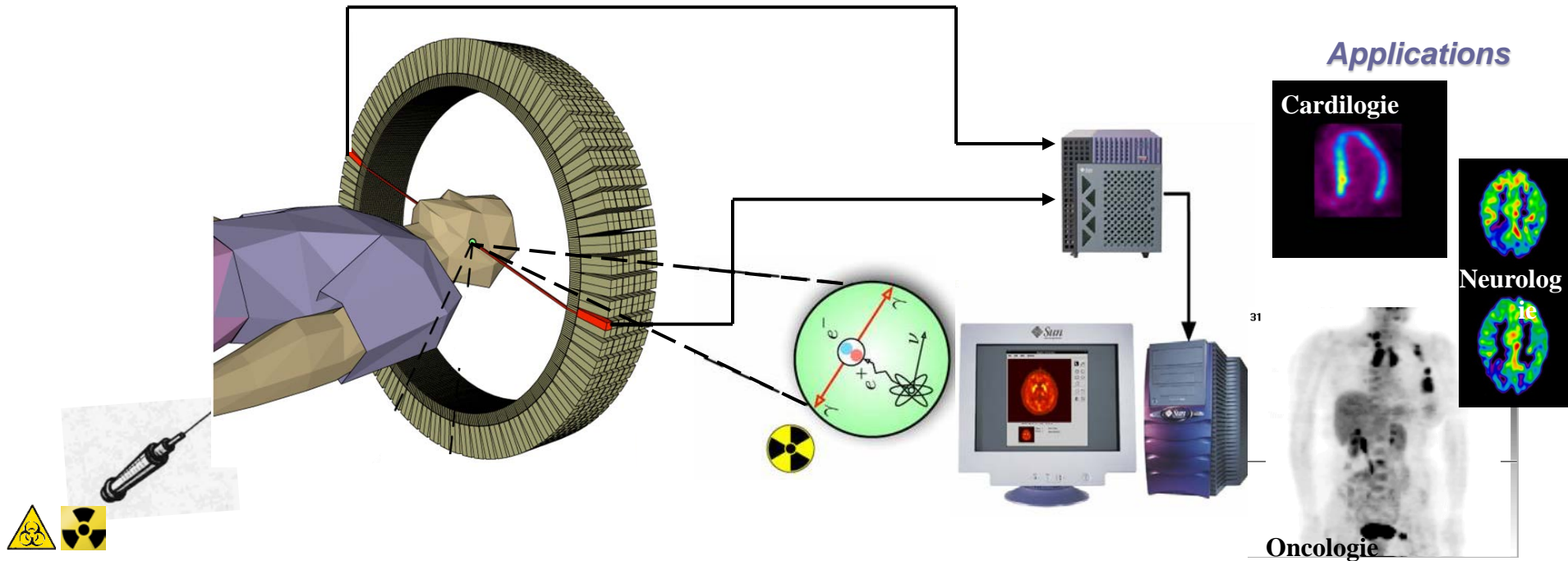
Support anatomique couplé à l'imagerie fonctionnelle

Diagnostic et traitement par le nucléaire - Imagerie & radiothérapie

Diagnostic par l'imagerie nucléaire

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

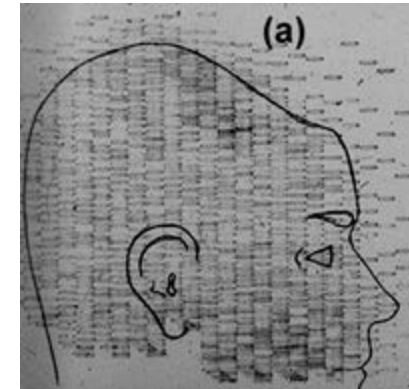
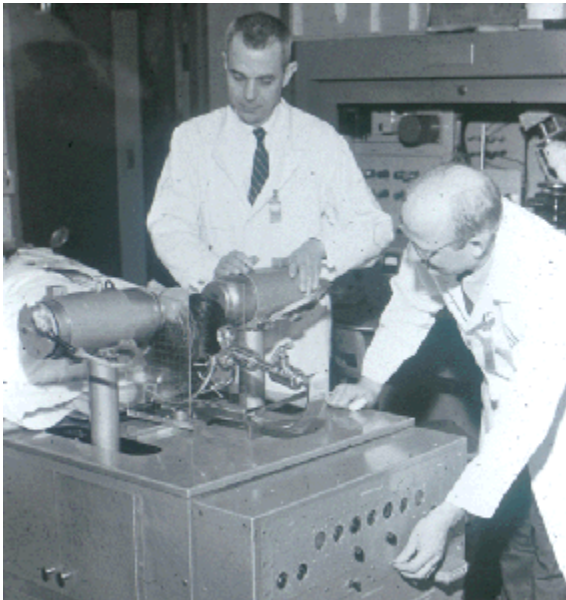


1952 : Premier appareil clinique d'imagerie à positon

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.

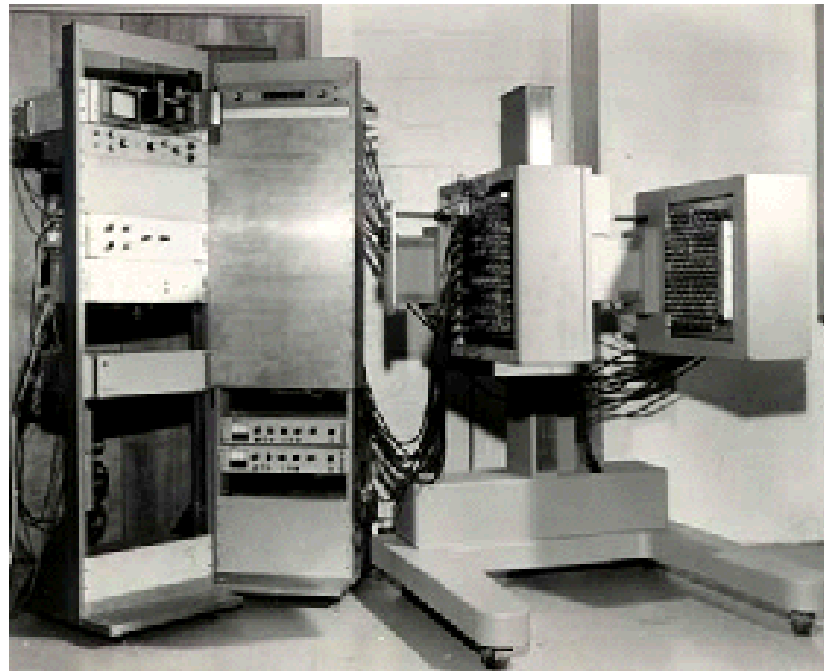
1971 : Tomographie TEP assistée par ordinateur

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

- 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



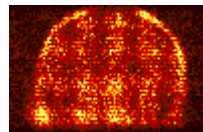
radio-isotope
production
cyclotron



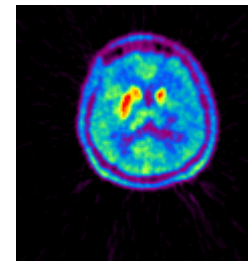
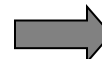
radiotracer
synthesis



Injection
to a patient



Acquisition



Quantification
&
Reconstruction

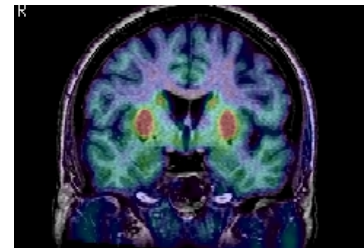
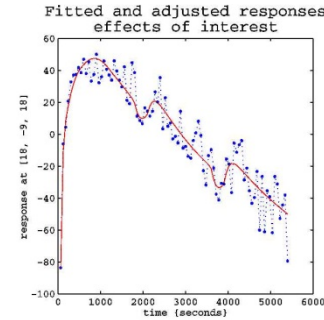


image
processing



analysis

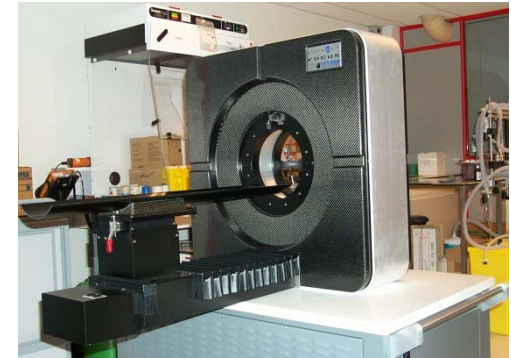
Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle



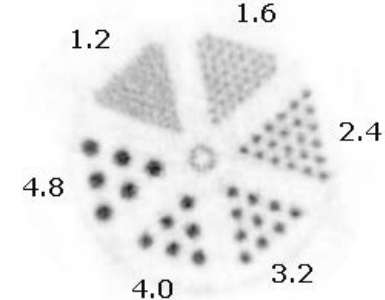
HR+



HRRT



microPET Focus

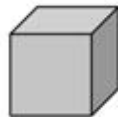


HR+ (1995)

microPET I (1997)

microPET II (2003)

Autoradiography



64 mm³



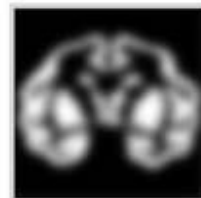
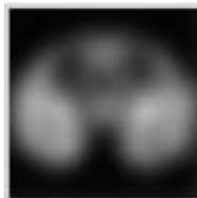
8 mm³



1 mm³



0.008 mm³



Whole-body [¹⁸F]FDG studies

microPET Focus 220



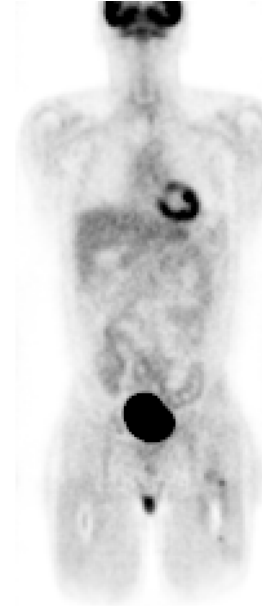
Mouse
6 MBq

ECAT HRRT



Rat
15 MBq

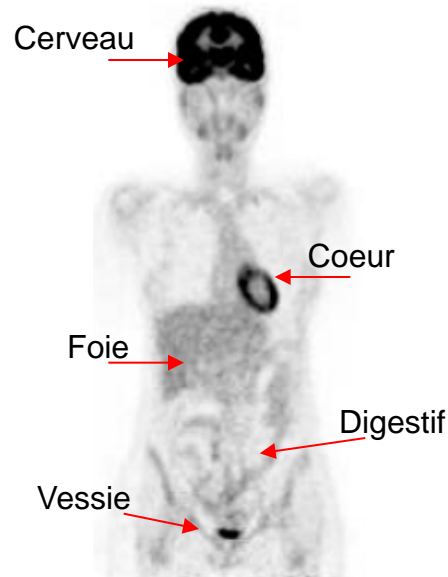
ECAT EXACT HR+



Human
390 MBq

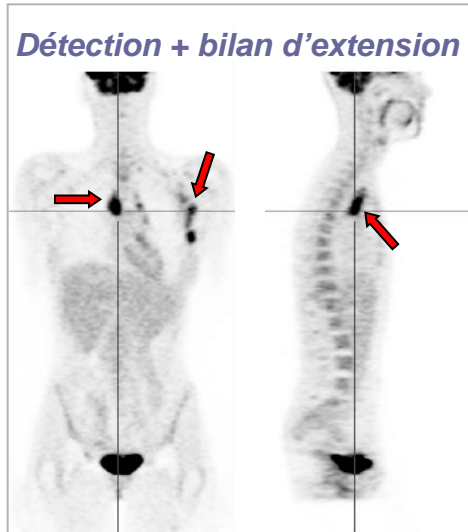
❑ Quelle(s) technique(s) pour détecter et suivre l'évolution d'un cancer ?

- 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

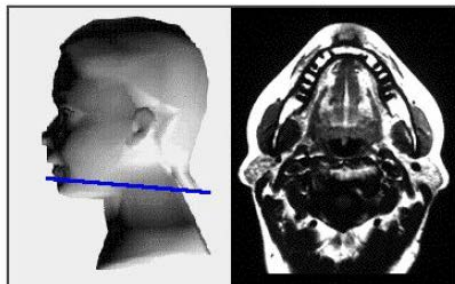
❑ Cancer pulmonaire métastatique



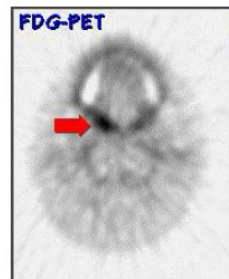
Évaluation
du traitement



❑ Cancer de la langue

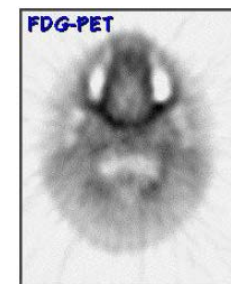


IRM négative



*PET positive :
Hypermétabolisme local*

Évaluation
du traitement

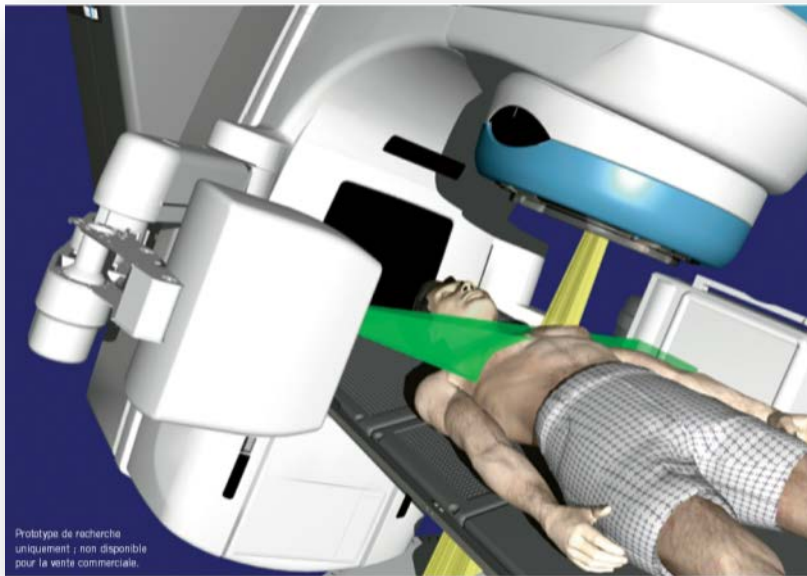


*Après 10 semaines de radiothérapie :
Restauration de la symétrie de captation*

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)



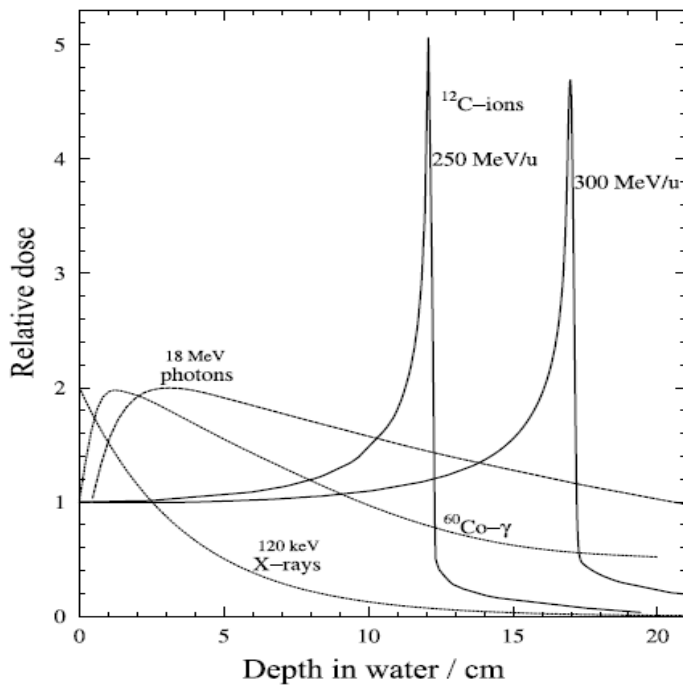
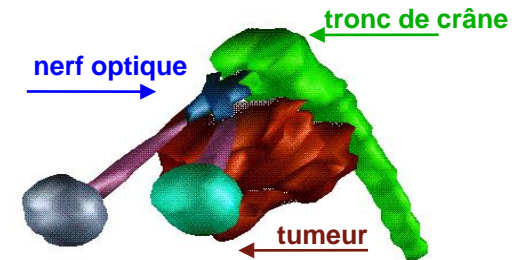
LINAC (faisceau de photon)



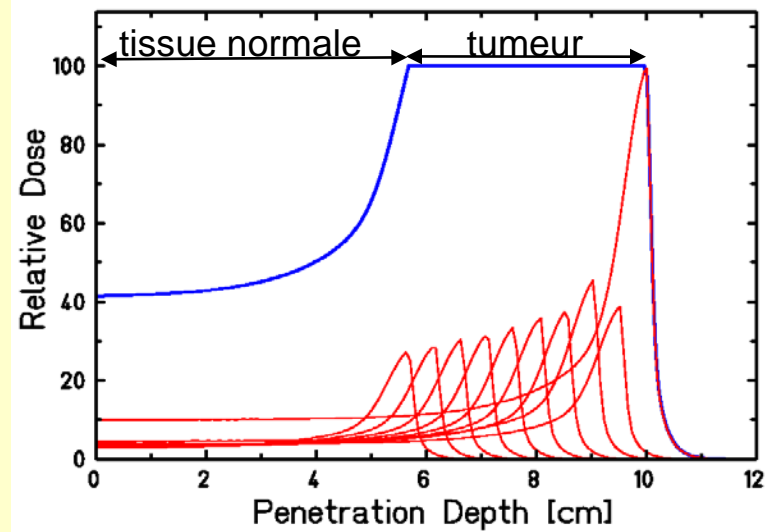
Cyclo/Synchro-tron
(faisceau de carbone)

Hadronthérapie : Efficacité balistique des ions lourds

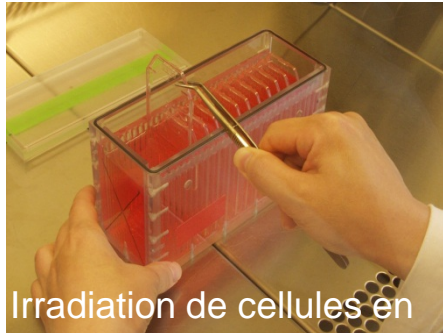
- Pic de Bragg : spécificité du dépôt de dose
- Particulièrement bien adapté pour les tumeurs dites « inopérables »



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

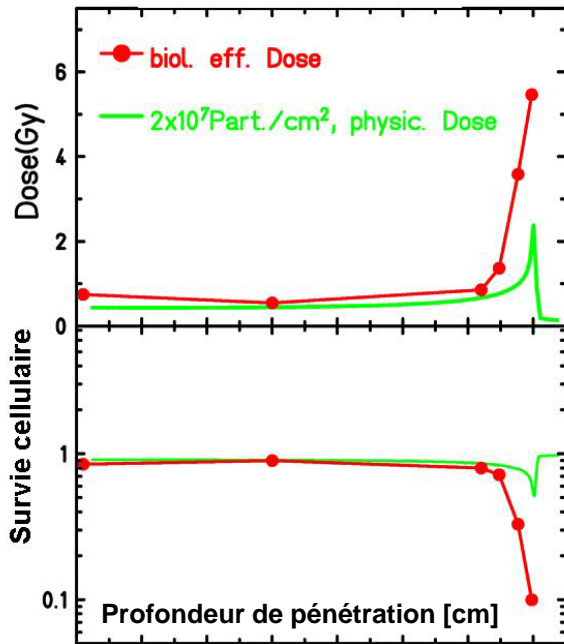


Hadronthérapie : Efficacité biologique des ions lourds



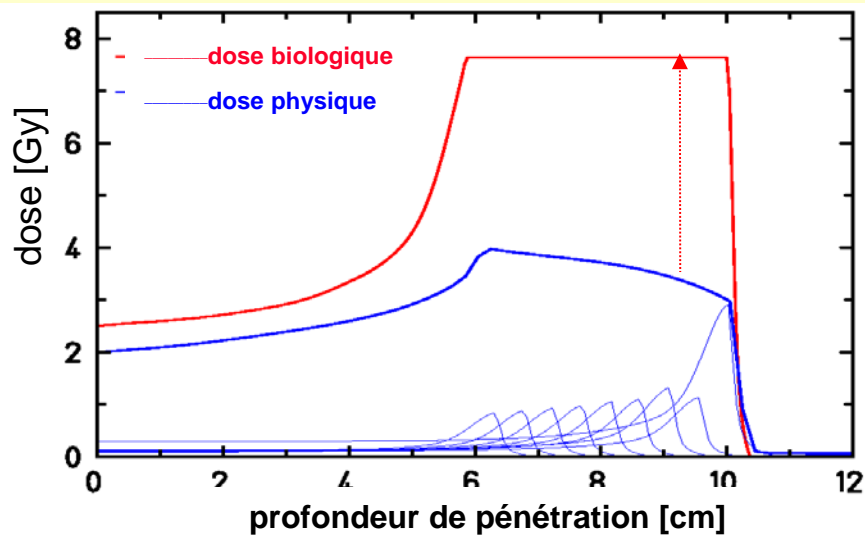
Irradiation de cellules en plusieurs couches contigües

Carbone 270 MeV/u



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

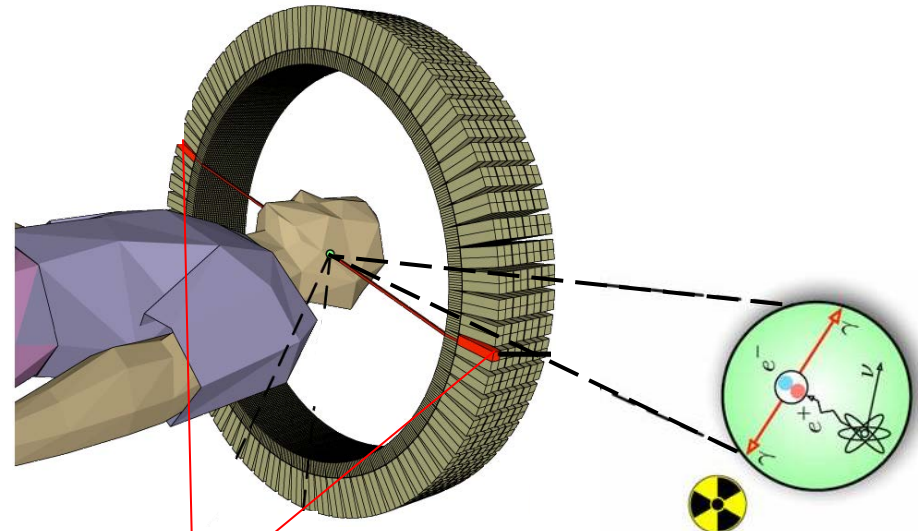
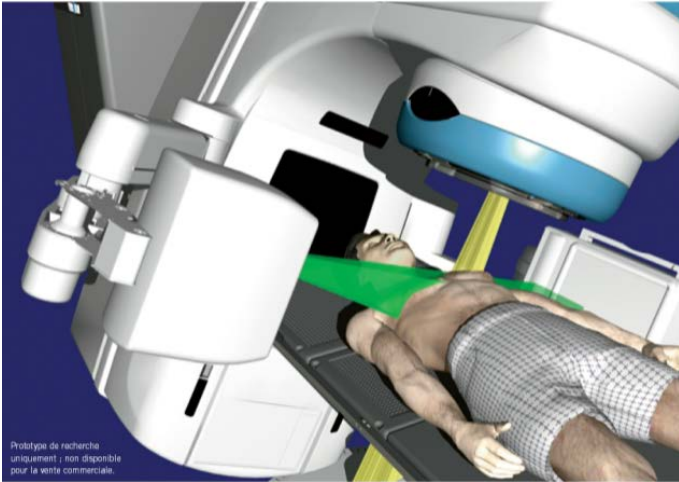
Compétition entre la dose biologique et la dose physique



...on diverge :

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

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

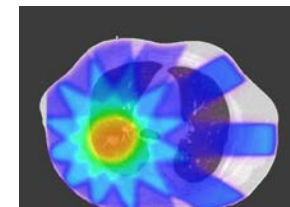


- Multifragmentation nucléaire du ^{12}C

$$\begin{array}{c} \xrightarrow{\quad} \text{}^{15}\text{O} \\ \text{}^{12}\text{C} \xrightarrow{\quad} \\ \xrightarrow{\quad} \text{}^{11}\text{C} \end{array}$$
- (^{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^+ ...)

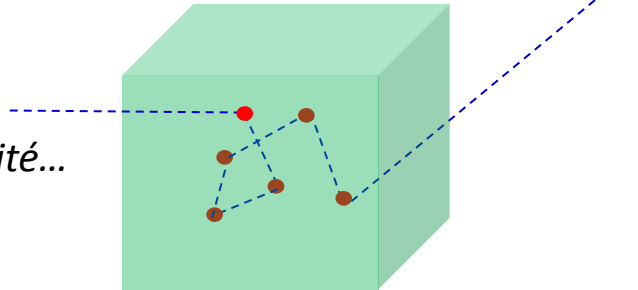
Noyaux

Cinématique et conditions initiales

✓ Object - Matériaux

Propriétés atomiques : Z, A, densité...

Description géométrique

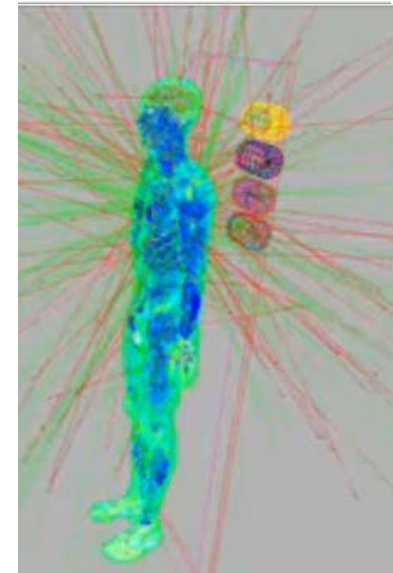


✓ Interactions

Processus électromagnétiques

Processus hadroniques

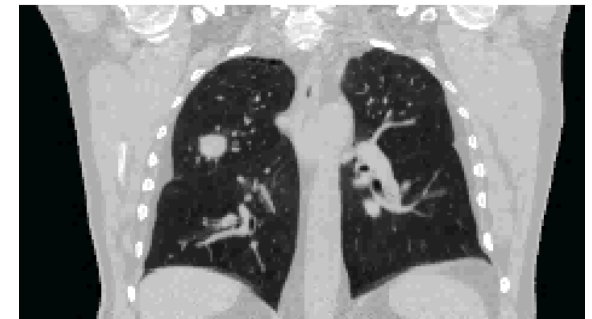
....



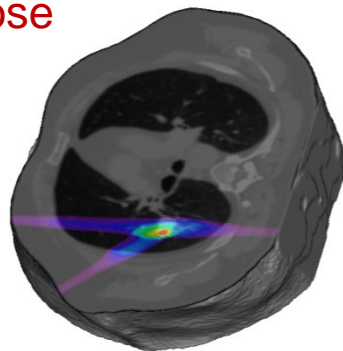
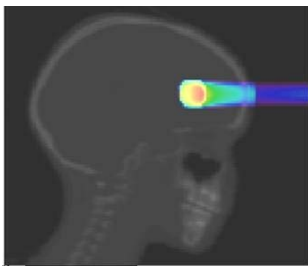
Première simulation réaliste d'un couplage Thérapie / Diagnostic avec la plateforme GATE : Contrôle de dose en Hadronthérapie Carbone par imagerie TEP

Configurations de simulation

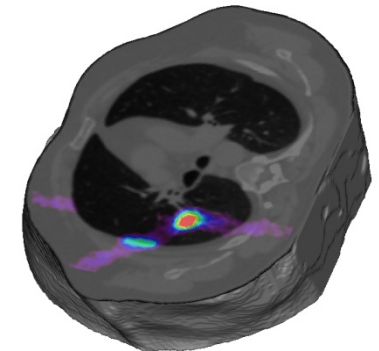
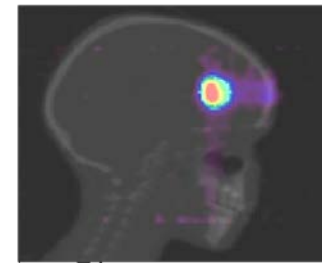
- Fantômes numériques : Acquisition TDM
- Tumeurs cérébrale et pulmonaire
- Faisceaux pseudo-réalistes de ^{12}C



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 »

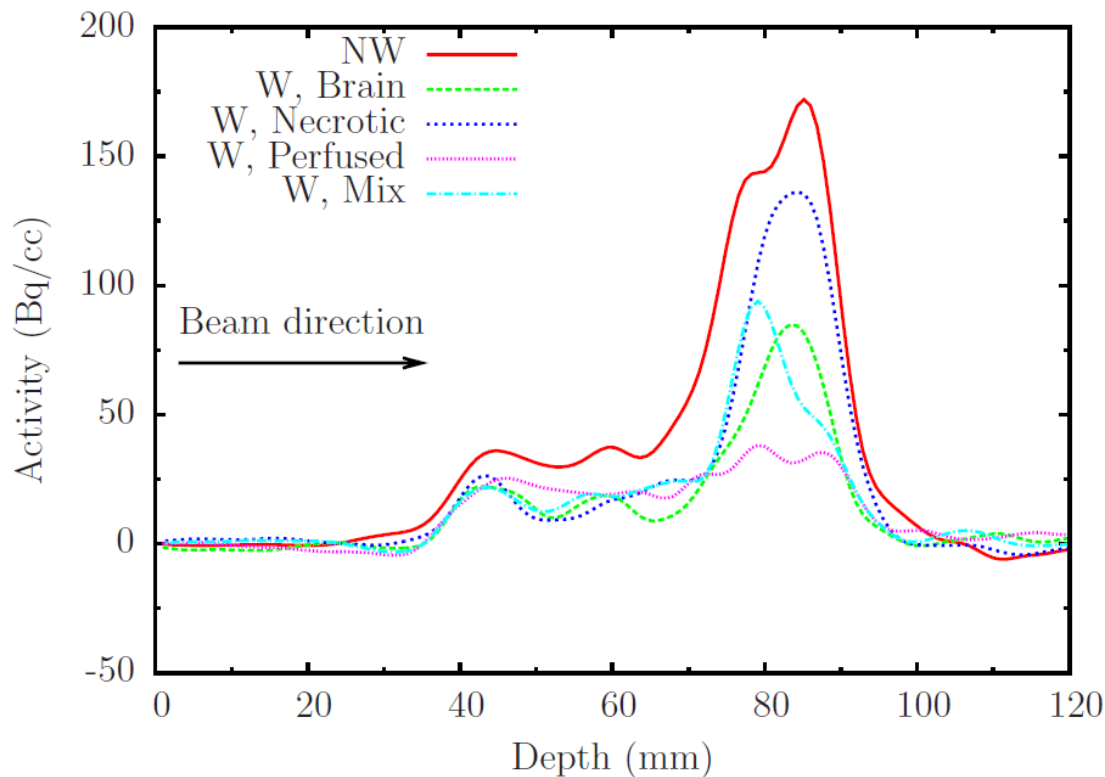
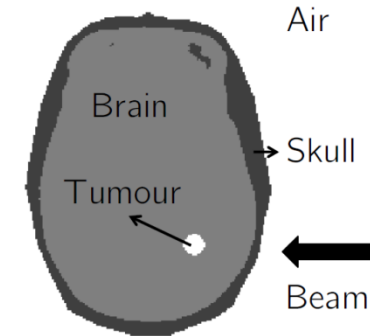
$$C_w(t) = M_f \exp(-t \cdot \ln 2 / T_f) + M_m \exp(-t \cdot \ln 2 / T_m) + M_s \exp(-t \cdot \ln 2 / T_s)$$

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



◆ Intérêts scientifiques de la pluridisciplinarité

