



CREATIS



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.

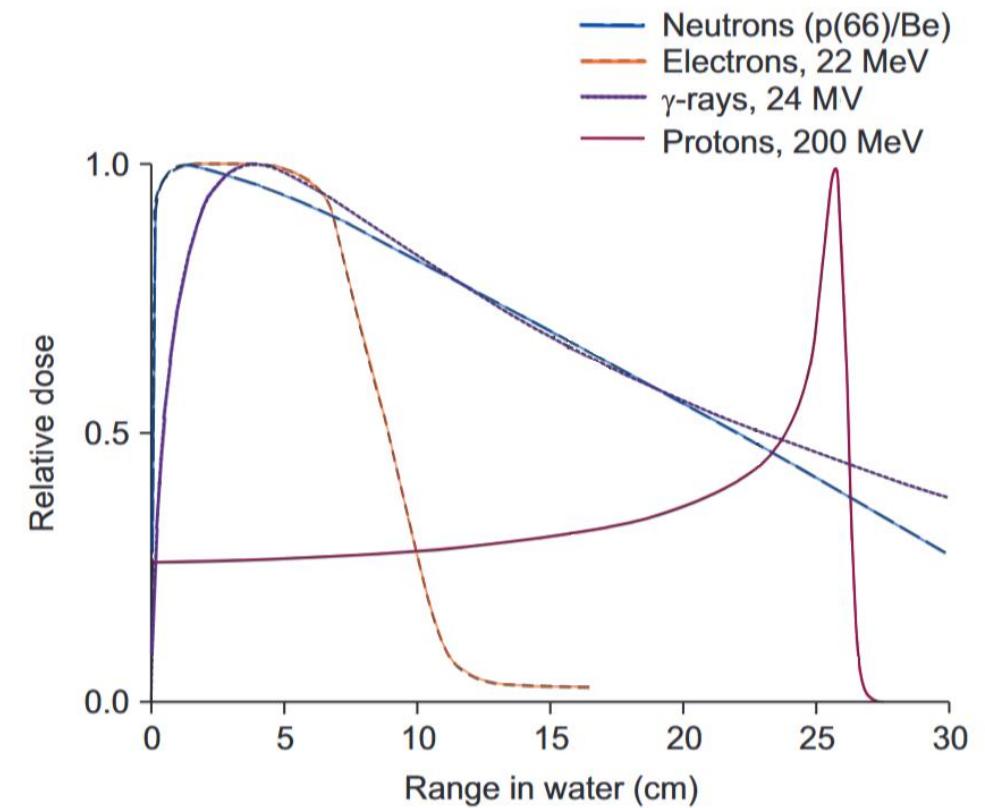
Objectif: Dépôt de dose

- 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	±3-5%
Positionnement du patient	±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.

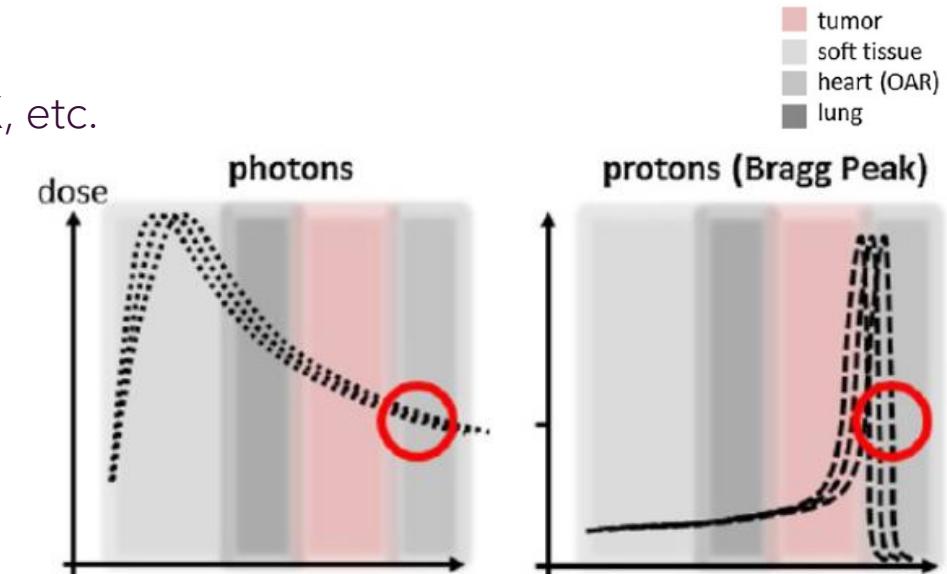
Exemple de sources d'incertitudes :

- 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
 - Evitemment 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

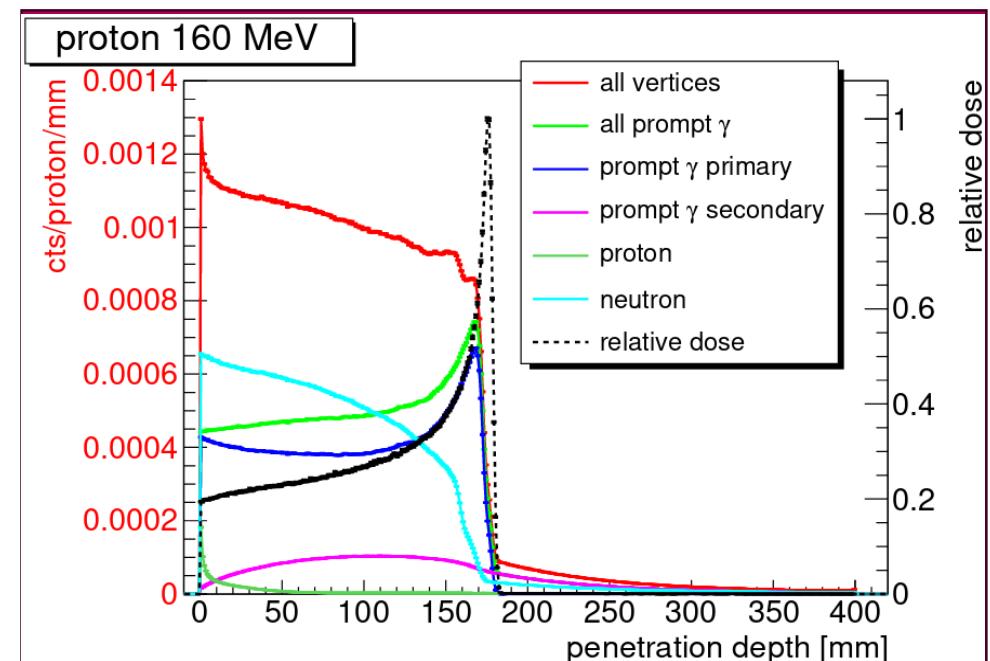
Contrôle en ligne : contrôle de la localisation du dépôt de dose (parcours)

- 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.

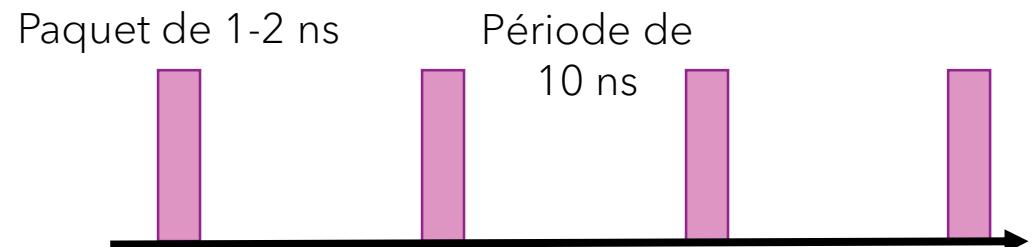


Vertex d'émission des particules secondaires avec des énergies supérieures à 1 MeV émergeant d'une cible d'eau irradiée par un faisceau de protons de 160 MeV
Extrait de l'article : *Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: a review*, J. Krimmer et al. (2018)

CONTEXTE : ACCÉLÉRATEURS

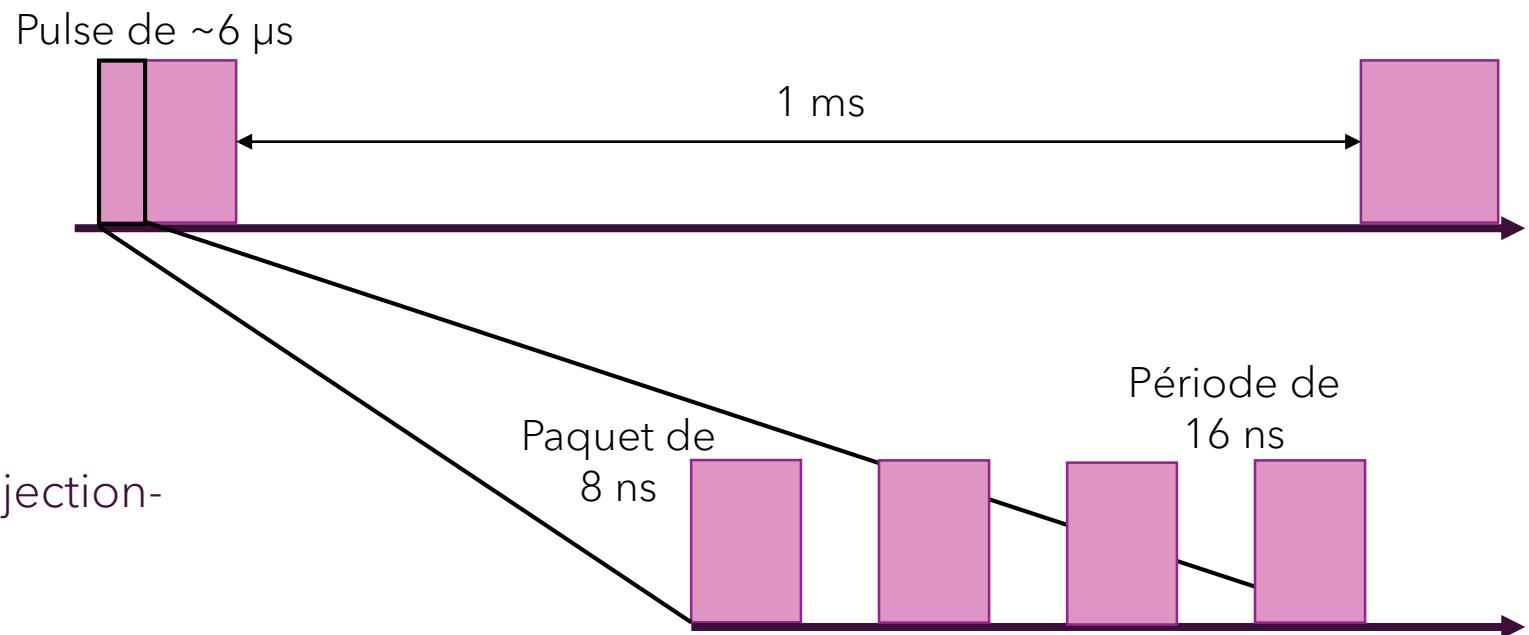
Cyclotron :

- Énergie des particules fixe en sortie
- Faisceau continu



Synchrocyclotron :

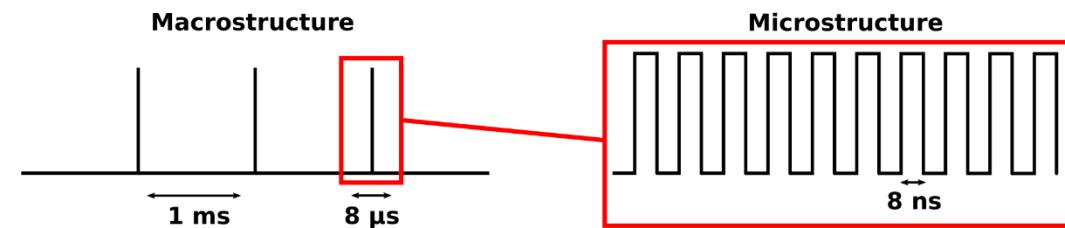
- Même principe que les cyclotrons :
 - Énergie des particules fixe en sortie
- Déférence avec les cyclotrons :
 - Faisceau pulsé : cycle consécutif d'injection-accélération-extraction



CONTEXTE : SYNCHROCYCLOTRON S2C2 (IBA)

Particularité des synchrocyclotrons :

- Structure : Double structure
 - Macro-train d'environ 8 µs 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



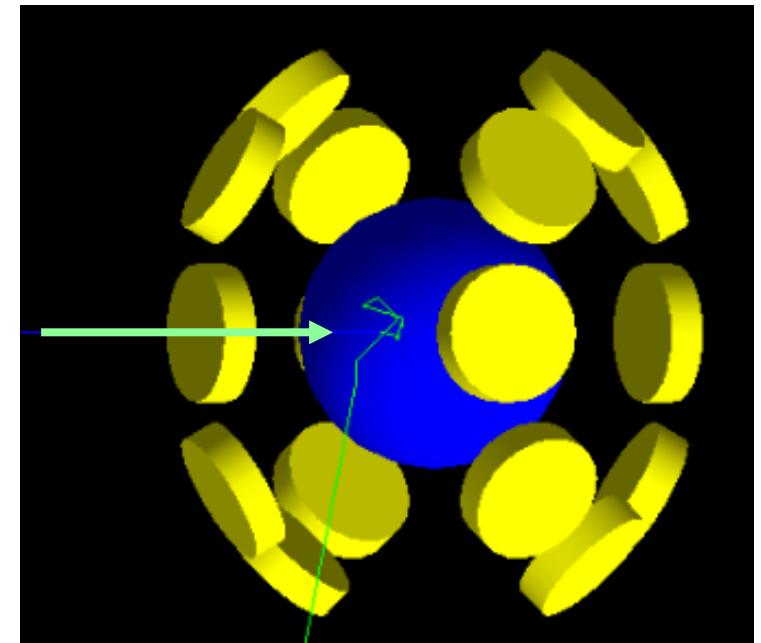
*Structure temporelle du S2C2.
Extrait de la thèse de Maxime Jacquet (2023)*

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)

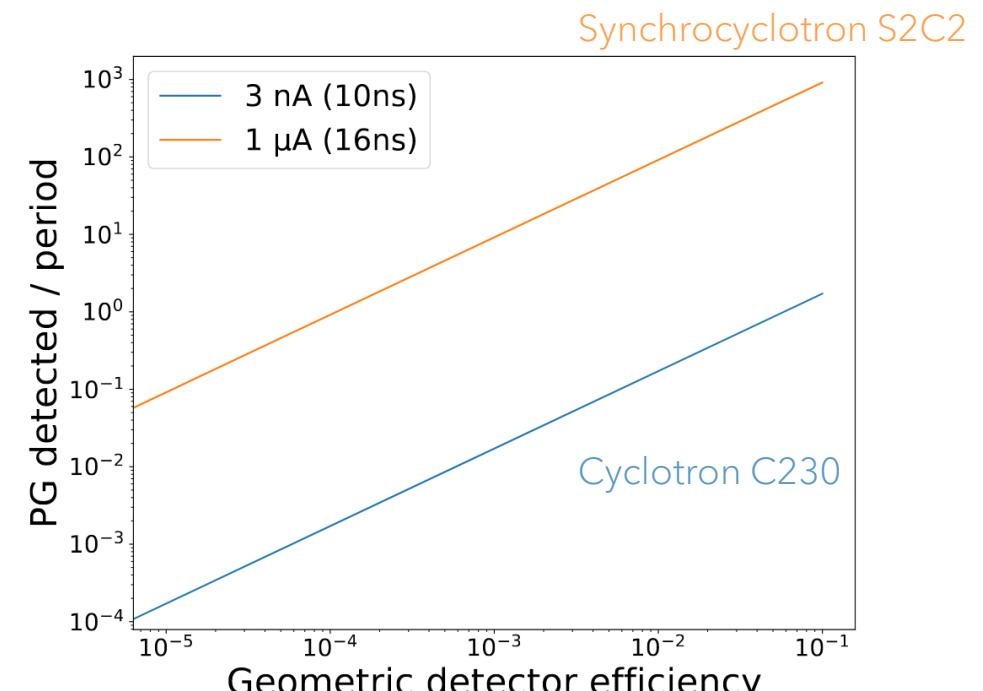
CONTEXTE : DÉTECTION DES PG

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



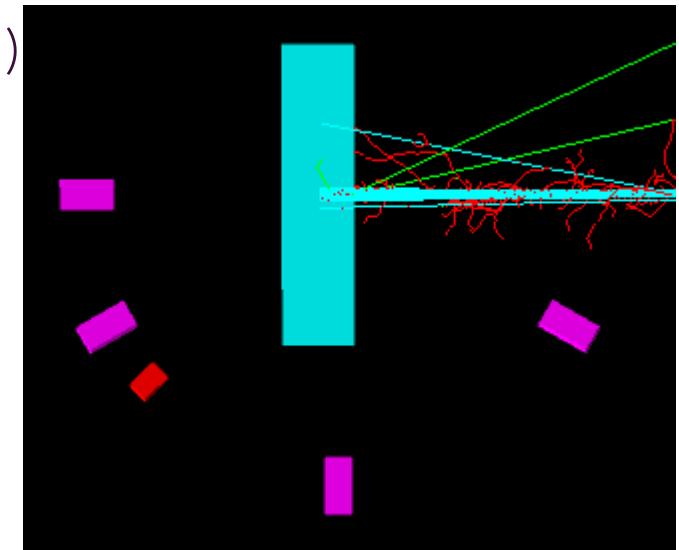
Nombre moyen de PG détecté par train en fonction de l'efficacité géométrique pour deux accélérateurs

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



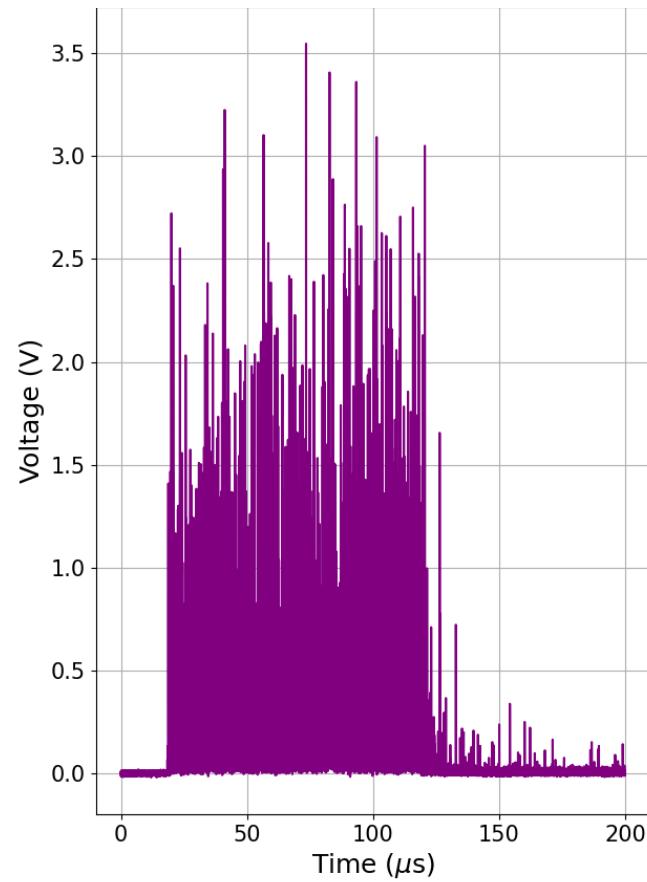
*Simulation de la méthode PGEI (GATE 9.3).
En rose, les cristaux de PbWO_4 couplés avec les
PM Hamamatsu; en rouge, le cristal de PbWO_4
couplé avec le PM XP2020; en cyan, la cible de
PMMA; en blanc, les blocs de paraffine et en gris,
la ligne de faisceau.*

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

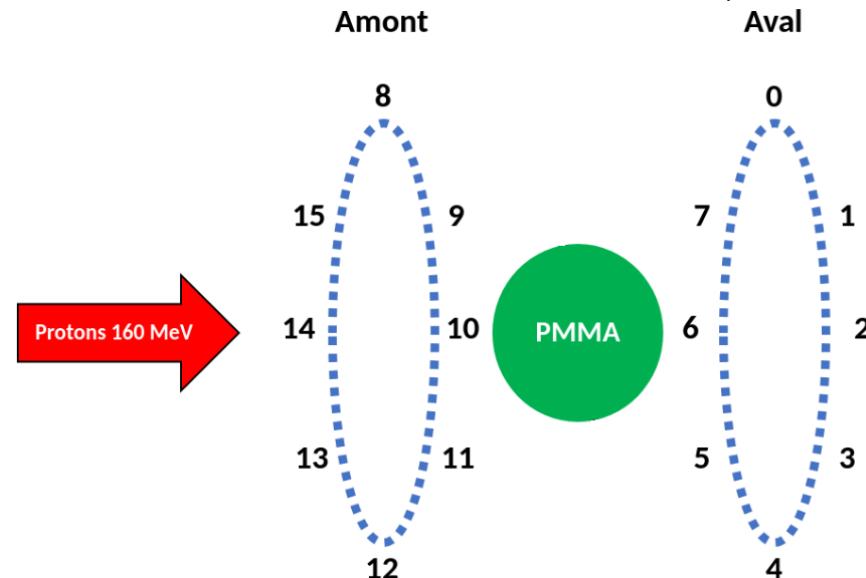
PGPI:

- 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)

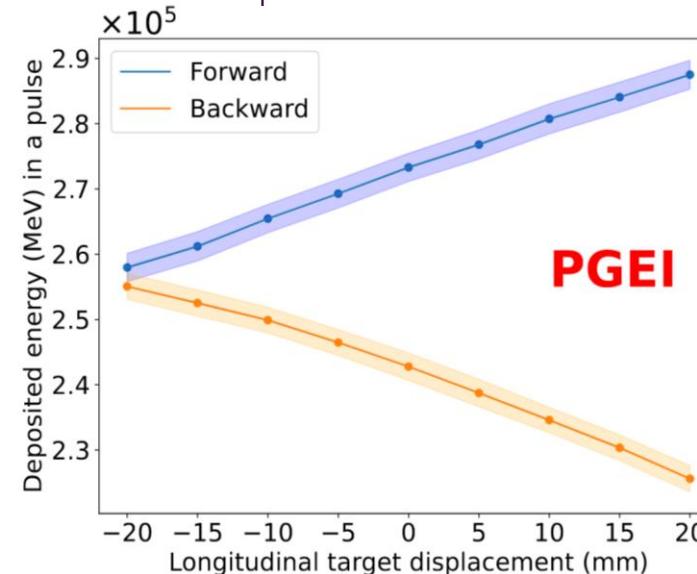
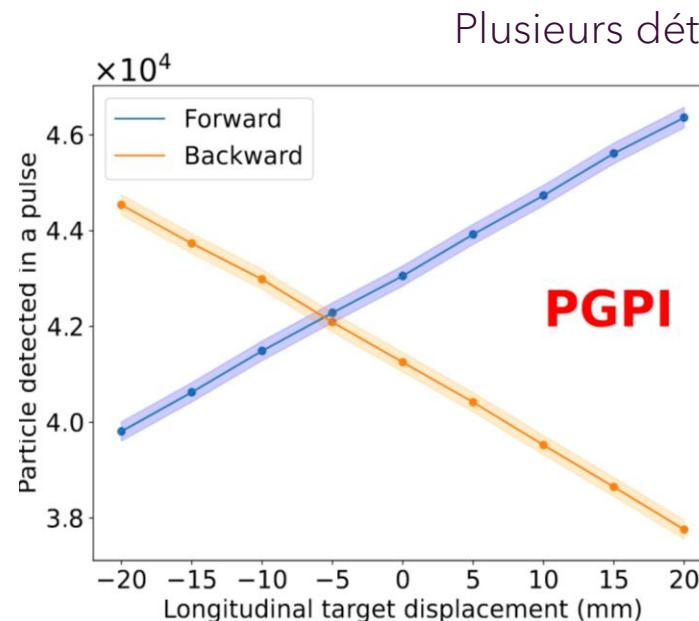
CONTEXTE : COMPARAISON PGPI & PGEI

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



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 PbWO₄ couplé à un photomultiplicateur

Caractéristiques du PbWO₄ :

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

*En haut : Cristal de PbWO₄ +
PMT Photonis XP2O2O
En bas : Cristal de PbWO₄ + PMT
Hamamatsu*



DÉTECTEURS

Détecteur choisi : Cristal de PbWO₄ couplé à un photomultiplicateur

Caractéristiques du PbWO₄ :

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

	Cristal de PbWO ₄ + PMT Photonis XP2020	Cristal de PbWO ₄ + PMT Hamamatsu R11265U-100
Dimensions du cristal	2x2x3 cm ³ (récupération CMS)	5x2,5x2,5 cm ³
Temps de transit du PMT	30 ns	6 ns

Conséquence :

PMT Hamamatsu : PMT plus rapide

Cristaux de PbWO₄ : Meilleure efficacité géométrique

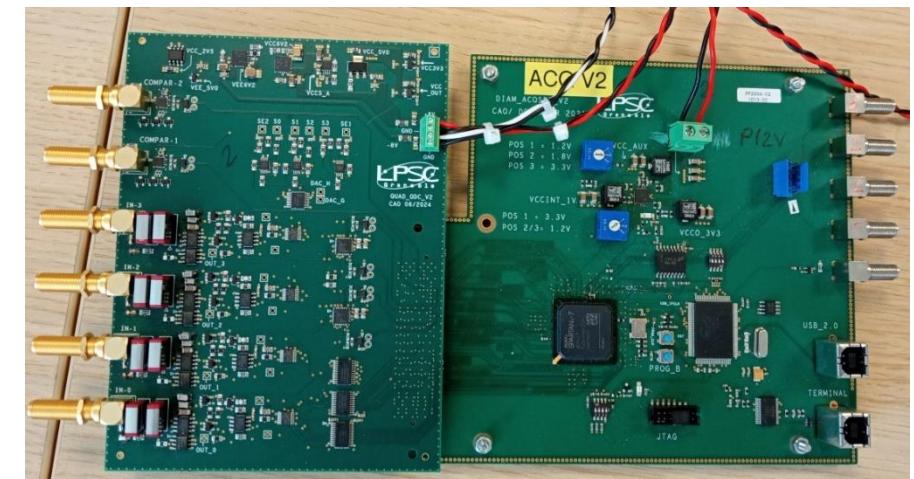
CARTE D'INTÉGRATION DE CHARGE

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

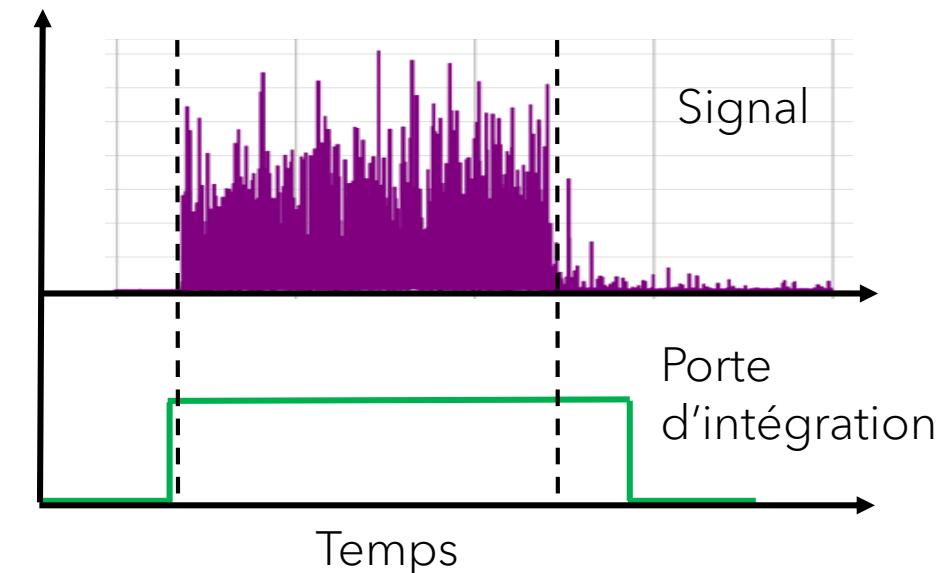
CARTE D'INTÉGRATION DE CHARGE

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 :

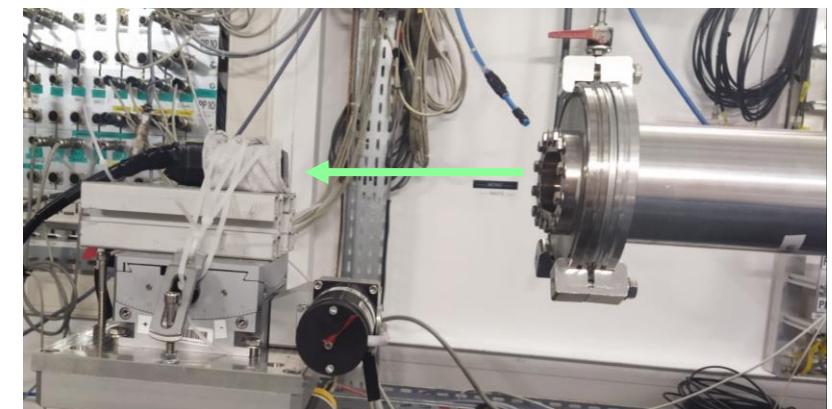
- Régler le gain des quatre PMTs
- Étalonner leurs réponses en fonction de l'énergie déposée dans les détecteurs
- Mesurer leur plage de fonctionnement

Intérêt : Besoin de calibrer le PbWO₄

- 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 $PbWO_4$

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



Cristal de $PbWO_4$ + PMT Hamamatsu

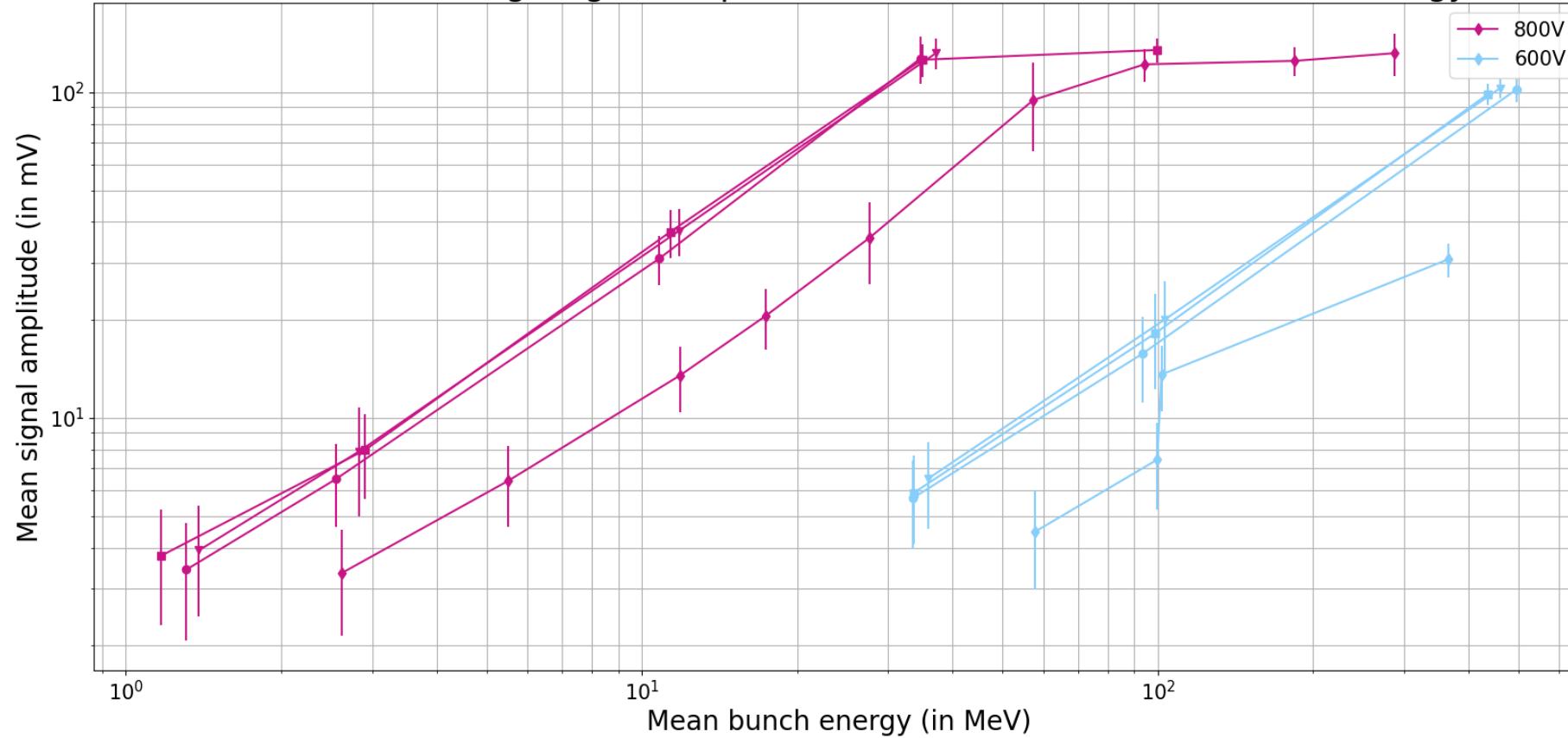
Préparation : Mesure d'absorption du faisceau

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

ÉTALONNAGE DES DÉTECTEURS :

RÉSULTATS

Variation of average signal amplitudes as a function of mean bunch energy



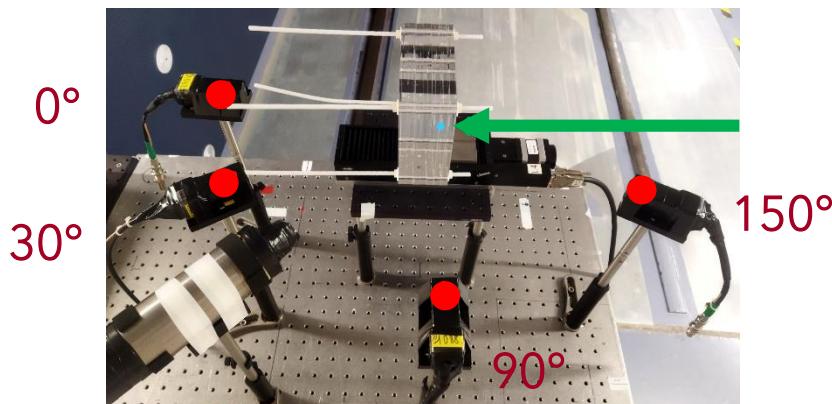
ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: PRÉPARATION

Lieu et date : Cyclotron Arronax - Août 2024

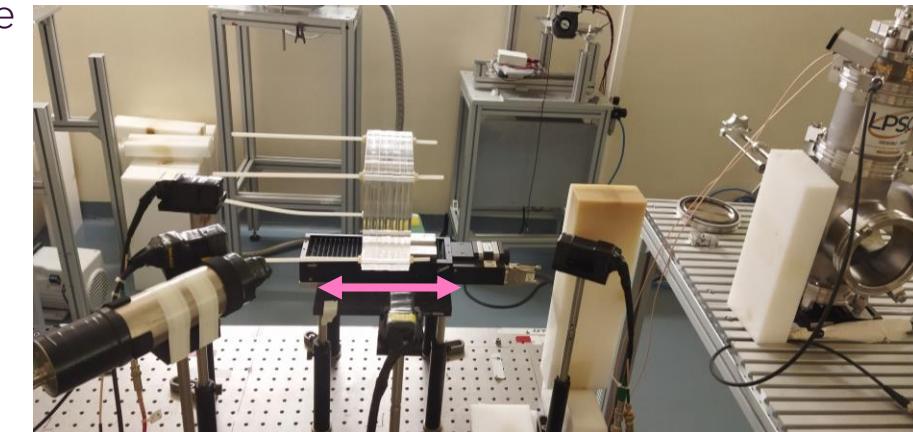
Paramètres du faisceau : Faisceau pulsé de protons de 68 MeV

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



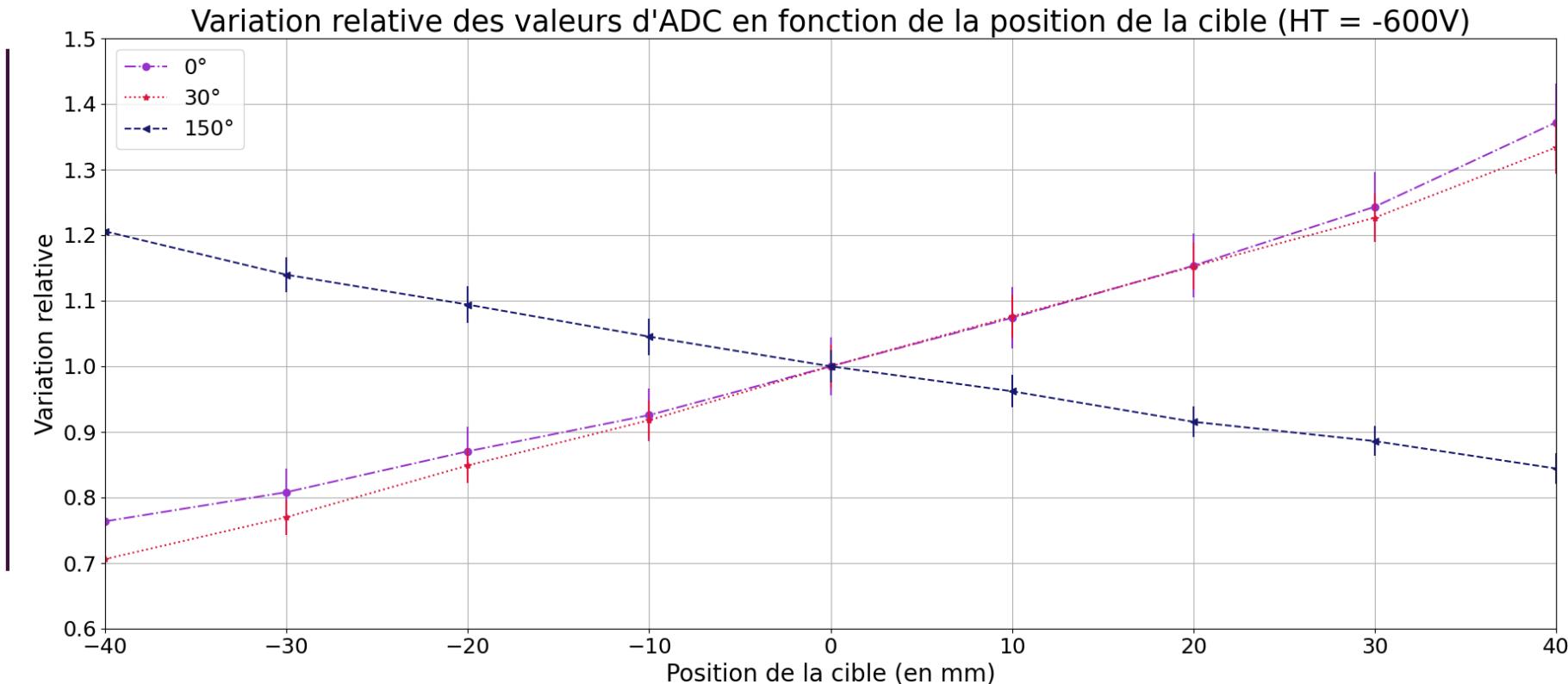
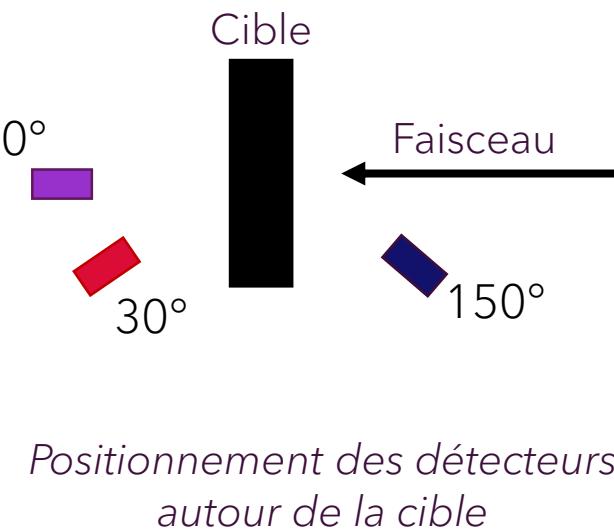
Montage des détecteurs autour de la cible



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

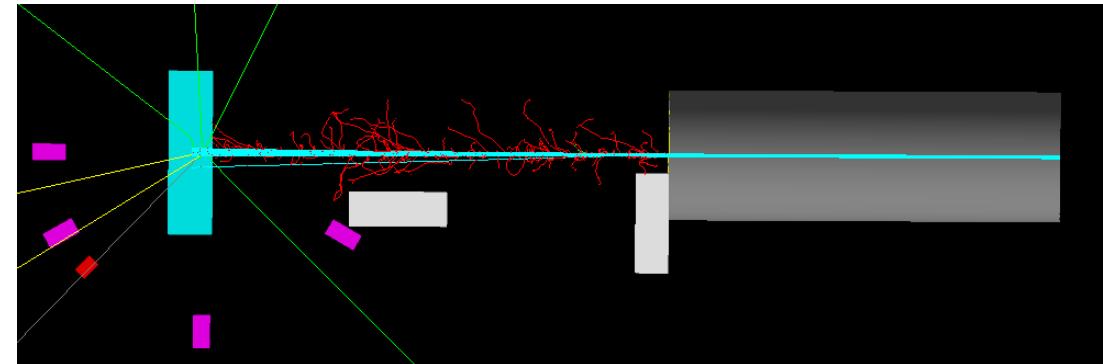
ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: SIMULATION MONTE-CARLO

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



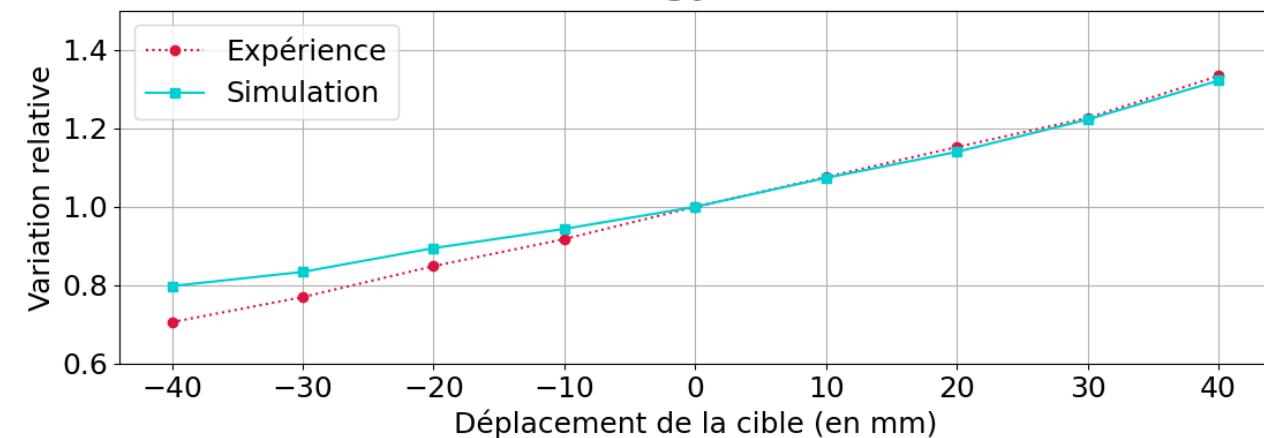
*Simulation réalisée en GATE 9.3 :
En rose, les cristaux de PbWO₄ couplés avec les PM Hamamatsu; en rouge, le cristal de PbWO₄ couplé avec le PM XP2020; en cyan, la cible de PMMA; en blanc, les blocs de paraffine et en gris, la ligne de faisceau.*

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

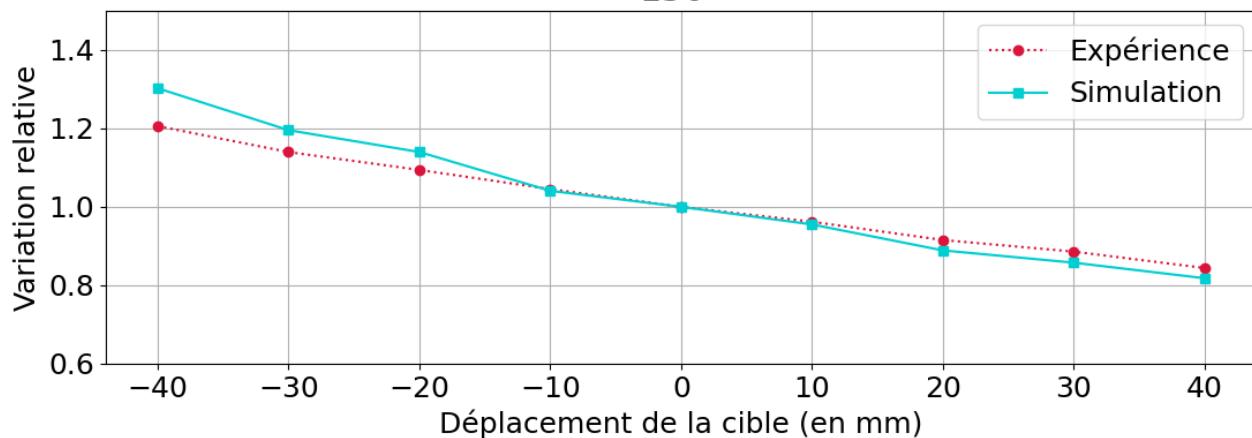
COMPARAISON EXPÉRIENCE & SIMULATION

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

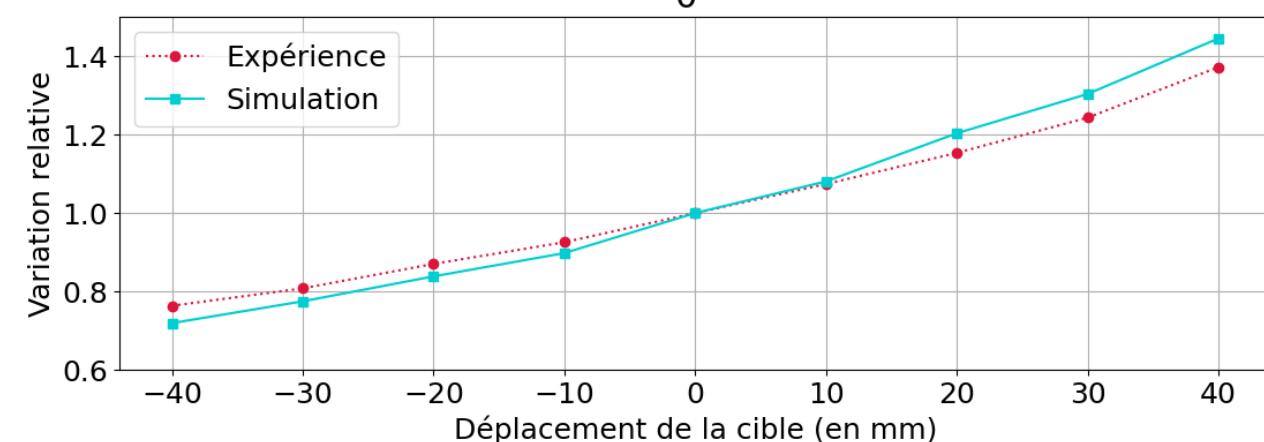
30°



150°



0°



Observation :

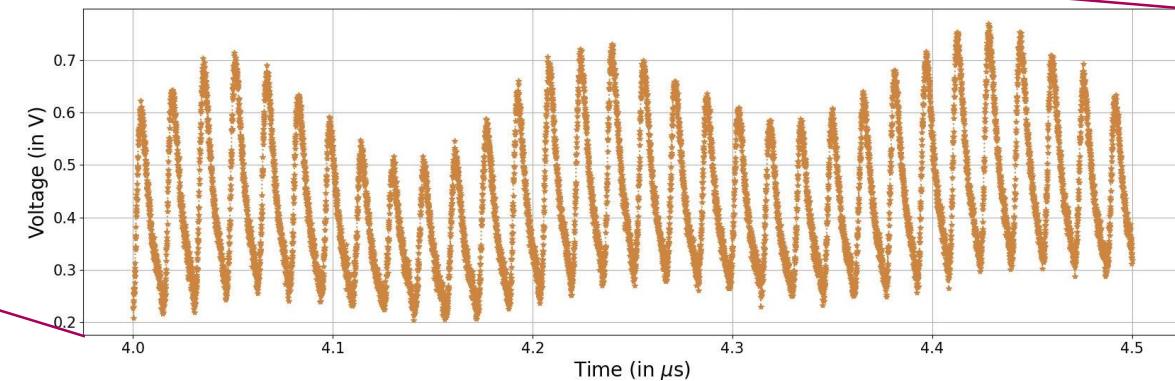
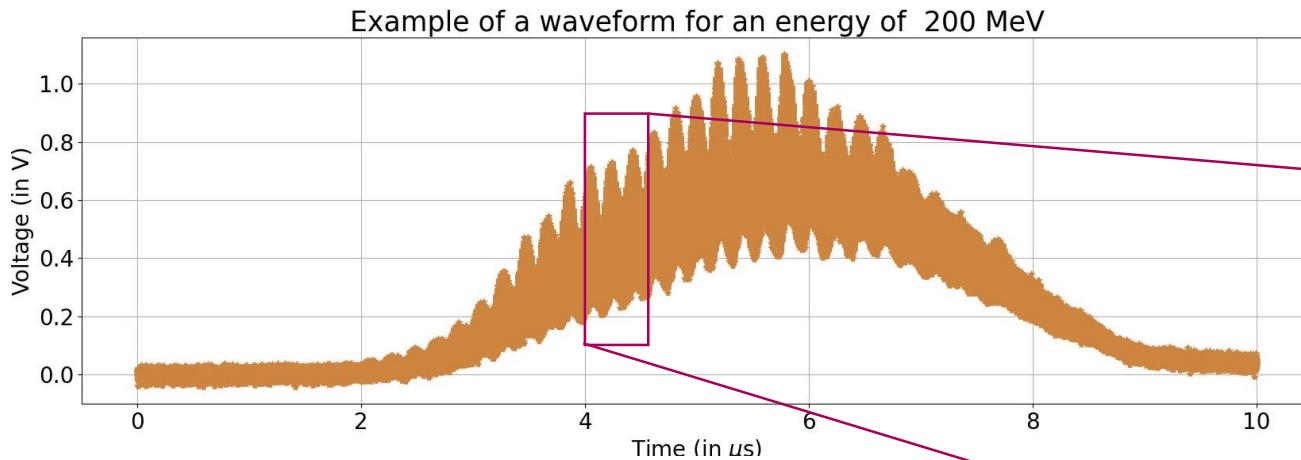
- Bonne cohérence entre les données expérimentales et simulées

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



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

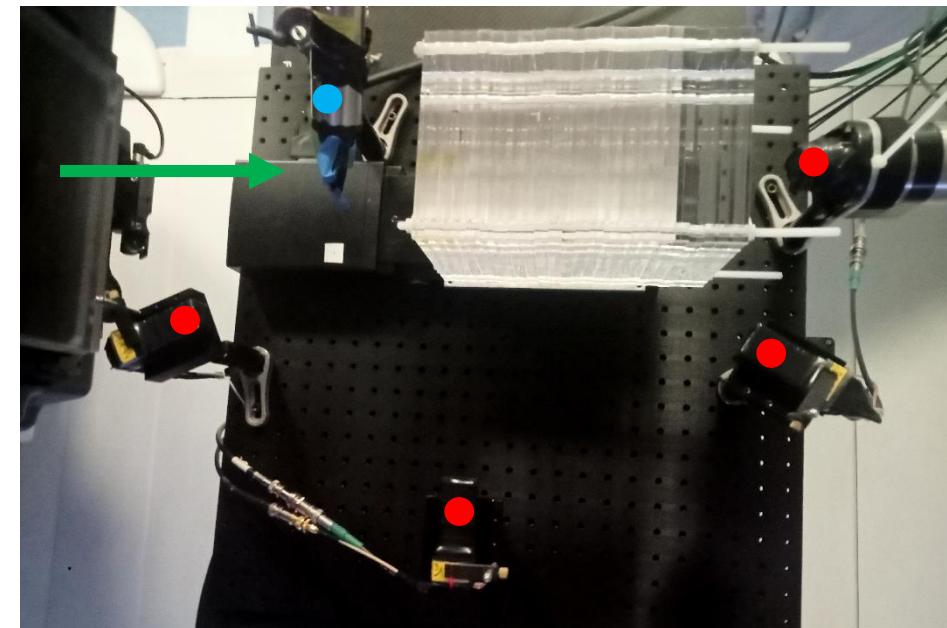
ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA POSITION DE LA CIBLE: PRÉPARATION

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

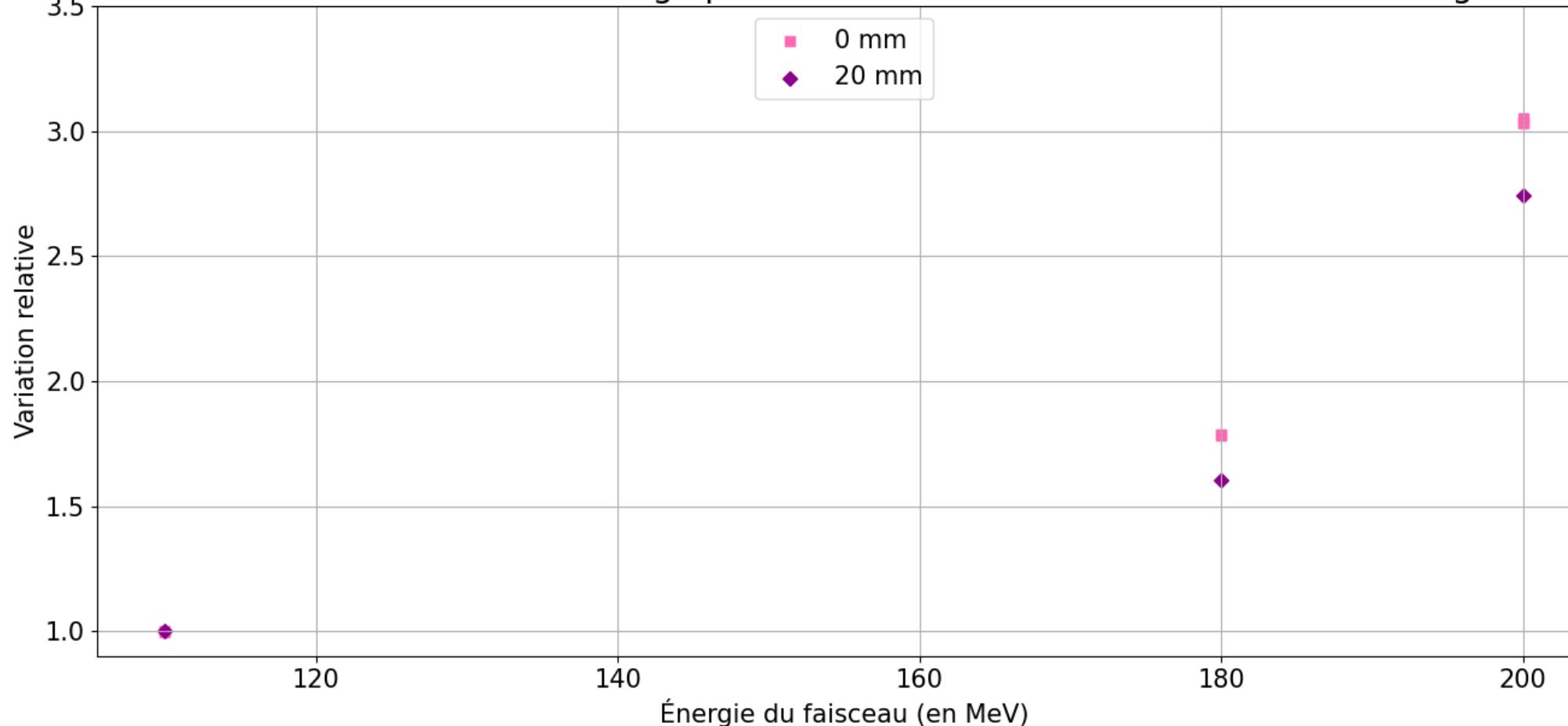


Montage des détecteurs autour de la cible

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

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

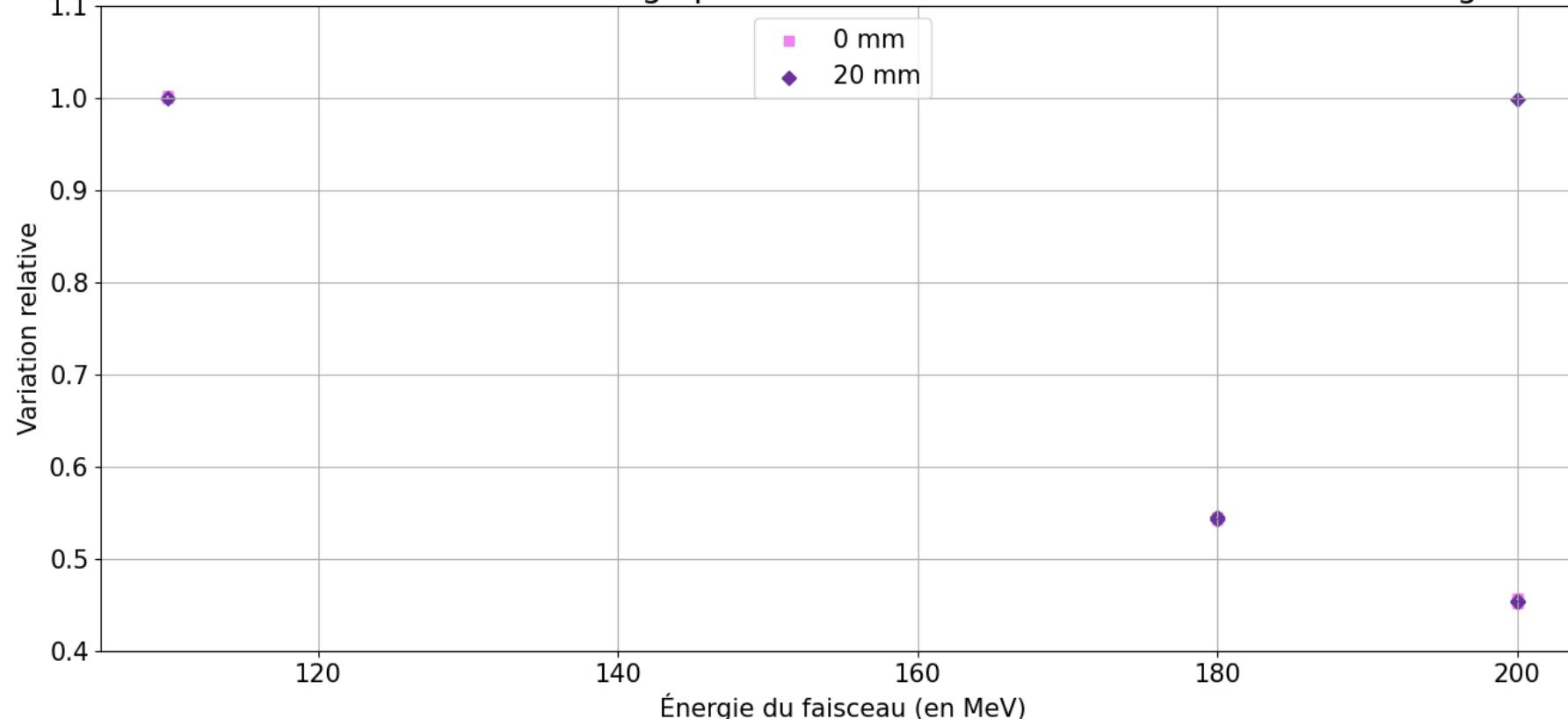
Variation relative de la valeur de la charge pour le détecteur à 30° en fonction de l'énergie du faisceau



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 (difference 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^{ère} 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

PERSPECTIVES

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

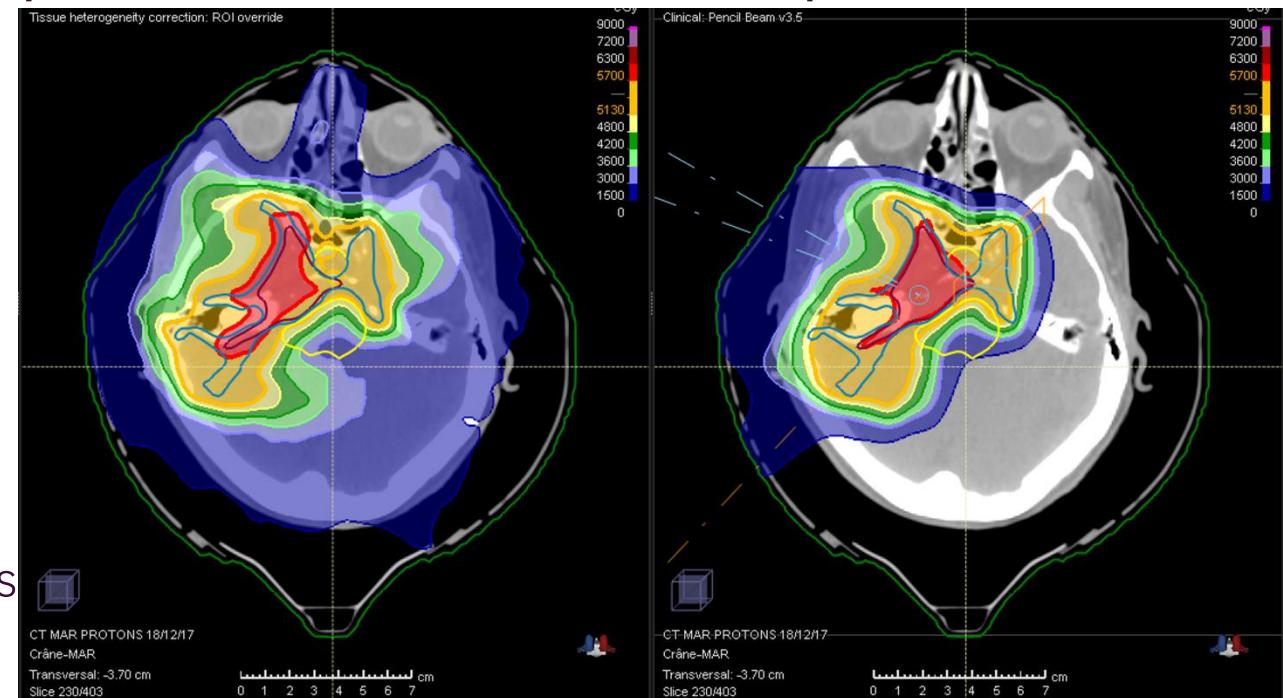
Protonthérapie : irradiation clinique d'une tumeur avec des protons.

Objectif : Dépôt de dose

- Quantité d'énergie par volume

Intérêt : pic de Bragg

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

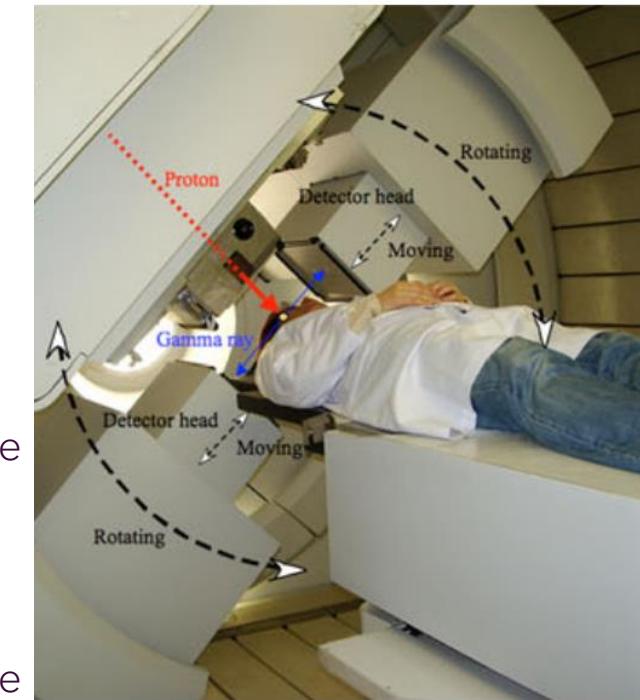


Exemple de l'utilisation d'un faisceau de photons et de protons pour une même tumeur

CONTEXTE : EXEMPLE DE MÉTHODE DE CONTRÔLE EN LIGNE

Tomographie par Emission de Positons :

- 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
- $\sim 10^2\text{-}10^3$ protons/paquet

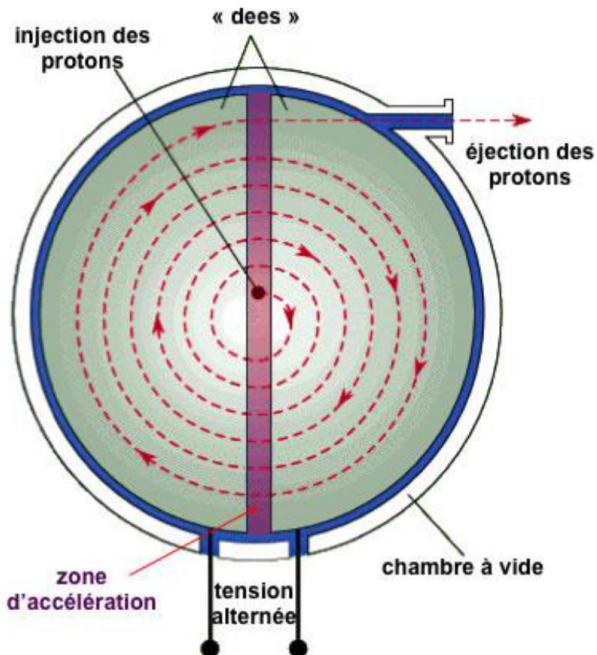


Schéma d'un cyclotron.
Extrait de la thèse d'Amaury
Guillou (2018)

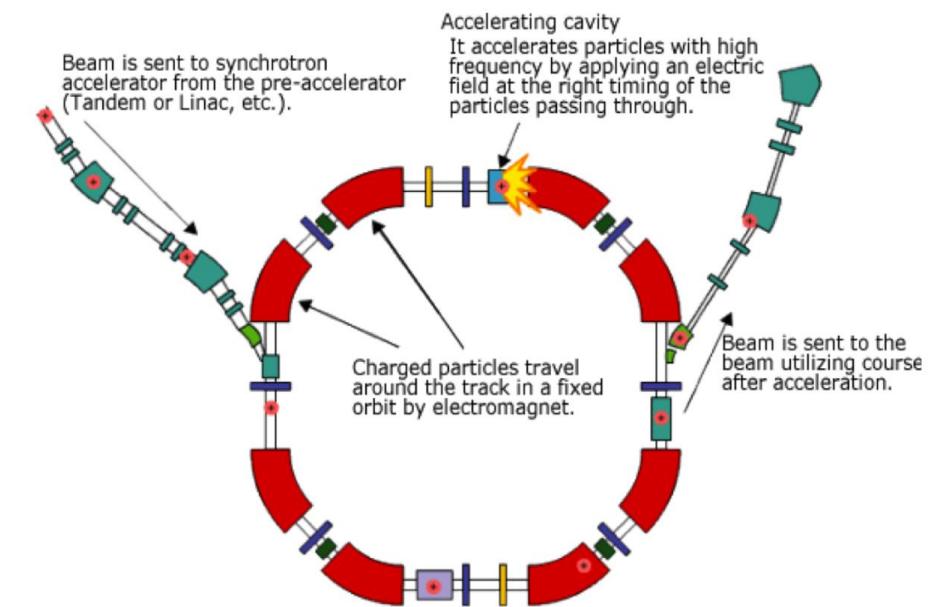
Synchrocyclotron :

- 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)*

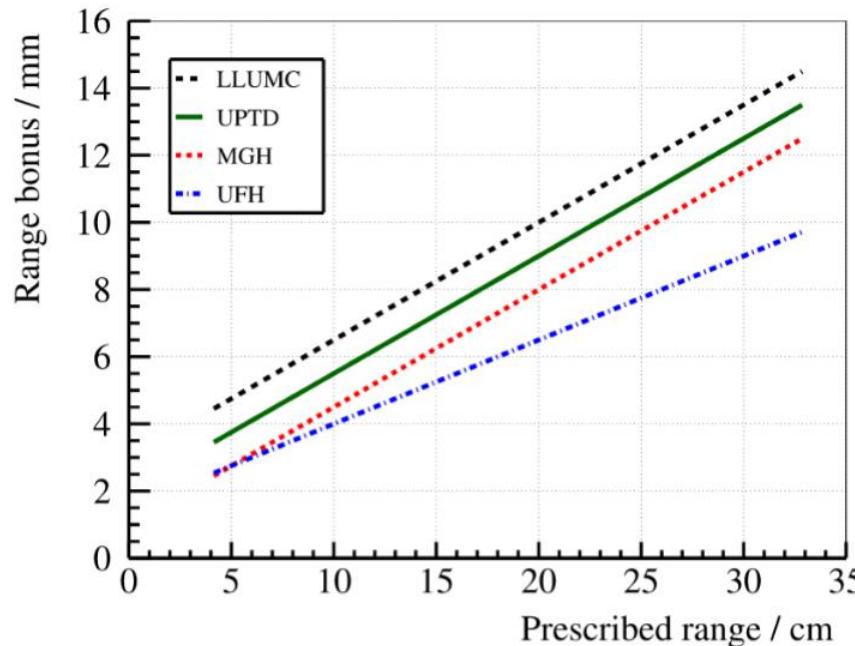
COMPARAISON - SCINTILLATION

Scintillateur	ρ (g/cm ³)	Z_{eff}	LY (ph/MeV)	τ_{sc} (ns)	$\lambda_{max}(nm)$
LaBr ₃	5,3	47	63 000	16	380
NaI	3,67	50,80	38 000	250	415
BaF ₂	4,88	52,7	1800 10 000	0,8 630	200 300
PbWO ₄	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	± 0.3 mm	± 0.3 mm
Compensator design	± 0.2 mm	± 0.2 mm
Beam reproducibility	± 0.2 mm	± 0.2 mm
Patient setup	± 0.7 mm	± 0.7 mm
Dose calculation		
Biology (always positive) ^	+~0.8%	+~0.8%
CT imaging and calibration	± 0.5% ^a	± 0.5% ^a
CT conversion to tissue (excluding I-values)	± 0.5% ^b	± 0.2% ^g
CT grid size	± 0.3% ^c	± 0.3% ^c
Mean excitation energy (I-values) in tissues	± 1.5% ^d	± 1.5% ^d
Range degradation; complex inhomogeneities	-0.7% ^e	± 0.1%
Range degradation; local lateral inhomogeneities *	± 2.5% ^f	± 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)