

Voir et soigner le vivant avec les particules

-

Imagerie TEP

Applications en oncologie

Sébastien JAN, Ph'D

Physicien

Direction de la Recherche Fondamentale

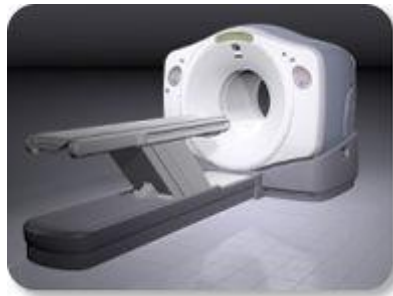
Institut des sciences de la vie

Service Hospitalier Frédéric Joliot

Unité d'Imagerie Moléculaire In-Vivo

TEP : Tomographie à Emission de Positron

- Principes physiques
- Détecteur
- Reconstruction ; Quantification ; Modélisation
- Application en oncologie
- Thérapie et Imagerie



Discovery
GE Healthcare



Gemini
Philips Medical Systems

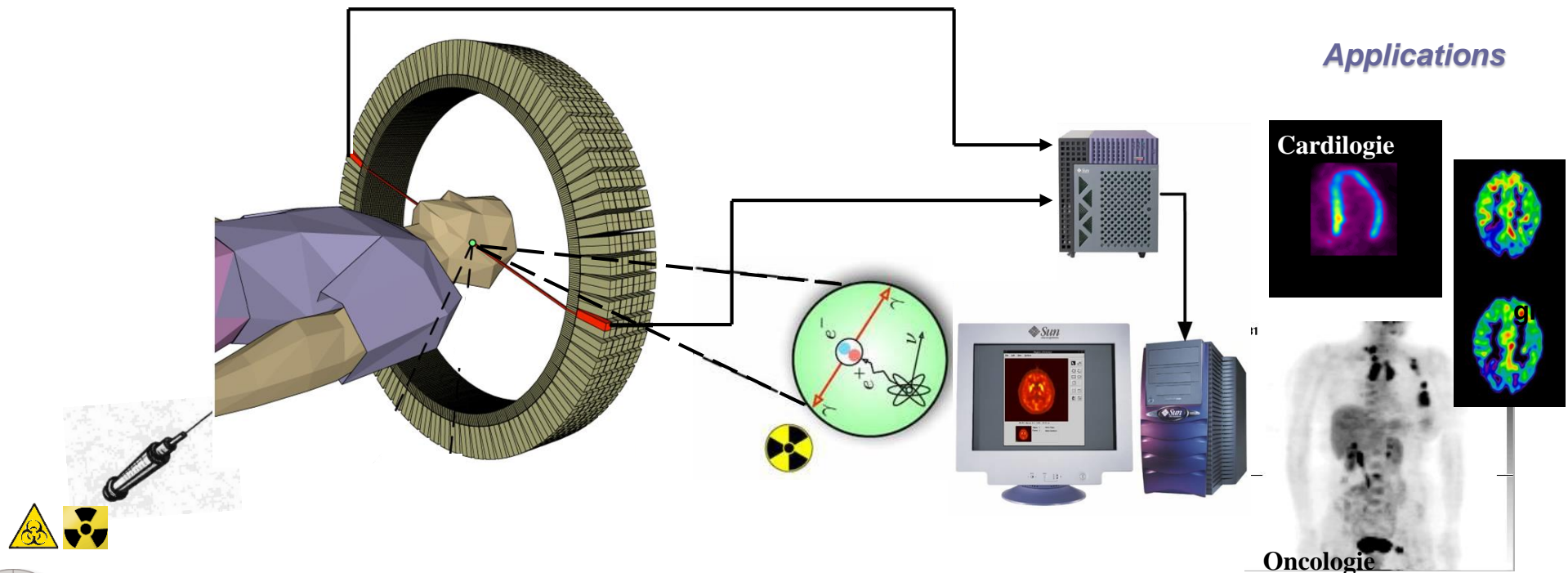


Biograph
Siemens Medical Solutions

Imagerie Nucléaire : une sonde à information fonctionnelle

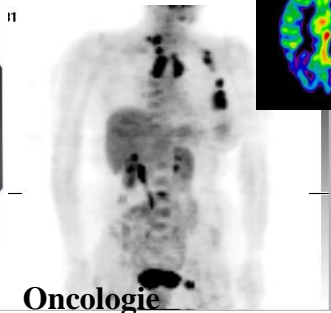
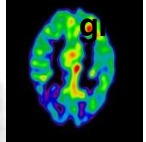
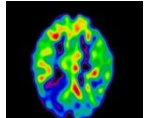
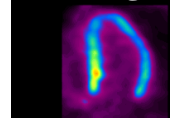
L'imagerie par émission de positon (anti-électron) : Le principe (La Tomographie par Emission de Positons : TEP)

- 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



Applications

Cardiologie



Oncologie



La Tomographie à Émission de Positons



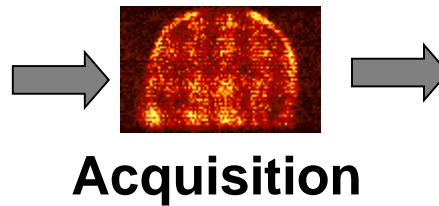
Production de radio-isotopes cyclotron



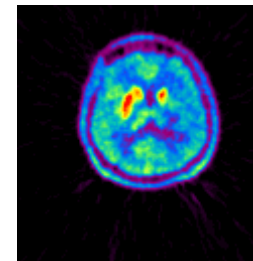
Synthèse du radiotraceur



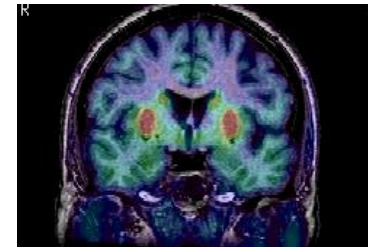
Injection Du patient



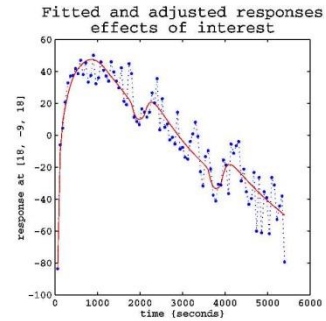
Acquisition



Quantification & Reconstruction



Traitement d'image



Analyse

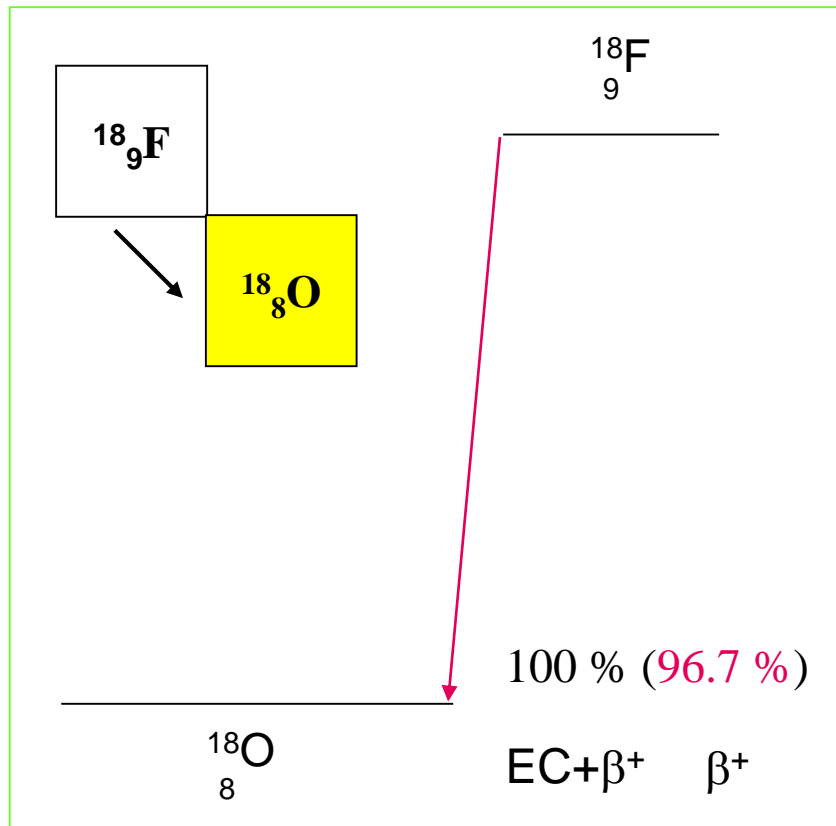
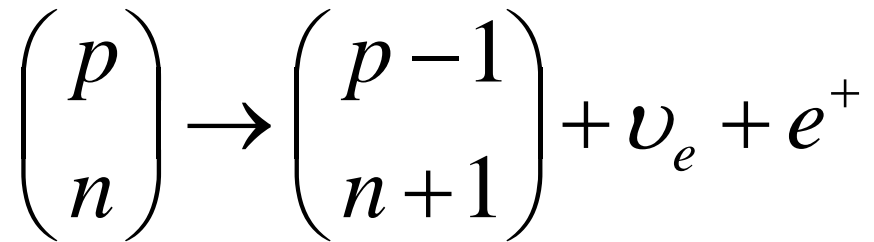


Un peu de physique....

Production du signal physique de base
et interaction particule/matière

Désintégration β^+ - Emetteur de positon

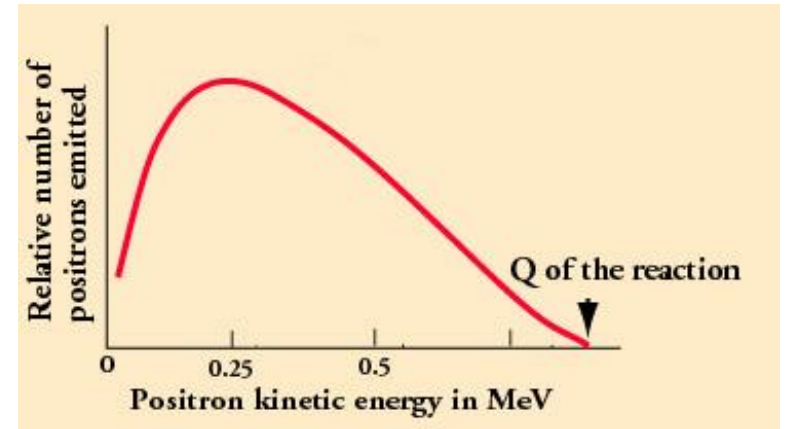
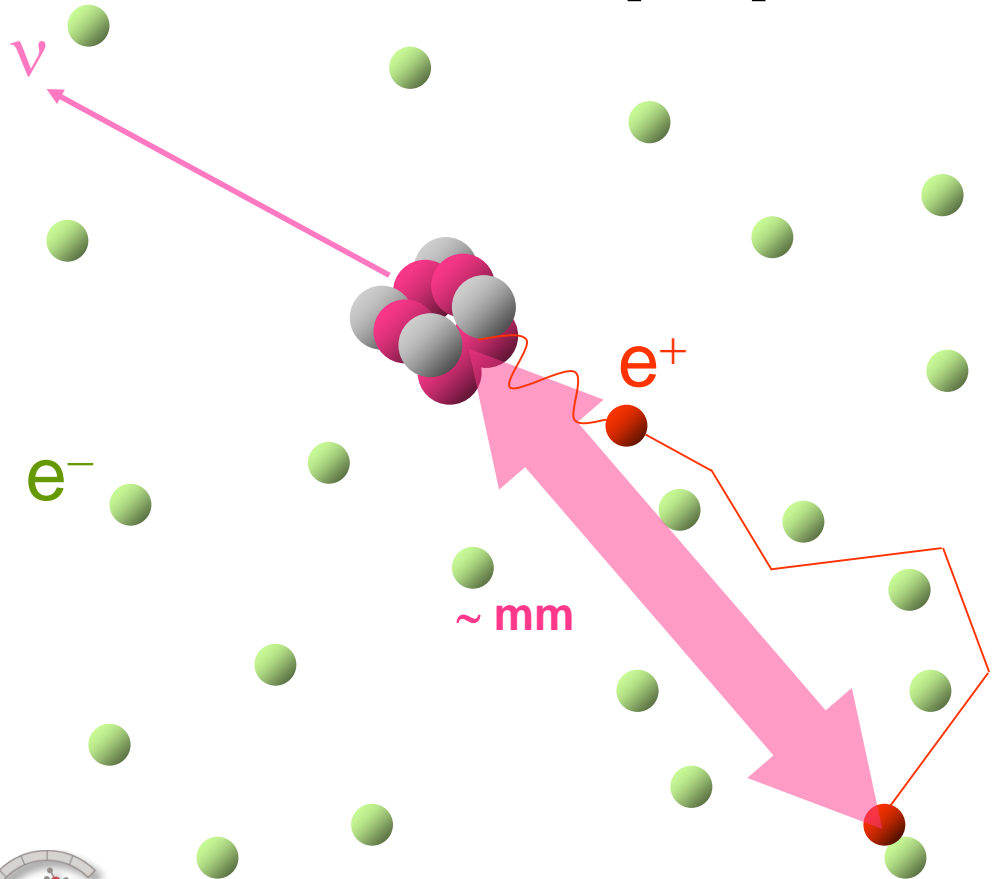
Noyau en excès de protons : désintégration β^+



Isotope	Facteur β^+
^{15}O	99.9
^{13}N	99.8
^{11}C	99.8
^{18}F	96.7

Thermalisation du positon

	^{15}O	^{13}N	^{11}C	^{18}F
Parcours moy. eau [mm]	2.7	1.5	1.1	0.6
Éner. cin. moy [keV]	735	492	386	250
Éner. cin. max [keV]	1720	1190	970	635



Déviations de trajectoire

Diffusions élastiques avec le noyau

Perte d'énergie

- Collisions inélastiques avec les électrons (ionisation et excitation)
- Rayonnement de freinage négligeable

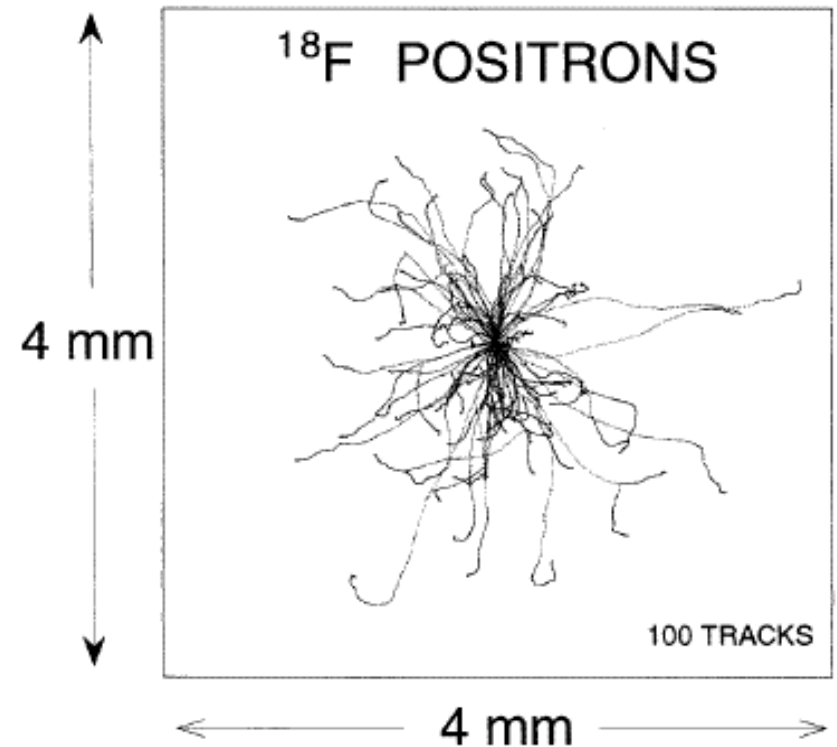


Figure 6. Simulated ^{18}F positron tracks from a point source in water.

C. S. Levin and E.J. Hoffman,
PMB 44, pp. 781-799

Radionucléides utilisés en TEP

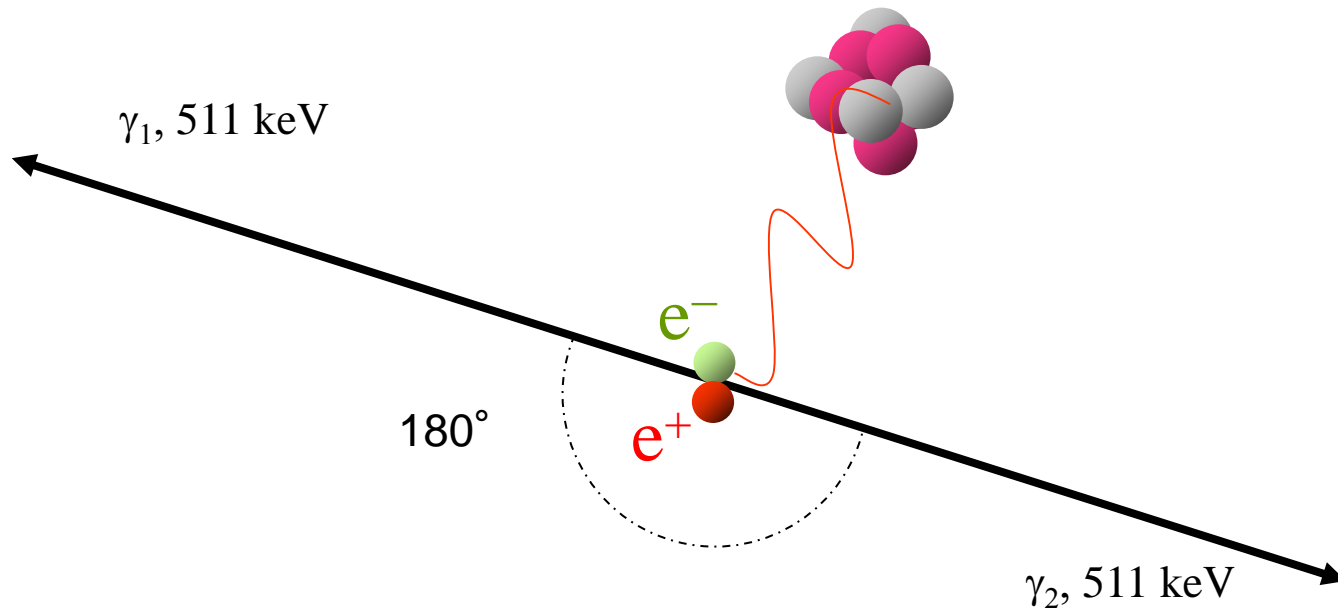
On privilégiera les radionucléides avec :

- probabilité de désintégration β^+ est élevée
- désintégration directe dans l'état stable du nucléide fils
- énergie cinétique moyenne du positon < 500 keV

Isotope	$t_{1/2}$ [min]	Parcours [mm]	$E_{\beta^+ \text{ max}}$ [keV]	I_{β^+} %	γ [keV]	Prod
^{11}C	20	1,1	959	99,8	non	cyclo.
^{13}N	10	1,5	1197	99,8	non	cyclo.
^{15}O	2	~2,5	1738	99,9	non	cyclo.
^{18}F	110	0,6	635	96,7	non	cyclo.
^{68}Ga	68,3	~2,9	1899	90	négl.	génér.
^{76}Br	966	~5,3	3980	57	559	cyclo.
^{82}Rb	1,25	~4,7	3400	96	777	génér.
^{124}I	6048	~2,3	2130	22,8	603	cyclo.

Annihilation du positon avec un électron

- Positon au repos : annihilation avec un électron de la matière
- L'énergie libérée : $2 \times m_e c^2 = 2 \times 511 \text{ keV}$
- Émission de deux gamma de 511 keV chacun et anti-colinéaires



Annihilation du positon avec un électron

Moment résiduel de l'électron
déviation à la colinéarité

$$\Delta E = \frac{p_z}{2 \cdot m_e \cdot c} \cdot 511 [\text{keV}]$$

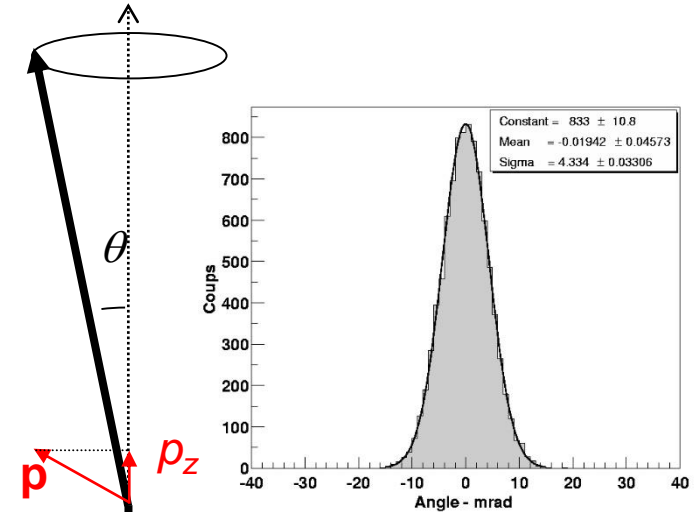
dans l'eau

$$\theta \cong \frac{2 \cdot \Delta E}{511 [\text{keV}]}$$

$$\text{et } \text{FWHM}_{\Delta E} = 2.59 [\text{keV}]$$

$$\Rightarrow \text{FWHM}_{\theta} = 0.6^\circ$$

γ , 511 keV +/- ΔE

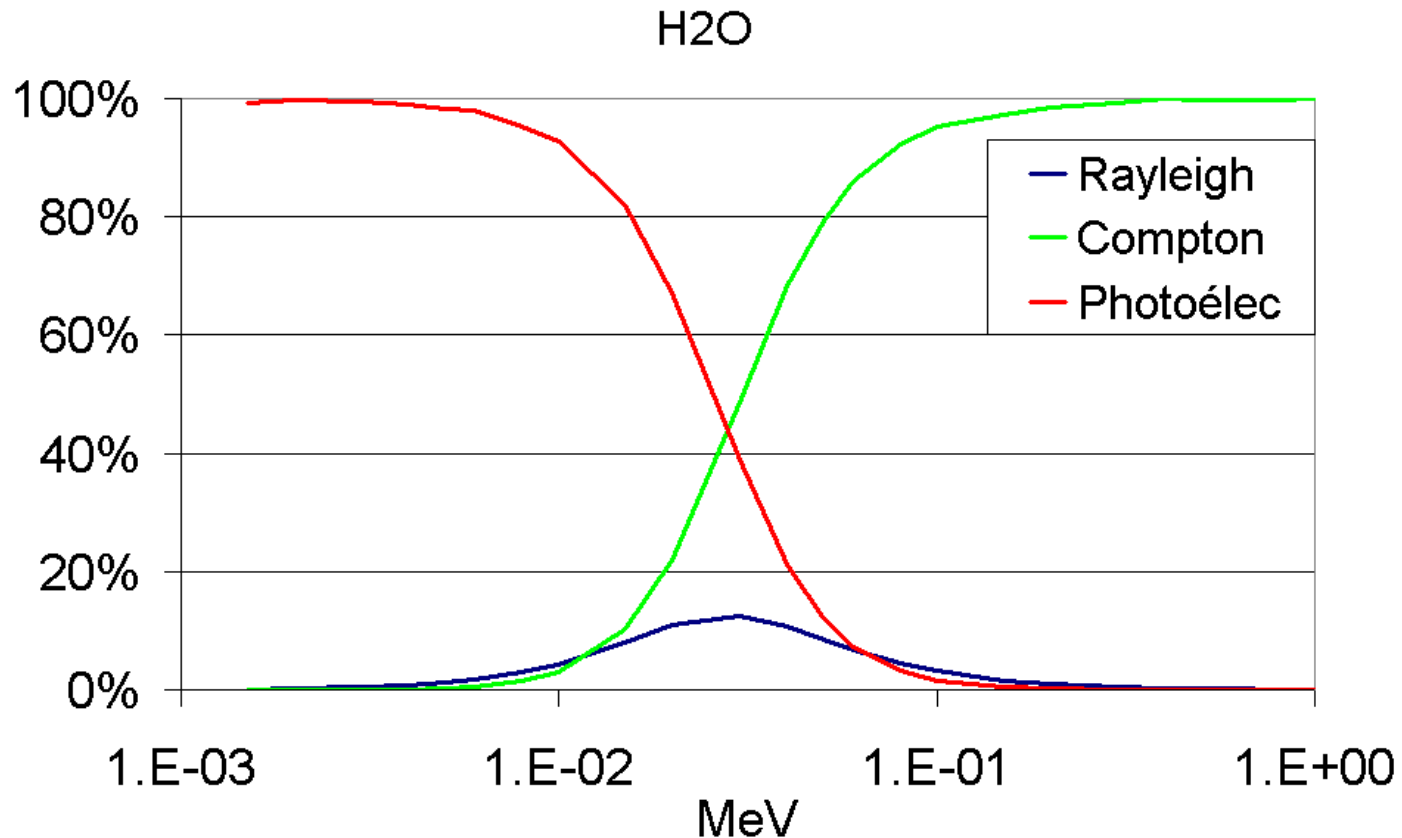


γ , 511 keV +/- ΔE

Interaction photon - matière

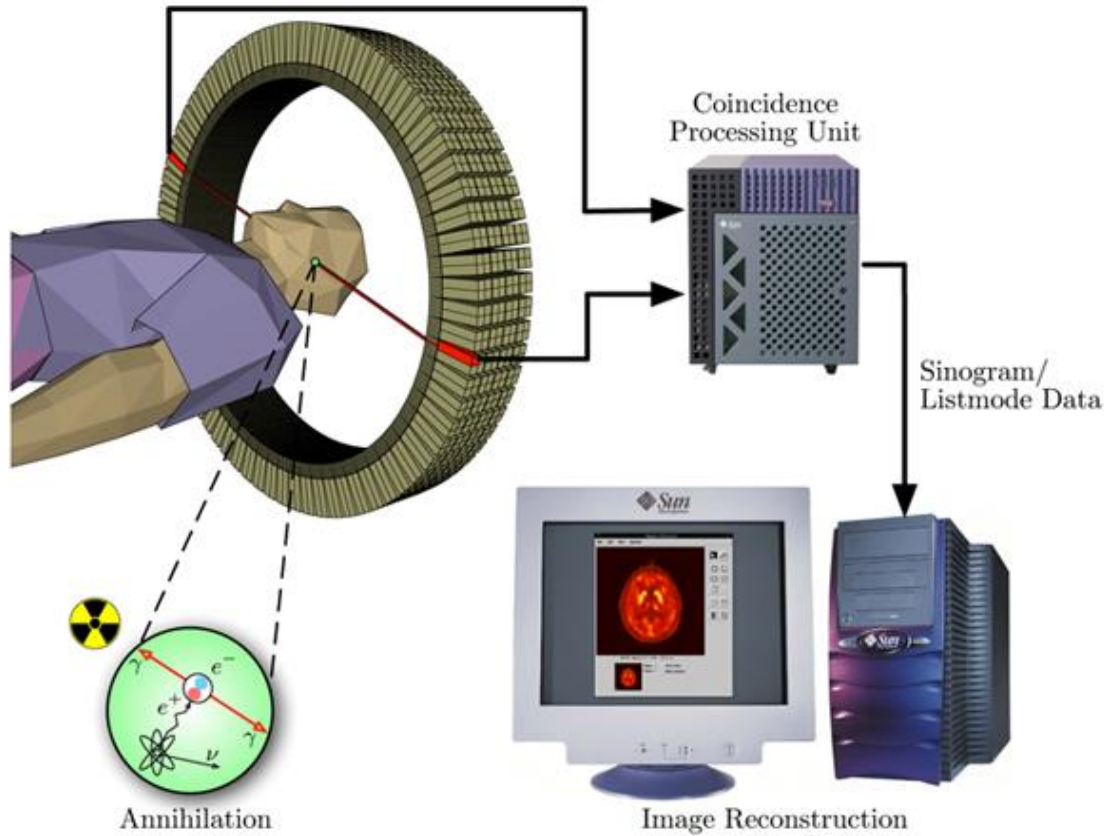
10 keV - 1 MeV :

- Diffusion Compton
- Effet photoélectrique
- Diffusion Rayleigh ne doit pas être négligée

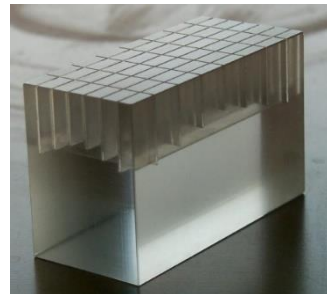
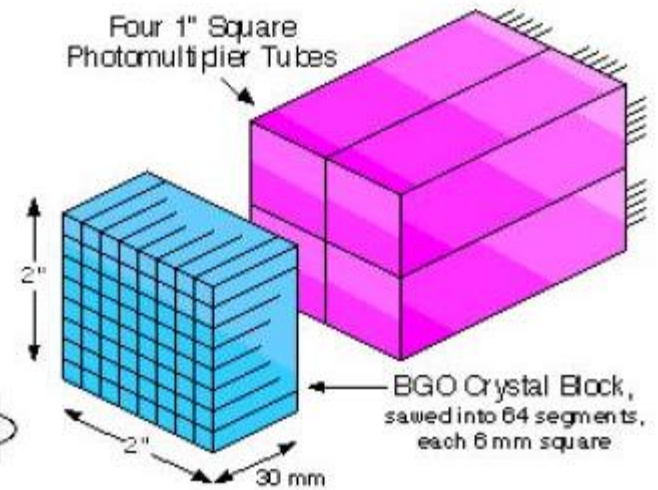


Systeme de detection pour faire de la Tomographie à Emission de Positons

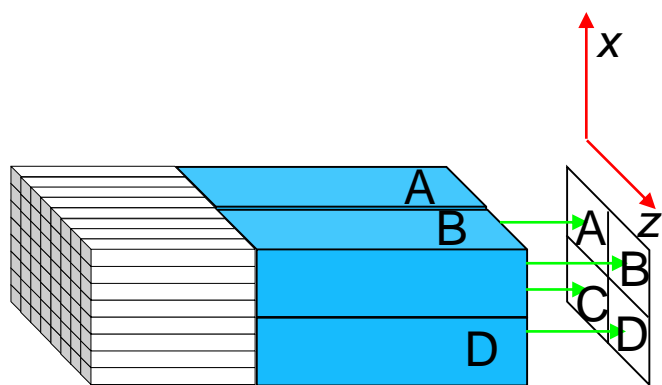
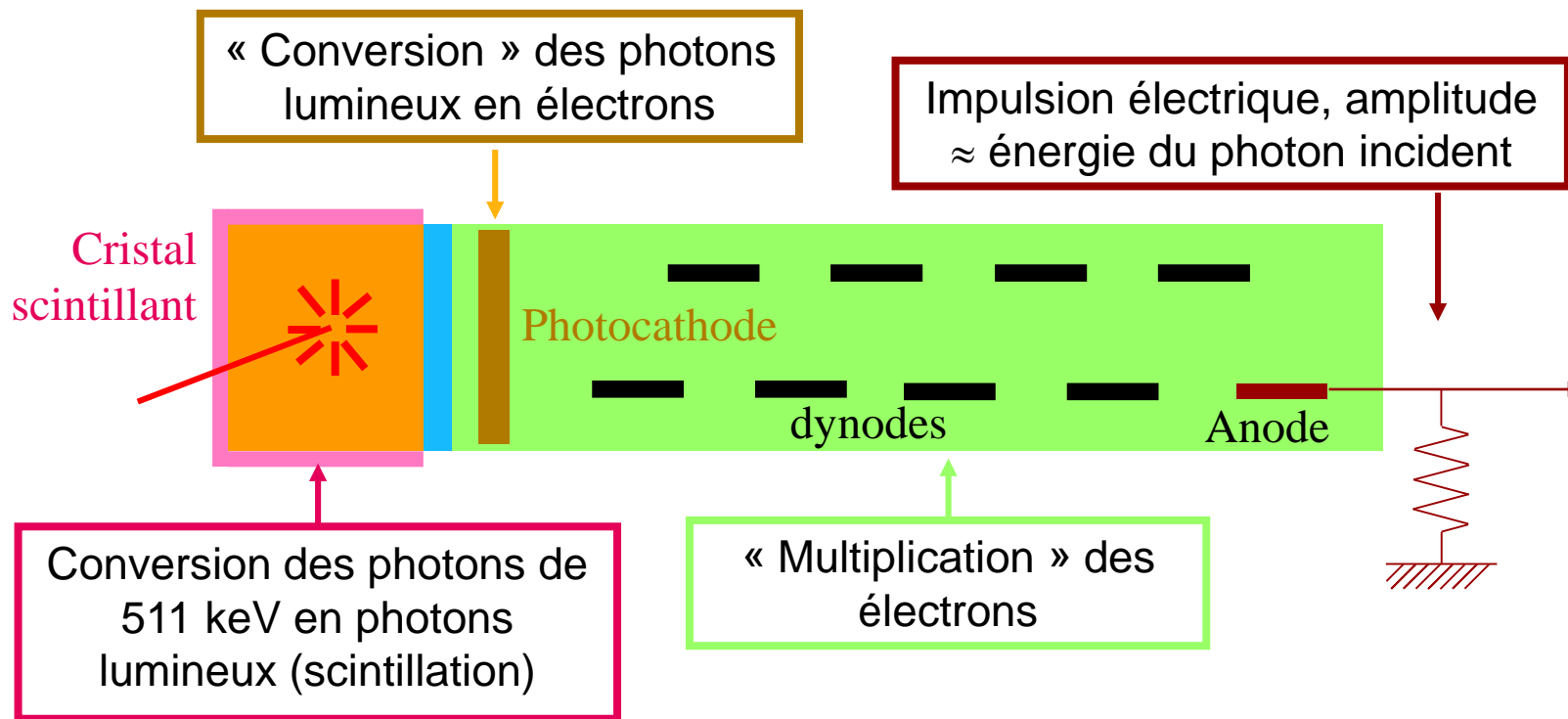
Le système de détection



Four 1" Square
Photomultiplier Tubes

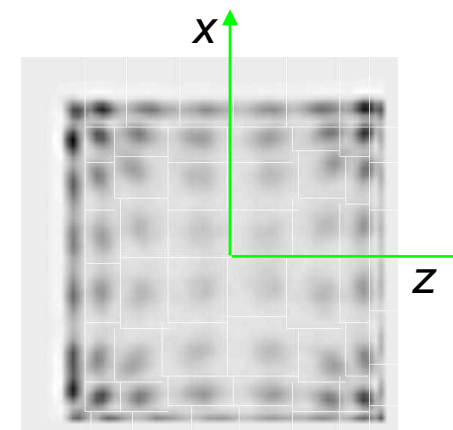


Le système de détection



$$x = \frac{(A + B) - (C + D)}{A + B + C + D}$$

$$z = \frac{(B + D) - (A + C)}{A + B + C + D}$$



Tube photomultiplicateur (PMT) :

- ☺ Gain élevé ($\sim \times 10^6$)
- ☺ Faible bruit
- ☺ Réponse rapide (300 ps)
- ☺ Economique
- ☹ Encombrement
- ☹ Incompatible IRM

Alternatives au photomultiplicateur :

- Photodiode à avalanche (APD)
 - ☹ Gain modéré ($\sim \times 10^2-10^3$), dépend température
 - ☹ Réponse lente (1 ns), pas de temps de vol (ToF)
 - ☺ Compact, couplage un – un avec le cristal
 - ☺ Compatible champ magnétique extérieur (IRM)
- APD en mode Geiger (= PM à silicium, SiPM)
 - ☺ Gain élevé ($\sim \times 10^5-10^7$), dépend température
 - ☺ Réponse rapide (300 ps), temps de vol (ToF)

Le cristal scintillateur

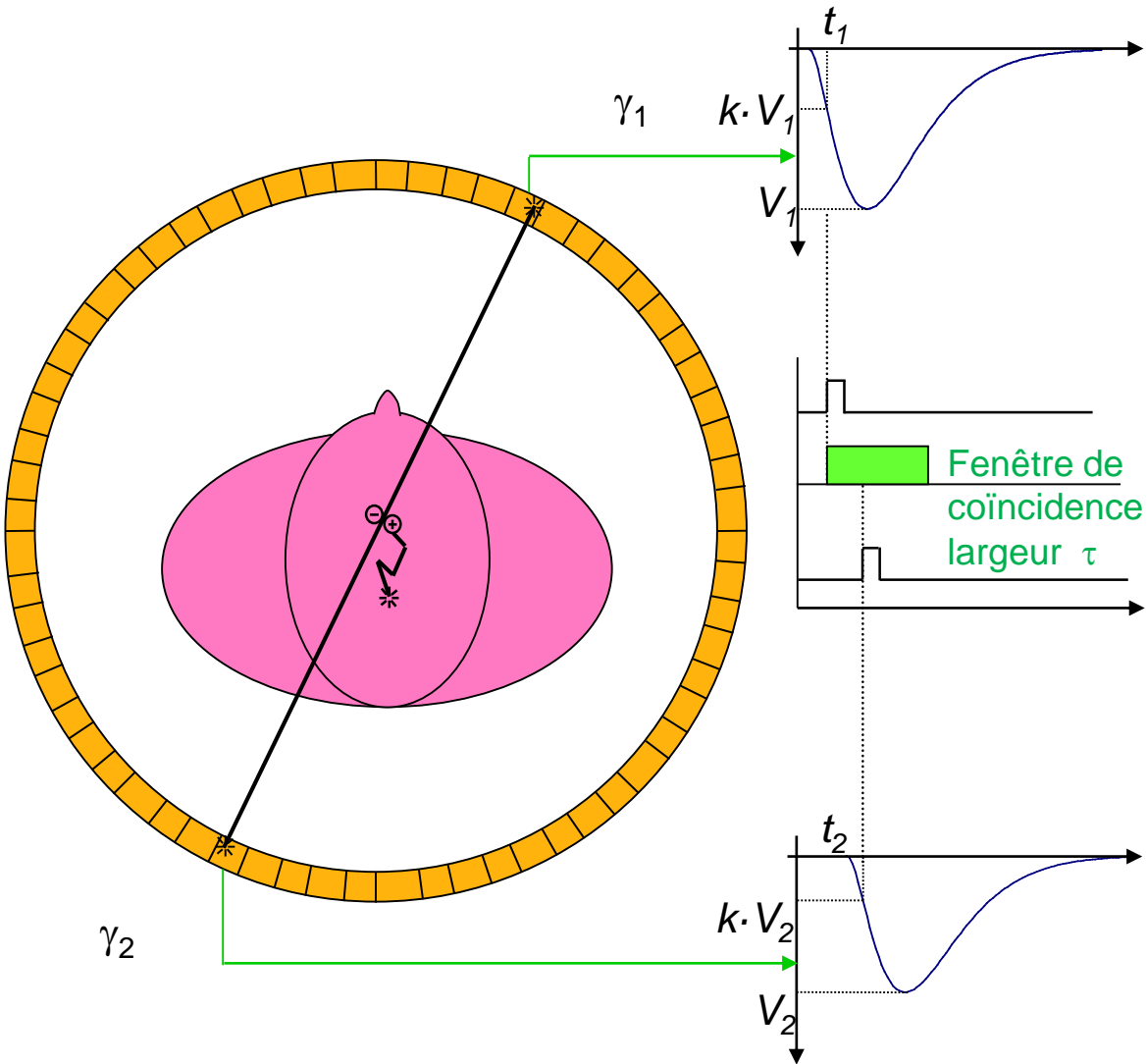
	NaI(Tl)	BGO	GSO	LSO	LuAP	YSO	YAP
Densité [g/cm ³]	3.67	7.13	6.71	7.40	8.34	4.54	5.37
Z _{eff}	50	75	59	65	65	34	31
μ [1/cm]	0,38	0,90	0,67	0,80	0,91	0,36	0,37
σ _{ph} /σ _{tot} [%]	18	44	26	34	32	5	5
τ _d [ns]	230	300	60	40	≈ 18	70	27
Light out _{NaI} (PM)	100	15	20	75	≈ 25	118	40
ΔE/E [%]	7	10	8.5	10		12.5	

LSO: Lu₂SiO₅:Ce, oxyorthosilicate de lutetium dopé cerium

GSO: Gd₂SiO₅:Ce, oxyorthosilicate de gadolinium dopé cerium

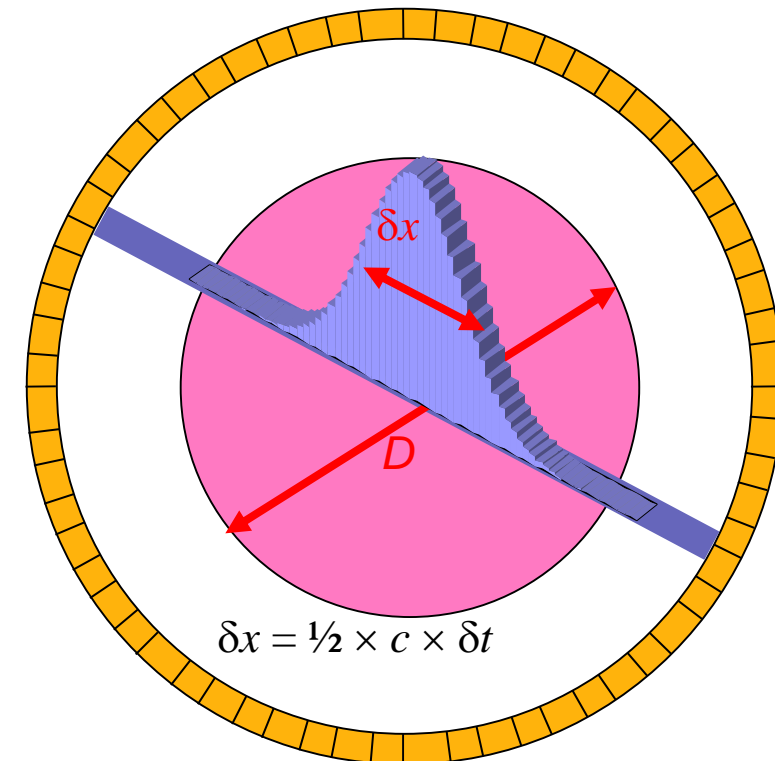
YSO: Y₂SiO₅:Ce, oxyorthosilicate d'yttrium dopé cerium

Détection en coïncidence – Mesure temps de vol



- L'information temps de vol permet par contre de réduire d'un facteur f le bruit statistique dans l'image reconstruite

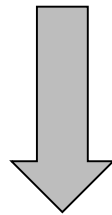
$$f = \frac{D}{\delta x}$$



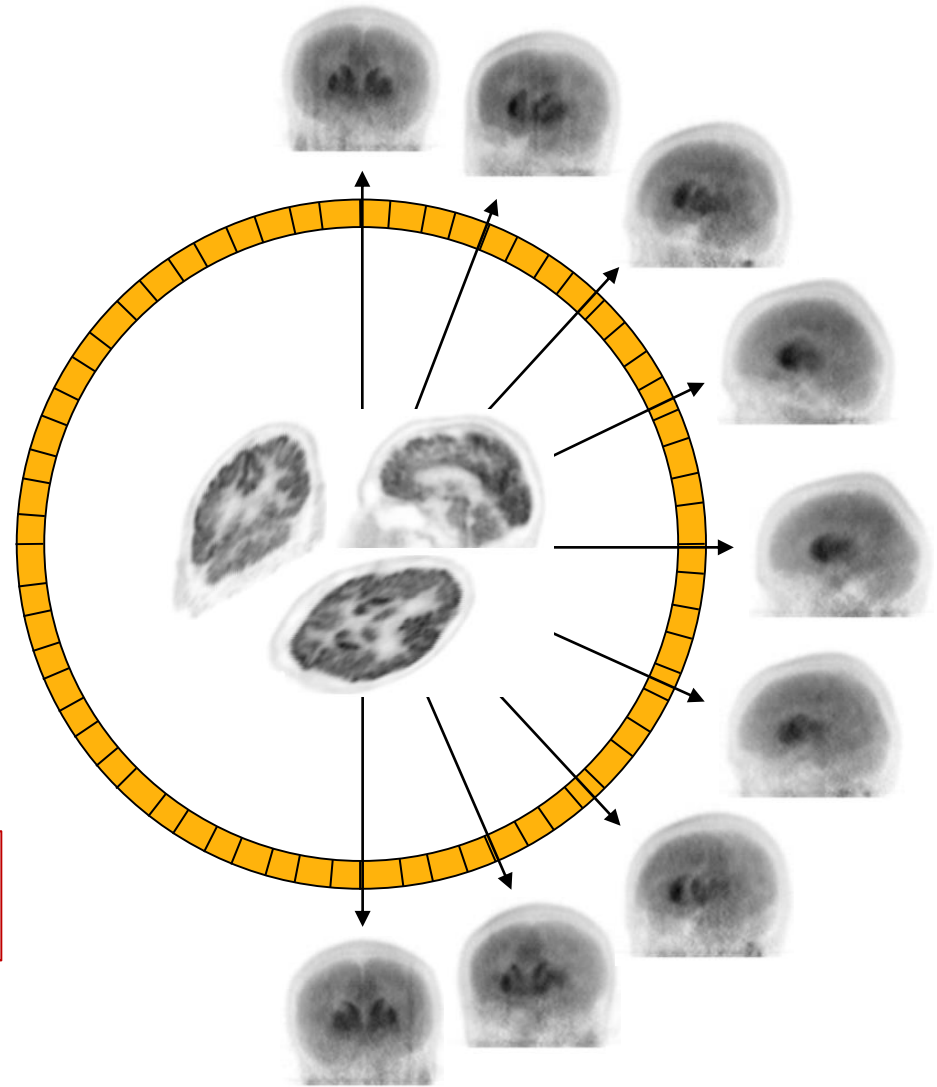
Reconstruction – Quantification – Modélisation

Acquisition – détection en coïncidence

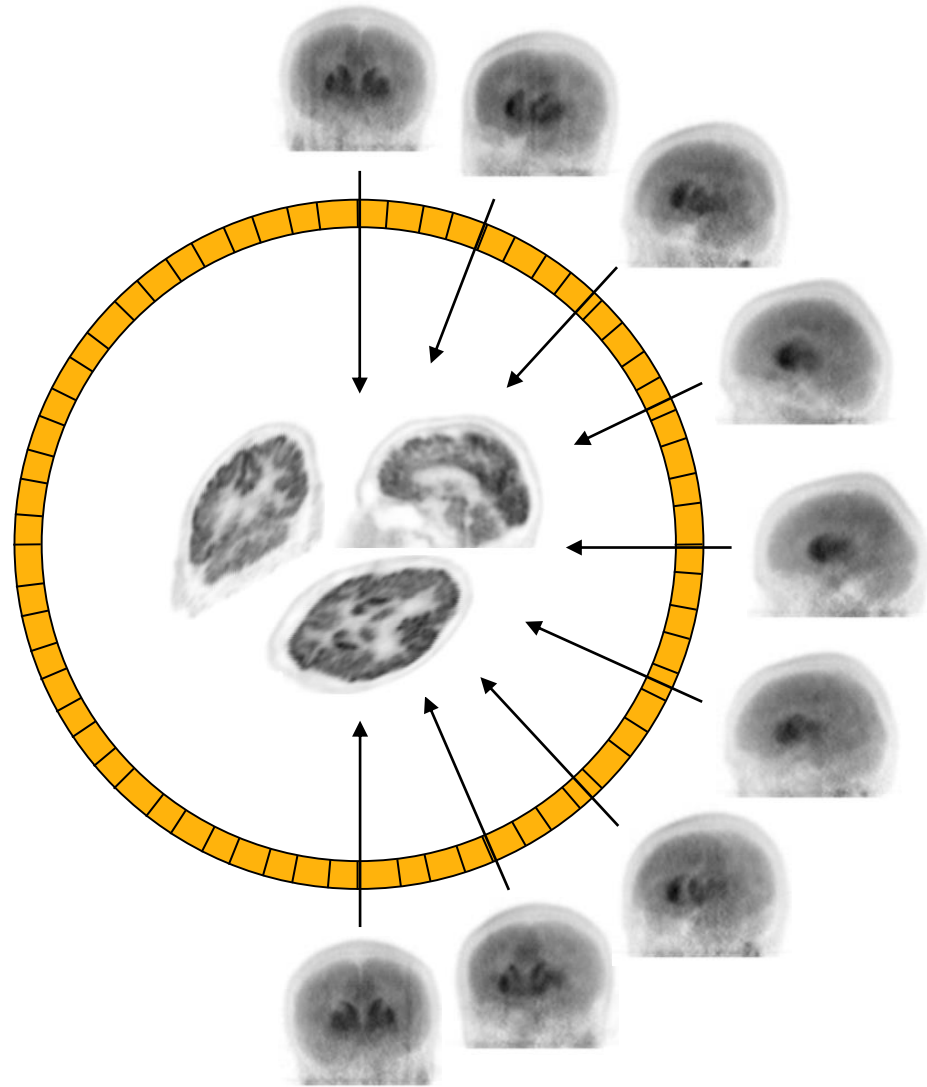
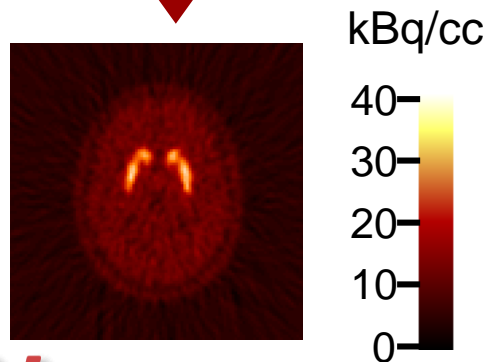
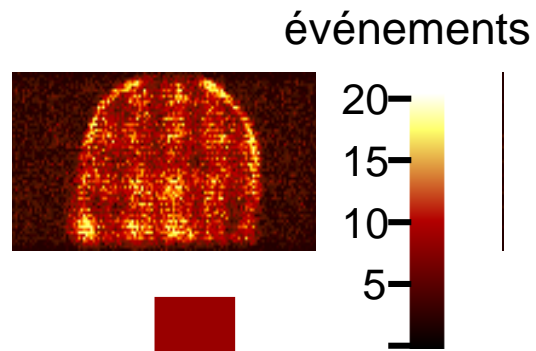
Mesure des projections sur 180°
de la distribution radioactive du
radiopharmaceutique injecté



Matrices d'acquisition (sinogrammes) :
série de projections 2D



Reconstruction tomographique :
projections \Rightarrow image



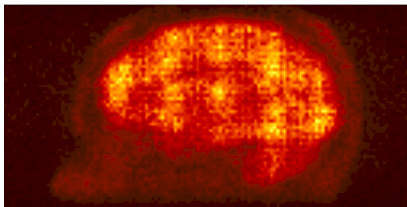
Reconstruction – Quantification - Modélisation

Petite liste des « éléments perturbateurs » pour une quantification en Bq/cc

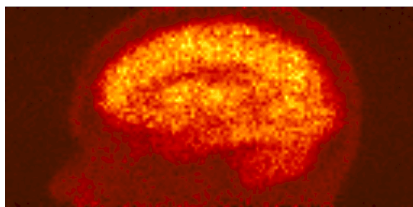
- Normaliser
- Corriger du temps mort
- Corriger de l'atténuation
- Corriger des coïncidences diffusées
- Corriger des coïncidences fortuites
- Corriger de la décroissance radioactive

Illustration en Image – Acquisition Cerveau – Métabolisme énergétique – [¹⁸F]FDG

Projection en émission (fortuit soustrait)

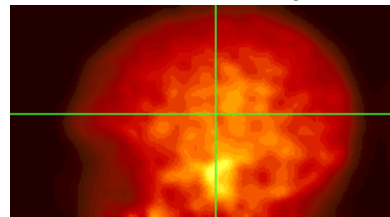


Après normalisation



Carte d'atténuation

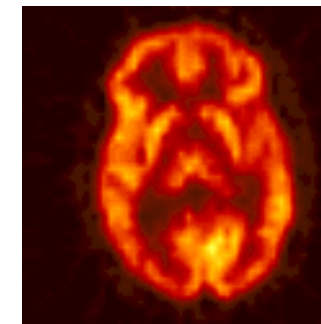
Projection des $N_0 / N = \exp(\sum_i \mu_i |l_i|)$



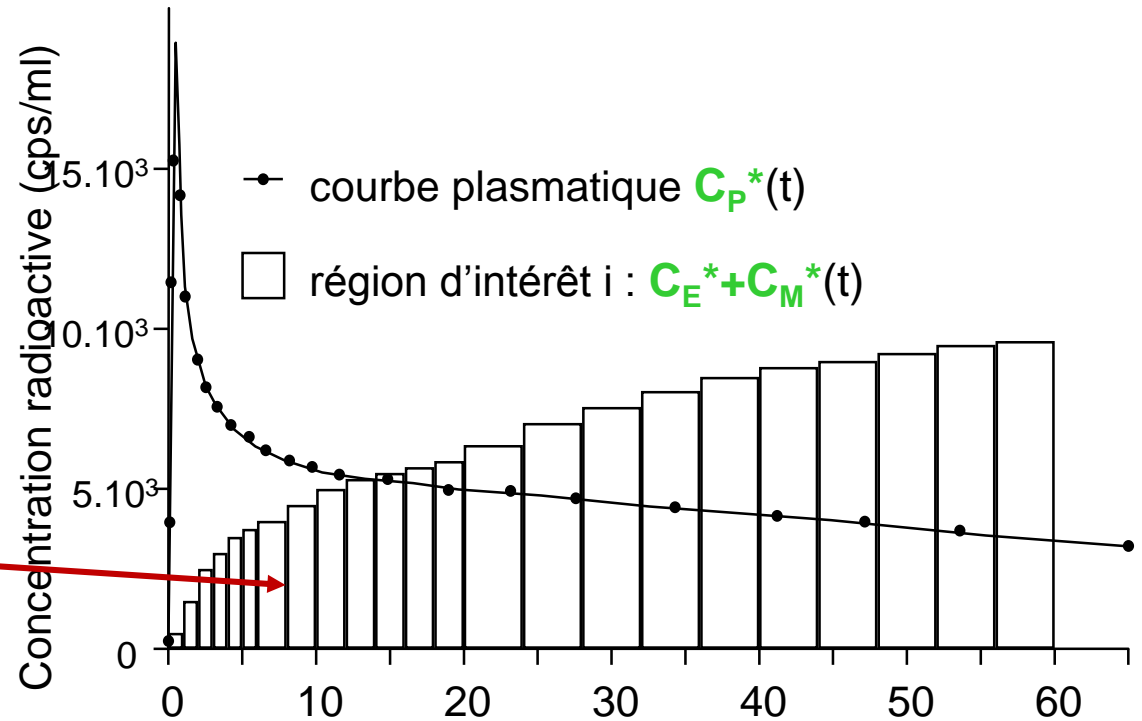
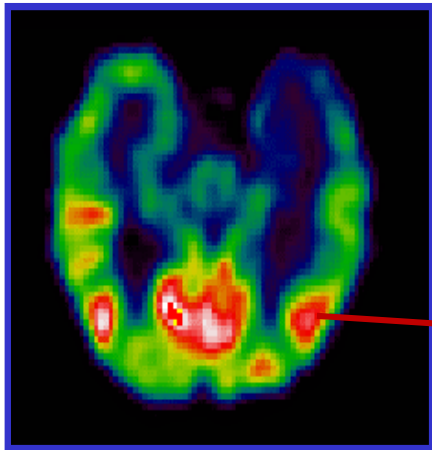
Correction de l'atténuation

Reconstruction

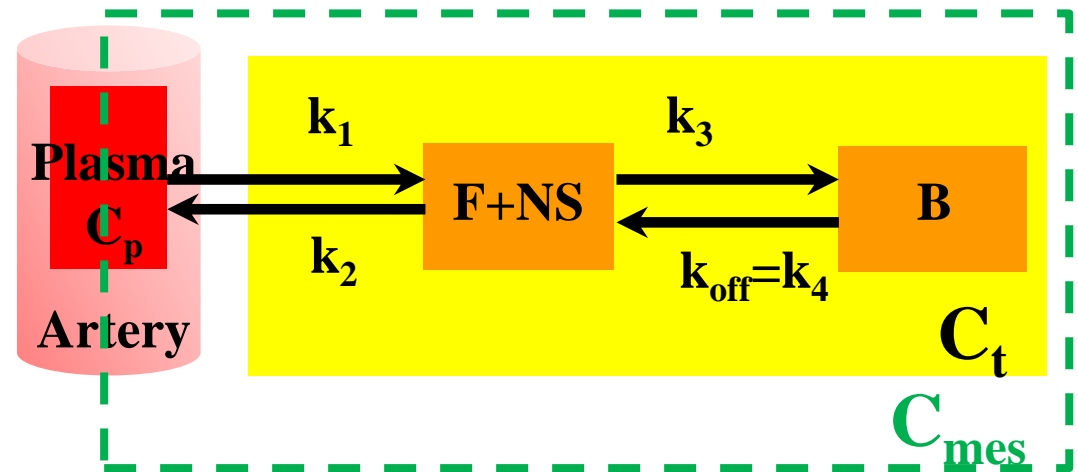
Correction des diffusées



Exemple de modélisation :
métabolisme du glucose



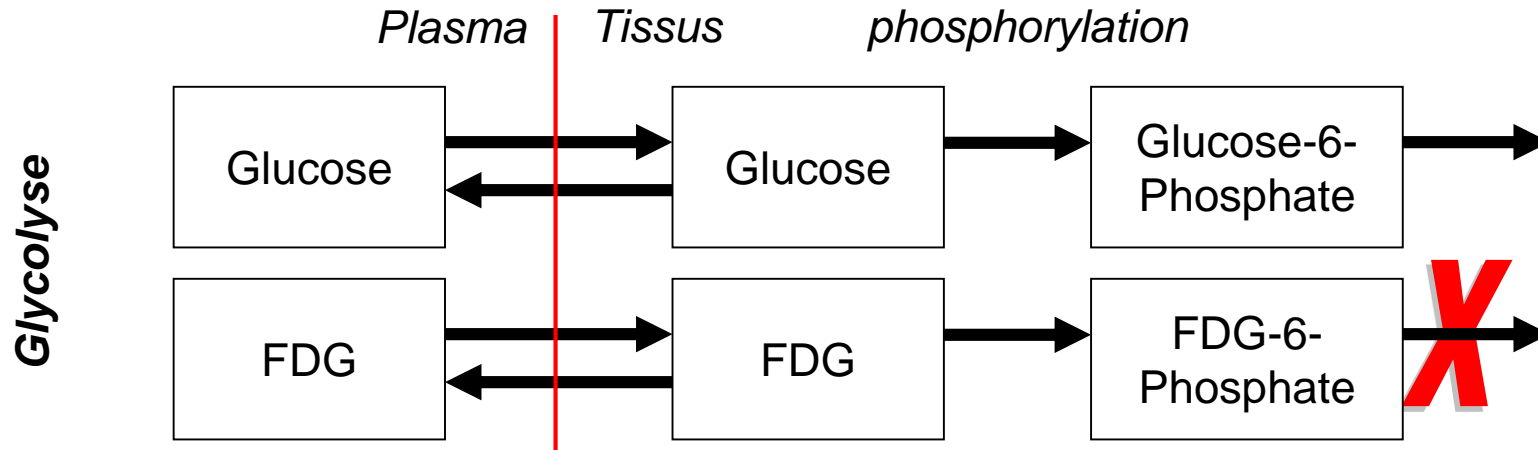
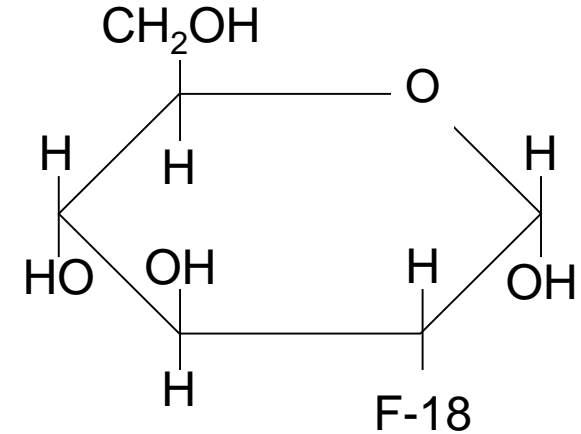
$$\begin{cases} \frac{dF}{dt} = k_1 C_p - (k_2 + k_3)F + k_4 B \\ \frac{dB}{dt} = k_3 F - k_4 B \\ C_t = F + NS + B \end{cases}$$



Métabolisme énergétique et [^{18}F]FDG

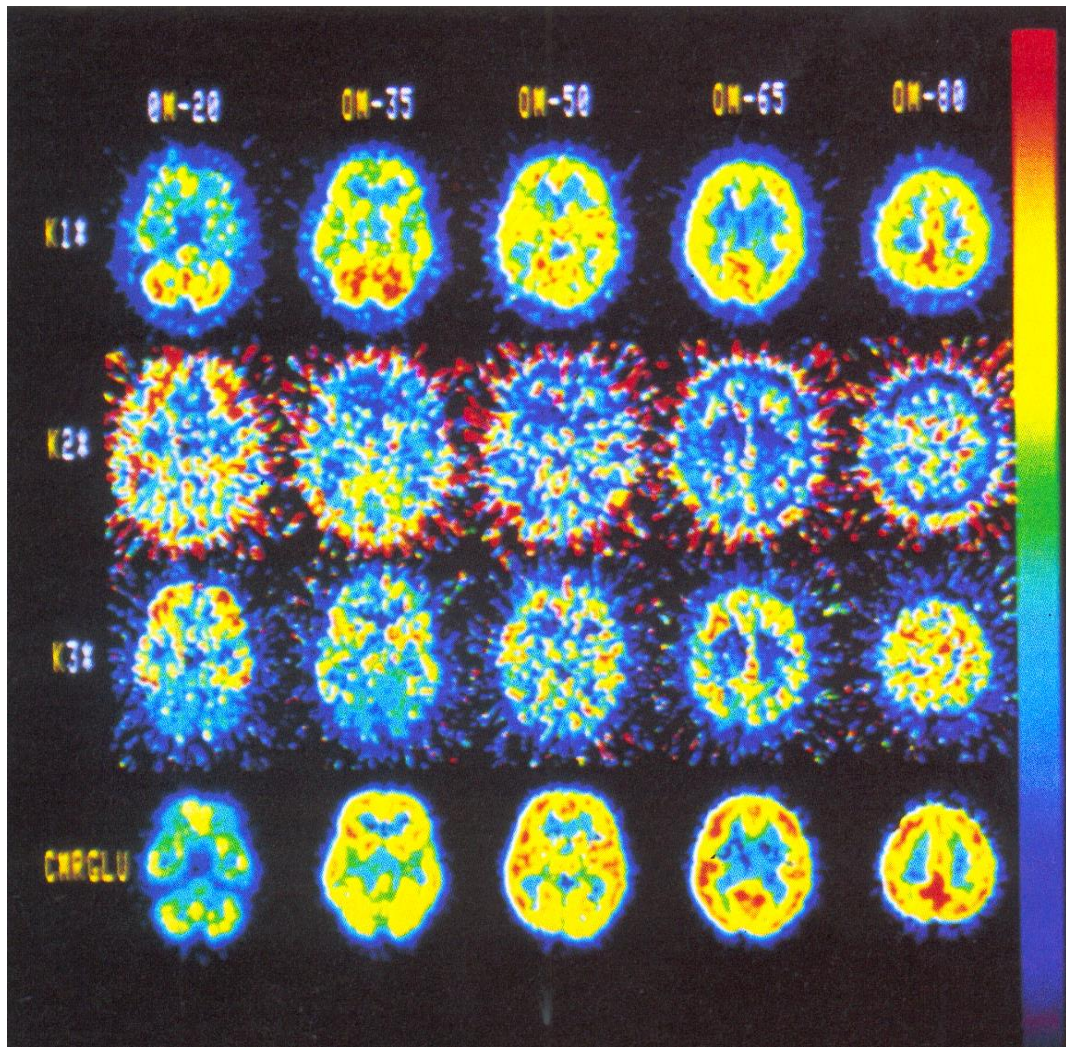
2-[F-18]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (FDG)

- Analogue du glucose marqué au ^{18}F
- Permet l'étude du métabolisme du glucose



Fixation FDG par un tissu \approx taux de glycolyse du tissu

Exemple de modélisation : métabolisme du glucose



k_1^* (maximum de l'échelle : $0,110 \text{ mn}^{-1}$)

k_2^* (maximum de l'échelle : $0,200 \text{ mn}^{-1}$)

k_3^* (maximum de l'échelle : $0,090 \text{ mn}^{-1}$)

CMR_{glu} ou v

(max. de l'échelle : $41,7 \mu\text{mol} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mn}^{-1}$)

$$\text{CMR}_{\text{glci}} = k_3^* \cdot (k_1^* / (k_2^* + k_3^*)) \cdot C_p / \Lambda$$

Application à la cancérologie

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

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

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

...problématique posée...

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

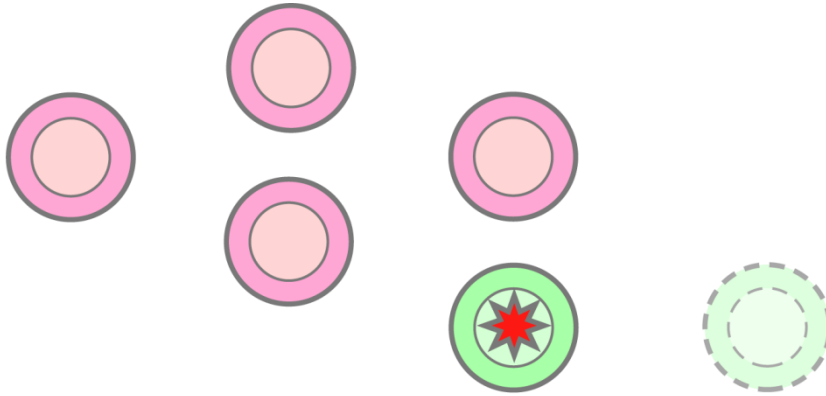
Le cancer : principe en quelques transparents...

Définition :

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

Perte du contrôle de la croissance

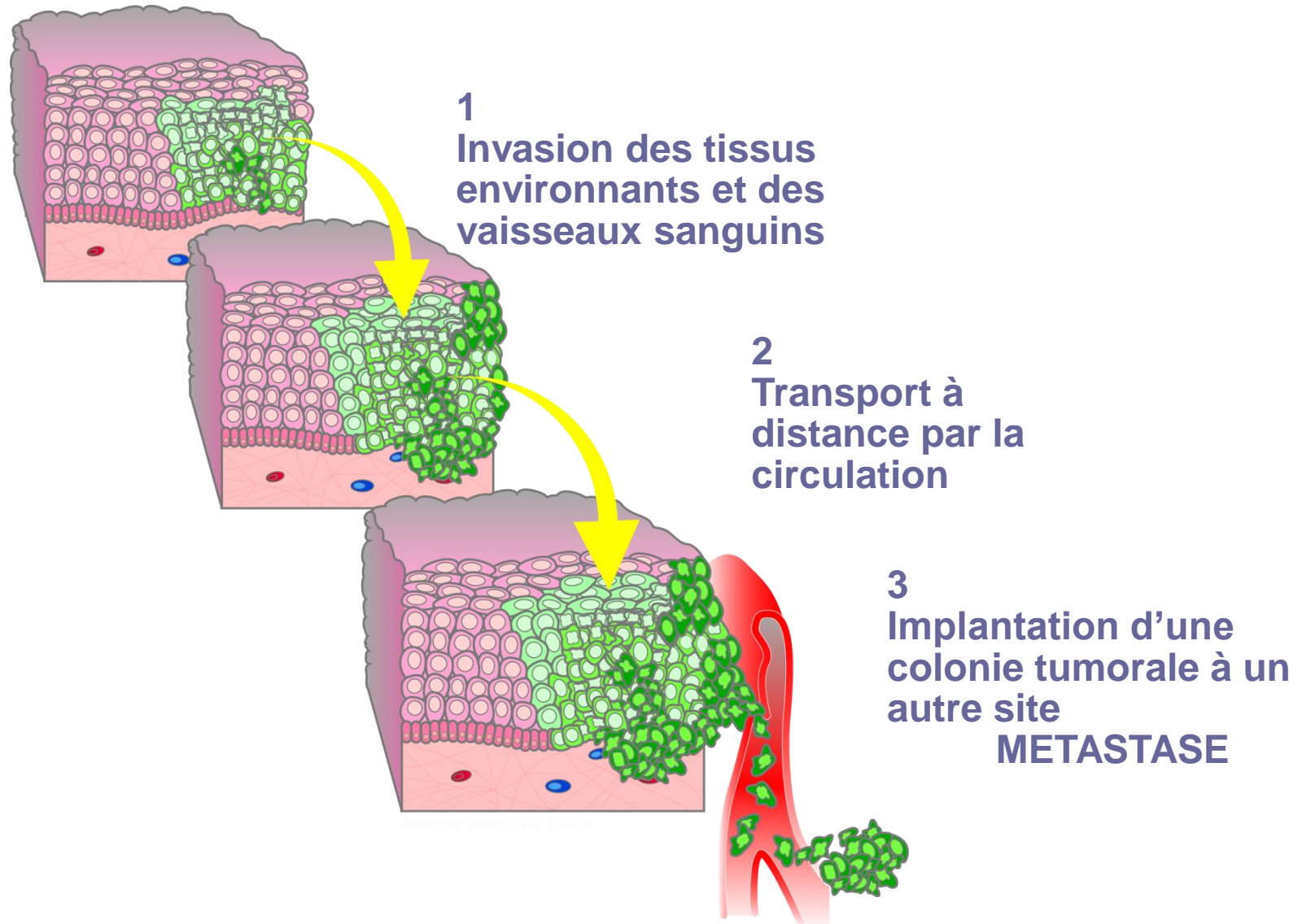
Normal



Absence de
réparation

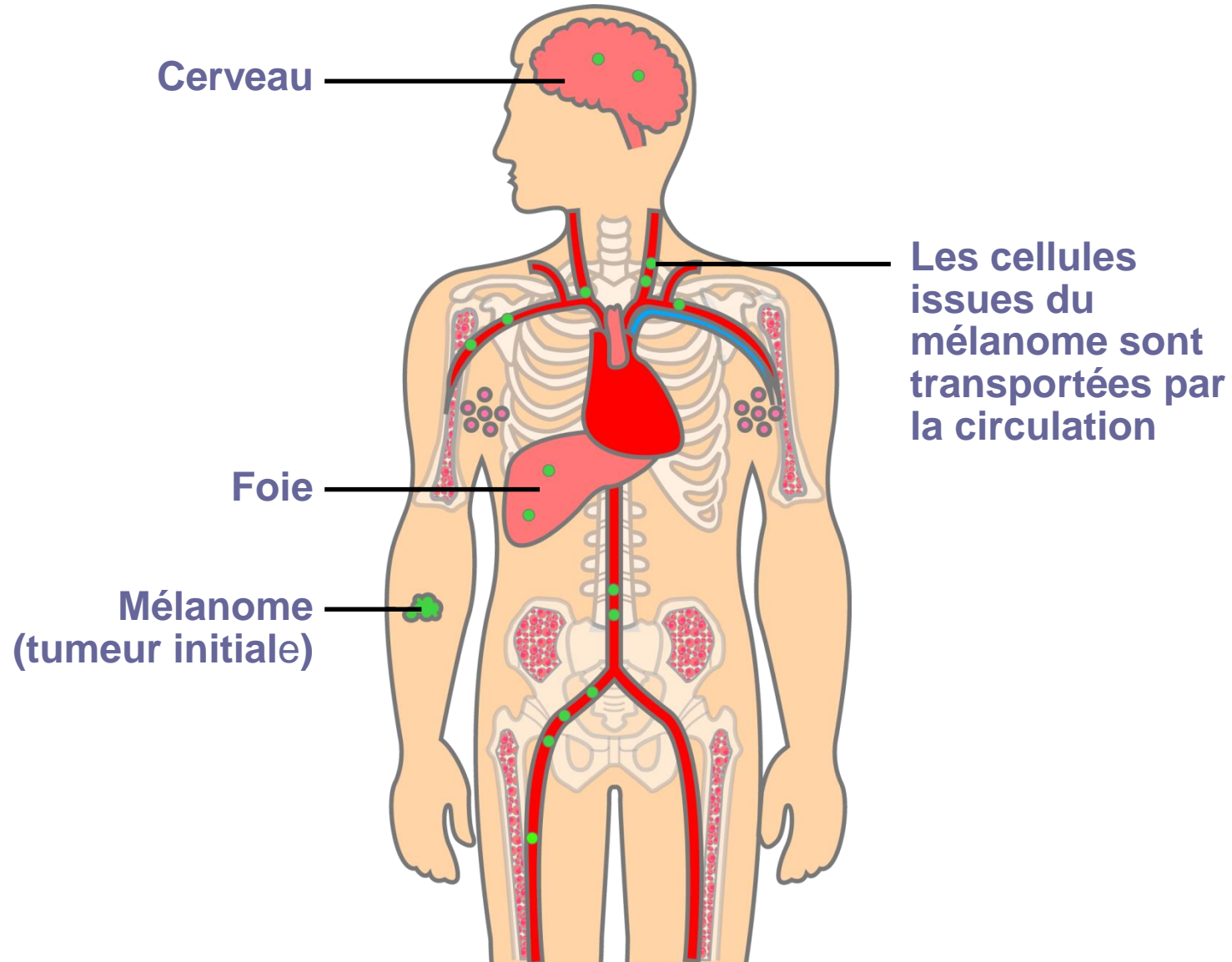
Suicide ou Apoptose

Etapes de la cancérisation



Adapted by Science Daily, © 2004

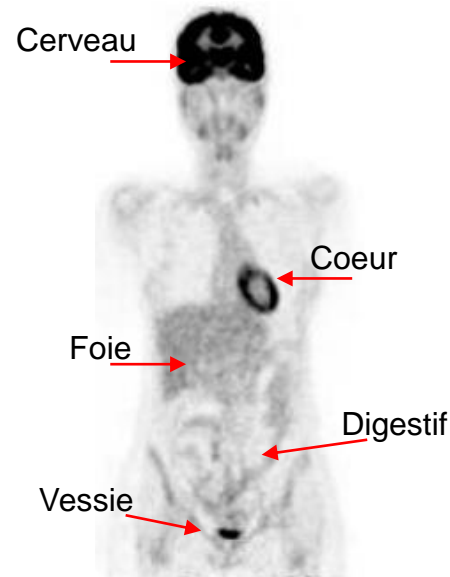
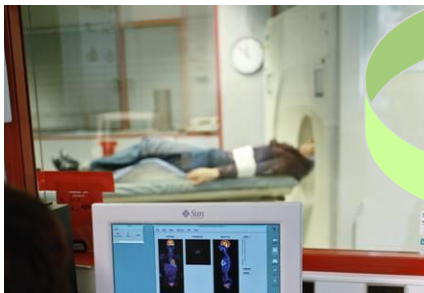
Pourquoi le cancer est malin



Imagerie nucléaire et cancérologie

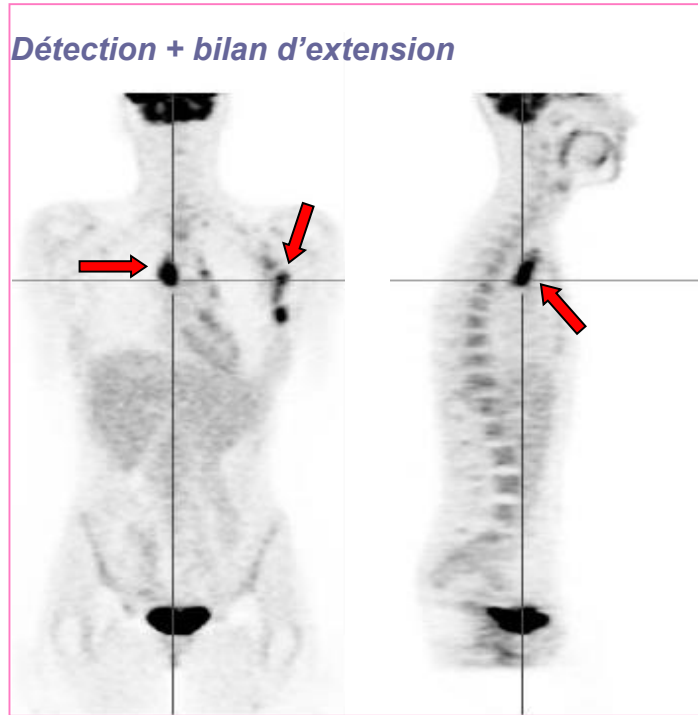
❑ Quelle(s) technique(s) pour détecter et suivre l'évolution d'un cancer ?

- 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

Diagnostique et suivi thérapeutique



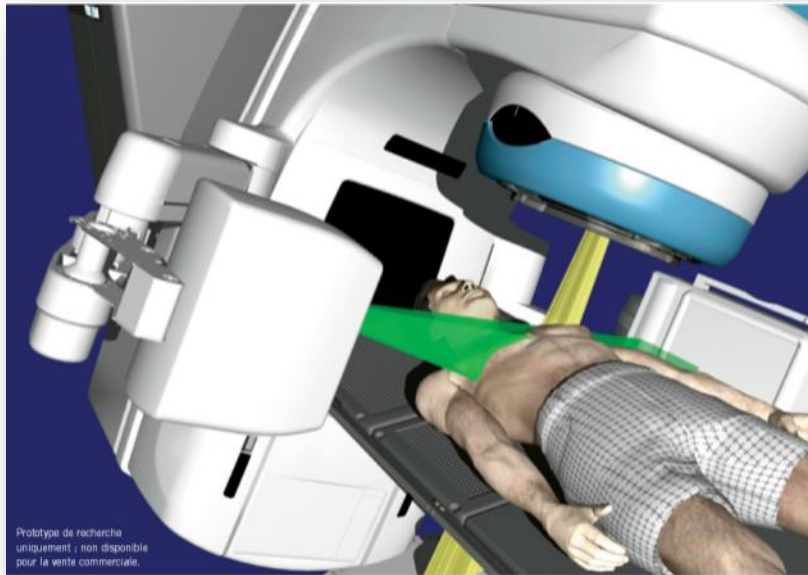
Évaluation
du traitement



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)



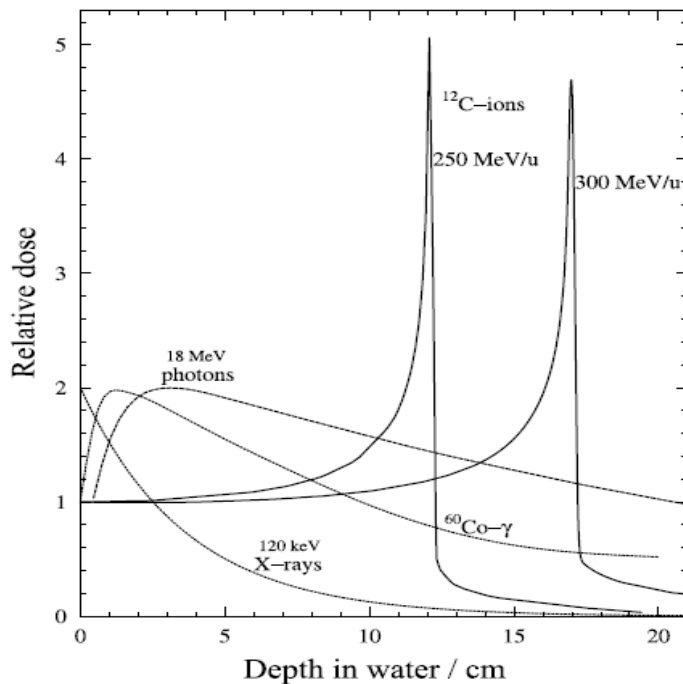
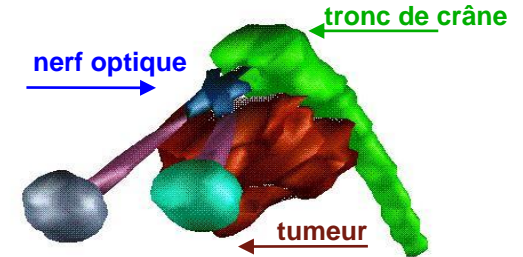
LINAC (faisceau de photon)



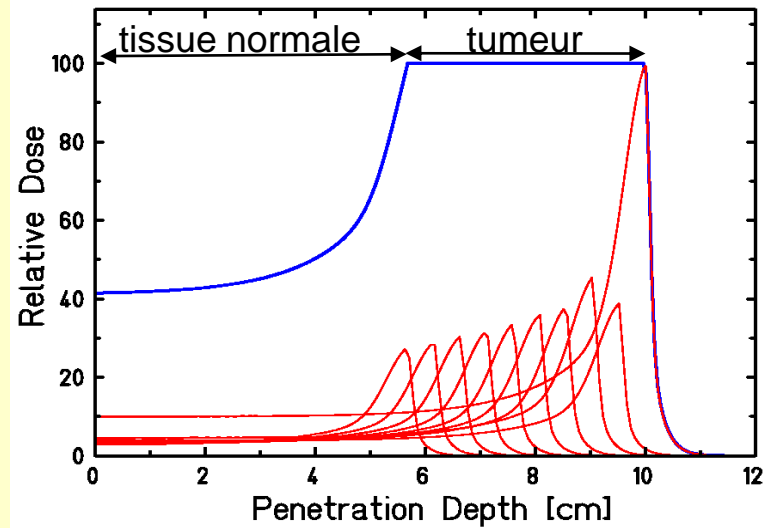
Cyclo/Synchro-tron
(faisceau de carbone)

Hadronthérapie : Efficacité balistique des ions lourds

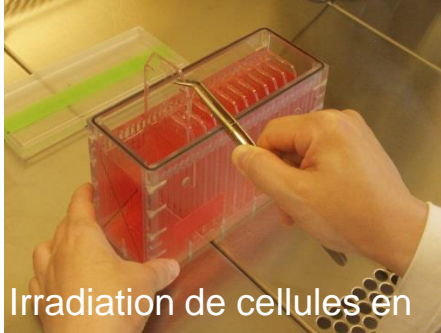
- Pic de Bragg : spécificité du dépôt de dose
- Particulièrement bien adapté pour les tumeurs dites « inopérables »



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

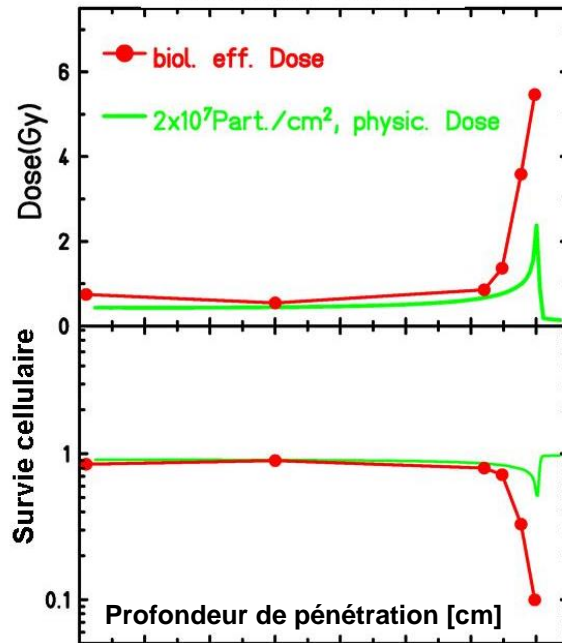


Hadronthérapie : Efficacité biologique des ions lourds



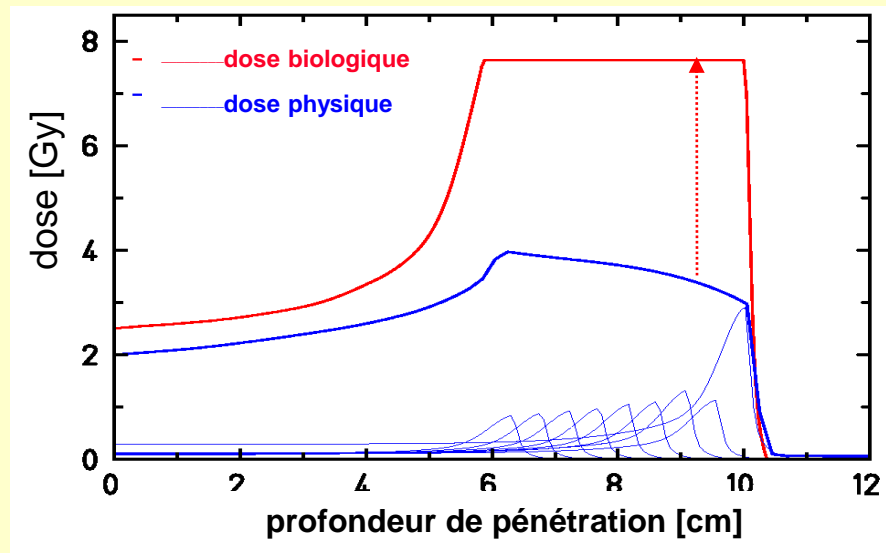
Irradiation de cellules en plusieurs couches contigües

Carbone 270 MeV/u



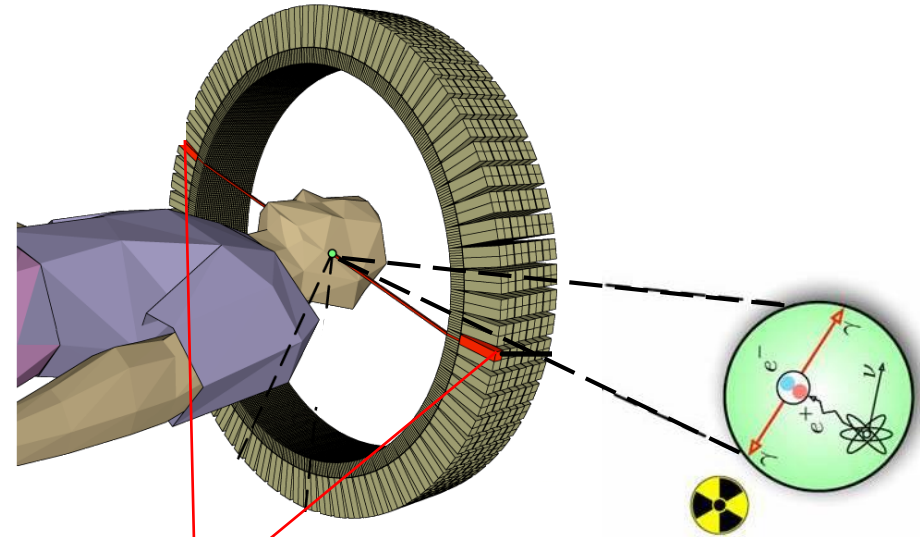
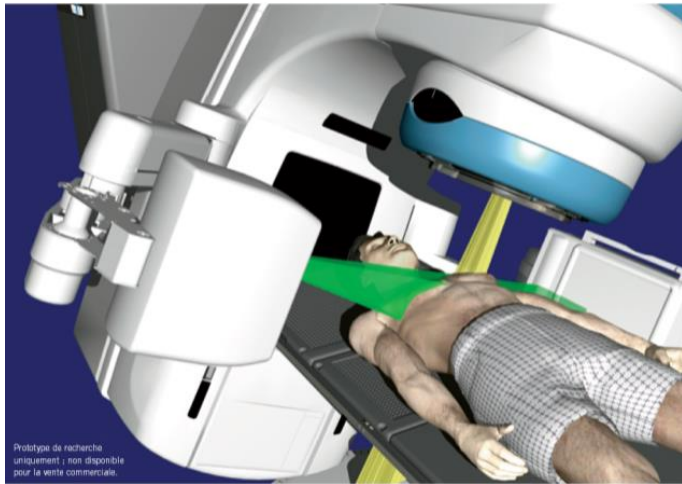
- Mesure de l'efficacité biologique d'un rayonnement
- Particulièrement bien adapté pour les tumeurs dites « radorésistantes »

Compétition entre la dose biologique et la dose physique



Traitement du cancer par radiothérapie

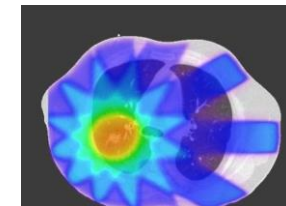
Une idée pour le contrôle thérapeutique en hadronthérapie : l'imagerie TEP



- Multifragmentation nucléaire du ^{12}C $\begin{matrix} \rightarrow & ^{15}\text{O} \\ & \searrow \\ & ^{11}\text{C} \end{matrix}$
- (^{11}C ^{15}O) Emetteur β^+ : Imagerie TEP



Dosimétrie in-vivo en ligne
Contrôle thérapeutique



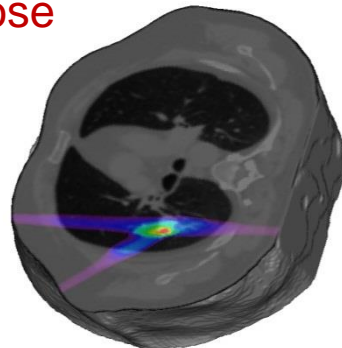
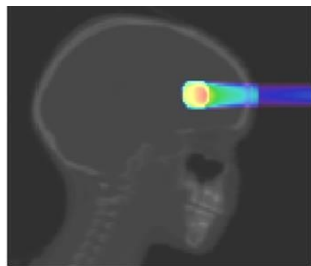
Exemple d'étude par simulation d'un couplage Thérapie / Diagnostic *Contrôle de dose en Hadronthérapie Carbone par imagerie TEP*

Configurations de simulation

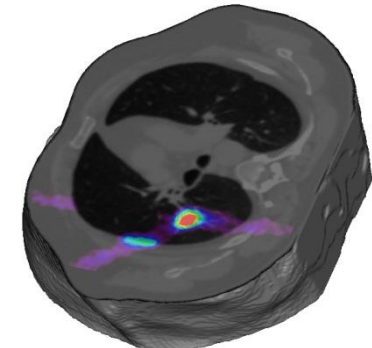
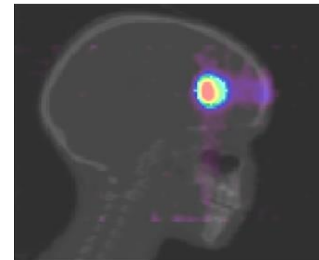
- Fantômes numériques : Acquisition TDM
- Tumeurs cérébrale et pulmonaire
- Faisceaux pseudo-réalistes de ^{12}C



Distribution de la Dose



Imagerie TEP post-Irradiation



Modèle inverse

◆ Intérêts scientifiques de la pluridisciplinarité

