

# La recherche pour l'hadronthérapie

Thibault Frisson

**ETOILE (2007-2010)**

# Le cancer

---

- Pathologie acquise de la régulation de la croissance tissulaire qui peut atteindre tout être pluricellulaire
- La première cellule cancéreuse n'est pas la "première" cellule.
  - mutation modifiant la structure d'un gène lié à la multiplication cellulaire
  - avantage sélectif
  - accumulation d'anomalies génétiques
  - une cellule cancéreuse apparaît au sein d'une petite population de cellules, à des degrés divers de transformation.
- Développement en 3 phases
  - Phase locale (souvent > 10 ans)
  - Phase loco-régionale (qq mois ou années)
  - Phase généralisée (qq mois ou années)
- 280 000 cas/an en France (40% à 45% de guérisons)
- Le nombre de cancers traités chaque année augmente, essentiellement à cause du vieillissement.

# Le traitement du cancer

---

- Les traitements de la phase localisée
  - Chirurgie
  - Radiothérapie de haute précision
- Les traitements de la phase locorégionale
  - Radiothérapie et Chimio-radiothérapie
  - Chirurgie
- Les traitements de la phase généralisée
  - Chimiothérapie
  - chirurgie ou autre démarche ablativ
- Soins de support et soins palliatifs.
- Guérison: 75% des cancers localisés et 25% des cancers disséminés.

# Radiothérapie

---

- La radiothérapie est une technique de traitement qui utilise des rayonnements ionisants.
- La cible principale est l'ADN des cellules
  - Action directe : altérations atomiques et moléculaires
  - Action indirecte : radicaux libres (réactions chimiques)
- Mécanismes de mort des cellules touchées:
  - Apoptose: autodestruction de la cellule à cause de lésions trop importantes
  - Lors d'un mécanisme de mitose, réplication impossible de l'ADN à cause des lésions (mort différée).

# Histoire de la radiothérapie

---

- **1895** : Découverte des rayons X par Wilhelm Conrad Röntgen
- **1896** : Première utilisation pour le cancer de l'estomac par Victor Despeignes (Lyon)



- 1938 : Neutron thérapie (John Lawrence et R.S. Stone - Berkeley)
- 1946 : Robert R. Wilson propose d'utiliser des protons pour des applications médicales.
- 1954 : Première utilisation des protons pour le traitement du cancer au Lawrence Berkeley National Laboratory (hélium à partir 1955, néon, silicium et argon à partir de 1977) - De 1977 à 1992, 223 patients
- 1994 : Premier centre clinique carbone à Chiba (HIMAC) – De 1994 à 2008, 3000 patients.

# Thèmes de recherche

---

- Indications médicales
- Prévion des effets sur les cellules
- Coût du traitement
  
- Optimisation du traitement
- Contrôle de la zone irradiée
- Mouvements (respiration, modifications anatomiques)
- Développements technologiques

# Objectifs

---

- Améliorer le confort des patients
- Réduire les temps de traitement
  - Réduction du coût
- Améliorer la précision du traitement
  - Épargner les tissus sains
  - Augmenter la dose dans la tumeur
    - réduction du nombre de séances



# Objectifs

---

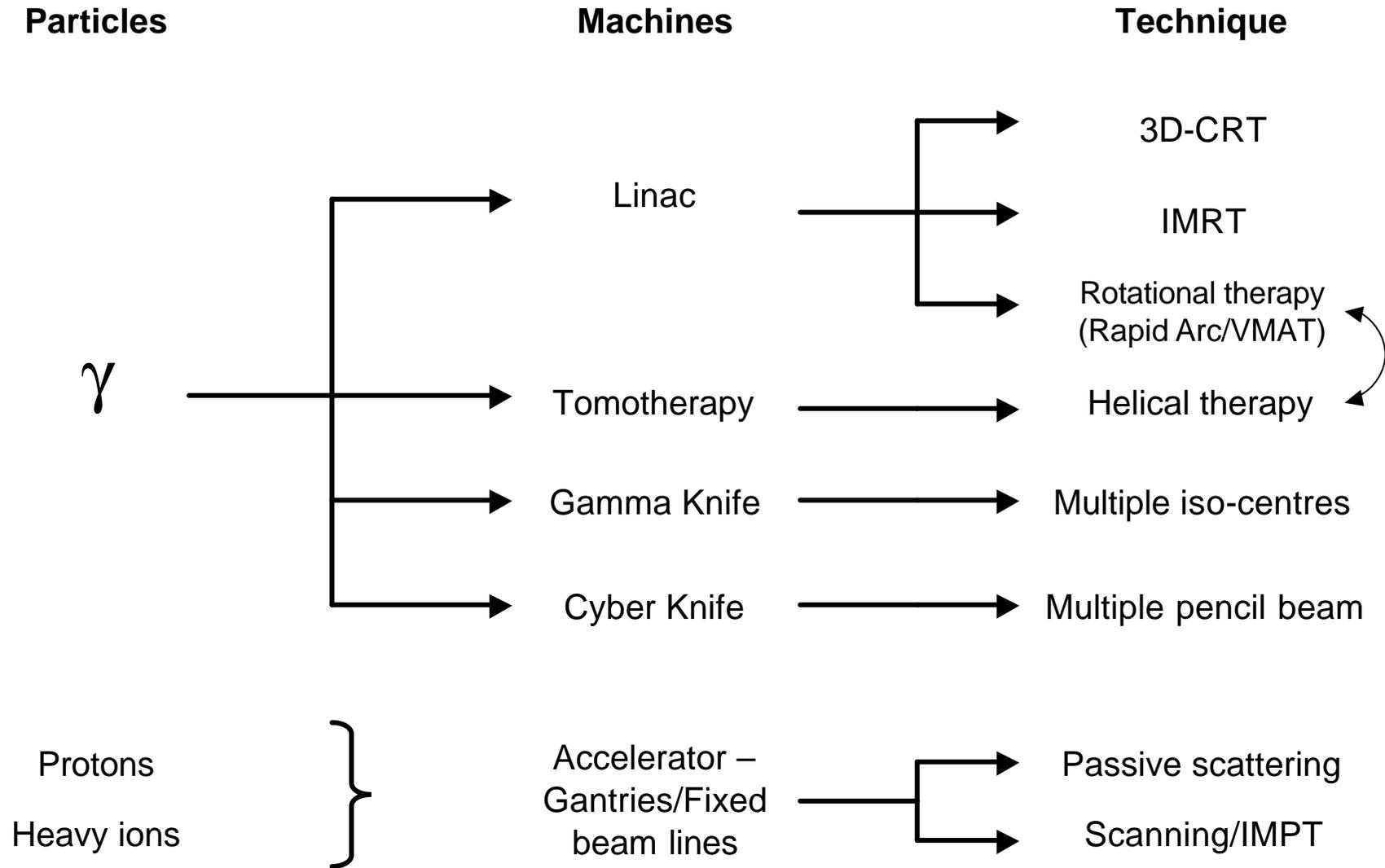
- Radiothérapie par modulation d'intensité
  - Collimateurs mobiles
  - Intensité du faisceau variable
  - Imagerie

## Radiothérapie guidée par l'image

- Suivre les mouvements
- Prendre en compte les dépôts de dose supplémentaires



# Arbre généalogique de la radiothérapie (externe)

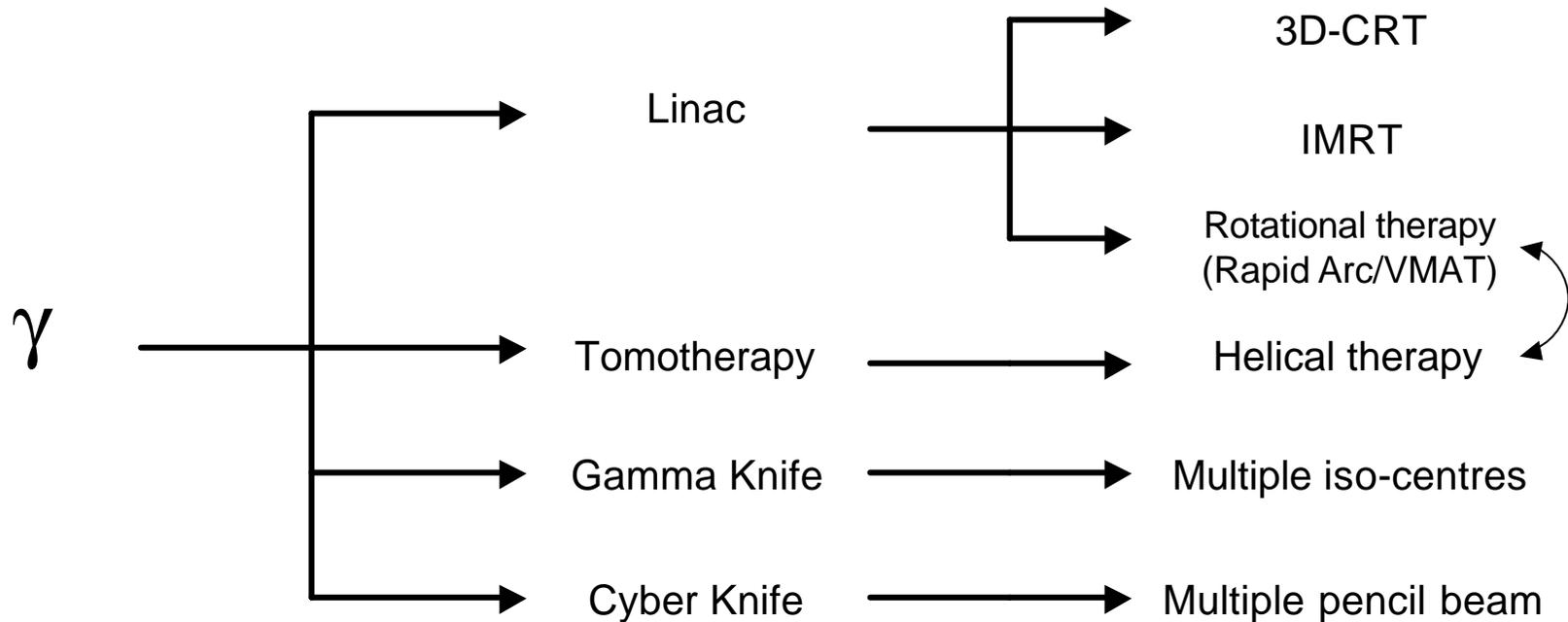


# Arbre généalogique de la radiothérapie (externe)

Particles

Machines

Technique



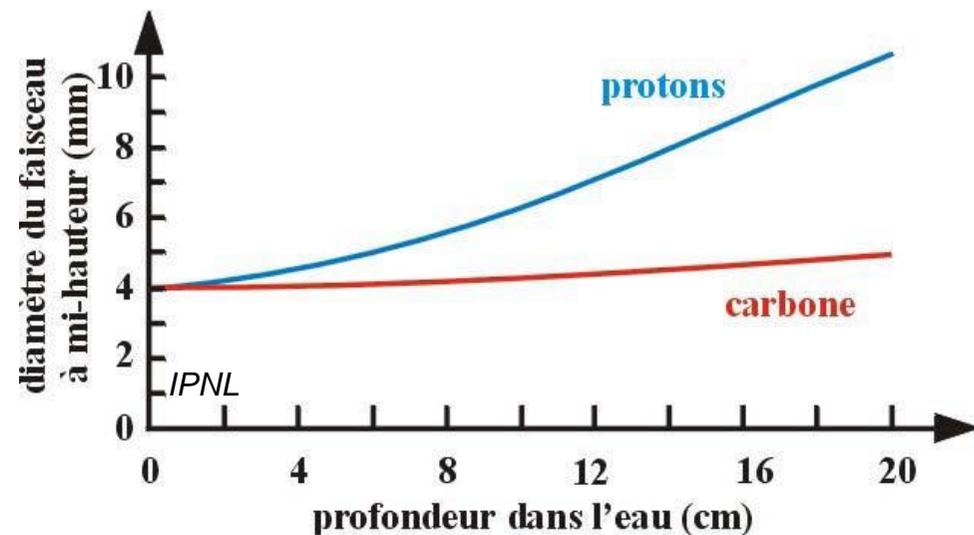
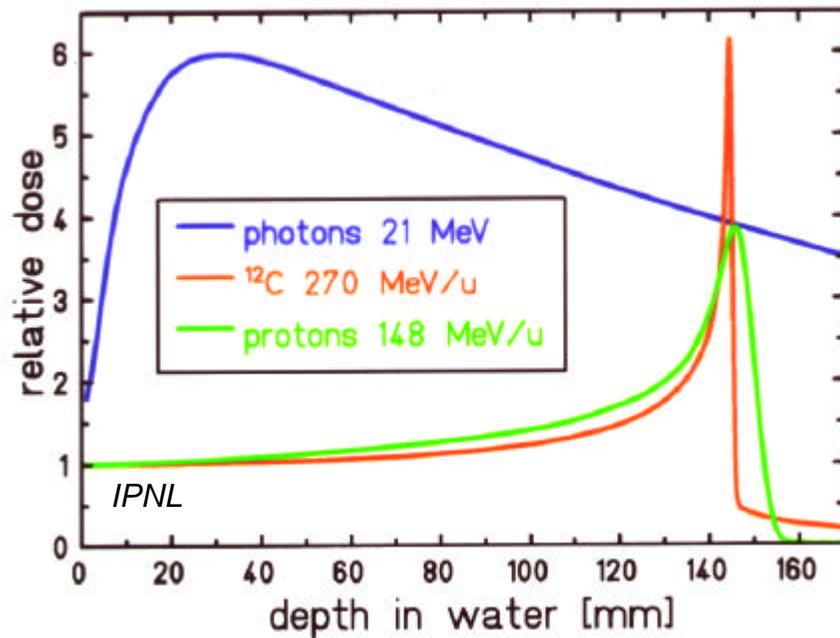
Protons  
Heavy ions

Accelerator –  
Gantries/Fixed  
beam lines

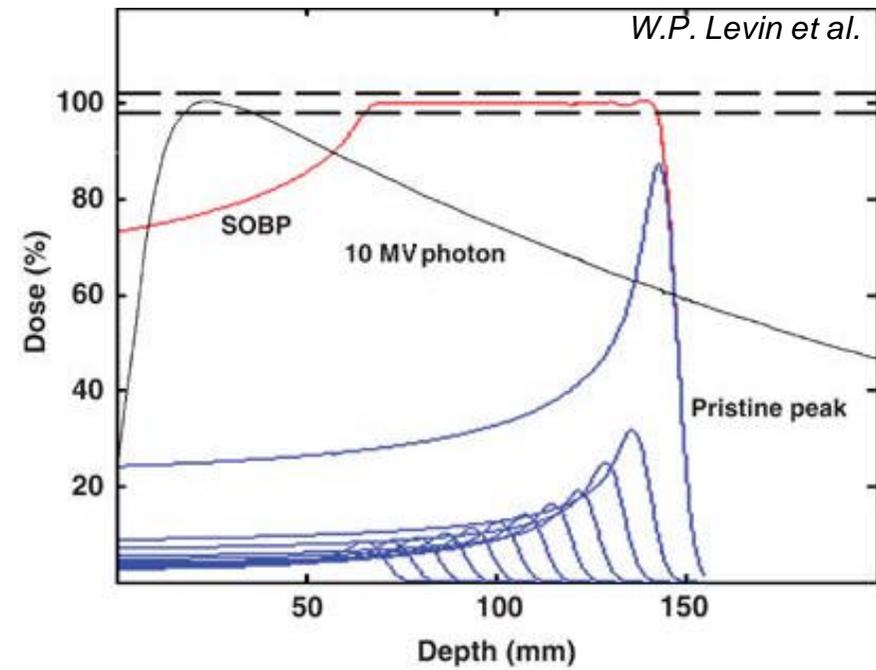
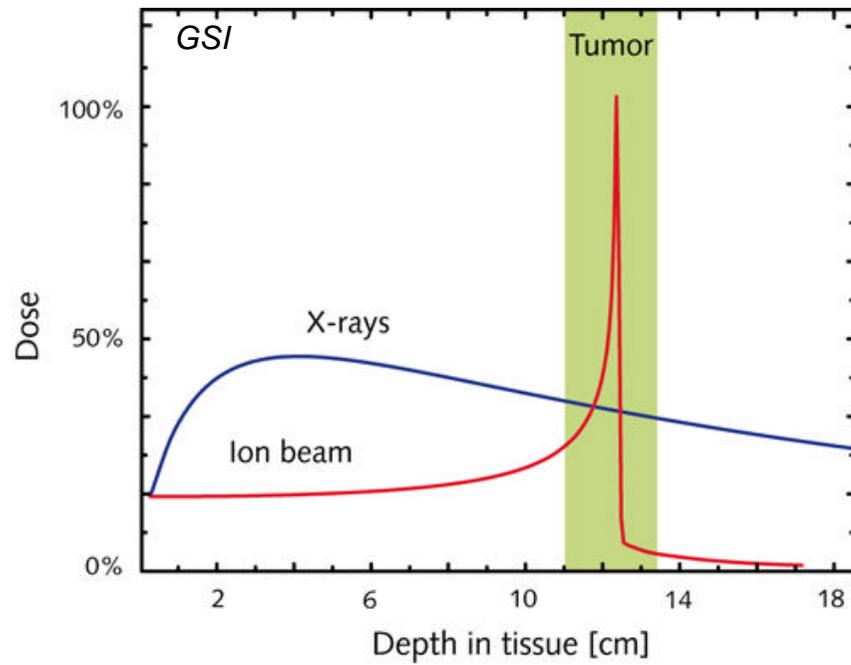
Passive scattering  
Scanning/IMPT

# Hadrons vs $\gamma$

- Balistique:
  - Profil en profondeur: carbones > protons >>  $\gamma$
  - Elargissement du faisceau de carbone plus faible
- Efficacité biologique :
  - carbones >> protons  $\cong \gamma$
- Fragmentation

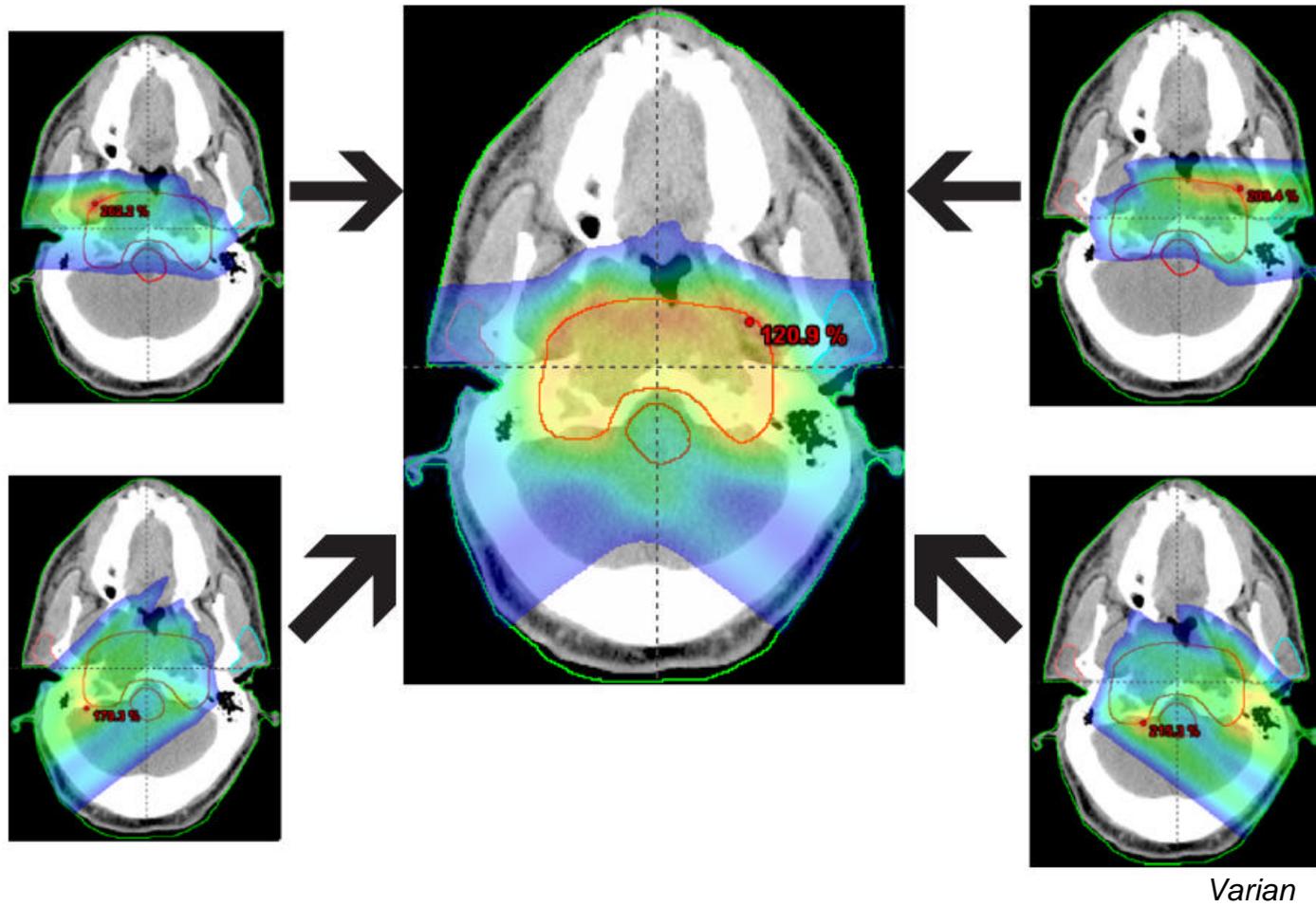


# Hadronthérapie



# Hadronthérapie

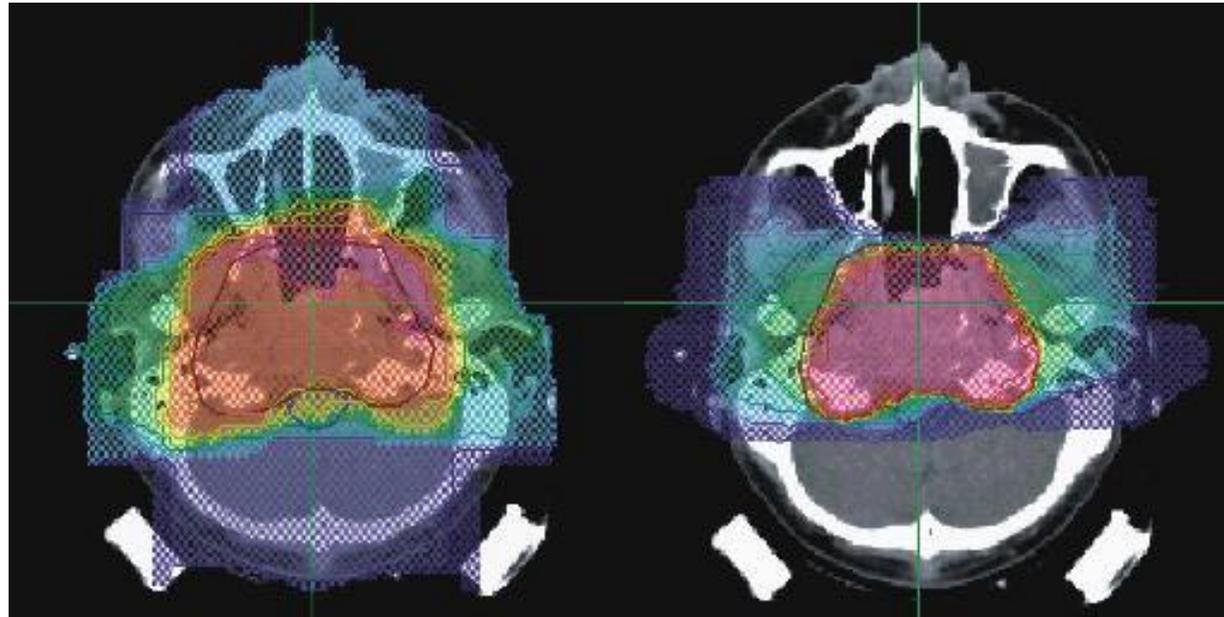
---



# Hadrons vs $\gamma$

---

Traitement  
conventionnel ( $\gamma$ )  
4 champs



Traitement  
carbone  
2 champs

*O.Jäkel*

# Centres dans le monde

ARCHADE (2015?)

ETOILE (2015?)

GSI (1997-2008)

HIT (Heidelberg - 2009)

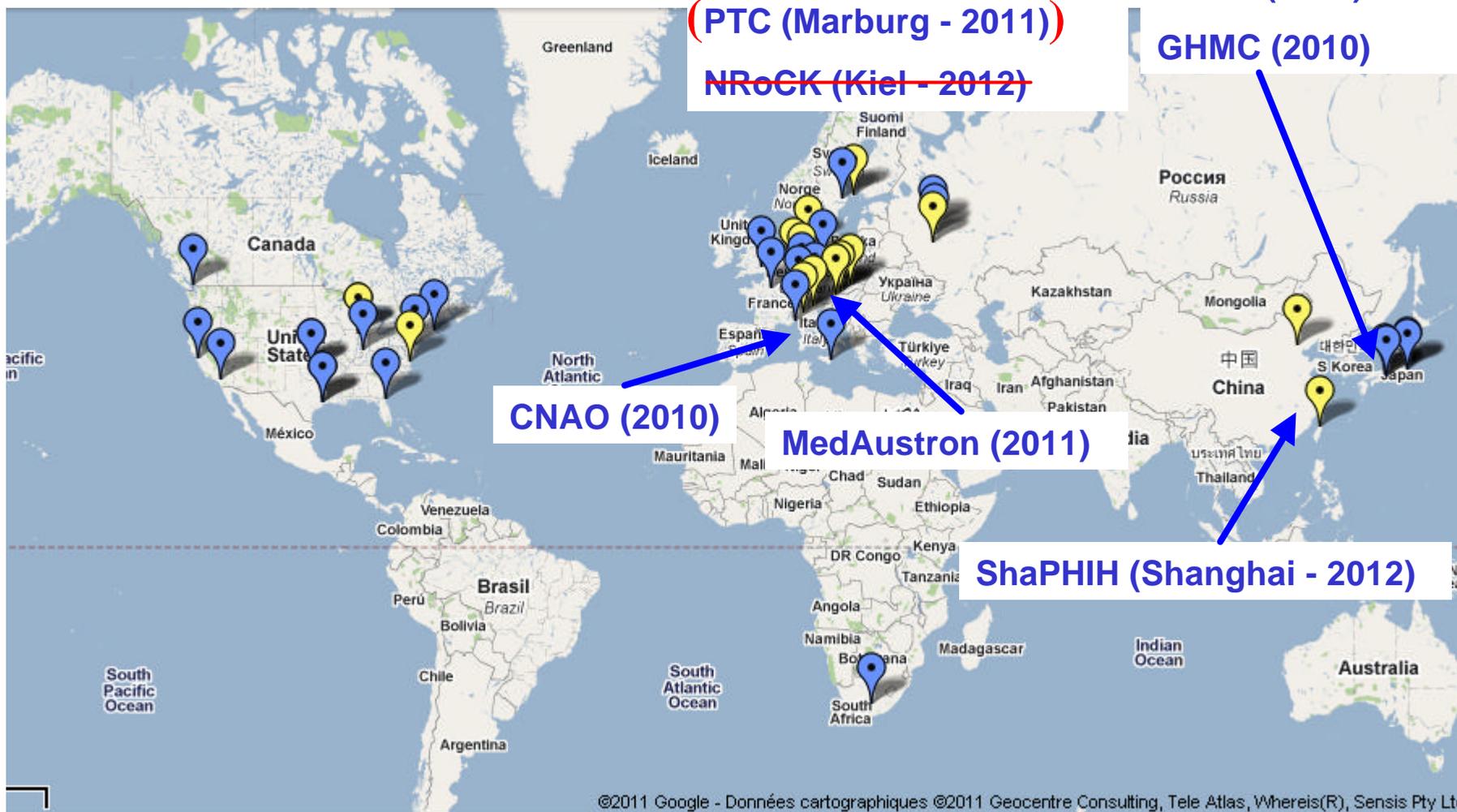
(PTC (Marburg - 2011))

~~NRoCK (Kiel - 2012)~~

NIRS-HIMAC (1994)

IIBMC (2001)

GHMC (2010)



CNAO (2010)

MedAustron (2011)

ShaPHIH (Shanghai - 2012)

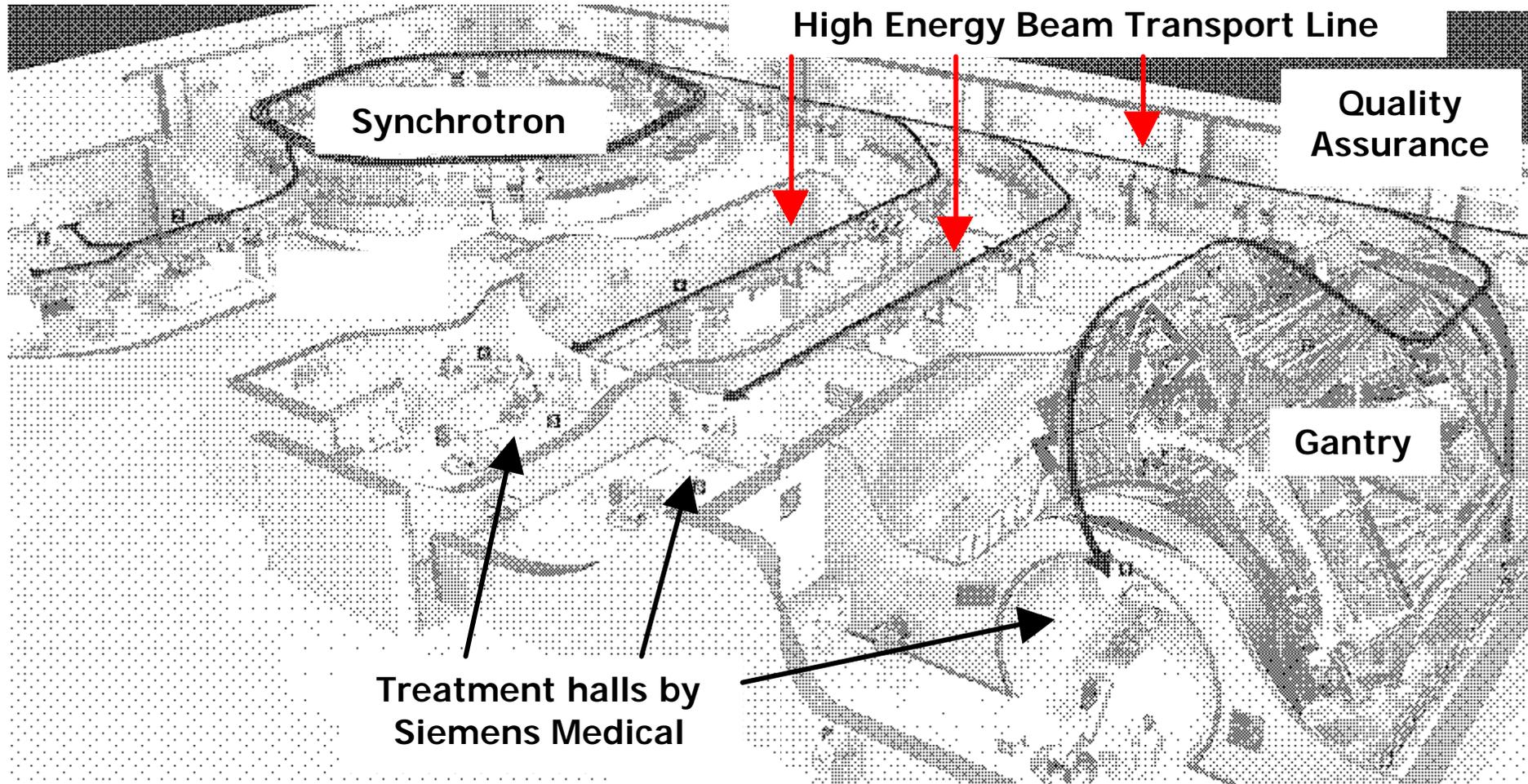
©2011 Google - Données cartographiques ©2011 Geocentre Consulting, Tele Atlas, Whereis(R), Sensis Pty Ltd

Radiothérapie : 350 machines en France

# Exemple d'un centre carbone

---

HIT (Heidelberg)



# Production et distribution du faisceau

---

Comment produire les faisceaux?

Comment passer d'un faisceau focalisé monoénergétique à une distribution 3D?

- Système passif
- Système actif
  - intensity modulated particle therapy (IMPT)

# Accélérateurs

- **Cyclotron:**

- énergie fixe (dégradeurs)
- compact
- simple (peu de paramètres à ajuster)
- flux continu
- **intensité variable (intense)**

- **Synchrotron:**

- + complexe (plusieurs accélérateurs en série)
- + cher
- pulsé
- intensité faible
- énergie variable



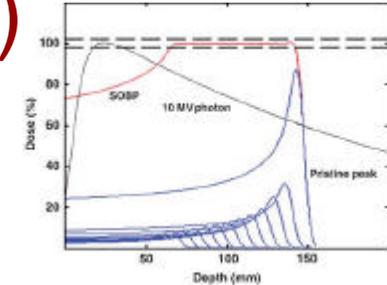
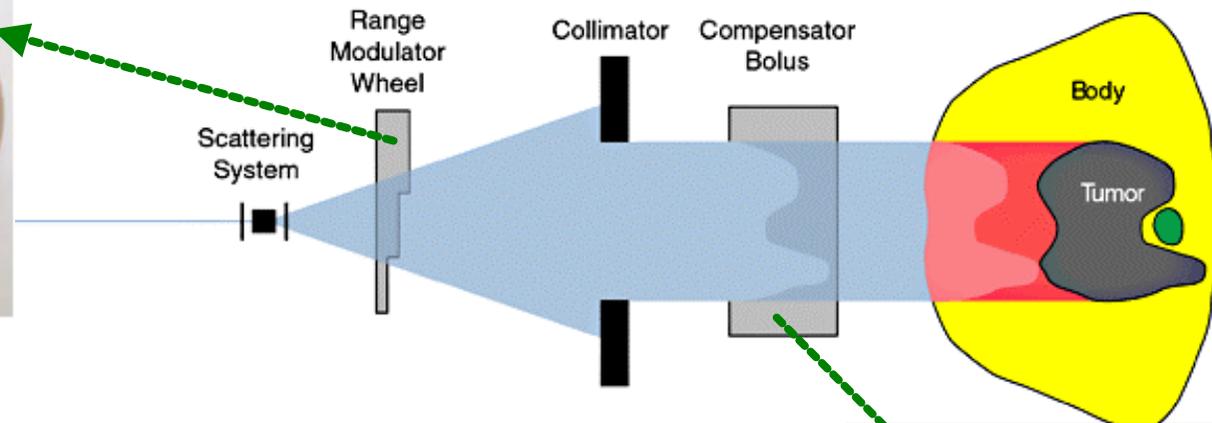
- 30 cm dans l'eau

- Proton: 230 MeV
- Carbone : 4800 MeV (400 MeV.u<sup>-1</sup>)
- rigidité magnétique (2.3 - 6.4 Tm)
- 200 t → 600 t

- Proton : standard → cyclotrons
- Carbone : synchrotron mais développements en cours
  - Cyclotron, FFAG, matériaux supraconducteurs
  - À plus long terme: accélération par laser...
  - réduire la taille (l'accélérateur qui tient dans la salle de traitement)

# Distribution du faisceau (Profondeur)

- **Système passif**



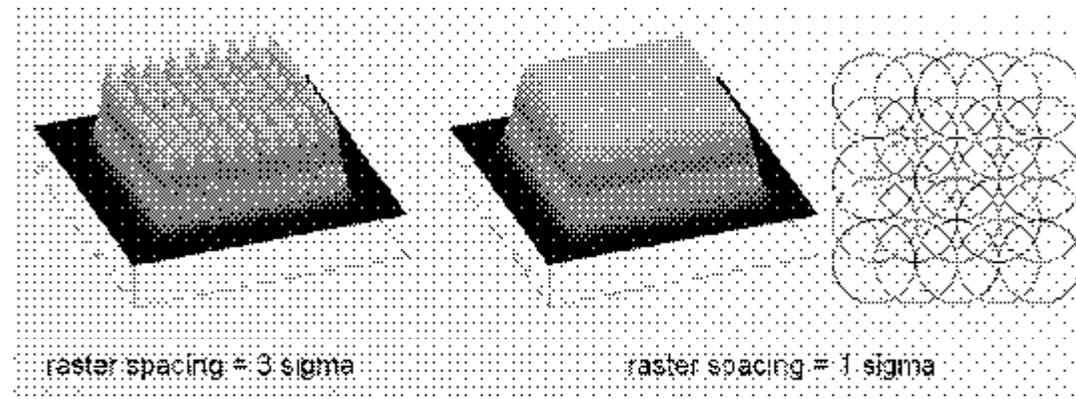
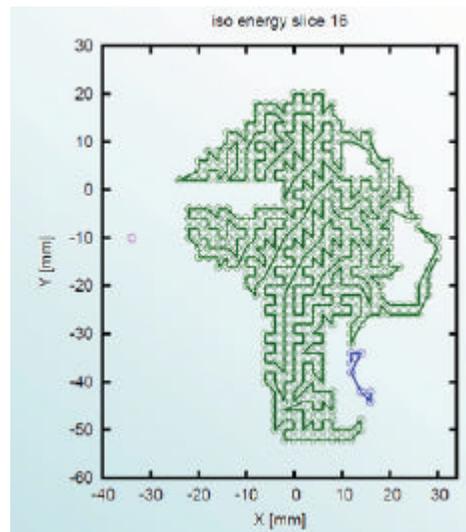
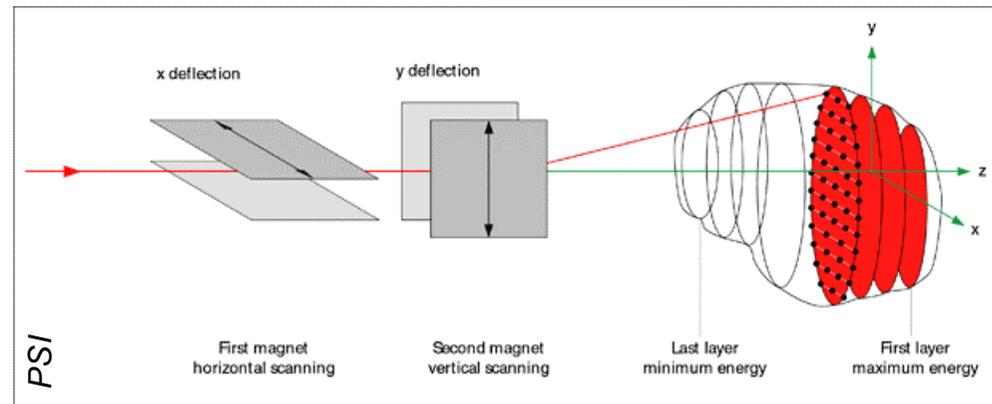
- Compensateur spécifique pour chaque patient
- Dégradation de la résolution énergétique du faisceau
- Augmentation de la diffusion latérale
- Fragmentation (production de particules secondaires)



- **Système actif** : variation de l'énergie du faisceau

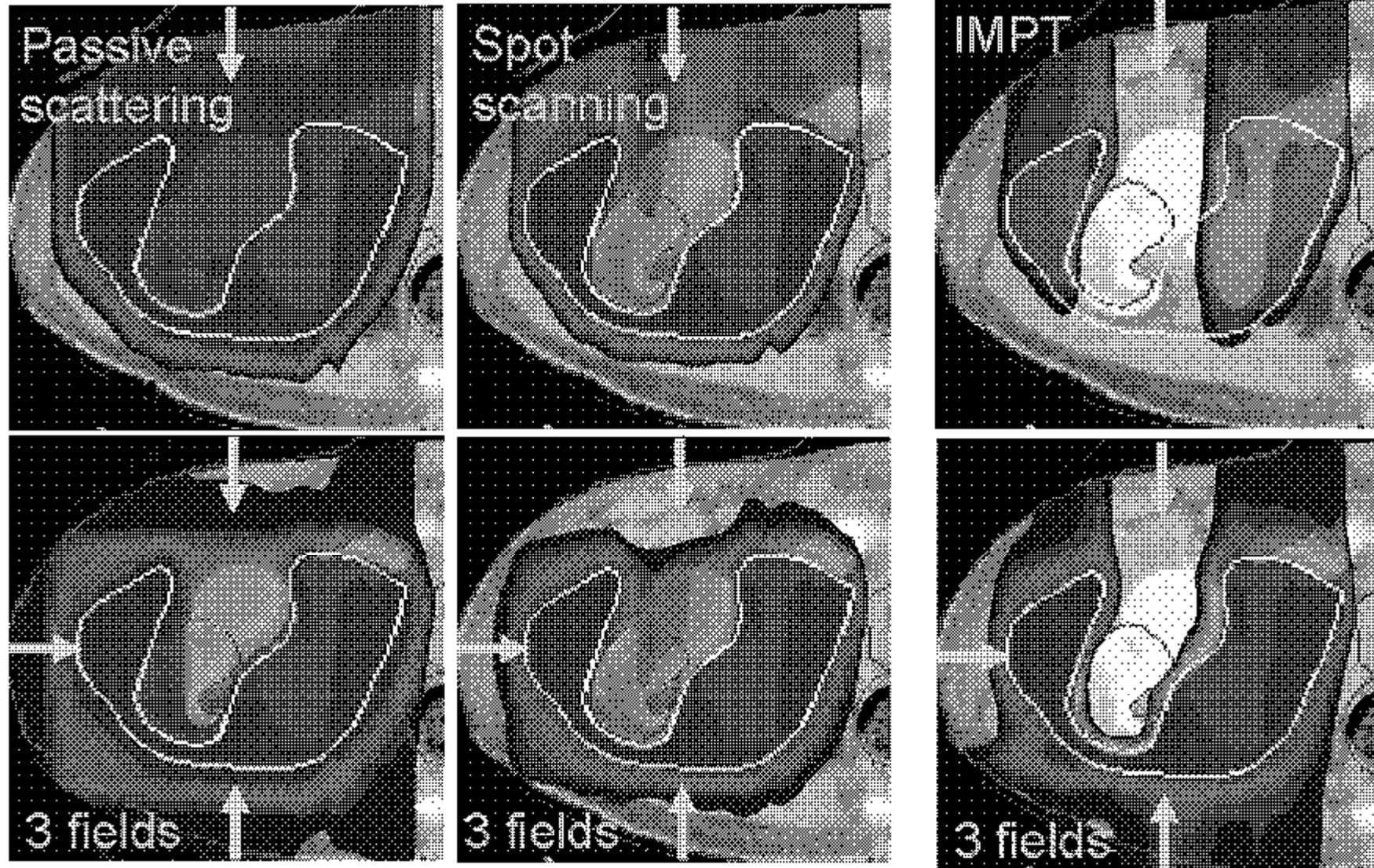
# Distribution du faisceau (Largeur)

- **Système passif**
  - Diffuseur (double diffusion : similaire à un point source avec un flux homogène dans l'angle solide utile)
  - Collimateur (spécifique pour chaque patient)
- **Système actif**
  - Balayage continu / discret
  - Homogénéité
  - Mouvement des organes
  - Plus précis



# Radiothérapie par modulation d'intensité

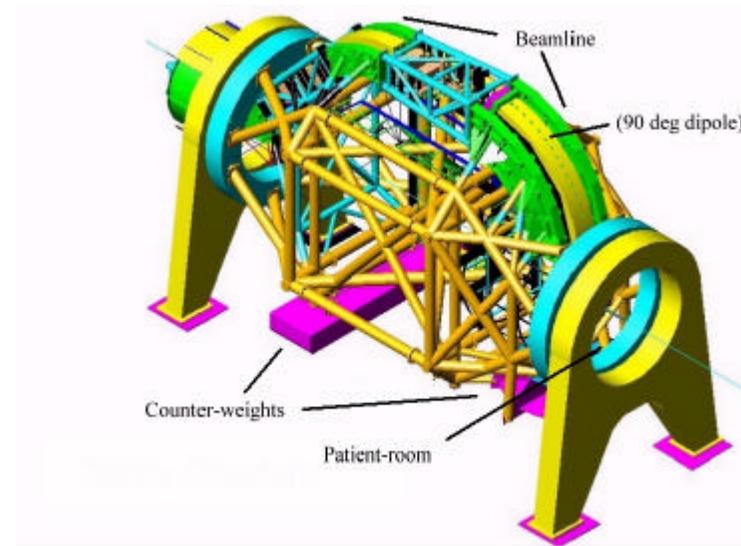
Exemple: IMPT



# Gantry

## Obtenir plusieurs incidences

- Tête rotative isocentrique (Gantry):
  - HICAT (GSI):
    - 600 Tonnes
    - 13 m de diamètre
    - 25 m de long
    - 3°/sec (1/10°)
    - 20 M€
- Alternative: déplacer patient
  - positions couchée/assise
  - inclinaison du patient
  - plusieurs sorties fixes pour le faisceau
  - ➔ 2 sorties séparées de 60° / 15° pour le patient
    - déplacement des organes
    - inconfortable pour le patient



# Interactions des particules dans le patient

---

# Interactions des particules dans le patient

---

## Processus physiques:

- Ionisation et dose
- Diffusion multiple
- Interactions nucléaires

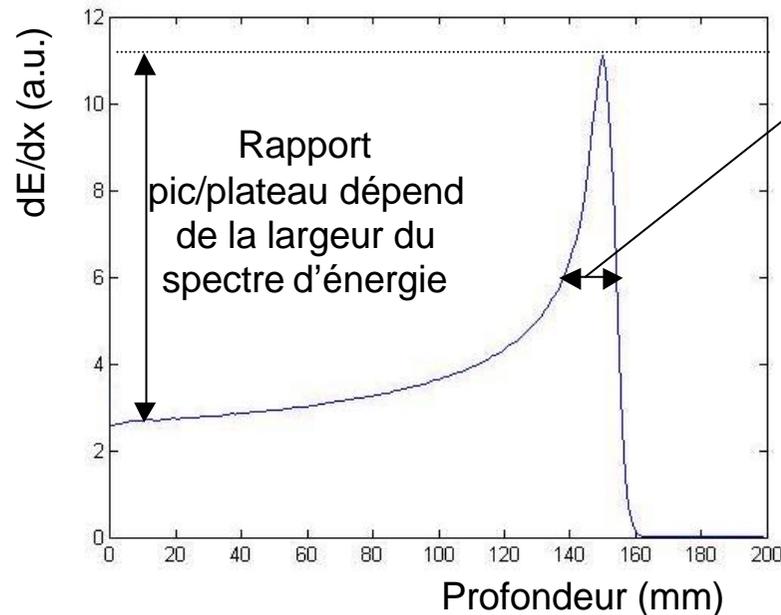
# Perte d'énergie

- Perte d'énergie lors des interactions avec les électrons des atomes de la cible (ionisation et excitation)
- La perte d'énergie est donnée par la formule de Bethe-Bloch:

$$-\frac{dE}{dx} = Kz^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[ \frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{\max}}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta(\beta\gamma)}{2} \right] + \text{corrections}$$

$ze$  Charge of incident particle  
 $Z$  Atomic number of absorber  
 $A$  Atomic mass of absorber

$K/A$   $4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 / A$   
 $T_{\max}$  max energy transfer to free electron  
 $I$  Mean excitation energy



# Dose physique

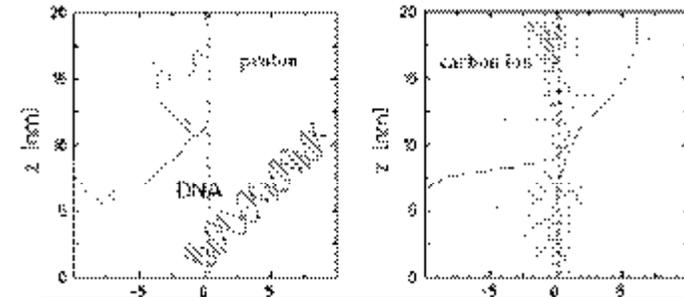
---

- Dose physique:  $D = E/M$  ( $J.kg^{-1} = Gy$ )
  - Grandeur macroscopique → quel sens à l'échelle microscopique?
- Mesure:
  - Principe:
    - Chambre d'ionisation
    - Films radiosensibles (excellente résolution spatiale X-Y)
  - Difficultés:
    - Etalonnage → photons dans l'eau : précision CI = 2% / Film = 5%
    - Réponse non linéaire en fonction du type et de l'énergie des particules (en particulier pour des faisceaux composés)
    - pas de mesure dans le patient
  - Réponse =  $f(\text{Type}, \text{Energie}, \text{TEL})$ 
    - Pour les films radiochromiques: Réponse =  $f(\text{TEL})$ 
      - T. Frisson et *al.* - NIM A 2010
      - N. Zahra, T. Frisson et *al.* - NIM A (to be subm)

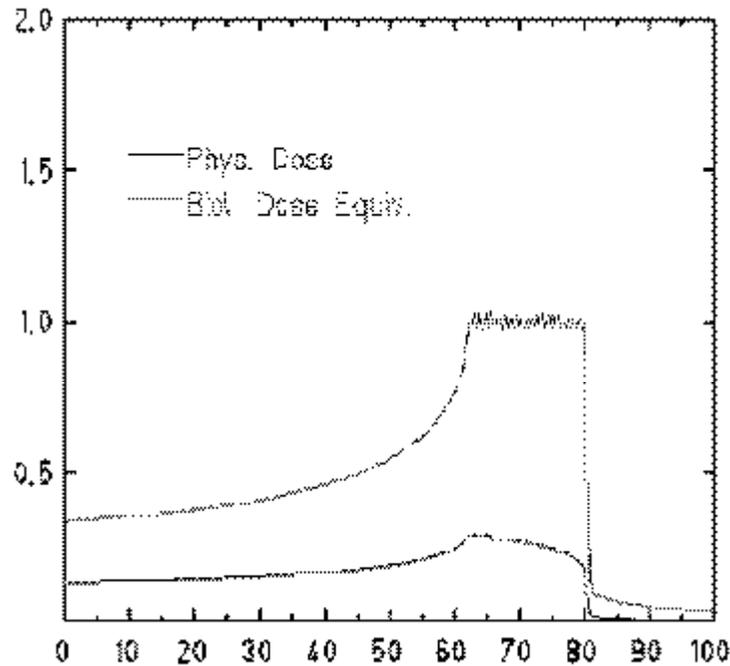
Quelle précision peut-on atteindre?

# Dose biologique

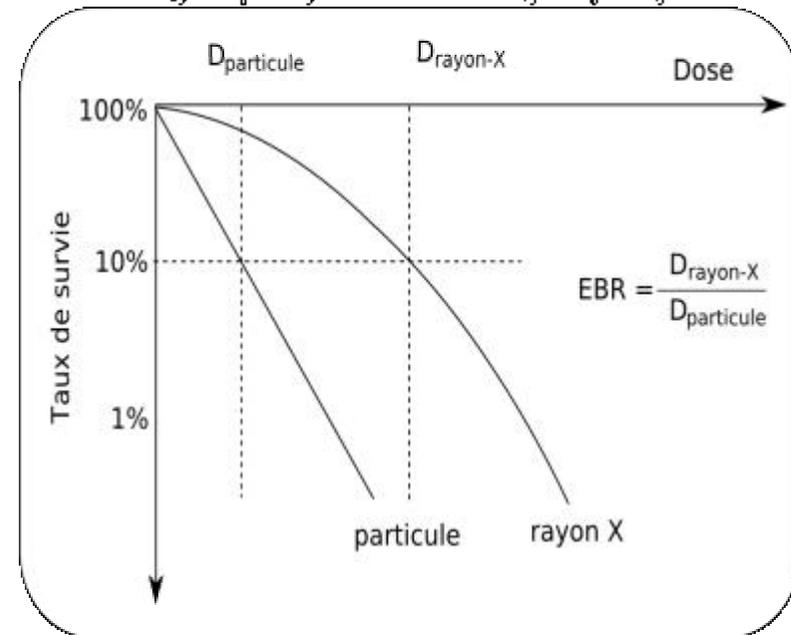
- L'effet dépend non seulement de la dose mais aussi de la manière dont l'énergie est transférée à la matière.
- $D_{\text{bio}} = \text{EBR} \times D_{\text{phys}}$
- $\text{EBR} = f(\text{TEL})$



U. Amaldi at G. Kraft



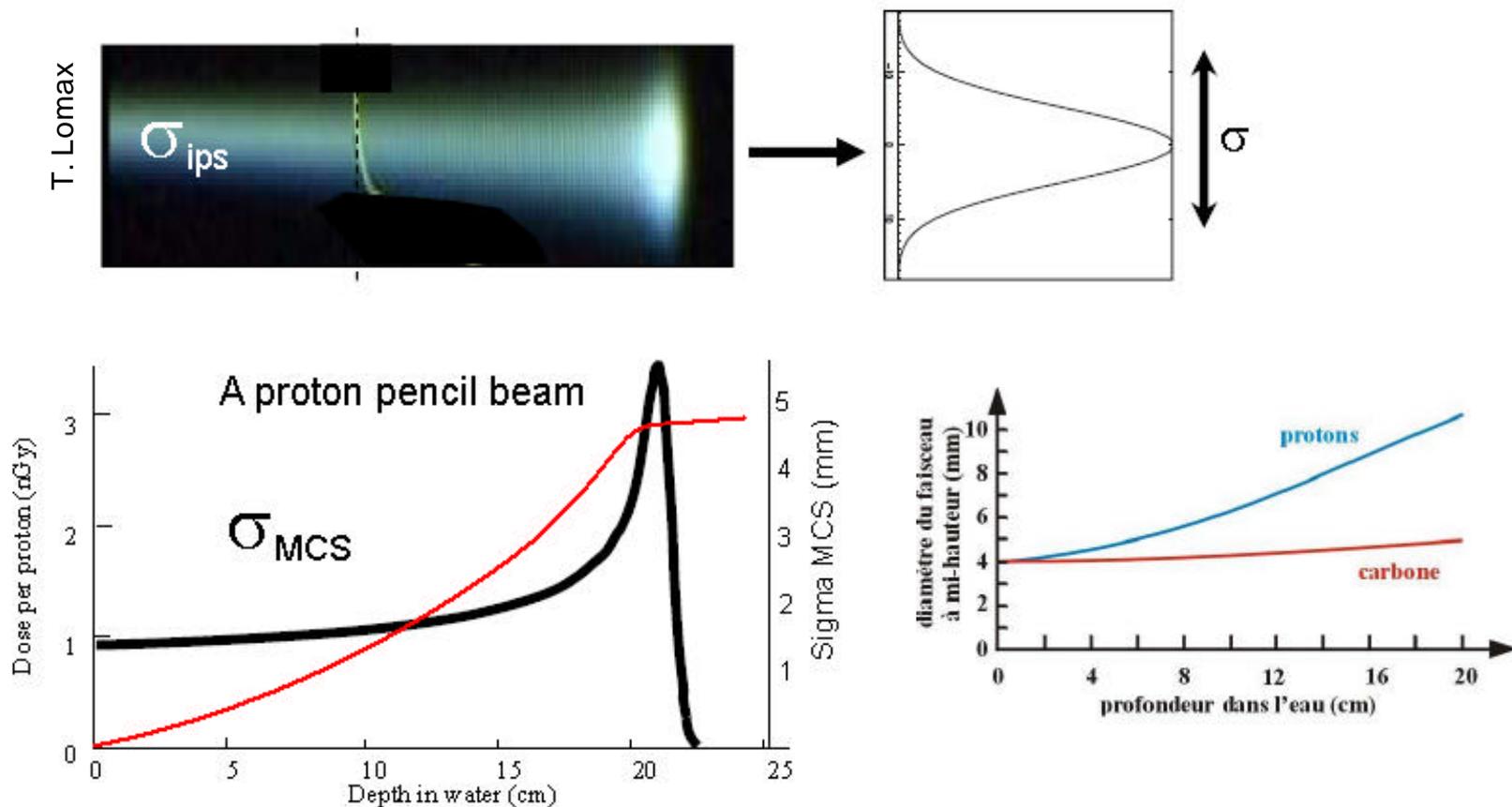
T. Lomax



Source d'incertitude majeure!

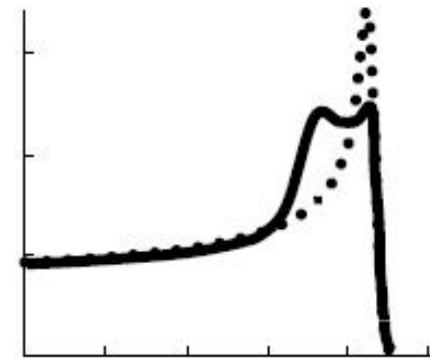
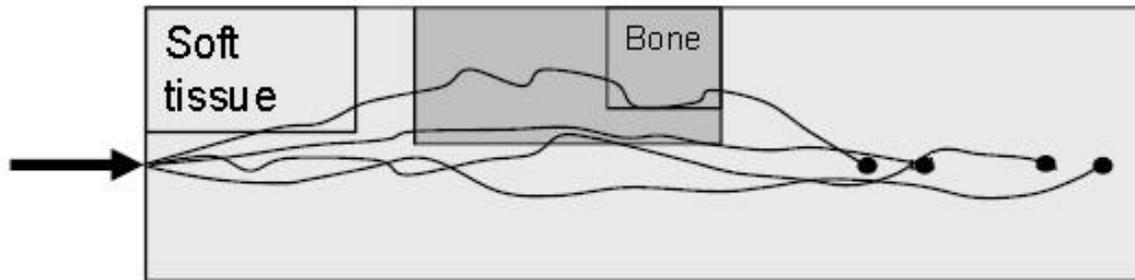
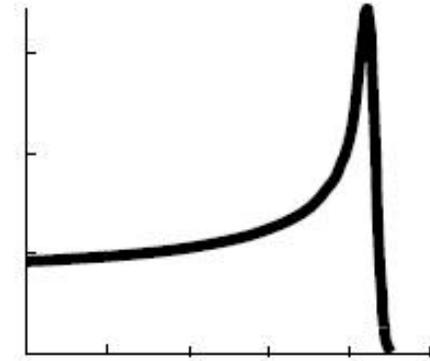
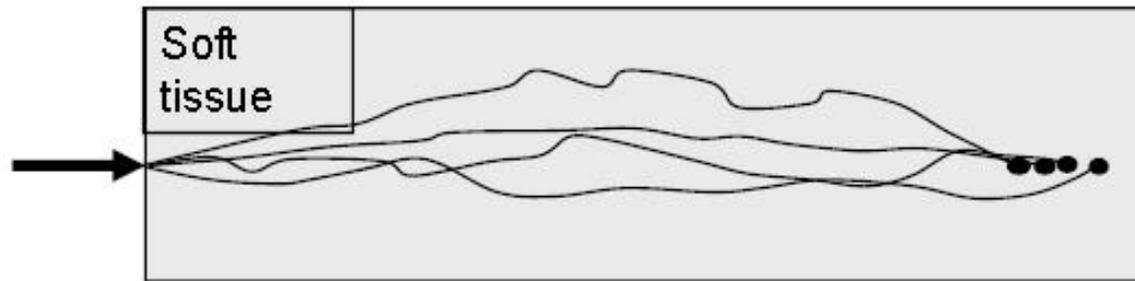
# Diffusion multiple

- Diffusion sous l'action des interactions coulombiennes avec les noyaux de la cible
- Diffusion latérale proton > diffusion latérale carbone

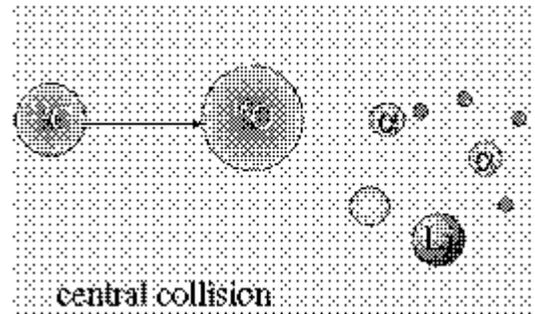
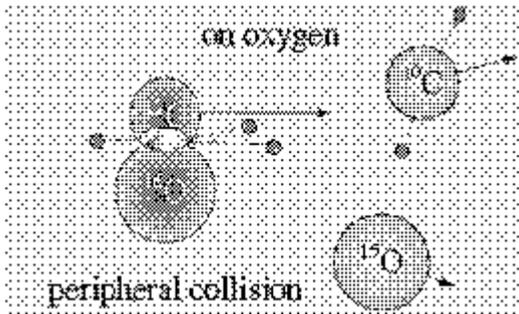


# Diffusion multiple

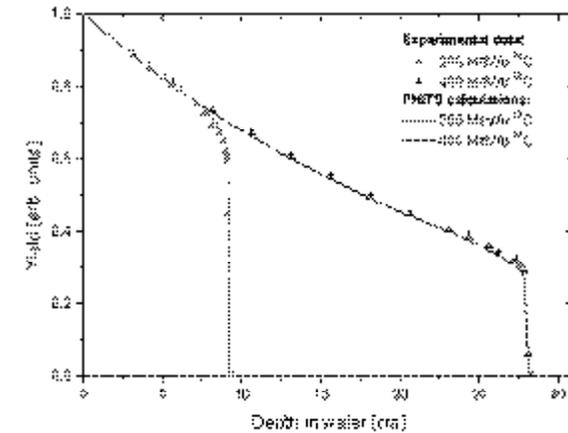
---



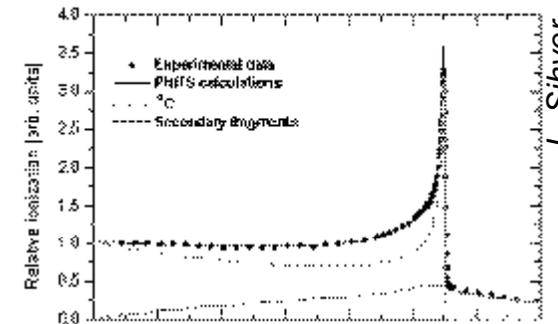
# Interactions nucléaires



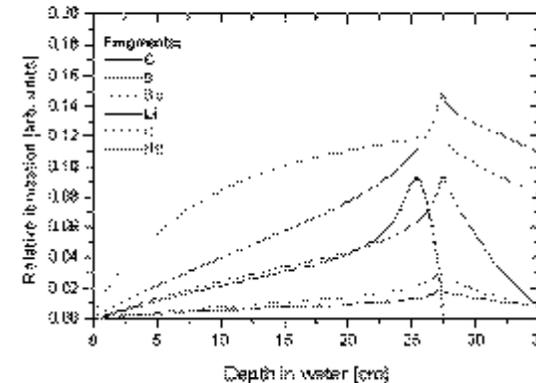
I. Pshenichnov



- Atténuation du faisceau
- Production de particules secondaires
  - Neutrons
    - Effet biologique
  - Particules légères (proton, alpha)
    - dépôt après le pic
    - élargissement du pic
    - diffusions latérales
  - Particules + massives
    - élargissement du pic
    - émetteurs  $\beta^+$  ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ...)
  - Gammas



L. Silver



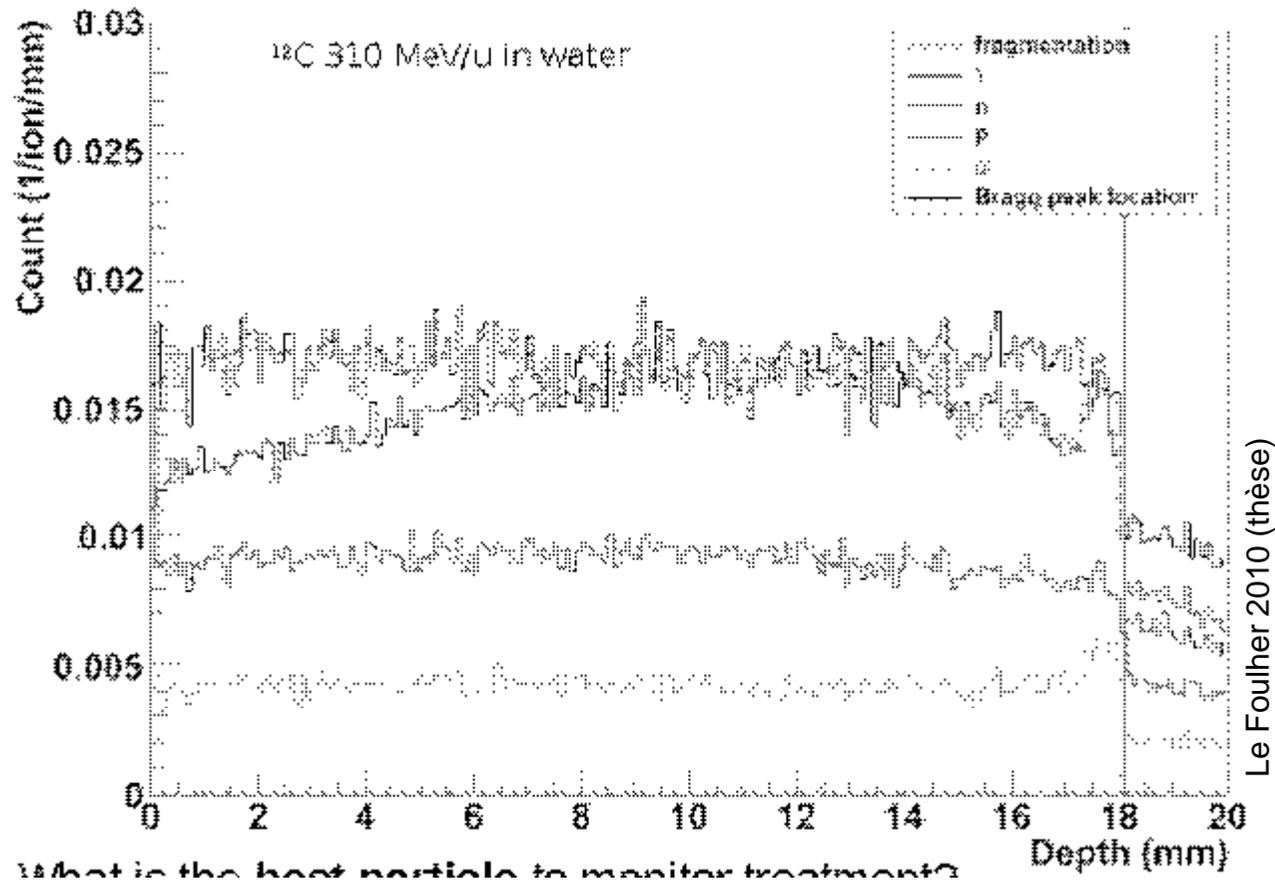
1

# Imagerie en ligne

---

# Imagerie en ligne

Utilisation du rayonnement secondaire pour contrôler le traitement



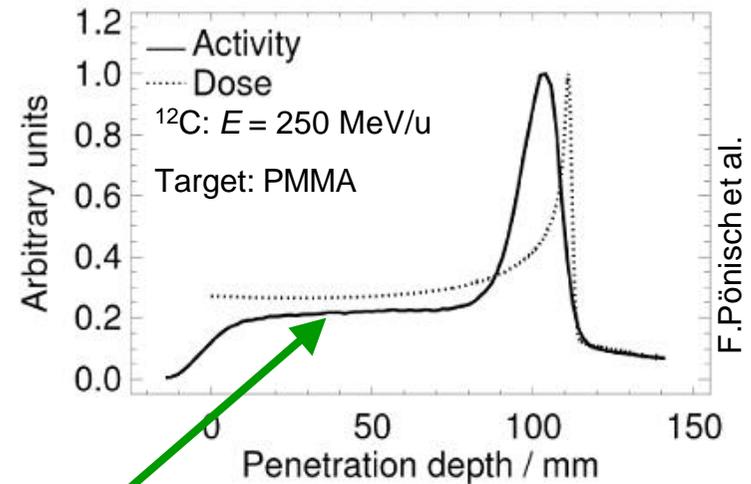
- Tomographie par émission de positron
- Détection des gammas prompts
- Détection des particules chargées

# Tomographie par émission de positron

(TEP ou PET)

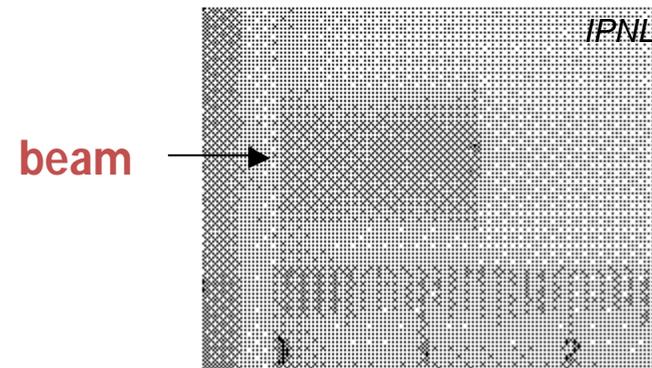
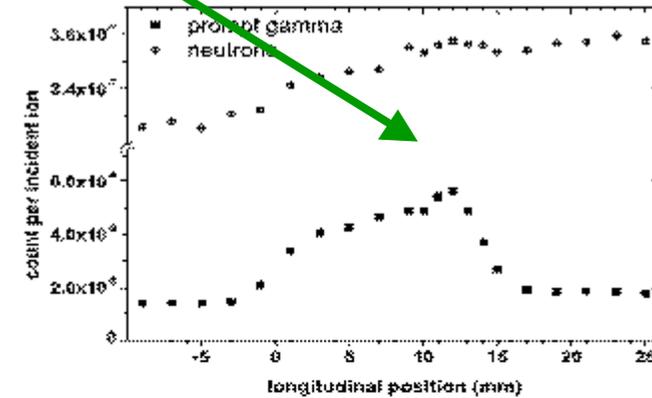
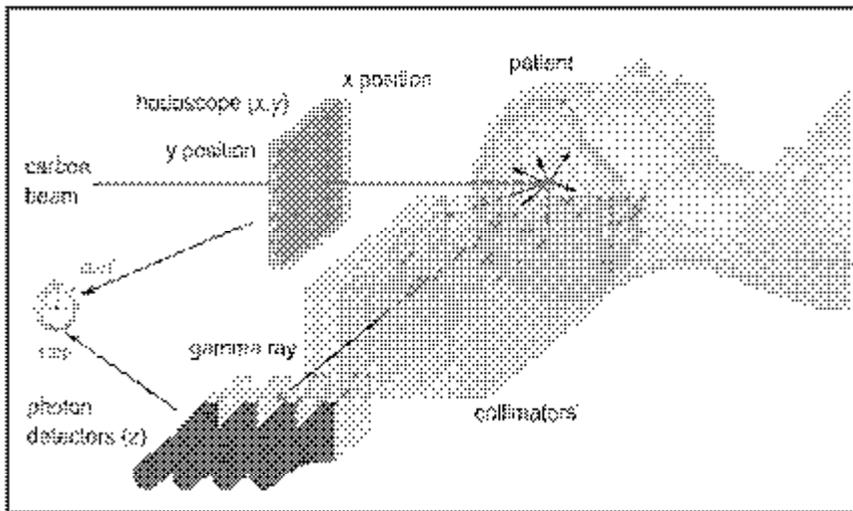
- Emetteurs  $\beta^+$ 
  - $^{11}\text{C}$  (20 min),  $^{15}\text{O}$  (2 min),  
 $^{10}\text{C}$  (20 s)
- **Activité faible** ( $\sim 100 \text{ Bq/Gy/cm}^3$ )
- **Washout**
- TEP en ligne
  - **Angle solide limité** (reconstruction)
  - **Bruit de fond** (faisceau)
  - **Corrélation avec la position du pic de Bragg**
  - **Intègre les isotopes de courte durée de vie**

→ TEP – temps de vol (LPC Clermont Ferrand)



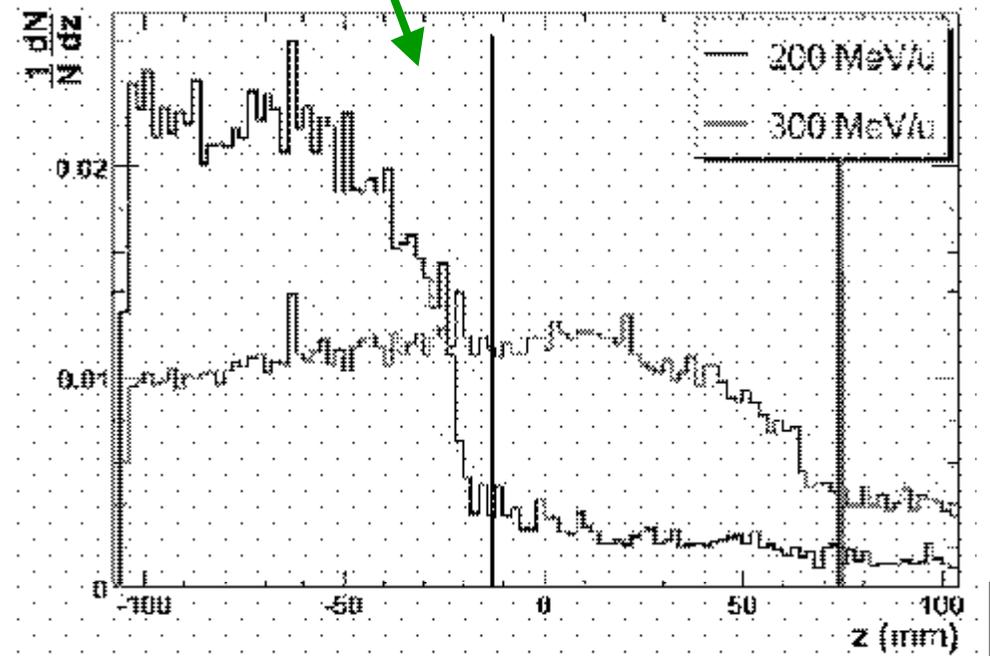
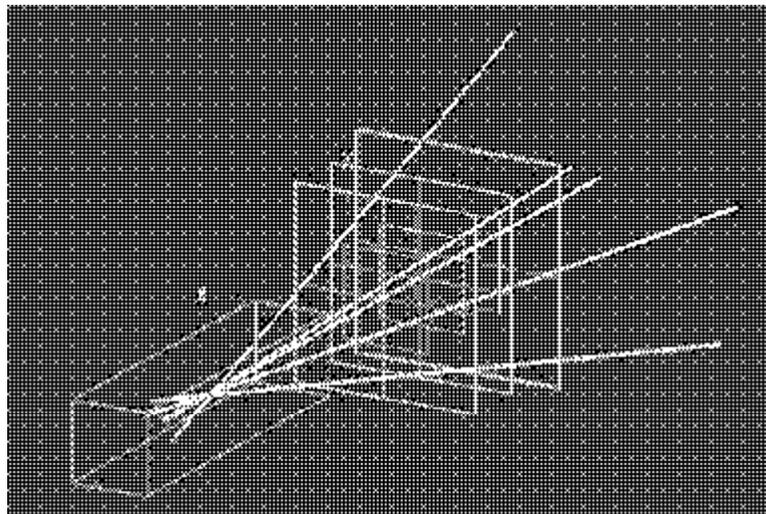
# Gamma prompts

- Gamma prompts (1 MeV – 10 MeV)
- Information temps réel
- Corrélation avec la position du pic de Bragg
- Neutrons (discrimination par mesure de temps de vol)
- Faible statistique
- Technologies SPECT/Camera Compton



# Particules chargées

- Mesure des protons secondaires sortant du patient
- Reconstruction du vertex
- Corrélation entre la position du vertex et la position du pic de Bragg
- Résolution de l'ordre du mm (simu)
- Diffusion multiple



# Imagerie en ligne

---

## Approche clinique nécessaire

- + Domaine très dynamique
  - Pas d'application clinique
  - Peu de soutien des industriels
- } TEP en ligne: expérience de GSI

## Simulation dans des conditions réelles de traitement

- Patient
- Pic de Bragg étalé
- Plusieurs incidences
  - Quelle stat?
  - Quelle reconstruction?
  - Quelle résolution peut être atteinte?
  - Quel dispositif expérimental peut être installé dans une salle de traitement

# Planification du traitement

---

# La radiothérapie externe



CT  
PET  
IRM



médecin

TPS

Imagerie en ligne



Traitement



KingWei equipment

# Les systèmes de planification de traitement

---

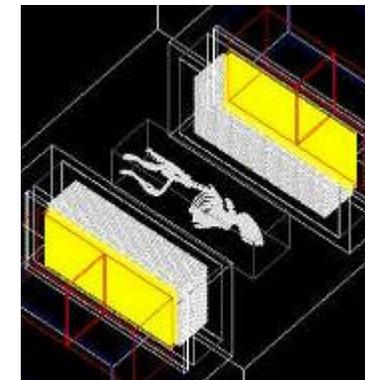
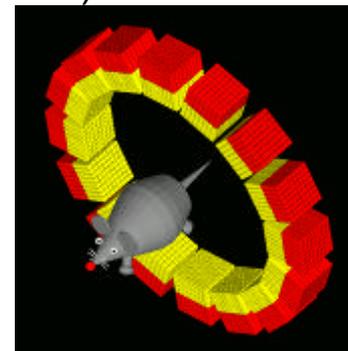
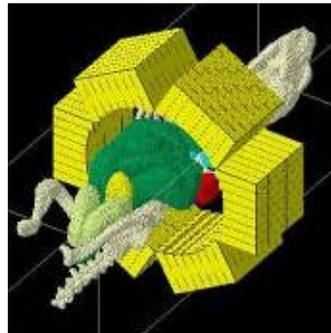
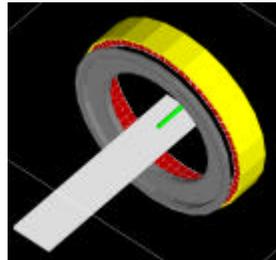
- Simuler les faisceaux d'irradiation en fonction de la situation de la tumeur et de son environnement anatomique
- Optimiser la géométrie de l'irradiation et la répartition des doses
  - Temps de calculs raisonnables: approximations
    - sur-irradiation/sous-irradiation
    - possibilité de résultats faux (implants métalliques)
      - **Nécessite des validations (contrôle qualité):**
        - Comparaison avec des mesures
        - Comparaison avec des simulations MC
- Simulations MC:
  - Validation/contrôle (évolution de la législation)
  - TPS MC
    - Temps de calcul
      - Grilles de calcul
      - Optimisation

# GATE

- Gate: Application Geant4 dédiée aux applications médicales (PET, SPECT, Radiothérapie, CT)
  - 1<sup>ère</sup> version en 2004 (PET – SPECT)
  - 2010: version 6 (+ radiothérapie et CT)

*S. Jan, .. T. Frisson et al. - Phys. Med. Biol. 2011*

- Collaboration OpenGATE (20 instituts) 
- ~1000 utilisateurs (+ enseignement)
- 2009: Publication la plus citée de Physics in Medicine & Biology
  - Pas de C++ → macros
  - Outils spécifiques (gestion des images patients, mouvement, électronique des détecteurs...)
  - Systèmes déjà modélisés (Philips, Siemens...)



OpenGate Collaboration

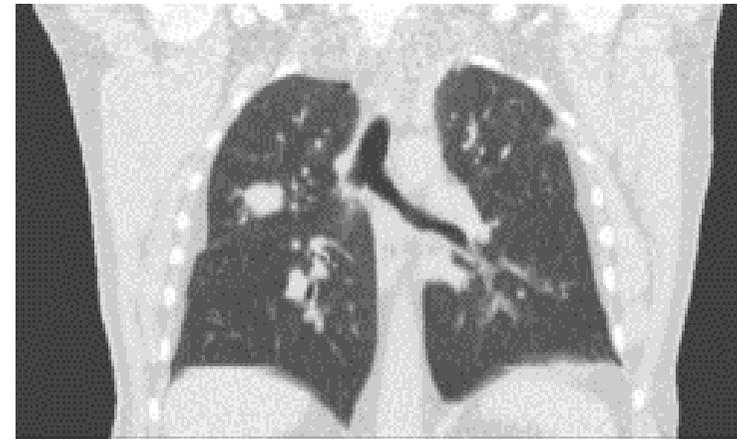
# GATE - Exemple

---

- Exemple : Grand Challenge – test de la machine Titane du CEA
- Une première sur l'ensemble de la chaîne:
  - traitement + mesure de dose + imagerie

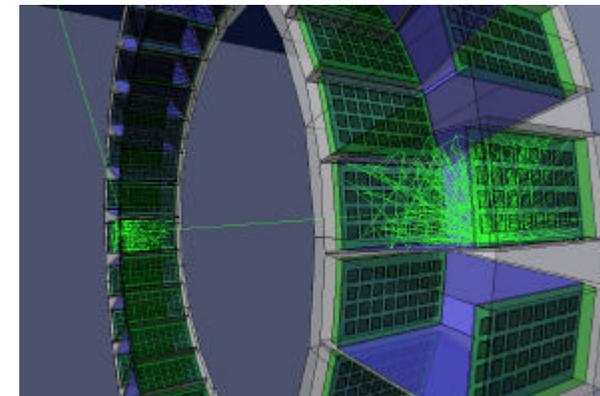
## Caractéristiques du faisceau

- Cycle respiratoire complet à partir d'un CT 4D (10 positions)
- 3 faisceaux
  - 195 spots par faisceau
  - 175 à 230 MeV/u (42 valeurs)
- $10^8$   $^{12}\text{C}$  / faisceau / position
  - 20 Gy dans la tumeur

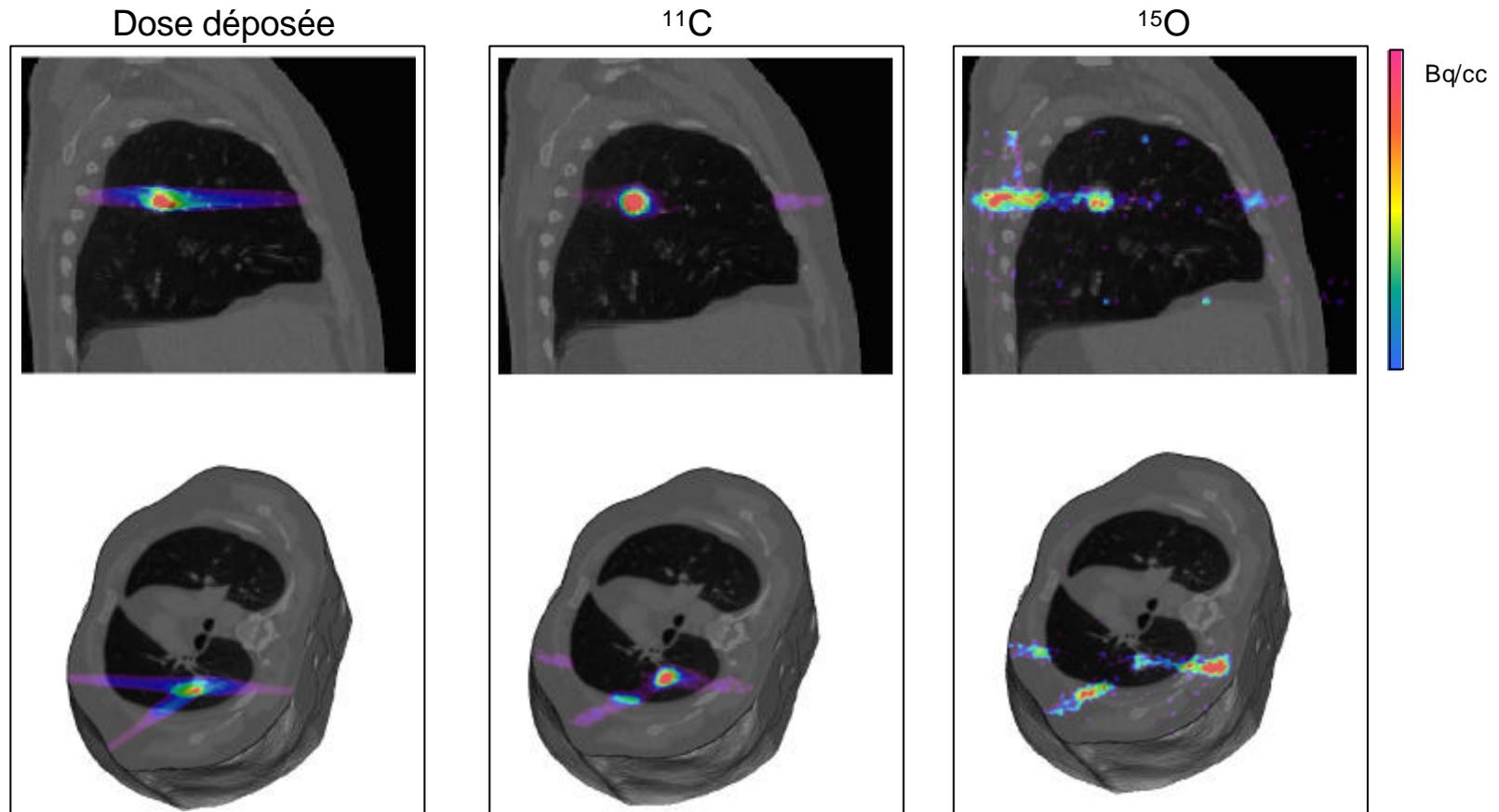


## Caractéristiques caméra et protocole d'acquisition

- Système PET classique
- Acquisition pendant 20 min post-irradiation



# GATE - Exemple



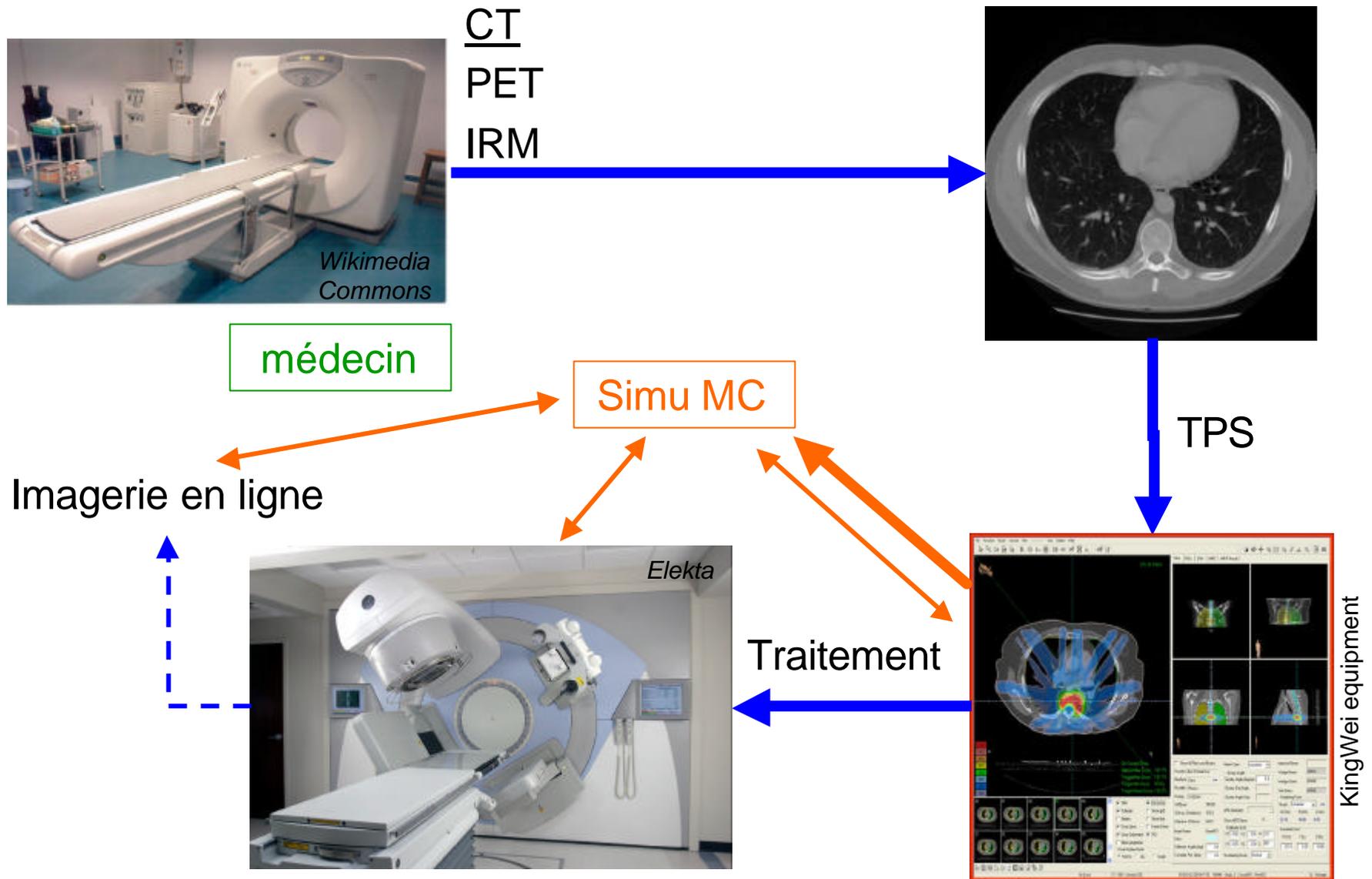
*T. Frisson, S. Jan, D. Sarrut*

~ 200 000 h → ~1 semaine de calcul sur 1000 CPU

Etude du seuil en dose permettant une statistique minimale pour l'imagerie TEP :

$$Dose_{min} = [5 - 10 \text{ Gy}]$$

# GATE - Perspectives

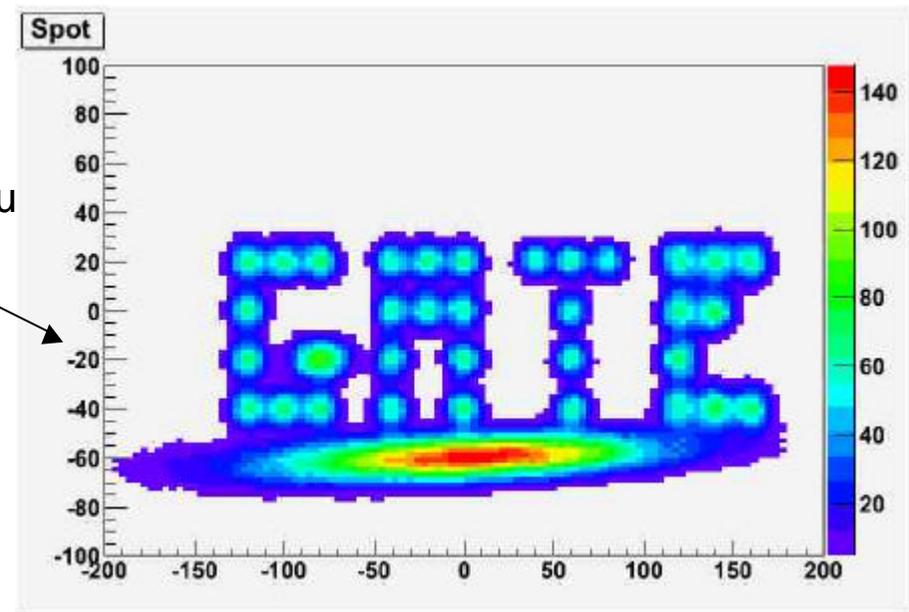


# GATE - Perspectives

---

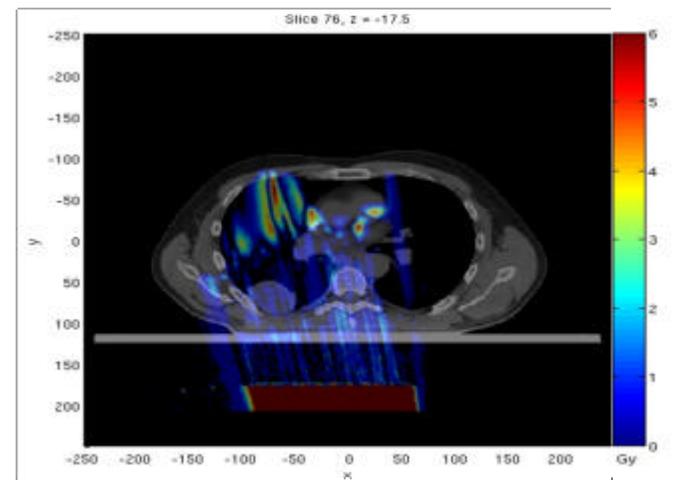
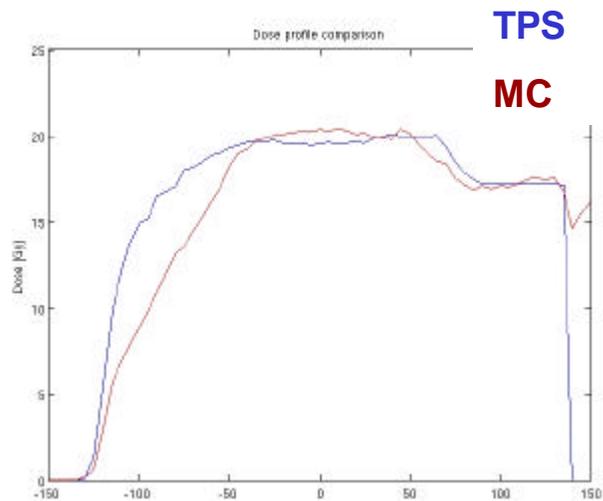
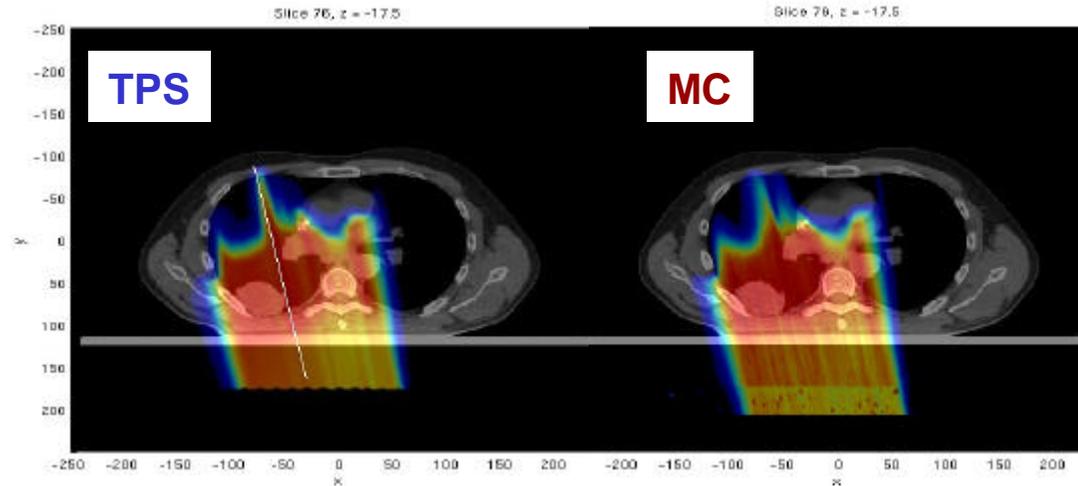
## Comparaison avec TPS

- Informations faisceau
- Géométrie des collimateurs
- Système de distribution du faisceau
- Sortie au format du TPS



# GATE - Perspectives

## Comparaison avec TPS



# Limites actuelles de GATE

---

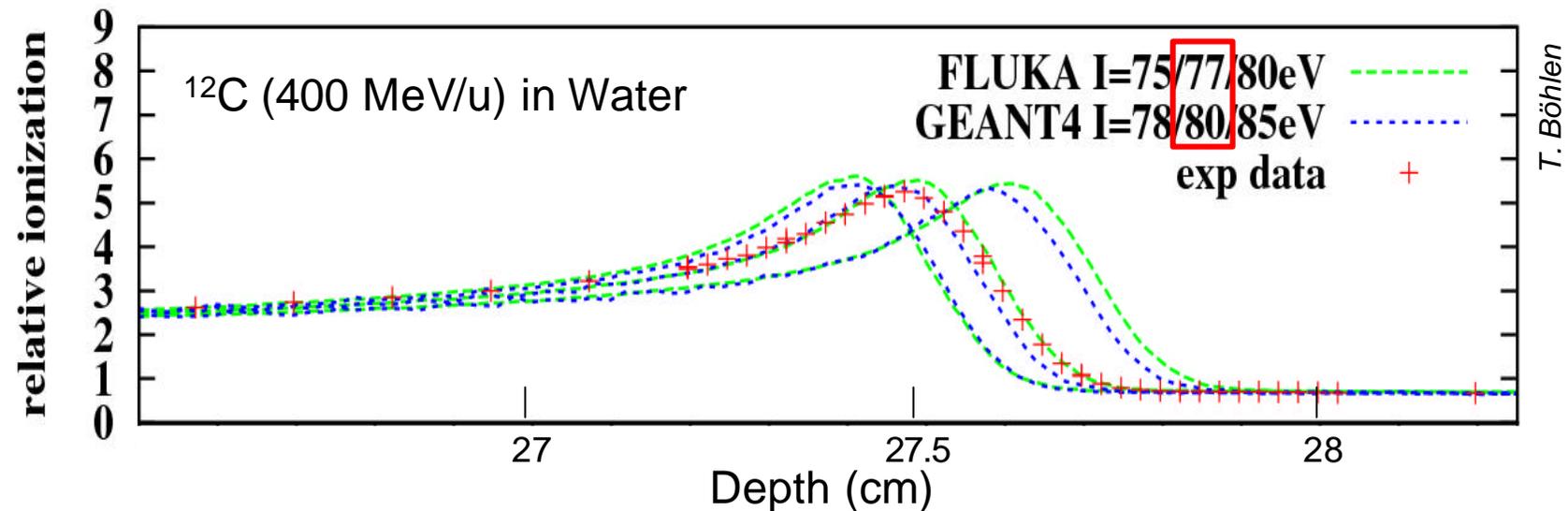
Simulation MC plus précise.....

.....mais il y a des sources d'erreurs.

- Physique
- Images CT

# Dose

- Bon accord simu/data (à condition d'utiliser les bons paramètres):
  - Potentiel d'ionisation !



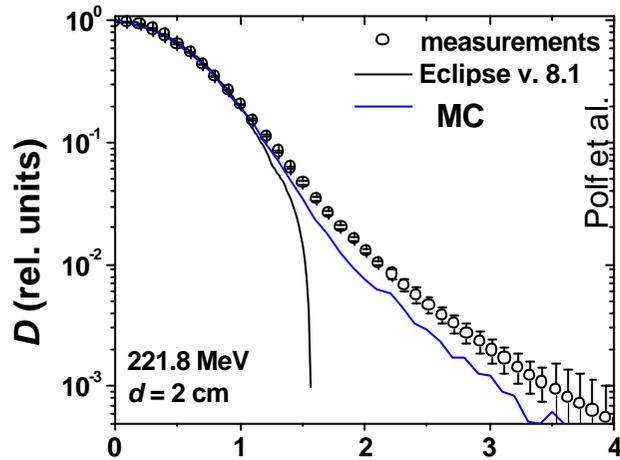
*N. Zahra, T. Frisson et al. (2010)*

*L. Grevillot, T. Frisson et al. (2010)*

- Nécessité d'un modèle biologique
  - Modèle simple (D. Sarrut) → besoin de modèles plus évolués

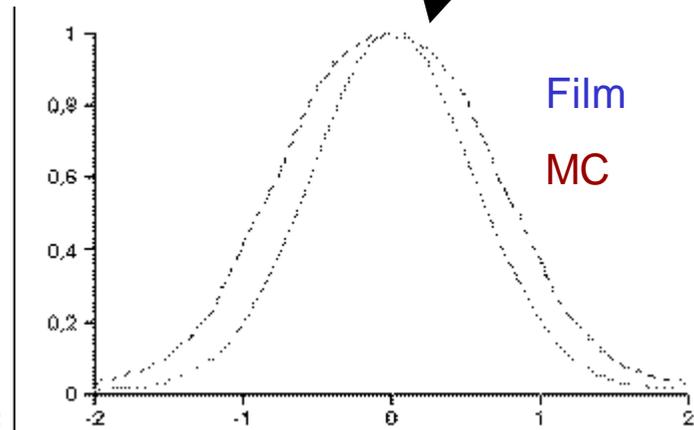
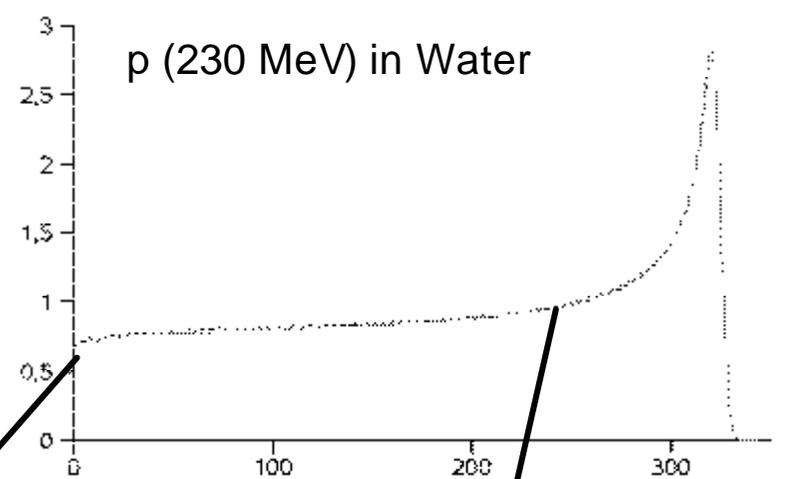
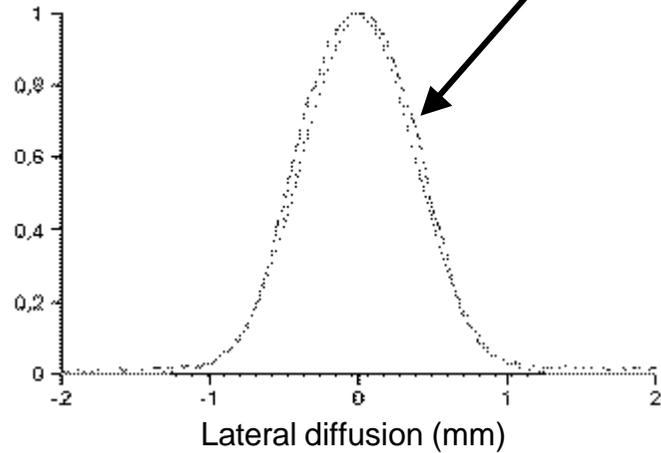
# Diffusion multiple

- Sous estimation des diffusions multiples



1 spot: *off-axis distance* (cm)  
 $\Delta < 0.1 \%$

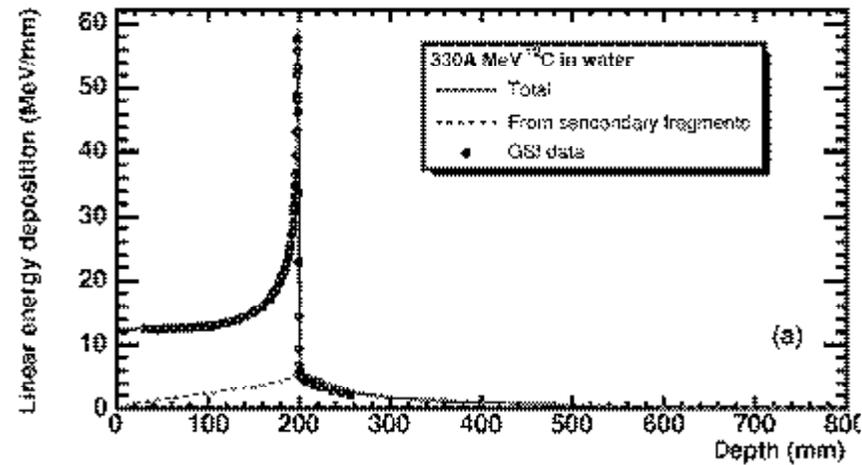
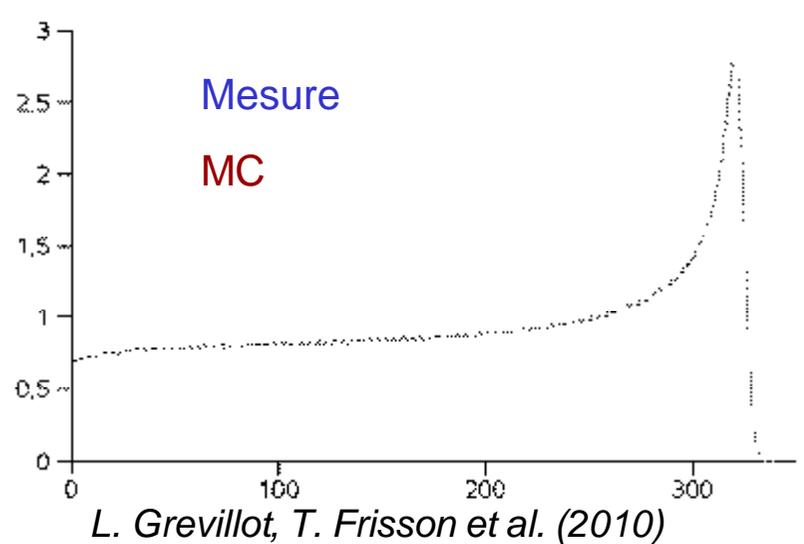
10,000 spots:  
 $\Delta > 5 \%$



L. Grevillot, T. Frisson et al. (2010)

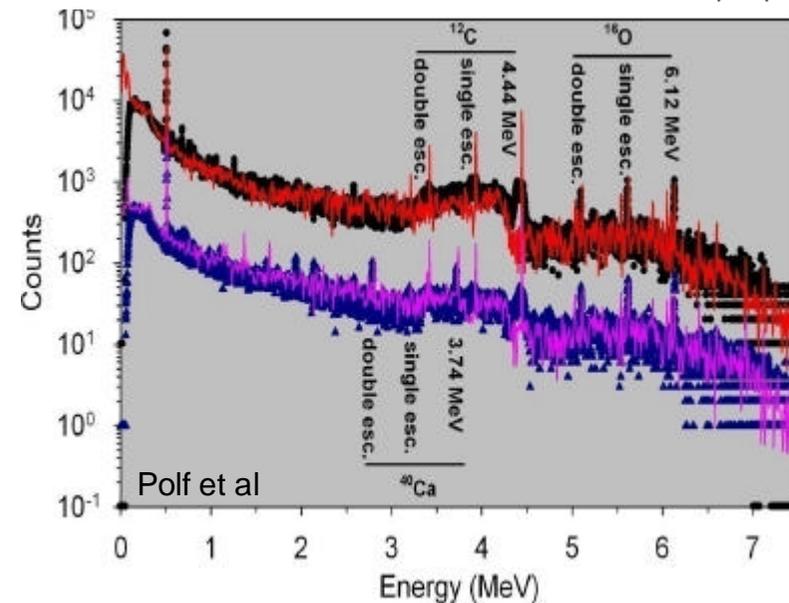
# Modèles nucléaires

- **Dose** : Bon accord simu/data:
  - dose provenant des fragments après le pic ~10%



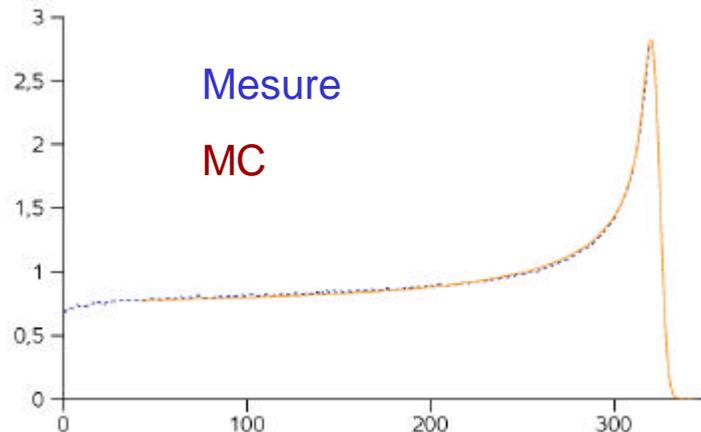
*I. Pshenichnov*

- **Mesure de gammas prompts** :
  - Polf et al. (proton 60 MeV)
  - IPNL (carbone) → écarts importants



# Modèles nucléaires

- Améliorations constantes des modèles (production  $^{11}\text{C}$  : I. Pshenichnov et al.)



*L. Grevillot, T. Frisson et al. (2010)*

Proton 230 MeV, eau

Test de 4 modèles (BIC, BERT, PreCompound, QMD)

- Dose: Precompound > BIC > QMD

- Production d'émetteurs  $\beta^+$ :

- 20 % entre les modèles

- QMD

- Pas adapté à la clinique
- Vers de nouveaux modèles?
  - Peut on développer un modèle valable sur le domaine d'intérêt de l'hadronthérapie?
    - GANIL: 2008, 2011
    - GSI (Projet FIRST): 2011
    - Catane: 2011

# Imagerie pour l'hadronthérapie

---

# Images CT

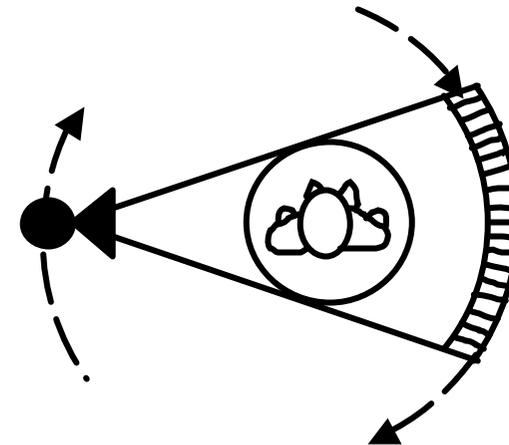
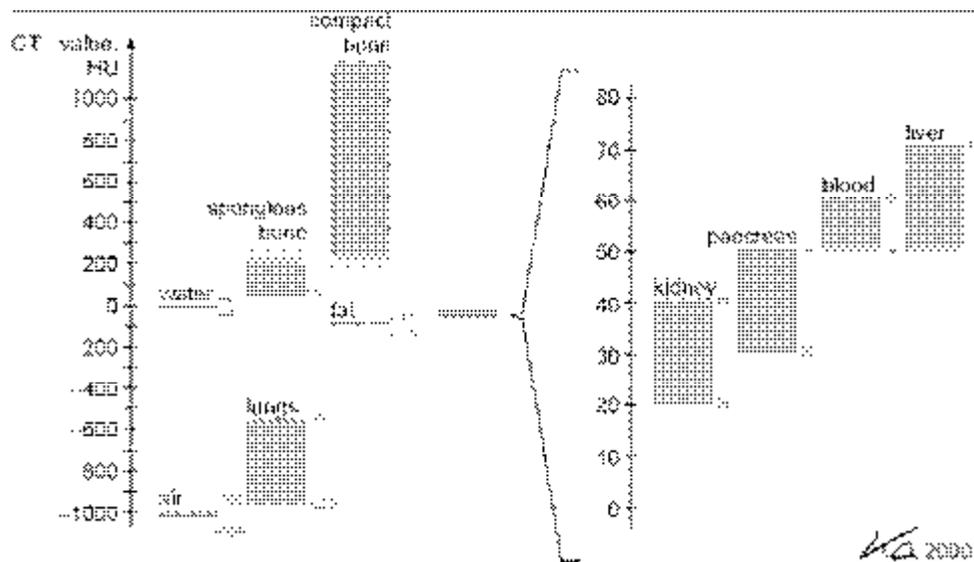
- absorption des rayons X + reconstruction
- reconstitution fidèle de l'anatomie du patient (cartes 2D d'atténuation)

- unités Hounsfield:

$$H = (\mu_m - \mu_{\text{eau}}) / \mu_{\text{eau}} \times 1000$$

- Courbe de calibration:

H → matériaux : *Schneider et al. (2000)*



# Images CT

---

- Absorption des basses énergies en début de parcours →  $\mu$  plus faible en fin de parcours (qq%)
- Incertitudes d'acquisition (qq%)

Sélection des matériaux :

- densité massique ++

- composition chimique --

→ Erreur: de qq mm à 1 cm pour un traitement proton (H. F.-W. Sadrozinski et al.)

- Scanner multi-énergie
- Scanner proton

# Scanner proton

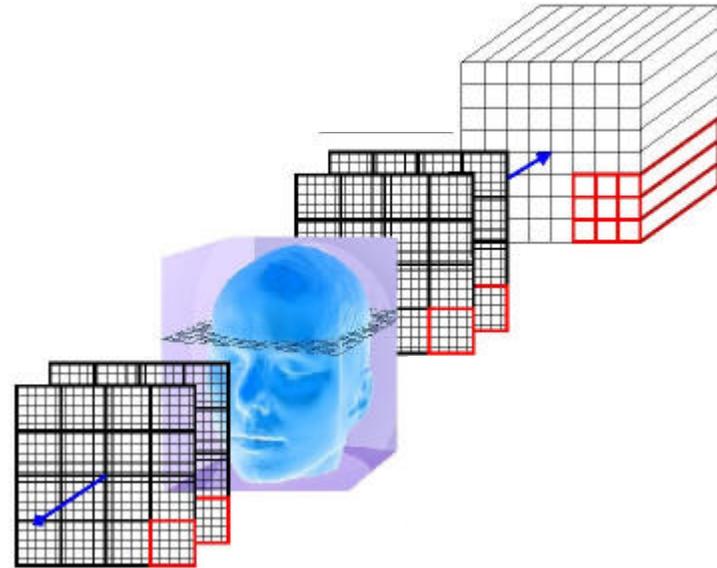
---

## Intérêts du scanner proton:

- Améliorer la précision
- + efficace
- Diminuer dose déposée dans le patient
- Utiliser le même faisceau que le traitement

## Difficultés:

- Gantry
- Diffusion multiple:
  - dégrade résolution spatiale
  - informations sur la cible
- Interactions nucléaires:
  - atténuation du faisceau
  - informations sur la cible



- Mesure de l'énergie déposée
  - Reconstruction du pouvoir d'arrêt
- Trace des protons:

# Conclusion

---

- Développement de GATE → TPS
- Piste pour réduire les erreurs de simulation
  
- Domaine en développement depuis quelques années  
Nouvelle division de la SFP (Physique et vivant)

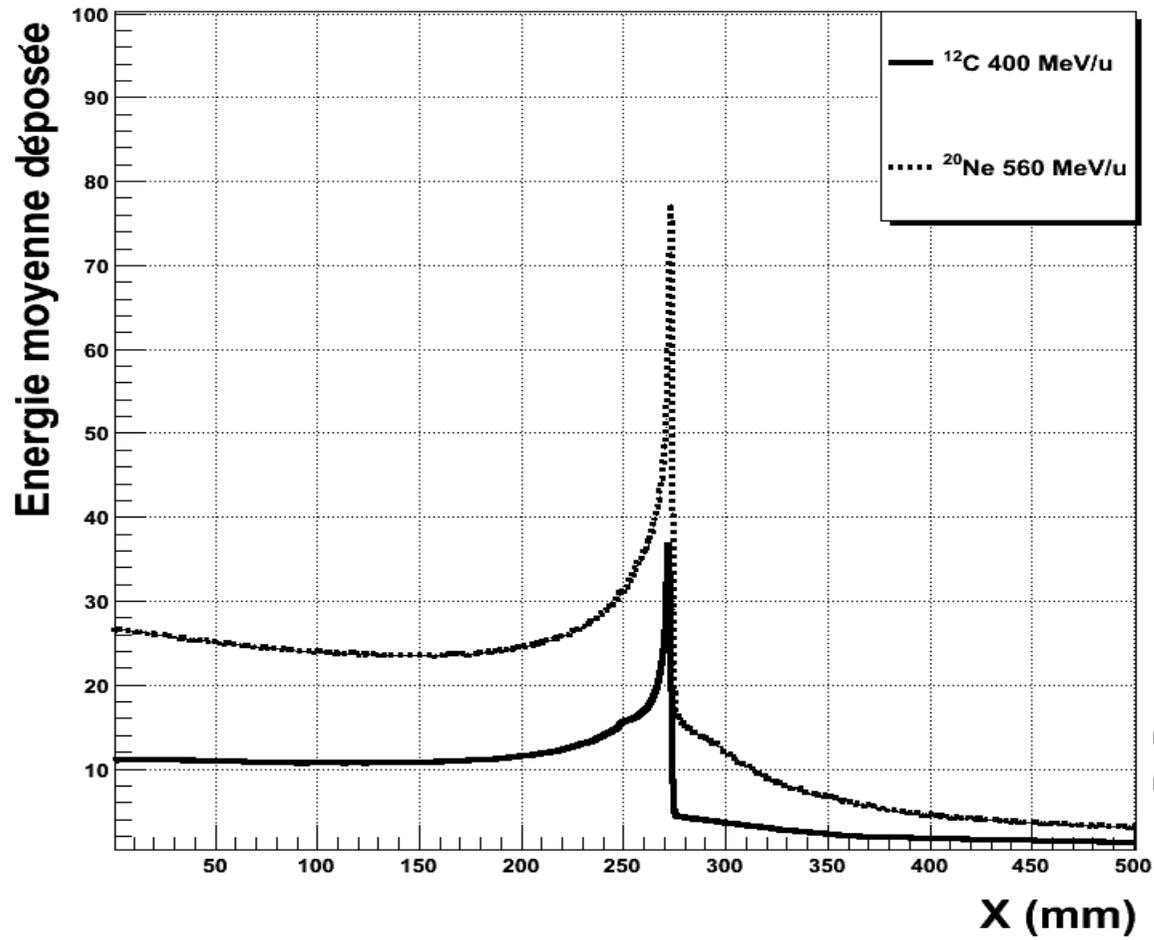
**Approche clinique**

FIN

---

**Merci pour votre attention!**

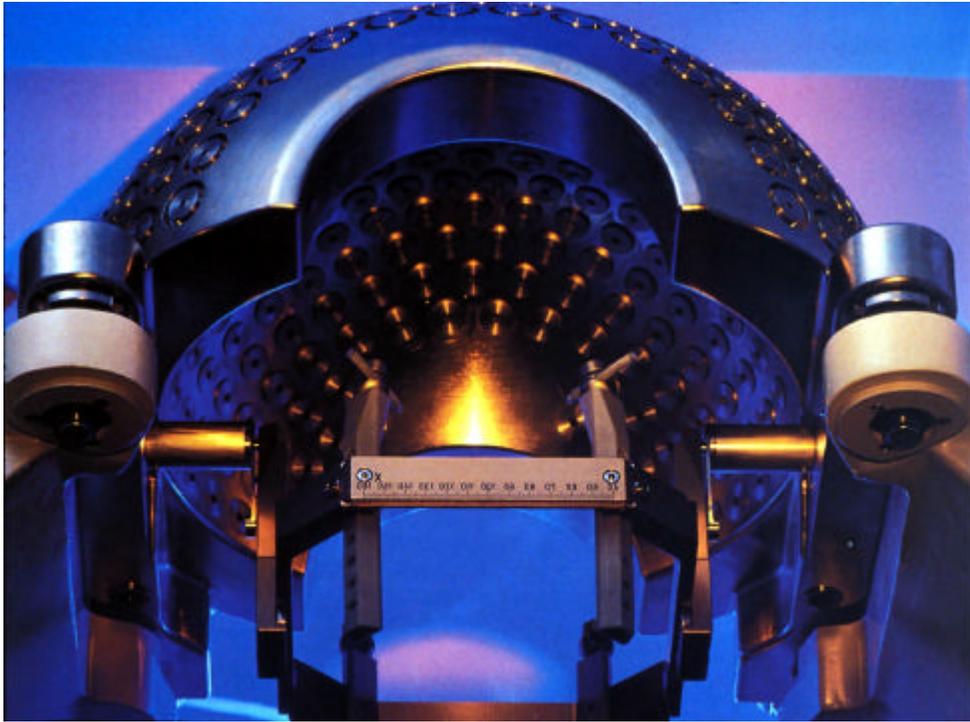
# $^{12}\text{C}$ , meilleur compromis?



B. Braunn

# Gamma knife

---

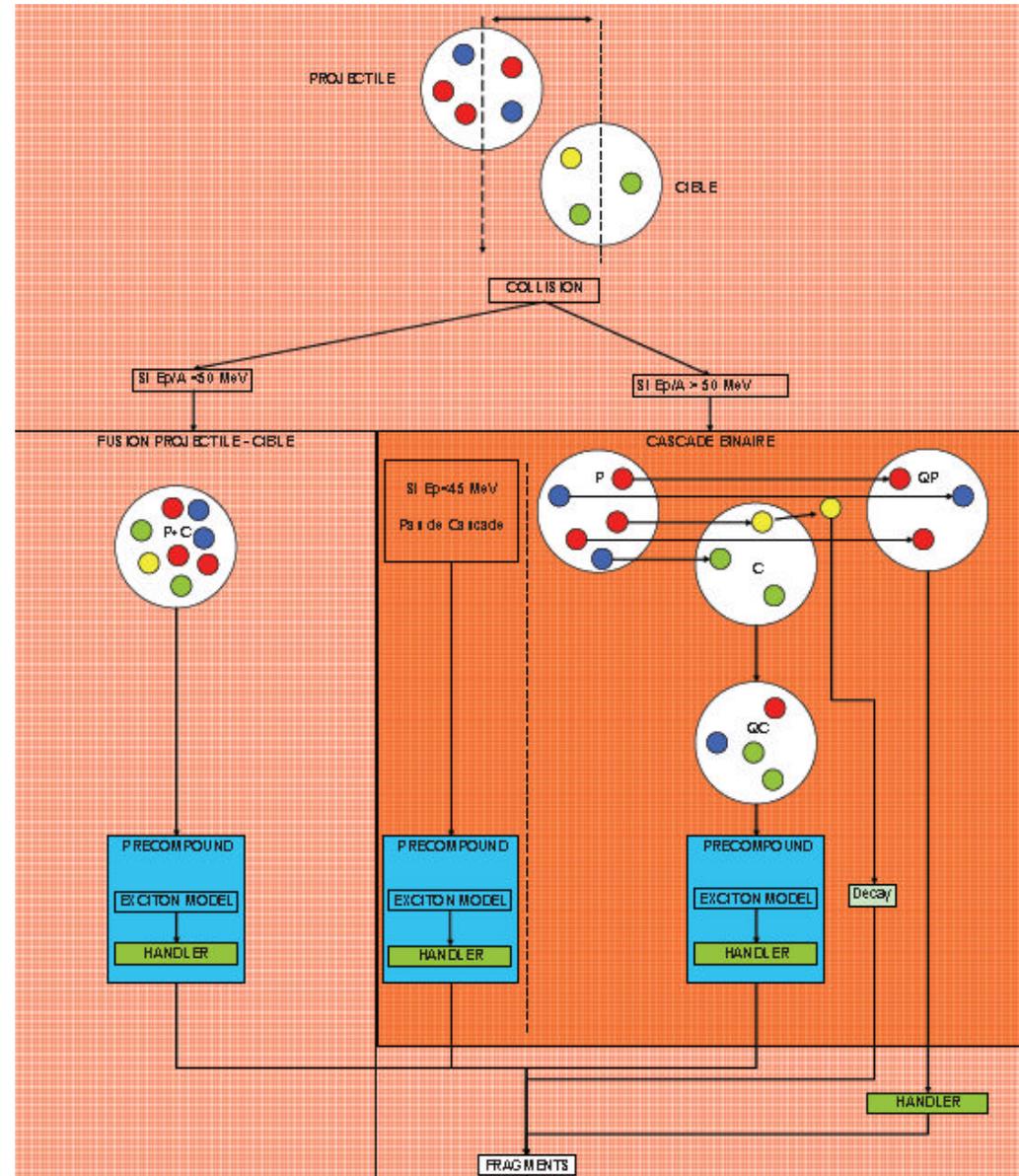


# Cyber knife

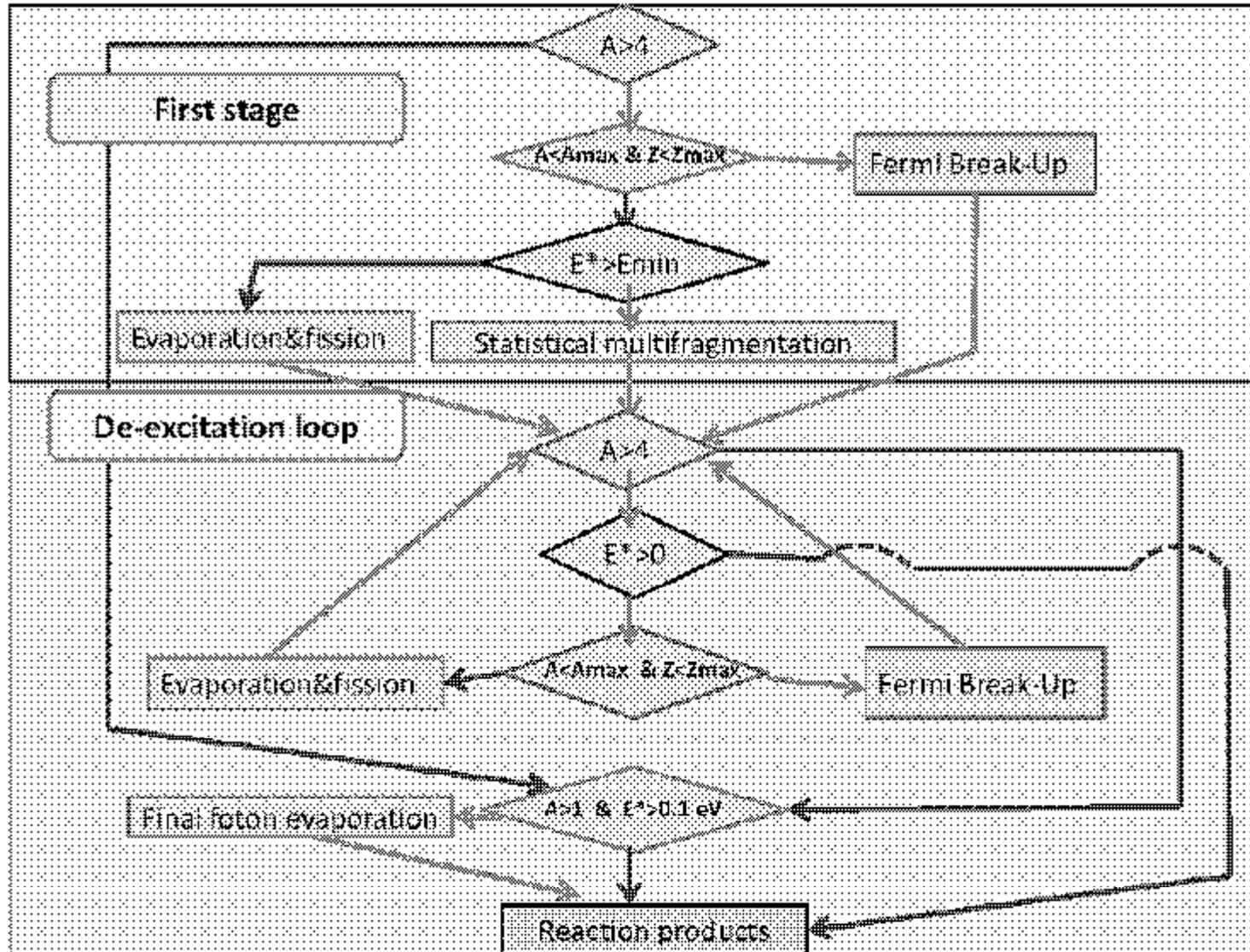
---



# G4 – BIC



# G4 – Désexcitations



# G4 – (J)QMD

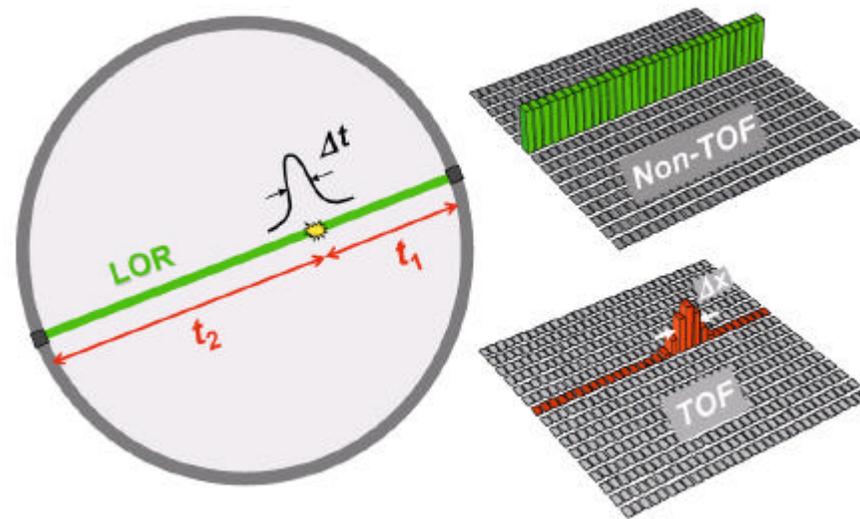
---

- Nucléons = fonctions d'onde gaussienne
- Interaction effective = Coulomb+ Skyrme+Symétrie
- Collision à deux corps Nucléon-Nucléon (analogue à BUU)

# TEP TOF

---

- Mesure du temps de vol des photons
  - Amélioration Signal/bruit
  - Réduction des artéfacts
  - Algorithme de reconstruction rapide
  - 500 ps  $\rightarrow$  200 ps (détecteurs, électronique)



# Cyclotron proton IBA

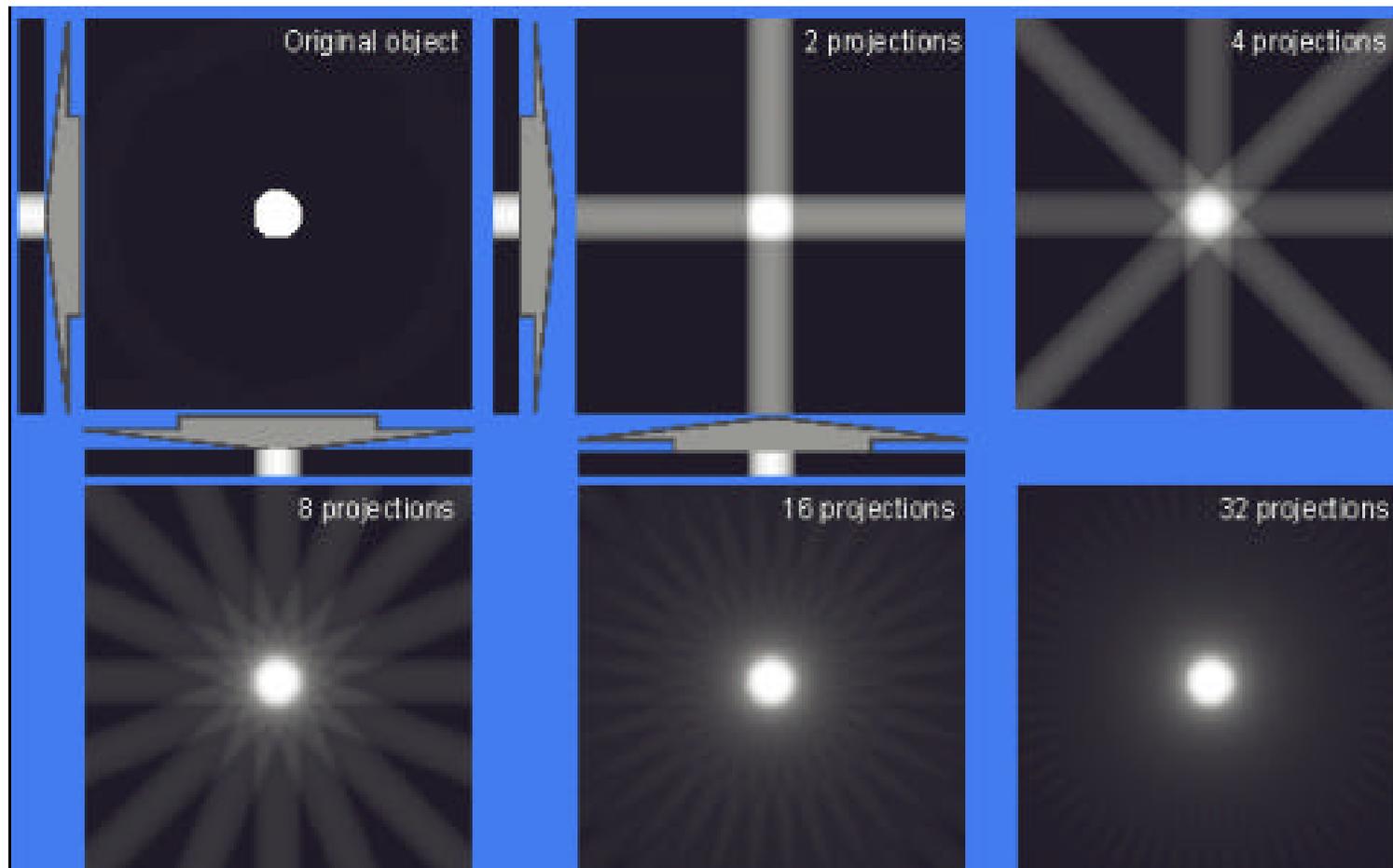
---

- Energy (fixed) 230 MeV
- Corresponding range in water 32 cm
- Max extracted beam current 1  $\mu$ A
- Extracted beam emittance 5 pi.mm.mrad
- Availability >98 %
- Power consumption < 400 kW
- Turn ON time (from cold, water OFF) 30 min.
- Turn number 1200
- Acceleration time 50  $\mu$ sec

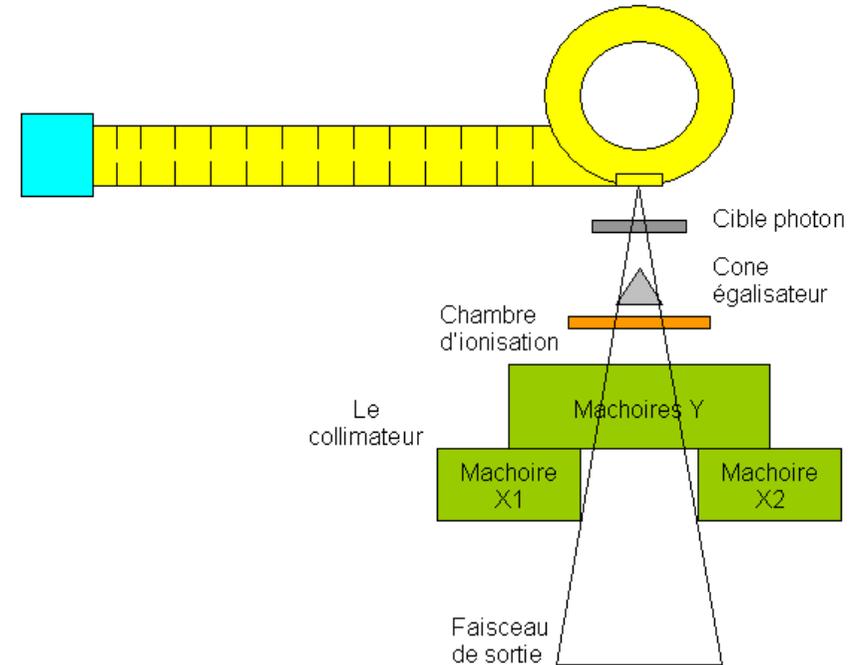
# Reconstruction CT

---

- Rétroprojection



# LINAC – Radiothérapie $\gamma$



technologies-biomedicales.com

## Radiothérapie avec modulation d'intensité

(collimateur multi-lames)

→ Précision

→ Mesure du flux de photons

Solutions commerciales

Développements au LPSC d'un détecteur 2D en temps réel

