

La Tomographie par Emission de Positons ou TEP-scanner

Pr Denis AGOSTINI
MD-DSc

CHU Côte de Nacre
Caen

DIU
Rennes 2009



INDICATIONS DU TEP-SCAN

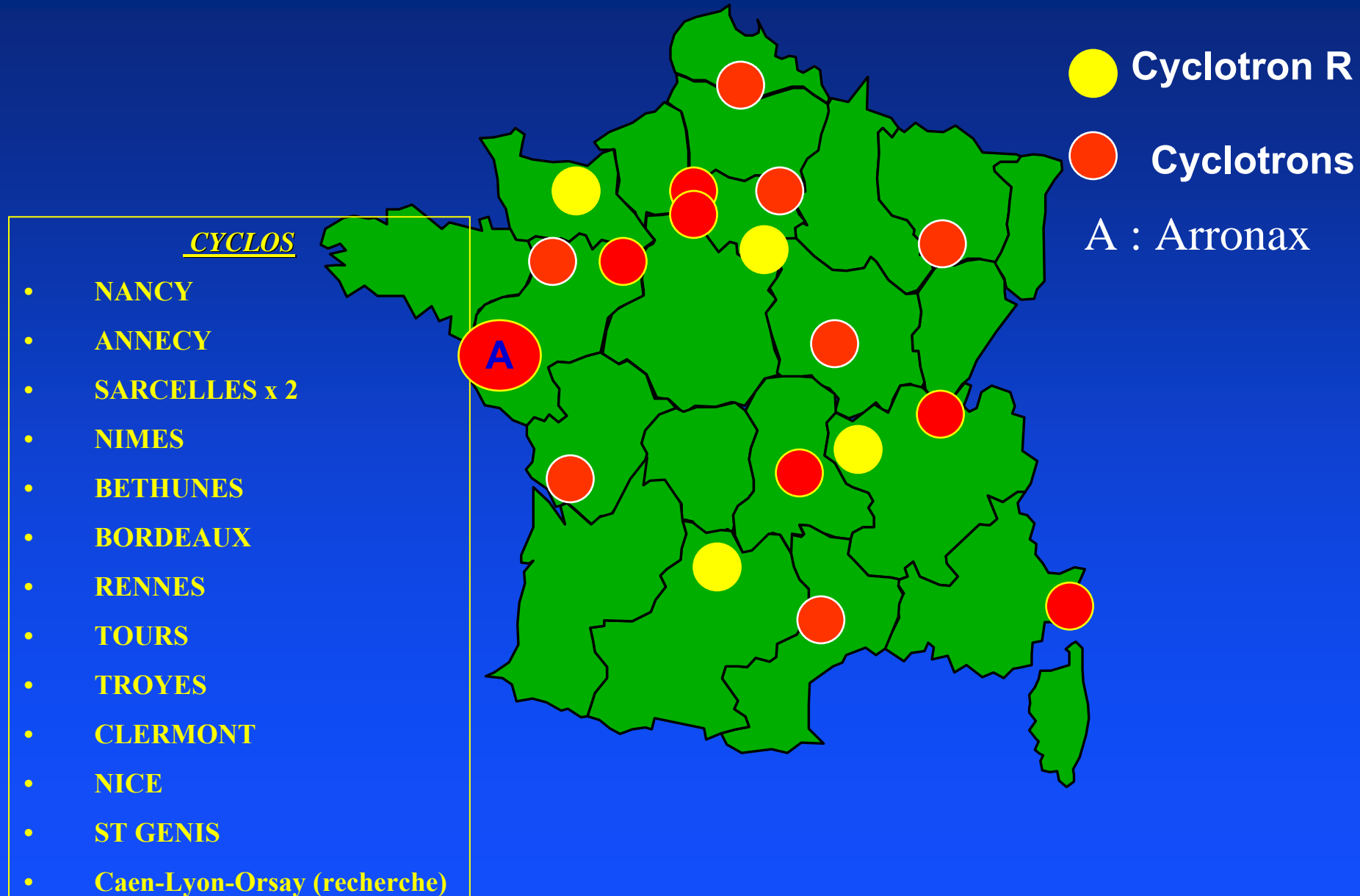
En France, les indications du TEP-SCAN au 18F-FDG ayant l'AMM sont :

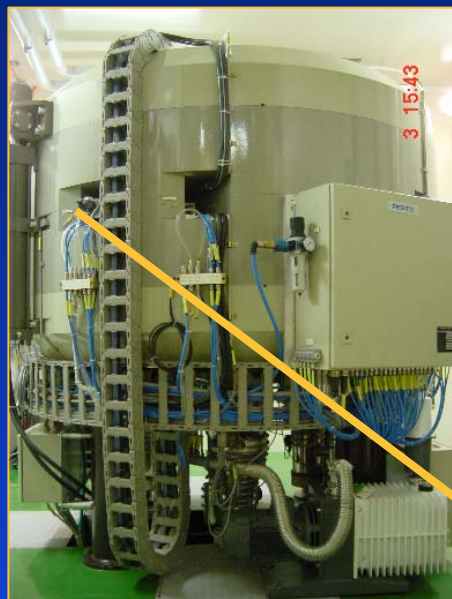
- Oncologie
- Neurologie : Épilepsie
- Cardiologie : viabilité myocardique après infarctus
- mais
- remboursées par la SECU :
- Oncologie
- Épilepsie

Plan

1. Radiopharmaceutiques
2. Principes physiques du TEP-scan
3. TEP-Scan et ^{18}F -FDG
4. TEP et oncologie
 1. Diagnostic
 2. Thérapeutique
 3. TEP et radiothérapie
5. Conclusions

Cyclotrons FRANCE





Préparation par radiosynthèse avec $[^{11}\text{C}, ^{18}\text{F}, ^{13}\text{N}, ^{15}\text{O}]$

Production d'isotopes $[^{11}\text{C}, ^{18}\text{F}, ^{13}\text{N}, ^{15}\text{O}]$



Filtration stérilisante
Échantillonnage
Préparation dose



Contrôle qualité
Libération paramétrique
Libération de lot par pt

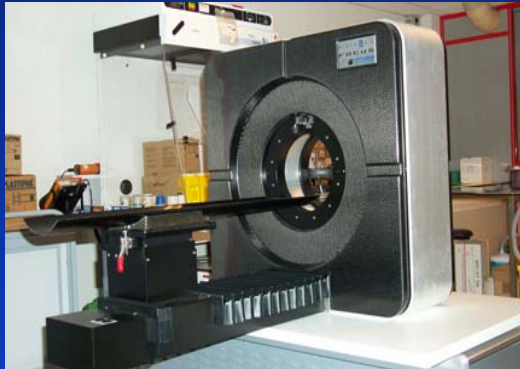




Caméras TEMP et TEP

La TEP au SHFJ

Petit animal



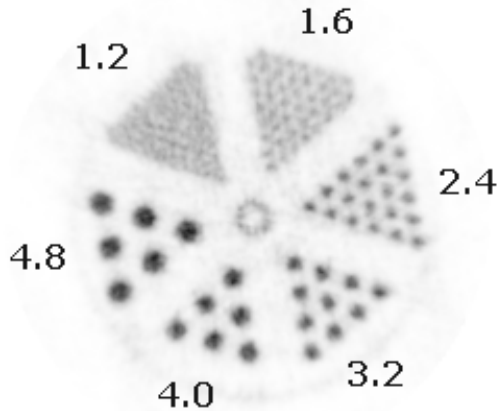
Cerveau



Corps entier



microPET Focus



HRRT



HR+



Résolution spatiale

1.6 mm

2.5 mm

6 mm

Champs

7.6cm

25.2cm

15.5cm

Sensibilité

3.5%

6%

4.5%

PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

Qu'est ce que **LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES** ?

= médicaments **contenant des radionucléides** (isotopes radioactifs),
émetteurs de rayonnements ionisants,
dont l'énergie et le pouvoir de pénétration permettent



soit de suivre le devenir
du médicament administré
dans l'organisme (traceur)
et d'étudier la morphologie
d'un organe ou tissu et
surtout sa fonctionnalité
par comptage externe
de la radioactivité
(à l'aide d'une caméra)

**utilisation
diagnostique**



soit d'irradier
spécifiquement certains
tissus ou organes

**utilisation
thérapeutique**

PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

SPÉCIALITÉS PRÊTES À L'EMPLOI

➤ Fabrication industrielle possible

Thallium 201 (^{201}Tl) chlorure

Gallium 67 (^{67}Ga) citrate

Iode ^{123}I iodure de sodium

lobenguane- ^{123}I

loflupane- ^{123}I

^{18}F Fludésoxyglucose (^{18}FDG)

Iode 131 ^{131}I iodure de sodium

Samarium 153 lexidronam

Strontium 89 chlorure

Radio-nucléides	Période physique
^{201}Tl	3,04 j
^{67}Ga	3,26 j
^{123}I	13,3 h
^{18}F	110 min
^{153}Sm	1,95 j
^{131}I	8,02 j
^{89}Sr	50,5 j

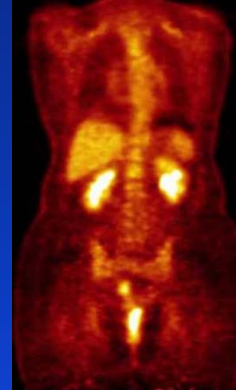
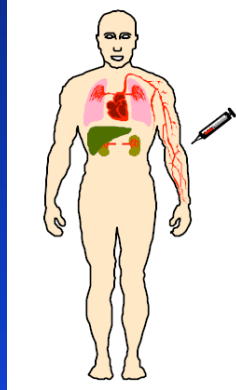
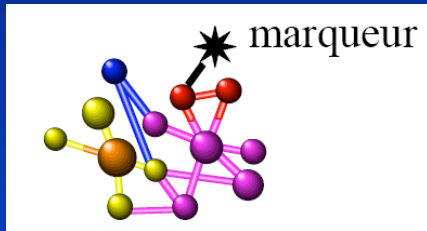
Plan

1. Notion de radiopharmaceutiques TEP
2. Principes physiques et images TEP-scan
3. TEP-Scan au ^{18}F -FDG
4. TEP et oncologie
 1. Diagnostic
 2. Thérapeutique
 3. TEP et radiothérapie
5. Conclusions

TEP: imagerie fonctionnelle au 18F-FDG

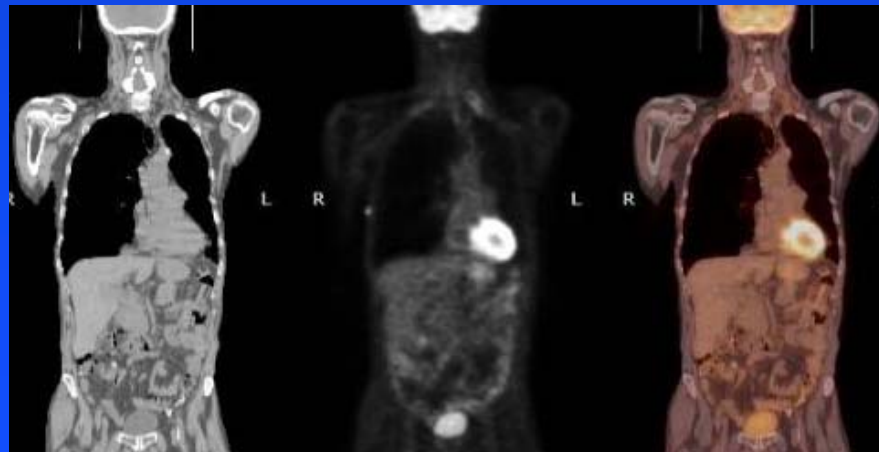
Examen d'imagerie consistant à injecter un radiopharmaceutique par voie IV, pour étudier le fonctionnement des organes

Les radiotraceurs utilisés en TEP sont tous des émetteurs de positon



Système hybride TEP-TDM

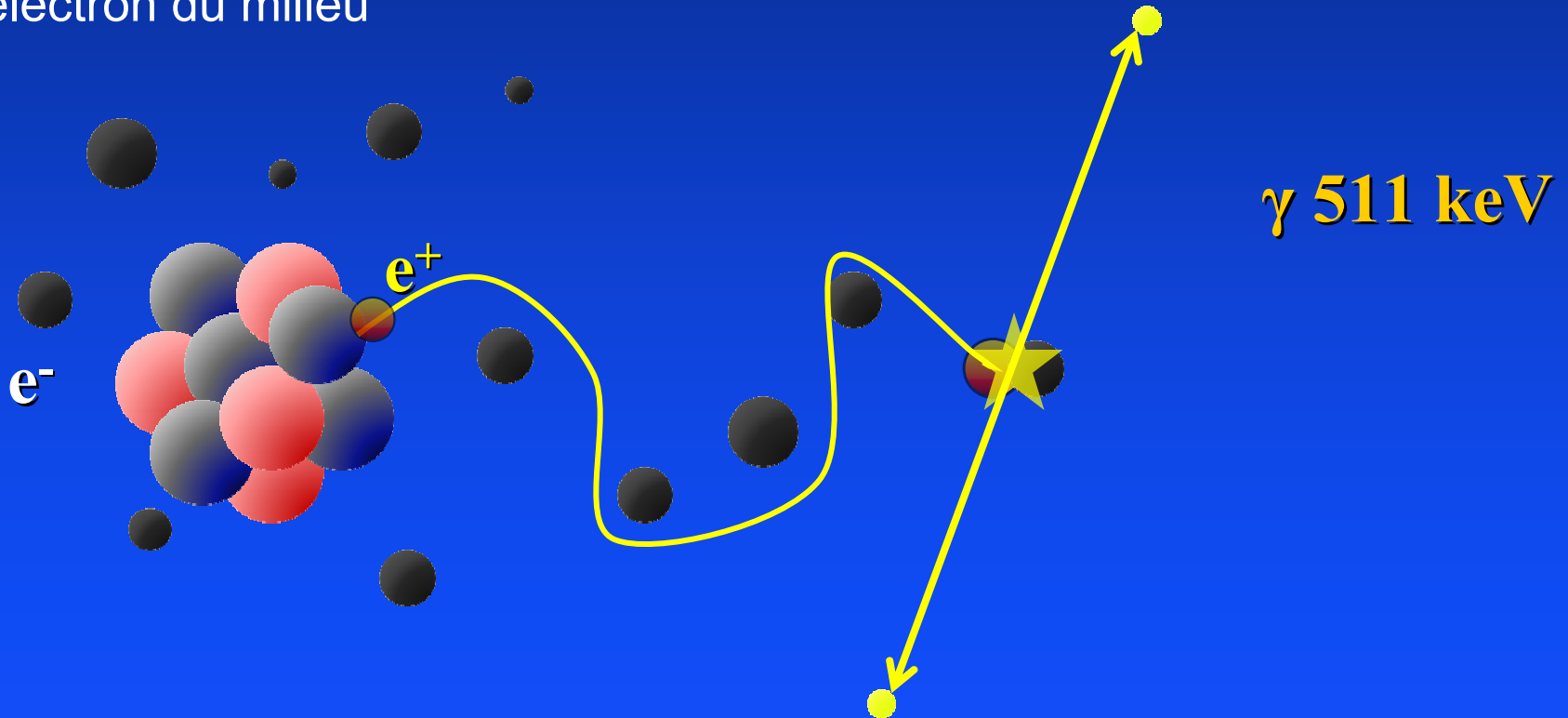
Système couplant une caméra TEP à un scanner. Le scanner permet de fournir des informations anatomiques aux données fonctionnelles fournies par la TEP



Désintégration β^+ : proton \rightarrow neutron avec émission d'un positon

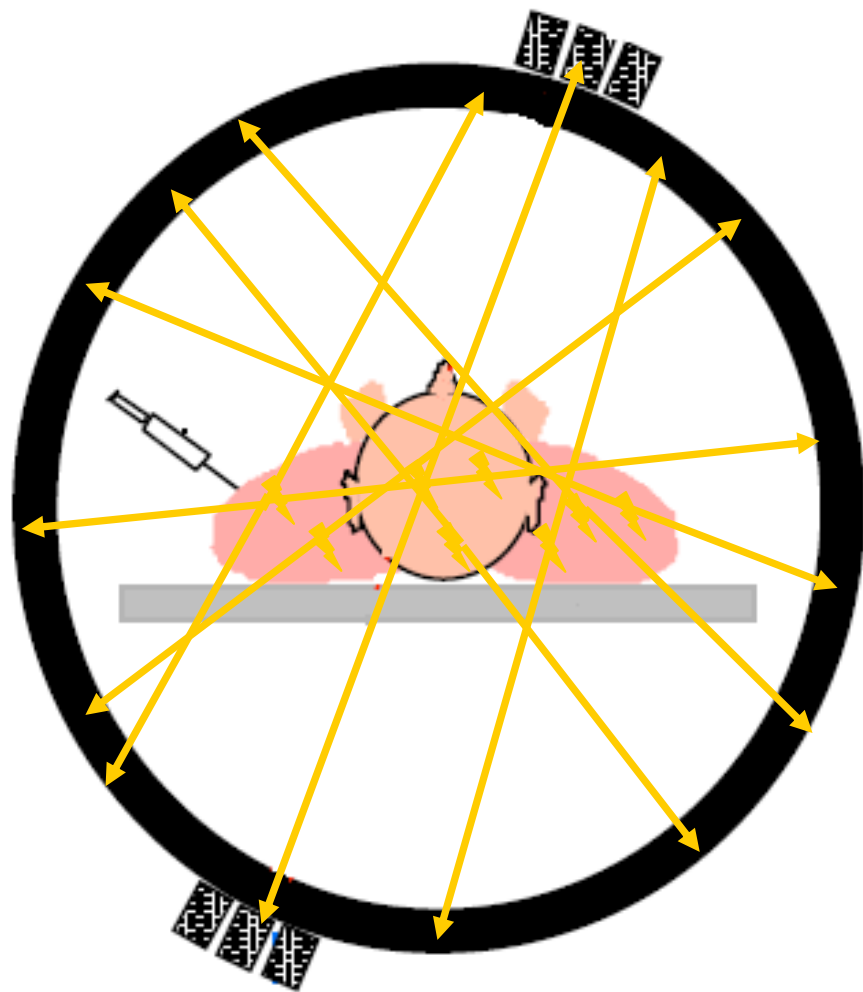
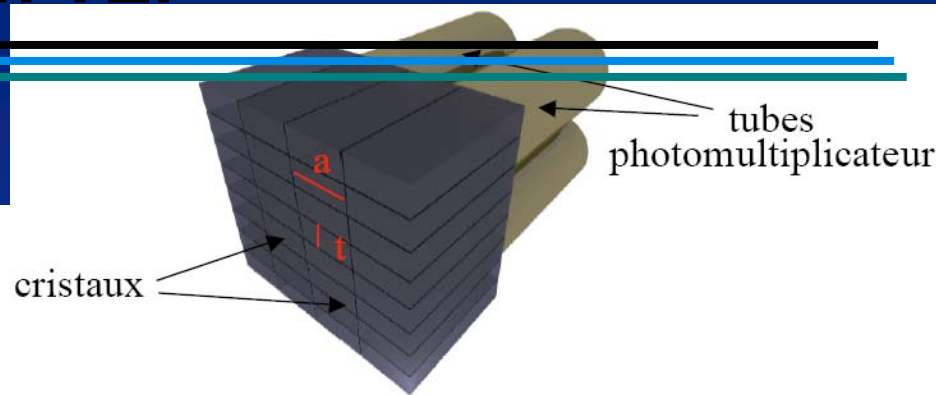
Parcours dans la matière avec interaction du positon avec les électrons du milieu

Quand l'énergie cinétique du positon est nulle, réaction d'annihilation avec un électron du milieu



Annihilation: émission de deux photons en coïncidence (180°)

Principe de détection TEP

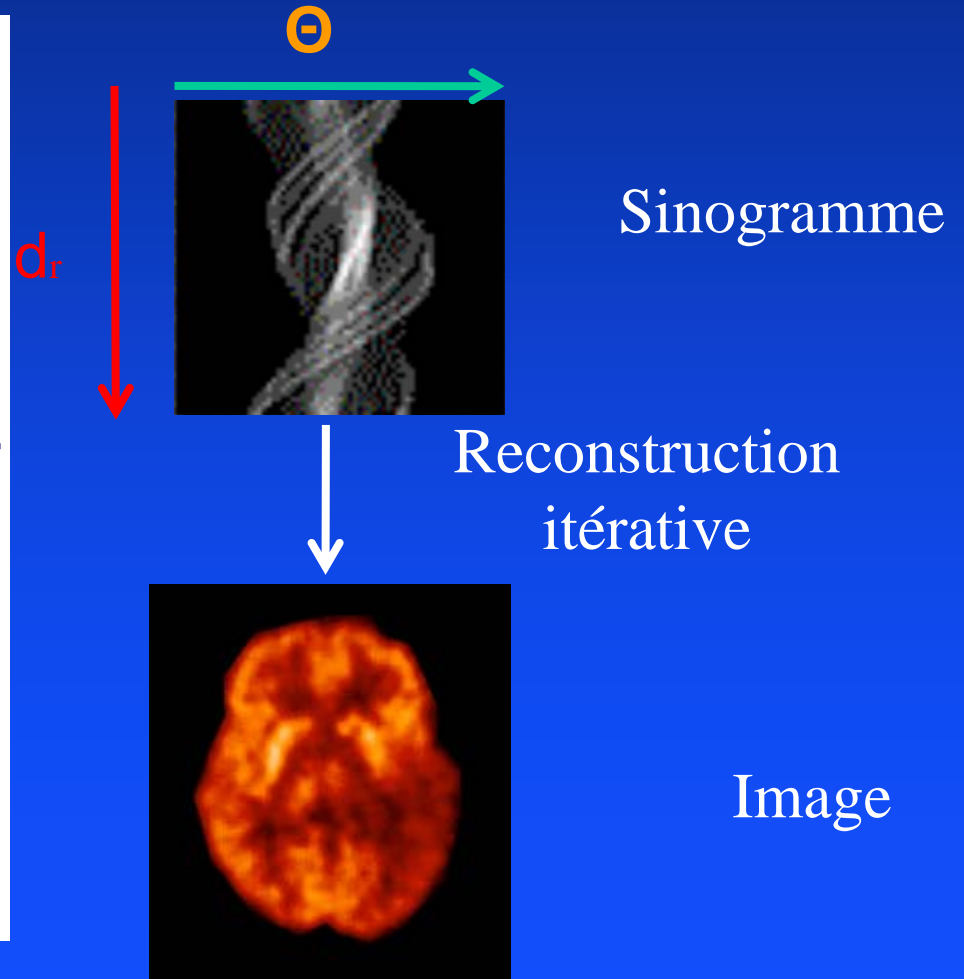
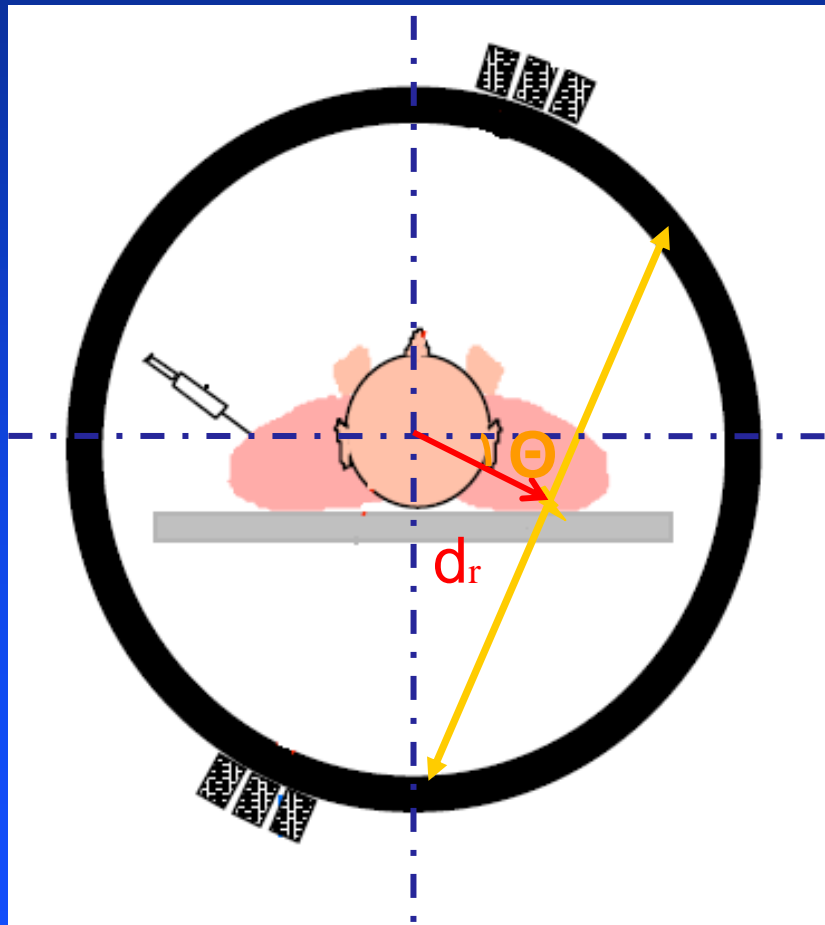


Les détecteurs sont disposés en couronne autour de patient.

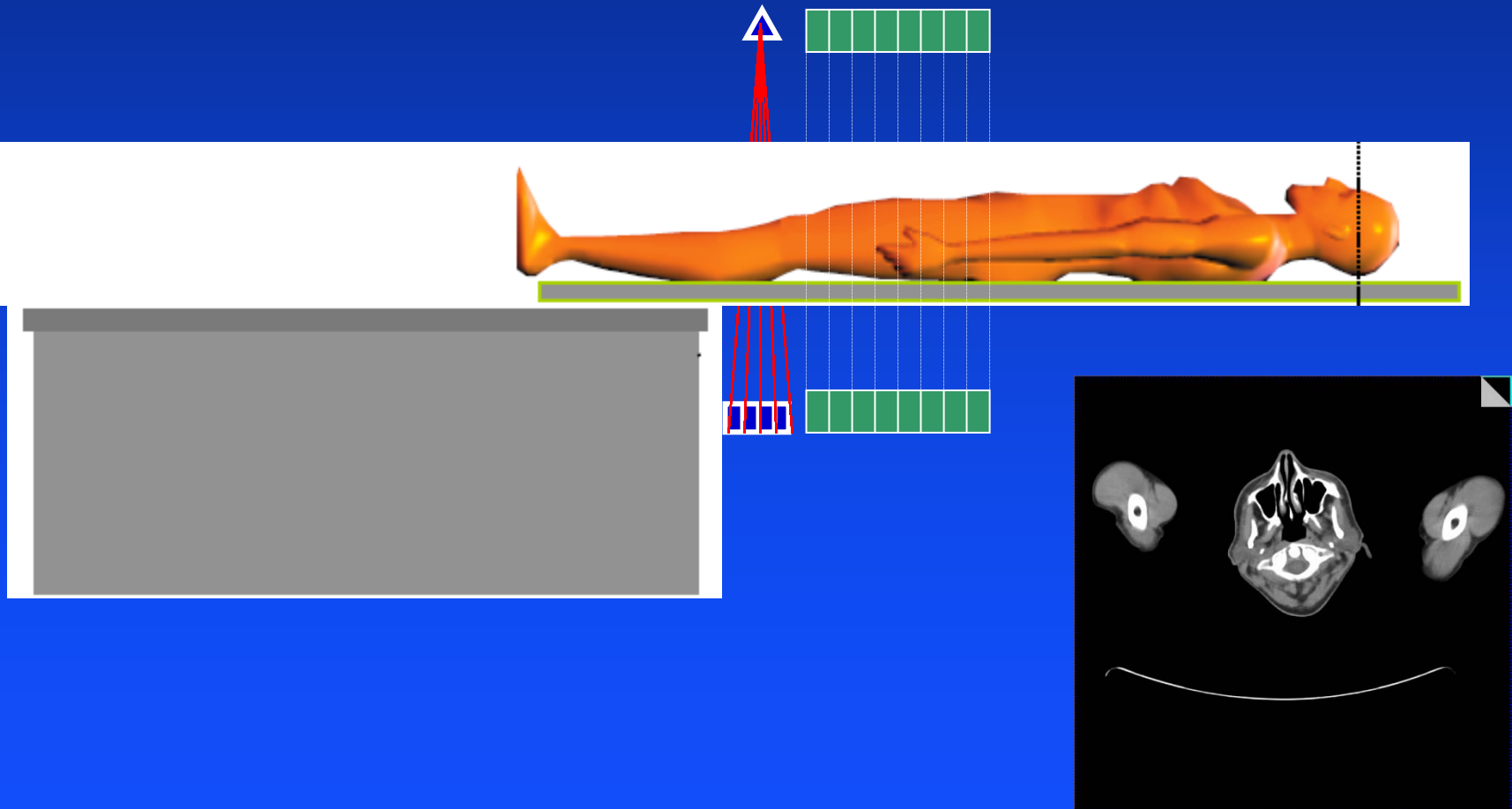
L'émission d'un positron correspond à la détection simultanée de 2 photons sur 2 détecteurs situés en opposition pour former une ligne de réponse (LOR)

De la localisation des événements à la production des images

Les événements détectés sont enregistrés selon ces 2 paramètres par incrémentation dans un sinogramme

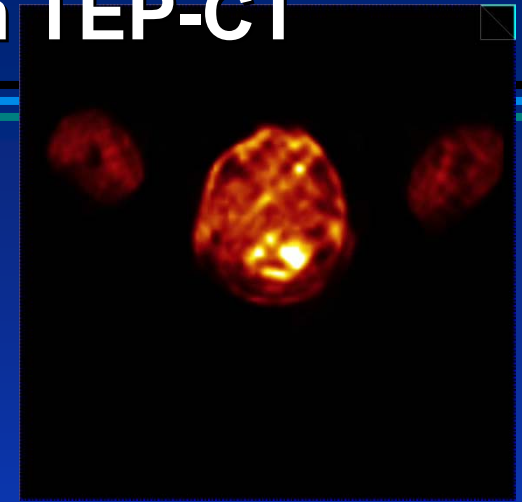
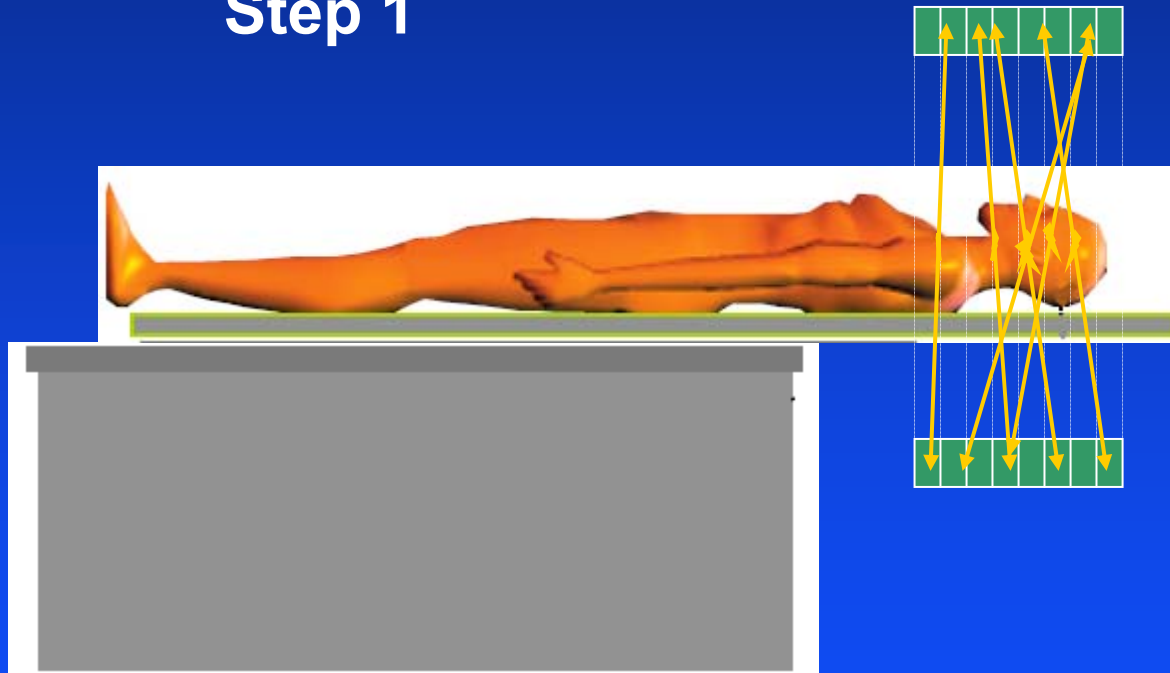


1ère phase: acquisition scanner



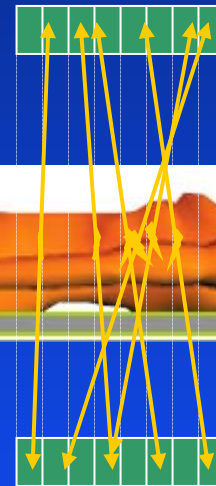
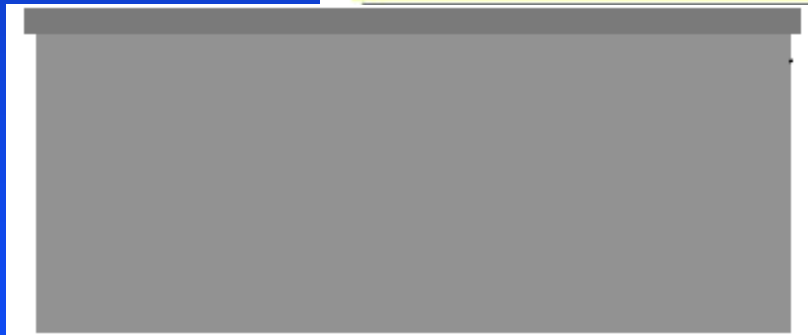
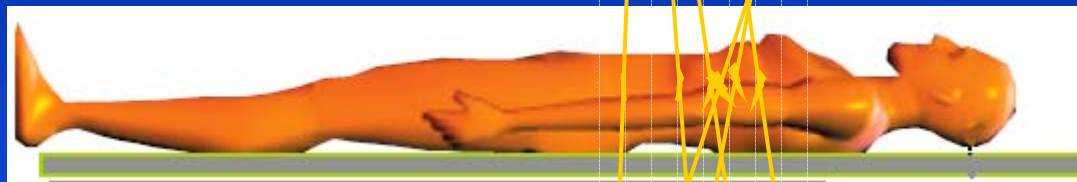
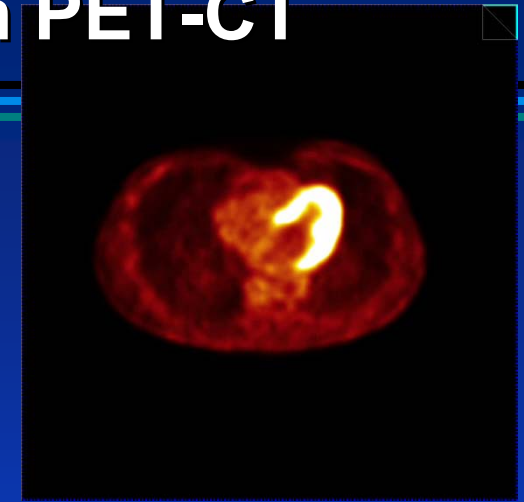
2ème phase: acquisition TEP

Step 1



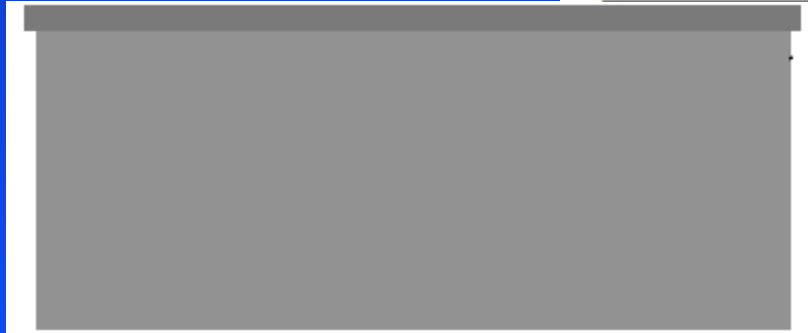
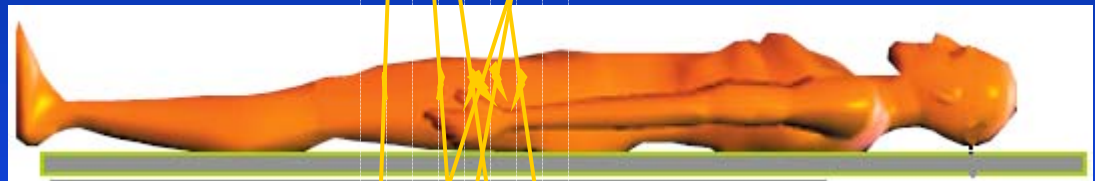
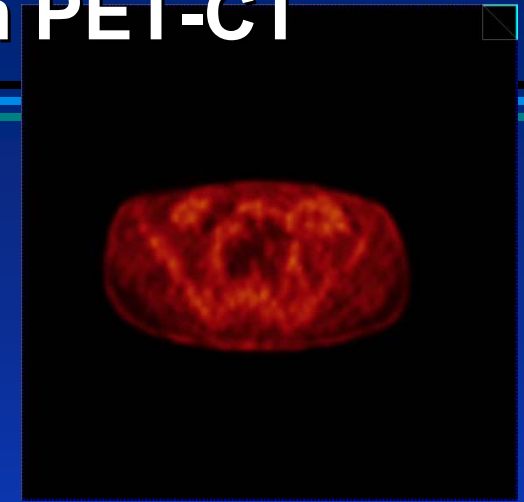
2ème phase: acquisition TEP

Step 2



2ème phase: acquisition TEP

Step 3



Les photons de 511 keV vont interagir avec les tissus (interaction Compton et photoélectrique)

Les photons de 511 keV sont plus au moins atténués selon:

- Profondeur plus ou moins importante de tissu à traverser
- Densité des tissus

La proportion d'évènements détecté ne sera pas identique sur l'ensemble du patient

Il existe donc un biais quantitatif

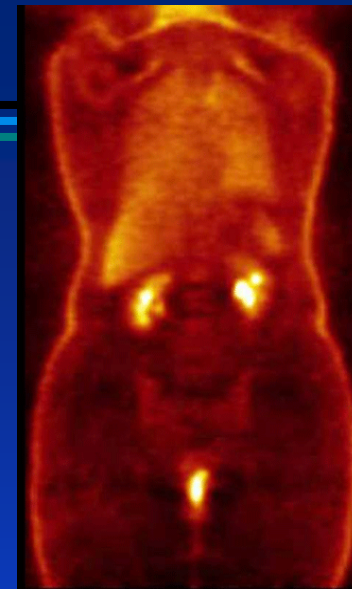
Nécessité d'appliquer une correction d'atténuation aux images d'émission



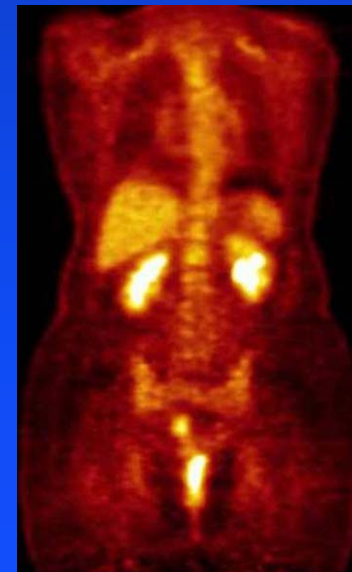
Correction d'atténuation



Conversion
facteur
d'atténuation

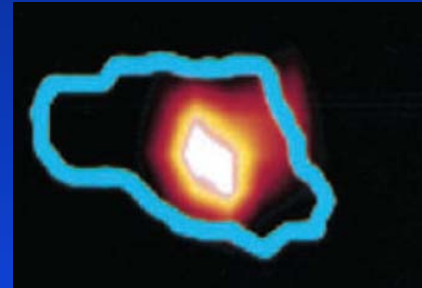
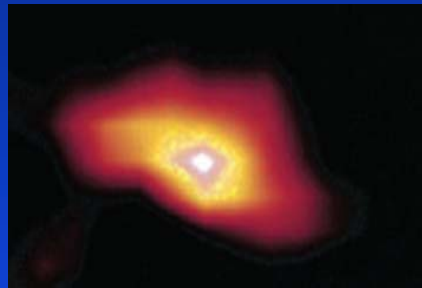
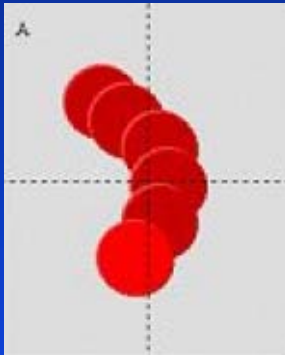


Correction
d'atténuation



Gating respiratoire

La respiration libre du patient pendant l'acquisition conduit à des artéfacts de mouvement respiratoires sur les images TEP. Il en résulte pour les tumeurs situées au niveau du poumon, un flou conduisant à une surestimation de la taille des nodules

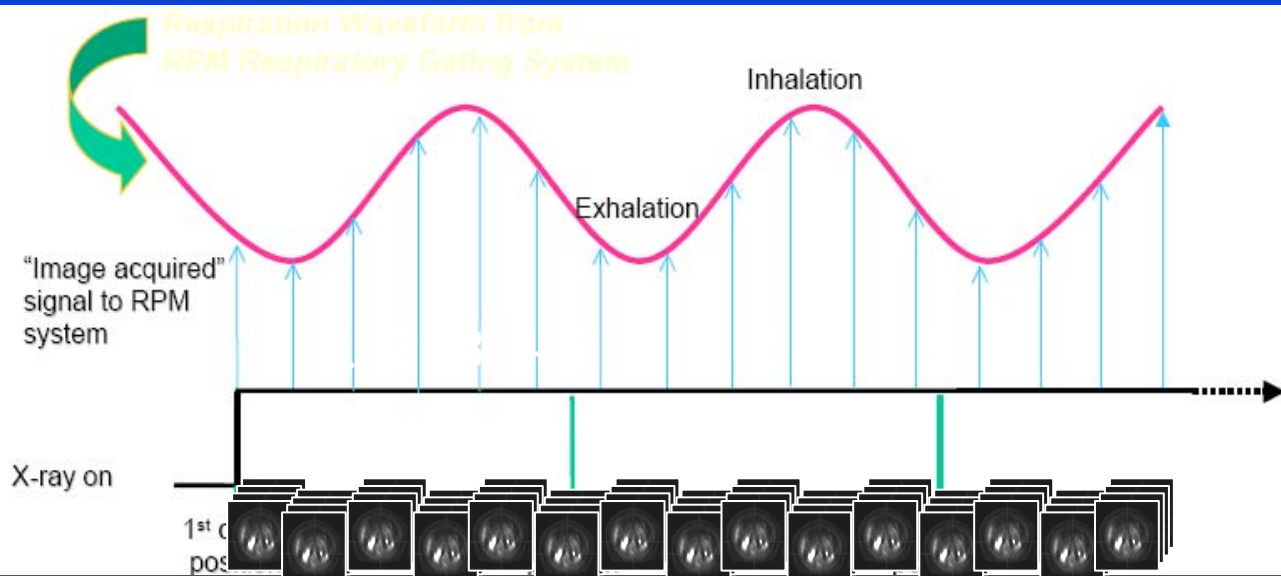


Principe du gating respiratoire:



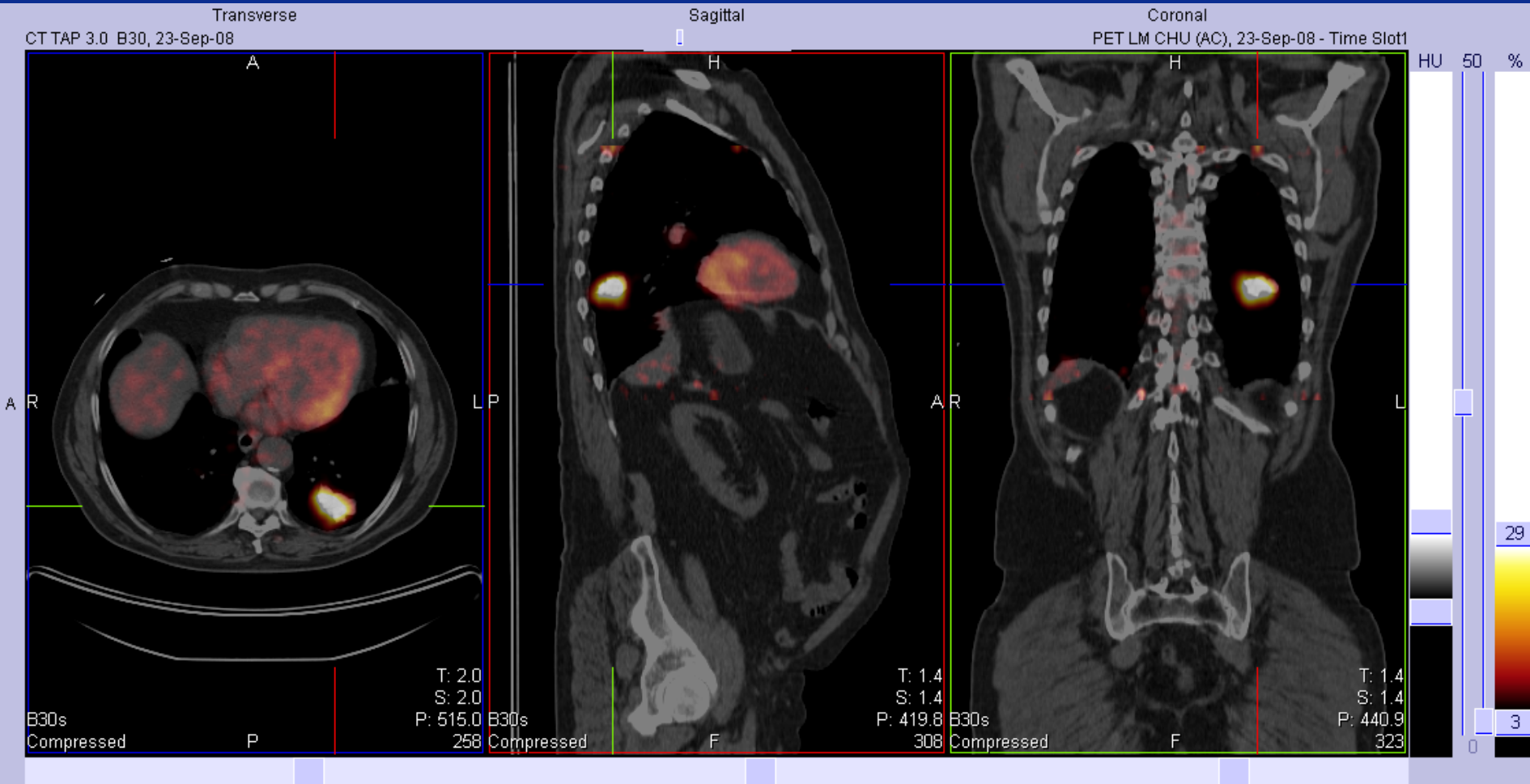
Ceinture abdominale munie d'un capteur de pression

Enregistrement du signal respiratoire



Découpage du cycle respiratoire en plusieurs phases pour lesquelles sera reconstruite une série d'image.

Fusion des images scanner et des images TEP synchronisées



Plan

1. Notion de radiopharmaceutiques TEP
2. Principes physiques et images TEP-scan
3. TEP-Scan au ^{18}F -FDG
4. TEP et oncologie
 1. Diagnostic
 2. Thérapeutique
 3. TEP et radiothérapie
5. Conclusions

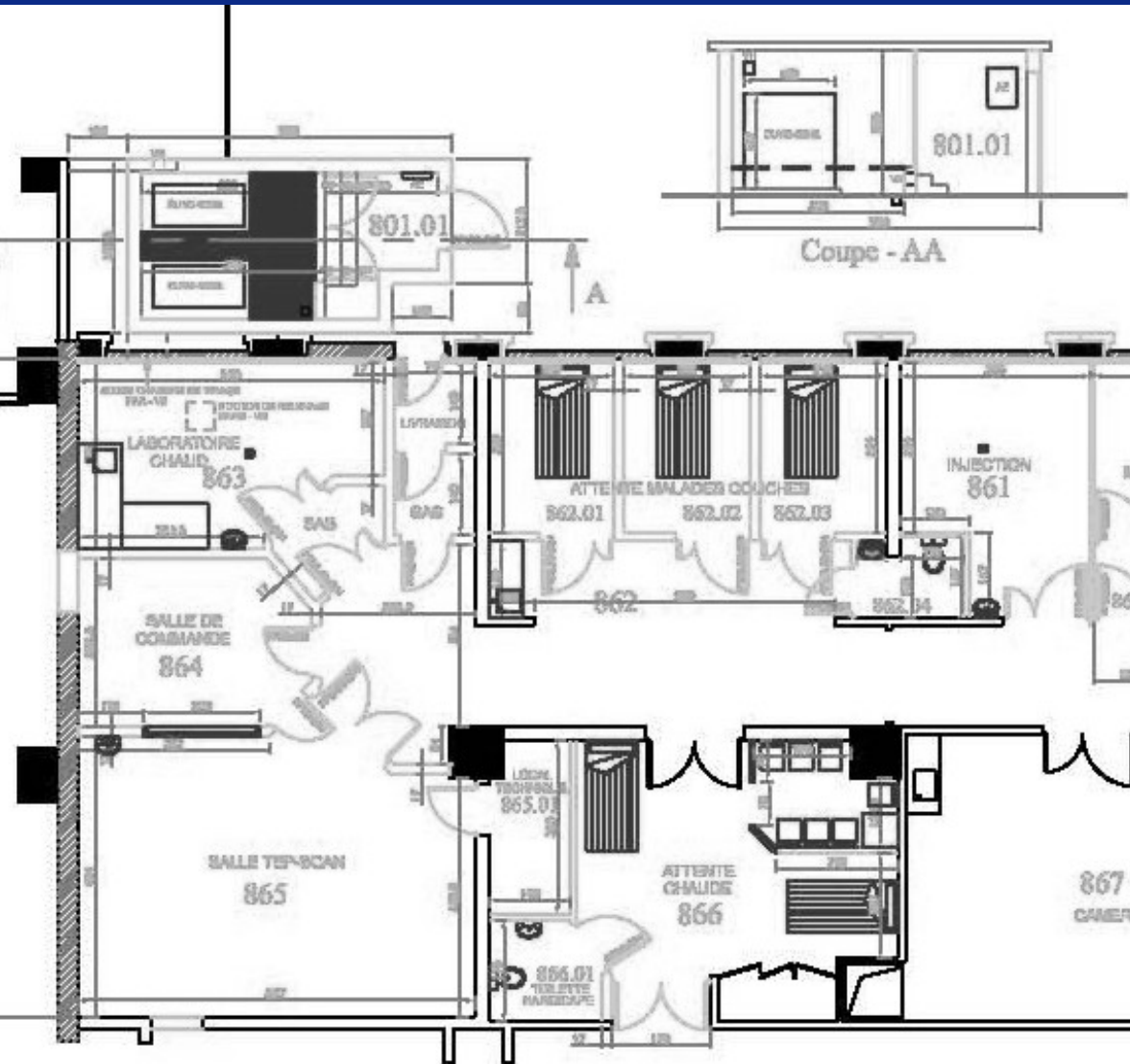


Étape de réalisation d'un examen TEP

- Réception des produits
- Préparation du radiopharmaceutique
- Injection du radiopharmaceutique
- Attente de 60 min
- Acquisition de l'examen TEP-CT corps-entier (20 min de la base du crâne aux fémurs) ou de façon spécifique sur un organe précis (cerveau, ORL ou foie)

Une unité TEP est composée de:

- ✓ Sas de livraison
- ✓ Laboratoire chaud
- ✓ Boxes d'injection
- ✓ Toilettes « chaudes » reliées à des cuves de décroissance
- ✓ Salle caméra TEP et pupitre de commande



Deux livraisons de FDG sont prévues dans la journée

Les doses de FDG sont livrées dans un flacon protégé dans un château de plomb. Chaque dose est calibrée pour un patient en fonction du poids (4MBq/kg) et de l'heure d'injection programmée

Après leur enregistrement, les doses sont stockées dans un carrousel blindé en attendant leur préparation

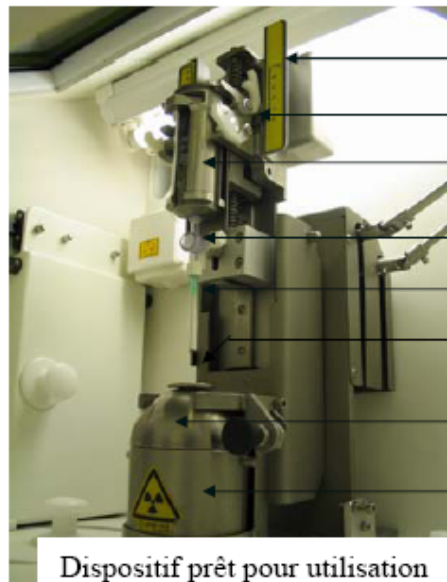


Mise en seringue

Les pots stockés dans le carrousel sont automatiquement transférés dans l'enceinte blindée à l'aide d'un ascenseur

L'activité du flacon est mesurée à l'aide d'un activimètre

La mise en seringue se fait à l'aide d'un dispositif semi-automatique de prélèvement.



- Echelles de mesure (5 et 10 mL)*
- Courseur*
- Protège-seringue*
- Robinet 3 voies*
- Aiguille*
- Opercule en tungstène, percée et amovible*
- Couvercle en tungstène, percé et amovible*
- Protège-flacon*

Dispositif prêt pour utilisation



Dispositif prêt pour prélèvement



Figure 1 : Système Posidose®

Injection du patient

La seringue préparée, protégée par un protège seringue en tungstène, est chargée dans un dispositif d'injection automatique mobil permettant son transport du laboratoire chaud vers les boxes d'injections.





La tubulure de la seringue est fixée à la perfusion du patient

Le manipulateur est positionné derrière le paravent du DIA et procède à l'injection en actionnant un piston qui va pousser le contenu de la seringue dans la perfusion



Après 60 min d'attente (temps nécessaire à la fixation du traceur), le patient est placé sous la caméra.



L'acquisition au poste de commande permet notamment de piloter la table à distance

A chaque étape de réalisation de l'examen, la radioprotection du personnel a été optimisée de manière à diminuer le plus possible l'exposition du personnel.

LE 18F-FDG

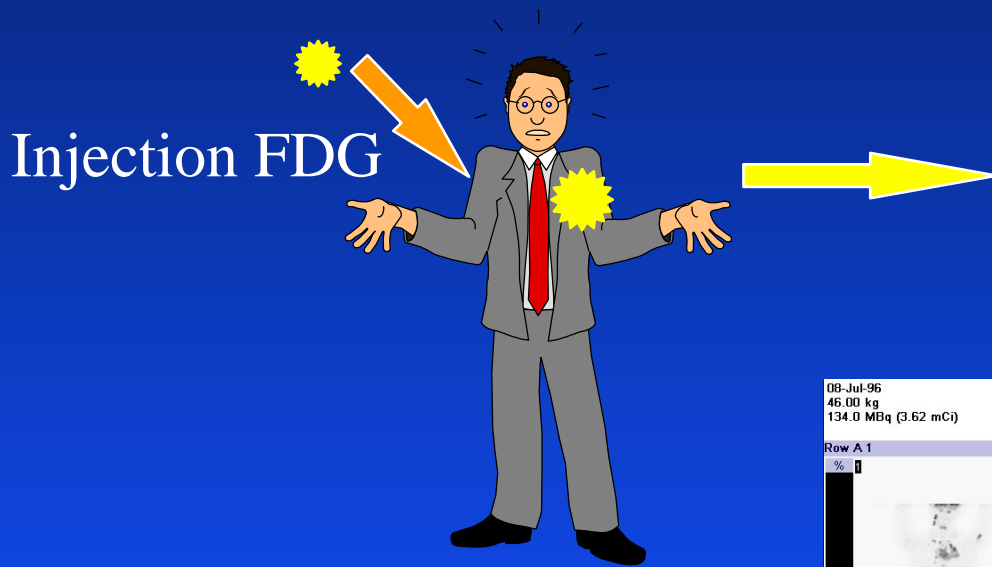
Le [^{18}F]deoxyglucose : un traceur ubiquitaire

cea

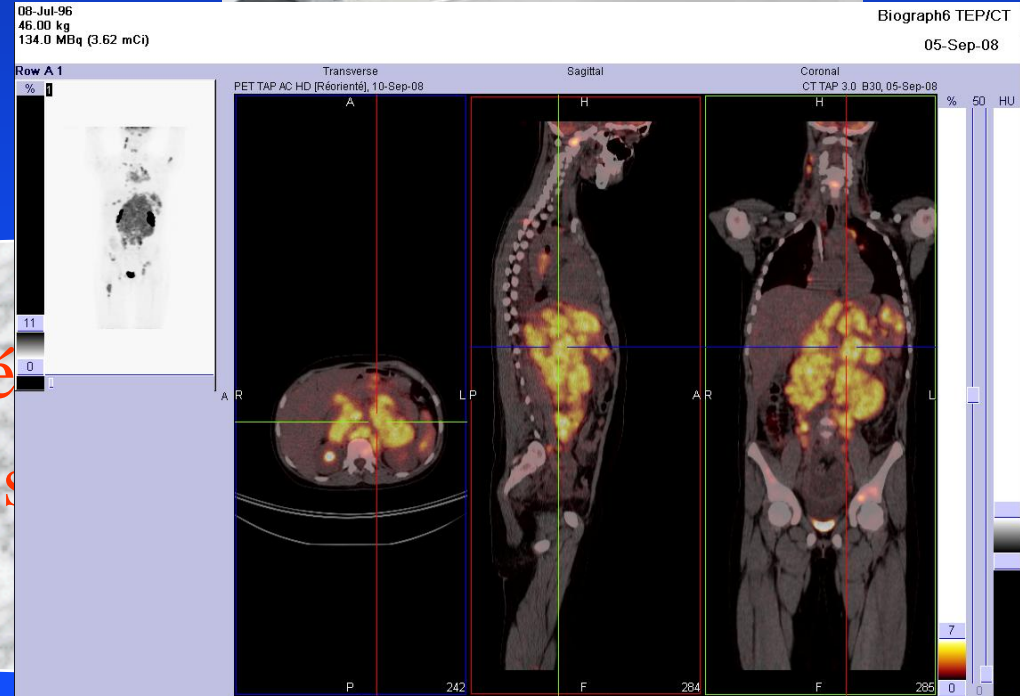


Les images du métabolisme du glucose contiennent des informations sur les contours des organes

PET FDG IN ONCOLOGY



La cellule cancéreuse
consomme plus de glucose
qu'une cellule saine



Le problème de la localisation dans les images fonctionnelles TEP

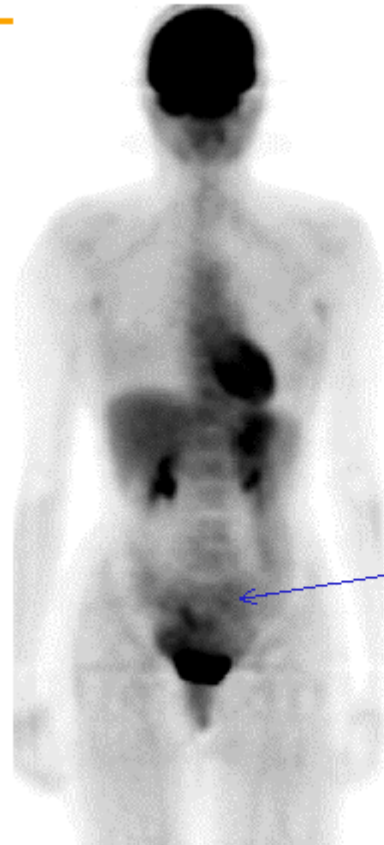
cea



Localisation abdominale
précise ?

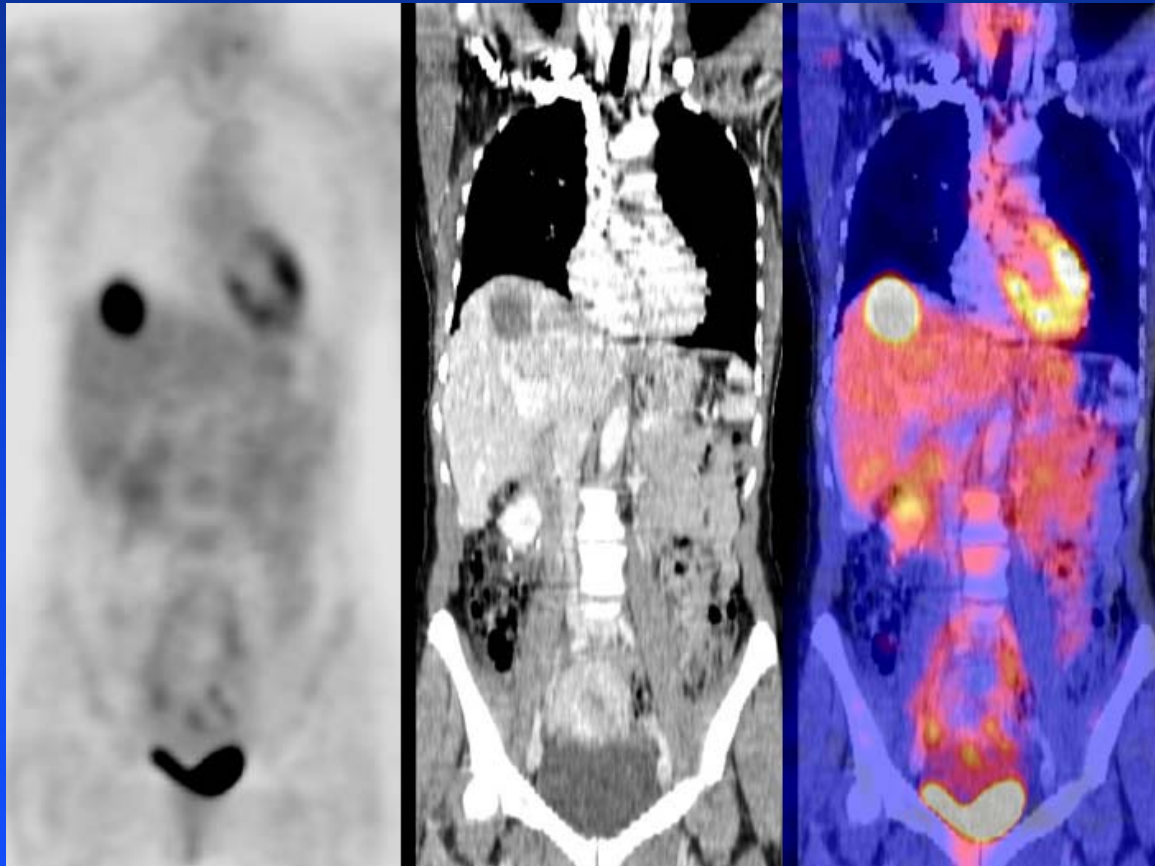
Le problème de la localisation dans les images fonctionnelle TEP

cea



Ganglion ou uretère

Fusion d'image TEP-Scanner sur un Hépatocarcinome



Plan

1. Notion de radiopharmaceutiques TEP
2. Principes physiques et images TEP-scan
3. TEP-Scan au ^{18}F -FDG
4. TEP et oncologie
 1. Diagnostic
 2. Thérapeutique
 3. TEP et radiothérapie
5. Conclusions

TEP-SCAN : indications

La TEP au ^{18}F -FDG a globalement une sensibilité et une spécificité de l'ordre de **90%** dans la quasi-totalité des indications tumorales ayant l'AMM (diagnostic primaire et récurrences et métastases) :

- poumon (NPC), nodules pulmonaires isolés
- lymphomes Hodgkinien ou non,
- mélanomes,
- cancer colo-rectaux,
- cancers ORL....

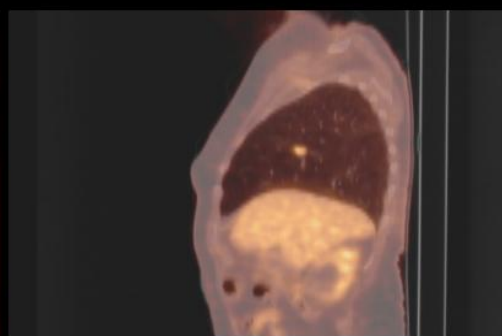
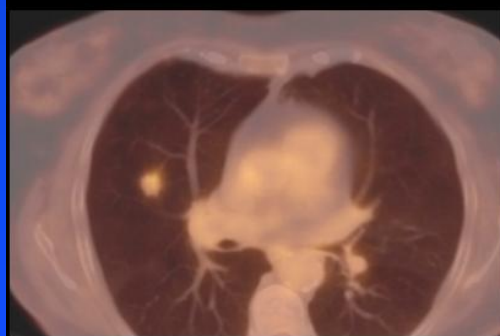
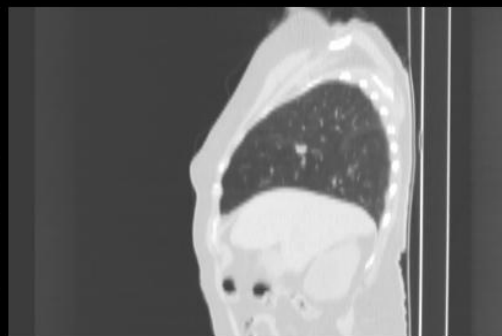
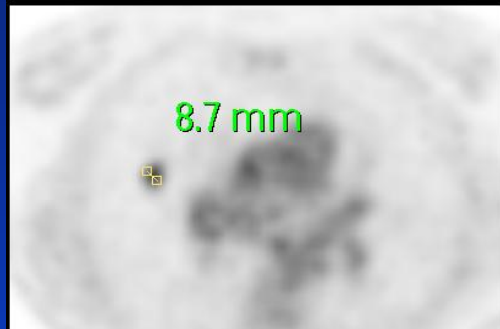
DETECTION DES TUMEURS MALIGNES : lesquelles ?

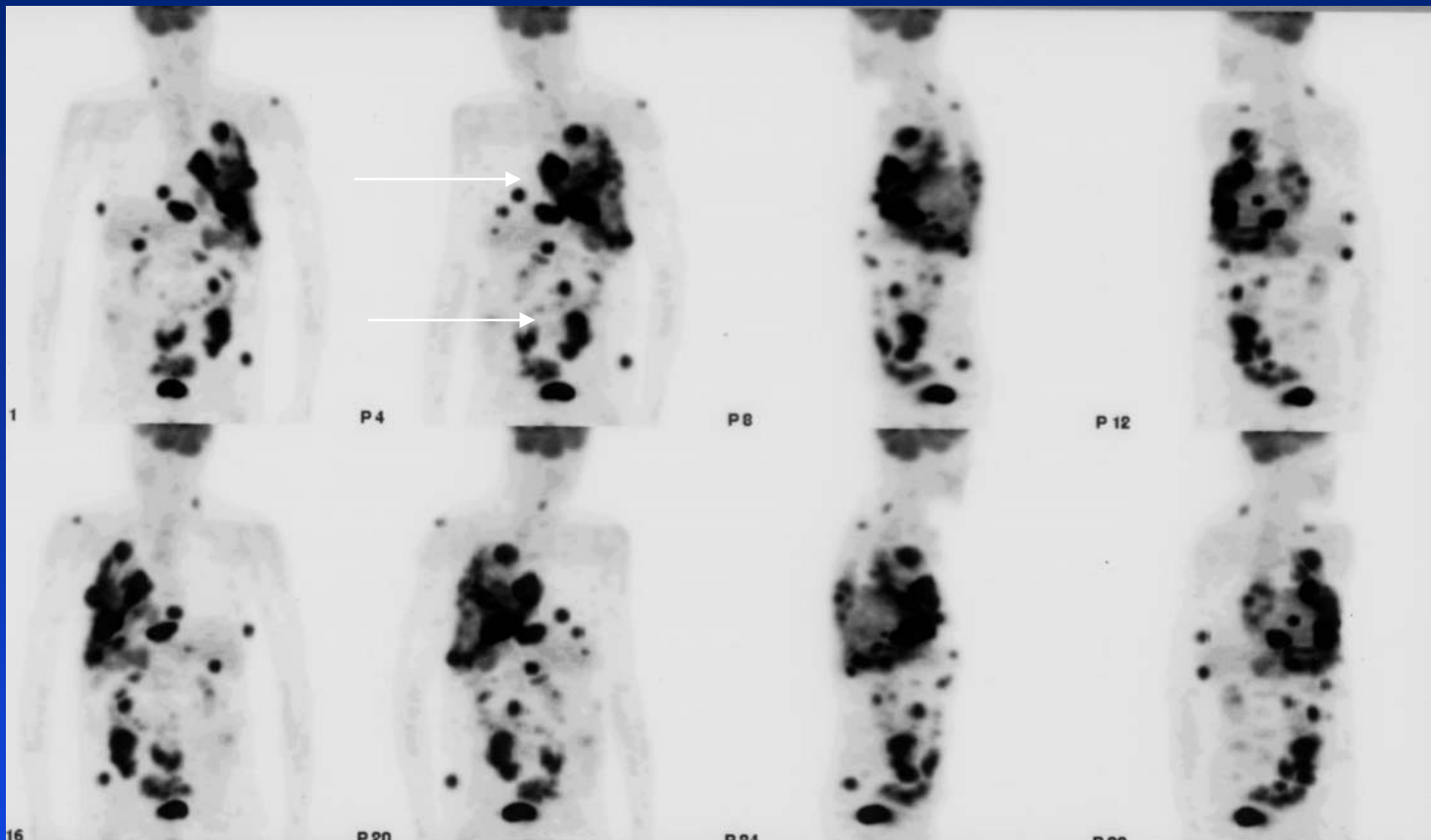
- Mécanisme d'accumulation du FDG (glucose) est commun aux diverses tumeurs-non spécifique d'un type histologique
- Tumeurs agressives (K poumon) fixent plus que les tumeurs bien différenciées ou les cancers à cinétique *lente* (K prostate ou rein)
- Accumulation physiologique du FDG dans le tissu sain (cerveau, rein, muscles, vessie)

ONCOLOGIE ET TEP-CT

- Tumeurs malignes pouvant être décelées par la TEP-FDG
- Différentiation entre cancer primitif ou secondaire, nodules tumoraux
- Dépistage des tumeurs malignes chez le sujet sain
- Localisation de la tumeur primitive si découverte d'une métastase
- Bilan d'extension initial d'une Tumeur Maligne

TEP-SCAN et nodule isolé du poumon





Cancer de la plèvre gauche lié à l'amiante

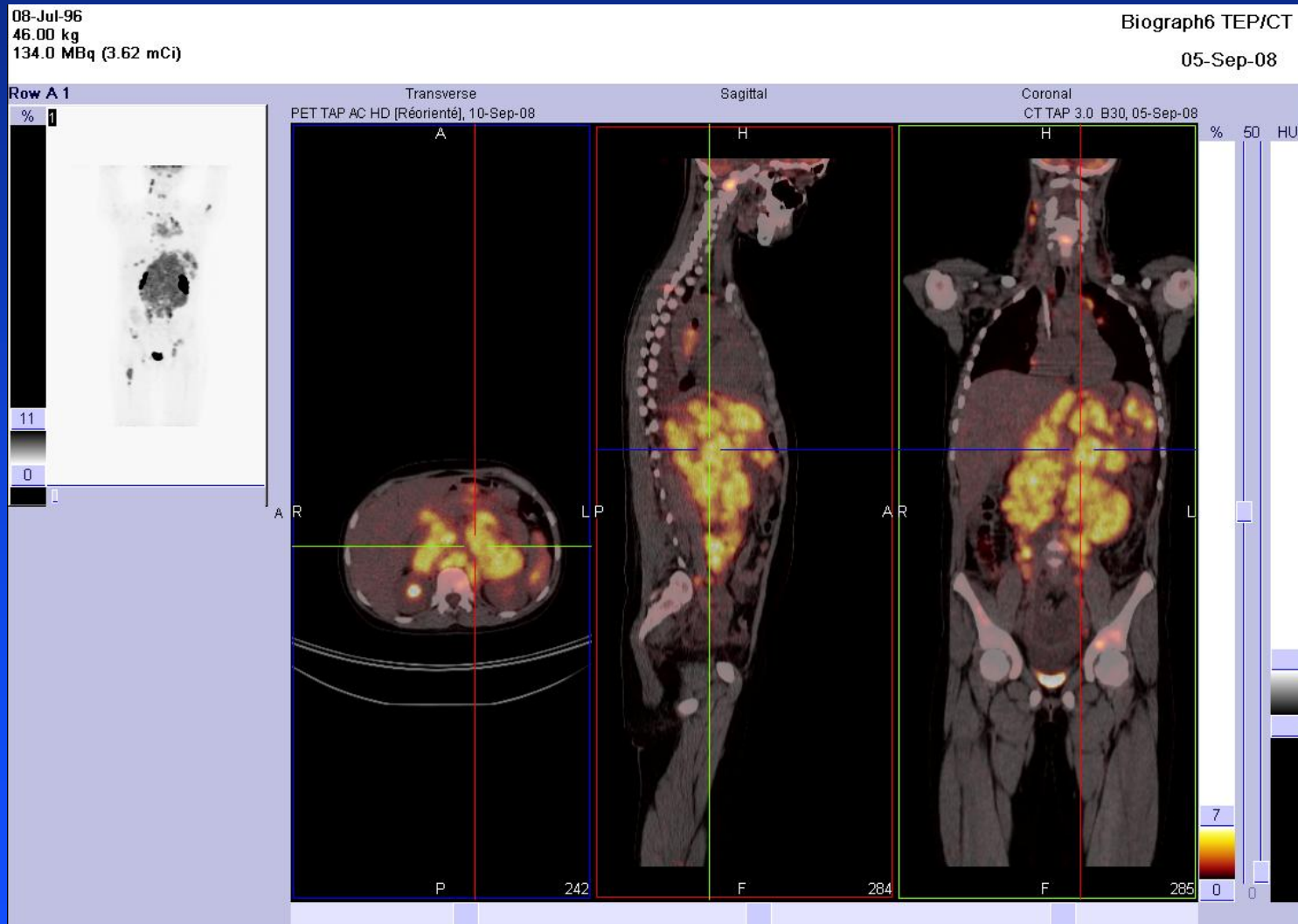
La TEP au 18F-FDG a permis la détection de l'envahissement du péritoine

ONCOLOGIE ET TEP

- Evaluation précoce de l'efficacité de la thérapie anticancéreuse (chimio-Rxpie)
- Recherche de tissu tumoral viable au sein d'une masse résiduelle post-thérapeutique
- Intérêt de la TEP si récurrence découverte par une autre méthode d'imagerie (scanner)
- Place de la TEP si augmentation de concentration d'un marqueur tumoral (ACE, CA 15-15...)

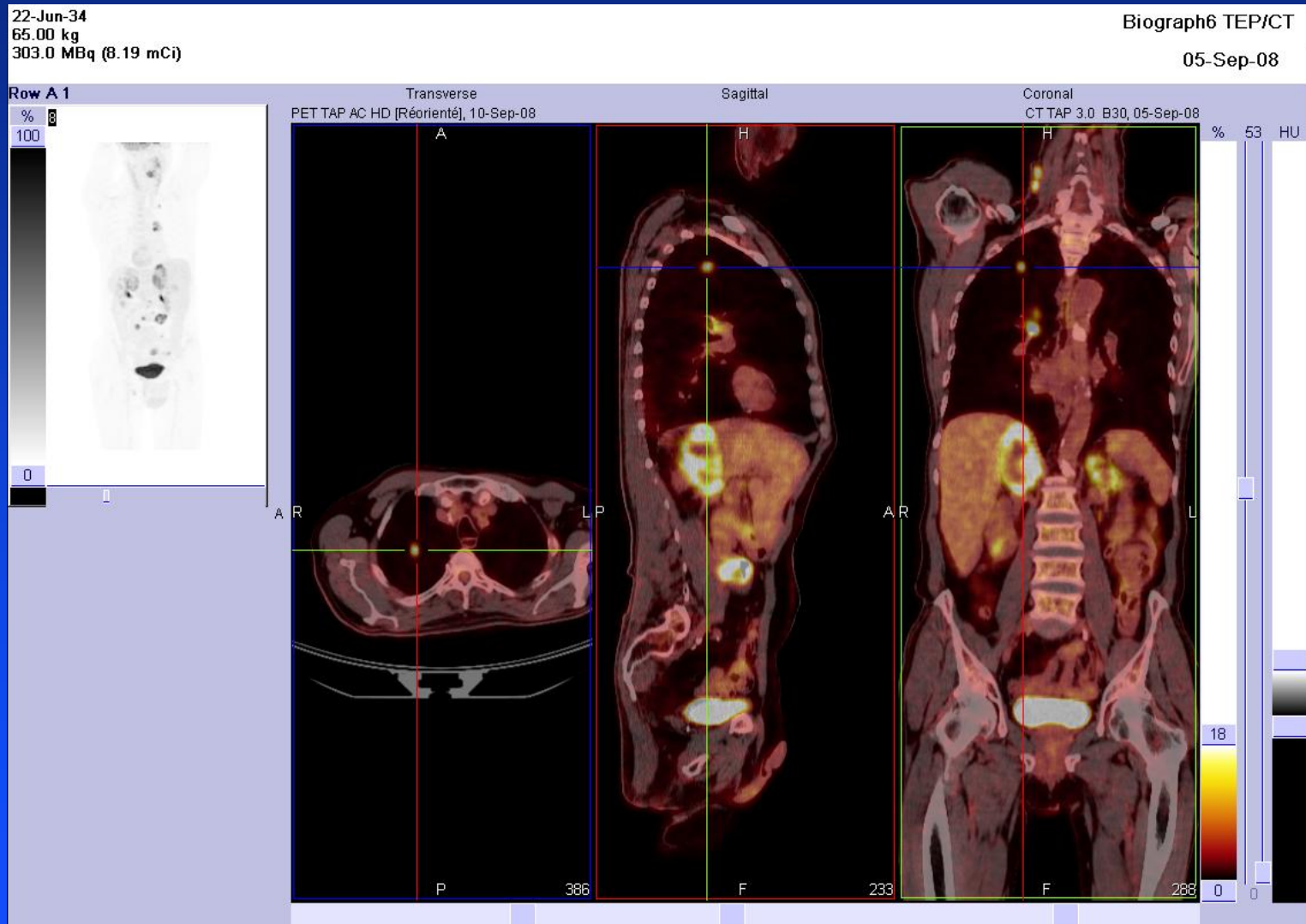
TEPSCAN 18F-FDG

Bilan d'extension de lymphome de Hodgkin avant chimiothérapie



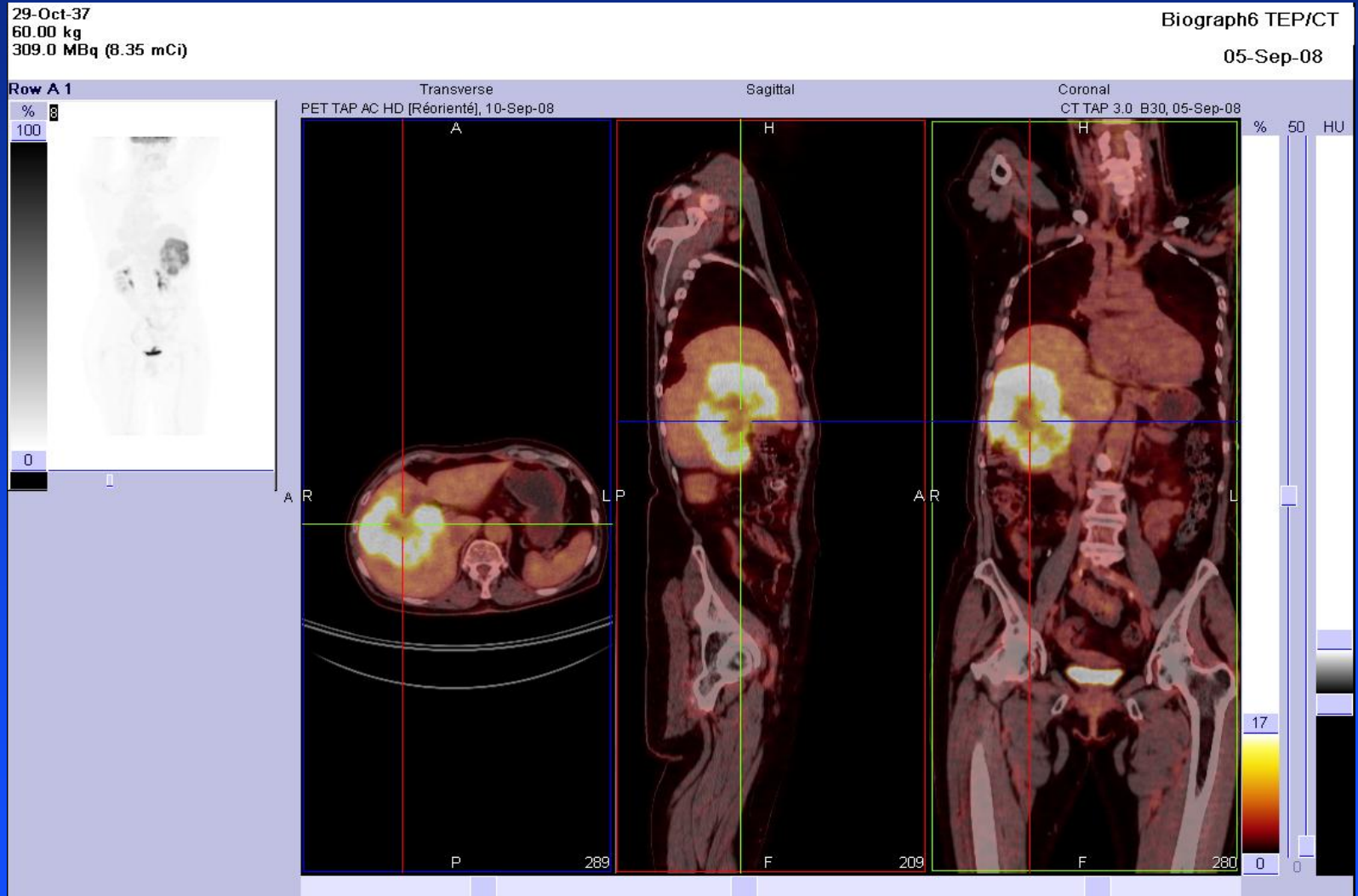
TEPSCAN 18F-FDG

Elevation des marqueurs sériques CA 19-9



TEPSCAN 18F-FDG

Métastase unique hépatique sur cancer colique



LES FAUX POSITIFS DE LA TEP AU 18-F-FDG

FAUX POSITIFS :

- fixations physiologiques (cerveau, cœur, reins-vessie)
- contractions musculaires,
- myocarde, activité gastrique et colique
- Tumeur Bénigne (adénome PT)
- infection
- inflammation
- zones cicatricielles (post-chirurgie délai de 4 semaines)

LES FAUX NEGATIFS DE LA TEP AU 18-F-FDG

FAUX NEGATIFS :

- TAILLE INFRACENTIMETRIQUE DE LA LESION
- RAPPORT DE FIXATION DU FDG ENTRE LA TUMEUR ET LES SITES AVOISINANTS (cerveau, cœur, rein, vessie)
- TUMEURS QUIESCENTES OU SIDEREES
- DIABETE SUCRE OU INTOLERANCE AU SUCRE+++
- RESOLUTION INTRINSEQUE DE LA CAMERA TEP
- ZONE PATHOLOGIQUE EN DEHORS DU CHAMP EXAMINE

Plan

1. Notion de radiopharmaceutiques TEP
2. Principes physiques et images TEP-scan
3. TEP-Scan au ^{18}F -FDG
4. TEP et oncologie
 1. Diagnostic
 2. Thérapeutique
 3. TEP et radiothérapie
5. Conclusions

CANCER DE L'OESOPHAGE - TEP

PHRC :1999-2002

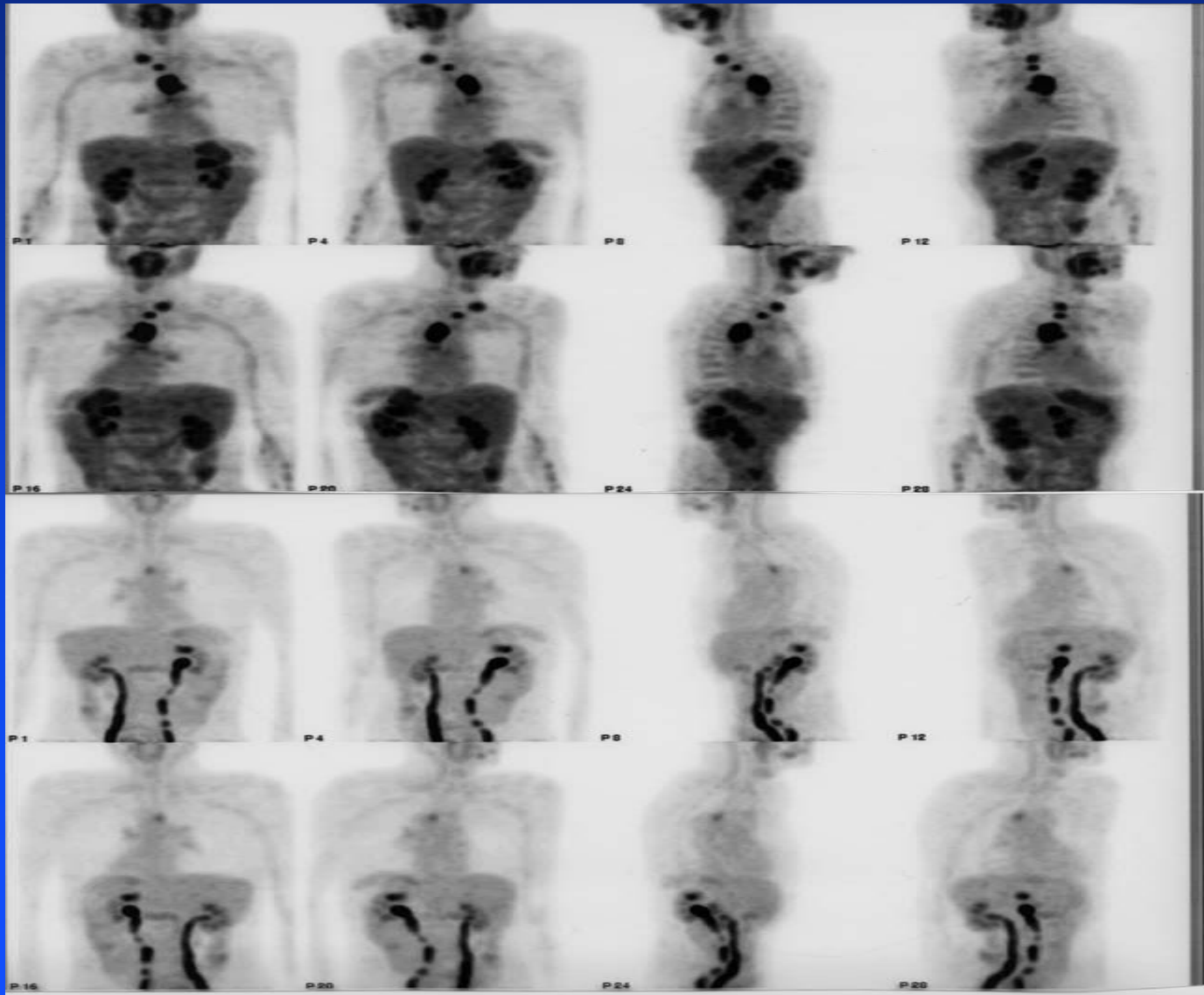
Titre :*Evaluation de la TEP-FDG dans la réponse chimio et radiothérapique du cancer de l'oesophage*

Multidisciplinaires (gastro, chirurgie digestive, MN, radiologie, anatomo-pathologie)

Acteurs : Pr Salamé, Pr Segol, Dr Jacob

Multicentriques (CAC, CHG et CHU) de Basse-Normandie

Réponse à la chimio-radiothérapie et cancer de l'oesophage



Plan

1. Principes physiques de la TEP
2. Imagerie anatomique + métabolique (TEP-Scanner)
3. TEP et oncologie
 1. Diagnostic
 2. Thérapeutique
 3. TEP et radiothérapie
4. Conclusions

TEP TDM

- Les indications actuelles du TEP-TDM au $[^{18}\text{F}]$ Fludésoxyglucose

- *Diagnostic*

- Nodule pulmonaire isolé
 - Adénopathie cervicale métastatique

- *Stadification*

- K primitif pulmonaire+métas
 - T VADS+biopsies
 - K Colorectal (récidives)
 - Lymphomes
 - mélanomes

- *Suivi de Réponse thérapeutique*

- K VADS
 - Lymphome malin

- *Détection des récurrences suspectées*

- K primitif pulmonaire
 - K VADS
 - K Colorectal
 - Lymphome malin
 - mélanomes

- TEP-TDM

- Meilleure *localisation* des lésions & *détection* précoce (les modifications métaboliques précèdent les modifications anatomiques)
 - Meilleure *distinction* entre fixations physiologiques et malignes
 - Apport pour la *planification* en radiothérapie

L'optimisation des procédures thérapeutiques

Radiothérapie

- mieux définir le volume cible afin d'épargner les tissus sains et d'optimiser la dose aux tumeurs
- participe à la réalisation de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (avec IMRT, synchronisation respiratoire etc.)
- utilisation du TDM seul pour la simulation en dehors des heures de disponibilité du FDG? (pas possible réglementairement à ce jour en France)

Biopsies

- intérêt du TEP-TDM pour guider des biopsies: en cours d'évaluation (+/- matelas servant de « moule partiel » au corps du patient)

Intérêt du couplage TEP-TDM sur machines hybrides

la correction d'atténuation

- source RX plutôt que sources radioactives

la localisation des lésions

- fusion anatomique-fonctionnelle d'emblée plutôt qu'a posteriori

l'optimisation des procédures thérapeutiques

- meilleure définition des volumes cibles de radiothérapie, localisation pour biopsies?

Le TEP/TDM

1. Avantages du PET/CT

- Meilleure efficacité:
 - Un seul examen, deux explorations, sans mobiliser le patient
 - Obtention d'une carte d'atténuation plus rapidement
- Recalage Anatomie /Fonction
 - presque parfait
 - dans un plan quelconque
- Le meilleur des deux modalités
 - activité métaboliques anormales
 - localisation anatomique précise
- Conditions du CT radiothérapique possible (table)

**PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion.* [Townsend SNMjul:2003]

Le TEP/TDM

5. Les problèmes

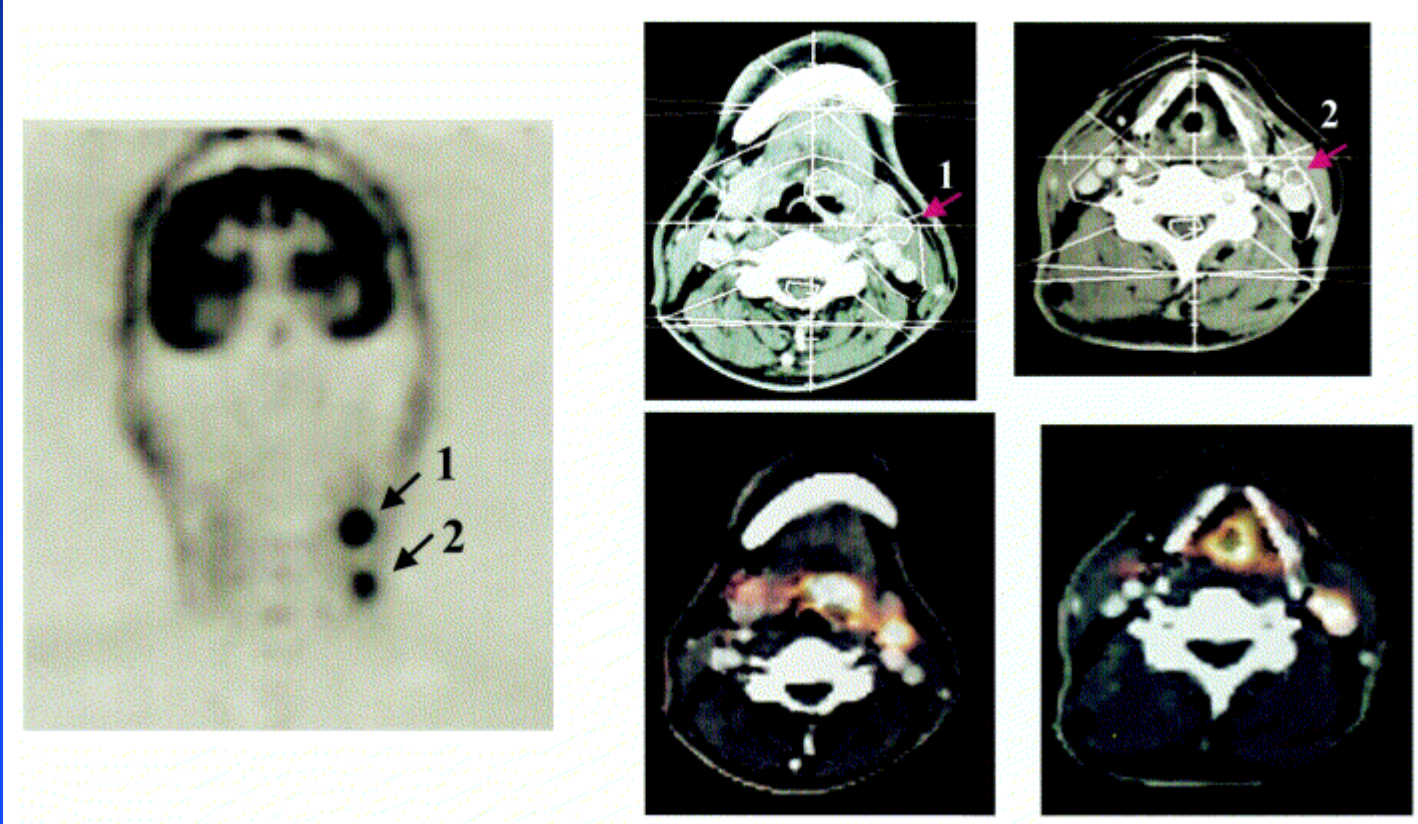
- Correction d'atténuation parfois surestimée
 - os 11%, tissus mous 2%; [Nakamoto JNM43:2002]
- Artefacts dûs au renforcement de contraste du CT
 - PC oraux (vessie), IV (phase artério-veineuse) [Cohade EJNM30:2003]
 - Métal [Kamel Eur Radiol13:2003]
- Artefacts de recalage
 - *Respiration* → hypofixation diaphragmatique [Goerres Radiol2003]
 - dépend de la localisation:
 - poumon (7.6 mm, sommet < 14, centre < 6, bases < 11)
 - 2.5% métas du foie localisées dans le poumon
 - Techniques de respiration [Goerres, EurRadiol13:4:2003]
 - Synchronisation respiratoire [Nehmeh, JNM43:2002]
 - Mouvements du patient

TEP- TDM

4. Applications

4.1. Radiothérapie conformationnelle [Paulino, Sem NM jul 2003]

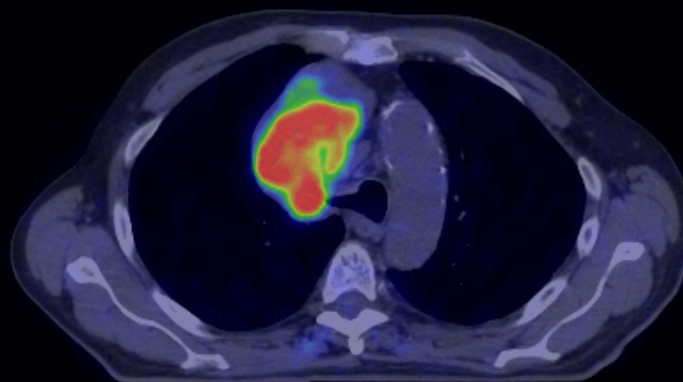
- Le ^{18}F FDG permet de définir un "volume cible biologique" (PTV)



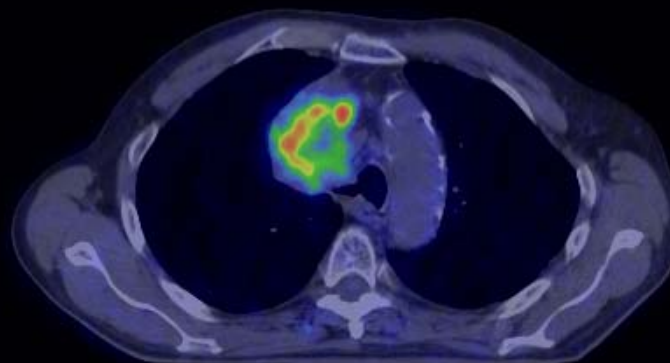
- Autres tumeurs

- Intérêt potentiel: K cervical, Lymphome, mélanomes

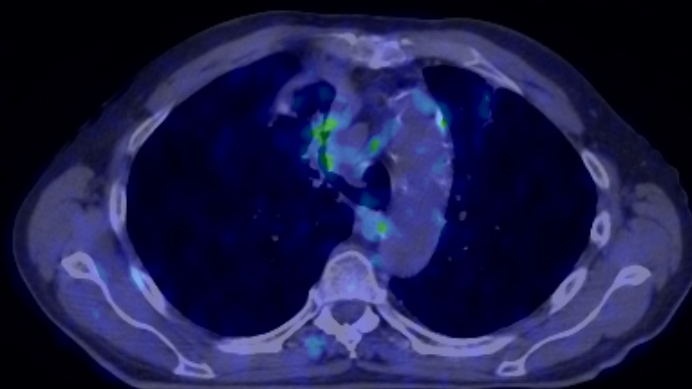
PET/CT evaluation during RT (70Gy in 35 days)



Basal
Day 0
 $SUV_{max}: 15$



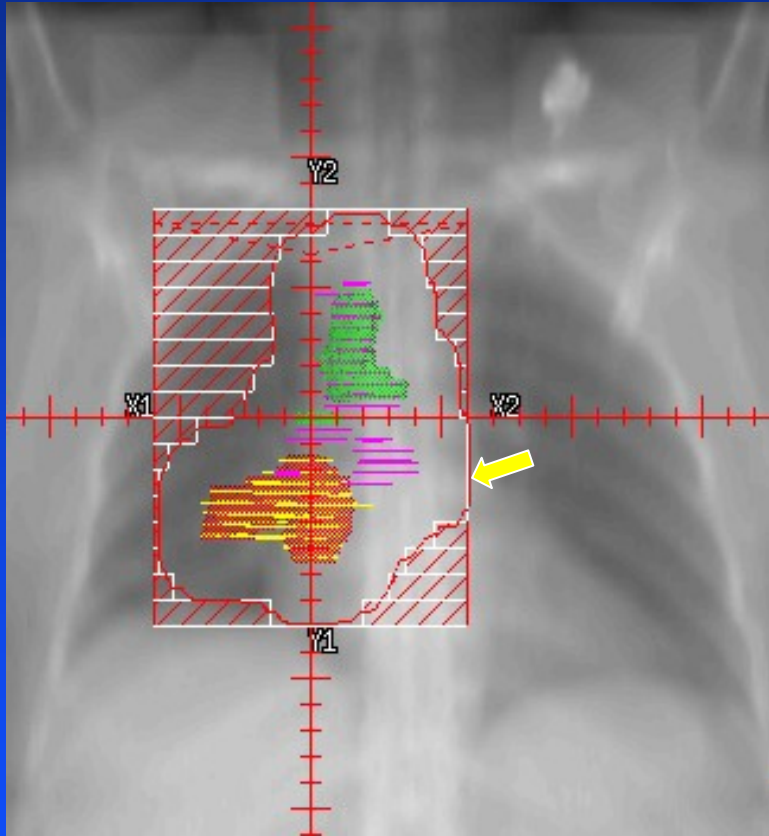
50 Gy
Day 25
 $\Delta SUV: -49\%$



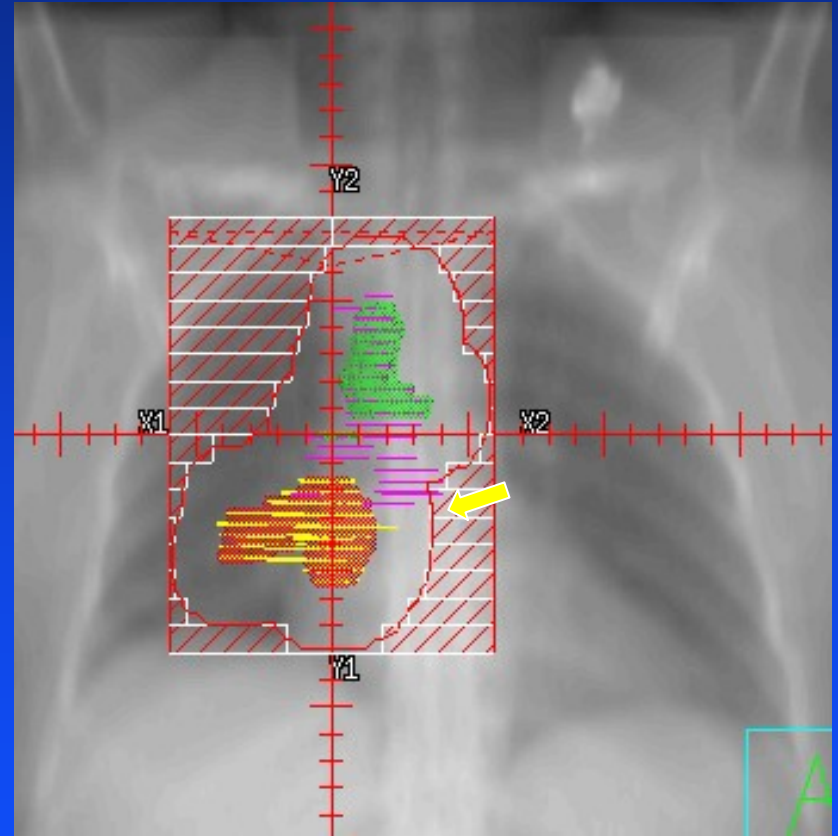
post RT
Day 90
 $\Delta SUV: -61\%$

Volume Change (33% in Target V.)

Ciernik et al, J. Rad Onc Biol Phys, 2003



CT planning



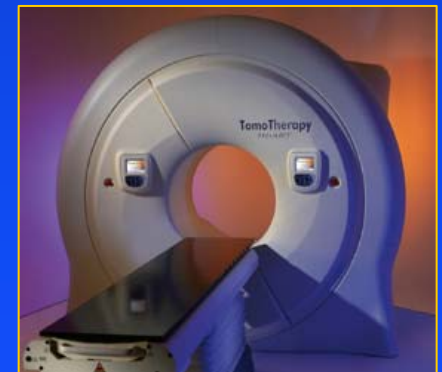
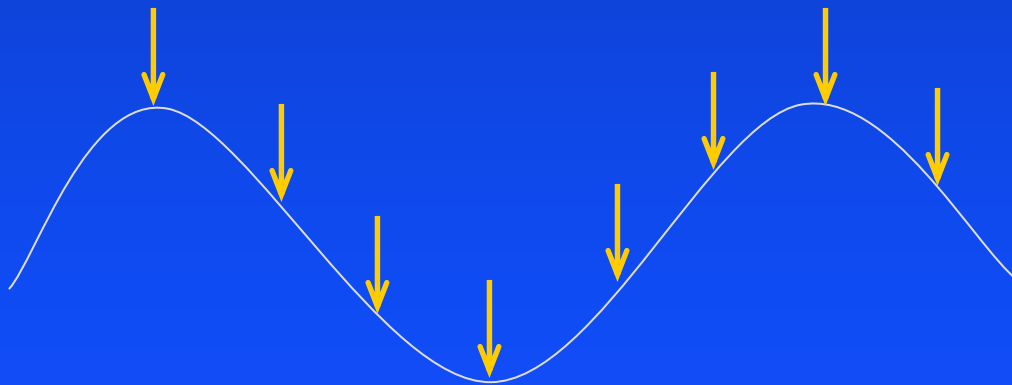
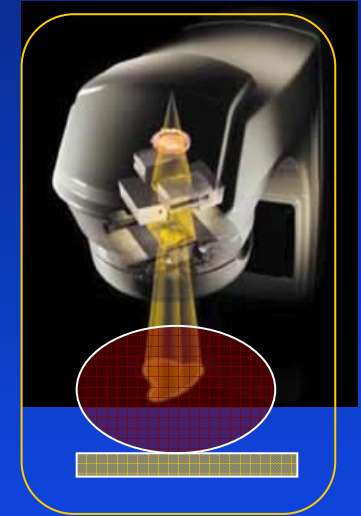
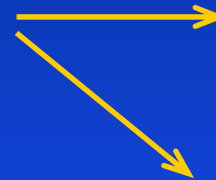
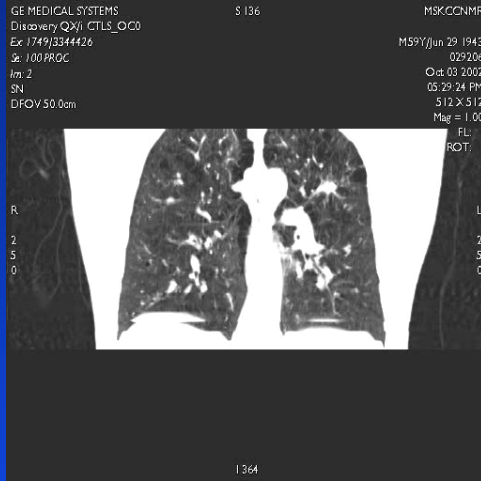
PET/CT planning

RESPIRATORY GATING

Respiration control during PET/CT

Target volume with precise motion information

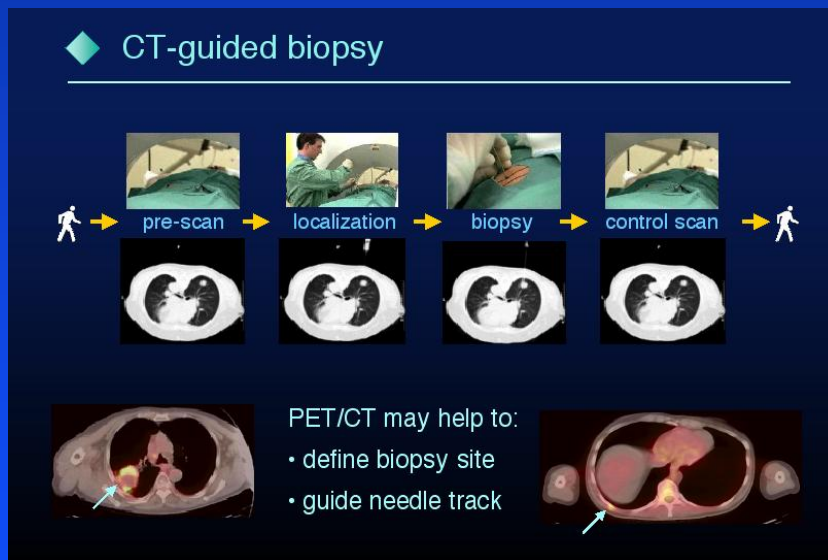
TREATMENT UNDER RESPIRATION CONTROL



Le Recalage matériel TEP/TDM

6. Applications > Apports (4)

- Guidage des biopsies



- Planification Radiothérapique

- Suivi de la réponse thérapeutique

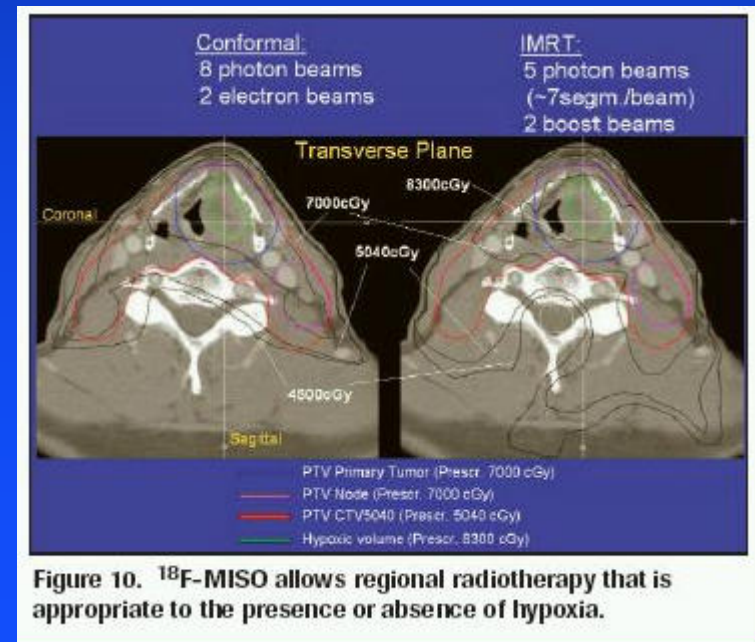
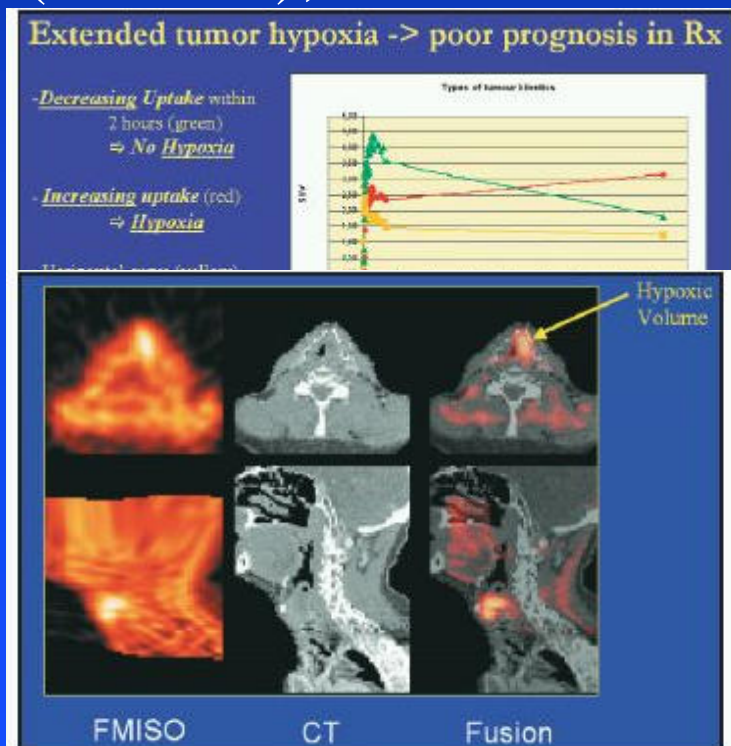


Autres applications du TEP-TDM

Validation de nouveaux traceurs pour le PET

[Wagner JNMaug2003]

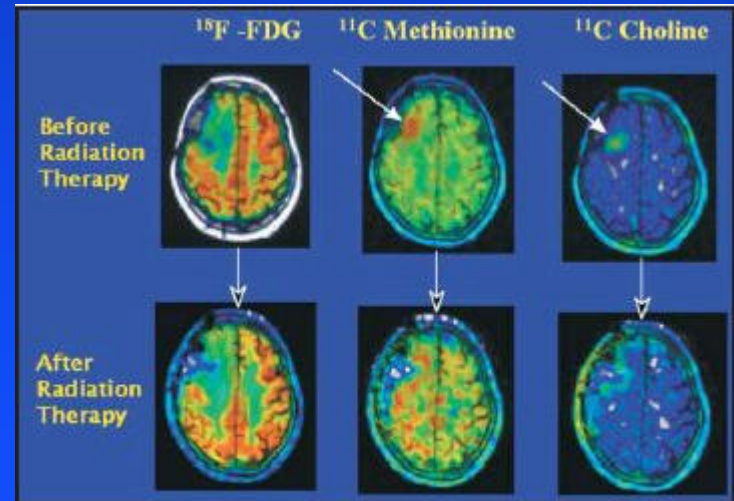
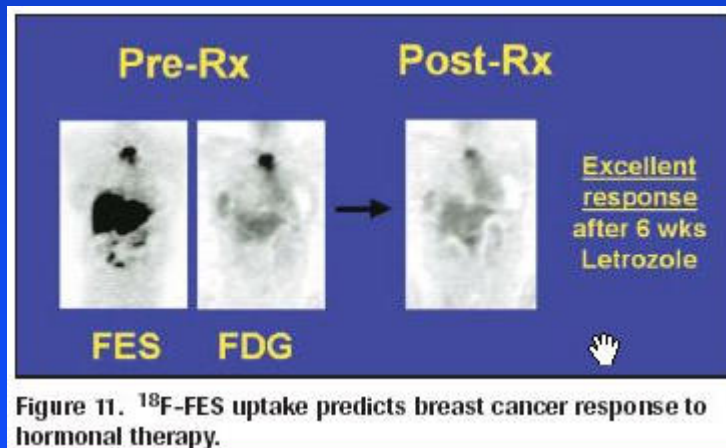
- traceur de l'hypoxie: ^{18}F - Fluoromisonidazole (FMISO), Cu-ATSM



Autres applications du TEP-TDM

Validation de nouveaux traceurs pour le PET (2)

- ^{18}F -Fluoroestradiol (FES):
 - réponse au traitement hormonal dans le K Sein
- Acides Aminés:
 - ^{11}C -méthione, ^{11}C -Thymidine,
 - ^{18}F -FACBC



CONCLUSION

Le TEP-SCAN est un outil d'imagerie médicale essentiel dans le domaine de l'oncologie sur le plan :

- Diagnostique
- Pronostique
- De la réponse thérapeutique (chimio ou RX)
- En attendant le TEP-IRM