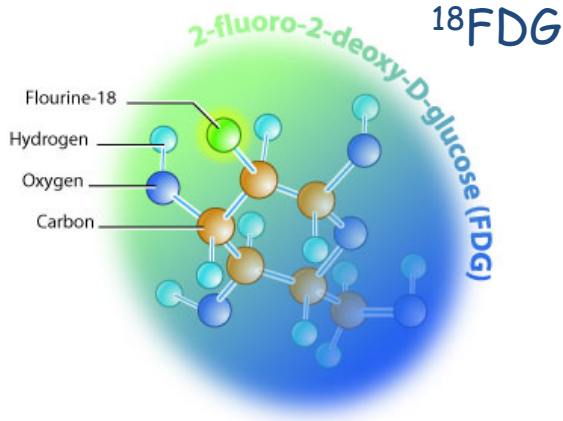
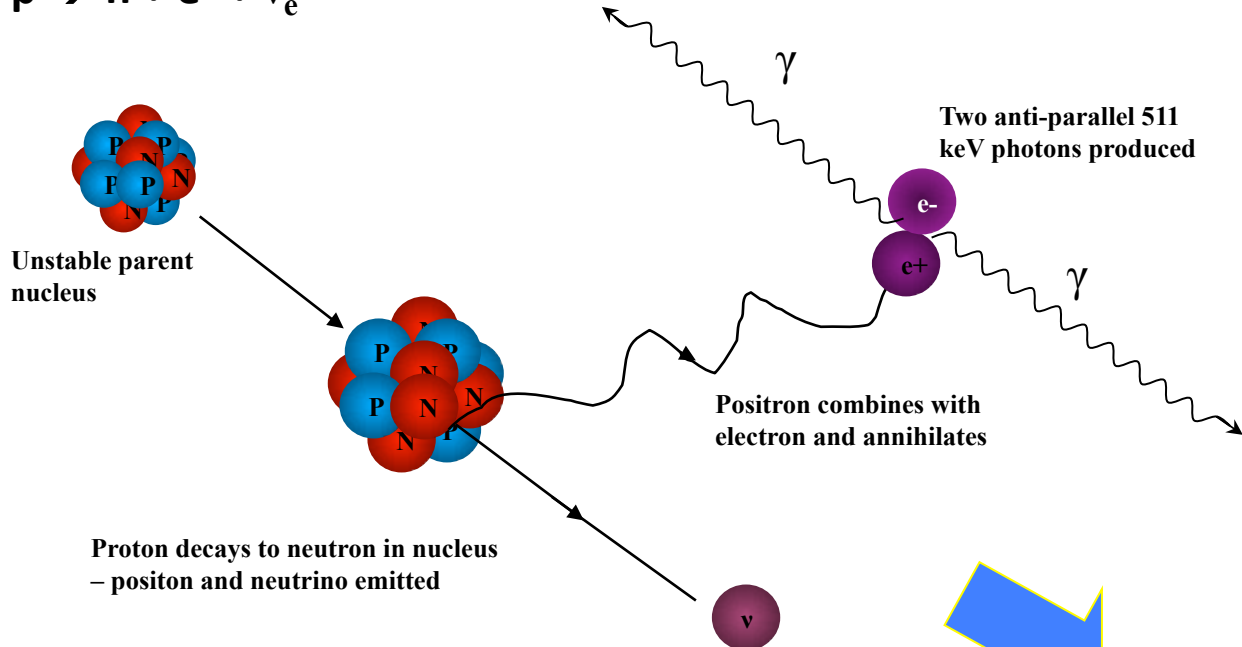


Partie II:

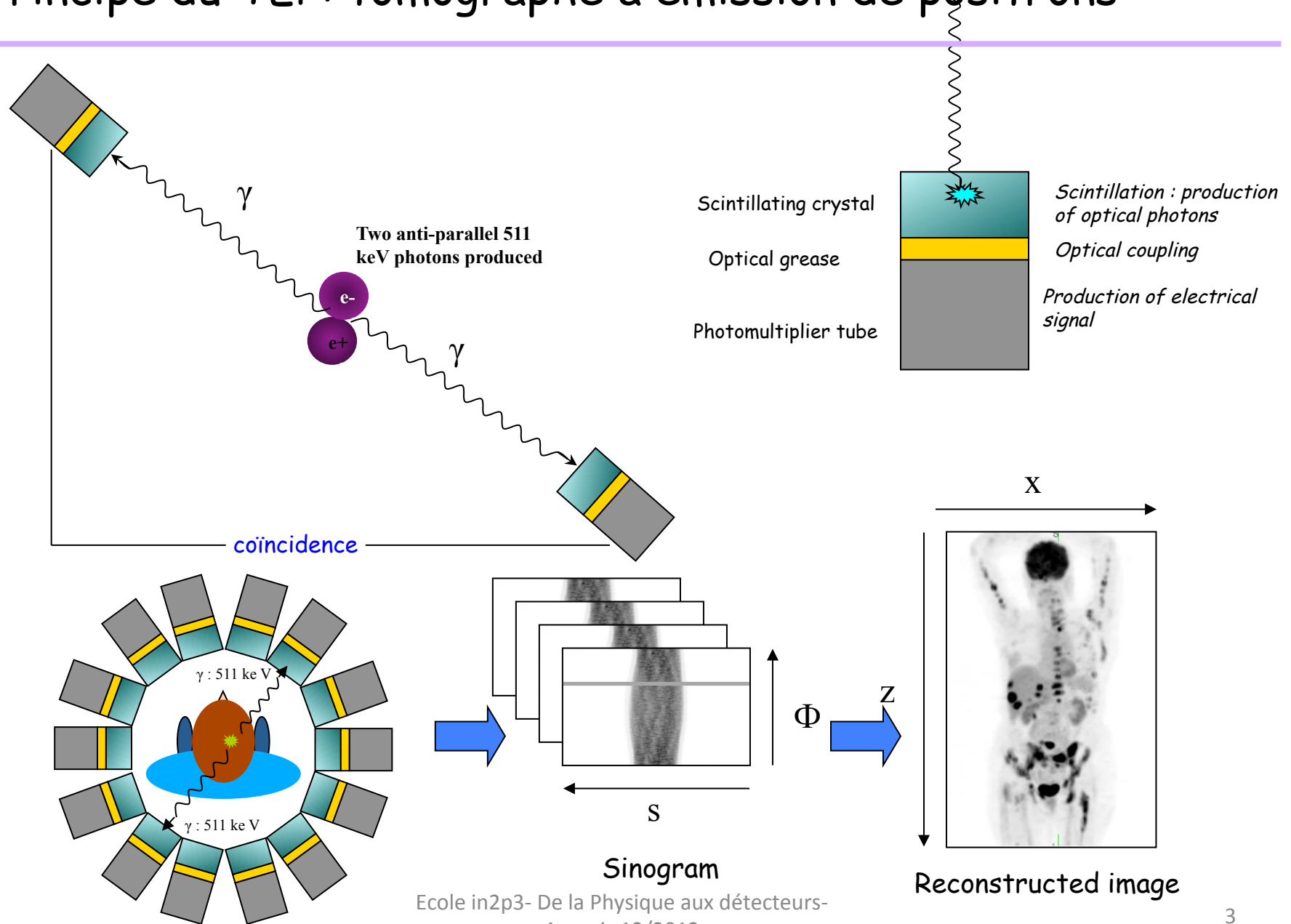
- Tomographie par Emission de Positons (TEP)
- Application Peropératoire: une sonde pour la détection de ganglions sentinelles
- Hadronthérapie:
 - Notion de bases
- Radiobiologie

Production de positrons

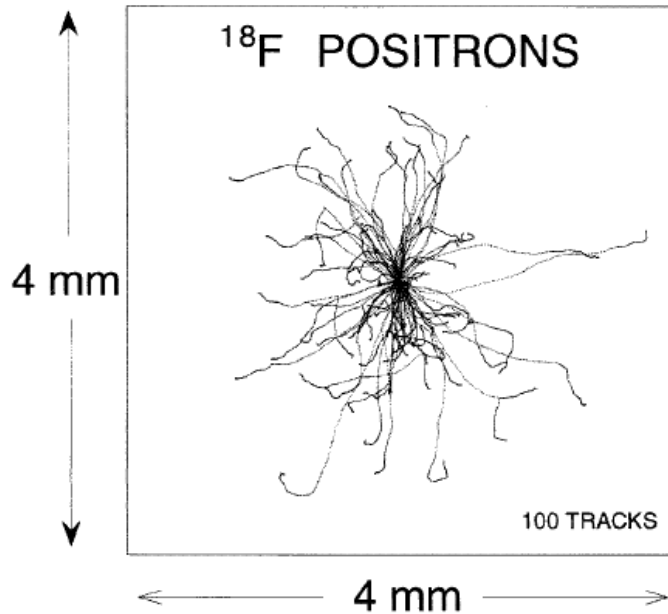
$$p \rightarrow n + e^+ + \nu_e$$



Principe du TEP: tomographe à émission de positrons

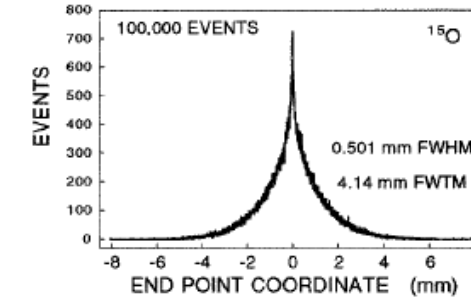
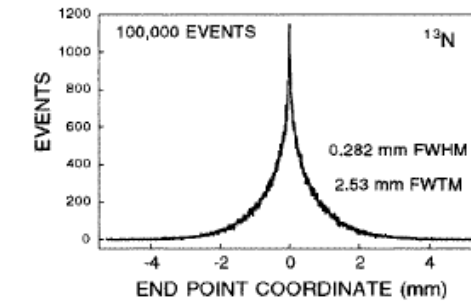
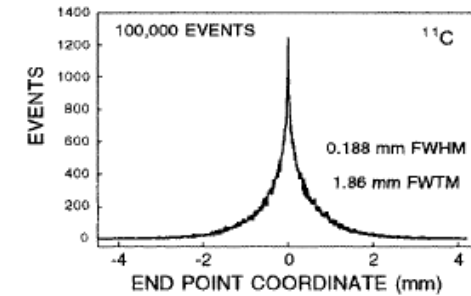
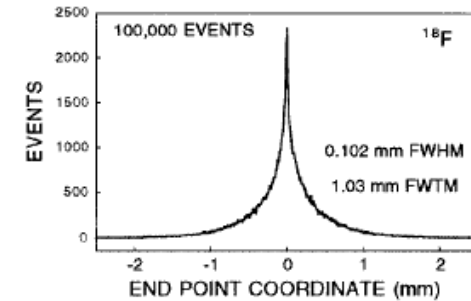
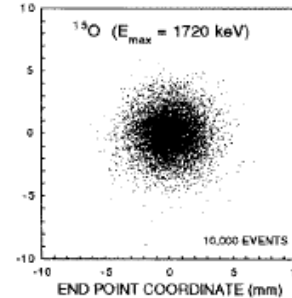
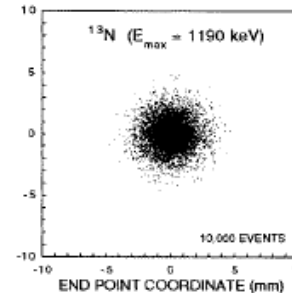
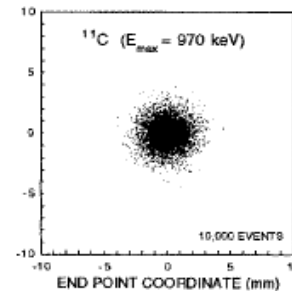
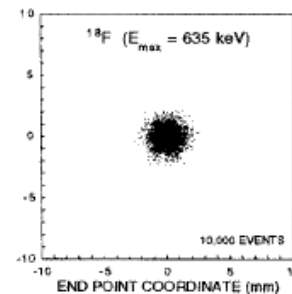


Parcours du positron



$$P(x) = C e^{-k_1 x} + (1 - C) e^{-k_2 x} \quad x \geq 0$$

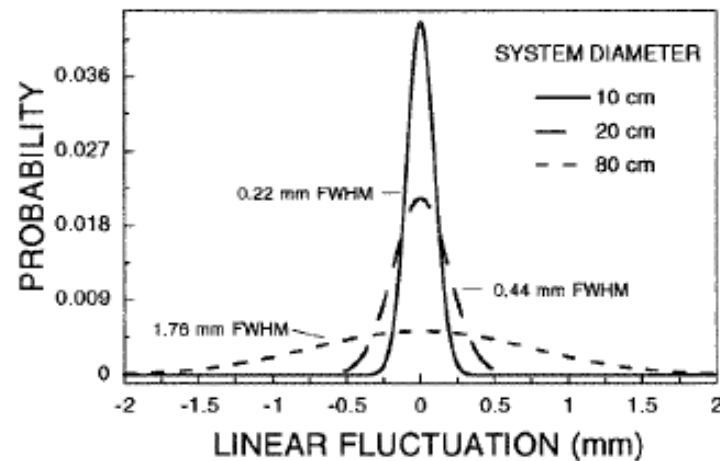
	¹⁸ F	¹¹ C	¹³ N	¹⁵ O
<i>C</i>	0.516	0.488	0.426	0.379
<i>k</i> ₁ (mm ⁻¹)	0.379	0.238	0.202	0.181
<i>k</i> ₂ (mm ⁻¹)	0.031	0.018	0.014	0.009



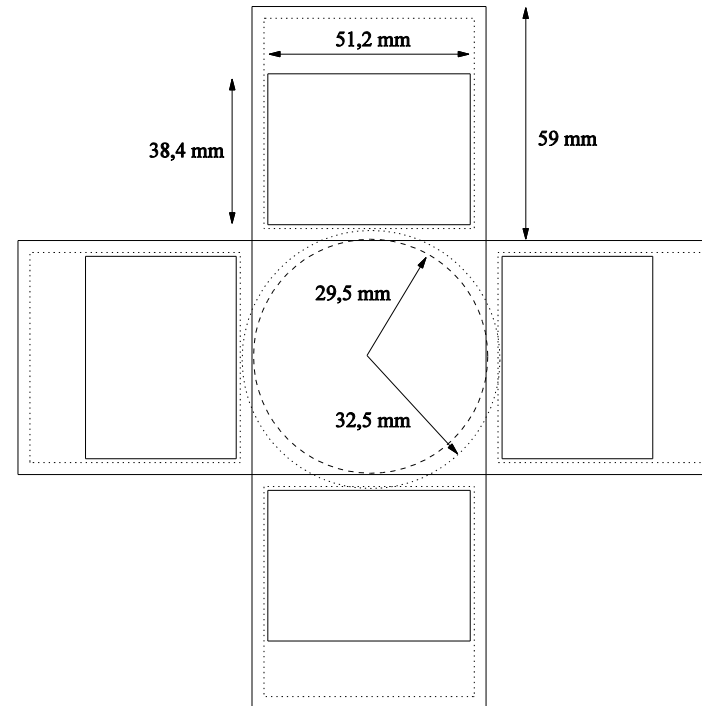
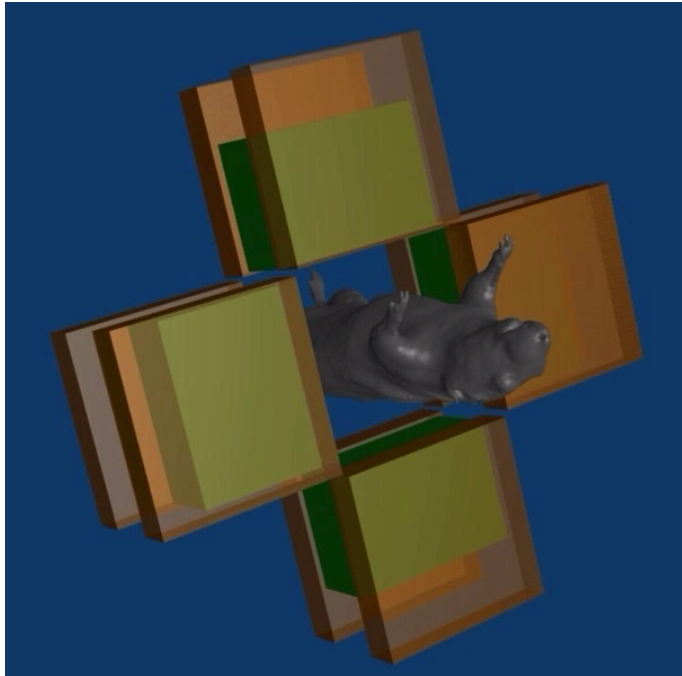
La non-colinéarité des photons suite à l'annihilation

- Etant donné que le centre de masse du positron et de l'électron n'est pas au repos au moment de l'annihilation, la conservation de l'énergie et du moment est garantie par la non-colinéarité des photons émis, autrement dit les photons ne sont pas émis avec un angle de 180°.
- Cet effet est indépendant de l'énergie du positron et la distribution angulaire est quasi-gaussienne avec une LTMH de 0.5°

$$R_{NC} = 0,0022 \times D$$



μ TEP: présentation



Composé de quatre modules de détection
Champ de vue transverse: 60 mm
Champ de vue axial: 25 mm

Chaque module est composé:

Une matrice de 32x24 cristaux de LYSO
(1,5 x 1,5 x 25 mm³)
24 cristaux → 3 longueurs d'atténuation

Deux Planacons 1024 voies

μTEP: choix du cristal

Résolution transverse

La résolution transverse est donnée par la section du cristal.

$$LTMH = k \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + (0,0022D)^2 + r_p^2 + b^2} = 1 \text{ mm}$$

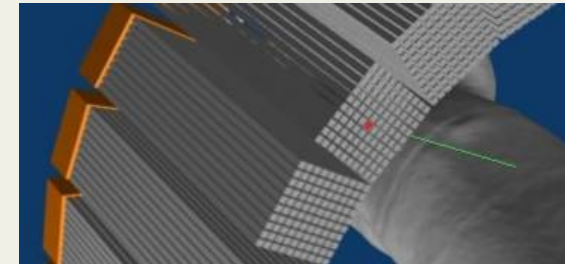
1,2

60 mm

0,15 mm

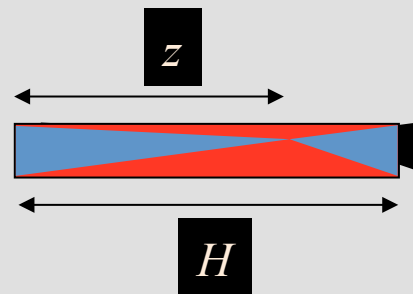
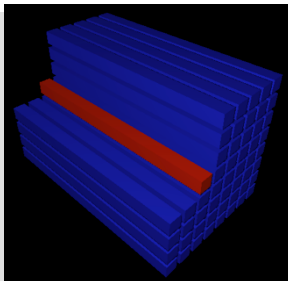


d = 1,5 mm



Résolution axiale

La résolution axiale est donnée par le contraste des charges collectées de chaque côté

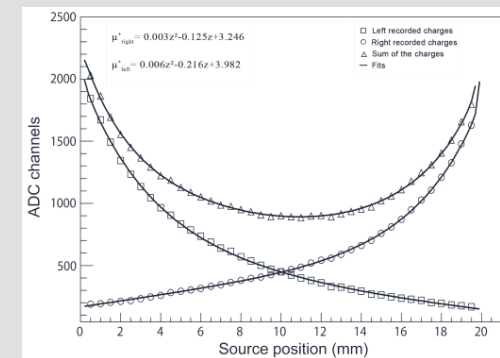


avec $\mu^* = Az^2 + Bz + c$

le coefficient d'atténuation effectif pour les photons optiques

$$S_L = N_{ph} \epsilon_C e^{-\mu^* z}$$

$$S_R = N_{ph} \epsilon_C e^{-\mu^* (H-z)}$$



μ TEP: choix du cristal

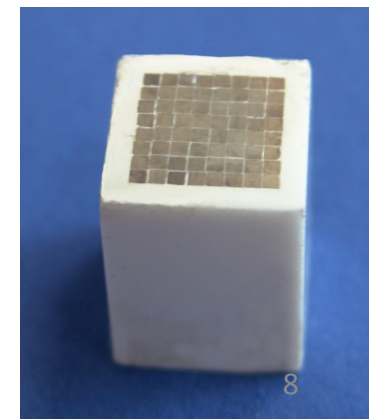
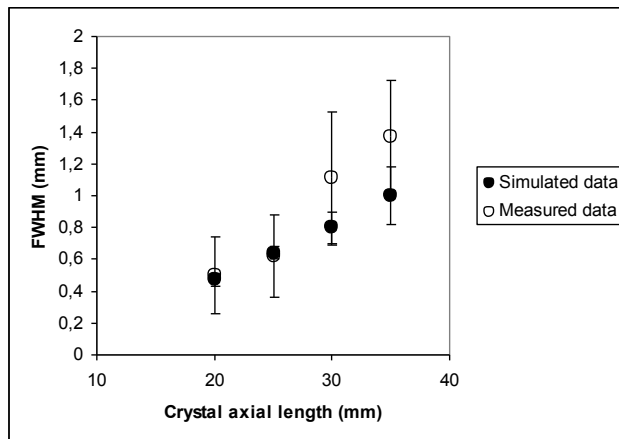
Privilégier le rendement lumineux \rightarrow LYSO:Ce

Quelle doit être la longueur du cristal de LYSO:Ce de section 1,5 mm pour obtenir une résolution spatiale dans la direction axiale de 1 mm ?

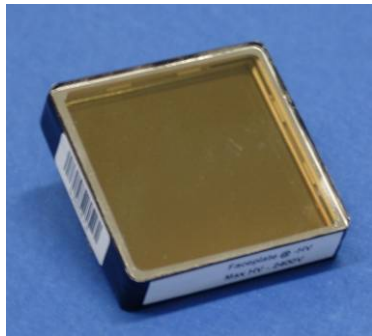
Choix du revêtement (cristal de LYSO de longueur 20 mm)

Surface treatment	Mean energy resolution (%)	\bar{R}_{Meas} (mm)	\bar{R}_i (mm)
Polished	15.4 ± 1.2	4.7 ± 1.3	4.5 ± 2.0
Teflon wrapping	16.5 ± 1.6	1.8 ± 0.5	1.3 ± 0.4
White paint + TiO ₂	19.1 ± 1.9	1.3 ± 0.3	0.5 ± 0.3

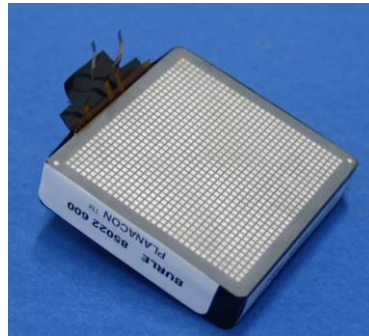
Détermination de la longueur optimale du cristal



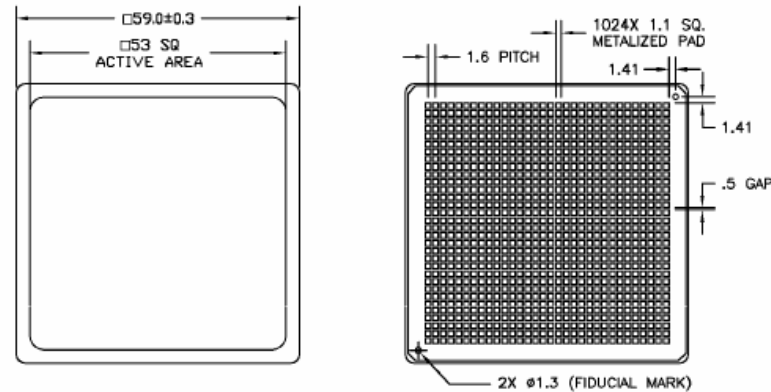
μ TEP: photodétecteur



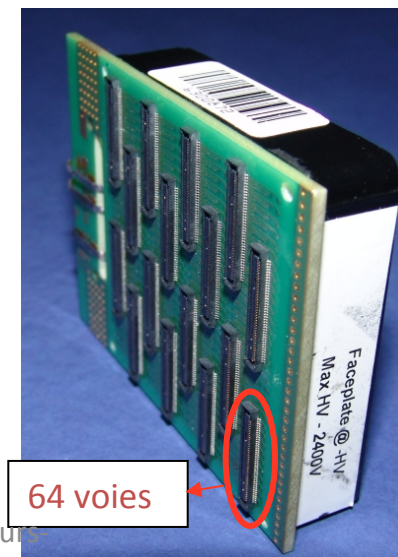
Face photocathode



Face anodes



Développement d'une connectique



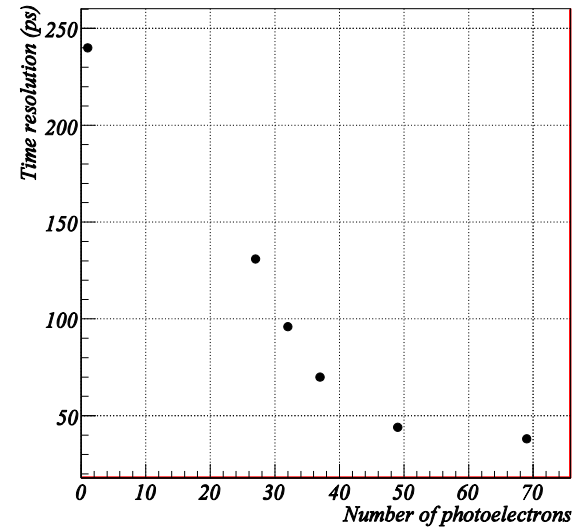
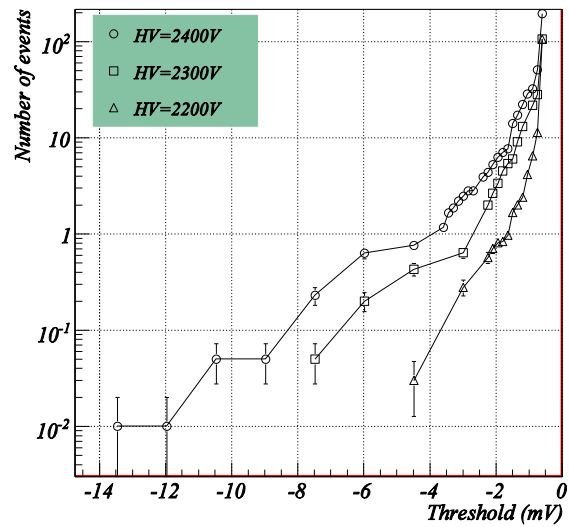
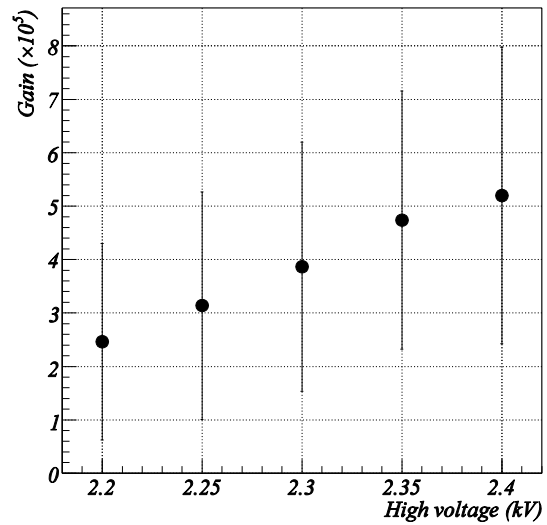
64 voies

Données constructeur

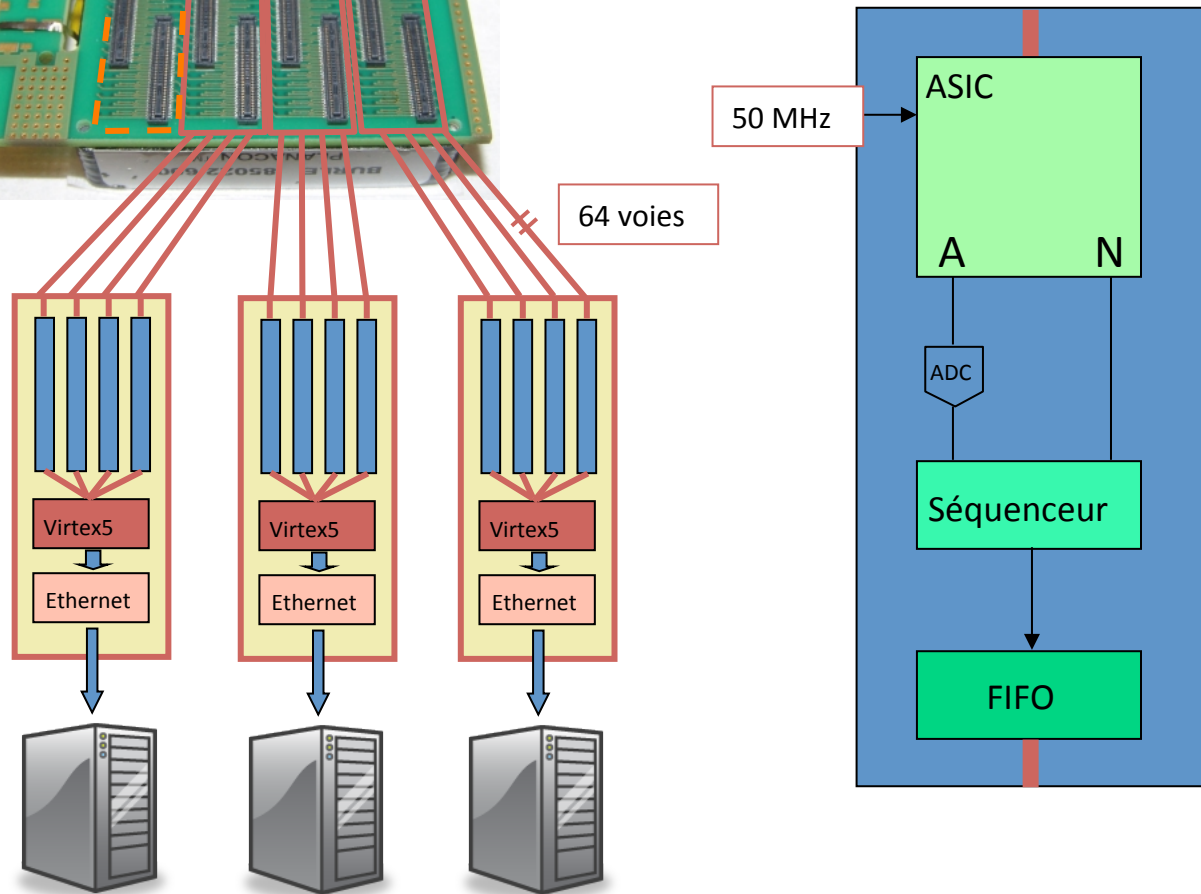
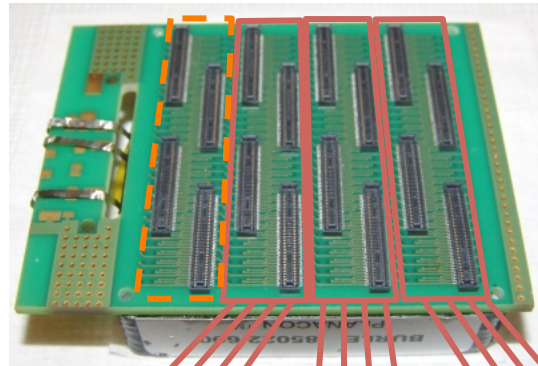
Fenêtre: Borosilicate
 Photocathode: Bialkali
 Amplification: MCP (25 μ m, 2x1mm)
 Anodes: 32 x 32 (1,4 x 1,4)
 Pitch: 1,6 mm

Gain: 6×10^5 @ 2400 V
 Temps de monté: 600 ps
 Largeur du signal: 1,8 ns
 Uniformité des anodes: 1:1,5

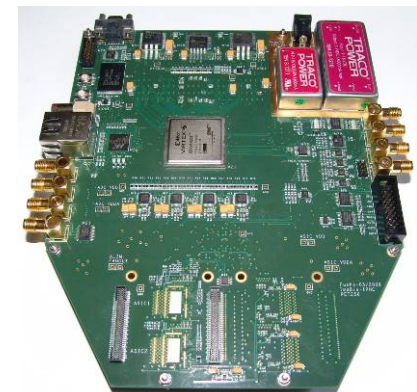
μ TEP: photodétecteur



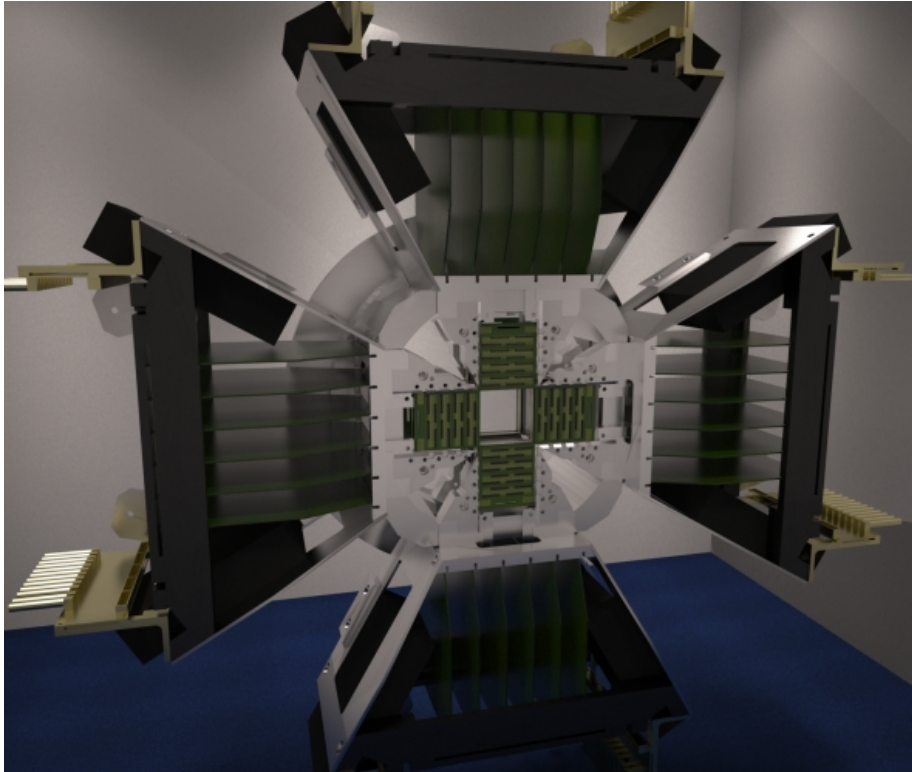
μ TEP: électronique de lecture



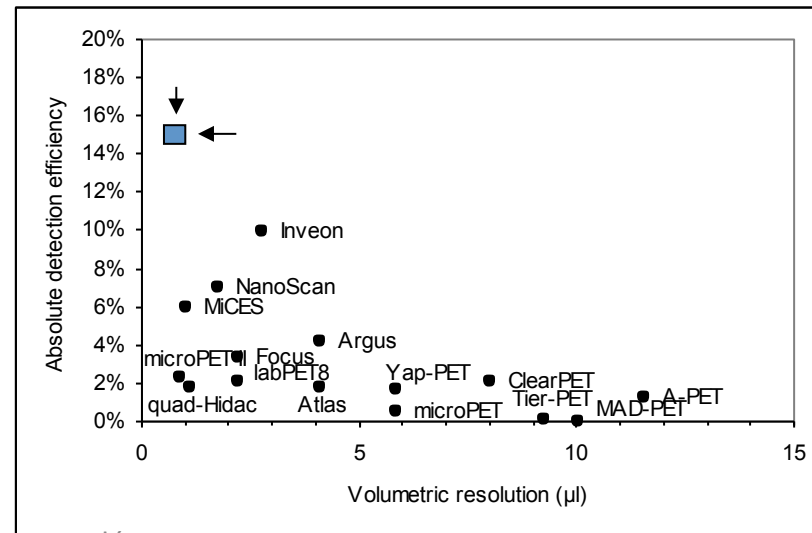
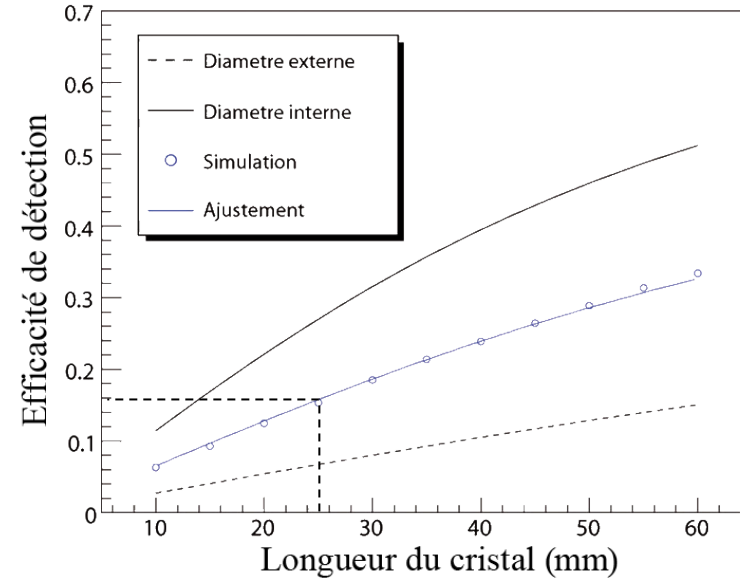
625 ps de pas
d'échantillonnage temporel
Gamme de fonct.: $\sim 0 \rightarrow 104$ pC
Seuil: 500 fC max (5 bits)



μ TEP: résumé

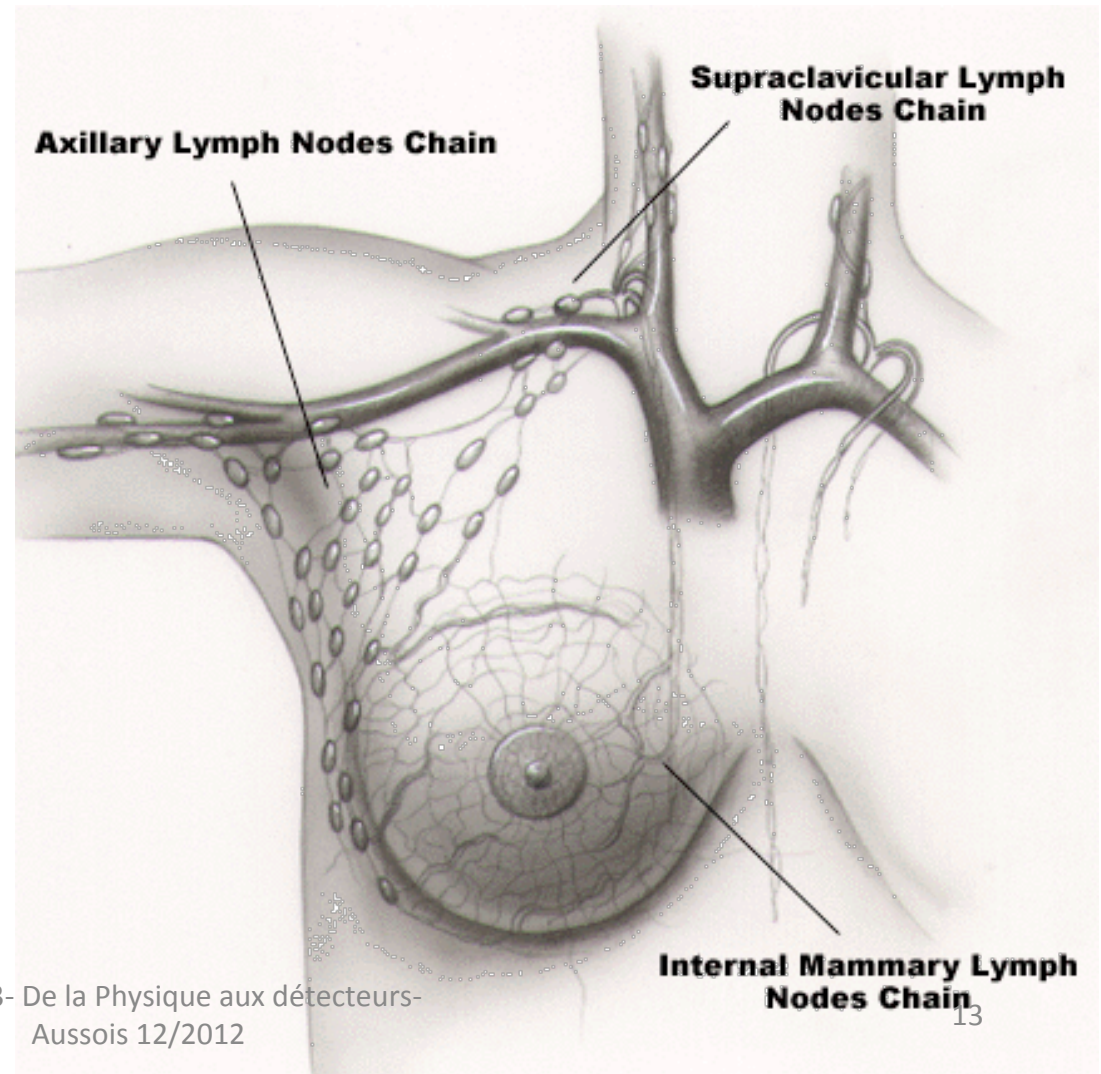


Résolution volumétrique: 1 μ l
 Fenêtre de coïncidence: < 2 ns
 Efficacité de détection: 15 %



La physique dans les applications per-opératoires:

Développement d'une sonde pour la détection des ganglions sentinelles





1- Recherche de la distribution
de la radioactivité

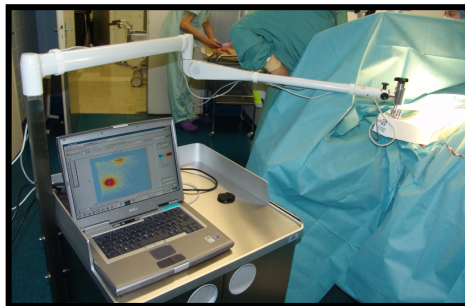
Avant l'intervention

(γ caméra)



2- Localisation des GS
Pendant l'intervention

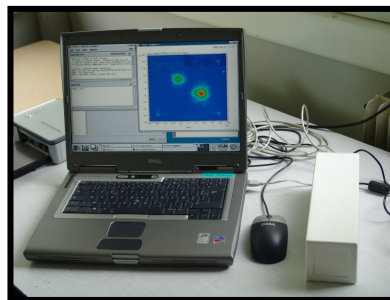
(sonde γ + γ caméra)



3- Vérification de l'extraction de
tous les GS

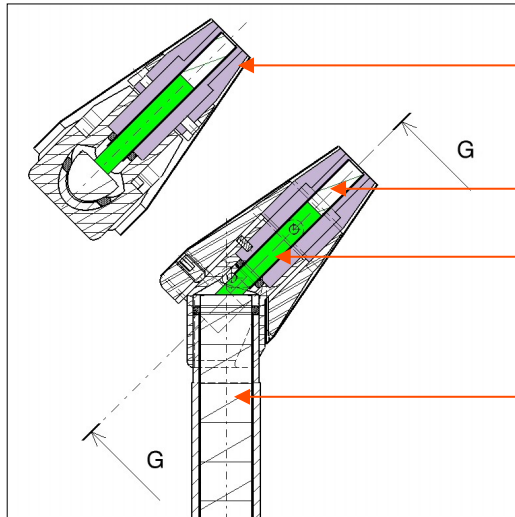
Après l'intervention

(γ caméra)



La Sonde Gamma

Tête de détection

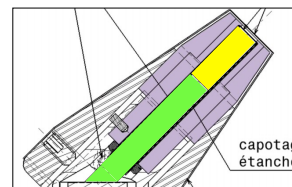


Tête amovible du collimateur en W (3 mm → 10 longueurs d'atténuation @ 140 keV)

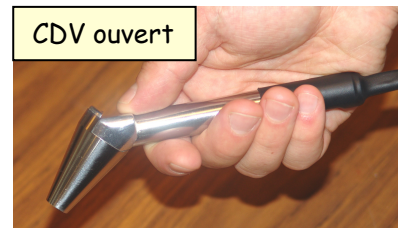
Cristal de YAP:Ce (4mmx12mm) → 87 % @ 140 keV

Guide de lumière (quartz)

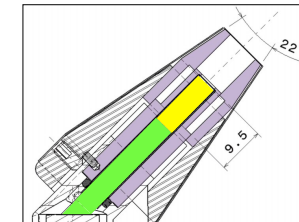
H3164-10 Hamamatsu PMT
+
Electronique dédiée



CDV ouvert



LTMH = 10 mm



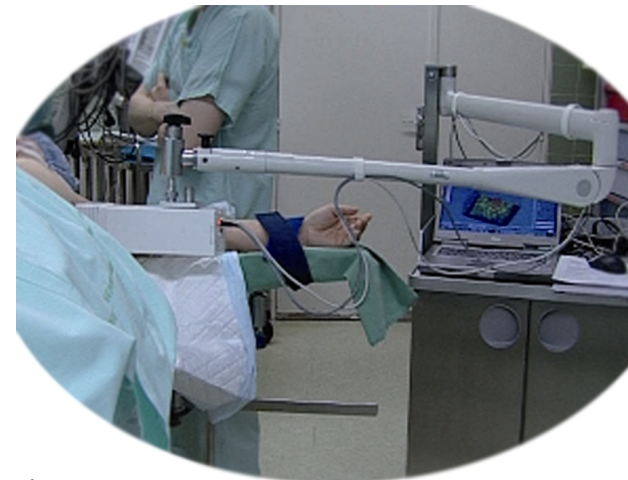
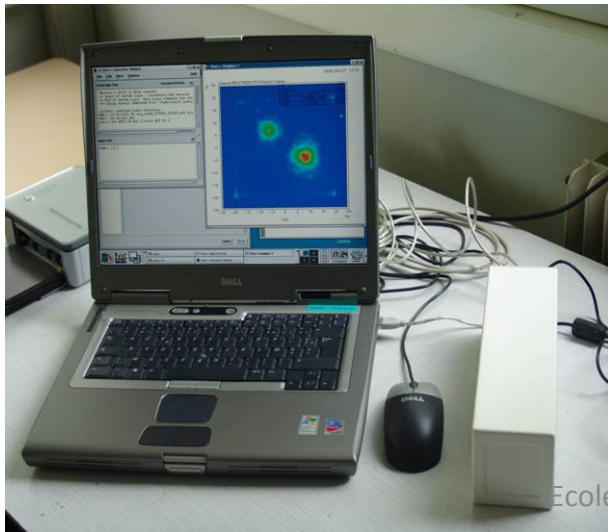
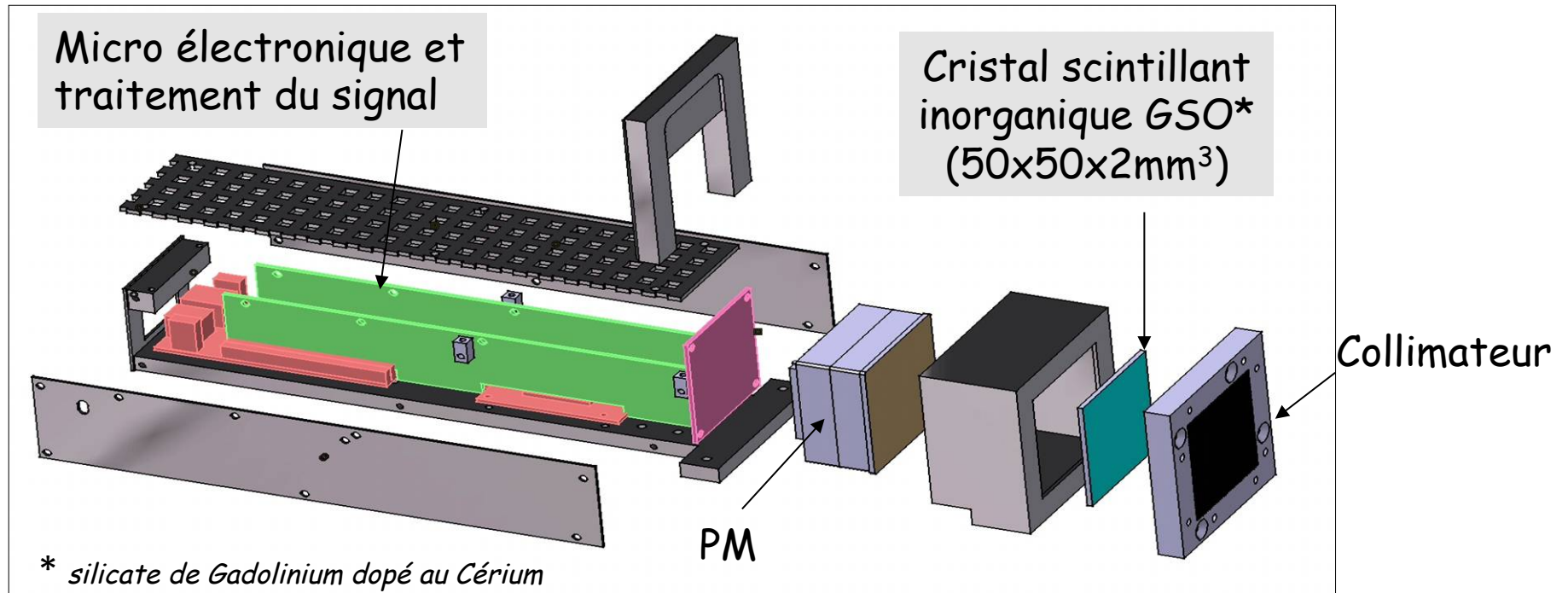
CDV fermé



LTMH = 8,5 mm

(LTMH mesurée sur GS)

Description de la gamma caméra 50x50mm²



Gamma caméra 50x50mm²

Histogramme 2D (pixel de 1x1 mm²) en temps réel

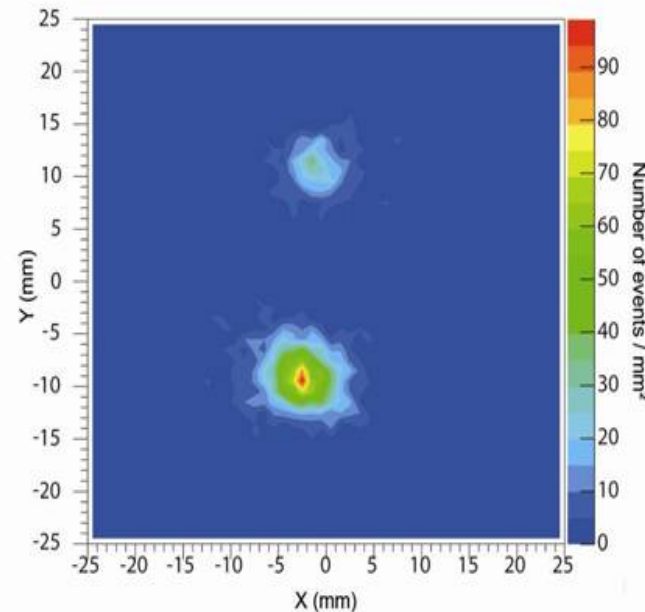
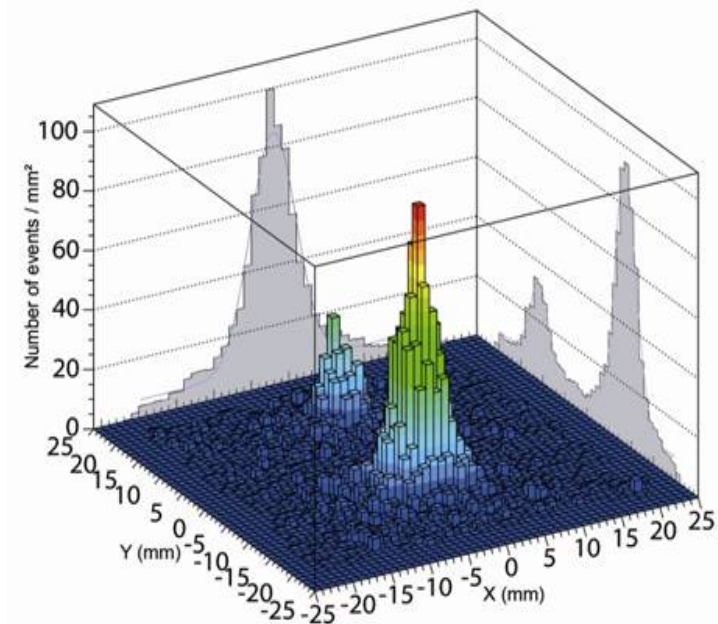


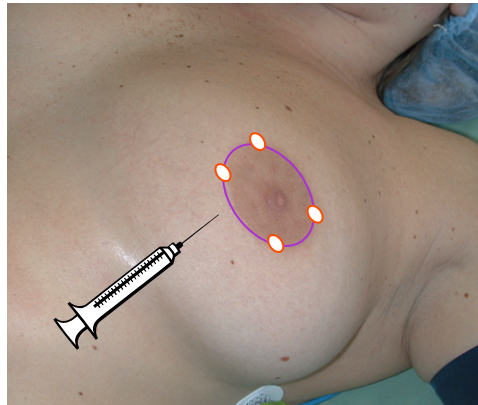
Image de 2 fantômes de ⁵⁷Co (4,3 kBq et 9,8 kBq) localisés en face du collimateur et acquis en 2 minutes

Résolution spatiale : 6,1 mm (à d = 0) Efficacité de détection : $2,19 \pm 0,05$ cps·kBq⁻¹

- 4 images pour couvrir toute l'aire axillaire (Pb des recouvrements d'image)
- 2 minutes par image (8 minutes la procédure)

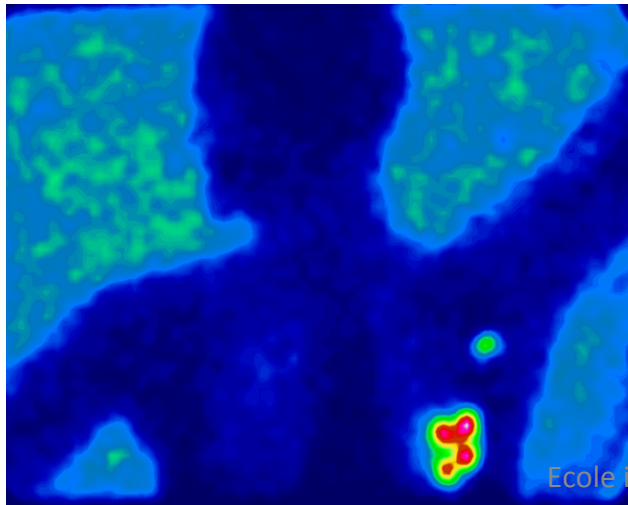
Le protocole clinique

La veille de l'intervention

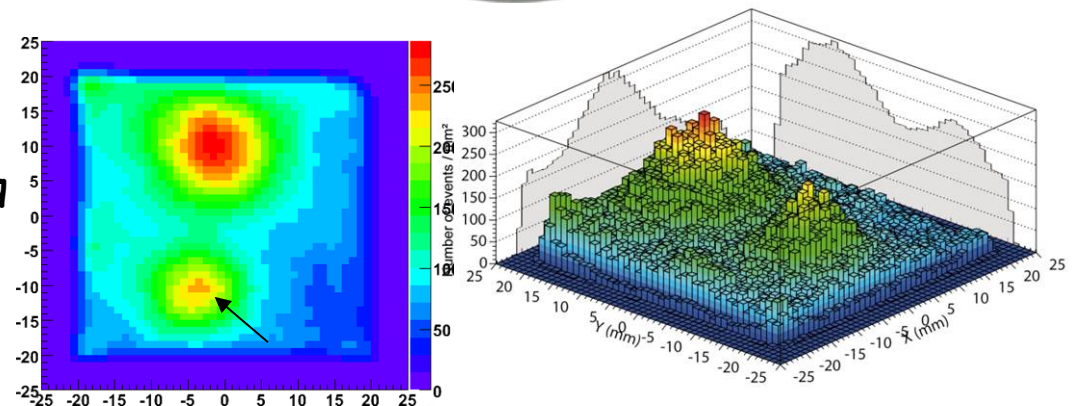


Injection en 4 points périareolaires de 20 MBq de colloïdes marqués au ^{99m}Tc radiomarqué

Image planaire lymphoscintigraphique

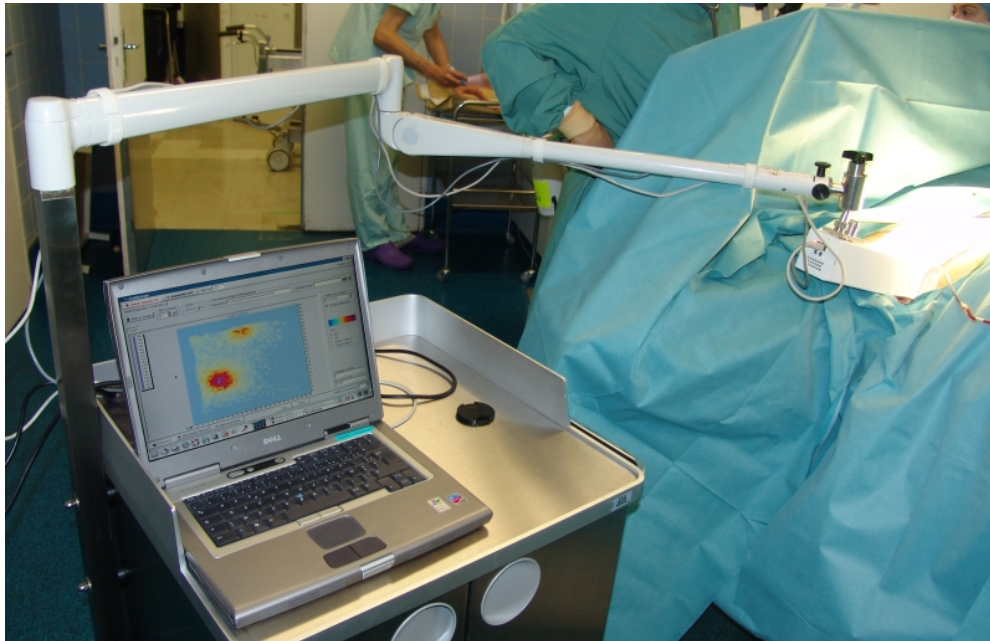


Le jour de l'intervention



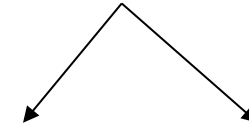
Injection en 4 points périaréolaires de bleu de méthylène

Le protocole clinique (2)



Exérèse des GS
(sonde gamma + bleu)

Examen extemporané



Négatif : pas de CA Positif : CA

Vérification de l'absence
de GS résiduels avant le
réveil (gamma caméra)

Résultats de la procédure avec γ Caméra 50x50mm²

ClinicalTrials.gov Identifïer: NCT00357487

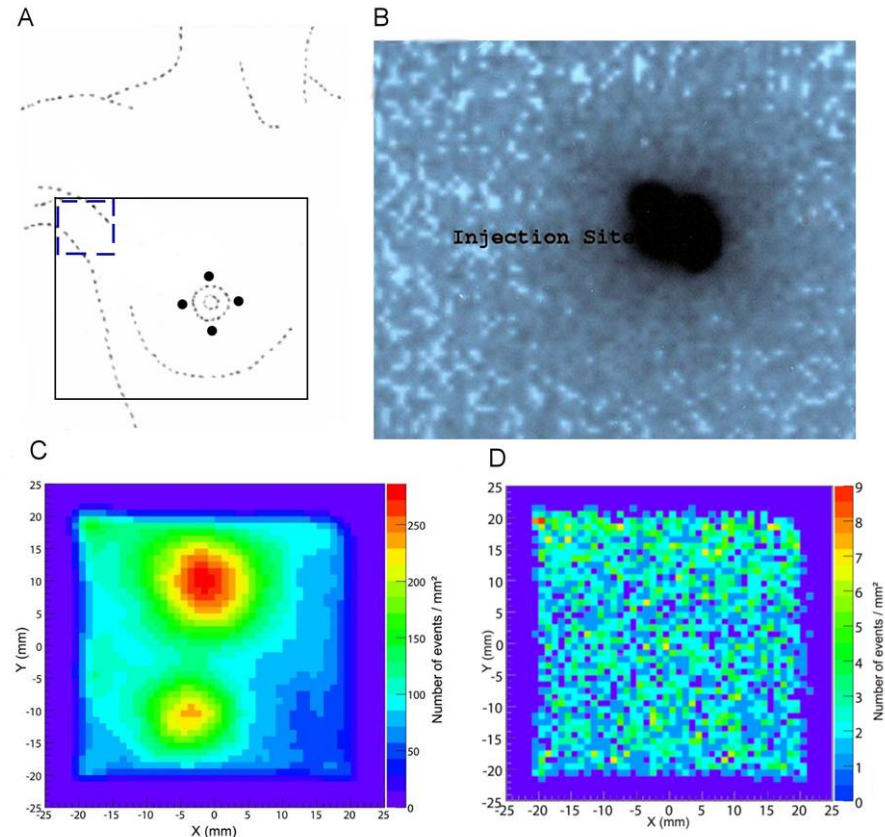
Patientes et caractéristiques des tumeurs

25 patientes avec un cancer du sein infiltrant ou un CCIS

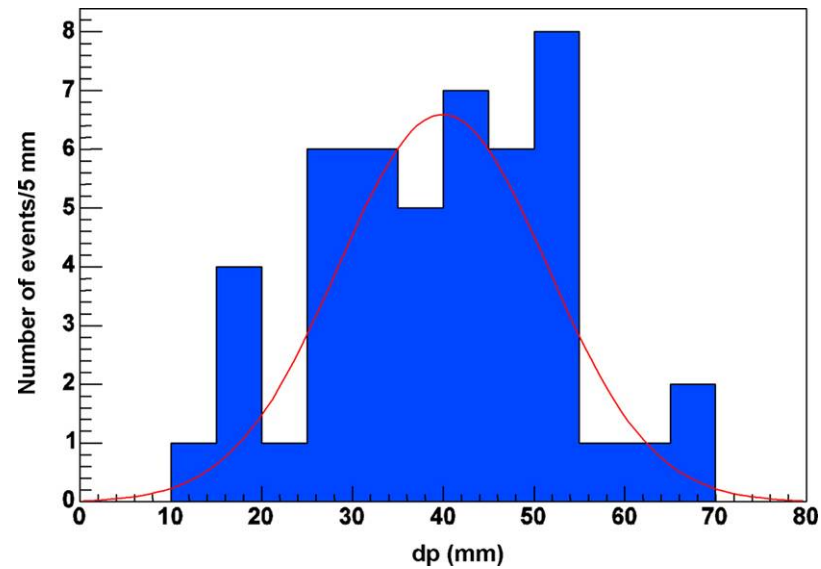
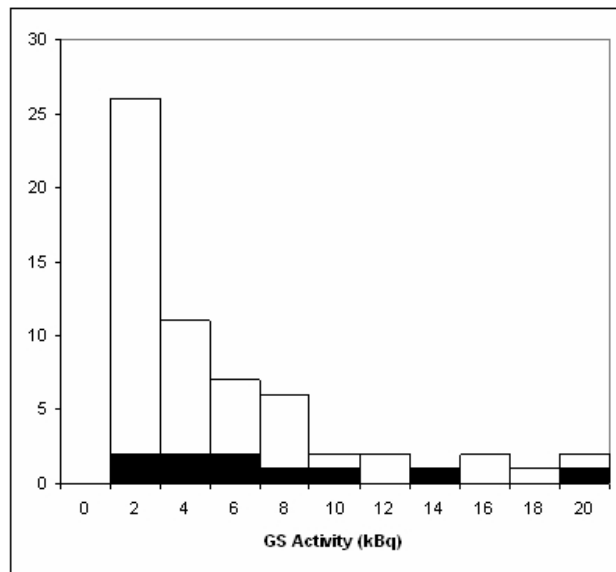
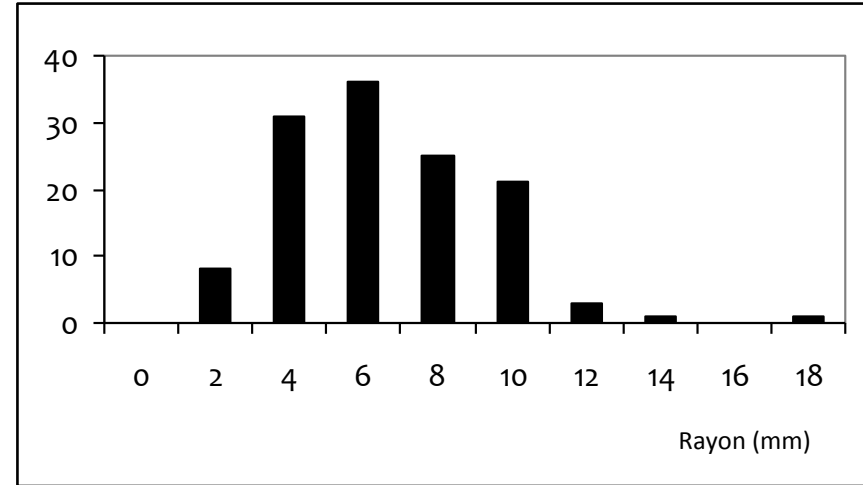
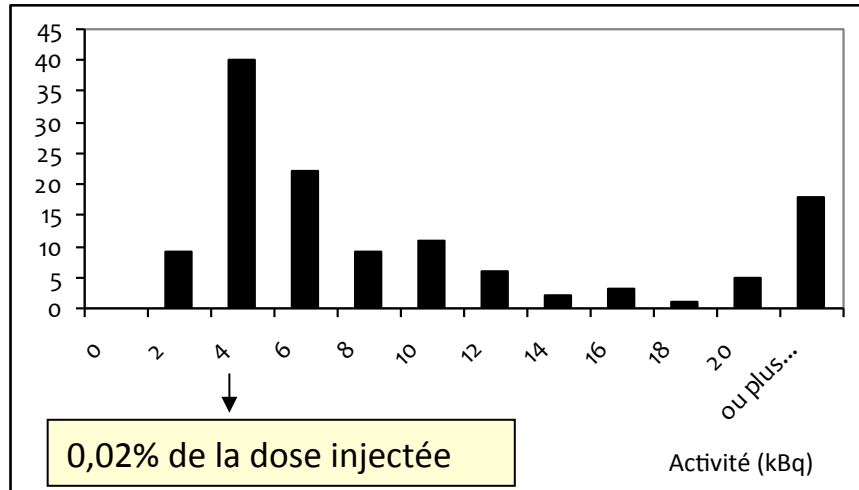
Unilateral	23
Bilateral	2
Traitement de 27 tumeurs	
<i>Traitement conservateur</i>	17 (63%)
<i>Mastectomie</i>	10 (37%)
<i>Curage Axillaire</i>	8 (30%)
Type de tumeur	
<i>Canalaire</i>	17 (63%)
<i>Lobulaire</i>	1 (4%)
<i>Mucineux</i>	2 (7%)
<i>Tubuleux</i>	1 (4%)
<i>CCIS</i>	6 (22%)

Résultats de la procédure avec γ Caméra 50x50mm²

- 24 lymphoscintigraphies positives et 3 non contributives
- Les images pré-opératoires obtenues avec la gamma caméra carolIRes ont toujours retrouvé un ou pl spots radioactifs
- 2,9 (0-8) GS par procédure
- 77 GS : 64 négatifs
 - 11 macrométastases
 - 2 micrométastases

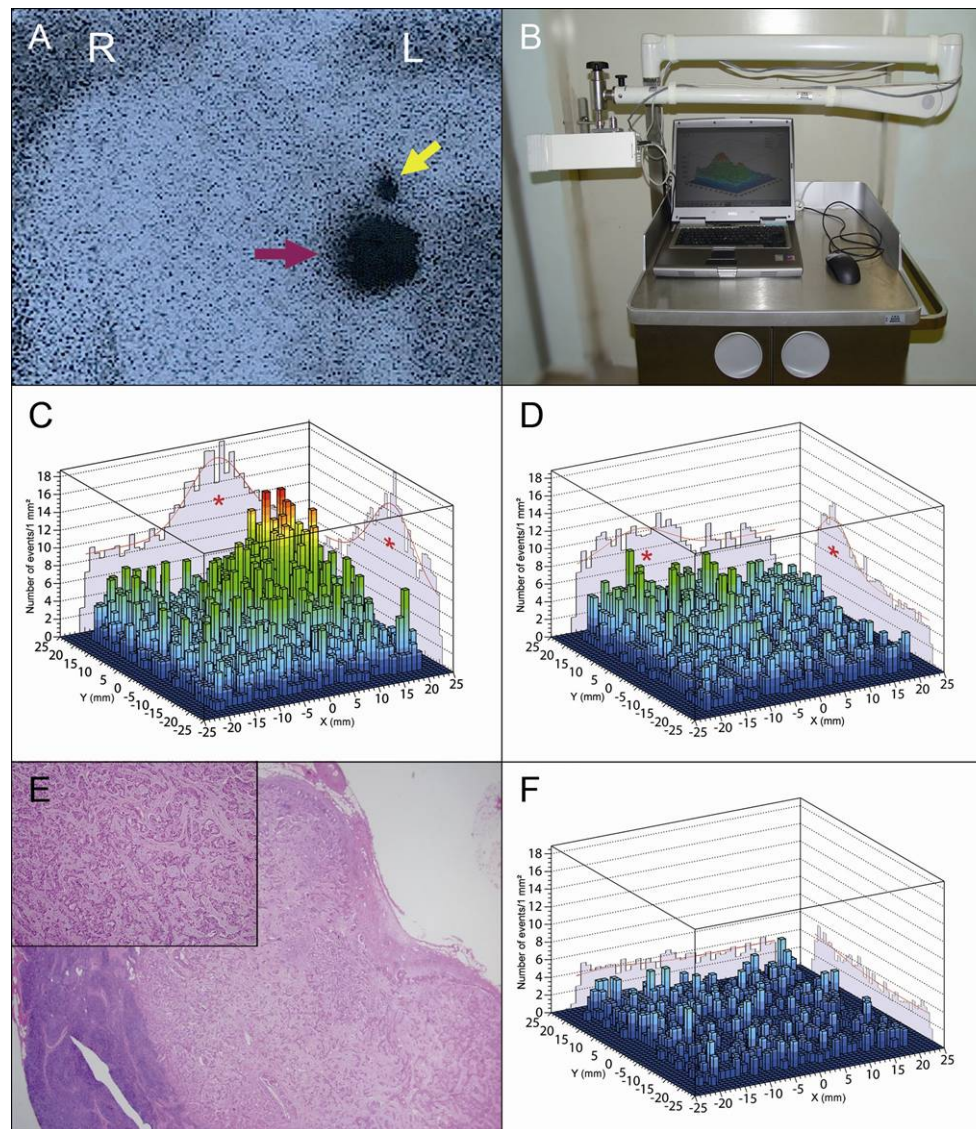


Distribution de la profondeur, activité et taille des GS



Un contrôle post-opératoire positif

- Patiente de 44 ans
- Cancer canalaire infiltrant de 14 mm QSE SG
- Premier GS bleu (9,6 kBq)
- EE négatif
- Contrôle post-opératoire : GS résiduel
- GS bon bleu (0,5 kBq) massivement métastasé



Résultats avec la γ Caméra 100×100mm²

Inclusions : 110 patientes prévues (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00757302)

	Lympho	Gamma caméra	Chirurgie
Identification d'un GS ou d'un groupe sentinelle	46	47	47
Efficacité en terme d'identification	98%	100%	
GS (n)	104 GS	64 groupes de GS	127 GS
Contrôle périopératoire	NA	1 (2%)	

- La gamma caméra a la capacité de localiser très précisément sur un plan anatomique les groupes de GS, sans pouvoir dénombrer de manière précise le nombre de GS constituant le groupe.
- La présence d'un GS résiduel fixant à 4 kBq (cas n°37) témoigne de l'intérêt de la procédure dans le contrôle qualité de la chirurgie (GS non détecté par la sonde ni par le bleu).

Conclusion : les sondes gamma

- La **sensibilité** élevée d'une sonde, autrement dit son seuil de détection, est probablement le paramètre le plus important dans la procédure sentinelle.
 - En effet, nous avons démontré que ce n'est pas toujours dans les ganglions les plus radioactifs que sont situées les cellules cancéreuses
 - GS massivement métastasé : population macrophagique parfois très réduite, et par conséquent l'activité du GS très faible
 - Si la sonde utilisée possède une sensibilité médiocre, les GS faiblement radioactifs peuvent ainsi échapper à leur identification isotopique
- L'utilisation d'une sonde à **pouvoir séparateur élevé** évite l'exérèse inutile de GNS (morbidité post-opératoire liée au nombre de ganglions prélevés)
- L'utilisation d'une **sonde bien blindée** permet la recherche des GS intramammaires qui peuvent être situés dans l'environnement immédiat des points d'injection des radio-colloïdes.

Conclusion : la caméra opératoire

- Efficacité de la lymphoscintigraphie de la veille de l'intervention : environ 90%
- Caméras opératoires permettent de détecter les GS qui se révèlent après le cliché scintigraphique de la veille
- Pour les services de chirurgie éloignés des services de médecine nucléaire, les gamma caméras opératoires peuvent représenter une aide
- Intérêt probable pendant la learning curve
- Les gamma caméras opératoires utiles pour contrôler la qualité de l'exérèse des GS (non détectés en raison de leur faible marquage, situation anatomique particulière, ou masqués par la contribution radioactive des GS extraits)
- L'image réalisée à la fin de l'intervention chirurgicale montrant l'absence de radioactivité résiduelle peut tenir lieu de document de contrôle de qualité
- Quel champ de vue? Chaque système : avantages et inconvénients (50x 50 mm²: plusieurs prises de vue; 100x100 mm²: zones mortes qui détériorent l'image)
- Le futur: caméra plus compacte, ergonomique, avec un meilleur contraste

La hadronthérapie

- Technique de radiothérapie qui consiste à utiliser des hadrons (protons, ions carbone) pour détruire des tumeurs.
- Avantage par rapport à la radiothérapie classique (rayons X):
 1. Une grande précision balistique: les hadrons s'arrêtent au niveau de la tumeur et font moins de dégâts au niveau des tissus sains.
 2. Une plus grande efficacité de traitement de certains cancers (l'interaction des hadrons avec les tumeurs n'étant pas de même nature que l'interaction des rayons X): notion de RBE (radiobiological effect)

La hadronthérapie par ions carbone est actuellement employée dans le cas de patients présentant des tumeurs inopérables et résistantes à la radiothérapie classique. Pour l'instant seulement 5000 patients ont bénéficié de cette technique, essentiellement dans deux centres spécialisés au Japon. Les résultats sont particulièrement prometteurs et on assiste actuellement à une forte expansion de l'hadronthérapie par ions carbone dans le monde. Cependant ces nouveaux développements induisent aussi des besoins de recherche et développement considérables afin de comprendre comment utiliser de façon optimale la hadronthérapie par ions carbone pour différents types de tumeurs. Les chercheurs doivent développer de nouveaux instruments de contrôle du faisceau, de dosimétrie et étudier les interactions du faisceau d'ions carbone avec les tissus sains et les différents types de tumeur afin de calculer avec précision la dose de rayonnement que recevront les patients.

Dosimétrie
Radiothérapie- Hadronthérapie
Radiobiologie

Définition de la dose



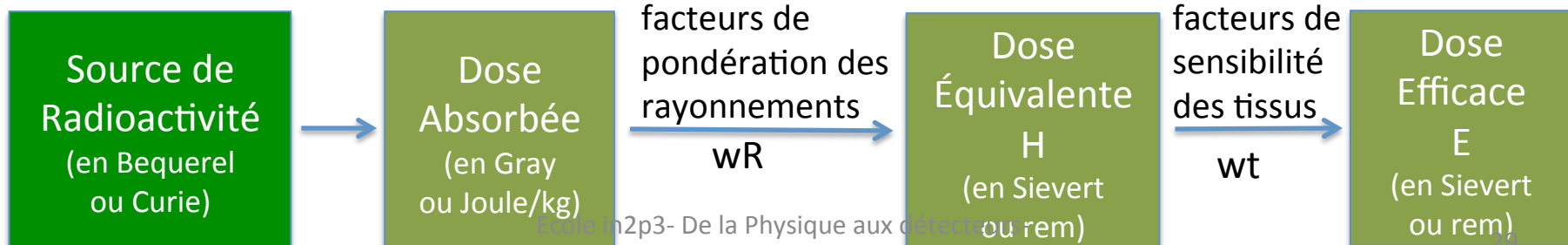
- La dose absorbée D par un organisme est définie comme étant l'énergie (Joules) déposée par unité de masse (Kg).

$$D = dE/dm$$

Dans le système international, l'unité de dose est le gray (Gy):

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg.}$$

- Le Gray est une unité qui ne reflète que l'aspect purement physique de la dose. Quand il s'agit d'évaluer l'effet biologique d'un rayonnement, on parle alors de dose efficace et l'unité utilisée est le Sievert (Sv).



Notion de base

Parcours moyen (au bout duquel la particule est arrêtée) :

$$R = \int_0^{E_0} \frac{dx}{dE} dE$$

Formule de Bethe-Bloch:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{z^2 e^4 n Z}{4\pi \epsilon_0^2 m_e v^2} \left[\ln\left(\frac{2m_e v^2}{I}\right) - \ln\left(1 - \frac{v^2}{c^2}\right) - \frac{v^2}{c^2} \right]$$

où : z est la charge de la particule

e est la charge de l'électron

n est le nombre d'atomes par unité de volume

Z est le numéro atomique du milieu cible

ϵ_0 est la permittivité du milieu

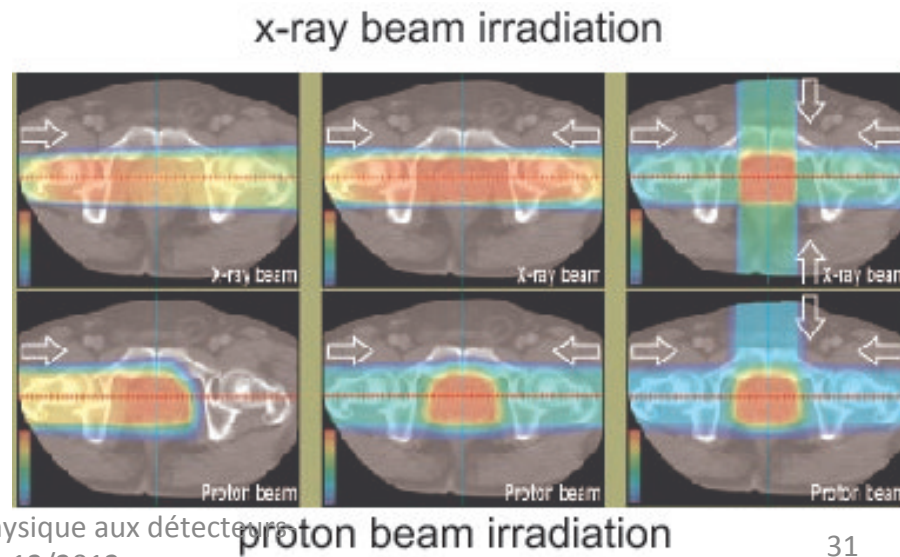
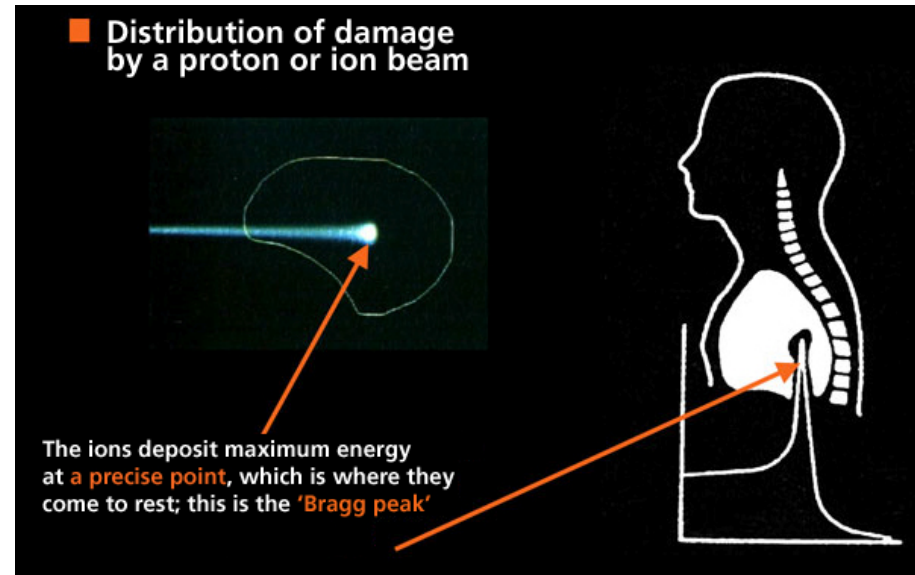
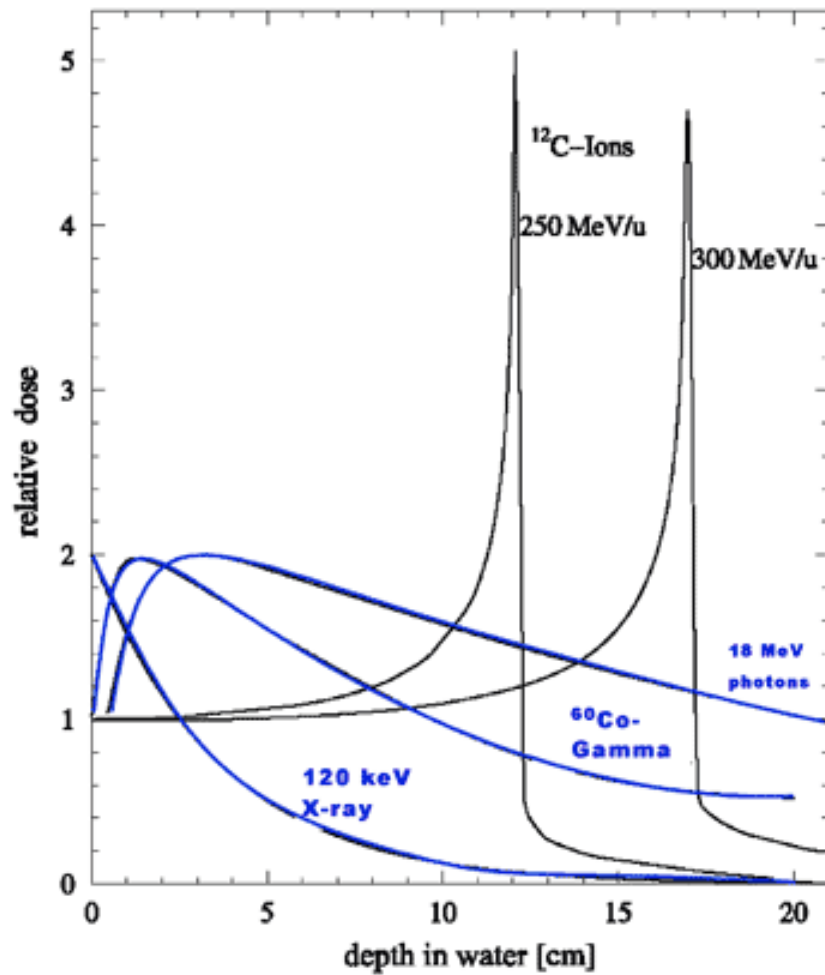
m_e est la masse de l'électron

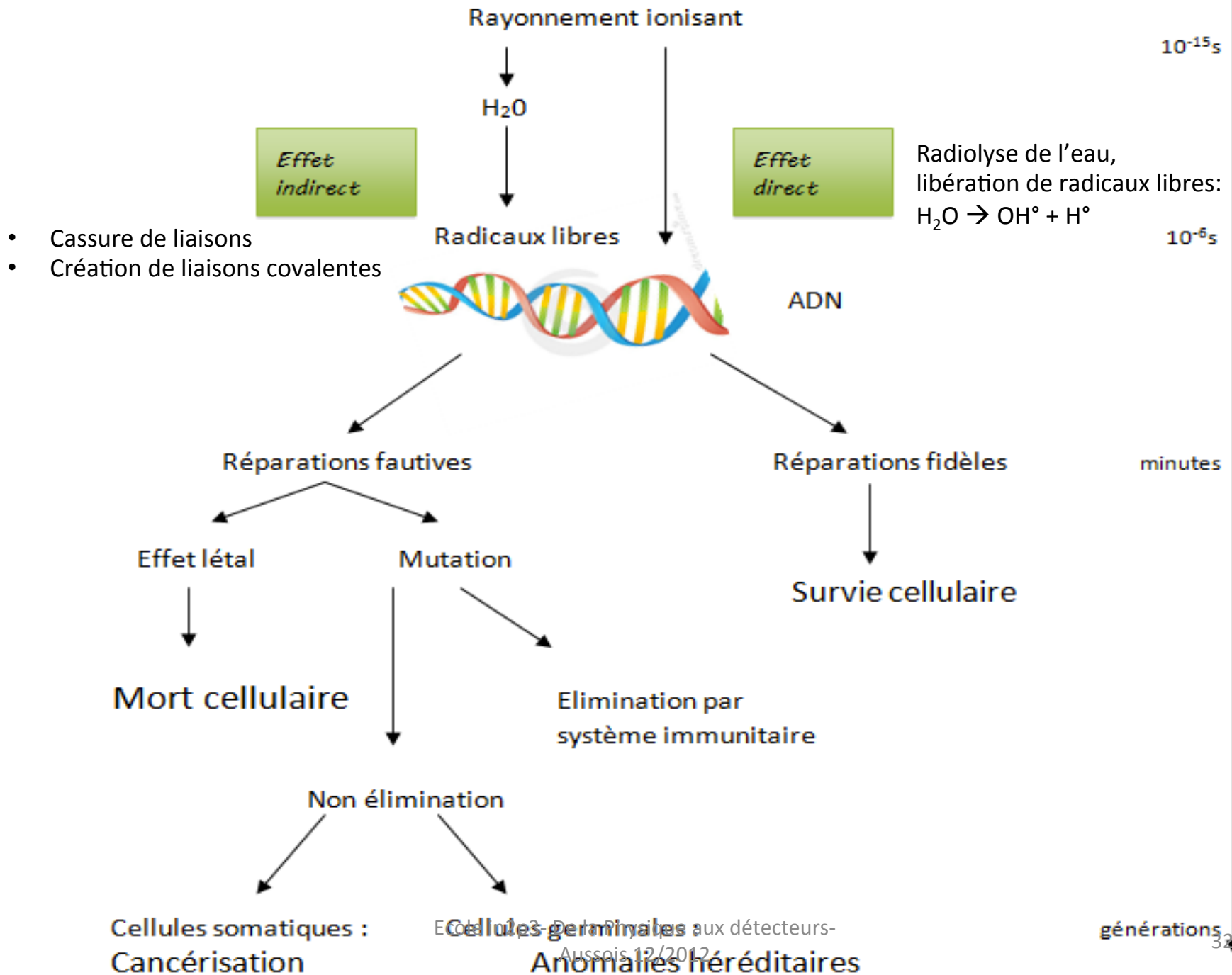
v est la vitesse de la particule

I est le potentiel d'ionisation ou d'excitation qui dépend du milieu

c est la vitesse de la lumière

Le Pic de Bragg





- Cassure de liaisons
- Création de liaisons covalentes

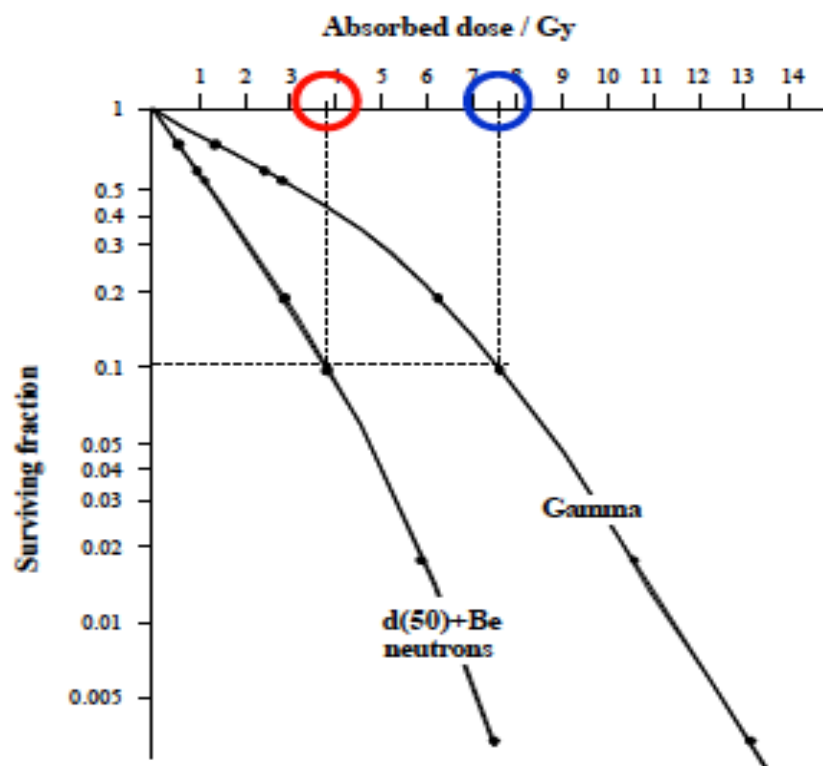
Survie cellulaire

Le taux de survie cellulaire est donnée par l'expression suivante :

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

α/β est grand pour les cellules radiosensibles

α/β est petit pour les cellules radio résistants



Iso-dose

Gamma = 7.5 Gy

Neutrons = 3.8 Gy

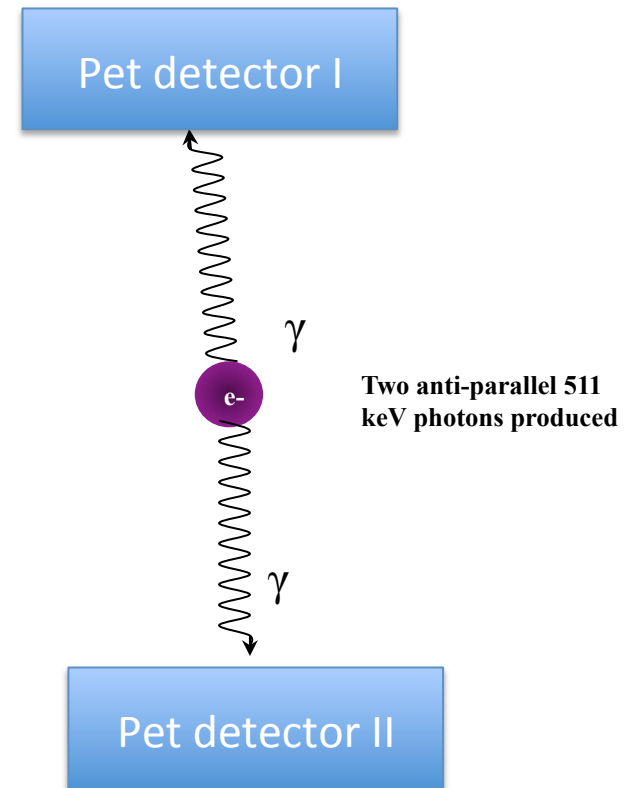
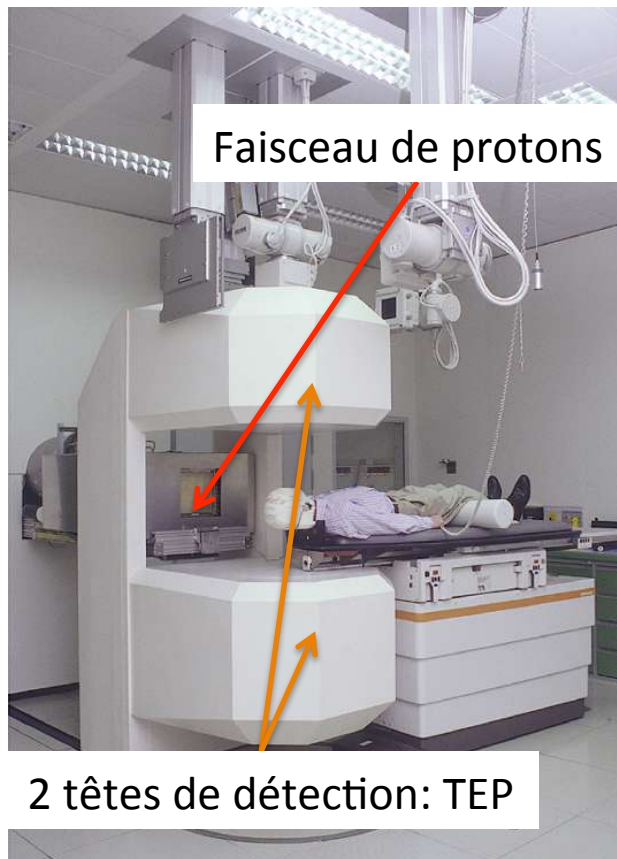
$$RBE = 7.5 / 3.8 = 2$$

Efficacité Biologique Relative

EBR (RBE)

Rapport entre les doses d'un rayonnement de référence et du rayonnement étudié qui induisent le même effet.

Contrôle de dose in situ : inBeam PET

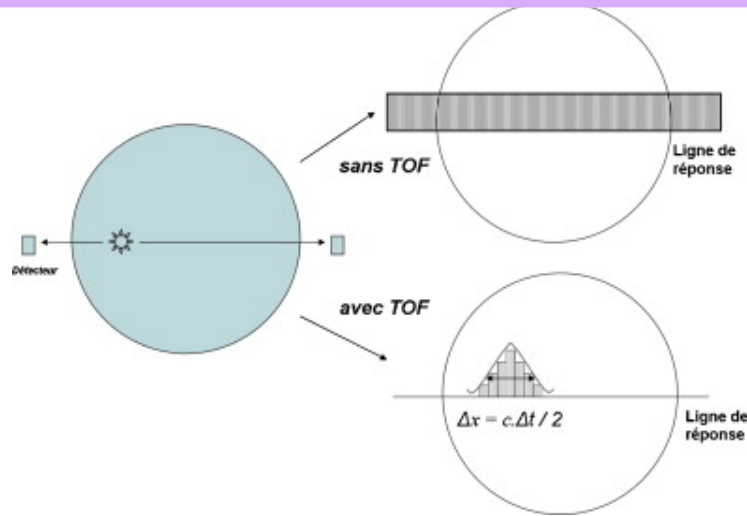


Problèmes du inBeam PET:

1. Faibles périodes 11-C (20 min), 15-O (2min), 10-C (10s)
2. Faibles activités (~10 kBq), (PET clinique ~250 MBq)
3. Acquisition statique (3D ?)

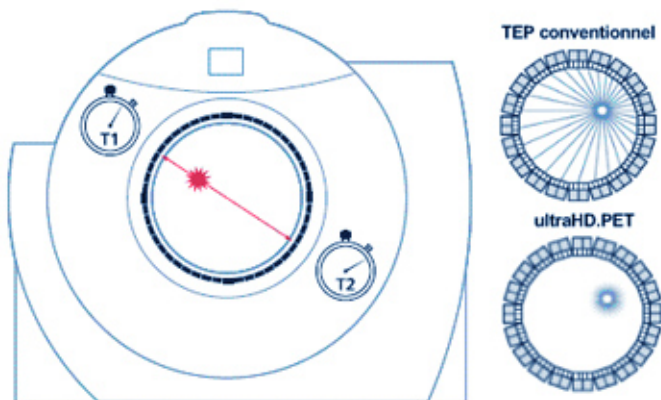
Le temps de vol (Time Of Flight: TOF) améliore le Signal sur Bruit

Optimiser la résolution spatiale: mesure du temps de vol



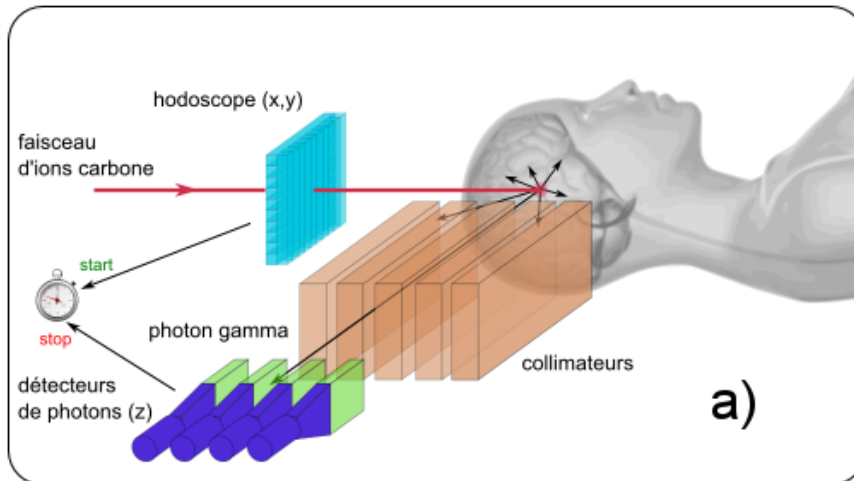
$$\Delta t = \frac{(x + \Delta x)}{c} - \frac{(x - \Delta x)}{c} = \frac{2\Delta x}{c}$$

$$\Delta x = 1,5 \text{ cm} \rightarrow \Delta t = 0,1 \text{ ns}$$

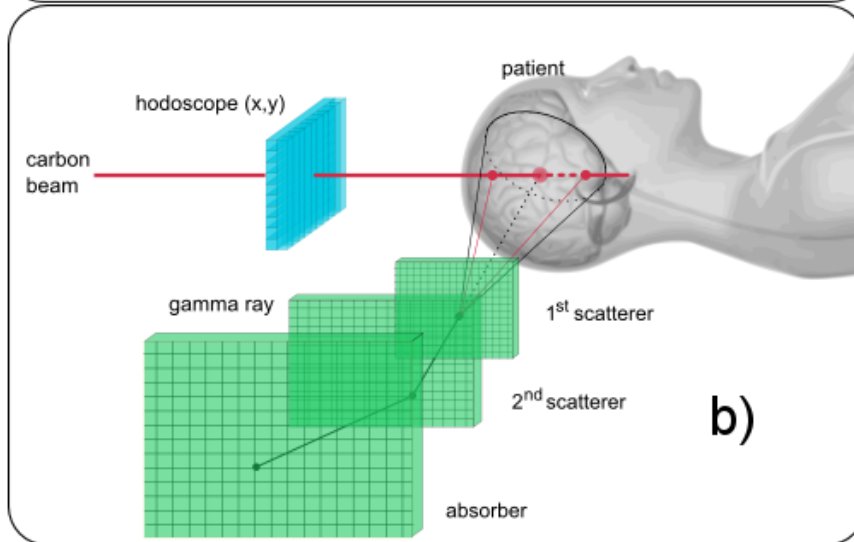


Contrôle de dose in situ : détection des gamma prompts

Utilisation des gammas prompts issus des réactions nucléaires



SPECT Technology



Compton Camera

Projet National gamhadron
Et européen EnVision

Outils de simulation en radiobiologie



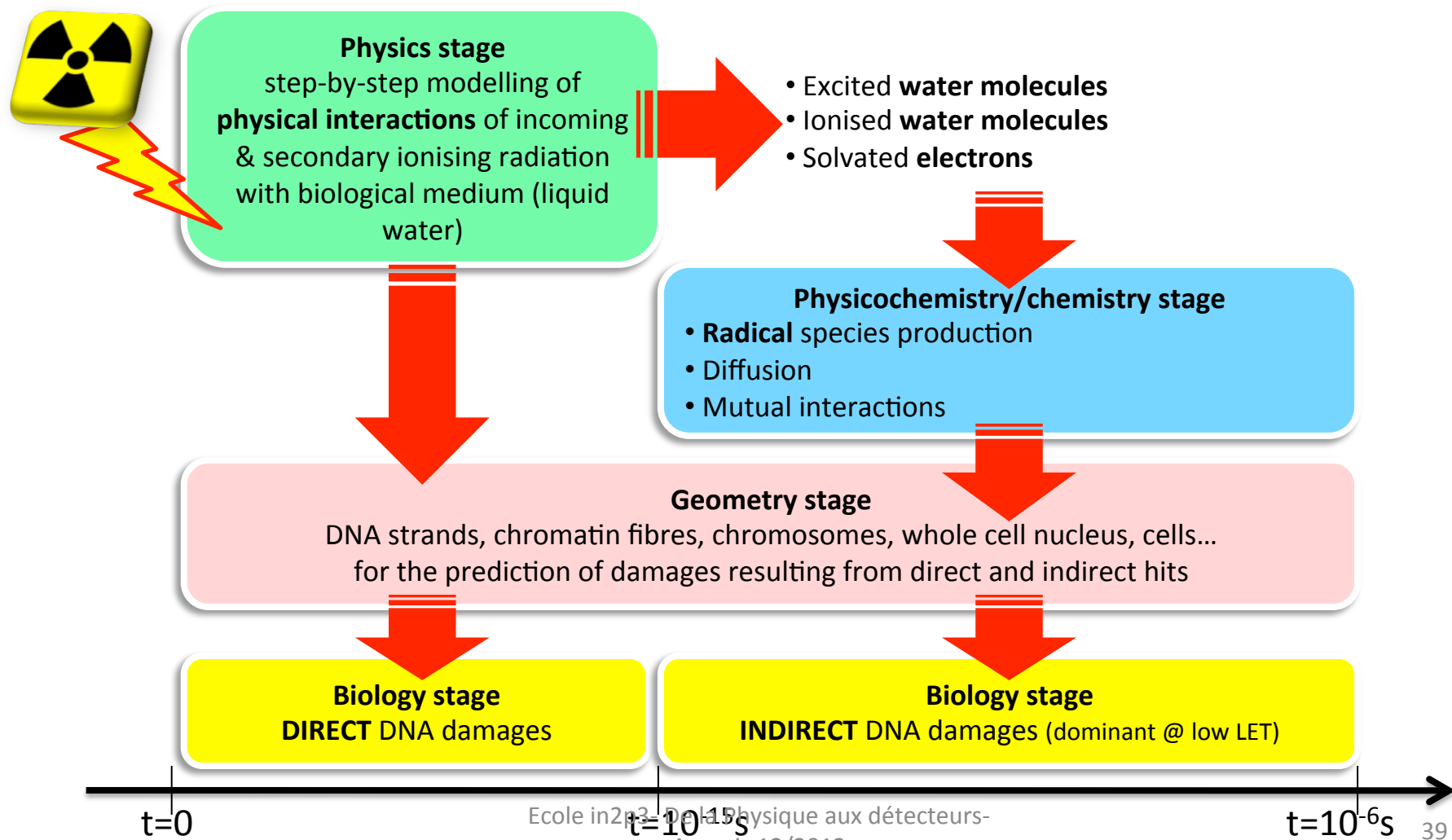
Geant4 - DNA

- Initiated in 2001 by Dr Petteri Nieminen at the [European Space Agency/ESTEC](#)
- Main objective: to **extend the general purpose Geant4 Monte Carlo toolkit** for the simulation of interactions of radiation with biological systems at the cellular and DNA level in order to predict **early DNA damages** (for eg. up to **1 microsecond** after irradiation, for now) in the context of manned space exploration missions
- Providing an **open source access** to the scientific community that can be **easily upgraded & improved**
- First prototypes of physics models were added to Geant4 in 2007
- Currently an on-going interdisciplinary activity of the Geant4 collaboration « low energy electromagnetic physics » working group
 - Coordinated by CNRS/IN2P3 since 2008
- A **full independent sub-category** of the electromagnetic category of Geant4
 - [\\$G4INSTALL/source/processes/electromagnetic/dna](#)

A yellow banner with the text "Geant4 9.5" written in black, tilted at an angle.

38

How can Geant4-DNA model radiation biology ?



Contribution of indirect effects

Survival / Dose with different DMSO concentrations

dimethylsulfoxide

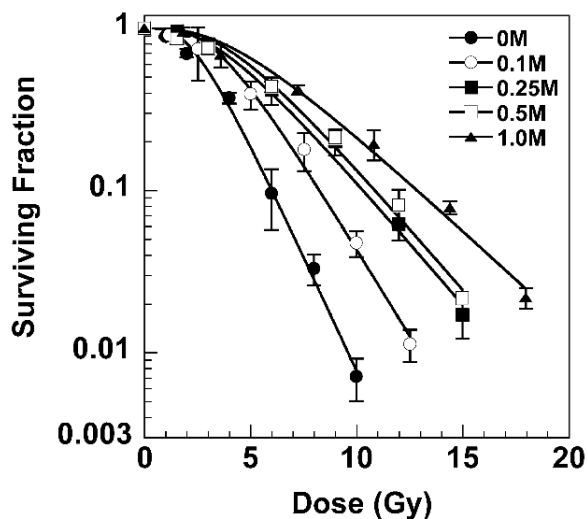


FIG. 1. X-ray survival of V79 cells in the presence of DMSO. Error bars represent the standard deviations ($n = 2-3$). These curves were fitted by the single-hit multitarget equation as described in the Materials and Methods.

Contribution of indirect effects VS LET

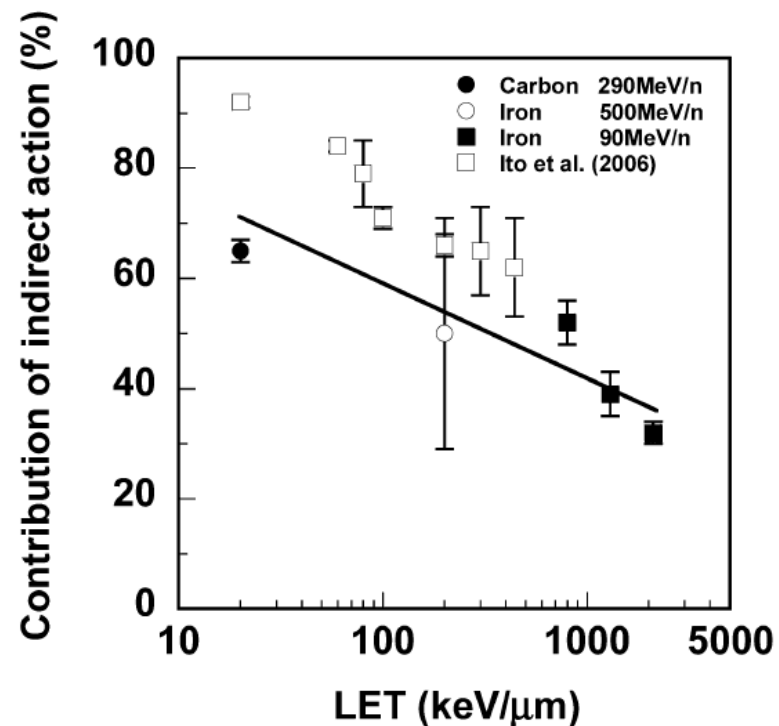


FIG. 4. LET dependence of the contribution of indirect action in cell killing. The error bars are standard errors for a protectable fraction calculated from a regression line. Data from Ito *et al.* for HL-60 cells (6) are plotted in the figure.

Contributions of Direct and Indirect Actions in Cell Killing by High-LET Radiations, Hirayama *et al.*, 2009

Monte Carlo simulation of energy-deposit clustering for ions of the same LET in liquid water

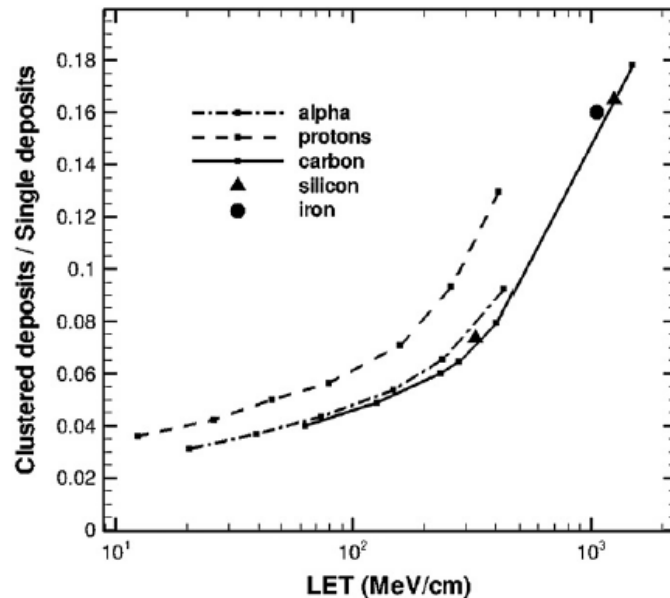


Figure 2. Ratio of clustered and single energy depositions, obtained using the clustering procedure described in Francis *et al* (2011b) versus incident ions LET for protons, alpha particles, carbon, silicon and iron ions.

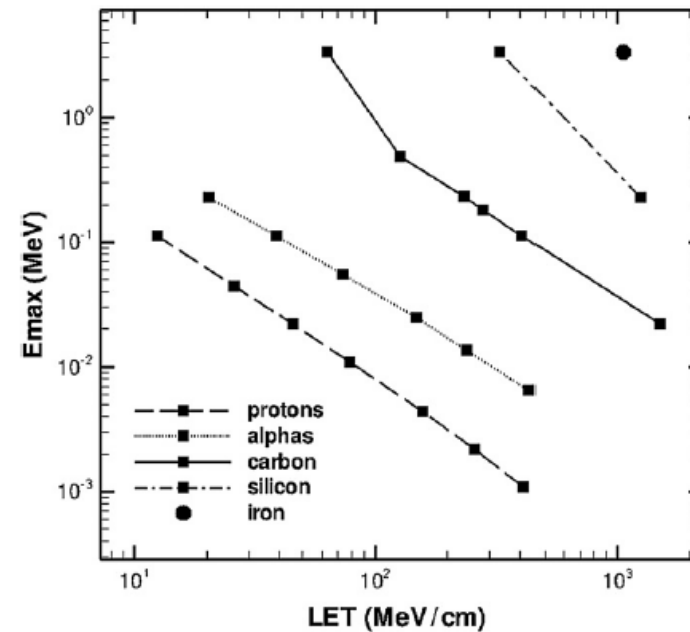


Figure 3. Maximum energy that can be transferred to secondary electrons per collision, for different ions as a function of their LET.

Dépôt radiale d'énergie

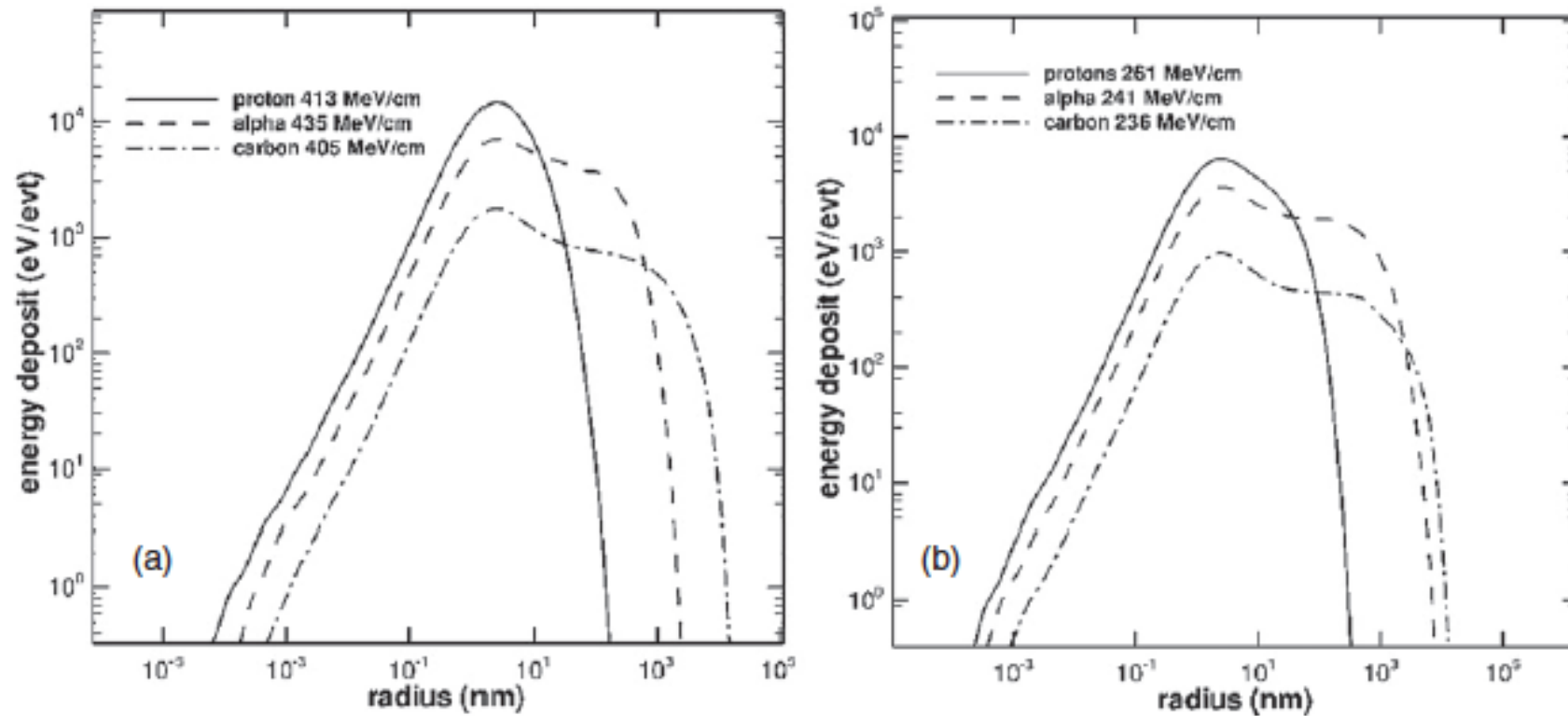
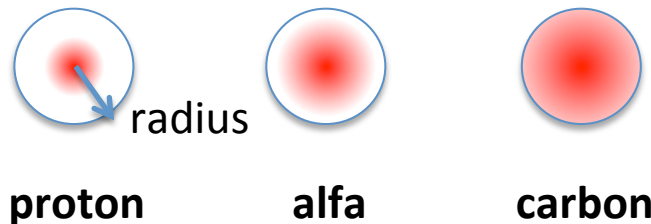


Figure 4. Radial energy deposit for protons, alpha particles and carbon ions per event with $\sim 418 \text{ MeV cm}^{-1}$ (a) and $\sim 246 \text{ MeV cm}^{-1}$ (b) mean LET value.



proton alfa carbon

Distribution linéique d'énergie

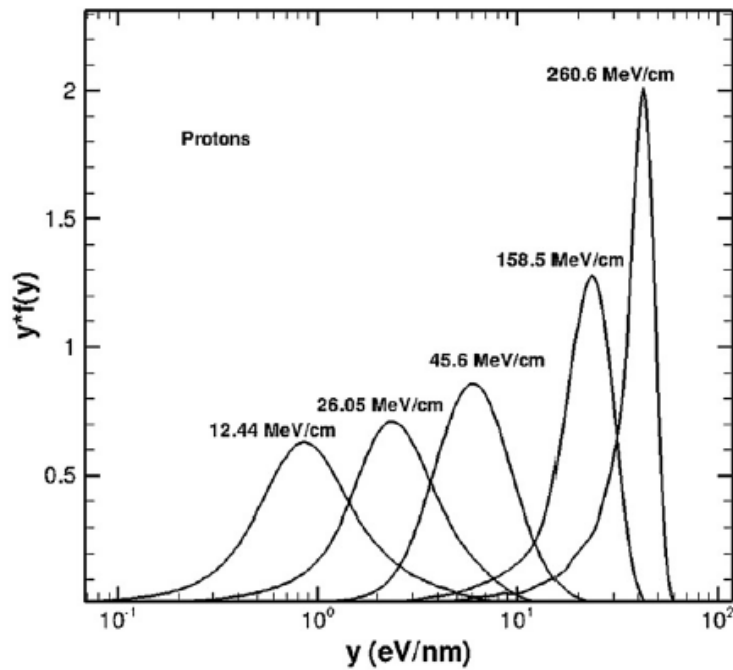


Figure 5. Protons lineal energy distributions for different LET values. The measurement volume is a sphere of 1 μ m diameter. The LET values for each spectrum are mentioned on the plot.

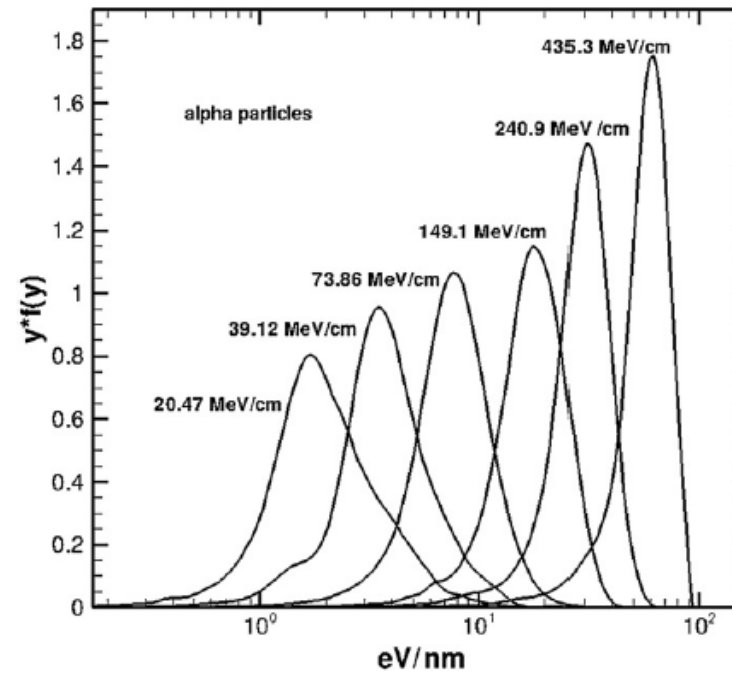


Figure 6. Alpha particles lineal energies in 1 μ m diameter sphere. Primary particles' LET are displayed on the plot.

$$RBE_{\text{proton}} > (RBE_{\text{carbon}}, RBE_{\text{alpha}})$$

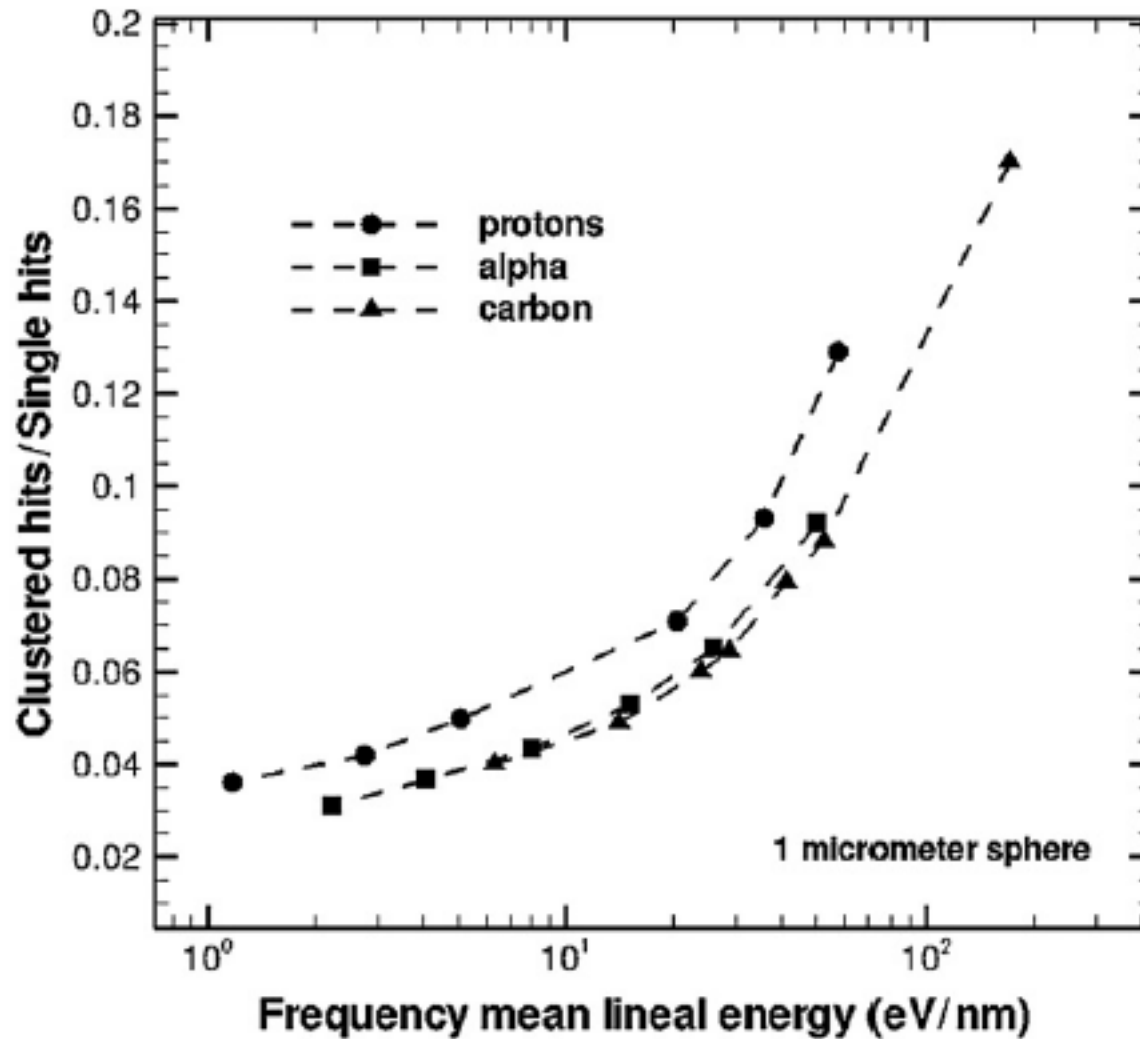


Figure 8. Ratio of clustered and single energy depositions for protons, alpha particles and carbon ions obtained using the clustering procedure described in Francis *et al* (2011b) versus the corresponding frequency mean lineal energies in a spherical target of 1 μm diameter.