

Voir et soigner le vivant avec les particules

-

Imagerie TEP

Applications en oncologie

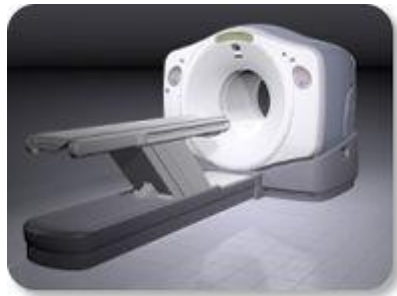
Sébastien JAN, Ph'D
Physicien

CEA

*Direction de la Recherche Fondamentale
Institut Joliot
Service Hospitalier Frédéric Joliot*

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

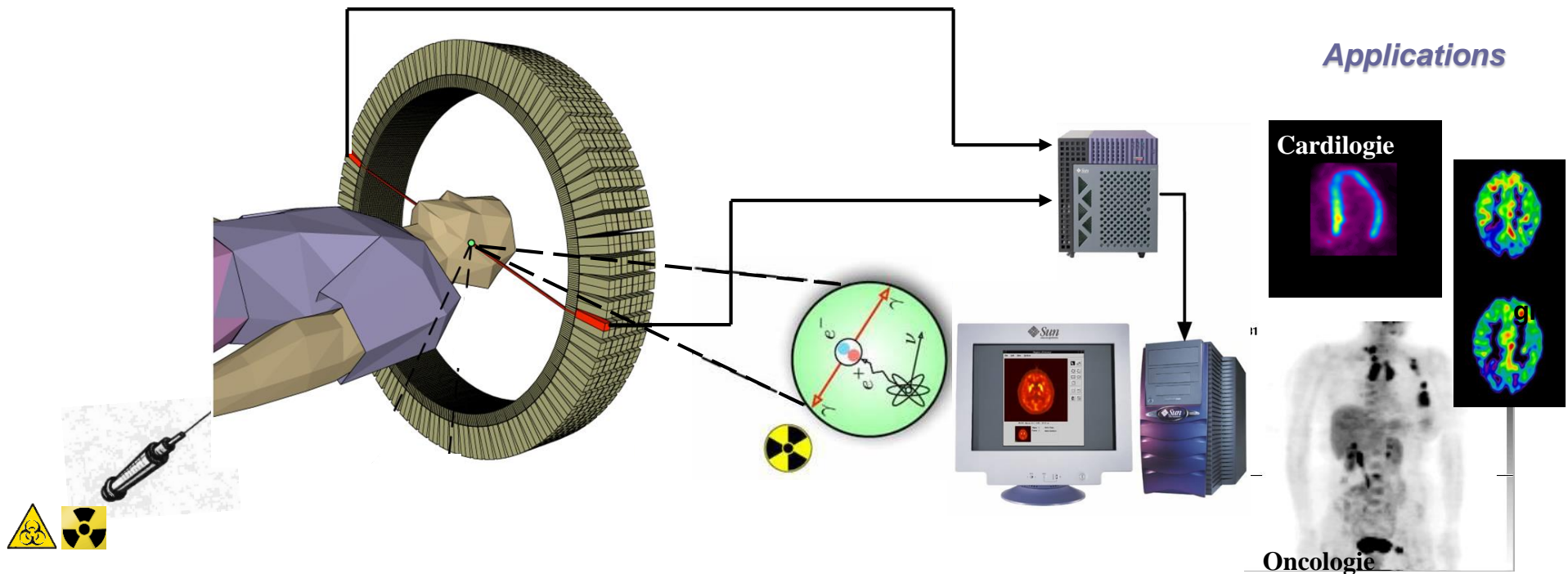


Biograph
Siemens Medical Solutions

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



La Tomographie à Émission de Positons



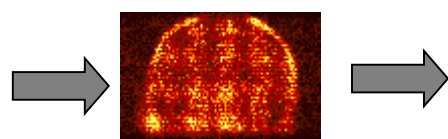
Production de radio-isotopes cyclotron



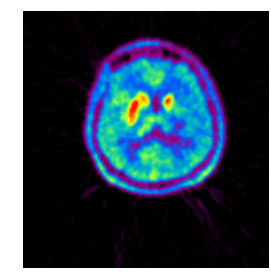
Synthèse du radiotraceur



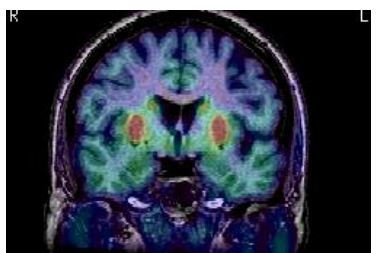
Injection Du patient



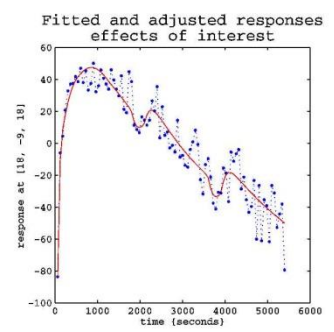
Acquisition



Quantification & Reconstruction



Traitement d'image



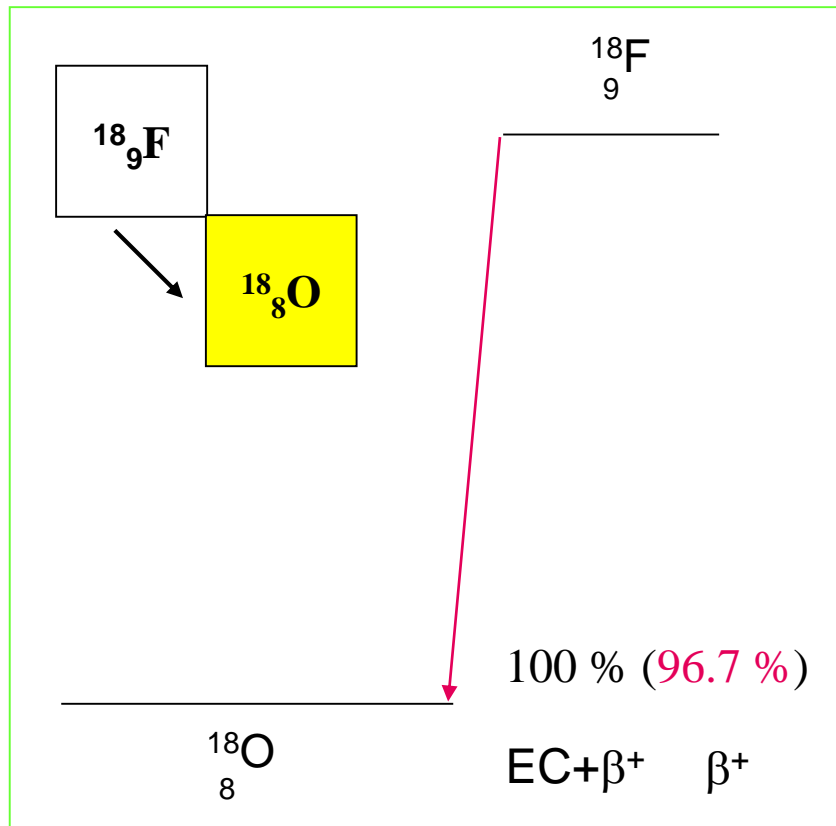
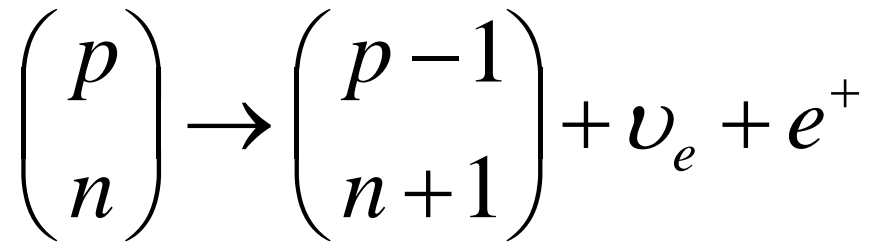
Analyse

Un peu de physique....

Production du signal physique de base
et interaction particule/matière

Désintégration β^+ - Emetteur de positon

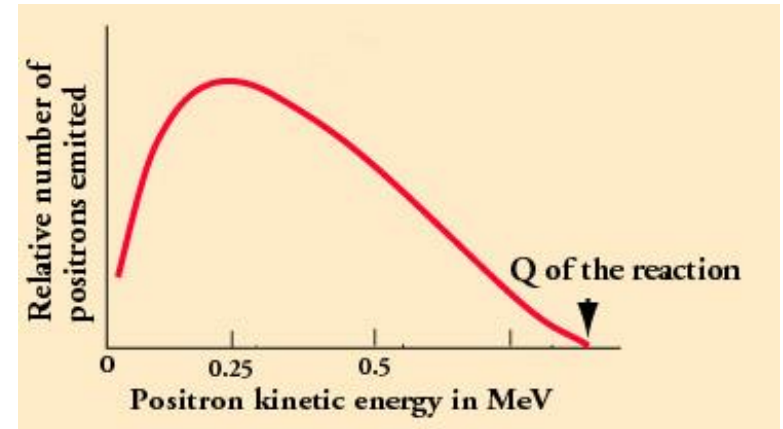
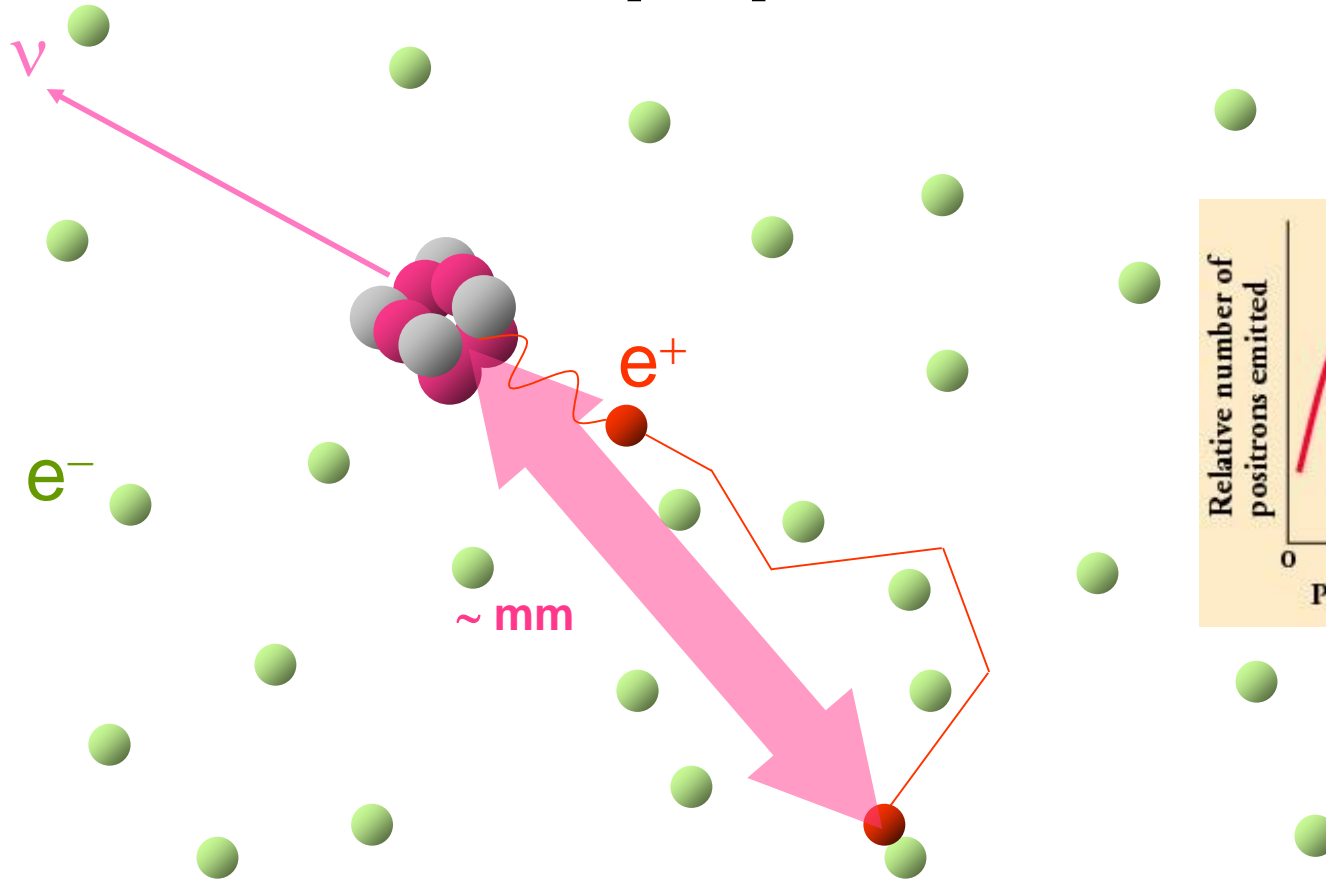
Noyau en excès de protons : désintégration β^+



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



Thermalisation du positon

Déviations de trajectoire

Diffusions élastiques avec le noyau

Perte d'énergie

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

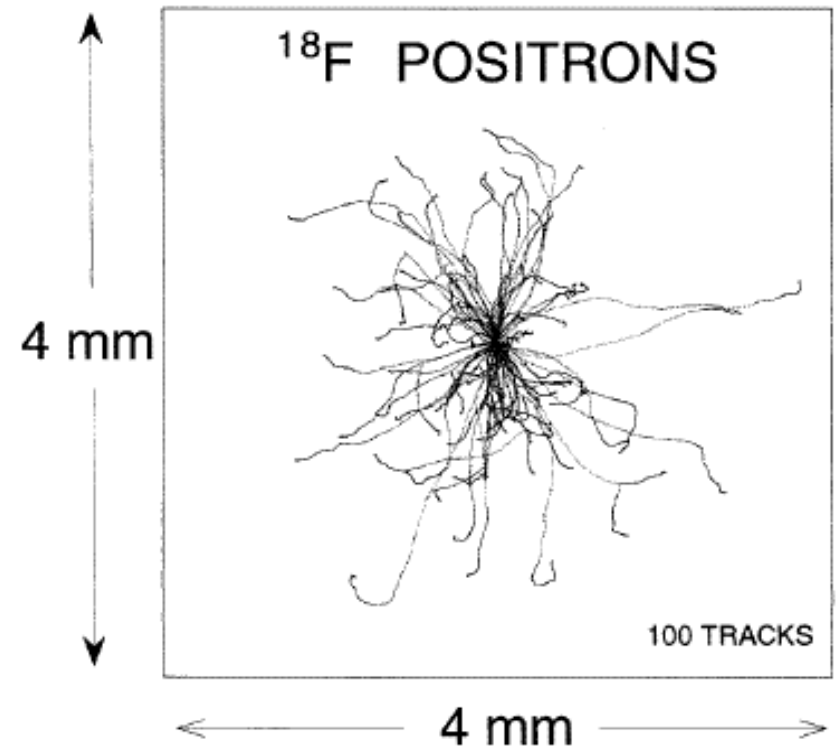


Figure 6. Simulated ^{18}F positron tracks from a point source in water.

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

Radionucléides utilisés en TEP

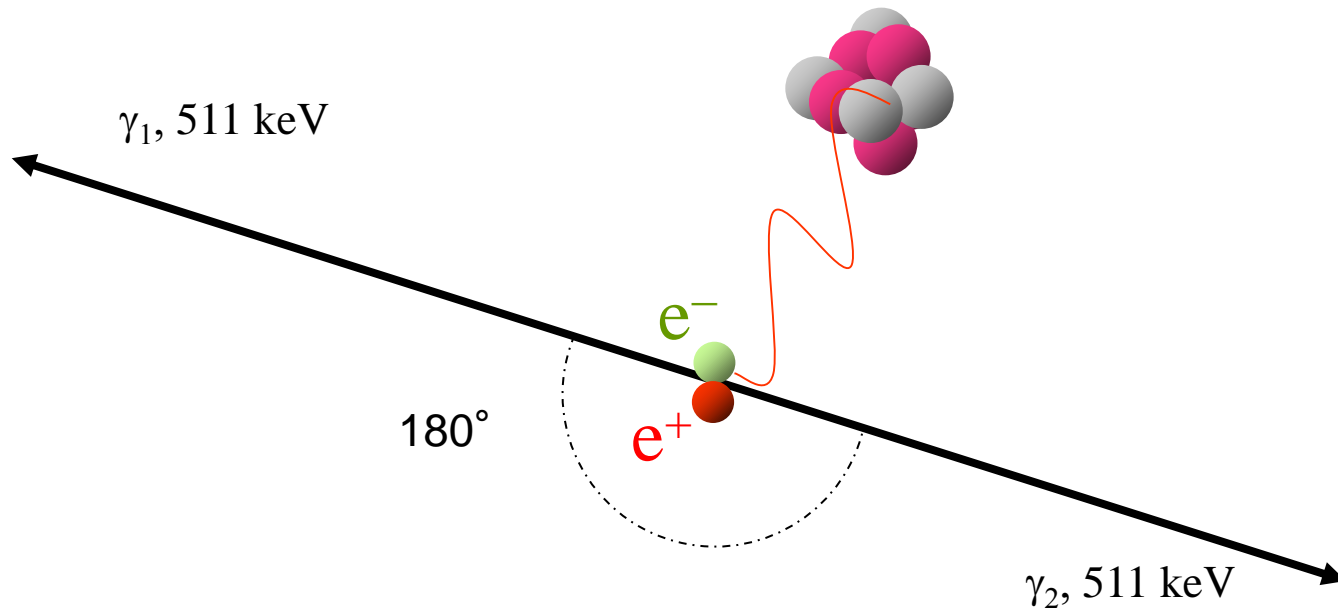
On privilégiera les radionucléides avec :

- 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

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

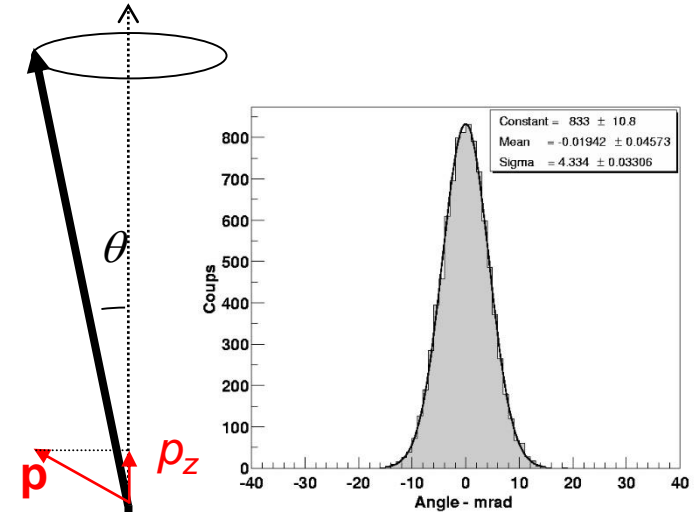
dans l'eau

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

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

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

γ , 511 keV +/- ΔE

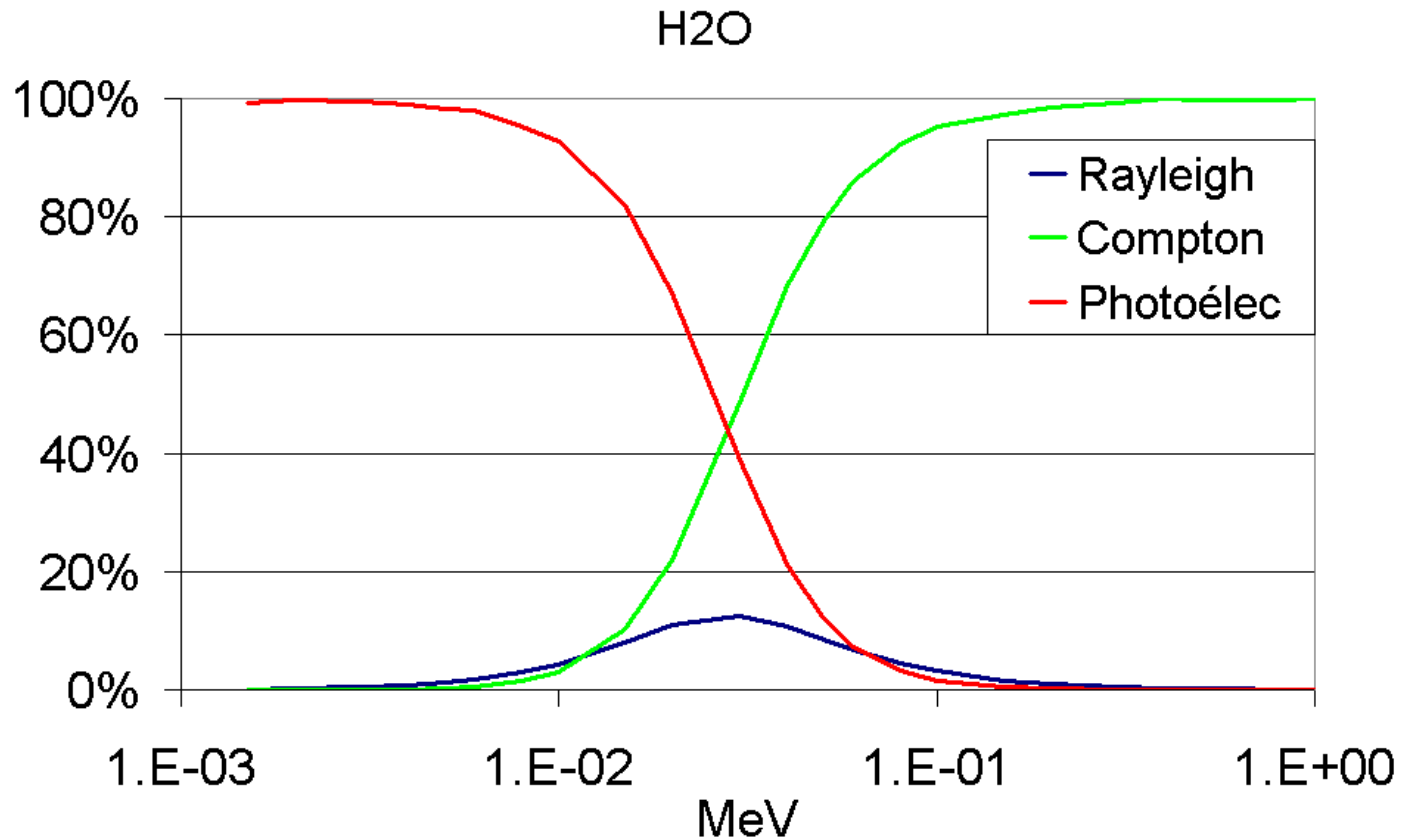


γ , 511 keV +/- ΔE

Interaction photon - matière

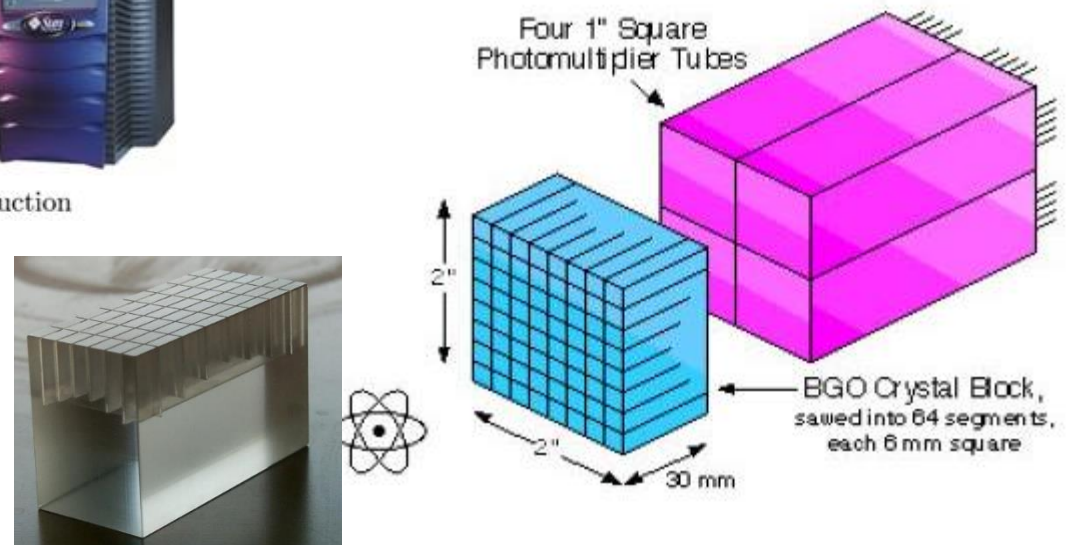
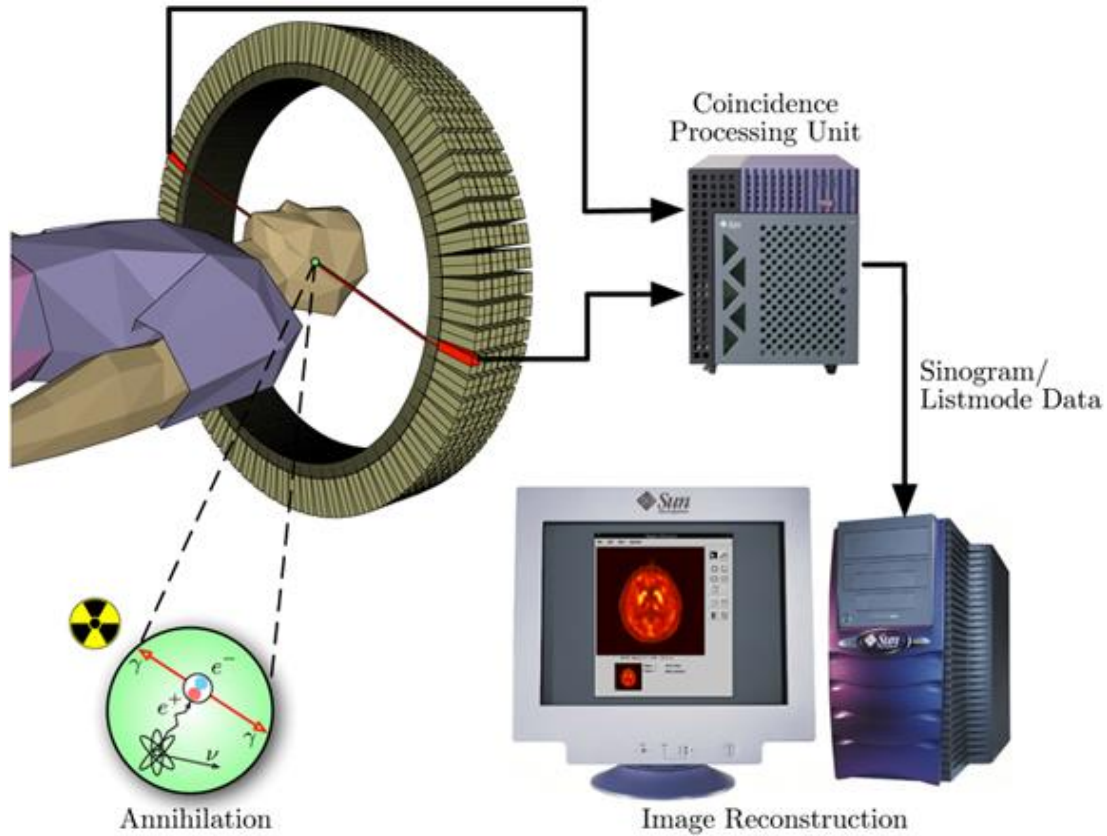
10 keV - 1 MeV :

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

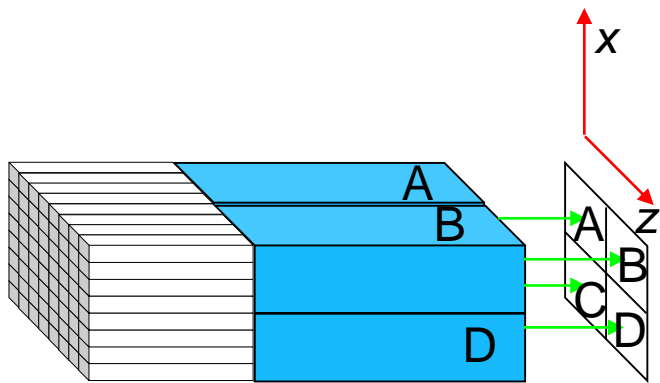
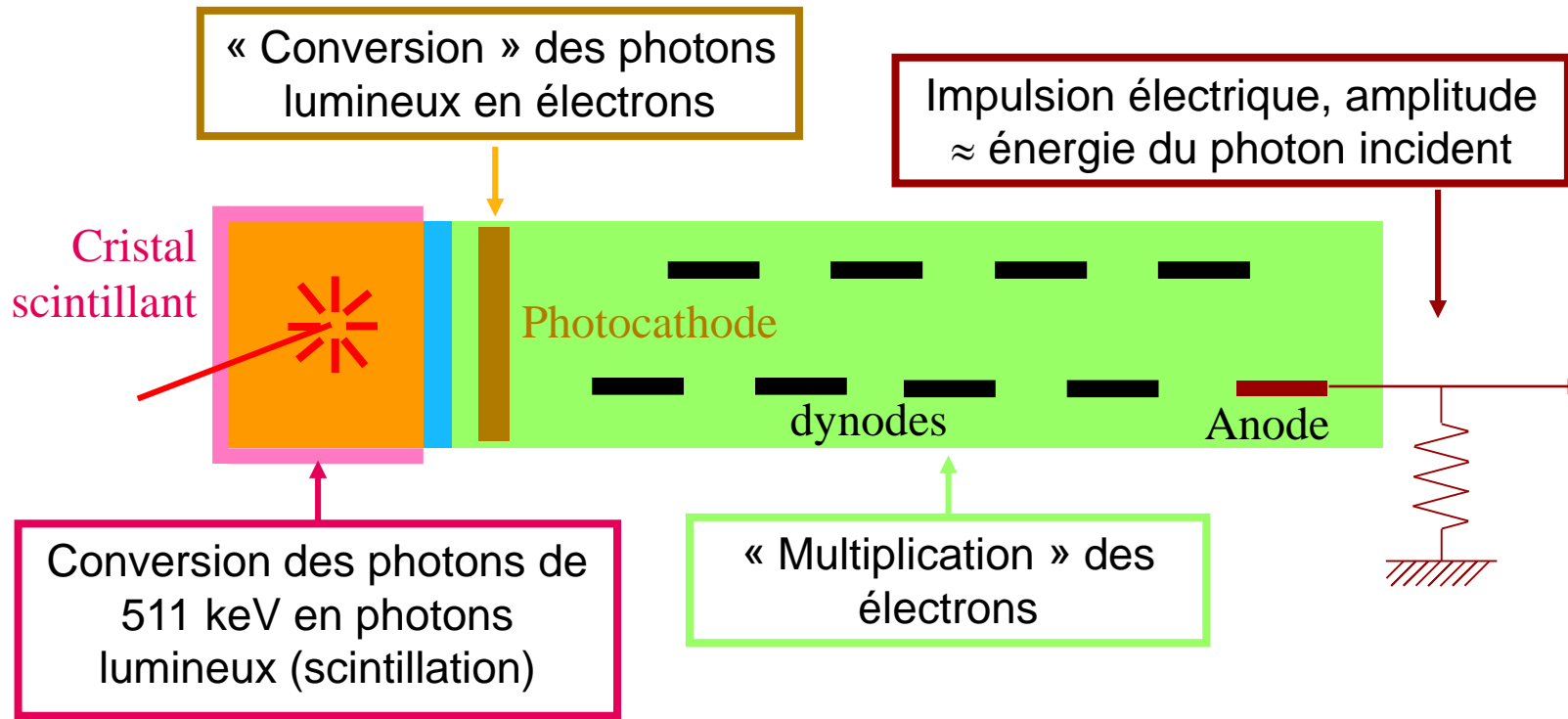


Systeme de detection pour faire de la Tomographie à Emission de Positons

Le système de détection

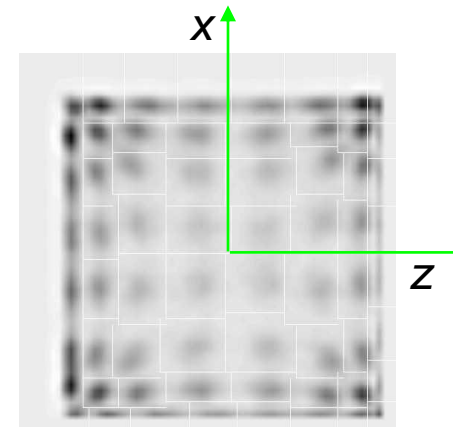


Le système de détection



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

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



Tube photomultiplicateur (PMT) :

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

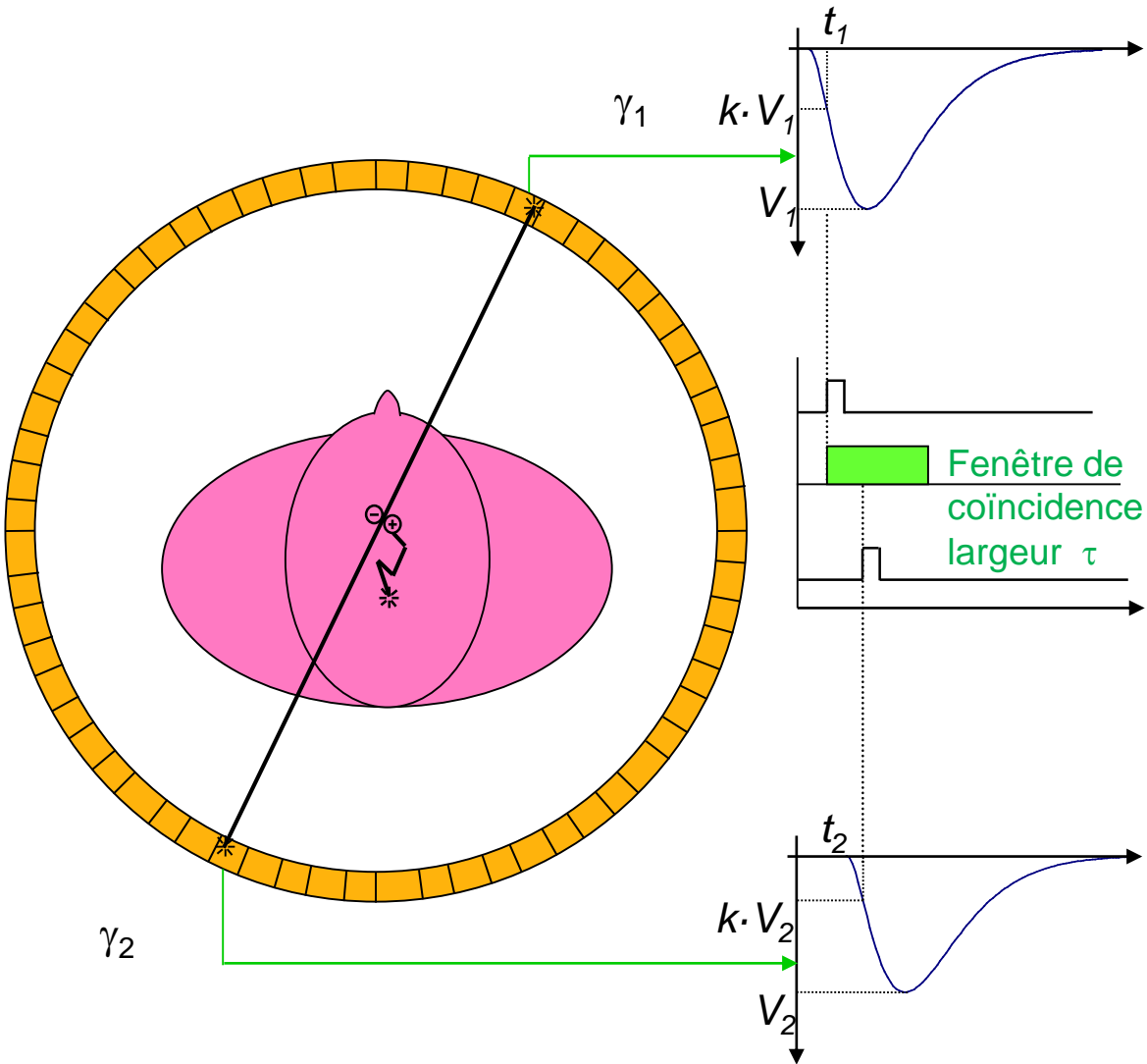
	NaI(Tl)	BGO	GSO	LSO	LuAP	YSO	YAP
Densité [g/cm ³]	3.67	7.13	6.71	7.40	8.34	4.54	5.37
Z _{eff}	50	75	59	65	65	34	31
μ [1/cm]	0,38	0,90	0,67	0,80	0,91	0,36	0,37
σ _{ph} /σ _{tot} [%]	18	44	26	34	32	5	5
τ _d [ns]	230	300	60	40	≈ 18	70	27
Light out _{NaI} (PM)	100	15	20	75	≈ 25	118	40
ΔE/E [%]	7	10	8.5	10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

LSO: Lu₂SiO₅:Ce, oxyorthosilicate de lutetium dopé cerium

GSO: Gd₂SiO₅:Ce, oxyorthosilicate de gadolinium dopé cerium

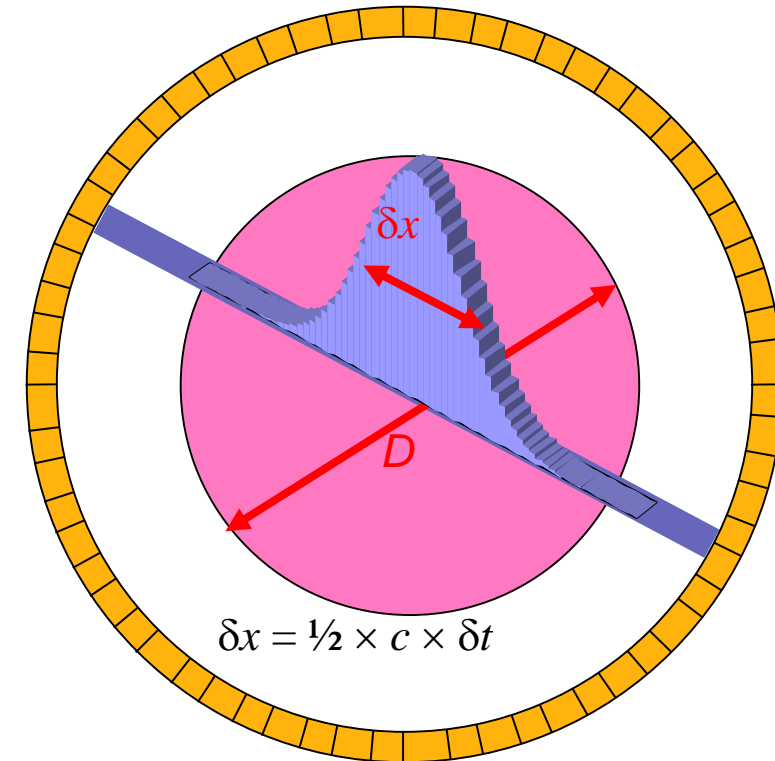
YSO: Y₂SiO₅:Ce, oxyorthosilicate d'yttrium dopé cerium

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

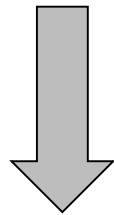
$$f = \frac{D}{\delta x}$$



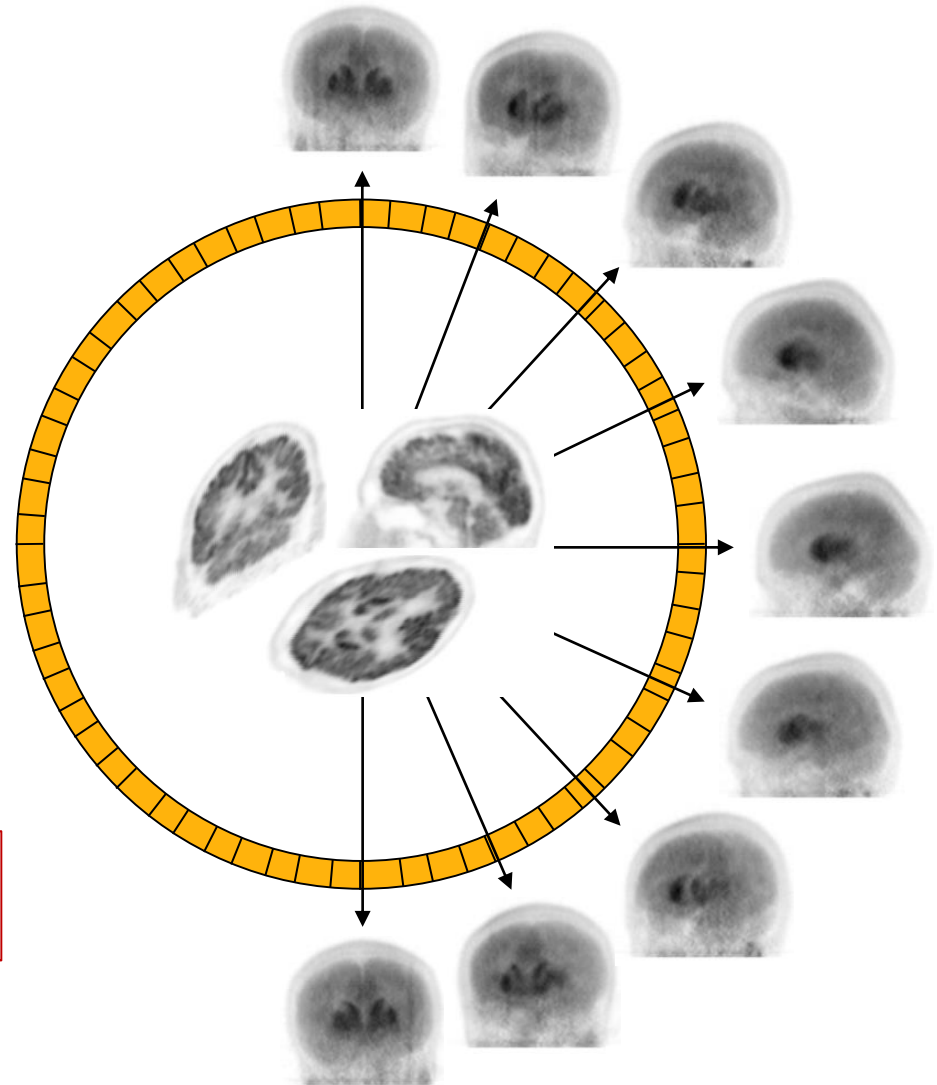
Reconstruction – Quantification – Modélisation

Acquisition – détection en coïncidence

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

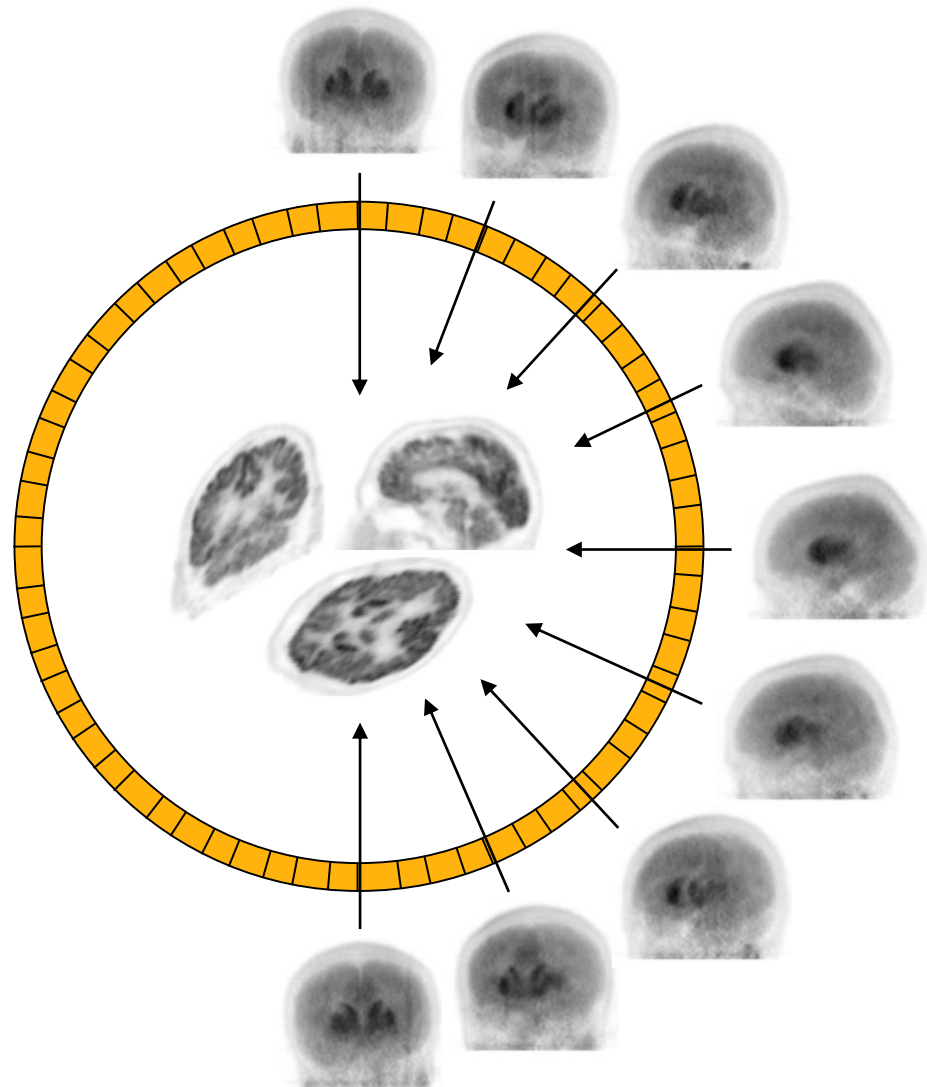
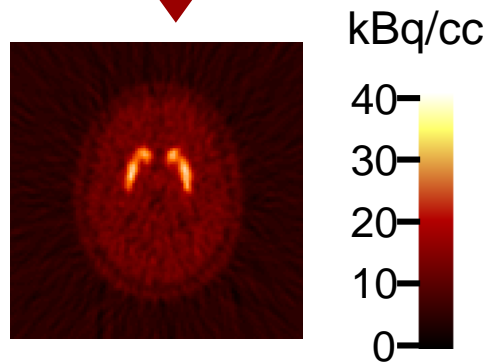
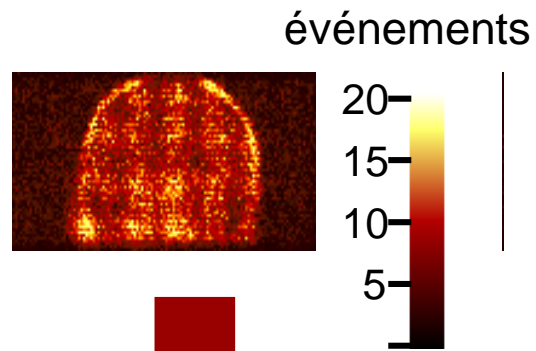


Matrices d'acquisition (sinogrammes) :
série de projections 2D



Reconstruction – Quantification - Modélisation

Reconstruction tomographique :
projections \Rightarrow image



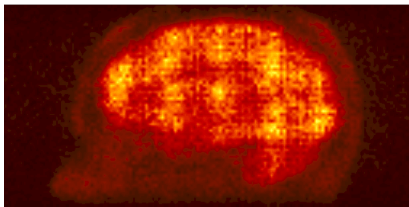
Reconstruction – Quantification - Modélisation

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

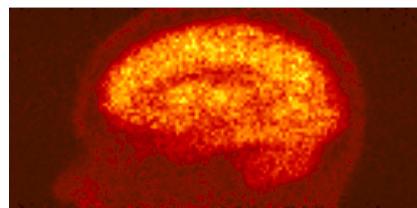
- Normaliser
- Corriger du temps mort
- Corriger de l'atténuation
- Corriger des coïncidences diffusées
- Corriger des coïncidences fortuites
- Corriger de la décroissance radioactive

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

Projection en émission (fortuit soustrait)

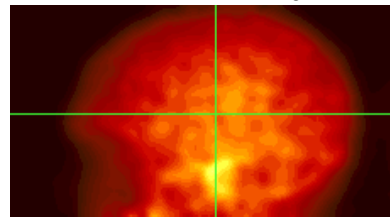


Après normalisation



Carte d'atténuation

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

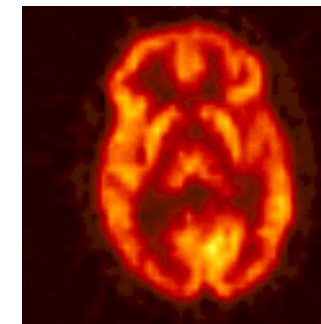
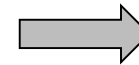
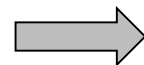


Correction de l'atténuation

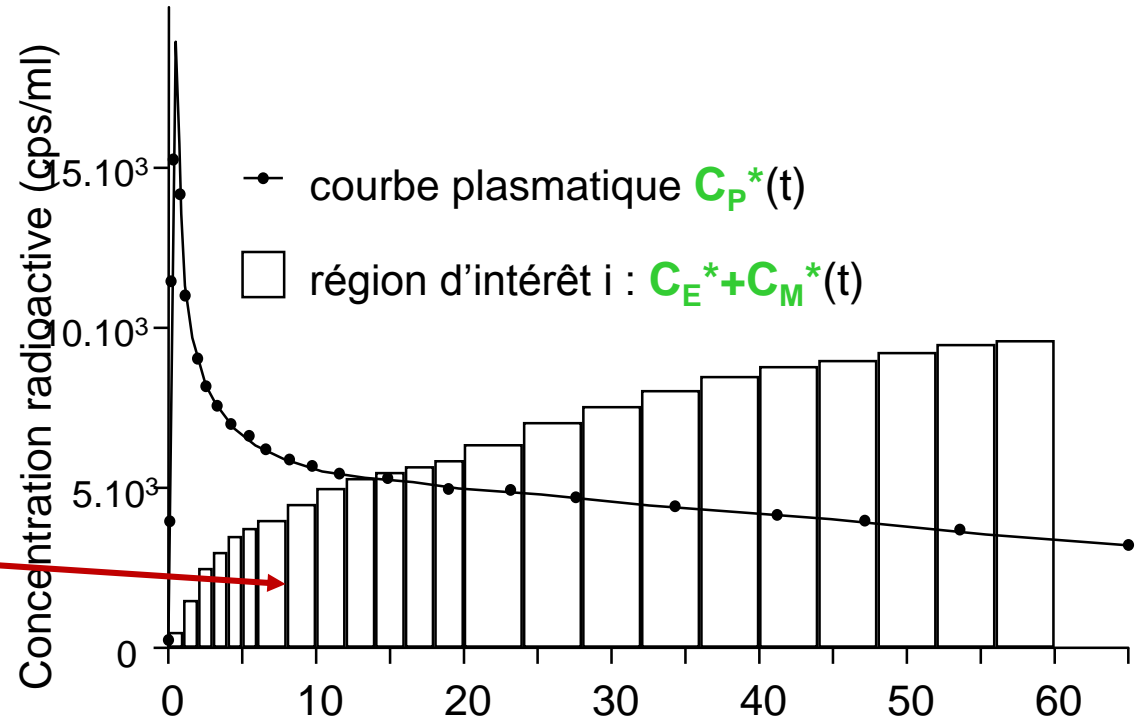
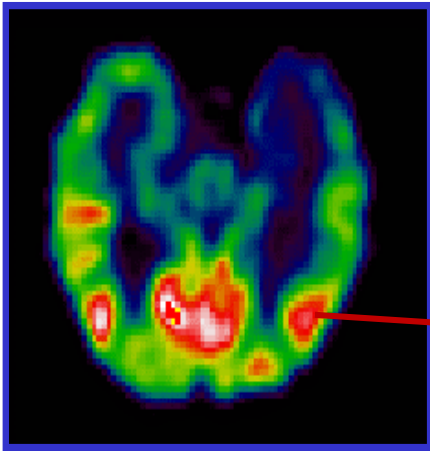
Reconstruction



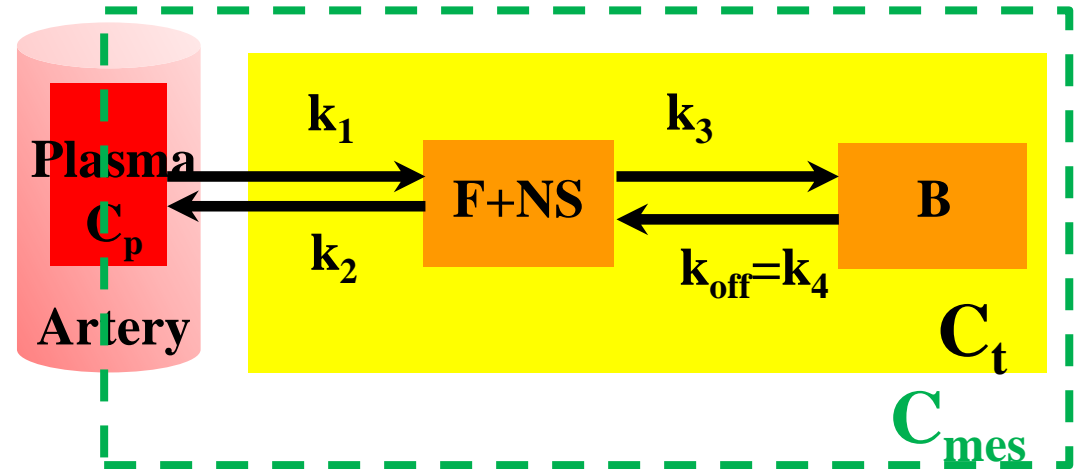
Correction des diffusées



Exemple de modélisation :
métabolisme du glucose



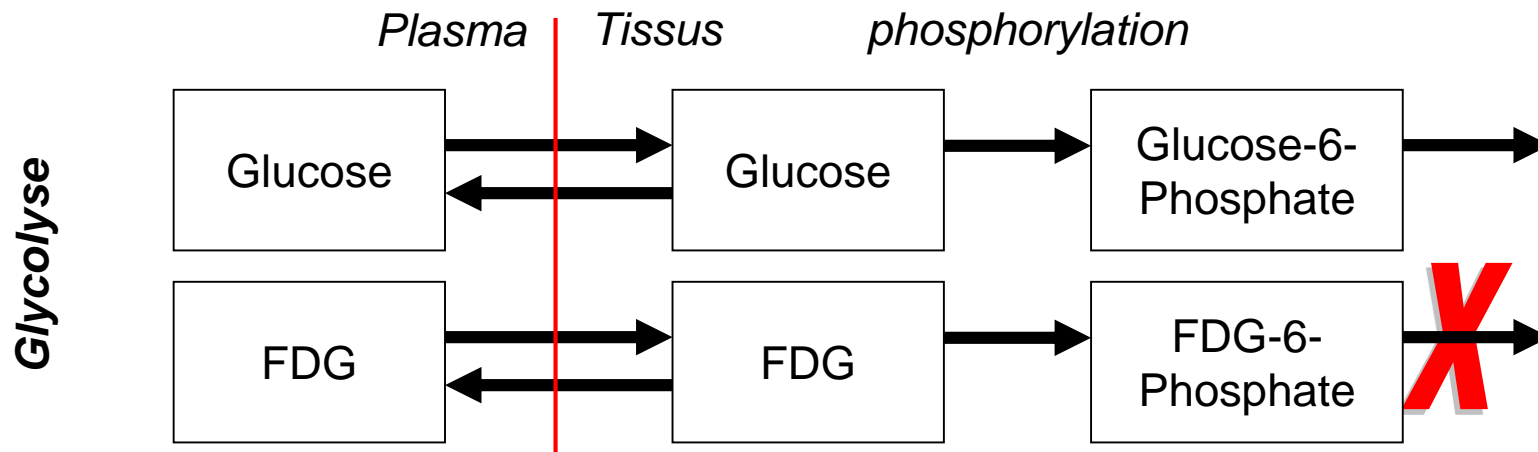
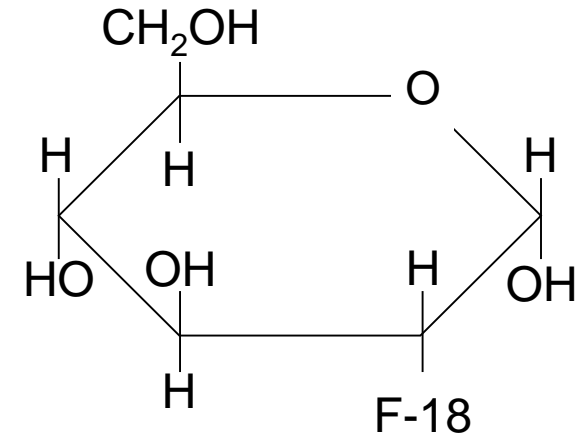
$$\begin{cases} \frac{dF}{dt} = k_1 C_p - (k_2 + k_3)F + k_4 B \\ \frac{dB}{dt} = k_3 F - k_4 B \\ C_t = F + NS + B \end{cases}$$



Métabolisme énergétique et [^{18}F]FDG

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

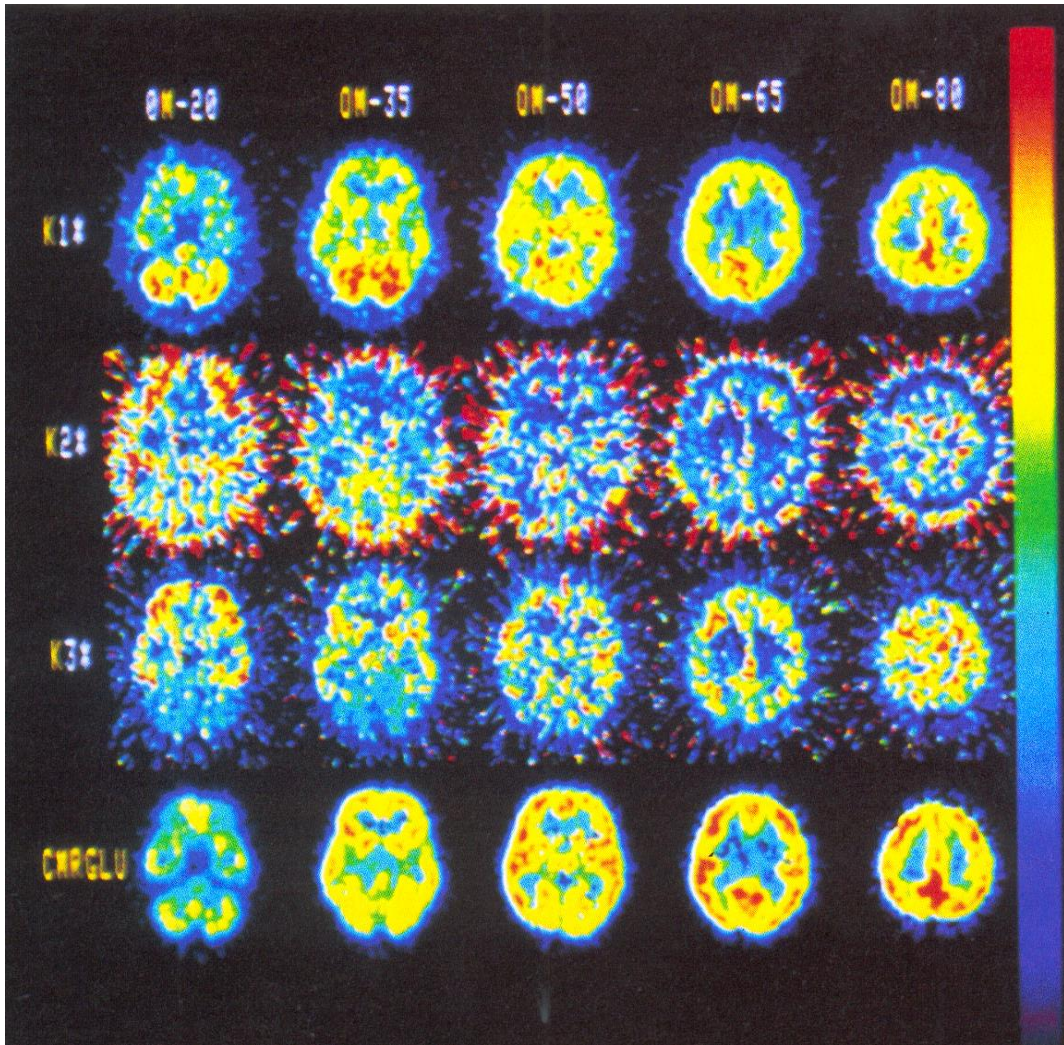
- Analogue du glucose marqué au ^{18}F
- Permet l'étude du métabolisme du glucose



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

Reconstruction – Quantification - Modélisation

Exemple de modélisation : métabolisme du glucose



k_1^* (maximum de l'échelle : 0,110 mn⁻¹)

k_2^* (maximum de l'échelle : 0,200 mn⁻¹)

k_3^* (maximum de l'échelle : 0,090 mn⁻¹)

CMR_{glu} ou v

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

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

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 diagnostique
- Choix des traitements (Chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie)
- Evaluation précoce du traitement administré

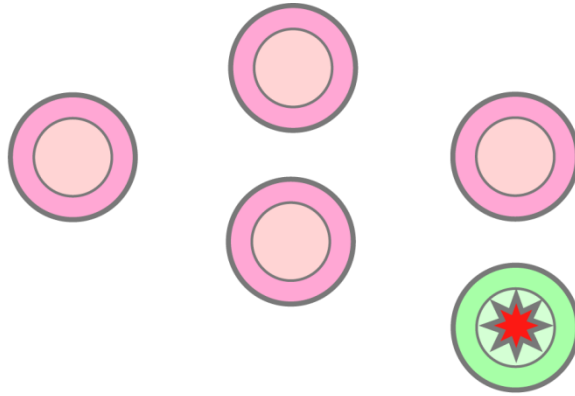
Le cancer : principe en quelques transparents...

Définition :

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

Perte du contrôle de la croissance

Normal

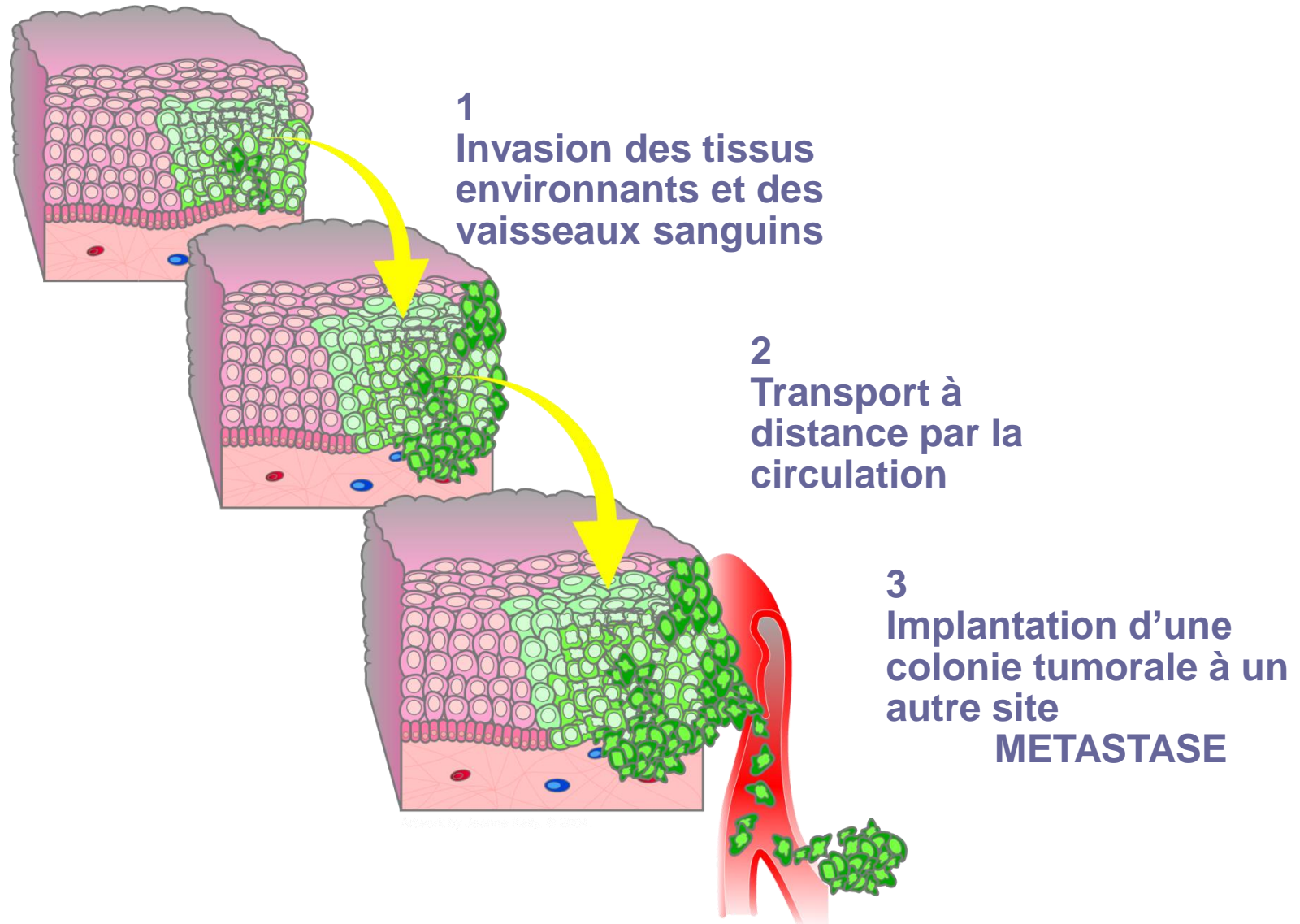


Absence de
réparation

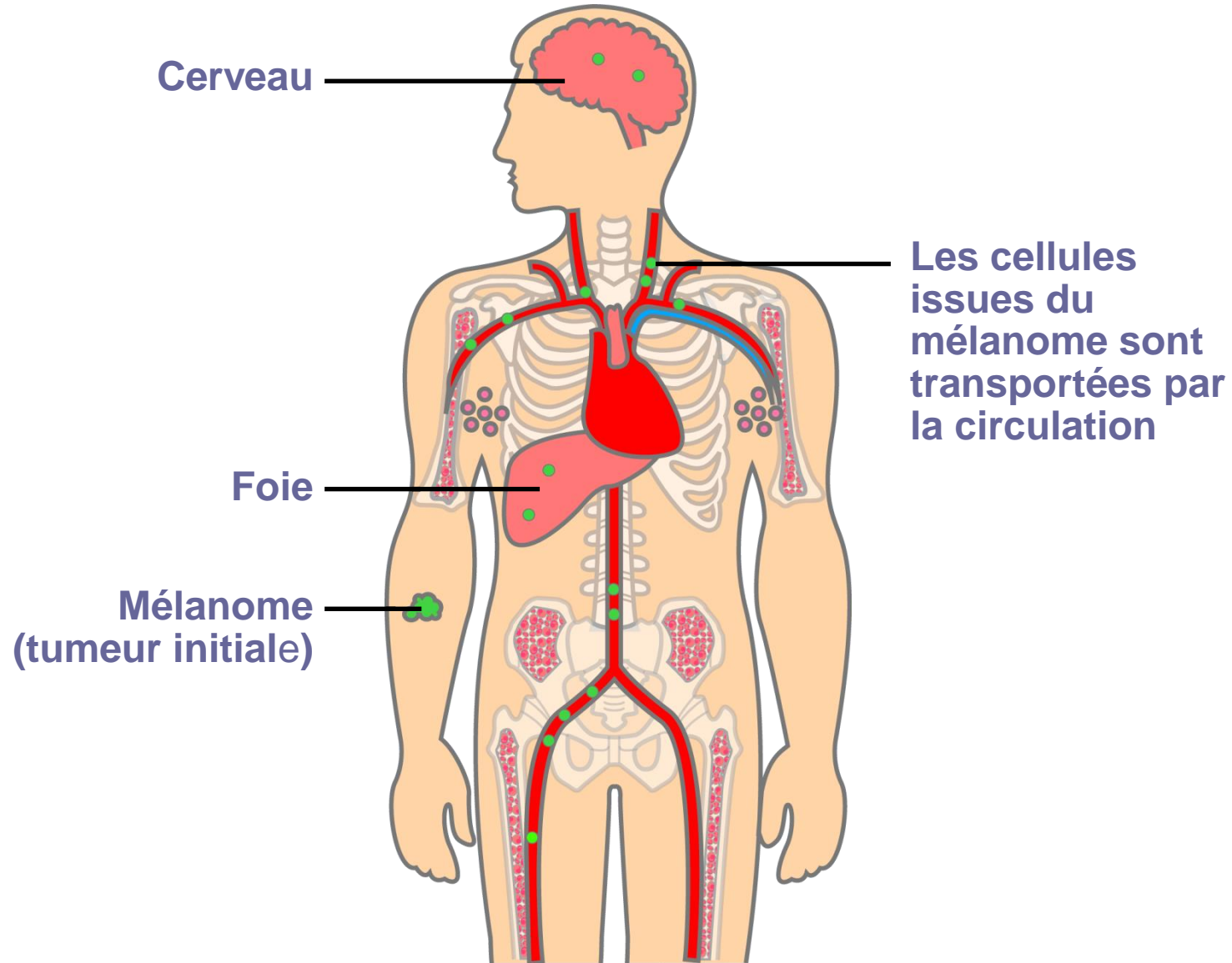


Suicide ou Apoptose

Etapes de la cancérisation



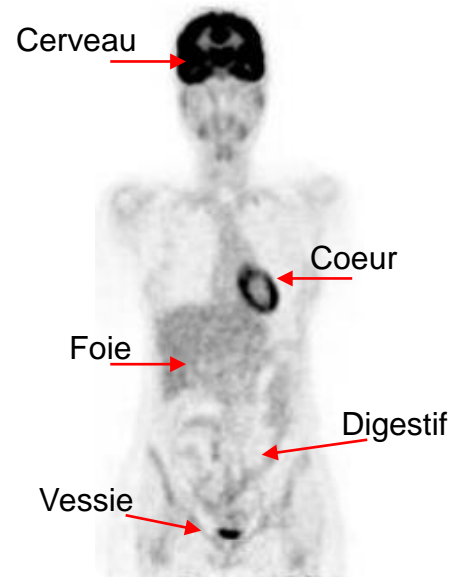
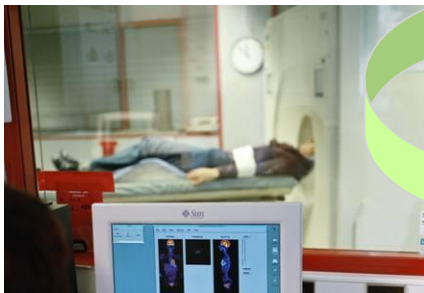
Pourquoi le cancer est malin



Imagerie nucléaire et cancérologie

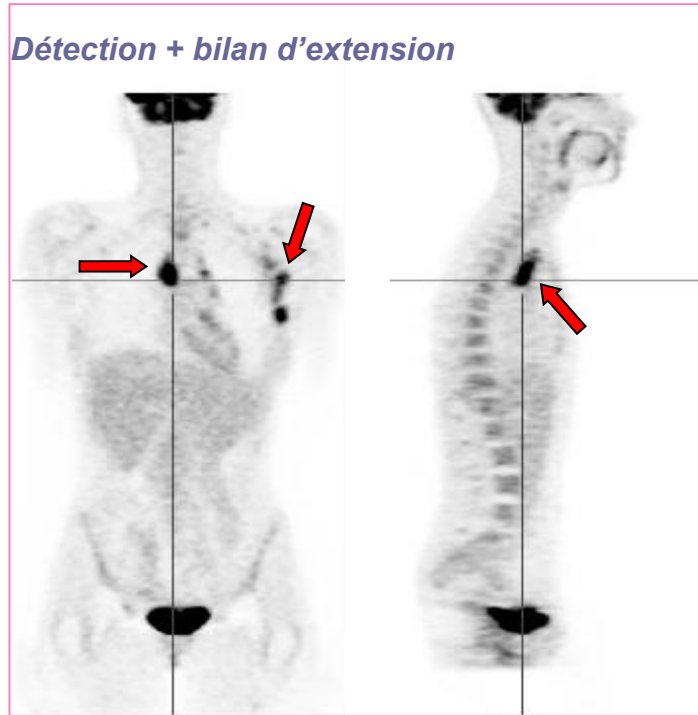
❑ Quelle(s) technique(s) pour détecter et suivre l'évolution d'un cancer ?

- 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

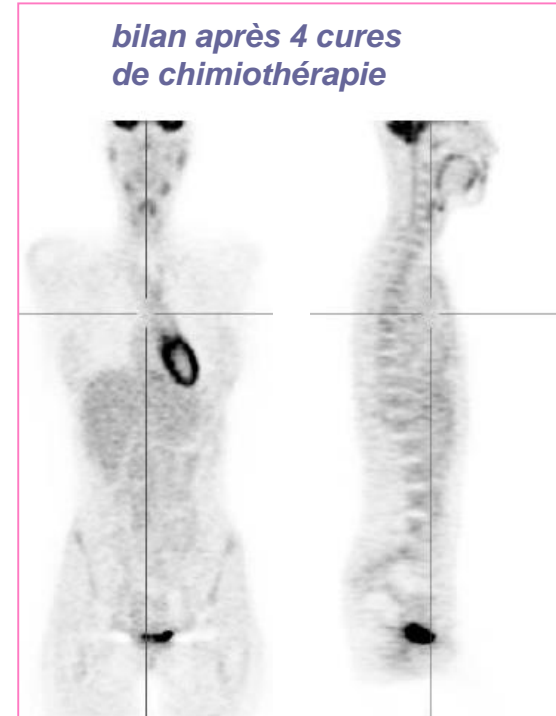


Réponse au cahier des charges :
Mesure de l'activité métabolique du glucose par examen TEP corps entier

Diagnostique et suivi thérapeutique



Évaluation
du traitement

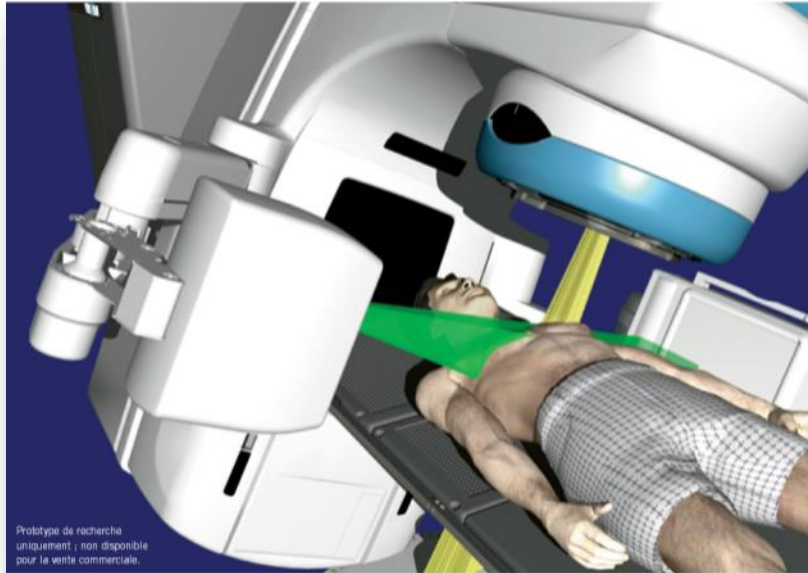


Le traitement par la radiothérapie

Traitement du cancer par radiothérapie

Destruction des cellules tumorales par irradiation

- Radiothérapie « conventionnelle » : faisceau de photon (lepton)
- Hadronthérapie : faisceau de hadron – Proton (protonthérapie) – ions carbone (^{12}C)



LINAC (faisceau de photon)

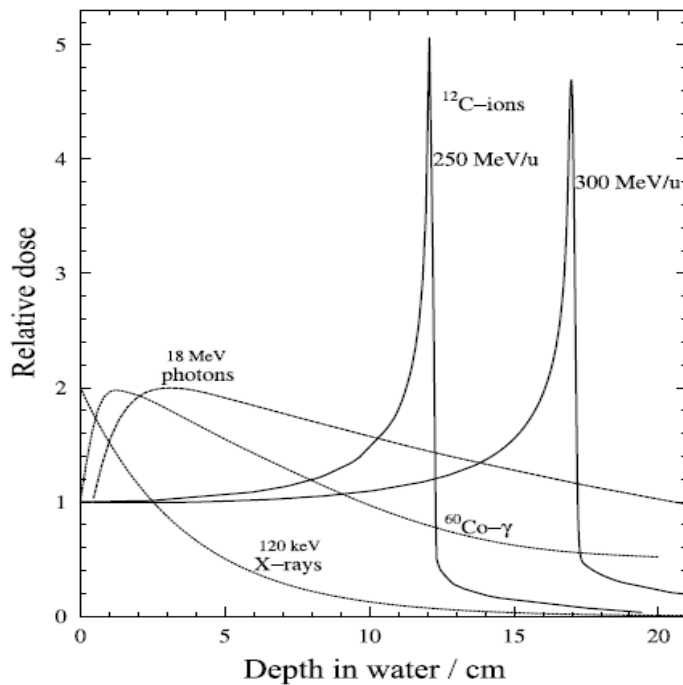
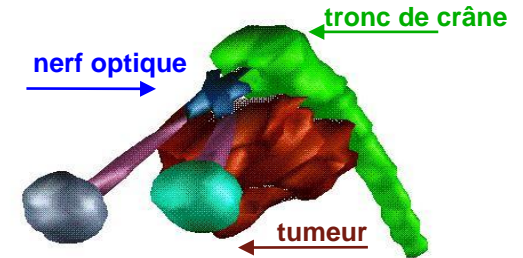


Cyclo/Synchro-tron
(faisceau de carbone)

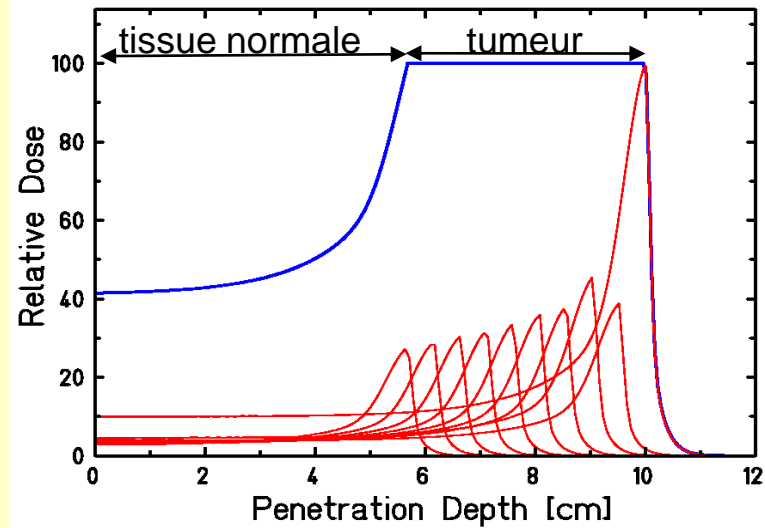
Traitement du cancer par radiothérapie

Hadronthérapie : Efficacité balistique des ions lourds

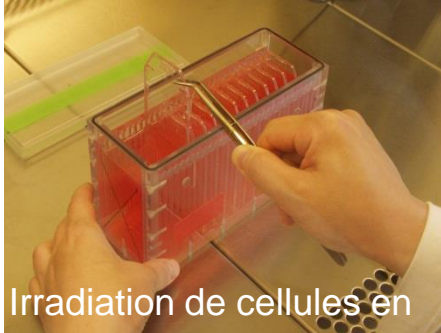
- Pic de Bragg : spécificité du dépôt de dose
- Particulièrement bien adapté pour les tumeurs dites « inopérables »



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

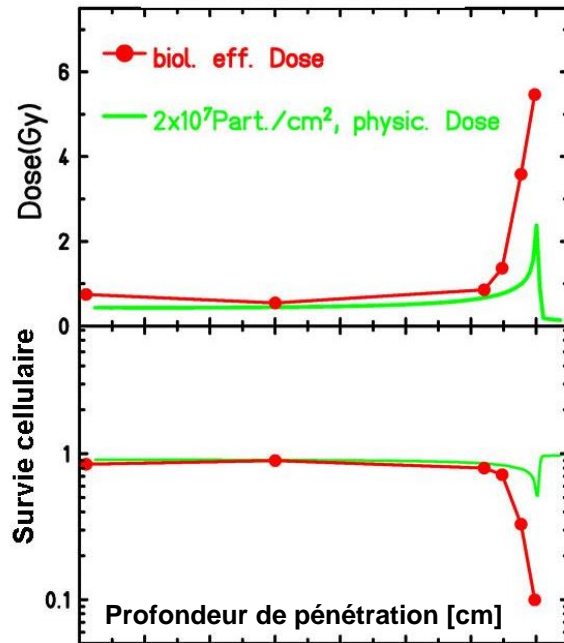


Hadronthérapie : Efficacité biologique des ions lourds



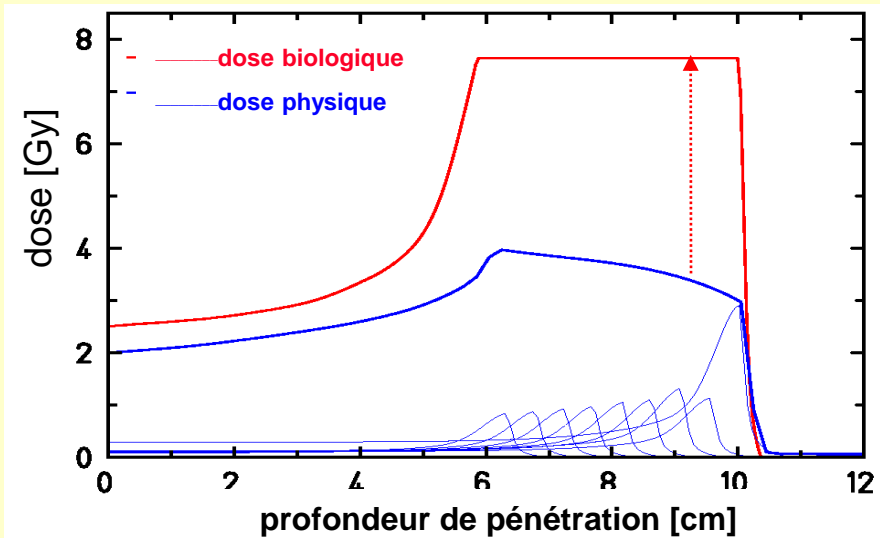
Irradiation de cellules en plusieurs couches contigües

Carbone 270 MeV/u



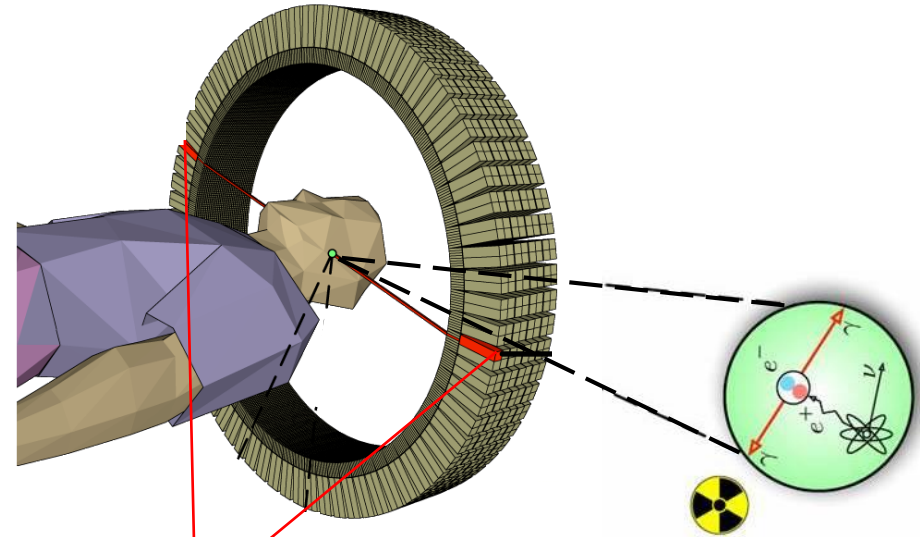
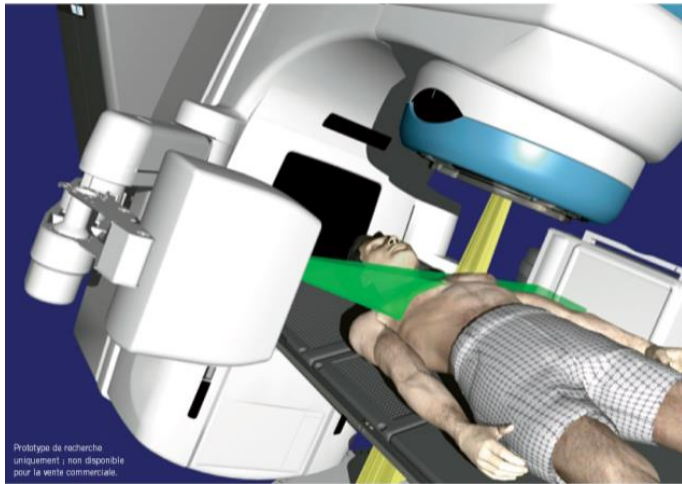
- Mesure de l'efficacité biologique d'un rayonnement
- Particulièrement bien adapté pour les tumeurs dites « radorésistantes »

Compétition entre la dose biologique et la dose physique



Traitement du cancer par radiothérapie

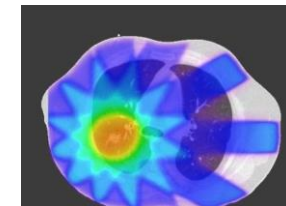
Une idée pour le contrôle thérapeutique en hadronthérapie : l'imagerie TEP



- 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



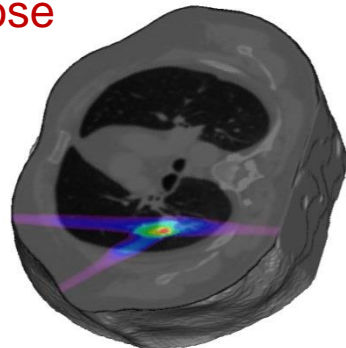
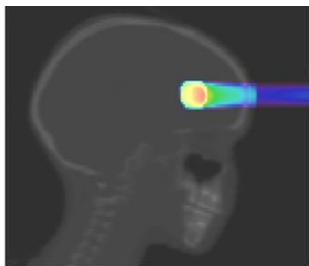
Exemple d'étude par simulation d'un couplage Thérapie / Diagnostic *Contrôle de dose en Hadronthérapie Carbone par imagerie TEP*

Configurations de simulation

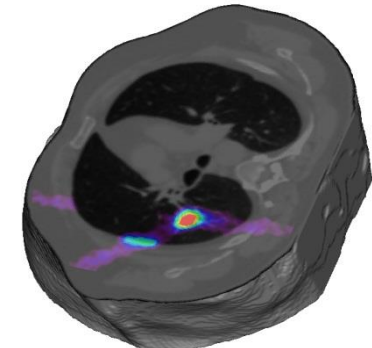
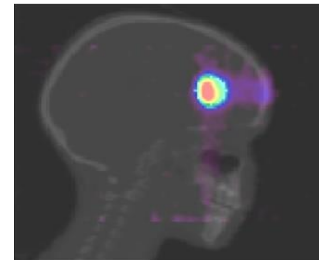
- Fantômes numériques : Acquisition TDM
- Tumeurs cérébrale et pulmonaire
- Faisceaux pseudo-réalistes de ^{12}C



Distribution de la Dose



Imagerie TEP post-Irradiation



Modèle inverse

◆ Intérêts scientifiques de la pluridisciplinarité

