

# Voir et soigner le vivant avec les particules

-

## Imagerie TEP Applications en oncologie

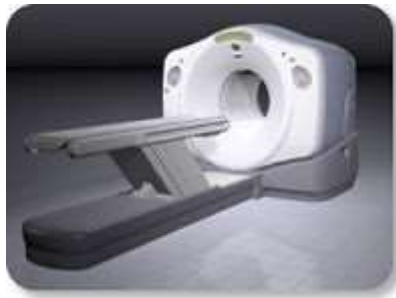
**Sébastien JAN, Ph'D**  
**Physicien**

CEA DRF/Joliot/SHFJ/BioMaps  
*sebastien.jan@universite-paris-saclay.fr*

# TEP : Tomographie à Emission de Positron

---

- Principes physiques
- Détecteur
- Reconstruction ; Quantification ; Modélisation
- Application en oncologie
- Simulation



*Discovery*  
GE Healthcare



*Gemini*  
Philips Medical Systems

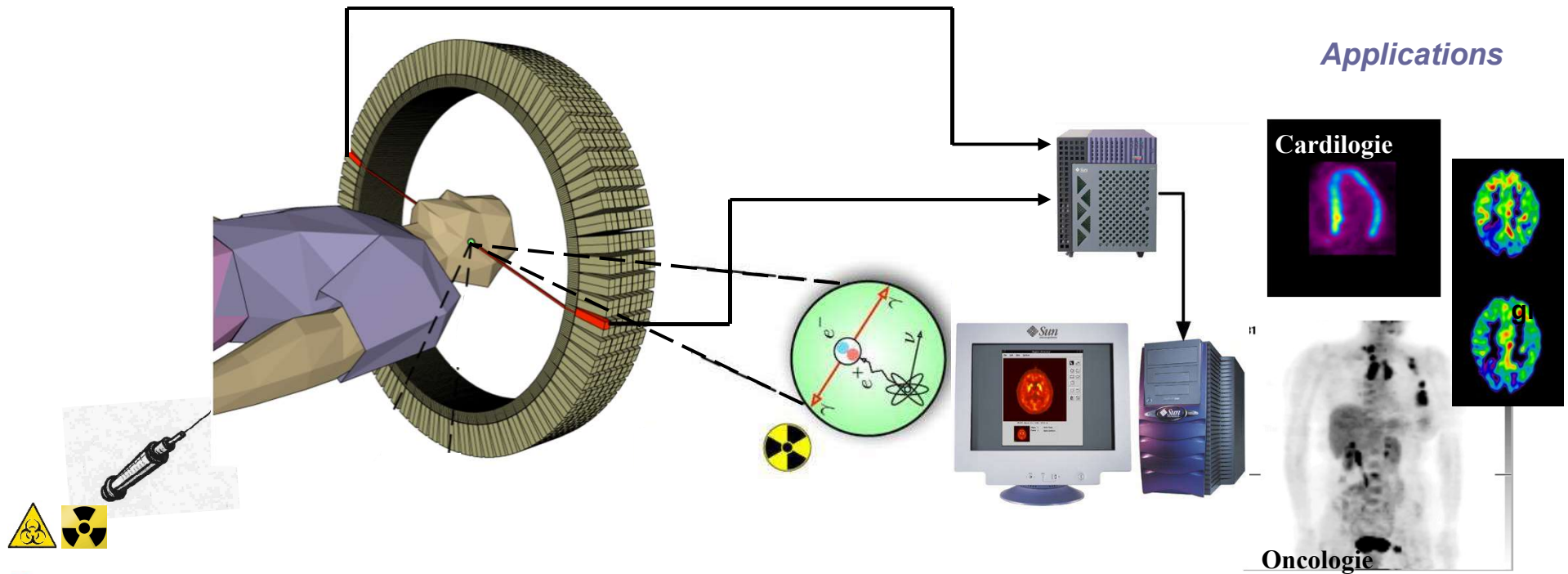


*Biograph*  
Siemens Medical Solutions

# 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 ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  ...)
  - 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



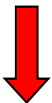
# La Tomographie à Émission de Positons



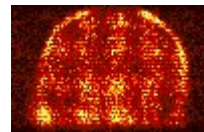
**Production de  
radio-isotopes  
cyclotron**



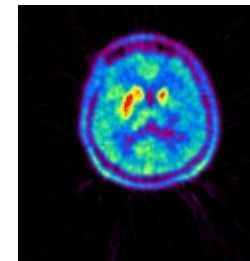
**Synthèse du  
radiotraceur**



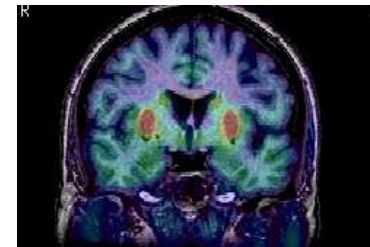
**Injection  
Du patient**



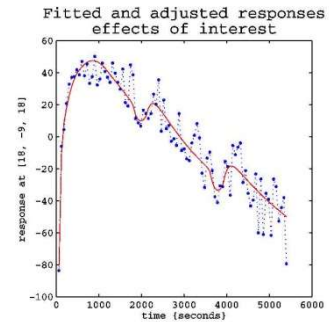
**Acquisition**



**Quantification  
&  
Reconstruction**



**Traitement  
d'image**



**Analyse**

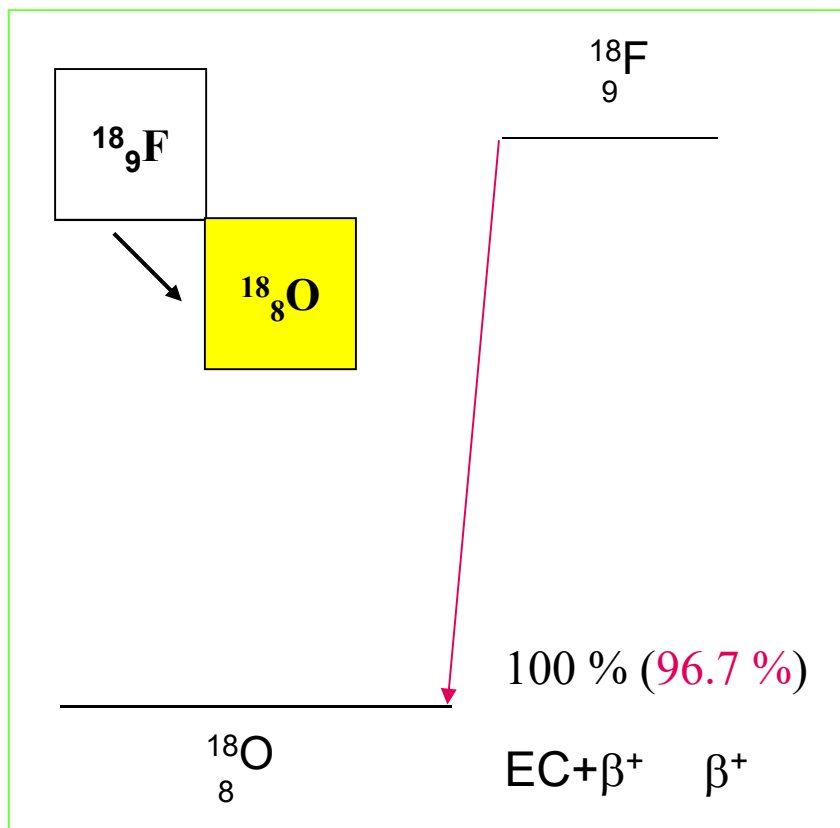
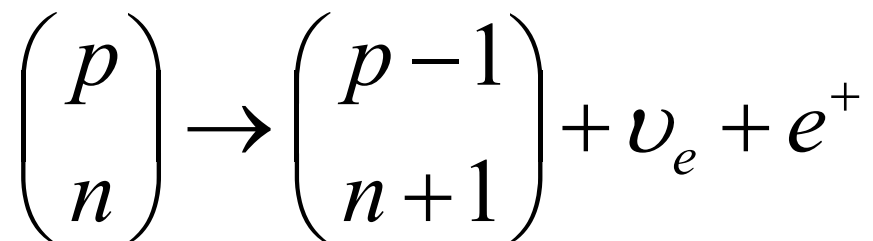
---

Un peu de physique....

Production du signal physique de base  
et interaction particule/matière

## Désintégration $\beta^+$ - Emetteur de positon

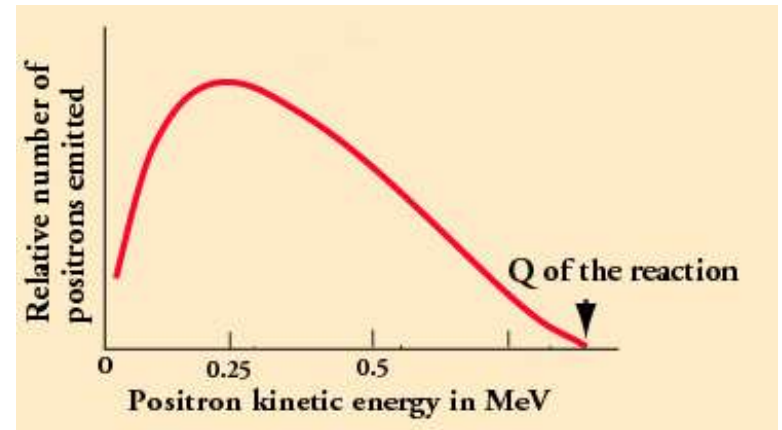
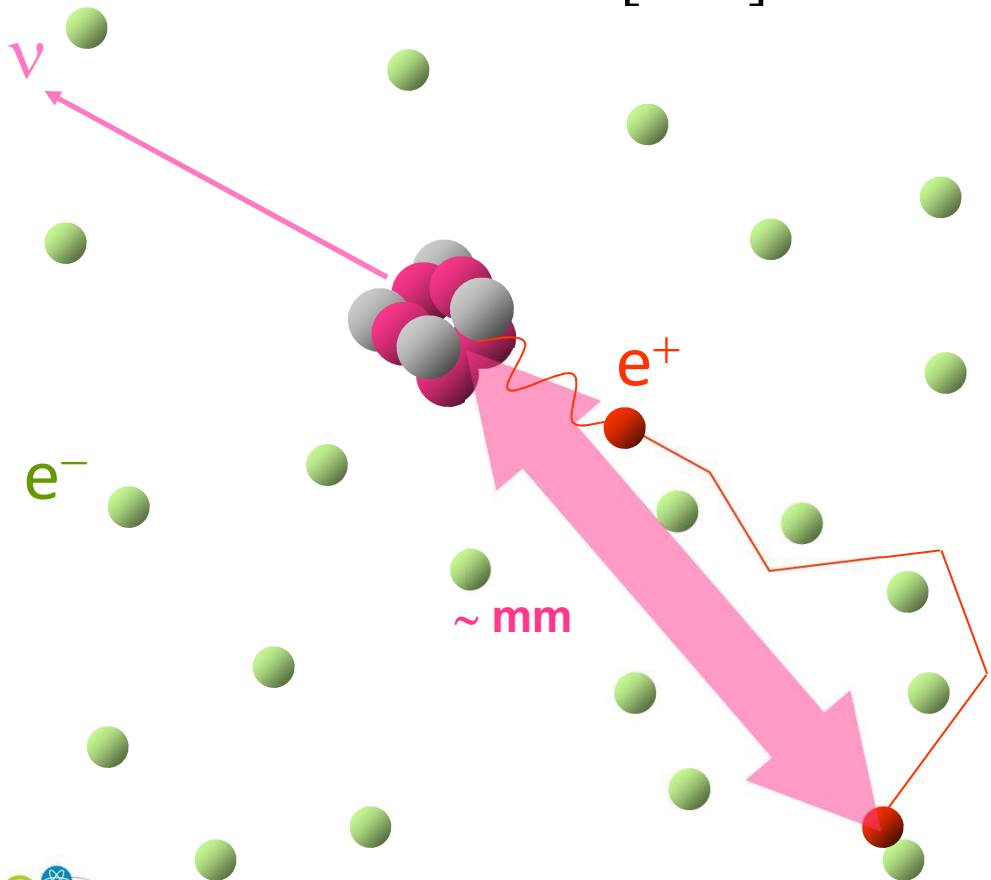
Noyau en excès de protons : désintégration  $\beta^+$



Isotope	Facteur $\beta^+$
$^{15}\text{O}$	99.9
$^{13}\text{N}$	99.8
$^{11}\text{C}$	99.8
$^{18}\text{F}$	96.7

# Thermalisation du positon

	$^{15}\text{O}$	$^{13}\text{N}$	$^{11}\text{C}$	$^{18}\text{F}$
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



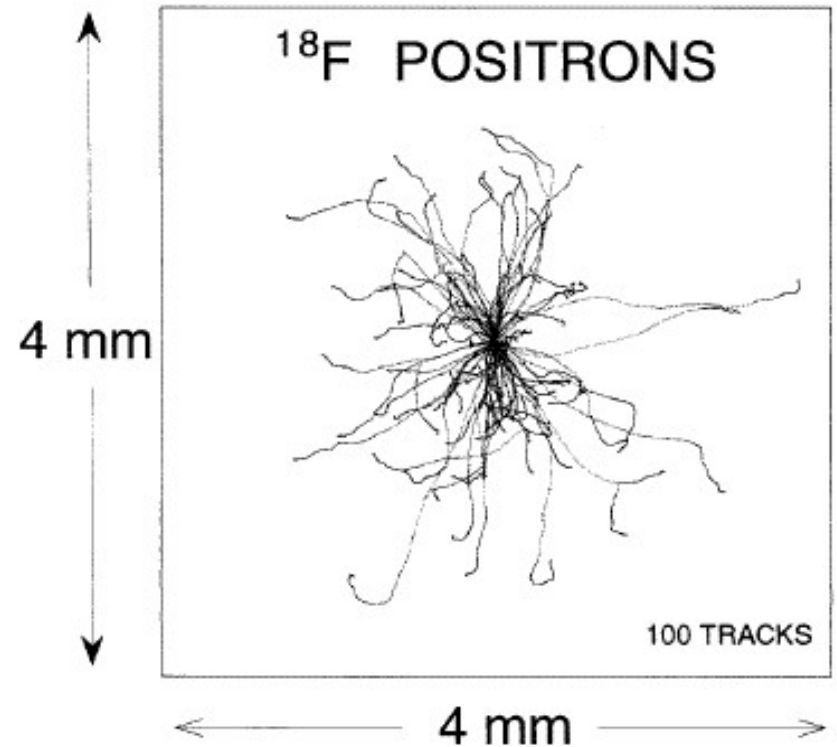
# Thermalisation du positon

## Déviations de trajectoire

Diffusions élastiques avec le noyau

## Perte d'énergie

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





# Radionucléides utilisés en TEP

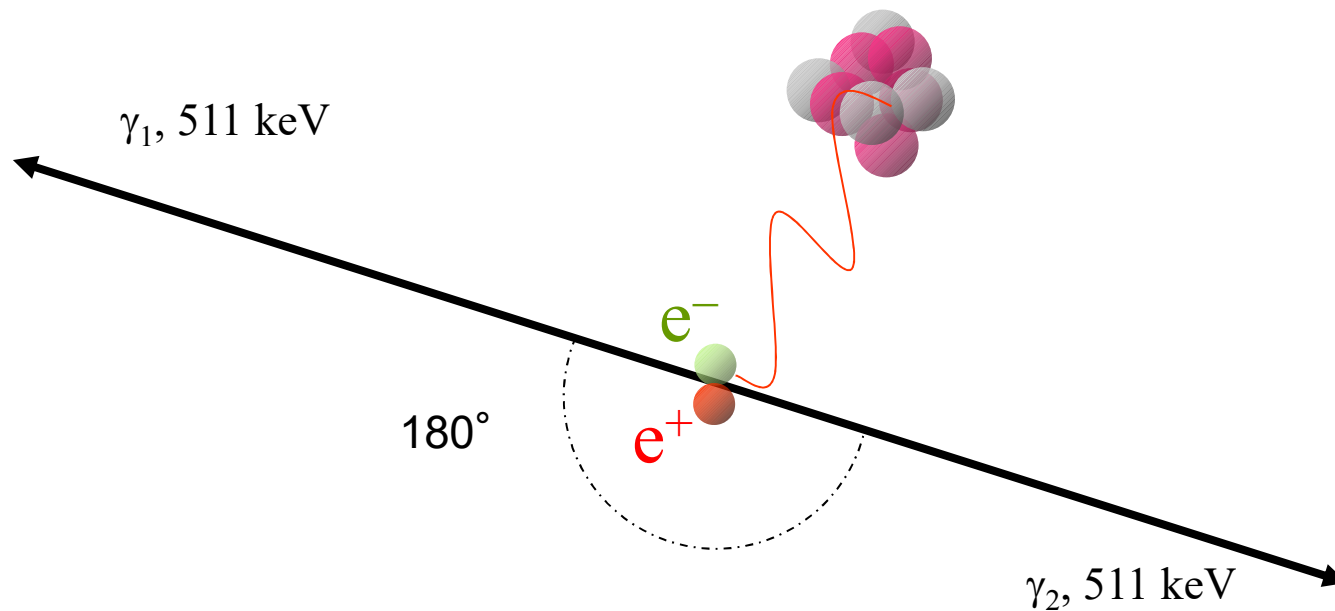
On privilégiera les radionucléides avec :

- probabilité de désintégration  $\beta^+$  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]	$I_{\beta^+}$ %	$\gamma$ [keV]	Prod
<b><math>^{11}\text{C}</math></b>	<b>20</b>	<b>1,1</b>	<b>959</b>	<b>99,8</b>	<b>non</b>	<b>cyclo.</b>
$^{13}\text{N}$	10	1,5	1197	99,8	non	cyclo.
$^{15}\text{O}$	2	~2,5	1738	99,9	non	cyclo.
<b><math>^{18}\text{F}</math></b>	<b>110</b>	<b>0,6</b>	<b>635</b>	<b>96,7</b>	<b>non</b>	<b>cyclo.</b>
$^{68}\text{Ga}$	68,3	~2,9	1899	90	négl.	génér.
$^{76}\text{Br}$	966	~5,3	3980	57	559	cyclo.
$^{82}\text{Rb}$	1,25	~4,7	3400	96	777	génér.
$^{124}\text{I}$	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 positron avec un électron

Moment résiduel de l'électron  
déviation à la colinéarité

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

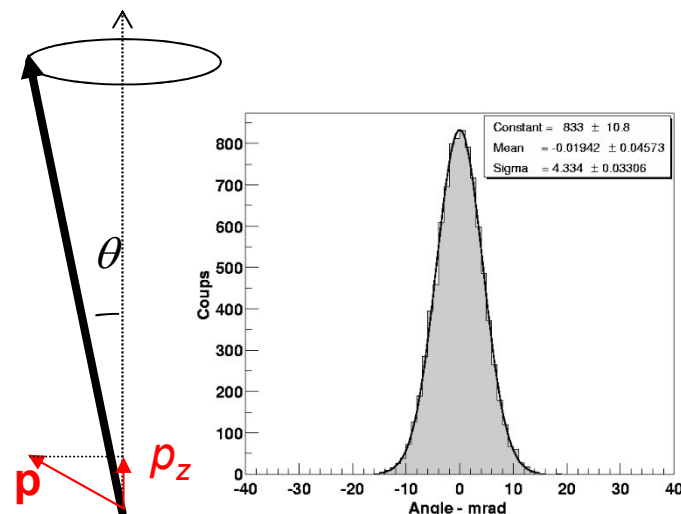
dans l'eau

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

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

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

$\gamma$ , 511 keV +/-  $\Delta E$

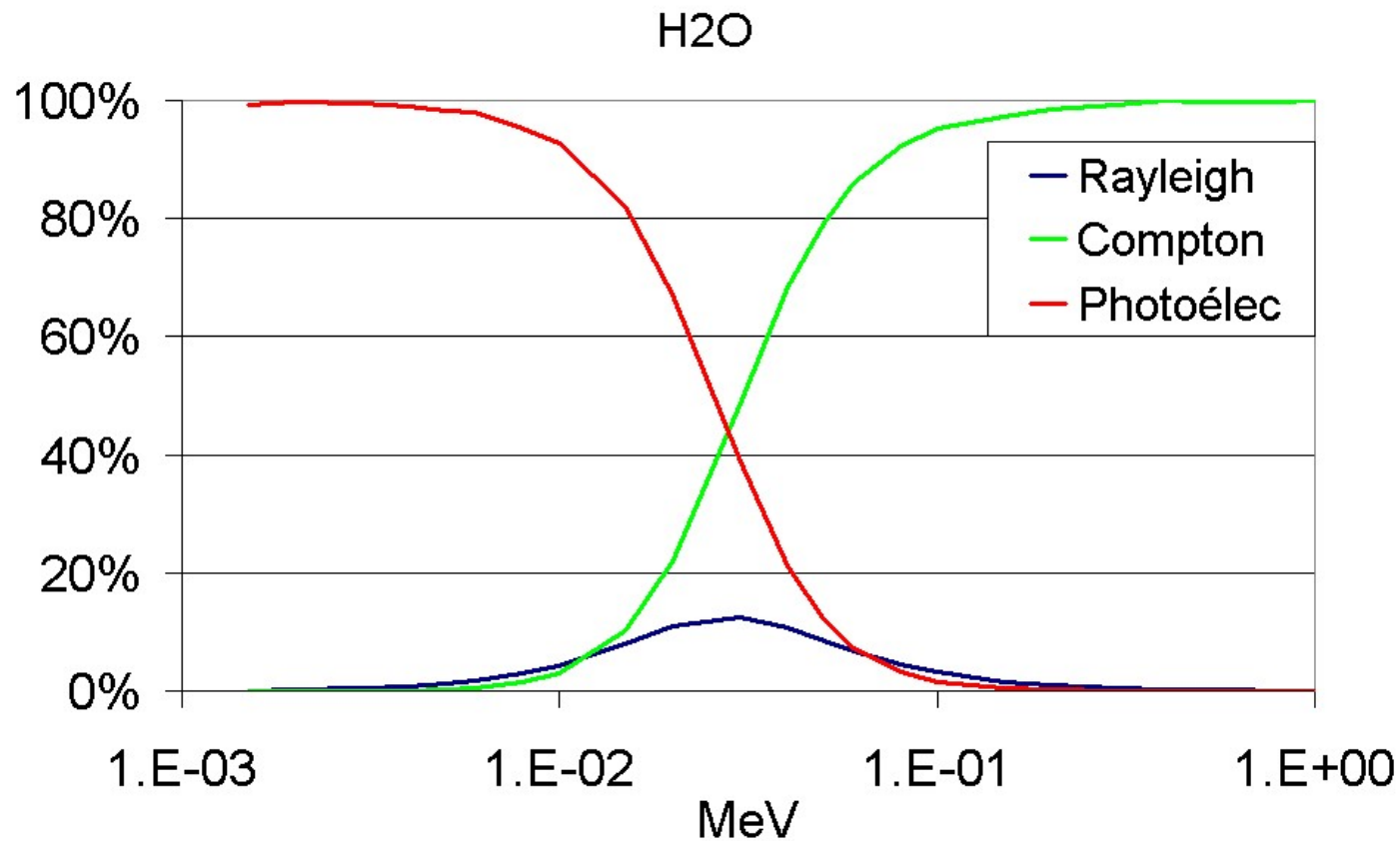


$\gamma$ , 511 keV +/-  $\Delta E$

# Interaction photon - matière

10 keV - 1 MeV :

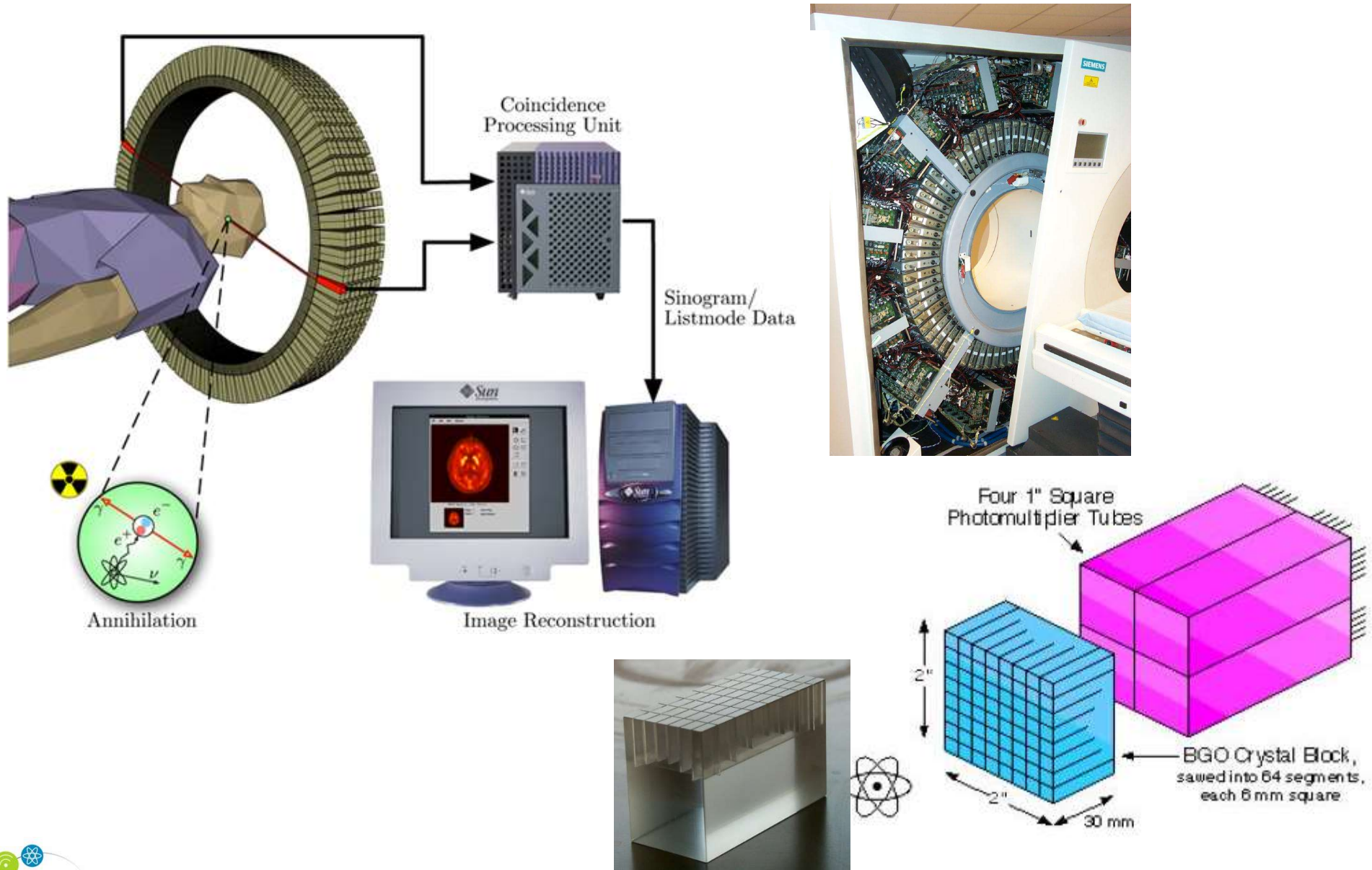
- Diffusion Compton
- Effet photoélectrique
- Diffusion Rayleigh ne doit pas être négligée



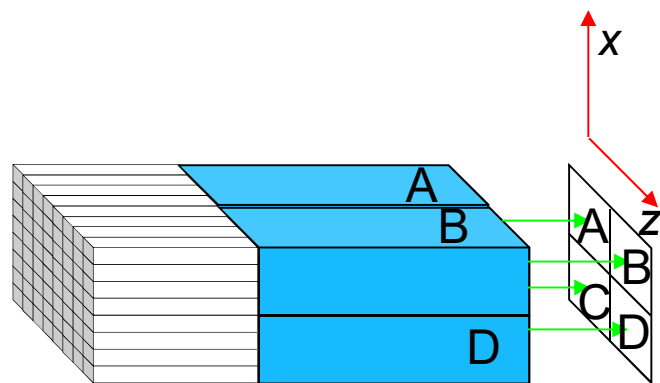
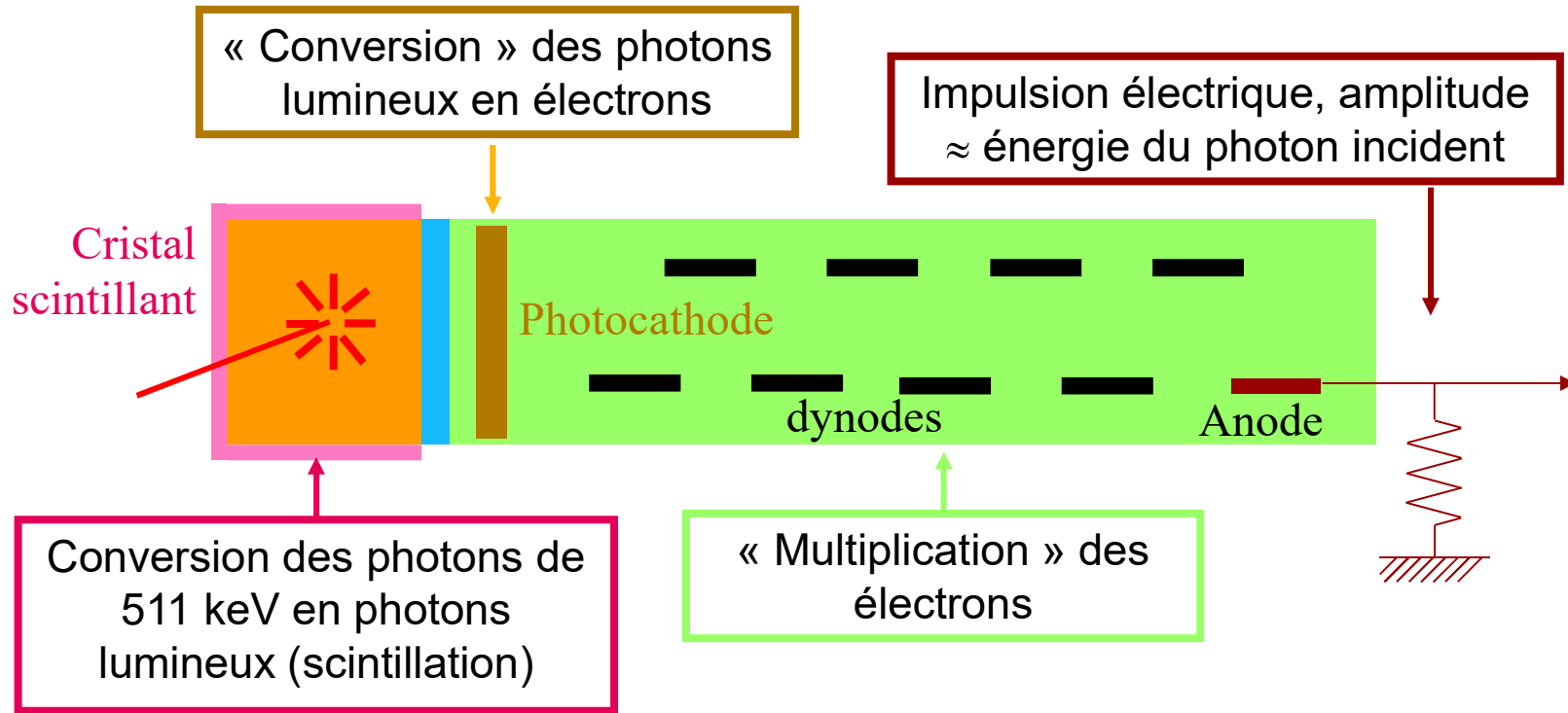
---

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

# Le système de détection

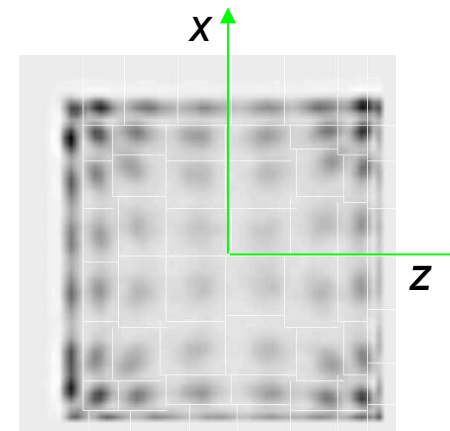


# Le système de détection



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

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



# Photodétecteurs

---

## 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

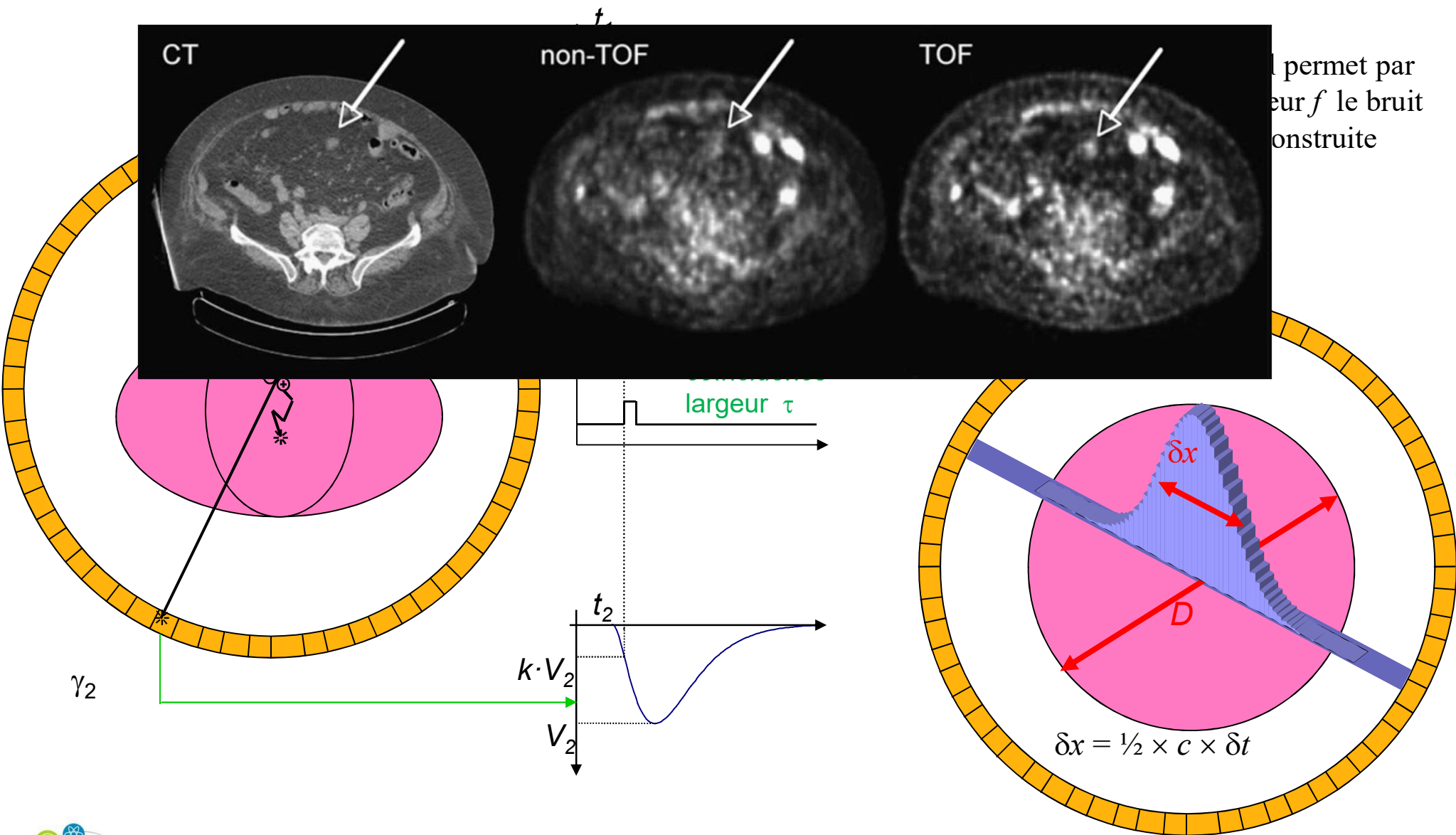
	NaI(Tl)	BGO	GSO	LSO	LuAP	YSO	YAP
Densité [g/cm <sup>3</sup> ]	3.67	7.13	6.71	7.40	8.34	4.54	5.37
Z <sub>eff</sub>	50	75	59	65	65	34	31
μ [1/cm]	0,38	0,90	0,67	0,80	0,91	0,36	0,37
σ <sub>ph</sub> /σ <sub>tot</sub> [%]	18	44	26	34	32	5	5
τ <sub>d</sub> [ns]	230	300	60	40	≈ 18	70	27
Light out <sub>NaI</sub>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

LSO: Lu<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub>:Ce, oxyorthosilicate de lutetium dopé cerium

GSO: Gd<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub>:Ce, oxyorthosilicate de gadolinium dopé cerium

YSO: Y<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub>:Ce, oxyorthosilicate d'yttrium dopé cerium

# Détection en coïncidence – Mesure temps de vol



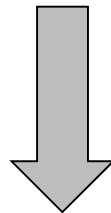
---

# Reconstruction – Quantification – Modélisation

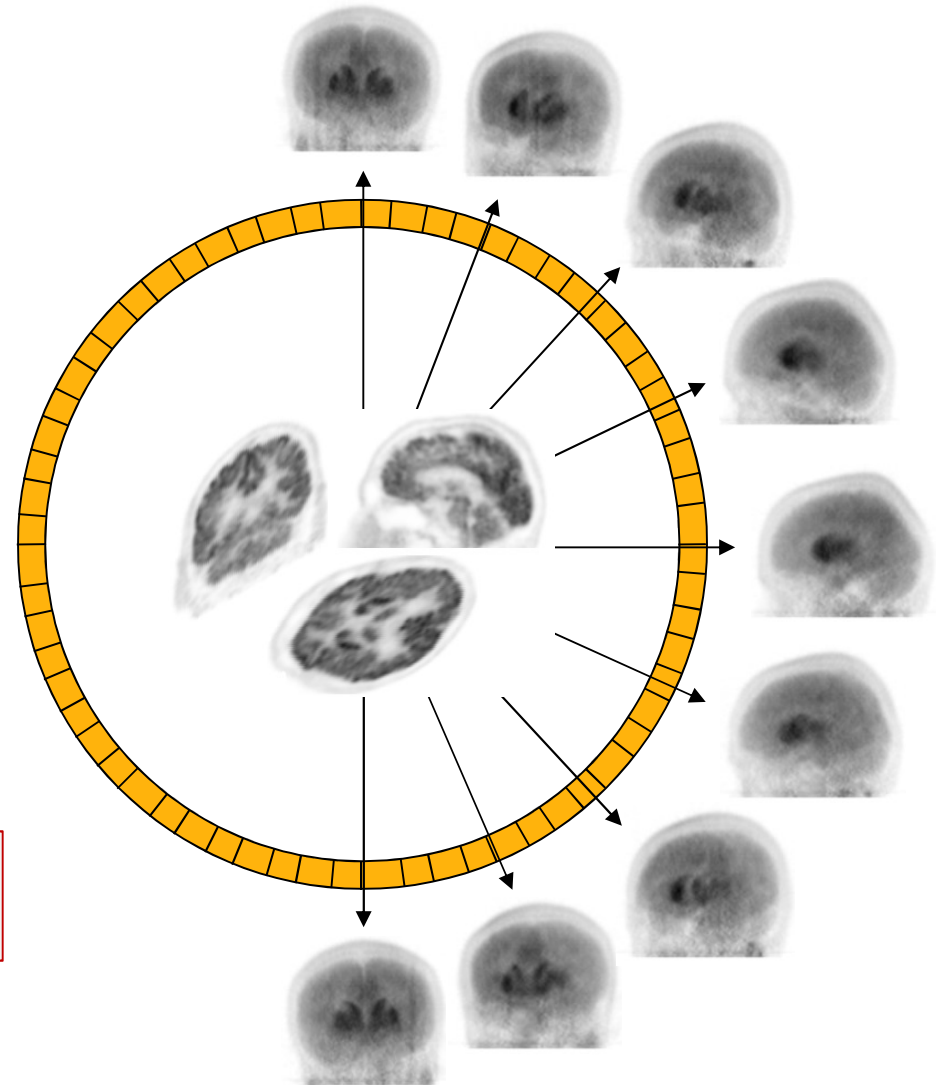
# Reconstruction – Quantification - Modélisation

## Acquisition – détection en coïncidence

Mesure des projections sur  $180^\circ$   
de la distribution radioactive du  
radiopharmaceutique injecté

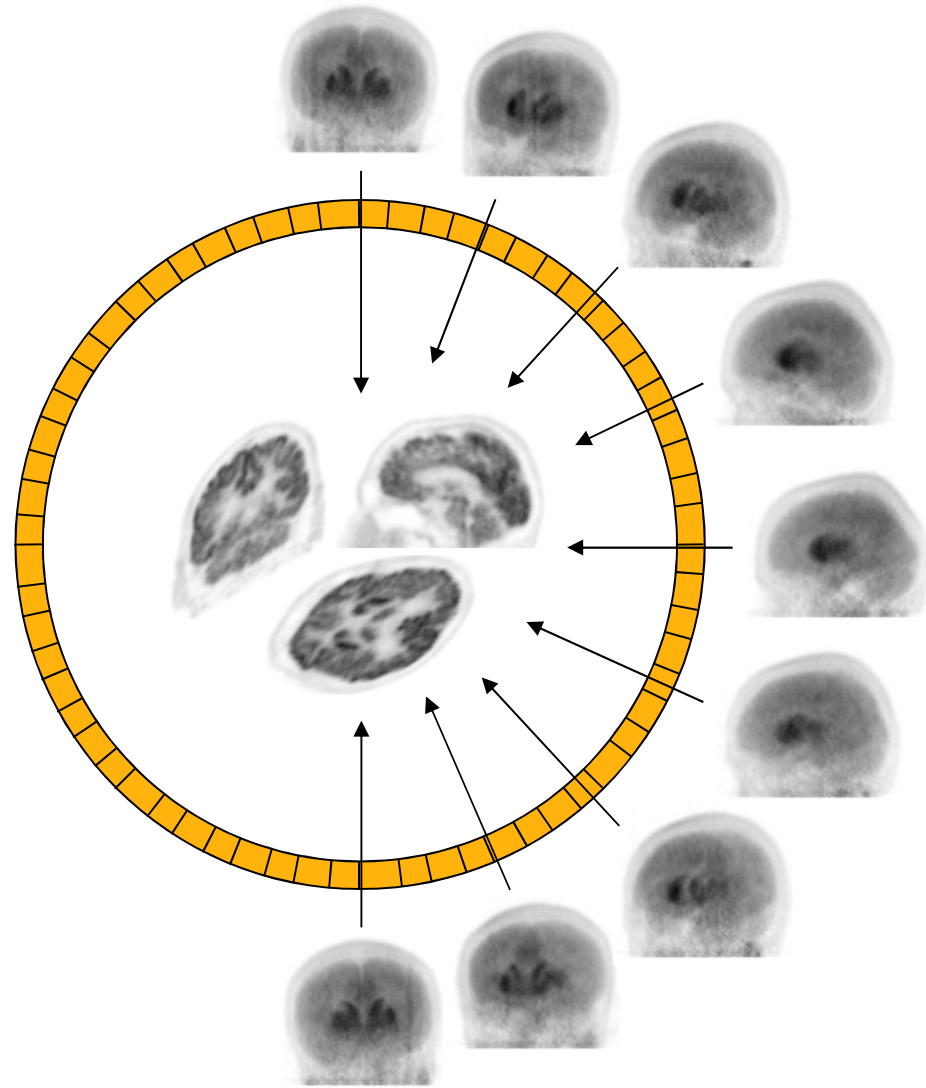
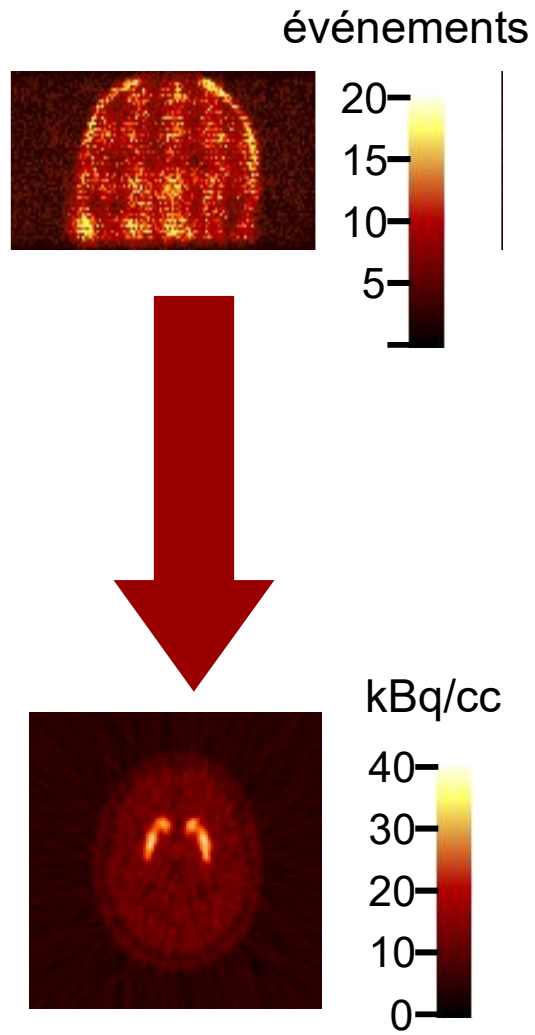


Matrices d'acquisition (sinogrammes) :  
série de projections 2D



# Reconstruction – Quantification - Modélisation

Reconstruction tomographique :  
projections  $\Rightarrow$  image



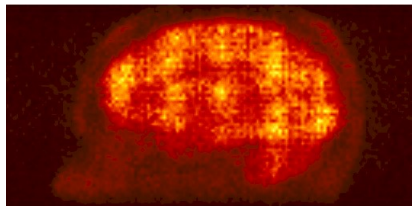
# Reconstruction – Quantification - Modélisation

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

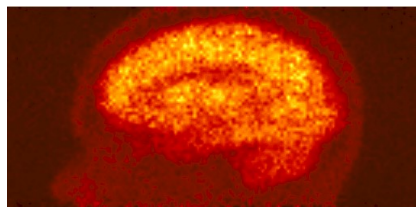
- Normaliser
- Corriger du temps mort
- Corriger de l'atténuation
- Corriger des coïncidences diffusées
- Corriger des coïncidences fortuites
- Corriger de la décroissance radioactive

## Illustration en Image – Acquisition Cerveau – Métabolisme énergétique – [<sup>18</sup>F]FDG

Projection en émission (fortuit soustrait)

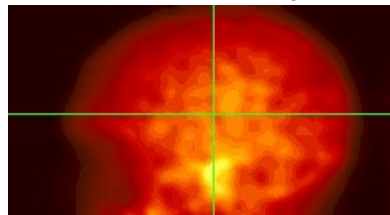


Après normalisation

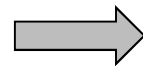


Carte d'atténuation

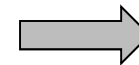
Projection des  $N_0 / N = \exp(\sum_i \mu_i |l_i|)$



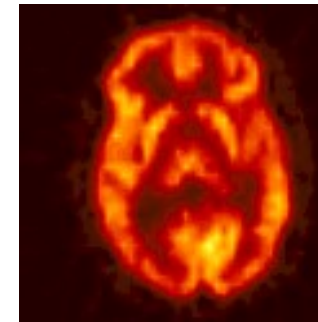
Correction de l'atténuation



Reconstruction

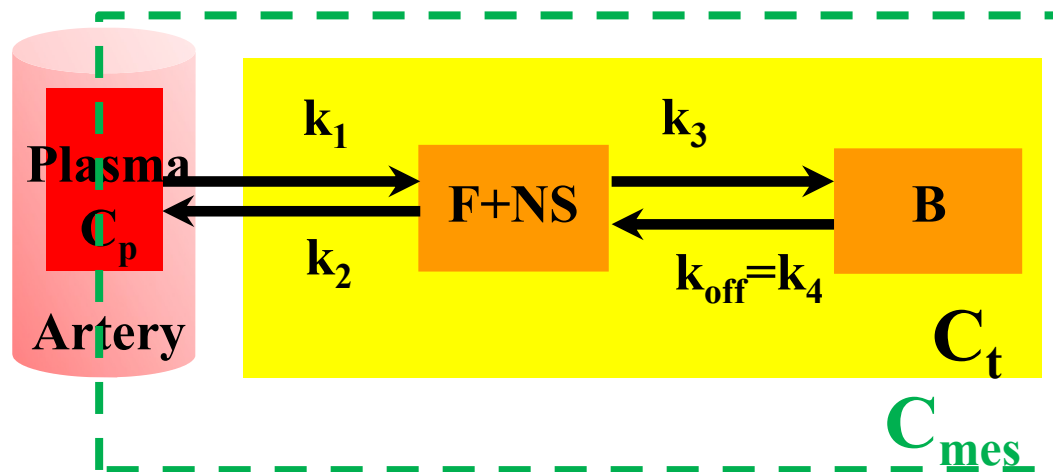
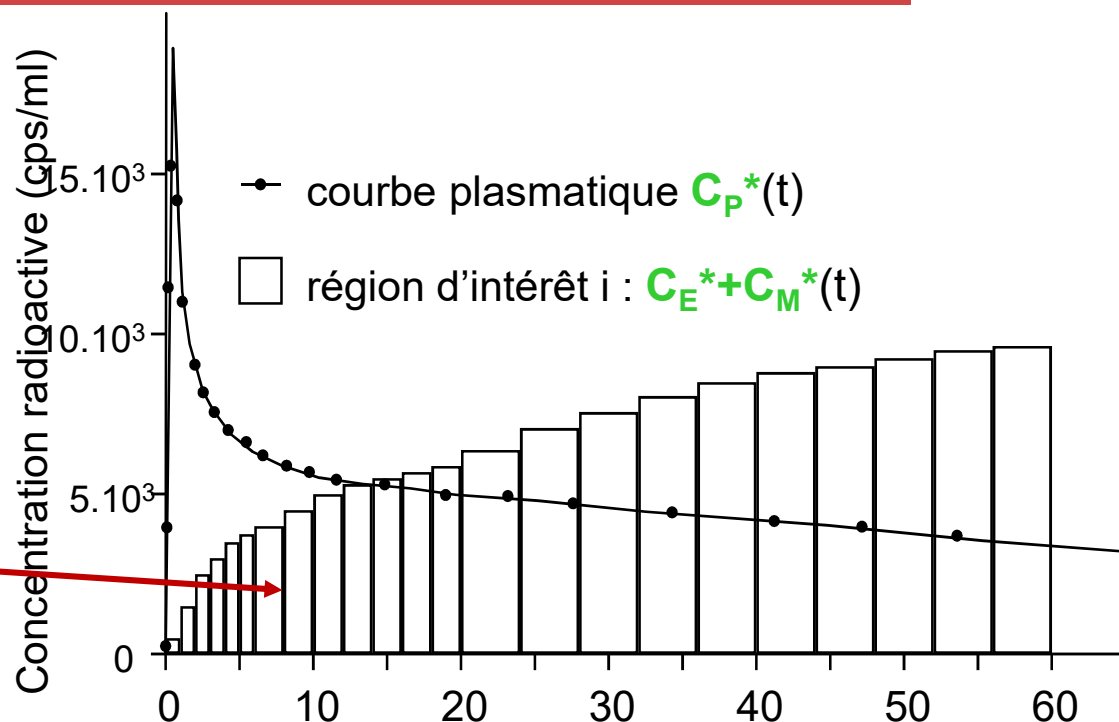
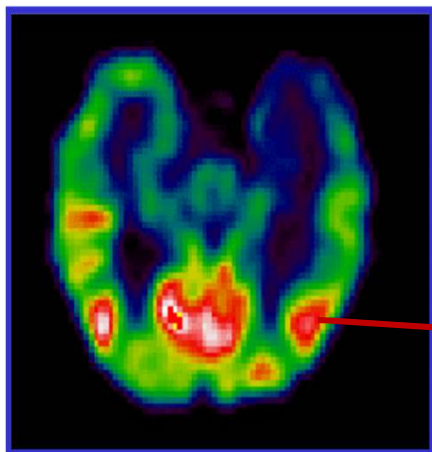


Correction des diffusées



# Reconstruction – Quantification - Modélisation

Exemple de modélisation :  
métabolisme du glucose

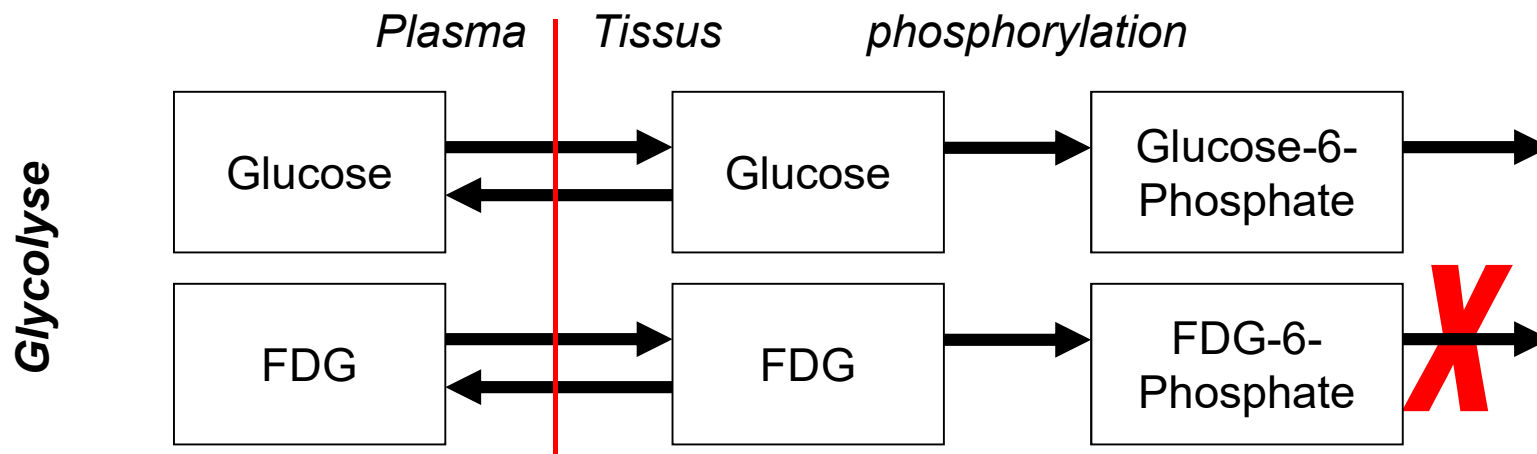
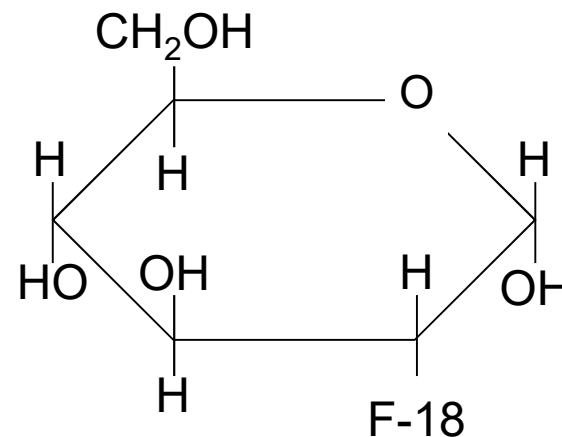


$$\begin{cases} \frac{dF}{dt} = k_1 C_p - (k_2 + k_3)F + k_4 B \\ \frac{dB}{dt} = k_3 F - k_4 B \\ C_t = F + NS + B \end{cases}$$

# Métabolisme énergétique et [ $^{18}\text{F}$ ]FDG

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

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

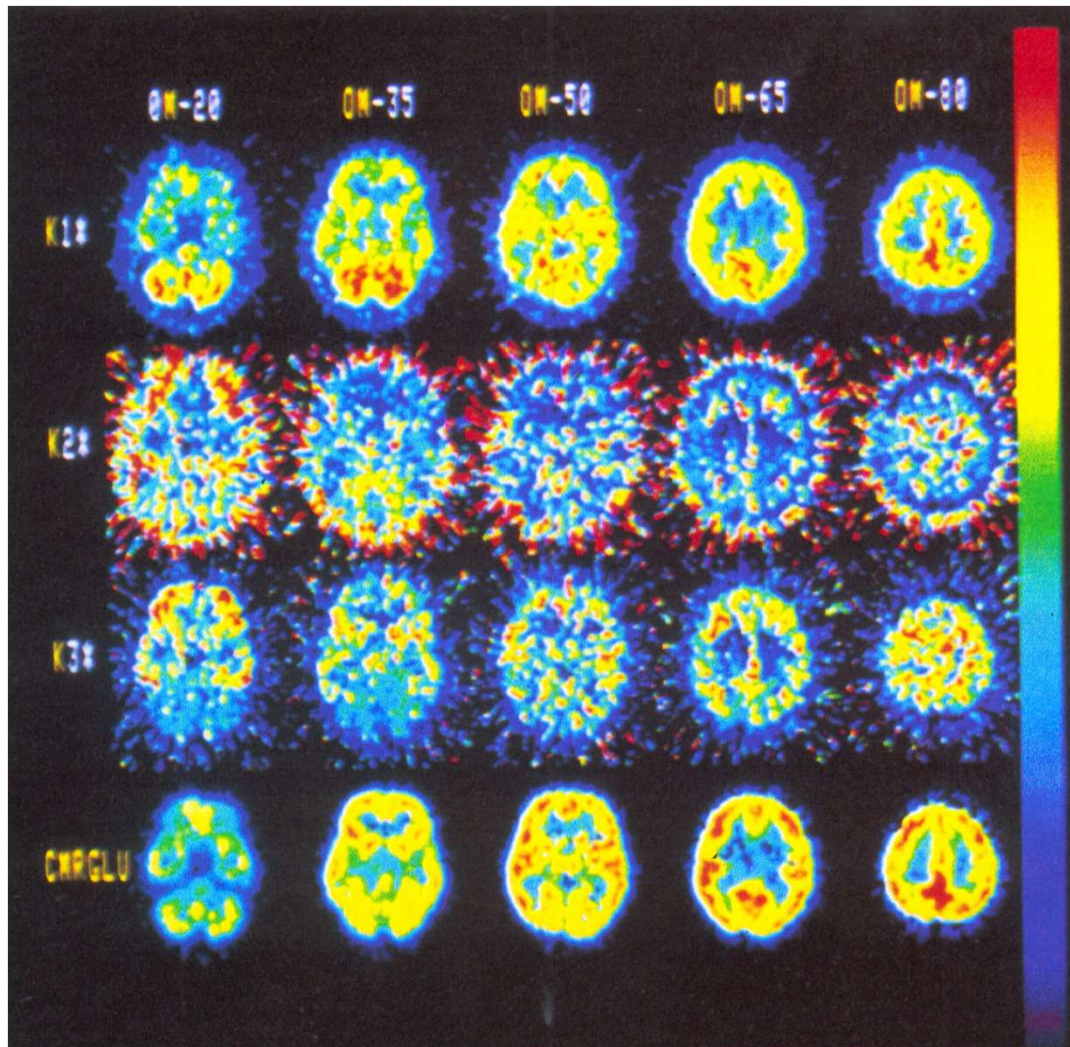


Fixation FDG par un tissu  $\approx$  taux de glycolyse du tissu



# Reconstruction – Quantification - Modélisation

Exemple de modélisation : métabolisme du glucose



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

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

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

$\text{CMR}_{\text{glu}}$  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** : 18 millions.an<sup>-1</sup> de personne diagnostiquées positives – 9 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

---

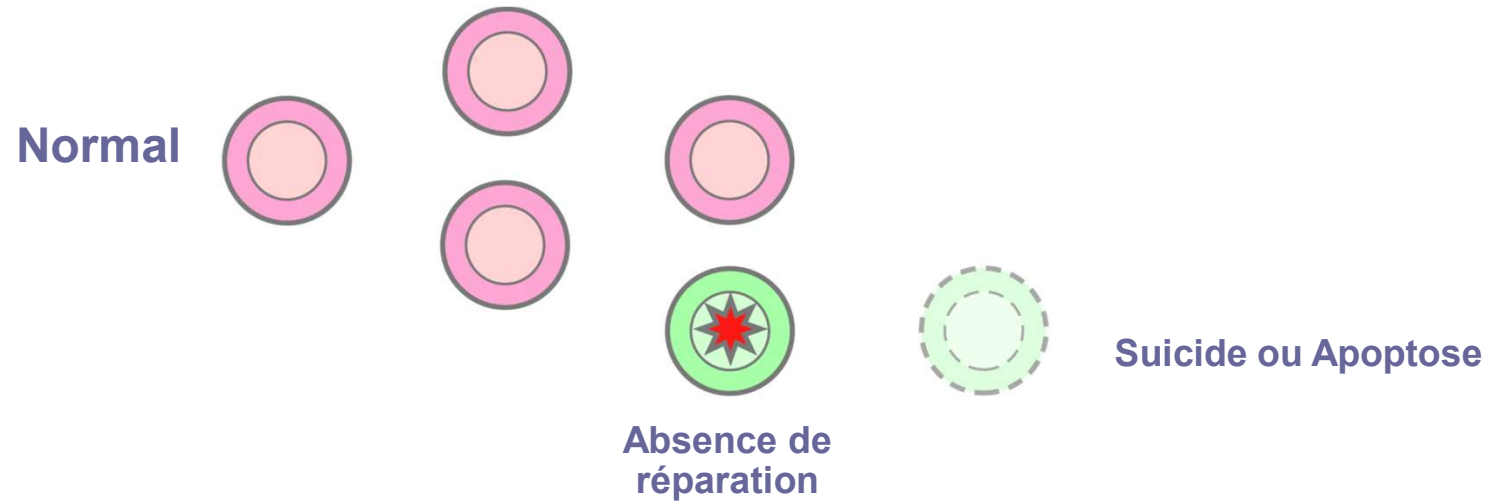
# Le cancer : principe en quelques transparents...

## Définition :

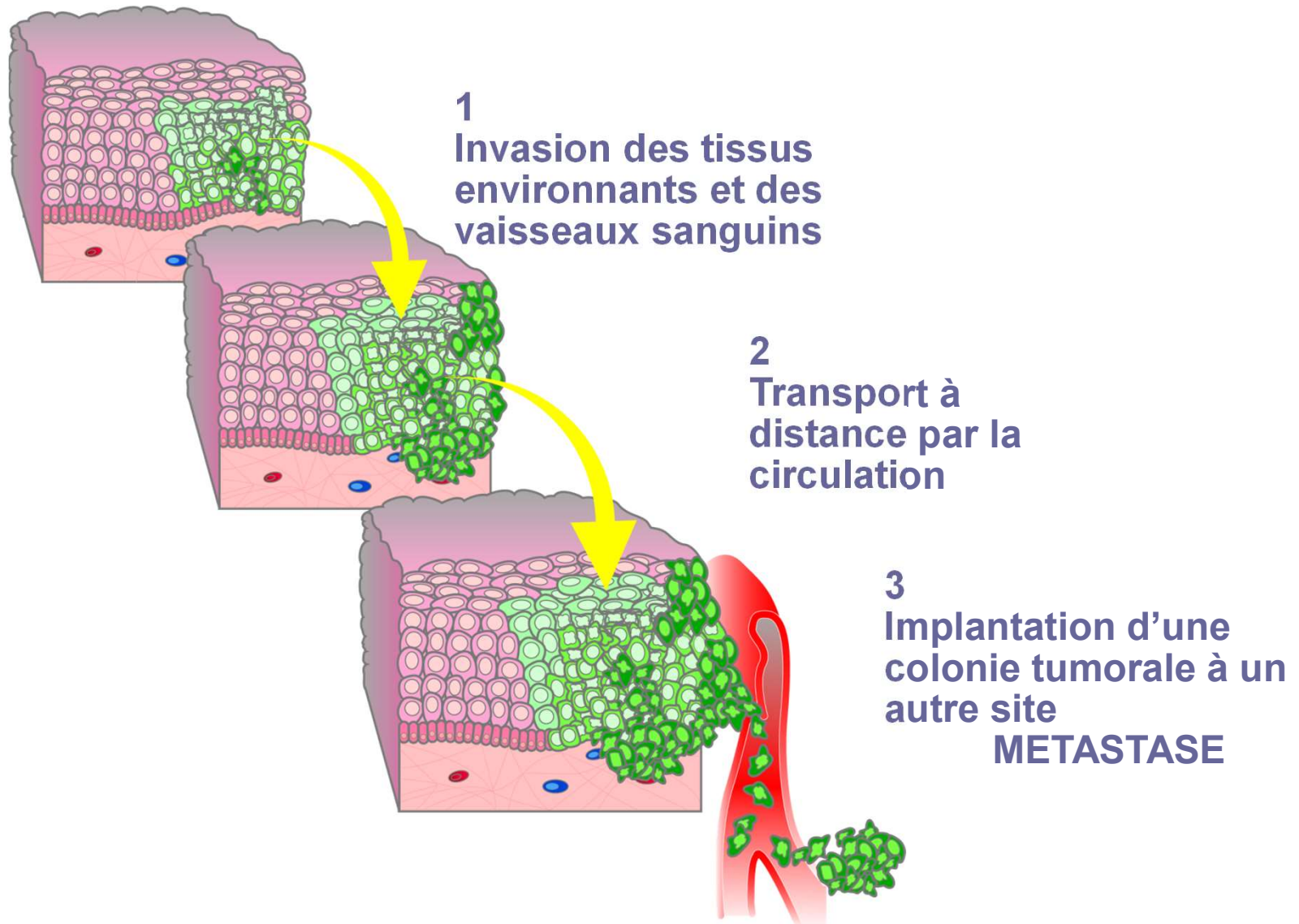
*Maladie provoquée par des anomalies génomiques survenant au sein des cellules d'un individu et dont l'évolution maligne résulte d'une dissémination à tout l'organisme*

# Perte du contrôle de la croissance

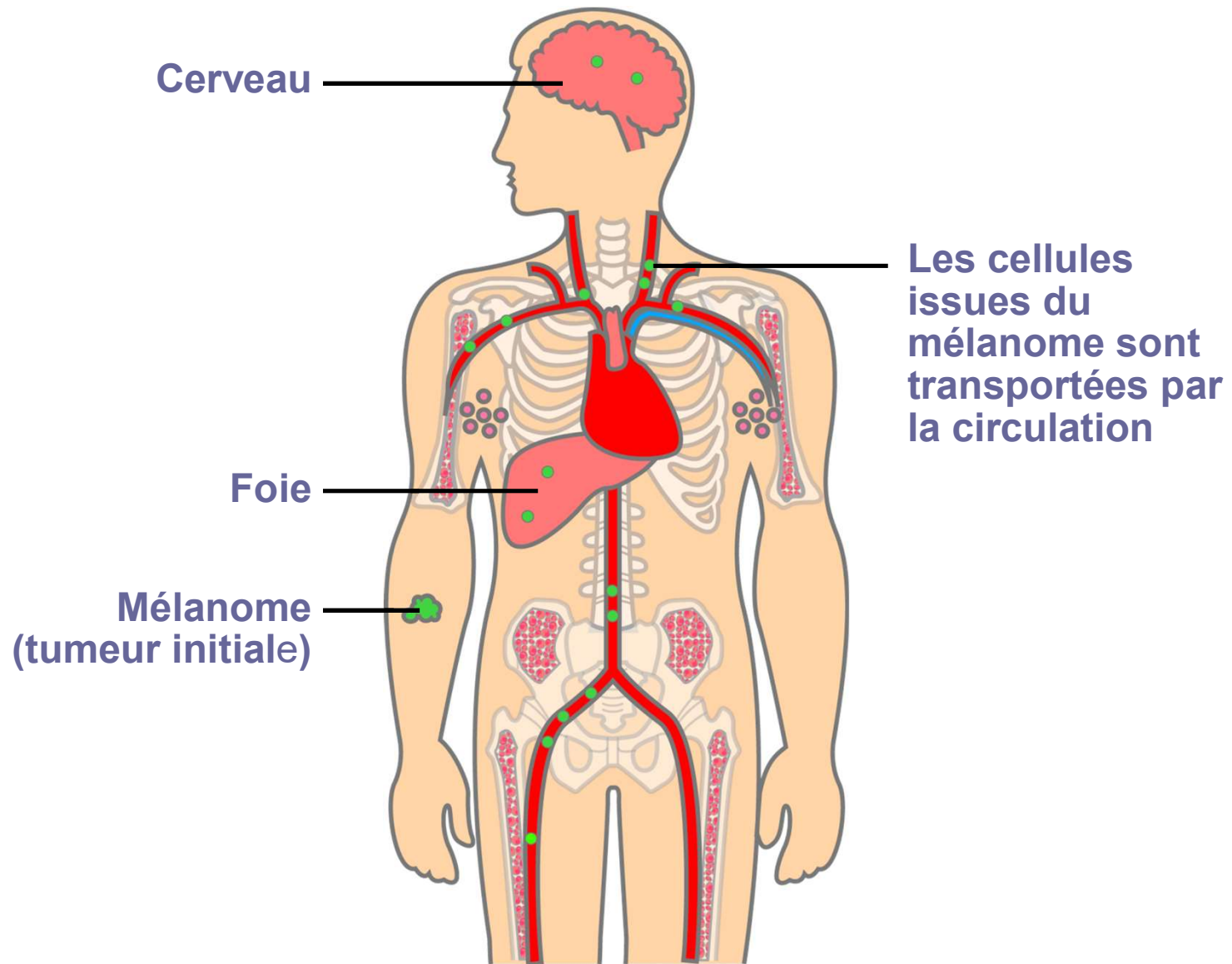
---



# Etapes de la cancérisation



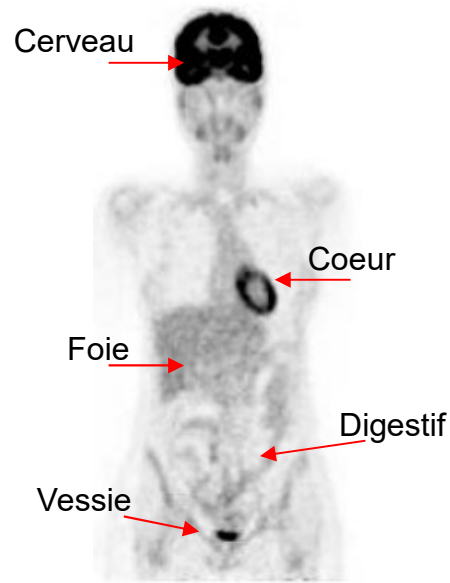
# Pourquoi le cancer est malin



# 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

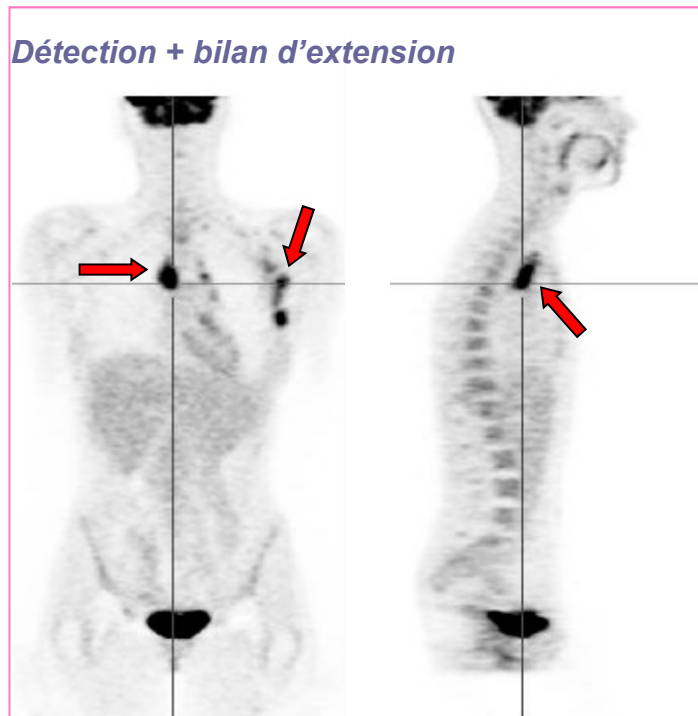


**Réponse au cahier des charges :**  
Mesure de l'activité métabolique du glucose par examen TEP corps entier

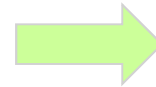


# Oncologie clinique : Bio-distribution du FDG

## Diagnostique et suivi thérapeutique

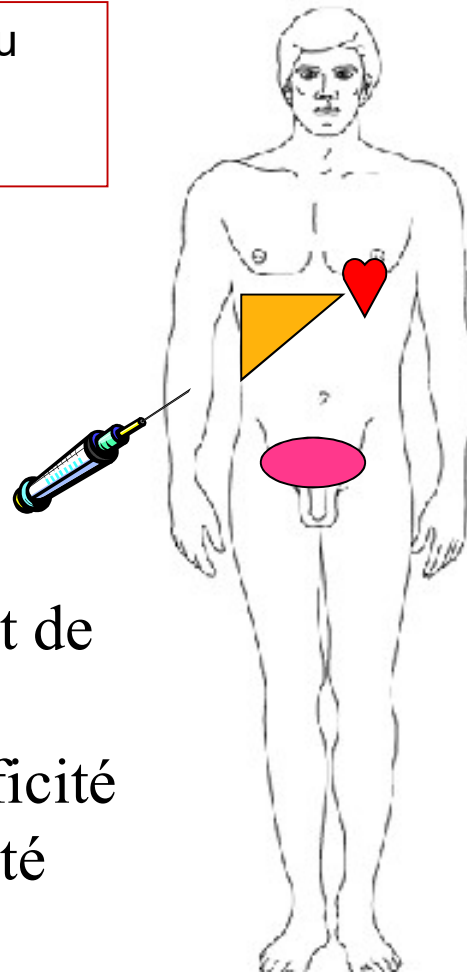


Évaluation  
du traitement

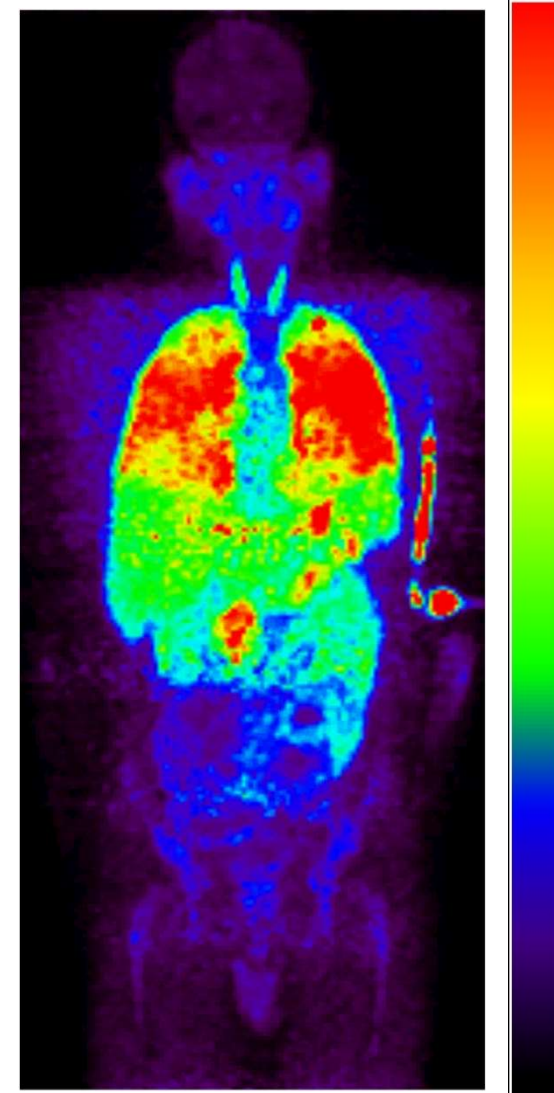


# Bio-distribution des traceurs

Dynamique de distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme



- Développement de médicaments
- Etude de spécificité
- Etude de toxicité
- ...

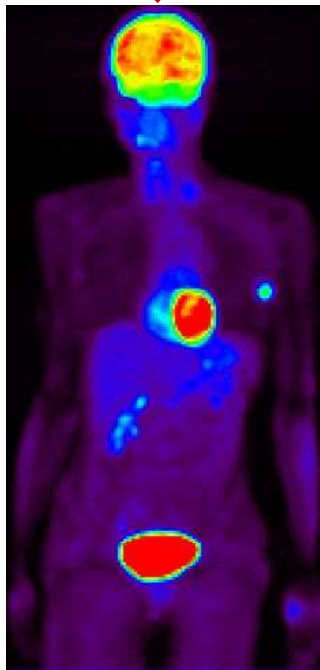


---

# Simulation en imagerie nucléaire

# « Jumeau Numérique » en imagerie TEP

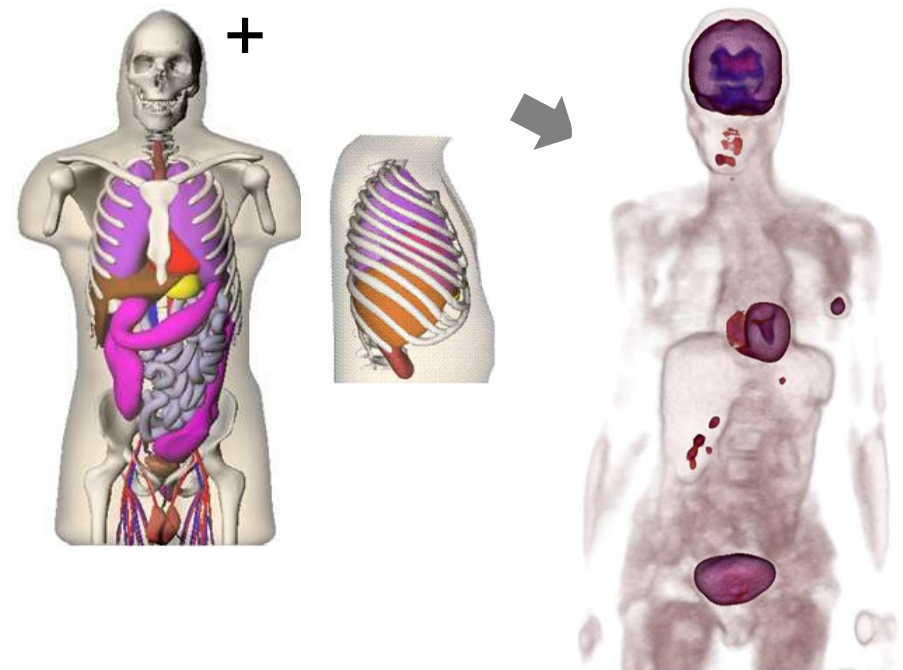
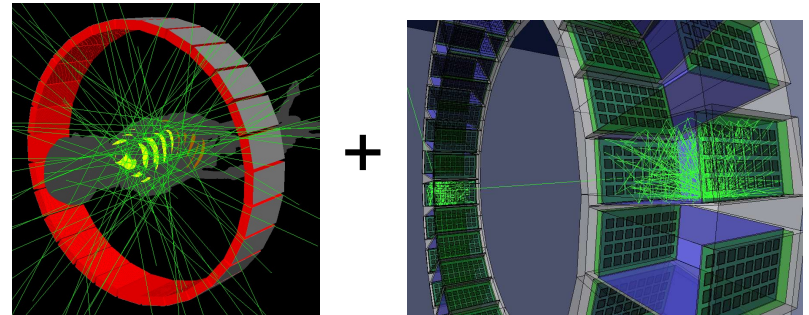
## Examen réel



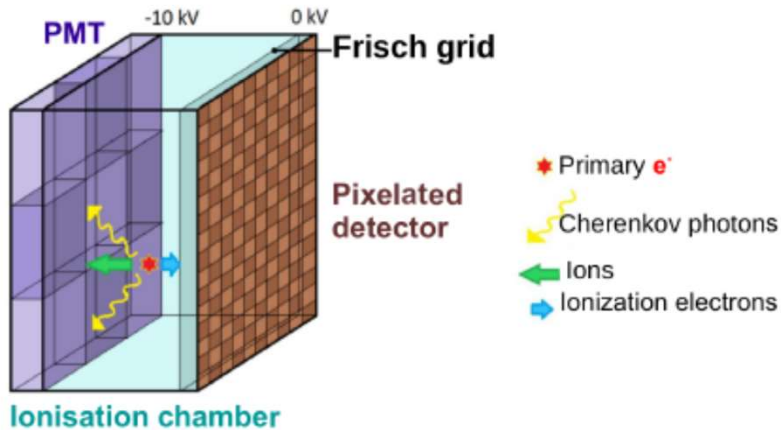
## Simulation Monte Carlo

### Simuler pour optimiser

- ❖ Les protocoles d'acquisition
- ❖ Les techniques de correction des données
- ❖ Les algorithmes de reconstruction d'image
- ❖ Les méthodes d'analyse

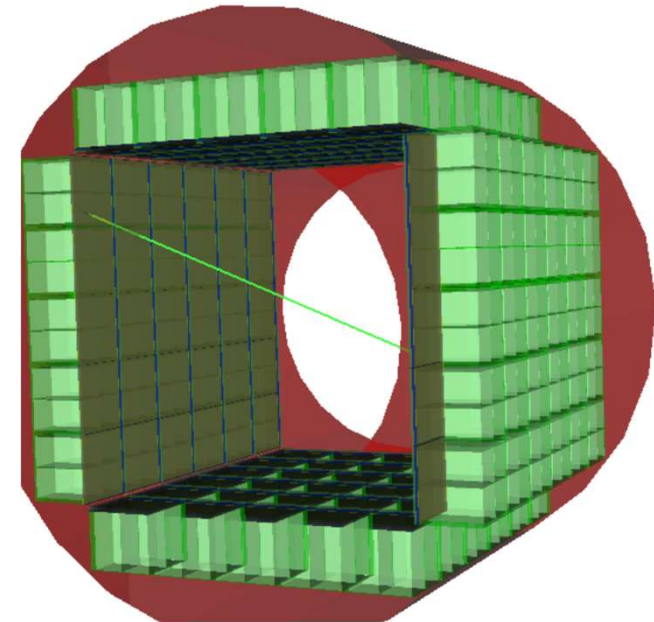
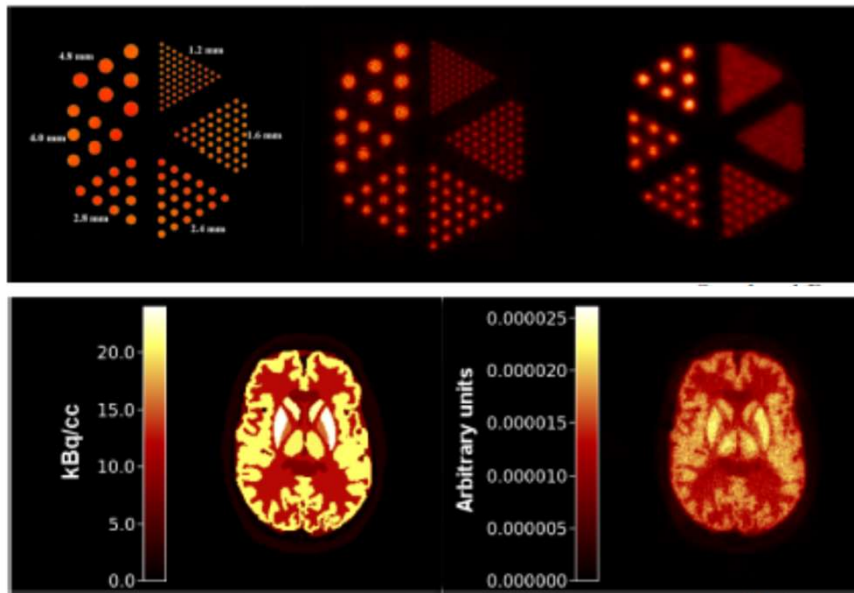


# Développement de détecteur prototype sur base de simulation



## Exemple :

- Objectifs : résolution spatiale  $\sim 1 \text{ mm}^3$  en 3D  
Sensibilité  $> 10\%$
- Etude de géométrie par simulation
- Comparaison à l'état de l'art



# Pour conclure...

## ◆ Intérêts scientifiques de la pluridisciplinarité

