



Application et Valorisation de l'Interaction Rayonnement Matière (Vivante)

**→ *Imagerie TOF TEP pour
hadronthérapie***

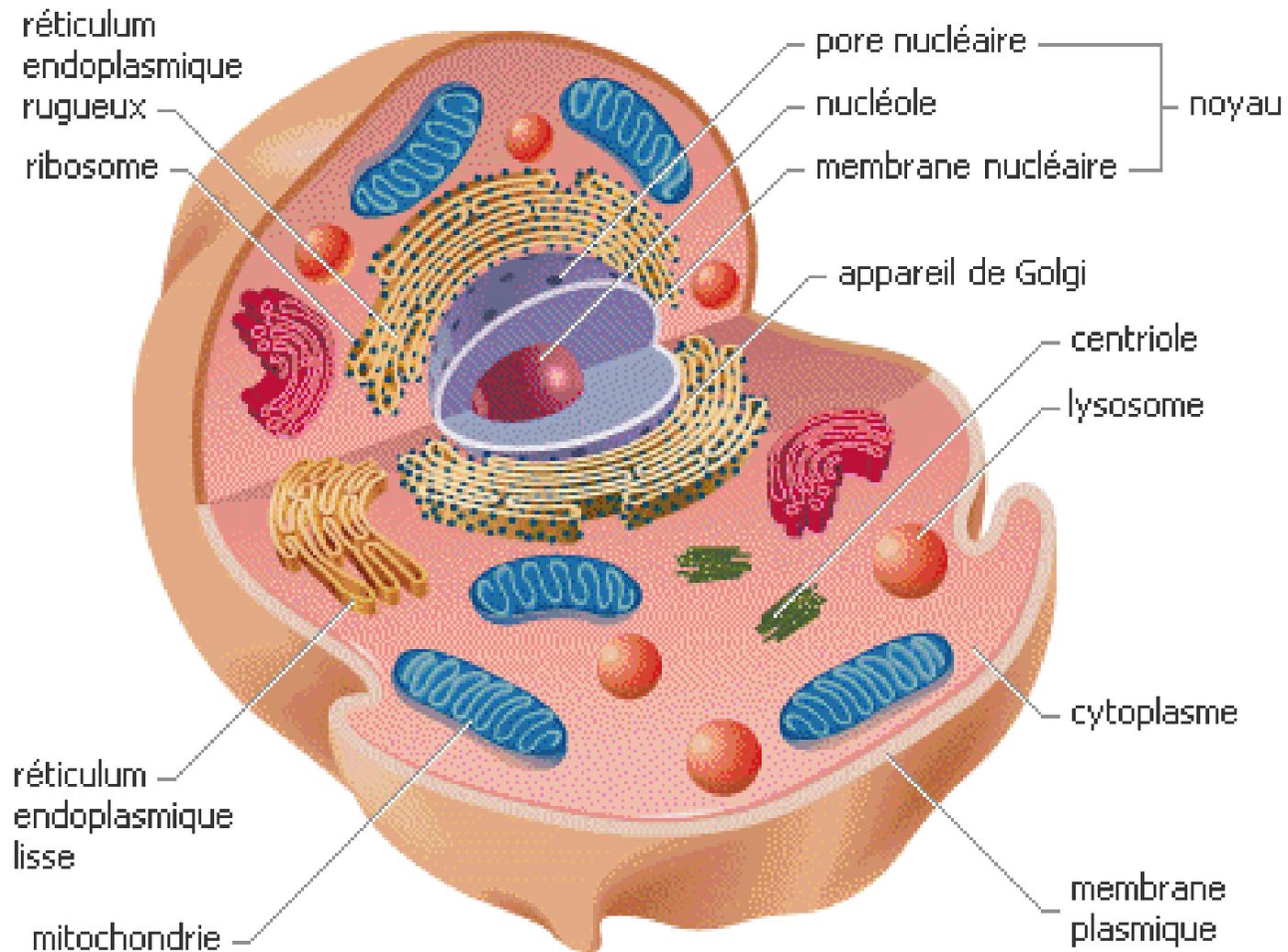
**→ *Simulations pour
radiobiologie***



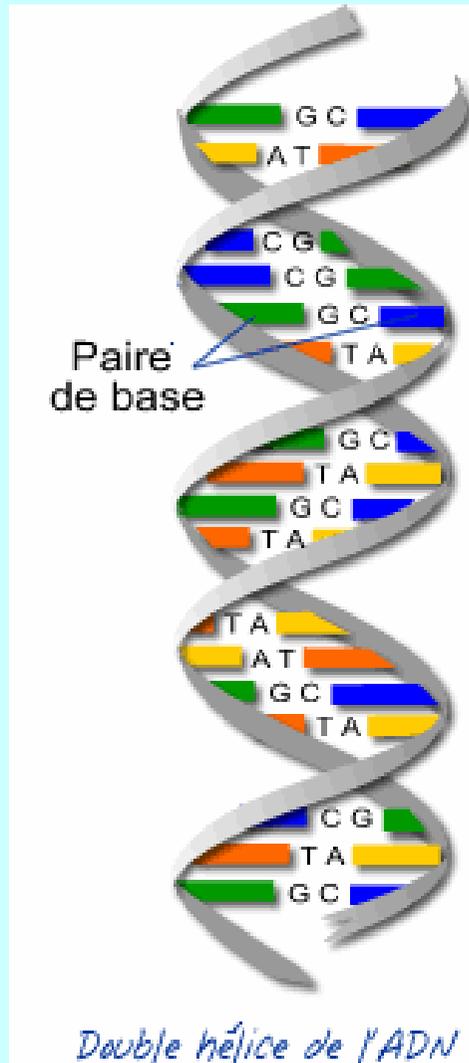
Quelques rappels préliminaires sur la constitution de la matière biologique

« ou comment les êtres vivants sont constitués de cellules et d'ADN, et les conséquences des agressions d'origine diverse, dont les rayonnements ionisants, sur la vie de ces cellules »

Comment est fait une cellule eucaryote humaine



Le noyau: l'ADN et les Chromosomes



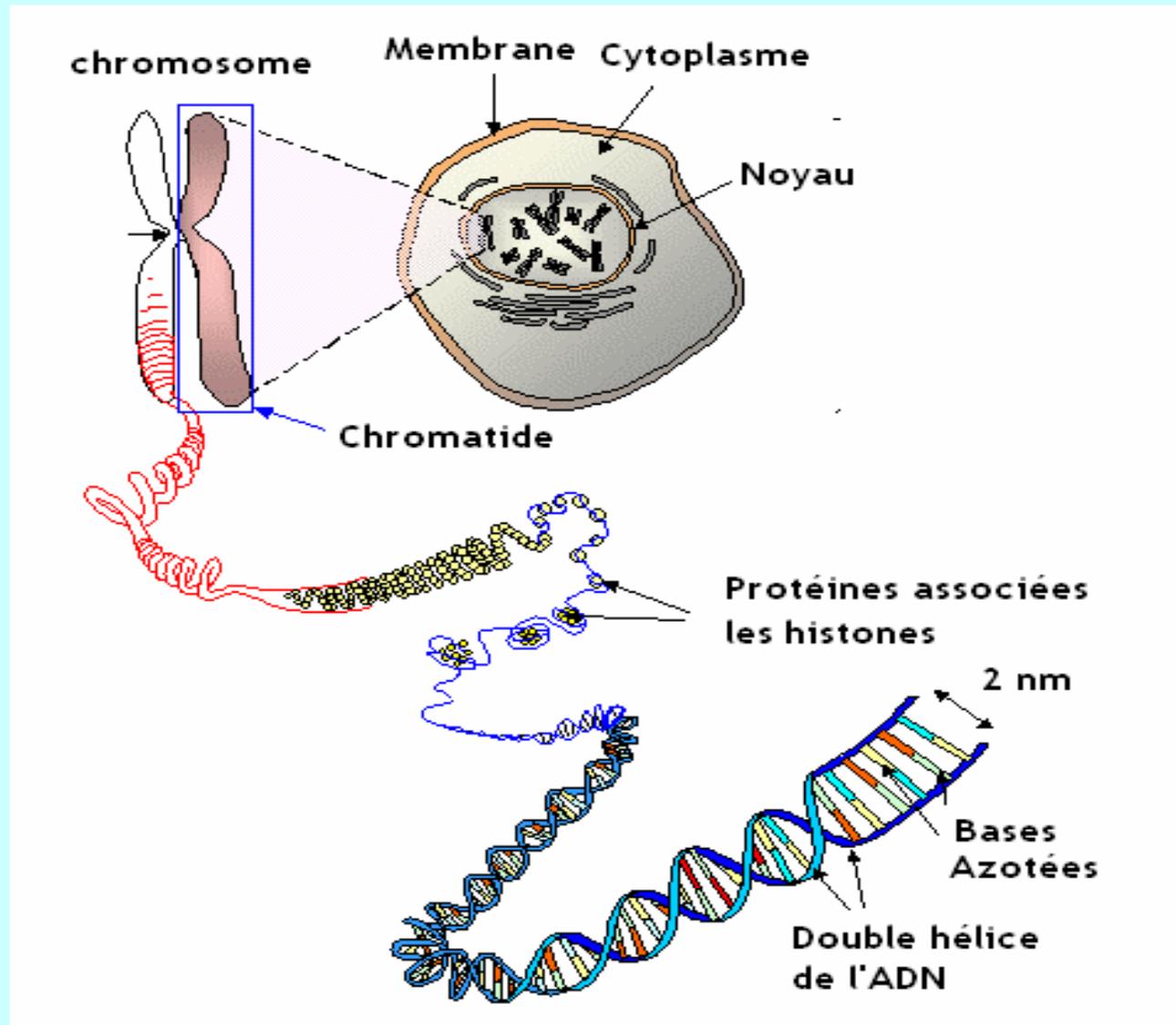
L'ADN est constituée de deux brins :
le squelette (en gris)

A l'intérieur se trouvent les bases azotées qui sont liées de manière complémentaires deux à deux, c'est à dire que :

- l'**adénine** se lie à la **thymine**
- la **cytosine** se lie à la **guanine**

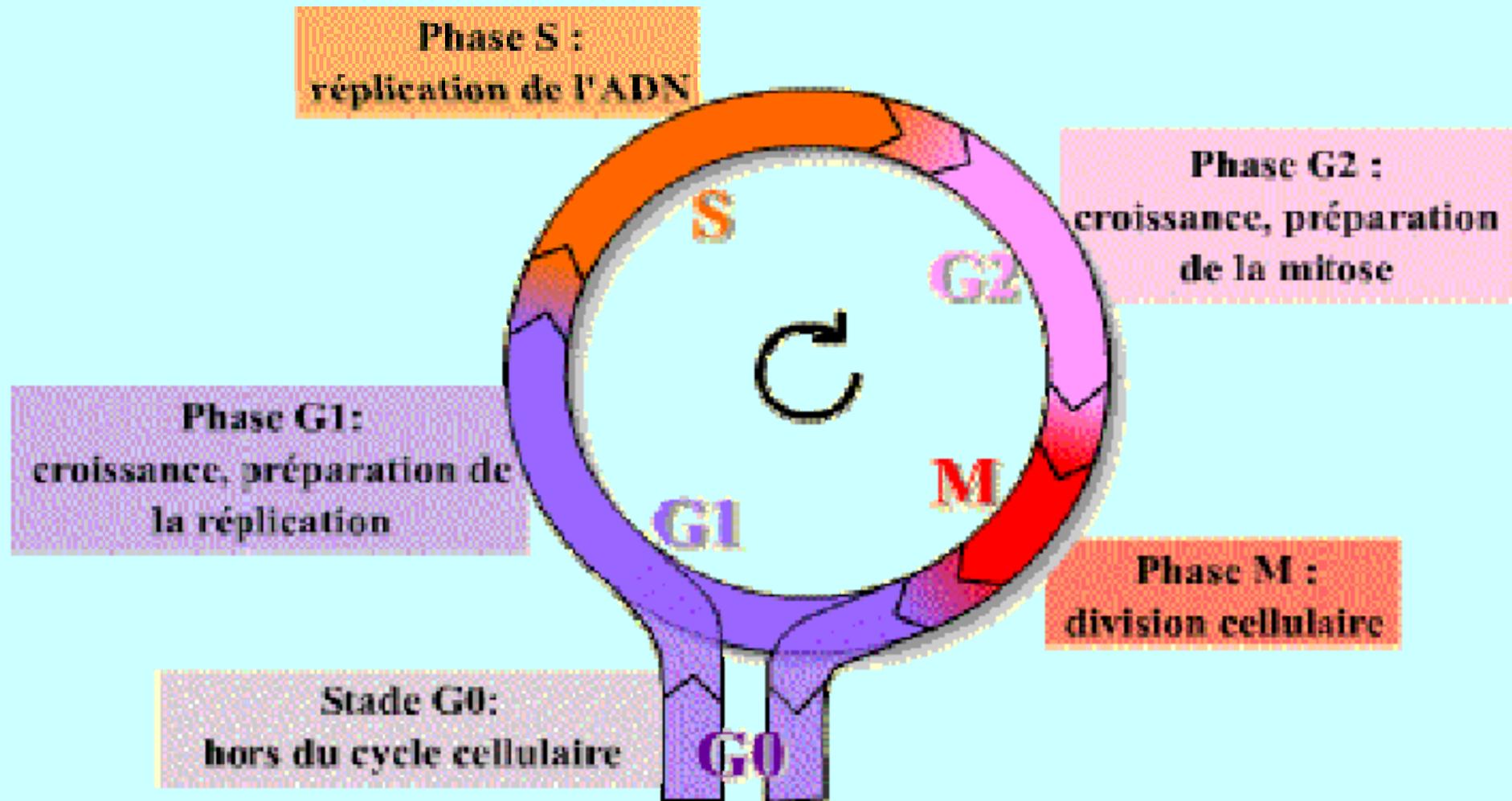


Le noyau: L'ADN et les Chromosomes





Le Cycle cellulaire et la division cellulaire





L'Effet des radiations ionisantes

« Le mauvais coté de la chose »

Les radiations ionisantes, sont un des exemples de l'agression que peuvent subir les cellules.

On parle de « stress cellulaire» !!

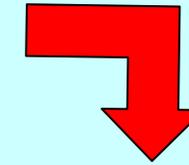
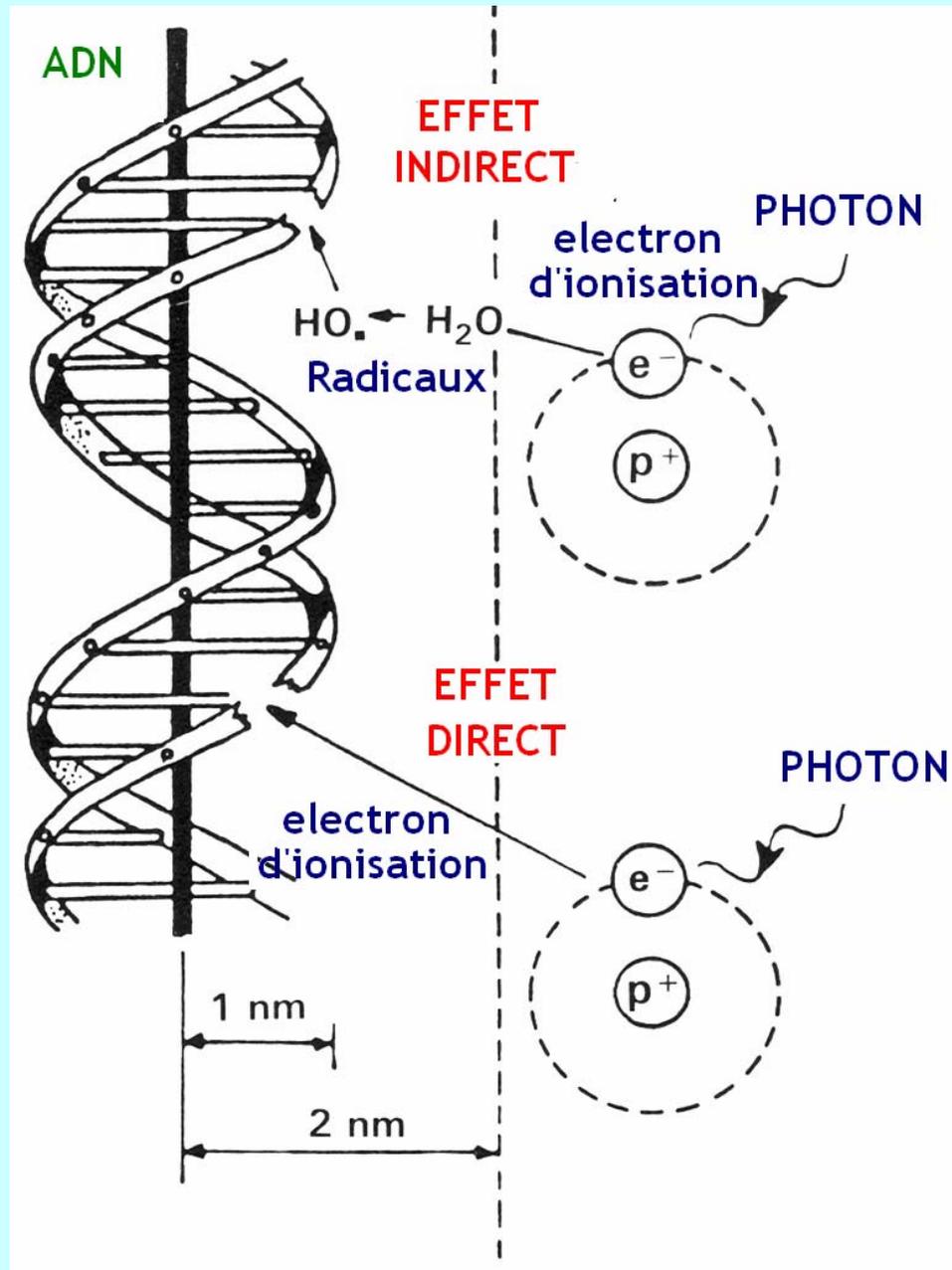


L'Interactions rayonnement-matière se divise en trois phase:

Phase physique → dépôt d'énergie au niveau macroscopique (action directe sur un temps très court ~10-15s)

Phase Chimique → Radiolyse des molécules d'eau et formation de radicaux macroscopique (action indirecte sur un temps plus long ~10⁻⁶-qq secondes)

Phase biologique → action, réparation sur des temps plus long (minutes, jours, années)



Action primordiale
(mais pas unique)
des électrons 'delta'
(ionisations)



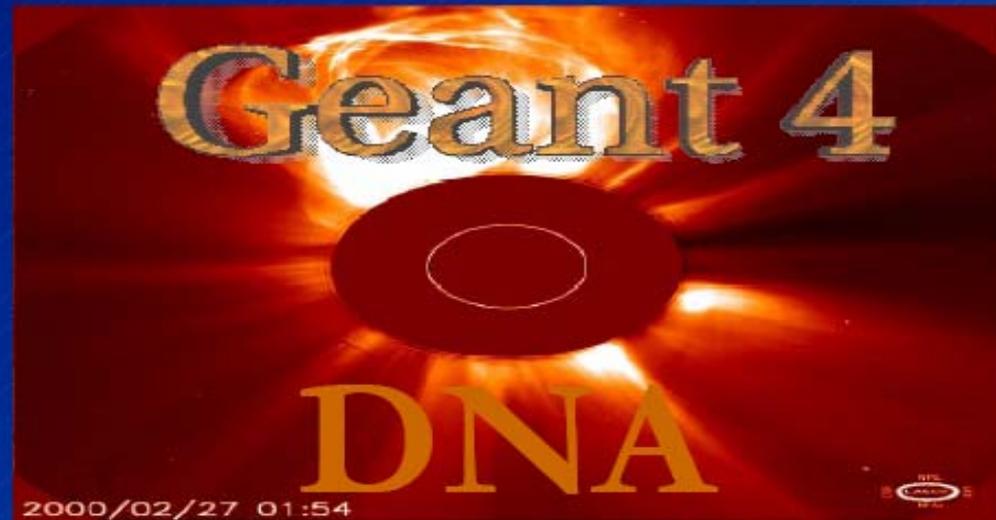
Importance des électrons secondaires (rayon delta) produits lors de l'interaction primaire

« d'où l'importance des simulations en radiobiologie »

- Nécessité de pouvoir prédire correctement leur production
- Simulation de la phase physique
Mais on doit pouvoir prédire la production d'électrons de qq eV (énergie d'ionisation de la molécule d'eau 13 eV)
- Adaptation de G4 pour inclure processus à **Très faible Energie (7-10 eV)**



→ Thèse Ziad Francis dans le cadre de la collaboration G4DNA (jusqu'en 2008), G4LEnergy (maintenant), ROSIRIS (surtout)



Radiobiological models implementation in Geant4

S. Chauvie, Z. Francis, S. Guatelli, S. Incerti, B. Mascialino,
Ph. Moretto, G. Montarou, P. Nieminen, M.G. Pia



“G4DNA” low energy physics processes for protons and electrons in liquid water

Ziad FRANCIS¹, Sébastien INCERTI², Gérard MONTAROU¹, Philippe MORETTO²

1 Laboratoire de Physique Corpusculaire Clermont-Ferrand
2 Centre d'Études Nucléaires de Bordeaux Gradignan



Models of biological effects of radiation in the Geant4 Toolkit

Chauvie, S.; Francis, Z.; Guatelli, S.; Incerti, S.; Mascialino, B.; Montarou, G.; Moretto, P.; Nieminen, P.; Pia, M.G.

IEEE Volume 2, Issue , Oct. 29 2006-Nov. 1 2006 Page(s):803 - 805

Inelastic interactions in water

An incident proton can lose energy by :



And electrons can lose energy by :



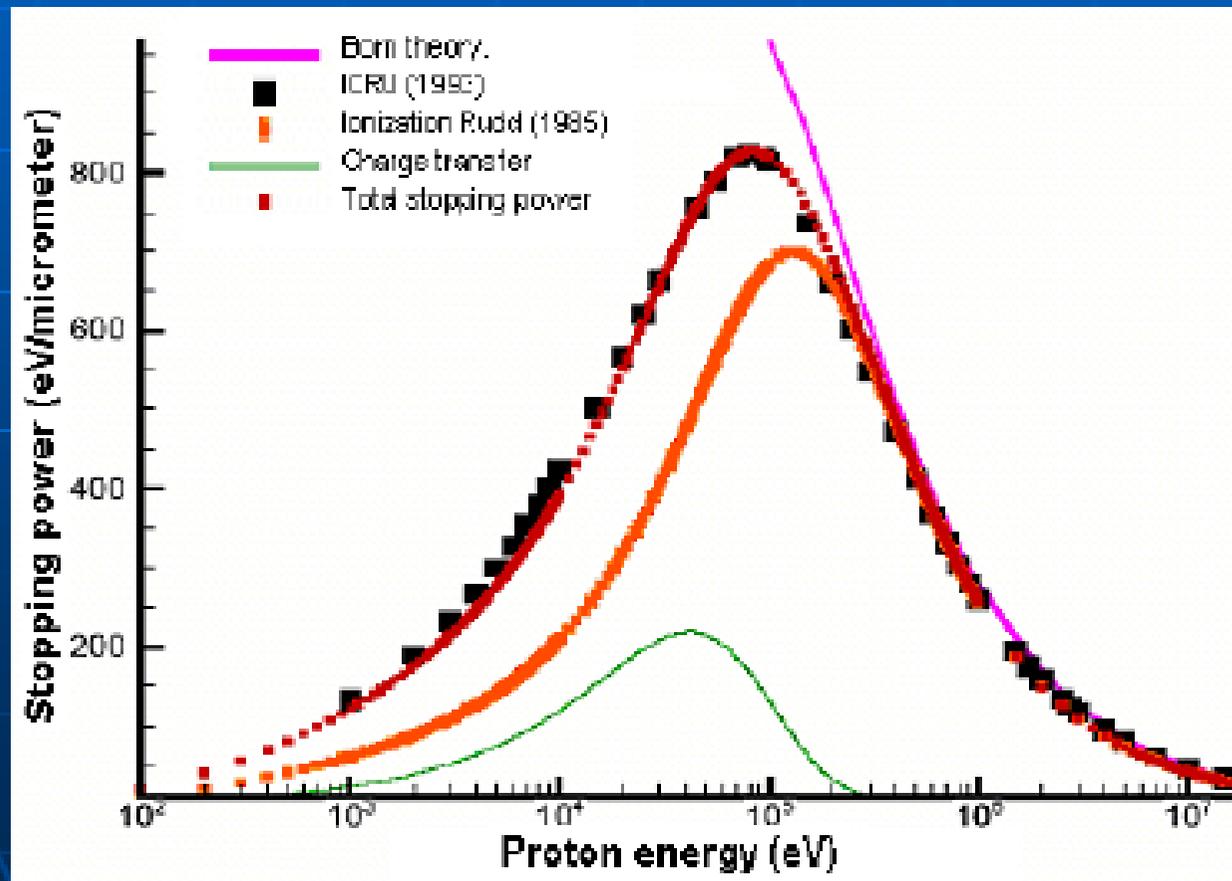
Implemented physics processes

Fast Protons (>300keV)	Ionizations And Excitations	<i>Born theory</i>	<i>M.Dingfelder, Rad. Phys. and Chem. 59 (2000) 255-275</i>
Slow Protons (<300keV)	Ionizations	<i>Rudd semi empirical model</i>	<i>Rudd, Nucl. Tracks Rad. Meas. Vol 16 no 2-3 p213-218 (1989)</i>
	Excitations	<i>Miller & Green semi empirical model</i>	<i>Miller & Green, Rad. Reas. 54 343-363 (1973)</i>
	Charge transfer	<i>Dingfelder semi empirical model</i>	<i>M.Dingfelder, Rad. Phys. and Chem. 59 (2000) 255-275</i>

Hydrogen	Ionizations	<i>Rudd</i> semi empirical model (Corrected with scaling factor)	<i>M.Dingfelder, Rad. Phys. and Chem. 59 (2000) 255-275</i>
	Stripping	<i>Miller & Green</i> semi empirical model	<i>Miller & Green, Rad. Reas. 54 343-363 (1973)</i>
Electrons	Ionizations	<i>Born</i> theory	<i>D.Emfietzoglou, NIMB B 193 (2002) 71-78</i>
	Excitations	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Born</i> theory •<i>Emfietzoglou's</i> semi empirical model 	<ul style="list-style-type: none"> •<i>D.Emfietzoglou, NIMB B 193 (2002) 71-78</i> •<i>D.Emfietzoglou, Phys.Med.Biol. 48 (2003)2355-2371</i>
	Elastic Collisions	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Rutherford</i> model ($E > 200$ eV) •<i>Brenner</i> model ($E < 200$eV) 	<ul style="list-style-type: none"> •<i>D.Emfietzoglou, Phys Med Biol 45 (2000) 3171-3194</i> •<i>D J Brenner Phys Med Biol (1983) 29 443-447</i>

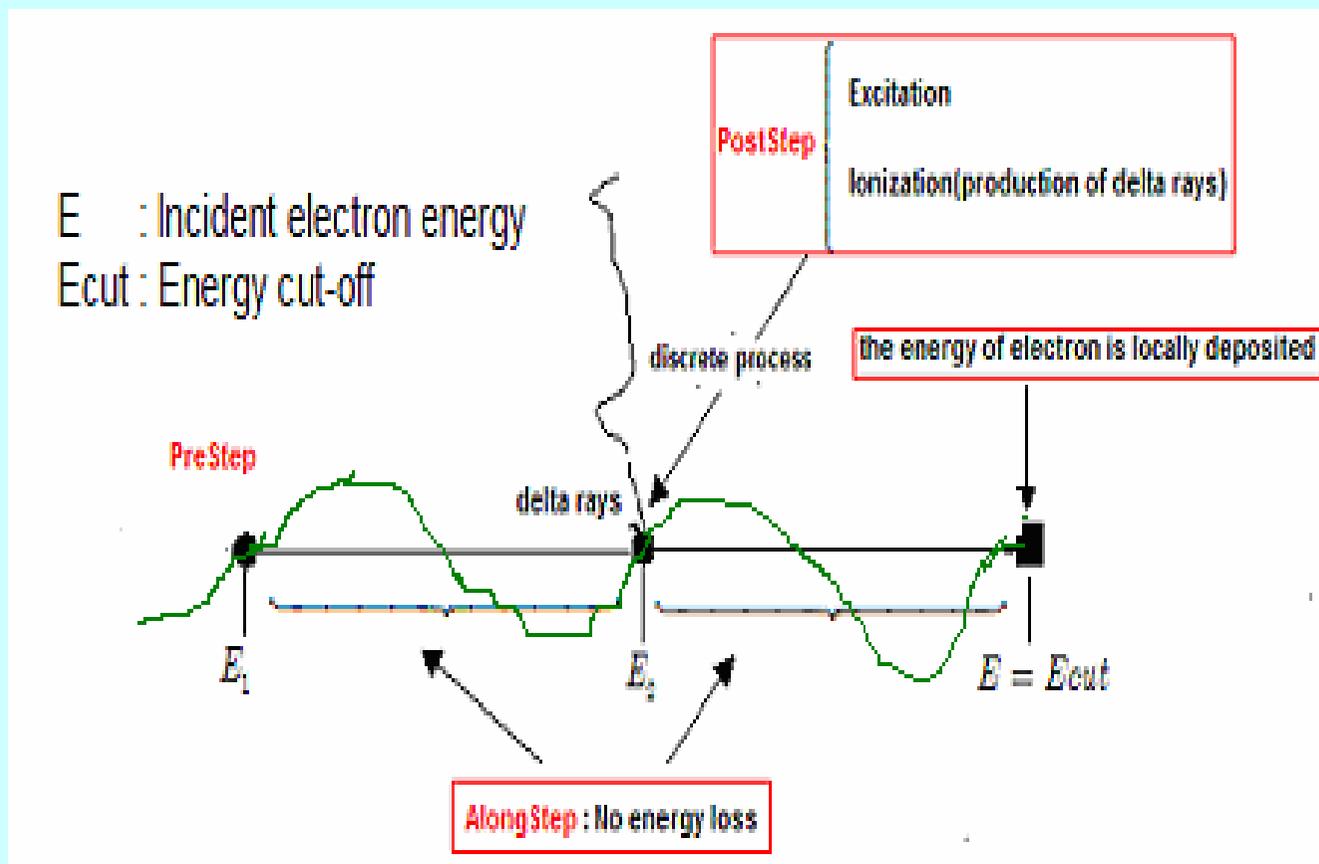
Stopping power for protons in water

$$\frac{dE}{dX} = \int_0^{E_{max}} E \frac{d\Sigma}{dE} dE$$





Ou concrètement comment se traduisent les améliorations de G4DNA pour la simulation de la phase physique



Représentation de la perte d'énergie d'un électron dans G4 Standard ($E > 250$ eV), les processus d'ionisation et d'excitation sont uniquement pris en compte, dans le cas de G4DNA le seuil est de 10 eV

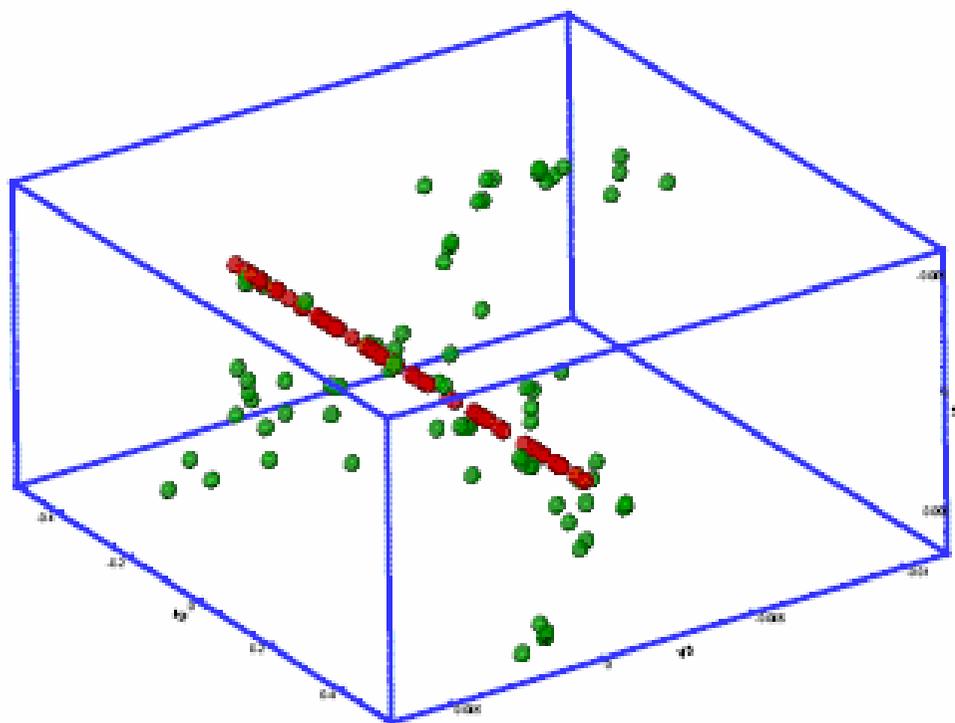
14 11 2008

Seminaire AVIRM

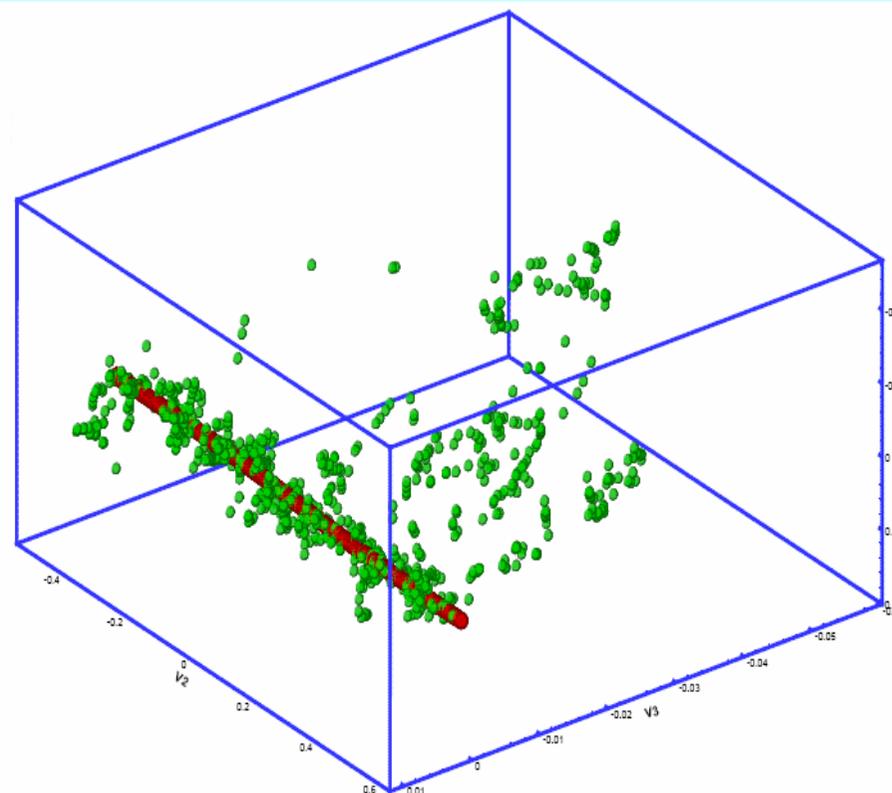
17



Trace d'un proton de 1 MeV dans de l'eau liquide: les points verts correspondent au transfert (dépôt d'énergie) dans l'eau par les électrons secondaires produits par le proton incident



G4 Standard



G4DNA (4.8.13)



Radiolyse de l'eau

« ou les effets indirects ne doivent pas être négligés »

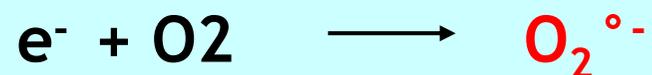
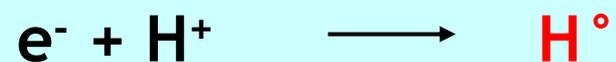
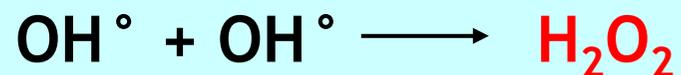


Mécanisme de formation des radicaux libres oxygénés

ionisation

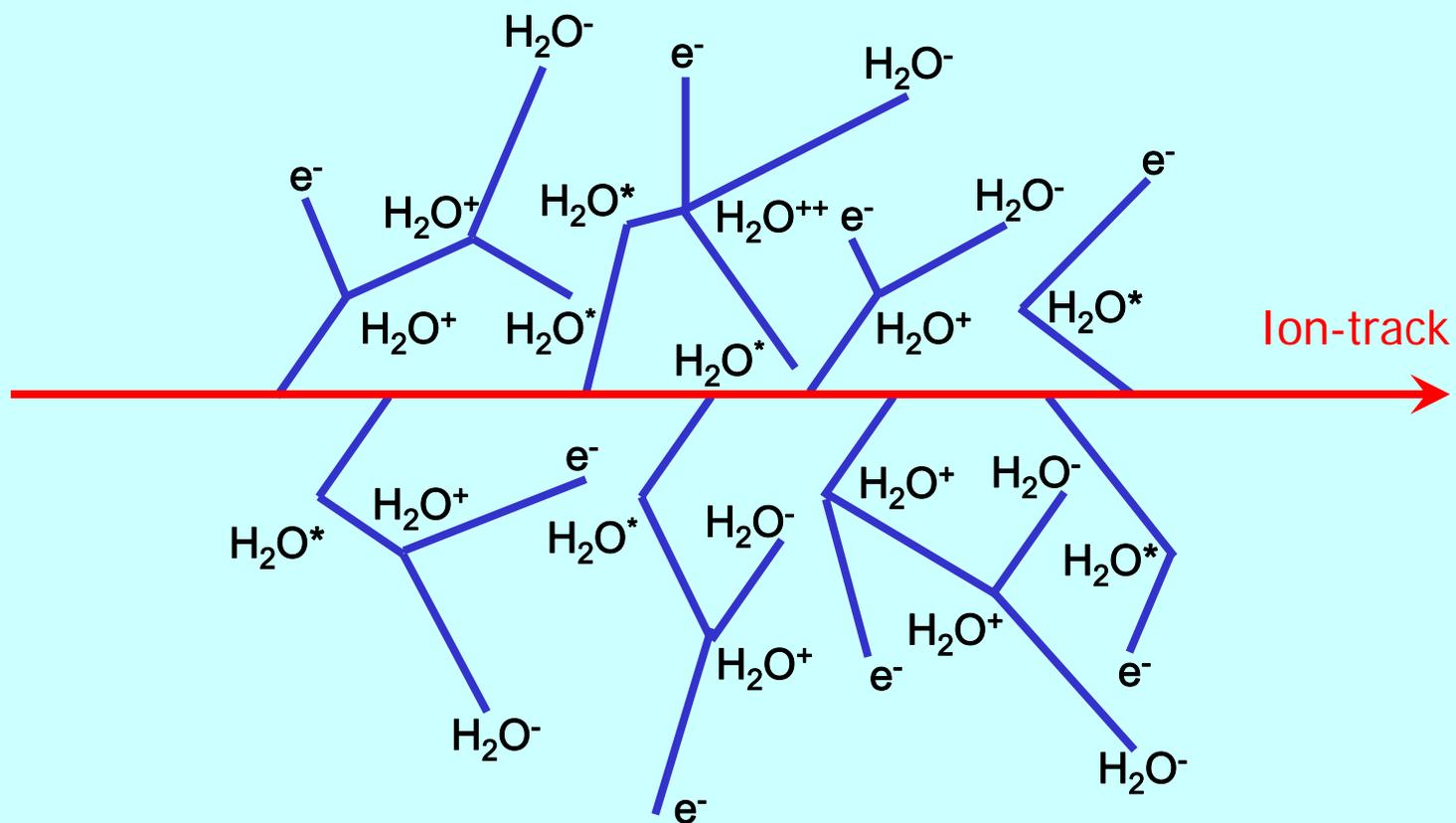


excitation



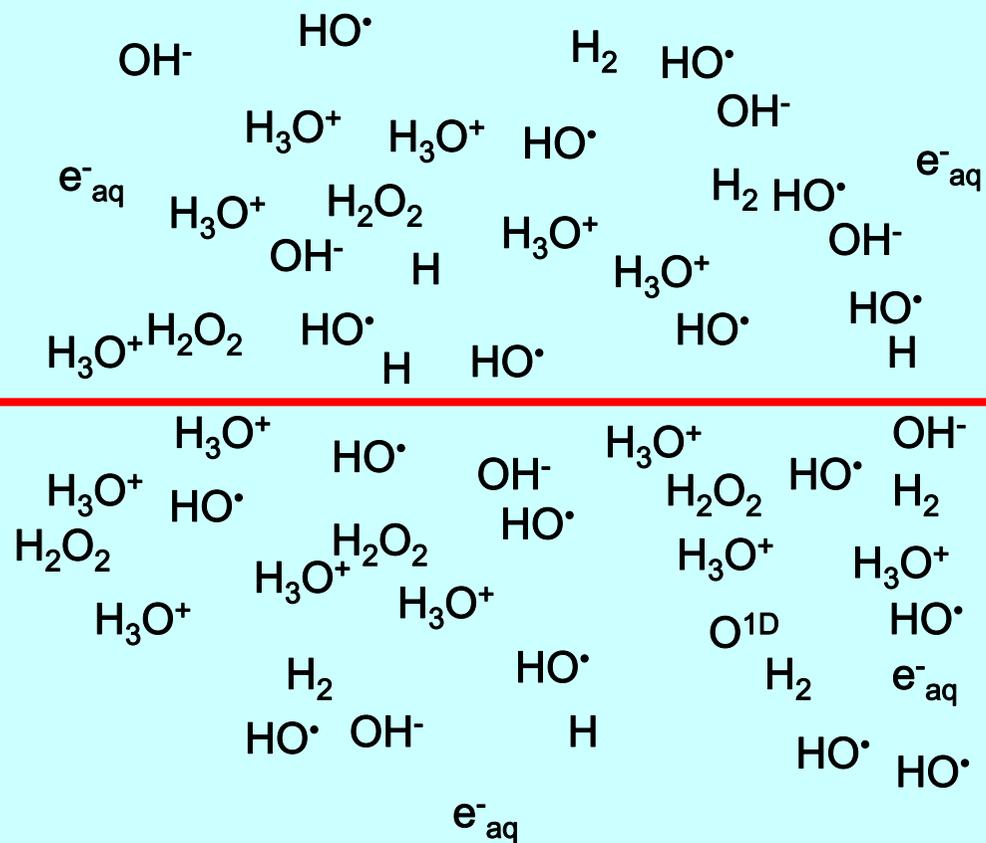


Etape Physique → Monte-Carlo Simulation (10^{-18} - 10^{-15} s)





Etape Physico-chimique → Relaxation et Réorganisation spatiale

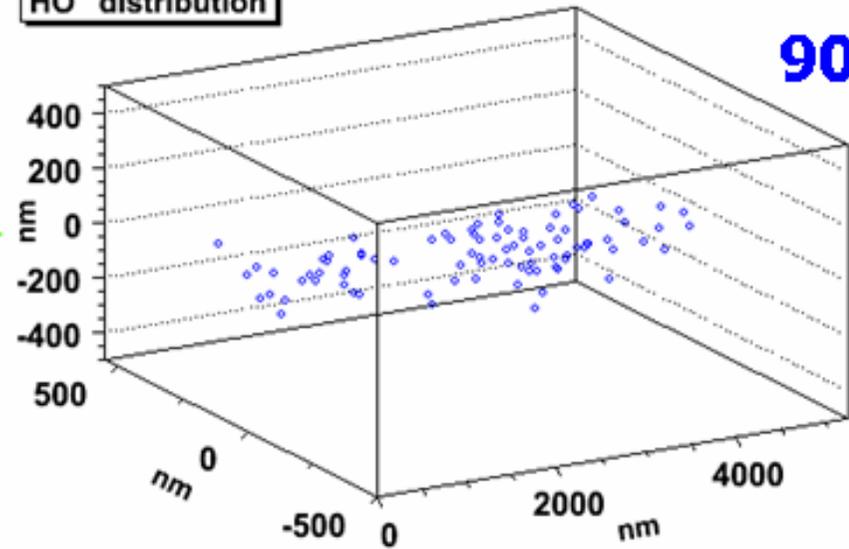




$^1\text{H}^+$ 65 MeV - Pure Water
 $\sim 1 \text{ keV}/\mu\text{m}$

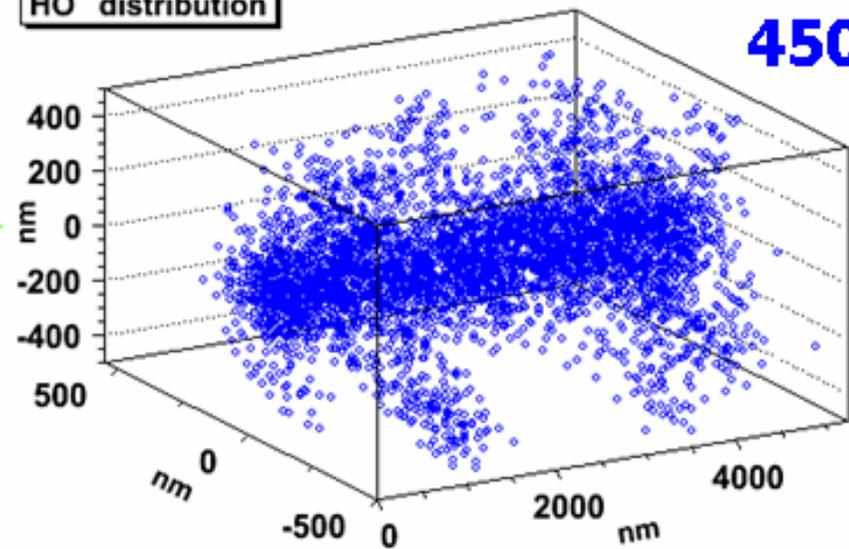
10^{-6} s

HO $^{\bullet}$ distribution



$^{12}\text{C}^{6+}$ 10 MeV/n - Pure Water
 $\sim 175 \text{ keV}/\mu\text{m}$

HO $^{\bullet}$ distribution



Courtesy from A Colliaux (LIRIS)



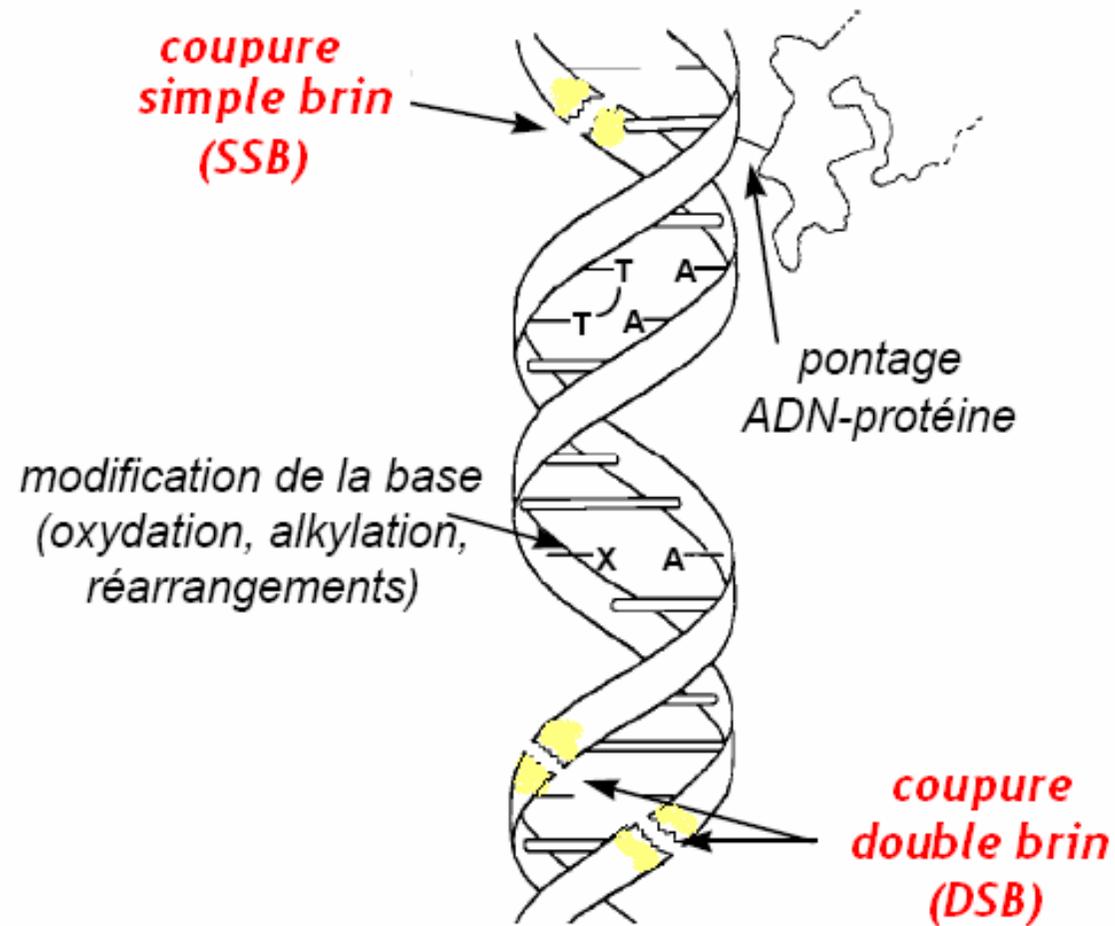
« d'où l'importance de l'inclure la phase chimique dans G4

- **Nécessité de pouvoir prédire correctement leur production des radicaux et de leur diffusion**
- **Problème multiparamétrique extrêmement complexe**
Programme spécifique E.Bourgeois (CIMAP), M Beuve (LIRIS/IPNL)
- **Adaptation de G4 pour inclure phase chimique**
Etude de faisabilité dans collaboration ROSIRIS (IRSN, INSERM/ESRF, LPC, CENBG, IPNL/LIRIS)



Lésions de l'ADN

« Ou l'ADN est constamment altéré »





Lésions de l'ADN

La zoologie des liaisons à l'ADN est très importante, de plus l'ADN n'est pas le seul constituant de la cellule à subir des dommages: mitochondries, membranes, cytoplasme....

Nombre de lésions pour 1Gray par noyau

Nature des lésions de l'ADN	Nombre de lésions /Gray/Noyau
Cassures simple brin	750
Cassures double brin	40
Liaisons intra ou inter-chaîne	30
Liaisons ADN-Protéine	150
Modification de bases	1400
Modification de sucres	1200

Dommmages à l'ADN induits par des agents génotoxiques connus



Source	Type de lésions	Nombre d'adduits induits/cellules
Bain de soleil (1 heure)	dimères de thymine	60 000 à 80 000
Tabagisme (20 cigarettes/jour)	Adduits sur l'ADN (hydrocarbures polycycliques)	100 à 200
Travailleurs de fours à charbon (selon les auteurs et le nombre de jours)	BPDE benzo (α)pyryène diol époxyde	400 à 70 000
Travailleurs de fonderie	BPDE benzo (α)pyryène diol époxyde	300 à 6 500
Bruit de fond des radiations naturelles (2,4 à 40mSv/an)	Ruptures simple brin	2/an

Estimation de la fréquence de lésions spontanées et radioinduites de l'ADN

par cellule de mammifère

spontanée
par jour

radioinduite :
dose aiguë de
1Gy

Rupture simple brin	>10 000	1000
Rupture double brin	8	40
Pontage entre les 2 brins (DNA-DNA et DNA-RNA cross links)	8	30
Modification des bases	3000	1000 à 2000

Modification des sucres

ND

800-1000

Sites alcali-labiles

ND

200-300

Pontages DNA-Protéines

ND

150



Réparation des Lésions de l'ADN

Réparation des dommages et des altération par mécanismes complexes

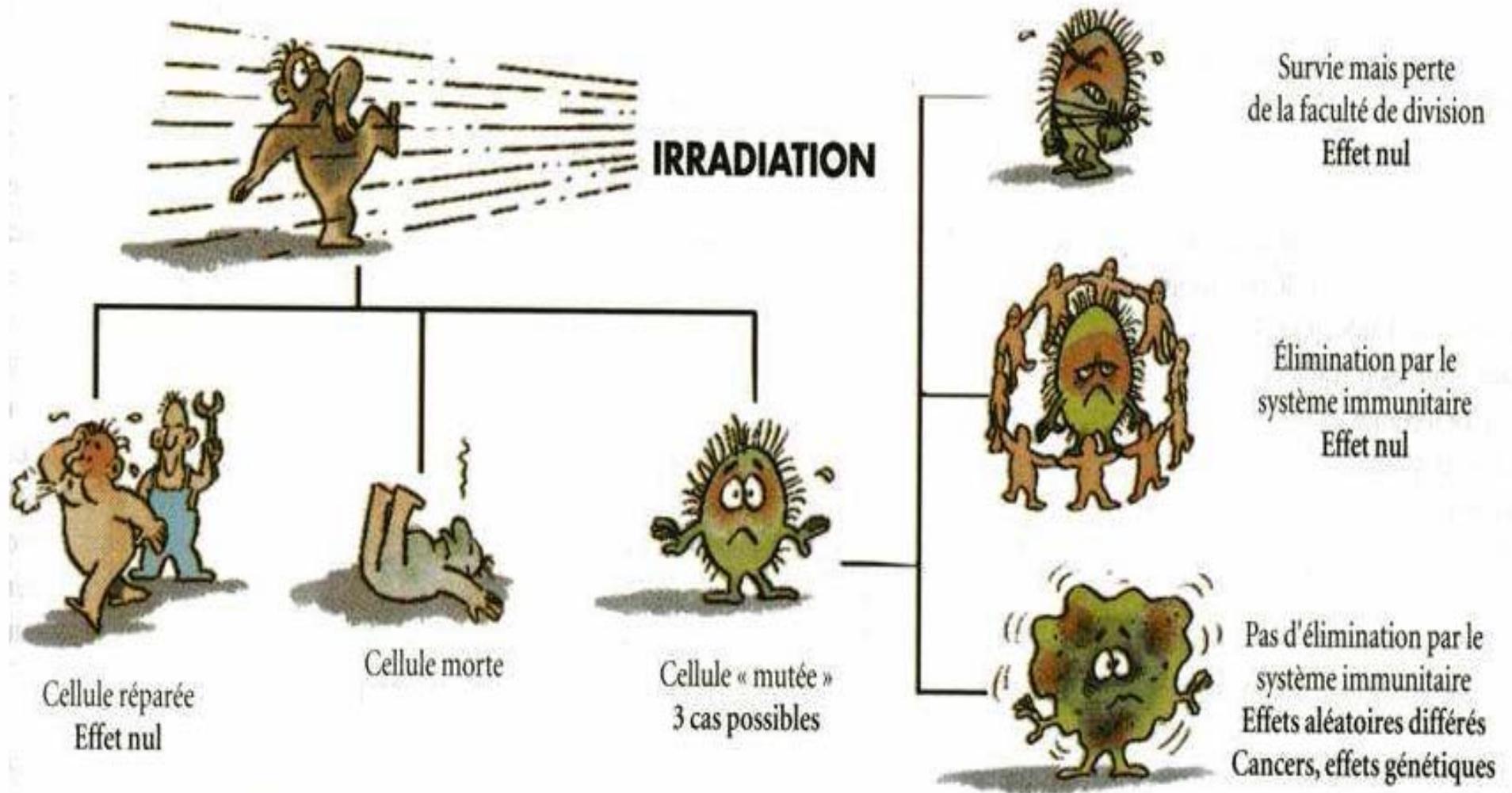
→ Autant de mécanisme que de type de dommages et de lésions

→ Commence en général par un mécanisme de détection du dommage

→ Participation d'un grand nombre d'espèce chimiques (protéine, kinase..) selon un ordre bien précis

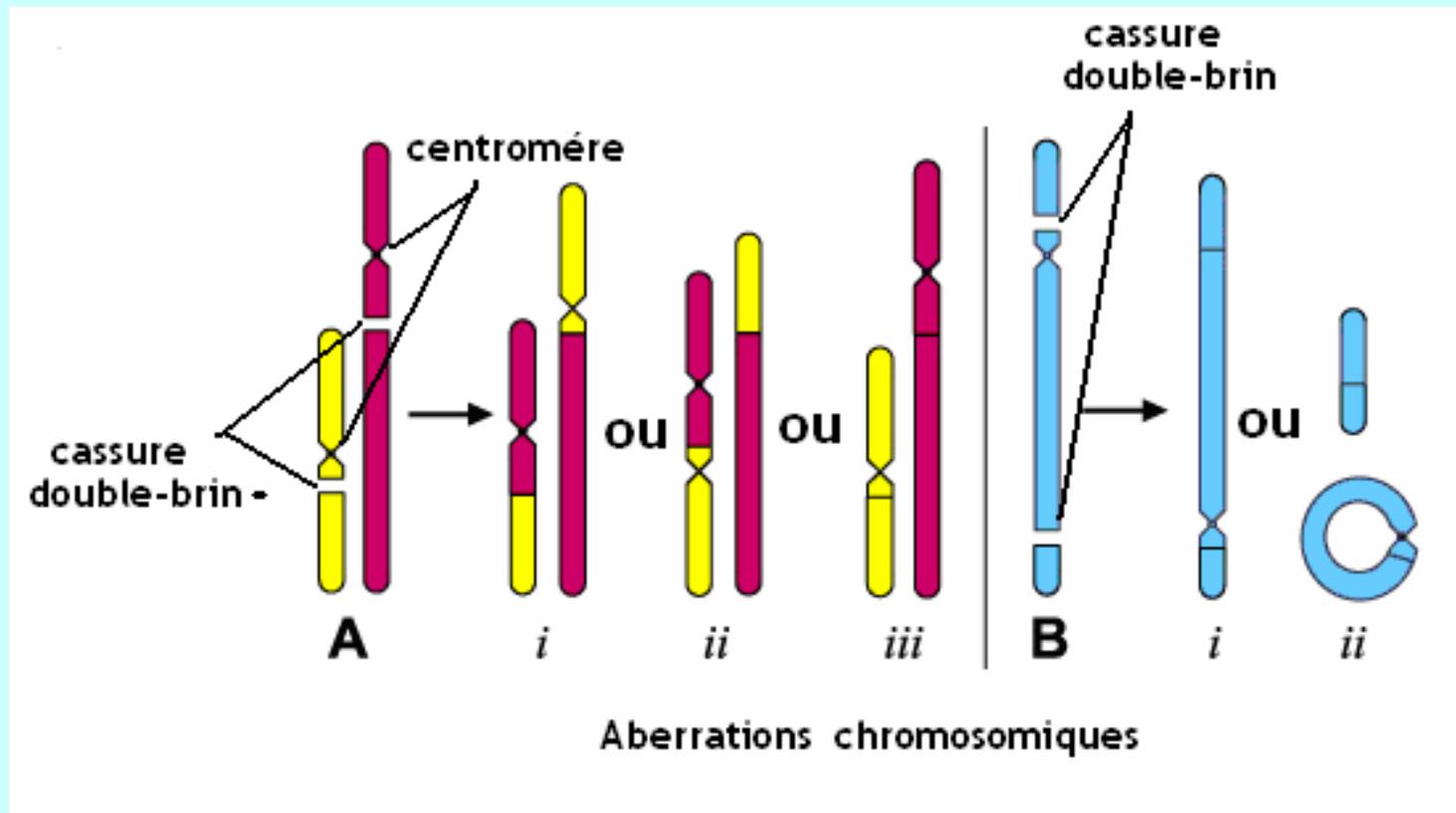
→ Processus de réparation peut avoir plusieurs états finaux

Conséquences de l'irradiation d'une cellule



Source : Santé, radioactivité et rayonnements ionisants
(2003) Brochure du Comité d'Information des Professions de Santé

Induction d'aberrations chromosomiques



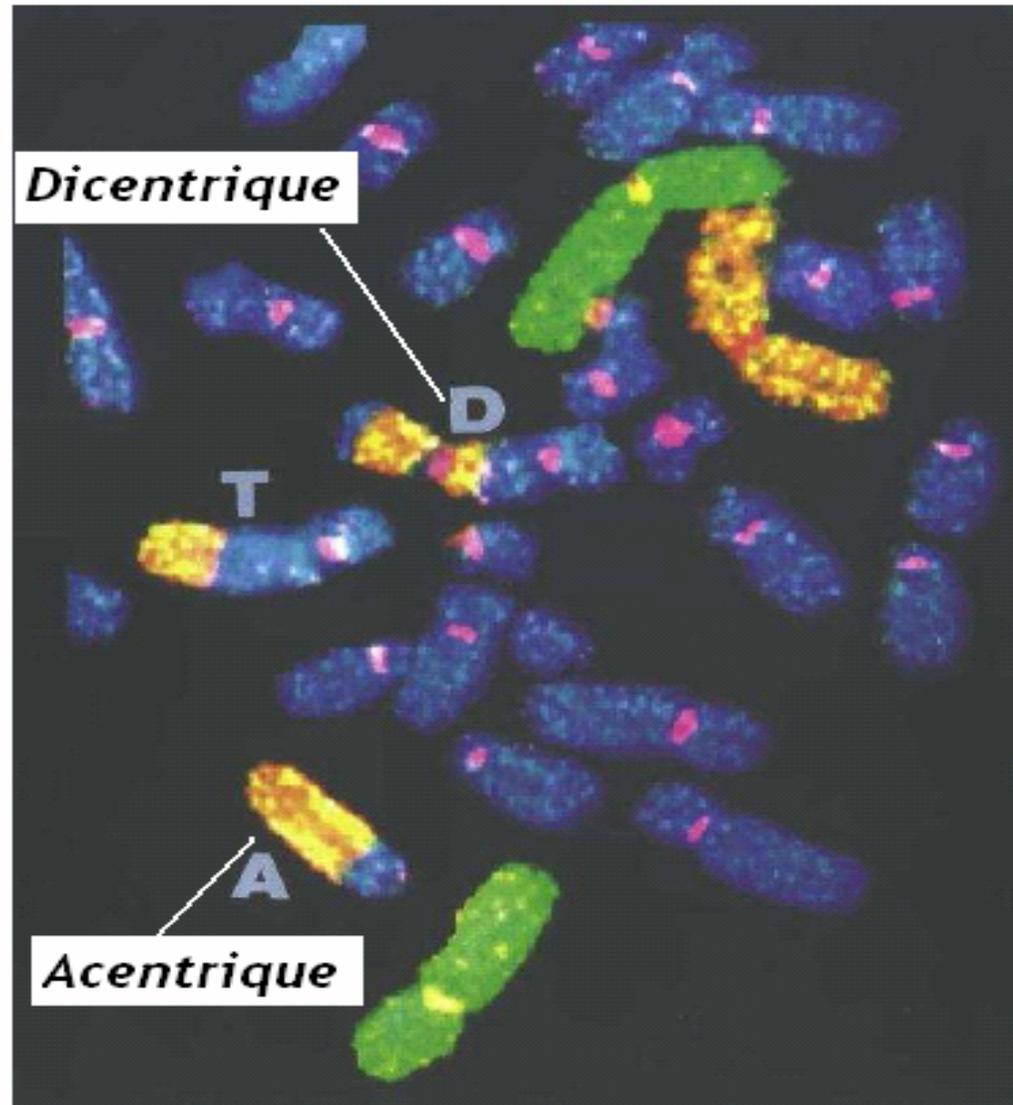
Etude systématique des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains des astronautes



Visualisation des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains par la méthode fisch



Aberrations de type



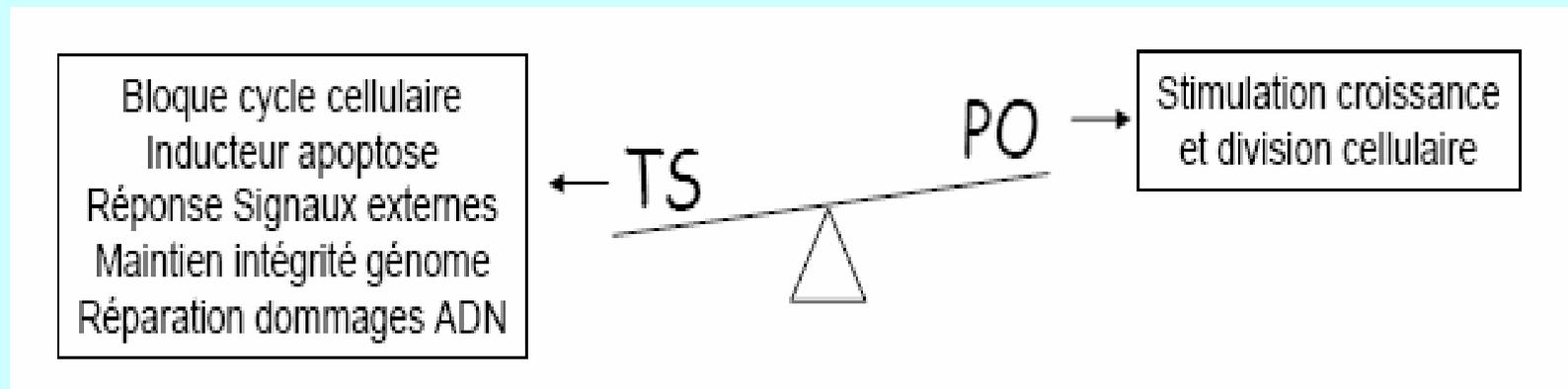


Comment les mutations causent elles un cancer ?



La prolifération cellulaire est contrôlée finement par la balance entre 2 classes de protéines :

- les suppresseurs de tumeurs (ex. p53, RB1, BRCA1...)
- les (proto)oncogènes (ex. ras, myc, wnt...)



Systeme de réparation des mutations de l'ADN = protection contre la cancer

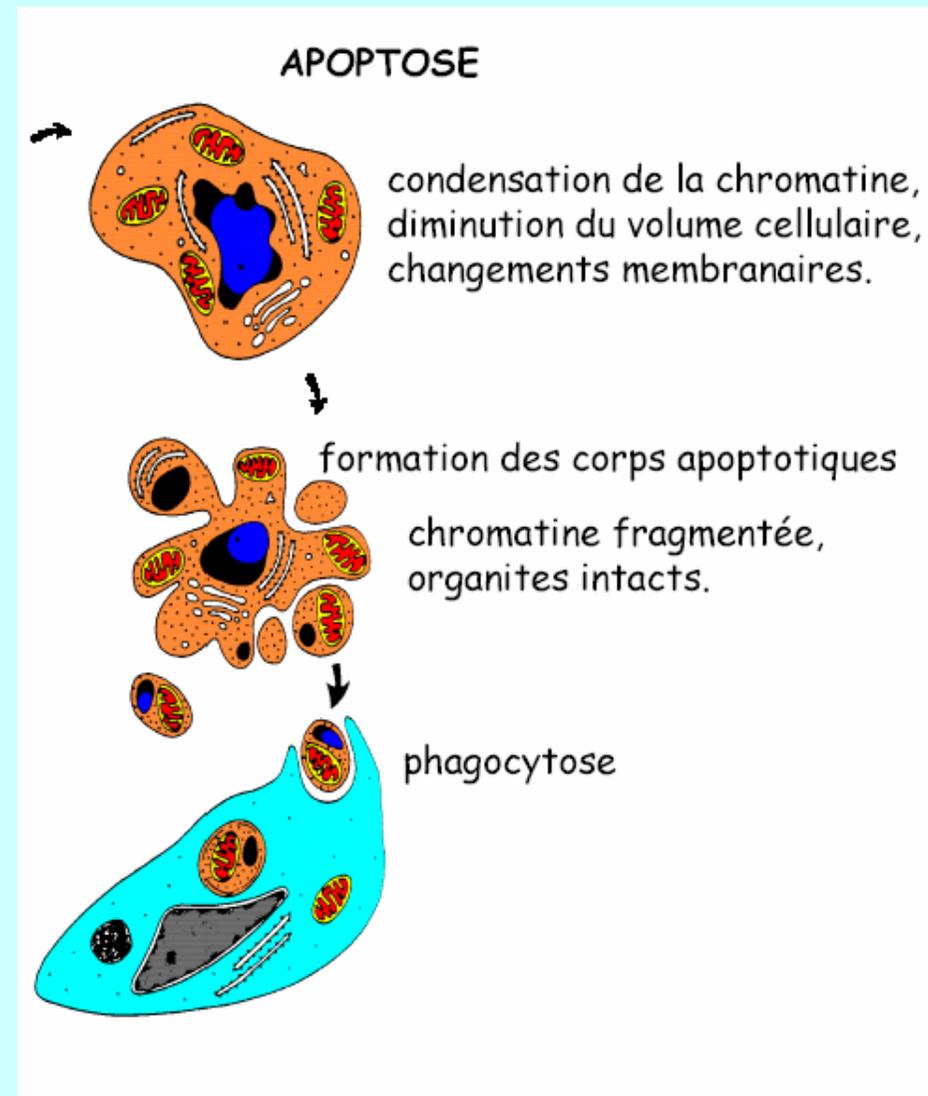
Une mutation qui :
- inactive un TS
- active un PO
fournit un avantage sélectif décisif à la cellule concernée
↓
tumorigenèse



L'Apoptose ou mort cellulaire programmée



- Activation d'une voie de signalisation par des protéines
- 3 phases :
initiatrice,
activatrice,
effectrice
- Formation de corps apoptotiques





Utilisation des rayonnements ionisants à des fins thérapeutiques



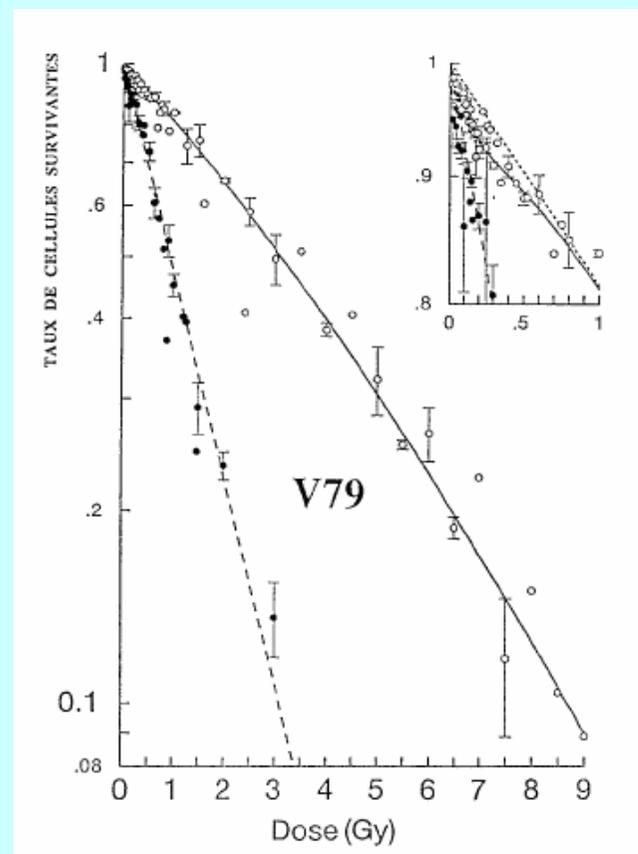
L'aspect positif de la chose, si les radiations peuvent induire la carcinogénèse, elles peuvent également être utilisées pour contrôler la prolifération des cellules cancéreuses

Courbes de survie

Expérimentalement, le modèle plus utilisé est le modèle quadratique-linéaire

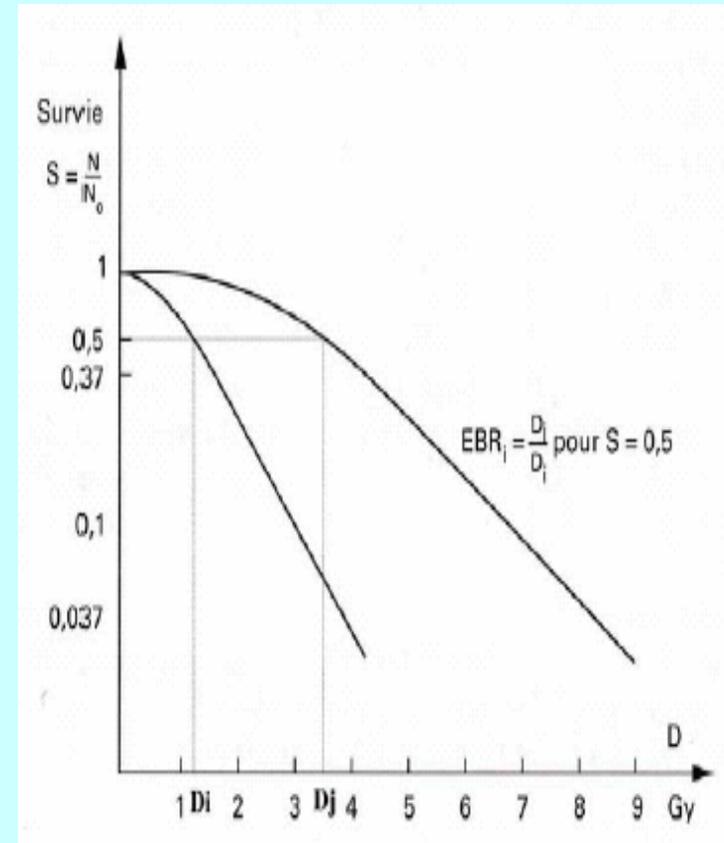
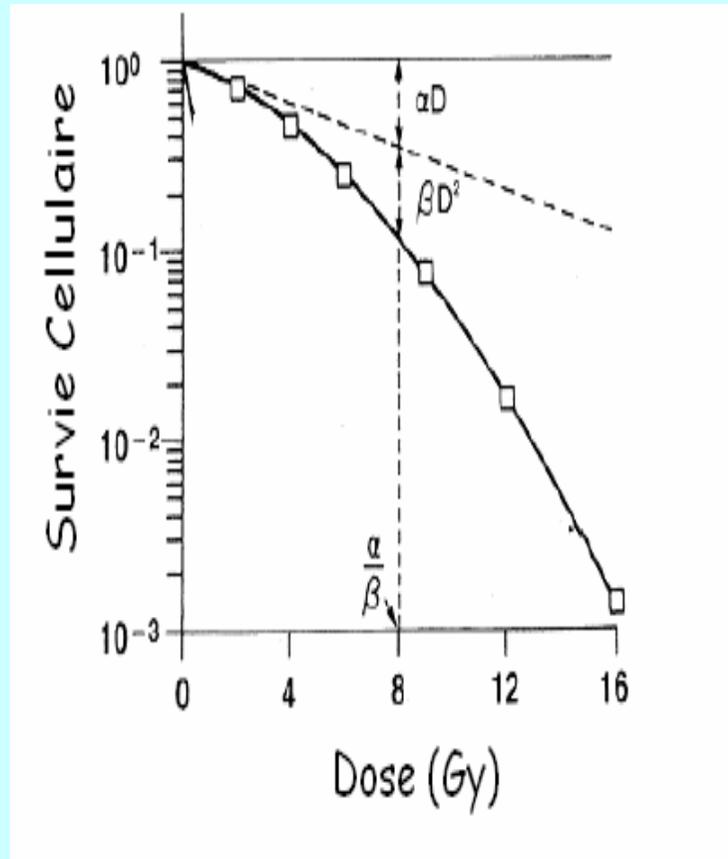
$$S(D) = \exp(-(\alpha D + \beta D^2))$$

qualités descriptives essentiellement pour une gamme de dose comprise entre 1Gy et 10-12 Gy en dose unique





La composante linéaire correspond à la réponse à base dose, la composante quadratique peut être vu comme une saturation des mécanismes de réparation à l'accumulation des lésions à haute dose





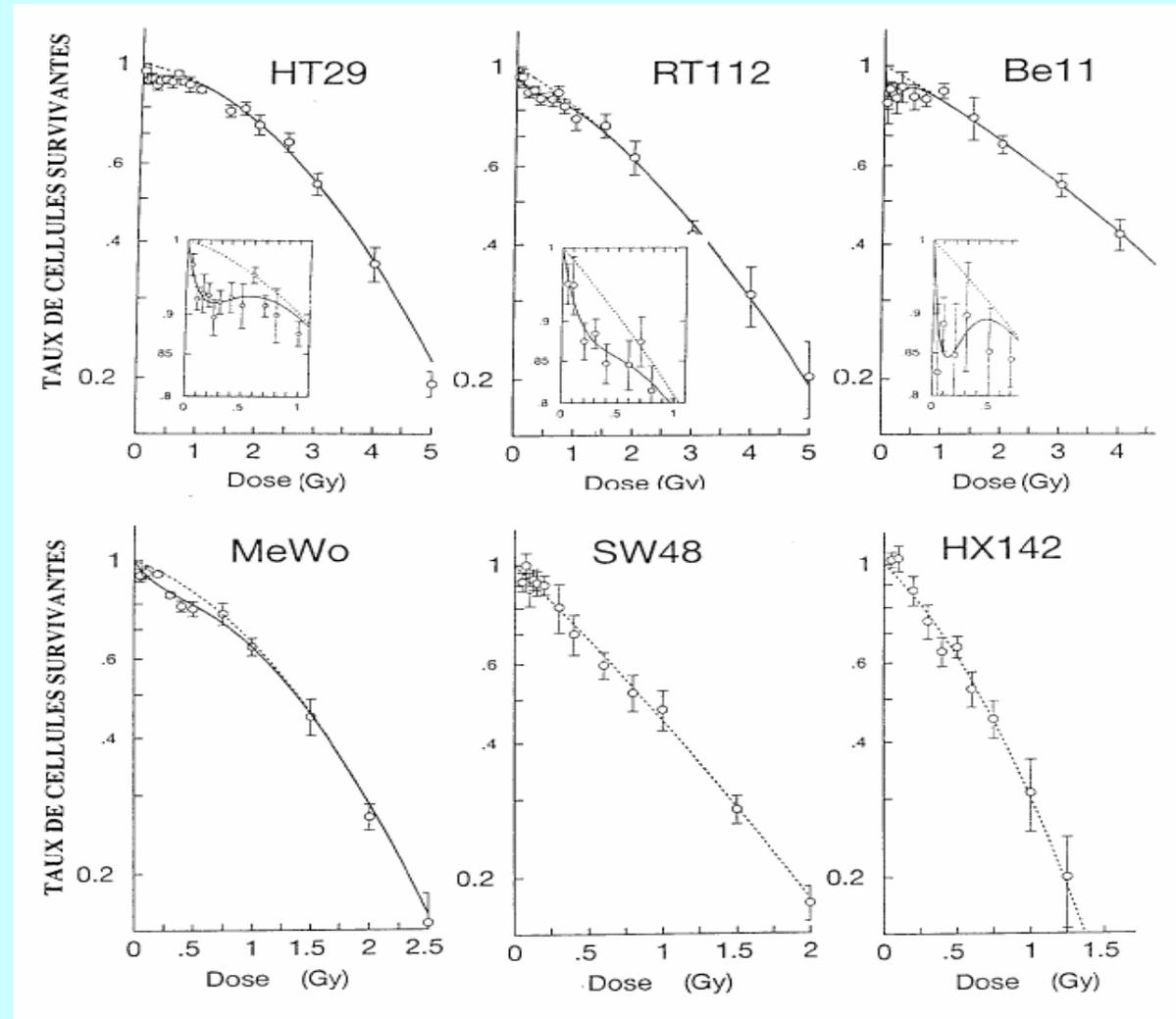
Courbes de survie



la radiosensibilité est dépendante de la lignée cellulaire

Exemples de 6 lignées cellulaires humaines (D'après Lambin et al)

certaine lignée cellulaire sont plus radiorésistance au traitement

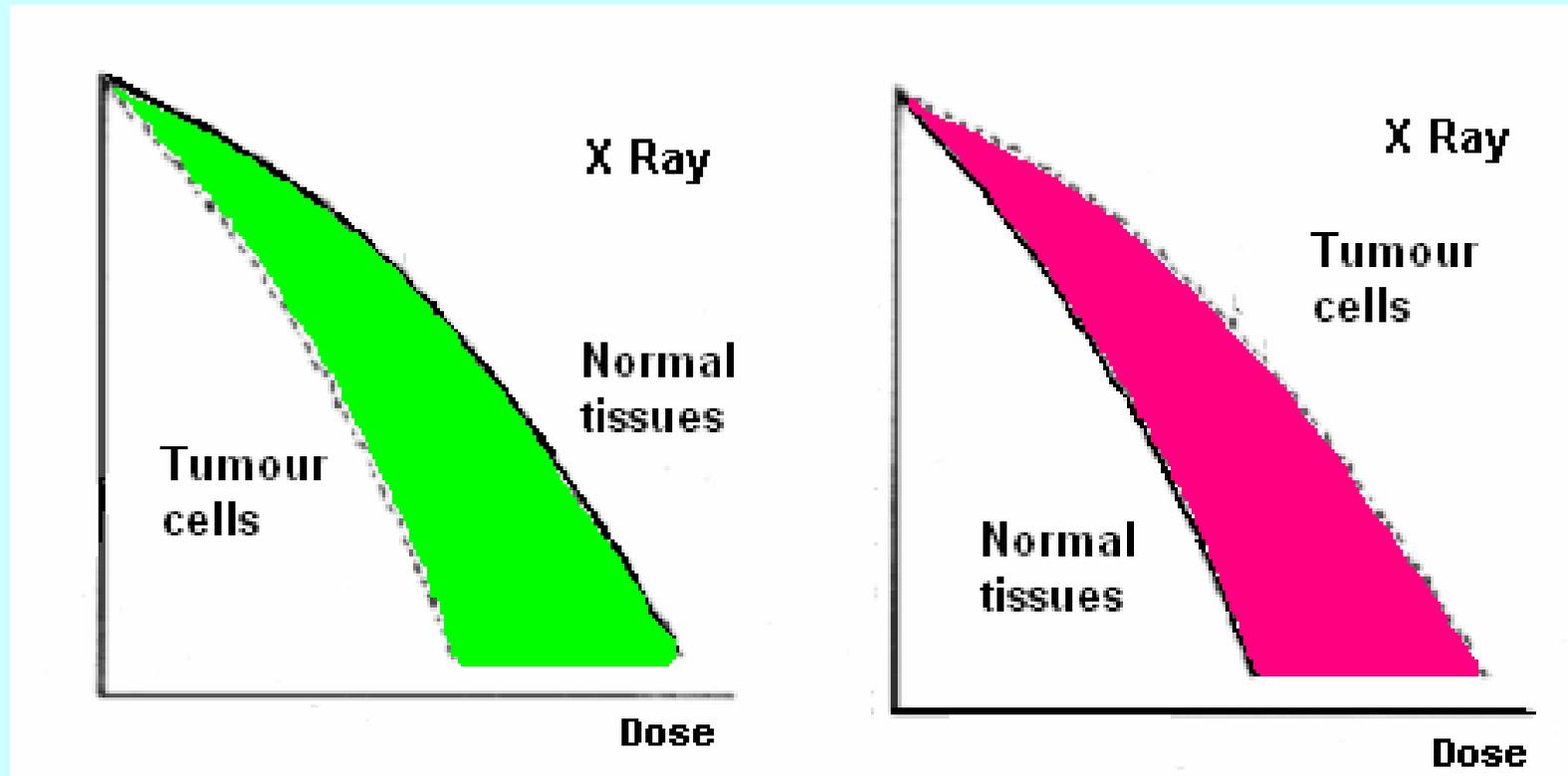




Contrôle de la tumeur



→ selon la radiorésistance relative des tissus sains et de la tumeur



Etude de la radiorésistance des lignées cellulaires

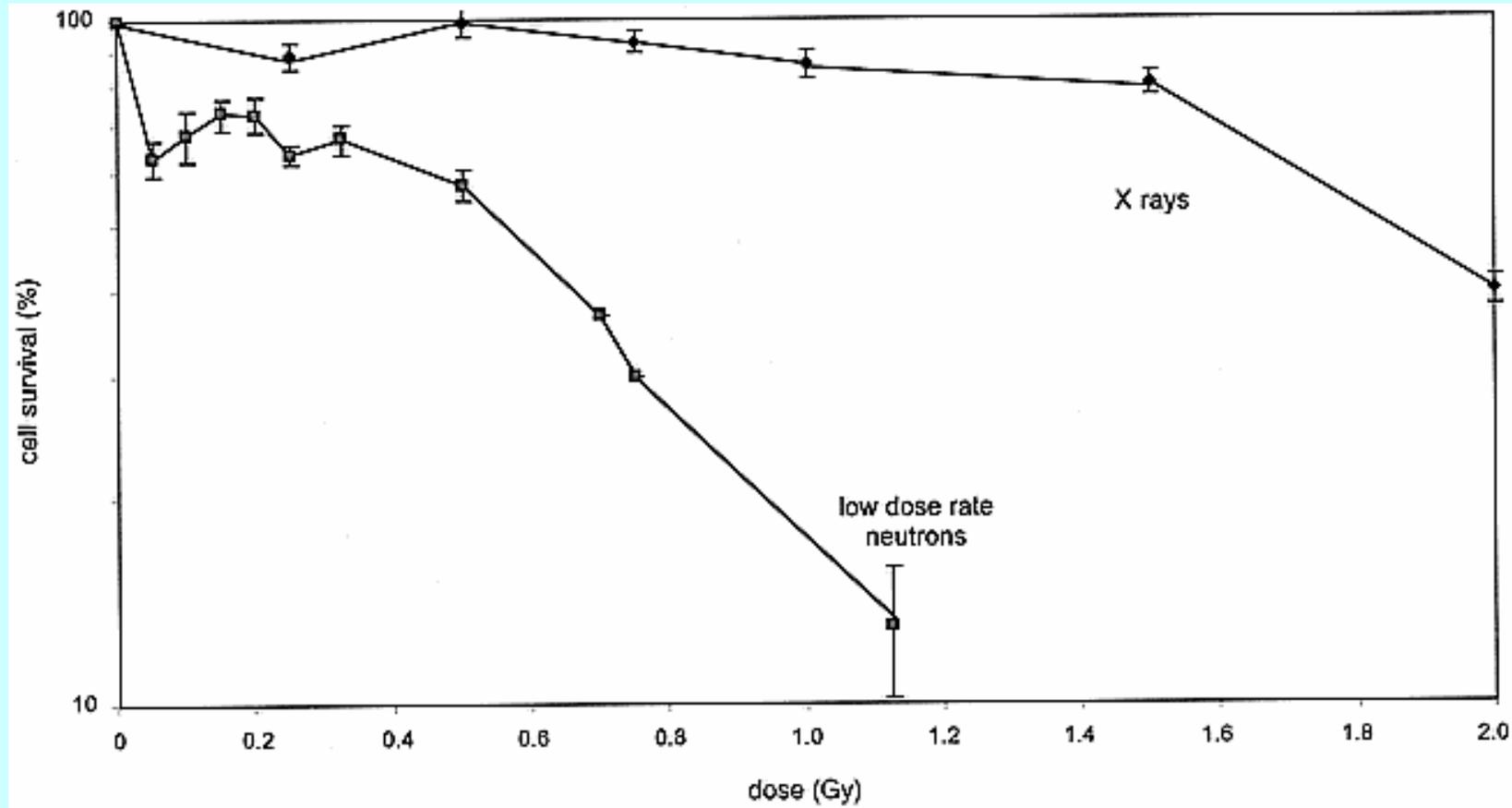
→ *Modification radiorésistance par agents chimiques (Radio+Chimio)*



Effet spécifique à faibles doses



→ radiorésistance plus faible selon type de rayonnement



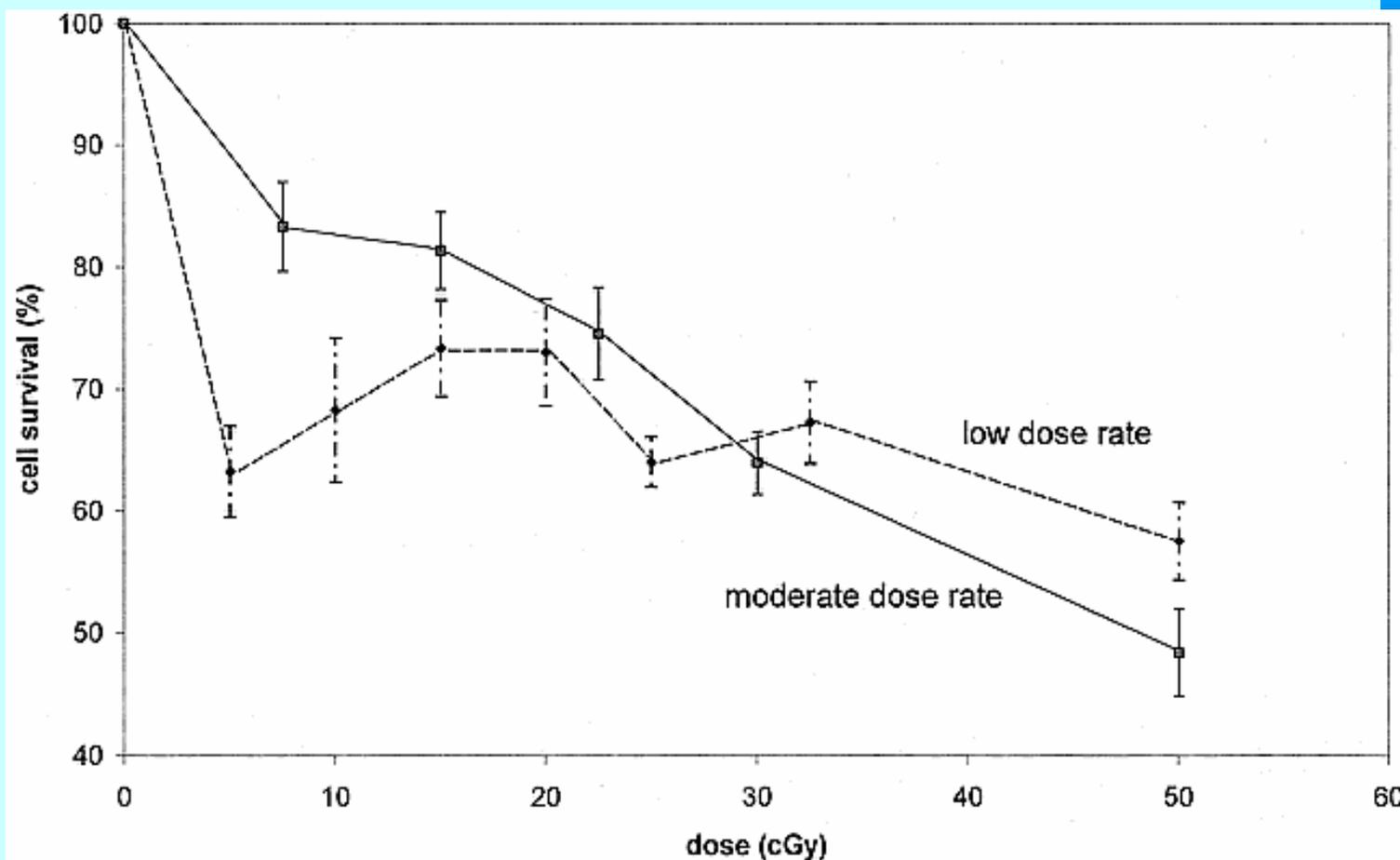
Courbe de survie cellulaire de cellules de mélanome (M4 Beu) à des rayons X ($3 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$) et à des neutrons à « faible » débit de dose ($5 \text{ cGy} \cdot \text{h}^{-1}$), *d'après Dionet et Al (2000)*



Effet spécifique selon de débit de dose



→ Hypersensibilité à faible débit de dose

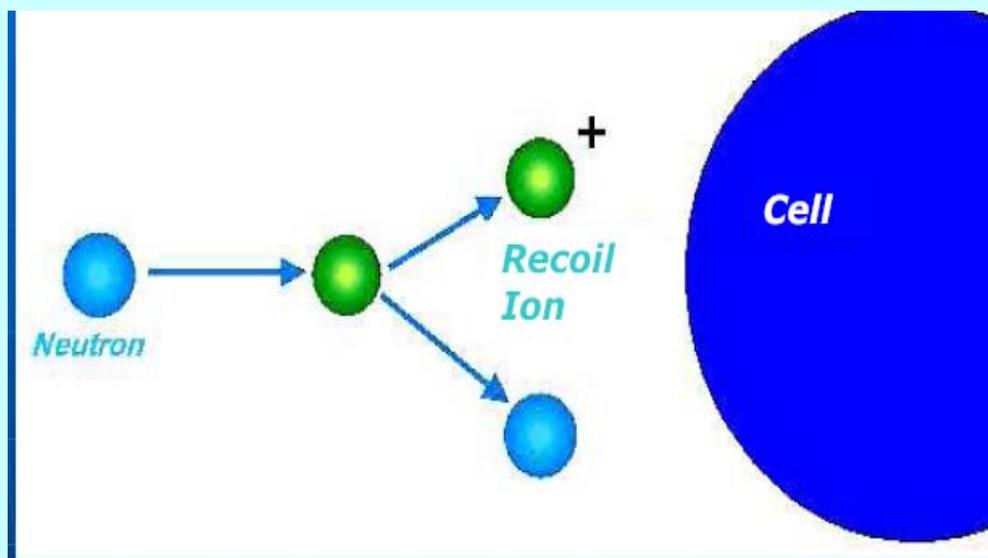


Courbes de survie pour des cellules de mélanome après irradiation par des neutrons de 14 MeV, pour un « faible » débit de dose et pour un débit de dose « modéré ». *D'après Dionet et Al..*

Ziad FRANCIS

Maître ès-Sciences, Diplômé d'Etudes Approfondies

Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétrique pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV





Compte tenu du nombre concordant d'observations expérimentales, issues de techniques différentes, il est indéniable qu'il existe une hypersensibilité à l'effet létal des faibles doses de radiations ionisantes (<0.5 Gy);

une cellule serait radiosensible parce qu'elle n'aurait pas la capacité d'induire un certain type de réponse

→ à très faibles débits de dose, le taux de dommages induits est trop faible pour induire les mécanismes de réparation.

→ hypersensibilité initiale est suivie d'une radiorésistance relative.



Le phénomène d'hypersensibilité reste encore mal connu ?

Fonction de

- la qualité du rayonnement utilisé,
- le débit de dose,
- la dose délivrée à la cellule

Fonction des paramètres liés à la cellule même, par exemple

- la taille de la cellule,
- la lignée cellulaire et
- la phase du cycle cellulaire.

Les aspects biologiques liés à cet effet, qui sont la réponse cellulaire à un stress, sont extrêmement complexes.

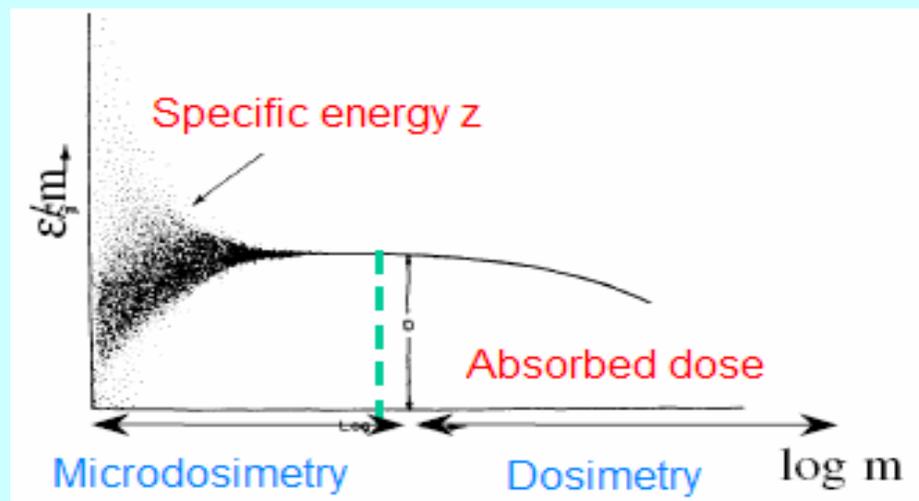
Cependant les retombées en terme de la carcinogenèse d'une part, et des traitements du cancer d'autre part, impliquent qu'il s'agit d'un domaine en pleine activité.



Pour reproduire les courbes de survie, il faut aussi un modèle biologique

- Compte tenu de l'échelle des phénomènes en radiobiologie (**~10 micron**)
- utilisation des concepts de la Microdosimetrie défini par HH Rossi et al à partir des années 80

Passage du concept de dose globale à une dose micro- voir nanoscopique dans un volume plus petit qu'une cellule
Energie spécifique z (variable stochastique)



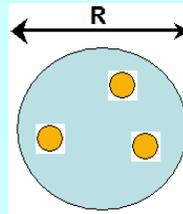
$$z = \frac{\sum_i \epsilon_i}{m} = \frac{\epsilon}{m}$$



Le modèle de la Dual Radiation Action (TDRA Kellerer and al 1978)



- Un noyau est composé de plusieurs “sites” sensibles repartis dans le noyau cellulaire



- Un transfert d'énergie dans un de ces sites donne lieu à une “sub-lésion” non létale
- les Lésions létales sont induites par l'interaction de deux sub-lésions”.
- Dans le modèle originale de Lea et al. les lésions produites dans une sphère de $d < \sim 1\mu\text{m}$ avaient une probabilité uniforme d'interagir
- La Probabilité d'induction des sub-lesion est proportionnelle à $P(\text{sub-lesion}) \propto z$
- La Probabilité d'induction des lésions est proportionnelle à $P(\text{lesion}) = c.z^2$
- Le nombre moyen de lésion est exprimé par une formule linéaire quadratique:

$$\langle n(\text{lesions}) \rangle = k(z_{1D}^- D + D^2)$$



Generalized Dual Radiation Action



- les “sub-lesions” interagissent avec une probabilité qui est une fonction de leur distance relative x
- $t(x)$ la fonction de proximité physique qui représente la distribution de probabilité de la distance de deux dépôts d'énergie (fonction “physique”)
- $\gamma(x)$ est la fonction de proximité biologique, qui représente la distribution des sites sensibles dans le noyau (fonction biologique)

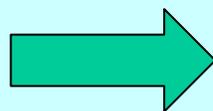
$$\langle \text{nbr}(\text{lesions}) \rangle = k(D \int_0^{\infty} \frac{\gamma(x)t(x)}{4\pi x^2} dx + D^2)$$



Calcul Pratique de la fonction de proximité

ou l'on se sert de geant4 pour calculer $t(x)$

$$t(x) = \frac{dT(x)}{dx}$$



$$T(x) = \frac{\sum_{i,k} \epsilon_i \epsilon_k}{\sum_i \epsilon_i}$$

Pour calculer, $t(x)$ on simule avec G4 les traces des particules dans les cellules et donc tous les transferts d'énergie

→ il est donc vital que Geant4 reproduisent les transferts d'énergie le mieux possible

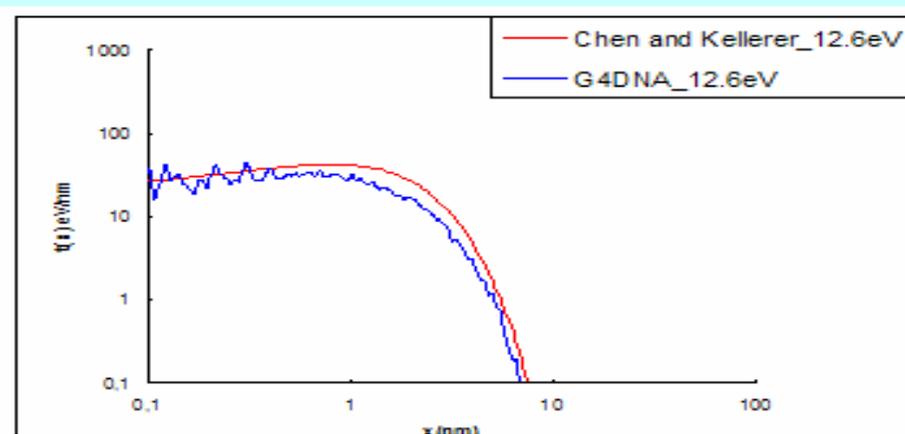


Fig 1 : proximity function for 125 electron track

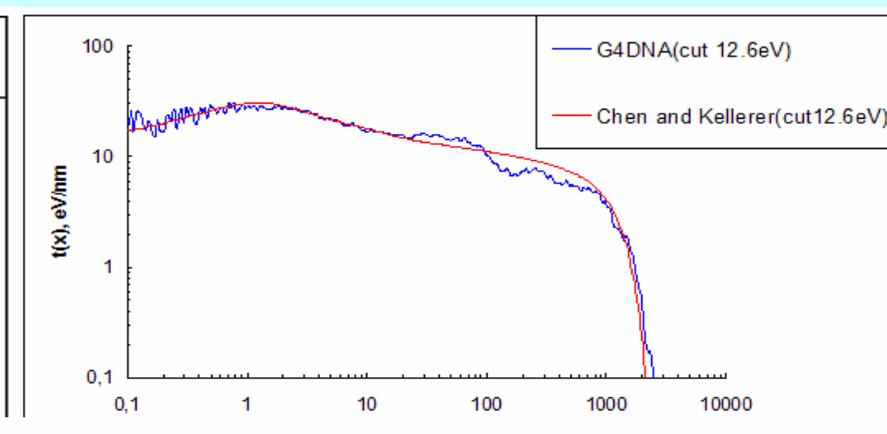


Fig 3 : proximity function for 10 KeV electron track

Travail de thèse de Djamel Dabli

Seminaire AVIRM



Calcul de la fonction de proximité d'ion Carbon (LET=98KeV/ μm) et de proton (LET= 2.6 KeV/ μm)



Les sections efficaces totales de proton sont rescalé en Z_{eff}^2 pour obtenir les section efficaces en carbone (approximation) à même vitesse

$$\int_0^{E_{max}} \frac{d\Sigma_{ion}}{dE} dE = Z_{eff}^2 \int_0^{E_{max}} \frac{d\Sigma_{proton}}{dE} dE$$

$$Z_{eff} = Z \left[1 - \exp\left(\frac{-125\beta}{Z^{2/3}}\right) \right]$$

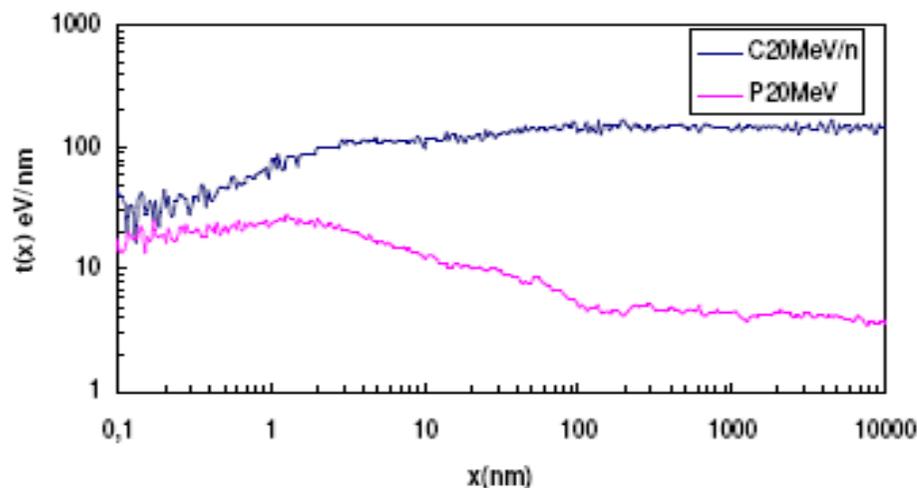
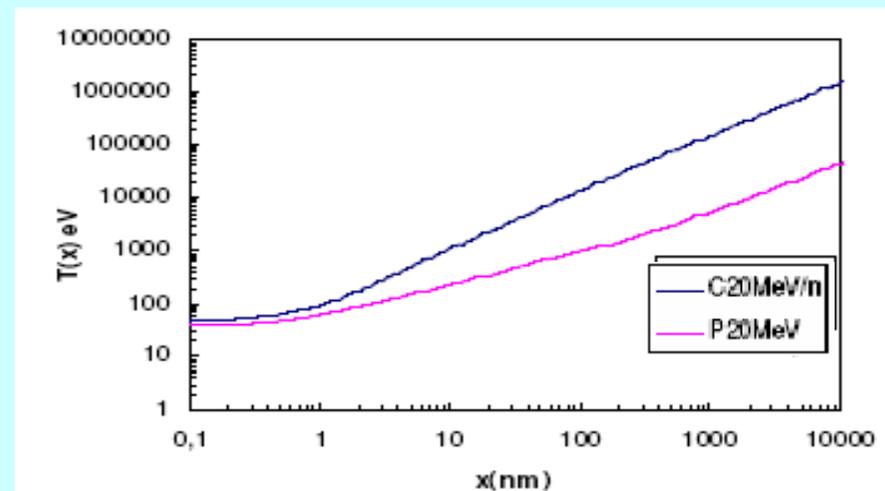


Fig 11: Carbon and proton proximity function of same velocity



7
Fig 12 : integral proximity function for carbon and proton of same velocity

Travail de thèse de Djamel Dabli



Passage à de l'imagerie cellulaire



Ou comment les courbes de survie cellulaire ne sont plus suffisantes et ou les techniques d'immunofluorescence permettent d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes

Une des méthodes les plus utilisées actuellement pour mettre évidence les cassures doubles-brins (DSB) induite par des rayonnements ionisants est la phosphorylation de la protéine histone H2AX par marquage immunofluorescent.

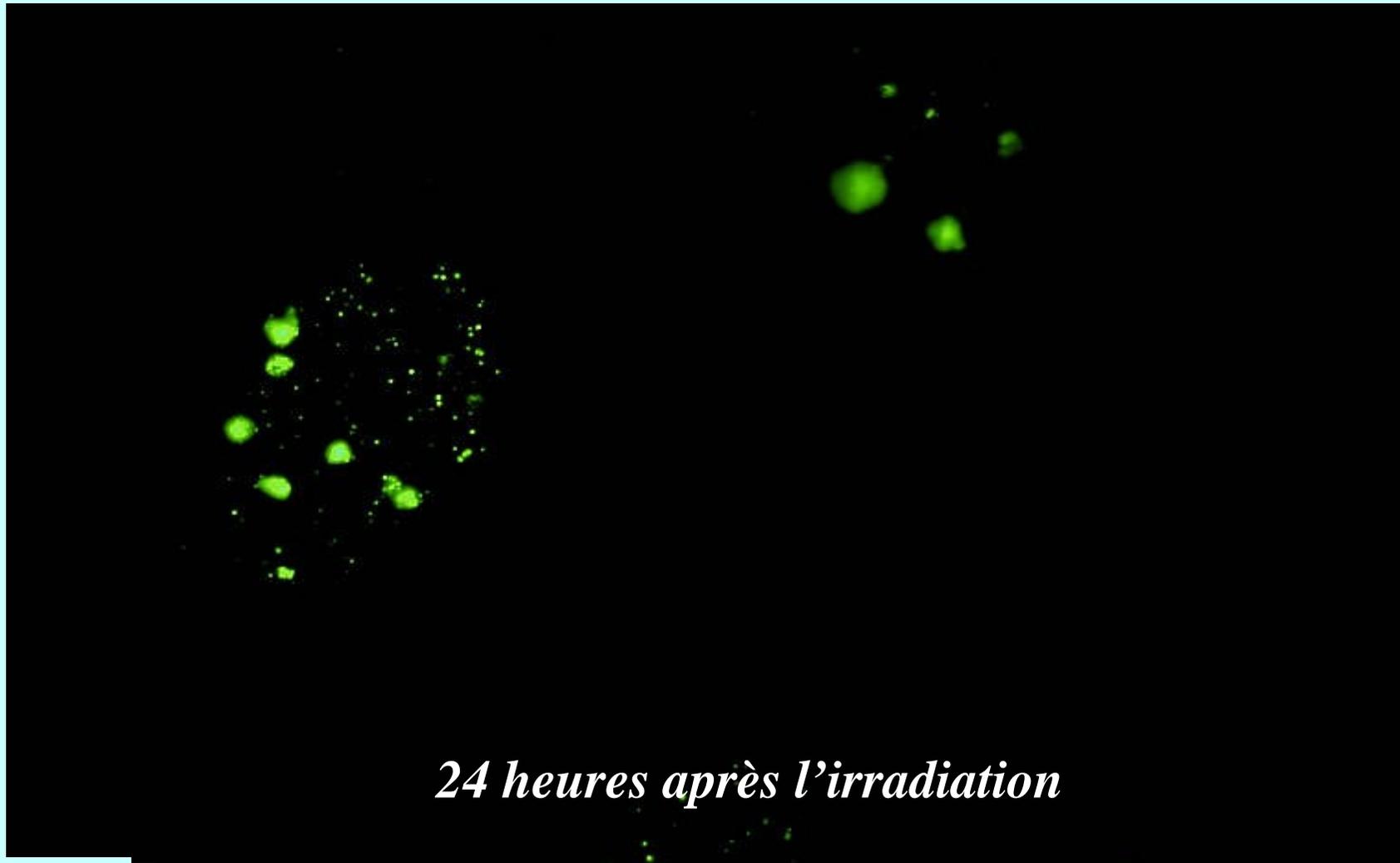
→ Concrètement un grand nombre de molécules H2AX sont phosphorylées à proximité des DSBs.

La fluorescence de ces amas de γ H2AX, par l'intermédiaire d'un anticorps spécifique, permet de visualiser ces amas sous la forme de foci



Image de cellules humaines de fibroblaste,
irradiées à 1 Gy en X
(ESRF) et montrant les foci fluorescents γ -H2AX

Collaboration ROSIRIS: IRSN,ESRF,INSERM,LPC,IPNL,CENBG



24 heures après l'irradiation



Analyse de la topologie des Focis (taille, intensité, répartition)

→ comparaison avec dépôts d'énergie initial simulés par
Geant4

Problème: comment analyser les images et extraire les focis

Solution: analyse d'image (ImageJ)

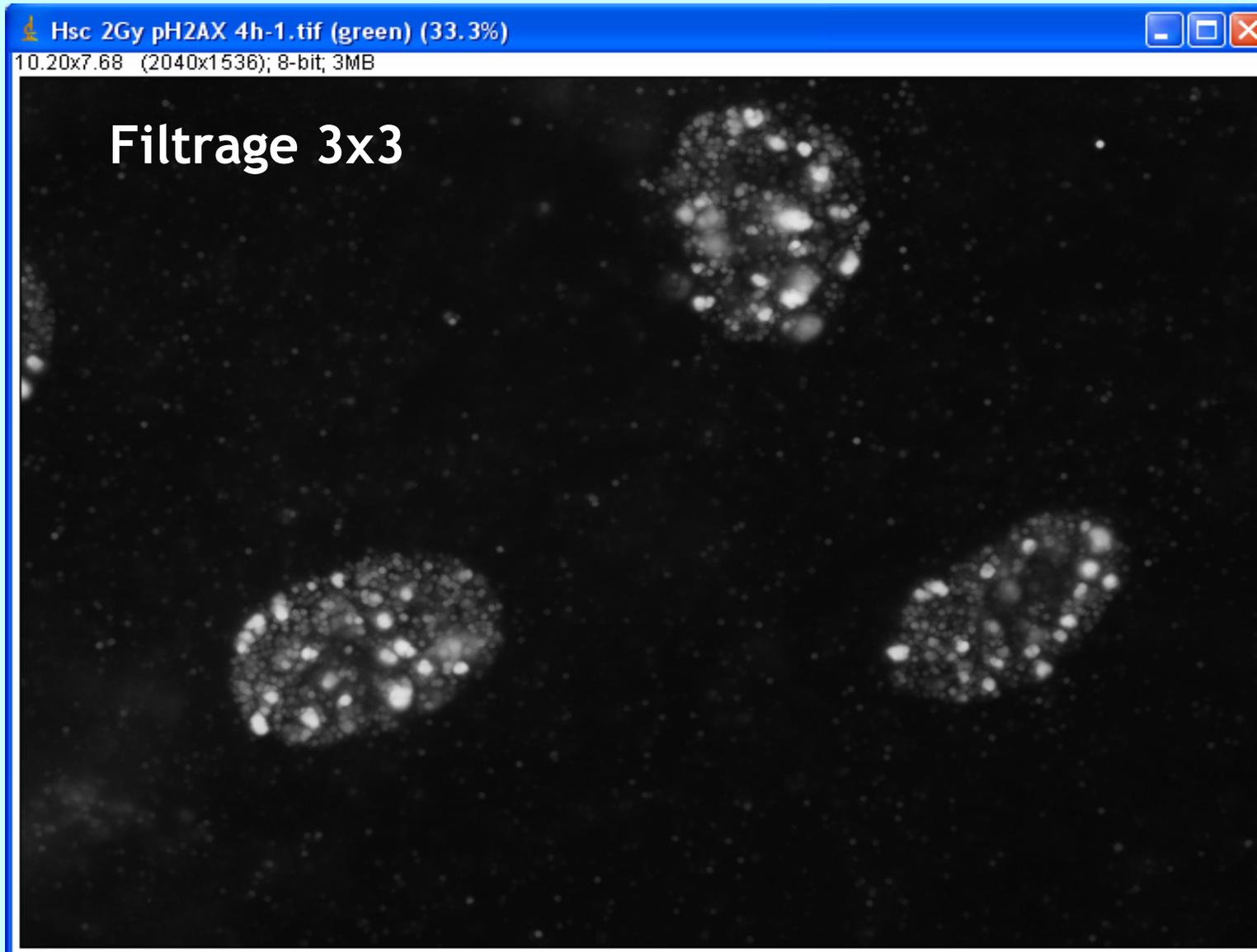
Travail de Frederic Chandez dans le cadre de la collaboration ROSIRIS

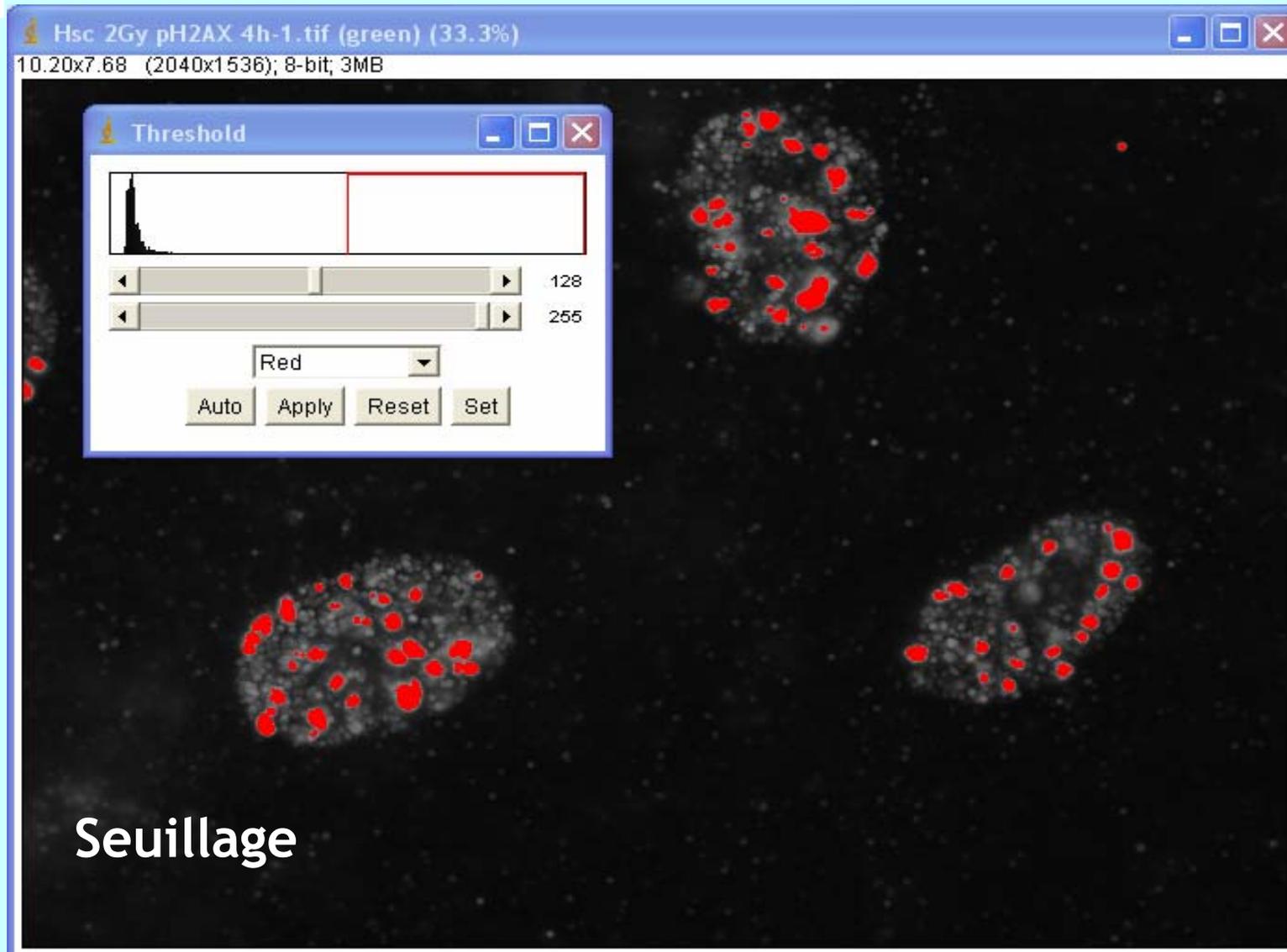
Image originale

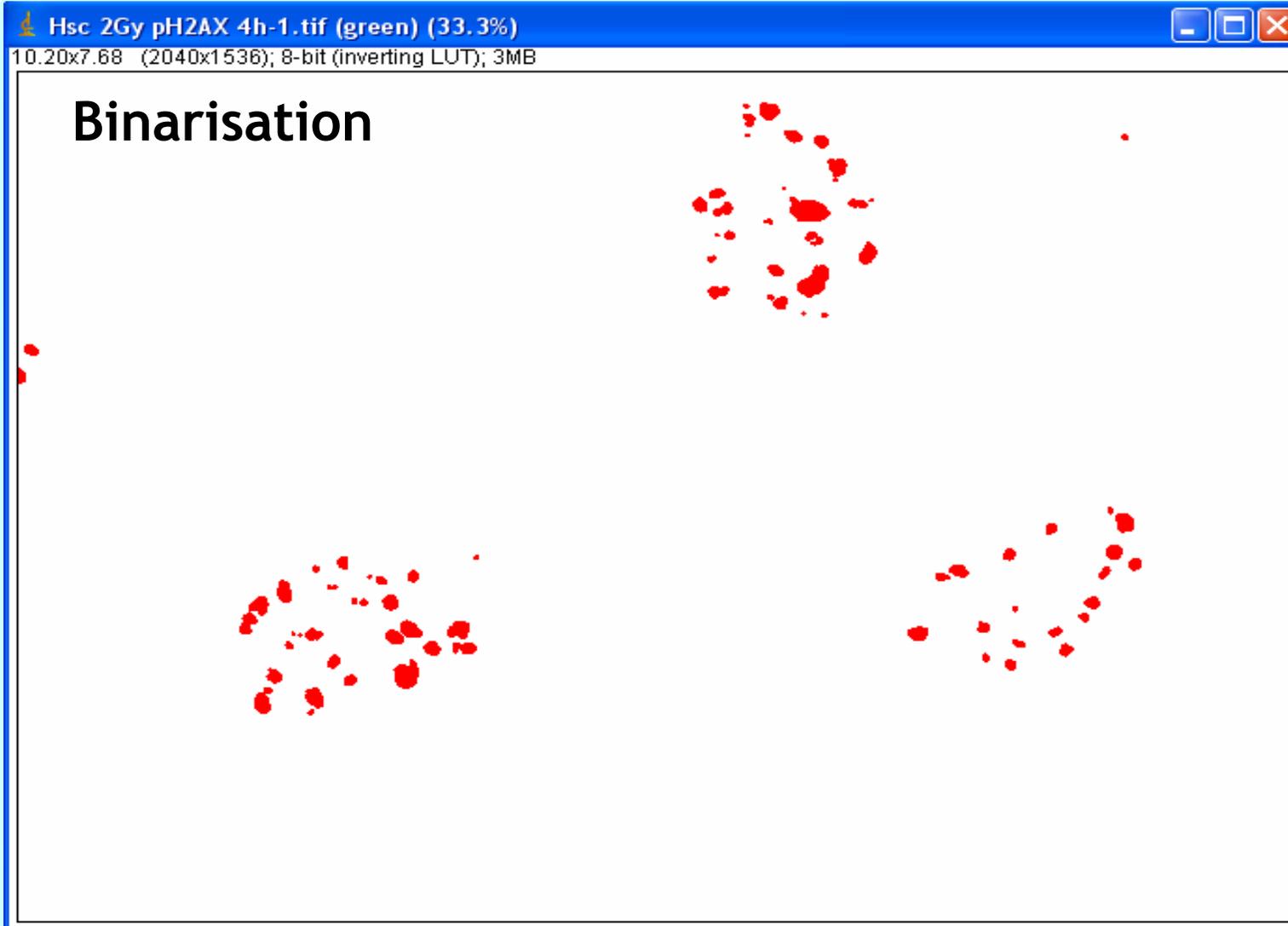


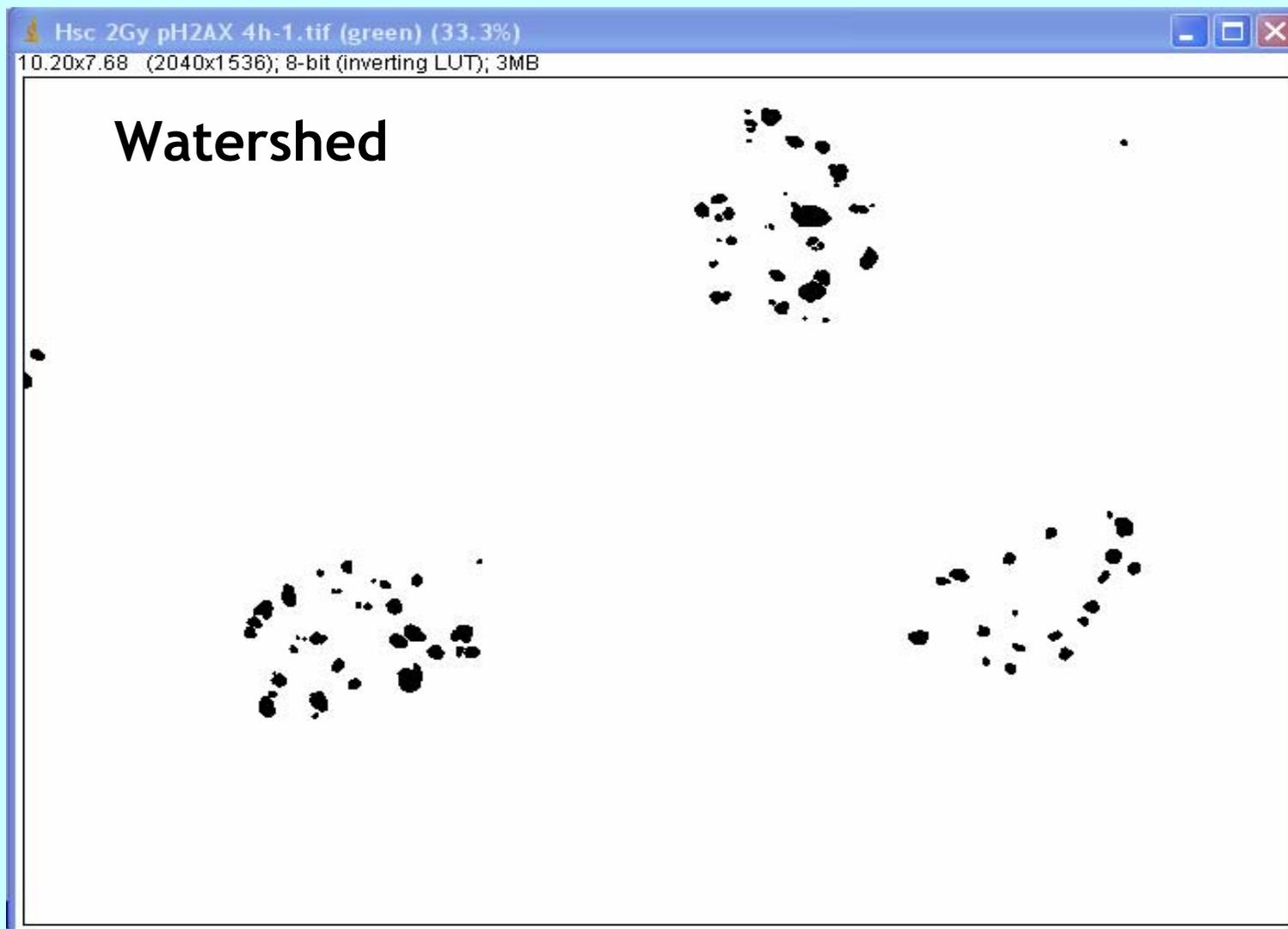


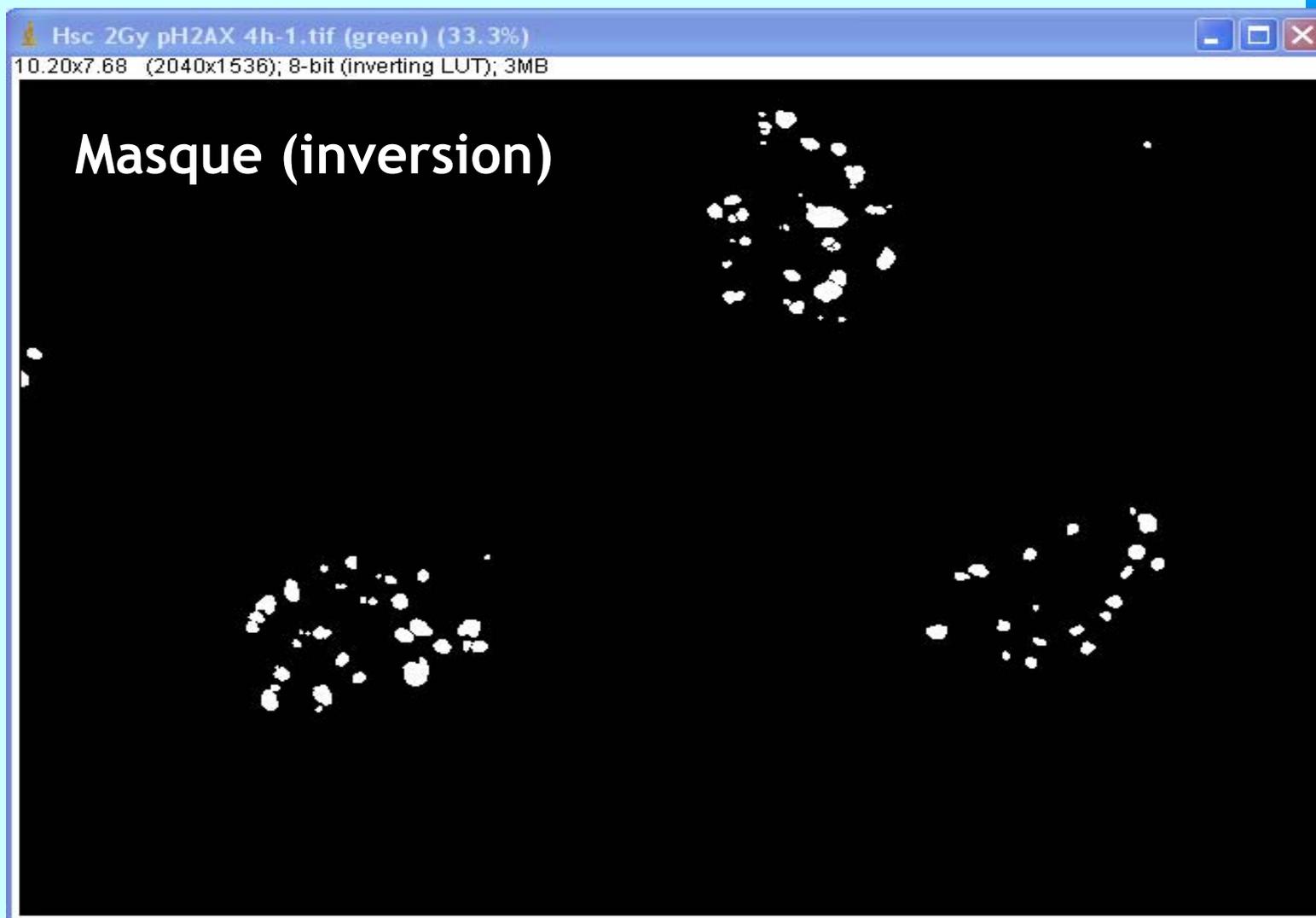
Conversion en niveau de gris







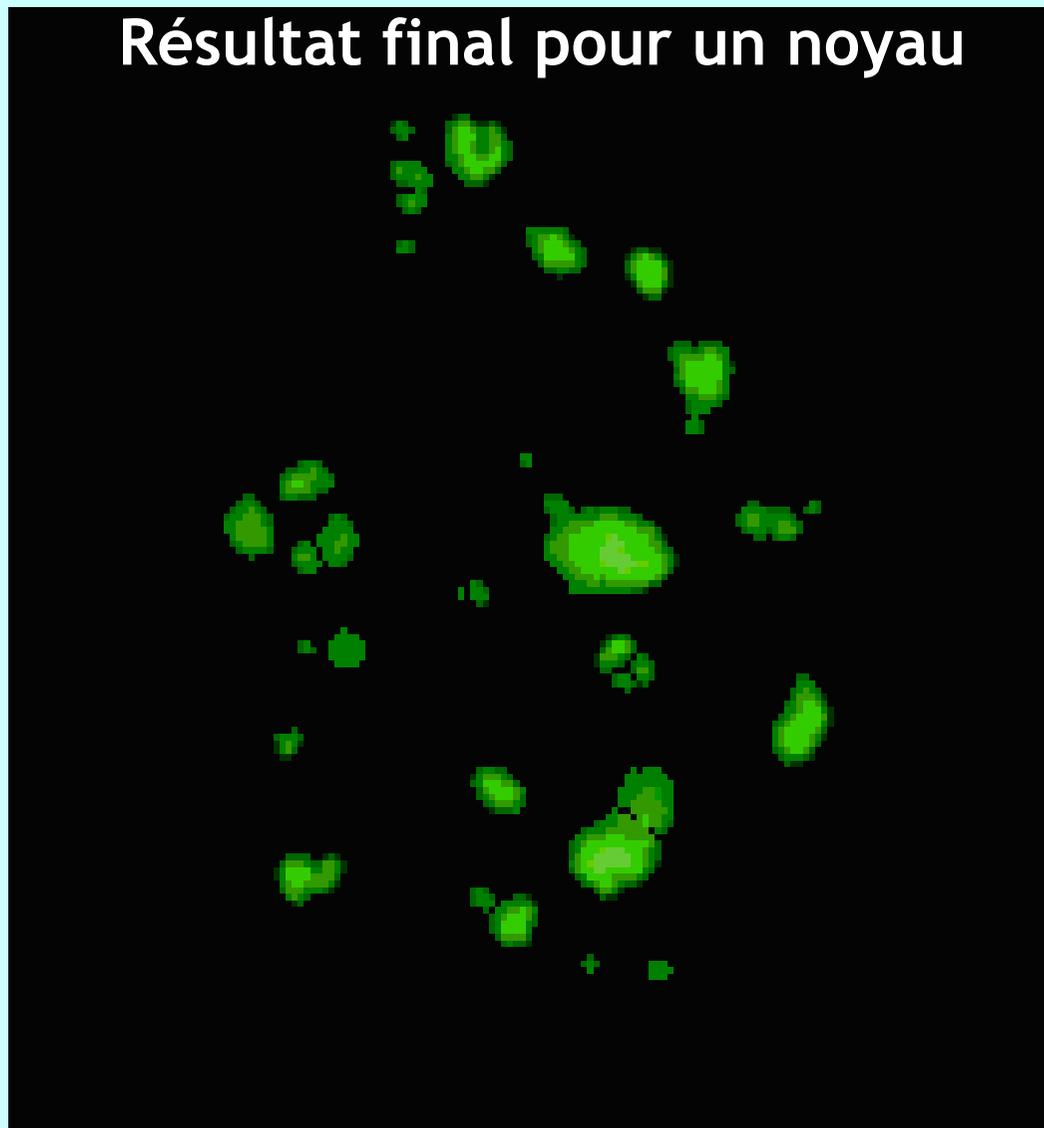








Résultat final pour un noyau



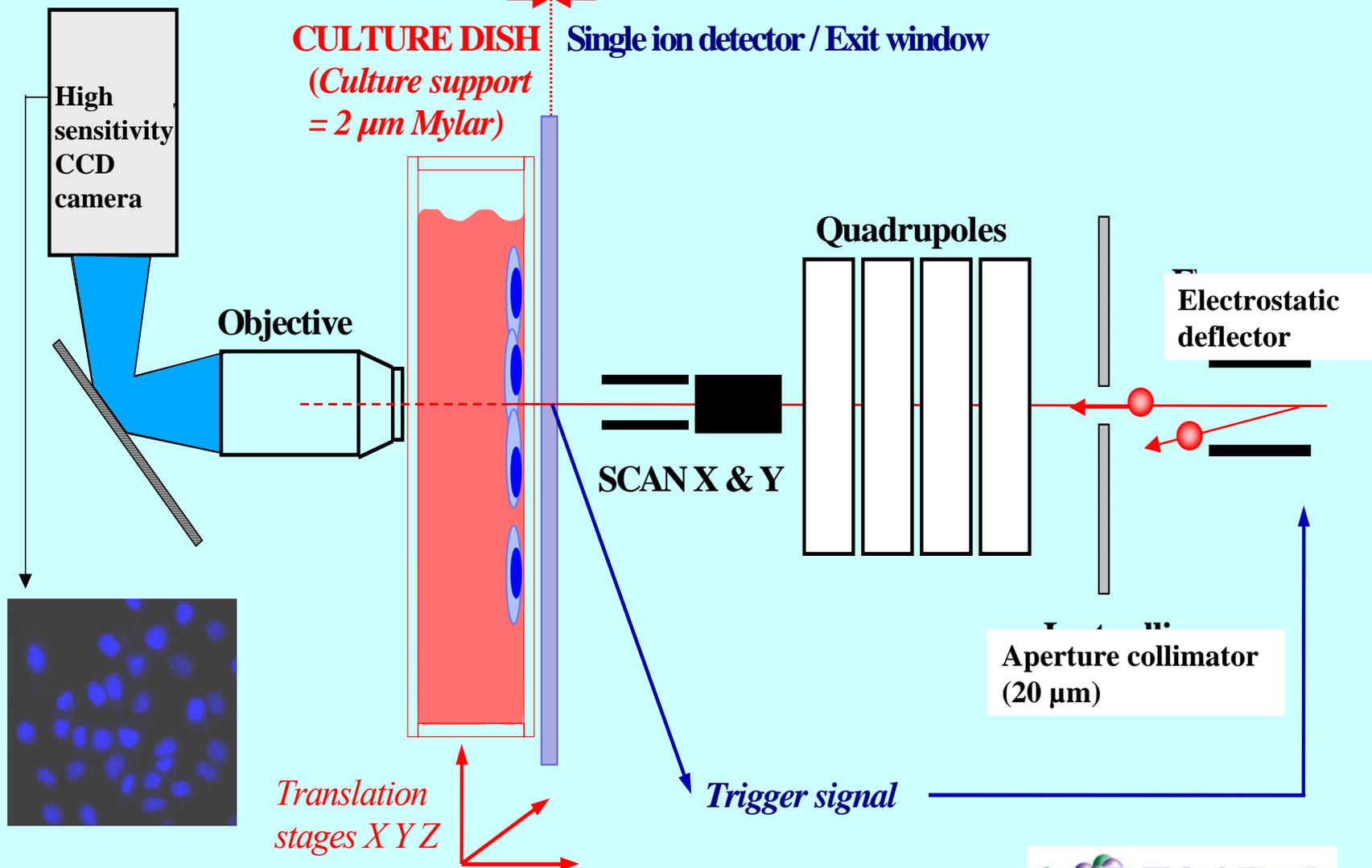


Irradiation par microfaisceau au CENBG



Atmospheric pressure

Under vacuum



14/11/2008

Irradiation cellulaire sous microfaisceau d'ions

He⁺
(3 MeV)

0

1

5

10

50

30 min.

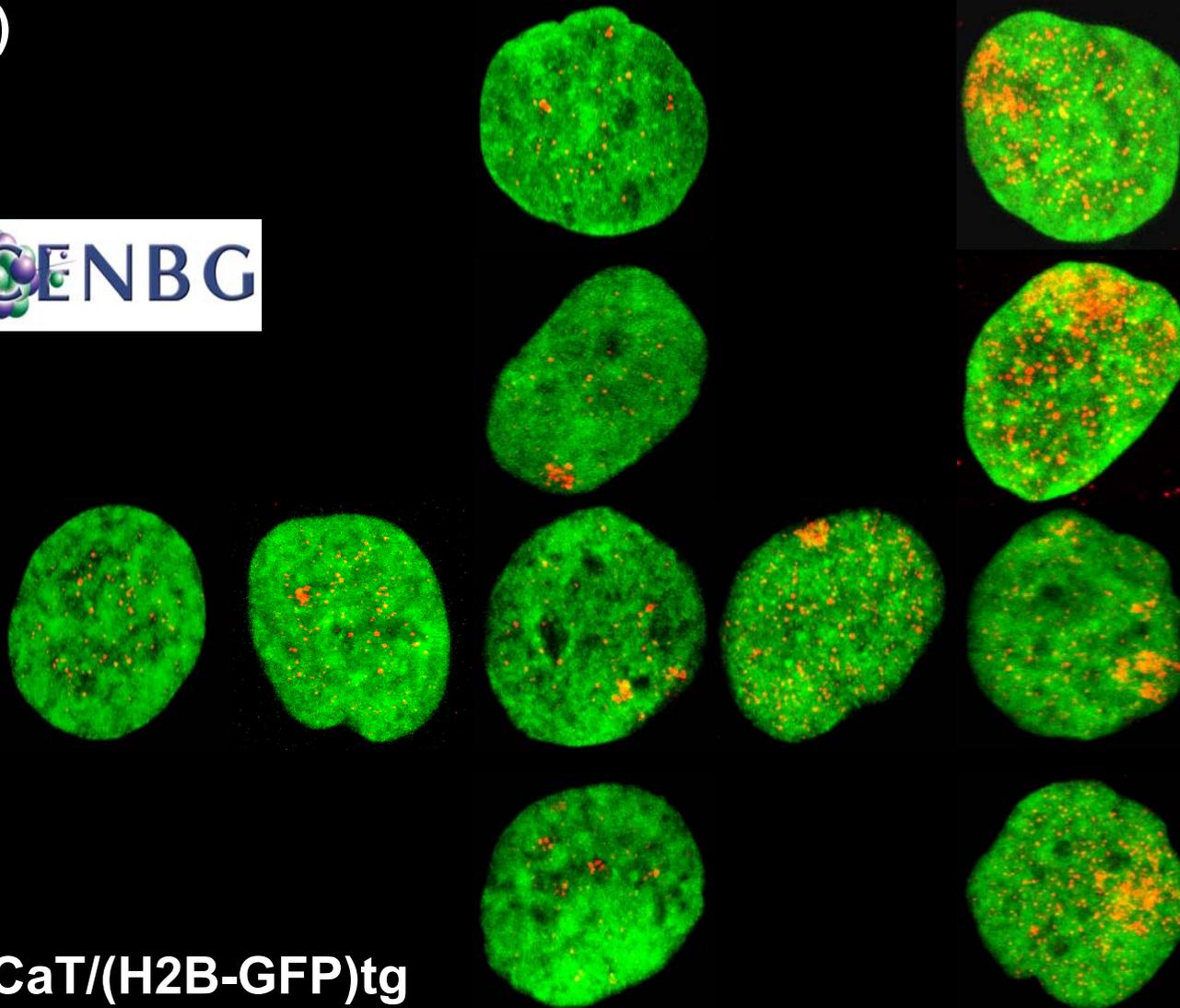
1h30

2h

24 h

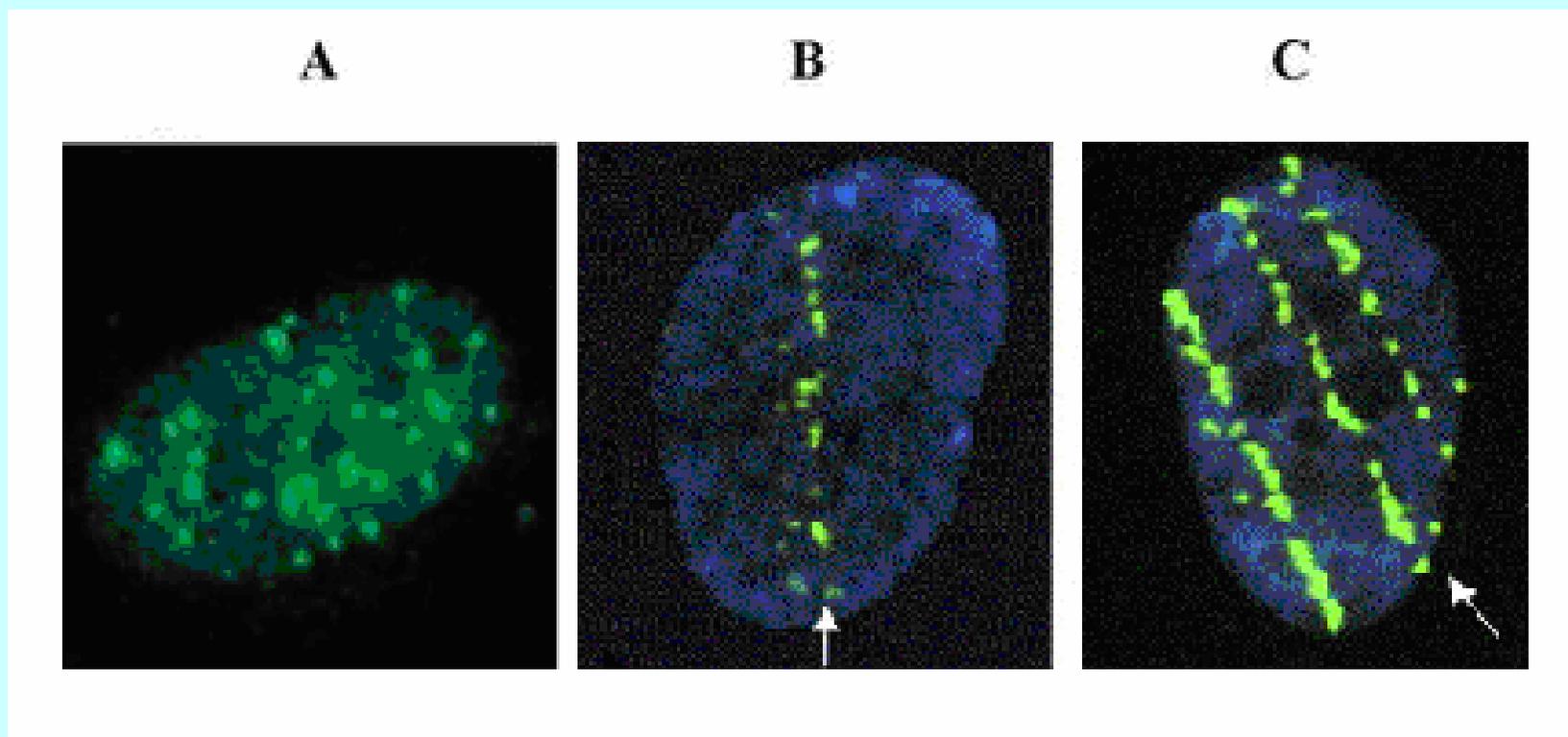


→ HaCaT/(H2B-GFP)tg



L'effet des particules dépend de la nature de ces particules

Ou comment des ions font plus de dégats dans les cellules

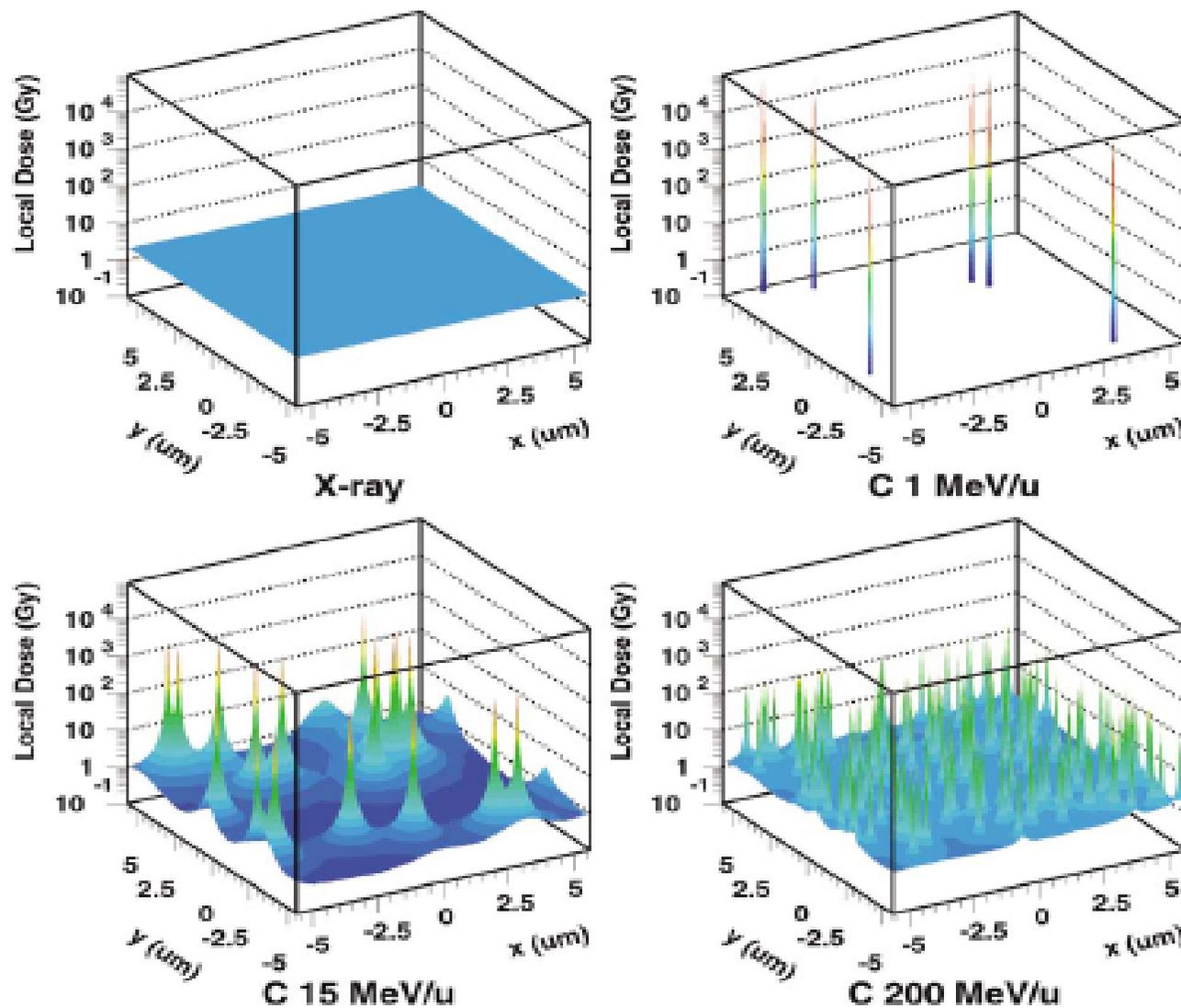


- (A) 2 Gy of γ rays,
- (B) 0.5 Gy of 54 keV/ μm **silicon ions**,
- (C) 0.5 Gy of 176 keV/ μm **iron ions**.

From N. Desai et al, Rad. Res. 2005
Seminaire AVIRM

2 Gray déposés de façon différente

Ou comment on s'oriente vers l'hadronthérapie



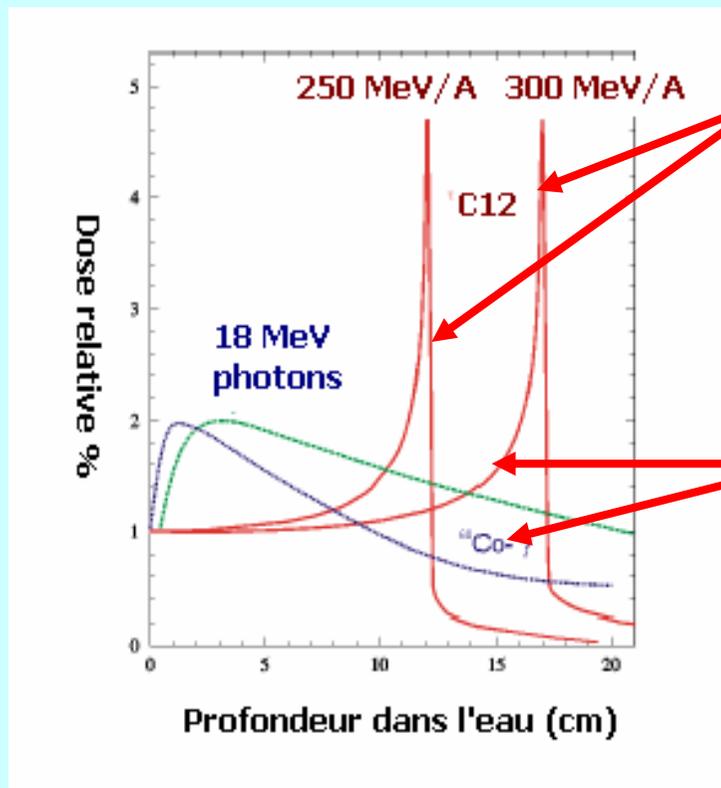


Les motivations pour l'utilisation d'ions légers pour le traitement des tumeurs cancéreuses



Intérêt de l'utilisation des ions carbone en radiothérapie

- *Distribution de dose fondamentalement meilleure que celle des rayons X*
- *Efficacité biologique potentiellement supérieure sur les tumeurs radiorésistantes*



les ions carbone, ont une trajectoire rectiligne dans les tissus vivants avec une **forte densité d'ionisation** augmentant d'abord lentement puis très rapidement en fin de trajectoire produisant ainsi **le pic de Bragg**

Distribution de dose complètement différente avec des particules à faible pouvoir d'ionisation LET (photons, électrons)



Utilisation de protons pour le traitement des tumeurs cancéreuses

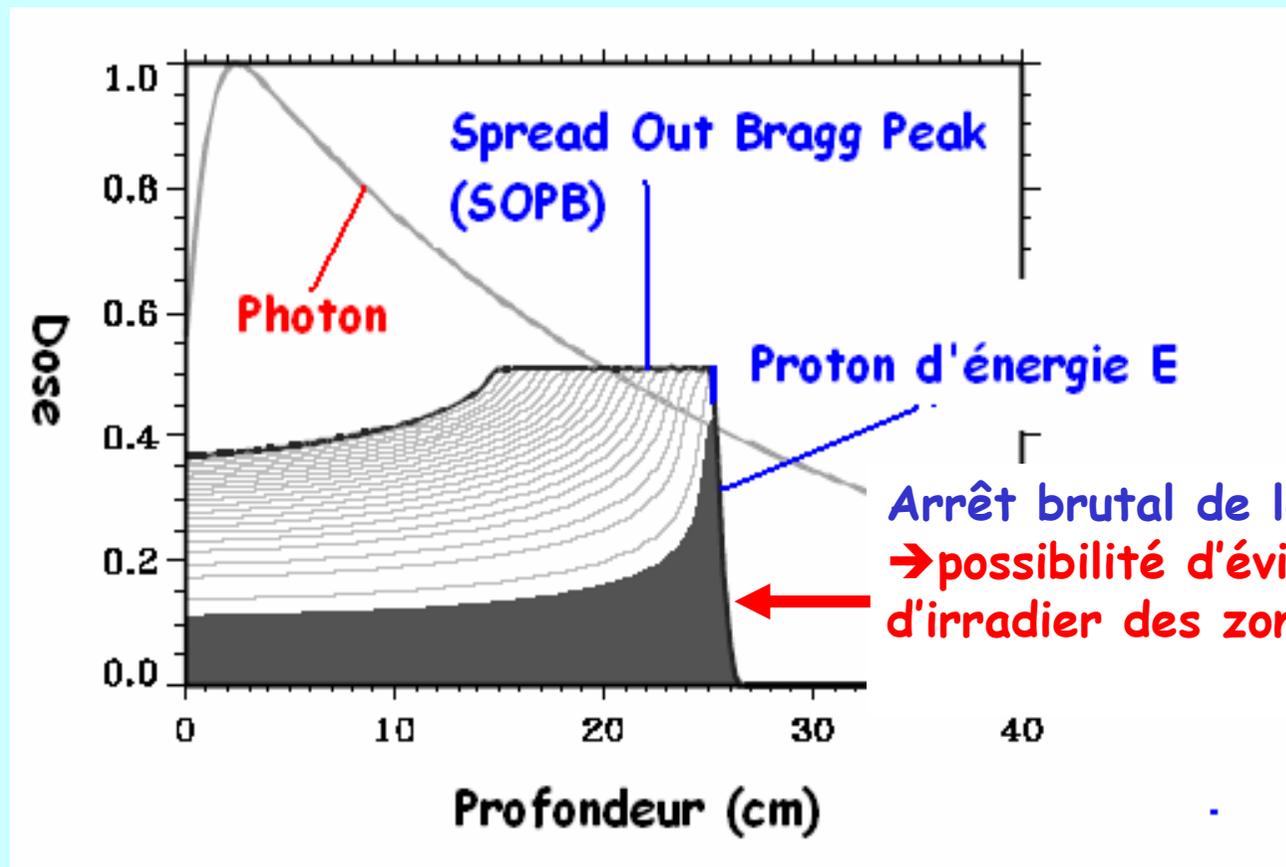


Photon de 8 MeV → maximum du dépôt à 2-3 cm

→ à 20 cm 1/2 du maximum

→ Pas de possibilité de contrôle du faisceau par aimants

→ **Protontérapie = utilisation de protons (200 MeV)**



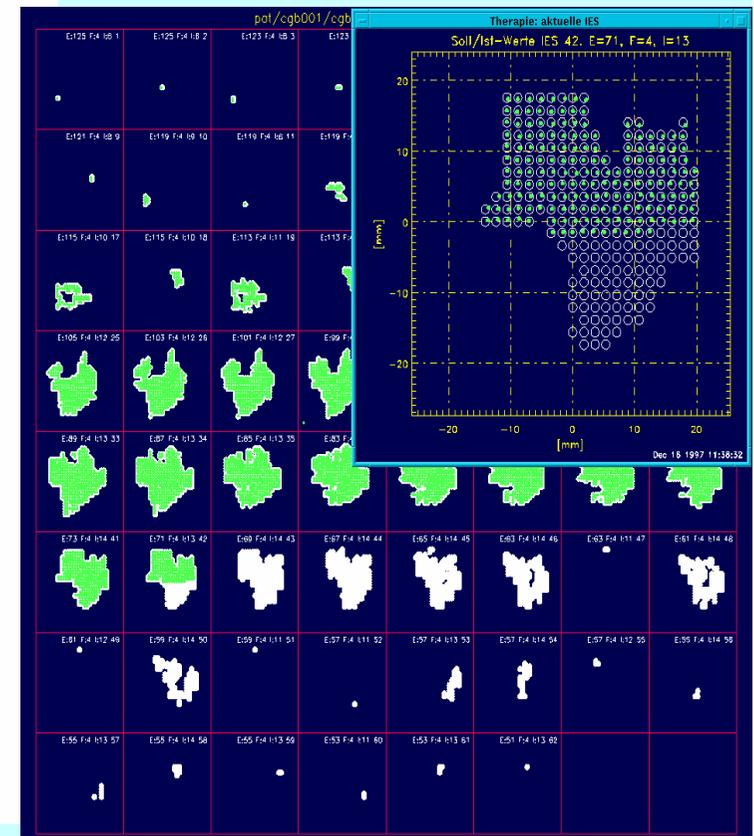
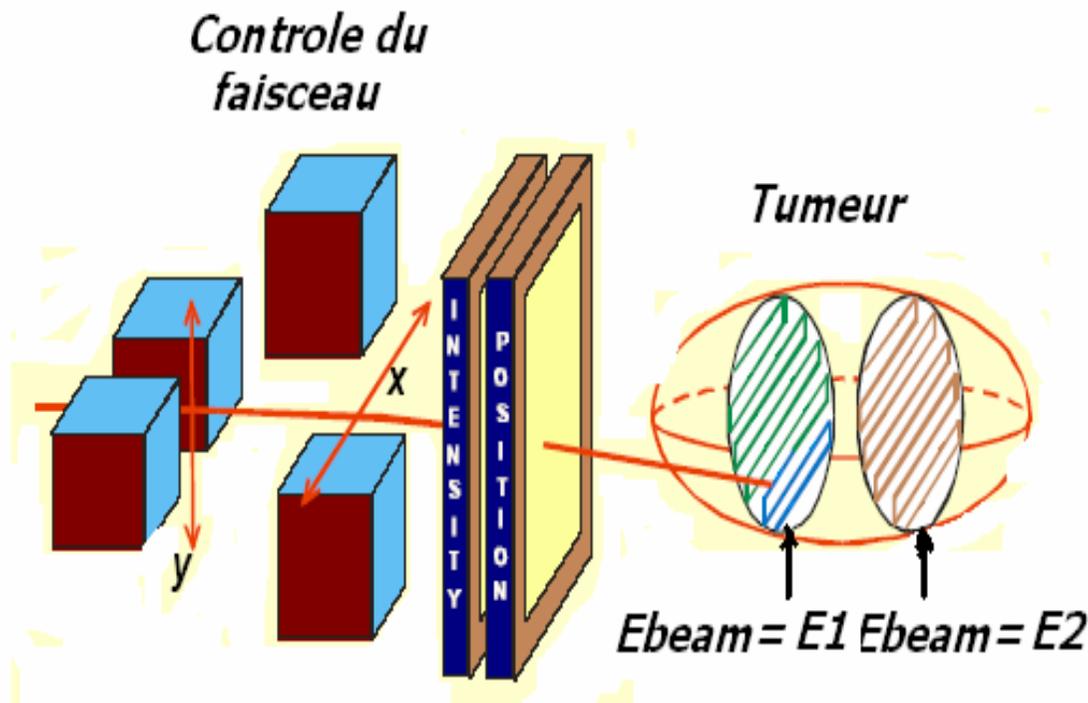
SOPB plus marqué en Carbone



Protocole d'irradiation en hadronthérapie (GSI)



- Décomposition du volume à traiter en voxels
- Positionnement du pic de Bragg dans chaque voxel par ajustement de l'énergie et de la position du faisceau





La Physique

Collisions Périohérique noyau-noyau-, réactions nucléaires



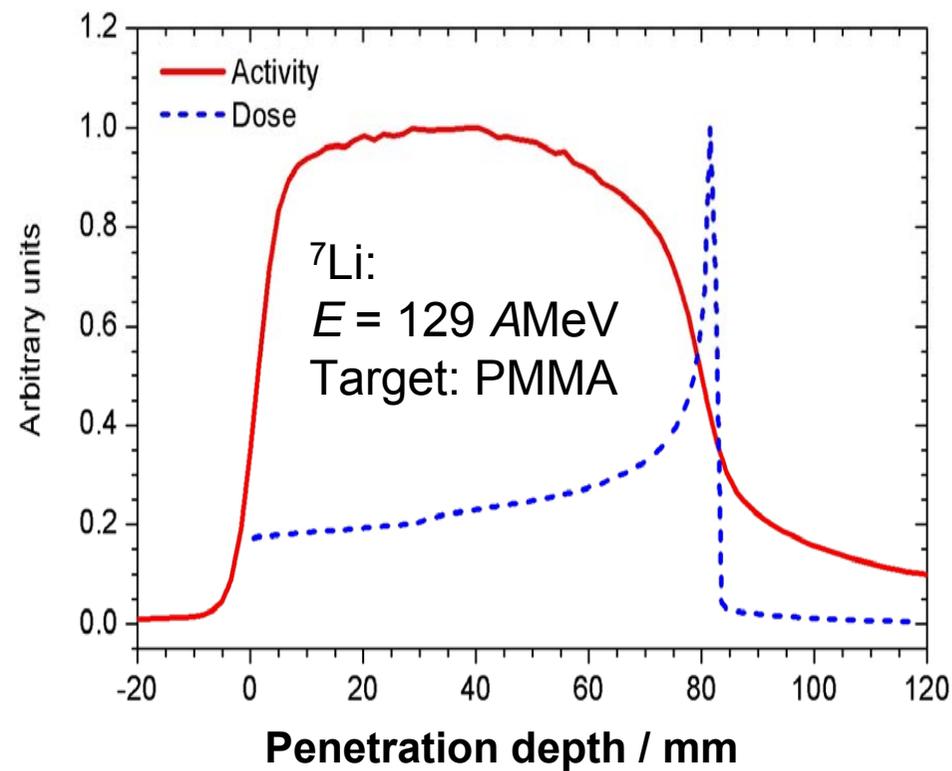
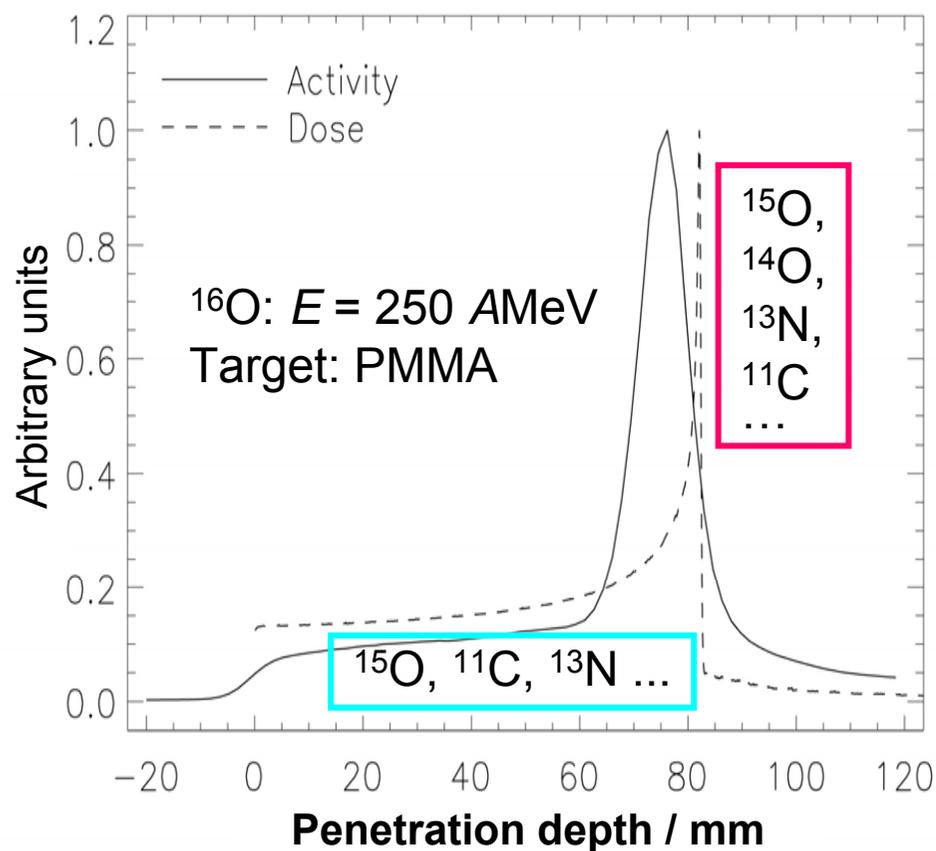
$Z \geq 6$

$Z < 6$

fragments du Projectile

Fragments de la cible

Fragments de la cible

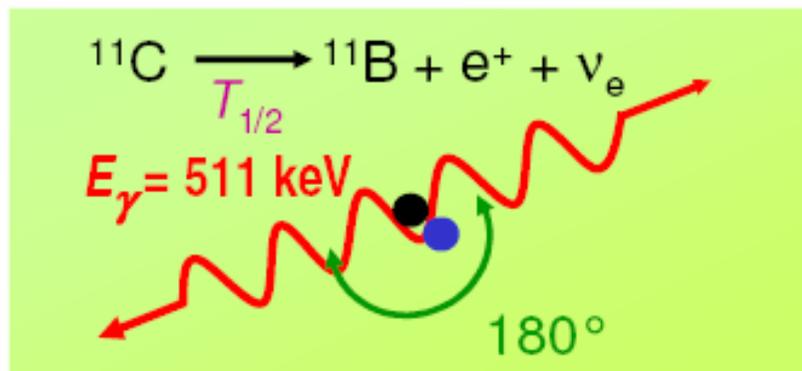




La désintégration de ces radioisotopes va se traduire par

→ l'émission d'un positron

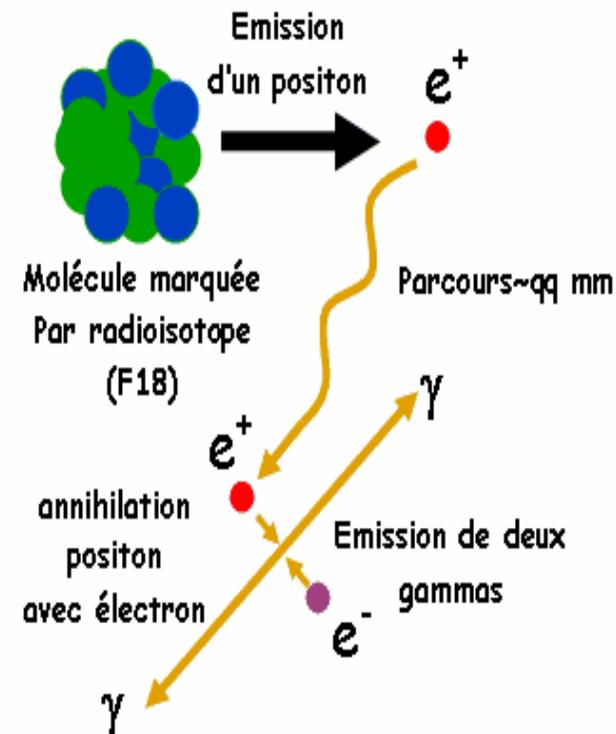
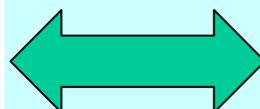
→ l'émission de deux gammas de 511 keV colinéaires (comme un TEP) normale



$^{10}\text{C} (T_{1/2} = 19.3 \text{ s})$

$^{11}\text{C} (T_{1/2} = 20.3 \text{ min}),$

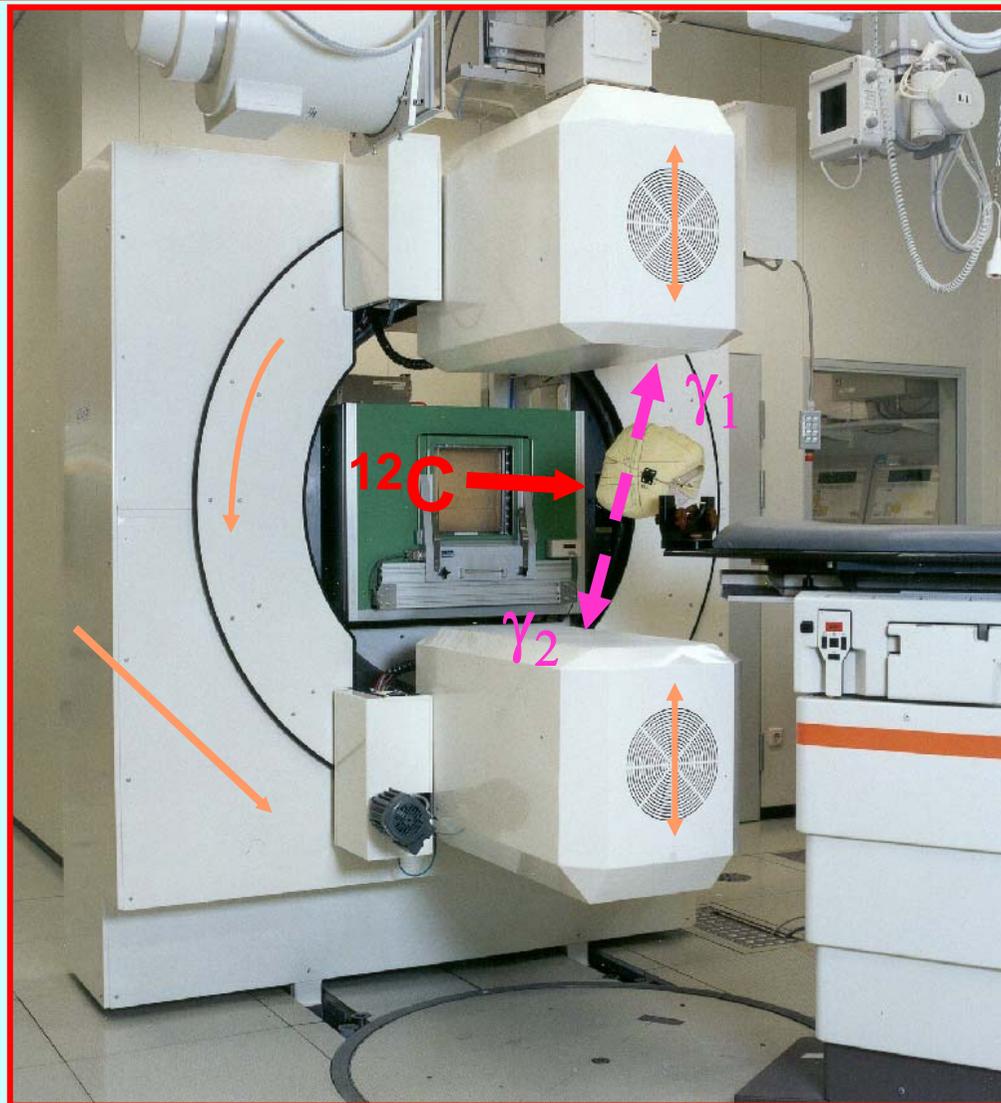
$^{15}\text{O} (T_{1/2} = 121.8 \text{ s})$



Contrôle de la dose déposée → utilisation d'un TEP particulier (in Beam TEP)

In-beam PET and Off beam PET

In-beam PET: ^{12}C -therapy at GSI Darmstadt



Off-beam PET: ^1H -therapy at MGH Boston

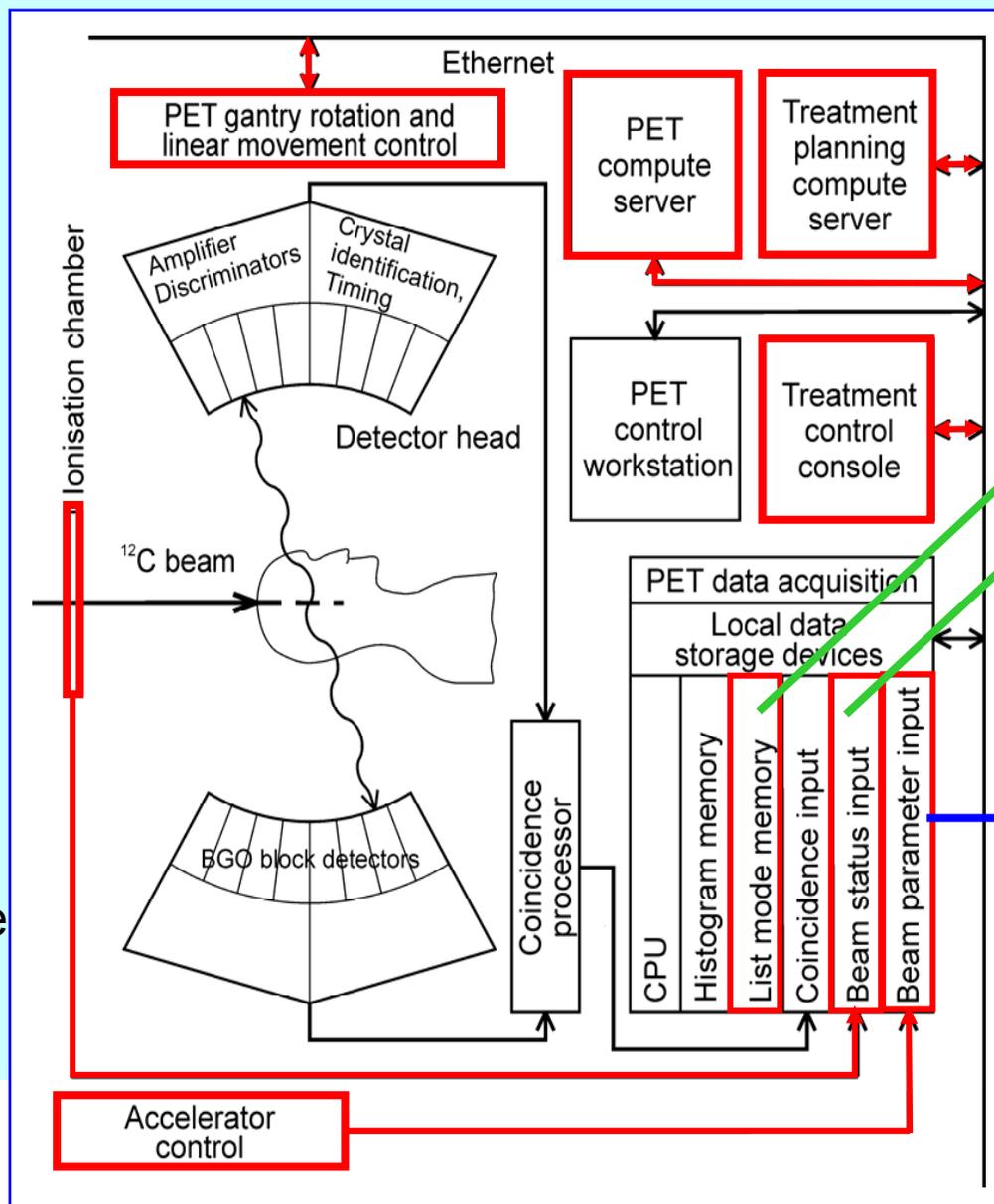
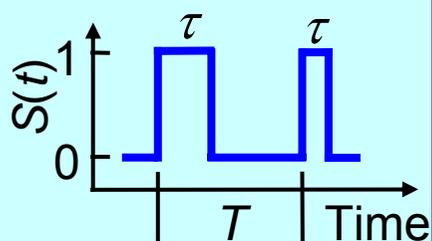


Implementation de l'in-Beam PET au GSI



Accelerator:
Synchrotron
 $d \approx 60$ m

Particle beam:
pulsed
 $T \approx 5$ s, $\tau \leq 2$ s



PET data,
list mode:
 $\{K_1, K_2, S\}(t)$

Irradiation-
time course:
 $\{E, I, d\}(t)$



Difficultés expérimentales



**Présence d'un bruit de fond venant essentiellement du faisceau
→ Taux de coïncidence fortuites important**

→ Emission de gamma de haute énergie provenant de la chaîne de desexcitation nucléaire des fragments lourds

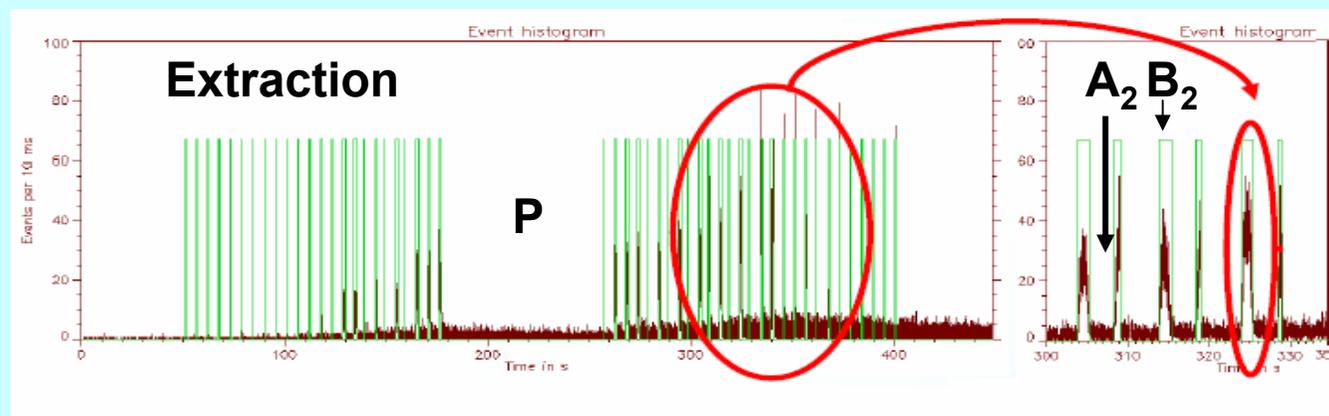
→ Peut être utilisé par detection SPECT pour contrôler le parcours (range) du faisceau

Au GSI → : acquisition « out of beam » → Statistique faible

Pause : P

Out of mbunch: A₂

In mbunch: B₂

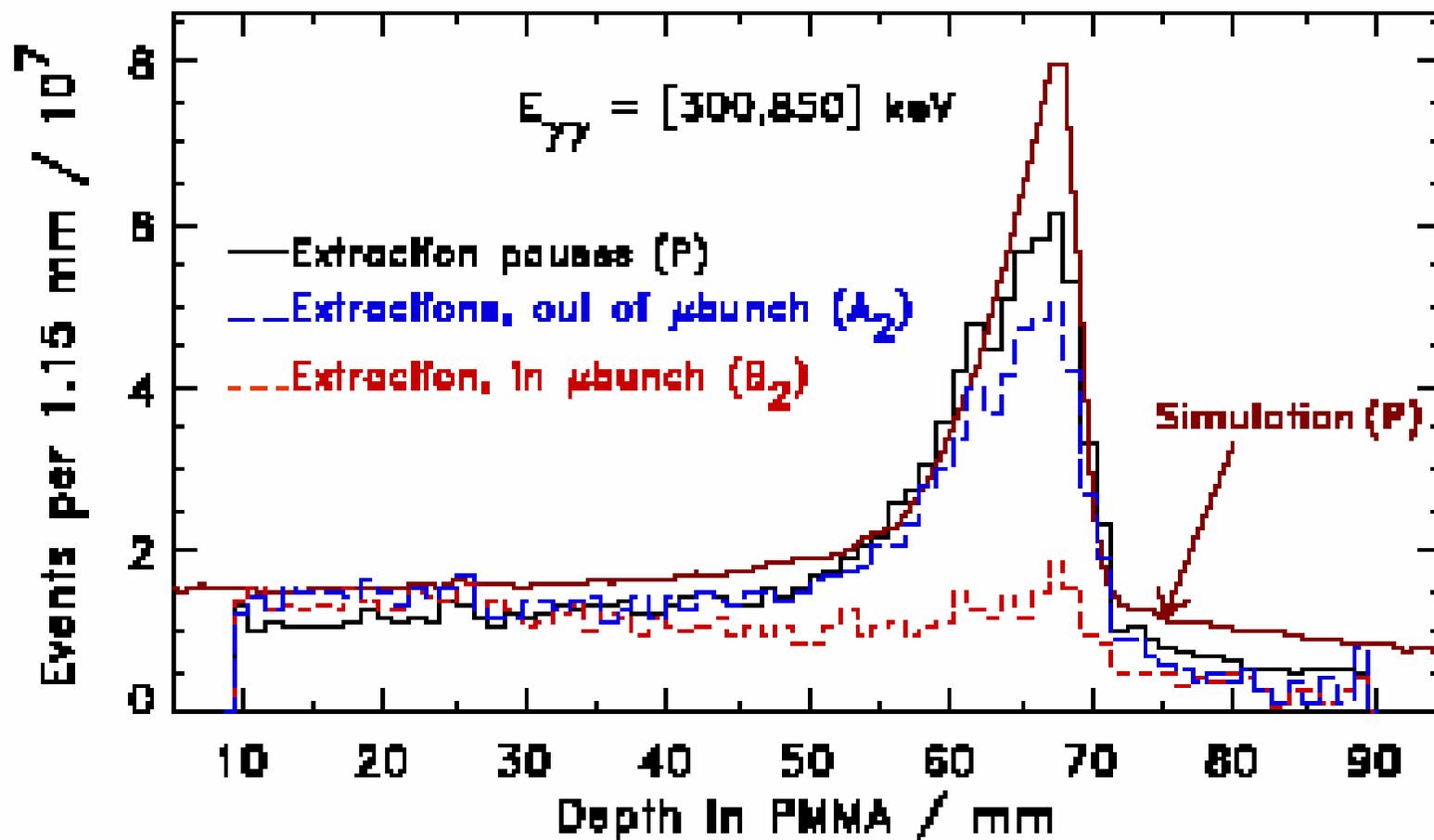




Pause : P

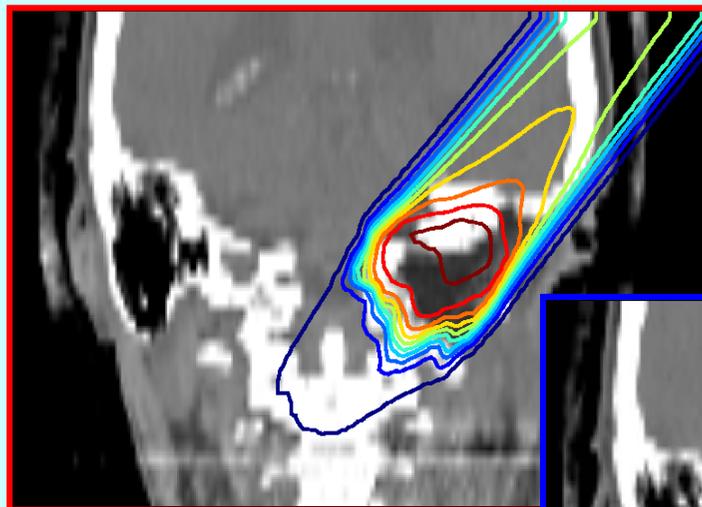
Out of μ bunch: A₂

In μ bunch: B₂



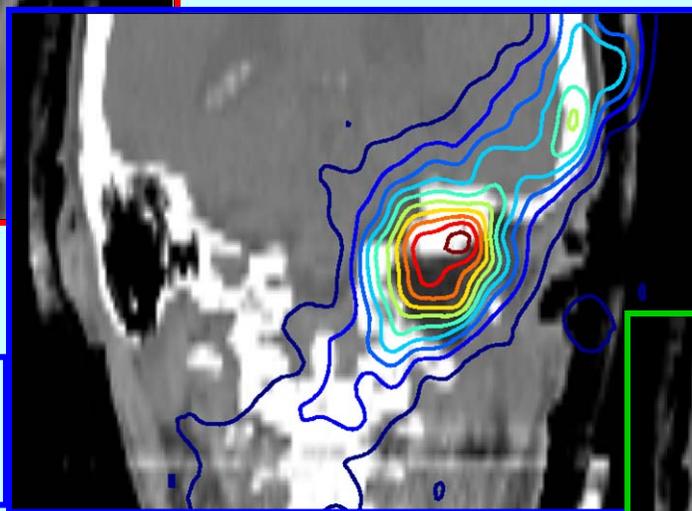
Implementation Clinique

Verification du parcours des ions incidents

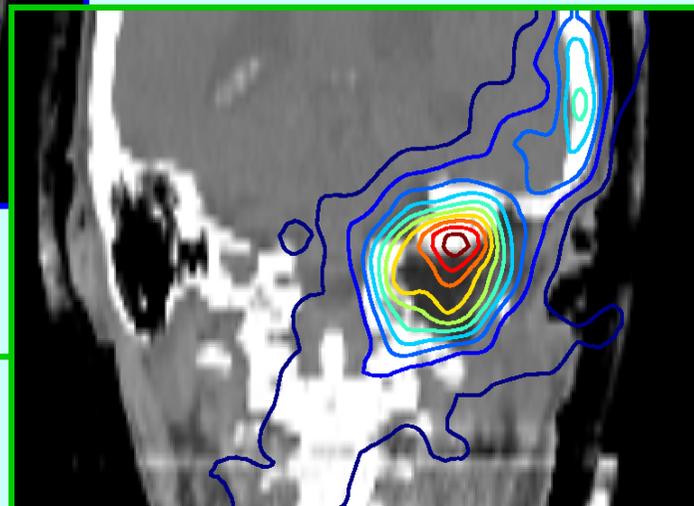


Plan de traitement:
distribution de la
dose

Prediction de
l'activité β^{+-}



Mesure de
l'activité β^{+-}





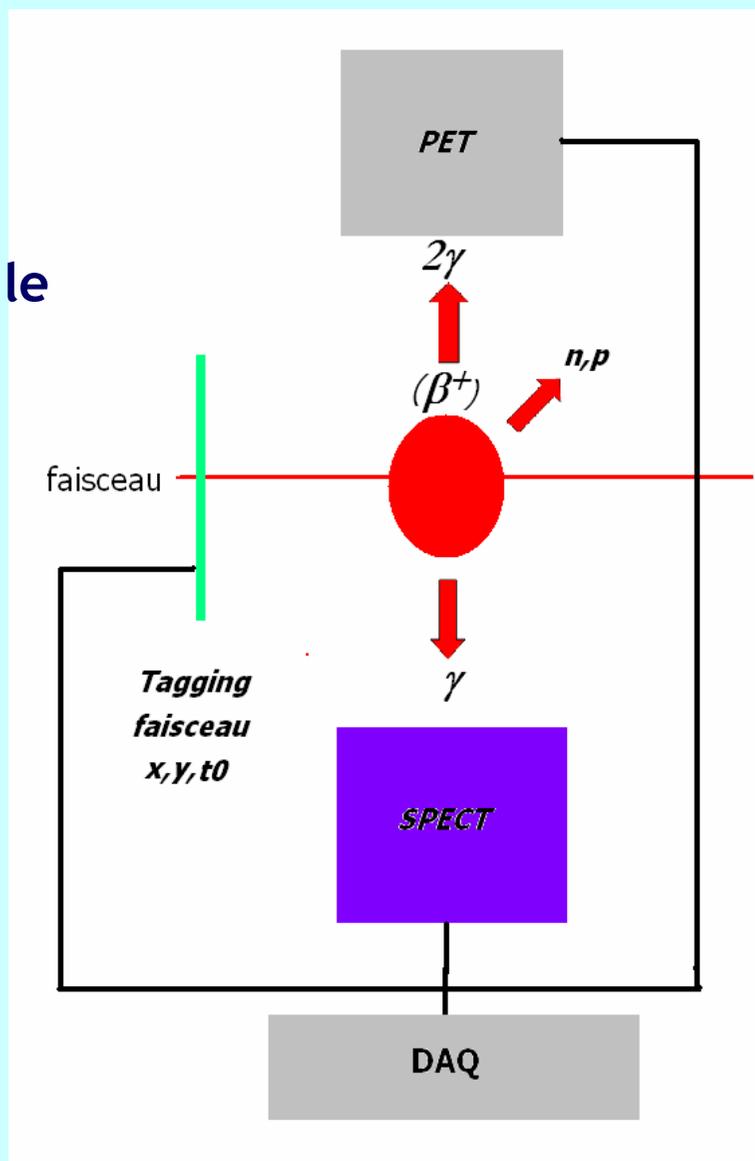
Un Système de contrôle de la dose en ligne pour l'hadronthérapie



HODOSCOPE

-tagging particule faisceau

--DAQ sans temps mort



TEP

-Géométrie particulière (Anneau non fermé)

-Efficacité single > 50 %

-Résolution TOF < 200 ps

→ reconstruction en temps réel

-Dx < 5 mm

-DAQ sans temps mort

SPECT

-Caméra Compton

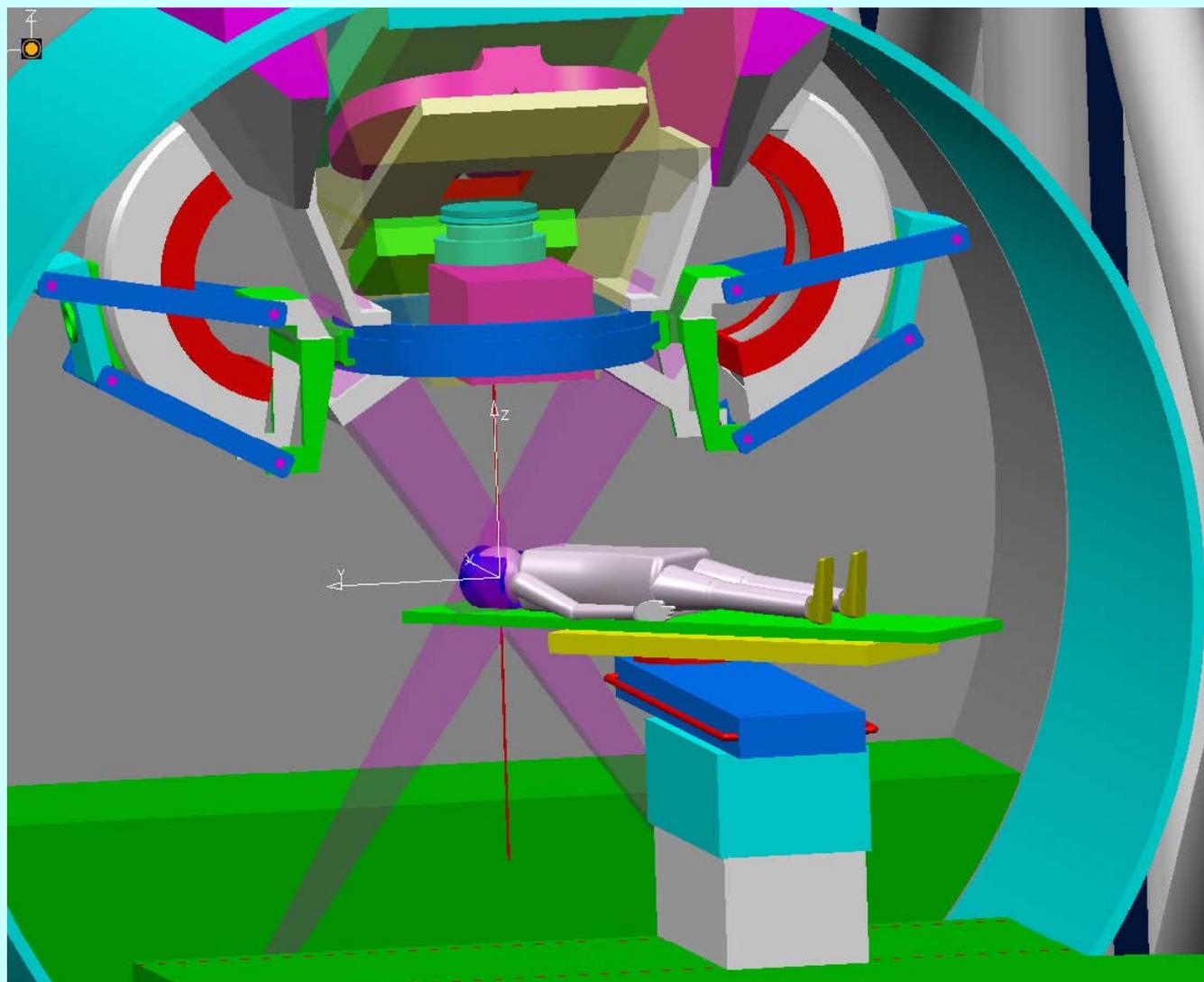
-Résolution TOF < 200 ps

→ séparation neutron gamma

--DAQ sans temps mort



Un Système de contrôle de la dose en ligne pour l'hadronthérapie





Comment améliorer les performances des TEP cliniques

Utilisation du temps de vol (TOF)

Bénéfices d'une résolution temporelle (TOF) sur le rendu médical

→ Réduction du bruit de fond

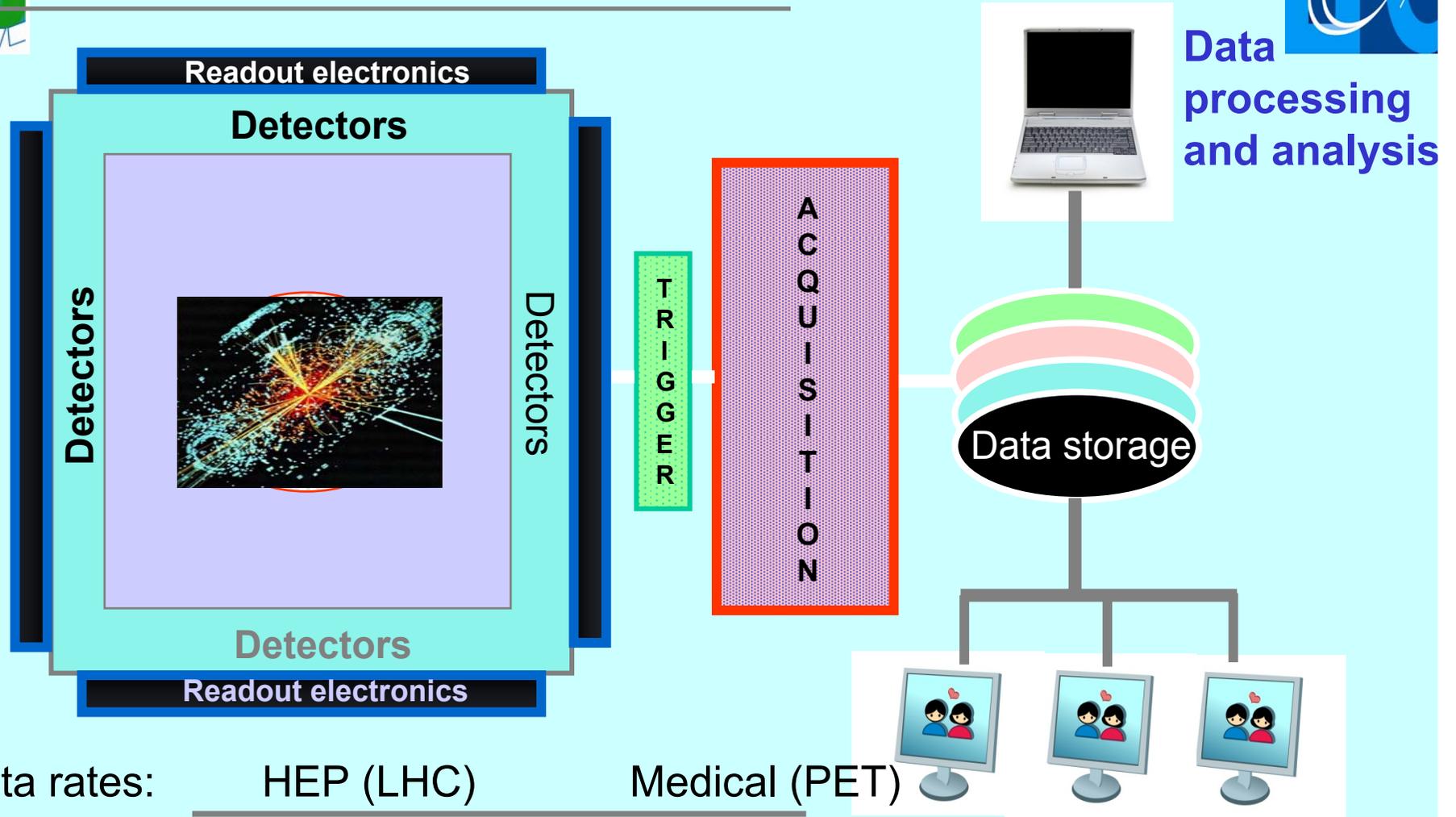
→ Amélioration qualité des images ...



GEMINI TF™, Philips



Schéma de base d'un imageur



Data rates:

HEP (LHC)

Medical (PET)

Events (/s)

$\sim 6.5 \times 10^8$

3×10^7

Trigger (/s)

10^2

3×10^5

Acquired (B/s)

$\text{K} \times 10^2$

10^7

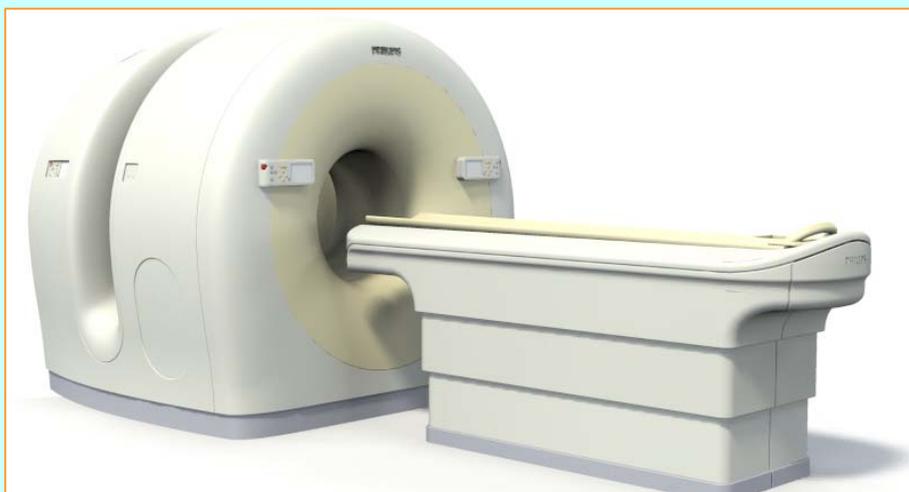
14 11 2008

Seminaire AVIRM

77



GEMINI TF™, Philips



PET scanner

LYSO : 4 x 4 x 22 mm³
28,338 cristaux,
420 PMT optimisés
cristal gap: 0.75 µm
 $2 \tau = 4$ ns
couronne 70-cm , 18-cm FOV

CT scanner

Brilliance™ 16 or 64 slice

TruFlight™

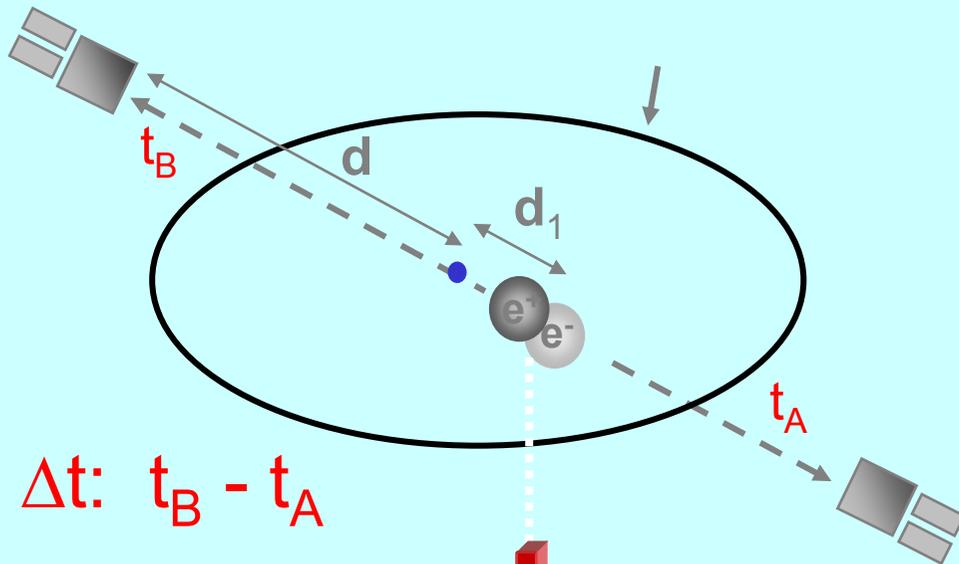
$\Delta t \sim 650$ ps



Principe du Temps de Vol dans le PET



Detector B



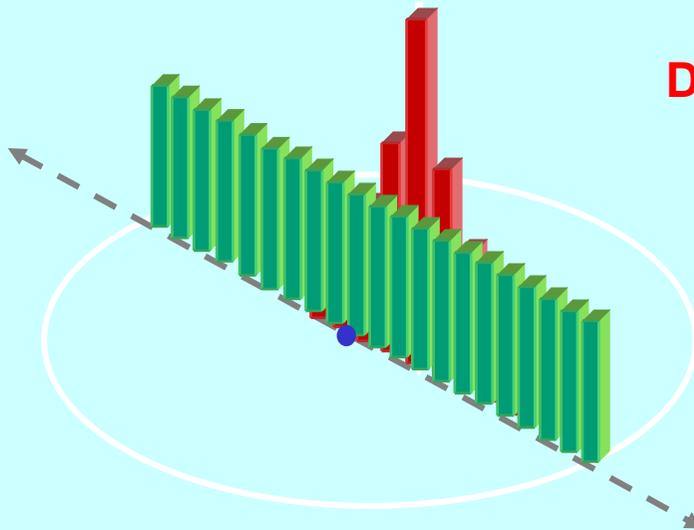
$$\Delta t = [(d+d_1) - (d-d_1)]/c ;$$

$$d_1 = c \Delta t/2$$

$$SNR_{TOF} = \sqrt{(D/\Delta d)} \cdot SNR_{non-TOF}$$

$\Delta t: t_B - t_A$

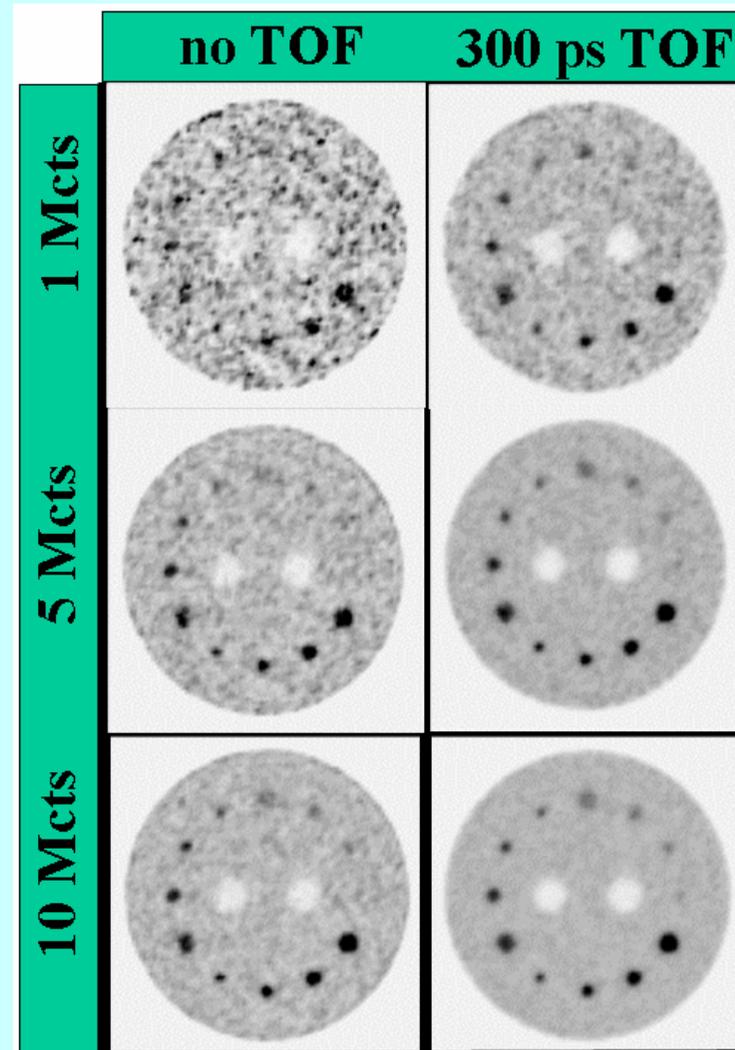
Detector A



δt (ps)	Δd (cm)	SNR *
100	1.5	5.2
300	4.5	3.0
500	7.5	2.3
600	9.0	2.1



Avantages du TOF



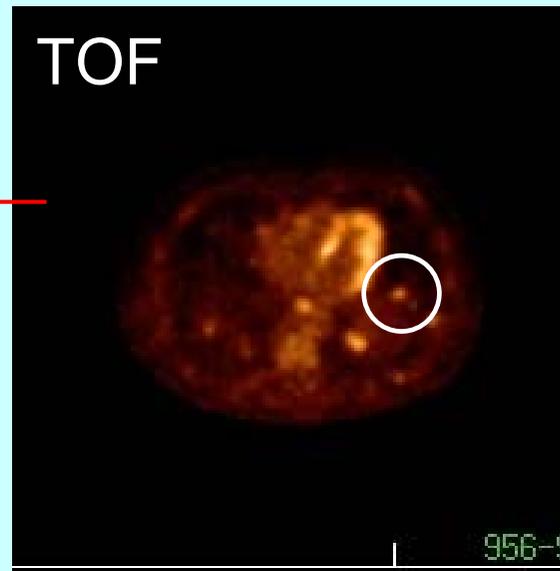
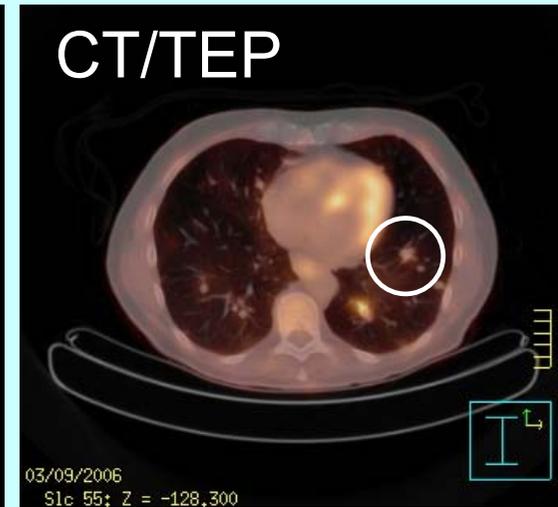
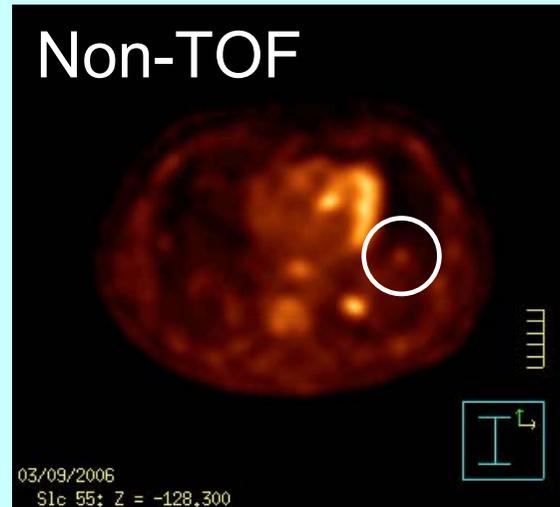
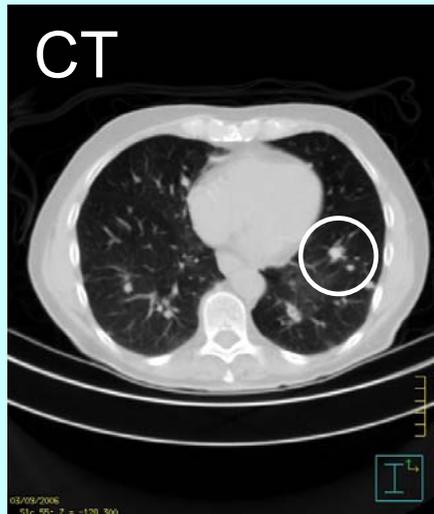
J. Karp,
University of Pennsylvania

Amélioration du contraste des petites structures
dans un bruit de fond
Seminaire AVIRM



Avantage du TOF

GEMINI TF™



*Amélioration de la
défectabilité des
petites tumeurs*

Dose injectée=9.8 mCi



Facteurs qui peuvent permettre d'améliorer la résolution temporelle < 650ps



L'amélioration du TOF implique des développements innovants sur toute la chaîne du système de détection et d'acquisition

❑ Utilisation des cristaux plus rapides et plus lumineux:

LSO, LySO ($\sigma \sim 40\text{ns}$, 28.000 photons/MeV) →

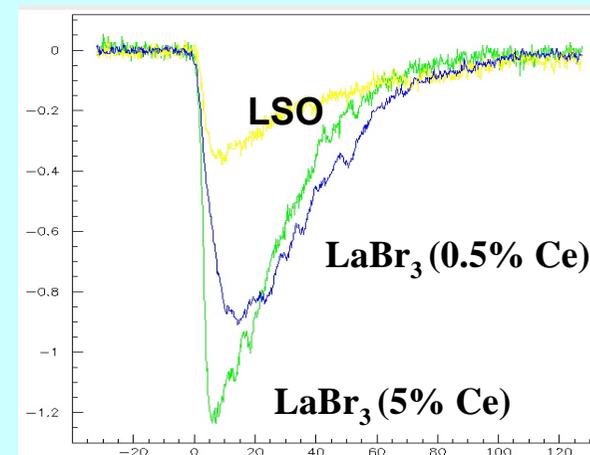
LaBr₃ ($\sigma \sim 25\text{ns}$, 60.000 photons/MeV)

❑ Utilisation d'autres types de photodétecteurs:

PMT (200-400ps) → APD (<100ps) → SiPMT → RPC ?

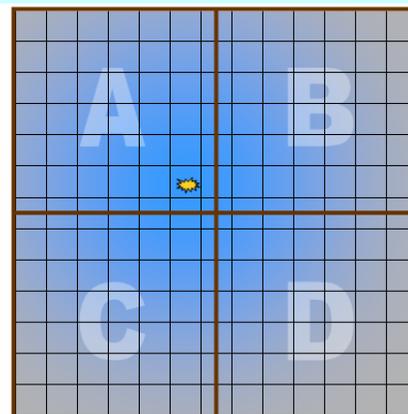
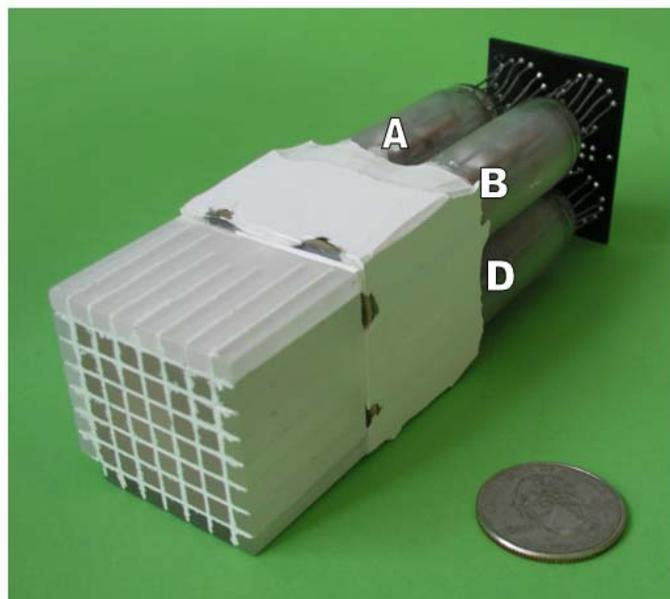
❑ Utilisation d'une électronique adaptée:

- électronique de lecture rapide à échantillonnage
- analyse du signal et filtrage numérique (ATLAS/LAr: ~100ps)
- électronique pipe-lined:
 - sélection d'événements
 - diminution temps mort
 - accès rapide aux images avec TOF



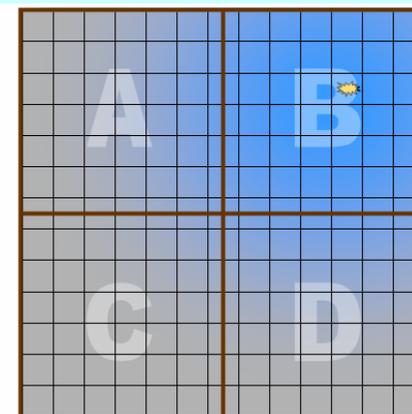


Bloc traditionnel de détecteur PET



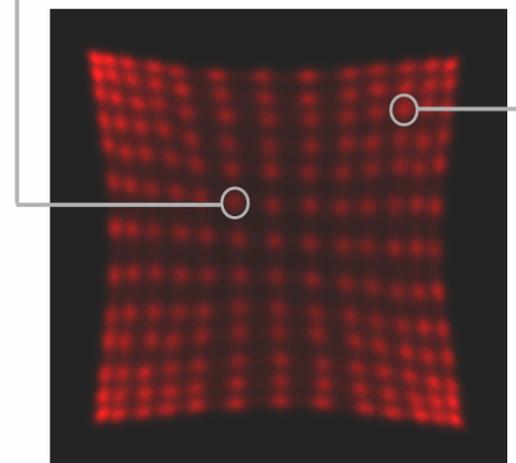
Anger Weighting

$$X = \frac{A+B}{A+B+C+D} \quad Y = \frac{A+C}{A+B+C+D}$$



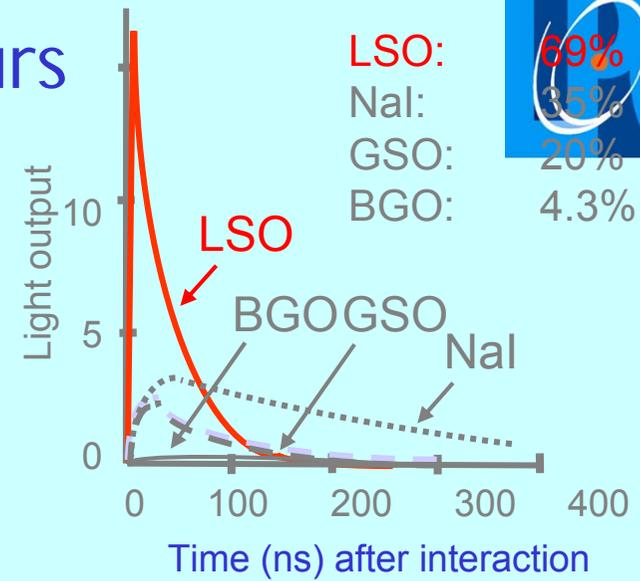
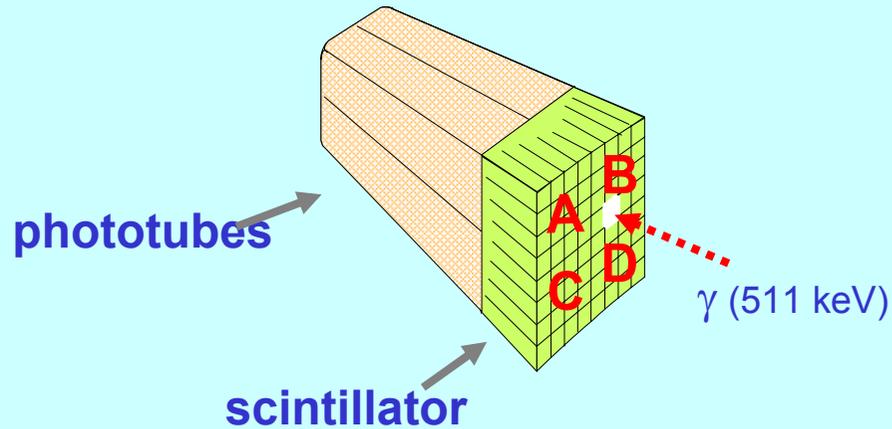
Anger Weighting

$$X = \frac{A+B}{A+B+C+D} \quad Y = \frac{A+C}{A+B+C+D}$$



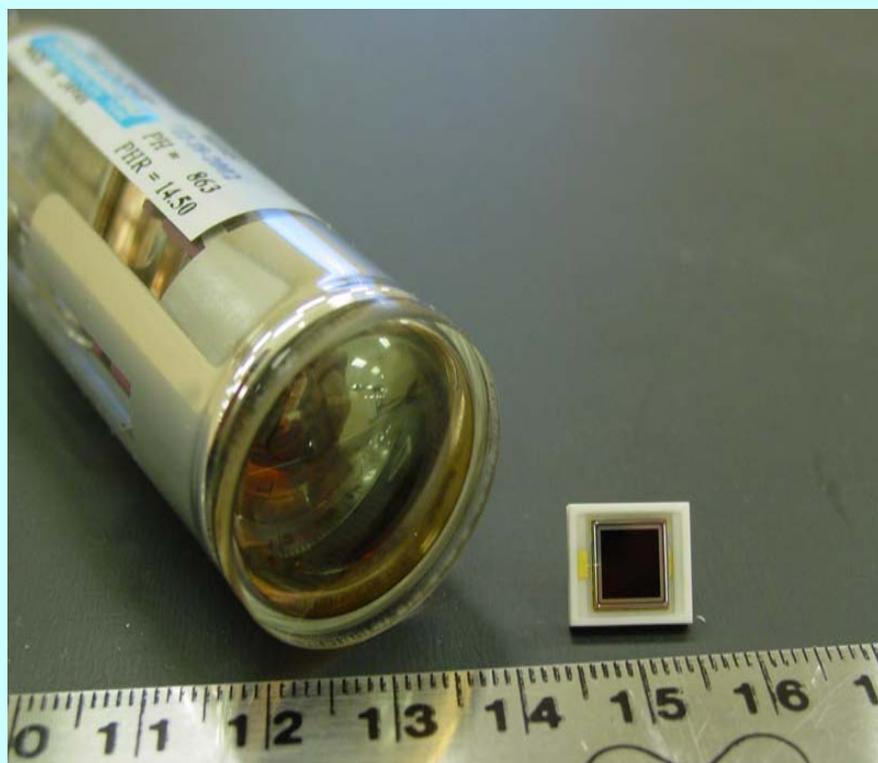


Amélioration des scintillateurs



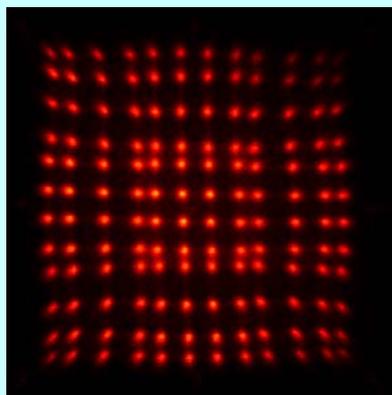
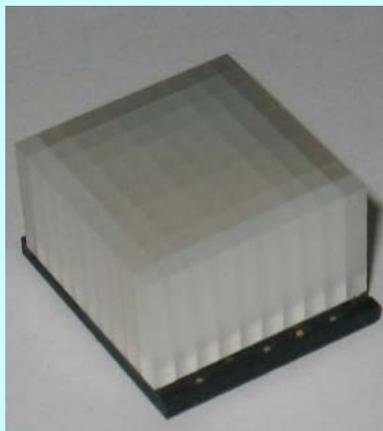
	NaI	BGO	GSO	LSO	LYSO	LaBr ₃	LuAP
Density (g/ml)	3.67	7.13	6.7	7.4	7.1	5.3	8.3
Effective Z	51	74	59	66.4	65.4	64	65
Decay (ns)	230	300	30-60	35	42	35	17
Rise time (ps)				500	585	375	
Light (ph/MeV)	41,000	8,200	10,000	30,000	30,000	61,000	11,400
% NaI	100	15	25	80	80	150	28

Avalanche Photodiodes (APDs)



- compact
- efficacité quantique élevée
- tension d'alim ~400 V
- magnetic field insensitive
- gain plus faible que PMT
- bruit électronique plus important que PMT

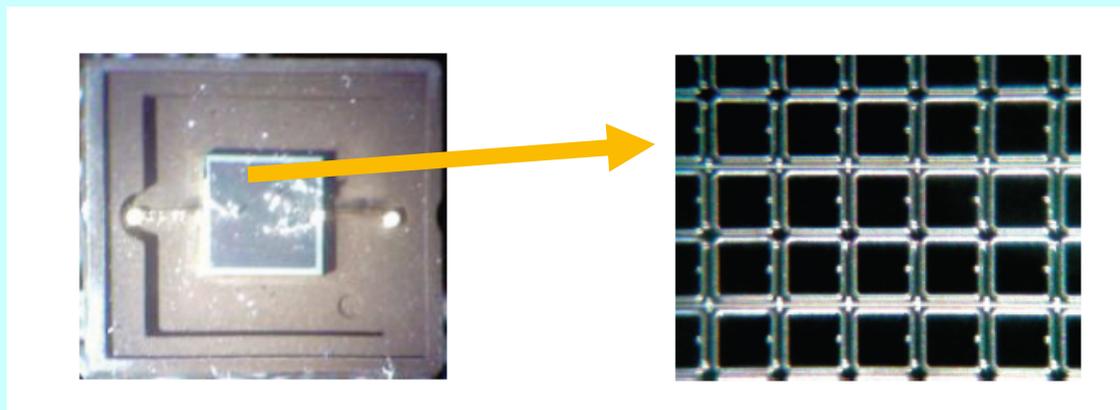
Avalanche Photodiodes (APDs)



Bloc APD-LSO

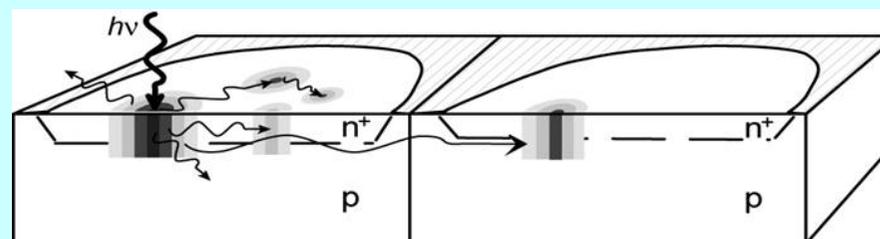
- 3 x 3 APD array
- individual APD: 5 x 5 mm²
- 12 x 12 LSO array (1.5 x 1.5 x 10 mm³)
- Résolution en énergie ~ 12% (ind)
- Résolution en énergie ~ 23% (block)
- **Résolution en Temps ~ 2.5 ns (ind)**
- **Résolution en Temps ~ 4 ns (block)**

Geiger-mode APDs: SiPMs



- high gain élevé
- tension ~ 30 V
- compact
- magnetic field insensitive
- rapide

- filling factor vs. cell number
- cell number vs. linearity
- cross-talk





Resistive Plate Chambers (RPCs) pour PET



Available online at www.sciencedirect.com



**NUCLEAR
INSTRUMENTS
& METHODS
IN PHYSICS
RESEARCH**
Section A
www.elsevier.com/locate/nima

ELSEVIER

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 508 (2003) 88–93

Perspectives for positron emission tomography with RPCs[☆]

A. Blanco^{a,b}, V. Chepel^{a,c}, R. Ferreira-Marques^{a,c}, P. Fonte^{a,c,d,*}, M.I. Lopes^{a,c},
V. Peskov^e, A. Policarpo^{a,c}

^aLIP-Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas, Portugal

^bGENP, Dept. Física de Partículas, Univ. Santiago de Compostela, Spain

^cDepartamento de Física da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^dInstituto Superior de Engenharia de Coimbra, Coimbra, Portugal

^eRoyal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

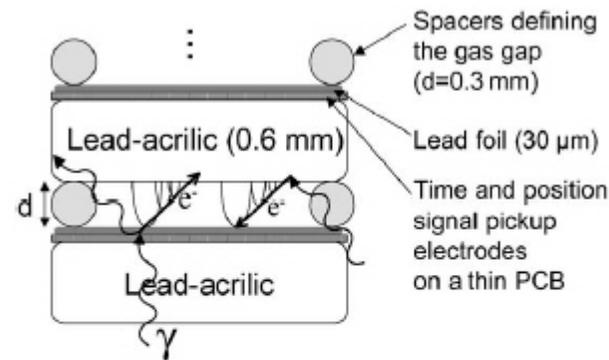
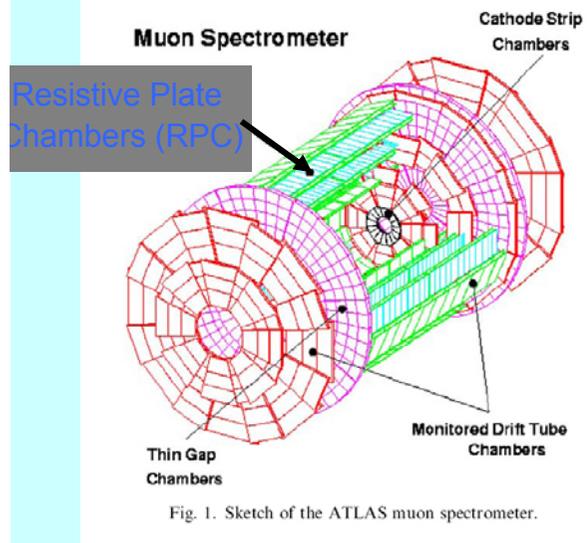
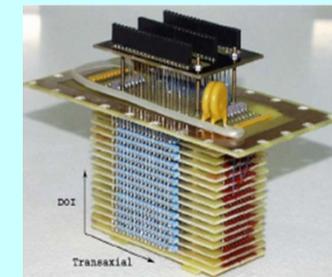


Fig. 1. Counter construction assumed in the GEANT4 simulations presented below with a schematic indication of the most relevant physical processes. Each layer has a total thickness of 1 mm resulting in a 10 cm thick 100-layer counter.



RPC PET building block

RPC PET démonstrateur

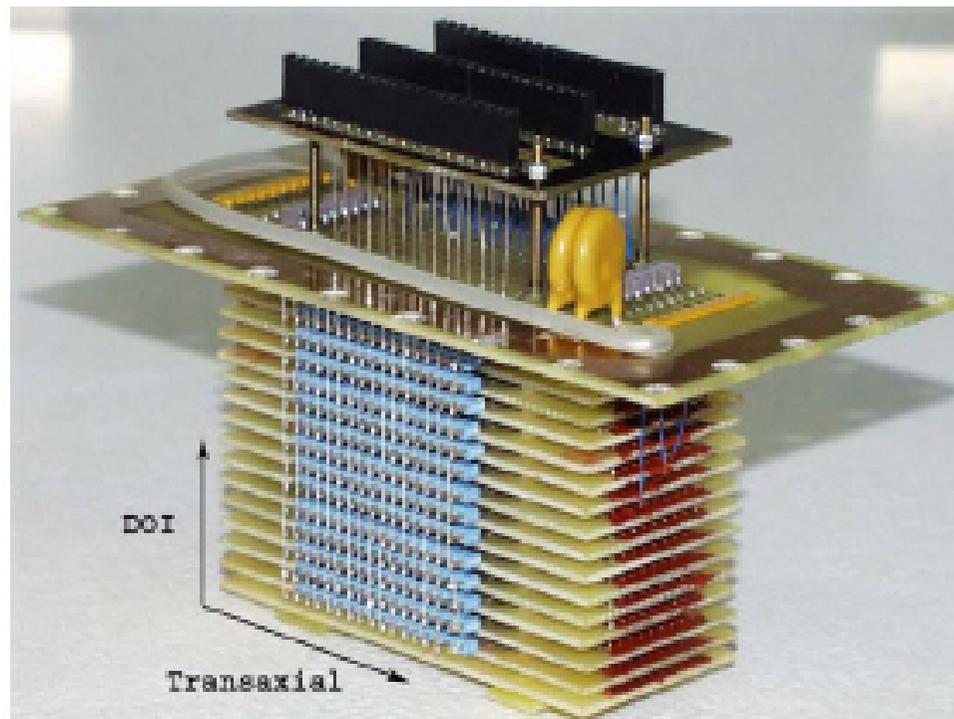


Fig. 2. Each of the counting heads, built of 16 stacked RPCs, is able to measure the photon interaction point in two dimensions, the transaxial dimension and the DOI.

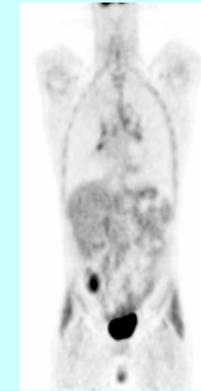
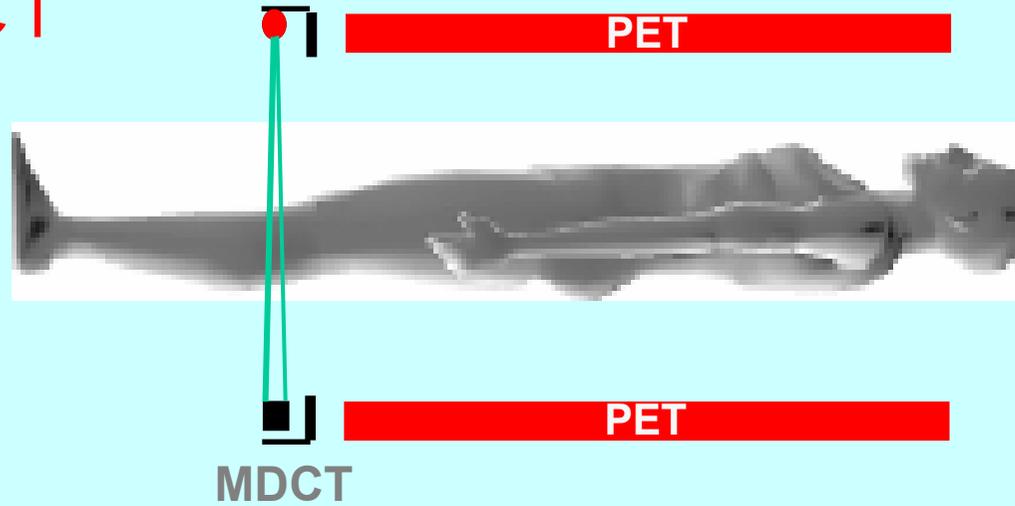
HV ~ 11 kV , C₂H₂F₄ 85% , SF₆ 10% , i-C₄H₁₀ 5%
Area of RPC element is approx. 10 x 32 mm²



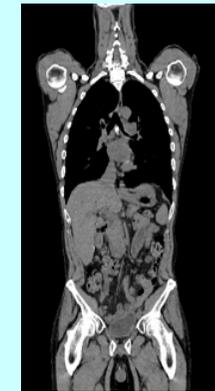
PET/CT ou PET/MR corps entier combinés



PET/CT

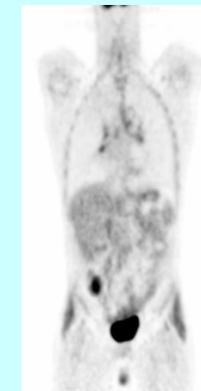


PET

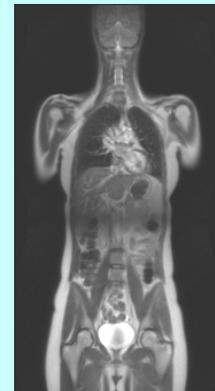


CT

PET/MR



PET



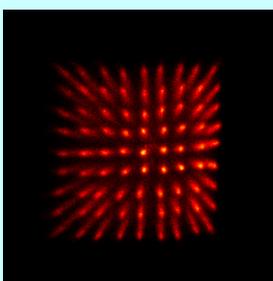
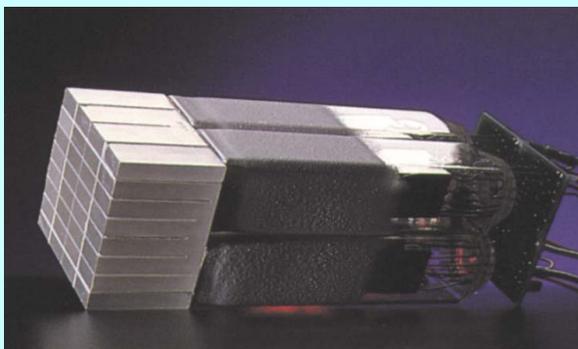
MR

90

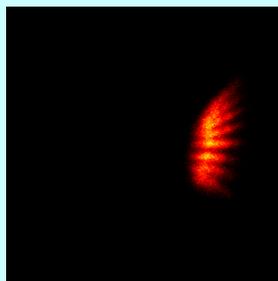
14 11 2008 (S.R. Cherry, 2006)

schmitt@avimr

Conventional PET-Detectors

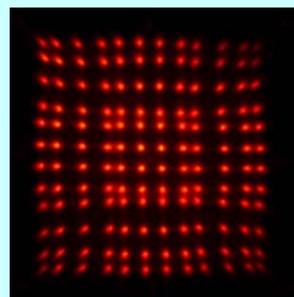
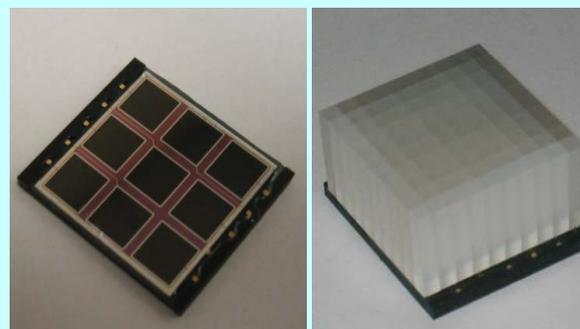


B=0

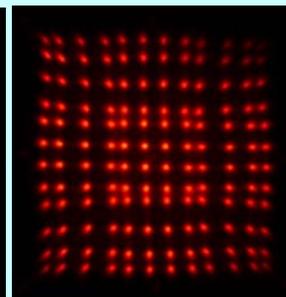


B≠0

APD PET/MR



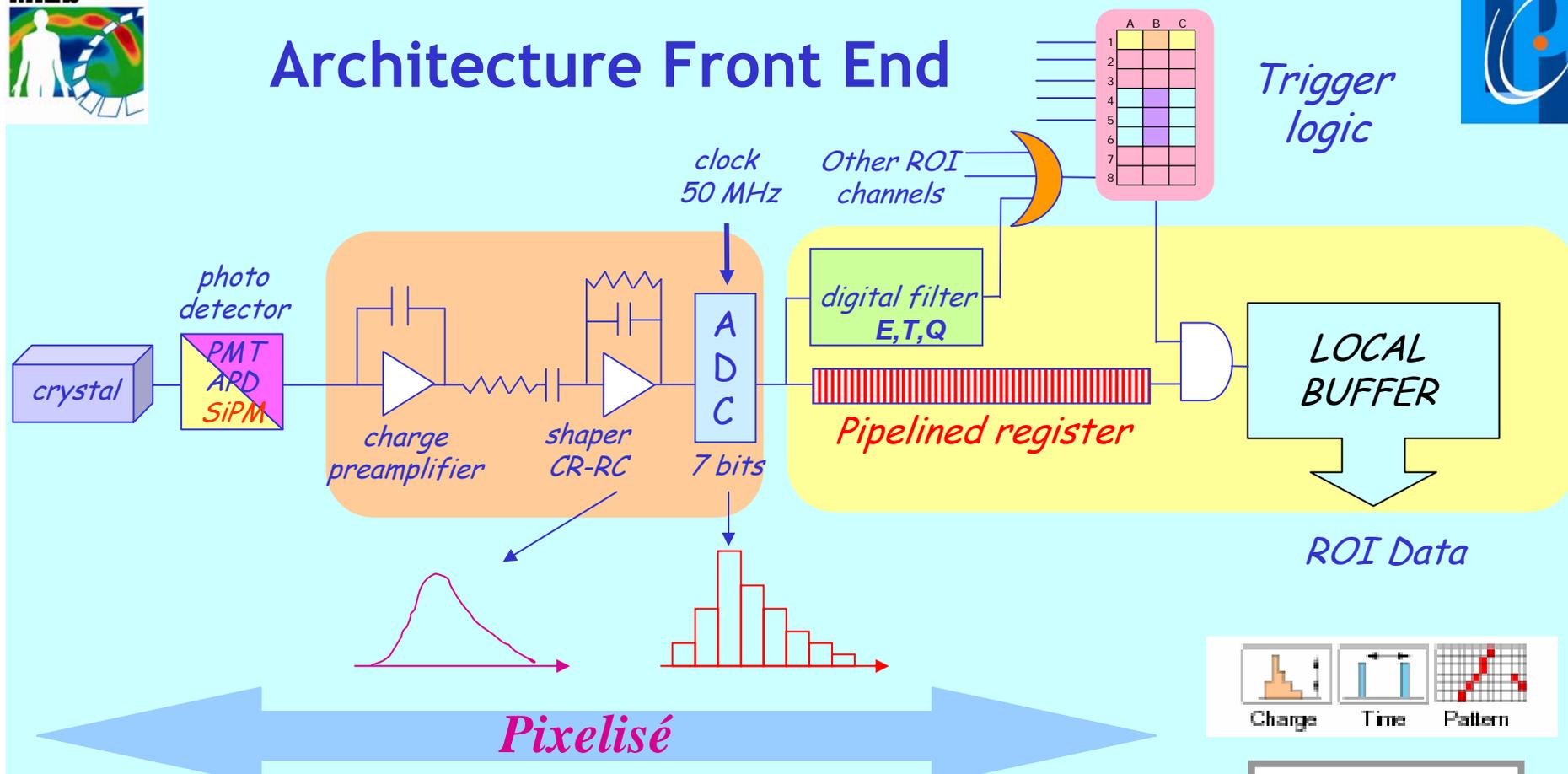
B=0



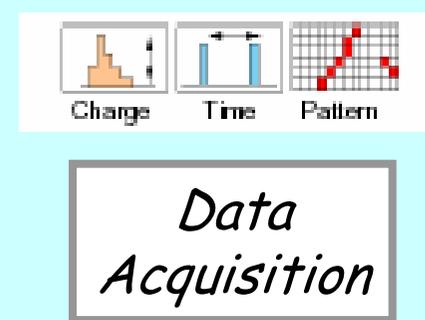
B≠0



Architecture Front End



- ◆ logique de déclenchement
- ◆ ADC rapide à échantillonnage
- ◆ filtrage digital → amplitude & temps
- ◆ architecture pipe- lined → diminution du temps mort
- ◆ une seule voie électronique par pixel





Filtrage Digital



Technique permettant une meilleure mesure de l'énergie et du temps peut permettre d'améliorer la résolution en temps vers ses limites

- Ajustement d'un signal échantillonné à un signal moyen de référence (normalisé) de façon à déterminer un temps caractéristique τ et l'amplitude A de l'impulsion mesurée.
- Il existe des coefficients a_i et b_i permettant d'évaluer A et $A \cdot \tau$ par des sommes pondérées des n valeurs S_i échantillonnées aux temps t_i

$$u = \sum_{i=1}^n a_i S_i, \quad A = \langle u \rangle \quad \text{et} \quad v = \sum_i b_i S_i, \quad A\tau = \langle v \rangle$$

- Les coefficients sont établis d'après les valeurs g_i et les dérivées g_i' de la fonction de forme du pulse en n point de référence

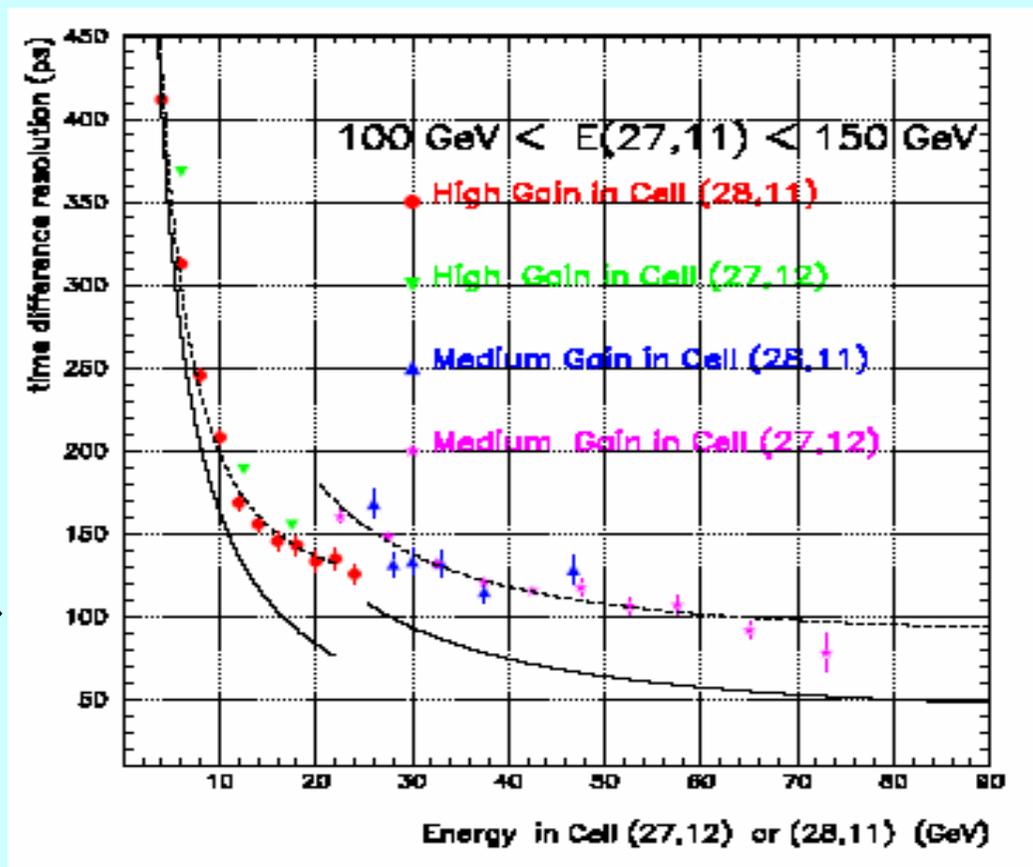


L'état de l'art de l'utilisation du Filtrage Digital Calorimètre Argon liquide d'ATLAS



L'étude de certains canaux physiques qui nécessitent une très bonne résolution temporelle pour la calorimètre électromagnétique ~100 ps

100 ps
→



Résolution en temps entre cellule obtenus à partir de test en faisceau de modules (P13) du barrel avec électrons en 2002

Nikolic-Audit I, Serin L.: Time resolution of the ATLAS barrel liquid Argon electromagnetic calorimeter ATL LARG 2004-002 Janvier 2004



Programme dans le domaine de l'imagerie



2009 → Fabrication d'un démonstrateur taille réduite

- 2 têtes de détection : cristal (LSO) +APD
- Une voie électronique (Preampli+Shaper+ADC) par cristal
- Acquisition norme MicroTCA (telecom)
- Manip combinées en faisceau avec SPECT IPNL

INNOTEP =WP IMN9 GDR MI2B

→ Instruments et Methode nucléaires pour la lutte contre le cancer (LPC,IPNL,IMNC,IPHC,CPPM)



2009-2012: The ENVISION Project **(European Novel imaging systems for in vivo monitoring and quality control during tumour ion beam)**



Upcoming FP7 call HEALTH-2008-1.2-4

The focus should be to develop novel imaging instruments, methods and tools for monitoring, in vivo and preferably in real time, the 3-dimensional distribution of the radiation dose effectively delivered within the patient during ion beam therapy of cancer.

The ions should be protons or heavier ions.

The system should typically be able to quantify the radiation dose delivered, to determine the agreement between the planned target volume and the actually irradiated volume, and for decreasing localisation uncertainties between planned and effective positions (e.g. of tissues or organs), and between planned and effective dose distribution during irradiation.

It should aim at improving quality assurance, increasing target site (tumour) to normal tissue dose ratio and better sparing normal tissue.



Programme dans le domaine de La radiobiologie



Application et extension des concepts de la microdosimétrie pour caractériser la topologie des dépôts de dose dans les cellule (Geant4)

Analyse et exploitation des images de cellules irradiées en immunofluorescence (foci)

Corrélation foci/dépôts de dose

WP IMN5 GDR MI2B = ROSIRIS

→ Instruments et Méthodes nucléaires pour la lutte contre le cancer

(LPC, IPNL, IRSN, CENBG, LIRIS, ESRF, INSERM)



Perspectives



Projet ENVISION (→CSP)

Association du LPC dans le réseau des laboratoires de recherche d'ETOILE (Coordinateur pour la TEP, Radiobiologie)

→ CS

Plateforme PAVIRMA ? → projet commun GRED (UA) , LPC (UBP) + INSERM, INRA, BioPole, CRNH

→ attente avis CNRS pour COP



Personnes impliquées



G.Montarou: Innotep (TOF TEP) et Rosiris + GDR MI2B

N Pauna: Simulations GATE pour TOF TEP hadronthérapie

D Dabli: Simulation G4 radiobiologie (microdosimétrie) en cotutelle avec M Beuve IPNL/LIRIS

B. Joly: TOF TEP (Traitement signal et méthodes reconstruction temporelle); démonstrateur

S. Crampon: microélectronique (ADC 100 MHz)

PE Vert (Post Doc INNOTEPE) : microélectronique (Préamp+Shaper)

G. Bohner: microélectronique (Préamp+Shaper+ADC)

J. Lecoq: microélectronique (Préamp+Shaper+ADC)

F. Daudon : mécanique test

C Insa : mécanique démonstrateur

M. Brossard : électronique test

G. Blanchard : électronique de traitement

D.Lambert: électronique de traitement

M. Crouau: électronique test

F Chandez : Analyse et traitement d'image foci

Merci à Marc et Phillipe pour leur patience et leur disponibilité !!