

# Contrôle en ligne de la protonthérapie en conditions cliniques de faisceau pulsé par intégration des rayonnements secondaires

Séminaire doctorant

Sarah Leilla OTMANI

Équipe encadrante :

Denis DAUVERGNE, Jean Michel LÉTANG, Marie VIDAL, Etienne TESTA et Marie-Laure GALLIN-MARTEL

# CONTEXTE

Protonthérapie : irradiation clinique d'une tumeur avec des protons.

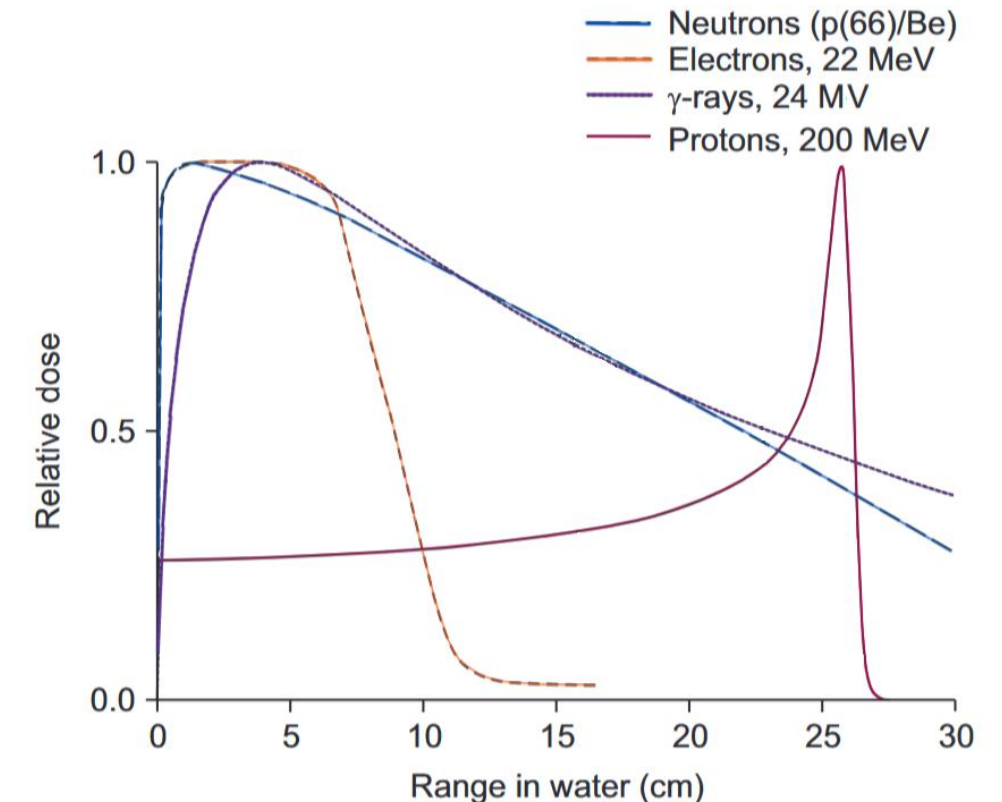
Objectif : Dépôt de dose

➤ Quantité d'énergie par unité de volume

Intérêt : pic de Bragg

- Dépôt de dose localisé :
  - Meilleure préservation des tissus sains

*Courbe de dépôt de dose pour différents faisceaux de particules*  
*Extrait de l'article : Carbon Ion Therapy: A review of an Advanced*  
*Technology, J.Kim et al. (2020)*



# CONTEXTE : INCERTITUDES

Challenge en protonthérapie : incertitude sur la position du pic de Bragg.

Exemple de sources d'incertitudes :

- Incertitude standard : Positionnement du patient, etc.
- Incertitude spécifique : Conversion des données de scanners X, etc.

Source d'incertitude du parcours chez le patient	Incertitude sur le parcours
Conversion des données de CT scans	$\pm 3-5\%$
Positionnement du patient	$\pm 3-5$ mm

*Exemple de sources d'incertitude en protonthérapie appliquée au CAL de Nice*

# CONTEXTE : INCERTITUDES

Challenge en protonthérapie : incertitude sur la position du pic de Bragg.

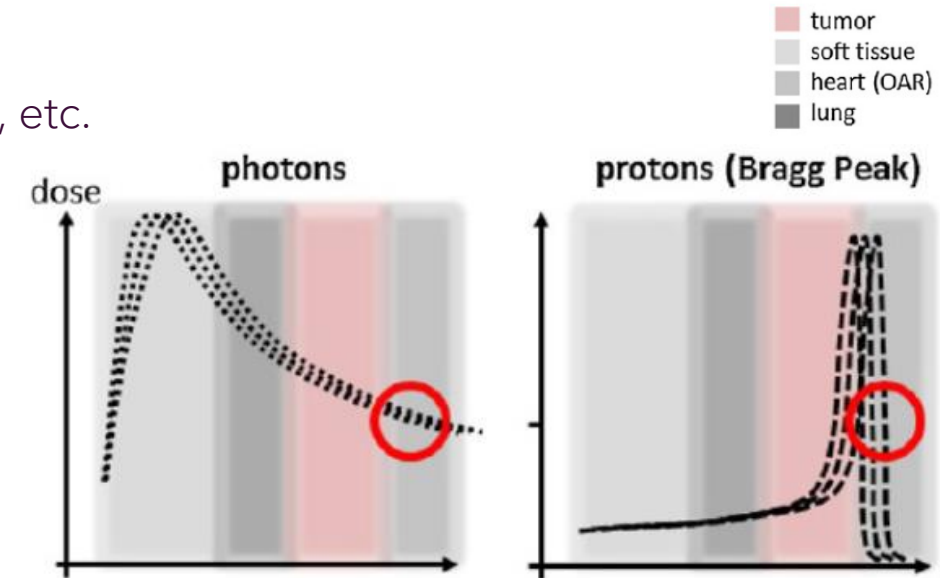
Exemple de sources d'incertitudes :

- Incertitude standard : Positionnement du patient, etc.
- Incertitude spécifique : Conversion des données de scanners X, etc.

Conséquences :

- Si erreur : Sous-irradiation de la tumeur et sur-irradiation des tissus sains (plus qu'en RT conventionnelle)
  - Marges d'erreur importantes
  - Evitement de certaines incidences
- Pas d'optimisation du potentiel de l'hadronthérapie

Solution : contrôle en ligne du dépôt de dose



*Influence des incertitudes sur les courbes de dépôt de dose*  
*Extrait de l'article : In vivo proton range verification: a review, Knopf et al. (2013)*

# CONTEXTE : CONTRÔLE EN LIGNE

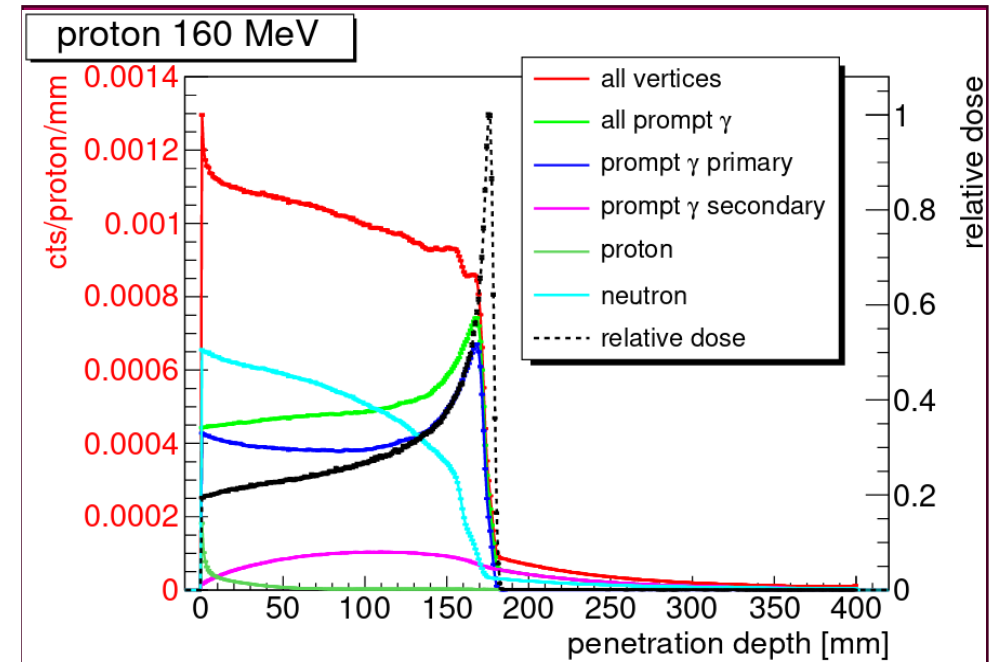
Contrôle en ligne : contrôle de la localisation du dépôt de dose (parcours)

- Détection de signaux ionoacoustiques valable pour faisceaux pulsés
- Détection de signaux électromagnétiques : Variation du champ magnétique ou électrique dû au dépôt de dose
- Détection des particules secondaires : plusieurs méthodes en cours de développement
  - Tomographie par émission de positons
  - Détection de gamma prompts

# CONTEXTE : GAMMA PROMPT

## Gamma prompt (ou PG pour *Prompt Gamma*):

- Collisions nucléaires : émissions de PG, neutrons.  
Émission à des échelles de temps de quelques pico-secondes
- Gamma prompts :
  - Corrélation établie entre le dépôt de dose et l'émission des PGs
  - Possibilité d'imager les PGs, avec une statistique limitée : 3 gamma par cm pour 1000 protons
- Neutrons : Nombreux avec vertex d'émission corrélés au parcours mais parcours tortueux.

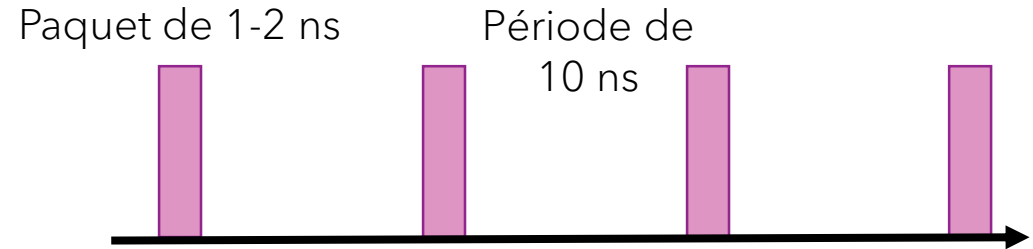


Vertex d'émission des particules secondaires avec des énergies supérieures à 1 MeV émergeant d'une cible d'eau irradiée par un faisceau de protons de 160 MeV  
Extrait de l'article : Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: a review, J. Krimmer et al. (2018)

# CONTEXTE : ACCÉLÉRATEURS

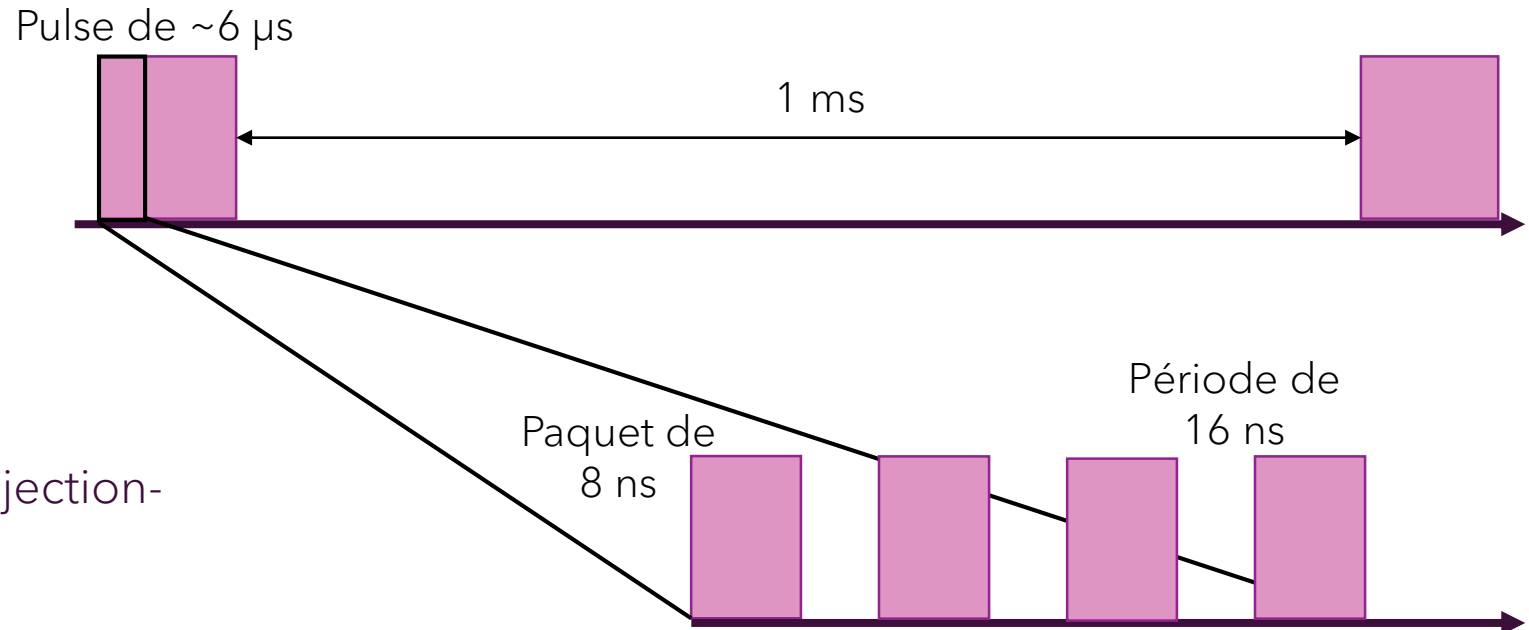
## Cyclotron :

- Énergie des particules fixe en sortie
- Faisceau continu



## Synchrocyclotron :

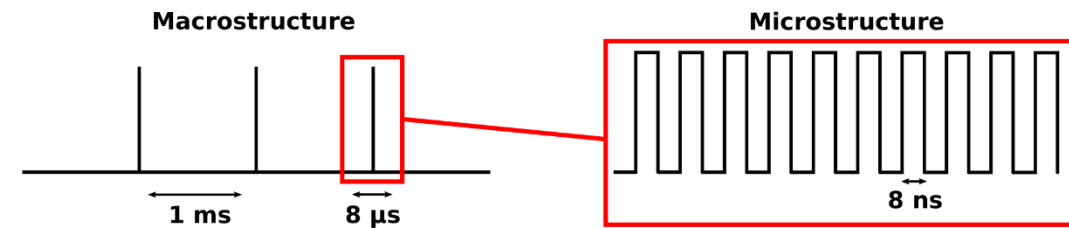
- Même principe que les cyclotrons :
  - Énergie des particules fixe en sortie
- Différence avec les cyclotrons :
  - Faisceau pulsé : cycle consécutif d'injection-accélération-extraction



# CONTEXTE : SYNCHROCYCLOTRON S2C2 (IBA)

## Particularité des synchrocyclotrons :

- Structure : Double structure
  - Macro-train d'environ 8  $\mu$ s toutes les 1 ms
  - Micro-train de 8 ns toutes les 16 ns
- Faible cycle utile :  $\sim 10^{-3}$
- Hautes intensités : Nombre de protons par bunch élevé



*Structure temporelle du S2C2.  
Extrait de la thèse de Maxime Jacquet (2023)*

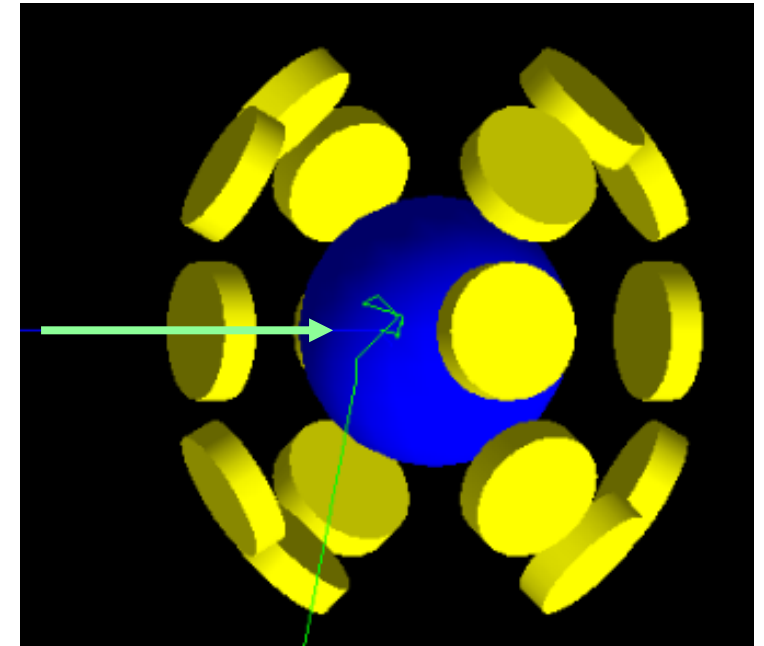
Conséquence : Risque d'empilement de signaux



# CONTEXTE : DÉTECTION DES PG

Méthodes de détection : *Prompt Gamma Peak Integration* (PGPI), proposé par Krimmer et al., APL 2017

- Plusieurs détecteurs autour du patient
- Temps de vol pour discriminer les particules
- Comptage du nombre de PG
  - Suppose un comptage gamma/gamma sans empilement
  - Mesure via les intégrales des signaux
    - Rapport des taux de comptage entre les détecteurs



*Simulation de la méthode PGPI menée par Pierre  
Everaere durant sa thèse  
Extrait de l'article : Everaere et al. (2024)*

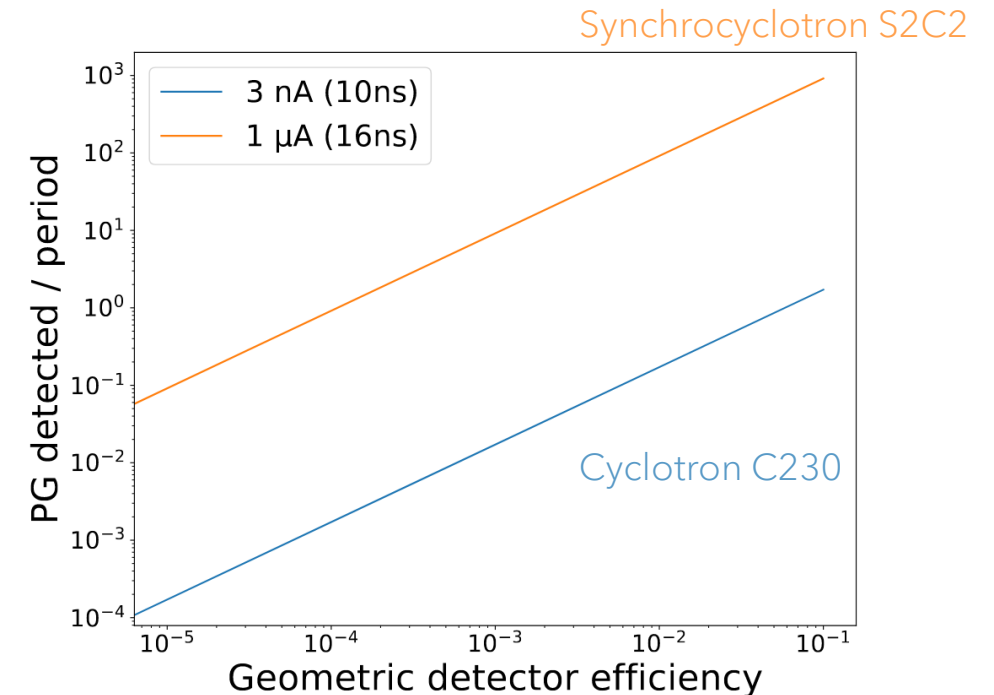
# CONTEXTE : DÉTECTION DES PG

Méthodes de détection : *Prompt Gamma Peak Integration* (PGPI), proposé par Krimmer et al., APL 2017

- Plusieurs détecteurs autour du patient
- Temps de vol pour discriminer les particules
- Comptage du nombre de PG
  - Suppose un comptage gamma/gamma sans empilement
  - Mesure via les intégrales des signaux
    - Rapport des taux de comptage entre les détecteurs

## Limites de la méthode :

Empilement si hautes intensités instantanées



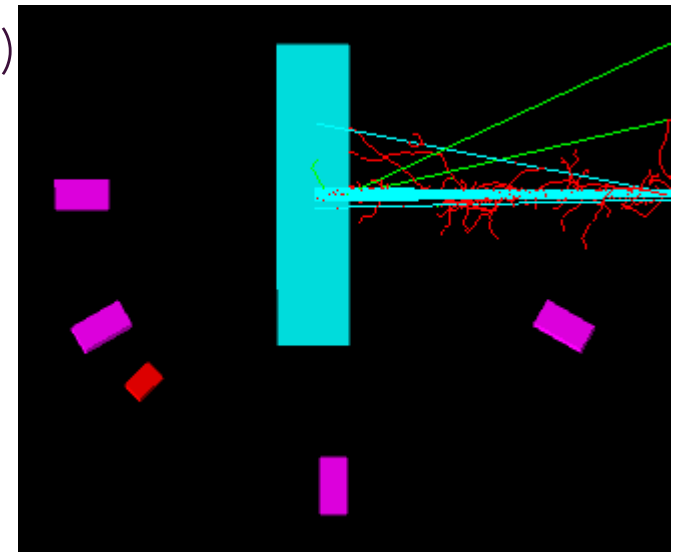
Nombre moyen de PG détecté par train en fonction de l'efficacité géométrique pour deux accélérateurs

Extrait de l'article : *Prompt Gamma Energy Integration : a new method for online-range verification in proton therapy with pulsed-beams*, Everaere et al. (2024)

# CONTEXTE : DÉTECTION DES PG

## Méthodes de détection : *Prompt Gamma Energy Integration* (PGEI)

- Plusieurs détecteurs autour du patient
- Mesure des intégrales des énergies déposées
- Pas de discrimination des particules



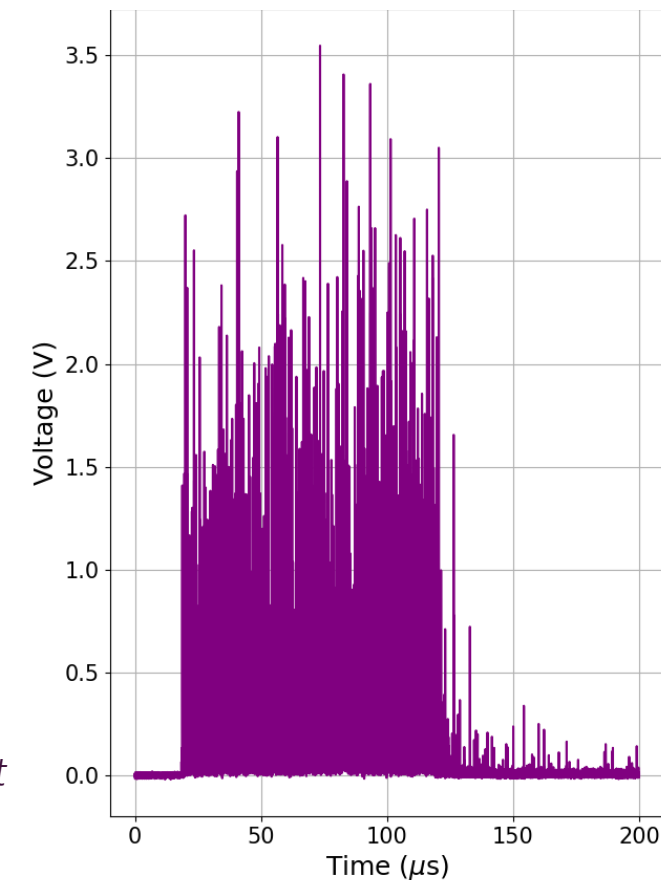
*Simulation de la méthode PGEI (GATE 9.3).  
En rose, les cristaux de  $\text{PbWO}_4$  couplés avec les  
PM Hamamatsu; en rouge, le cristal de  $\text{PbWO}_4$   
couplé avec le PM XP2020; en cyan, la cible de  
PMMA; en blanc, les blocs de paraffine et en gris,  
la ligne de faisceau.*

# CONTEXTE : DÉTECTION DES PG

## Méthodes de détection : *Prompt Gamma Energy Integration (PGEI)*

- Plusieurs détecteurs autour du patient
- Mesure des intégrales des énergies déposées
- Pas de discrimination des particules

*Exemple de signal  
enregistrés pendant  
une irradiation*



# CONTEXTE : COMPARAISON PGPI & PGEI

## PGPI:

Discrimination des particules par temps de vol

Comptage du nombre de PG

Taux de comptage des PG

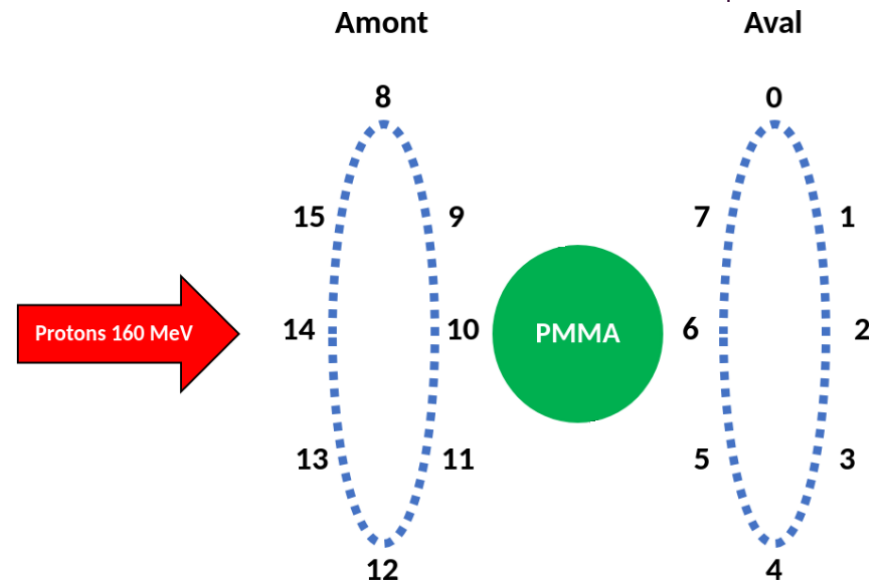
## PGEI:

Pas de discrimination des particules

Mesure des intégrales des énergies déposées

Variation de l'intégrale des énergies déposées

Plusieurs détecteurs autour du patient



*Comparaison des méthodes PGPI et PGEI*

*Extrait de l'article : Prompt Gamma Energy Integration : a new method for online-range verification in proton therapy with pulsed-beams, Everaere et al. (2024)*

# CONTEXTE : COMPARAISON PGPI & PGEI

## PGPI:

Discrimination des particules par temps de vol

Comptage du nombre de PG

Taux de comptage des PG

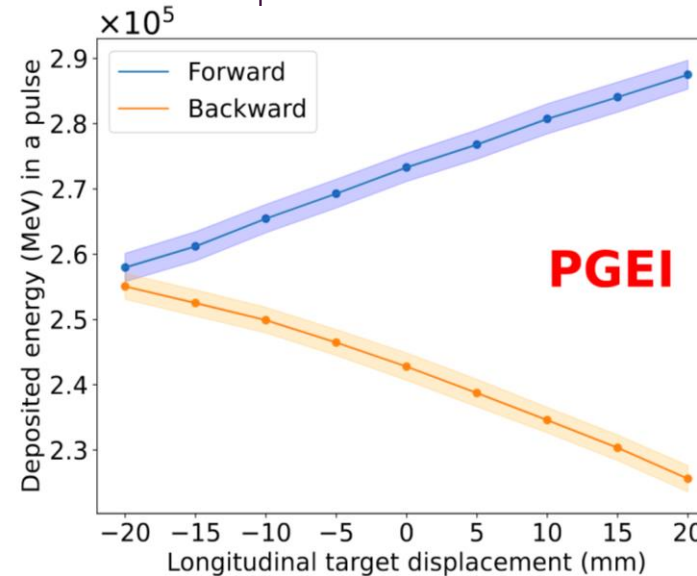
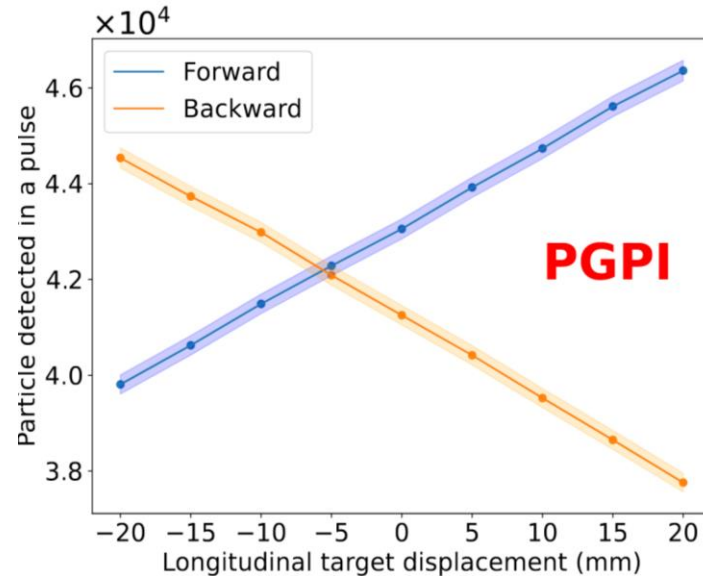
## PGEI:

Pas de discrimination des particules

Mesure des intégrales des énergies déposées

Variation de l'intégrale des énergies déposées

Plusieurs détecteurs autour du patient



Comparaison des méthodes  
PGPI et PGEI

Extrait de l'article : Prompt Gamma  
Energy Integration : a new method  
for online-range verification in proton  
therapy with pulsed-beams, Everaere  
et al. (2024)

# TRAVAIL RÉALISÉ

# DÉTECTEURS

Détecteur choisi : Cristal de  $\text{PbWO}_4$  couplé à un photomultiplicateur

## Caractéristiques du $\text{PbWO}_4$ :

- Scintillation rapide : 6 ns
- Peu lumineux : 100 à 300 photons par MeV déposé

*En haut : Cristal de  $\text{PbWO}_4$  +  
PMT Photonis XP2020  
En bas : Cristal de  $\text{PbWO}_4$  + PMT  
Hamamatsu*





# DÉTECTEURS

Détecteur choisi : Cristal de  $\text{PbWO}_4$  couplé à un photomultiplicateur

## Caractéristiques du $\text{PbWO}_4$ :

- Scintillation rapide : 6 ns
- Peu lumineux : 100 à 300 photons par MeV déposé

	Cristal de $\text{PbWO}_4$ + PMT Photonis XP2020	Cristal de $\text{PbWO}_4$ + PMT Hamamatsu R11265U-100
Dimensions du cristal	2x2x3 cm <sup>3</sup> (récupération CMS)	5x2,5x2,5 cm <sup>3</sup>
Temps de transit du PMT	30 ns	6 ns

## Conséquence :

PMT Hamamatsu : PMT plus rapide

Cristaux de  $\text{PbWO}_4$  : Meilleure efficacité géométrique

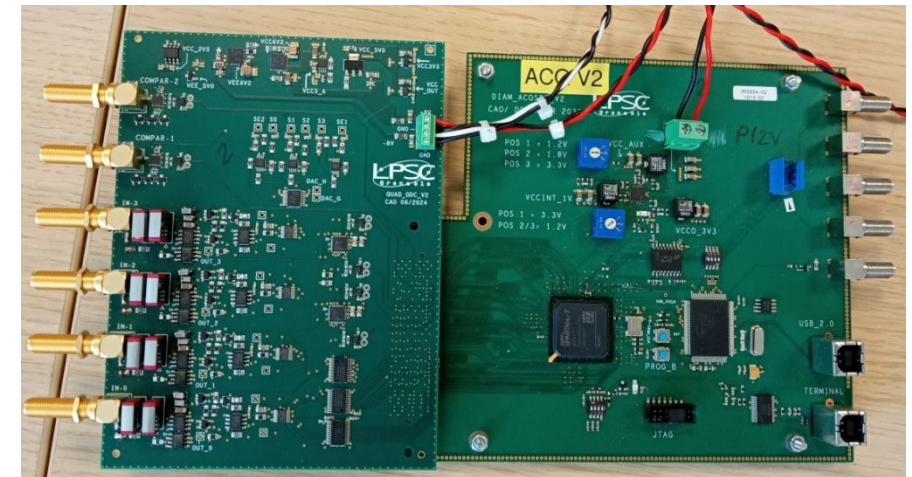
# CARTE D'INTÉGRATION DE CHARGE

Développée par Laurent GALLIN-MARTEL (service Électronique, LPSC)

## Fonctionnement :

Intégration de la charge du signal de chaque détecteur

- Ouverture d'une porte d'intégration
  - Besoin d'un trigger faisceau synchronisé aux trains



*Carte d'intégration de charge*

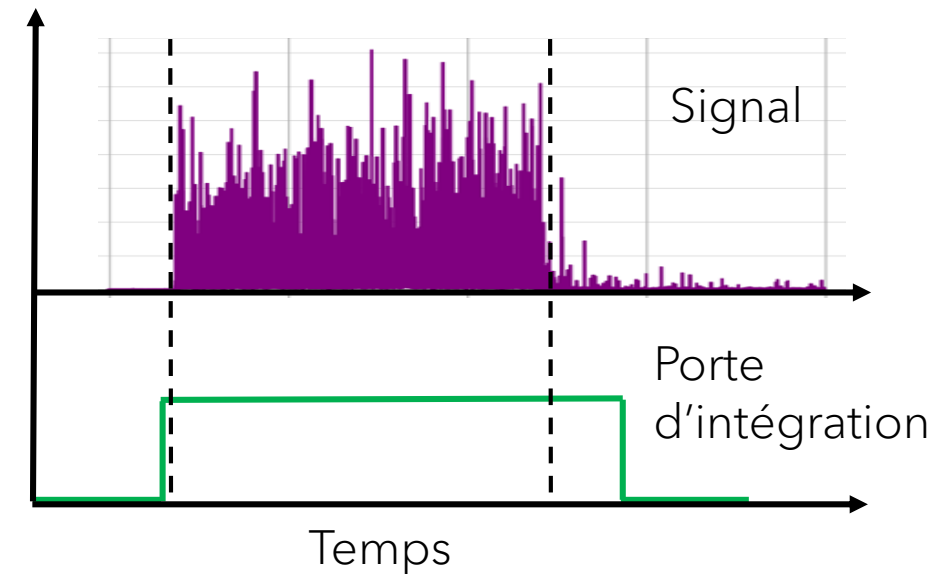
# CARTE D'INTÉGRATION DE CHARGE

Développée par Laurent GALLIN-MARTEL (service Électronique, LPSC)

## Fonctionnement :

Intégration de la charge du signal de chaque détecteur

- Ouverture d'une porte d'intégration
  - Besoin d'un trigger faisceau synchronisé aux trains



*Principe de fonctionnement de la carte d'intégration de charge*

# ÉTALONNAGE DES DÉTECTEURS: PRÉPARATION

Lieu et date : ESRF (Grenoble), Mai 2024

## Objectifs :

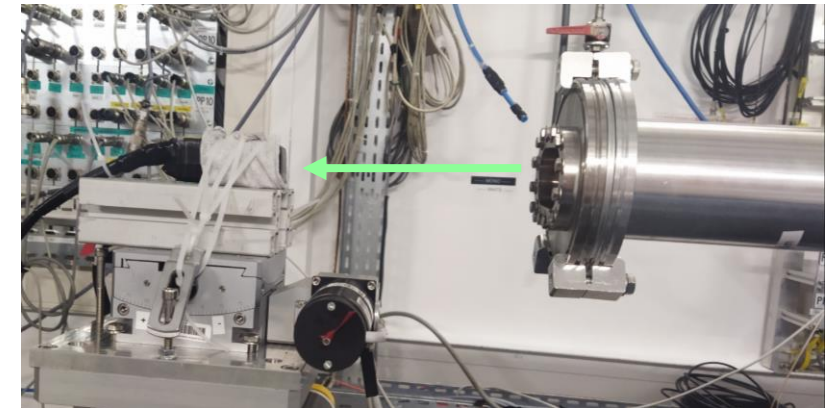
- Régler le gain des quatre PMTs
- Étalonner leurs réponses en fonction de l'énergie déposée dans les détecteurs
- Mesurer leur plage de fonctionnement

Intérêt : Besoin de calibrer le  $\text{PbWO}_4$

- Énergie des PGs comprises entre 1 MeV et 7 MeV
- Nécessité d'avoir un train de photons X d'intensité réglable

Préparation : Mesure d'absorption du faisceau

- Dans l'emballage autour des cristaux
- Dans les cristaux



*Montage réalisé lors de l'irradiation*

# ÉTALONNAGE DES DÉTECTEURS: PRÉPARATION

Lieu et date : ESRF (Grenoble), Mai 2024

## Objectifs :

- Régler le gain des quatre PMTs
- Étalonner leurs réponses en fonction de l'énergie déposée dans les détecteurs
- Mesurer leur plage de fonctionnement

Intérêt : Besoin de calibrer le  $\text{PbWO}_4$

- Énergie des PGs comprises entre 1 MeV et 7 MeV
- Nécessité d'avoir un train de photons X d'intensité réglable

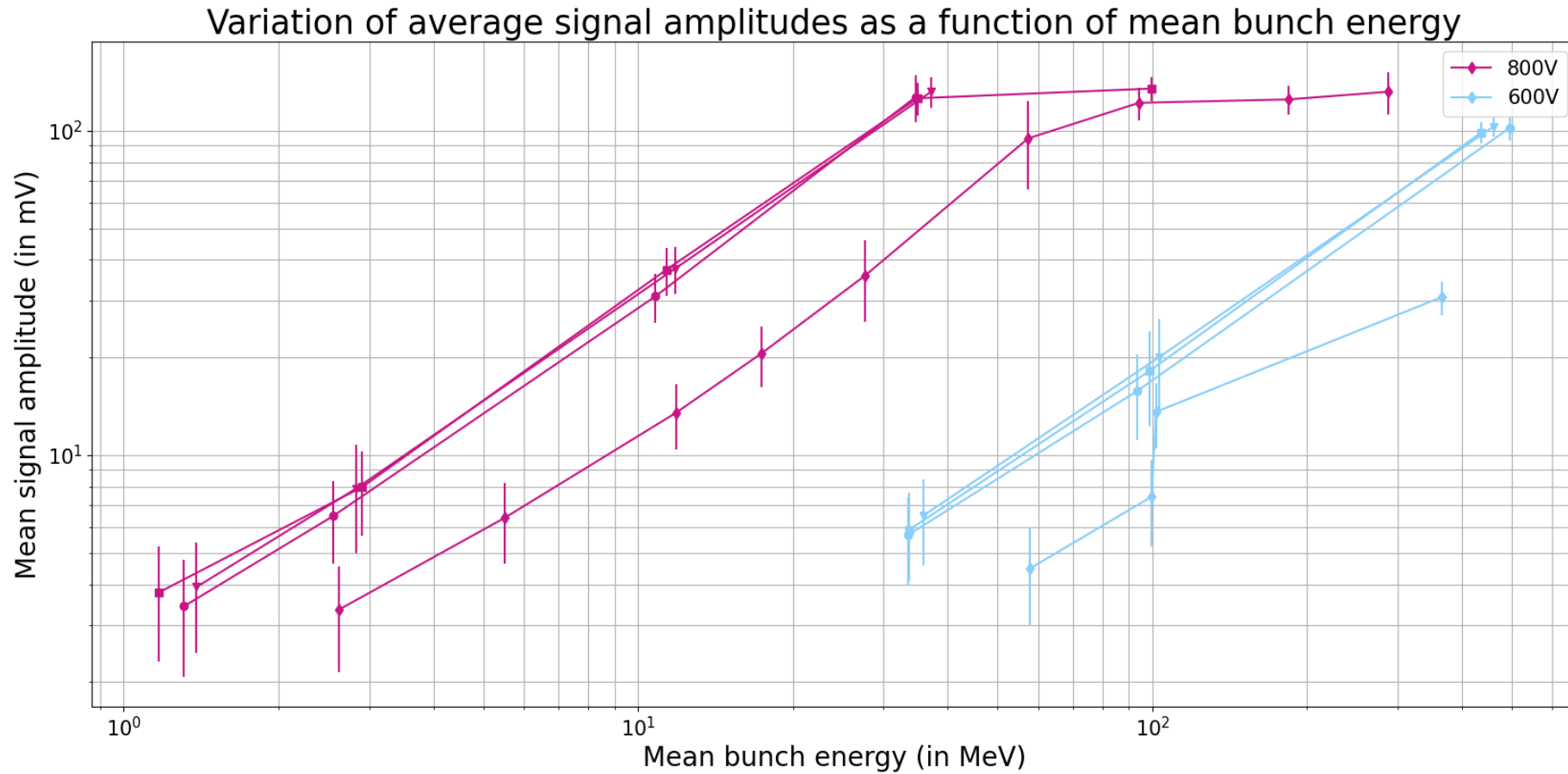


*Cristal de  $\text{PbWO}_4$  + PMT Hamamatsu*

Préparation : Mesure d'absorption du faisceau

- Dans l'emballage autour des cristaux
- Dans les cristaux

# ÉTALONNAGE DES DÉTECTEURS : RÉSULTATS



## Observations :

- Détermination de la plage de fonctionnement des détecteurs
- Comparaison des gains des quatre détecteurs

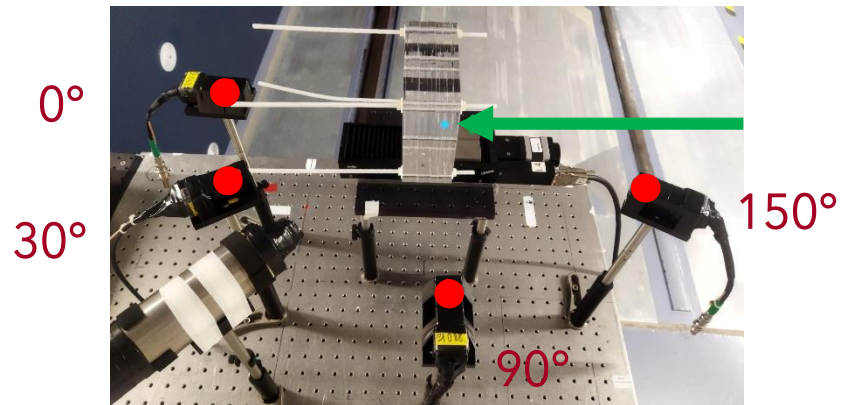
# ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: PRÉPARATION

Lieu et date : Cyclotron Arronax – Août 2024

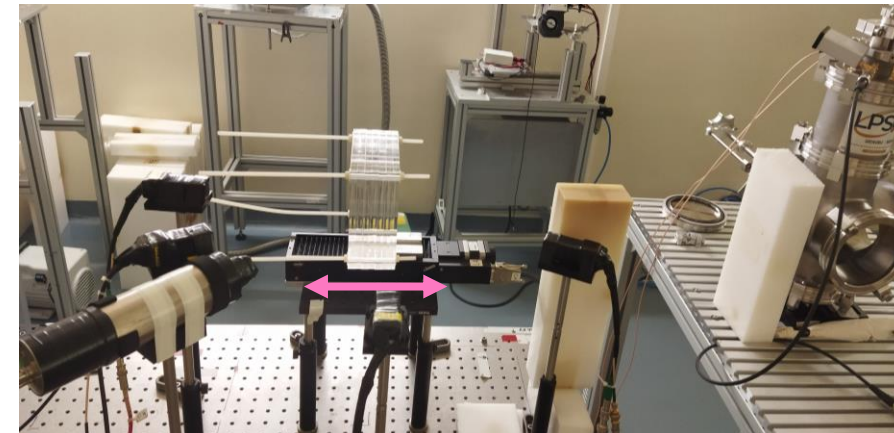
Paramètres du faisceau : Faisceau pulsé de protons de 68 MeV

Objectifs :

- Test de la carte d'intégration de charge développé par Laurent GALLIN-MARTEL (LPSC)
- Mesure à différents angles avec variation de la position de la cible



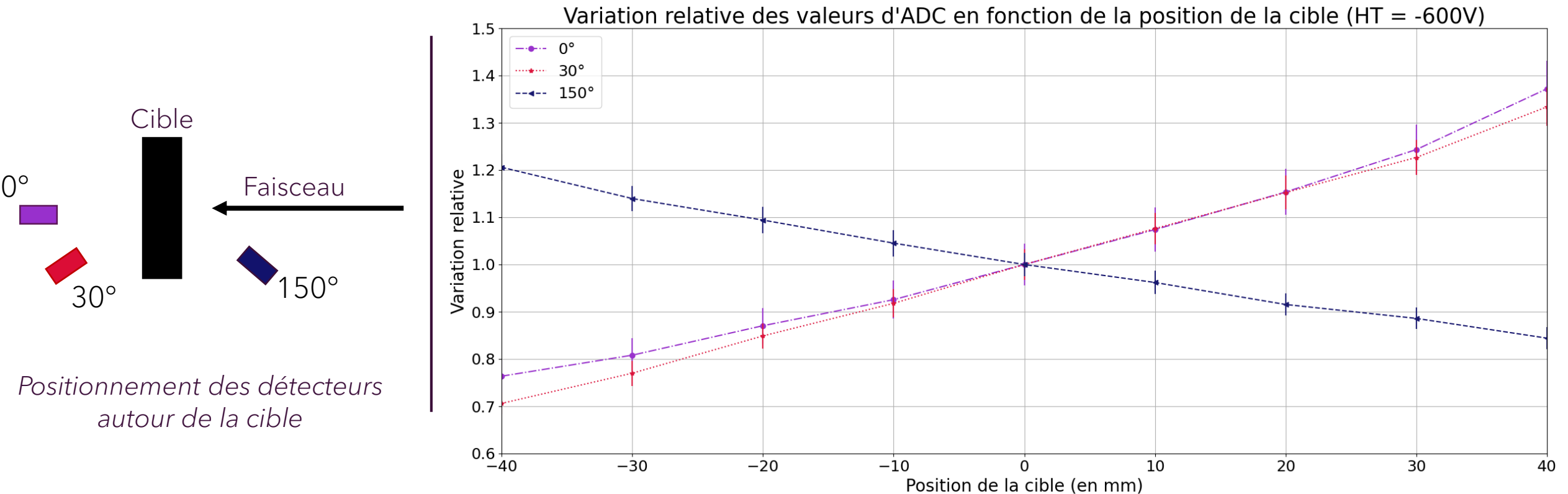
*Montage des détecteurs autour de la cible*



*Montage réalisé lors de l'irradiation*



# ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: RÉSULTATS EXPERIMENTAUX



## Observation :

Variation de plusieurs dizaines de pourcents pour des déplacements de 3 cm sur le parcours des protons



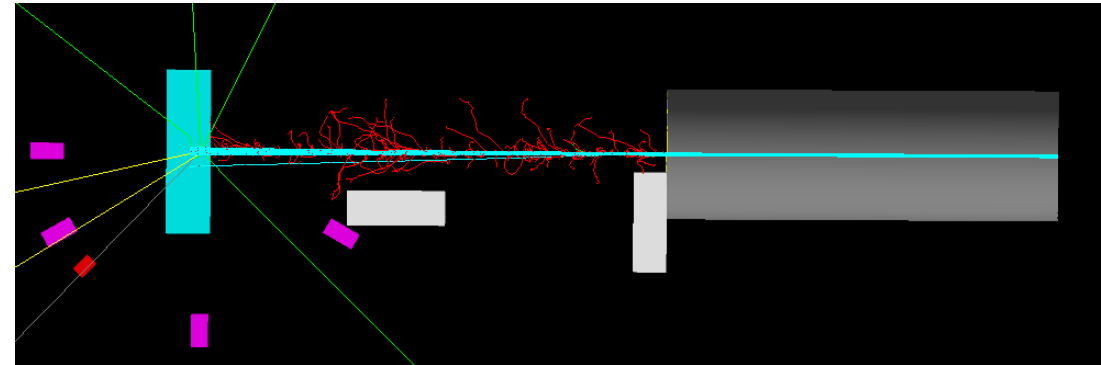
# ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: SIMULATION MONTE-CARLO

## Objectifs :

- Reproduire les résultats obtenus à Arronax
- Comparer les résultats expérimentaux et simulés

## Préparation : Simulation GATE 9.3

- Faisceau de protons de 68 MeV
- $10^9$  protons envoyés

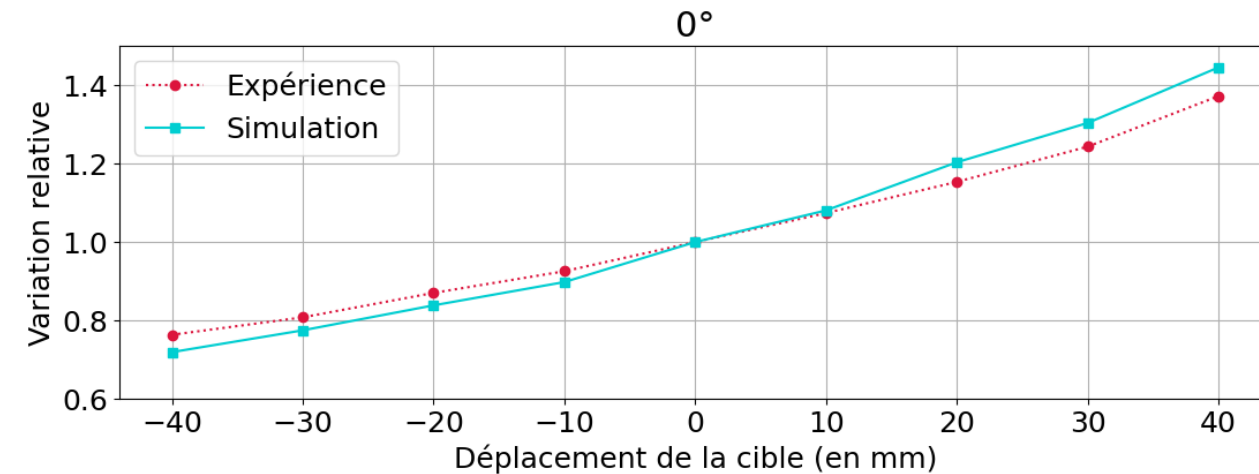
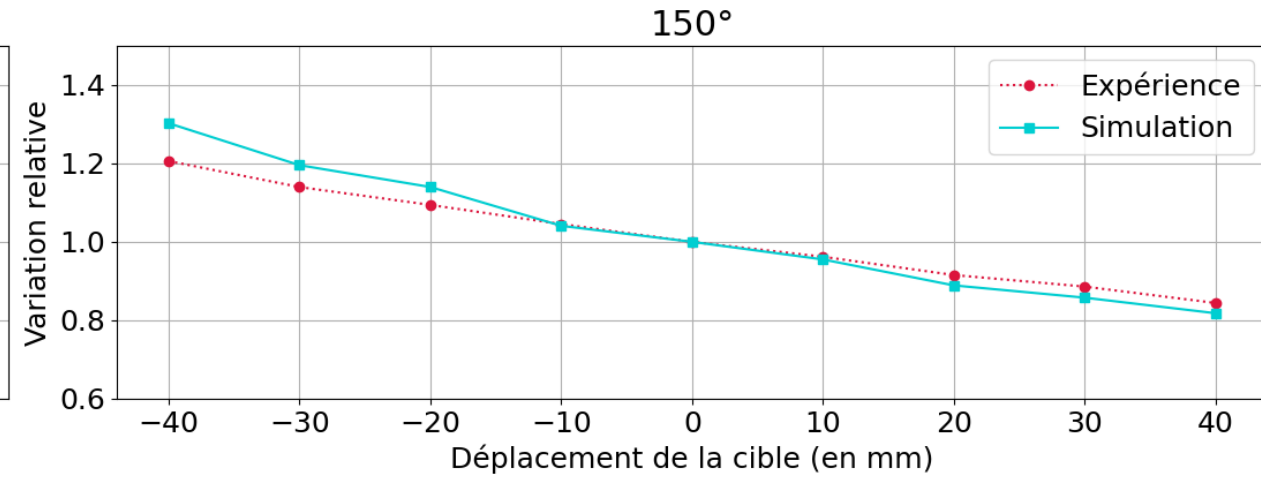
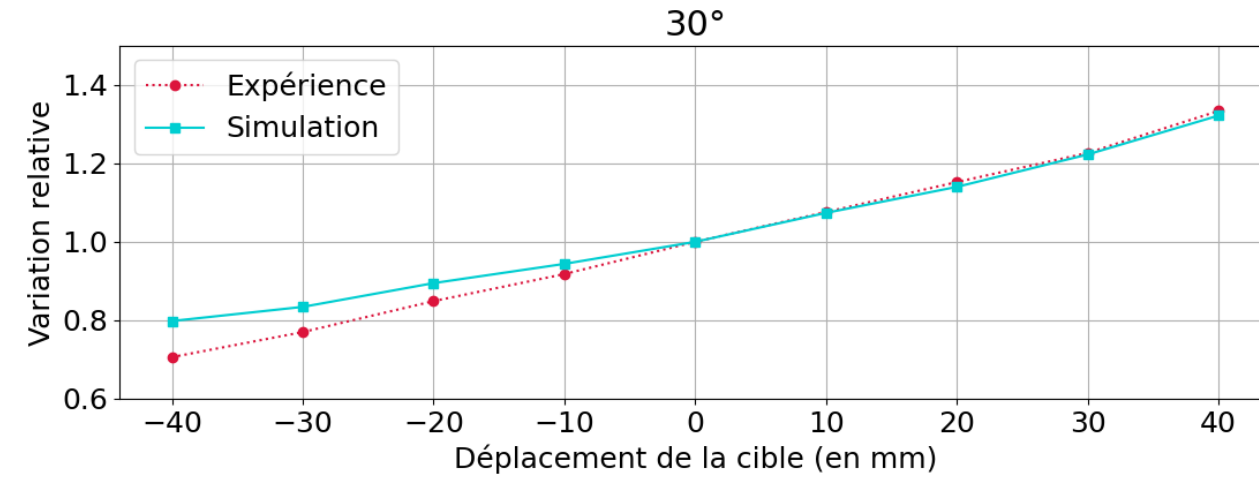


*Simulation réalisée en GATE 9.3 :  
En rose, les cristaux de  $\text{PbWO}_4$  couplés avec les PM Hamamatsu; en rouge, le cristal de  $\text{PbWO}_4$  couplé avec le PM XP2020; en cyan, la cible de PMMA; en blanc, les blocs de paraffine et en gris, la ligne de faisceau.*

# ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE:

## COMPARAISON EXPÉRIENCE & SIMULATION

Comparaison des variations relatives des énergies déposées dans les détecteurs en fonction du déplacement de la cible



### Observation :

- Bonne cohérence entre les données expérimentales et simulées

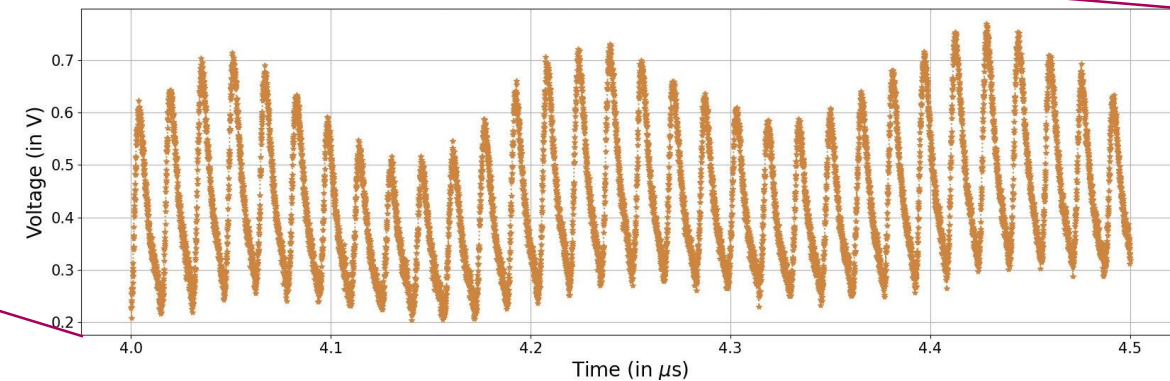
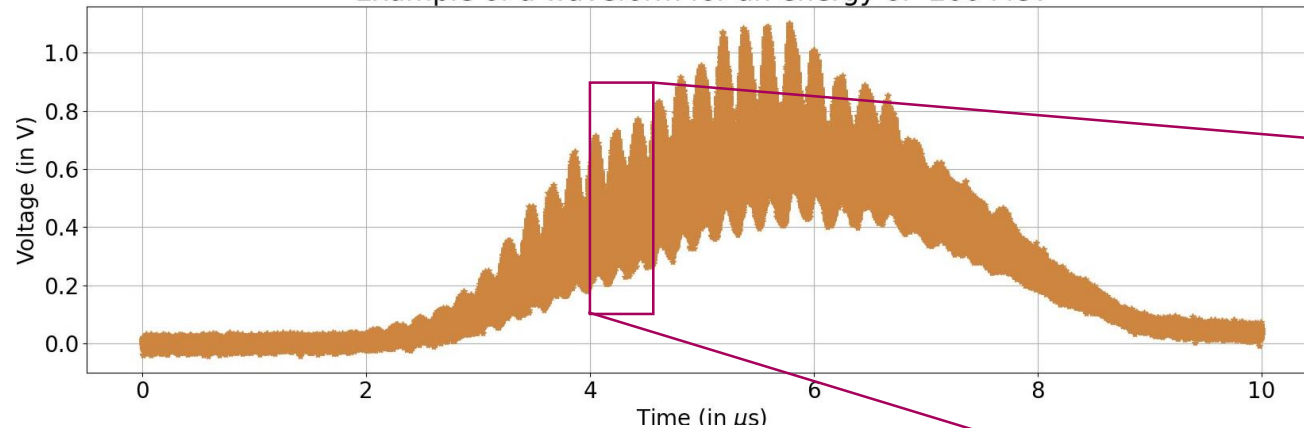
# IMPACT DE LA STRUCTURE TEMPORELLE DU FAISCEAU

Lieu et date : Synchro-cyclotron médical Proteus One du CAL de Nice – Février 2024

## Objectifs :

Mesure de la structure temporelle du faisceau du Proteus One à l'aide d'un détecteur diamant

Example of a waveform for an energy of 200 MeV



## Observation :

- FWHM :  $\sim 3,5 \mu\text{s}$
- Largeur totale :  $6 \mu\text{s}$
- Détection de chaque nanobunch toutes les 16 ns
- Présence d'une modulation intrinsèque à la machine

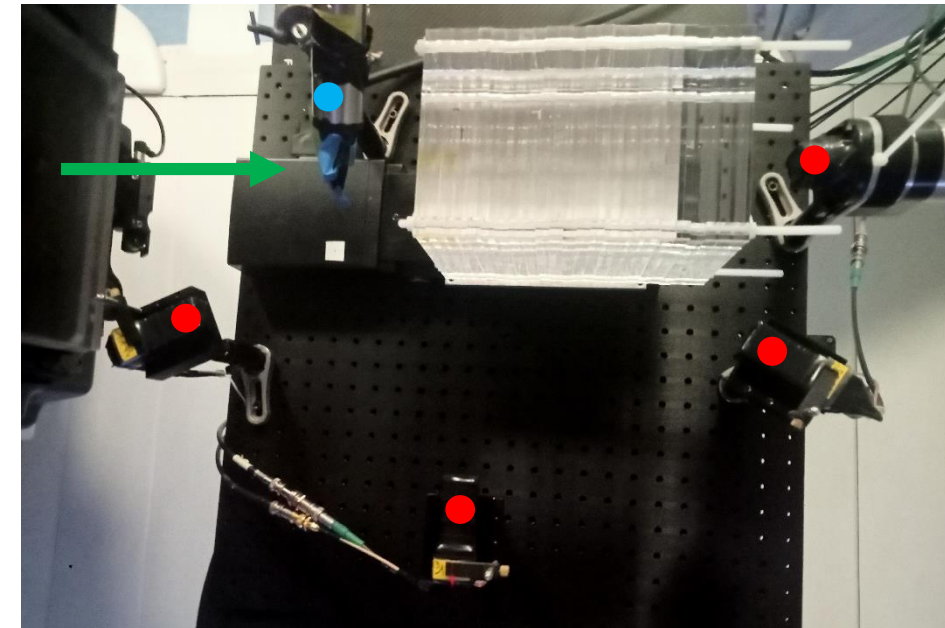
# ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: PRÉPARATION

Lieu et date : Synchro-cyclotron Proteus One (CAL, Nice) – Octobre 2025

Paramètres du faisceau : Faisceau pulsé de protons de 100 à 200 MeV

## Objectifs :

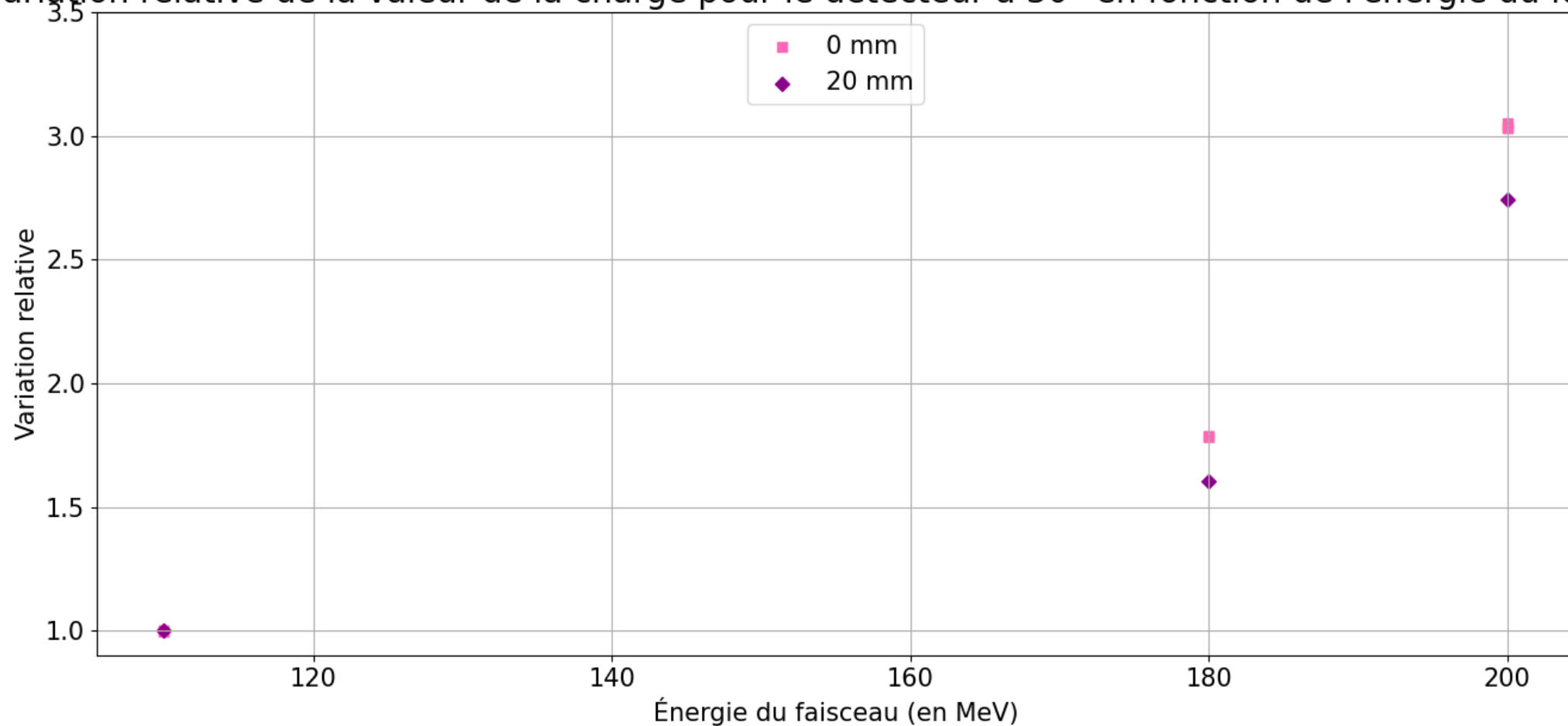
- Test de la carte d'intégration de charge développée par Laurent GALLIN-MARTEL (LPSC)
  - Test de l'utilisation d'un moniteur faisceau pour trigger la carte
- Mesure à différents angles avec variation énergie du faisceau



*Montage des détecteurs autour de la cible*

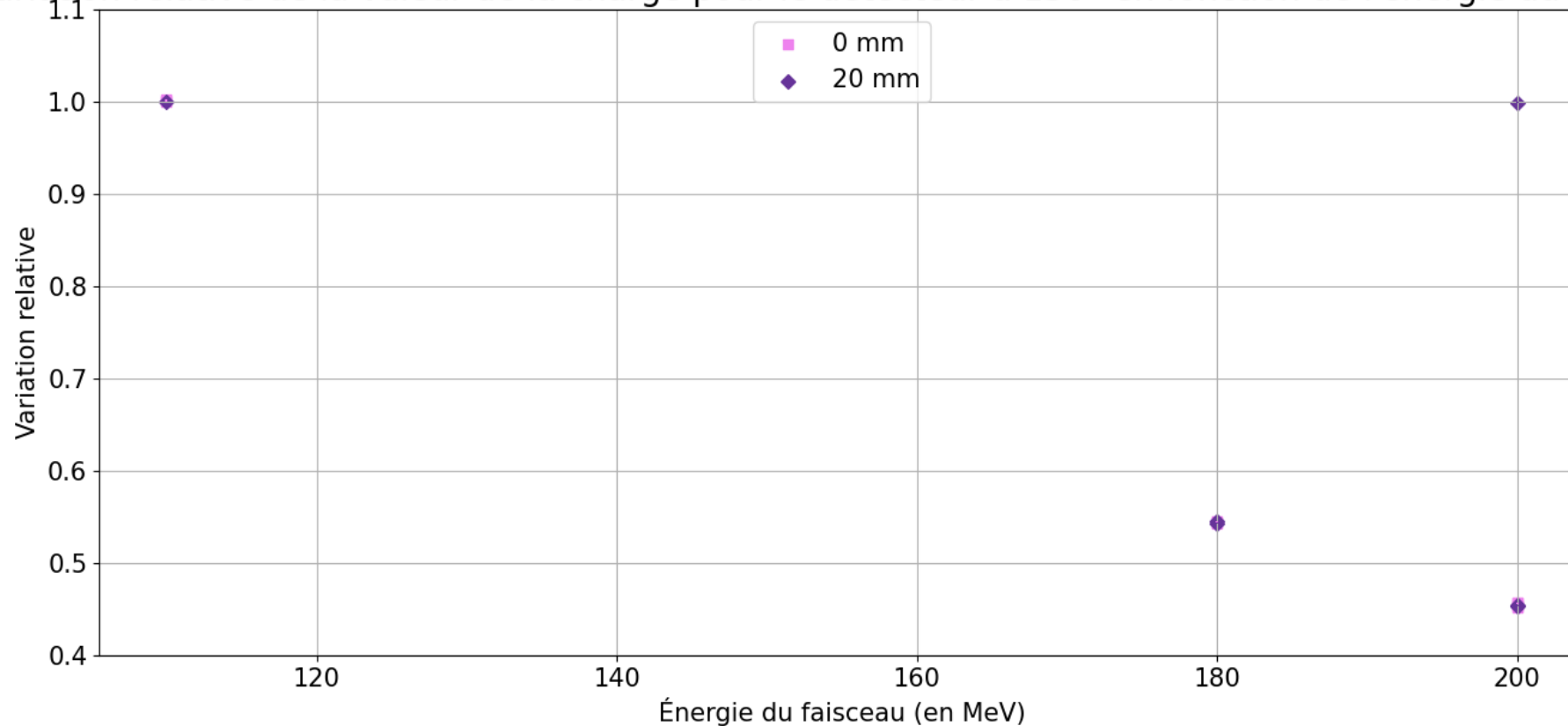
# ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Variation relative de la valeur de la charge pour le détecteur à 30° en fonction de l'énergie du faisceau



# ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Variation relative de la valeur de la charge pour le détecteur à 150° en fonction de l'énergie du faisceau



## Observation :

Variation de plusieurs dizaines de pourcents pour des variations d'énergie de 20 MeV (différence de parcours d'environ 3,6 cm)

# CONCLUSION

## Travaux réalisés :

- Expérimentalement :
  - Étude de la méthode PGEI :
    - Variation de la moyenne de l'intégrale en fonction de la position de la cible
    - Test de la carte d'acquisition du LPSC
    - Première mesure de la structure temporelle du faisceau du Proteus One
    - 1<sup>ère</sup> mesure préliminaire de la méthode PGEI
  - Caractérisation des 4 nouveaux détecteurs :
    - Mesure du gain
    - Mesure de la plage de fonctionnement
- Simulation :
  - Comparaison des résultats expérimentaux et simulés
  - Très bon accord à 65 MeV

# P E R S P E C T I V E S

## Expériences :

- Synchrocyclotron du CAL (Nice) :
  - Prise en main des plans de traitement
  - Nouvelle prise de données en fantôme homogène
  - Mesure de la variation de l'intégrale des signaux avec un fantôme anthropomorphique à partir d'irradiations calculées par le TPS
- Prochaines campagnes d'irradiation :
  - Faisceau de protons pulsé ARRONAX (Nantes) : Test de l'impact de la contribution neutronique
  - Faisceau de neutrons GENESIS (LPSC) : Test de la réponse des détecteurs à un faisceau de neutrons
  - Faisceau pulsé MEDICYC (CAL) : Test de différentes méthodes de trigger de la carte d'intégration
  - Faisceau pulsé Proteus One (CAL) : Test de la méthode PGEI

## Simulations :

- Vérification quantitative et extension des résultats expérimentaux
- Investigation systématique des composantes gamma et neutrons
- Simulations de la structure temporelle du Proteus One



**MERCI DE VOTRE  
ATTENTION !**

# CONTEXTE

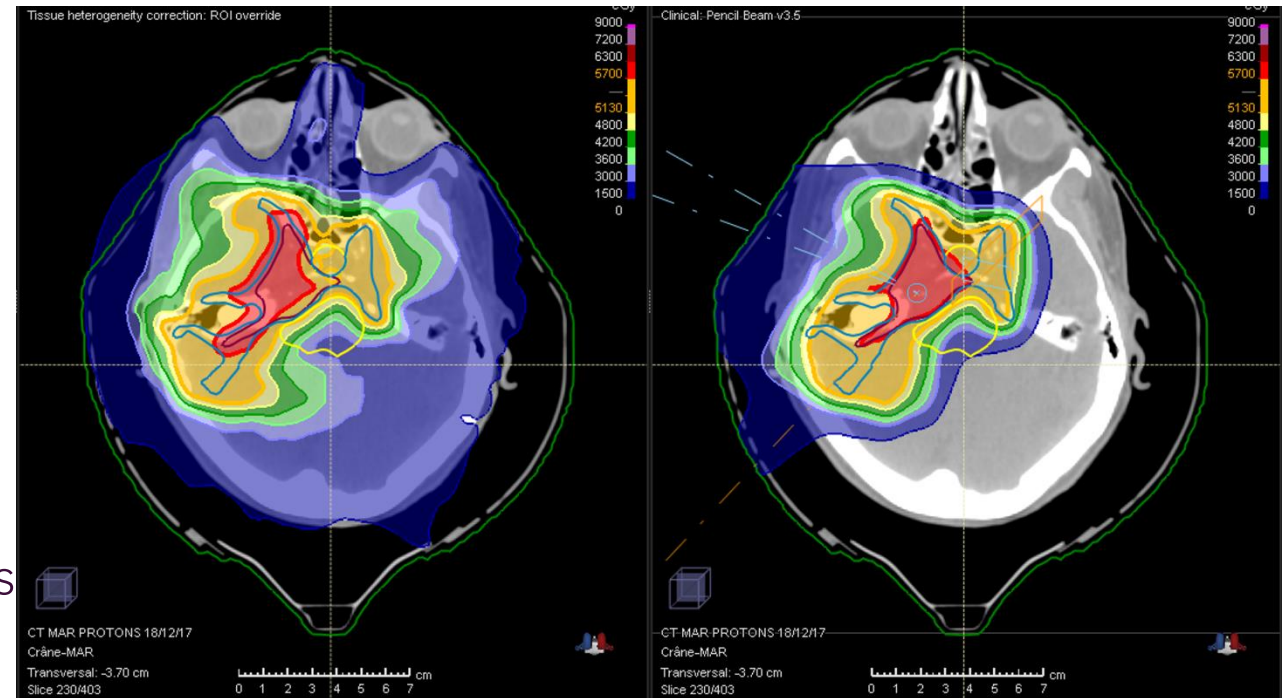
Protonthérapie : irradiation clinique d'une tumeur avec des protons.

Objectif : Dépôt de dose

- Quantité d'énergie par volume

Intérêt : pic de Bragg

- Dépôt de dose localisé :
  - Meilleure préservation des tissus sains

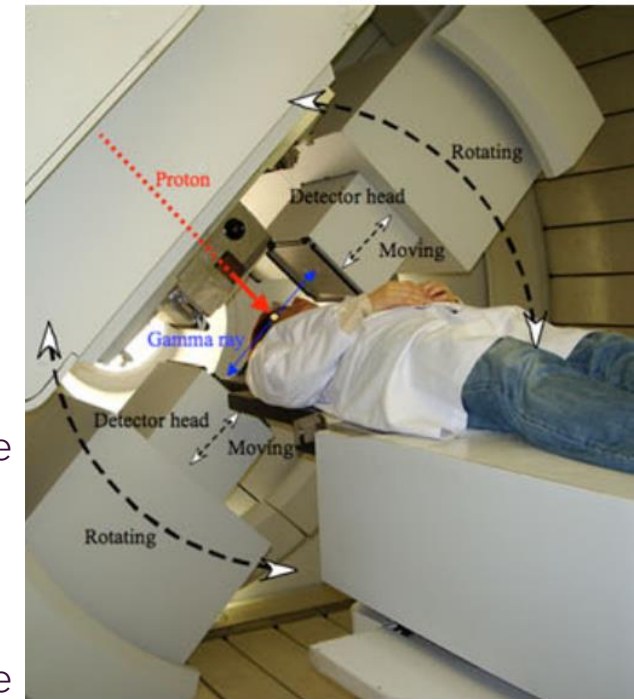


*Exemple de l'utilisation d'un faisceau de photons et de protons pour une même tumeur*

# CONTEXTE : EXEMPLE DE MÉTHODE DE CONTRÔLE EN LIGNE

## Tomographie par Emission de Positron :

- Détection en coïncidence de 2 photons de 511 keV
- Plusieurs méthodes d'acquisition :
  - Durant la délivrance du traitement
    - Avantage : Détection de la désintégration d'isotopes à courtes durées de vie
    - Inconvénient : Surface de détection amoindrie
  - Dans la salle d'irradiation
    - Avantage : Détection de la désintégration d'isotopes à courtes durées de vie
    - Inconvénient : Augmentation du temps de traitement
  - Hors ligne :
    - Avantage : Grande surface de détection
    - Inconvénient : *Biological washout*

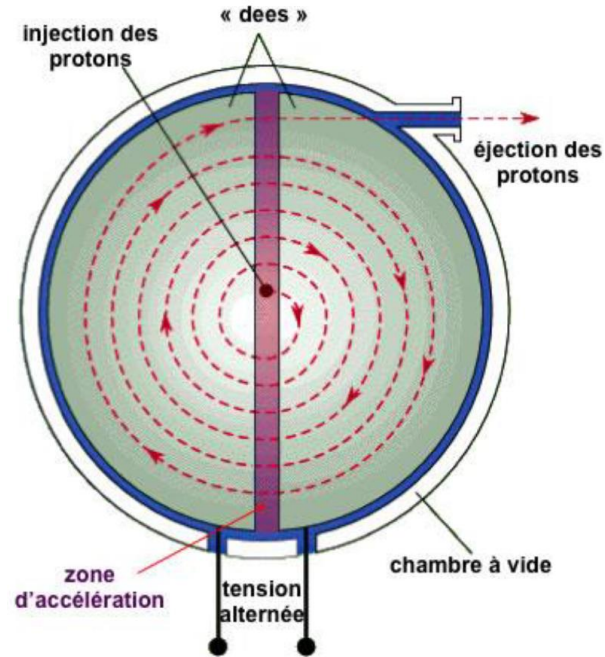


*Exemple de TEP planaire  
utilisé en recherche clinique  
Extrait d'un article par Bauer  
et al. (2013)*

# CONTEXTE : ACCÉLÉRATEURS

## Cyclotron :

- Principe : particules chargées dans un champ magnétique accélérées par un champ électrique alternatif
- Énergie des particules fixe en sortie
- Faisceau continu
- $\sim 10^2$ - $10^3$  protons/paquet



*Schéma d'un cyclotron.  
Extrait de la thèse d'Amaury  
Guillou (2018)*

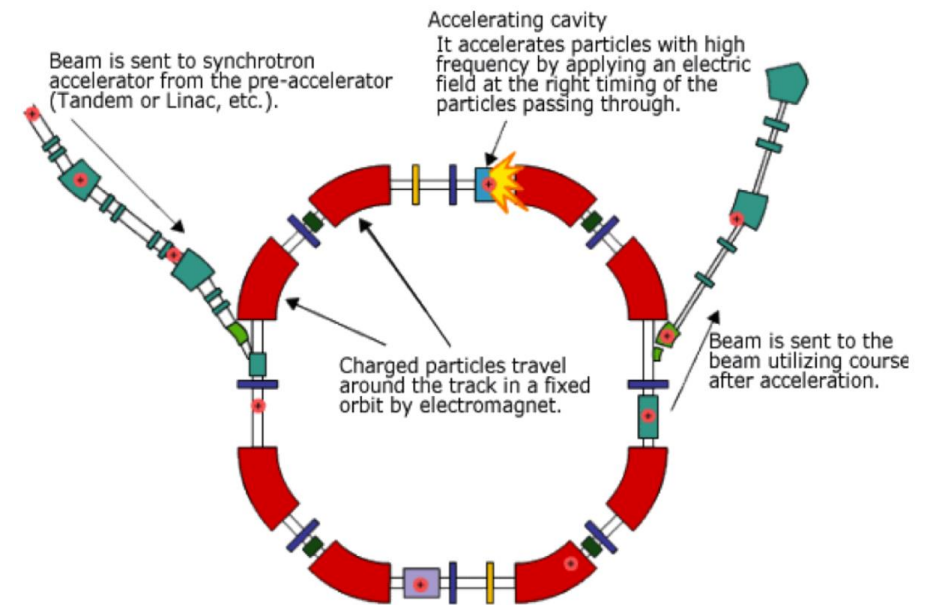
## Synchrocyclotron :

- Même principe que les cyclotrons :
  - Particules chargées dans un champ magnétique accélérées par un champ électrique
  - Énergie des particules fixe en sortie
- Différence avec les cyclotrons :
  - Fréquence du champ électrique variable
  - Faisceau pulsé : cycle consécutif d'injection-accélération-extraction
  - $\sim 10^6$  à  $10^8$  protons/pulse
  - $\sim 10^5$  protons/paquet

# CONTEXTE : ACCÉLÉRATEURS

## Synchrotron :

- Principe : particules chargées passant à travers des cavités accélératrices appliquant une radiofréquence variable. Champ magnétique variable appliqué pour maintenir la courbure de la trajectoire.
- Énergie des particules ajustables
- Faisceau pulsé : cycle consécutif d'injection-accélération-extraction



*Schéma d'un synchrotron.  
Extrait de l'article : Beam Dynamics and Beam  
Losses-Circular Machines, V.Kain (2016)*

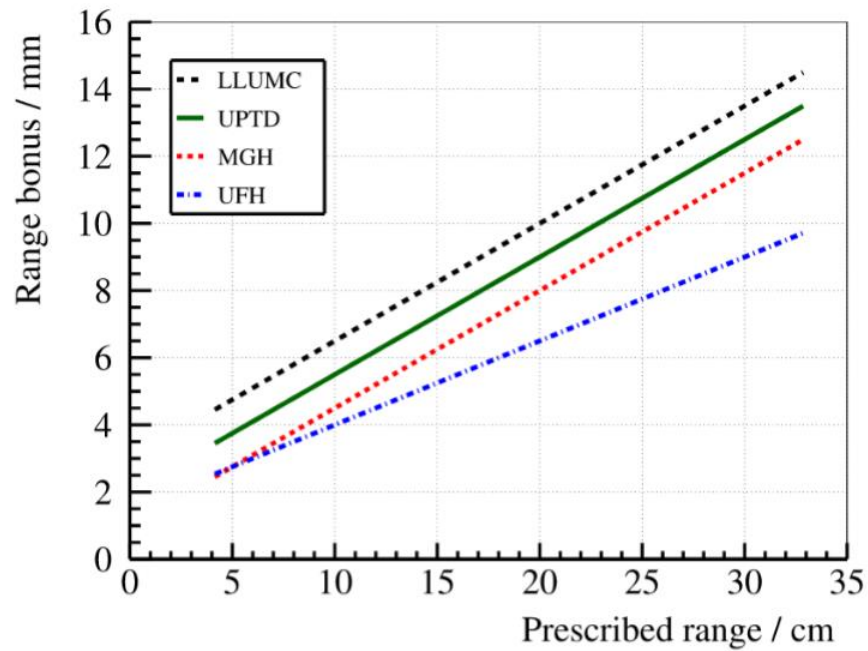
# COMPARAISON - SCINTILLATION

Scintillateur	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	$Z_{eff}$	LY (ph/MeV)	$\tau_{sc}$ (ns)	$\lambda_{max}(nm)$
LaBr <sub>3</sub>	5,3	47	63 000	16	380
NaI	3,67	50,80	38 000	250	415
BaF <sub>2</sub>	4,88	52,7	1800	0,8	200
			10 000	630	300
PbWO <sub>4</sub>	8,28	75,6	100–300	6	420
BGO	7,13	75,2	8200	300	505

*Comparaison des propriétés de différents cristaux de  
scintillation*

*Extrait de la thèse de Pierre EVERAERE*

# MARGE DE SÉCURITÉ



*Marges de sécurité appliquées dans différents centres de protonthérapie*

*Extrait de l'article de Hueso-Gonzalez et al. (2016)*



# SOURCES D'INCERTITUDE

Source of range uncertainty in the patient	Range uncertainty without Monte Carlo	Range uncertainty with Monte Carlo
Independent of dose calculation		
Measurement uncertainty in water for commissioning	$\pm 0.3$ mm	$\pm 0.3$ mm
Compensator design	$\pm 0.2$ mm	$\pm 0.2$ mm
Beam reproducibility	$\pm 0.2$ mm	$\pm 0.2$ mm
Patient setup	$\pm 0.7$ mm	$\pm 0.7$ mm
Dose calculation		
Biology (always positive) ^	$+\sim 0.8\%$	$+\sim 0.8\%$
CT imaging and calibration	$\pm 0.5\%$ <sup>a</sup>	$\pm 0.5\%$ <sup>a</sup>
CT conversion to tissue (excluding I-values)	$\pm 0.5\%$ <sup>b</sup>	$\pm 0.2\%$ <sup>g</sup>
CT grid size	$\pm 0.3\%$ <sup>c</sup>	$\pm 0.3\%$ <sup>c</sup>
Mean excitation energy (I-values) in tissues	$\pm 1.5\%$ <sup>d</sup>	$\pm 1.5\%$ <sup>d</sup>
Range degradation; complex inhomogeneities	$-0.7\%$ <sup>e</sup>	$\pm 0.1\%$
Range degradation; local lateral inhomogeneities *	$\pm 2.5\%$ <sup>f</sup>	$\pm 0.1\%$
Total (excluding *, ^)	$2.7\% + 1.2$ mm	$2.4\% + 1.2$ mm
Total (excluding ^)	$4.6\% + 1.2$ mm	$2.4\% + 1.2$ mm

*Marges de sécurité appliquées dans différents centres de  
protonthérapie*

*Extrait de l'article de Paganetti et al. (2012)*