L'optimisation des traitements

Vlesure in-vivo 0000000000 totypes existants Co

▲ロ▶ ▲□▶ ▲□▶ ▲□▶ □ のQ@

Conclusion

In-beam PET : ÉTAT DE L'ART

Loïc Lestand, Franck Matin, Gérard Montarou, Arnaud Rozes



Mercredi 3 décembre 2014

L'optimisation des traitements

Aesure in-vivo

ototypes existants

Conclusion

Plan de l'exposé

POSITIONNEMENT DU PROBLÈME

L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS

MESURE IN-VIVO

PROTOTYPES EXISTANTS

CONCLUSION

▲□▶▲□▶▲□▶▲□▶ □ ● ● ●

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo

es existants Conclus

▲□▶▲□▶▲□▶▲□▶ □ のQ@

Les sources d'incertitude

Recenser les sources d'incertitudes (McGowan et al. Br J Radiol 86 (2013))



⇒ La qualité des traitements n'est pas seulement de savoir avec quelle précision ils sont délivrés, mais également de connaître leurs degrés de robustesse aux sources d'incertitudes (A.Lomax, PMB 53 (2008), 1027-1042)

- ⇒ sources systématiques
- ⇒ sources aléatoires

Positionnement du problème	L'optimisation des traitements	Mesure in-vivo	Prototypes existants	Conclusion
•••••	0000	0000000000	000	
Conversion : HU-SP				

Les erreurs de conversion

- ⇒ L'imagerie anatomique TDM (CT) sert de support pour les calculs de la dosimétrie
- ⇒ Les Unités Hounsfield (HU) servent de mesure de la densité électronique des tissus, $\rho_e^{\rm rel}$, $Z_{\rm eff}$

$$HU = \mathcal{F}\left(\rho_{e}^{rel}, Z_{eff}\right)$$

- \Rightarrow HU=-1000 : air ; HU=0 : tissus mous ; HU>1000 : os
- ⇒ Dans l'optique d'exploiter au mieux l'hadronthérapie, il faut pouvoir prédire le parcours des ions avec une précision < 2mm (España et al. PMB 55 (2010), 7557-7571)
- ⇒ Convertir les HU en pouvoir d'arrêt (SP) (méthode stœchiométrique) (Schaffner et al. PMB 43 (1998), 1579-1592)

$$SP = \mathcal{F}\left(\rho_{e}^{rel}, l\right)$$

◆□▶ ◆□▶ ★ □▶ ★ □▶ → □ → の Q (~

I: potentiels moyens d'ionisation des tissus

Positionnement du problème	L'optimisation des traitements 0000	Mesure in-vivo 0000000000	Prototypes existants 000	Conclusion
Conversion : HU-SP				

⇒ Les valeurs des HU et des SP sont mesurées puis on représente la dispersion des couples (HU,SP)



- ⇒ Cette méthode est très dépendante du durcissement du spectre et de la précision des HU (bruit stat, artéfacts, reconstruction)
- \Rightarrow Les erreurs sont de l'ordre de 1-2% \Leftrightarrow 1-3 mm en termes de parcours

Positionnement du problème	L'optimisation des traitements	Mesure in-vivo	Prototypes existants	Conclusion
00000	0000	0000000000	000	

Le mouvement

Le mouvement

- ⇒ mouvement inter-fraction : degré de remplissage des cavités (e.g. rectum, vessie), mouvements osseux ⇒ problématique du repositionnement
- ⇒ mouvement intra-fraction : inter-champ & intra-champ
- ⇒ mouvement inter-champ : mouvement des gaz dans les intestins
- ⇒ mouvement intra-champ : mouvements rapides → respiration, battements cardiaques, péristaltisme (contractions musculaires), déglutition (Lomax, PMB (2008), 1043-1056)
- Ex : mouvement inter-champ (Kumagai et al, Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 73 (2009), 1276-1281)





Positionnement du problème	
000000	

lesure in-vivo

Prototypes existants

Conclusion

Le mouvement



- \Rightarrow Simulation réalisée à partir d'images prises à t=0 s
- ⇒ Simulation conforme à t=0 s réalisée à partir d'images prises à t=145 s
- ⇒ Erreurs de dose quantifiées pour chacune des 4 incidences
- ⇒ Erreurs significatives liées à la présence de gaz dans les intestins

Positionnement du problème	L'optimisation des traitements 0000	Mesure in-vivo	Prototypes existants 000	Conclusion
L'efficacité biologique				

Prise en compte de l'efficacité biologique

⇒ L'efficacité biologique relative est une fonction de la physique et de la biologie

$$\textit{EBR} = \mathcal{F}\left(\left| \textit{TEL}_{d} \right|, \left| d_{p} \right|, \left(\alpha / \beta \right)_{\textit{RX}} \right)$$



beam: 27GyE

 \Rightarrow Le parcours résultant dépend de la modélisation de l'EBR (~2-4 mm)

▲ロ▶ ▲□▶ ▲□▶ ▲□▶ □ のQ@

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo

ototypes existants

Conclusion

Plan de l'exposé

Positionnement du problème

L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS

Mesure in-vivo

PROTOTYPES EXISTANTS

CONCLUSION

▲□▶▲□▶▲□▶▲□▶ □ ● ● ●

L'optimisation des traitements $_{\odot \odot \odot}$

Mesure in-vivo 0000000000 Prototypes existants

Conclusion

Comment optimiser les erreurs de conversion?

Vers l'imagerie par faisceaux de protons

- ⇒ Actuellement, la méthodologie HU-SP atteind ses limites ...
- ⇒ Nécessité de développer des modalités de mesure directe du pouvoir d'arrêt ...
- \Rightarrow vers la tomographie par faisceaux de protons





http://news.ucsc.edu/2012/10/proton-radiography.html

- \Rightarrow mesure du parcours des ions
- ⇒ calibration CT-pCT spécifique au patient
- \Rightarrow meilleure calibration steechiométrique \rightarrow ¹⁶O, ¹²C, β ⁺

L'optimisation des traitements $_{\odot \odot \odot \odot}$

Vlesure in-vivo 0000000000 es existants Co

◆□▶ ◆□▶ ★ □▶ ★ □▶ → □ → の Q (~

Conclusion

Comment optimiser les erreurs dûes aux mouvements?

Rescanning-Repainting

 $\Rightarrow~$ Chacune des tranches est irradiée par couches successives



- ⇒ Permet de moyenner le dépôt de dose
- \Rightarrow différentes techniques :
 - » changement aléatoire de la vitesse de balayage
 - > changement aléatoire de la tranche (énergie)
 - » changement aléatoire de l'intervalle de temps entre deux couches

gating-beam tracking

⇒ irradiation asservie au mouvement du volume cible

Positionnement du problème	L'optimisation des traitements	Mesure in-vivo	Prototypes existants	Conclusion
000000	0000	0000000000	000	

Inclure les incertitudes dans le calcul

Optimisation multi-objectifs

- ⇒ Les incertitudes peuvent être propagées dans le calcul
- ⇒ Approche d'optimisation multi-objectifs : étant donnée une dose physique-biologique souhaitée dans un volume comment optimiser un nombre fini de critères (anatomiques, dosimétriques, géométriques, robustesse) afin d'y parvenir?
- Optimum de Pareto: un plan de traitement optimal constitue une base de données de plans dont chacune des entrées représente un plan de traitement qui ne peut être optimisé sans dégrader au moins un des autres paramètres
- ⇒ On recherche un ensemble de solutions non dominées (le « front de Pareto »), solutions parmi lesquelles on ne peut décider si une solution est meilleure qu'une autre, aucune n'étant systématiquement inférieure aux autres sur tous les objectifs



◆□▶ ◆□▶ ▲□▶ ▲□▶ □ のQで

Positionnement du problème 000000	L'optimisation des traitements	Mesure in-vivo 0000000000	Prototypes existants 000	Conclusion
Vers la mesure in-vivo				

Vers la mesure in-vivo : ⇒ Dans ce contexte, la mesure in-vivo du parcours des ions est un point essentiel ⇒ Problématique du contrôle in-vivo des traitements de radiothérapie → portée médico-légale ⇒ Protocoles de dosimétrie in-vivo standards de mesure inadaptés pour les ions → tout dispositif plongé dans le faisceau dégrade le parcours ⇒ Nécessite de dévelopment des instruments dédiés à cette mesure

- ⇒ Nécessite de développer des instruments dédiés à cette mesure, sans interaction avec le faisceau
- ⇒ Comment faire le lien entre un instrument issu de la physique et la clinique ?

◆□▶ ◆□▶ ★ □▶ ★ □▶ → □ → の Q (~

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo

ototypes existants

Conclusion

Plan de l'exposé

Positionnement du problème

L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS

MESURE IN-VIVO

PROTOTYPES EXISTANTS

CONCLUSION

◆□ > ◆□ > ◆三 > ◆三 > ・三 ・ のへぐ

Positionnement	du	problème
000000		

Mesure in-vivo

existants Conclu

Principe

La mesure in-vivo : mesure de la distribution spatiale des particules secondaires

Lieux d'émission de particules secondaires (protons, γ et β^+) Simulations GEANT4 : ions carbone de 163 MeV.u $^{-1} \to \text{PMMA}$



 $\Rightarrow \beta^+ \rightarrow 2 \gamma \text{ de 511 keV}$ (radioactivité induite)

 $\Rightarrow \gamma$ prompts : γ nucléaires émis lors de l'interaction (1,10 MeV)

- \Rightarrow mesure de l'activité β^+ induite : Tomographie par Emission de Positons (TEP)
- \Rightarrow mesure des γ prompts : caméra Compton, caméra collimatée
- \Rightarrow mesure des protons : imagerie par reconstruction de vertex

Dans les tissus biologiques, les émetteurs β^+ dominants sont :

$$\Rightarrow$$
 ¹⁰C (T_{1/2}=20 s) ~1.10⁻² ¹⁰C.ions⁻¹

$$\Rightarrow$$
 ¹¹C (T_{1/2}=20 min) ~1.10⁻¹ ¹¹C.ions⁻¹

$$\Rightarrow$$
 ¹⁵O (T_{1/2}=2 min) ~3.10⁻² ¹⁵O.ions⁻¹

 $\Rightarrow \text{ mélange des } \gamma \text{ prompts et des } \gamma \\ \text{de 511 keV} \rightarrow \text{comment les} \\ \text{séparer ?}$

◆□▶ ◆□▶ ▲□▶ ▲□▶ □ のQで

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo

types existants C

Conclusion

Caractéristiques des distributions d'émetteurs β^+

Caractéristiques des distributions d'émetteurs β^+



 $\Rightarrow \mbox{ fragmentation de la cible uni-} \mbox{ quement}$



- \Rightarrow ¹⁵O : fragmentation de la cible
- ⇒ ¹⁰C, ¹¹C : fragmentation de la cible et du projectile

La distribution résultante est fonction du temps, tantôt dominée par le $^{15}\text{O}/^{10}\text{C}$, tantôt par le ^{11}C

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo ○●○○○○○○ ototypes existants

Conclusion

Principe de la mesure de l'activité β^+

Mesure de l'activité β^+

 \Rightarrow détection d'une **paire** de γ de **511 keV** en **coïncidence**









⇒ paire parasite (bruit de fond physique) ☺

Problème à deux facètes



simulations : (Parodi et al., 2007)

- \Rightarrow bruit de fond physique \rightarrow mesure durant l'irradiation
- $\Rightarrow\,$ perfusion métabolique $\rightarrow\,$ mesure après l'irradiation

▲□▶▲□▶▲□▶▲□▶ □ のQ@

L'optimisation des traitements 0000

Mesure in-vivo

existants Concl

Etat de l'art de la technique TEP pour l'hadronthérapie

Etat de l'art : TEP en ligne, en salle ou hors ligne (Shakirin et al, 2011)



critère	en ligne	en salle	hors ligne
bruit de fond physique	V	Х	Х
effets du métabolisme et de la décroissance	négligeables	faibles	forts
qualité de l'image	artefacts liés à la géométrie	50 % de l'activité	42 % de l'activité

La TEP en salle semble être un bon compromis

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo

Prototypes existants

Conclusion

Etat de l'art de la technique TEP pour l'hadronthérapie

Différentes implantations cliniques



・ロト・西ト・ヨト・ヨー うへぐ

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo

totypes existants

Conclusion

Exemple de la TEP en ligne BASTEI

Retour d'expérience de la TEP en ligne (GSI)



Technique testée sur plus de 400 patients sur 10 ans (Fiedler et al, 2010) :

⇒ La technique TEP est capable de mesurer des erreurs balistiques avec une efficacité de 95 %.

Positionnement	du	problème
000000		

Mesure in-vivo 00000000000

Exemple de la TEP hors ligne

Retour d'expérience de la TEP hors ligne (MGH)

- Comparaison entre activité simulée et activité mesurée pour différentes localisations \Rightarrow (intra-cranien, pelvis, abdominal)
- ⇒ Critère : différence d'activité de 20% dans un ravon de 2 mm (bleu : critère satisfait, jaune-rouge : critère non satisfait) (Knopf, Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. (2011), 297-304)



- exemple : colone cervicale
- $abdominal = accords \dot{a} + 1 cm!$ \Rightarrow

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo

otypes existants

Conclusion

Exemple de la TEP en salle

Retour d'expérience de la TEP en salle (MGH)



- ⇒ Comparaison entre activité simulée et activité mesurée (Zhu et al, PMB (2011), 4041-4057) :
 - \gg < 1 mm pour une mesure de 5 min juste après irradiation (cas 1, en salle)
 - $\gg \sim$ 2-4 mm pour une mesure de 30 min 15 min après irradiation (cas 2, hors salle)
- ⇒ statistique du cas 1 supérieure de 12 % à celle du cas 2
- ⇒ une mesure en salle permet d'accéder à une meilleure statistique et de réhausser le contraste dans le zone de forts gradients

Positionnement	du	problème
000000		

Mesure in-vivo ○○○○○○●○ Prototypes existant

Conclusion

Vers un premier bilan

Vers un premier bilan



intervalle (s)	\mathcal{N}_{β^+}
0-120	7,5.10 ⁸
120-420	1,7.10 ⁹
900-2700	1,5.10 ⁹

- >> la mesure en salle semble resoudre tous les problèmes
- » quid de l'hypofractionnement ou de la dose unique? que faire en cas d'erreur constatée après l'irradiation?

L'optimisation des traitements

Mesure in-vivo

ototypes existants Conclu

ъ

Les difficultés d'une mesure en ligne

Les difficultés d'une mesure en ligne :

Séparation des coïncidences β⁺ des coïncidences promptes (au sens nucléaire).

- µ structure temporelle du faisceau ⇒ possibilité de discriminer les évènements synchrones/ asynchrones au déversement (Crespo PhD Thesis, 2005), (Lestand et al., 2014, submitted in IEEE TNS)
- impossible lorsque l'étalement du paquet est du même ordre de grandeur que l'intervalle inter-paquets (Lestand et al., 2014, submitted in PMB)
- » possible en choissant des a apriori ad hoc (Lestand et al., 2014, to be submitted in PMB)



L'optimisation des traitements

lesure in-vivo 000000000 Prototypes existants

Conclusion

Plan de l'exposé

Positionnement du problème

L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS

MESURE IN-VIVO

PROTOTYPES EXISTANTS

CONCLUSION

▲□▶▲□▶▲□▶▲□▶ □ ● ● ●

Positionnement	du	problème	
000000			

lesure in-vivo

Prototypes existants

Conclusion

Prototype italien

Prototype italien



- $\Rightarrow 2 \text{ têtes composées de 4 matrices de} \\ 23 \times 23 \text{ cristaux de LYSO (pitch=2 mm)} \\ \text{chacune (S=10 \times 10 cm^2)}$
- \Rightarrow Cristaux de 1.9 \times 1.9 \times 16 mm³
- \Rightarrow PMT Multi-anode (H8500 Hamamatsu)
- ⇒ Logique reprogrammable (FPGA Xilinx SPARTAN 3)
- \Rightarrow champ de vue axial : 10 cm
- ⇒ CRT=3 ns (lié au réseau d'horloge dans le FPGA et à la précision des CFD 1/f fréquence maximale de l'horloge interne)
- ⇒ ∆E/E(511 keV)=18% (inhomogénéité de la réponse des anodes)

L'optimisation des traitements

esure in-vivo 00000000 Prototypes existants

Conclusion

DPGA : Clermont-Ferrand

DPGA : conçu pour la mesure en ligne



- ⇒ 2 têtes : 120 voies par tête
- $\Rightarrow \text{ une voie : 1 PMT+ 1 LYSO}$ $(13 \times 13 \times 15 \text{ mm}^3)$
- \Rightarrow diamètre interne : 322 mm
- ⇒ champ de vue axial : 188.5 mm
- \Rightarrow poids total : \sim 70 kg
- ⇒ électronique de lecture à échantillonnage rapide, DRS4 (6 GHz, 11.5 bits)

◆□▶ ◆□▶ ★ □▶ ★ □▶ → □ → の Q (~

 \Rightarrow DAQ VME (μ TCA en cours)

Positionnement	du	problème	
000000			

Aesure in-vivo

Prototypes existants

Conclusion

DPGA : Clermont-Ferrand

Critères de performance



- ⇒ CRT=1,175 ns
- ⇒ ΔE/E(511 keV)=12,6%
- ⇒ précision de mesure attendue : taille voxel reconstruit i.e. 3,25 mm
- \Rightarrow essais avec 2,5 mm

L'optimisation des traitements

Aesure in-vivo

o Prototypes

Conclusion

Plan de l'exposé

Positionnement du problème

L'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS

MESURE IN-VIVO

PROTOTYPES EXISTANTS

CONCLUSION

▲□▶▲□▶▲□▶▲□▶ □ のへで

Positionnement du problème 000000	L'optimisation des traitements	Mesure in-vivo	Prototypes existants 000	Conclusion

Conclusion :

- ⇒ Contrôle du parcours afin de prévenir les erreurs balistiques
- ⇒ Possible en mesurant la distribution d'activité β^+ , déjà éprouvée en routine clinique
- ⇒ Mesure en salle bon compromis : peu de bruit de fond de salle et peu de washout
- \Rightarrow Quid du fractionnement?
- ⇒ Mesure en ligne dévient indépendante du choix du fractionnement

◆□▶ ◆□▶ ★ □▶ ★ □▶ → □ → の Q (~

- ⇒ A l'heure actuelle, deux prototypes existent pour opérer en cours d'irradiation
- ⇒ Questions autour de sa caractérisation en faisceaux et de l'utilisation autour du patient