



*Hadronthérapie  
Physique nucléaire  
et  
projet ARCHADE*

*Jean Colin  
professeur UCBN  
chercheur LPCCAEN UMR 6534*

*Cancer en France : ~ 300 000 nouveaux cas/an  
~ 150 000 radiothérapies photons par an*

➤ *Guérison: 45%*

- *22% chirurgie*
- *9% chirurgie + radiothérapie*
- *9% radiothérapie exclusive*
- *5% chimiothérapie*

➤ *Objectif*

- *Diminuer effets sur les tissus sains*
- *Augmenter efficacité anti-tumorale*

➤ *Radiothérapie*

- *IMRT, Cyberknife, Tomothérapie ..... &*

➤ *Echec: 55%*

- *18% échec local*
- *37% métastases*

➤ *Moyens*

- *Balistique*
- *Efficacité biologique*

*Hadronthérapie*

# *Les rayonnements ionisants*

## *Les particules neutres*

*Photons X de 30 keV à 150 keV  
utilisés en imagerie médicale*

*Photons X de 15 à 30 MeV  
utilisés en radiothérapie*

*(Photons visibles 1,5 à 3 eV)*

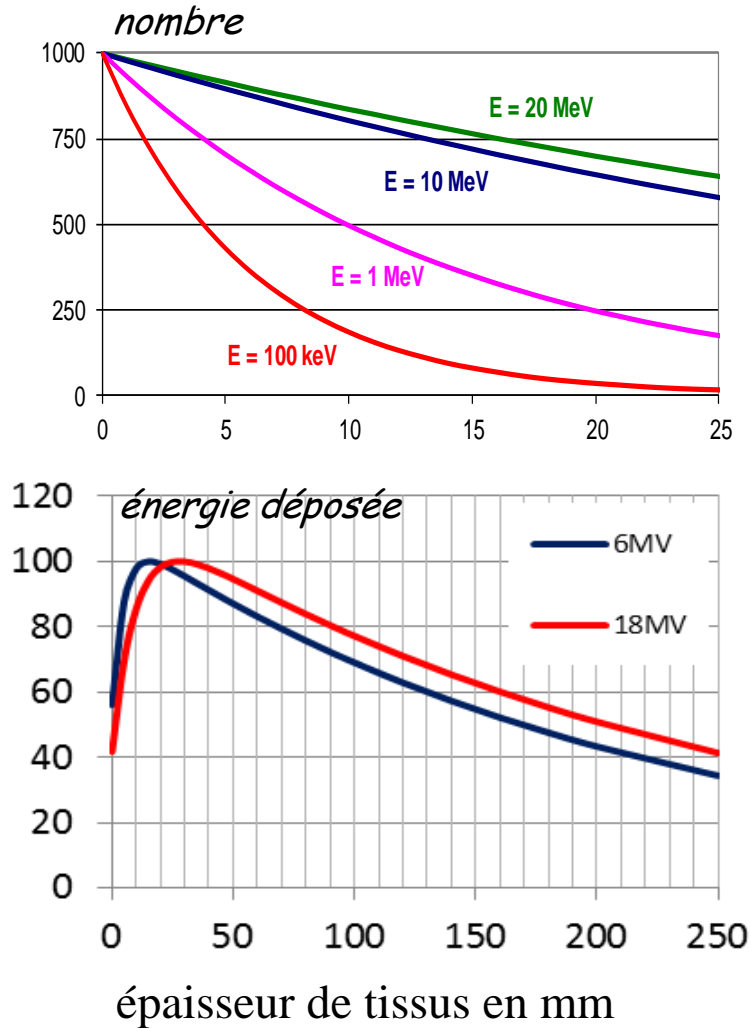
## *Les particules chargées*

*Protons de 90 MeV à 290 MeV  
utilisés en protonthérapie*

*Les ions carbone de 50 à 400  
A.MeV utilisés en carbone-  
thérapie*

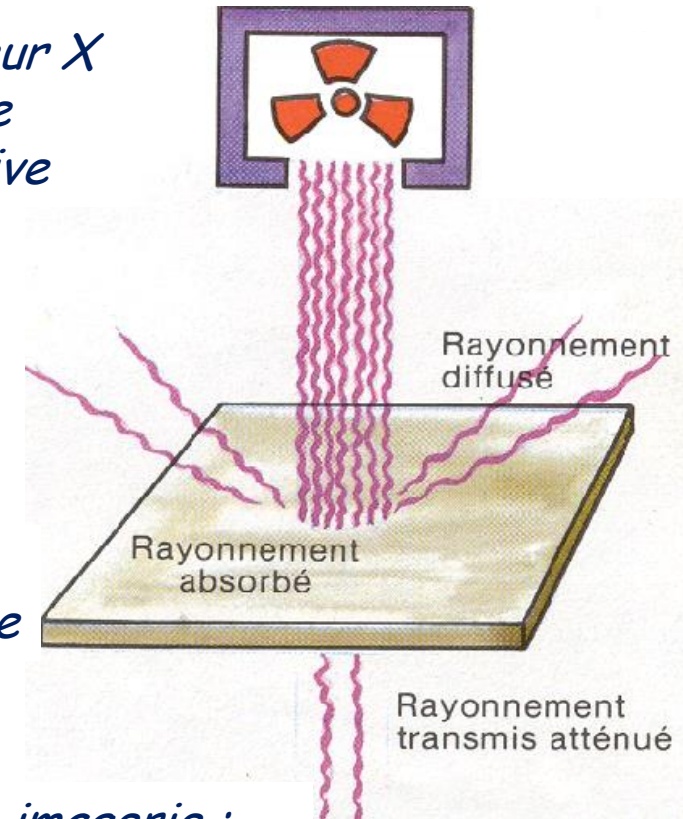
*(hadronthérapie :  
hadrons : composés de quarks)*

# Interaction des photons avec la matière



*générateur X  
ou source  
radioactive*

*thérapie :  
radiothérapie*



*imagerie :  
radiographie*

# *rayonnement transmis et radiographie*

*Scanographe dédié  
en radiothérapie externe*

*Permet de reconstituer le patient en 3D de manière virtuelle  
et de réaliser des clichés de référence reconstruits*



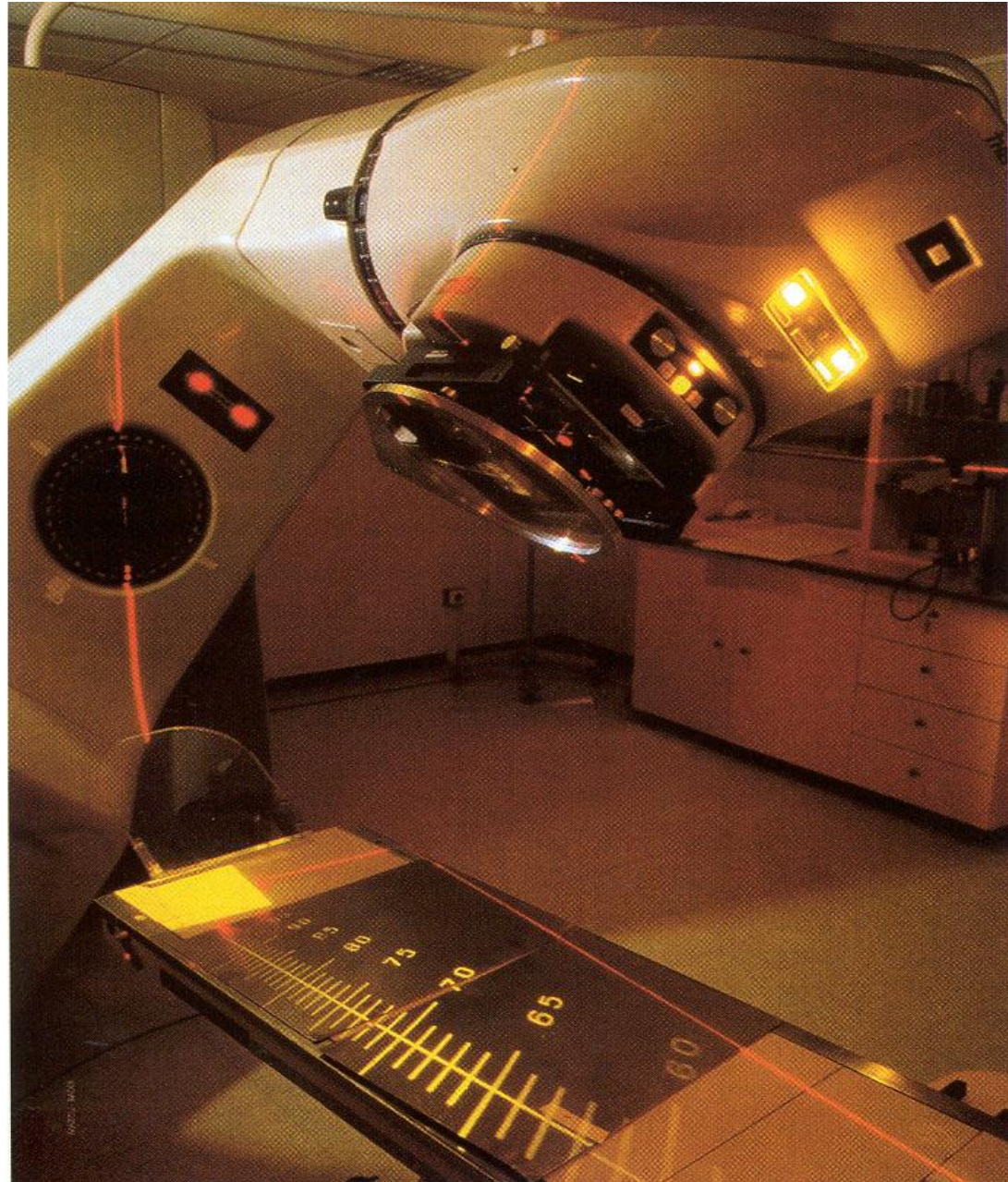
*énergies  
typiques  
100 keV*





**rayonnement  
absorbé  
et  
radiothérapie  
externe**

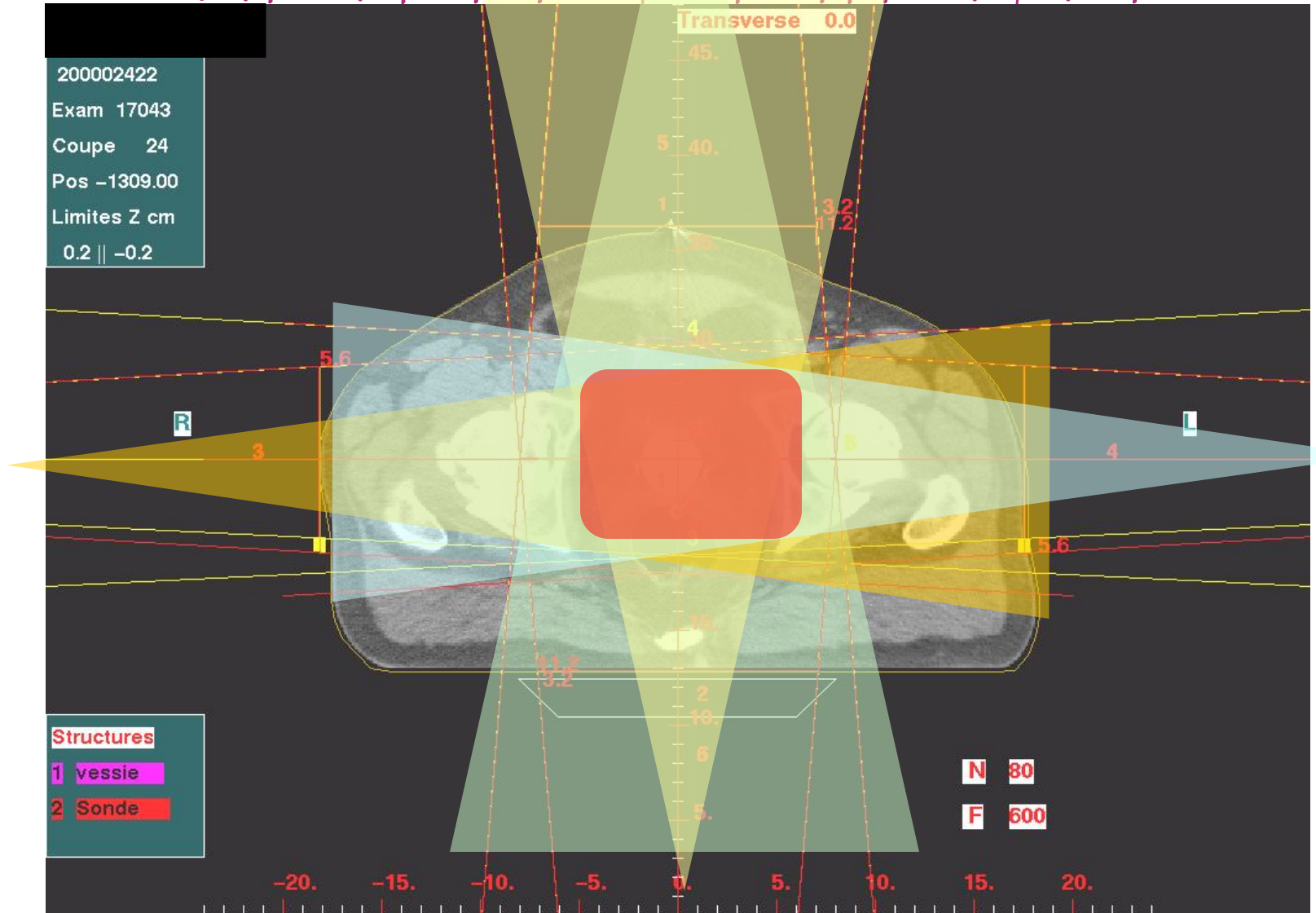
**Énergies des rayons X  
jusqu'à 30 MeV**



**appareil de radiothérapie (tête isocentrique)**

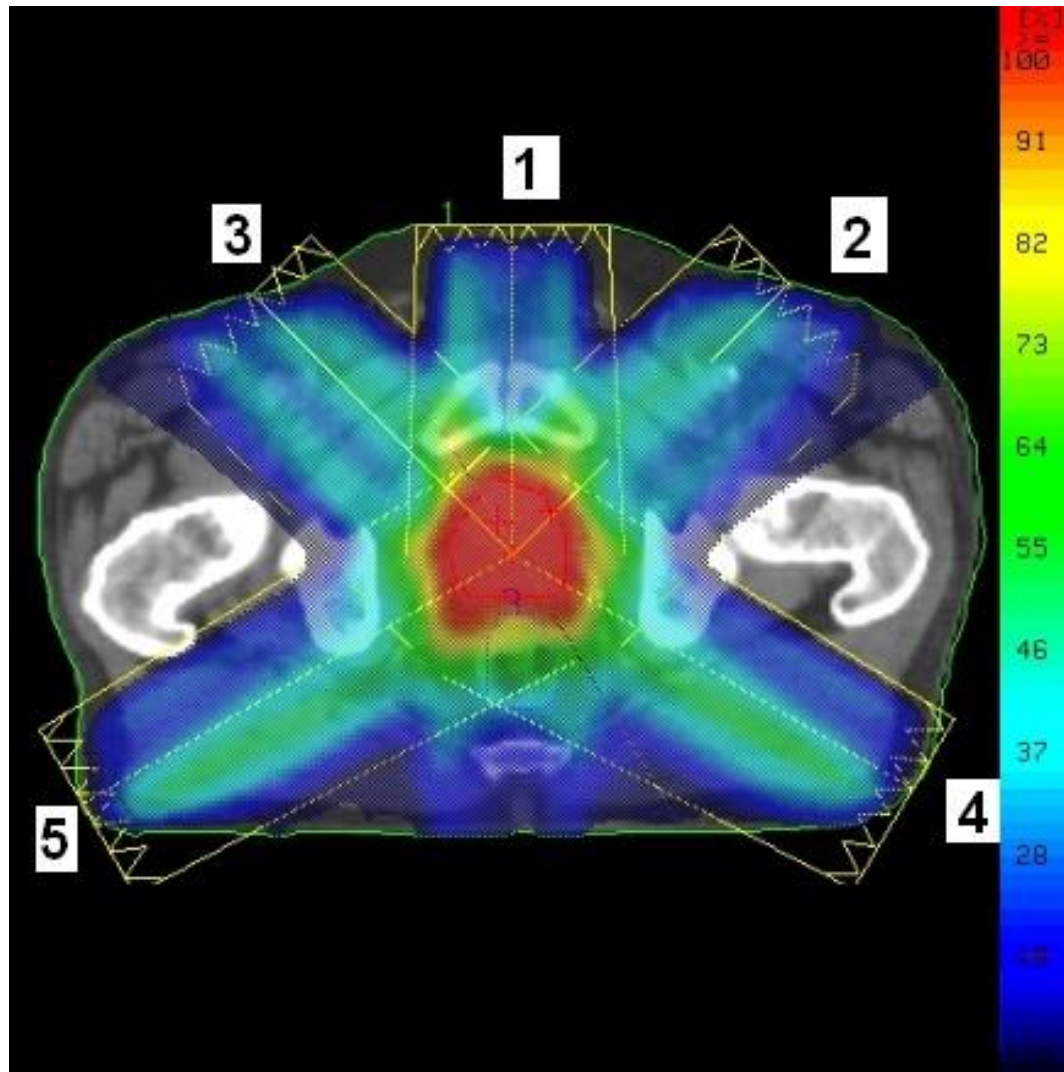
# RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

## Détermination de la balistique d'irradiation générateur X





## Comment améliorer la balistique ?



*IMRT : Plan de traitement d'un cancer de la prostate, avec cinq incidences faisceau modulées en intensité, en radiothérapie de photons. [www.varian.com](http://www.varian.com)*



# *Comment améliorer la balistique ?*



*Tomothérapie*

*CyberKnife*



*Traitement radiothérapie  
plateforme CRLCC François Baclesse radiothérapie guidée par l'image*

# Exemple de planification de traitement (TPS) de tomothérapie

**Prescription**

Del. to Vol: For PTV 2 95.0 % will receive **47.5 Gy**

Field Width: 25.0 cm -- ( jaws (11.0, 11.0) ) Pitch: 0.300 Dose Calc Grid: Normal Batch Invariant

**Tumor Constraints**

Name	Display	Color	Blocked	Use?	Importance	Max Dose [Gy]	Max Dose Pt	DVH Vol [%]	DVH Dose [Gy]	Min Dose [Gy]	Min Dose Pt
PTV 2	<input checked="" type="checkbox"/>	Red	None	<input checked="" type="checkbox"/>	20	47.5	20	95.0	47.5	12.5	1
PTV 1	<input checked="" type="checkbox"/>	Red	None	<input checked="" type="checkbox"/>	10	40.0	40	95.0	40.0	40.0	1.0

**Sensitive Structure Constraints**

Name	Display	Color	Blocked	Use?	Importance	Max Dose [Gy]	Max Dose Pt	DVH Vol [%]	DVH Dose [Gy]	DVH Pt. Pen.
Parotid	<input type="checkbox"/>	Purple	None	<input type="checkbox"/>						
GTV	<input type="checkbox"/>	Green	None	<input type="checkbox"/>						
Muscle	<input type="checkbox"/>	Red	None	<input type="checkbox"/>						
Parotid 0	<input checked="" type="checkbox"/>	Blue	None	<input checked="" type="checkbox"/>	3	47.5	1	15.0	25.0	14

**Dose Display**

Isodose

49  
47.5  
45  
30  
10

**Density Image Viewer**

Density Image

**Optimize**

Mode: Gradient

Modulation Factor: 3.000

Initiate Full Dose after 20 iterations.

Start  
Pause  
Resume  
Get Full Dose  
Cancel

**Dose-Volume Histogram - Cumulative Mode Relative**

Relative Volume (% Normalized)

Dose (Gy)

Vol Min: 0.0 Gy Min: 0.0 Gy Max: 55.0

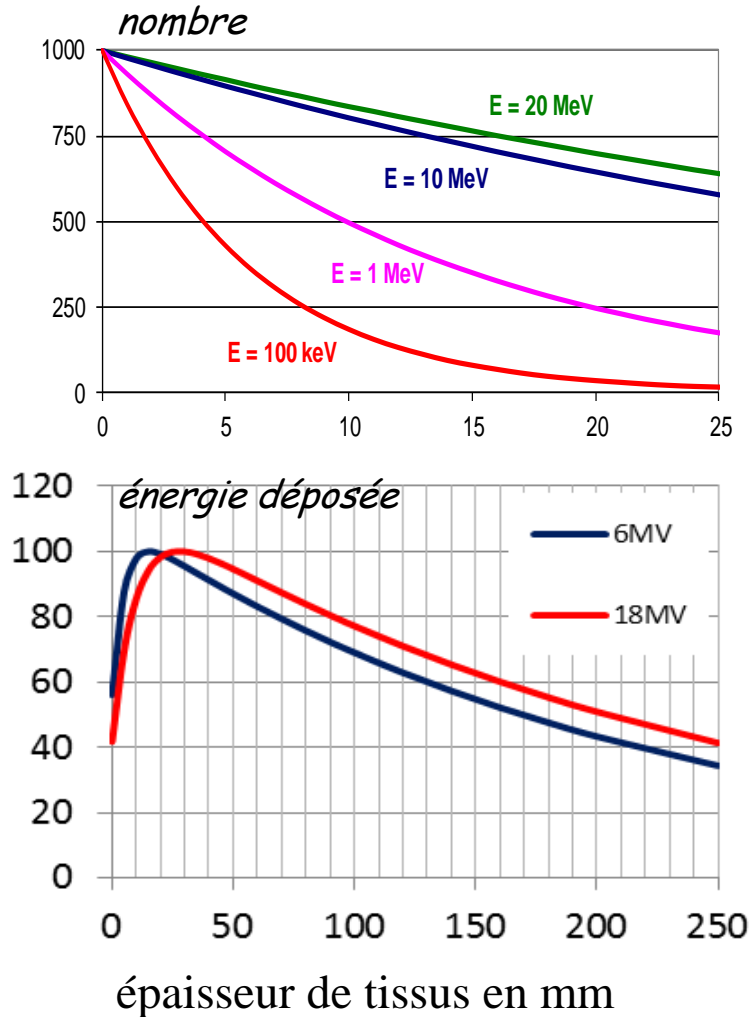
**Patient Images**

HFS  
32  
HFS  
101  
HFS  
129

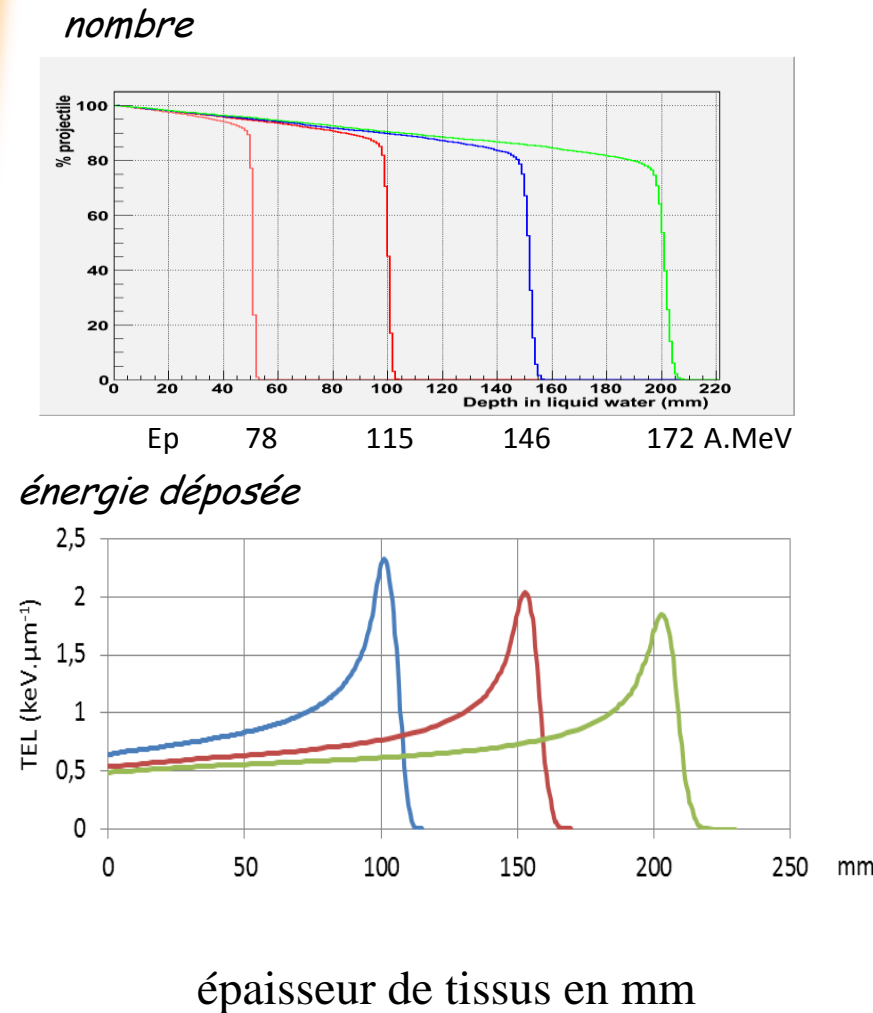
Monday, May 21, 2007 15:44:06

# Comment améliorer la balistique ?

## Les photons



## Les protons

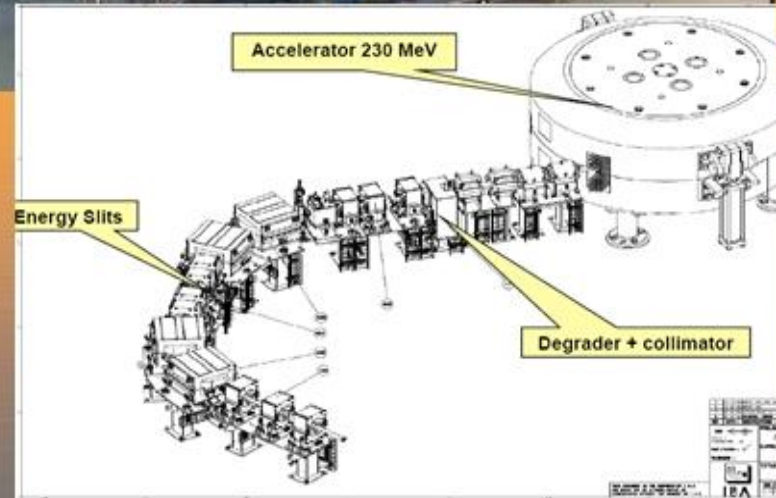




# Protonthérapie

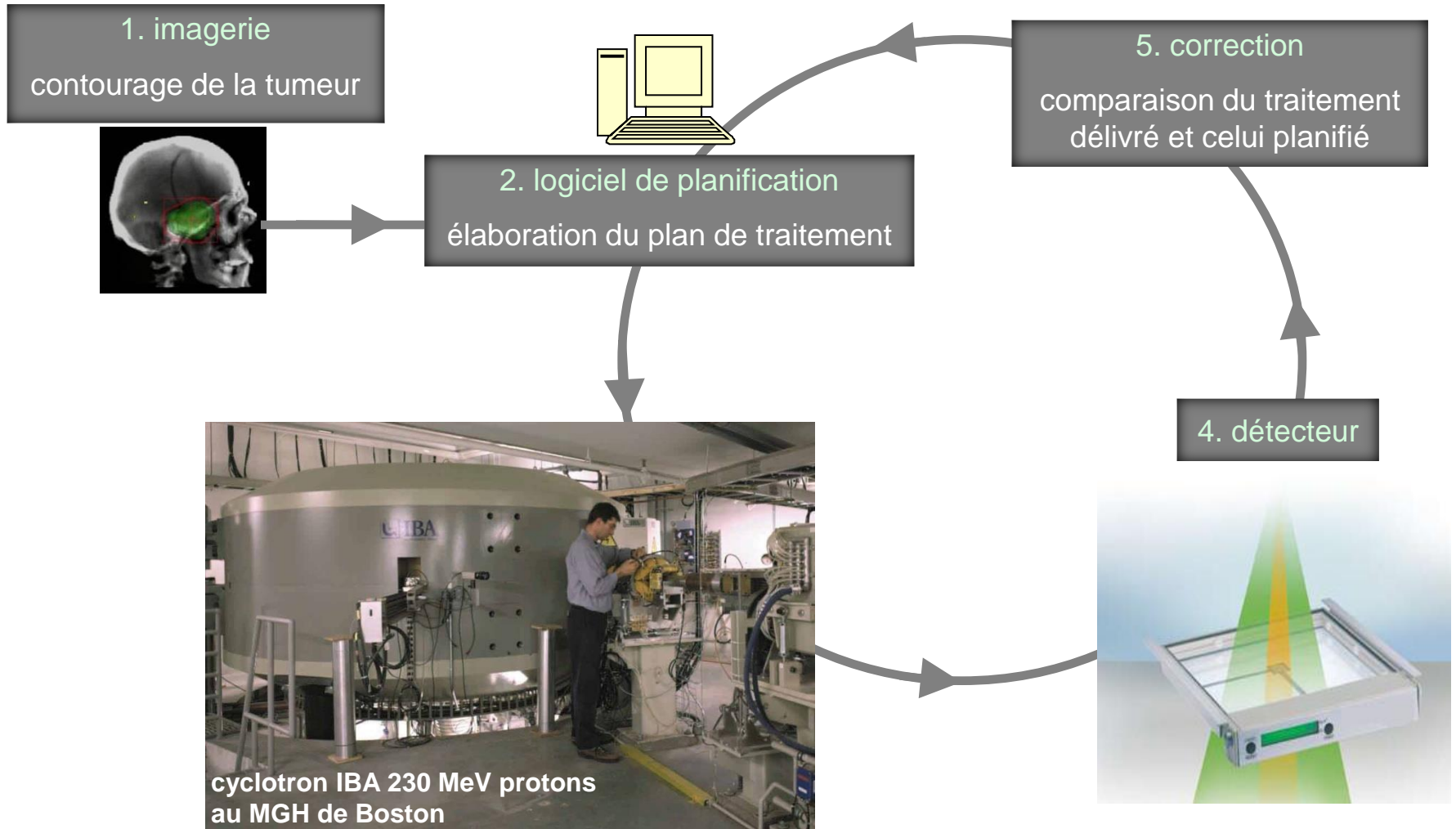


IBA





# Déroulement d'un traitement de protonthérapie



z start (mm)

z stop (mm)

N beams

generate basis

X filed size (mm)

Y filed size (mm)

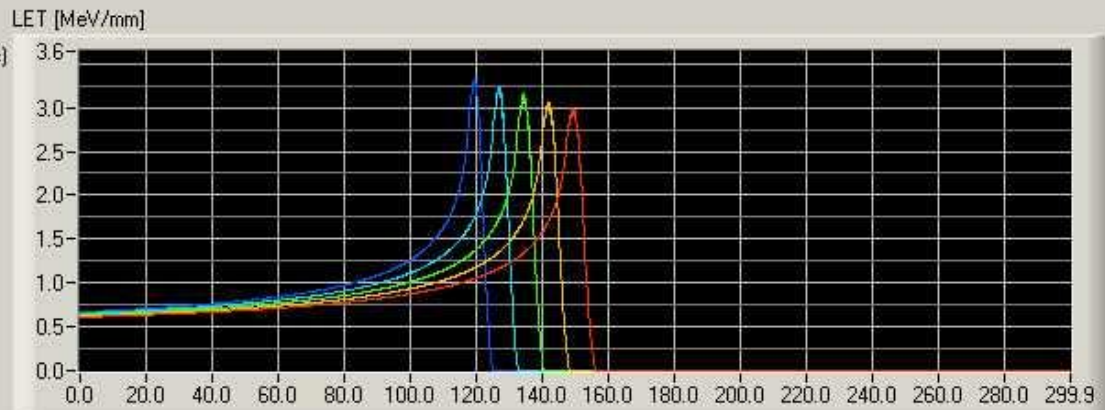
field surface (cm<sup>2</sup>)

field volume (cm<sup>3</sup>)

energy tuning duration (s)

tot tuning duration (s)

particle

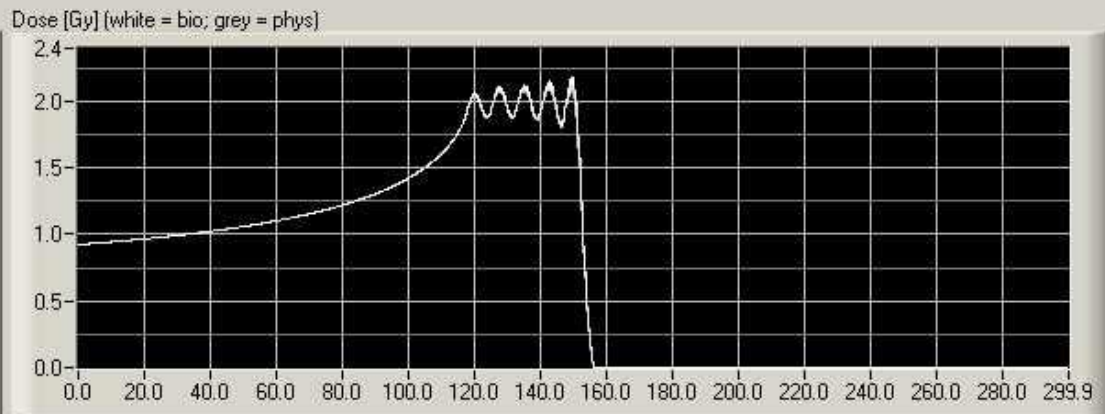
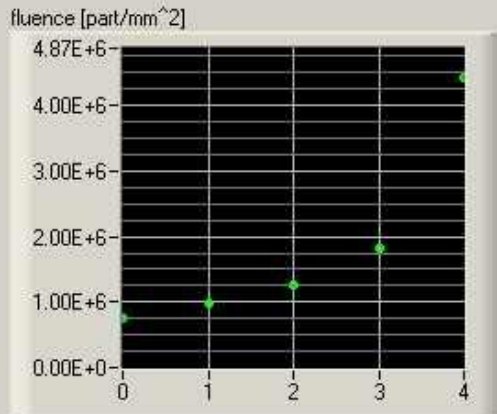


required dose (Gy)

compute SOBPs

standard deviation (%)

display RBE model



beam spot size (mm)

beam spot step (mm)

number of spots

step & shoot

scanning bandwidth (Hz)

scanning resolution (mm)

step OFF duration (ms)

total step OFF duration (s)

1 spot ON duration (ms)

max. beam intensity (pA)

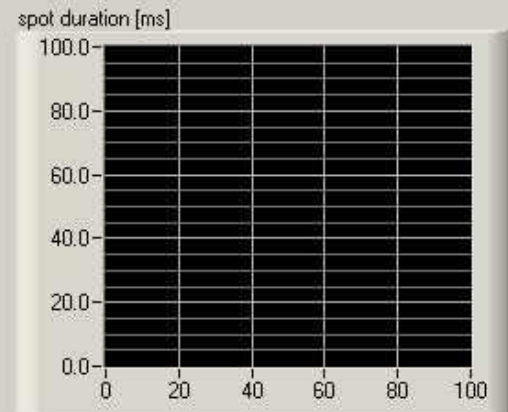
total beam ON duration (s)

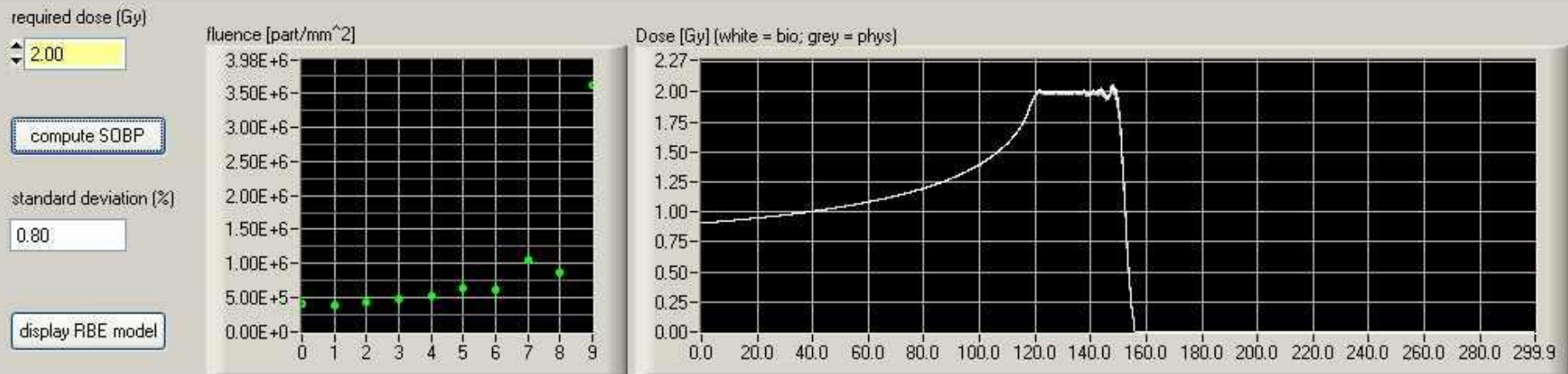
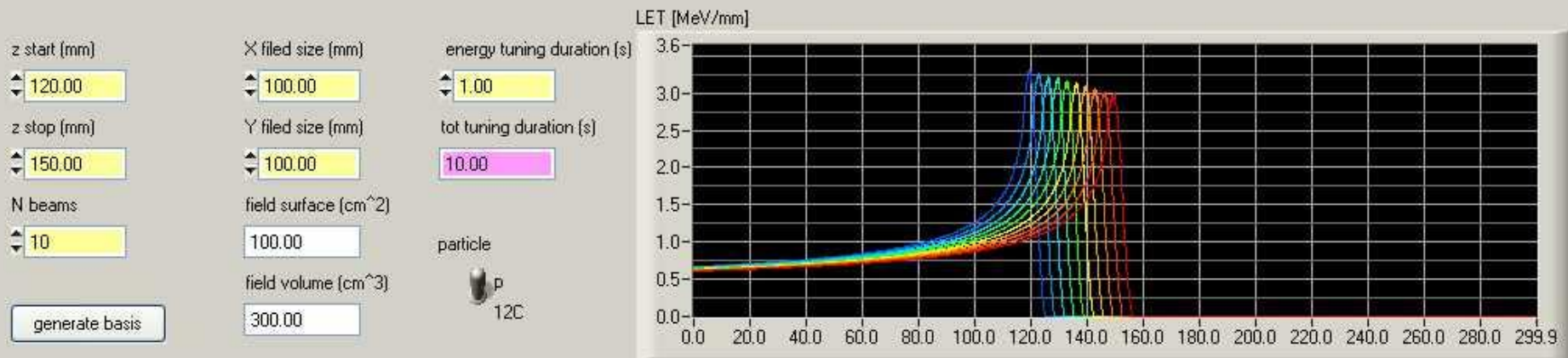
max. beam intensity (pA)

max. beam axis fluence rate (part/mm<sup>2</sup>.s)

max. dose rate at beam entry (Gy/s)

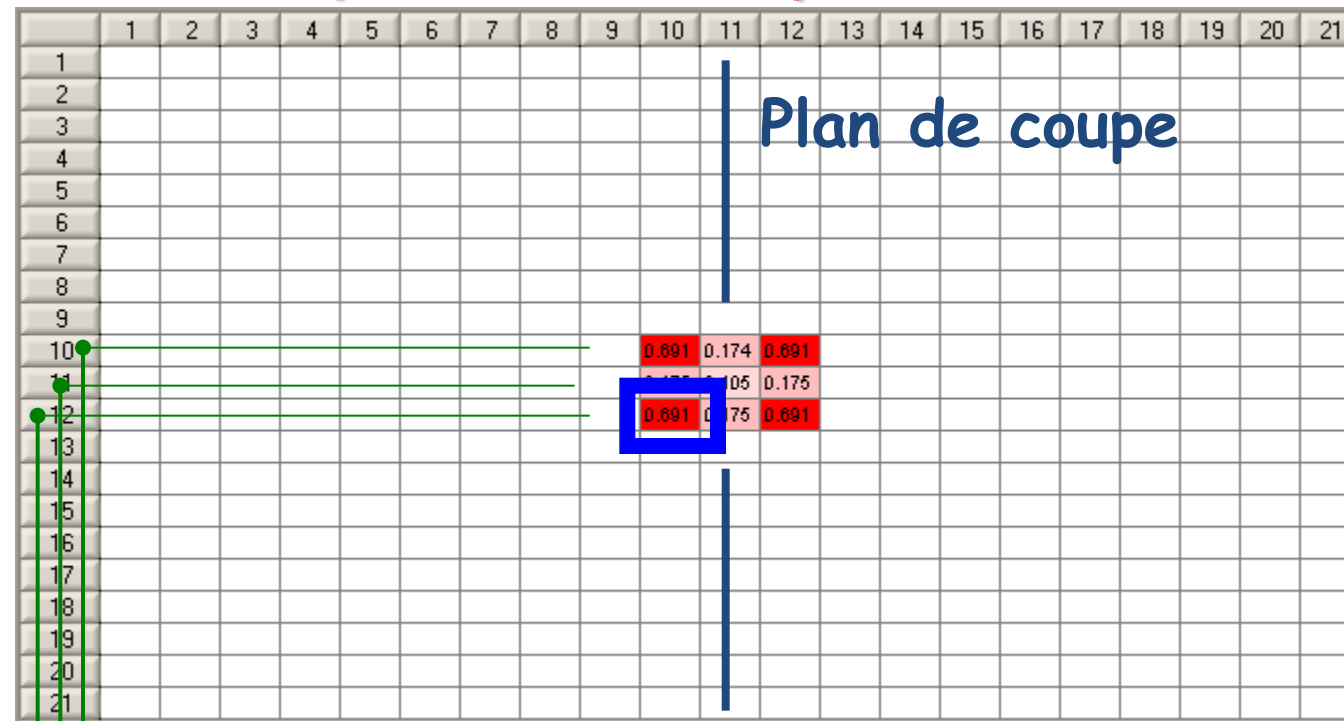
total beam ON duration (s)



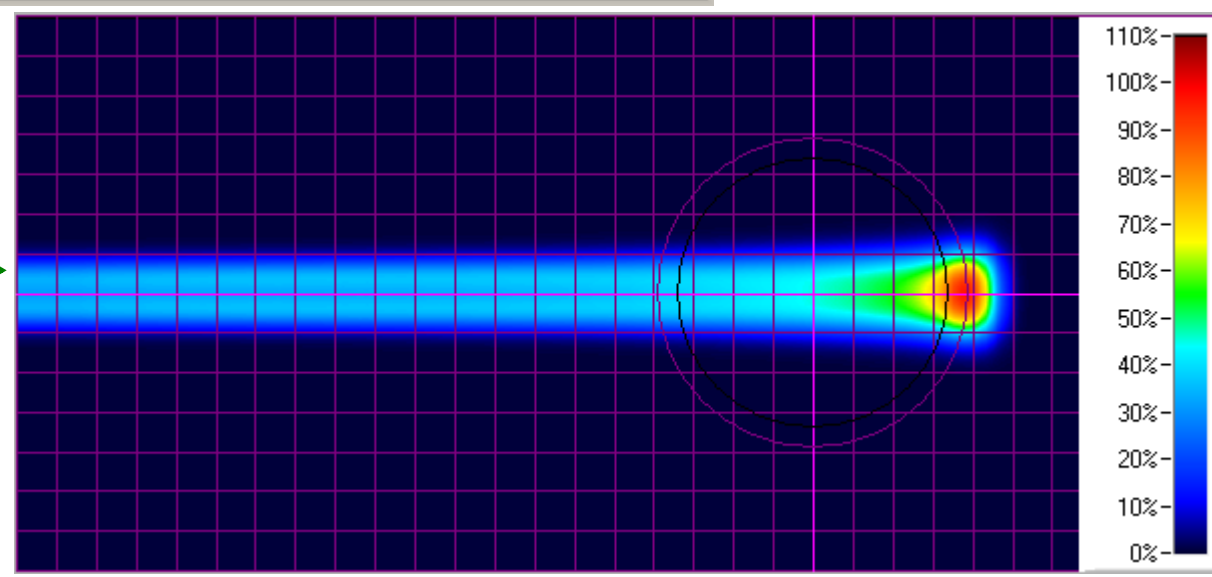
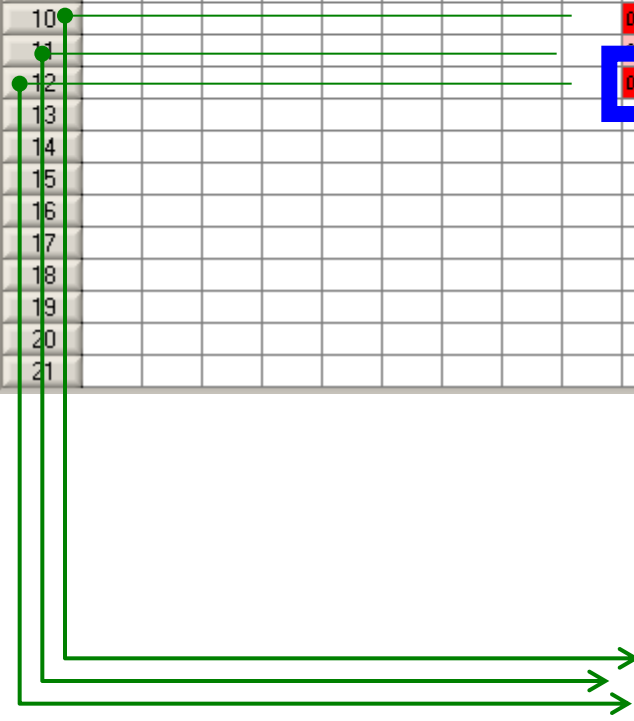


- Pour traiter la tumeur sur toute son épaisseur il faut faire varier l'énergie du faisceau
- Le nombre de faisceaux dépend de l'épaisseur à traiter et est à l'origine des variations de la dose au niveau du pic étalé (SOBP)

# Traitement par faisceaux balayés



Irradiation  
du plan distal

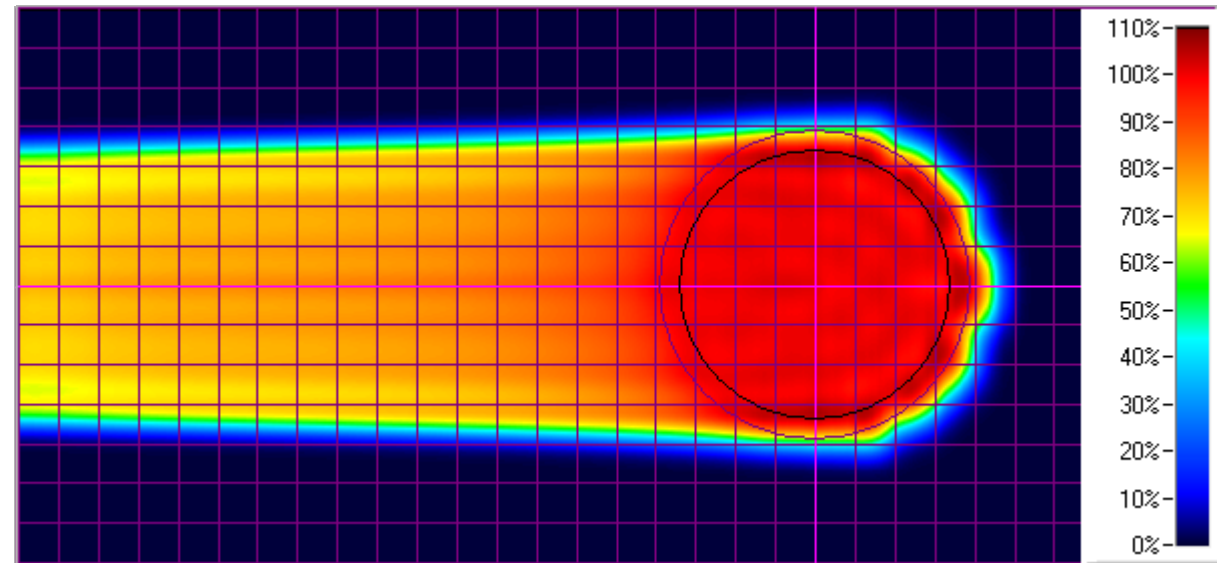




# Traitement par faisceaux balayés

Irradiation  
du volume  
complet

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1																					
2																					
3																					
4																					
5																					
6																					
7																					
8																					
9																					
10										0.044	0.024	0.044									
11										0.023	0.000	0.023									
12										0.045	0.023	0.044									
13																					
14																					
15																					
16																					
17																					
18																					
19																					
20																					
21																					



# Traitement par faisceaux balayés

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1																					
2																					
3																					
4																					
5									0.281	0.347	0.333	0.345	0.281								
6								0.235	0.016	0.000	0.000	0.000	0.019	0.230							
7							0.229	0.013	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.014	0.230						
8						0.230	0.015	0.000	0.019	0.027	0.007	0.027	0.019	0.000	0.013	0.230					
9				0.282	0.018	0.000	0.021	0.059	0.067	0.059	0.066	0.059	0.019	0.000	0.019	0.280					
10				0.346	0.000	0.000	0.026	0.067	0.000	0.000	0.000	0.067	0.028	0.000	0.000	0.347					
11				0.333	0.000	0.000	0.005	0.060	0.000	0.159	0.000	0.061	0.006	0.000	0.000	0.334					
12				0.346	0.000	0.000	0.027	0.067	0.000	0.000	0.000	0.066	0.027	0.000	0.000	0.345					
13				0.281	0.019	0.000	0.020	0.059	0.068	0.060	0.067	0.059	0.018	0.000	0.017	0.282					
14					0.232	0.013	0.000	0.020	0.028	0.006	0.028	0.019	0.000	0.015	0.232						
15						0.230	0.015	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.015	0.227							
16							0.232	0.018	0.000	0.000	0.000	0.019	0.231								
17								0.281	0.347	0.334	0.346	0.283									

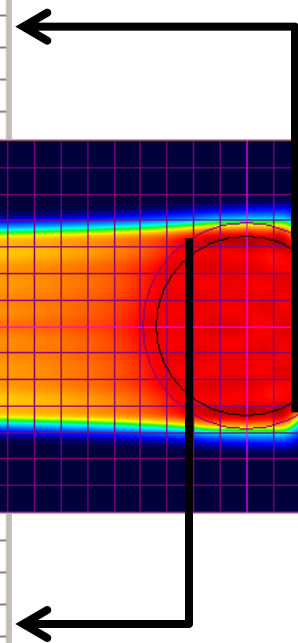
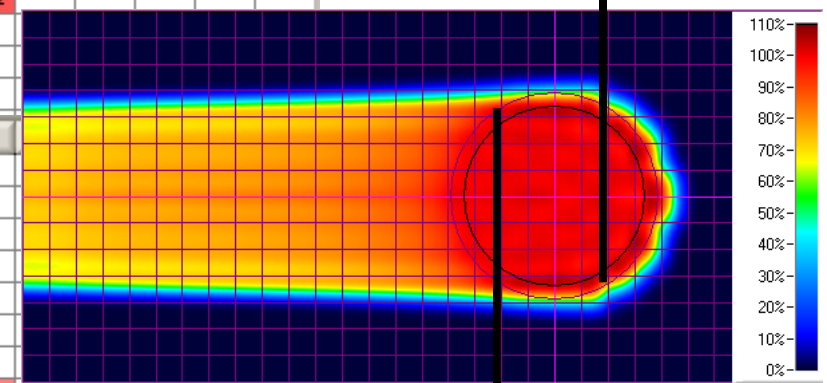
$\Phi_{max} = 0.347$

$\Phi \# 0.06$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1																
2																
3																
4																
5									0.070	0.058	0.046	0.060	0.071			
6								0.033	0.007	0.000	0.003	0.000	0.006	0.034		
7							0.027	0.000	0.007	0.008	0.012	0.010	0.005	0.000	0.029	
8					0.037	0.000	0.021	0.014	0.031	0.034	0.033	0.015	0.021	0.000	0.037	
9				0.070	0.006	0.006	0.017	0.000	0.016	0.013	0.016	0.000	0.016	0.006	0.006	0.071
10				0.059	0.000	0.008	0.033	0.016	0.021	0.001	0.021	0.016	0.033	0.010	0.000	0.059
11				0.046	0.004	0.015	0.034	0.012	0.002	0.006	0.002	0.012	0.032	0.013	0.005	0.046
12				0.060	0.000	0.007	0.032	0.016	0.021	0.002	0.021	0.016	0.033	0.007	0.000	0.059
13				0.069	0.005	0.005	0.015	0.000	0.016	0.012	0.016	0.000	0.016	0.005	0.006	0.071
14					0.034	0.000	0.021	0.016	0.033	0.033	0.034	0.016	0.021	0.000	0.037	
15						0.028	0.000	0.004	0.008	0.012	0.008	0.006	0.000	0.028		
16							0.036	0.004	0.000	0.003	0.000	0.006	0.038			
17								0.070	0.058	0.046	0.058	0.071				
18																
19																
20																
21																

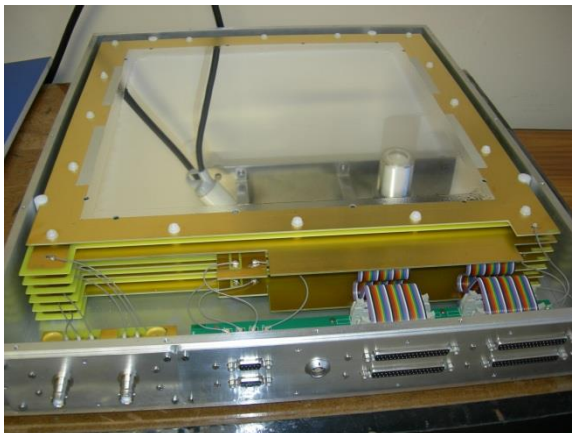
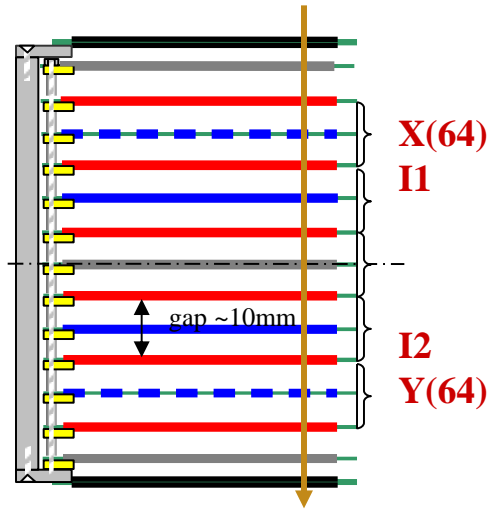
$\Phi_{max} = 0.071$

$\Phi \# 0.016$



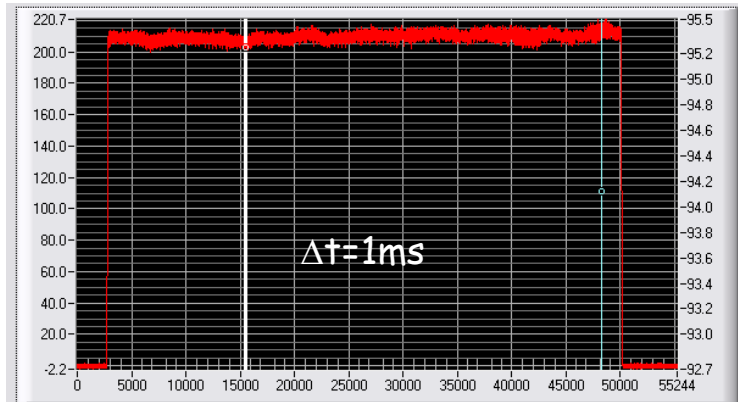
For example :  
IC2/3 ionisation chamber

Beam control & dosimetry  
proton therapy  
PBS dedicated IC

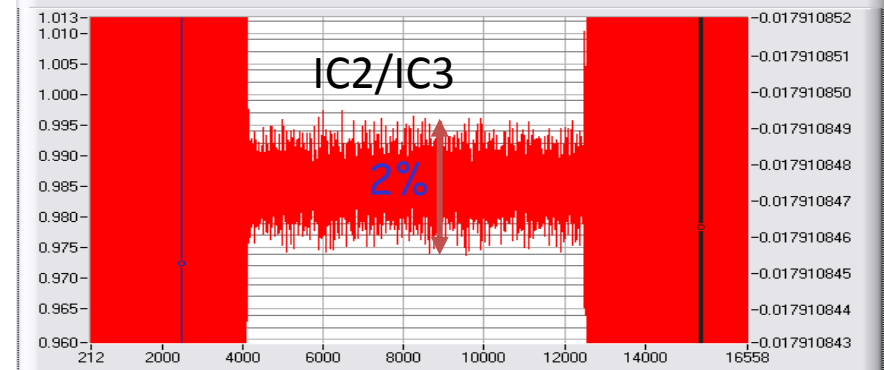
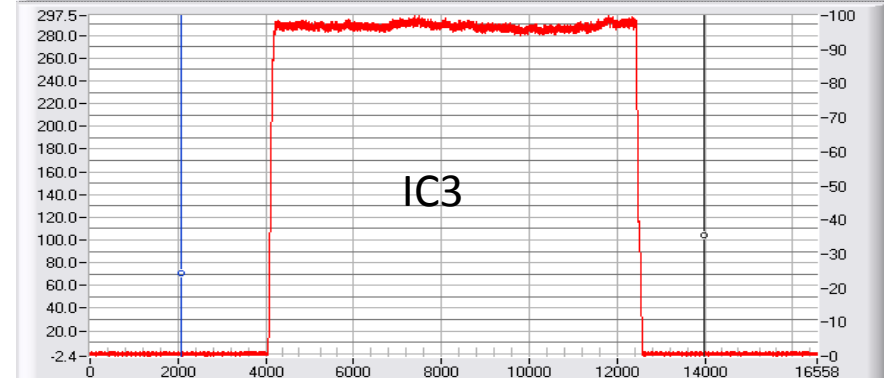
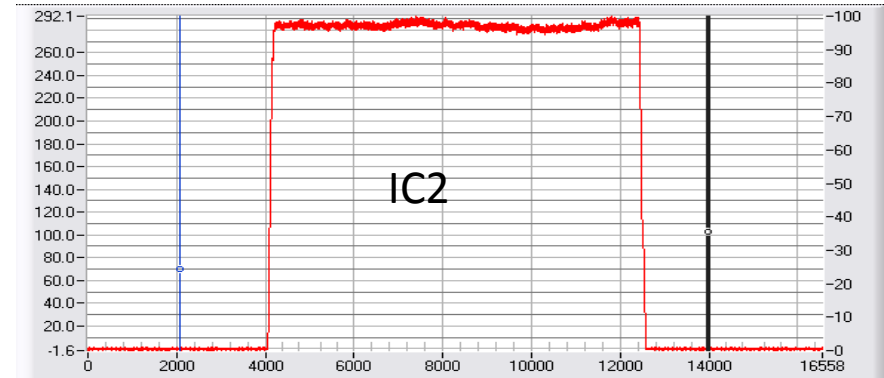
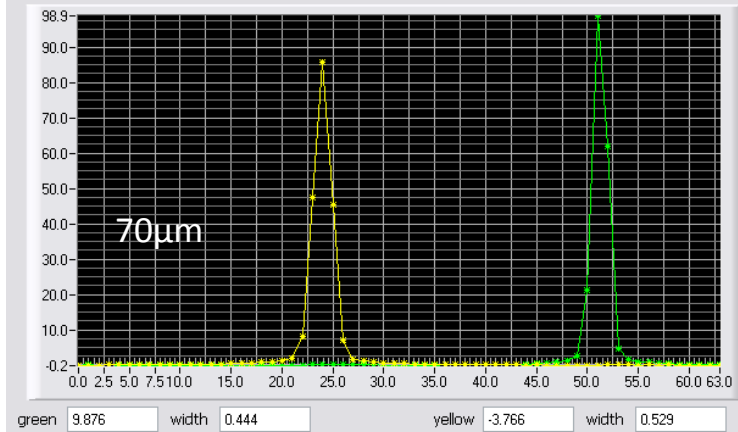


Tests ESSEN March & April & June & September 2009  
« Westdeutsches Protontherapiezentrum Essen »  
LPCCAEN - IBA collaboration Nozzle & gantry  
PhD Charlotte Courtois  
Brevet IBA 28/12/2009  
Inventeurs : J.M.Fontbonne & J.Perronnel LPCCAEN

# ESSEN 2009 results



mean = 209.955491    sdev = 2.285    t (s) = 15.495    48.282    unzoom  
sum = 6.884E+6    Delta = 32.787



requirements OK

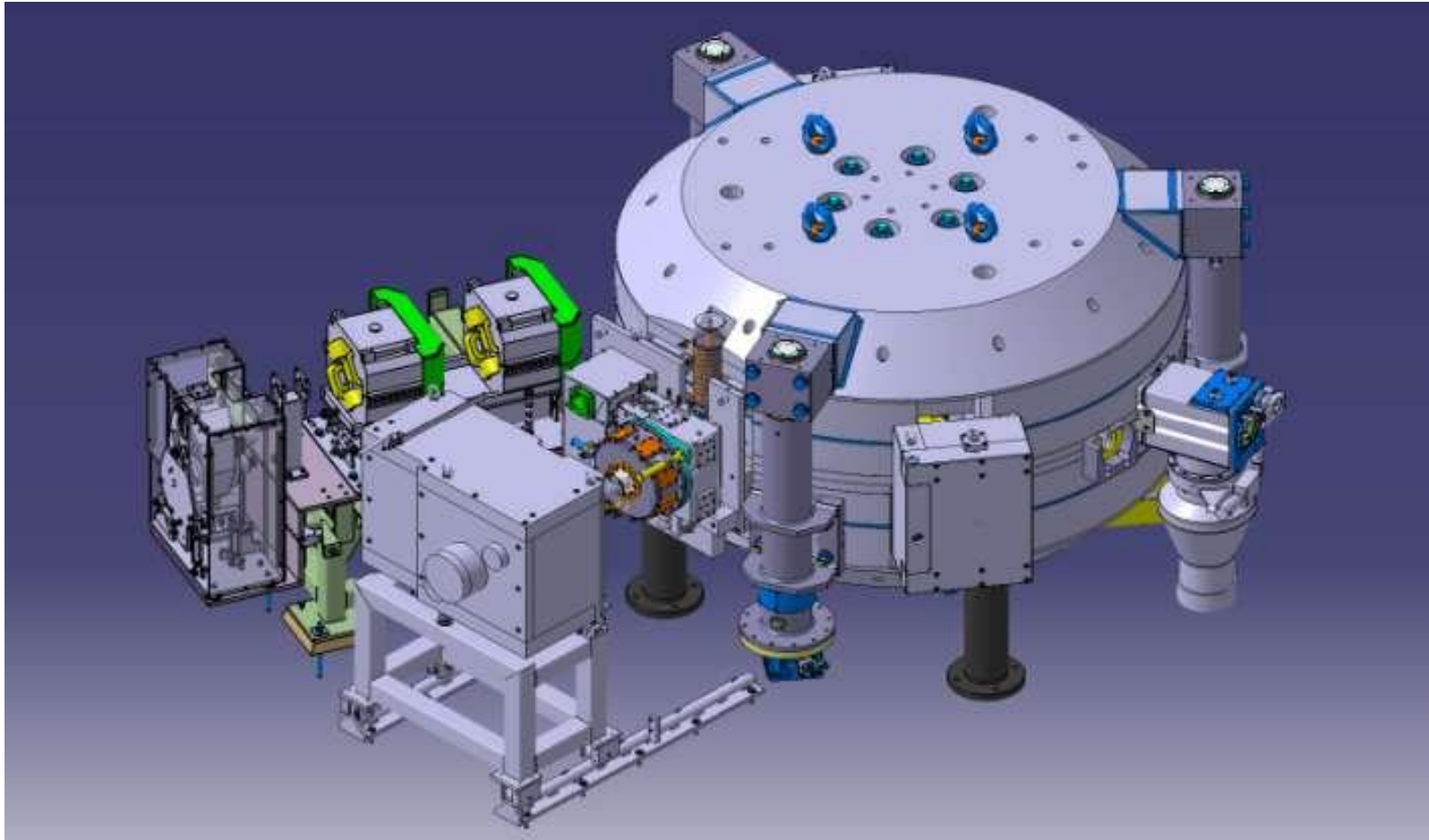
5 dedicated devices IC2/3 have been delivered



## Performances

épaisseur équivalent eau	187 $\mu\text{m}$
dispersion angulaire	1.15 $\text{mrad}_{\text{rms}}$ à 230 MeV soit + 1.50 $\text{mm}_{\text{rms}}$ sur $\sigma_0$
résolution temporelle	500 $\mu\text{s}$
efficacité de collection	> 99.5 % en régime saturé (> 1200 V)
rapport bruit sur signal	< 1 % (bruit ambiant < 80 dB pour avoir moins de 1 pC de bruit)
résolution spatiale	meilleure que 70 $\mu\text{m}$
incertitude de mesure	< 1 %
uniformité de réponse des structures de mesure de dose	1 % pic-à-pic entre le centre et les bords de la zone active
linéarité	$\sigma/Q = 0.24 \%$
répétabilité	$\sigma/Q = 0.6 \%$ <sub>rms</sub>

# *Nouvelle génération de machines pour la protonthérapie*



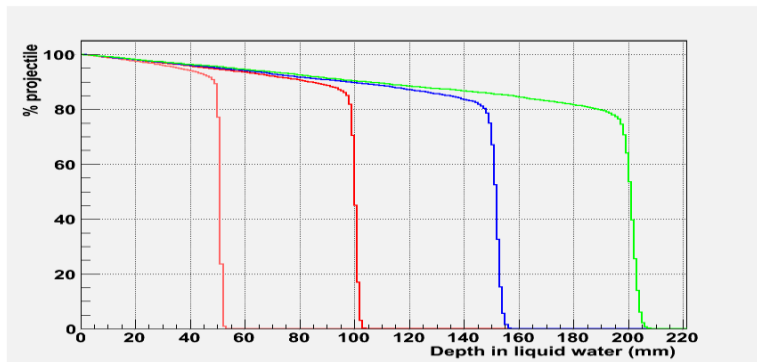
*S2C2 IBA*

Nouvelles caractéristiques machine en dimension et en intensité  
⇒ adaptation de l'instrumentation de contrôle faisceau (ou nouveau développement)

# Interaction des protons et des ions carbone

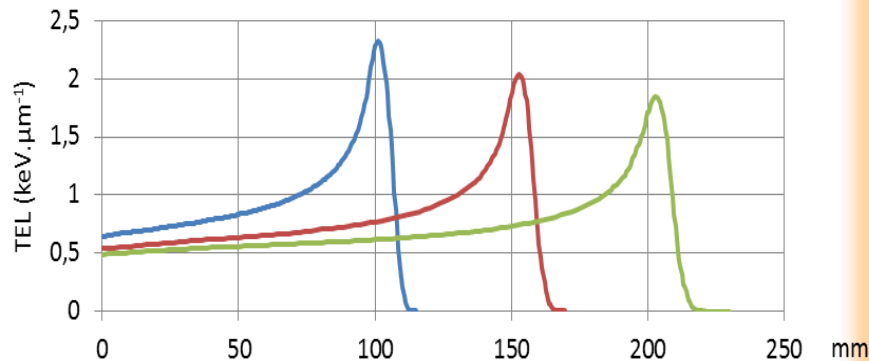
## Les protons

nombre



Ep 78 115 146 172 A.MeV

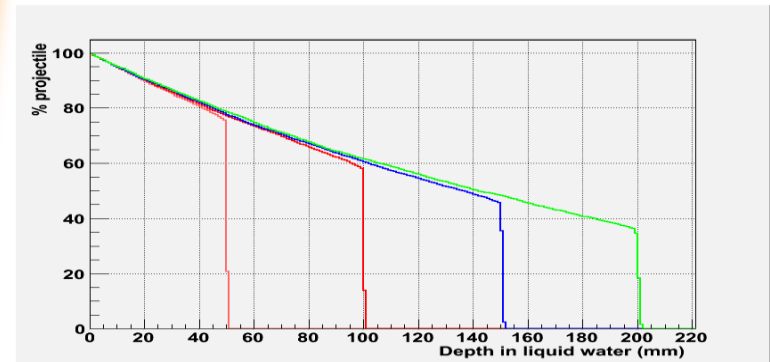
énergie déposée



épaisseur de tissus en mm

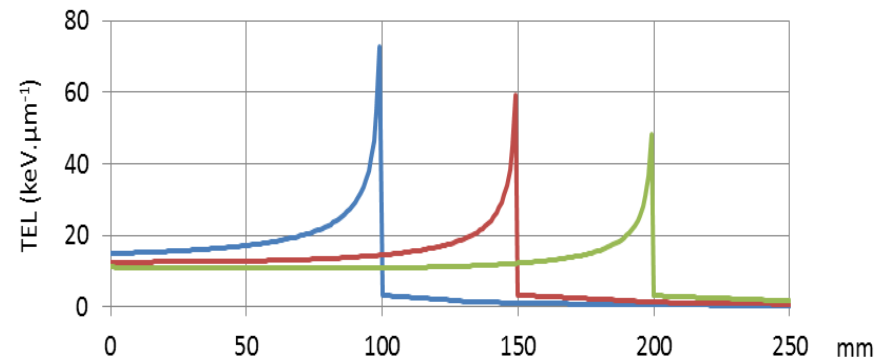
## Les ions carbone

nombre



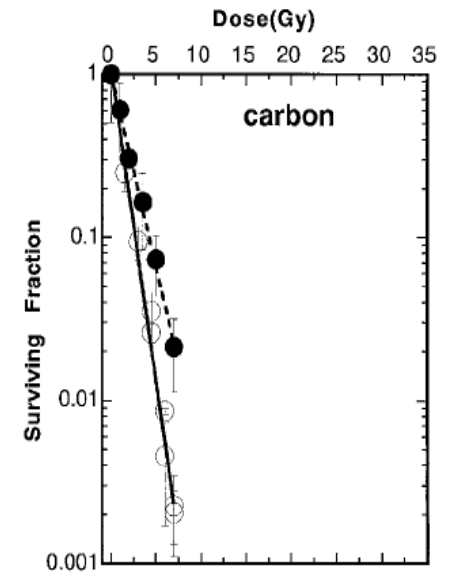
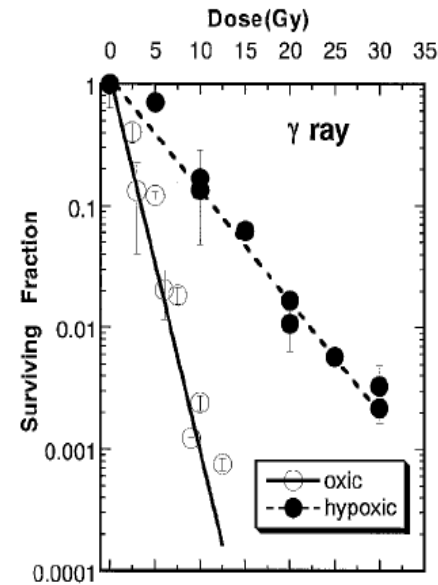
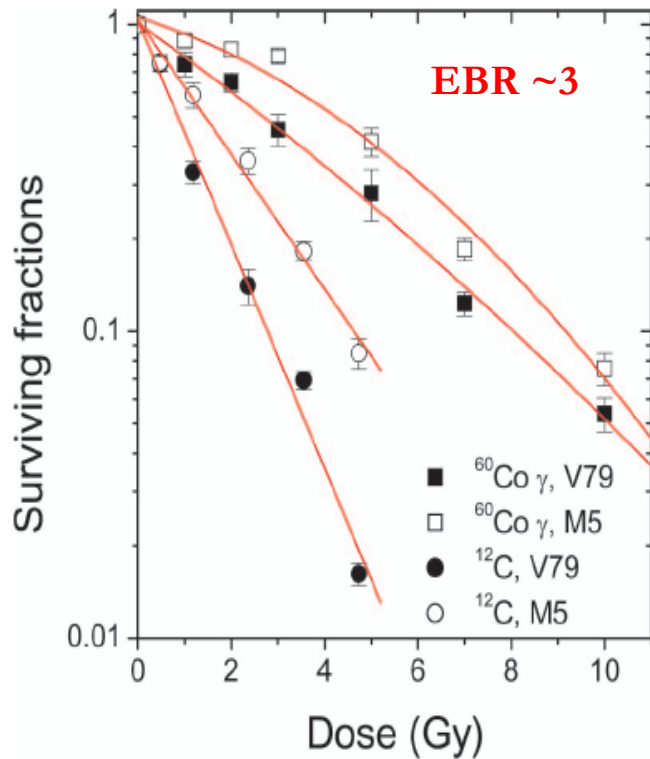
Ep 146 217 274 322 A.MeV

énergie déposée



épaisseur de tissus en mm

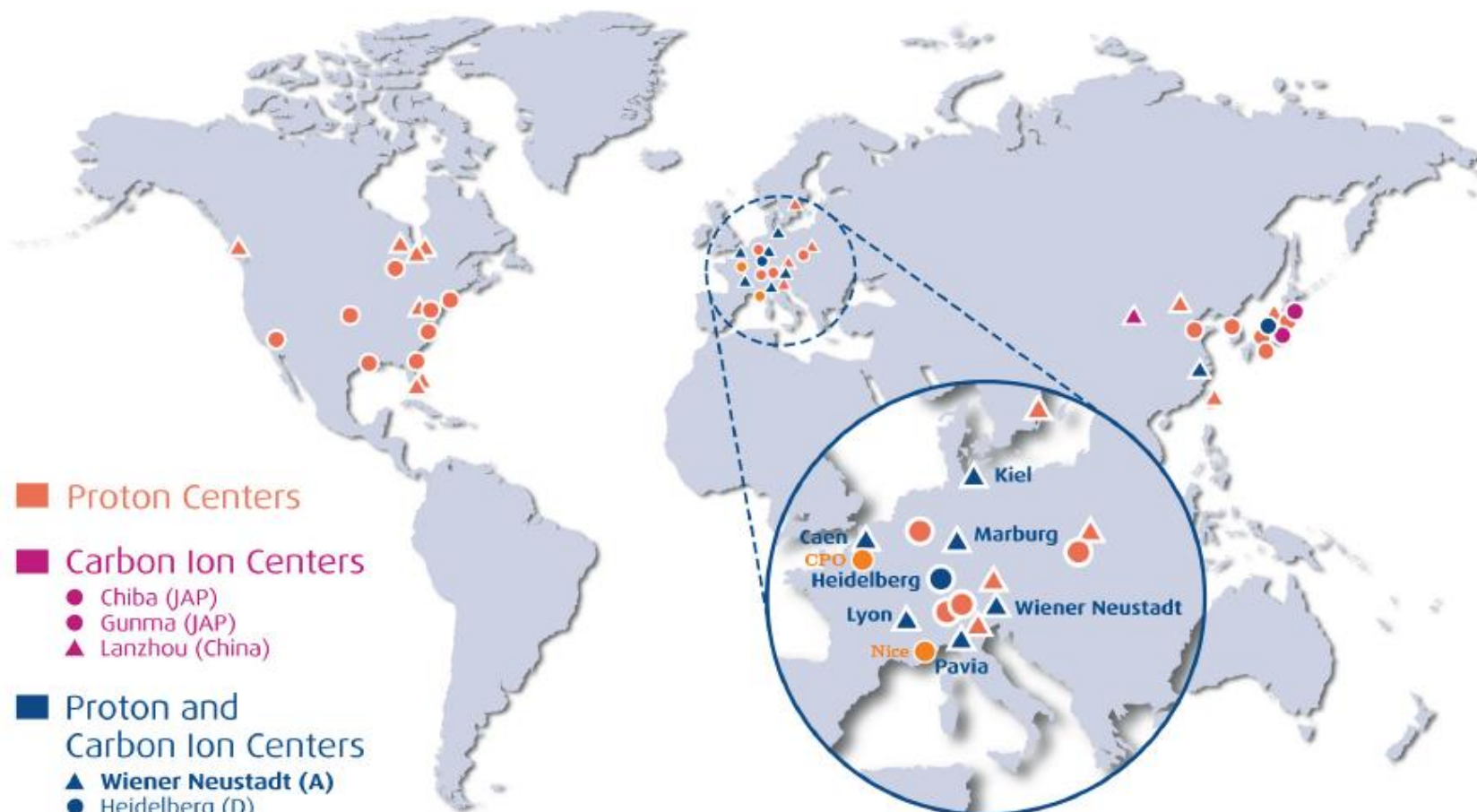
# Radiosensibilité & Efficacité Biologique Relative



Hypoxie

$$EBR = \frac{\text{Dose } X_{220\text{keV}}}{\text{Dose Ion}} \quad \& \quad \text{Dose(bio)} = \text{Dose(phys)} \times EBR$$





■ Proton Centers

■ Carbon Ion Centers

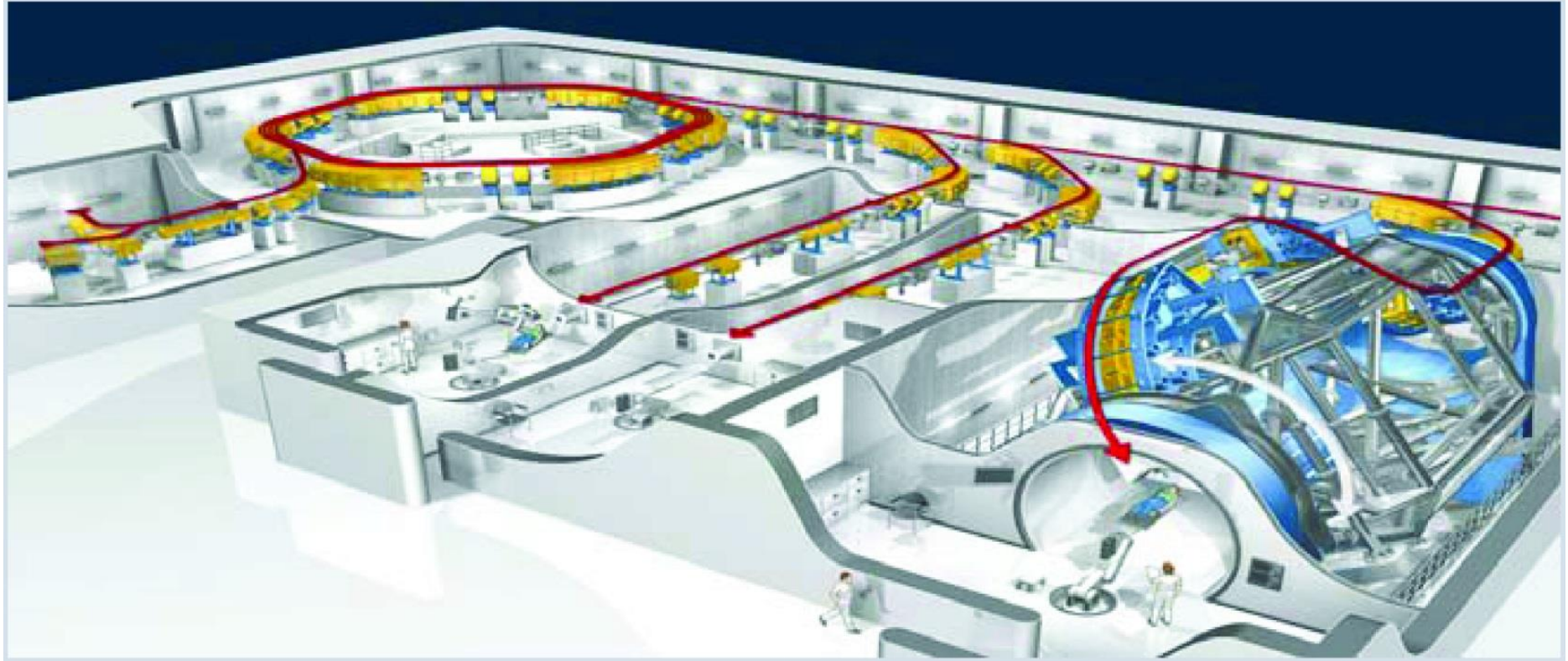
- Chiba (JAP)
- Gunma (JAP)
- ▲ Lanzhou (China)

■ Proton and Carbon Ion Centers

- ▲ **Wiener Neustadt (A)**
- Heidelberg (D)
- ▲ Marburg (D)
- ▲ Kiel (D)
- ▲ Pavia (I)
- ▲ Caen (F)
- ▲ Lyon (F)
- Hyogo (JAP)
- ▲ Shanghai (China)

▲ = Centers in planning stage  
● = existing Centers

WE HELP TREATING TUMORS  
AND INCREASING KNOWLEDGE

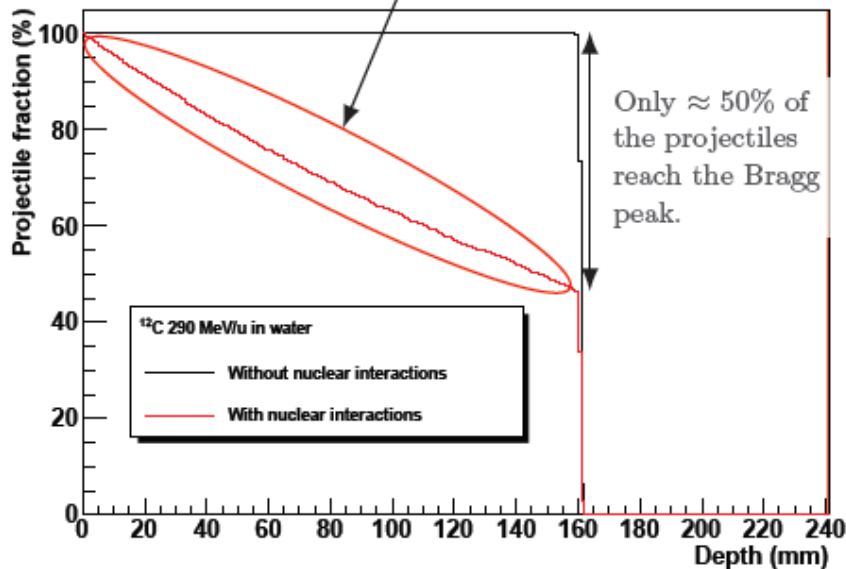


HIT-Heidelberg

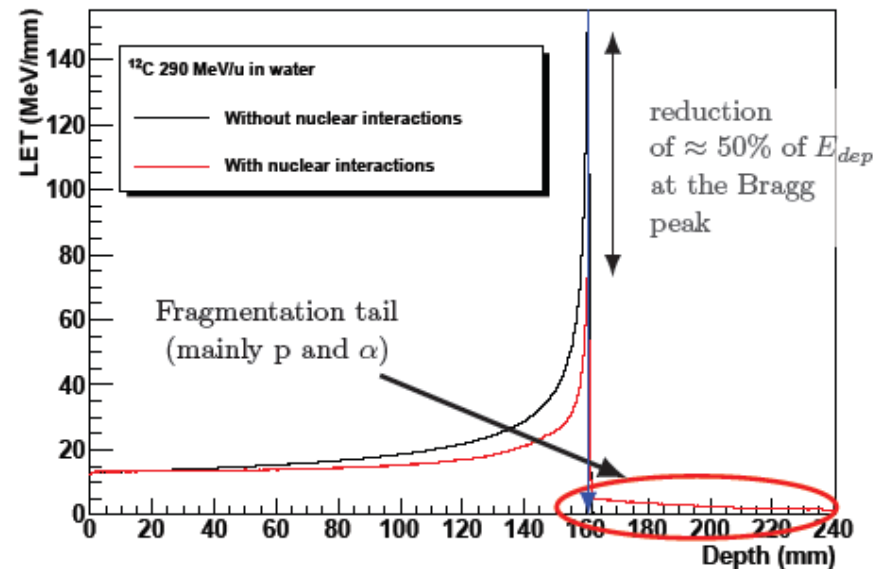
# Nuclear interactions and dose map

## GEANT4 simulations

$$N(x) \approx N_0 e^{-x/\lambda}$$



The Bragg Peak location is not modified



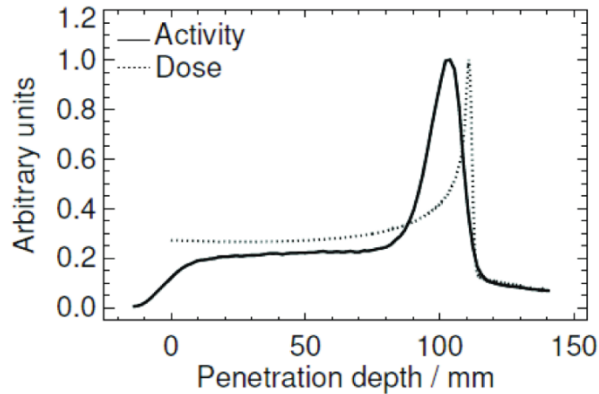
$$\int LET(x) dx = E_{proj}$$

$$\int LET(x) dx = 0.93 E_{proj}$$

➤ reaction cross section are crucial for the calculation of the dose map and for imaging

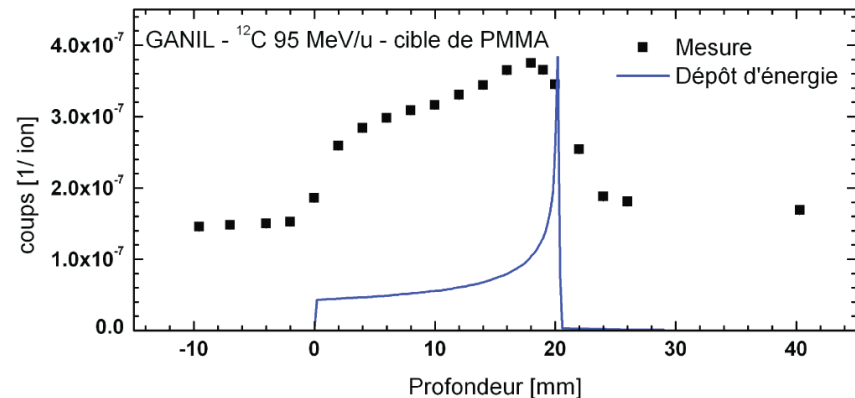
# Nuclear interactions and dose imaging

$^{12}\text{C}$  at 259.5 MeV/u



$\beta^+$  emitters & dose control

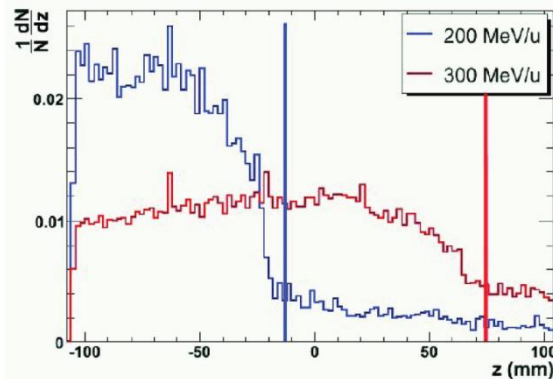
$^{11}\text{C}$  (T1/2 = 20.3mn),  $^{10}\text{C}$  (T1/2 = 19.3 s) and  $^{15}\text{O}$  (T1/2 = 121.8 s)



prompt  $\gamma$  emission & dose control

GDR MI2B :  
IPN LYON - LPC CLERMONT... IPHC

GEANT4 Simulations



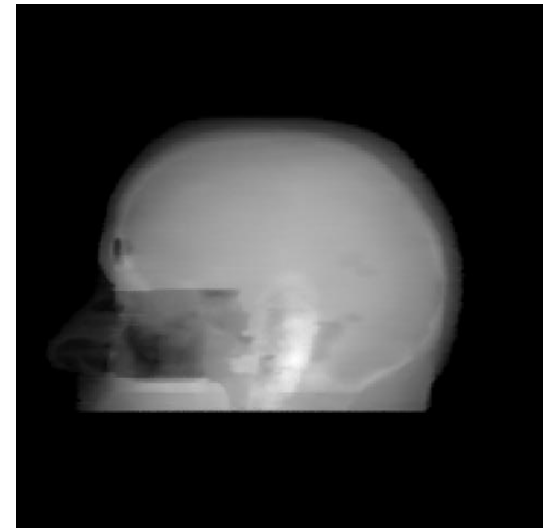
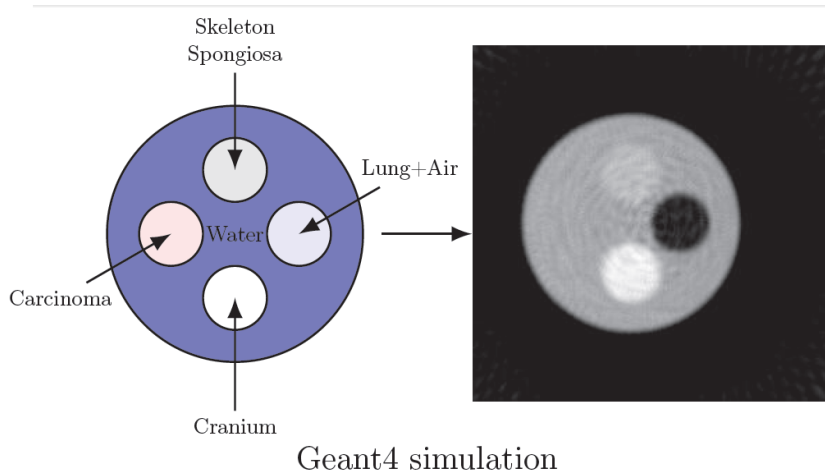
Vertex distribution of emitted particles

➤ The nuclear models are strongly relevant for dose imaging



# Imagerie spécifique hadronthérapie

## radiographie protons & composition chimique



*Cécile Bopp IPHC*

- The nuclear models are strongly relevant for imaging

# Mesure des sections efficaces

- Programme expérimental au GSI à Catane et au Ganil

Expérience FIRST à GSI en 2011 (Allemagne, Italie, France) analyse en cours

Mesures de sections efficaces doublement différentielles C+C, C+Au à 400MeV/u

Participation du GDR MI2B (IPHC, IRFU, LPC Caen, IPNL)

détecteur de vertex CMOS de l'IPHC

analyse des données en cours

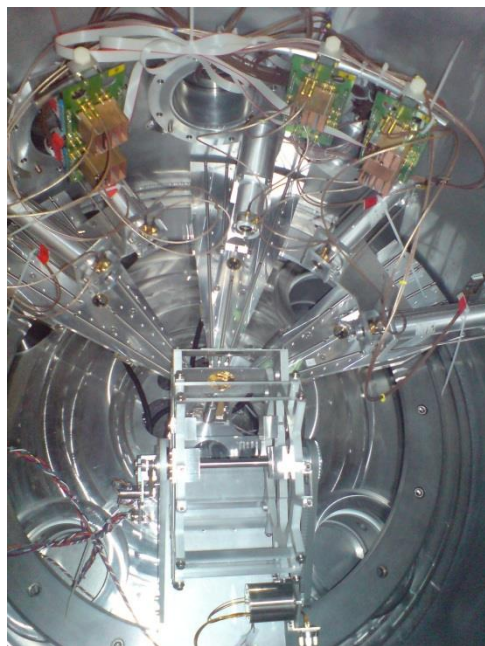
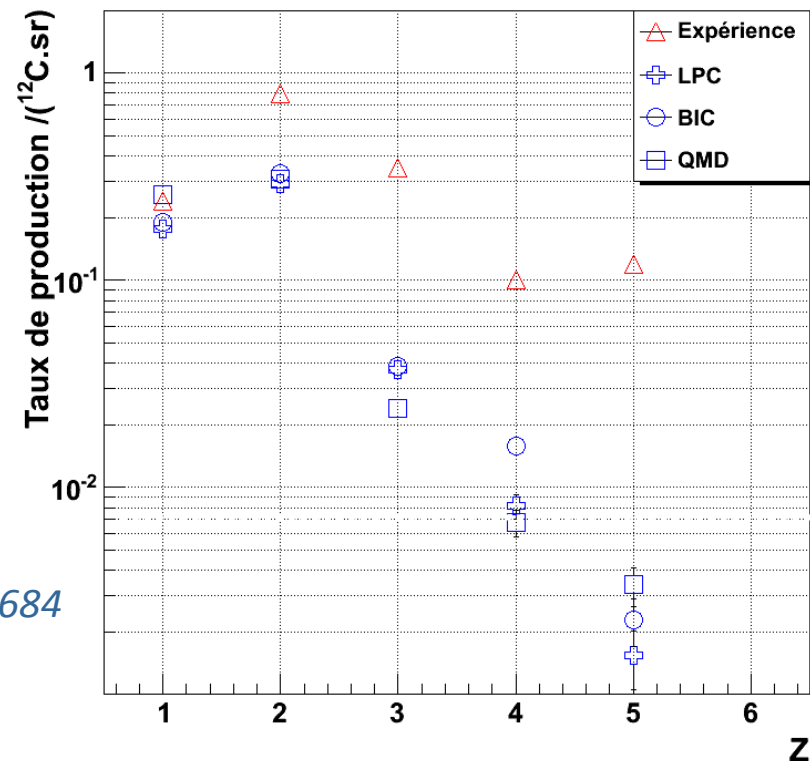
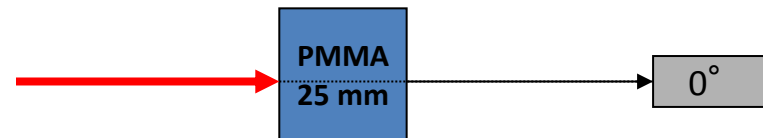
- illustration

manips Ganil E566 en mai 2008 et E600 mai 2011

LPC Caen - IPHC Strasbourg - CEA/IRFU/SPhN Saclay - IPN Lyon - Subatech



## Ganil May 2008 E566

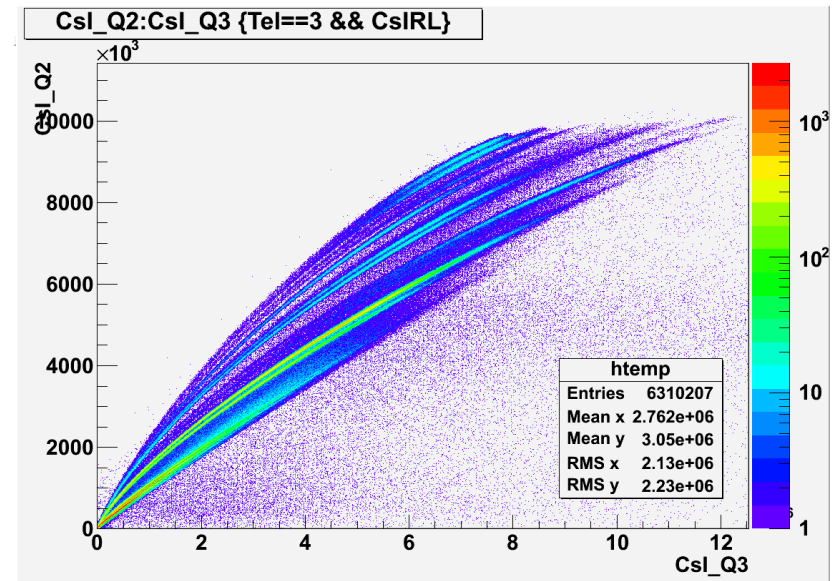
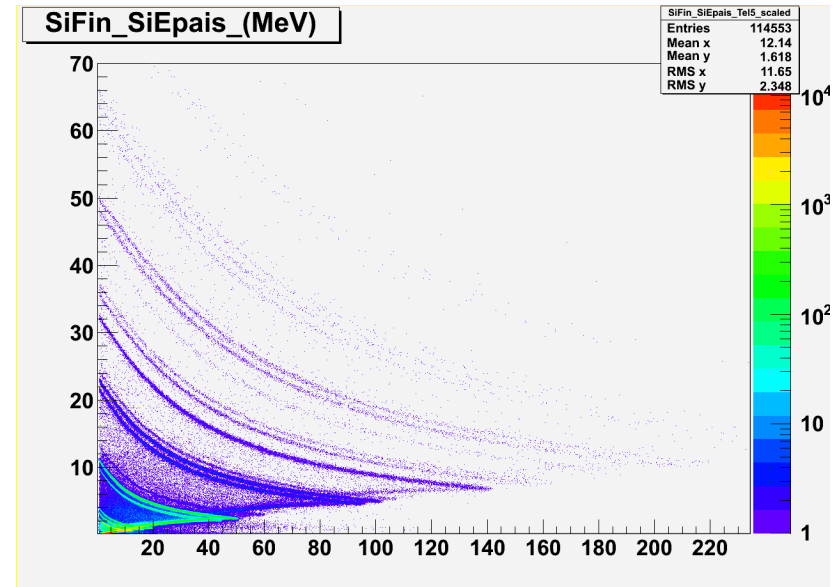
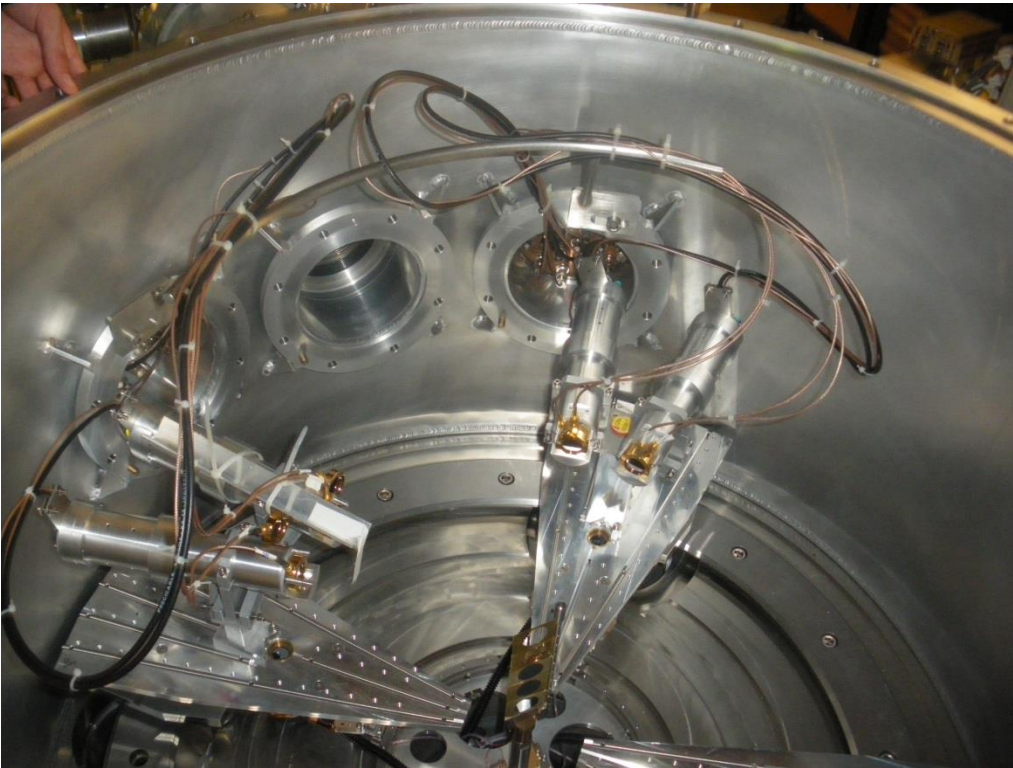


*Benjamin Braunn PhD  
NIM B 269 (2011) 2676–2684*

- The accuracy of the *Geant4* simulation is not good enough
- Thin target experiments are unique tools to constraint nuclear models

# Ganil May 2011 E600

## $^{12}\text{C}$ fragmentation thin targets

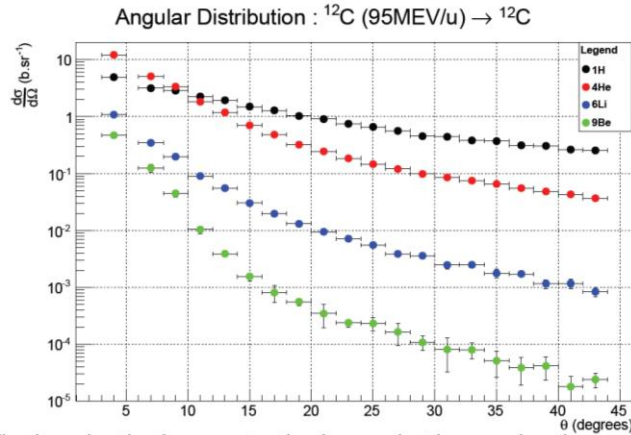


*J. Dudouet, et al., Nuc. Instr. Meth. A (2013)*

*DAQ : FASTER*

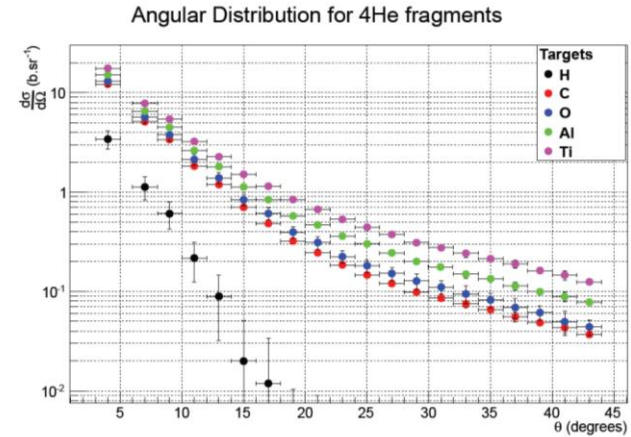


## Angular distributions for carbon target



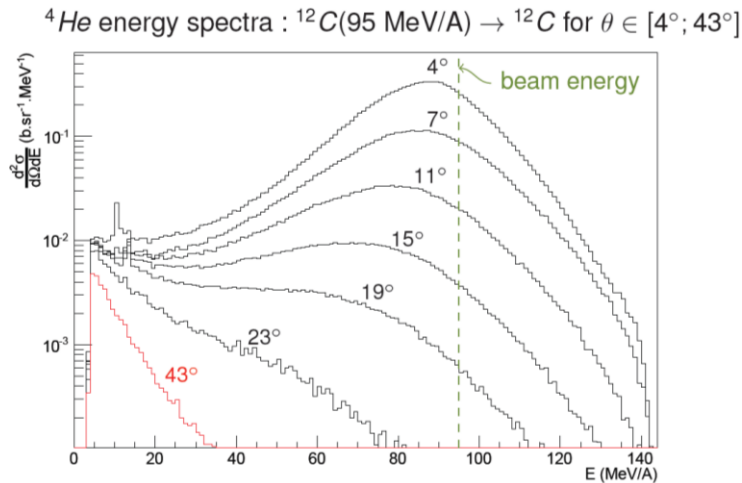
- The heavier the fragments, the focused at low angles they are.
- $^4\text{He}$  production dominate below  $10^\circ$ .
- Production is dominated by  $Z=1$  and  $Z=2$ .

## Results for all targets



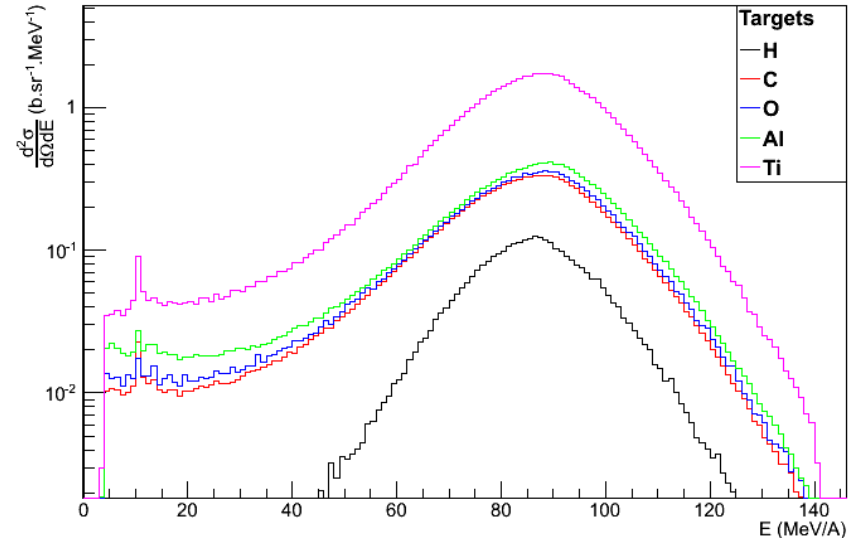
- The heavier the target, the largest the cross sections.

## $^4\text{He}$ energy distribution for carbon target



- mid-rapidity contribution visible for large angles.
- Distribution dominated by the projectile fragmentation.

## $^4\text{He}$ energy distribution at $\theta = 4^\circ$

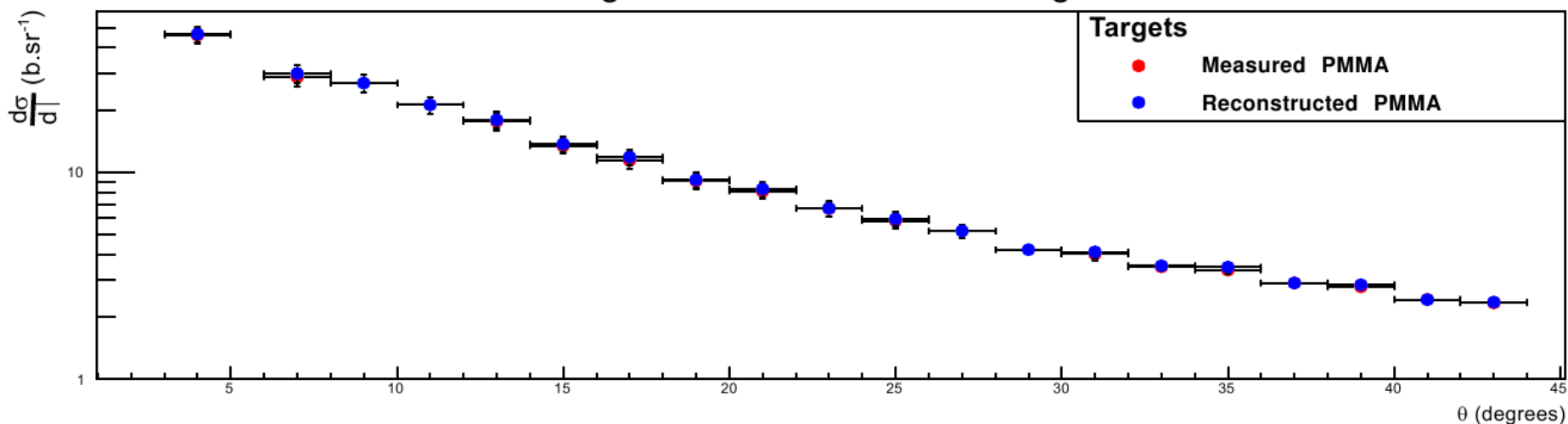


## Composite target cross sections calculation from elemental cross sections

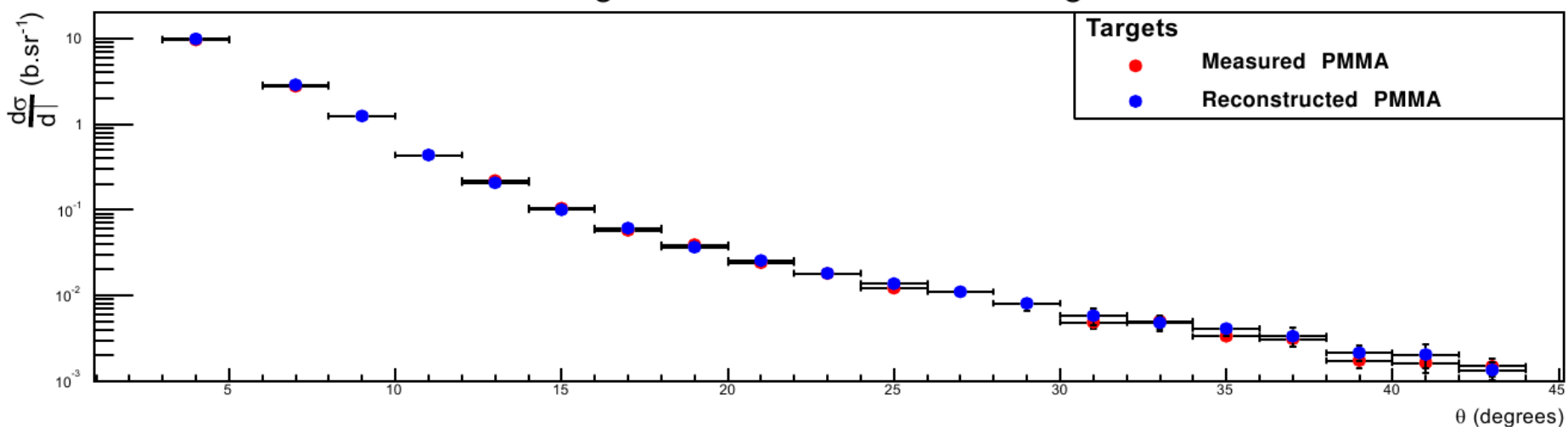
$$\begin{array}{c} \text{PMMA target} \\ \underbrace{\frac{d\sigma}{d\Omega}(\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)} \\ \text{?} \\ \underbrace{5 \times \frac{d\sigma}{d\Omega}(\text{C}) + 8 \times \frac{d\sigma}{d\Omega}(\text{H}) + 2 \times \frac{d\sigma}{d\Omega}(\text{O})} \\ \text{Reconstructed PMMA target} \end{array}$$

# Angular distributions for $^1\text{H}$ and $^7\text{Be}$

## Angular Distribution for $^1\text{H}$ fragments



## Angular Distribution for $^7\text{Be}$ fragments



# En résumé

faisceaux	machine	imagerie	localisation de la dose latérale	localisation de la dose en profondeur	efficacité biologique
géné X	***	***	*	*	*
protons	**	?	**	***	*
carbone	*	?	***	**	***?

⇒ Outils complémentaires

??? ⇒ R&D indispensable

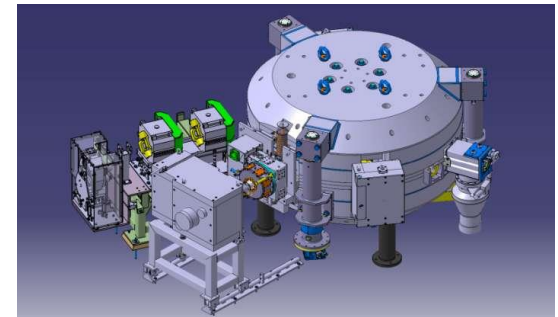
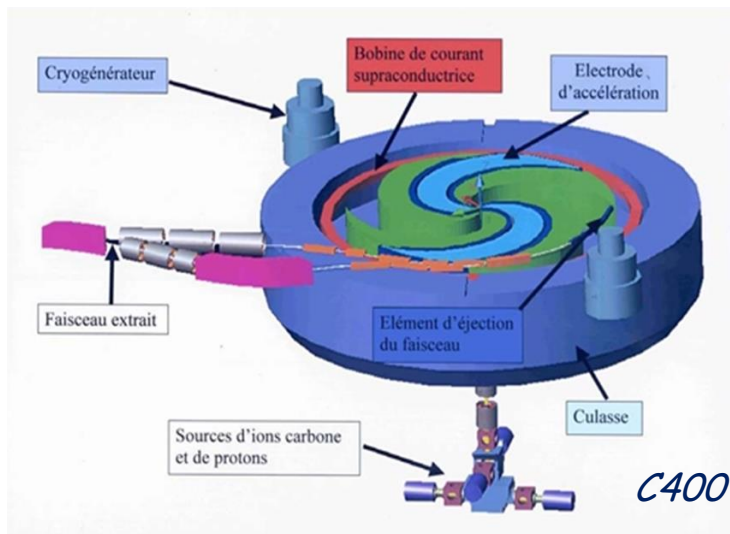


# *Pour optimiser l'utilisation des faisceaux d'ions carbone en hadronthérapie il faut :*

- *disposer des outils de contrôle faisceau*
  - *développer des imageries spécifiques (assurer la cohérence imagerie-traitement)*
  - *collecter les données physiques et biologiques indispensables au TPS*
  - *disposer d'outils de simulation de la cartographie de dose*  
*simulation Monte Carlo de référence et approches analytiques ou empiriques*
  
  - *disposer d'un grand nombre d'heures faisceau*
  - *disposer de machines de qualité médicale (caractéristiques faisceau : intensité, taille du spot, balayage, fractionnement...)*
  - *disposer des différents faisceaux p, He, B ....C, ...pour connaître les effets biologiques pour toutes les particules sur une large dynamique en TEL (pour le TPS et le choix du faisceau)*
  - *utiliser les plateformes existantes (physique nucléaire et machines médicales) pour mettre en place un maximum d'outils et de modèles*
  
  - *fédérer des équipes pluridisciplinaires autour de ces problématiques*
- ⇒ *disposer d'un centre dédié à la recherche en hadronthérapie*



*Perspective bâtiment ARCADE- phase finale APS -SOGEA  
Nord-Ouest (groupe VINCI)*



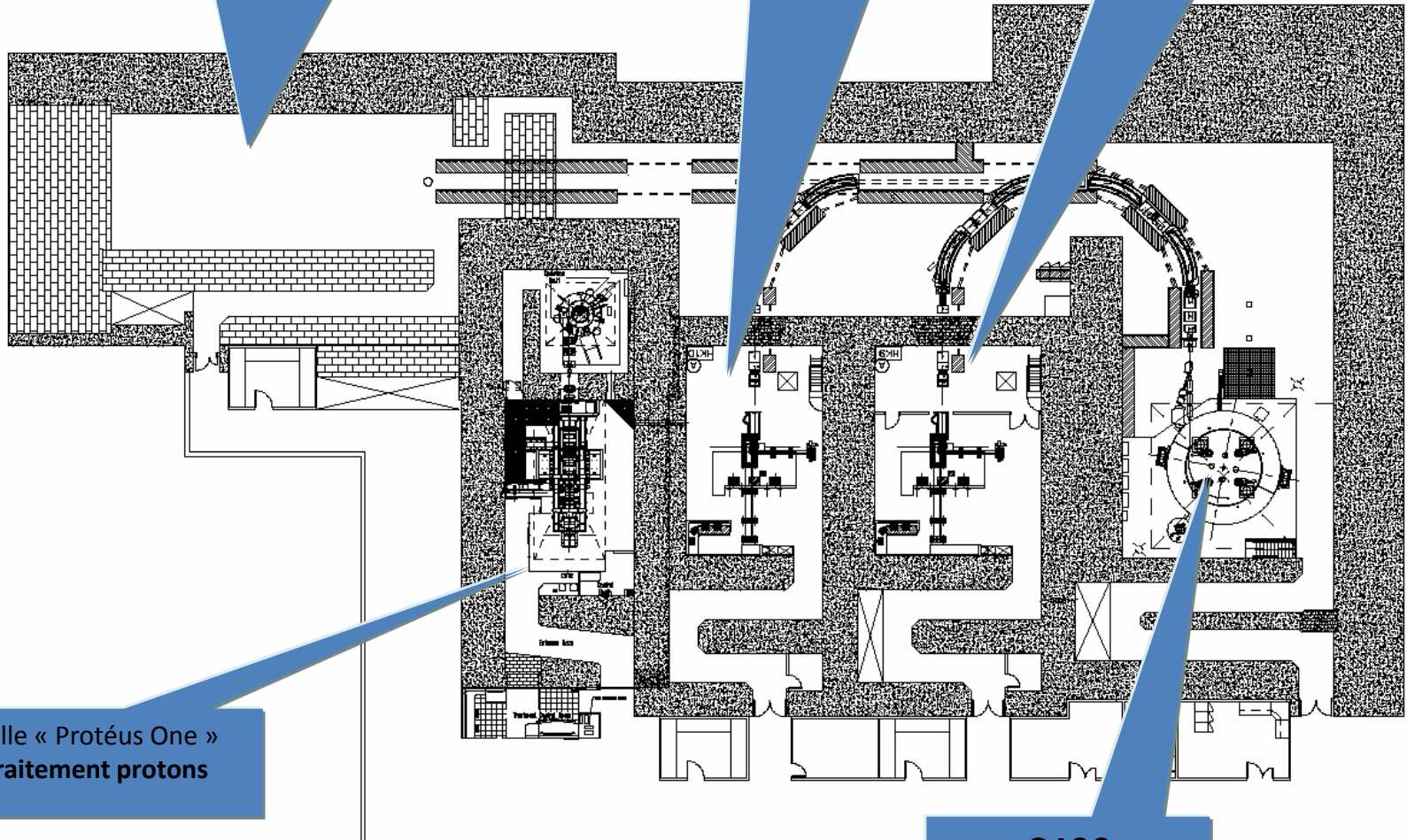
*S2C2*

# Plan du niveau salles d'irradiation

Salle recherche physique nucléaire  
avec ions carbone

Salle recherche radiobiologie avec  
ions carbone

Salle recherche clinique avec  
ions carbone



Salle « Protéus One »  
traitement protons

C400

## Calendrier du programme ARCHADE

- Fin 2012  
Signature du contrat pour le bâtiment  
Signature du contrat d'achat du Proteus One  
Finalisation des baux pour le terrain
- Juin 2013  
Signature de la convention de financement  
avec les banques  
Début du développement du C400
- Fin 2013  
Dépôt permis de construire et dossier ICPE
- Fin 2014  
Début des travaux du bâtiment
- Fin 2015  
Fin des travaux du bâtiment, livraison et  
installation du Proteus One
- Fin 2016  
Traitement des premiers patients en protons
- Fin 2018  
Début des travaux de recherche sur le carbone  
avec les équipements du centre ARCHADE



# UFR des SCIENCES

ENSICAEN

IUT

LPC

CIMAP

GANIL

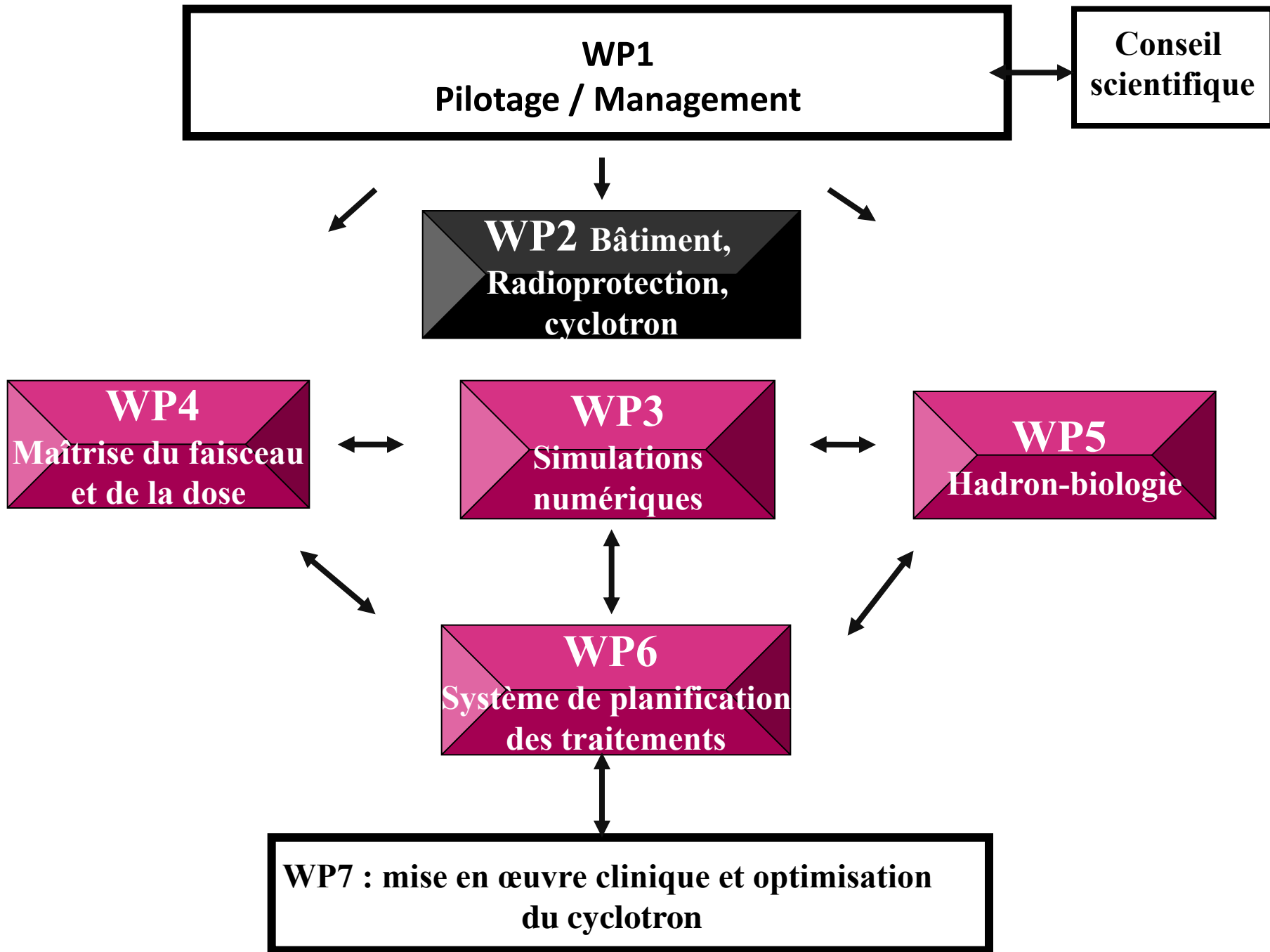
CIMAP

LARIA

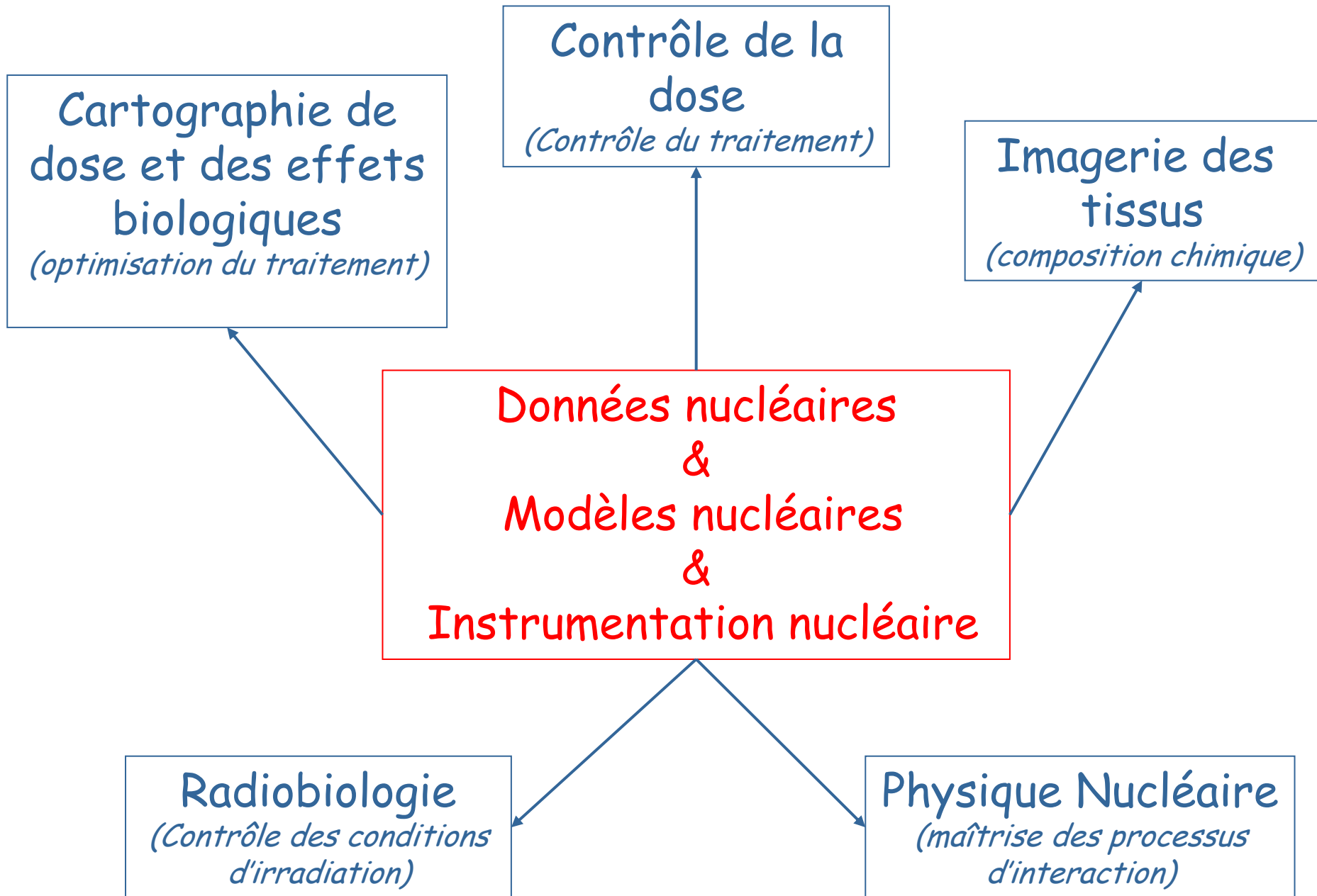
CYCERON







# Les apports de la physique nucléaire



## Mesure

Instrumentation  
nucléaire

Mesure des  
caractéristiques des  
particules  
secondaires produites  
dans différentes  
cibles

Mesure de la **dose**  
dans des fantômes

**OBJECTIFS  
physiques**

## Calcul

Modèle  
nucléaire

Calcul des  
caractéristiques des  
particules  
secondaires produites  
dans différentes  
cibles

Calcul de la **dose**  
dans des fantômes

## Validation

Valider le  
modèle  
nucléaire

Valider le calcul  
de **dose**

**Intégrer ces données  
dans le TPS**

# OBJECTIFS pour la radiobiologie

Instrumentation  
nucléaire

Mesurer dans les  
conditions  
d'irradiation des  
cultures cellulaires :

le dépôt d'énergie  
(TEL)

les caractéristiques  
des particules  
primaires et  
secondaires

le débit de dose

Modèle  
nucléaire

Calculer dans les  
conditions  
d'irradiation des  
cultures cellulaires :

les caractéristiques  
des particules  
primaires et  
secondaires

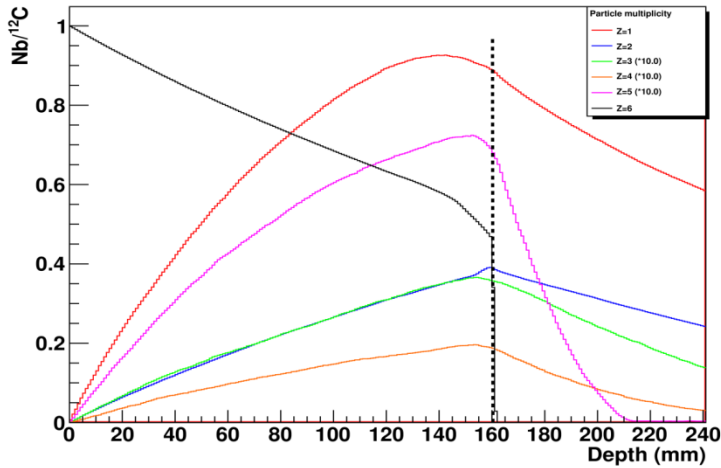
la distribution de TEL

Maîtriser les  
conditions  
d'irradiation en  
radiobiologie

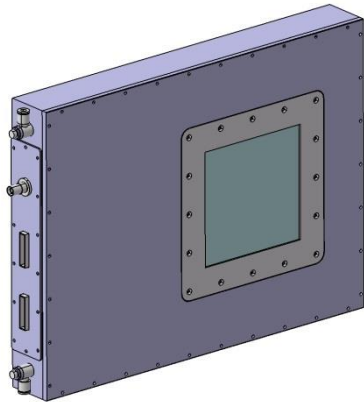
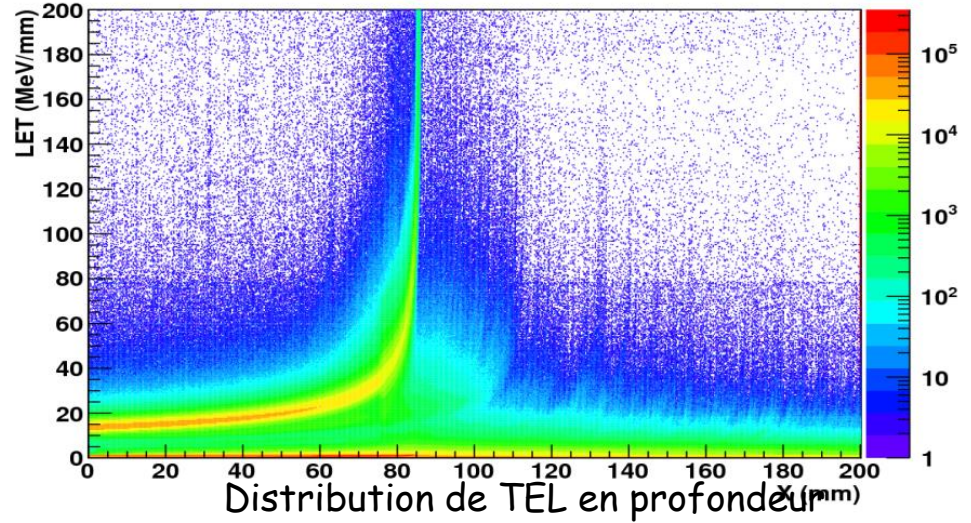
Mesurer les  
effets  
biologiques  
associés

Déterminer  
quels sont les  
paramètres  
physiques clé

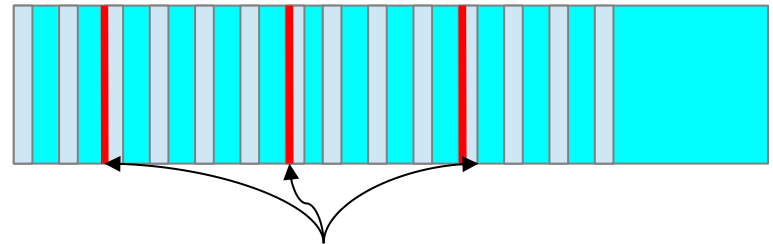
Modéliser les effets  
biologiques



Multiplicité moyenne de particules secondaires produites par carbone incident  
 Simulations GEANT4  $^{12}\text{C}$  à 200 MeV/u

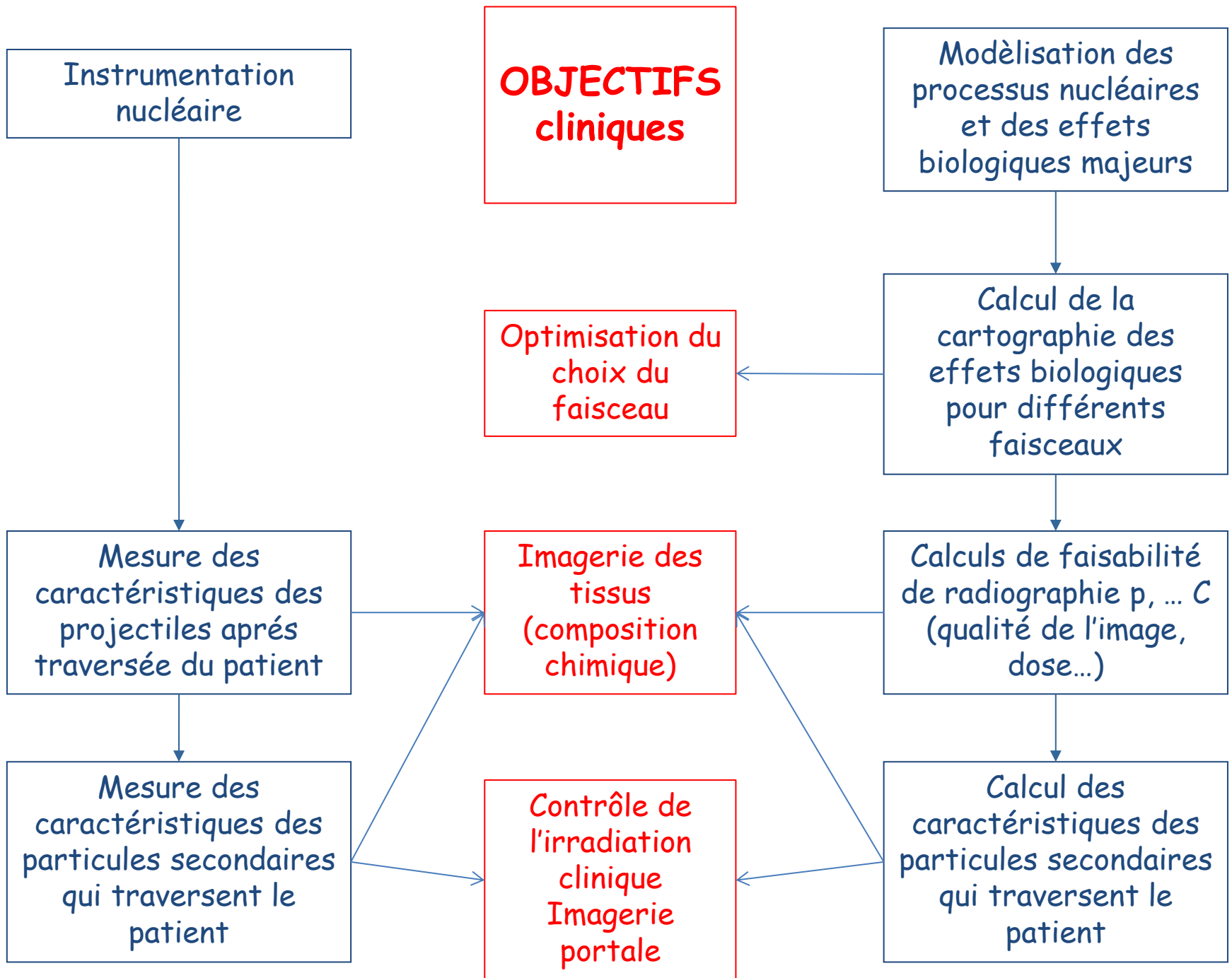


Dosion III  
 (mesure de  
 dose et fluence)



Mesure du TEL par des détecteurs





# Hadronthérapie - Physique nucléaire - ARCHADE

## Conclusion

Présentation par un physicien nucléaire de la problématique hadronthérapie

- Rôle majeur des physiciens nucléaires au niveau : données nucléaires, contrôle faisceau, contrôle et mesure de la dose , imagerie, simulations .
- Impact notable sur la radiobiologie et la clinique
- Les mesures de sections efficaces constituent des données stratégiques pour l'imagerie spécifique, la dosimétrie et le TPS
- Le programme présenté est en cours sur GANIL et sera poursuivi naturellement sur ARCHADE avec le S2C2 et le C400
- Le travail d'équipement de la salle de recherche ARCHADE est en marche
- La collaboration LPCCAEN - IPHC dans le cadre du GDRMI2B illustrée par les mesures de section efficaces et l'imagerie spécifique est très efficace ( illustration sections efficaces , instrumentation et imagerie spécifique) et concerne des aspects extrêmement stratégiques  
donc ...à poursuivre et développer

Merci à mes collègues directement impliqués dans cette présentation :

Daniel Cussol, Jean-Marc Fontbonne, Marc Labalme, Guillaume Boissonnat,  
Jérémy Dudouet, Samuel Salvador

Groupe applications médicales du LPCCAEN

David Brasse, Christian Finck, Marc Rousseau, Cécile Bopp, Didier Juliani  
IPHC

Benjamin Braunn CEA Saclay

Alain Batalla CRLCC François Baclesse

Anne-Marie Frelin GANIL/ARCHADE

Marie-Geneviève Saint Laurent GANIL

Collègues du GDRMI2B

Financement de cette activité :

IN2P3, RECHADRON, FRANCEHADRON, CRBN, IBA