

Les Finalités des Activités Techniques du groupe AVIRM dans le cadre de la lutte contre le cancer

P. Force, L. Lestand (CR CDD), F. Martin, G. Montarou, N. Pauna,
M. Gautier (Doct PAVIRMA/Région), O. Bouhadida (Doct GDR/Région)

et l'aide des ST

B Boutin (PAVIRMA), F. Chandez, E. Delage, C. Insa, B. Joly,
D. Lambert, M. Magne, M. Nivoix, M. Crouau, C. Fayard, L. Royer, P. E.
Vert, G. Magaud, E. Sahuc, M. Crouau

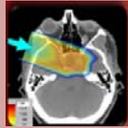


PAVIRMA

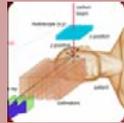
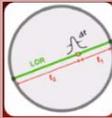
Seminaire Technique AVIRM 04 12 2012

Sommaire

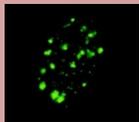
1. Le contexte: le Cancer



2. Les bases de l'hadronthérapie



3. Le Contrôle du traitement



4. Radiobiologie associée



5. Etudes avec PAVIRMA

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Le cancer, un problème de santé publique

→ Réponse des autorités nationales de Santé Publique :

➤ **Premier plan Cancer 2003-2007**

➤ **Second plan Cancer 2009-2013**

En Europe, 1.5 millions de nouveaux cas de cancers apparaissent chaque année.

→ **principale cause de décès entre 45 et 65 ans au cours du 21^e siècle.**

Dans deux cas sur trois, le décès est dû à la dissémination métastatique des cellules cancéreuses dans tout l'organisme.

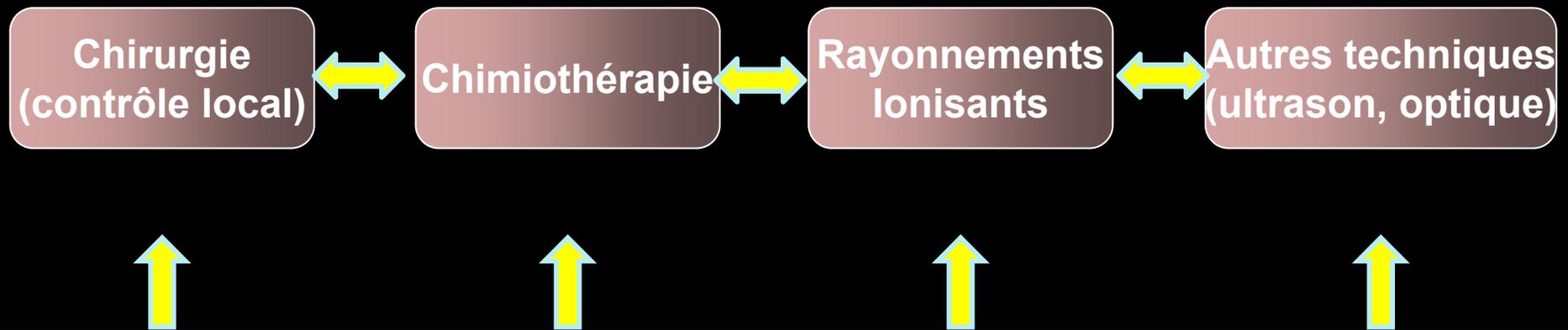
→ **Mis en œuvre de traitements médicaux**, dont le but est de cibler de façon spécifique ces cellules cancéreuses, **seront capables d'éradiquer ces métastases.**

→ D'autre part, un tiers de ces décès (c'est-à-dire 300000 personnes en Europe) est dû à un **contrôle local insuffisant de la tumeur.**

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Globalement chaque cancer et chaque patient est différent

→ **Nécessité d'un arsenal thérapeutique et diagnostique très large**



Traitement basé sur une de ces techniques mais de plus en combinant plusieurs modalités : Rayons + Chimio, Chirurgie + Rayons ...

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Chimiothérapie

Voir Video #1

Le contexte de la lutte contre le Cancer

La chirurgie reste le principal traitement pour contrôler localement les tumeurs

- Malgré l'amélioration des techniques, **jamais on assurera un contrôle local de 100%**.
- **Les rayonnements ionisants sont à ce jour un outil incontournable de l'arsenal thérapeutique en cancérologie.**
- **Soixante pourcent des cancers sont traités par radiothérapie externe et 3,8 millions de séances de radiothérapie sont réalisées en France chaque année.**
- **La radiothérapie est à l'origine de 30 à 40% des guérisons - seule ou en association avec la chimiothérapie.**

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Le plateau technique de l'utilisation des rayonnements ionisants s'est profondément complexifié ces dernières années avec l'apparition de nouvelles technologies.

Dans le domaine de la **radiothérapie externe**, on est à même de réaliser maintenant des irradiations sophistiquées à partir de balistiques complexes ou de modulation de l'intensité des faisceaux. :

- **Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'intensité**
- **Radiochirurgie robotisée (par exemple Cyberknife)**

Dans le champ de la **radiothérapie interne**, des approches thérapeutiques innovantes se font jour avec le développement de nouveaux vecteurs biologiques porteurs d'isotopes radioactifs exotiques pour améliorer le ciblage des cellules tumorales.

- **radiothérapie interne vectorisée**

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité

La **radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité** ou **RCMI** est l'une des techniques de radiothérapies les plus modernes dont nous disposons aujourd'hui. La première étape consiste à **scanner** la région touchée afin de **délimiter avec précision la tumeur des tissus sains qui l'entourent**. On détermine alors la dose de rayons à administrer.

Sur la base de ces données, **on module le faisceau de radiation selon différentes intensités par l'intermédiaire d'un collimateur multilame contrôlé par ordinateur**. Les « lames » de ce dispositif se déplacent d'avant en arrière afin d'adapter parfaitement le faisceau de radiation à la forme de la tumeur. Les faisceaux sont dirigés selon des angles différents afin de cibler la tumeur avec la meilleure dose possible.

Cette technologie permet de protéger les tissus sains adjacents en ne les exposant qu'à des doses minimales de radiation, tandis que la tumeur est exposée à une dose plus importante de rayons pour plus d'efficacité.

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité

Voir Video #2

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Systeme de Radiochirurgie Stéréotactique

Le système de radiochirurgie stéréotactique Cyberknife® utilise une **technologie non-chirurgicale assistée par ordinateur qui propulse de petits faisceaux de radiations selon des angles différents directement sur la tumeur**. Les tissus sains avoisinants sont donc protégés des radiations.

Grâce aux données issues d'un scanner de la tumeur et au squelette qui permet d'obtenir une architecture précise de l'individu, **un bras robotisé haute-vitesse assisté par ordinateur est utilisé pour cibler la tumeur sous tous ses angles au cours du traitement**.

Grâce au système Cyberknife, finies les lourdes doses de rayons. Ce bras intelligent **permet d'émettre des faisceaux ciblés et uniques et de toucher une tumeur selon près de 1200 angles différents**. L'objectif est d'obtenir une irradiation maximum de la tumeur grâce à une multitude de faisceaux contenant de faibles doses de radiation. L'intérêt de cette pratique est que les tissus avoisinants restent protégés des radiations, car les rayons qui les traversent à chaque émission de faisceau restent négligeables.

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Systeme de Radiochirurgie Stéréotactique

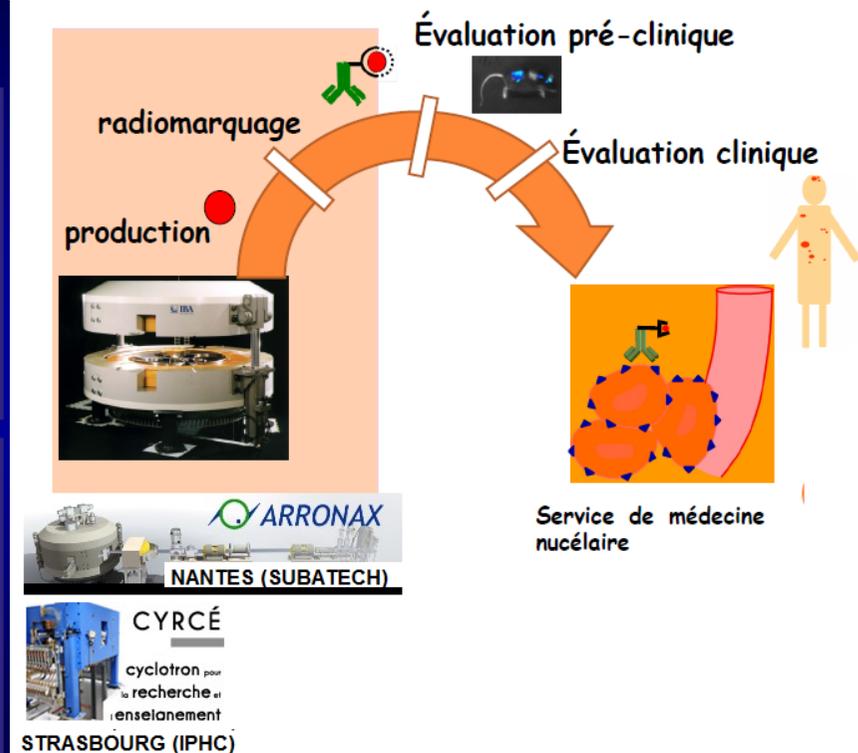
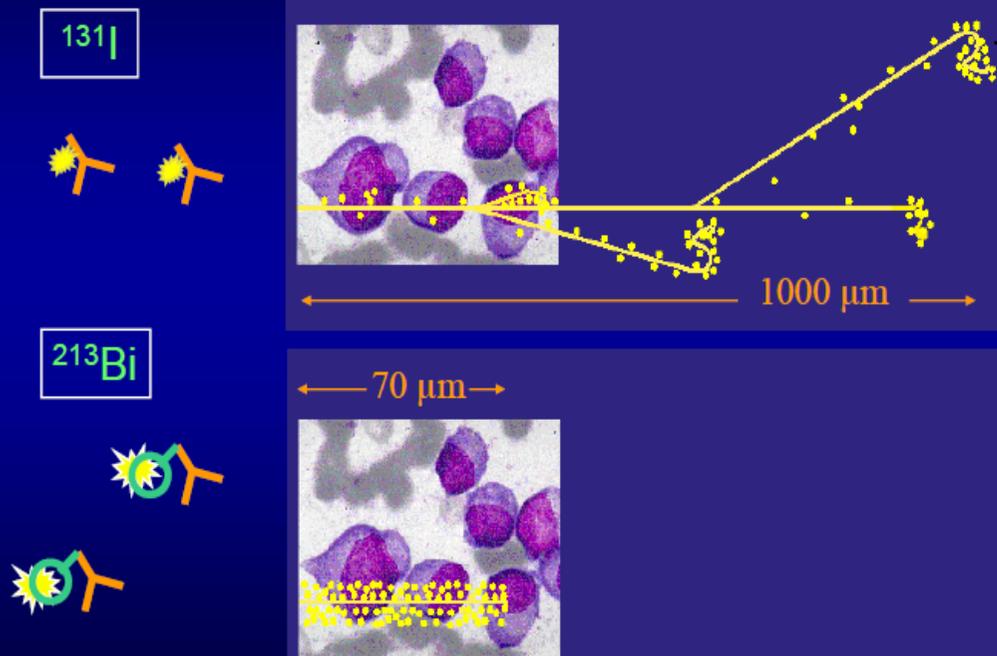
Voir Video #3

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Radiothérapie Interne Vectorisée

Méthode thérapeutique consistant à administrer **un médicament qui contient un élément radioactif** destiné à se fixer dans le tissu ou dans l'organe qu'il doit sélectivement irradier pour le soigner :

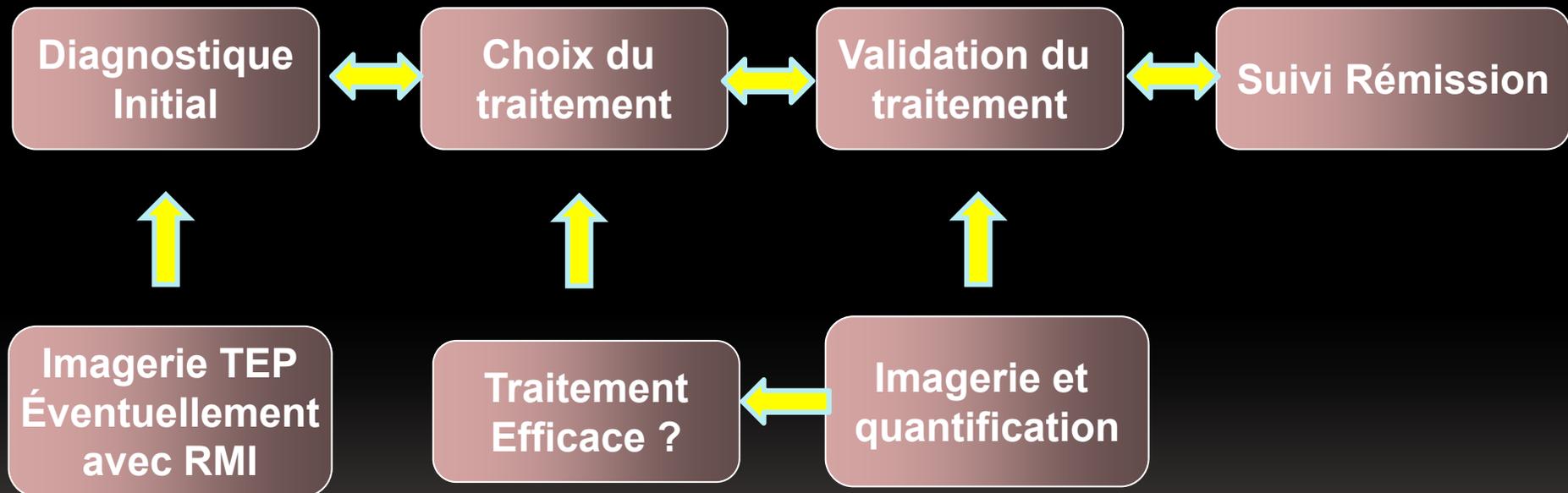
Radioimmunothérapie β et α



Le contexte de la lutte contre le Cancer

Du diagnostique à la guérison en passant par le traitement

→ **Nécessité d'un arsenal de moyen performants (sensible) en imagerie**



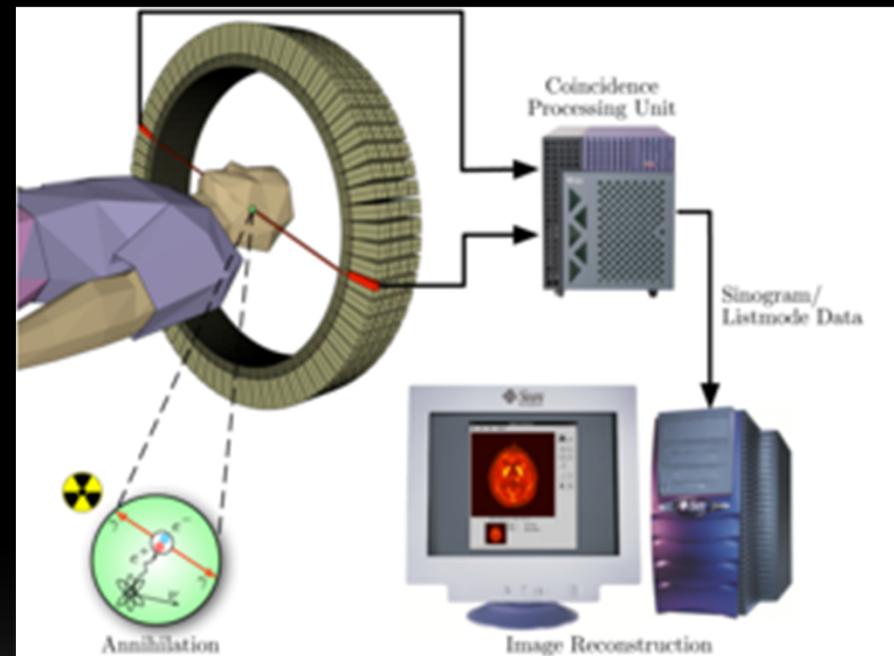
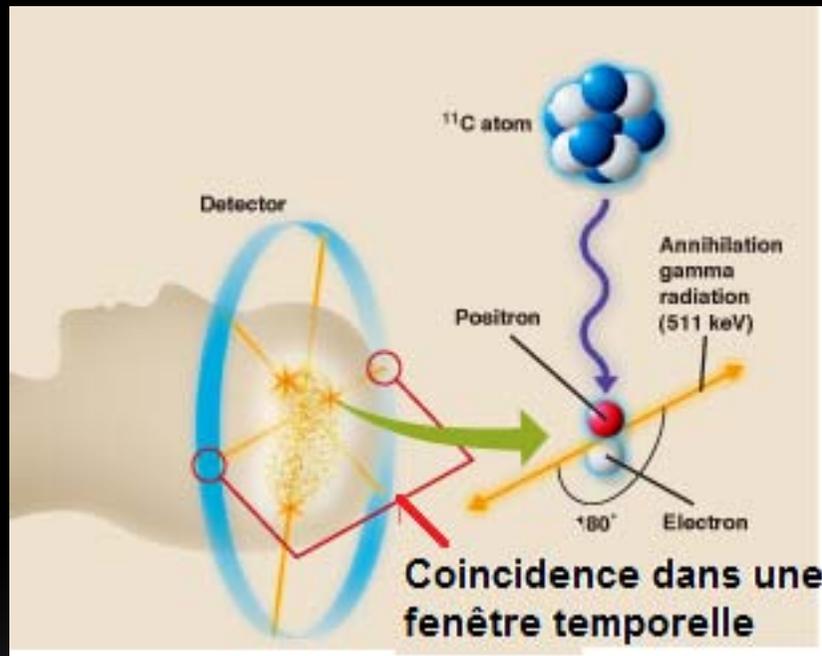
Amélioration de la qualité de l'imagerie isotopique:

- Time Of Flight PET → amélioration sensibilité (taille tumeur)
- Système multimodale → image TEP/IMR (Fonctionnelle+anatomique)

Le contexte de la lutte contre le Cancer

La Tomographie à Emission de Positron (TEP)

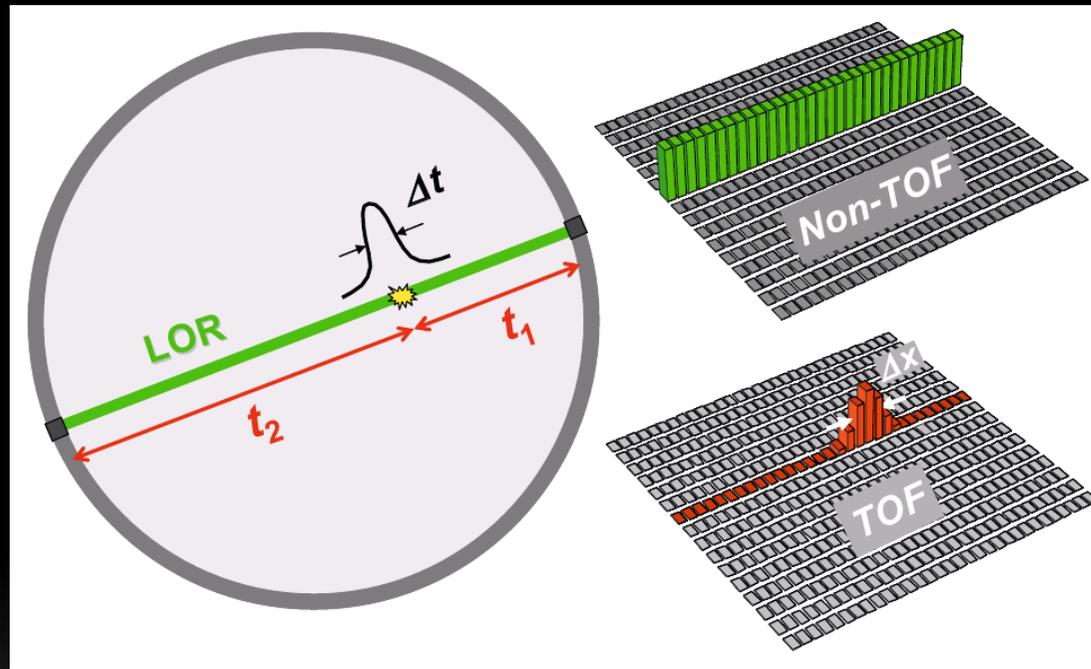
→ fleuron de l'imagerie diagnostique



La ligne qui relie deux détecteurs touchés en même temps (LOR) ne permet pas d'avoir un information sur le lieu de l'annihilation du positron → mesure du temps de vol des deux gammas (Time of Flight)

Le contexte de la lutte contre le Cancer

TEP temps de vol pour le diagnostique



$$\Delta x = c \cdot \Delta t / 2 \quad 200 \text{ ps} \rightarrow 3 \text{ cm}$$

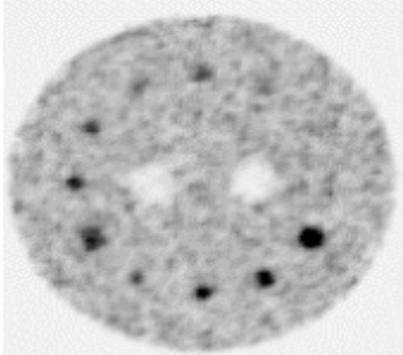
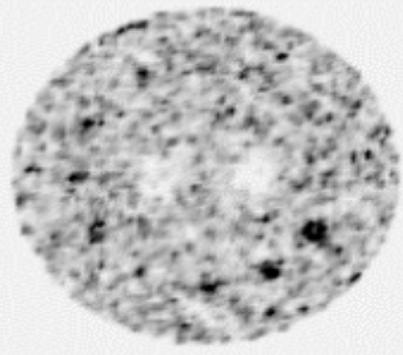
→ Amélioration du S/B

Le contexte de la lutte contre le Cancer

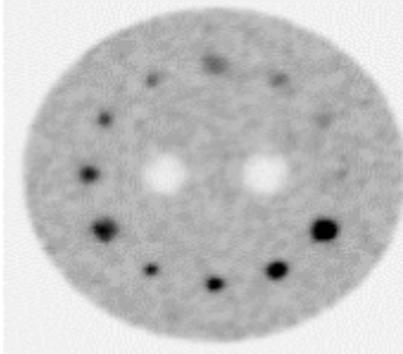
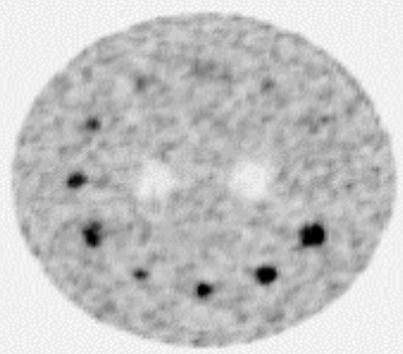
no TOF

300 ps TOF

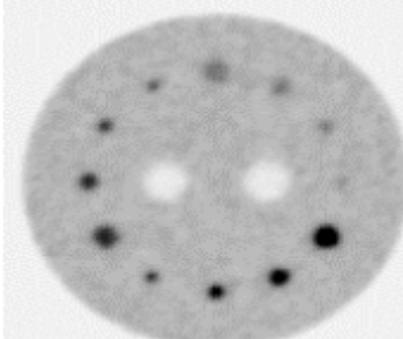
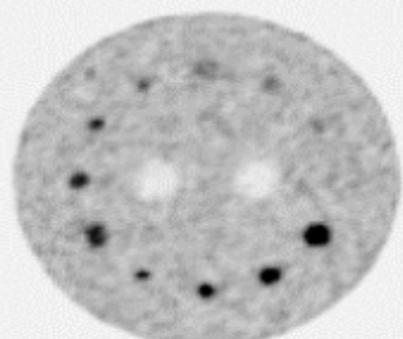
1 Mcts



5 Mcts

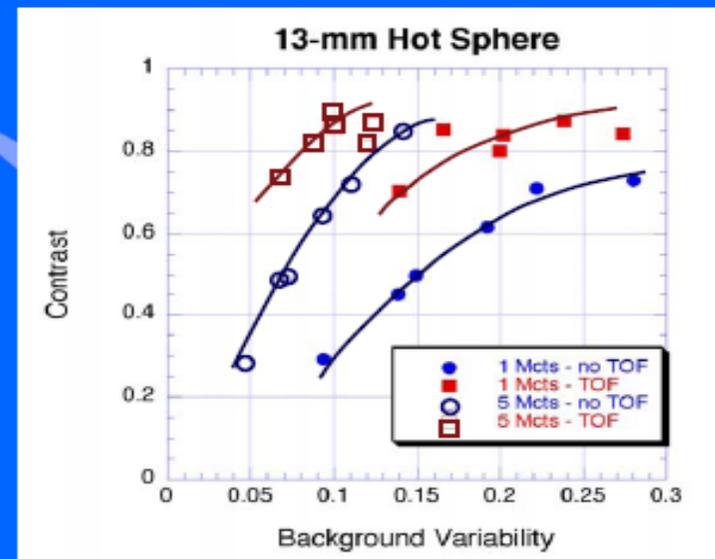


10 Mcts

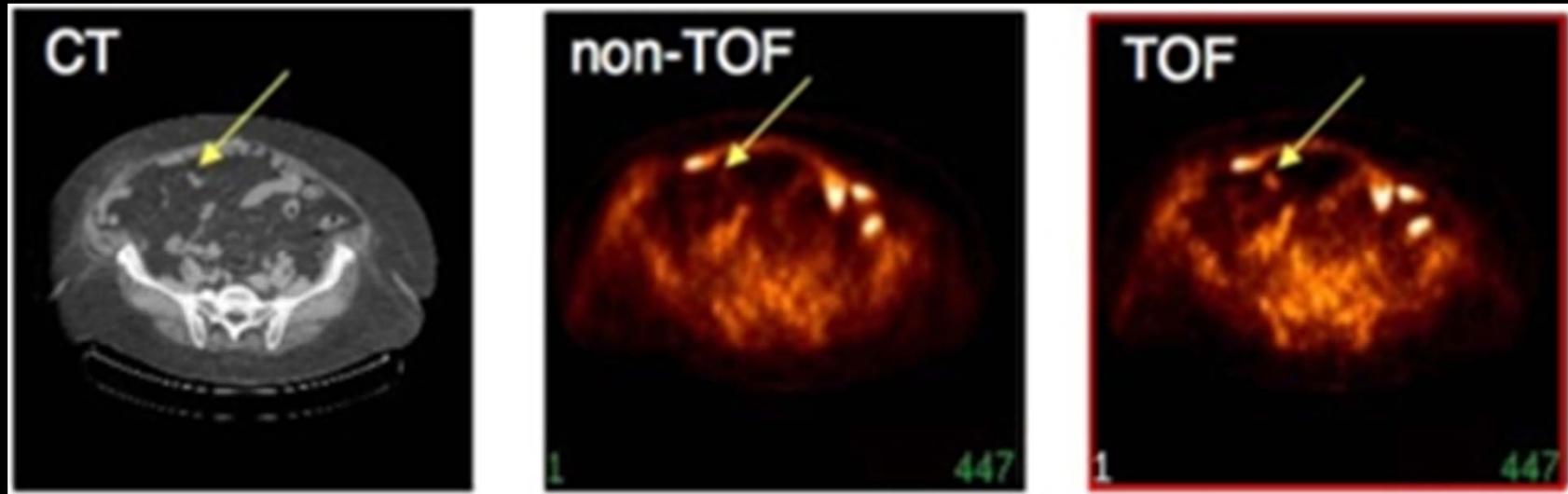


*Time-of-Flight :
list-mode iterative reconstruction*

- 5Mcts TOF ○ 5Mcts
- 1Mcts TOF ● 1Mcts

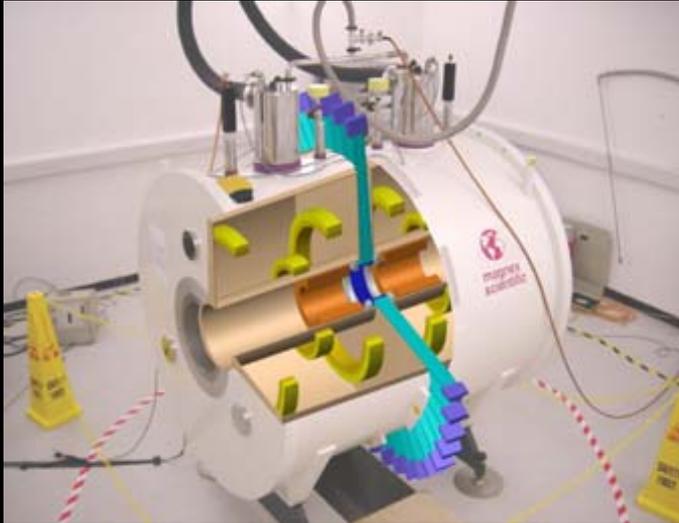


Le contexte de la lutte contre le Cancer

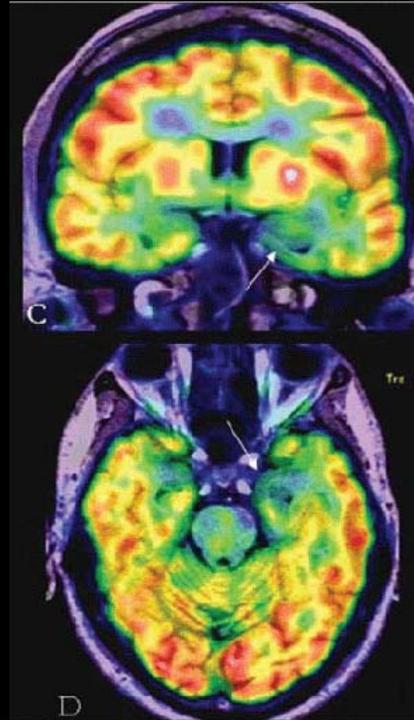


- Amélioration de la détection de petites tumeurs à un stade précoce
- Meilleure traitement

Le contexte de la lutte contre le Cancer



**Wolfson Brain Imaging Centre
at Addenbrookes Hospital**



une patiente de 22 ans souffrant d'épilepsie réfractaire.. Images Coronales (C) et axiale (D) en PET / IRM ont démontré une zone hypo métabolisme dans l'hippocampe à gauche (flèches). Le patient a été soumis à une intervention chirurgicale et est actuellement sans crise.

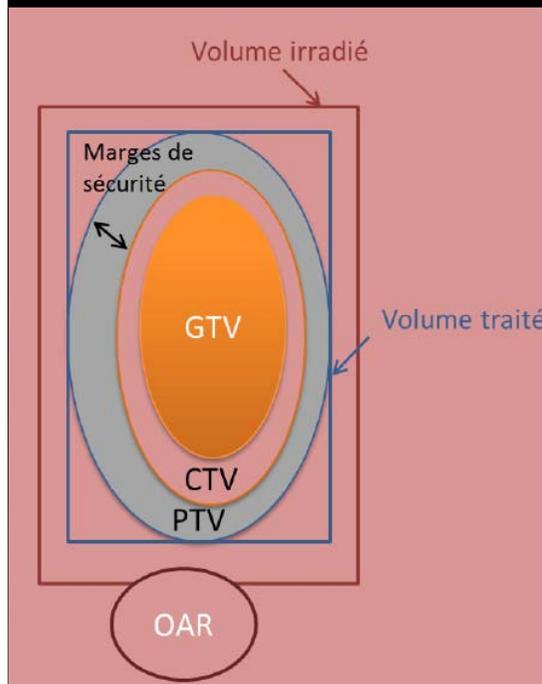
→ Amélioration par fusion de modalité d'imagerie

Utilisation combinée de ces deux techniques d'imagerie permet aux chercheurs d'observer simultanément les modes de fonctionnement et de structure des organes, et sert également à confirmer les fonctions spécifiques d'un tissu à l'aide des deux observations complémentaires **TEP + IRM**

Le contexte de la lutte contre le Cancer

Un autre élément de l'arsenal thérapeutique L'hadronthérapie

→ **Traitement balistique précis pour des tumeurs proches d'organe à risque**



- Utilisation des propriétés balistiques spécifiques de l'interaction des protons et des carbones dans la matière (pic de Bragg)
- Utilisation de l'efficacité biologique importante pour tuer les cellules (carbone), mais pas pour les protons

Le contexte de la lutte contre le Cancer

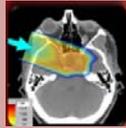
Un autre élément de l'arsenal thérapeutique L'hadronthérapie

→ Techniques très proches de la physique du fait de l'utilisation d'accélérateur
Historiquement à pris jour au LBL de Berkeley et GSI Darmstadt

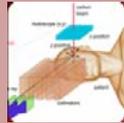
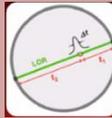
Voir Video #4

Sommaire

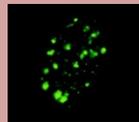
1. Le contexte: le Cancer



2. Les bases de l'hadronthérapie



3. Le Contrôle du traitement



4. Radiobiologie associée

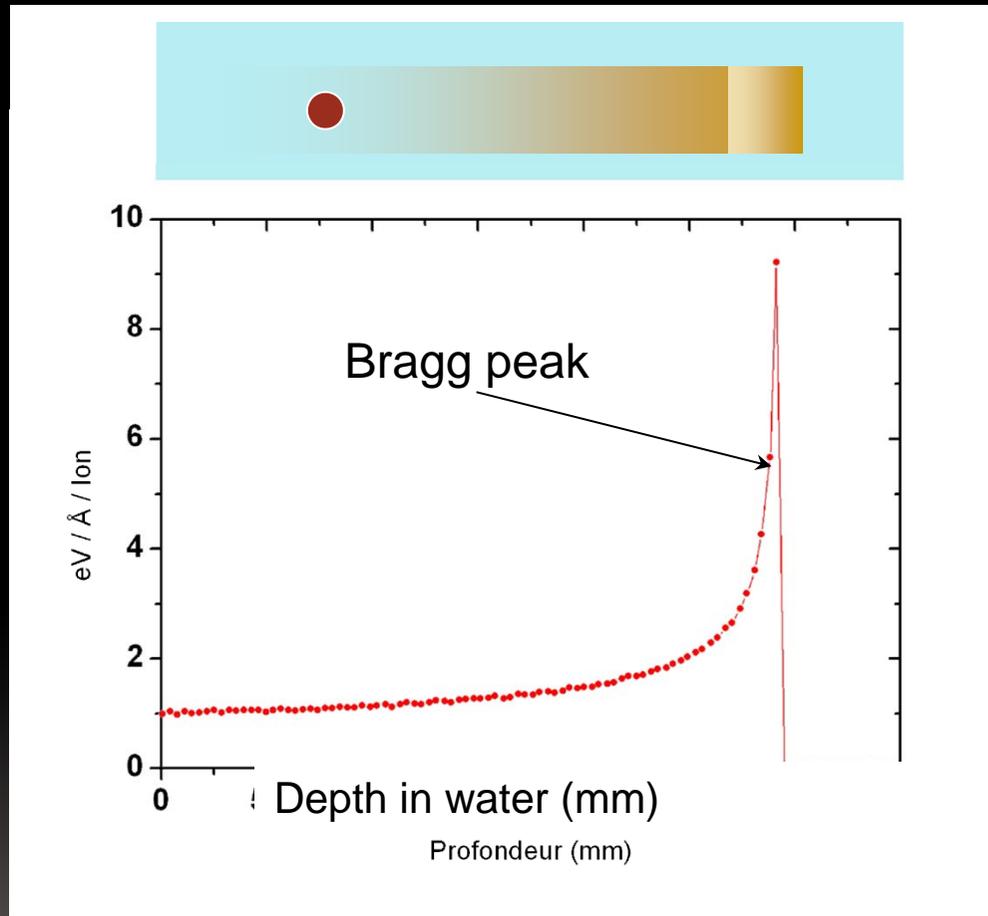


5. Etudes avec PAVIRMA

Les Bases de l'hadronthérapie

carbon (270 MeV/u)

Relative dose



- Avantages vs radiothérapie conventionnelle

- Dose Physique D_{phys}

Bragg peak

- Efficacité Biologique Relative

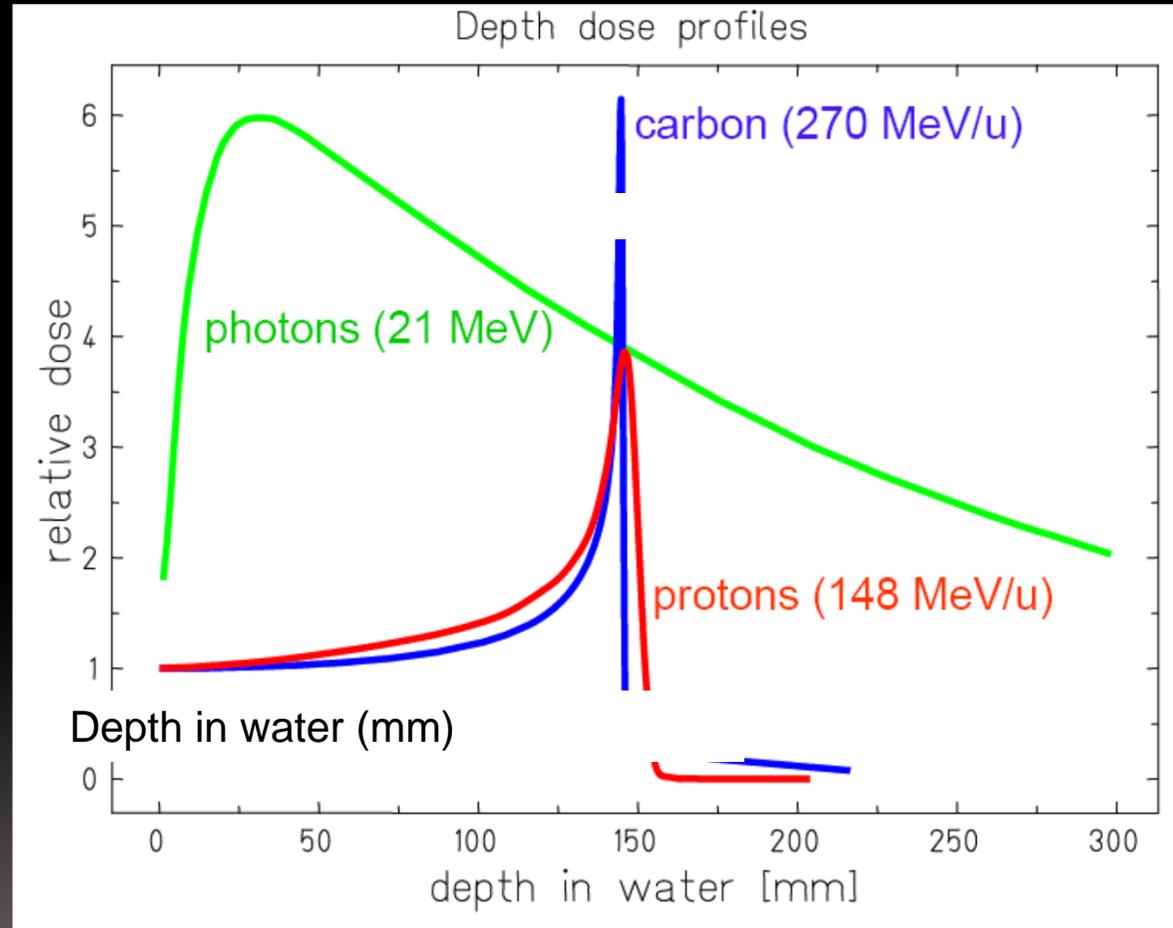
$$RBE = \frac{D_{X\text{-ray}}}{D_{\text{particle}} \Big|_{\text{same effet}}}$$



Les Bases de l'hadronthérapie

Relative dose

carbon (270 MeV/u)



Les Bases de l'hadronthérapie

Avantages vs radiothérapie conventionnelle

- Dose Physique D_{phys}

Bragg peak

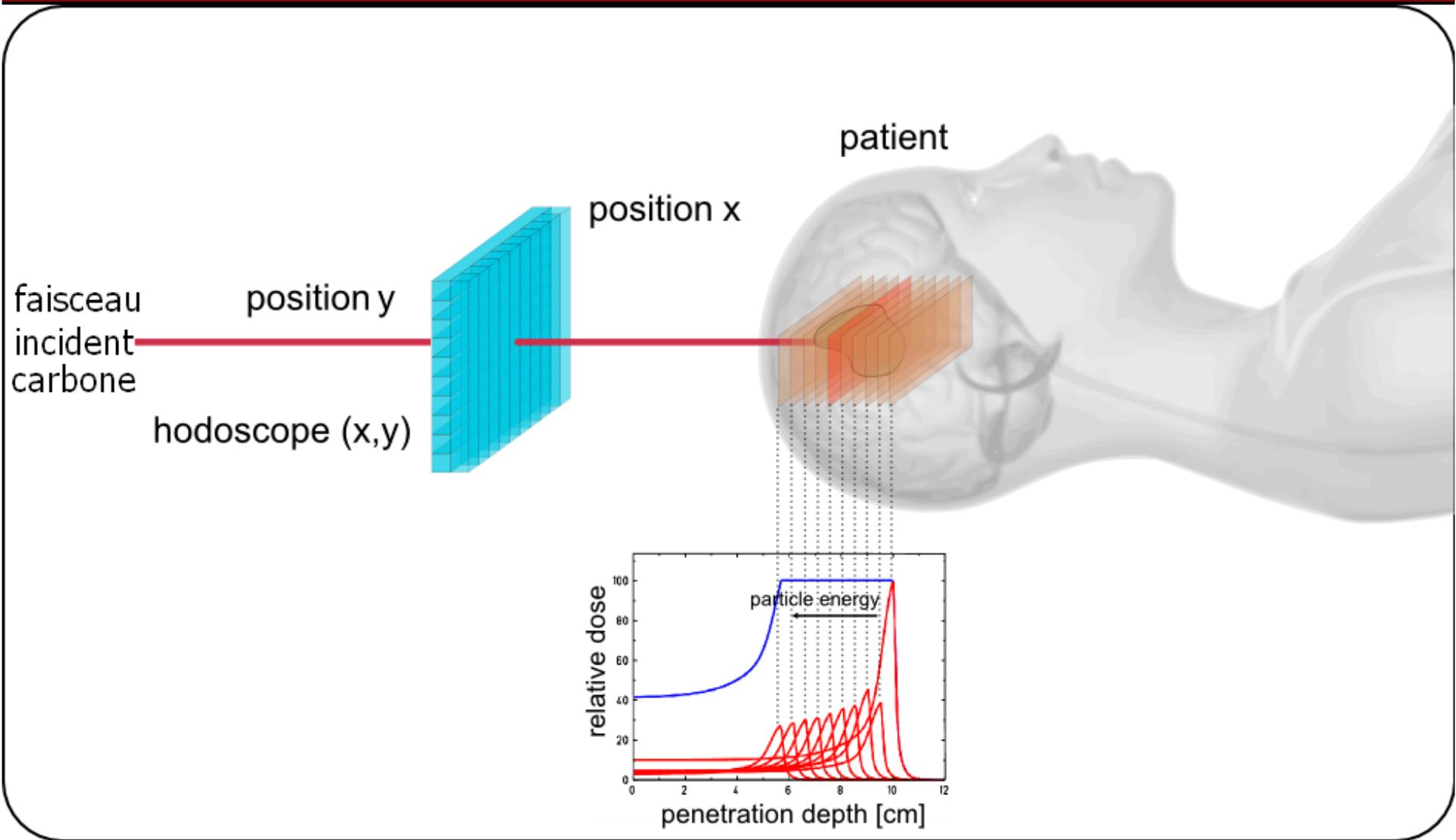
- Efficacité Biologique Relative

$$RBE = \frac{D_{X-ray}}{D_{particle}} \Big|_{\text{same effet}}$$

$$D_{\text{Biol}} = D_{\text{Phys}} \times RBE$$



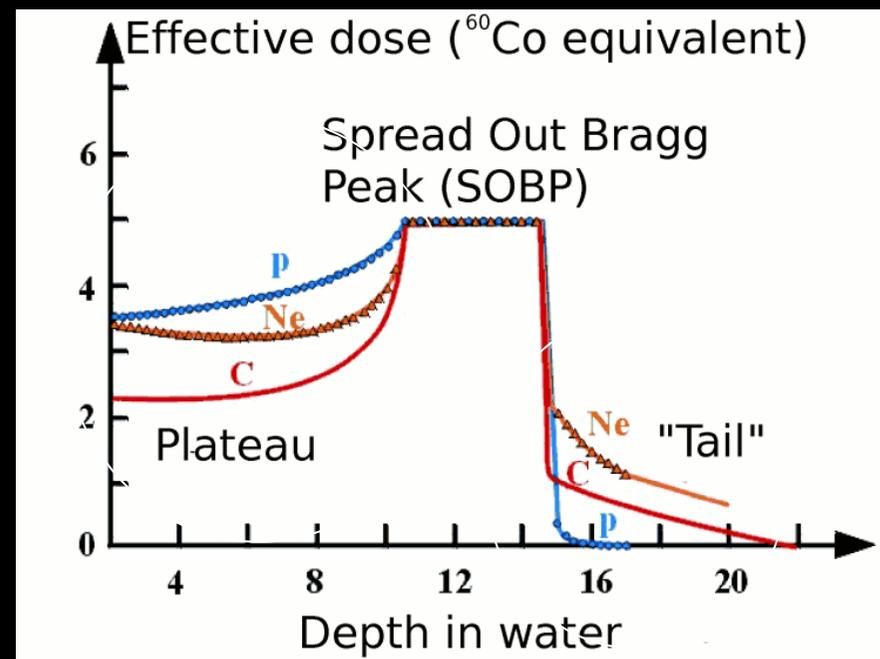
Les Bases de l'hadronthérapie



Les Bases de l'hadronthérapie

En superposant une série de faisceaux d'énergie différente et avec une pondération adaptée, on génère un pic de Bragg étalé (SOBP) qui peut englober le volume de la tumeur à traiter

Le rapport entre la dose déposée au pic de Bragg et la dose déposée dans la zone d'entrée est plus grand pour des ions que pour des protons



Par contre du fait de la fragmentation des ions incidents, des fragments plus légers peuvent être produit lors de la l'irradiation → "fragmentation tail"



Les Bases de l'hadronthérapie

Dépôt de dose=Transfert d'énergie par interaction électromagnétique

Les effets biologiques des protons et des ions dépendent du nombre et de l'énergie des électrons secondaires produit par ionisation par l'ion incident

L'énergie cinétique maximum W_{max} transférée à un électron secondaire par une particule lourde chargée est en première approximation

$$W_{max} \cong 2m_e c^2 \left(\frac{\beta^2}{1-\beta^2} \right)$$

→ Pour un faisceau de carbone, le nombre d'électrons secondaires est un ordre de grandeur plus grand que pour un faisceau de proton

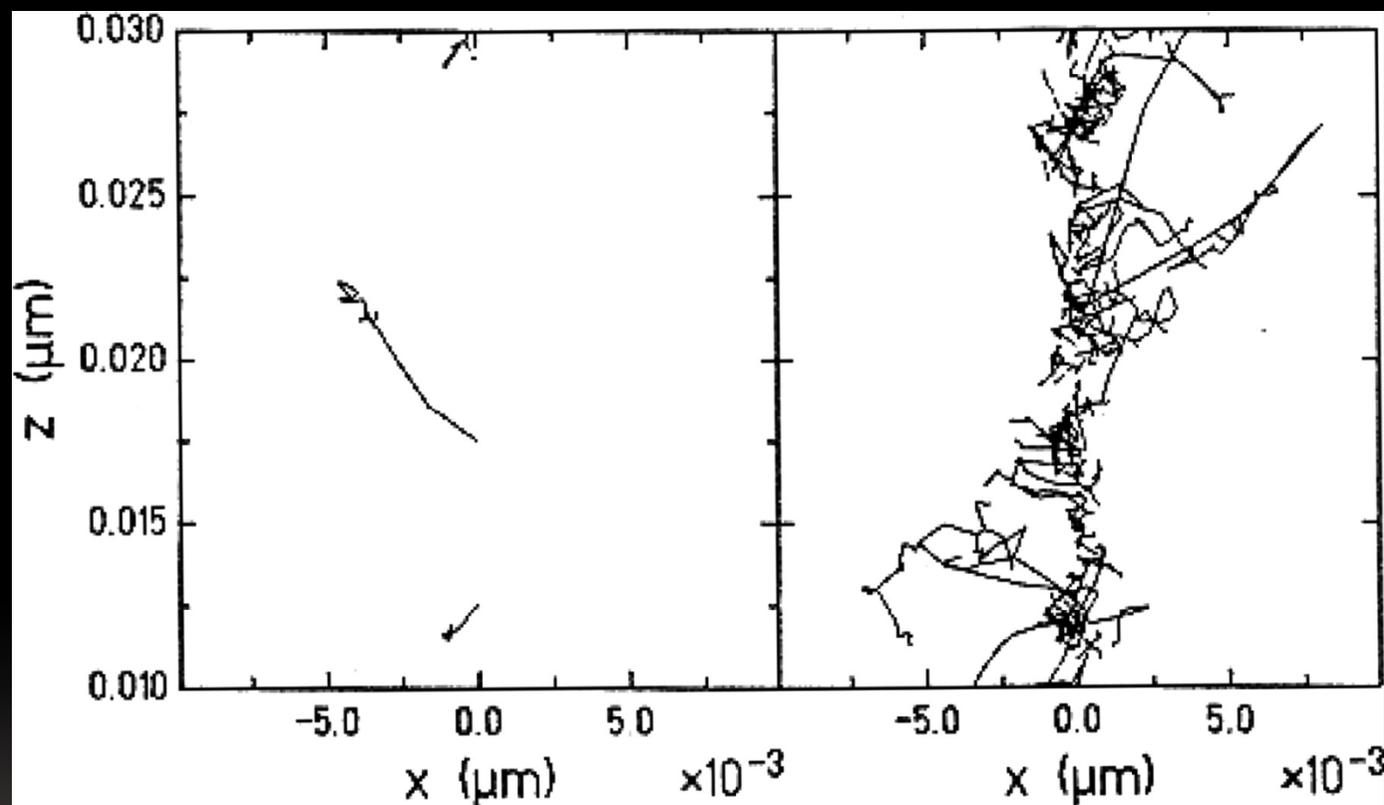
→ L'énergie moyenne de ces électrons est de 1 keV (^{12}C à 350 MeV/u)

→ Une grande quantité d'énergie est transférée à un petit volume autour de l'axe de l'ion incident



Les Bases de l'hadronthérapie

Une grande densité locale d'énergie déposée peut provoquer des lésions plus complexes au matériel biologique dans une cellule (ADN)



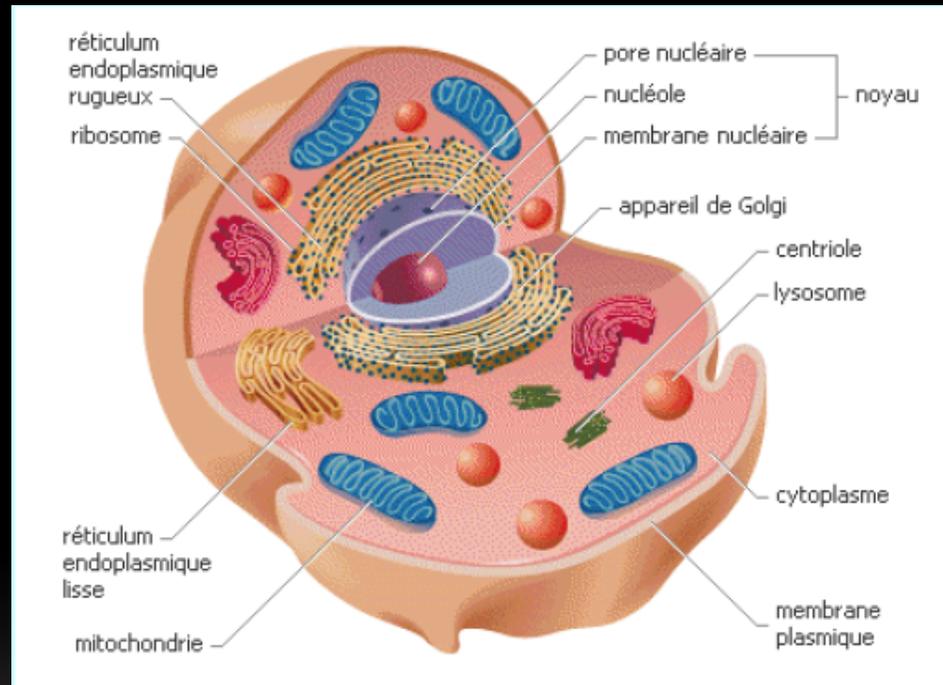
Simulation de trace de proton de 1 MeV (gauche) et d'un carbone de 1MeV/u. la trace initiale est orientée selon l'axe z à x=0.

Les traces des électrons secondaires sont visualisées après projection dans le plan xz (U.Amaldi and G Kraft G.(2005)).



Les Bases de l'hadronthérapie

Cependant il faut se rappeler à quelle échelle ont lieu les phénomènes induits par les radiations



Une cellule = 10-100 micron

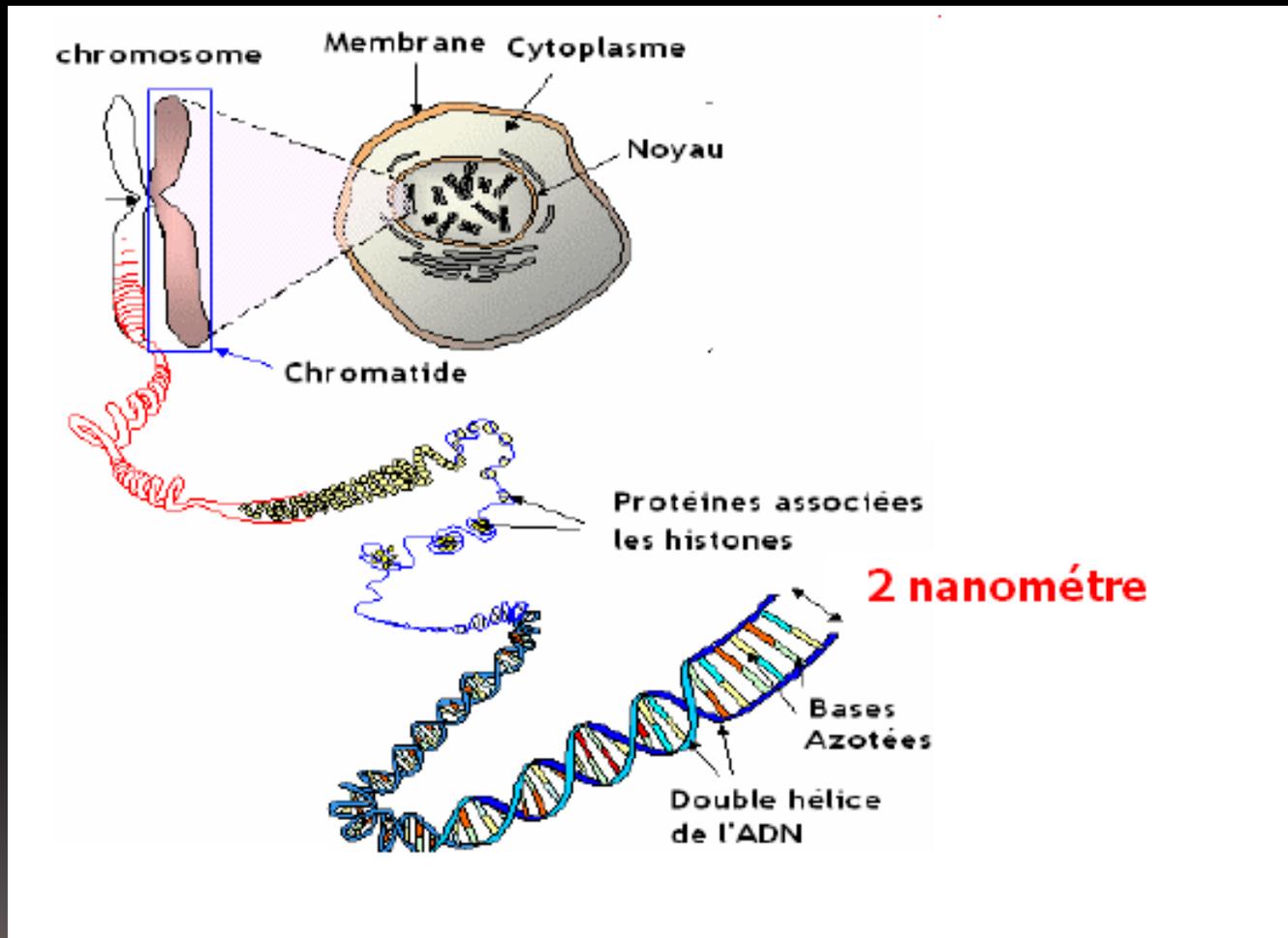
un noyau cellulaire = 1-10 micron

une mitochondrie = qq centaine de nanomètre



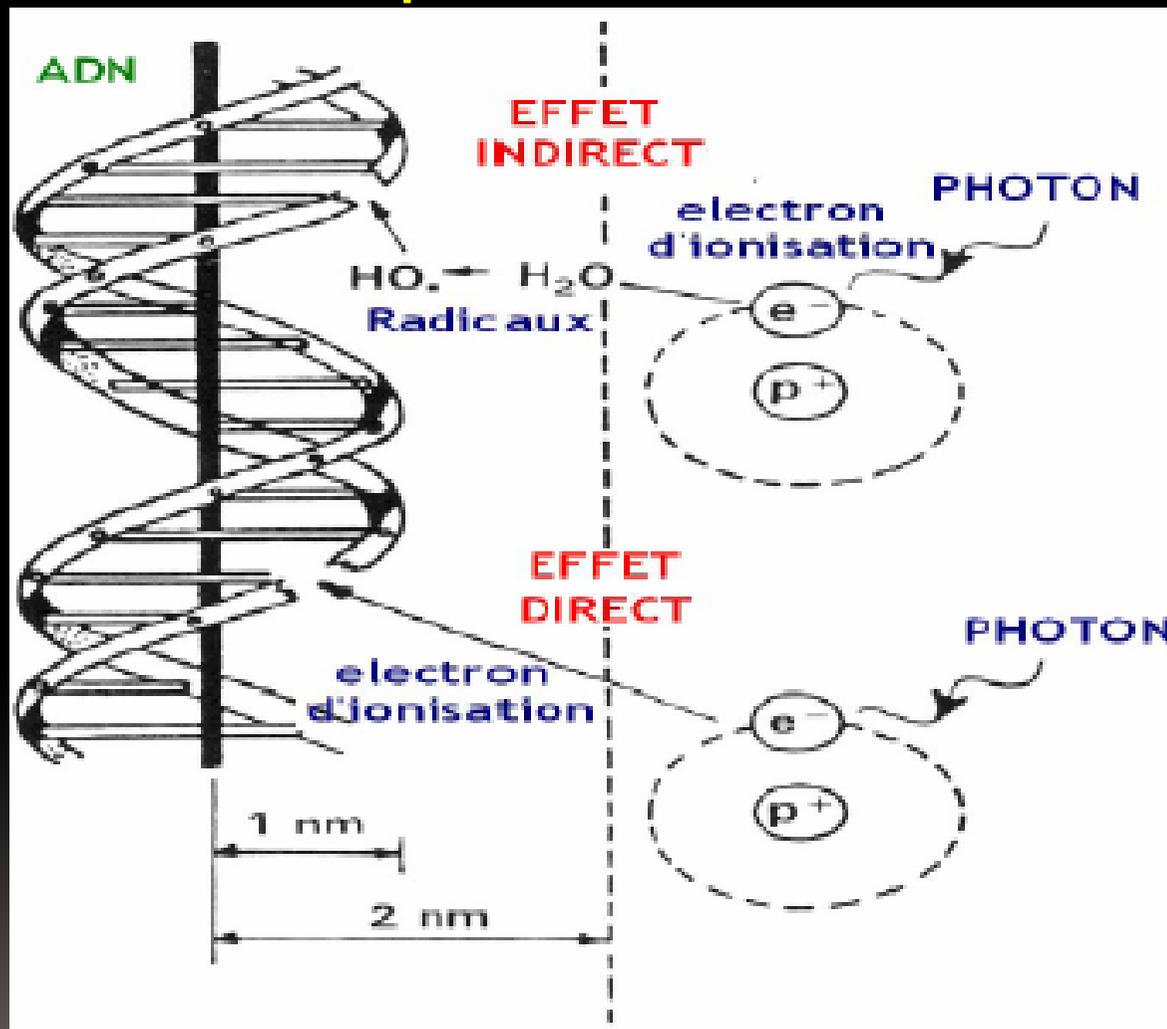
Les Bases de l'hadronthérapie

Détérioration de L'ADN par « effets directes et indirectes »



Les Bases de l'hadronthérapie

Détérioration de L'ADN par « effets directes et indirectes »

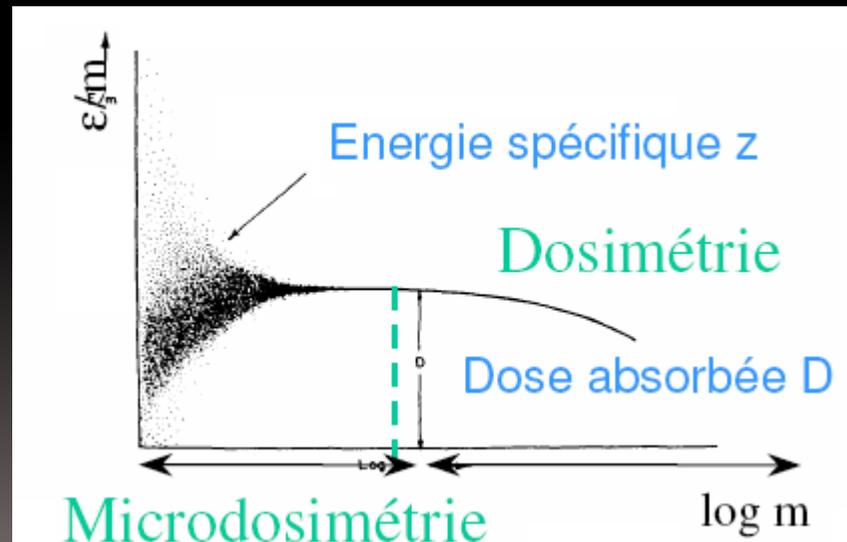


Les Bases de l'hadronthérapie

Utilisation des concepts de la microdosimétrie

→ Calcul de dose à l'échelle macroscopique voir nanoscopique

- Définition d'une dose sur des critères totalement différents qu'au niveau macroscopique
- Tenir compte de l'inhomogénéité et la nature stochastique des interactions.
- Introduction d'un formalisme spécifique (HH Rossi et al.)



Les Bases de l'hadronthérapie

Pour des protons incidents

→ production de noyaux instables de la cible

→ Emission de protons ou neutron, gamma et quelques fragments.

Pour des ions incidents

→ les ions projectiles et cibles peuvent se fragmenter par réaction nucléaires.

→ Les fragments des noyaux ont une faible énergie cinétique et donc un parcours très faible (<1 mm).

→ Les fragments du projectile ont un parcours plus grand que les ions incidents d'où la création d'un dépôt de dose résiduel après le pic de Bragg, ainsi qu'un halo de fragments légers autour de l'axe du faisceau primaire.

Il résulte de l'irradiation un spectre complexe de particules et fragment dont il faut absolument tenir compte pour comprendre les effets biologiques du traitement



Les Bases de l'hadronthérapie

Corrélation entre la dose déposée et la production induite de radioisotopes instables

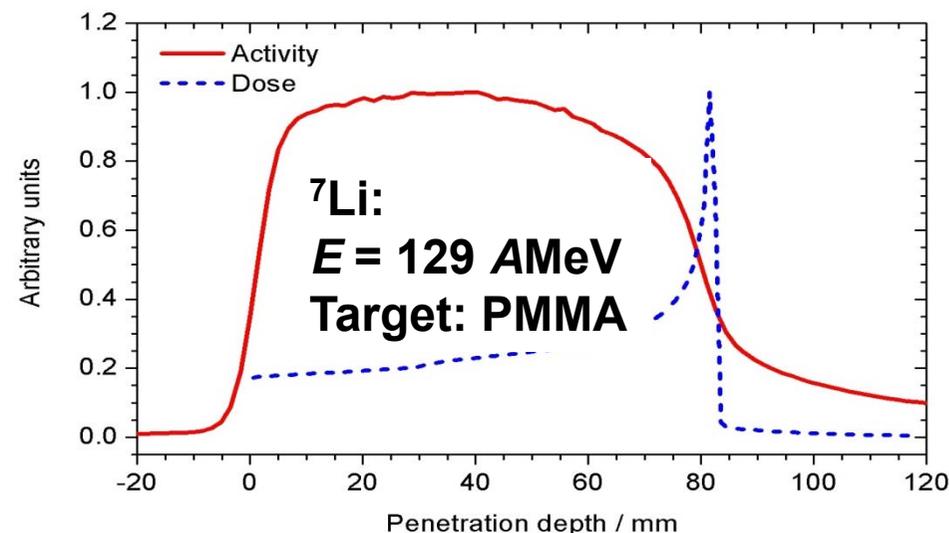
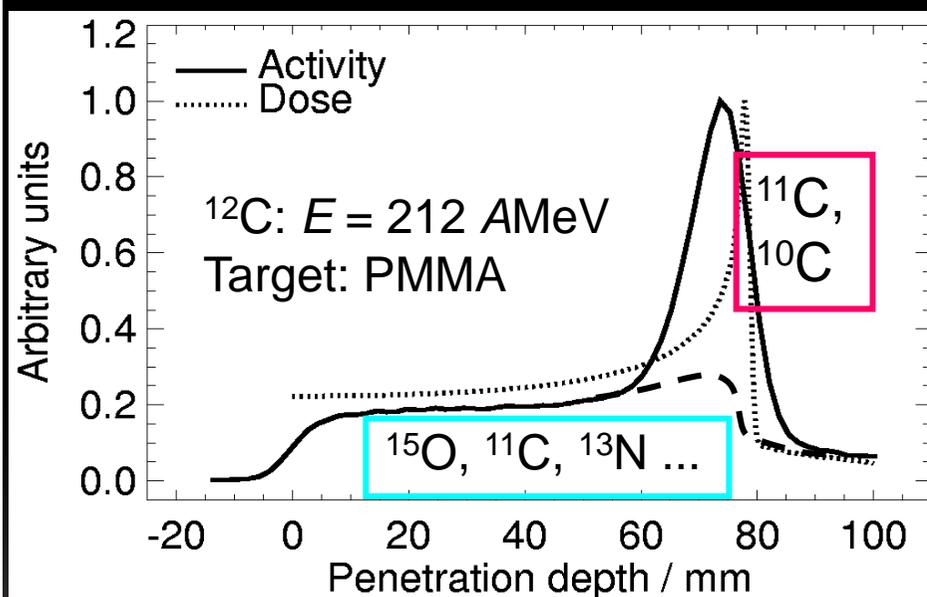
$Z \geq 6$

Projectile fragments

Target fragments

$Z < 6$

Target fragments



W. Enghardt et al.: Phys. Med. Biol. 37 (1992) 2127

Cette corrélation entre la dose déposée et l'activité induite peut être utilisée pour contrôler la position du pic de Bragg



Les centres d'hadronthérapie

Pour obtenir un faisceau de particule → un accélérateur

Cyclotron vs synchrotron ?

L'énergie des ions nécessaire pour traiter des tumeurs profondes est beaucoup plus importante que pour des protons

Pour pénétrer sur une distance de 16 cm de matière équivalente à de l'eau
Il faut

→ des protons de 150 MeV

→ des ions carbone de 3000 MeV ou 250 MeV/u

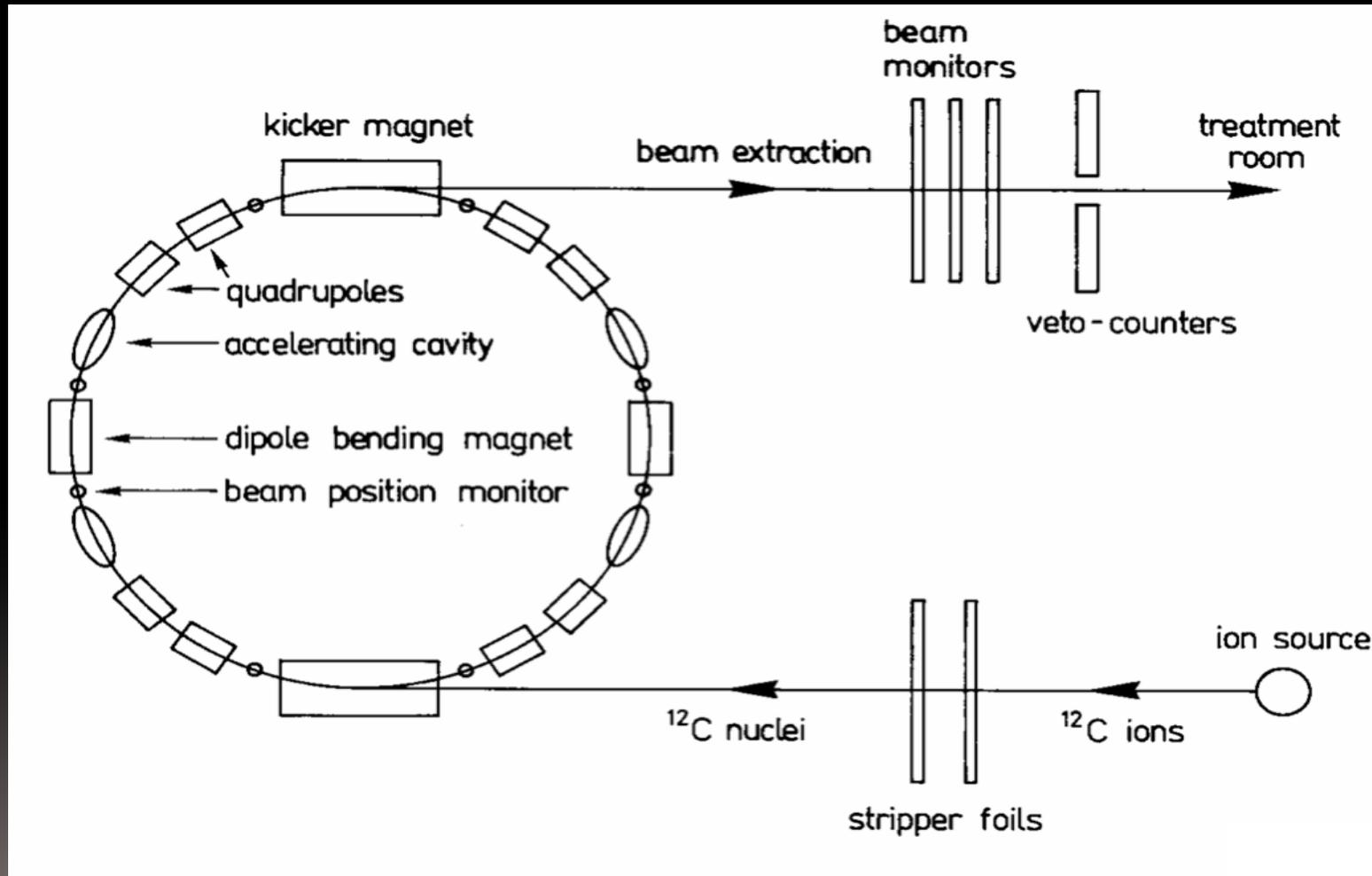
→ Pour accélérer ces ions à de telle énergie, les synchrotrons sont mieux adaptés que les cyclotrons, qui sont communément utilisés pour des faisceaux de protons.

→ Par contre les synchrotrons sont beaucoup plus complexes et onéreux que les cyclotrons.



Les centres d'hadronthérapie

Schéma d'un accélérateur (synchrotron) pour obtenir un faisceau d'ions lourds à usage thérapeutique



Les centres d'hadrontérapie

Le traitement des tumeurs en hadrontherapie est amélioré si le patient peut être irradié sous plusieurs directions grâce à une « gantry », c'est-à-dire une section de ligne de faisceau pouvant tourner autour du patient.

L'optique de la « gantry » doit être défini de sorte que le faisceau sur la tumeur soit independant de l'angle de rotation.

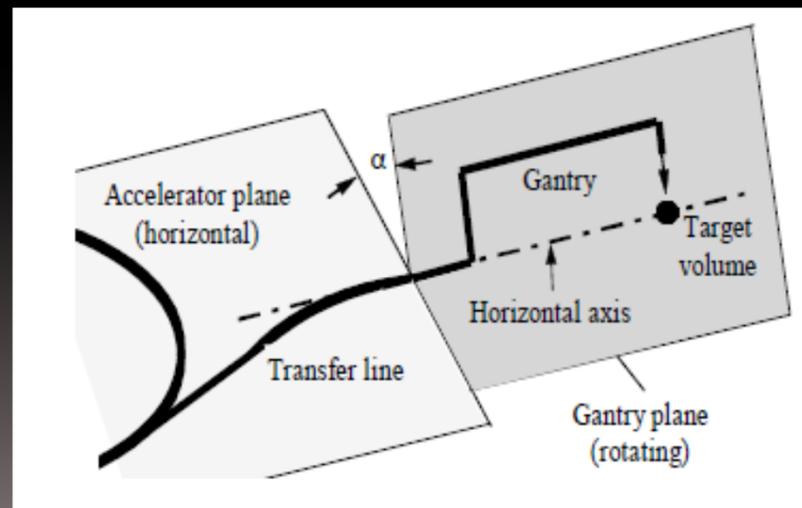


Les centres d'hadronthérapie

L'impulsion élevée des ions implique des rigidité magnétique élevée des faisceaux produits

Pour des ions carbone de 400 MeV/u, la rigidité magnétique du faisceau est de 6.3 Tm (2.2 Tm pour un faisceau de proton d'énergie équivalente).

Pour obtenir des rayons de courbure permettant de traiter le patient sous divers angles, il faut utiliser des champs magnétiques intenses et donc des aimants "chauds" important ou passer à une technologie supraconducteur moins encombrant mais plus complexe.



Les centres d'hadronthérapie

gantry proton de 100 tonnes (diamètre 10 m)

Proton gantries

PSI



IBA



Normal conducting proton gantries:

weight	> 100 tons
diameter	~ 10 m
max deformation	~ 0.5 mm

gantry isocentrique carbone du HIT
de 600 tonnes (diamètre de 13 m)



Les centres d'hadronthérapie

Les accélérateurs pour des traitements en **carbone** sont des **synchrotrons** et les accélérateurs pour des traitements en **proton** sont des **cyclotrons**

Nom	Ville	Pays	Status	premier traitement
NIRS-HIMAC	Chiba	Japon	Opérationnel	1994
GSI	Darmstadt	Allemagne	Tests cliniques arrêtés	1997-2008
HIBMC	Hyogo	Japon	Opérationnel	2001
HIT	Heidelberg	Allemagne	Ouvert (11.2009)	2009
GHMC	Gunma	Japon	Ouvert	2010
CNAO	Pavia	Italie	Inauguré (02.2010)	fin 2010
PTC	Marburg	Allemagne	En construction	2011
NROCK	Kiel	Allemagne	En construction	2012
ETOILE	Lyon	France	En projet	2015 ?
ARCHADE'	Caen	France	En projet	? centre for R&D
MedAustron	Wiener Neustadt	Autriche	En projet	?

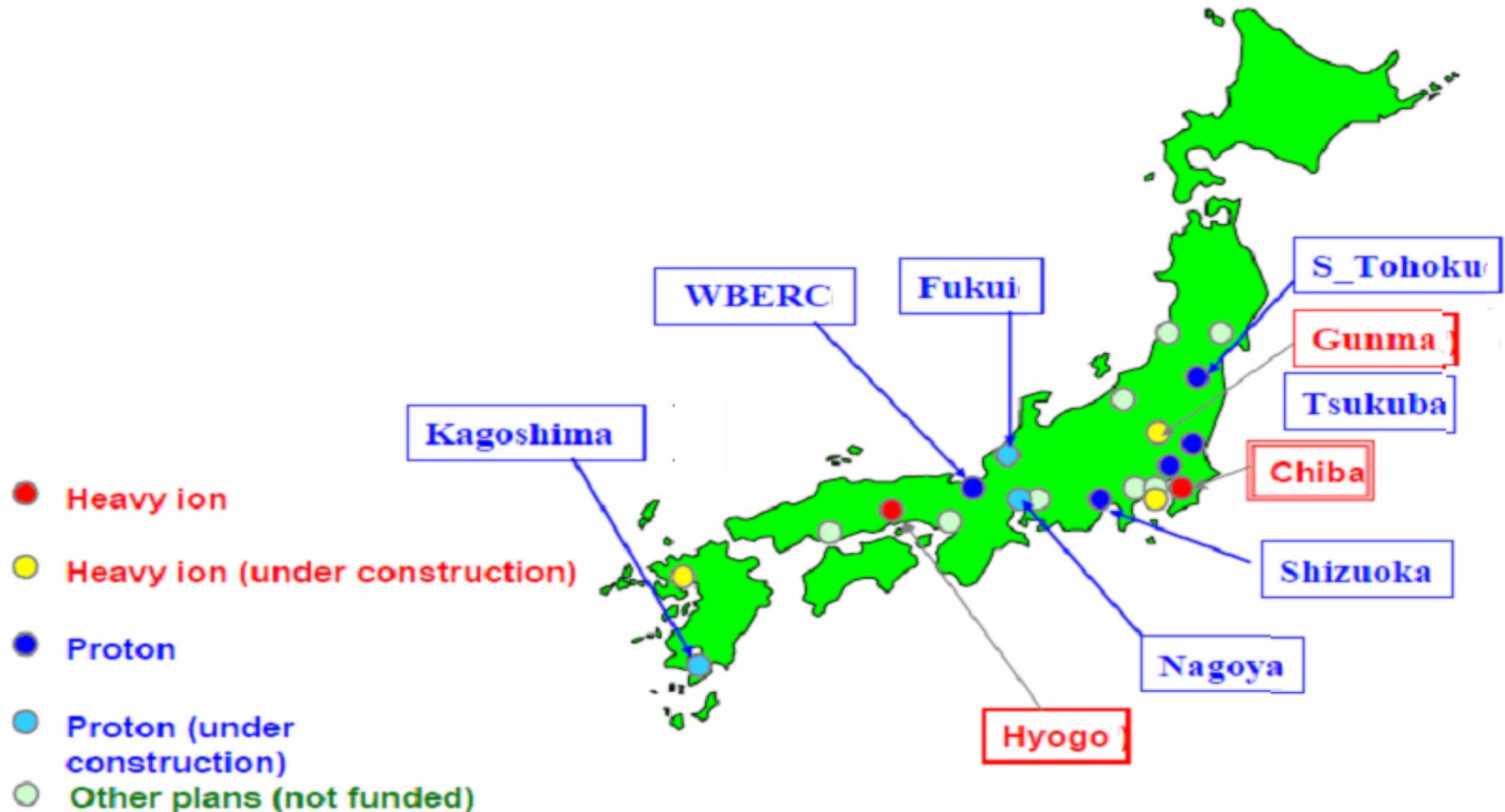
Il y a actuellement deux centres cliniques en opération pour les traitements par carbone : Heidelberg et Hyogo



Les centres d'hadronthérapie

Charged Particle Therapy in Japan

- based on synchrotron -



Les centres d'hadronthérapie

Hyogo Ion Beam Medical Center

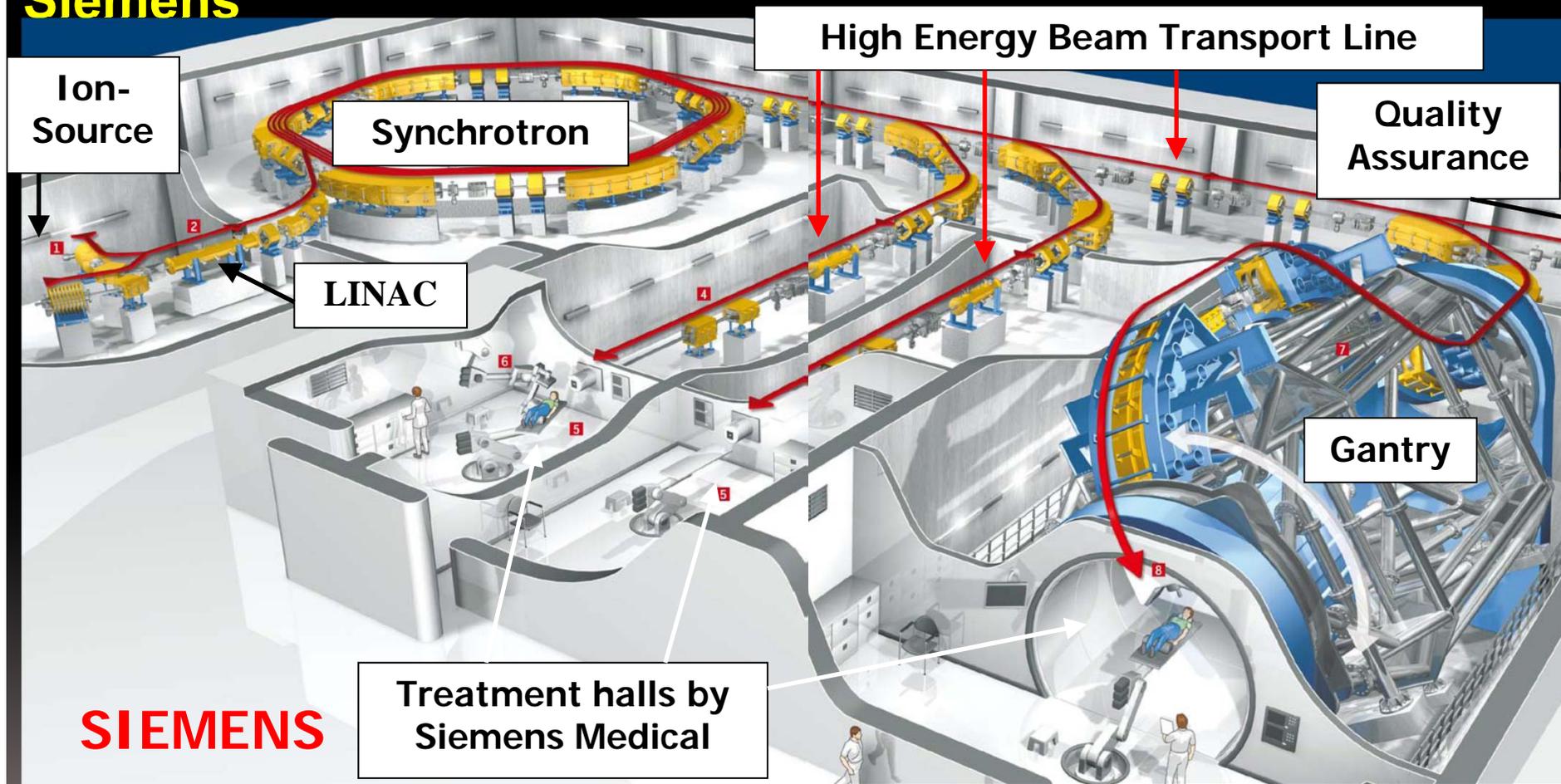


Treatment Room of isocentric rotating Gantry
(Only for Protons)



Les centres d'hadronthérapie

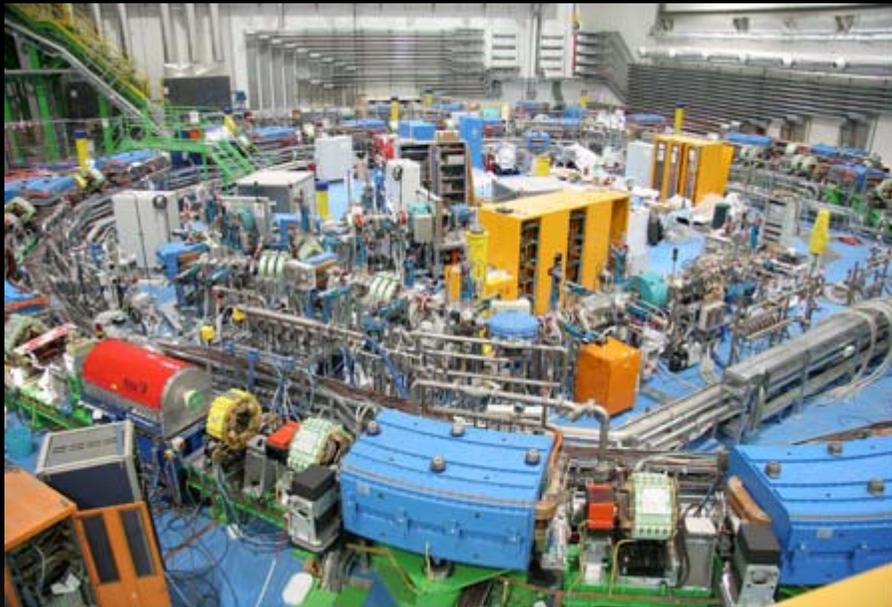
Le centre de traitement à Heidelberg (HIT) a commencé à traiter des patients depuis fin 2009 a été construit par Siemens



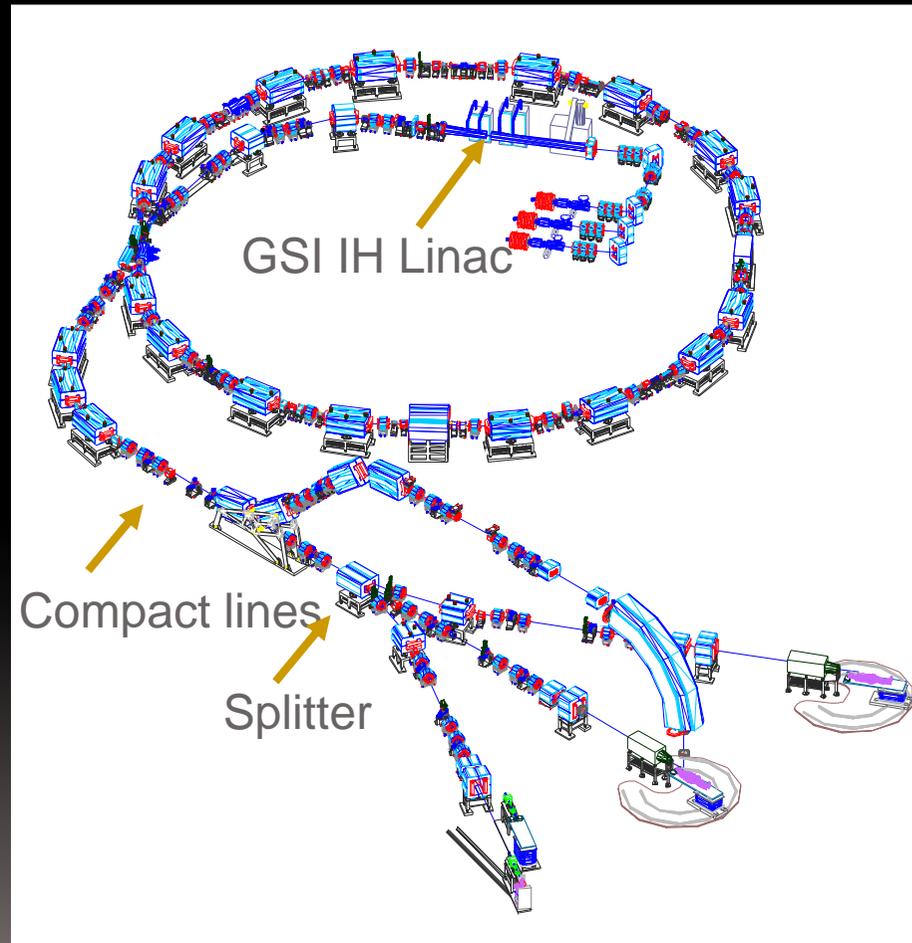
Les centres d'hadrontérapie

Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica à Pavie (Italie)

Opérationnel en proton



Accélérateur construit sur la base du design du GSI et du projet PIMMSA (CERN)

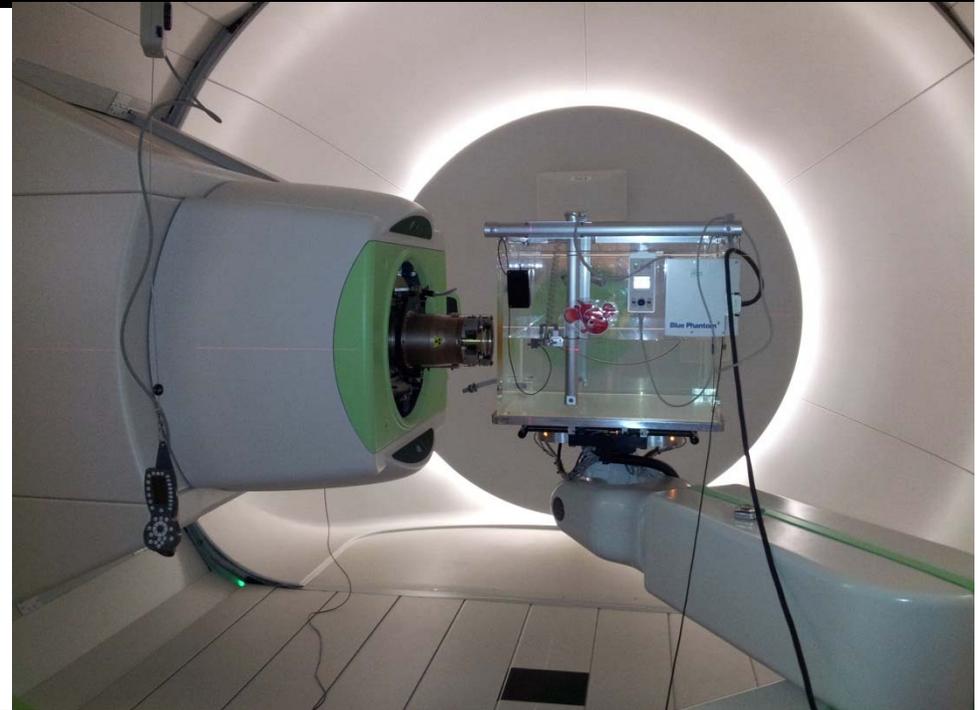
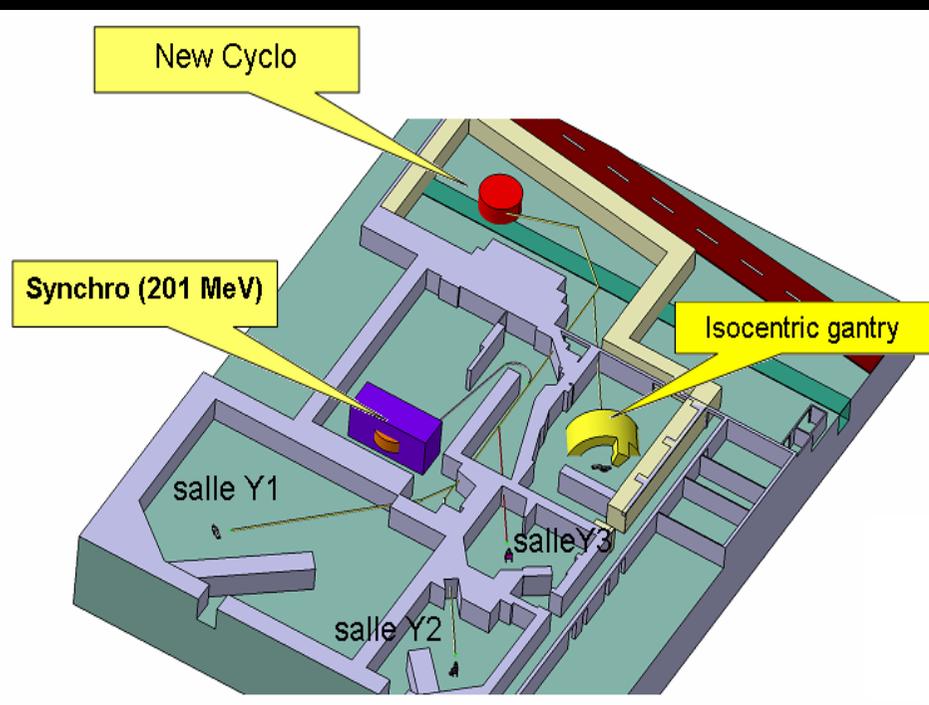


Les centres d'hadronthérapie

Deux centres de Protonthérapie en opération en France

→ **Le Centre de Protonthérapie à Orsay (Institut Curie)**

→ **Centre Lacassagne center à Nice**



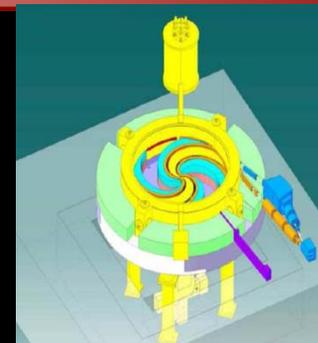
Nouveau centre de Protonthérapie à Orsay (Cyclotron IBA)



Les centres d'hadronthérapie



Projet ARCHADE
Coopération IBA/région
Normandie/CNRS/CEA



IBA va transformer un cyclotron pour la protonthérapie en cyclotron supraconducteur pour accélérer des ions carbone

→ Prototype mis au point et installé à Caen à proximité du complexe du GANIL.



Projet ETOILE
Espace de Traitement Oncologique par
Ions Légers dans le cadre Européen

Projet Mitsubishi, AREVA, Eiffage en cours de négociation avec GCS
ETOILE

→ ETOILE sera également un centre de R&D par la mise en place d'une
salle dédiée recherche



Les centres d'hadronthérapie

Réseau France Hadron financé dans le cadre de l'appel à projets « infrastructures nationales en biologie et santé » du programme « Investissements d'avenir »

Ce réseau regroupe les 5 pôles français où seront effectués les développements nationaux en hadronthérapie (p et C) :

- Caen : GANIL → Archade
- Lyon : ETOILE
- Paris : ICPO Curie Orsay
- Nice : Lacassagne Medycic → Proteus
- Toulouse : Pericles

Programme sur 9 ans 2013 - 2022

Le groupe AVIRM participe avec le groupe CAS PHABIO au nœud lyonnais et a été un des éléments moteur pour la constitution de ce réseau via le GDR MI2B



Les centres d'hadronthérapie

Il est certain que le « frein » pour le développement de cette technique reste **dans la taille et le coût des accélérateurs nécessaires actuellement.**

Mais le futur est proche où des machines compactes et moins chères, notamment en proton, vont être diffusées dans les hôpitaux en faisant appel à de nouvelles techniques



Prototype d'accélérateur proton, basé sur la technique DWA, construit par Compact Particle Acceleration Corporation pour le Southwest Oncology Centers (Yuma Arizona)

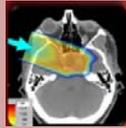


Système proton, utilisant des aimants supraconducteurs (Tesla Engineering), et construit par Mevion Medical Systems, Inc aux USA.

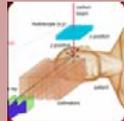
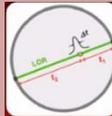


Sommaire

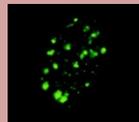
1. Le contexte: le Cancer



2. Les bases de l'hadronthérapie



3. Le Contrôle du traitement



4. Radiobiologie associée

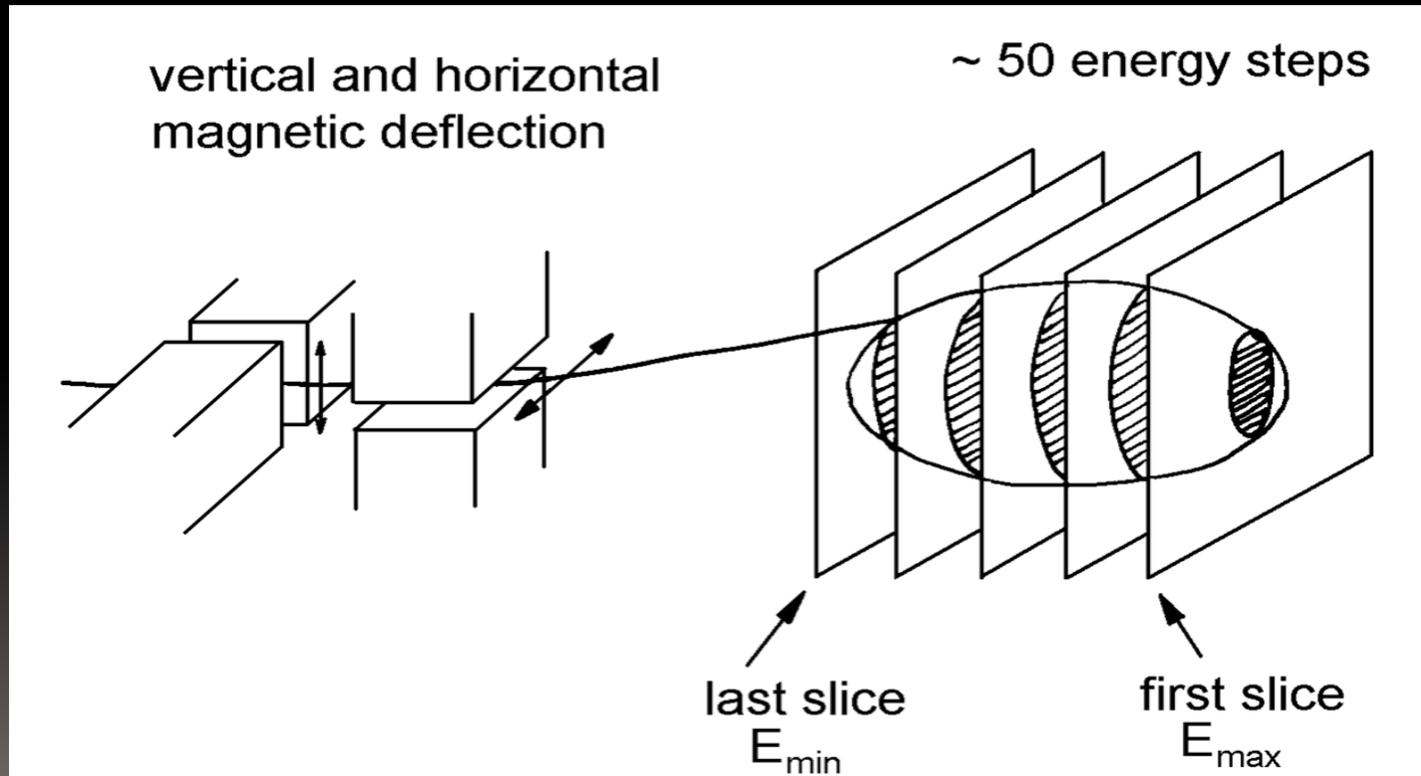


5. Etudes avec PAVIRMA

Le Contrôle du traitement

Principe du contrôle actif du traitement:

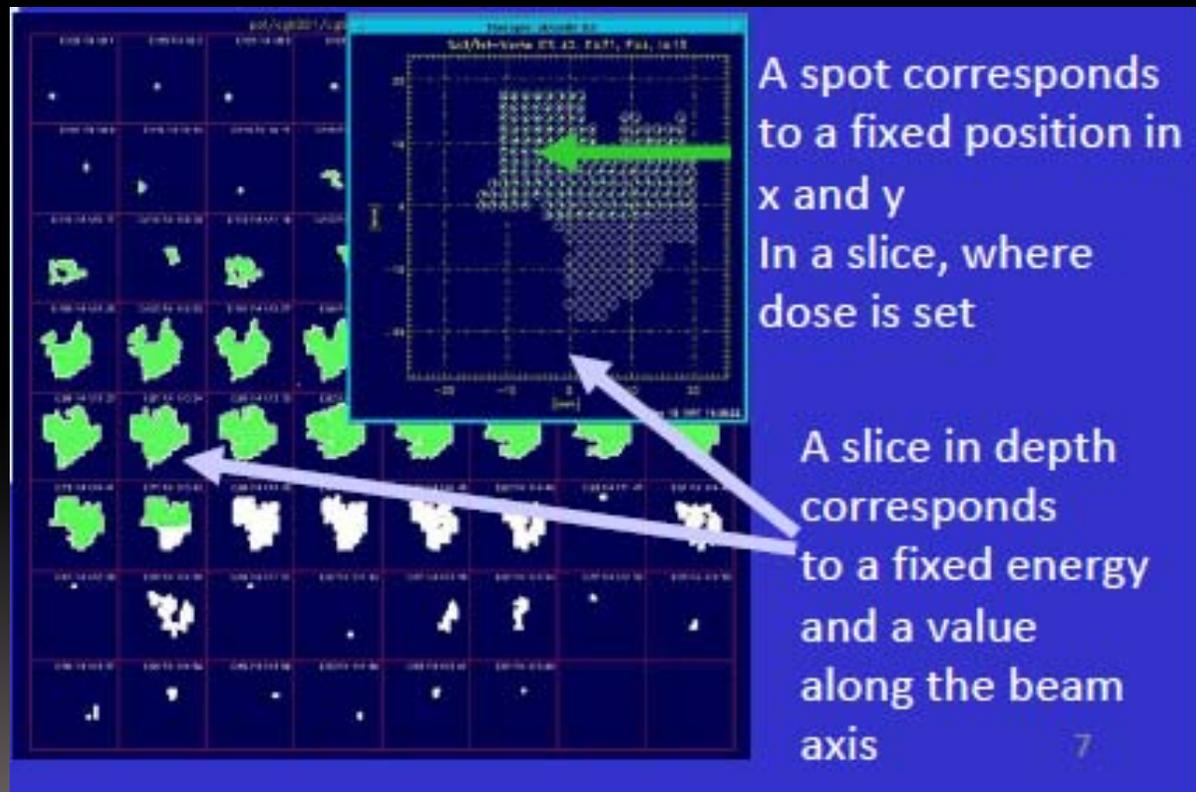
→ un faisceau étroit monoénergétique est dirigé par l'intermédiaire d'un dispositif magnétique sur le volume de la tumeur pour irradier une tranche de voxel. Après qu'une tranche est irradiée, l'énergie du faisceau est modifiée pour irradier une autre tranche **du volume tumorale**.



Le Contrôle du traitement

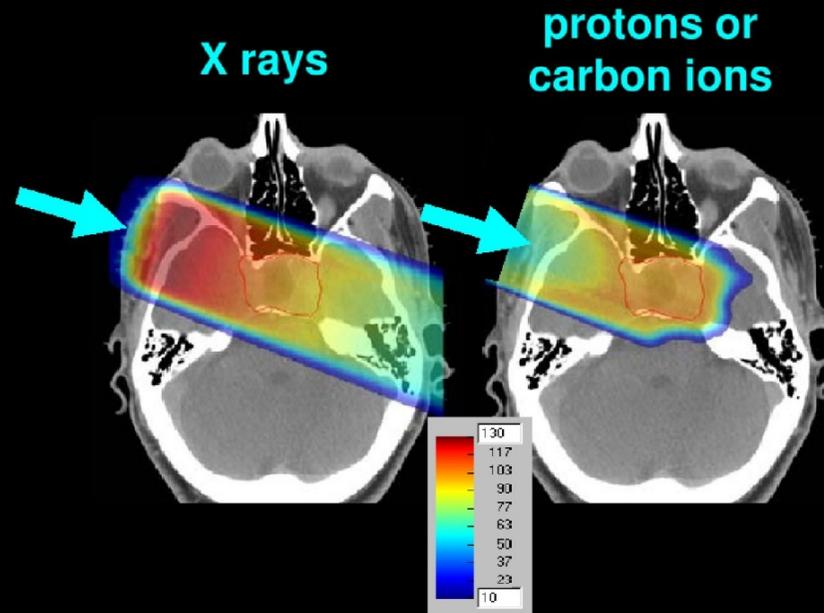
Au GSI, un faisceau de largeur à mi hauteur de 3–10 mm est ajusté sur un réseau de points espacés de 2–3 mm.

L'énergie de l'accélérateur peut être ajusté sur une gamme de 252 valeurs.



Le Contrôle du traitement

L'Hadrontherapie nécessite un positionnement très précis du pic de Bragg (parcours du faisceau incident)



Hoffmann, PPARC 2005

Sources d'incertitude

- calibration Stœchiométrique
- Positionnement du patient
- Modification de l'anatomie du patient

Pour définir le plan de traitement du patient (TPS), on doit être capable de contrôler en temps réel la dose et comment celle-ci est déposée dans les tissus



Le Contrôle du traitement

Fragmentation

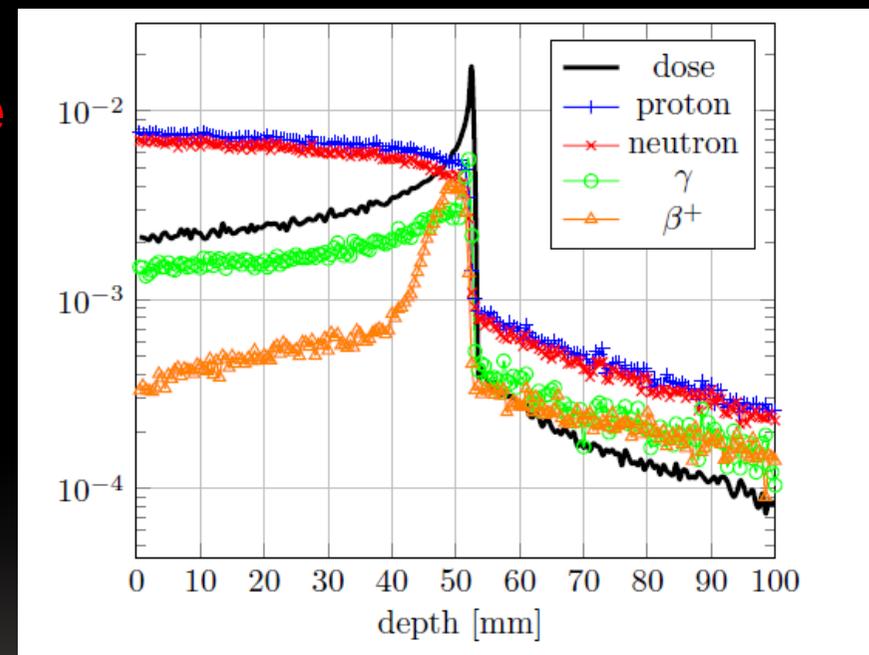
→ Production de particules secondaires isotopes radioactif

(β^+ émetteur) → activation et desintégration continu dans le temps

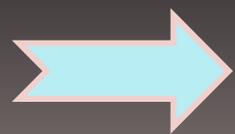
→ Production pratiquement simultanée avec le faisceau

γ , n , p , fragments

GEANT 4 simulation
 ^{12}C 163 MeV/u → H_2O



L Lestand et al PMB 2012 Depth (cm)



Utilisation du rayonnement secondaire pour contrôler le traitement en ligne



Le Contrôle du traitement

Fragmentation

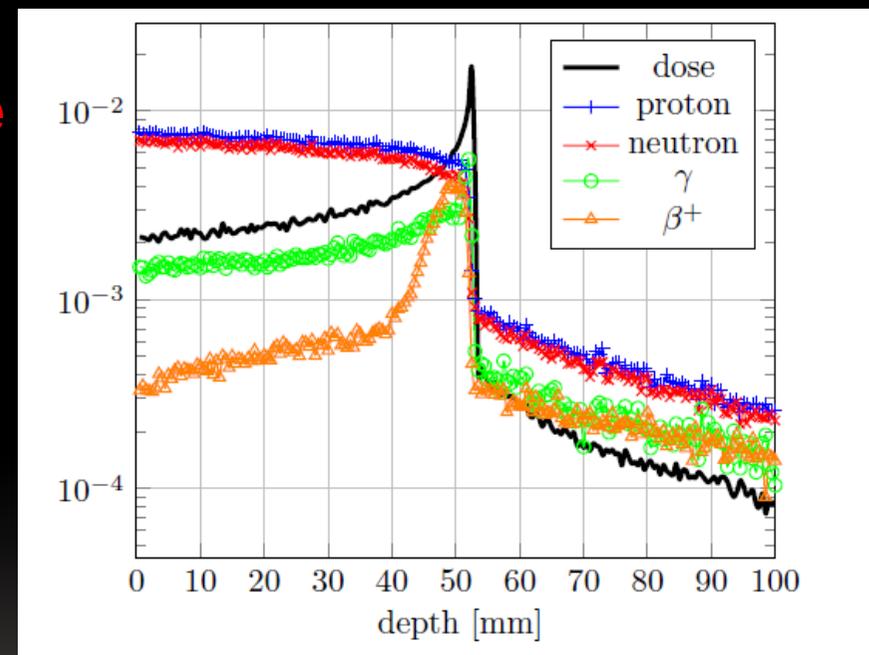
→ Production de particules secondaires isotopes radioactif

(β^+ émetteur) → activation et desintégration continu dans le temps

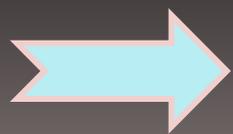
→ Production pratiquement simultanée avec le faisceau

γ , n , p , fragments

GEANT 4 simulation
 ^{12}C 163 MeV/u → H_2O



L Lestand et al PMB 2012 Depth (cm)

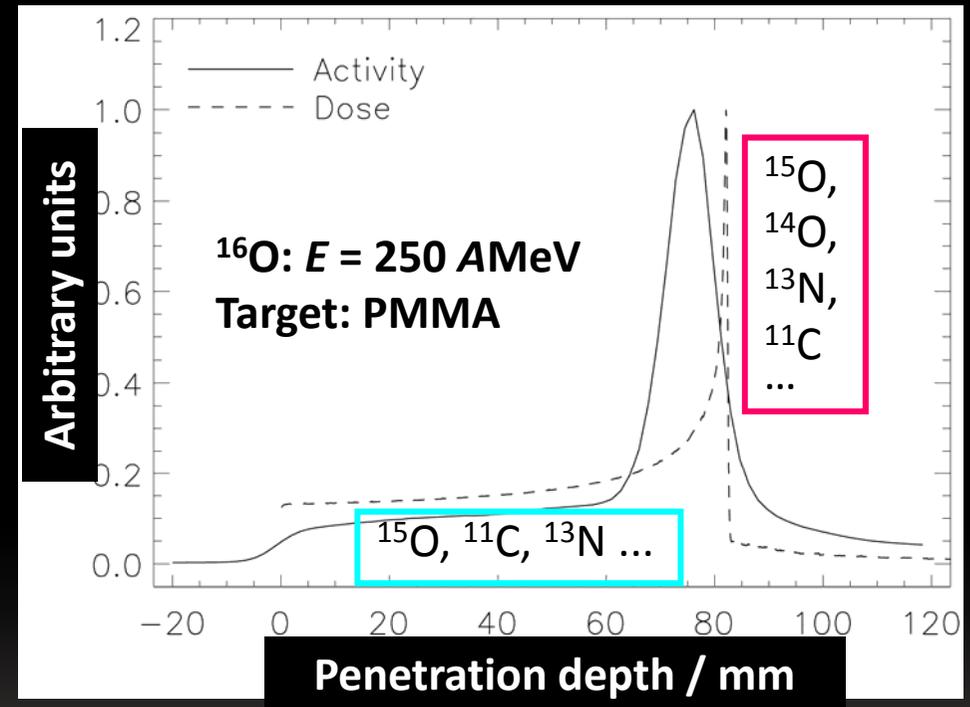
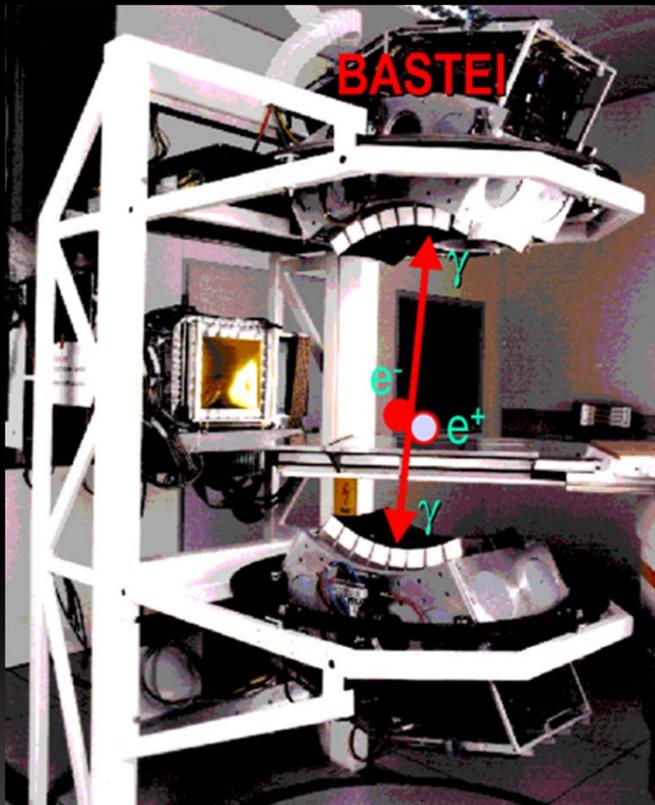


Utilisation du rayonnement secondaire pour contrôler le traitement en ligne



Le Contrôle du traitement

On line in beam PET=acquisition des gammas de 511 KeV
durant le traitement avec le patient en place

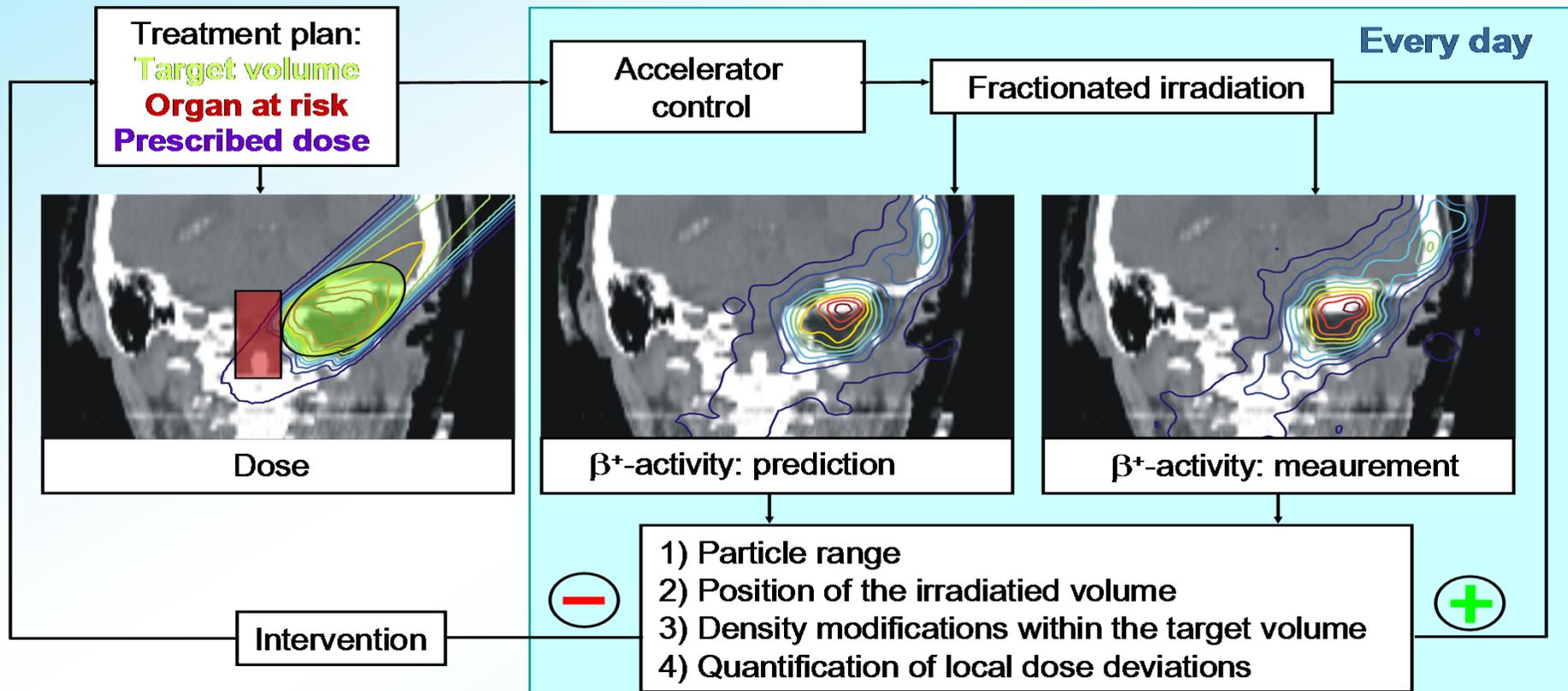


Mis en oeuvre à partir d'u TEP clinique modifié au GSI par
W. Enghardt et al, (1999) → Projet Bastei



Le Contrôle du traitement

The clinical implementation of in-beam PET therapy monitoring



Le Contrôle du traitement

Première catégorie de difficultés inhérentes à la technique TEP

Noyaux β^+ émetteurs détectés

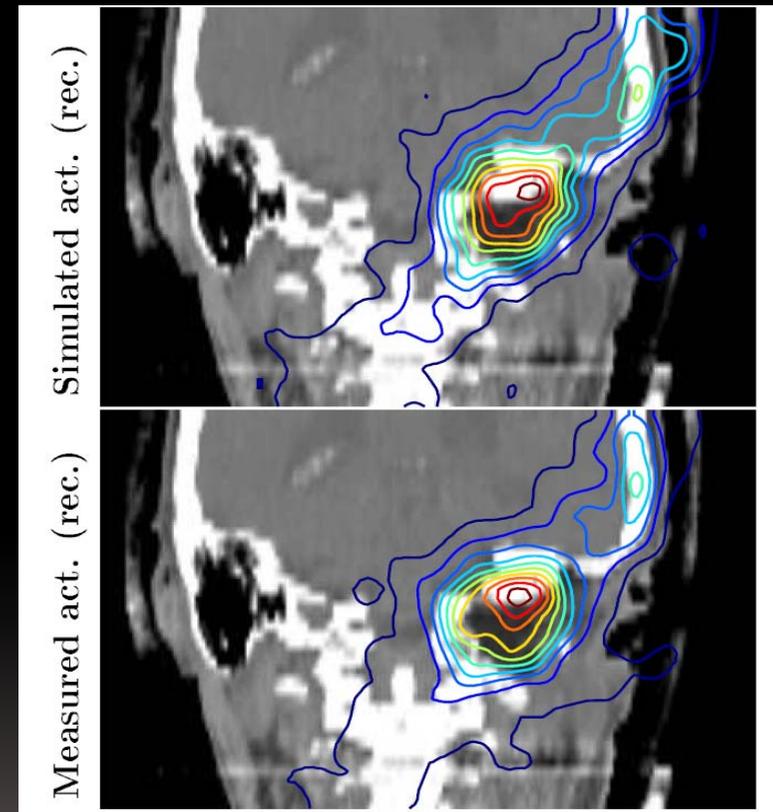
^{11}C (20 min), ^{15}O (2 min), ^{10}C (20 s)

Utilisation d'un PET Clinique

- Faible activité ($\sim 100 \text{ Bq/Gy/cm}^3$)
- Repositionnement du Patient
- “Washout” de l'activité induite par le métabolisme du patient

Utilisation d'un PET en ligne et en temps réel (IBPET)

- positionnement précis du patient
- angle solide limité \rightarrow artefacts
- bruit important du fait de la production de particules corrélées avec le déversement du faisceau



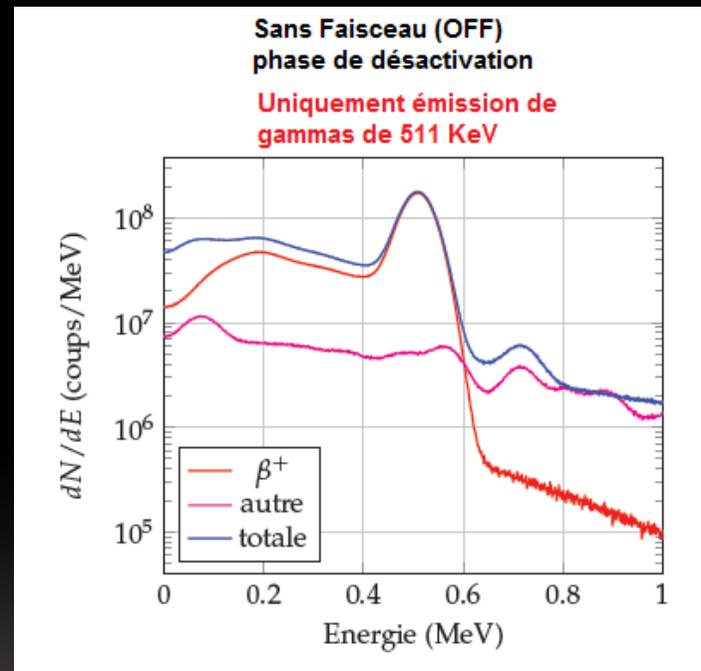
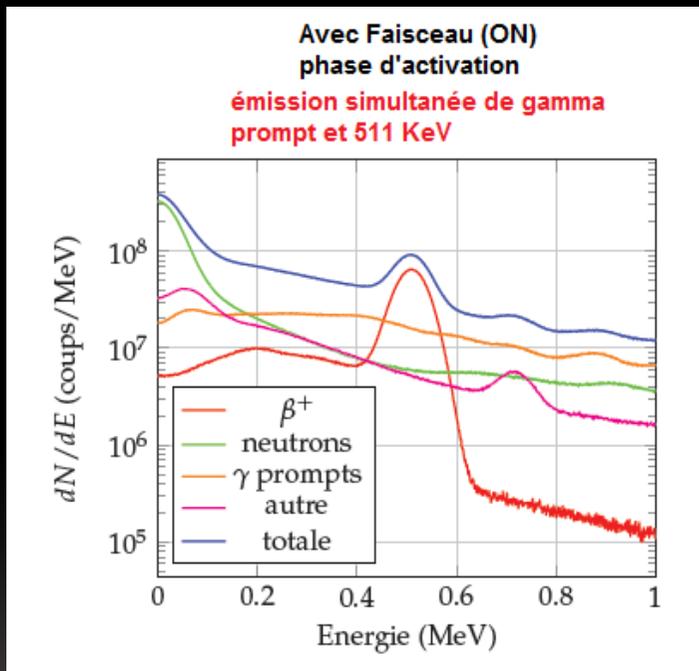
Crespo, PhD



Le Contrôle du traitement

Difficultés inhérentes à la structure du faisceau

Simulation ^{12}C 163 MeV/u GEANT4 2 Gray dans tumeur cylindrique
($r=2$ cm, $z=2,4$ cm)



Thèse L Lestand 2012

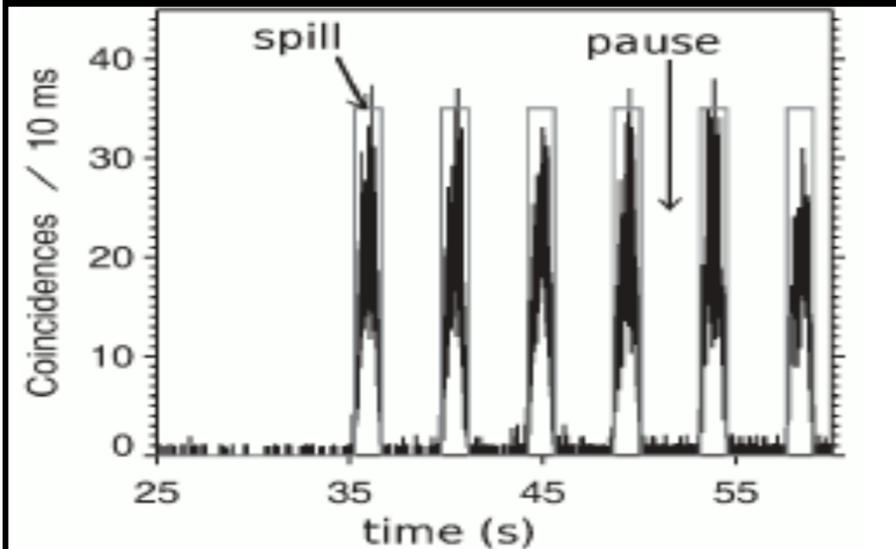


Difficulté pour extraire les « bons » événements (511 KeV) du bruit de fond pour contrôler le traitement en ligne



Le Contrôle du traitement

Mais le bruit de fond dépend de la structure du faisceau



Au GSI acquisition entre les déversements faisceau pour minimiser les fausses coïncidences



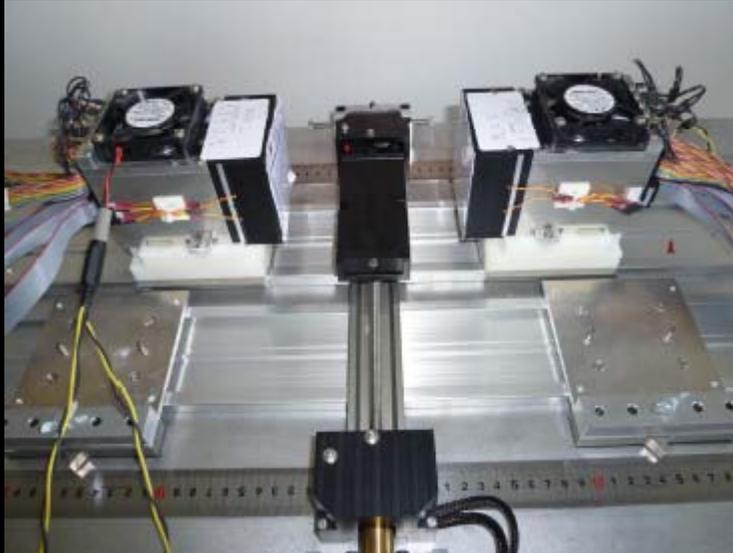
Nécessite de

- 1°) pouvoir estimer les taux de gammas prompts pour la mise au point de l'appareillage**
- 2°) mettre en place des coupures « on line » pour nettoyer à l'acquisition les événement**

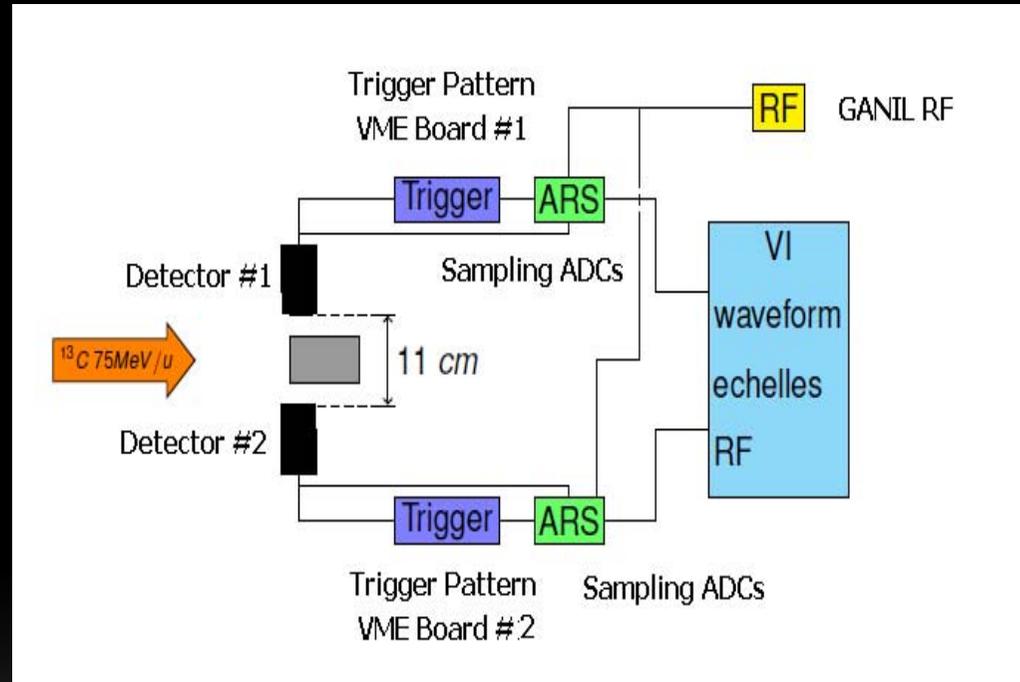


Le Contrôle du traitement

Tests sur deux types de faisceau avec un premier démonstrateur (DPPA)



**Bloc de détection (2x20 canaux)
APD CMS + cristal LSO)**



Mesure sur

1°) un faisceau asynchrone au GANIL → un burst toute les 80 ns

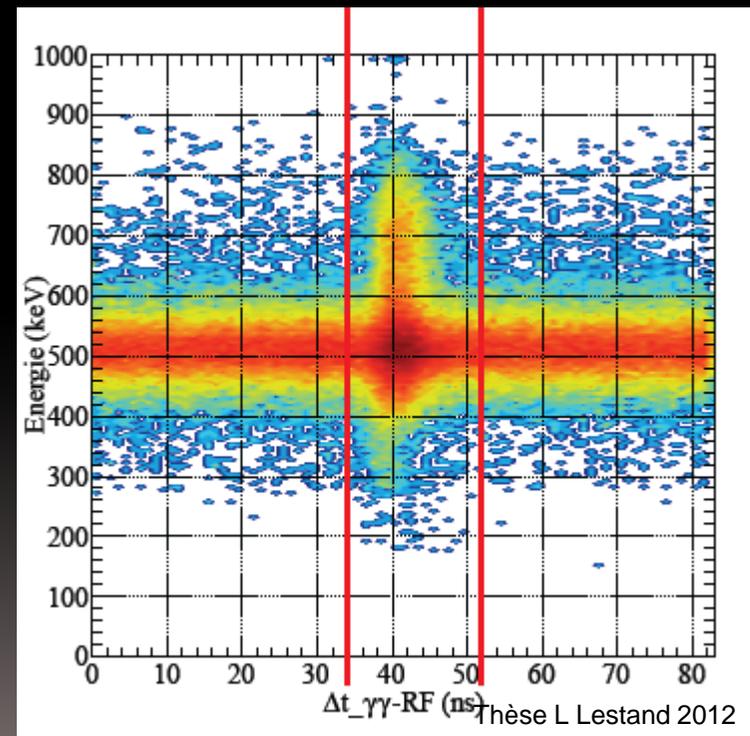
2°) un faisceau continu au CPO → un burst toute les ~10 ns



Le Contrôle du traitement

Mesures au GANIL

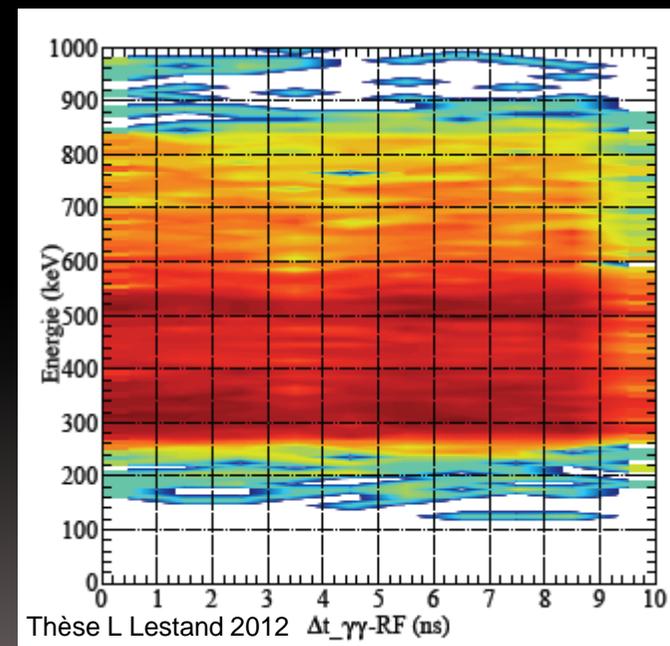
Etalement (mm)	Energie (MeV.u ⁻¹)	Intensité ions.s ⁻¹	Période RF (ns)	Parcours dans PMMA (mm)
X=8, Y=12	75	1.10 ⁸	83	~ 15



Le Contrôle du traitement

Mesures au CPO

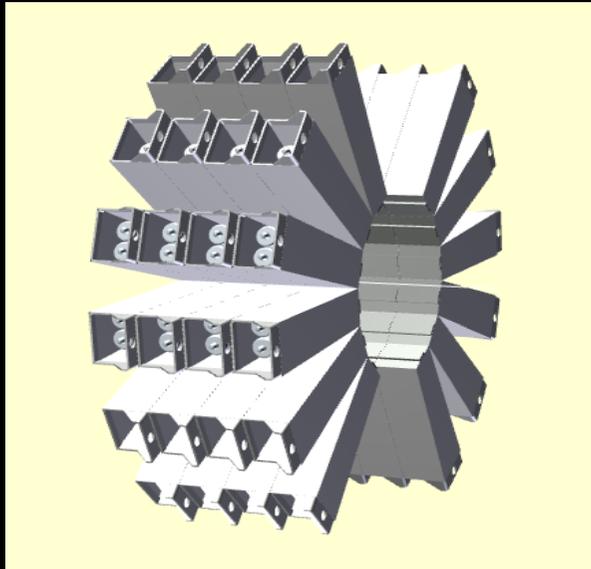
Diamètre (mm)	Energie (MeV)	Intensité à l'injection ions.s ⁻¹	Période RF (ns)	Parcours dans PMMA (mm)
25	86	6,25.10 ¹¹	9,4	~ 50



Le Contrôle du traitement

Nouvelle Mesures prévue sur Faisceau

utilisant un détecteur de plus grande acceptance (DPGA)



Bloc de TEP HR+ avec cristaux
LSO 12x12x15 mm

240 voies de détections formant
un anneau non fermé avec un diamètre
interne de 30 cm



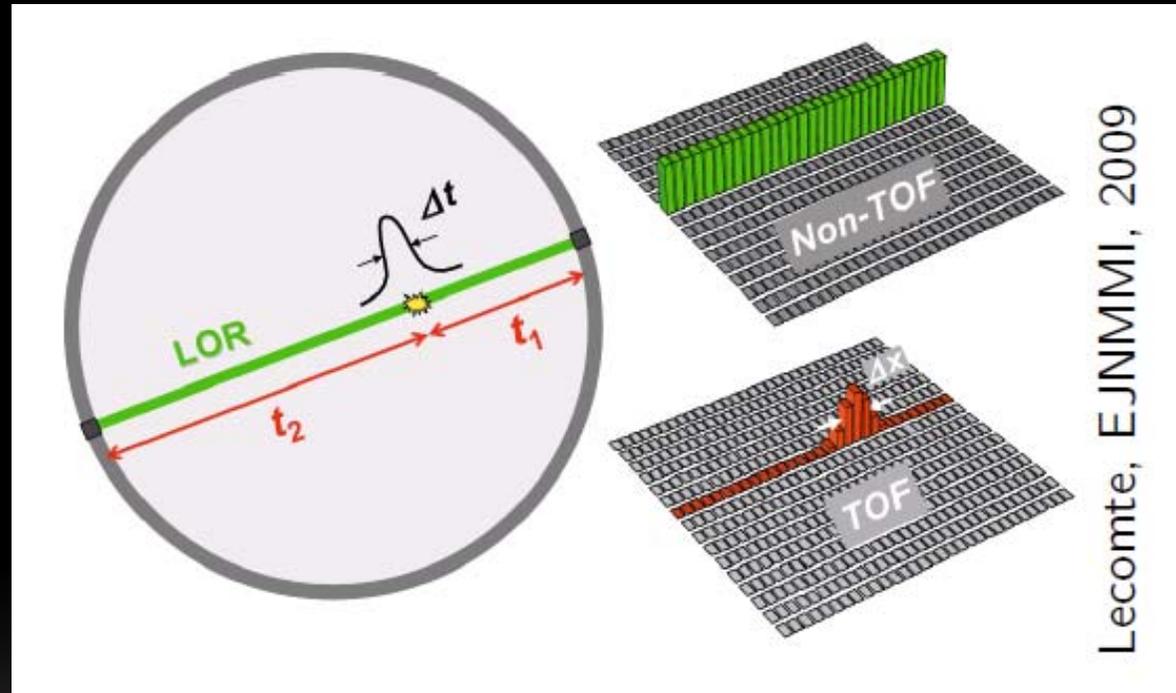
Prochaine expérience au
CPO début 2013

Mise au point d'un trigger plus sélectif et test sur faisceau continu
→ Mise au point de méthodes de reconstruction spécifiques pour
sélectionner en ligne les bons événements



Le Contrôle du traitement

Autre piste d'amélioration de la technique → utilisation du TOF avec une résolution inférieure à 200 ps



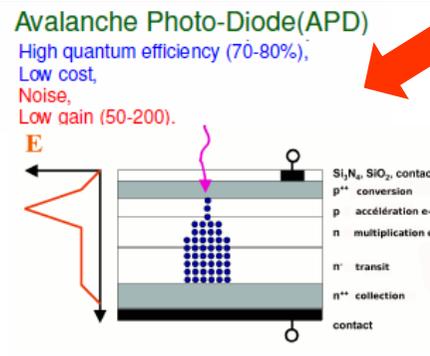
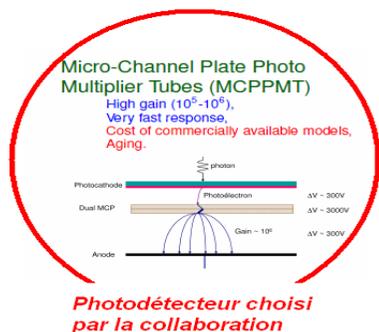
- ✓ Amélioration du rapport Signal/Bruit
- ✓ Réduction des artefacts lors de la reconstruction
- ✓ algorithmes de reconstruction plus rapide



Le Contrôle du traitement

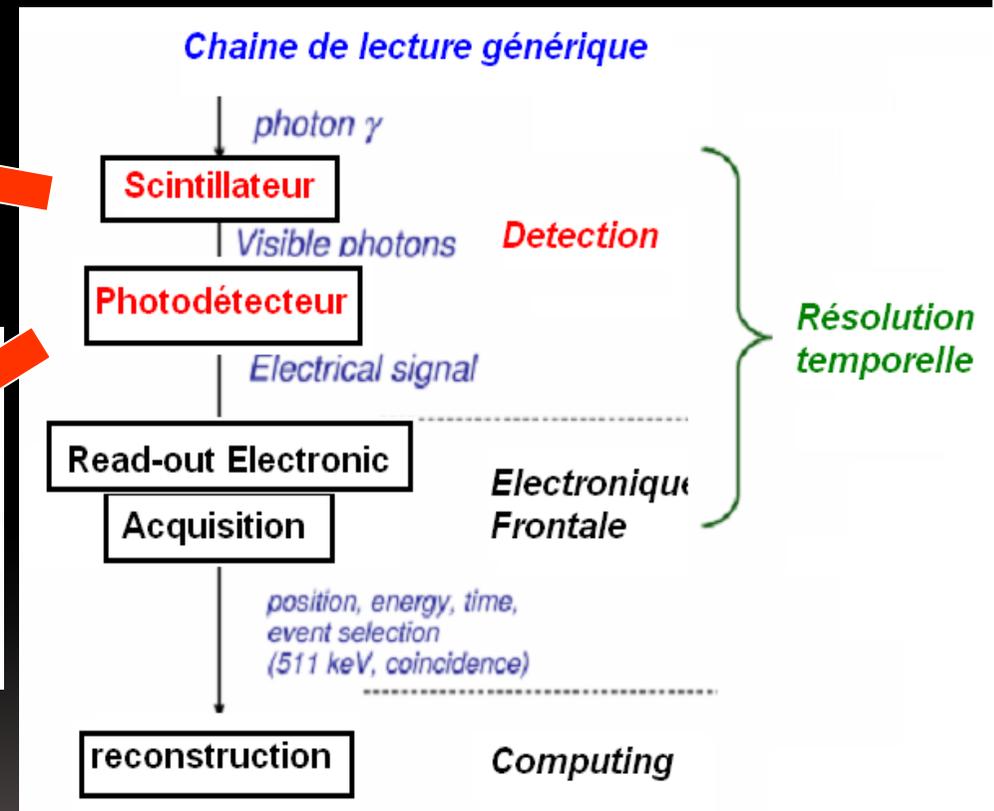
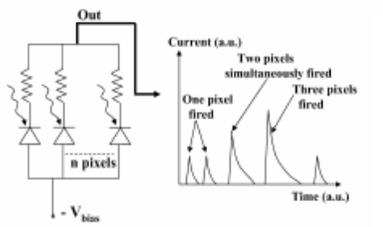
Comment obtenir une résolution en TOF de l'ordre d'une 100 de ps sur un TEP ?

name	attenuation length at 511 keV (mm)	PE fraction (%)	light yield (ph/keV)	decay time (ns)
LSO	11.4	32	30	40
LYSO	12		32	41
LPS	14.1	29	20	30
LuAP	10.5	30	11	18(90%)
LaBr ₃ (h)	22.3	13.1	70	16
LaCl ₃ (h)	28.0	14.7	46	25(65%)
LuI ₃ (h)	18.2	28	95	24(60%)



Geiger-mode APD matrices (SiPM)

- + High gain (10^5 - 10^6),
- + Fast response,
- Noise,
- Stability T° and V_{pol} .



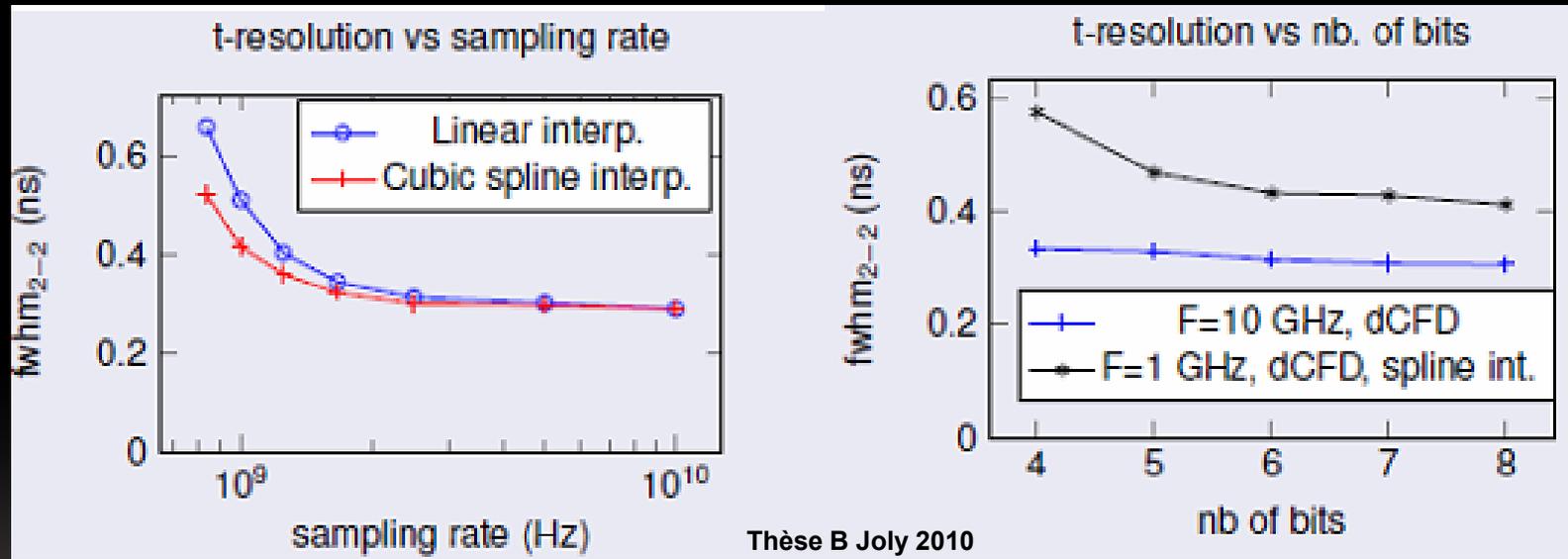
Nous avons fait un certain nombre de choix techniques !



Le Contrôle du traitement

Choix # 1 : Solution cristaux + photodétecteurs → optimum pour un système de taille normale

Choix # 2 : Détermination du Temps de Vol par échantillonnage des signaux à haute fréquence



Thèse B July 2010

Résolution en fonction de la fréquence d'échantillonnage et du nombre de bit d'ADC = fonction signal du photodétecteur (rise-time + nombre de photoelectrons)



Le Contrôle du traitement

Choix # 2 : Détermination du Temps de Vol par échantillonnage des signaux à haute fréquence

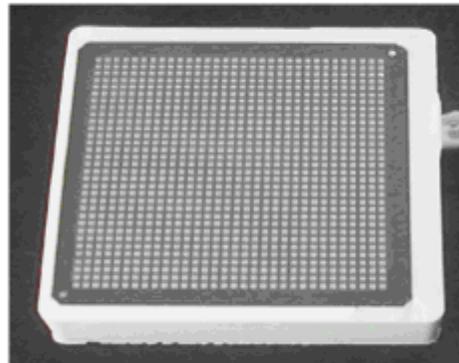
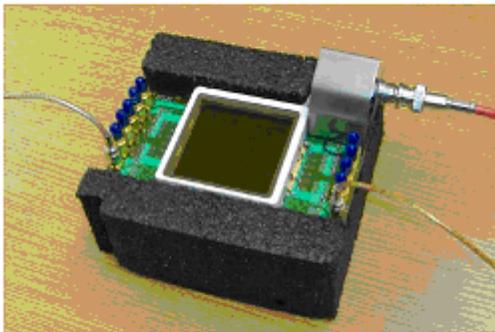
- Utilisation d'un « full running ADC » (R&D générique microélectronique)
- Mise au point de carte d'échantillonnage rapide à partir de Switch Capacitor Array DRS4 chip (Carte ASM)



Le Contrôle du traitement

Choix # 3 : Choix des MCP PMT (PMT à galette de microcanaux) comme photodétecteur

Photonis 1024 pixels MCP on Transmission Line Board



Couple 1024 pads to strip-lines with silver-loaded epoxy (Greg Sellberg, Fermilab).

Aujourd'hui:
PLANACON 2
64 Channels
1024 channe

Rise-time	0.5-1ns	200ps	60-200ps
TTS (1PE)	150ps	100ps	20-30ps
Pixel size	2x2mm ²	50x50µm ²	1.5x1.5mm ²
Dark counts	1-10Hz	1-10MHz/pixel	1-10 kHz/cm ²
Dead time	5ns	100-500ns	1µs
Magnetic field	no	yes	15kG
Radiation hardness		1kRad=noise x10	?

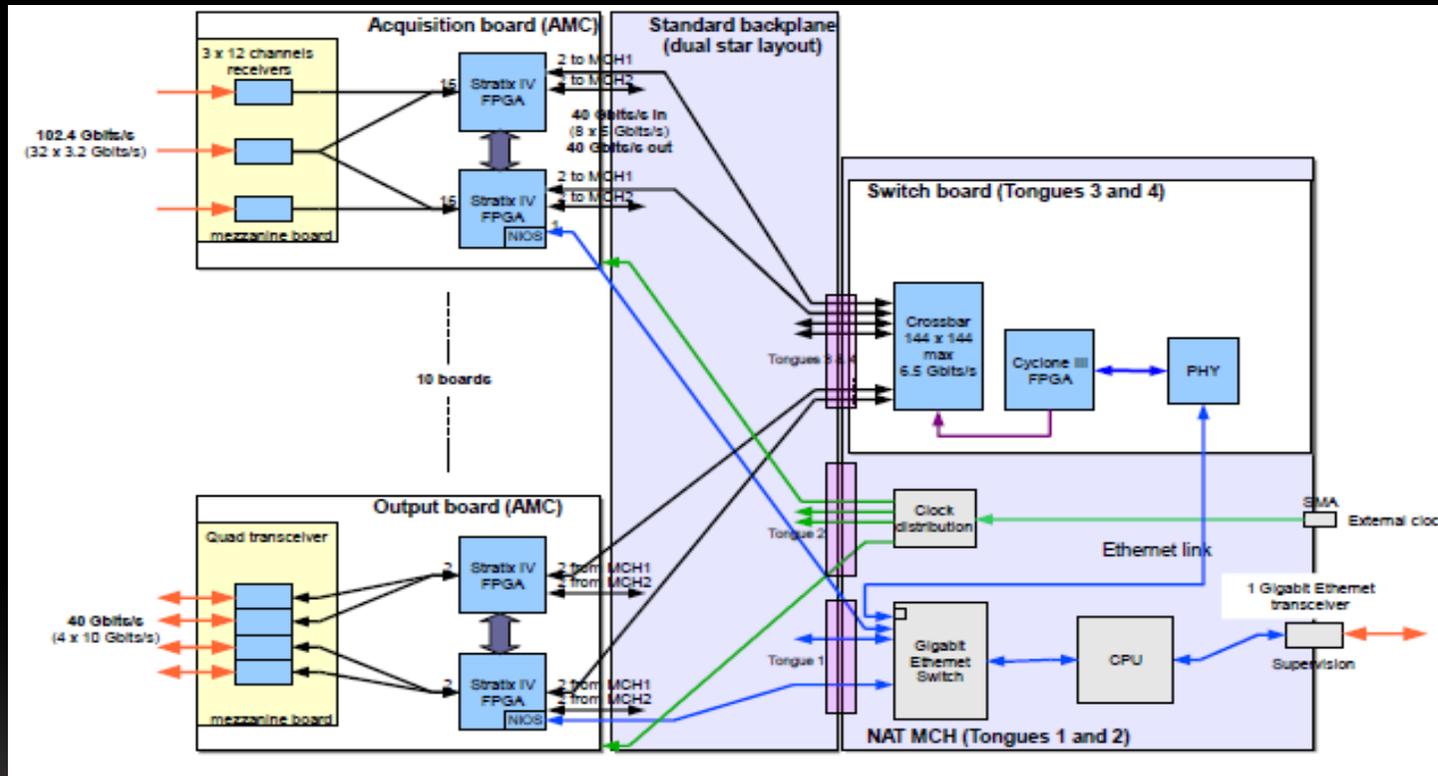
Jean-Francois Genat, Fast Timing Workshop, Lyon, Oct 15th 2008

00\$)
Hosp



Le Contrôle du traitement

Choix # 6: Utilisation d'une technologie de bus différente du VME (microTCA) → collaboration étroite avec CPPM



Configuration en cours d'étude: acquisition boards (AMC) sur lesquelles se plugge des mezzanine boards pour recevoir les récepteurs des canaux (fibres optiques). Les AMC boards sont insérées dans un crate microTCA crate (dual star) et contrôlées par une MCH board

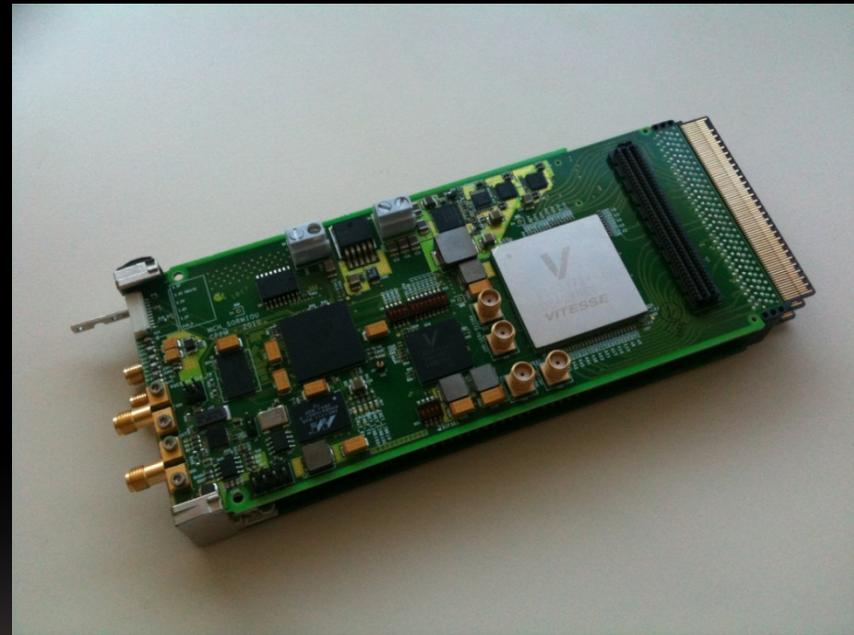
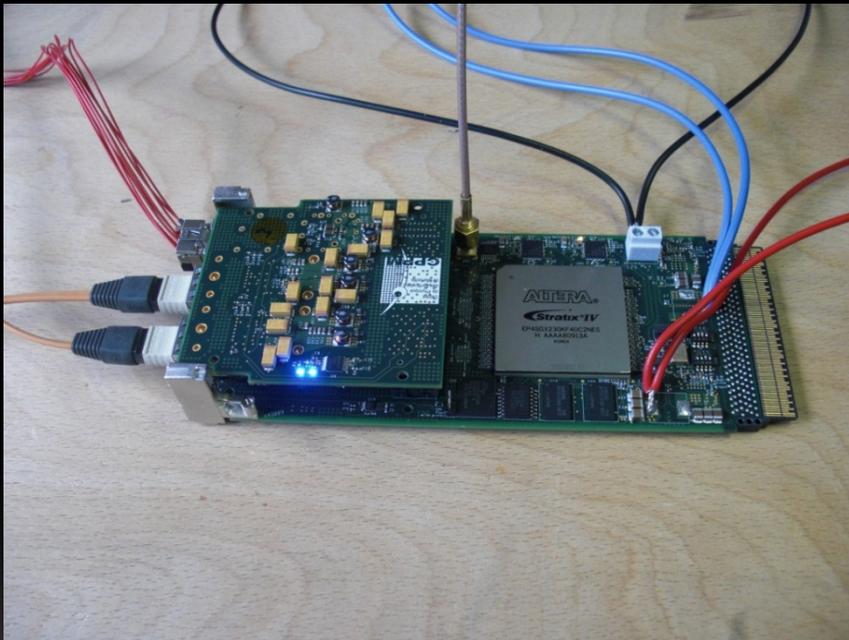


Le Contrôle du traitement

Une jeu de cartes prototypes boards AMC et MCH ont été construites et testées au CPPM pour le LPC

→ À coupler avec les cartes ASM

→ Calcul des coïncidences finales dans microTCA



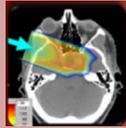
Cartes prototypes AMC et MCH capable d'accepter la grande quantité de données issues des cartes ASM

→ MicroTCA va devenir la norme dans les labos de l'IN2P3

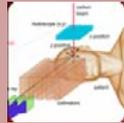
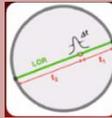


Sommaire

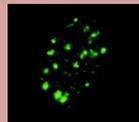
1. Le contexte: le Cancer



2. Les bases de l'hadronthérapie



3. Le Contrôle du traitement



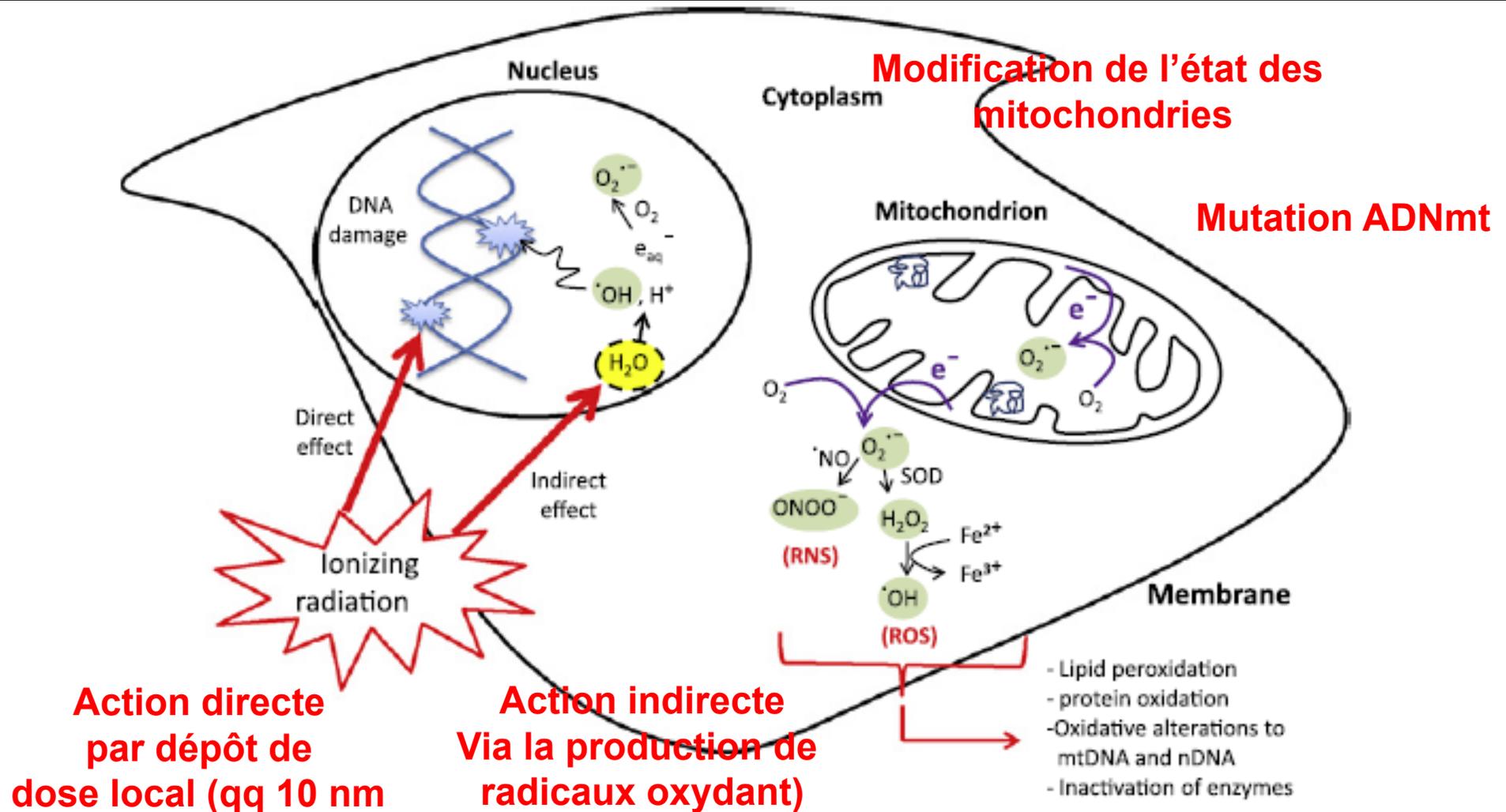
4. Radiobiologie associée



5. Etudes avec PAVIRMA

Modèle physique pour la radiobiologie

Effets des Irradiations

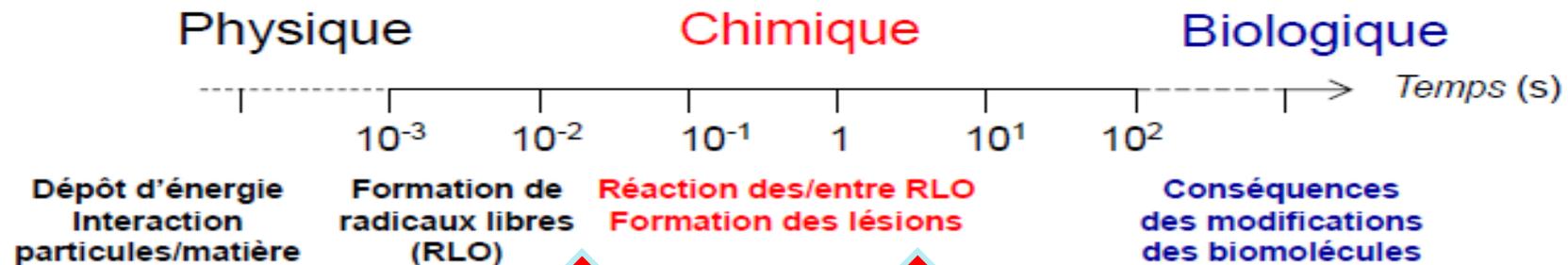


Modèle physique pour la radiobiologie

Irradiation de cellule pour comprendre les mécanismes fondamentaux

Échelle de temps des effets radiobiologiques

3 étapes :



↑ Geant4DNA
Thèse Z Francis 2006 (S Incerti CENBG)

↑ Geant4DNA + Chimie ou LQD+CHEM

↑ Observables biologiques

Mise au point d'outils de simulation adaptée au niveau microscopique (cellule)

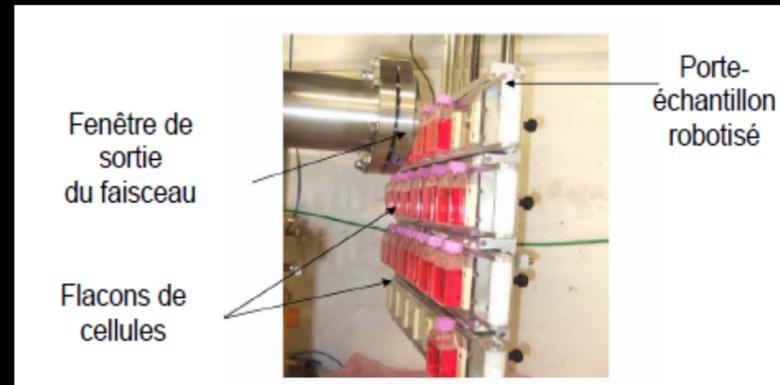
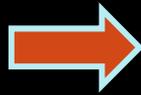


Modèle physique pour la radiobiologie

Travail complémentaire de celui des biologistes → coopération étroite

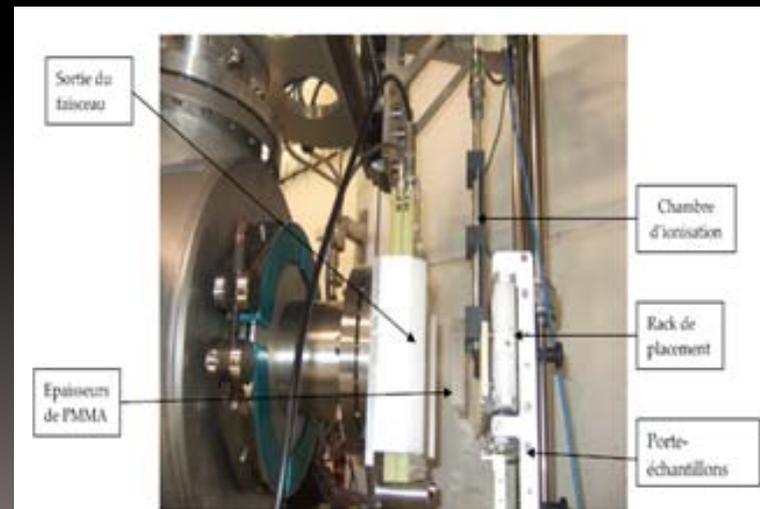
1° Dosimétrie (mesure des doses délivrées lors des irradiations au GANIL)

Ligne d'irradiation
GANIL D1



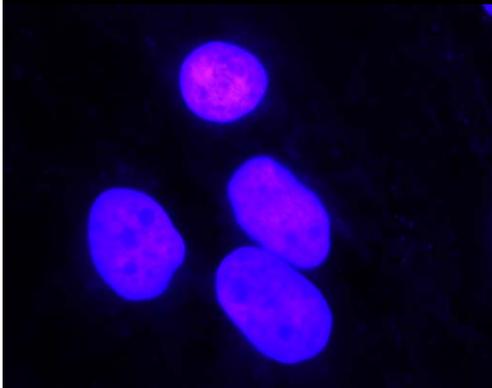
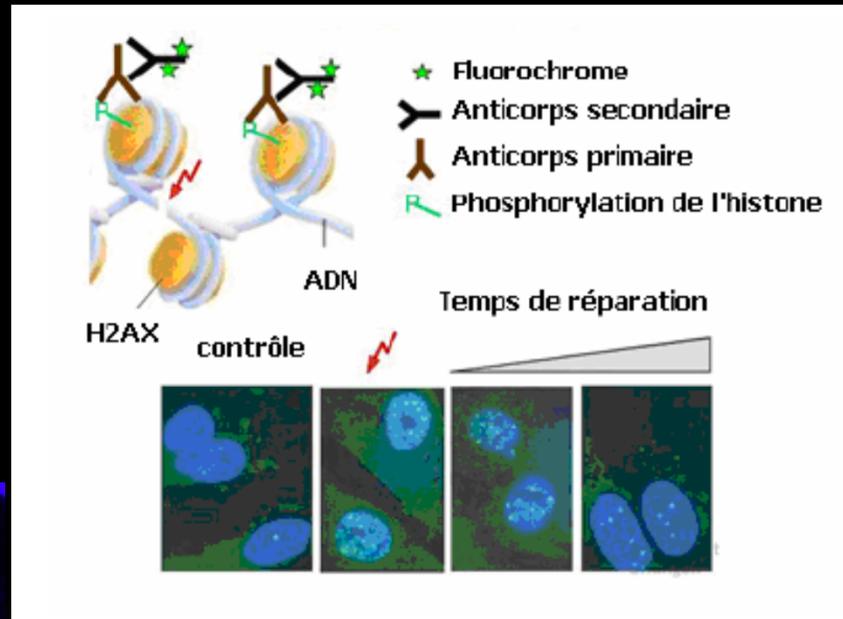
2° Modification système d'irradiation GANIL

RBE fonction du LET
→ dégradeur faisceau incident
pour gamme de LET

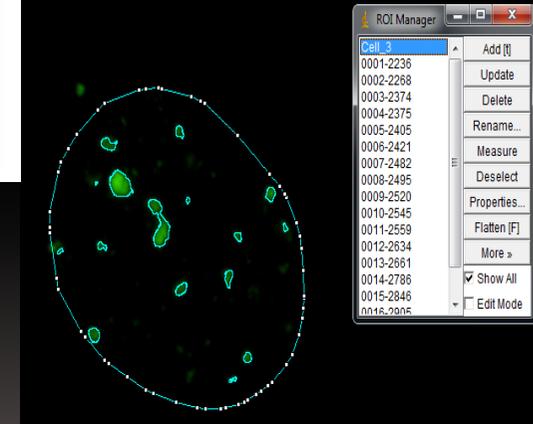


Modèle physique pour la radiobiologie

- Utilisation de marqueurs fluorescents pour les observables biologiques
- foci histone H2AX marqueur des cassures double brin de l'ADN nucléaire



Cellules fibroblastes irradiées en X à l'ESRF (2 Gy) en imagerie par fluorescence



Noyaux marqués au DAPI à gauche
Foci H2AX marquant les DSB à droite



Modèle physique pour la radiobiologie

→ Mise en place d'un serveur d'image utilisant OMERO

→ Programme d'analyse automatique d'images de microscope confocal :

- Reconnaissance de forme
- Détermination des foci et de leur topologie
- Réparation des DSB (évolution des foci dans le temps)

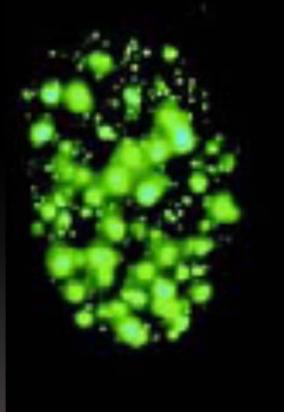


Image brute

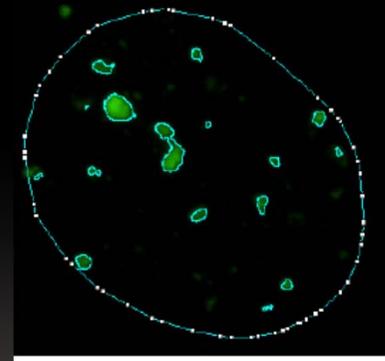


Image analysée avec
identification des foci

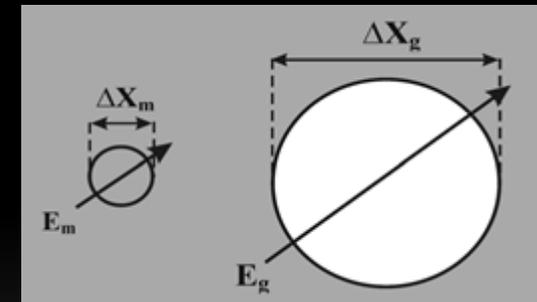
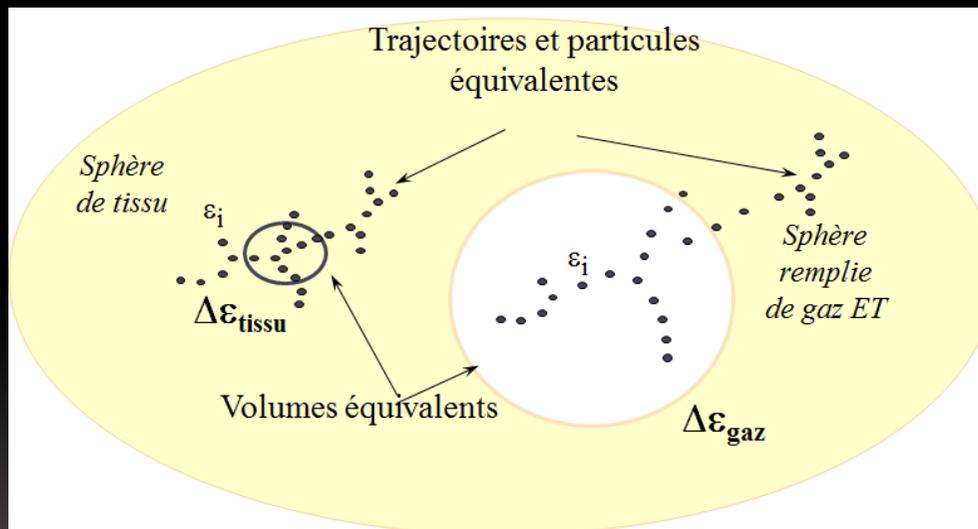


Modèle physique pour la radiobiologie

Mesures de la dose à l'échelle microdosimétrique voir nanoscopique



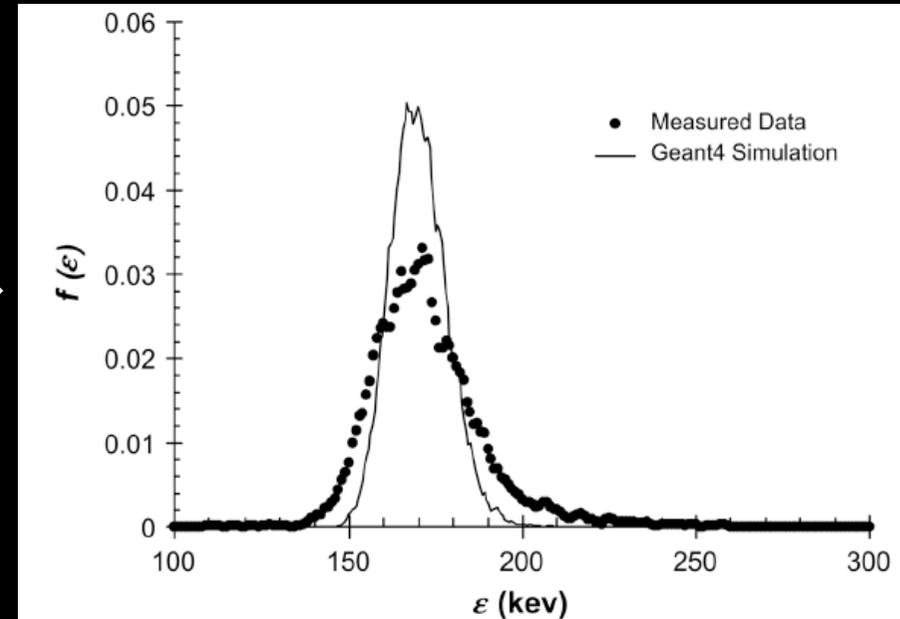
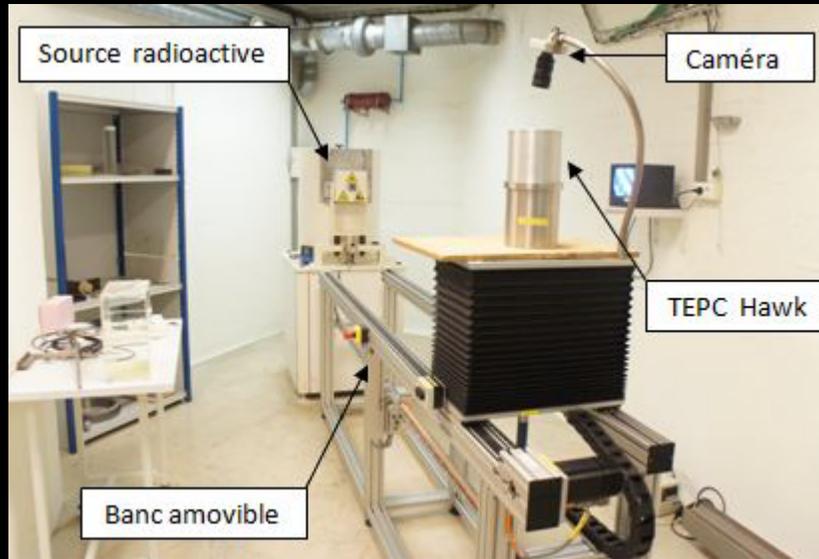
Utilisation de détecteur particulier TEPC : Tissu Equivalent Proportionnel Chamber



On simule le dépôt d'énergie dans un volume microscopique de densité 1 par un volume plus grand de densité inférieure



Modèle physique pour la radiobiologie



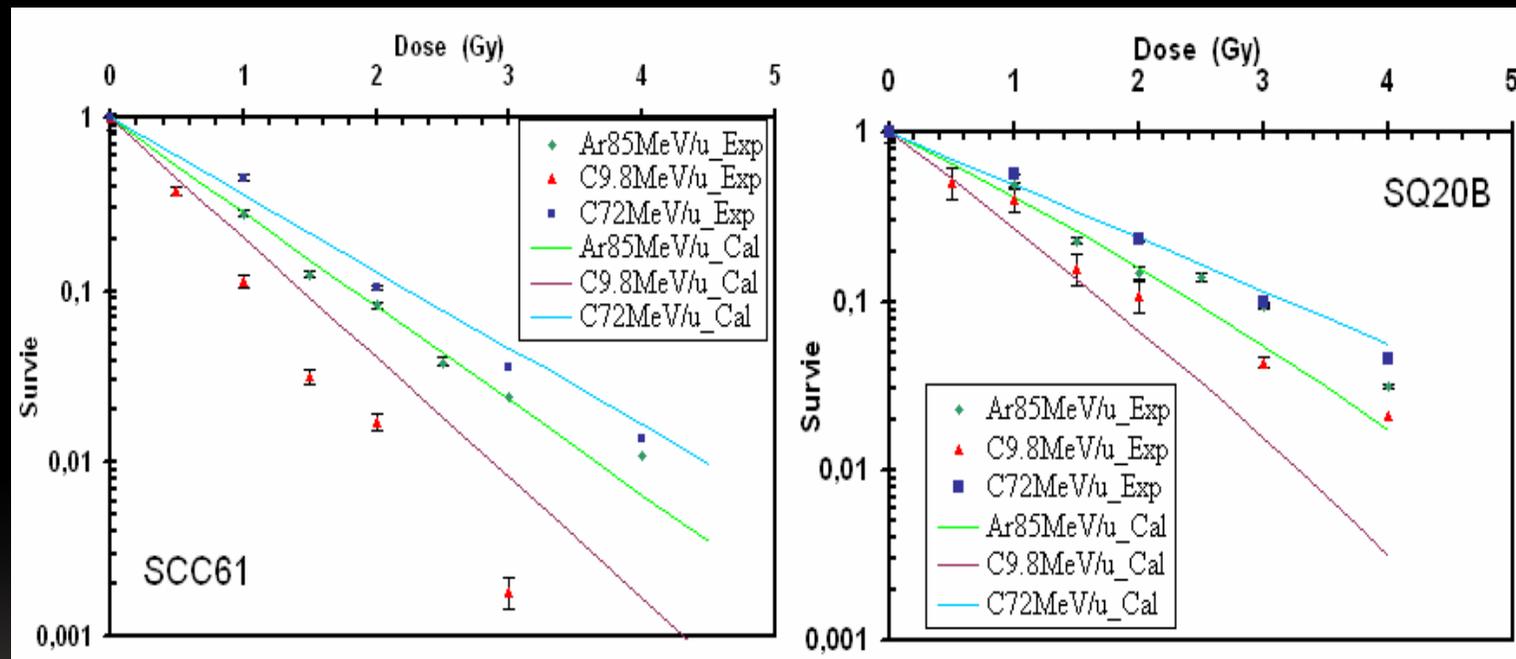
**Mesure de spectres d'énergie
spécifique à l'IRSN**

Modélisation par Geant4DNA



Modèle physique pour la radiobiologie

Mise au point d'un modèle microdosimétrique cinétique (MKM) pour l'interprétation d'irradiations cellulaires dans le cadre de l'hadronthérapie
Thèse Djamel Dabli 2010



- Interprétation courbe de survie cellules tumorales humaines de différentes radiosensibilités (SQ20B et SCC61) après irradiation au GANIL
- Compréhension des différences de radiosensibilité de souche cellulaire humaine différente



Modèle physique pour la radiobiologie

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL EVALUATION OF THE LOCAL EFFECT MODEL



BEUVE M (a), DABLI D (b), DAUVERGNE D (a), MONTAROU G (b), RODRIGUEZ-LAFRASSE C (c), TESTA E (a)

(a) : IPNL, LIRIS, IN2P3/CNRS, Université Lyon1, Université de Lyon, Villeurbanne, France; (b) : Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont-Ferrand, IN2P3/CNRS Clermont Université, France; (c) : Laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, EA3736, Faculté de Médecine Lyon-Sud, Université Lyon 1, Université de Lyon, Oullins, France.



Abstract : The Local Effect Model (LEM) is a track-structure model, which is to be used to plan tumour treatments by hadrontherapy with carbon ions. To this aim, the LEM [1] assumes that cell-killing is induced by the generation of local lethal events. Based on the concept of local dose, the LEM allows one to calculate cell survival to any ionizing radiation simply from the determination of the cell survival to X-ray irradiation and from the size of the cell nucleus.

By comparing the predictions of the LEM to experimental data [2], we observed however that not only measurements for X-ray irradiations but also measurements for a beam of high-LET ions were required to fit LEM parameters. On a theoretical point of view, we pointed out some confusions and a mixing in the use of microscopic and macroscopic quantities [3]. We also showed that any pure local effect theory should only predict a linear behaviour in cell-survival curves. We concluded that the quadratic terms predicted by the LEM are due to artefacts stemming from an improper use of expected quantities (the local dose). Considering stochastic effects and non-local (non-targeted?) effects may help to improve such models.

[1] M. Scholz, A.M. Kallers, W. Kraft-Weyand, and G. Kraft, "Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy: the model and its approximation," *Radiat. Environ. Biophys.*, 38:53-60, 1997.
 [2] M. Beuve, G. Alphonse, M. Maslouf, A. Collaux, P. Battiston-Montagne, P. Jalade, E. Balzarot, A. Demeyer, M. Bajard, C. Rodriguez-Lafrasse, "Parametrisation and Local Effect Model predictions for head and neck squamous carcinoma cells exposed to High Linear Energy Transfer ions," *International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics* 71(2):632-642, 2008.
 [3] M. Beuve "Formalization and theoretical analysis of the Local Effect Model" *Radiat. Res.* Volume 172, Issue 3 (September 2009)

Goal and Outline

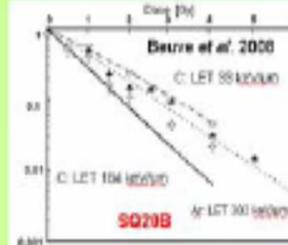
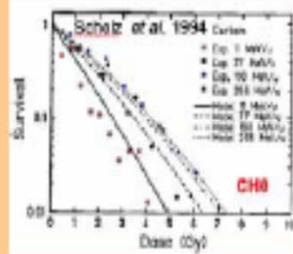
Goal

- To perform a detail analysis of the Local Effect Model

Outline

- Principles of the LEM
- Difficulties / Questions
- Monte Carlo simulation of the local dose
- Results
- Summary

Needs for improvements



- Difficulties
 - To get very accurate results for both Low-LET and High-LET
 - To reproduce the shoulders
- => New versions
 - LEM II and LEM III

Local dose calculation

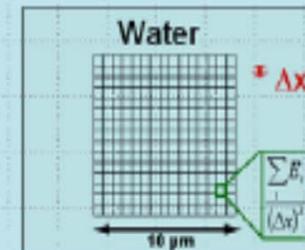
Local dose calculation ...

...with a full Monte-Carlo Simulation (Gervais et al. 2006)

=> Spatial distribution of :

- Ionized molecules
- Excited molecules => Energy deposition
- Low-energy electrons

Uniform irradiation



Cube size

LEM

$\Delta x = 10 \text{ nm}$

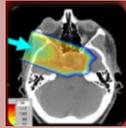
- The lineal energy, y : $y = \frac{E}{l}$

Method 2: used at GSI experiments, cells are placed in Petri dishes (area 9.4 cm²) at the same concentration. the radiosensitive cells (SCC61) results are more sensible to the irradiation procedure than the radiosensitive cells (SQ20B)

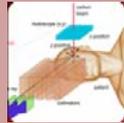
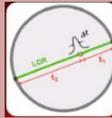
More details can be found in : M. Beuve et al (2008) [3]

Sommaire

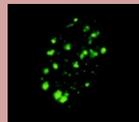
1. Le contexte: le Cancer



2. Les bases de l'hadronthérapie



3. Le Contrôle du traitement



4. Radiobiologie associée



5. Etudes avec PAVIRMA

Etudes avec PAVIRMA

Statut actuel Plateforme:

- Autorisation ASN
- Mise en place protocole calibration finale
- Mise en place d'un réseau avec Curie, Pasteur, Nantes, Caen et Lyon Sud



Irradiateur X 320 KV Cegelec

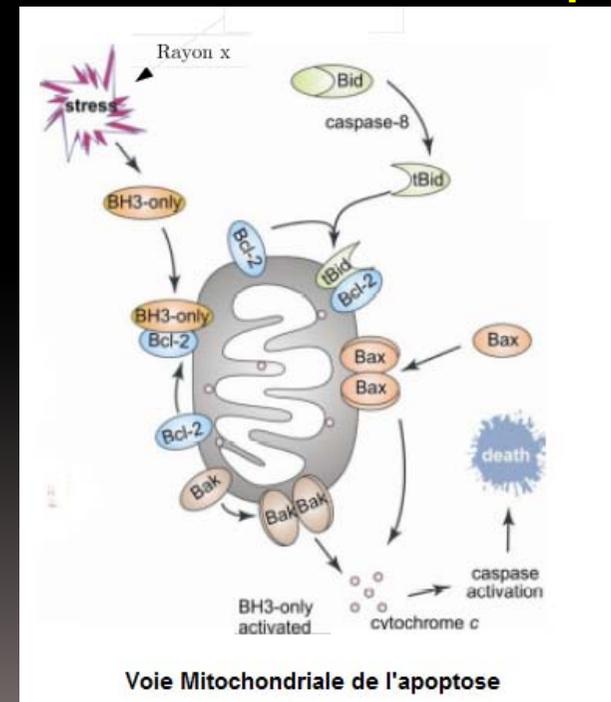


Etudes avec PAVIRMA

Irradiations gamma faibles doses et mécanismes de réparation des génomes nucléaires et mitochondriaux dans des cellules humaines normales et cancéreuses

Les mitochondries occupent une place très importante dans les cellules : outre leur rôle majeur dans la synthèse de l'ATP, elles sont l'un des grands « carrefours » du métabolisme cellulaire et jouent un rôle primordial dans la voie intrinsèque de l'apoptose.

Autre voie majeure de l'apoptose
→ Relachement de cytochrome C
→ Presence d'ADNmt altéré dans les cancers

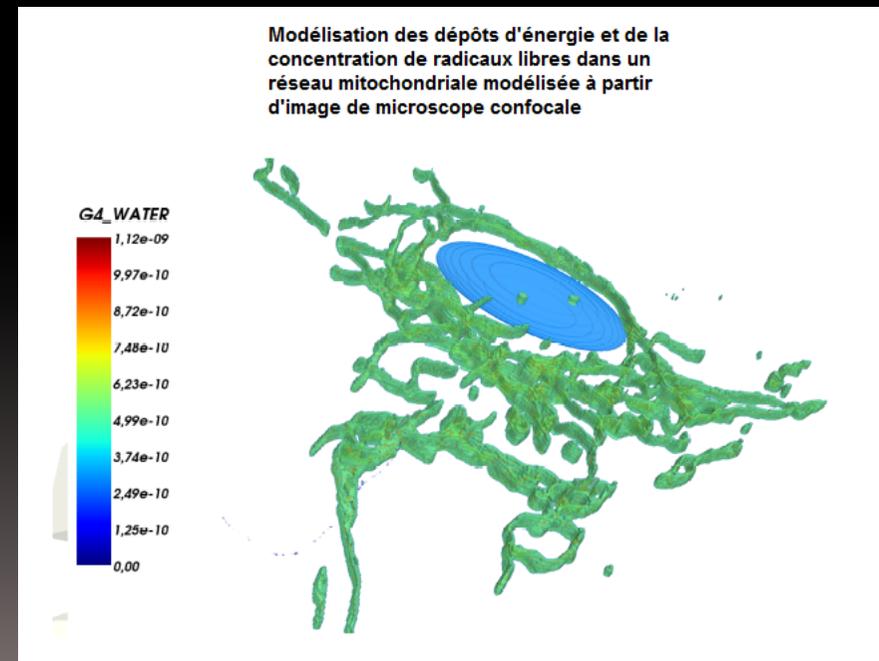


Etudes avec PAVIRMA

Les activités des systèmes de réparation des bases nucléiques altérées seront mesurées dans la matrice mitochondriale hautement purifiée et dans le nucléoplasme de ces cellules par l'utilisation de puces porteuses d'ADN altéré, mises au point par le laboratoire de Lésions des Acides Nucléiques du CEA de Grenoble.

Dans une troisième phase, les mêmes protocoles seront appliqués à des cellules prostatiques normales et cancéreuses, afin de déterminer si des résultats identiques sont retrouvés dans les cellules cancéreuses.

Simulation M Gautier



Merci de votre attention !!!