



HAL
open science

Effets physiques et biologiques des faisceaux de protons balayés : mesures et modélisation pour des balayages séquentiels à haut débit

Ludovic de Marzi

► **To cite this version:**

Ludovic de Marzi. Effets physiques et biologiques des faisceaux de protons balayés : mesures et modélisation pour des balayages séquentiels à haut débit. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS546 . tel-01447662

HAL Id: tel-01447662

<https://theses.hal.science/tel-01447662>

Submitted on 27 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLS546

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

INSTITUT CURIE
Centre de protonthérapie d'Orsay

ECOLE DOCTORALE EOBE N° 575
Physique et ingénierie : électrons, photons, sciences du vivant
Spécialité de doctorat : Imagerie et physique médicale

Par

M. Ludovic De Marzi

Effets physiques et biologiques des faisceaux de
protons balayés : mesures et modélisation pour des
balayages séquentiels à haut débit

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 09 novembre 2016 :

Composition du Jury :

Pr. Deutsch Eric,
Dr. Sarrut David,
Dr. Fontbonne Jean-Marc,
Dr. Dauvergne Denis,
Dr. Buvat Irène,
Dr. Hérault Joël,
Dr. Kafrouni Hanna,

Chef de département, IGR (Villejuif)
Directeur de recherche, CNRS (Lyon)
Ingénieur de recherche, LPC (Caen)
Directeur de recherche IPNL (Lyon)
Directrice de recherche CEA/SHFJ (Orsay)
Chef de service CAL (Nice)
Directeur DOSIsoft (Cachan)

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse
Invité

Remerciements

A tous ceux qui ont contribué à la réussite de cette thèse par leur soutien et leurs encouragements, merci.

Table des matières

Abbréviations	1
Introduction	3
1 La protonthérapie et la réalisation du traitement	7
1.1 La protonthérapie	7
1.1.1 Aspects cliniques	7
1.1.2 Type de particules	7
1.1.3 Le centre de protonthérapie d'Orsay	8
1.1.4 La société DOSIsoft	9
1.2 La planification de traitement	11
1.2.1 La conversion de l'information du CT	11
1.2.2 Incertitudes et perspectives	14
1.2.3 Les algorithmes de calcul de dose	15
1.3 Les techniques de délivrance du faisceau	23
1.3.1 La diffusion passive	23
1.3.2 Le balayage uniforme	24
1.3.3 Le balayage de mini-faisceaux	25
1.4 L'optimisation	26
1.4.1 Définition	26
1.4.2 La robustesse des plans	27
1.5 Aspects de radioprotection, contamination neutronique	29
1.6 Conclusions du chapitre	29
2 Les modèles biologiques	31
2.1 Effets des rayonnements ionisants	31
2.2 Modèles d'EBR pour les protons	31
2.2.1 Définitions	32
2.2.2 Evaluation du TEL	36
2.2.3 Relations TEL - modèles de survie cellulaire	39
2.2.4 Règles d'additivité	41
2.3 Modèles d'EBR pour les ions	43
2.4 Facteurs temporels en radiobiologie	44
2.5 Le concept d'EUD	47
2.5.1 Définition de l'EUD	48
2.5.2 Modèles de NTCP	49
2.6 Conclusions du chapitre	49

3	Le calcul de la dose physique	51
3.1	Principes physiques	51
3.1.1	Les interactions coulombiennes électroniques	51
3.1.2	La dispersion en parcours et en énergie : la théorie de Landau-Vavilov	52
3.1.3	Collisions inélastiques et interactions nucléaires	53
3.1.4	La diffusion coulombienne multiple	55
3.1.5	Choix des listes de paramètres physiques dans <i>Geant4</i>	57
3.2	L'algorithme de calcul pour les mini-faisceaux balayés	58
3.2.1	Modèle théorique pour le pic de Bragg	58
3.2.2	Modèles pour la dispersion radiale des faisceaux de protons	62
3.2.3	Paramétrisations des profils de dose latéraux	66
3.3	Validation du calcul de la dose pour les mini-faisceaux	72
3.3.1	Résultats de la modélisation du pic de Bragg	72
3.3.2	Résultats de la modélisation de la dispersion latérale dans l'air	72
3.3.3	Résultats de la modélisation des profils de dose dans l'eau	76
3.4	Modélisation du temps de traitement	83
3.4.1	Calcul des unités moniteur et du débit de charges instantané	83
3.4.2	Calcul des temps d'irradiation	84
3.4.3	Calcul du temps de traitement total	86
3.4.4	Application sur des cas cliniques	87
3.4.5	Différences entre les accélérateurs	88
3.5	Conclusions du chapitre	89
4	Le calcul de la dose biologique	91
4.1	Évaluation des NTCP	91
4.1.1	Matériels et méthodes	91
4.1.2	Résultats	94
4.1.3	Discussion, conclusion	97
4.2	Évaluation expérimentale de l'EBR	99
4.2.1	Matériels et méthodes	100
4.2.2	Résultats	105
4.3	Évaluation de l'EBR à haut débit	114
4.3.1	Matériels et méthodes	114
4.3.2	Résultats préliminaires	115
4.3.3	Conclusions sur les effets haut débits	117
4.4	Conclusions du chapitre	118
5	Applications cliniques	121
5.1	Choix des paramètres d'optimisation	121
5.2	La calibration des scanners	123
5.2.1	Méthodes et applications	123
5.2.2	Incertitudes de l'imagerie	124
5.3	Cas cliniques	128
5.3.1	Méthodes de comparaison	128

5.3.2	Résultats pour les différentes localisations	129
5.3.3	Discussion	129
5.4	Conclusions du chapitre	130
Conclusion		139
Contributions		143
A Annexe A		145
A.1	Utilisation de l'EUD	145
B Annexe B		165
B.1	Calibration du scanner	165
C Annexe C		193
C.1	Paramètres du modèle de mini-faisceau	193
D Annexe 4		197
D.1	Incertitudes sur l'EBR	197
Bibliographie		199

Liste des abbréviations

ADN Acide désoxyribonucléique
AIC Akaike information criteria
AUROC Area under the receiver operating characteristics

BI Bras isocentrique

CSB Cassure simple-brin
CSDA Continuous slowing down approximation
CT Computed tomography
CTCAE Common terminology criteria for adverse events
CTV Clinical target volume

D_{37} Dose pour laquelle la survie est égale à $1/e \approx 0.37$
DECT Dual energy computed tomography
DS Double scattering
DSB Cassure double-brin

EBR Efficacité biologique relative
EUD Equivalent uniform dose

FOC Facteur d'ouverture de champ

gEUD Generalized equivalent uniform dose
Gy Gray

HDR High dose rate
HDV Histogramme dose volume
HU Hounsfield unit

IBA Ion beam application
IC Ionization chamber
ICPO Institut Curie-Centre de protonthérapie d'Orsay
ICRU International committee on radiological units
IMPT Intensity modulated proton therapy
IMRT Intensity modulated radiation therapy
IRM Imagerie par résonance magnétique

KV-CT Kilo voltage computed tomography

LDR Low dose rate

LEM Local effect model
LKM Lyman-Kutcher-Burman
LMDS Locally multiply damaged sites

MC Monte Carlo
MCDS Monte Carlo damage simulation
MCS Multiple coulomb scattering
MKM microdosimetric kinetic model
MV-CT Mega voltage computed tomography

NTCP Normal tissue complication probability

OF Output factor

PBS Pencil beam scanning
PDR Pulsed dose rate
PTV Planning target volume

RMF Repair-misrepair-fixation
ROC Receiver operating characteristics

SFUD Single field uniform dose
SOBP Spread-out Bragg peak
SPR Stopping power ratio

TCP Tumor control probability
TEL Transfert d'énergie linéique
TEPC Tissue-equivalent proportional counter
TPS Treatment planning system

UH Unité hounsfield
UM Unité moniteur
US Uniform scanning

VMAT Volumetric modulated arc therapy
Voxel Volume element

Introduction

La radiothérapie et en particulier l'utilisation des ions légers ou particules lourdes est une des techniques principales pour le traitement du cancer aujourd'hui. Par exemple, l'utilisation thérapeutique des protons entre 60 et 250 MeV est en constante augmentation dans le monde et notamment en Europe, pour un nombre croissant de localisations. En France, quelques centres ont initialement développé les traitements de protonthérapie (à Nice et Orsay depuis 1991), ou de neutrons (à Orléans de 1980 à 2007 et à Nice de 1993 à 1995). Cette expérience a ensuite donné naissance à plusieurs projets de recherche ou de traitements par ions carbone (Lyon, Caen) ainsi qu'à de nouveaux projets de protonthérapie. Les premières applications de ces techniques ont d'abord concerné principalement le traitement de localisations tumorales ophtalmologiques, suivis des tumeurs de la tête et du rachis. Les machines plus récentes, équipées de bras isocentriques ont ensuite permis d'accéder à n'importe quelle partie du corps bien que les indications en protonthérapie ne concernent pas toutes les localisations possibles. En effet, les premiers accélérateurs utilisés avaient souvent été construits des années auparavant pour la recherche en physique nucléaire, avant de devenir obsolètes, et autour desquels une infrastructure hospitalière s'est ensuite implantée. Les premières lignes de traitement dites passives, horizontales, ainsi que les logiciels de planification ou de positionnement ont d'abord été développés par les équipes locales avant d'être proposés par l'industrie. Aujourd'hui, la technique de traitement dite active devient la modalité de traitement la plus fréquente, et beaucoup de travaux se focalisent sur l'amélioration des modèles physiques utilisés dans les algorithmes de calcul de dose. Ceux-ci sont en effet encore largement basés sur des modèles de lancers de rayons (*ray-tracing*) ou de décomposition en mini-faisceaux (*pencil-beam*). En effet, de par leur faible diffusion angulaire et distribution de dose en profondeur typique, les propriétés balistiques des faisceaux de protons permettent une épargne importante des tissus sains et une bonne conformation de la dose autour des volumes cibles, laquelle peut être maximisée par les techniques récentes de modulation d'intensité et d'optimisation inverse. En conséquence, une plus grande précision (sub-millimétrique) sur les descriptions des géométries et des distributions de dose devient nécessaire, illustrée par exemple par l'utilisation croissante des méthodes de Monte-Carlo dans la description des processus physiques.

Le premier objectif de cette thèse à l'institut Curie en collaboration avec Dosisoft est de développer les algorithmes liés au calcul de dose adaptés au nouveau système du bras isocentrique d'IBA avec balayage de mini-faisceaux. Ces outils devront fournir un calcul précis de la dose déposée en protonthérapie, mais devront aussi être capables de le faire dans des temps compatibles avec les contraintes rencontrées en milieu clinique. Les modèles de calcul seront intégrés dans le TPS Isogray, dont le module pour la protonthérapie inclut les principaux algorithmes pour les faisceaux diffusés et est déjà utilisé en routine clinique. Le choix des méthodes Monte Carlo pour l'investigation des phénomènes physiques ou pour la description des lignes de faisceau a été initié à l'ICPO il y a plusieurs années, par le biais de collaborations avec des équipes de recherche sur des sujets aussi variés que la dosimétrie, la simulation, la radiobiologie, la radioprotection. L'environnement expérimental, clinique et

historique au centre de protonthérapie d'Orsay se prête donc *a priori* particulièrement bien à la réalisation de ce projet de développement des solutions de planification du traitement.

Comme les faisceaux balayés sont délivrés avec des débits de dose très élevés (plusieurs dizaines de Gy/s) et de façon discontinue, un travail en collaboration avec les équipes de radiobiologie de l'institut Curie-Recherche sera effectué, l'objectif étant la sélection et l'introduction de modèles spécifiques pour l'optimisation biologique des plans de traitement. Les différents modèles d'efficacité biologique relative (EBR) publiés seront testés afin d'évaluer leur précision et notamment leur dépendance aux transferts d'énergie linéique, l'efficacité biologique des protons étant encore relativement méconnue vue la diversité d'utilisation de ce type de faisceaux. Les effets d'un traitement pulsé à haut débit seront également étudiés en planifiant une expérience de radiobiologie avec un faisceau d'électrons. En effet, pour des débits de dose élevés et pour des conditions spécifiques d'irradiation pulsée, des effets particuliers sur la survie cellulaire ont déjà été mis en évidence, et des études *in vivo* réalisées à l'institut Curie ont permis d'observer un phénomène de protection des tissus sains lorsque des irradiations par électrons étaient réalisées à des débits de dose de 60 Gy/s, tout en restant aussi efficace sur le contrôle tumoral. De nombreux travaux de caractérisation des faisceaux cliniques de notre centre ont ainsi été réalisés ces dernières années, dans le domaine de la radiobiologie : nous tenterons d'apporter quelques outils supplémentaires et une approche centrée sur l'analyse des phénomènes physiques afin de poursuivre ce travail.

Le premier chapitre du manuscrit expose les principes de la planification de traitement par protons et présente les principaux avantages et incertitudes des différents systèmes de délivrance de faisceau. L'utilisation et la conversion de l'information disponible dans les images tomodensitométriques, étapes centrales dans le processus de planification, y sont également détaillées.

Le second chapitre présente les différentes méthodes de calcul de l'EBR pour la survie cellulaire avec des faisceaux de protons, la plupart basées sur la quantification des transferts d'énergie linéique. Les concepts de dose équivalente uniforme et les facteurs temporels en radiobiologie sont également présentés car ils peuvent intervenir dans l'évaluation de l'efficacité des nouveaux traitements avec modulation d'intensité et à haut débit de dose.

Le chapitre 3 rappelle les principes physiques utiles au calcul de la dose, puis décrit les algorithmes et simplifications spécifiquement mis en place pour les mini-faisceaux balayés. Les résultats de validations des modèles, qui ont été comparés à des mesures et à des simulations Monte Carlo, sont présentés. Ce travail aboutit à une modélisation complète des séquences d'irradiations dans le temps, laquelle oriente les conditions expérimentales d'une étude sur le fractionnement temporel de la dose menée dans le chapitre suivant.

Le chapitre 4 présente les résultats de trois études réalisées pour caractériser et comprendre les effets biologiques des faisceaux de protons de haute énergie. La première étude porte sur l'évaluation des complications pour certains organes intracrâniens irradiés de manière hétérogène lors d'une protonthérapie. La deuxième étude met en application les modèles

présentés au chapitre 2 pour le calcul de l'EBR et de la dose biologique, et l'impact des particules secondaires sur les résultats obtenus y est discuté. La dernière étude, expérimentale, est présentée afin de caractériser les réponses cellulaires dans des conditions pulsées proches des traitements et étudier l'existence d'une variable temporelle dans l'efficacité des traitements.

Enfin, dans le chapitre 5, nous présentons les résultats de la validation du logiciel de planification sur des cas cliniques ; après description des différents paramètres ajustables lors de l'optimisation des plans, nous discutons des incertitudes liées à la conversion des images tomodensitométriques et proposons une méthode pour réduire cette incertitude lorsque des artefacts métalliques sont présents dans les images.

En conclusion, nous dégagerons les perspectives et limites de ce travail dans le contexte de la protonthérapie, technique en pleine expansion.

La protonthérapie et la réalisation du traitement

1.1 La protonthérapie

1.1.1 Aspects cliniques

L'expérience clinique accumulée fin 2014 en hadronthérapie dépasse les 118000 patients pour les traitements par protons et 15000 par les ions carbone ([Jermann 2015]). Les principales indications pour les protons et les ions carbones concernent notamment les tumeurs localement agressives, à résection incomplète, proches d'organes à risque. Les tumeurs pédiatriques sont en priorité traitées par les protons, notamment lorsqu'elles nécessitent une tolérance accrue aux rayonnements. Ainsi en radio-oncologie pédiatrique, il existe deux justifications fondamentales à l'utilisation de la protonthérapie : la dose délivrée aux organes à risque ainsi que les risques de tumeur maligne secondaire sont réduits, et la dose dans la zone tumorale peut être augmentée sans augmentation des effets secondaires. De nombreuses revues font le bilan des localisations déjà expérimentées ([Habrand 2009]) ou discutent des indications potentielles en fonction du type de particule. Aujourd'hui, la multiplication des centres à plusieurs salles ainsi que l'utilisation des techniques avec modulation d'intensité permettent une souplesse accrue dans la réalisation des traitements, des délais plus courts ainsi qu'une épargne des tissus sains encore meilleure. Ces innovations sont en passe de transformer en profondeur les pratiques cliniques de la protonthérapie.

1.1.2 Type de particules

Même si le choix de la particule idéale fait toujours l'objet de nombreuses discussions, de nouvelles installations proposent aujourd'hui des systèmes pouvant délivrer des protons et des ions carbone (par exemple un constructeur comme IBA développe des systèmes hybrides, les synchrotrons des centres cliniques CNAO ou MedAustron le permettant également). Ces installations ne sont en général jamais loin des centres de radiothérapie conventionnelle et la question de la préférence d'un type de particule sur l'autre pour un traitement se pose régulièrement. D'une part, il y a relativement peu de données et de statistiques sur la toxicité des traitements par ions ou protons ainsi que sur les preuves de leur efficacité, rendant ainsi indispensables la mise en place d'essais ou de programmes de recherche cliniques. Par ailleurs, la réduction de la dose intégrale ainsi que l'augmentation de leur efficacité biologique en profondeur rendent la radiothérapie par ions ou protons particulièrement séduisante pour les tumeurs radiorésistantes ou difficiles d'accès. Par exemple dans le cas des tumeurs de la

base du crâne, la conformation finale au volume cible par des traitements combinés photons et protons a été discutée et justifiée ([Feuvret 2007]) ; des comparaisons entre différentes techniques (radiothérapie conformationnelle, IMRT, VMAT, tomothérapie et protonthérapie) ont été effectuées dans le cas de localisations spinales démontrant la supériorité de la modulation d'intensité ([Vogin 2013]), la protonthérapie dans le cas de la pédiatrie fait aussi l'objet de nombreuses études ([Habrand 2009]). En règle générale, les études prospectives concernant tous les types de particules sont amenées à se développer, lesquelles incluent désormais les dernières innovations en matière de modulation d'intensité ainsi que la description de nouveaux schémas d'optimisation de la dose en fonction du temps (escalades de dose, fractionnement temporel), l'intégration de traitements multi-modaux et leurs implications en terme de planification.

1.1.3 Le centre de protonthérapie d'Orsay

Le centre d'Orsay, installé en 1958, était initialement un centre de recherche en physique et est devenu un centre médical en 1991, intégré à l'institut Curie en 2004. Entre 2006 et 2010 le centre de Protonthérapie a été rénové et s'est doté d'un nouveau cyclotron, plus stable et fiable. Les dates clés de l'histoire du centre d'Orsay sont les suivantes :

- 1958 : mise en route d'un premier synchro-cyclotron pour la recherche à l'initiative d'Irène Joliot Curie, rénové en 1977.
- 1991 : conversion de l'installation pour applications médicales.
- 1991 : première protonthérapie oculaire.
- 1993 : première protonthérapie intracrânienne.
- 2004 : première protonthérapie sous anesthésie générale.
- 2010 : mise en route du nouveau cyclotron.
- 2010 : réouverture de salle Y2 (traitement des tumeurs ophtalmiques).
- 2010 : ouverture de la salle du bras isocentrique (BI).
- 2011 : réouverture de la salle Y1 (traitement des tumeurs intracrâniennes).
- 2016 : ouverture prévue de la salle BI avec nouvelle technique de *pencil beam scanning*.

L'évolution de l'activité du centre est illustrée figure 1.1 sur les dernières années et la répartition par localisations est donnée figure 1.2 pour les adultes et la pédiatrie. On y remarque notamment que l'activité pédiatrique augmente et correspond à peu près à un tiers de l'activité aujourd'hui, et qu'une majorité des lésions intracrâniennes, de la base du crâne ou du sacrum pour les adultes est constituée de tumeurs plutôt radiorésistantes comme les chordomes ou méningiomes de haut grade. Ces statistiques sont issues de la base de données développée en interne à l'ICPO (*Protontherapy Information system PI*), laquelle regroupe également toutes les informations techniques des traitements. L'utilisation de cette base permettra notamment la réalisation de l'étude rétrospective sur les complications à long terme présentée au chapitre 4.

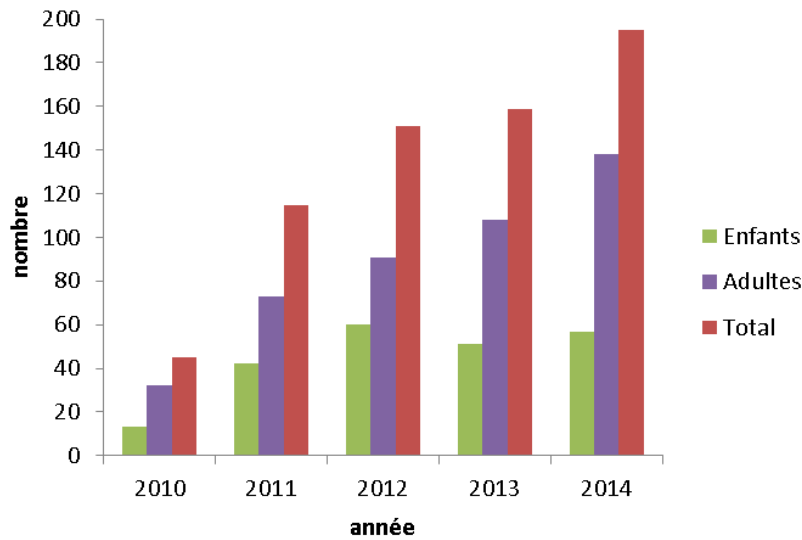
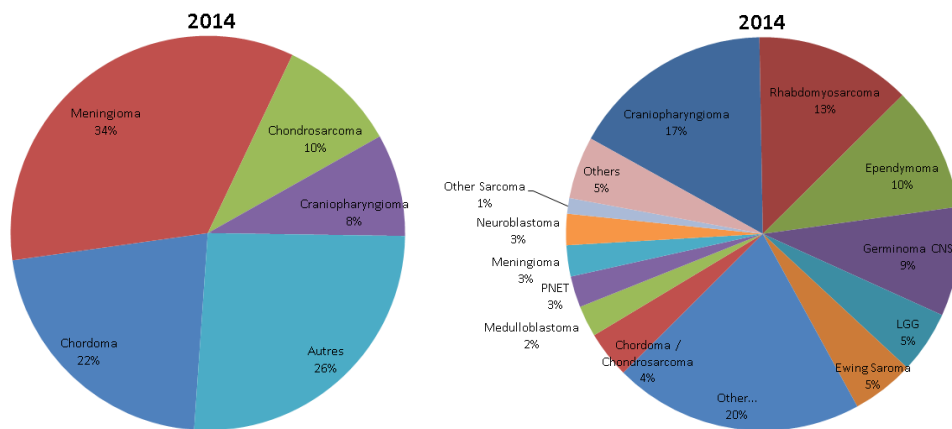


FIGURE 1.1 – Evolution du nombre de patients (hors ophtalmologie) à l'ICPO.



(a) Types d'histologies pour les adultes en 2014 à l'ICPO.

(b) Types d'histologies pour la pédiatrie en 2014 à l'ICPO.

FIGURE 1.2 – Répartition par histologies et par patients (adultes ou enfants) à l'ICPO en 2014.

1.1.4 La société DOSIsoft

DOSIsoft est une société anonyme créée en 2002 à la suite d'un partenariat entre l'institut Curie à Paris et l'institut Gustave Roussy à Villejuif. La société, impliquée dans de nombreux projets de recherche, est spécialisée dans le développement de produits logiciels adaptés à l'imagerie médicale et à la radiothérapie. Parmi ces logiciels d'architecture modulaire, respectant divers standards de qualité tels que les normes ISO 9001 et 13485, le marquage CE ou FDA selon les cas, se trouvent le système de planification de traitement *Isogray* dédié à

la radiothérapie externe (photons, électrons et protons) ou à la curiethérapie, le système de contrôle qualité *Epigray* dédié à la dosimétrie in vivo ou la suite multi-modalités de solutions d'imagerie *Planet* dédiée à la médecine nucléaire. En marge de projets de recherche récents dédiés à la protonthérapie comme *Saphir* (Source Accélérée de Protons par laser de Haute Intensité pour la Radiothérapie) ou *Prouesse* (PRotonthérapie : développement et validation d'un OUtil de modélisation Et Simulation Monte Carlo précise et rapide du dépôt de doSE), DOSIsoft développe en partenariat avec le centre de protonthérapie d'Orsay les algorithmes de calcul de dose pour les faisceaux de protons de haute énergie diffusés et aujourd'hui balayés. C'est dans le cadre de cette collaboration qu'a été réalisée cette thèse, avec pour objectif de fournir un outil de calcul adapté à de nouveaux modes de délivrance des faisceaux de protons (mini-faisceaux et modulation d'intensité).

1.2 La planification de traitement

Le but de la planification de traitement est l'optimisation et la simulation des dépôts de dose dans le volume cible et tissus avoisinants. Cette étape est généralement réalisée avant la première irradiation du patient, et permet une évaluation de l'issue du traitement grâce au calcul de paramètres biologiques ou dosimétriques représentatifs des probabilités de contrôle local tumoral ou de complication sur les tissus sains. Le système de planification de traitement (TPS) désigne le logiciel permettant de manipuler les distributions de dose physiques afin d'obtenir une répartition de la dose biologique équivalente dans le volume cible aussi uniforme que possible tout en préservant les tissus avoisinants. Plusieurs étapes sont nécessaires pour réaliser ce processus, la première d'entre elles étant la reconstruction en 3D de l'anatomie du patient.

1.2.1 La conversion de l'information du CT

La radiothérapie est basée sur l'utilisation de l'imagerie tomодensitométrique (CT), réalisée avec des rayons X de l'ordre de quelques dizaines de kilovolts (kV). L'information obtenue à partir des images CT est utilisée pour calculer l'atténuation et la diffusion des particules dans les modèles de calcul de dose, et pour délimiter les volumes (cibles ou sains) de l'anatomie. Le rapport des pouvoirs d'arrêt des faisceaux de protons (SPR) dans les tissus humains est déduit des nombres Hounsfield contenus dans les images CT. En effet, si la densité massique ou électronique est utilisée lors de la radiothérapie par photons pour quantifier la perte d'énergie par le faisceau d'irradiation dans les tissus, cette approximation n'est plus valable pour les protons qui subissent des interactions nucléaires non négligeables. Par ailleurs, la radiobiologie repose sur des relations entre des types de tissus ou cellules et certaines caractéristiques des rayonnements, et l'information contenue dans le CT est le seul lien possible entre la composition atomique ou des tissus du patient, la planification du traitement et ses effets biologiques. Toutefois, à un nombre Hounsfield ne correspond pas qu'un type de composition tissulaire, et des incertitudes demeurent dans cette relation ambiguë. La procédure pour établir la courbe de conversion entre l'information du CT et le parcours des protons dans le patient est décrite ci après, puis fera l'objet d'une application particulière dans le chapitre 5.

1.2.1.1 Principe

Une méthode aujourd'hui couramment utilisée pour obtenir la relation entre les nombres UH et les SPR a été proposée pour la thérapie par particules chargées ([Mustafa 1983], [Schneider 1996], [Schaffner 1998]). Cette calibration stoechiométrique fait partie d'une procédure dont les différentes étapes sont précisément décrites dans la littérature, et permet de définir une courbe de calibration à partir de matériaux équivalent-tissus :

- Un jeu de matériaux théoriques représentatifs des différents tissus humains, de composition élémentaire et densité massique connues, sont scannés et les UH correspondant à chaque matériau relevées dans les images obtenues. Les matériaux, disposés au centre d'un fantôme équivalent-eau afin de garantir un même spectre énergétique pour chaque élément ([Schaffner 1998]), sont imagés individuellement par le faisceau de photons.

- Une paramétrisation utilisée pour le calcul des coefficients d'atténuation total des faisceaux de photons ([Jackson 1981]) est définie à partir de la connaissance de la composition atomique et des UH mesurées pour chacun des éléments.
- Cette paramétrisation est utilisée pour calculer les valeurs de UH et SPR qu'auraient en moyenne un grand nombre de tissus humains, dont les compositions atomiques réelles sont données par l'ICRU ([ICRP 1975],[ICRP 2009]) et à partir de la formule de Bethe Bloch (équation 1.1).
- La courbe de calibration finale (nombres UH en fonction des SPR) est obtenue à partir d'ajustements linéaires calculés pour les différentes classes de tissus (graisse, organes et muscles et os sont ajustés séparément, afin d'obtenir une courbe finale composée de plusieurs segments comme illustré figure 1.3).

Selon le modèle de calcul de dose utilisé, les courbes de calibration (UH vs SPR ou densité massique) sont stockées dans les bases de données des TPS pour chacun des protocoles scanner utilisés. Une liste de matériaux internes, généralement composée de quelques dizaines de matériaux, densités massiques, composition atomique élémentaire et potentiel d'excitation moyen est utilisée afin d'associer les nombres UH de chacun des voxels de l'image scanner en matériaux de propriétés connues. En effet, les méthodes de conversion des images CT ont été évaluées pour des calculs de dose effectués par méthodes de Monte Carlo (MC), lesquels sont basés sur une conversion en densité massique et composition atomique par type de tissus plutôt qu'en matériaux équivalents eau ([Jiang 2007], [Vanderstraeten 2007], [Schneider 2000]). Les distributions de dose des protons et des particules secondaires émises seront ainsi dépendantes des réactions nucléaires et de la diffusion coulombienne qu'elles auront subies, et donc directement liées à la qualité de la définition de la composition des tissus.

1.2.1.2 Equations de base

Le coefficient d'atténuation total

Le coefficient d'atténuation total μ pour une composition d'éléments peut être obtenu d'après la méthode de Jackson et Hawkes ([Jackson 1981]), en utilisant la paramétrisation de Rutherford pour les sections efficaces des processus de diffusion :

$$\mu = N_g(Z, A)\{K_{ph}Z_1^{3,62} + K_{coh}Z_2^{1,86} + K_{KN}\} \quad (1.1)$$

où ρN_g correspond à la densité électronique, K_{ph} , K_{coh} et K_{KN} sont les constantes caractérisant respectivement les sections efficaces pour l'effet photoélectrique, la diffusion cohérente et la diffusion Klein Nishina. Ces constantes dépendent du protocole scanner utilisé, et expriment la réponse du scanner utilisé. N_g , Z_1 , Z_2 et λ_i sont exprimés ainsi :

$$N_g = \sum_i N_g^i = N_A \sum_i \frac{w_i Z_i}{A_i} \quad (1.2)$$

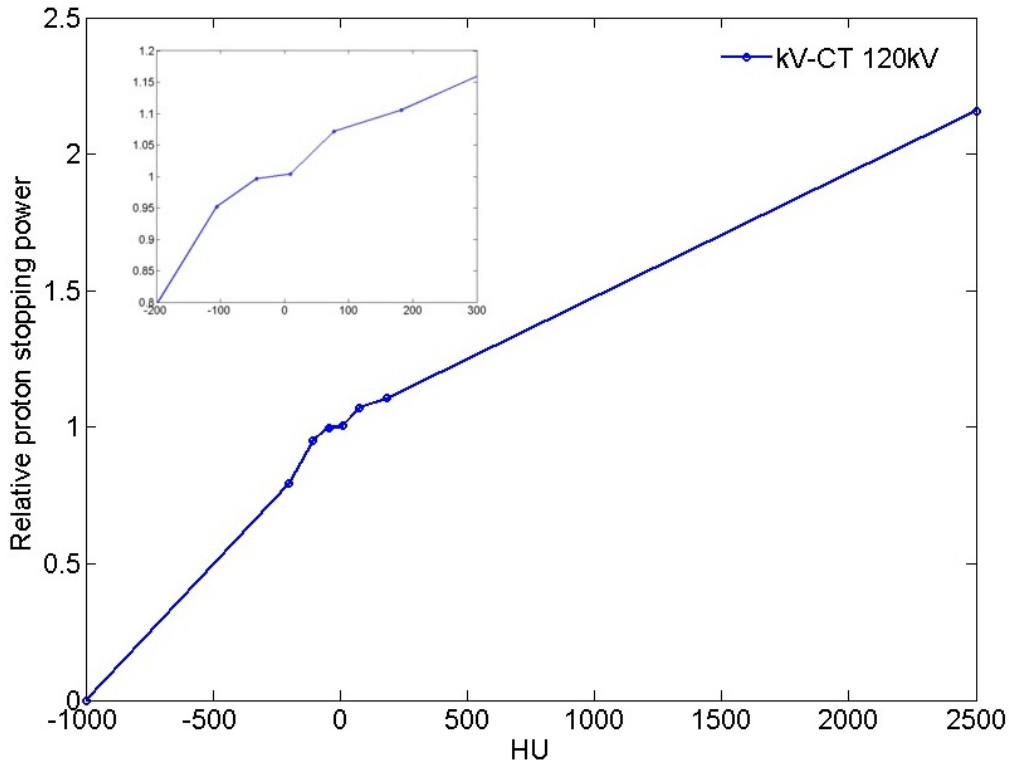


FIGURE 1.3 – Variation du rapport des pouvoirs d'arrêt proton en fonction des nombres Hounsfield, pour une imagerie CT à 120 kV avec un fantôme de diamètre 200 mm et une épaisseur de coupes de 2 mm. Les différents segments correspondent aux types de tissus biologiques groupés par catégories (graisse, organes, muscle et os).

$$Z_1 = \left[\sum_i \lambda_i Z_i^{3,62} \right]^{1/3,62} \quad Z_2 = \left[\sum_i \lambda_i Z_i^{1,86} \right]^{1/1,86} \quad \lambda_i = \frac{N_g^i}{N_g} \quad (1.3)$$

où N_A est la constante d'Avogadro, Z_i le numéro atomique, A_i le nombre de masse de l'élément i .

Le rapport des pouvoirs d'arrêt dans les tissus humains

Le rapport des pouvoirs d'arrêt massique peut être calculé pour les tissus humains à partir de l'équation de Bethe-Bloch (équation 1.4, [Schneider 1996]) :

$$SP_w^m = \frac{\rho_e^m \rho^w}{\rho_e^w \rho^m} \left(\frac{\ln(2m_e c^2 \beta^2 / I^m (1 - \beta^2)) - \beta^2}{\ln(2m_e c^2 \beta^2 / I^w (1 - \beta^2)) - \beta^2} \right) \quad (1.4)$$

où $\beta = v/c$ correspond à la vitesse réduite (v est la vitesse relative du projectile, c la vitesse de la lumière dans le vide), m_e la masse de l'électron et $I^{m,w}$ l'énergie moyenne d'excitation

des atomes dans les tissus (m) ou dans l'eau (w). La valeur de $\ln(I^m)$ pour un composé d'éléments se calcule selon la loi d'additivité de Bragg :

$$\ln(I^m) = \left(\sum_i \frac{w_i Z_i}{A_i} \ln(I_i) \right) \left(\sum_i \frac{w_i Z_i}{A_i} \right)^{-1} \quad (1.5)$$

avec I_i l'énergie moyenne d'excitation et w_i le pourcentage de contribution de l'élément i dans le composé. La densité électronique relative entre le tissu et l'eau se calcule ainsi :

$$\frac{\rho_e^m \rho^w}{\rho_e^w \rho^m} = \frac{N_g^m}{N_g^w} \quad (1.6)$$

avec ρ la densité massique et N_g le nombre d'électrons par unité de volume tel que défini équation 1.2.

1.2.2 Incertitudes et perspectives

Les erreurs potentielles sur la prédiction du parcours des particules dans le patient proviennent principalement de la conversion des nombres UH, du bruit et des effets de volume partiel dans les images, des artefacts dus aux implants métalliques et au durcissement du spectre du faisceau. Ces incertitudes ont été évaluées en pratique et sont de l'ordre de 1 à 3 mm ([McGowan 2013]). L'incertitude sur la valeur de l'efficacité biologique relative en clinique et notamment sa possible sous-estimation dans la région du pic de Bragg (voir par exemple la figure 4.14) peuvent également augmenter le parcours biologique d'environ 1 mm ([Paganetti 2012]). De plus, l'incertitude sur la valeur possible de l'énergie ou potentiel moyen d'excitation de l'eau I , estimé autour de 75 eV peut entraîner quelques millimètres supplémentaires d'incertitude sur la position du pic de Bragg ([Andreo 2009]). La liste des sources d'incertitudes et leurs écart-types sont présentés tableau 1.1.

En conséquence, le gradient de dose derrière le pic de Bragg est rarement utilisé, ou pour une faible proportion du traitement, pour épargner les organes à risque, et des marges de sécurité de l'ordre de quelques pourcents du parcours maximal sont ajoutées au volume cible. Récemment, la tomographie à double énergie (DECT) ou à haute énergie (MVCT) ont été étudiées pour leur potentiel d'amélioration de la qualité des images (réduction des artefacts métalliques ou de durcissement spectral) ou de la prédiction de la composition massique élémentaire des tissus imagés. En effet, l'atténuation des photons et le calcul du parcours des ions dans les tissus sont fortement dépendants du spectre en énergie utilisé pour générer les images, lequel peut varier avec la taille de l'objet imagé, la position des hétérogénéités dans l'objet ou la présence d'artefacts en cas d'implant métallique.

Par ailleurs, d'autres solutions permettraient de contrôler les incertitudes de parcours : la tomographie protons est en cours d'étude par de nombreuses équipes car elle pourrait améliorer la planification en terme de calcul de dose et de conversion en parcours des particules. D'une part, l'imagerie par protons serait plus précise pour le calcul de la composition stoechiométrique des tissus ou pour l'évaluation des sections efficaces de réactions nucléaires

([Dedes 2015], [Bopp 2015]). D'autre part, la radiographie protons permettrait d'atteindre une résolution spatiale sub-millimétrique au prix d'un dépôt de dose relativement faible dans les tissus lors de l'acquisition des images, par exemple avec les algorithmes de reconstruction par rétroprojection filtrée avec estimation du parcours des protons le plus probable ou par mesure de la courbe de Bragg à la sortie des tissus ([Rit 2013], [Krah 2015]). Enfin, l'évaluation de l'activation des tissus ou la détection des gammas prompts issus des réactions nucléaires ([Lestand 2012], [Jan 2013], [Gueth 2013]) pourraient permettre une estimation *in vivo* de la position de chaque pic de Bragg délivré lors d'un traitement. En effet, la visualisation et la quantification dans le patient (après et/ou pendant l'irradiation) du nombre d'isotopes ^{11}C ou ^{15}O émetteurs de rayonnement ou de gammas prompts est devenue possible suite au développement de nouvelles caméras PET à proximité des salles de traitement ou de caméras spécifiques aux gammas prompts intégrables comme systèmes d'imagerie embarquée ([Lopes 2015]).

Sources d'incertitudes de parcours	Amplitude
Incertitude des mesures dans l'eau	$\pm 0,3$ mm
Réalisation des compensateurs	$\pm 0,2$ mm
Reproductibilité du faisceau	$\pm 0,2$ mm
Positionnement du patient	$\pm 0,7$ mm
Facteurs biologiques	$+0,8$ %
Acquisition des images CT	$\pm 0,5$ %
Conversion des images CT en tissus	$\pm 0,5$ %
Résolution des images CT	$\pm 0,3$ %
Potentiel d'excitation moyen dans les tissus	$\pm 1,5$ %
Dégradation du parcours (hétérogénéités complexes)	$-0,7$ %
Dégradation du parcours (hétérogénéités locales latérales)	$\pm 2,5$ %
Total	$4,6$ % $+1,2$ mm

TABLE 1.1 – Estimation des incertitudes sur le parcours des faisceaux de protons (tableau tiré de [Paganetti 2012])

1.2.3 Les algorithmes de calcul de dose

L'étape suivante dans le processus de planification du traitement concerne la définition et l'optimisation des paramètres de délivrance de la dose, ainsi que le calcul des distributions de dose résultantes. Les principales grandeurs, définitions et algorithmes de calcul de dose sont

présentés dans les paragraphes suivants.

1.2.3.1 Relations parcours-énergie, le modèle du pic de Bragg

Partant de l'expression du pouvoir d'arrêt des protons et des équations de Langevin, en supposant une perte d'énergie moyenne par unité de longueur continue (*continuous slowing down approximation* CSDA : le parcours d'une particule est obtenu en intégrant l'inverse du pouvoir d'arrêt total de zéro à l'énergie initiale), la *règle de Bragg Kleeman* permet de calculer les relations parcours-énergie des particules. Pour des protons thérapeutiques dans l'eau ($E_0 < 200\text{MeV}$), la puissance p et le facteur α (équation 1.7) ont été estimés à partir des données de l'ICRU 49 ([ICRU 1993],[Bortfeld 1997]) en les supposant indépendants de l'énergie ($\alpha \approx 0.0022$, $p \approx 1.77$). D'autres relations équivalentes entre R_0 et E_0 peuvent être utilisées, et donnent des résultats de précisions similaires, comme l'équation 1.8 basée sur l'intégration de la formule de Bethe-Bloch ([Ulmer 2007]).

$$R_0 = \alpha E_0^p \quad (1.7)$$

$$R_0 = \sum_{i=0}^3 a_i E_0^i \quad (1.8)$$

Ces équations permettent de construire un modèle analytique pour décrire une fonction ayant la forme d'un pic de Bragg ([Bortfeld 1997]) : une modélisation empirique de la fragmentation nucléaire est obtenue à partir d'un ajustement aux mesures (*i.e.* la fluence primaire est réduite à cause des interactions nucléaires), la dispersion en énergie des faisceaux polyénergétiques (équation 1.9) ainsi que la dispersion en parcours avec la profondeur due aux fluctuations statistiques dans les processus de transferts d'énergie (équation 1.10) sont également prises en compte.

- Si $z \leq R_0 - 10\sigma$:

$$\hat{D}(z) = \phi_0 \frac{(R_0 - z)^{\frac{1}{p}-1} + (\beta + \gamma\beta p)(R_0 - z)^{\frac{1}{p}}}{\zeta p \alpha^{\frac{1}{p}} (1 + \beta R_0)} + \frac{\varepsilon \phi_0 (R_0 - z)^{\frac{1}{p}}}{\zeta \alpha^{\frac{1}{p}} R_0 (1 + \beta R_0)} \quad (1.9)$$

- Si $R_0 - 10\sigma < z < R_0 + 5\sigma$:

$$D(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_0^{R_0} \hat{D}(\bar{z}) e^{-\frac{(z - \bar{z})^2}{2\sigma^2}} d\bar{z} \quad (1.10)$$

avec R_0 , Φ_0 , σ et ε respectivement le parcours nominal, la fluence primaire, l'écart-type de la distribution gaussienne et la fraction de fluence primaire contribuant au début du spectre en énergie. Ce type de modèle analytique peut facilement être modifié (pour mieux prendre en compte le phénomène de *build up* à l'entrée des tissus), par exemple avec l'ajout de fonctions polynomiales simultanément ajustées à des jeux de mesures ([Zhang 2011]), et permet une interpolation rapide et précise dans les modèles de calcul de dose et algorithmes utilisables en routine clinique.

1.2.3.2 L'algorithme du lancer de rayons (*ray-tracing*)

Les algorithmes de calcul de dose pour les faisceaux de protons ou d'ions doivent proposer une modélisation précise de la pénombre latérale ou distale, car les gradients de dose sont très importants. Des versions rapides de ce type d'algorithmes ont d'abord été proposées pour les faisceaux diffusés, et basées sur l'utilisation du lancer de rayons à travers les voxels des imageries CT. La dose au point P de coordonnées (X,Y,Z) est obtenue à partir du calcul de la profondeur équivalente-eau (selon les informations des images CT) et d'une interpolation linéaire des courbes de rendement de dose en profondeur mesurées dans l'eau dans des conditions de référence. Cependant, ces algorithmes ne prennent généralement pas en compte assez précisément les effets de diffusion qui apparaissent en présence d'hétérogénéités complexes, d'irrégularités de la surface du patient, ou après traversée des accessoires modificateurs du faisceau en amont du patient tels que le collimateur ou le compensateur. Ainsi, un des premiers modèles proposés pour les faisceaux diffusés (*broad beam*) permettant de prendre en compte la pénombre latérale obtenue en présence d'un collimateur ([Lee 1993]) a été défini comme le produit d'un terme de dose axiale et d'une fonction de profil latéral. Ce profil de dose latéral modélise la distribution radiale des protons à l'issue de la diffusion multiple Coulombienne sur les bords du faisceau, à travers les accessoires personnalisés et dans le patient. Une méthode semi-expérimentale a ensuite été développée ([Oozeer 1997]) afin de séparer la contribution de la ligne de faisceau du reste de milieu diffusant à l'aide de mesures de pénombres latérales dans l'air, et prendre en compte les collimations complexes en utilisant une méthode d'intégration par secteurs angulaires pour champs irréguliers basée sur l'algorithme de Clarkson et Cunningham ([Clarkson 1941], [Cunningham 1983]).

1.2.3.3 L'algorithme de décomposition en mini-faisceaux (*pencil-beam*)

Les hétérogénéités complexes à l'intérieur du champ irradié n'étant pas prises en compte avec les modèles de lancers de rayons, l'algorithme le plus utilisé aujourd'hui pour les faisceaux de protons ou d'ions est la décomposition en mini-faisceaux (*pencil beam*). Dans la plupart des versions de ce modèle, l'algorithme consiste en un produit d'un terme dépendant de la profondeur du point de calcul, proportionnel à la courbe de rendement en profondeur sur l'axe d'un faisceau de grande dimension (équivalent à l'intégrale du rendement en profondeur d'un faisceau de petite dimension) et un terme correspondant à la distribution de fluence latérale incluant les effets de diffusion multiple Coulombienne. Cette distribution de fluence latérale est décomposée en un grand nombre de mini-faisceaux, dont les paramètres sont modifiés en fonction des hétérogénéités traversées. Dans le cas des mini-faisceaux balayés (*i.e.* en tant que mode de délivrance), l'algorithme est le même mais modifié en une sommation discrète.

La courbe de rendement en profondeur peut être décrite par une approximation analytique ([Bortfeld 1997], équations 1.9-1.10), obtenue par des mesures ou des calculs théoriques ([Ulmer 2007]). La distribution de la fluence latérale pour un mini-faisceau peut en première approximation être décrite par une gaussienne d'écart-type σ (faibles angles de déviation des protons), mais diffère de la forme gaussienne pour les angles importants (une théorie détaillée décrivant la diffusion Coulombienne multiple a été publiée par Molière en 1948). Des modèles empiriques et des paramétrisations obtenues à partir de la théorie complète ont été proposés

afin de calculer l'écart-type σ en fonction de l'énergie du faisceau et de la profondeur équivalente des tissus traversés ([Highland 1975], [Gottschalk 1993], [Hong 1996]). Une procédure expérimentale pour déterminer et vérifier ces paramètres dans le cas des algorithmes pour les faisceaux de protons de haute énergie (jusqu'à 200 MeV) a été proposée ([Szymanowski 2001]), ainsi qu'une série d'approximations pour le calcul de la distribution de fluence latérale, la modulation en énergie du faisceau et la pénombre latérale en présence de compensateurs. Une amélioration de l'algorithme pour les géométries composées de larges hétérogénéités et basée sur un redimensionnement latéral de la fluence des protons en fonction de la profondeur traversée a ensuite été proposée ([Szymanowski 2002]), laquelle a été généralisée à tout type de géométrie hétérogène et modèle de diffusion latérale ([Westerly 2013]).

La distribution de fluence latérale peut, en première approximation, être décrite analytiquement par une fonction gaussienne à 2 dimensions particulière, car on la suppose dans la plupart des cas symétrique (c'est généralement une spécification pour les constructeurs). Elle est décrite par les équations 1.11 et 1.12. En pratique, la fluence peut parfois être mieux modélisée par une gaussienne elliptique, dont les écart-types σ_1 seront différents selon les axes x et y .

$$D_1(x, y, z) = \frac{1}{2\pi\sigma_1(z)^2} e^{-\frac{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2}{2\sigma_1(z)^2}} \quad (1.11)$$

$$\sigma_1(z)^2 = \sigma_{air}(z)^2 + \sigma_{tissus}(z)^2 \quad (1.12)$$

avec x_0, y_0 les coordonnées de l'axe du mini-faisceau, σ correspondant à la diffusion latérale totale du mini-faisceau, σ_{air} et σ_{tissus} correspondant respectivement à la diffusion dans la ligne de transport du faisceau et à la diffusion multiple coulombienne dans les tissus à la profondeur z du point de calcul.

1.2.3.4 L'algorithme pour les mini-faisceaux balayés (*pencil-beam scanning*)

Pour les énergies aujourd'hui utilisées en routine clinique (jusqu'à 250 MeV selon le type d'accélérateur), les réactions nucléaires sont responsables d'une diminution de la fluence primaire du faisceau incident, ainsi que de la création de fragments et particules secondaires, créant ainsi un élargissement de la distribution de dose latérale d'un mini-faisceau jusqu'à plus de trois fois son écart-type par rapport à l'axe du mini-faisceau primaire (quand on le suppose gaussien). Comme illustré figure 1.4, les principaux produits de ces réactions nucléaires sont notamment des protons secondaires, des alphas et des deutérons. La contribution des protons secondaires est la plus importante (jusqu'à 10% de la dose totale).

Les effets de ces fragments ou particules primaires diffusés à grand angle (issus de réactions nucléaires, ou de la diffusion Coulombienne) sur la distribution de dose physique sont modélisés dans les TPS par des sommes de gaussiennes, dont les paramètres sont ajustés à des simulations ou des mesures : comme proposé par plusieurs auteurs pour les faisceaux de

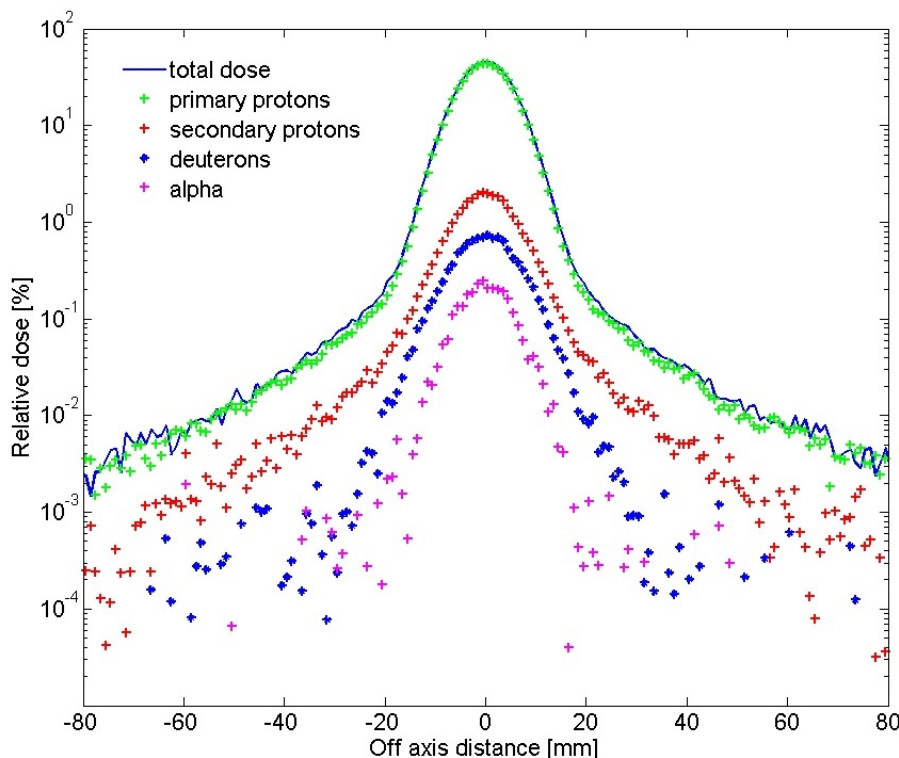


FIGURE 1.4 – Profil de dose latéral pour un mini-faisceau de protons incidents de 160 MeV dans l'eau (écart-type σ dans l'air de 5 mm) à mi-parcours (profondeur = 8.5 cm), et détails des distributions de dose transverses pour les principales particules secondaires. Les données sont obtenues avec des simulations Geant 4.9.3/Gate 6.2.

protons ([Pedroni 2005], [Soukup 2005]), une somme d'au moins deux gaussiennes est nécessaire pour modéliser les profils de dose latéraux dans le cas des mini-faisceaux balayés. Dans le modèle illustré par l'équation 1.13, le premier terme gaussien (G_1) modélise le faisceau primaire alors que le deuxième terme (G_2) décrit le halo de dose composé de l'ensemble des particules diffusées à grand angle. La figure 1.5 illustre la comparaison entre simulation Monte Carlo et calculs sur la base d'un modèle à 3 gaussiennes (du TPS *ISOgray*, *Dosisoft*), que nous décrirons plus en détail dans le travail qui suit (en particulier au chapitre 3).

Comme la proportion exacte de particules secondaires diffusées à grand angle n'est pas facilement accessible par la mesure ou par des calculs théoriques, différentes approximations analytiques et méthodes d'ajustement ont été proposées pour déterminer le poids w et la forme fonctionnelle du second terme de l'équation 1.13 pour les protons ([Soukup 2005]) ou les ions ([Schwaab 2011], [Inaniwa 2014]). Plus récemment, plusieurs paramétrisations ainsi qu'une distinction des différentes composantes basée sur l'analyse des phénomènes physiques a été proposée à partir d'une série de mesures précises pour des protons de 177 MeV ([Gottschalk 2015]).

$$D_1(x, y, z) \sim D(z) ((1 - w)G_1(x, y, z) + wG_2(x, y, z)) \quad (1.13)$$

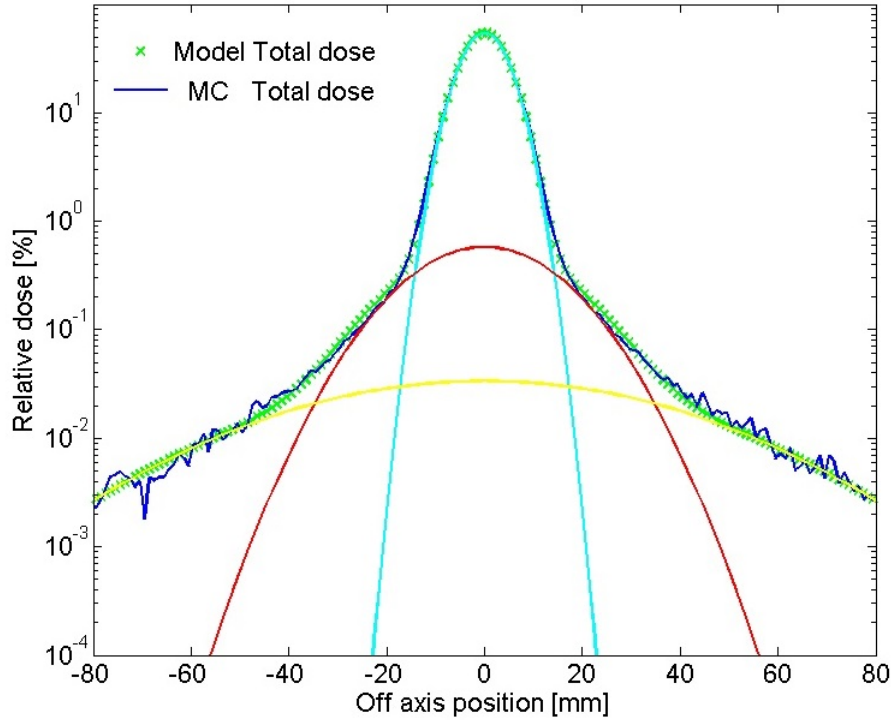


FIGURE 1.5 – Profil de dose latéral pour un mini-faisceau de protons incident de 180 MeV dans l'eau (écart-type σ dans l'air de 4 mm) à mi-parcours (profondeur = 10 cm), et détails des distributions de dose transverses. Les données sont obtenues avec des simulations Geant 4.9.3/Gate 6.2 (trait plein), modèle analytique avec superposition de 3 gaussiennes (trait pointillé). Les contributions des différents termes du modèle sont également présentées.

1.2.3.5 Les simulations Monte Carlo

Bien qu'utilisés en routine dans la plupart des centres, les algorithmes analytiques montrent certaines limitations en terme de précision. En effet, pour des géométries avec de fortes hétérogénéités, les effets de diffusion peuvent être sous-estimés à cause des limites en résolution des algorithmes de superposition, et d'éventuels sur ou sous-dosages relativement mal modélisés ([Urie 1986a], [Yamashita 2012]). Les méthodes de Monte Carlo appliquées au calcul de dose en radiothérapie sont considérées comme étant les plus précises. En effet, ces simulations prennent en compte les interactions de chaque particule à partir d'une modélisation théorique ou expérimentale des sections efficaces pour les interactions électromagnétiques ou réactions nucléaires. De plus, les hétérogénéités tissulaires sont prises en compte grâce à l'attribution de la composition atomique élémentaire, de la densité électronique ou massique, du potentiel d'excitation dans chaque *voxel*, et les particules secondaires émises ainsi que leurs

propriétés peuvent être suivies. En radiothérapie, l'intérêt principal de ce type de code est de pouvoir servir de référence pour des validations ou des simulations de lignes de faisceau, salles de traitement, ou pour extraire des espaces de phase dans le cas de systèmes de délivrance de faisceau complexes. La simplification des recettes de ces systèmes (*i.e.* acquisitions des données expérimentales) ainsi que leur contrôle qualité deviennent également possibles. Par exemple, les principaux codes Monte Carlo initialement dédiés aux simulations en physique des particules (*MCNPX*, *Geant4*, *FLUKA*) sont aujourd'hui utilisés avec succès dans le domaine de la thérapie par ions et notamment par protons comme illustré dans les exemples ci-après.

- Dans le cadre d'un programme de recherche, le centre Antoine Lacassagne a modélisé son installation avec *MCNPX* ([Hérault 2005], [Hérault 2007]) afin d'obtenir un modèle de calcul des unités moniteur de la dose indépendant pour les traitements ophtalmologiques par protons. Toujours avec *MCNPX*, une collaboration entre l'Institut Curie, le CEA (IRFU) et l'IRSN a permis de modéliser les lignes de traitement passives du centre de protonthérapie d'Orsay ([Stankovskiy 2009], [Sayah 2013]), et de nombreuses comparaisons entre les calculs et des mesures de doses pour les protons et neutrons secondaires émis ont été effectuées. Afin d'améliorer le modèle de diffusion multiple coulombienne dans le cas des faibles épaisseurs, l'algorithme de *MCNPX* a également été modifié ([Stankovskiy 2009]).
- *GATE* (*Geant4 Application for Emission Tomography*), logiciel *open source*, contient de nombreux outils dédiés aux simulations en radiothérapie ([Jan 2004], [Jan 2011], [Sarrut 2014]) : une simulation MC de la ligne de mini-faisceaux balayés d'IBA (Ion Beam Application) a été réalisée avec cette plateforme et une liste de modèles physiques et paramètres a été optimisée et proposée pour la protonthérapie ([Grevillot 2010], [Grevillot 2011], [Grevillot 2012]). Un exemple de calcul réalisé avec cette plateforme pour un pic de Bragg modulé (*spread out Bragg peak*, *SOBP*) d'une ligne à double diffuseur est illustré figure 1.6.
- TOPAS (*TOol for PArticle Simulation*, [Perl 2012], [Testa 2013]) est un autre logiciel contenant des outils dédiés aux simulations en radiothérapie et basé sur *Geant4*, dont certains sont spécifiquement développés pour les applications de protonthérapie.
- Dans le cadre de travaux sur l'imagerie pour la thérapie par particules, les modèles nucléaires implémentés dans *Geant4/GATE* et *FLUKA* ont été comparés pour des protons et ions carbone mono-énergétiques, et des différences en terme de distributions spatiales et temporelles pour les particules secondaires entre les codes ont été mises en évidence ([Robert 2013]). Ce type d'inter-comparaisons a également été effectué suite à la récente extension du code MC *Penelope* aux protons ([Sterpin 2013]).
- Enfin, jusqu'à très récemment, les calculs de dose par méthodes MC incluant la simulation et le transport des mini-faisceaux balayés ou diffusés à travers les têtes de

traitement ou géométries voxellisées n'étaient disponibles dans aucun logiciel commercial. En effet la principale difficulté pour créer des codes MC fiables et rapides est de trouver un compromis entre la diminution du temps de calcul et la précision des résultats, tout en offrant des outils tels que la conversion des UH ou des doses déposées dans les tissus et dans l'eau, l'échange de données 3D par exemple au format Dicom RT-Ion, ou la création d'espaces de phases. En conséquence, plusieurs projets de développement de ce type de codes ont été menés en parallèle : par exemple une collaboration entre quelques équipes françaises (CEA LIST/IRFU, Institut Curie, Centre Antoine Lacasagne, Dosisoft, INSA Lyon) a permis de créer un code (*PROUESSE*) basé sur le code *Penelope* ([Salvat 2011]) qui est actuellement en cours de validation pour les faisceaux de protons. Par ailleurs, le développement d'architectures parallèles, notamment avec l'utilisation des unités de calcul sur cartes graphiques (GPU) est en forte progression et de nouveaux moteurs de calculs incluant ces évolutions sont aujourd'hui disponibles dans les codes MC ou dans certains TPS ([Bert 2013]), ouvrant la voie au calcul 4D, à la planification temps réel voire adaptative.

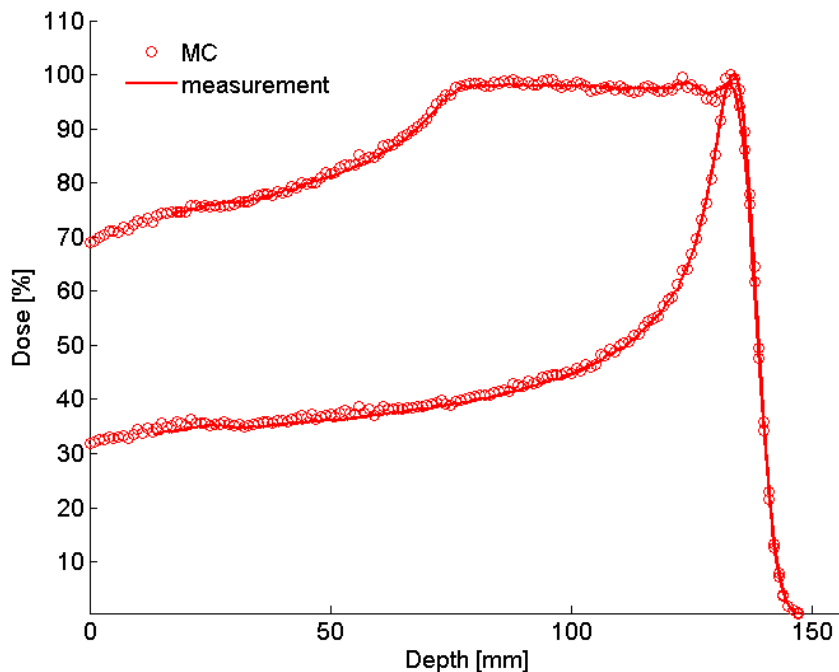


FIGURE 1.6 – Comparaison de rendements en profondeur dans l'eau (pour des faisceaux SOBPs et natifs de 140 MeV, une taille de champ de 120 mm de diamètre). Les données sont issues de mesures réalisées avec une chambre d'ionisation CC13 (trait plein) et de simulations MC *Geant4.9.3/Gate6.2* (cercles).

1.3 Les techniques de délivrance du faisceau

On distingue trois principales techniques de délivrance du faisceau en protonthérapie. La première est appelée technique passive ou à double diffuseur (*double scattering*, DS) et consiste à produire un faisceau élargi. Elle est la plus utilisée aujourd'hui. Les deux autres techniques sont appelées balayage uniforme (*uniform scanning*, US) et balayage de mini-faisceaux (*pencil beam scanning*, PBS), et consistent à déplacer grâce à un système magnétique un grand nombre de petits faisceaux dans un volume cible, pour effectuer des modulations dynamiques du trajet, de l'énergie et de l'intensité des faisceaux.

1.3.1 La diffusion passive

Afin d'obtenir l'uniformité nécessaire au traitement sur toute la surface d'un champ d'irradiation (à quelques pourcents près), de nombreuses méthodes pour élargir latéralement des faisceaux de protons ont été étudiées. La technique passive, constituée d'un ou plusieurs diffuseurs en est l'une des principales ([Nauraye 1995]) et permet une bonne conformation latérale et distale au volume cible, mais plus mauvaise sur les bords proximaux. Pour que le parcours des protons soit ajusté à la profondeur de la lésion, des absorbeurs permettent de régler la position d'un ensemble de pics, élargis latéralement par deux diffuseurs successifs. Une roue modulatrice (typiquement en aluminium) permet de superposer différents pics de Bragg en profondeur et de régler la largeur du plateau de dose à l'épaisseur équivalente de la lésion (SOBP, voir un exemple figure 1.6). Ce modulateur peut être synchronisé à la source du faisceau ce qui permet un ajustement fin de la modulation obtenue. Des jeux de collimateurs (par exemple en laiton ou en béton), disposés le long de la ligne de faisceau permettent de limiter la contamination par les particules secondaires, ou de délimiter la forme du faisceau à chaque condition d'irradiation tout en réduisant la pénombre latérale (collimateurs personnalisés). Enfin un compensateur personnalisé permet d'ajuster précisément les parcours des particules à la forme distale du volume cible. Ces accessoires sont généralement usinés en plexiglas et placés au plus proche du patient afin de minimiser leur impact sur la pénombre du faisceau. Selon la disposition du système de diffusion, les patients sont traités en position allongée ou assise, immobilisés sur des supports couplés à des robots à 6 degrés de liberté permettant les rotations et translations quasiment sans limitation angulaire ([Mazal 1997]).

Pour améliorer la conformation et diminuer la dose aux organes à risque, une technique appelée *patching*, spécifique des faisceaux diffusés est aussi régulièrement utilisée. Une balistique constituée de quelques faisceaux, en général deux ou trois, est ainsi définie afin d'irradier partiellement un volume cible complexe tout en protégeant les organes critiques. Dans un *patch* à deux champs, les faisceaux sont combinés de telle sorte que le parcours distal du premier soit ajusté à la pénombre latérale du second (deux exemples sont illustrés figure 1.7). Les pénombres distale et latérale des deux champs doivent se recouper à leur 50 % de dose afin de minimiser d'éventuels sur ou sous-dosages. Toutefois, les distributions de dose obtenues ne sont généralement pas uniformes à cause des hétérogénéités traversées et du manque d'outils dans les TPS pour prendre en compte les effets de diffusions et gradients de dose locaux, par exemple dans la conception des compensateurs. En pratique, ce type de jonction est systéma-

tiquement réalisé au sein des volumes cibles, à distance des organes critiques. De plus et pour minimiser les incertitudes, les *patches* sont généralement combinés et alternés quotidiennement afin de déplacer régulièrement les zones de jonctions.

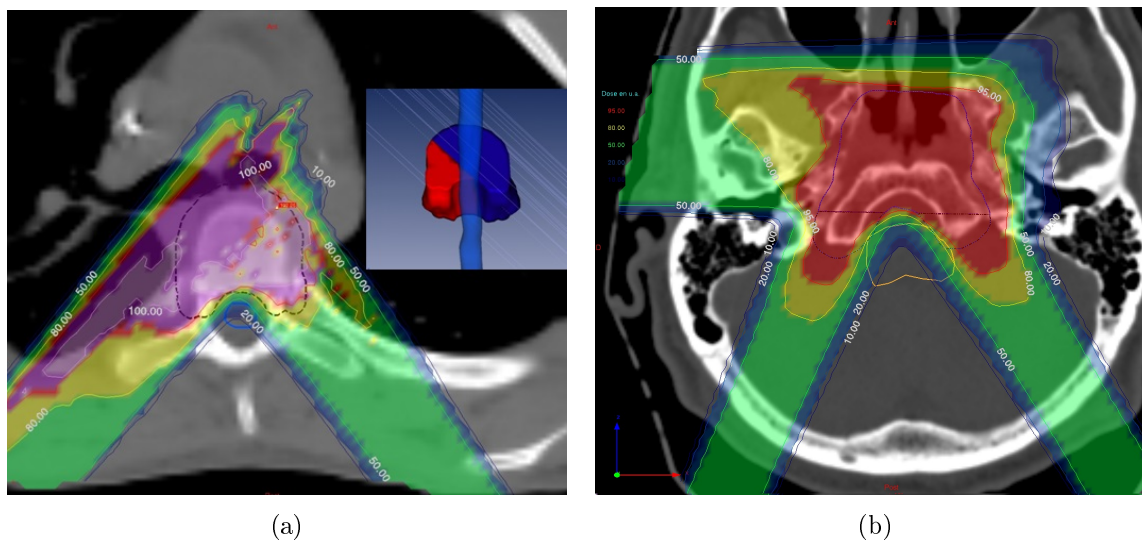


FIGURE 1.7 – Images scanner avec affichage de la dose en % pour des cas de chordome avec combinaison de *patches* : (a) deux champs afin d'éviter la moëlle épinière (b) trois champs pour irradier les parties postérieures et antérieures du volume cible en évitant le tronc cérébral.

1.3.2 Le balayage uniforme

Les systèmes de balayage uniforme (par exemple celui d'IBA pour les protons) peuvent délivrer des distributions de dose transverses de $30 \times 40 \text{ cm}^2$. Le faisceau est balayé continuellement selon une trajectoire prédéfinie à l'aide de deux dipôles orthogonaux utilisés à fréquence constante, et la taille du faisceau initial est généralement de quelques cm. Cette dimension de faisceau est calculée par le système et ajustée afin de garantir l'homogénéité de dose quelles que soient la dimension et la profondeur irradiée. Les accessoires personnalisés comme le collimateur et le compensateur sont également utilisés afin d'assurer la conformation latérale et distale du faisceau au volume cible ([Farr 2008]). Peu voire pas de modifications des algorithmes de calcul sont nécessaires par rapport à la technique passive afin de calculer les distributions de dose. En effet, les principales différences dosimétriques entre ces deux techniques résident dans les valeurs absolues des pénombres latérales dans l'air, et ces valeurs sont généralement paramétrables dans les bibliothèques des TPS ([Rana 2013]). La méthode de balayage uniforme possède néanmoins quelques avantages par rapport à la technique passive : grâce à une quantité moindre de diffuseur sur le trajet des faisceaux, les pénombres latérales et distales sont généralement un peu plus petites (d'un facteur 2 dans l'air) pour des tailles de champ équivalentes. Les dimensions transverses, les parcours et modulations maximales atteignables dans le patient sont également plus élevés pour une énergie en sortie d'accélérateur équivalente.

1.3.3 Le balayage de mini-faisceaux

Les techniques de modulation d'intensité et de mini-faisceaux consistent à balayer le volume cible tout en faisant varier l'énergie et l'intensité (ou le temps d'irradiation) de chacun des faisceaux. Des pics de Bragg natifs de quelques millimètres sont ainsi distribués transversalement et longitudinalement à des vitesses respectives de l'ordre de quelques m à quelques mm par seconde (la vitesse de changement d'énergie va dépendre fortement du type d'accélérateur utilisé). Entre chaque spot, le faisceau est généralement éteint le temps de modifier les paramètres en énergie et magnétiques. A l'instar de l'IMRT pour les photons, les simulations des distributions de dose avec des mini-faisceaux de protons montrent une amélioration significative de la conformation aux volumes cibles. Il existe plusieurs méthodes possibles pour moduler l'intensité des faisceaux de protons, décrites en détail par les équipes du centre de Villigen (PSI, Suisse), premiers à les avoir appliquées en routine clinique ([Lomax 1999]). Les deux principales, appelées SFUD (*single field uniform scanning*) et IMPT (*intensity modulated proton therapy*) sont illustrées figure 1.8. En SFUD, une contrainte d'uniformité sur le volume cible est imposée pour chaque champ (angle de faisceau incident), et la modulation (largeur du SOBP) est ajustée précisément à la géométrie de la lésion en proximal sur chaque axe irradié. En IMPT, les pics de Bragg sont distribués avec une liberté d'hétérogénéité sur la dose délivrée par chaque champ, et seule la dose cumulée des différents faisceaux devra répondre aux critères d'uniformité prescrits par l'utilisateur. Pour ces deux techniques, le positionnement initial des spots est primordial, les poids initiaux attribués aux mini-faisceaux sont également importants dans le processus d'optimisation et peuvent influencer sur le résultat ([Albertini 2010]) et une modélisation précise des géométries et des paramètres dosimétriques des mini-faisceaux est nécessaire (c'est en partie l'objet des chapitres 3 et 5 de ce travail).

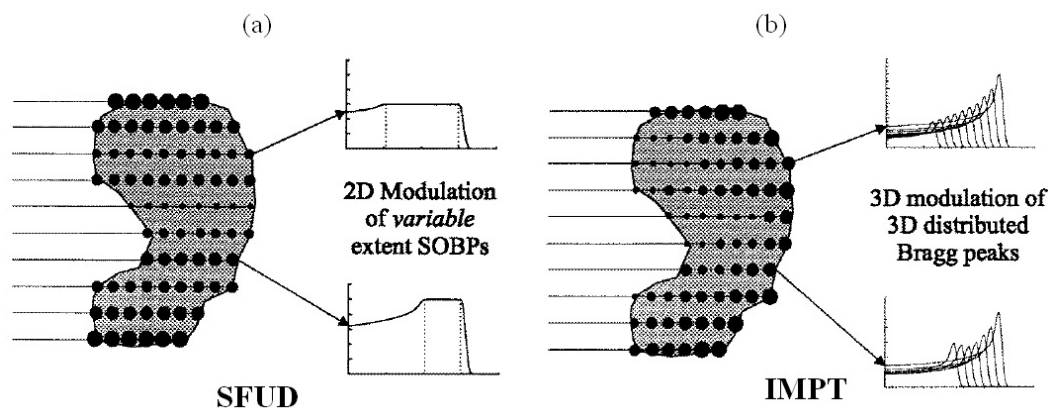


FIGURE 1.8 – Schémas représentatifs et courbes de rendements en profondeur pour les approches (a) SFUD et (b) IMPT d'irradiations en mini-faisceaux balayés (tiré de [Lomax 1999]).

1.4 L'optimisation

1.4.1 Définition

De nombreux aspects fondamentaux de la planification peuvent être abordés à travers le processus d'optimisation en protonthérapie et font l'objet d'études spécifiques : la notion d'optimisation à critères multiples, la sensibilité aux incertitudes de délivrance de la dose en champs hétérogènes, les effets radiobiologiques pouvant être inclus dans l'optimisation inverse (grâce à la prise en compte du transfert d'énergie linéique). En effet, la dégénérescence des solutions réalisables techniquement permet d'incorporer une certaine gestion des incertitudes dans la planification et notamment au moment de l'optimisation des intensités relatives des mini-faisceaux. Cette optimisation va toutefois être différente selon le mode de délivrance choisi (*i.e.* faisceaux balayés ou diffusés). Ainsi en DS, l'optimisation repose sur des opérations manuelles et des règles de bonne pratique. Par exemple, le compensateur peut être dilaté afin de garantir la couverture du volume cible en présence d'erreurs d'alignement, d'extensions du volume clinique ou de mouvements internes. Les angles des faisceaux sont choisis afin de minimiser l'existence des forts gradients de densité (os-air par exemple) sur leur passage et pour réduire la dose intégrale délivrée (en privilégiant un parcours minimum), le passage à travers les éventuels implants métalliques est également proscrit à cause des incertitudes de parcours associées aux artefacts dans les images, notamment à proximité des organes à risques. Les recoupes de dose à la peau peuvent également être minimisées. En PBS, la sélection des angles de faisceau est également faite par l'utilisateur, parfois aidée des visualisations 3D disponibles dans les TPS (moins de faisceaux sont cependant nécessaires du fait d'une conformation de la dose au volume cible accrue), tout en veillant à anticiper les nombreuses collisions possibles autour du volume de traitement entre table, systèmes d'immobilisation, tête d'irradiation et patient. L'IMPT rend possible la planification inverse *via* l'optimisation d'une carte de fluence discrète convertie en un jeu de pondérations relatives pour un ensemble de mini-faisceaux. Le problème consiste alors en la minimisation d'une fonction de coût qui exprime la différence entre la dose prescrite et la dose calculée (équation 1.14) pour un jeu de pondération w (équation 1.15). Des algorithmes itératifs sont utilisés afin de trouver rapidement la solution de ce problème, qui prend en compte la prescription du thérapeute en général réduite sous forme de contraintes sur des histogrammes dose-volume et d'objectifs à atteindre.

Il existe une relation linéaire entre la dose D_j au point de calcul j et le mini-faisceau de poids relatif w_i :

$$D_j(x, y, z) = \sum_i w_i D_{ij}(x, y, z) \quad (1.14)$$

où D_{ij} correspond à la contribution en dose de chaque mini-faisceau i au point de calcul j .

$$w = [w_i] = \min_w \left\{ \sum_{j \in \text{structure}} g_j^2 (D_j(x, y, z) - D^0)^2 \right\} \quad (1.15)$$

où g_j correspond au facteur d'importance pour le point de calcul j . Ce facteur permet de moduler le poids des différentes contraintes selon l'appartenance des points de calcul (volume cible ou organes à risque), par exemple lors d'une optimisation IMPT complexe. En SFUD, g_j est égal à 1 car tous les points de la cible sont considérés de manière égale.

Le problème formulé dans l'équation 1.15 se réduit à résoudre une équation quadratique. Des pénalités peuvent être ajoutées afin de prendre en compte les contraintes de positivité ou de valeurs minimales pour les poids des mini-faisceaux (par exemple selon les machines il peut y avoir un seuil minimum d'unités moniteur ou de temps d'irradiation), ou des contraintes sur les doses calculées en certains points du volume irradié. L'algorithme du gradient conjugué avec pénalités se prête particulièrement bien à ce type de problèmes et est implémenté dans certains TPS (ISOgray, Dosisoft).

1.4.2 La robustesse des plans

Les incertitudes de parcours et de positionnement constituent le principal risque d'erreur en thérapie par protons, et la première approche consiste à appliquer des marges qui augmentent le volume cible dans sa partie distale (en pratique, une mise à l'échelle de l'ordre de 1 mm +3 % du parcours peut être utilisée) et latérale (par une dilatation du volume cible). Cependant cette méthode ne garantit pas systématiquement la robustesse d'un plan car les incertitudes peuvent se combiner et distordre la dose de manière non linéaire, notamment lorsque les distributions de dose ne sont pas homogènes au sein du volume irradié (cas de la modulation d'intensité). Plusieurs approches différentes ont donc été étudiées afin de proposer de l'IMPT robuste en incluant explicitement les scénarios d'incertitude dans la boucle d'optimisation : tout d'abord la technique du plus mauvais scénario (*worst case scenario*), dans laquelle les distributions de dose perturbées et nominales reçues par les points d'intérêt sont calculées lorsqu'on applique des erreurs de positionnement et de parcours (par exemple des translations selon 3 axes orthogonaux du patient), et pour lesquelles les minimum et maximum des différences entre ces distributions sont minimisés au cours de l'optimisation en plus de répondre aux contraintes classiques ([Lomax 2004], [Pflugfelder 2008]). Cette stratégie, qui peut se présenter sous différentes déclinaisons en termes de définitions de la fonction objectif à minimiser ([Fredriksson 2014]), comporte l'avantage de ne calculer que quelques distributions de dose supplémentaires (en fonction du nombre de scénarios d'erreur sélectionné) mais surestime néanmoins l'erreur réelle potentielle en considérant des cas irréalistes ([Casiraghi 2013]). Ainsi une amélioration possible de l'algorithme peut consister à préciser les incertitudes par leurs densités de probabilité plutôt que par leurs *extrema* ([Unkelbach 2009]). Cette approche probabiliste semble donner d'aussi bons résultats que les autres approches en terme de conformation à la prescription. Par ailleurs, le fractionnement du traitement est pour le moment peu pris en compte dans ces différentes approches, et notamment le fait que l'incertitude diminue au fur et à mesure des séances par rapport à l'incertitude sur une fraction unique ou en supposant une erreur constante systématique. Enfin une architecture basée sur l'optimisation multi-critère a été formalisée afin d'étudier les compromis entre conformation et robustesse du plan, et permettre la navigation entre les différentes solutions possibles sur une surface dite de Pareto ([Chen 2012a]).

	DS	US	SFUD	3D-IMPT
Optimisation	non	non	mono-faisceau	multi-faisceau
Homogénéité	oui	oui	oui	non
Boost intégré	non	non	non	oui
Robustesse (positionnement)	-	-	+	+
Robustesse (mouvement de tissus)	+	+	-	-
Taille du volume	-	+	+	+
Temps de traitement	++	+	-	-
Contamination neutrons	-	+	++	++
Conformation	-	+	+	++

TABLE 1.2 – Aperçu des avantages (+) et inconvénients (-) des différentes techniques de délivrance de faisceau (à titre indicatif car variable selon le type d'accélérateur ou d'optimisation)

1.5 Aspects de radioprotection, contamination neutronique

Les énergies des faisceaux primaires (entre quelques dizaines et centaines de MeV) généralement utilisées en protonthérapie sont suffisantes pour générer des neutrons secondaires par réactions nucléaires lors du passage dans les différents éléments de la ligne de faisceau ou dans le patient. Toutefois, les TPS utilisés en routine ne permettent pas de modéliser les particules secondaires lors du transport du faisceau primaire, et ne prennent pas en compte l'efficacité biologique relative élevée des neutrons secondaires diffusés. Cependant, des études dosimétriques sur les doses neutrons montrent que pour les faisceaux de particules (ions ou protons), en particulier avec les techniques de balayage actif, il serait possible de diminuer le risque de tumeurs malignes secondaires ou radioinduites. En effet, la conformation de la dose au volume cible est bien meilleure du fait d'une plus faible dose en entrée et pas de dose en sortie du volume. Il y a moins de diffusé neutronique et, dans la plupart des cas moins de faisceaux différents sont nécessaires pour une conformation similaire. Enfin, les dépendances en dose neutronique équivalente avec les variations des paramètres de traitement et géométries d'accessoires personnalisés sont relativement proches entre faisceaux uniformes balayés et faisceaux diffusés ([Zheng 2012]) alors que les techniques de mini-faisceaux balayés, lorsqu'elles ne nécessitent pas la présence de ces accessoires ou de diffuseurs supplémentaires sont celles qui produiront le moins de neutrons secondaires ([Farah 2015b]). En réalité, l'utilisation d'absorbeurs pour régler les faibles parcours ou de collimateurs pour améliorer la pénombre latérale se généralise pour le PBS et pourrait nuancer ces résultats. Des comparaisons entre photons, protons et ions (incluant les techniques passives et actives) ont montré que la dose neutronique hors-champ était la plus faible respectivement pour les ions balayés (protons et ions lourds), puis pour les ions diffusés, suivis des photons de haute énergie de l'IMRT ([La Tessa 2014]). Après avoir caractérisé en détails les doses neutroniques secondaires reçues dans le cas de traitements pédiatriques ([Sayah 2014]), différents groupes développent aujourd'hui des modèles analytiques spécifiques qui peuvent se substituer à des simulations MC ou expérimentations fastidieuses en terme de prédiction de la dose neutronique aux organes à risques distants ([Farah 2015a]). Certains de ces modèles s'intègrent désormais dans les systèmes de planification ([Eley 2015]).

1.6 Conclusions du chapitre

Nous avons dans ce chapitre balayé les principaux aspects d'une planification de traitement en protonthérapie. L'accent a été mis sur les avantages et incertitudes des différents systèmes de délivrance de faisceau, tous disponibles au centre de protonthérapie d'Orsay, ainsi que les bases posées des principaux modèles de calcul de la dose physique. Dans le chapitre suivant, nous introduisons les concepts liés aux effets des rayonnements ionisants sur les tissus, et faisons l'état de l'art des modèles utilisés pour la description des effets biologiques des protons.

Les modèles biologiques

2.1 Effets des rayonnements ionisants

Un grand nombre de lésions se produisent quotidiennement dans l'ADN des cellules non irradiées sous l'effet des radicaux issus du métabolisme de l'oxygène. Les rayonnements ionisants produisent quant à eux des réactions chimiques d'oxydation, produites par les radicaux libres de la radiolyse de l'eau, voire des ionisations directes sur les molécules. Les radicaux engendrent alors une multitude de modifications chimiques des éléments composant la molécule d'ADN. Les types de dommage sont généralement classés en différentes catégories : les dommages de base, les cassures simple-brin (CSB), les cassures double-brin (DSB), les pontages de l'ADN et les dommages multiples localisés.

Les CSB, correspondant à une rupture simple chaîne de l'ADN, sont le produit des réactifs issus de l'oxygène ou des radicaux produits par l'irradiation. On en dénombre autour de 1000 par cellule par Gy et plusieurs dizaines de milliers quotidiennement. Les principales voies de réparation passent par les excisions de bases endommagés (*base excision repair*, BER) voire de nucléotides. Une cassure double-brin est une rupture des deux chaînes de l'ADN à des sites distants de quelques nucléotides. Chaque cellule humaine en subit en moyenne 8 par jour ; elles sont d'environ 40 par Gy dans une cellule diploïde. Ces types de lésions, lorsqu'elles affectent l'ADN sont les plus graves : la cellule eucaryote a ainsi développé au cours de l'évolution des mécanismes de réparation spécifiques de chaque type de lésion. La réparation des CDB, à savoir la suture non-homologue des extrémités clivées (*non homologous end joining*, NHEJ) et la réparation par recombinaison homologue (RH) en sont les deux principales. La majorité des CDB est par exemple réparée relativement rapidement par NHEJ.

2.2 Modèles d'EBR pour les protons

Les effets biologiques d'une distribution de dose donnée diffèrent entre des protons et d'autres types de particules ou d'ions : pour les protons, une valeur d'efficacité biologique relative (EBR) constante est en général utilisée, alors que cette grandeur qui peut varier significativement doit être estimée par des modèles mathématiques pour d'autres ions. Ainsi la réponse radiobiologique des cellules ou tissus après irradiation par ces particules ionisantes a été intensivement étudiée ces vingt-cinq dernières années (*in vivo* ainsi qu'*in vitro*), et notamment les dépendances avec la dose par fraction, la position dans le volume irradié, l'énergie du faisceau et ses paramètres physiques, le type de tissu, et enfin le type d'effet considéré. En effet, il existe une corrélation étroite entre les résultats de tests fonctionnels ou tissulaires et l'analyse des courbes de survie des cellules responsables des effets délétères, lesquels

constituent alors la première étape lors d'études radiobiologiques complexes. Ainsi l'analyse des survies cellulaires *in vitro*, relativement simples à mettre en oeuvre, permet généralement d'explorer de manière intensive puis de quantifier et déterminer le sens et l'amplitude probable des effets *in vivo*, lesquels restent indispensables à toute projection ultérieure sur des patients. En particulier et par analogie, la survie cellulaire clonogénique peut refléter avec fidélité une probabilité de contrôle tumoral, car elle dépend de la prolifération d'un faible nombre de cellules. Pour ce qui est des probabilités de complication des tissus sains, d'autres paramètres que la survie pourraient toutefois être plus adéquats et plus représentatifs des effets réels observés (notamment l'induction des cassures double-brin, les aberrations chromosomiques ou l'étude des mécanismes de mort cellulaire ou de nécrose). En pratique et pour les protons, l'augmentation de l'EBR par rapport aux photons obtenue expérimentalement s'est avérée en moyenne plus élevée et plus variable pour les études *in vitro* qu'*in vivo* ([Paganetti 2003], [Paganetti 2014]). Par ailleurs, de nombreux autres domaines de la biologie sont évoqués aujourd'hui et entreraient en jeu dans une réponse à l'irradiation que de récentes observations estiment encore méconnue et bien plus complexe qu'une réduction à un simple concept d'EBR. L'échelle nanométrique à laquelle se déroulent les phénomènes physiques se dévoile peu à peu suite aux progrès en imagerie, miniaturisation des détecteurs (compteurs d'ions) et simulations numériques (*Geant4-DNA*); la distinction entre photons et protons se renforce avec l'observation des cibles autres que l'ADN, les réponses moléculaires et de signalisation, les phénomènes d'angiogénèse ou de carcinogénèse ([Girdhani 2013], [Palmans 2015]).

2.2.1 Définitions

2.2.1.1 Grandeurs radiobiologiques

On modélise généralement la survie cellulaire *in vitro* par une loi linéaire quadratique empirique qui peut être variable selon le niveau de dose considéré (équation 2.1, illustration figure 2.1). Elle est notamment modifiée pour les faibles doses ($< D_c \sim 0,5$ Gy), pour lesquelles un phénomène d'hypersensibilité a été observé à la fois pour les rayonnements à faibles et forts transferts d'énergie linéique ou TEL ([Marples 1993], [Petrović 2010]), et qui semble impliquer l'activation de certaines protéines et une dépendance au TEL ([Heuskin 2014]). Elle est modifiée aussi pour les fortes doses ([Astrahan 2008]) pour lesquelles il est nécessaire de garder une forme linéaire de la courbe de survie (pour les doses par fraction élevées $> D_t \sim 15-30$ Gy, le terme d'ordre 2 fait tendre trop rapidement la fonction vers 0, ce qui est physiquement et expérimentalement incohérent). La détermination de la valeur de D_t n'est en général pas possible expérimentalement car les courbes de survie ne sont pas mesurables en dessous d'une valeur de 10^{-3} pour la plupart des cellules de mammifères.

$$S = \frac{N}{N_0} = \begin{cases} \exp(-(\alpha - (\alpha - \alpha_s)e^{(-D/D_c)})D - \beta D^2) \\ \exp(-\alpha D - \beta D^2) \\ \exp(-\alpha D_t - \beta D_t^2 - (\alpha + 2\beta D_t)(D - D_t)) \end{cases} \quad (2.1)$$

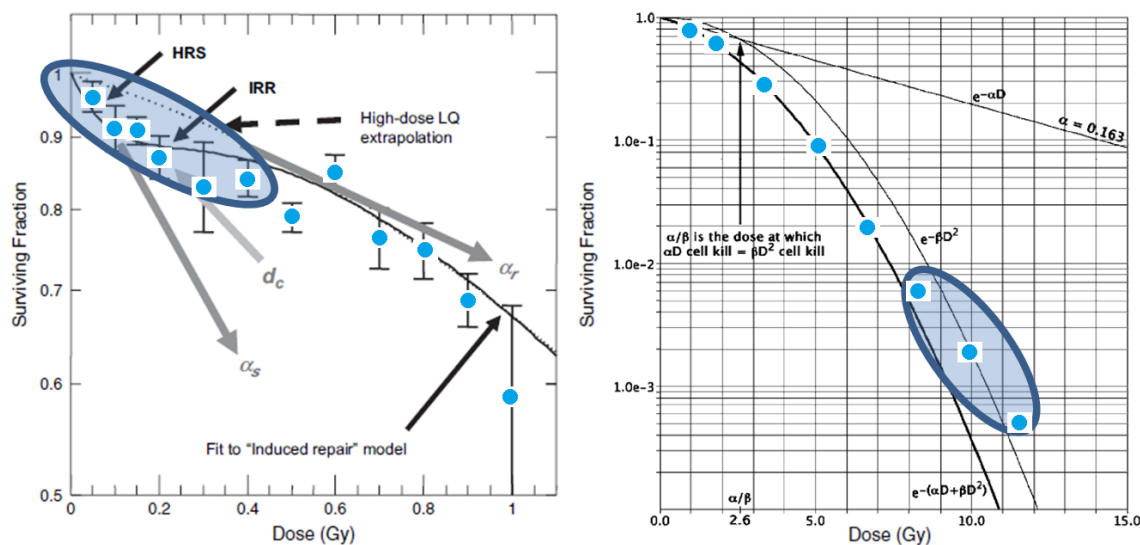


FIGURE 2.1 – Courbes de survie (mesures illustrées en bleu) et composantes du modèle linéaire quadratique : illustration de l’hypersensibilité aux faibles doses (à gauche) et de l’effet de saturation aux fortes doses (à droite).

L’interprétation de cette formule largement utilisée en radiobiologie est toutefois soumise à controverse. Une des premières interprétations est que la probabilité de survie de la cellule correspond à la probabilité qu’aucune lésion ne touche la cellule puisqu’une seule lésion est suffisante pour induire la mort cellulaire ([Lea 1946]). Les fondements mathématiques de la relation sont toutefois remis en cause car ils présupposent que quelle que soit la dose délivrée et la taille de la cible, la probabilité de survie suit une loi de Poisson ce qui semble discutable d’un point de vue microdosimétrique ([Sachs 1998], [Zaider 1998]). Une interprétation plus récente ([Bodgi 2016]) propose de relier la réponse cellulaire après un stress radio-induit à certaines cinétiques de signalisation (*nucleo-shuttling* ou relocalisation dans le noyau de la kinase ATM, protéine déclenchant la réparation des cassures de l’ADN), explicitant ainsi les paramètres α et β en les reliant à des fonctions biologiques : plus le transit de la protéine est rapide, mieux seront réparées les lésions.

Dans le cas des doses par fraction moyennes $D_c < D < D_t$, et en l’absence de facteur temporel (dose délivrée suffisamment rapidement) on peut exprimer l’efficacité biologique relative (EBR) en fonction des paramètres biologiques α et β , lesquels varient principalement avec le TEL de la particule incidente et le tissu considéré. La dépendance de l’EBR avec le type de particule incidente est quant à elle observée expérimentalement ([Scholz 2003]) et s’expliquerait par un modèle de trace amorphe : pour un même TEL, les protons sont par exemple plus efficaces que les particules plus lourdes car le parcours des électrons delta est plus court (l’énergie déposée est plus concentrée autour de la trace de la particule primaire). Ce résultat et le degré de dépendance avec le type de particules sont toutefois débattus ([Sørensen 2011], [Friedrich 2013]) à cause des larges intervalles de confiance des mesures de survie radiobiolo-

giques (figure 2.2). En partant de la loi linéaire quadratique et en supposant un même effet biologique entre la particule de référence et le faisceau de protons (qui peut être par hypothèse une diminution de la survie clonogénique cellulaire ou n'importe quelle perte de fonctionnalité liée à cette diminution), on peut exprimer l'EBR pour une dose D_p donnée en une fraction par protons, définie comme le rapport des doses entre deux types de rayonnements causant le même effet (équation 2.2). On remarque qu'aux limites des très faibles et très fortes doses D_P , l'EBR sous cette forme est proportionnelle respectivement à α_P/α_X et $\sqrt{\beta_P/\beta_X}$. En règle générale, on peut déterminer l'EBR d'un rayonnement par rapport à n'importe quel autre type de rayonnement, mais les rayons gammas du ^{60}Co sont actuellement la référence. Enfin, il convient de spécifier chaque fois à quelle condition expérimentale se rapporte l'EBR dont il est question, notamment quel est l'effet biologique considéré (par exemple si survie cellulaire, à quel niveau dans la courbe et pour quelle dose).

$$EBR(\alpha_X, \beta_X, \alpha_P, \beta_P, D_P) = \frac{\sqrt{\alpha_X^2 + 4\beta_X D_P(\alpha_P + \beta_P D_P)} - \alpha_X}{2\beta_X D_P} \quad (2.2)$$

avec α_P et β_P *a priori* fonction du TEL et du type de cellules, X se référant au rayonnement de référence et P aux protons.

2.2.1.2 Grandeurs dosimétriques

La microdosimétrie peut être définie comme l'estimation de la distribution de probabilité de l'énergie impartie dans un volume de matière traversé par une seule particule, alors que la dosimétrie se définit plutôt comme l'estimation de l'énergie impartie moyenne en un point d'un volume de matière irradié. En effet, la distribution spatiale des dépôts d'énergie (analogue du transfert d'énergie linéique) et la quantité d'énergie déposée dans un volume (analogue de la dose) sont des grandeurs qui influencent l'efficacité biologique relative d'un rayonnement et que l'on souhaite donc évaluer précisément, expérimentalement ou théoriquement. Selon le champ d'application (macroscopique ou microscopique), les effets biologiques des rayonnements ionisants peuvent donc être caractérisés par différentes grandeurs biophysiques (définies par leur probabilité de distribution, ou par leur valeur moyenne).

À l'échelle microscopique, les grandeurs sont stochastiques et en général utilisées pour estimer l'EBR à l'échelle des noyaux cellulaires de mammifères : on distingue l'énergie impartie ε (somme de tous les dépôts d'énergie), l'énergie linéale ε/\bar{l} (définie pour un évènement unique, d'unité keV/ μm) et l'énergie spécifique ε/m (définie pour un ou plusieurs évènements), avec \bar{l} et m respectivement la longueur de corde moyenne et la masse du volume considéré. On peut alors définir pour l'énergie linéale y une densité de probabilité en fréquence $f(y)$, et une densité de probabilité en dose $d(y)$. On peut ensuite calculer les deux moments d'ordres 1 et 2 pour $f(y)$: l'énergie linéale moyenne pondérée par la fréquence y_f (donc l'espérance de y) et celle pondérée par la dose y_d (qui est donc la variance de y). De même on désigne l'énergie spécifique par z , et l'on définit les moments d'ordres 1 et 2 de la densité de probabilité pour

un dépôt d'énergie unique $f_1(z)$ (équation 2.3d).

$$\bar{y}_f = \int_0^{\infty} y f(y) dy \quad (2.3a)$$

$$\bar{y}_d = \int_0^{\infty} y d(y) dy = \frac{1}{\bar{y}_f} \int_0^{\infty} y^2 f(y) dy \quad (2.3b)$$

$$\bar{z}_f = \int_0^{\infty} z f_1(z) dz \quad (2.3c)$$

$$\bar{z}_d = \frac{1}{\bar{z}_f} \int_0^{\infty} z^2 f_1(z) dz \quad (2.3d)$$

Le TEL se définit alors comme le rapport de l'énergie moyenne dE perdue par une particule chargée par collisions électroniques (ionisations et excitations) par unité de longueur parcourue dx . Pour un faisceau de particules mixte (avec un spectre en énergie), il devient nécessaire de considérer la distribution en TEL ou sa moyenne. Si aucune restriction n'est établie sur l'énergie des électrons secondaires pris en compte pour le calcul de dE , on parle alors de TEL non restreint (TEL_{∞}).

La dose absorbée D (énergie impartie par unité de masse) s'exprime en fonction de la fluence de particules et du TEL, grandeur moyenne développée pour estimer les transferts d'énergie des particules chargées (équation 2.4) :

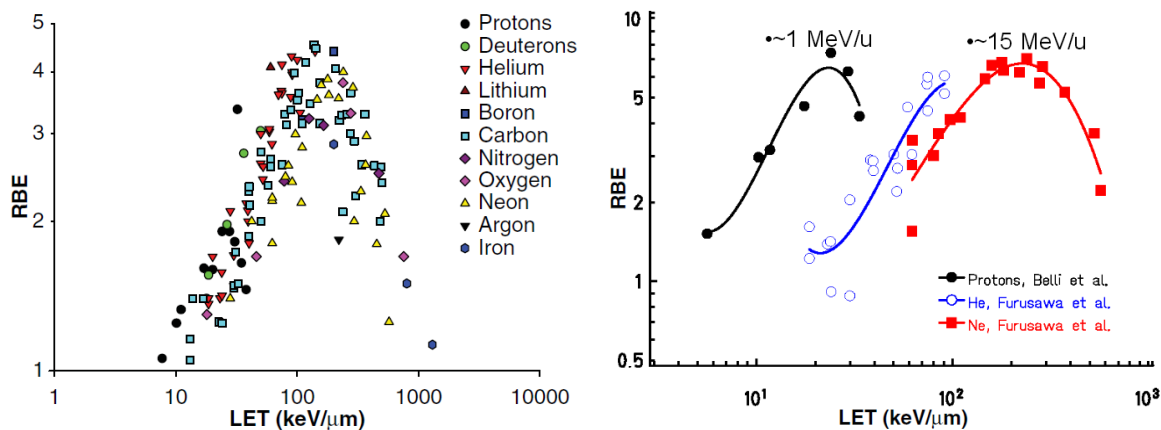
$$D = 1.6 \times 10^{-5} \Phi \frac{TEL}{\rho} \quad (2.4)$$

avec D la dose en Gy, Φ la fluence de particules en cm^{-2} , le TEL en $\text{keV}/\mu\text{m}$, ρ la masse volumique en g/cm^3 .

Pour des protons de 200 MeV avec un TEL de $0,5 \text{ keV}/\mu\text{m}$, une dose de 1 Gy dans l'eau nécessite par exemple une fluence de $1,25 \text{ Gp}/\text{cm}^{-2}$, soit 12 protons par μm^2 . Un noyau de cellule de $5 \mu\text{m}$ de diamètre serait donc traversé approximativement par 235 protons, chacun espacés en moyenne de $0,25 \mu\text{m}$. Pour des gammas ou des alphas, ce chiffre se situerait respectivement entre un millier et quelques traces.

La mesure directe du TEL est quant à elle très difficile à réaliser. En effet une très grande résolution de détecteur est nécessaire car les gradients et distributions de TEL sont élevés et complexes, en particulier à basse énergie. Les approches possibles sont la comparaison des différences de signal entre deux chambres d'ionisation (cavité de liquide et d'air), ou par détecteurs de traces (CR39, fluorescents). Les détecteurs de référence utilisés en microdosimétrie restent toutefois les TEPC, généralement constitués de grandes cavités de gaz entourées d'une épaisseur de plastique équivalent tissu. En effet, ce type de détecteur permet de simuler

les sites de tissus biologiques de taille micrométrique par des cavités gazeuses macroscopiques remplies de gaz à basse pression. Il est donc important de disposer de modèles réalistes pour les différentes grandeurs utiles, par exemple par le biais de fonctions analytiques ou de simulations, comme présenté dans les paragraphes suivants.



(a) Relations EBR en fonction du TEL pour différentes particules (cellules V79), tiré de [Sørensen 2011]. (b) Relations EBR en fonction du TEL pour différentes particules, tiré de [Scholz 2003].

FIGURE 2.2 – Deux illustrations de la dépendance de la relation EBR en fonction du TEL avec le type de particules.

2.2.2 Evaluation du TEL

2.2.2.1 Calcul analytique du TEL

Il existe plusieurs définitions du TEL, et l'on considère dans certains cas que le TEL_d pondéré par la dose (par opposition au TEL_f pondéré par la fluence) est le plus représentatif de la dépendance du RBE avec les valeurs de transfert d'énergie linéique élevées. Pour un calcul macroscopique, le TEL_d peut être défini comme la valeur moyenne du pouvoir d'arrêt, pondéré par rapport à la dose totale absorbée ([ICRU 1998]). En effet, aux niveaux de dose de la radiothérapie, le nombre de protons traversant une cellule d'une dizaine de μm de diamètre est de l'ordre de quelques centaines, assurant ainsi une homogénéité de la dose et du TEL au sein et entre chaque cellule.

Une méthode a été proposée ([Wilkins 2003]) afin de calculer le TEL d'un faisceau de protons primaires sous ses différentes formes à partir des modèles analytiques de pouvoirs d'arrêt moyen $\langle S(z) \rangle$ ([Bortfeld 1997]). Ce calcul est décrit par les équations suivantes (2.5a à 2.7). La fonction parabolique cylindrique \mathcal{D} y est utilisée pour obtenir le résultat de la convolution de la dose en profondeur avec la dispersion en parcours, supposée gaussienne. Cette fonction diverge pour les faibles profondeurs et est donc tabulée pour des parcours entre $R_0 - 10\sigma$ et $R_0 + 5\sigma$. Pour les parcours inférieurs à $R_0 - 10\sigma$, on considère que la dispersion en parcours

est négligeable et on estime les différents termes par approximation (équations 2.5a - 2.5b).

- Si $z \leq R_0 - 10\sigma$:

$$\langle S(z) \rangle = \frac{\phi_0}{\sqrt{2\pi\sigma R\alpha^{\frac{1}{p}}}} \left((R + R_0 - z)^{\frac{1}{p}} - (R_0 - z)^{\frac{1}{p}} \right) \quad (2.5a)$$

$$\langle S(z)^2 \rangle = \frac{\phi_0}{\sqrt{2\pi\sigma R\alpha^{\frac{2}{p}} p(2-p)}} \left((R + R_0 - z)^{\frac{2}{p}-1} - (R_0 - z)^{\frac{2}{p}-1} \right) \quad (2.5b)$$

- Si $R_0 - 10\sigma < z \leq R_0 + 5\sigma$:

$$\langle S(z) \rangle = \frac{\phi_0}{\sqrt{2\pi\sigma R\alpha^{\frac{1}{p}}}} \left[\sigma^{1+\frac{1}{p}} \Gamma\left(1 + \frac{1}{p}\right) \left(e^{-\frac{1}{4}\left(\frac{R+R_0-z}{\sigma}\right)^2} \mathcal{D}_{-1,565}\left(-\frac{R+R_0-z}{\sigma}\right) - e^{-\frac{1}{4}\left(\frac{R_0-z}{\sigma}\right)^2} \mathcal{D}_{-1,565}\left(-\frac{R_0-z}{\sigma}\right) \right) - R\left(\frac{R}{2}\right)^{\frac{1}{p}} e^{-\frac{1}{8}\left(\frac{R+2R_0-2z}{\sigma}\right)^2} \right] \quad (2.6a)$$

$$\langle S(z)^2 \rangle = \frac{\phi_0}{\sqrt{2\pi\sigma R\alpha^{\frac{2}{p}} p(2-p)}} \left[\sigma^{\frac{2}{p}} \Gamma\left(\frac{2}{p}\right) \left(e^{-\frac{1}{4}\left(\frac{R+R_0-z}{\sigma}\right)^2} \mathcal{D}_{-0,565}\left(-\frac{R+R_0-z}{\sigma}\right) - e^{-\frac{1}{4}\left(\frac{R_0-z}{\sigma}\right)^2} \mathcal{D}_{-0,565}\left(-\frac{R_0-z}{\sigma}\right) \right) - 2\left(\frac{R}{2}\right)^{\frac{2}{p}} e^{-\frac{1}{8}\left(\frac{R+2R_0-2z}{\sigma}\right)^2} \right] \quad (2.6b)$$

- Si $R_0 + 5\sigma < z$:

$$\langle S(z) \rangle = \langle S(z)^2 \rangle = 0 \quad (2.7)$$

Le TEL_d est finalement obtenu grâce à l'équation 2.8, qui utilise les approximations précédentes pour le calcul du pouvoir d'arrêt moyen et de son carré :

$$TEL_d(z) = \frac{\langle S(z)^2 \rangle}{\langle S(z) \rangle} \quad (2.8)$$

2.2.2.2 Calcul Monte-Carlo du TEL

Comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, le TEL est une grandeur intervenant fréquemment dans les modèles radiobiologiques : de nombreux auteurs se sont intéressés récemment aux différentes méthodes pour obtenir sa valeur lors des simulations numériques, ainsi qu'à l'influence des particules secondaires sur son calcul. Ainsi à la différence de [Wilkins 2003] dont le modèle ne considère que les protons primaires, [Grassberger 2011] et [Romano 2014] ont montré que le TEL pour des faisceaux de protons dans l'eau, notamment à faible profondeur, pouvait augmenter respectivement d'un facteur 1,5 et 3 en prenant en compte la présence des particules secondaires (protons secondaires, ou alpha et particules

lourdes issues des réactions nucléaires). L'impact biologique de chaque type de particule considéré étant très probablement dépendant de la particule (le modèle TEL-effet biologique sera différent pour chacune), un calcul de TEL moyen pour toutes les particules confondues n'a *a priori* pas de sens si l'on veut en extraire une donnée utilisable macroscopiquement.

On obtient le TEL_d lors de simulations Monte Carlo en sommant dans chaque voxel ν et pour un type de particule donnée j l'énergie déposée dE_j divisée par la longueur parcourue dx_j . Ce calcul peut être fait à partir de l'énergie déposée, du pouvoir d'arrêt S ou du spectre en énergie local φ_E (les faisceaux ainsi que les interactions physiques ne sont généralement pas mono-énergétiques), défini entre les énergies E et $E + dE$ (équation 2.9) dans le voxel considéré. La dose déposée est celle dans les tissus ou celle dans l'eau.

$$TEL_d(\nu) = \frac{\int_{\nu} dE_j(\nu) \frac{dE_j(\nu)}{dx_j}}{\int_{\nu} dE_j(\nu)} = \frac{\int_0^{\infty} \varphi_E(\nu) S^2(E) dE}{\int_0^{\infty} \varphi_E(\nu) S(E) dE} \quad (2.9)$$

Le seuil de production (ou *production cut* en mm) est un paramètre réglé par l'utilisateur qui permet de limiter la génération et le suivi des particules secondaires à celles qui ont un parcours dans la matière supérieure au seuil de production en question. Par exemple, l'énergie maximale des électrons δ (libérés des atomes par ionisations lors du passage de la particule primaire) produits par des protons de 200 MeV est de 480 keV, ce qui correspond à un parcours dans l'eau de 1,7 mm : une simulation avec un seuil de 2 mm pour les électrons secondaires ne produirait donc pas d'électrons δ , ce qui permet d'ailleurs de calculer le TEL non restreint. Un seuil de 10 keV supprimerait par exemple le suivi de tous les électrons de parcours inférieur à 2,5 μm .

Le pas "limite" (ou *maximum step size* en mm), qui est la distance maximale entre deux interactions, est un autre paramètre de simulation librement modifiable. Celui-ci est généralement plus petit que la différence de parcours correspondant à la perte d'énergie maximale de la particule en une interaction. L'influence de ces paramètres a dans un premier temps été étudiée sur les calculs de dose ([Grevillot 2010]), puis plus récemment sur le calcul du TEL.

En effet, les valeurs de dE_j et dx_j peuvent être obtenues de différentes manières dans les codes MC, notamment en utilisant des fonctions pré-existantes de sommation des grandeurs événement par événement. Les méthodes utilisées pour effectuer ces sommations peuvent cependant entraîner des différences significatives :

- le calcul de dE_j à partir des tables de pouvoir d'arrêt (méthode *ComputeElectronicDEDX()* dans *Geant4*) connaissant l'énergie cinétique de la particule incidente à l'entrée et à la sortie du segment parcouru lors de l'interaction (*step*) s'avère être le plus précis, car indépendant de la taille des *voxels* dans la simulation ou des seuils en énergie/parcours introduits pour la production et le suivi des particules (notamment des

électrons δ) secondaires ([Cortés-Giraldo 2015]).

- quelle que soit la méthode choisie pour son calcul, le TEL_f est beaucoup moins soumis aux incertitudes que pour le TEL_d , dont le calcul dépend notamment du seuil de production pour les électrons secondaires, lesquels peuvent entraîner une surestimation du résultat final si le seuil est inférieur au mm ([Granville 2015]). En effet le processus discret de création de ces électrons secondaires entraîne des discontinuités dans la perte d'énergie continue qui définit le TEL, et donc une surestimation de celui-ci. Un filtre pour éliminer au cours du calcul les valeurs de TEL incohérentes (par exemple > 20 keV/ μ m) permet ainsi d'améliorer ce résultat.
- dans le cadre de la caractérisation du TEL sur des échantillons de cellules (donc pour des cibles inférieures à $500 \mu\text{m}$ d'épaisseur), une taille de pas "limite" inférieure à $500 \mu\text{m}$ entraîne une surestimation systématique du TEL_d en entrée du pic de Bragg, alors que le TEL_f est insensible à la valeur du pas choisie ([Guan 2015]). Ces derniers auteurs proposent donc de combiner une utilisation du TEL_f (en surface) et du TEL_d (à plus grande profondeur) pour caractériser le TEL des expérimentations biologiques.

2.2.3 Relations TEL - modèles de survie cellulaire

L'utilisation d'un EBR générique de 1,1 pour des fractions de 2 Gy en protonthérapie semble raisonnable au vu du manque de données pouvant alimenter un modèle précis, et du manque de preuves des variations de cette efficacité en pratique clinique ([Paganetti 2014]). Toutefois, de nombreux auteurs ont illustré les variations de l'EBR en fonction de nombreux paramètres, notamment la profondeur dans le plateau modulé ([Courdi 1994], [Calugaru 2011b]), et montré des différences significatives au niveau du pic de Bragg et en fonction du TEL des protons primaires ([Paganetti 2012]). De plus, les protons diffusés à grand angle, les réactions nucléaires, les neutrons internes et externes sont issus de processus physiques pouvant également moduler l'EBR et ne sont en général pas complètement intégrés dans les TPS. Différents modèles d'EBR ont donc été développés spécifiquement pour les protons, sans jamais aujourd'hui être utilisés en routine clinique. Partant de l'observation que l'EBR maximal des faisceaux de protons se situe autour d'un TEL de $30 \text{ keV}/\mu\text{m}$, et que ces valeurs de TEL ne sont quasiment jamais dépassées en pratique, la plupart des modèles biophysiques de prédiction de la survie cellulaire et *a fortiori* de l'EBR se basent sur l'hypothèse d'une variation purement linéaire de l'EBR en fonction du TEL (pas de saturation de celui-ci). Les modèles principaux sont résumés ci-après ; il en existe une dizaine, la plupart basés sur des grandeurs macroscopiques :

- *Modèles de Wilkens et Chen*

Pour un type de cellules donné et pour des protons dont le TEL n'excède pas quelques dizaines de $\text{keV}/\mu\text{m}$ ([Wilkens 2004], [Chen 2012b]), les deux approximations suivantes ont été proposées :

$$\alpha_P(TEL) = \alpha_0 + \lambda TEL \quad (2.10)$$

ou

$$\alpha_P(TEL) = \alpha_0 + \frac{1 - e^{-\lambda_1 TEL^2}}{\lambda_2} \quad (2.11)$$

avec α_0 et λ_i à ajuster aux données expérimentales pour le tissu considéré.

Pour garantir l'égalité d'EBR fréquemment observée expérimentalement (Paganetti 2002) entre protons de bas TEL (le minimum est autour de 0,5 keV/ μm) et photons, il est possible d'imposer une condition supplémentaire au modèle :

$$\alpha_0 = \alpha_X - 0,5\lambda \quad (2.12)$$

- *Modèles de Wedenberg et Carabe*

Pour tous types de tissus (ajustement réalisé pour une dizaine de lignées cellulaires et conditions de TEL), l'approximation linéaire précédente peut se généraliser selon les formes suivantes ([Wedenberg 2013], [Carabe 2012]) :

$$\alpha_P(TEL) = \alpha_X \left(1 + 0,434 \frac{\beta_X}{\alpha_X} TEL \right) \quad (2.13)$$

ou

$$\alpha_P(TEL) = \alpha_X \left(0,843 + 0,154 \times 2,686 \frac{\beta_X}{\alpha_X} TEL \right) \quad (2.14)$$

- *Modèle de Carabe*

Dans de nombreuses publications et dans les modèles précédents, on suppose que $\beta_P = \beta_X$ ([Tilly 1999]), et que β est globalement indépendant du TEL. L'EBR tend ainsi vers 1 (sa valeur minimale) pour les très fortes doses. Cette hypothèse ne donnant pas satisfaction dans certains cas expérimentaux, des travaux ont proposé d'étudier le comportement asymptotique de l'EBR (aux très faibles et très fortes doses) en fonction du TEL, et ont proposé de réaliser un ajustement supplémentaire du rapport $\sqrt{\beta_P/\beta_X}$ en fonction du TEL ([Carabe-Fernandez 2007], [Carabe 2012]), par exemple à partir d'une extrapolation des résultats pour les cellules V79 (hamster chinois d' $\alpha_X/\beta_X = 2,686$ Gy en moyenne) :

$$\beta_P(TEL) = \beta_X \left(1,09 + 0,006 \times 2,686 \frac{\beta_X}{\alpha_X} TEL \right)^2 \quad (2.15)$$

- *Modèle de Paganetti*

A partir d'une revue de la littérature basée sur plus de 70 publications ([Paganetti 2014]), une paramétrisation de l'EBR pour la survie cellulaire a été obtenue en partant de l'observation que l'EBR augmente généralement quand le TEL augmente ou que la dose par fraction décroît, ou diminue lorsque le rapport α_X/β_X augmente ([McNamara 2015]).

$$\alpha_P(TEL) = \alpha_X \left(p_0 + p_1 \frac{\beta_X}{\alpha_X} TEL \right) \quad (2.16)$$

$$\beta_P(TEL) = \beta_X \left(p_2 + p_3 \sqrt{\frac{\alpha_X}{\beta_X}} TEL \right)^2 \quad (2.17)$$

avec $p_0 = 0,99064$, $p_1 = 0,35605$, $p_2 = 1,1012$, $p_3 = -0,0038703$

- *Modèle RMF*

Dans le modèle *Repair-Misrepair-Fixation* (RMF) développé par [Carlson 2008] et [Frese 2012], le taux de cassures double brins (CDB) initialement formé est converti en nombre de lésions létales pour la cellule au moyen d'une équation différentielle (prenant en compte les différentes morts cellulaires possibles). En effet, le nombre de CDB initial (parfaitement linéaire avec la dose) peut être estimé par simulation des structures de traces, par exemple avec l'outil *Monte Carlo Damage Simulation* (MCDS version 3.10A, [Semenenko 2004]), et ne va dépendre que de la qualité du rayonnement incident (et donc du TEL). En définissant EBR_{CDB} comme le rapport des nombres de CDB initiaux par cellule et par gray entre les protons et le rayonnement de référence (^{60}Co par exemple), et d le diamètre moyen en μm de la cible, on obtient les relations suivantes :

$$\alpha_P(TEL) = EBR_{CDB}(E) \left(\alpha_X + 2\beta_X EBR_{CDB}(E) \left(0,204 \frac{TEL}{d^2} \right) \right) \quad (2.18)$$

$$\beta_P(TEL) = \beta_X \times EBR_{CDB}(E)^2 \quad (2.19)$$

En effet, les CDB initiales, potentiellement létales puisqu'une seule peut suffire à tuer la cellule, ne le restent pas toutes après réparation : l'EBR pour la survie est donc différent de l' EBR_{CDB} . Le terme en $0,204 \frac{TEL}{d^2}$ représente l'approximation pour l'énergie spécifique moyenne (\bar{z}_f) délivrée dans le noyau supposé sphérique et aqueux (ICRU 1983). Si l'on dispose du calcul pour chaque type de particules du nombre de CDB produits, on peut alors calculer l'EBR pour la survie à partir des spectres en énergie et en d .

2.2.4 Règles d'additivité

Lorsque les faisceaux ne sont plus mono-énergétiques mais modulés ou *mixtes*, les différents paramètres n'étant pas additionnables par combinaisons linéaires, l'effet biologique final est obtenu grâce aux sommes pondérées par la dose des paramètres entrant en jeu (on applique la théorie d'additivité en champ mixte formalisée par [Zaider 1980]). Par exemple pour n pics de Bragg, le TEL_d final pour un faisceau polyénergétique est obtenu par la superposition des TEL_d correspondants (équation 2.20).

$$TEL_d^{mixte} = \frac{\sum_n \langle S(z) \rangle^2}{\sum_n \langle S(z) \rangle} \quad (2.20)$$

De même on obtient pour les paramètres α et β (équations 2.21 et 2.22) :

$$\alpha_p^{mixte} = \frac{\sum_i d_i \alpha_{ip}}{\sum_n d_i} \quad (2.21)$$

$$\sqrt{\beta_p^{mixte}} = \frac{\sum_i d_i \sqrt{\beta_{ip}}}{\sum_n d_i} \quad (2.22)$$

2.3 Modèles d'EBR pour les ions

La complexité des variations d'EBR pour les particules lourdes a mené au développement de nombreux modèles pour son estimation, dont les deux principaux sont basés sur la micro-dosimétrie ou les structures de trace. Notons que ces modèles peuvent potentiellement être appliqués aux protons, mais ne sont aujourd'hui disponibles que dans les TPS pour ions (carbone notamment). Le premier modèle, utilisé au Japon (HIMAC, NIRS) est basé sur le *microdosimetric-kinetic model* (MKM) développé par Hawkins ([Hawkins 1994], [Hawkins 1996], [Hawkins 2003], [Kase 2006]), et le second, utilisé en Allemagne (GSI) est basé sur le *local effect model* (LEM) aujourd'hui dans sa 5^{me} version ([Scholz 1996], [Friedrich 2012]).

- *Modèle MKM*

La théorie du MKM combine des hypothèses microdosimétriques avec la résolution des équations différentielles sur la cinétique de création ou transformation des lésions radio-induites létales. Le nombre total de lésions létales est estimé en comptabilisant les lésions létales d'emblée, les associations de deux lésions sub-létales et la transformation des lésions sub-létales non réparées en lésions létales. La survie cellulaire est donc corrélée aux dépôts stochastiques d'énergie à l'échelle du noyau (en réalité de petits sous-volumes du noyau de diamètre $d < 1\mu\text{m}$ appelés domaines, car la totalité du noyau n'est pas sensible) via l'énergie spécifique moyenne (\bar{z}_d). Pour les protons, dont le TEL est faible et pour un nombre d'évènements par domaine faible (les lésions létales dans les domaines suivent une distribution de Poisson), on obtient la relation suivante :

$$\alpha_P(E) = \alpha_0 + \beta_X \times \frac{4\bar{y}_d(E)}{\pi d^2} \quad (2.23)$$

Le terme en $4\bar{y}_d(E)/\pi d^2$ de l'équation 2.23 représente l'approximation pour l'énergie spécifique moyenne (\bar{z}_d) délivrée par un évènement unique dans le domaine sous-nucléaire supposé sphérique et constitué d'eau, et s'exprime à partir de l'énergie linéale moyenne (\bar{y}_d), équivalent microscopique du TEL. Pour les TEL élevés (au-delà de 100 keV/ μm), l'énergie linéale moyenne est corrigée d'un effet de saturation de l'EBR, mais nous ne considérons pas ce cas pour les faisceaux de protons cliniques car il n'est jamais atteignable. En pratique et de même que pour le modèle de *Wilkins* (équation 2.24), α_0 et β_X sont supposés indépendants de la qualité du rayonnement et égaux aux paramètres de la cellule dans l'hypothèse d'un TEL qui tend vers 0. Le diamètre des domaines sous-nucléaires peut être obtenu à partir des relations expérimentales α_P en fonction du TEL (notamment par la pente initiale de la courbe $\alpha_P(TEL)$, linéaire à bas TEL). Le concept de domaine quant à lui correspond à un volume sensible du noyau contenant de l'ADN au sein duquel des lésions sub-létales peuvent se combiner, par exemple en migrant pour former une lésion létale.

Pour ses premières applications cliniques, le MKM a été ajusté à partir des courbes de survie issues des expériences d'irradiations par neutrons sur glandes salivaires humaines. Une version modifiée du modèle MKM a récemment été testée pour les fais-

ceaux de protons, afin de prendre en compte une mesure directe de l'énergie linéale moyenne réalisée avec des détecteurs de type compteurs proportionnels TEPC sur une ligne passive clinique ([Kase 2013]).

- *Modèle LEM*

Le LEM permet d'évaluer la réponse des systèmes biologiques après irradiation par des ions à partir des courbes de survie issues des expériences d'irradiations par rayons X. L'hypothèse fondamentale du LEM est que l'effet biologique est dépendant de la distribution de dose locale mais indépendante du type de rayonnement. La survie cellulaire est donc comme pour le MKM corrélée aux dépôts stochastiques d'énergie ainsi qu'à leur distribution spatiale à l'échelle du noyau cellulaire. Toutefois, les volumes sensibles intra-nucléaires ont des dimensions de l'ordre du nm, à la différence de l'échelle micro-métrique utilisée par le MKM. En effet, une des critiques formulées à l'encontre des modèles de trace basés sur la microdosimétrie dans les années 1980 ([Goodhead 1989]), porte sur l'hypothèse que deux lésions sub-létales puissent produire une lésion létale si elles sont suffisamment proches (donc localisées dans le même domaine) car les probabilités que deux traces se recoupent ou que deux cassures simple brin se rejoignent sont quasi nulles aux doses et débits conventionnels. Le LEM a ensuite été amélioré par la prise en compte des dommages complexes de l'ADN ou *clusters* ([Elsässer 2007]).

2.4 Facteurs temporels en radiobiologie

Certaines grandeurs temporelles apparaissent comme fondamentales lors de la réalisation d'un traitement, et le fractionnement ou l'étalement de la dose sont deux paramètres pouvant en moduler l'efficacité. Le débit de dose a également une influence connue et exploitée depuis longtemps. La modulation de l'effet biologique va notamment dépendre fortement de la dose par séance et du débit de dose utilisé : pour les faibles niveaux de dose de la radiologie conventionnelle, des effets biologiques différents ont été observés à la suite de deux pulses de 2 mGy (effet LORD, [Colin 2011]). En curiethérapie, on exploite le fait que les tissus sains (d' α/β faible) sont plus sensibles aux variations du débit de dose, et on distingue le bas débit de dose continu (LDR, 0,5 à 0,8 Gy/heure) utilisé depuis les débuts de la radiothérapie, du haut débit (HDR, 1-2 Gy/min) dont le fractionnement est plus classique mais souvent combiné avec de la radiothérapie, complété plus récemment par le débit pulsé (PDR, 0,5 à 0,8 Gy/heure). Ce dernier combine les effets du bas débit avec des phases successives d'irradiation pendant quelques dizaines de minutes suivies de phases de repos toutes les heures et des possibilités d'optimisation géométrique de la distribution de dose ([Brenner 1991]). A l'inverse, une fraction prolongée sera néfaste à une thérapie conventionnelle ([Fowler 2004]) et doit être corrigée. Lorsque les conditions d'irradiations font intervenir un facteur temps, par exemple si le débit de dose est faible et la repopulation ou des réparations peuvent intervenir pendant le traitement, la loi linéaire quadratique s'exprime ainsi, en introduisant G le facteur Lea-Catcheside ([Sachs 1998]) < 1 pour des temps d'irradiation longs (équation 2.24) :

$$S = \exp(-\alpha D - G\beta D^2) \quad (2.24)$$

avec G obtenu en fonction du débit de dose \dot{D} , D la dose totale pendant l'intervalle de temps T et λ la constante de temps de réparation (équation 2.25) :

$$G = \frac{2}{D^2} \int_0^T \dot{D}(t) dt \int_0^t e^{-\lambda(t-t')} \dot{D}(t') dt' \quad (2.25)$$

qui se simplifie ainsi si le débit de dose est constant :

$$S = \frac{2}{(\lambda T)^2} (\lambda T + e^{-\lambda T} - 1) \quad (2.26)$$

On note que G tend vers 1 lorsque le temps d'irradiation T est petit devant λ . Ce facteur décrit la proportion de lésions sublétales produites à l'instant t' , pouvant être réparées en suivant une fonction exponentielle dont la constante de temps est λ avant d'interagir avec une seconde lésion à l'instant t et de devenir létales (ce que décrit le terme d'ordre 2 de la loi linéaire quadratique, diminué en ce cas du facteur G toujours inférieur ou égal à 1).

<i>Particles</i>	<i>Machine</i>	<i>Delivery</i>	<i>Instantaneous dose rate</i>
X rays / γ	Linac	3DCRT	2 Gy.min ⁻¹
		IMRT	2 Gy.min ⁻¹
		RapidArc/VMAT	10 kGy.min ⁻¹ / 3 kGy.min ⁻¹
	Tomotherapy	Helicoidal therapy	4 Gy.min ⁻¹
	Gammaknife	Multiple isocentres	1-2 Gy.min ⁻¹
Betas	Brachytherapy	Cyberknife	4-10 Gy.min ⁻¹
		Distant loading	2 Gy.min ⁻¹
Protons Heavy particles	Accelerators	Permanents seeds	0.03 Gy.min ⁻¹
		Passive scattering	2 Gy.min ⁻¹
		Active scanning	3 kGy.min ⁻¹

FIGURE 2.3 – Ordre de grandeur des débits de dose instantanés en fonction du type de délivrance de faisceau.

Les réparations des cellules pouvant potentiellement diminuer l'efficacité relative du traitement si le temps de la séance est prolongé (par exemple en IMRT), des études expérimentales ont d'abord montré que l'effet était notable in vitro, puis bien moins important in vivo ([Shibamoto 2004], [Tomita 2008]). Il semble ainsi que deux effets entrent en compétition : la réparation des dommages sub-létaux qui diminue l'efficacité de traitement et intervient après quelques minutes de l'irradiation est compensée par la réoxygénation tumorale, qui intervient dans les 5-15 minutes après irradiation. Le processus de réponse à l'irradiation

est toutefois extrêmement complexe, tant du point de vue de la cinétique que du nombre de protéines et processus chimiques entrant en jeu. Par exemple, certaines protéines comme poly(ADP-ribose) et la kinase ATM sont synthétisées immédiatement et dans les minutes qui suivent, initiant les différents processus de signalisation et réparation ([Tartier 2003]). PARP est alors plutôt associée à la réparation des cassures simple brin (et BER) et intervient immédiatement après irradiation, alors qu'ATM, située également dans le cytoplasme, est plutôt associée aux réparations des cassures double brin et intervient dans les minutes suivant l'irradiation, parfois après être passée dans le noyau. La dynamique et les mécanismes de cette étape de signalisation des lésions radio-induites sont encore assez peu connus : ATM étant recruté massivement, immédiatement et parfois à distance des lésions de l'ADN, il semble que les cassures peuvent être détectées localement avec une grande sensibilité et signalées indirectement suite à un changement de topologie de la chromatine lorsque les cassures altèrent l'équilibre de celle-ci ([Bakkenist 2003]). Quoiqu'il en soit, il est possible de calculer à partir du modèle linéaire quadratique la fraction survivante après une séance si l'on connaît (expérimentalement ou théoriquement) les valeurs de α/β et les périodes de réparation ainsi que la durée de traitement : des auteurs ont ainsi montré qu'on pouvait moduler de quelques pourcents ce taux de survie théorique en modifiant l'ordre d'irradiation des cellules au cours de la délivrance de la dose ([Altman 2006]).

Pour des débits de dose beaucoup plus élevés et pour des conditions particulières d'irradiation pulsée (de 12 à 120 Gy/s, deux pulses consécutifs), la réponse de différents types cellulaires a été étudiée et un effet dit W sur la survie cellulaire mis en évidence (figure 2.4, [Ponette 2000], [Fernet 2000]). Dès les années 1980 et la création de machines de radiothérapie à faisceaux balayés (initialement d'électrons), les effets des hauts débits de dose ont été étudiés. Certains auteurs ont montré que l'augmentation du débit de dose seule (irradiation mono-fractionnée, de 1,8-325 à 7800 Gy/min) ne changeait pas significativement la survie des cellules irradiées ([Matsuura 2010], [Schmid 2009]). Des irradiations pulsées de l'ordre de la milliseconde ont quant à elles montré une diminution du nombre d'aberrations chromosomiques ([Premepe 1969]). Des études *in vivo* réalisées à l'institut Curie ont aussi mis en évidence un phénomène de protection des tissus sains (notamment une diminution de la fibrose pulmonaire) lorsque des irradiations par électrons étaient réalisées à des débits de dose de 60 Gy/s sur des souris, tout en restant aussi efficace sur le contrôle tumoral ([Favaudon 2014]). Enfin, en supposant l'avènement futur de nouvelles techniques de générations de particules (proton ou ions) tels que les gradients de champs alternés, les murs diélectriques ou les protons par laser ([Bulanov 2002], [Fourkal 2002]), une radiobiologie nouvelle sera à expérimenter dans ces conditions. Par exemple une déplétion en oxygène dans les cellules peut apparaître pour des débits de 10^9 Gy/s ou des doses de plusieurs kGy et induire l'irradiation des tissus en conditions hypoxiques et de radiorésistance ([Wilson 2012]). Pour ces débits de dose extrêmes, la présence simultanée d'un grand nombre de radicaux libres favorisera leur recombinaison et diminuera l'efficacité de l'irradiation. A très haut débit, on peut également supposer que des lésions simples proches puissent se transformer en lésions complexes. Dans les modèles comme le RMF ou MKM, il existe par exemple une possibilité pour des lésions non létales d'emblée de se combiner entre elles et de former une lésion létale : cette combinaison peut se trouver facilitée si les lésions sont proches entre elles géo-

métriquement (chromatine condensée), ou temporellement (faibles possibilités de réparation).

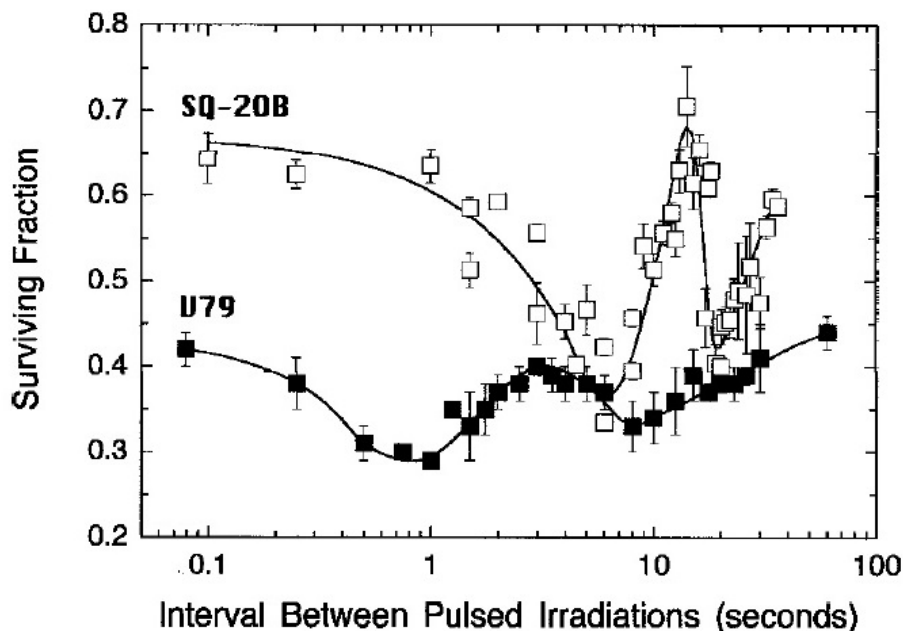


FIGURE 2.4 – Extrait de [Ponette 2000], la survie en fonction du temps de cellules soumises à 2 irradiations consécutives (V79 fibroblastes, 1 puis 4 Gy, et SQ20B, 2 puis 4 Gy) avec des faisceaux d'électrons de 3,5 MeV à $12 \text{ Gy}\cdot\text{s}^{-1}$.

2.5 Le concept de dose équivalente uniforme et les probabilités de contrôle/complication du traitement

L'efficacité biologique d'un traitement se juge généralement sur le contrôle de la croissance tumorale ainsi que sur la présence de complications éventuelles. Si l'on suppose que des modèles biologiques adéquats ont été introduits dans les calculs de dose pour les rendre plus précis, la préparation du traitement va alors consister à choisir les paramètres d'irradiation permettant d'optimiser ce compromis entre contrôle de la lésion et complications. Ces paramètres n'étant pas prédictibles *a priori* de manière déterministe (pour un grand nombre de raisons), des modèles probabilistes ont été introduits pour exprimer les relations entre dose (biologique ou pas) et réponse au traitement :

- avec l'avènement des techniques conformationnelles (notamment avec modulation d'intensité) et l'augmentation de l'hétérogénéité de la dose dans les différents organes irradiés, un formalisme permettant de transformer une dose hétérogène (une distribution de valeurs) en une grandeur simple biologiquement équivalente (une unique valeur, plus opportune qu'un calcul de "moyenne, écart-type, maximum ou minimum" pouvant caractériser une population de valeurs) a été développé.

Étapes radiobiologiques		
Physique	10^{-21} s - 10^{-14} s	Ionisations, excitations
Chimique (création)	10^{-12} s	Création de radicaux
Chimique (diffusion)	$0,1 \times 10^{-12}$ s - 30×10^{-12} s	Survie/diffusion de quelques radicaux libres
Chimique (réactions)	10^{-6} s - 10^{-3} s	Réactions chimiques
Biochimique (signalisation)	10^{-3} s - 10^{-1} s	Changement chromatine, phosphorylation (ATM, ...)
Biochimique (enzymatique)	10^0 s - 10^4 s	Réactions enzymatiques, réparations
Biologique (mutations)	10^4 s - 10^5 s	Réparations incomplètes, effets à long terme (mutations, aberrations)

TABLE 2.1 – Étapes physico-chimiques des effets des radiations.

- en se basant sur l'analyse des distributions de dose dans les différents volumes (*via* le calcul des histogrammes dose-volume) ainsi que sur l'expérience clinique, la prédiction de la réponse à un type de traitement a pu s'affiner en établissant *a posteriori* les lois de probabilités de complication des tissus sains ou de contrôle tumoral pour chaque organe ou type de maladie.

2.5.1 Définition de l'EUD

Le concept de dose équivalente uniforme (EUD) a donc été initialement introduit pour les tumeurs ([Niemiérko 1997]), puis généralisé (gEUD) aux volumes cibles et organes critiques ([Niemiérko 1999]) afin de représenter la dose uniforme qui aboutirait à la même probabilité de réponse (le même effet radiobiologique) qu'une distribution de dose hétérogène (équation 2.27). Cette conversion de la dose présente l'intérêt de comparer simplement des plans de traitement issus des résultats de différentes planifications, en caractérisant par une seule valeur les organes irradiés de manière non-uniforme. De plus, avec un seul paramètre ajustable et une valeur en Gy, l'utilisation de l'EUD dans les fonctions objectif des algorithmes d'optimisation permet également d'aboutir à une convergence vers des solutions plus robustes ([Wu 2002]). C'est notamment la solution retenue par Dosisoft dans son module d'IMPT.

$$gEUD = \left(\sum_i (\nu_i D_i^a) \right)^{\frac{1}{a}} \quad (2.27)$$

avec ν_i la fraction de volume correspondant au niveau de dose D_i et a caractérisant la

réponse de l'organe à risque à l'effet de volume.

Lorsque $a \rightarrow -\infty$, gEUD tend vers la dose minimale reçue par l'organe ou la structure. Les valeurs de a négatives sont alors utilisées pour caractériser les tumeurs. Lorsque $a \rightarrow +\infty$, gEUD tend vers la dose maximale (utile plutôt pour caractériser les organes en série). Lorsque $a = 1$ ou $a = 0$, gEUD est égal respectivement aux moyennes arithmétique et géométrique. Le paramètre a de la gEUD peut être ajusté à des données cliniques si l'on dispose du suivi thérapeutique pour une série d'irradiations : ce paramètre est spécifique à chaque organe et peut être optimisé à partir de l'observation des réponses des organes en fonction de la dose reçue.

Afin de prendre en compte les variations de dose par fraction dans les différents volumes de l'organe à risque, la dose totale physique D_i correspondant à chaque point de l'histogramme dose-volume peut être convertie en dose iso-effective D_{iso_i} pour des fractions de 2 Gy (équation 2.28, [Allen Li 2012]).

$$D_{iso_i} = \frac{\frac{\alpha}{\beta} + \frac{D_i}{n}}{\frac{\alpha}{\beta} + 2} \quad (2.28)$$

où n est le nombre de fractions, $\frac{\alpha}{\beta}$ est typiquement autour de 3 Gy pour les tissus à réponse tardive.

2.5.2 Modèles de NTCP

Les probabilités d'obtenir le contrôle tumoral (appelée *tumor control probability* TCP) ou une complication pour des tissus sains (appelée *normal tissue complication probability* NTCP) sont utilisées pour décrire les courbes de réponse des organes à risques ou des tumeurs en fonction de la dose, généralement à l'aide de fonctions en forme de sigmoïde ([Allen Li 2012]). La fonction de répartition de la loi normale est souvent utilisée pour représenter cette sigmoïde de manière empirique, et les paramètres de cette fonction (notamment sa position et sa pente) doivent généralement être optimisés à partir de données cliniques : ce point fera l'objet d'une application clinique présentée au chapitre 4.

2.6 Conclusions du chapitre

Dans ce chapitre ont été présentées différentes méthodes de calcul de l'EBR pour la survie cellulaire avec des faisceaux de protons. Les algorithmes pour évaluer les transferts d'énergie linéique ont également été décrits et seront utilisés dans la suite de ce travail. Cette grandeur apparaît en effet comme fondamentale pour la modélisation des effets biologiques des protons. A un degré moindre, nous nous demandons si les autres caractéristiques des mini-faisceaux balayés, comme un débit de dose élevé et une hétérogénéité de la dose accrue, peuvent influencer la réponse biologique aux traitements. Avant de pouvoir répondre à cette question à partir de l'étude de cas cliniques ou théoriques, il est nécessaire de développer dans le TPS que nous utilisons les méthodes de calcul propres aux mini-faisceaux balayés, et c'est l'objet du chapitre suivant.

Le calcul de la dose physique

Les principes physiques à l'origine des modèles de calcul de la dose sont décrits dans ce chapitre, ainsi que les algorithmes et simplifications spécifiquement mis en place pour les mini-faisceaux balayés. Dans notre cas, nous distinguons deux aspects du transport d'un faisceau de protons : l'élargissement latéral de celui-ci en fonction de l'épaisseur de matière traversée, et l'évolution du dépôt de dose en profondeur (ou pic de Bragg). L'étude détaillée de ces aspects, ainsi que de récentes publications montrent des approximations significatives dans les systèmes de calcul existant, que nous améliorons en partie dans les solutions que nous adoptons. Les résultats de validations des modèles, qui ont été comparés à un jeu de mesures et de simulations Monte Carlo décrivant précisément la machine de l'ICPO, sont ensuite présentés. Une modélisation complète des séquences d'irradiations dans le temps est finalement développée, laquelle oriente les conditions expérimentales d'une étude sur le fractionnement temporel de la dose menée dans le chapitre suivant.

3.1 Principes physiques

3.1.1 Les interactions coulombiennes électroniques

Entre 10 keV et 250 MeV, les interactions inélastiques avec les électrons représentent les principaux processus de perte d'énergie des protons. Les particules chargées perdent alors progressivement leur énergie en interagissant avec les électrons (par excitations : les électrons sont déplacés vers une couche supérieure du cortège électronique, et par ionisations : les électrons sont éjectés du cortège électronique). Les premières descriptions théoriques du pouvoir d'arrêt des faisceaux de protons sont basées sur la règle de Bragg-Kleeman (dés 1905), puis sur des modèles plus complexes et physiques tels que ceux de Bohr ou Bethe et Bloch (vers 1915 puis 1933). Une formule précise, prenant en compte les effets relativistes et indépendante de la densité massique a été proposée pour décrire le pouvoir d'arrêt électronique au dessus de 300 keV (équation 3.1), le pouvoir d'arrêt total étant illustré figure 3.1 sur une plus grande gamme d'énergie. Des tables permettent également d'accéder à cette grandeur sans calcul ([Berger 1998], [Janni 1982], [Ziegler 2010]).

$$-\frac{dE}{\rho dx} = 4\pi N_A m_e r_e^2 c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (3.1)$$

avec N_A la constante d'Avogadro, r_e correspond au rayon classique de l'électron, $m_e c^2$ l'énergie de masse de l'électron au repos, Z et A les numéros atomiques et nombre de masse du matériau absorbant, z la charge de la particule incidente, β correspond à la vitesse réduite

($\beta = v/c$) et $\gamma = 1/\sqrt{1 - \beta^2}$, I l'énergie moyenne d'excitation des atomes dans les tissus, δ est la correction pour les effets de densité de charge à haute énergie (polarisation du milieu après le passage de la particule incidente, pouvant être négligé pour les protons en dessous de 500 MeV car $\delta \ll 0,1\%$), tandis que C/Z tient compte des effets de liaison des électrons, pouvant être importants à basse énergie. Les protons étant des noyaux lorsqu'ils traversent la matière, ils ont tendance à capturer des électrons pour devenir des atomes d'hydrogène lorsque leur énergie est faible. A mesure qu'un noyau se rapproche de l'électro-neutralité, sa charge diminue et la perte d'énergie par ionisation (donc le pouvoir d'arrêt) diminue jusqu'à zéro : le noyau devient alors un atome.

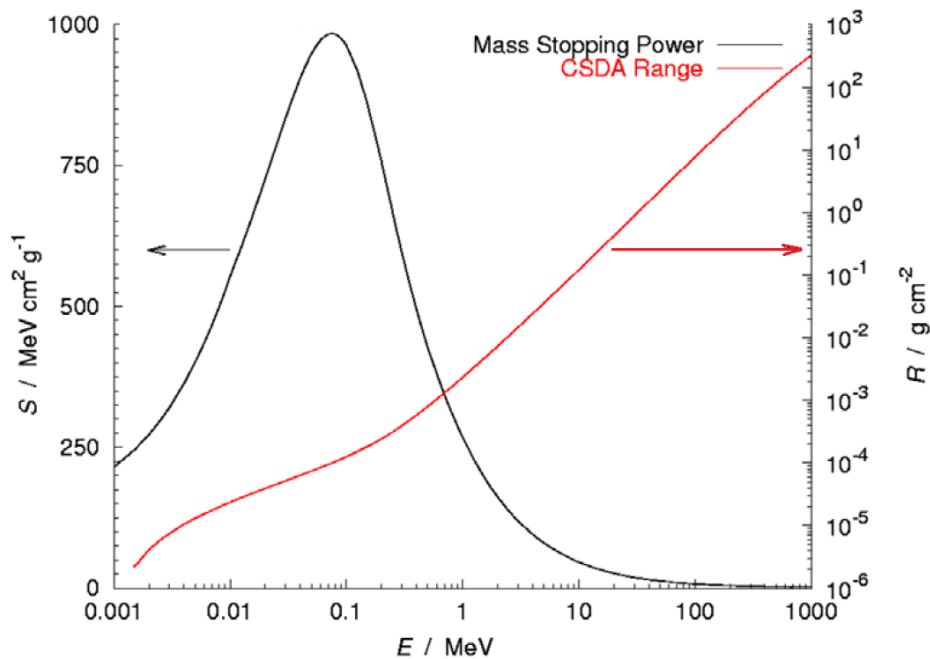


FIGURE 3.1 – Pouvoir d'arrêt massique S dans l'eau en fonction de l'énergie E pour des protons, ainsi que le parcours R correspondant, extrait de [Newhauser 2015].

3.1.2 La dispersion en parcours et en énergie : la théorie de Landau-Vavilov

Le caractère aléatoire des collisions inélastiques conduit à une dispersion de l'énergie des faisceaux de particules autour de leur énergie moyenne, laquelle peut être calculée selon la théorie de Bohr si l'épaisseur de tissus traversée est suffisante : la distribution des dispersions en énergie ΔE s'exprime alors à l'aide d'une gaussienne d'écart-type $\sigma_{E,tissus}$ (équation 3.2). Dans le cas des cibles minces, les théories de Landau ou Vavilov s'appliquent, de préférence à l'aide de distributions asymétriques et plus larges ([Newhauser 2015]).

$$f(\Delta E) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{E,tissus}} e^{-\frac{(\Delta E - \bar{\Delta E})^2}{2\sigma_{E,tissus}^2}} \quad (3.2)$$

En pratique, la largeur distale du pic de Bragg dans les tissus dépend de la dispersion en parcours (correspondant à peu près à un pourcentage constant du parcours) et de la dispersion en énergie additionnelle liée aux réglages de la machine et paramètres du faisceau lors de son extraction. Nous utiliserons les relations empiriques suivantes pour déterminer les paramètres des deux termes constituant la dispersion en énergie totale d'un faisceau à partir de la forme des pics de Bragg mesurés (équations 3.3, 3.4a et 3.4b). Dans cette dernière équation, le spectre en énergie du faisceau est modélisé grâce à un polynôme fonction de l'énergie du faisceau en sortie d'accélérateur E_0 et dont les coefficients sont manuellement optimisés afin que calculs et mesures se superposent.

$$d_{80} - d_{20} = 1.3 \times \sqrt{\sigma_{E,faisceau}^2 + \sigma_{E,tissus}^2} \quad (3.3)$$

$$\sigma_{E,tissus} = 0,0127R_0^{0,9358} \quad (3.4a)$$

$$\sigma_{E,faisceau} \approx 0,01E_0 \approx \sum_{i=1}^3 e_i E_0^i \quad (3.4b)$$

La figure 3.2 illustre la formation du pic de Bragg et de la dose en profondeur grâce à une superposition pondérée des pouvoirs d'arrêt. La fonction de dispersion en énergie détermine le poids des différentes contributions en pouvoir d'arrêt. Cette superposition, écrite sous la forme d'une convolution entre dose en profondeur et spectre en parcours est la base du modèle analytique présenté au paragraphe 1.2.3.1 (aux interactions nucléaires près qui diminuent les fluences des protons en fonction de la profondeur).

3.1.3 Collisions inélastiques et interactions nucléaires

En dehors des interactions électromagnétiques (pouvoir d'arrêt sur le cortège électronique et diffusions atomiques) et donc lorsque la barrière coulombienne des noyaux est franchie, les particules qui subissent des réactions nucléaires participent à la création de particules secondaires. La terminologie donnée par l'ICRU ([ICRU 2000]) distingue les réactions nucléaires non élastiques des réactions inélastiques : les premières sont celles pour lesquelles l'énergie cinétique de la cible ou du projectile n'est pas conservée, les secondes sont des types de réactions non élastiques pour lesquelles le noyau final est identique au noyau cible. Les particules incidentes peuvent donc interagir avec les noyaux (dont les principaux dans les tissus humains sont ^1H , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O , ^{31}P et ^{40}Ca) et provoquer l'éjection de particules de la structure du noyau, principalement des protons, deutérons, tritons, neutrons et des ions légers de Z faible tels que des alphas. Ce phénomène est appelé cascade hadronique. Au-delà de quelques dizaines de MeV, les réactions nucléaires peuvent être importantes et conduisent à la

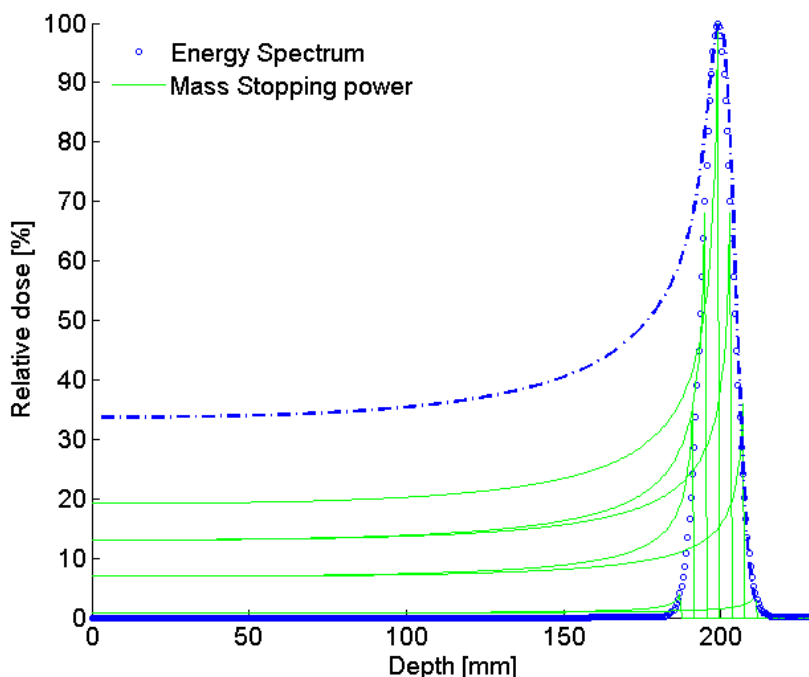


FIGURE 3.2 – Superposition des pouvoirs d’arrêt massique S dans l’eau et dispersion en énergie. En pointillés est représentée la dose en profondeur résultant de cette superposition.

disparition d’une partie des particules incidentes : la fluence primaire est diminuée d’environ 1 % par cm pour des protons de 200 MeV, avec un taux relativement indépendant de l’énergie de la particule primaire. La diminution de la fluence protonique a donc une conséquence sur le dépôt de dose dans le milieu : en dehors des neutrons et des protons secondaires dont le parcours peut être grand, les particules secondaires déposent généralement leur dose très localement. Les angles de diffusion des particules secondaires peuvent être importants, leur densité d’ionisation également de par leur faible énergie et donc avoir un impact théorique sur l’EBR, parfois à distance de l’axe du faisceau primaire.

Un des effets des processus nucléaires sur la dose déposée par deux faisceaux de protons de 209 et 217 MeV est représenté figure 3.3. Des profils transverses sont représentés à la profondeur de 20 cm pour les différentes tailles de faisceau avec l’activation puis la désactivation des processus nucléaires dans la simulation. Dans cette figure ainsi que dans le reste du document, ce type de profil est obtenu à partir de la matrice de dose 3D issue de la simulation numérique, et correspond à la variation de la dose au centre d’un plan perpendiculaire à l’axe du faisceau. La résolution des profils sur l’axe transverse est de 1 mm. On observe que lorsque le faisceau est dans l’air, l’impact des réactions nucléaires est minime et ne modifie que légèrement la dose à distance de l’axe central. La forme du profil dans l’air est donc principalement déterminée par les processus de diffusion multiple et par les particules secondaires (photons,

neutrons) générées en amont de la ligne de faisceau dans l'air. Dans l'eau, l'impact des réactions nucléaires semble beaucoup plus important et modifie considérablement la forme du profil à distance de l'axe.

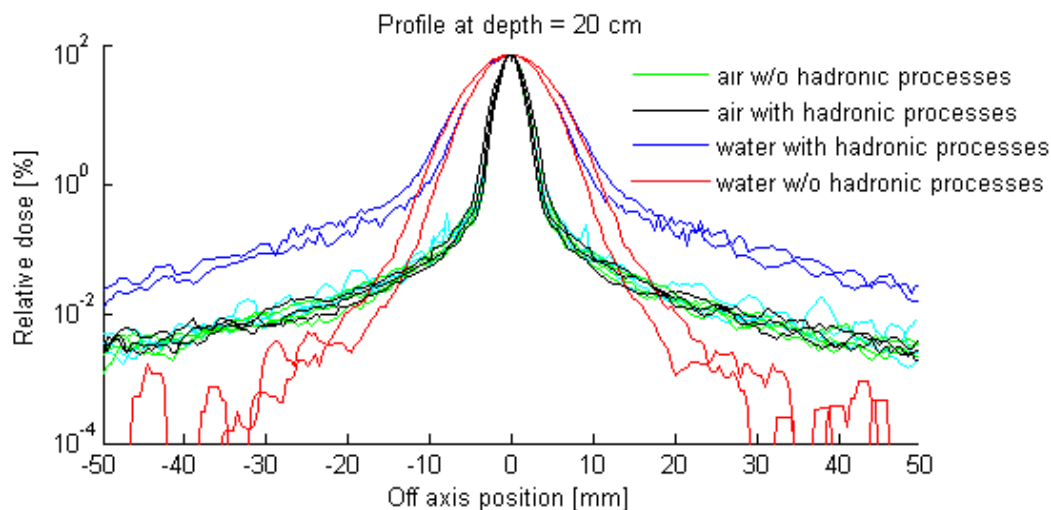


FIGURE 3.3 – Comparaison des profils de dose latéraux à 20 cm de l'isocentre dans l'air (noir et cyan) et dans l'eau (bleu et rouge) avec et sans prise en compte des interactions nucléaires dans la simulation MC, pour deux énergies de faisceaux entre 200 et 217 MeV.

3.1.4 La diffusion coulombienne multiple

Les protons subissent des diffusions coulombiennes multiples (MCS) sur les noyaux (dont on peut définir l'angle de déviation moyen θ_0), en transférant peu d'énergie cinétique lors de ces collisions considérées comme élastiques. Dans le cas d'une cible très mince ou d'une seule diffusion, c'est la théorie de Rutherford qui est appliquée pour calculer la distribution angulaire, laquelle suit une fonction de l'angle dans le centre de masse en $1/\sin^4(\theta/2)$. Dans le cas des cibles épaisses et d'un nombre important de diffusions (>20), deux principales théories existent et sont implémentées dans les TPS pour décrire de manière analytique ce phénomène de diffusion : la théorie de Molière ([Moliere 1947]) et le formalisme de Fermi-Eyges ([Eyges 1948]).

3.1.4.1 Théorie de Molière

La théorie de Molière prévoit, suite à un traitement statistique, que la distribution des angles de déviation peut être estimée par une gaussienne aux petits angles, puis par une série pour les événements moins probables (très grands angles). La distribution aux très grands angles est d'ailleurs bien reproduite par la théorie de Rutherford. Ainsi la fonction de distribution angulaire f est telle que :

$$f(\theta) = \frac{1}{2\pi 2\theta_M^2} \left(f^0(\theta') + \frac{f^1(\theta')}{B} + \frac{f^2(\theta')}{B^2} \right) \quad (3.5)$$

avec les définitions suivantes :

- θ_M est l'angle de diffusion multiple caractéristique pour une cible et une particule incidente données tel que $2\theta_M^2 = X_c^2 B$.
- θ' est la variable angulaire réduite telle que $\theta' = \frac{\theta}{\sqrt{2}\theta_M}$.
- X_c l'angle minimal de déflexion des protons sur les noyaux.
- X_a est l'angle critique en dessous duquel la déflexion est inhibée par l'effet d'écran des électrons autour du noyau.
- b est le logarithme du nombre effectif de collisions subies par la particule incidente, défini par $b = \log\left(\frac{X_c^2}{1,167X_a^2}\right)$.
- B est l'épaisseur de cible réduite telle que $B - \ln(B) = b$.
- les fonctions f^k sont données par des expressions pouvant être explicitées analytiquement (en utilisant aux petits angles $\sin(\theta) = \theta$ et à partir des fonctions de Bessel).

3.1.4.2 Approximation de Highland

L'angle de déviation moyen projeté pour l'approximation gaussienne (1^{er} terme de la théorie de Molière, en radians) peut alors être défini pour un faisceau de protons mono-énergétique parallèle à travers une cible mince (d'épaisseur $x \ll X_0$ la longueur de radiation du matériau) par la formulation empirique suivante ([Lynch 1991]) :

$$\theta_0 = \frac{13,6}{\beta c p} z \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left(1 + 0,038 \ln \left(\frac{x}{X_0} \right) \right) \quad (3.6)$$

avec p , βc et z l'impulsion, la vitesse et le numéro atomique de la particule incidente, et $\frac{x}{X_0}$ l'épaisseur du matériau diffusant en longueurs de radiation (épaisseur de matériau à travers laquelle un électron perd la fraction $1/e$ de son énergie initiale, qui ne dépend que de la composition chimique et de la densité du tissu).

De nombreuses autres formulations existent pour décrire la diffusion multiple, et ont fait l'objet d'une revue récente ([Gottschalk 2010]). La forme différentielle pour l'approximation gaussienne, définie comme le pouvoir de diffusion T , par analogie au pouvoir d'arrêt S , se prête particulièrement à une éventuelle intégration sur la trajectoire du faisceau, et à un calcul dans des cibles épaisses lorsque le faisceau ne peut plus être considéré comme mono-énergétique. Parmi les différentes fonctions possibles, on distingue celles considérées comme locales et dépendant des paramètres du faisceau et du milieu, et celles non-locales (la distribution angulaire finale doit prendre en compte l'histoire des diffusions des particules avant l'arrivée au point de calcul), lesquelles sont toutes censées reproduire plus ou moins précisément le calcul complet de la théorie de Molière dans toutes les géométries courantes (juxtaposition de matériaux différents, compositions atomiques hétérogènes).

3.1.4.3 Méthodes Monte-Carlo

Dans les simulations Monte-Carlo et lorsque les cibles ne sont pas minces, donc notamment en dehors des gaz ou solides de très faibles épaisseurs, le suivi des diffusions une à une est possible mais ralentit considérablement les calculs. À l'instar des TPS, les théories de diffusion multiple comme celles de Molière, Goudsmit et Saunderson ou Lewis et les algorithmes de transport condensé sont donc généralement implémentés. Le calcul dans *Geant4*, basé sur la théorie de Lewis ([Geant4 2014]) est décliné sous deux formes, celle d'Urban qui utilise une approximation de Highland-Lynch-Dahl modifiée et celle de Wentzel qui combine un suivi des simples diffusions et un modèle pour estimer les diffusions multiples ([Ivanchenko 2010]).

3.1.5 Choix des listes de paramètres physiques dans *Geant4*

Une liste précompilée des paramètres de simulation (*physic list*) est utilisée par *Geant4*, notamment à partir des versions 4.9 avec une nomenclature spécifique. Les énergies en proton-thérapie étant faibles, les modèles de réactions hadron-noyau basés sur les cascades de Bertini (BERT) ou cascade binaire suivies du modèle de dé-excitation nucléaire *pre-compound* (BIC) sont généralement préférables pour nos applications. Lorsque les contributions des neutrons ne sont plus négligeables, l'extension HP (*high precision*) est une option de la liste également préférable car elle permet un transport des neutrons précis en dessous de 20 MeV grâce à l'utilisation de modèles et de tables de données extrapolées. La précision des modèles pour la physique des interactions électromagnétiques est variable (par le choix entre les différentes options du modèle standard, de EMX à EMZ). Nous avons testé différentes limites en énergie pour le modèle *precompound*, différent de BIC ou BERT dans le sens où il constitue une transition des modèles de cascade vers un modèle à l'équilibre, et permet la simulation des émissions de protons, neutrons, deutérons, tritons et alphas. Finalement les listes que nous avons utilisées et qui donnent les meilleurs ajustements aux mesures sont *QGSP_BIC_HP_EMY* et *QBBC_EMZ*, également recommandées par différents utilisateurs pour les applications médicales. Le potentiel d'excitation moyen pour l'eau varie entre 67,2 et 81,8 eV selon la littérature ([Andreo 2009]) et est librement ajustable en fonction des codes MC, induisant jusqu'à 6 mm de différence de parcours entre les simulations ainsi que des différences de dispersion en énergie à la profondeur du pic de Bragg. Une valeur de 80 eV a été sélectionnée et validée empiriquement dans *Geant4* dans le cadre de notre étude.

3.2 L'algorithme de calcul pour les mini-faisceaux balayés

Dans les paragraphes suivants, les développements réalisés au cours de la thèse et qui ont mené au modèle analytique pour le calcul de dose en IMPT sont présentés, en détaillant plus particulièrement les modèles choisis pour le rendement en profondeur (pic de Bragg) et pour l'élargissement latéral du faisceau (prise en compte de la diffusion multiple). Comme tout plan de traitement est constitué de plusieurs milliers de mini-faisceaux, ces deux composantes doivent en effet être modélisées le plus précisément possible pour que la somme de l'ensemble des spots soit correcte.

3.2.1 Modèle théorique pour le pic de Bragg

3.2.1.1 Matériels et méthodes

Le rendement en profondeur intégré est une des rares grandeurs expérimentales accessibles pour la modélisation des distributions de dose en protonthérapie. En effet, les gradients de dose obtenus avec des mini-faisceaux de quelques millimètres de diamètre atteignent plusieurs dizaines de pourcents par mm, ce qui rend impossible leur mesure avec les détecteurs commerciaux existants. Il est donc préférable de mesurer l'intégrale de la dose délivrée à chaque profondeur, avec si possible un détecteur équivalent eau et d'introduire cette grandeur dans les différents modèles de calcul. Il existe plusieurs détecteurs que nous pouvons utiliser pour la mesure du pic de Bragg : les chambres d'ionisation de type chambre plate (*Stingray* d'IBA, *Bragg peak chamber* de PTW), les empilements de chambres d'ionisation (*Multi layer ionization chambers* MLIC), les matrices de chambres d'ionisation (*Matrixx* d'IBA). Les principales caractéristiques de ces détecteurs sont présentées tableau 3.1. Une comparaison expérimentale de ces principaux détecteurs a été réalisée pour des mini-faisceaux de protons ([Bäumer 2015]), et montre l'importance d'un diamètre d'intégration suffisamment large pour collecter le signal des particules secondaires. Notamment des différences de dose allant jusqu'à 3 % apparaissent (essentiellement à haute énergie) lorsque le diamètre de la chambre varie entre 8,1 et 12 cm. Cet effet est illustré figure 3.4 à partir de simulations MC dans lesquelles on fait varier la surface d'intégration pour le calcul du pic de Bragg intégré. La géométrie et composition de la chambre ne sont pas prises en compte dans ce calcul. Les détecteurs de type MLIC étant plutôt constitués de matériaux en carbone, la différence de pouvoir d'arrêt entre l'eau et ces matériaux (essentiellement à basse énergie) induit potentiellement une légère déformation du pic de Bragg. Leur faible résolution introduit également une incertitude pour les mesures à basse énergie du fait de la faible largeur du pic de Bragg (peu de dispersion en parcours). La *Matrixx* est quant à elle composée d'une matrice de chambres d'ionisations de diamètre 4,5 mm, espacées tous les 7,62 mm, ce qui en fait un détecteur utile pour contrôler des distributions de dose relatives avec de faibles gradients de dose.

3.2.1.2 Modèle analytique

La forme du rendement en profondeur peut être décrite grâce au modèle analytique de [Bortfeld 1997], que nous rendons plus précis dans le cadre de notre application en lui soustrayant une composante de dose en entrée sur les premiers centimètres de profondeur et

Modèle	Constructeur	Résolution (mm)	Diamètre sensible (mm)	Épaisseur équivalente eau (mm)
Bragg peak chamber 34070	PTW	< 0,1	81,6	4,0
Stingray	IBA	< 0,1	120	4,2
MatriXX (+digiphant)	IBA	< 0,5	244	27
MLIC GIRAFFE	IBA	2,0	120	2,0
MLIC QUBE	DETECTOR	2,26	127	2,26

TABLE 3.1 – Caractéristiques des détecteurs utilisés pour les mesures de rendements en profondeur.

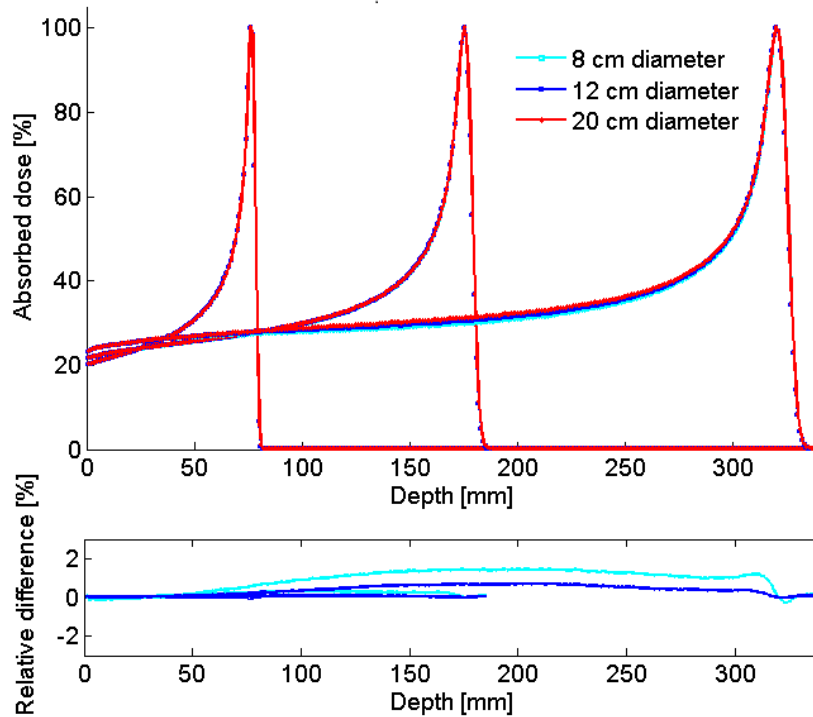


FIGURE 3.4 – Simulation des rendements de dose en profondeur intégrés, mesurés avec trois diamètres de détecteur différents et trois énergies initiales différentes, et différences relatives au rendement intégré avec un diamètre de 20 cm.

principalement à haute énergie afin de modéliser le phénomène physique de *build-up*. En effet, l'équation de Bortfeld est basée sur une simplification de la dose issue des interactions nucléaires et des particules secondaires, et ne prend pas en compte les fluctuations autour de

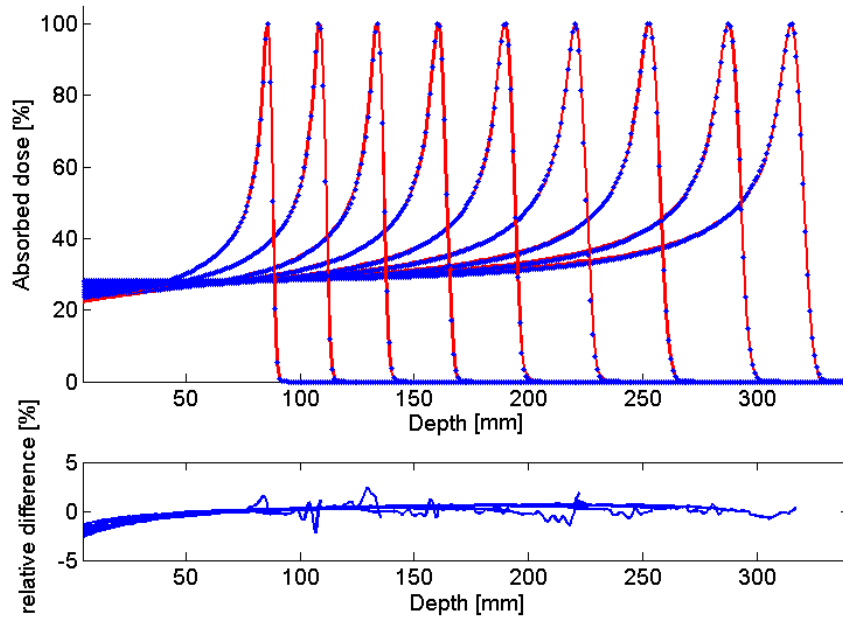
la perte d'énergie moyenne qui suivent une loi de Poisson (cas de la théorie de Landau) lorsque l'épaisseur traversée est faible. Ces phénomènes entraînent une augmentation plus rapide de la dose en début de parcours relativement mal modélisée par l'équation 1.9 et un mauvais ajustement du modèle aux mesures vers les 3/4 du parcours maximum ([Zhang 2011]).

Les contraintes pour notre algorithme sont de pouvoir s'ajuster parfaitement aux mesures, permettre une interpolation rapide des fonctions quel que soit le parcours et ne nécessiter que peu de mesures pour définir ses paramètres. Comme l'optimisation du modèle à partir des pics mesurés aboutit à des variations d'amplitudes de paramètres importantes et discontinues, nous avons forcé l'algorithme à effectuer une optimisation simultanée sur un échantillon de quelques courbes (un nombre réduit de mesures est donc nécessaire). Les paramètres à optimiser (σ , ε , a et b) sont exprimés en fonction de l'énergie (ou parcours) initiale du faisceau au moyen de polynômes dont nous ajustons les coefficients. Le paramètre p donnant les meilleurs ajustements est de 1,7 et est fixé *a priori*.

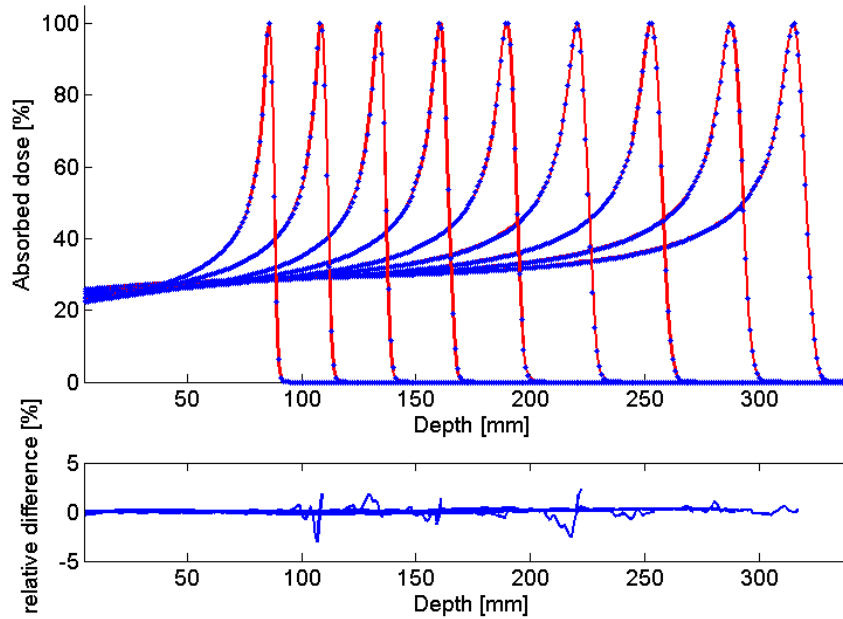
Pour tester l'optimisation des paramètres du modèle, nous avons utilisé plusieurs jeux de données obtenus dans des centres étrangers puis plus récemment à Orsay, et constitués de rendements en profondeur mesurés en milieu homogène. L'ajustement des paramètres est obtenu par un algorithme d'optimisation non linéaire (par minimisation des moindres carrés) implémenté sous l'environnement *Matlab* (Mathworks, Natick, MA, Version R2012b). Pour des mini-faisceaux individuels, aucune correction supplémentaire n'est nécessaire pour prendre en compte une éventuelle décroissance de dose sur l'axe liée à la distance source-point de mesure (inverse carré de la distance) et l'on peut extrapoler le modèle à n'importe quelle distance sur l'axe. La fonction modifiée a l'allure suivante, correspondant à l'équation 3.7 et utilise la définition de $\hat{D}(z)$ donnée par l'équation 1.9. Des comparaisons entre des mesures à différentes énergies et les résultats de la modélisation sont présentées sur la figure 3.5 : on y observe un très bon ajustement du modèle aux mesures (les différences sont inférieures à 2 % avec le modèle initial et inférieures à 0,5 % avec notre modèle modifié).

$$\hat{D}_{modif}(z) = \hat{D}(z) - \phi_0 a \frac{(\arctan(\frac{1-z}{b}) + \arctan(\frac{-1-z}{b}) + \pi)}{(\arctan(\frac{1}{b}) + \arctan(\frac{-1}{b}) + \pi)} \quad (3.7)$$

A ce stade, il est possible de modéliser analytiquement n'importe quelle mesure de rendement en profondeur. Toutefois et afin de prendre en compte les dimensions du détecteur (selon le diamètre de la chambre d'ionisation utilisée lors de la mesure, une partie de la dose latérale n'est pas intégrée), une correction peut être obtenue à l'aide simulations Monte-Carlo afin de modifier le jeu de données d'entrée de l'optimisation et simuler la quantité de dose manquante ([Clasie 2012]).



(a) Mesures (trait plein rouge) et calcul avec formule de *Bortfeld* (pointillés bleus).



(b) Mesures (trait plein rouge) et calcul avec formule de *Bortfeld* modifiée (pointillés bleus).

FIGURE 3.5 – Comparaison entre l'ajustement de pics de Bragg mesurés dans l'eau entre 75 et 226 MeV pour des mini-faisceaux mesurés à l'ICPO (a) avec la formule de *Bortfeld* et (b) avec la formule de *Bortfeld* modifiée.

3.2.2 Modèles pour la dispersion radiale des faisceaux de protons

Suite à la description des phénomènes physiques entrant en jeu, nous comprenons qualitativement que la distribution de fluence latérale est liée d'une part à la diffusion coulombienne multiple des protons sur les noyaux, prépondérante au centre de la distribution, à la diffusion de Rutherford à très grand angle (terme à grande distance de l'axe), à la distribution de fluence des protons secondaires après réactions nucléaires (terme à moyenne distance de l'axe), enfin à la distribution de fluence des autres particules secondaires. Les variations de ces différents termes doivent être calculées après traversée des quelques éléments présents sur la ligne de faisceau, notamment l'air et les chambres d'ionisation, puis en fonction de l'épaisseur de patient traversée. Les modèles et approximations utilisés ou développés dans cette optique sont présentés ci-après.

3.2.2.1 Dispersion radiale dans l'air

La génération des données d'une machine de traitement se fait après l'analyse des mesures effectuées le plus souvent dans l'air ou en milieu équivalent eau. Ces données sont nécessaires au TPS afin d'interpoler entre les valeurs quelle que soit la condition clinique choisie. Afin de paramétrer le modèle de mini-faisceau, de nombreuses mesures ont été effectuées dans l'air à différentes distances sur l'axe du faisceau de protons, ce qui permet de définir la divergence et la taille des mini-faisceaux. Ces mesures ont été répétées pour plusieurs énergies de faisceau (tous les 5 MeV entre 100 et 230 MeV) et angles de bras, ainsi que pour des positions de spots éloignées de l'axe central du faisceau. En effet, le balayage latéral du faisceau est effectué grâce à deux aimants situés dans des plans différents, ce qui peut avoir des effets géométriques particuliers sur le transport des spots (divergences différentes selon les deux axes X-Y, figure 3.6).

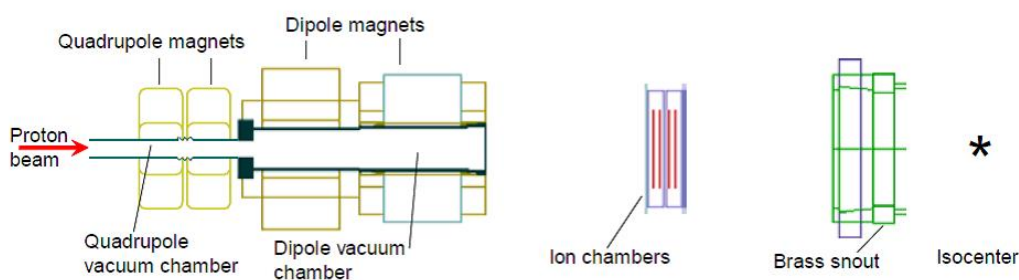


FIGURE 3.6 – Schéma de la ligne IBA universelle (distances approximatives : aimants de balayage-isocentre $X = 234$ cm et $Y = 194$ cm, chambre d'ionisation IC23-isocentre : 119 cm, snout-isocentre : 50 cm)

Dans le cas d'un modèle de fluence gaussien symétrique, nous mesurons la largeur à mi-hauteur (LMH) sur des profils de dose expérimentaux et en déduisons l'écart-type correspondant (équation 3.8). En réalité, la forme du faisceau n'est pas parfaitement symétrique ni assimilable à une fonction mathématique. Un script d'ajustement des mesures à une gaussienne 2D par minimisation des moindres carrés a donc été développé *via* la fonction *lsqnonlin*

de *Matlab* afin de déterminer les écart-types des mini-faisceaux et leurs variations dans le plan transverse.

$$LMH = 2\sqrt{2 \ln(2)}\sigma \approx 2.355\sigma \quad (3.8)$$

3.2.2.2 Dispersion radiale dans l'eau

Dans le TPS utilisé pour intégrer nos développements, la distribution de fluence latérale pour les faisceaux diffusés est basée sur l'approximation de Highland (équation 3.6). La dispersion radiale des protons dans les tissus, lorsque l'épaisseur traversée est importante, est modélisée en utilisant une relation universelle illustrée figure 3.7, indépendante du matériau traversé lorsqu'on exprime le rapport $\frac{\sigma_w(z)}{\sigma_0(R_0)}$ en fonction de $\frac{z}{R_0}$ ([Gottschalk 1993]), R_0 étant le parcours initial du faisceau. Le patient est modélisé comme un dégradeur infiniment large dans lequel les diffusions élargissent l'écart-type de la distribution de fluence des mini-faisceaux, et cet écart-type à une profondeur z dans un matériau m s'exprime à partir de l'écart-type d'un faisceau dans l'eau à la profondeur $z_{eq} = z.S_m^w$, où S_m^w correspond au rapport des pouvoirs d'arrêt entre le matériau et l'eau (équations 3.9a et 3.9b). Cette méthode *1D* permet une parfaite prise en compte du parcours et de la diffusion des protons lorsque le milieu est homogène, mais néglige l'impact des hétérogénéités latérales, de leur constitution et de leur ordre sur la dispersion du faisceau.

$$\sigma_w(z, R_0) = \sigma_0(R_0) \left(p_2 \left(\frac{z}{R_0} \right) + p_3 \left(\frac{z}{R_0} \right)^2 \right) \quad (3.9a)$$

$$\sigma_0(R_0) = p_d \times R_0 \quad (3.9b)$$

Dans le cas d'une géométrie constituée de multiples tranches hétérogènes, la grandeur précédente ne peut plus être considérée comme locale (calcul à une profondeur z donnée), et nécessite une intégration de la diffusion des protons le long des hétérogénéités traversées ([Szymanowski 2002]). Cette intégration s'exprime par l'équation 3.10) et fait intervenir l'angle de diffusion moyen après traversée d'une épaisseur z' et sa forme différentielle, le pouvoir de diffusion $\frac{d\theta_m^2}{dz}$, présentés au paragraphe 3.1.4.2. L'implémentation de ce modèle augmente toutefois considérablement les temps de calcul.

$$\sigma_m^2(z, R_0) = \int_0^z \frac{d\theta_m^2}{dz}(z', R_0)(z - z')^2 dz' \quad (3.10)$$

Afin de mieux prendre en compte les hétérogénéités hors de l'axe du faisceau, une amélioration *2D* du modèle précédent a été proposée ([Westerly 2013]), implémentée dans le TPS *Isogray* pour les faisceaux de protons puis testée sur des fantômes théoriques hétérogènes ([Marsolat 2015]). La méthode permet de calculer l'écart-type des différents mini-faisceaux d'énergie E_0 en considérant que les tissus sont composés de k tranches perpendiculaires à l'axe z de propagation du faisceau, en utilisant les coordonnées z_{i-1} et z_i des plans d'entrée et de

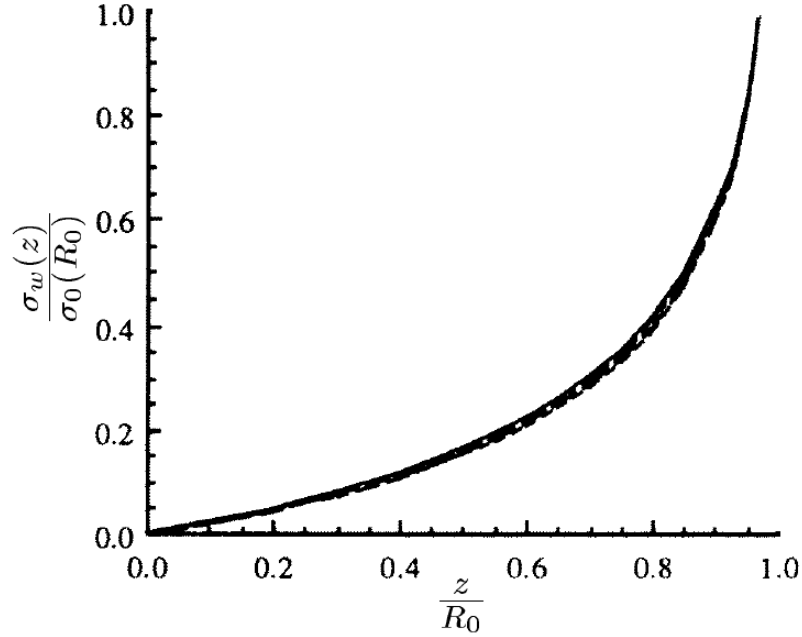


FIGURE 3.7 – Dispersion latérale multiple des protons (entre 60 et 250 MeV) dans différents matériaux (eau, plexiglas, plomb, laiton), extrait de [Hong 1996]

sortie de chaque tranche. La fonction modélisant la fluence latérale étant gaussienne, l'écart-type σ résultant de la juxtaposition d'hétérogénéités s'exprime par une somme quadratique de dispersions dans des tranches équivalentes en eau. La variation du modèle proposée par [Westerly 2013] (décrite par l'équation 3.11a) ne dépend que de l'énergie initiale du faisceau et des profondeurs géométriques des différentes tranches, ce qui permet une implémentation plus rapide dans les logiciels de calcul. Nous voyons également que le modèle dépend des rapports de pouvoirs d'arrêt S_w^m et d'un facteur de mise à l'échelle latéral de diffusion F_w^m , spécifiques des matériaux traversés et décrivant la réponse du scanner utilisé pour l'imagerie de traitement. Le facteur F_w^m correspond au rapport des écart-types des distributions de diffusions latérales entre l'eau et un matériau m lors d'une pénétration entraînant une même perte d'énergie. Nous déterminerons ces paramètres lors de l'application clinique en milieu hétérogène présentée au chapitre 5.

$$\begin{aligned}
 \sigma^2(z_k, R_0) &= \sum_{i=1}^k (F_w^{m_i})^2 [\sigma_w^2(z_i^{eq}, R_0) - \sigma_w^2(z_{i-1}^{eq}, R_0) \\
 &+ \sigma_w^2(z_i^{eq}, R_0)(z_k - z_i)S_w^{m_i} - \sigma_w^2(z_{i-1}^{eq}, R_0)(z_k - z_i)S_w^{m_i} \\
 &+ \sigma_w^2(z_i^{eq}, R_0)(z_k - z_i)^2(S_w^{m_i})^2 - \sigma_w^2(z_{i-1}^{eq}, R_0)(z_k - z_i)^2(S_w^{m_i})^2] \quad (3.11a)
 \end{aligned}$$

Pour des raisons d'efficacité en temps de calcul, la séparation en tranches pour un calcul de diffusion à une profondeur donnée a été effectuée en divisant l'épaisseur de tissus au point de calcul par des multiples de deux : en effet, cette astuce permet de limiter le nombre d'opérations numériques pour le calcul des profondeurs géométriques et des profondeurs "équivalentes eau".

3.2.2.3 Dispersion radiale dans les absorbeurs

Le système IBA permet de produire des faisceaux dont le parcours dans l'eau est compris entre 0,5 et 32 g/cm². Toutefois, lorsque la machine doit atteindre des parcours inférieurs à 7,5 g/cm², il devient nécessaire d'installer un absorbeur de parcours (appelé aussi *range-shifter* RS), pièce homogène en plexiglas d'épaisseur variable, dans notre cas entre 3 et 6,5 cm. L'influence d'une pièce en plexiglas sur la diffusion radiale de faisceaux de protons a été largement étudiée dans le cadre de l'utilisation des compensateurs pour les faisceaux diffusés ([Urie 1984], [Urie 1986b], [Gottschalk 1993], [Hong 1996], [Szymanowski 2001]), puis balayés ([Safai 2008], [Schaffner 2008], [Titt 2010]). Des mesures ainsi que des simulations Monte-Carlo ont ainsi montré que l'augmentation de pénombre (conséquence) après l'accèssoire en plexiglas était linéaire dans l'air, et que la dispersion totale dans l'air autour du patient était égale à la somme quadratique des dispersions dans l'air avec et sans absorbeur (équation 3.12). Les modèles de pénombre latérale avec compensateur dans les TPS sont donc soit basés sur une approximation et une projection géométrique de la contribution en diffusion radiale du compensateur (fonction de l'énergie du faisceau, de l'*air-gap* et de l'épaisseur de plexiglas traversée), soit sur un calcul complet de la diffusion à travers les matériaux et l'air traversé avant le patient. A l'instar de l'utilisation des compensateurs avec faisceaux diffusés, il est également préférable d'approcher le plus possible le support du RS du patient afin de minimiser la pénombre latérale. En pratique, nous déterminons la largeur du champ d'irradiation afin de choisir le porte-accessoires (*snout*) le moins encombrant puis calculons la distance à laquelle le RS doit être positionné afin d'éviter toute collision avec le patient.

$$\sigma_{air}(z)^2 = \sigma_{ligne}(z)^2 + \sigma_{comp}(z)^2 \quad (3.12)$$

La dispersion radiale $\sigma_{comp}(z)$ dans l'air à une distance z de l'entrée d'une cible d'épaisseur t_{comp} et de densité ρ peut alors être calculée en utilisant l'approximation généralisée de Highland ([Highland 1975], [Gottschalk 1993]), ce qui permet de calculer la position d'une source de protons effective (équation 3.13). En effet, dans l'air à distance de l'absorbeur, la dispersion additionnelle semble augmenter linéairement et issue d'un point source dont l'origine se déplace en fonction de l'énergie du faisceau et de l'épaisseur de l'absorbeur.

$$\sigma_{comp}(z) = 14.1 \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{\rho \times t_{comp}}{L_R} \right) \left[\int_0^{t_{comp}} \left(\frac{t_{comp} - z}{p\nu} \right)^2 \frac{\rho}{L_R} dz \right]^{\frac{1}{2}} \quad (3.13)$$

Dans le modèle développé pour les mini-faisceaux, le calcul de la dispersion radiale introduite par le RS et de la position de la source effective de projection sont évalués grâce à une paramétrisation simple dérivée du modèle de dispersion dans l'eau ([Szymanowski 2001], [Vidal 2011]), toujours dans le but de réduire les temps de calcul. Ce modèle est décrit par les équations 3.14a et 3.14b, avec R_0 correspondant au parcours initial du faisceau (avant traversée du RS), $t_{comp-eq-eau}$ l'épaisseur équivalente eau du RS (principe illustré figure 3.8) et $\sigma_{comp}(t_{comp})$ calculé à l'aide de l'équation 3.9b.

$$\sigma_{comp}(z) = \sigma_{comp}(t_{comp}) \times \left(\frac{t_{comp} \left(1 - \frac{1}{t}\right) + z + airgap}{t_{comp} \left(1 - \frac{1}{t}\right)} \right) \quad (3.14a)$$

$$t = 2 + \alpha \times e^{-\beta \left(\frac{t_{comp-eq-eau}}{R_0} \right)} \quad (3.14b)$$

J'ai testé ce modèle de calcul et évalué les tailles de faisceau obtenues dans l'air en fonction de la distance entre plan de mesure et RS, pour différentes énergies et positions du RS par rapport à l'isocentre et pour les deux épaisseurs de RS disponibles. Les résultats des calculs analytiques, des simulations Monte-Carlo et des mesures ont été comparés entre eux et seront présentés ci-après.

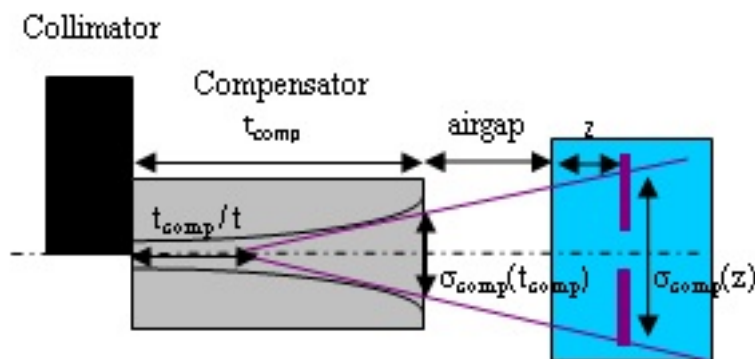


FIGURE 3.8 – Géométrie correspondant à la modélisation de la position de source effective dans un compensateur (adapté de [Szymanowski 2001]).

3.2.3 Paramétrisations des profils de dose latéraux

Pour les besoins conjoints du calcul de dose en géométrie voxellisée (quelques dizaines de millions de voxels par patient) et de l'IMPT (un plan de traitement cumule plusieurs milliers de mini-faisceaux), des algorithmes de calcul de dose ont été spécifiquement développés pour allier précision des résultats et efficacité en temps de calculs. En effet et comme décrit dans les paragraphes précédents, la distribution de fluence latérale est essentiellement constituée

par les interactions électromagnétiques du faisceau de protons primaires. Celle-ci peut par exemple être calculée analytiquement grâce à la théorie de Molière dont le premier terme gaussien constitue l'approximation de Highland. L'influence des hétérogénéités sur ce terme central peut être pris en compte grâce à une intégration de la diffusion des protons le long de leur axe de propagation. Toutefois, la distribution de dose à distance de l'axe du faisceau (que l'on appellera *halo* dans la suite de ce travail) est aussi la conséquence des réactions nucléaires, lesquelles sont difficiles à modéliser de manière analytique en dehors des simulations Monte Carlo, elles-mêmes encore peu efficaces en temps de calcul. A basse énergie, lorsque les réactions nucléaires deviennent négligeables, le *halo* est la conséquence des diffusions coulombiennes à grand angle, nées des interactions le long de la ligne de faisceau (notamment à travers les matériaux denses constituant certains détecteurs). La dose quittant ainsi le faisceau primaire peut représenter jusqu'à 10 % de la dose totale. Le but de ce paragraphe est donc de présenter et développer les algorithmes permettant une modélisation précise du profil de dose réel d'un mini-faisceau de protons, tel qu'illustré figure 1.4.

3.2.3.1 Modèles existants et approximations

Il est difficile d'obtenir une description précise du *halo* dose à distance de l'axe d'un faisceau de protons pour plusieurs raisons. La première réside dans la difficulté de réaliser les mesures pour décrire le phénomène. En effet, les détecteurs, parfois unidimensionnels, ne sont généralement pas de taille adaptée à ce type de mesures, souvent longues et fastidieuses : les chambres intégrales étaient jusqu'à récemment de diamètre insuffisant pour intégrer la totalité de la dose, les détecteurs plans sujets à des effets non linéaires avec le TEL (comme le *quenching* des scintillateurs ou des films radiochromiques) ou de composition atomique différente de l'eau, le bruit statistique pouvant également être du même ordre de grandeur que le signal que l'on souhaite mesurer (< 1 % de la dose). La plupart des modèles sont donc basés sur des simulations Monte Carlo, ou sur des jeux de mesures généralement limités en terme de résolution ou de précision.

Parmi les nombreuses paramétrisations existantes (mentionnées au paragraphe 1.2.3.4), celles de [Soukup 2005] et [Pedroni 2005] sont régulièrement utilisées dans les TPS et reposent respectivement sur un ajustement à des simulations Monte Carlo (*Geant4* 5.2) et à des mesures grâce à un modèle à deux composantes. L'équation 1.13 s'explique ainsi :

$$D_1 \sim D(z) \left((1 - w_{nuc}) G_1(\sigma_1(z)) + w_{nuc} G_2(\sigma_1(z), \sigma_{nuc}(z)) \right) \quad (3.15)$$

avec

$$w_{nuc}(z, R_0) = 0,052 \times \log \left(1,13 + \frac{z}{11,2 - 0,023R_0} \right) + 0,35 \frac{0,0017R_0^2 - R_0}{(R_0 + 3)^2 - z^2} - 1,61 \times 10^{-9} \times z(R_0 + 3)^2 \quad (3.16a)$$

$$\sigma_{nuc}(z, R_0) = 2,85 + 0,0014R_0 \times \log(z + 3) + 0,06z - 7,4 \times 10^{-5} \times z^2 - 0,22 \frac{R_0}{(z - R_0 - 5)^2} \quad (3.16b)$$

où R_0 et z sont les parcours et profondeurs équivalentes dans l'eau, $\sigma_1(z)$ calculé à l'aide des équations 1.12 et 3.12.

Plusieurs caractérisations expérimentales ont également été réalisées ([Sawakuchi 2010], [Gottschalk 2015]), ce dernier proposant une description détaillée des phénomènes physiques à l'origine du *halo*, ainsi qu'une série de mesures absolues pour une énergie (177 MeV) de faisceau basée sur des rendements en profondeur avec chambre d'ionisation. L'excellent accord obtenu entre mesures et simulations avec *Geant4* valide également le principe de l'utilisation des codes MC pour paramétrer les modèles analytiques des TPS.

Plus récemment, deux groupes ont proposé l'utilisation d'une paramétrisation empirique constituée de trois composantes, deux gaussiennes et une distribution de Cauchy-Lorentz, ce qui permet au modèle de mieux reproduire les résultats des simulations effectuées cette fois avec FLUKA et MCNPX et des mesures effectuées sur deux machines différentes ([Li 2012], [Bellinzona 2016]). Dans l'ensemble de ces papiers, il est démontré qu'une modélisation à trois composantes était significativement meilleure pour décrire la distribution de dose latérale des mini-faisceaux, les différences sur la dose absolue au centre du champ irradié augmentant avec la surface de celui-ci (jusqu'à 5 %). C'est la raison pour laquelle nous avons développé notre propre modèle de mini-faisceau, différent en ce sens des modèles de [Soukup 2005] ou de [Pedroni 2005] et basé sur trois composantes.

Par ailleurs, la dose déposée par les particules secondaires semble être relativement indépendante des paramètres du faisceau primaire ([Peeler 2012]) : pour deux énergies de protons, cette équipe a montré par simulations MC que la contribution à la dose totale des particules secondaires avait une forme et des niveaux comparables quelle que soit la taille des mini-faisceaux primaires. Dans le modèle de sommes de gaussiennes que je construis, je fais donc l'hypothèse que l'écart-type pour les sources secondaires ne dépend que de l'énergie initiale du faisceau et de la profondeur considérée. Les paramètres de ces gaussiennes secondaires sont alors optimisés pour une géométrie de traitement à partir des simulations MC de notre ligne de faisceau.

Dans l'équation 3.17a qui décrit notre modèle, les diffusions des protons primaires dans l'air et dans les tissus sont modélisées par une première gaussienne dont l'écart-type dépend de σ_{air} et σ_1 , et nous ajoutons deux fonctions gaussiennes dont les écarts-type et pondérations relatives W_2 et W_3 vont dépendre à la fois de deux termes supplémentaires de diffusion σ_2 et σ_3 et de la largeur du faisceau dans l'air σ_{air} . Cette construction empirique permet d'obtenir des gaussiennes secondaires de dimensions supérieures à celle du faisceau primaire, ce qui facilite la convergence du programme d'optimisation que j'ai développé pour définir simultanément l'ensemble des paramètres de ces fonctions sur toute la gamme d'énergie de faisceau utilisée. Ainsi, entre 100 et 230 MeV, nous obtenons quatre fonctions à base de polynômes dépendant de l'énergie initiale du faisceau E_0 , permettant de décrire la distribution de dose secondaire pour toutes les conditions de parcours ou de distance à l'axe du faisceau (voir annexe C). Ces fonctions analytiques permettent un calcul de la dose rapide, sont paramétrables librement à partir d'un jeu de mesures, de simulations MC voire de modèles physiques plus complexes.

$$\begin{aligned}
D(x, y, z) \sim & \frac{1}{2\pi} \left(\frac{D(z)}{\sigma_1(z)^2} - \frac{W_2(z)}{(\sigma_2(z)^2 + \sigma_{air}(z)^2)} \right) e^{-\frac{(x-x_0)^2 - (y-y_0)^2}{2\sigma_1(z)^2}} \\
& + \frac{1}{2\pi} \left(\frac{W_2(z)}{(\sigma_2(z)^2 + \sigma_{air}(z)^2)} - \frac{W_3(z)}{(\sigma_3(z)^2 + \sigma_2(z)^2 + \sigma_{air}(z)^2)} \right) e^{-\frac{(x-x_0)^2 - (y-y_0)^2}{2(\sigma_2(z)^2 + \sigma_{air}(z)^2)}} \\
& + \frac{1}{2\pi} \left(\frac{W_3(z)}{(\sigma_3(z)^2 + \sigma_2(z)^2 + \sigma_{air}(z)^2)} \right) e^{-\frac{(x-x_0)^2 - (y-y_0)^2}{2(\sigma_3(z)^2 + \sigma_2(z)^2 + \sigma_{air}(z)^2)}}
\end{aligned} \tag{3.17a}$$

Les paramètres de l'équation 3.17a ont été obtenus à partir de simulations des distributions de dose 3D dans un fantôme d'eau de $200 \times 200 \times 400 \text{ mm}^3$ avec *Geant4.9.6/Gate7.0*, pour 13 énergies entre 100 et 220 MeV avec 100×10^6 particules par simulation, et une résolution de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Les coefficients des polynômes décrivant la variation des paramètres des gaussiennes avec la profondeur et l'énergie initiale de faisceau ont ainsi été optimisés simultanément grâce à un script basé sur une minimisation des moindres carrés et développé spécifiquement pour assurer la convergence des paramètres. Dans ce modèle, on peut remarquer que le terme $D(z)$, qui intervient dans les amplitudes des différentes gaussiennes, ne correspond pas au rendement en profondeur intégré tel qu'il est décrit habituellement : en effet, et comme soulevé également par [Gottschalk 2015], les mesures avec chambres d'ionisation intégrales prennent en compte la dose déposée par la totalité des particules primaires et secondaires. Il y a donc une incohérence à utiliser cette grandeur dans un modèle où primaire et secondaire sont séparés, et dans notre cas celui-ci est obtenu indirectement lors de l'optimisation des paramètres des différentes composantes.

3.2.3.2 Décomposition du mini-faisceau en milieu hétérogène

Afin de prendre en compte la déformation que peut subir chaque mini-faisceau à travers les hétérogénéités, celui-ci est décomposé en sous-faisceaux et la dose totale s'exprime alors comme la convolution d'une fluence primaire F_i exprimée dans l'air avec la dose D_j délivrée par chacun des sous-faisceaux (prenant en compte la diffusion de chacun d'entre eux dans les tissus). C'est cette méthode qui est principalement à l'origine de la lenteur relative des calculs analytiques : en effet, le nombre important de mini-faisceaux d'un plan de traitement (plusieurs milliers), lesquels doivent être décomposés en sous-faisceaux, demande un grand nombre d'opérations numériques, principalement des lancers de rayons à travers les voxels, de stockage de grandeurs comme le calcul des écarts-type des gaussiennes aux différentes profondeurs, avec prise en compte en 2D de la dispersion sur chaque rayon, et des approximations sont généralement nécessaires. Dans certains TPS, la décomposition en sous-faisceaux est effectuée selon une grille irrégulière : chaque faisceau est décomposé en seulement quelques

sous-faisceaux répartis autour de l'axe principal à des distances variables. Dans notre modèle, nous avons conservé une grille cartésienne régulière alignée sur la grille de calcul final, ce qui correspond à une décomposition de chaque faisceau en quelques centaines de sous-unités, selon la largeur initiale du faisceau et la distance à laquelle la décomposition est effectuée (voir figure 3.9). Cette méthode permet de prendre en compte toutes les hétérogénéités (de dimensions supérieures à la grille de calcul) situées dans le champ d'irradiation car toute la surface est traversée par des sous-faisceaux. La distance maximale de décomposition est paramétrable dans la librairie du TPS, et un rayon de 50 mm autour de chaque mini-faisceau ainsi qu'une résolution de grille de 2 mm ont été choisis dans ce qui suit. Les temps de calcul obtenus, hors optimisation inverse et sans parallélisation, restent ainsi inférieurs à la minute par faisceau sur les machines de routine.

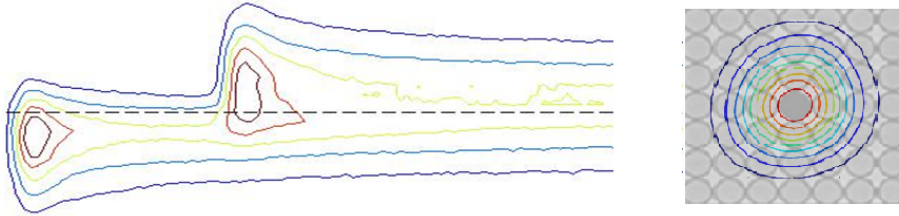


FIGURE 3.9 – Déformation d'un mini-faisceau après passage dans une hétérogénéité os (à mi-largeur de faisceau), et illustration de la grille de décomposition du mini-faisceau en sous-faisceaux (grille cartésienne de résolution 2 mm).

Comme le terme correspondant à la diffusion dans le patient est nul en entrée, un artefact mathématique apparaît lors de la convolution si la maille de calcul est inférieure à la largeur des sous-faisceaux : pour atténuer cet effet, nous leur attribuons un écart-type minimal correspondant à celui obtenu en sortie de ligne. La dose totale en un point s'exprime alors par la sommation de la dose délivrée par un ensemble de N mini-faisceaux, chacun décomposé en une superposition de n sous-faisceaux. Le premier terme de l'équation 3.17a devient alors :

$$D(x, y, z) \sim \frac{1}{2\pi} \sum_{i=1}^N \left[\sum_{j=1}^n \left(\frac{D(z)}{\sigma_1(z)^2} - \frac{W_2(z)}{(\sigma_2(z)^2 + \sigma_{air}(z)^2)} \right) D_j(x, y, z) \times F_i(x, y, z) \right. \\ \left. \times \left(\frac{\sigma_{air}^{snout}(z)^2 + \sigma_{tissus}^{sous\ faisceau}(z)^2}{2\pi \sigma_{air}^{snout}(z)^2 \times \sigma_{tissus}^{sous\ faisceau}(z)^2} \right) \times \Delta x_0 \Delta y_0 \right] \quad (3.18a)$$

où l'on décrit les profils de dose des mini-faisceaux et de leurs décompositions en sous-

faisceaux ainsi :

$$D_j(x, y, z) = e^{-\frac{(x - n\Delta x_0)^2 - (y - n\Delta y_0)^2}{2\sigma_{tissus}^{sous\ faisceau}(z)^2}} \quad (3.19a)$$

$$F_i(x, y, z) = e^{-\frac{(x - x_0)^2 - (y - y_0)^2}{2\sigma_{air}^{snout}(z)^2}} \quad (3.19b)$$

avec les écart-types correspondants :

$$\sigma_{air}^{snout}(z) = \left(\sum_{i=1}^2 \pi_i(R_0) DSP(z)^i \right)^2 + 2\pi_0(R_0) \left(\sum_{i=1}^2 \pi_i(R_0) DSP(z)^i \right) \quad (3.20a)$$

$$\sigma_{tissus}^{sous\ faisceau}(z)^2 = \sigma_{tissus}(z)^2 + (\pi_0(R_0))^2 \quad (3.20b)$$

L'utilisation des fonctions gaussiennes s'avère précise lorsque la dose est calculée en un point infinitésimal, ou dans un volume ou *voxel* de très faibles dimensions. Lorsque le gradient de dose dans les éléments de volume de taille non négligeable ne peut plus être considéré comme nul, la valeur de la dose est alors évaluée en utilisant l'intégrale de la dose déposée dans le *voxel* : la valeur moyenne du profil de dose D_j s'exprime grâce à une fonction erreur, elle-même basée sur l'intégrale de la fonction gaussienne sur la largeur du voxel supposé symétrique (équation 3.21a).

$$D_j(x, y, z) = \frac{1}{4 \operatorname{erf} \left(\frac{-(\Delta x_0)}{\sqrt{2}\sigma_{tissus}^{sous\ faisceau}(z)} \right)^2} \times \left[\operatorname{erf} \left(\frac{-(x - (n + \frac{1}{2})\Delta x_0)}{\sqrt{2}\sigma_{tissus}^{sous\ faisceau}(z)} \right) - \operatorname{erf} \left(\frac{-(x - (n - \frac{1}{2})\Delta x_0)}{\sqrt{2}\sigma_{tissus}^{sous\ faisceau}(z)} \right) \right]^2 \quad (3.21a)$$

3.3 Validation du calcul de la dose pour les mini-faisceaux

La ligne de faisceau que nous utilisons pour toutes les mesures présentées dans ce paragraphe est celle du centre de protonthérapie d'Orsay, qui utilise le système *Proteus 235 Proton Therapy System* d'IBA, constitué d'un cyclotron *C230*, d'un système de sélection en énergie (*energy selection system ESS*), d'une ligne de transport avec quadrupôles et d'un bras isocentrique. Le *C230* délivre des protons à énergie fixe (230 MeV) dont l'énergie peut ensuite être réduite par un sous-système de l'*ESS* (le dégradeur). La radiofréquence de l'accélérateur est de 106 MHz, ce qui correspond à une extraction des particules toutes les 9,43 ns.

3.3.1 Résultats de la modélisation du pic de Bragg

Nous avons montré au paragraphe 3.2.1.2 les possibilités d'ajustement du modèle analytique à des mesures. Nous comparons ici ces mêmes mesures avec les simulations Monte Carlo réalisées pour modéliser les protons balayés d'Orsay. L'acquisition des rendements de dose en profondeur a été réalisée avec une chambre d'ionisation plate de type *Bragg peak chamber 34070* de PTW (voir tableau 3.1). Sur la figure 3.10 sont représentés quatre pics entre 120 et 220 MeV mesurés dans l'eau, bras isocentrique à 0° et simulés avec une résolution en profondeur de 0,5 mm et un diamètre d'intégration latéral égal à celui du détecteur utilisé. Les simulations ont été réalisées avec *Geant4.9.6/Gate7.0*, l'utilisation de la source *TPSPencilBeam* ([Grevillot 2011]) et les paramètres physiques de la liste *QBBC_EMZ*, le paramètre d'échantillonnage des tables de pouvoirs d'arrêt *setDEDXBinning* à 500 pour des énergies E_{min} et E_{max} entre 0,1 keV et 250 MeV. La difficulté du paramétrage de la simulation réside principalement dans le fait de trouver la dispersion en énergie permettant de reproduire la mesure. Les paramètres finaux de la source permettant un accord de l'ordre du % sont donnés dans le tableau 3.2.

Comme le choix du potentiel d'excitation est plutôt arbitraire (80 eV dans notre cas), que la simulation des protons ne prend pas en compte tous les éléments traversés par le faisceau, enfin qu'il existe un léger écart entre le parcours obtenu en pratique et celui prescrit au niveau de la machine, il est nécessaire de calibrer ou corriger la relation énergie en fonction du parcours dans la simulation. Ceci est obtenu grâce à un polynôme défini dans les paramètres de la source *TPSPencilBeam*. La valeur et les résultats de cette correction sont illustrés figure 3.11.

3.3.2 Résultats de la modélisation de la dispersion latérale dans l'air

3.3.2.1 Dispersion latérale dans l'air

L'analyse des mesures sur détecteur plan (scintillateur couplé à une caméra digitale de résolution 0,5 mm *Lynx* d'IBA) nous permet de déterminer la taille des mini-faisceaux (écart-type de la gaussienne les modélisant au 1^{er} ordre) en fonction de la distance par rapport à la sortie de ligne de faisceau, ainsi qu'en fonction de l'énergie du faisceau. Nous avons dans un premier temps extrait des mesures les amplitudes de variation des tailles de mini-faisceaux afin d'en vérifier la symétrie et éventuellement d'en tenir compte dans les modèles : un exemple

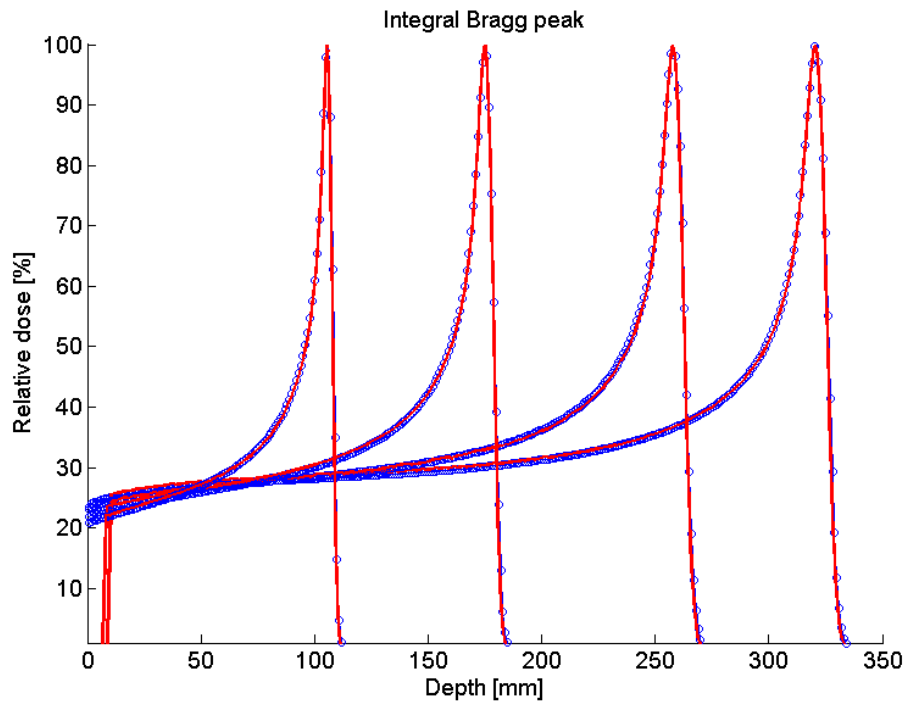


FIGURE 3.10 – Comparaison entre mesures (rouge) et simulations pour des pics de Bragg intégrés (données de l'ICPO, et *Geant4.9.6/Gate7.0*). Les mesures sont réalisées avec une chambre plate PTW.

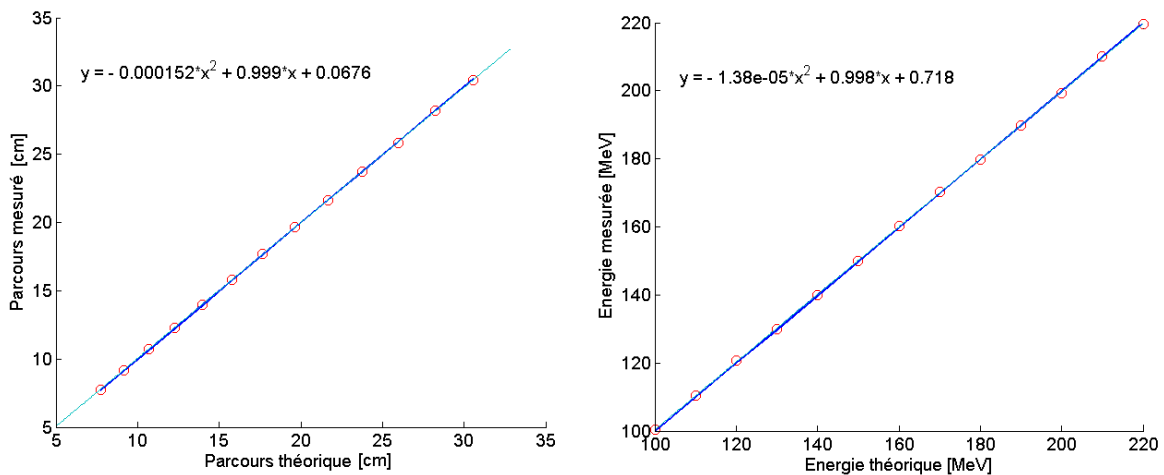


FIGURE 3.11 – Comparaison entre parcours (gauche) et énergie (droite) mesurés (cercles rouges) et simulés (trait bleu) dans l'eau, et polynôme défini pour la correction.

d'analyse est représenté figure 3.12, dans lequel on voit que la variation de la taille de faisceau en fonction de la position du profil coïncide avec une sinusoïde, et est de l'ordre de 0,5 mm.

Le faisceau est donc légèrement elliptique à l'isocentre avec une rotation de l'ellipse de 45° .

Comme présenté figure 3.13a, nous voyons également que l'élargissement des mini-faisceaux dans l'air est relativement linéaire avec la distance parcourue, augmente quand l'énergie du faisceau diminue et peut être modélisé simplement par des fonctions polynômiales d'ordre 1 ou 2. Les modèles que nous choisissons empiriquement pour calculer la taille de mini-faisceau dans l'air sont définis par les équations 3.22 (fonction de diffusion dans l'air à une énergie donnée) et 3.23 (fonction permettant d'interpoler à toutes les énergies). Les coefficients des différents polynômes sont donnés dans le tableau 3.2.

$$\sigma_{ligne}(z) = \sum_{i=0}^3 \pi_i(R_0) DSP(z)^i \quad (3.22)$$

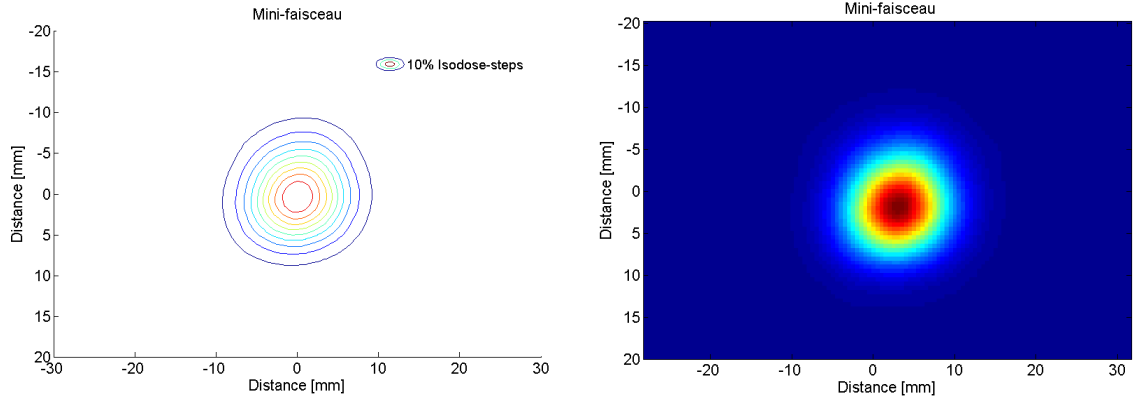
$$\pi_i(R_0) = \sum_{i=0}^3 \rho_i R_0^i \quad (3.23)$$

Sur la figure 3.13b sont représentées les tailles de faisceau moyennes mesurées en sortie de *snout* et à l'isocentre : les barres d'erreur représentent la différence entre la taille de faisceau minimale et maximale mesurée : elles varient entre 10 % de la taille de faisceau à 220 MeV et 5 % à 100 MeV. Deux angles de bras ont été représentés afin d'illustrer les variations supplémentaires de 10 % de la taille de faisceau pouvant exister avec ce paramètre, lesquelles ne sont généralement pas prises en compte par les TPS. Cette amplitude maximale de 10 % est souvent une spécification pour les constructeurs ; les conséquences de ces variations ont aussi été étudiées et quantifiées par [Chanrion 2013] pour différents cas cliniques, suggérant leur faible impact clinique.

La divergence et l'émittance en fonction de l'énergie sont représentées figures 3.13c et 3.13d, et ont été introduites dans la paramétrisation du modèle de source des simulations Monte-Carlo. Pour ces simulations concernant les mini-faisceaux, nous supposons que l'influence de la ligne de transport est négligeable et ne modifie pas les différents paramètres : à la différence des lignes passives, peu d'éléments vont interagir avec les protons et ceux-ci traversent essentiellement de l'air avant d'atteindre le patient. Dans notre système, les deux chambres d'ionisation (IC1 et IC23) sont toutefois deux éléments constitués de matériaux fins mais denses : IC1 est notamment une chambre à fils en tungstène de $25 \mu\text{m}$ d'épaisseur, espacés tous les 3,5 mm, et de nombreux revêtements en aluminium sont présents dans les deux chambres. Ces détecteurs, toujours présents sur la ligne, ont certainement une influence en diffusant les protons à grand angle et modifient potentiellement le *halo* de dose latérale.

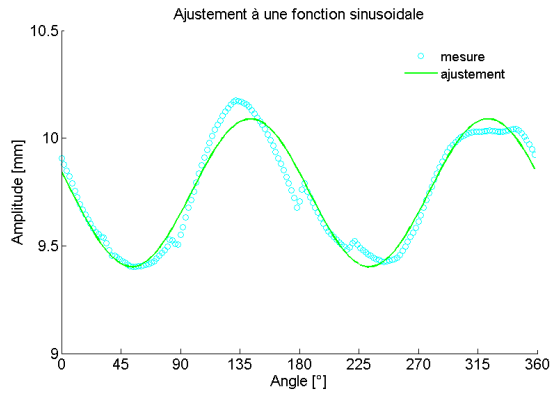
3.3.2.2 Dispersion latérale dans l'air avec absorbeur

Les résultats de la comparaison entre les tailles de faisceau mesurées, calculées et simulées par le nouvel algorithme sont présentées figure 3.14. Pour effectuer ce test, nous avons évalué l'écart-type du faisceau gaussien dans l'air à l'aide du détecteur *Lynx* d'IBA en faisant varier

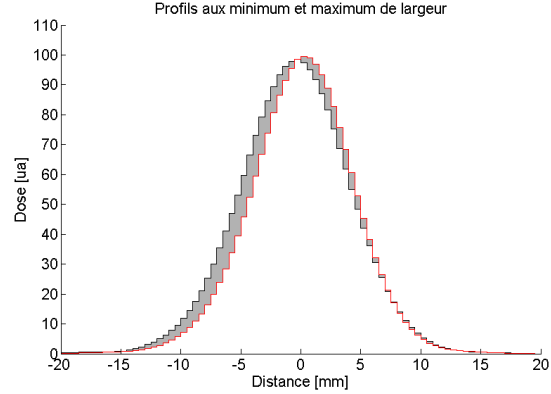


(a) Fluence dans l'air d'un mini-faisceau, mesure à l'isocentre (isodoses).

(b) Fluence dans l'air d'un mini-faisceau, mesure à l'isocentre (isodoses).



(c) LMH en fonction de l'angle du profil, ajustement avec une fonction sinusoïdale.



(d) Profils de dose du mini-faisceau aux minimum et maximum de la largeur à mi-hauteur.

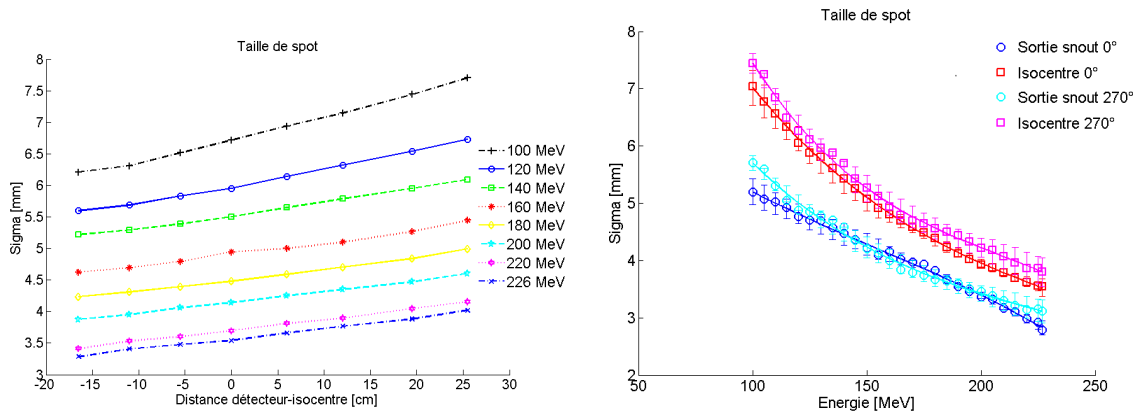
FIGURE 3.12 – Mesures de la forme d'un mini-faisceau de 200 MeV dans l'air avec un détecteur de type *Lynx* (ligne PBS ICPO, bras isocentrique)

Polynômes de description de la source

Ecart-type (mm)	$\sigma_X = \sigma_Y = 6,78 - 0,0175 E_0$
Dispersion (MeV)	$\sigma_E = 1,38 - 0,02453 E_0 + 0,23756 \times 10^{-3} E_0^2 - 0,652 \times 10^{-7} E_0^3$
Divergence (rad)	$\sigma_\theta = \sigma_\phi = 0,0118 - 0,109 \times 10^{-3} E_0 + 0,278 \times 10^{-6} E_0^2$
Emittance (mm.rad)	$\varepsilon_{X,\theta} = \varepsilon_{Y,\phi} = 0,0953 - 0,891 \times 10^{-3} E_0 + 2,21 \times 10^{-6} E_0^2$
Energie (MeV)	$E = 0,718 + 0,998 E_0 - 0,138 \times 10^{-4} E_0^2$

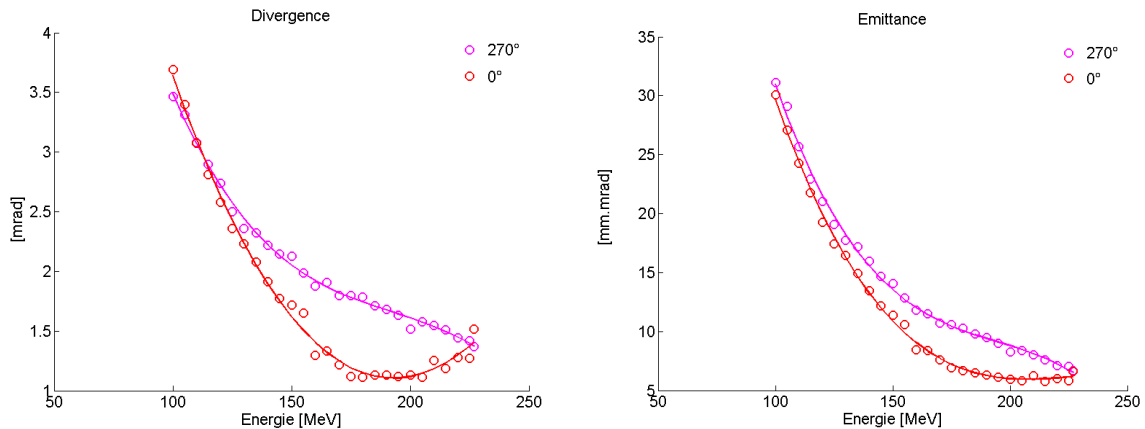
TABLE 3.2 – Caractéristiques du fichier de description de source protons PBS pour les simulations MC (*Geant4.9.6/Gate7.0*).

l'énergie du faisceau par pas de 10 MeV entre 100 et 220 MeV, pour des air-gaps entre 4 et 30 cm et en présence d'un RS de 6,5 cm de plexiglas. Nous voyons que la taille de spot est modélisée avec une erreur inférieure à 0,5 mm.



(a) Tailles du mini-faisceau (écart-type) mesurées à différentes énergies en fonction de la distance à l'isocentre.

(b) Tailles du mini-faisceau (écart-type) mesurées en sortie de *nozzle* et à l'isocentre en fonction de l'énergie.



(c) Divergence du mini-faisceau en fonction de l'énergie.

(d) Emittance du mini-faisceau en fonction de l'énergie.

FIGURE 3.13 – Paramètres de faisceau mesurés dans l'air (données de la ligne PBS ICPO, bras isocentrique).

3.3.3 Résultats de la modélisation des profils de dose dans l'eau

Dans ce paragraphe sont présentés les résultats des comparaisons entre modèles, mesures effectuées à l'ICPO et simulations afin de valider le modèle de mini-faisceau dans l'eau. La description du terme d'ordre 1 pour la dispersion radiale (écart-type du mini-faisceau) est d'abord présentée, puis l'accent est mis sur la modélisation à distance. Pour cela, des mesures de dose ont été effectuées avec le système *MatriXX* décrit au paragraphe 3.1, constitué d'une matrice de chambres d'ionisations plongée dans une cuve à eau. Pour réaliser ces mesures à 8 énergies différentes entre 100 et 220 MeV, nous avons positionné la surface de la cuve à eau à l'isocentre, sans collimateur additionnel, pour un angle de bras à 270° et intégré le signal du détecteur pour des irradiations de faisceau non balayé répétées sur 10 unités moniteur (unité de comptage de la dose), à différentes profondeurs (tous les 5 mm puis tous les mm autour

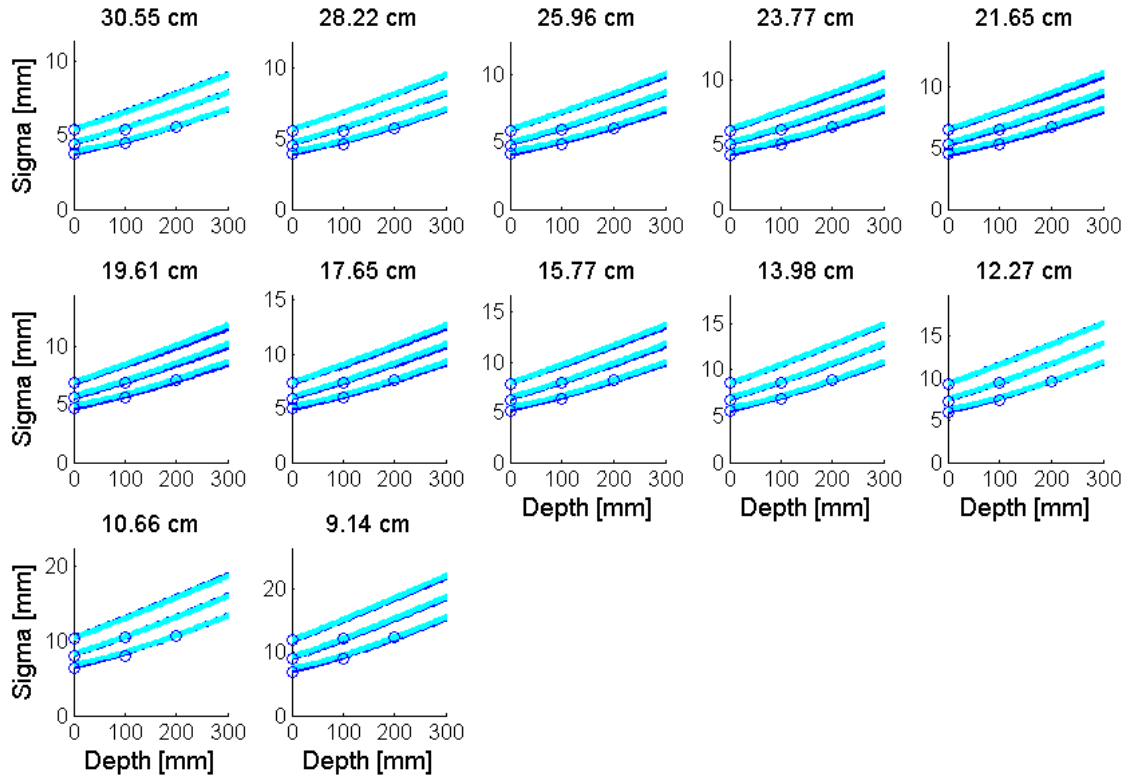


FIGURE 3.14 – Comparaison pour différents parcours des protons des tailles de mini-faisceau mesurées (cercles en bleu), calculées (trait plein en bleu) et simulées (pointillés en cyan) dans l'air en présence du *range shifter* d'épaisseur 65 mm de plexiglass (*Geant4.9.6/Gate7.0*).

du pic de Bragg).

3.3.3.1 Mesure de la dispersion dans l'eau

L'impact de la dimension relativement importante du détecteur sur les profils de dose est décrit par une convolution de la fonction de réponse du détecteur $S(x)$ avec le profil de dose réel $D(x)$, $D_m(x)$ étant le profil de dose mesuré ([Garcia-Vicente 2000]).

$$D_m(x) = \int D(z)S(z - x)dz \quad (3.24)$$

Différentes fonctions ont été étudiées par [Garcia-Vicente 1998] afin de décrire la réponse des chambres d'ionisation dans les faisceaux de photons, et la fonction gaussienne avec un écart-type approximativement égal au rayon du détecteur est celle donnant le meilleur ajustement entre mesures et calcul. Pour les mesures effectuées avec la *MatriXX*, j'ai donc utilisé une gaussienne pour décrire la fonction de réponse du détecteur $S(x)$ (équation 3.25) :

$$S(x) = e^{-\frac{(x)^2}{2\sigma^2}} \quad (3.25)$$

Le profil de dose réel est obtenu en calculant la transformée de Fourier inverse du rapport des transformées de Fourier du profil de dose mesuré avec le kernel du détecteur :

$$D(x) = \mathcal{F}^{-1} \left(\frac{\mathcal{F}(D_m(x))}{\mathcal{F}(S(x))} \right) \quad (3.26)$$

Dans le cas des mini-faisceaux et du type de mesures que nous effectuons, il est possible d'effectuer cette convolution de manière analytique, puisque les différentes fonctions utilisées dans les modèles de dose sont connues et généralement à base de gaussiennes. L'écart-type pour la gaussienne déconvoluée de la réponse du détecteur est ainsi égal à la différence quadratique des écart-types des gaussiennes représentant la mesure et la réponse du détecteur.

Pour plusieurs énergies initiales de faisceau, cette correction a donc été appliquée sur des mesures effectuées dans une cuve à eau et nous avons comparé calcul analytique de l'écart-type σ_1 de l'équation 3.17a avec mesures déconvoluées et simulations MC. L'écart-type obtenu pour la réponse du détecteur est de 2,45 mm. Ces résultats sont présentés figure 3.15 : nous y observons un bon accord entre les différentes grandeurs, quelle que soit l'énergie initiale et la profondeur de mesure (les différences sont inférieures à 0,3 mm). Les écarts peuvent provenir des incertitudes sur la taille de faisceau dans l'air (voir figure 3.13b), laquelle varie avec l'angle de bras, transversalement (le faisceau est légèrement elliptique) et probablement en fonction des paramètres de transport du faisceau au quotidien, ainsi que des incertitudes sur les corrections appliquées aux mesures pour s'affranchir de la résolution non optimale du détecteur.

3.3.3.2 Mesure des profils de dose dans l'eau

Pour la mesure suivante, nous avons souhaité valider le modèle présenté équation 3.17a en le comparant aux simulations MC et à des mesures effectuées dans l'eau : la plupart des validations expérimentales déjà publiées sont basées sur des mesures avec scintillateur ou film radiochromique, sous différentes épaisseurs de matériau solide équivalent eau. Puisque nous souhaitons observer le profil de dose à distance de l'axe (faibles gradients de dose), la résolution spatiale des détecteurs de la *MatriXX* semble suffisante pour cette mesure sans déconvolution du signal préalable. De plus, cette technique n'a jamais été publiée et semble relativement simple de mise en place.

Les résultats de comparaison TPS/MC sont présentés figure 3.16a : on observe notamment un très bon accord entre le calcul et les simulations avec des profils se superposant jusqu'à des doses de 0,01 %, sur un rayon de 10 cm autour de l'axe. Ceci n'est pas trop surprenant

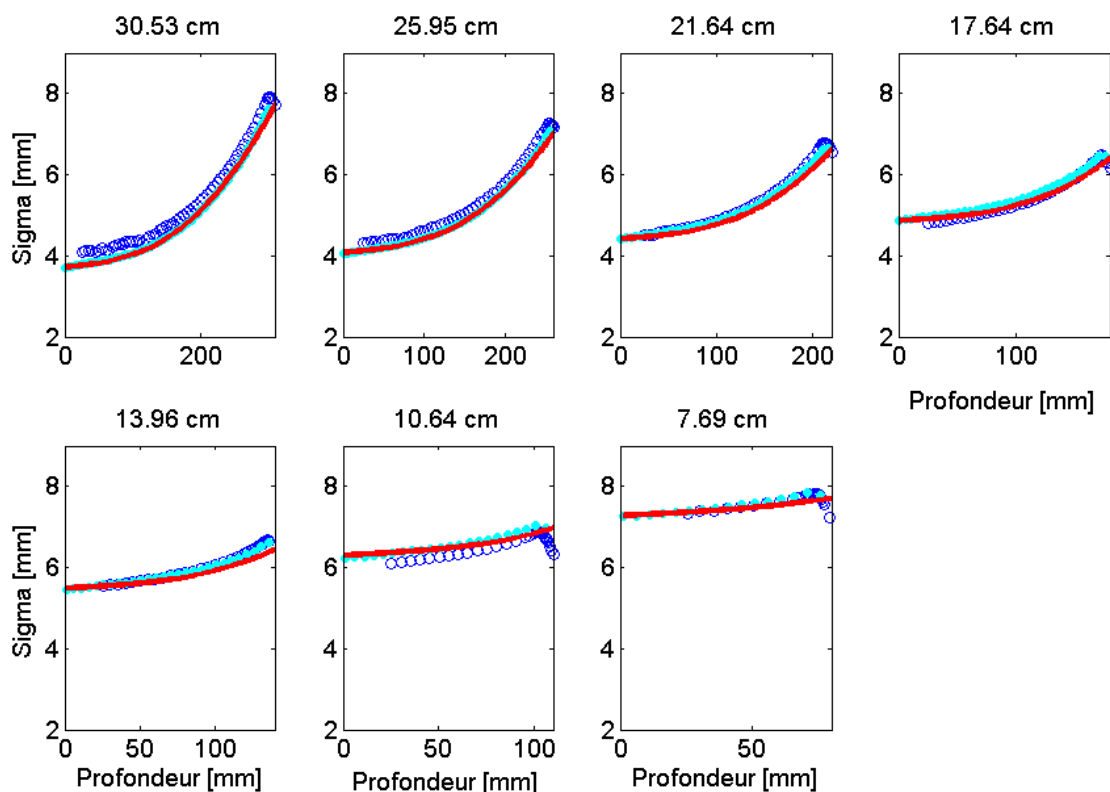


FIGURE 3.15 – Comparaison des tailles de mini-faisceau mesurées (ronds bleus), calculées (trait plein rouge) et simulées (trait plein cyan) avec (*Geant4.9.6/Gate7.0*).

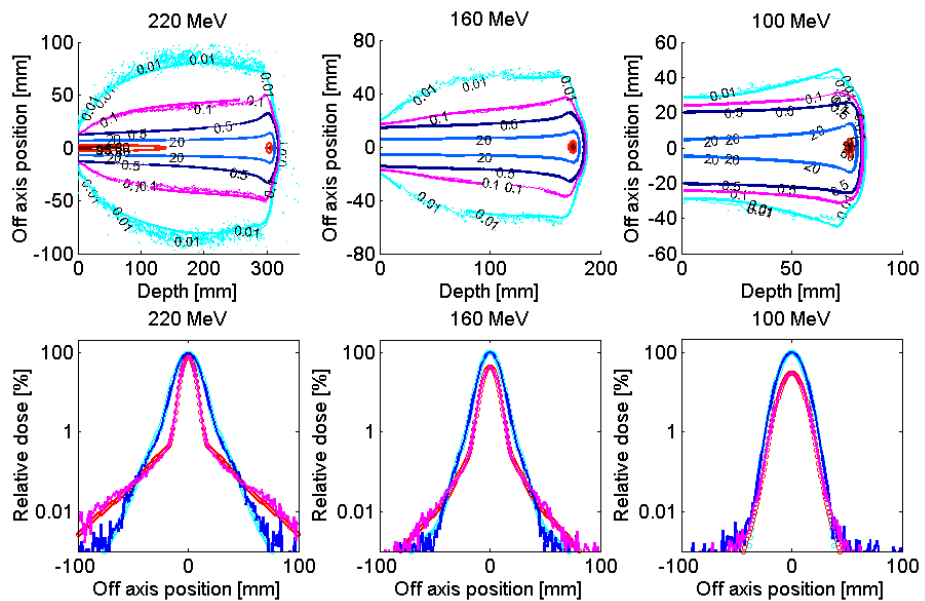
puisque simulations et calculs ont été ajustés l'un à l'autre.

Sur la comparaison entre mesures et simulations illustrée figure 3.16b, on remarque que le modèle MC reproduit précisément la dose mesurée entre 220 et 160 MeV, puis que des différences apparaissent à distance de l'axe à partir des doses inférieures à 0,1 %, et pour des énergies inférieures à 160 MeV. Notons que le système de mesure ne permet pas de placer les chambres à moins de 27 mm de profondeur. Plusieurs explications sont possibles pour interpréter ces résultats : tout d'abord l'excellent accord à haute énergie semble confirmer le choix de la liste physique utilisée pour les simulations ainsi que la bonne modélisation des réactions nucléaires par *Geant4*. La composante à basse dose peut provenir des particules non chargées (neutrons), dont les interactions en amont du fantôme ne sont pas prises en compte et introduit donc une incertitude supplémentaire dans les simulations. A basse énergie, la diffusion des protons aux grands angles est probablement liée à tout ce qui est traversé dans la ligne de transport par le faisceau (chambres d'ionisations, fenêtre de sortie de vide) et n'est pas non plus modélisé, tout comme la réponse du détecteur (taille des chambres et composition) supposé parfaitement équivalent-eau dans la simulation. Par ailleurs la mesure est corrigée du bruit de fond par l'électromètre IBA à partir d'une mesure moyenne sur 30

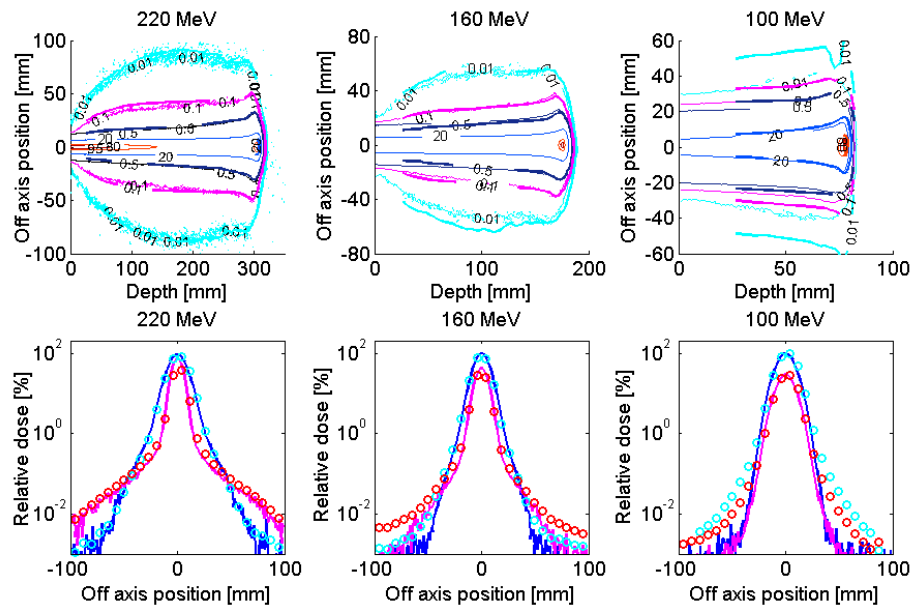
secondes ensuite soustraite au signal, et il n'est pas exclu que cette correction ne soit pas parfaite dans notre configuration de mesures, ce qui pourrait modifier la forme du signal à basse dose.

3.3.3.3 Mesure de la dose dans l'eau en champs carrés balayés

Nous avons étudié l'effet de la taille de champ balayé en sommant des séries de mini-faisceaux balayés équidistants et de même pondération, formant ainsi des carrés de différentes tailles. Les espacements entre faisceaux sont de 3 mm et les tailles de champs entre 20×20 et 100×100 mm², ce qui correspond à des superpositions de 64 à 1225 faisceaux. Les doses mesurées et calculées ont été relevées au centre du carré à plusieurs profondeurs et 3 énergies différentes, normalisées par rapport au champ de 100×100 mm² et illustrées figure 3.17 en fonction du diamètre du champ. Pour toutes les positions et tailles de champ testées, les écarts entre dose mesurée et calculée sont inférieurs à 4 %, les plus grands écarts étant obtenus pour des champs de 20×20 mm².



(a) Comparaison des tailles de mini-faisceau calculées (trait plein, cercles) et simulées (trait fin).



(b) Comparaison des tailles de mini-faisceau mesurées (trait plein et cercles, *MatrixX*) et simulées (trait fin).

FIGURE 3.16 – Superposition des isodoses ou profils calculés aux profondeurs du parcours (bleu) et mi-parcours (rouge) avec les mesures pour des mini-faisceaux dans l’eau entre 100 et 220 MeV (données de l’ICPO, Isogray 4.3 et *Geant4.9.6/Gate7.0*)

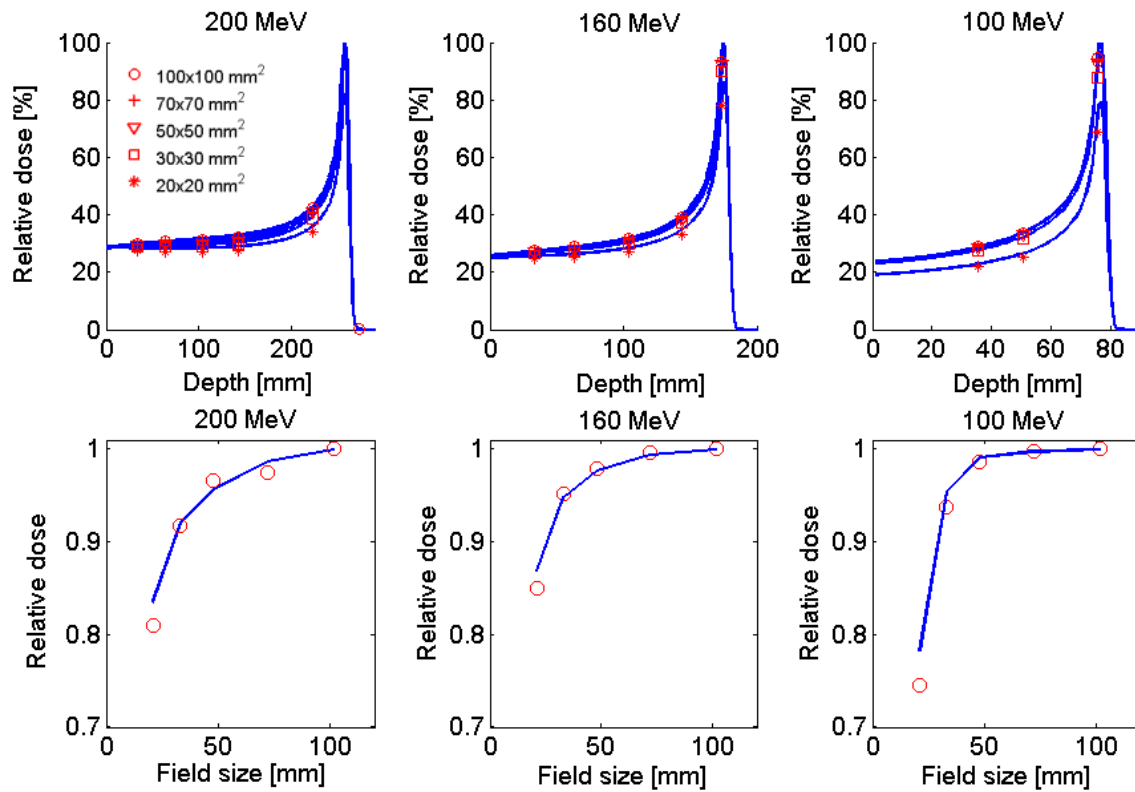


FIGURE 3.17 – Comparaison des doses relatives mesurées (rouge, *MatriXX*) et calculées (bleu, *Isogray*) en fonction de la taille de champ carré balayé (Facteur d'Ouverture de Champ FOC) : en haut sont représentés des rendements en profondeur au centre du champ carré, en haut et en bas la dose relative mesurée au centre du champ en entrée du pic de Bragg pour 3 énergies (rouge).

3.4 Modélisation du temps de traitement

La dernière étape dans la modélisation de la dose, effectuée au niveau du TPS, concerne la conversion de la prescription en dose absolue en une consigne pour la machine, généralement liée au nombre de protons primaires à délivrer pour chaque faisceau afin de respecter cette consigne. Dans ce paragraphe, nous présenterons les fonctions et mesures nécessaires à cette calibration puis nous nous intéresserons à la manière dont la dose est délivrée dans le temps au cours d'une irradiation réaliste.

3.4.1 Calcul des unités moniteur et du débit de charges instantané

Afin de calculer le temps d'irradiation d'une séance ainsi que le débit de dose instantané en un point, nous devons décomposer les différentes phases de délivrance des spots. Pour le système IBA *C230* universel (toutes modalités présentes, figure 3.6), nous considérons qu'une unité moniteur de dose (UM) est équivalente à $Q_{1UM} = 1,5$ nC collectés dans la chambre monitrice *IC23* (il s'agit par définition de l'unité de charge collectée par la chambre d'ionisation monitrice de la dose, intégrant la totalité du mini-faisceau).

A partir de la forme des mini-faisceaux en fonction de la profondeur et du cumul de dose, le TPS permet de calculer le poids relatif puis le nombre d'UM nécessaires pour chaque spot pour délivrer la dose prescrite. La procédure de calibration que nous avons appliquée est la suivante :

- Nous commençons par obtenir expérimentalement une première relation entre des courbes de rendement en profondeur mesurées en dose absolue pour un nombre d'unités moniteur connu. Ceci est effectué en mesurant à UM constantes (dans notre cas 1 UM pour chaque mini-faisceau) la dose absolue au centre d'un faisceau large balayé à différentes énergies (par exemple 200×200 mm², avec un espacement de 2,5 mm entre les mini-faisceaux), à une profondeur de 20 mm ou moins car le gradient de dose y est très faible et la mesure moins incertaine. Il est également possible de mesurer la dose délivrée par un unique mini-faisceau non balayé en utilisant un détecteur suffisamment large pour intégrer la totalité de la surface du faisceau. Toutefois, les diamètres de ce type de chambres intégrales étant actuellement inférieurs ou égaux à 8 cm, une partie du mini-faisceau n'est pas intégrée et des corrections à la mesure doivent alors être introduites ([Zhu 2013], voir figure 3.4).
- La relation entre la dose en profondeur intégrée (grandeur expérimentalement accessible) sur toute la section du mini-faisceau (figure 3.18a) et la dose sur l'axe (figure 3.18b) est quant à elle obtenue à partir des simulations Monte-Carlo ou par le calcul analytique (c'est cette relation, généralement pré-calculée, qui est utilisée pour passer de la contribution théorique dans le volume-cible à la grandeur mesurée par les détecteurs).
- A partir de ces deux relations, nous convertissons la dose axiale au pic, grandeur optimisée par le TPS, en unités devant être comptées par la chambre monitrice *IC23*. Cette quantité s'exprime ensuite en nombre de charges grâce à la relation suivante (équation 3.27) :

$$Q_{IC_{23}} = UM \times Q_{1UM} \times k_{T,P} \times \gamma_{position} \quad (3.27)$$

avec $k_{T,P}$ un facteur de correction de température et de pression et $\gamma_{position}$ un facteur de correction du gain de la chambre quant à la position du spot dans celle-ci. $Q_{IC_{23}}$ représente la fraction de charges collectées dans la chambre, non soumises à des recombinaisons.

- La quantité de charges collectées par proton d'énergie E s'exprime quant à elle ainsi (équation 3.28) :

$$q_E = \frac{S(E) \times \rho \times d \times 1,6 \times 10^{-19}}{W} \quad (3.28)$$

avec $S(E)$ le pouvoir d'arrêt massique dans l'air des protons (*ex.* : 3,98 MeV.cm².g⁻¹ à 200 MeV), ρ la densité massique de l'air (*ex.* : 0,00129 g.cm⁻³), d l'épaisseur d'air traversée (*ex.* : 0,5 cm) et W l'énergie moyenne de création de paire d'électron-ion (*ex.* : 33,7 eV).

Les variations de ces grandeurs sont représentées sur la figure 3.18 : les pics de Bragg obtenus par simulation MC, normalisés par gigaprotons, et la mesure effectuée dans une cuve à eau permettent une conversion des plans de traitement entre les deux systèmes de calcul. En effet, le TPS exporte les poids des faisceaux en UM dans une chambre monitrice ; le code MC, qui ne la modélise pas, prend comme donnée d'entrée le nombre d'UM ou de protons selon le choix de l'utilisateur.

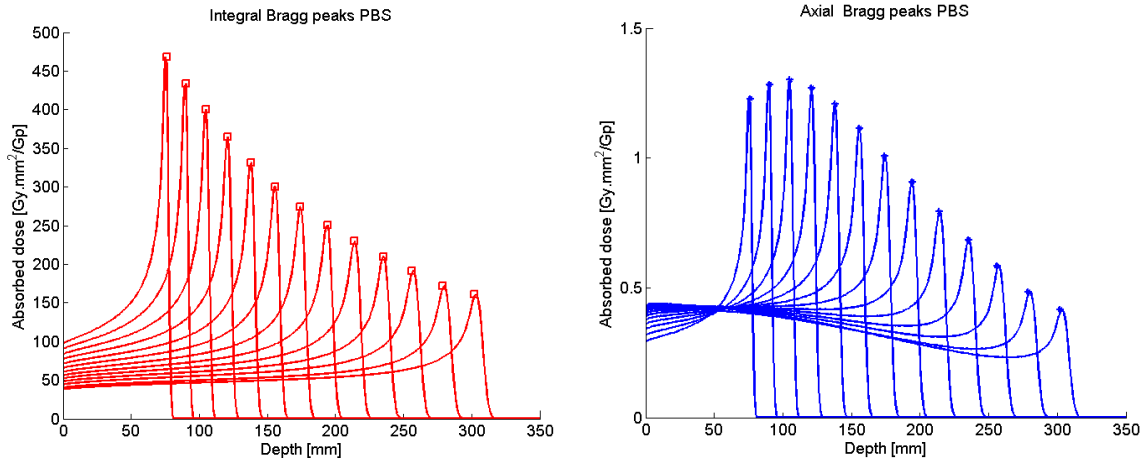
3.4.2 Calcul des temps d'irradiation

Le temps d'irradiation pour un mini-faisceau va alors dépendre du nombre de charges à compter dans la chambre monitrice ($Q_{IC_{23}}$) et du débit de charges qui y règne ($\dot{Q}_{IC_{23}}$), lui-même corrélé à l'intensité machine (I_{cyclo}). Le rapport entre I_{cyclo} et $\dot{Q}_{IC_{23}}$ est variable en fonction de l'énergie, et dépend notamment du pouvoir d'arrêt dans la chambre monitrice, de la transmission du système de sélection en énergie (ESS) composé de dégradeurs de différents matériaux (aluminium, carbone ou beryllium). Cette relation (obtenue expérimentalement), permet de quantifier le débit de charges dans IC_{23} en fonction de l'énergie du mini-faisceau et d'en déduire le temps d'irradiation pour un nombre de charges prescrit (équation 3.29).

$$\tau_{dose} = \frac{Q_{IC_{23}}}{\dot{Q}_{IC_{23}}} \quad (3.29)$$

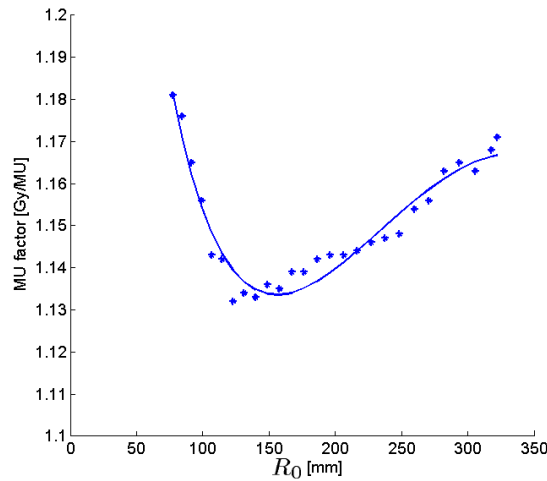
Toutefois, plusieurs contraintes existent et limitent les valeurs d'intensité admissibles par le système :

- Le débit de charges créé dans l' IC_{23} pour ne pas saturer l'électronique doit être inférieur à 350 nC/s, ce qui limite (principalement à haute énergie lorsque la transmission de l'ESS est maximale) le courant que l'on peut demander en sortie de cyclotron ; le courant maximum que l'on peut extraire du cyclotron est par ailleurs de 300 nA au niveau de l' IC_{cyclo} , ce qui limite de toute façon le débit de charges obtenu dans IC_{23} (cas de la basse énergie lorsque la transmission est faible).



(a) Pics de Bragg simulés (dose intégrale $200 \times 200 \text{ mm}^2$).

(b) Pics de Bragg simulés (dose sur l'axe $1 \times 1 \text{ mm}^2$).



(c) Dose/UM mesurée à 20 mm de profondeur au centre d'un champ balayé de $200 \times 200 \text{ mm}^2$ avec espacement entre spots de 2,5 mm.

FIGURE 3.18 – Calibration des UM en fonction du parcours des protons (obtenu avec *Geant4.9.6/Gate7.0*, données de l'ICPO, mesures avec chambre d'ionisation PPC05, IBA)

- Pour des doses > 0.1 UM, la durée minimale d'irradiation pour un spot est fixée à 2 ms (si le calcul précédent aboutit à des temps d'irradiation plus courts pour un spot, l'intensité est alors réduite pour obtenir cette durée). Entre 0,02 et 0,1 UM, la durée minimale d'irradiation va être légèrement diminuée (jusque 1,25 ms, proportionnellement à la valeur d'UM prescrite) afin de raccourcir le temps total d'irradiation pour ces (généralement nombreux) spots de faibles doses.
- Par ailleurs, afin d'obtenir une précision suffisante lors de la délivrance des UM, le nombre minimum d'UM pour un spot est fixé (par le constructeur) à 0,02.

Comme cette dernière contrainte technologique limite les intensités relatives des mini-

faisceaux (chaque faisceau doit délivrer au minimum 0,02 UM), il a récemment été proposé ([Cao 2013]) d'introduire dans l'algorithme d'optimisation ces contraintes, ce qui permettrait de minimiser les temps d'irradiation en limitant le nombre de mini-faisceaux avec des nombres d'UM faibles.

3.4.3 Calcul du temps de traitement total

Pour calculer le temps total d'irradiation pour un traitement, nous pouvons décomposer l'irradiation en différentes phases, relatives au dépôt de la dose, au mouvement du faisceau entre les différentes positions planifiées et au temps nécessaire aux différents équipements pour atteindre leurs consignes. Le calcul des temps d'irradiation à partir des paramètres du système a été proposé ([Dowdell 2011]) sous la forme suivante (équation 3.30) :

$$\tau_{total} = \tau_{dose} + \tau_{mouvement} + \tau_{equipement} \quad (3.30)$$

avec τ_{dose} défini dans l'équation 3.29 pour chacun des faisceaux de l'irradiation, $\tau_{mouvement}$ le temps de déplacement du faisceau entre les positions des mini-faisceaux défini dans les équations 3.31 et 3.32, fonction des distances entre spots, des vitesses de balayage et des temps de réponse à leur consigne des aimants. Afin d'assurer la stabilisation des aimants entre chaque variation de consigne, le système IBA impose également des temps d'attente supplémentaires (*settling time*) : nous assimilerons ces temps de pause au temps de mouvement global dans les calculs suivants. $\tau_{equipement}$ est le temps lié aux paramètres de source et d'équipement, comprenant notamment le temps pour allumer/éteindre la source de protons, les temps de montée des signaux dosimétriques, et les temps de changement d'énergie du système, défini par l'équation 3.33.

$$\tau_{mouvement} = \frac{d}{\frac{dx}{dt}} + \tau_{settling} = \frac{d}{V_{x,y} \times DSA_{x,y} \times \frac{Z_{eff}}{L \times \alpha \times (B\rho(E))}} + \tau_{settling} \quad (3.31)$$

où

$$\tau_{settling} = a_0 + a_1 e^{b_0 \times dI} \quad (3.32)$$

et

$$\tau_{equipement} = \tau_{on} + \tau_{off} + \tau_{readout} + \tau_{layer} \quad (3.33)$$

où $\tau_{settling}$ correspond au temps de stabilisation de positionnement du spot sur les chambres monitrices, dépendant du gradient d'intensité dI à appliquer pour passer un spot d'une position à une autre, V et DSA les tensions maximales des aimants et distance source-axe selon les axes x ou y , L , α et Z_{eff} l'inductance, le paramètre champ/courant et la longueur effective de l'aimant, et $B\rho$ la rigidité magnétique dépendant de l'énergie E des protons. dI est obtenu pour différentes déflexions lors de la calibration de la machine à plusieurs énergies, et est estimé par un polynôme d'ordre 1 dont les coefficients dépendent de l'énergie.

Les valeurs numériques de notre système utilisées dans les équations précédentes pour réaliser le calcul de temps d'irradiation sont résumées dans le tableau 3.3.

Paramètres des aimants	X	Y
V_{xy} [V]	350	350
L_{xy} [H]	0,00472	0,047706
α [A/T]	1000	1000
$B\rho$ [T.m]	1,2-2,3	1,2-2,3
Z_{eff} [m]	0,3	0.3
DSA_{xy} [m]	2,279	1,909
$\frac{dx}{dt}$ [$m.s^{-1}$]	2-4	20-40
$\tau_{settling}$ [ms]	1-2	1-2
$\tau_{equipment} + \tau_{layer}$	1,5 ms + 2 s / layer	

TABLE 3.3 – Exemples de valeurs pour le calcul du temps d’irradiation.

3.4.4 Application sur des cas cliniques

Dans les exemples ci-dessous, je souhaite évaluer et analyser les temps d’irradiation de deux plans de traitements constitués d’un unique faisceau SFUD. Ces cas sont décrits en détails dans le paragraphe 5.3 et correspondent à une irradiation intracrânienne et une du sacrum. Ces plans étant constitués respectivement de 1413 et 5748 mini-faisceaux irradiant un volume d’environ $60 \times 70 \times 90 \text{ mm}^3$ et $140 \times 115 \times 100 \text{ mm}^3$ à une dose de 2 Gy, nous avons développé un script qui calcule la dose dans l’eau et les temps d’irradiations à chaque étape de la délivrance de faisceau à partir du plan dicom issu du TPS. Le calcul du temps de déplacement des faisceaux tient compte de la distance totale parcourue et de la trajectoire choisie : en effet le système IBA délivre les spots de manière rectiligne sur l’axe y, puis choisit la position la plus proche lors de chaque transition selon l’axe x. Ce temps de déplacement pourrait d’ailleurs être minimisé de quelques pourcents, comme proposé par [Dias 2015] en optimisant la trajectoire à l’aide d’algorithmes génétiques.

À partir des données de calibration de notre machine, nous regroupons dans le tableau 3.4 les résultats des temps d’irradiation pour ces deux cas et les comparons avec le calcul effectué par le système IBA au moment de la conversion des plans de traitements en données machine. Nous voyons que les deux calculs donnent des résultats très similaires (<1 % de différence). Notons que l’essentiel de l’irradiation est dominée par le temps de changement d’énergie entre les différentes couches de l’irradiation. On remarque aussi que les temps de délivrance de la dose et de déplacement sont à peu près équivalents.

Afin d’analyser la manière dont est délivrée la dose localement (débit et temps d’irradiation), nous représentons la dose en différents points du volume cible en fonction du temps :

Phases de l'irradiation	Cas n°1		Cas n°2	
	Calcul ICPO	Données IBA	Calcul ICPO	Données IBA
$\tau_{dose} + \tau_{equipment}$ [s]	3,2+2,1=5,3	5,2	12,2+8,6=20,8	20,5
τ_{layer} [s]	78	78	92	92
$\tau_{mouvement}$ [s]	3,1	3,4	23	24,7
τ_{total} [s]	86,5	86,6	135,8	137,3

TABLE 3.4 – Exemples de calculs du temps d'irradiation pour deux cas de faisceau SFUD : une comparaison est faite entre le calcul développé à l'ICPO et les données issues du convertisseur IBA.

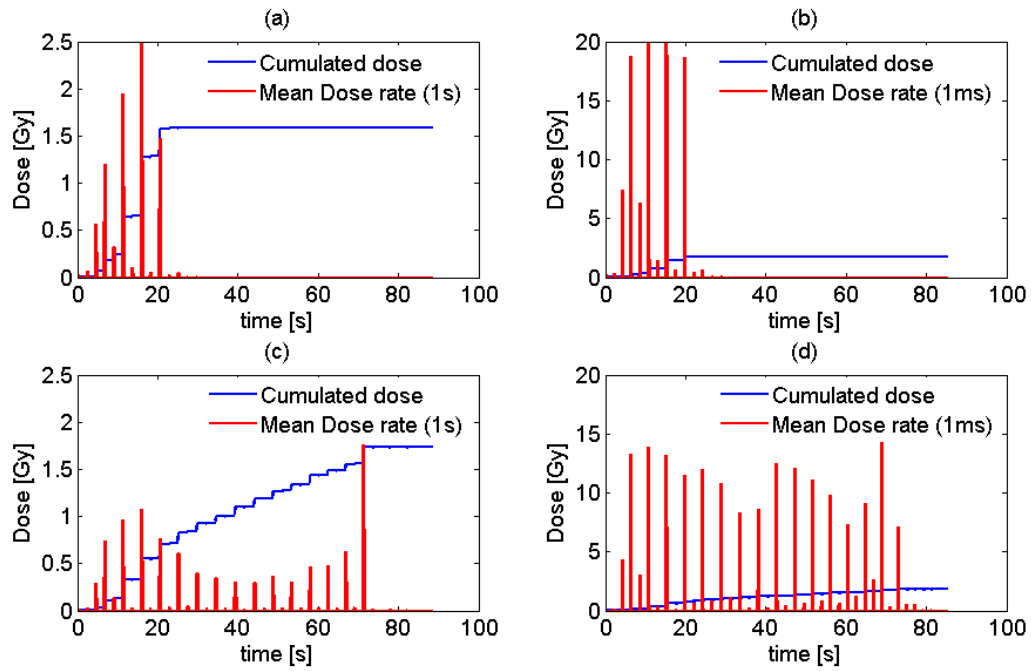
les doses cumulée et moyenne pour différentes échelles temporelles sont représentées sur la figure 3.19, pour les 2 cas cliniques étudiés, pour une position au centre du volume cible et une à faible profondeur. On y voit que les débits de dose instantanés vus par le point de calcul, calculés sur un intervalle de temps d'1 ms lorsque le faisceau est continu, varient entre 10 et 20 Gy/s. Les débits de dose moyens par seconde vus par le point de calcul sont plutôt de l'ordre de quelques Gy/s : en effet, un plan de $100 \times 100 \text{ mm}^2$ est balayé en moins d'une seconde avec de nombreux temps morts entre chaque position de mini-faisceau. La dose totale de 2 Gy est quant à elle atteinte entre quelques secondes et quelques minutes selon la position du point de mesure. Ces différences illustrent à quel point la notion de débit de dose est relative et dépend de l'échelle spatiale et temporelle à laquelle on se place. La comparaison du point de vue de l'équivalence biologique des débits de dose devient d'autant plus difficile aujourd'hui que les machines modernes proposent toutes des modes de délivrance dans le temps complexes et différents.

3.4.5 Différences entre les accélérateurs

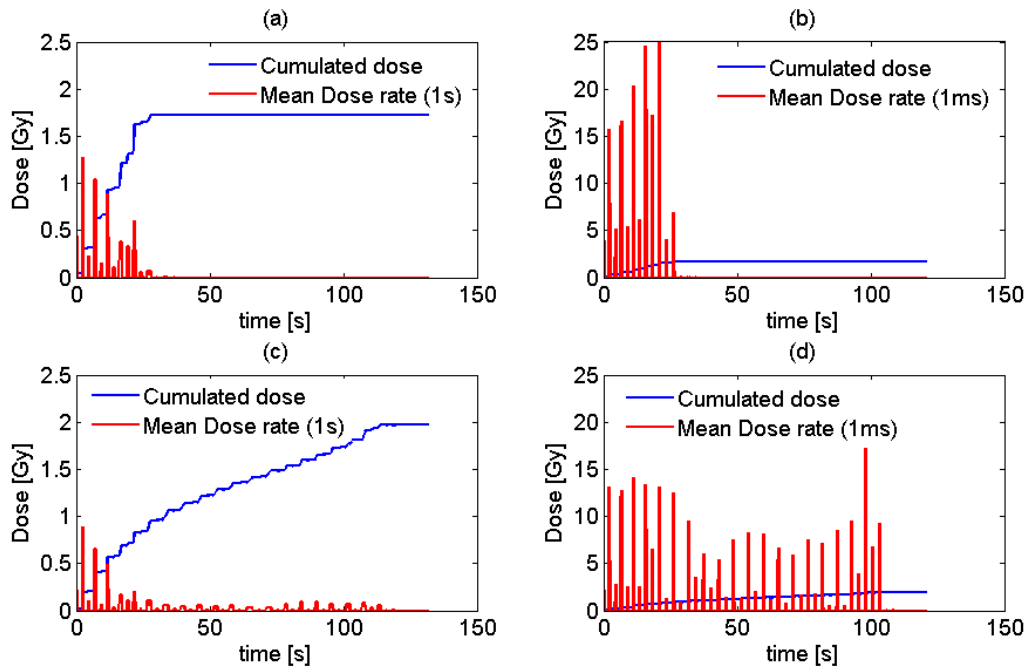
A titre de comparaison, voici quelques paramètres équivalents pour une machine de type *synchro-cyclotron* (S2C2 d'IBA installé au CAL à Nice) dont le schéma temporel est sensiblement différent : contrairement au cyclotron pour lequel nous pouvons considérer que le flux de protons est quasi-continu (les protons sont extraits toute les 9,4 ns), les protons du S2C2 sont extraits par paquets plus ou moins gaussiens de largeur à mi-hauteur de 10 μs , toutes les 1 ms. La charge par paquet est limitée à 2 pC ce qui donne un débit de charges instantané de 200 nC/s (1000 Gy/s). Comme il y a 1000 paquets par seconde, le débit de charge moyen vaut également 2 nC/s (10 Gy/s). Notre connaissance des détails techniques de cette machine n'est actuellement pas suffisante pour reproduire les calculs précédents, mais il sera intéressant comme perspective de comparer ces deux systèmes, en termes de dose physique ainsi que de débits.

3.5 Conclusions du chapitre

Dans les paragraphes précédents, nous avons mis en place les outils pour établir les modèles de calcul de la dose physique par mini-faisceaux de protons balayés, en développant notamment une nouvelle paramétrisation simplifiée mais précise de la dispersion latérale dans l'eau ou en présence des absorbeurs de parcours. Ces modèles, dont l'ensemble des paramètres ont été ajustés grâce à des mesures sur la machine de l'ICPO, ont été intégrés au sein d'un TPS à vocation clinique. La validation expérimentale de ce travail a été effectuée pour la première fois dans de l'eau en 3D à l'aide d'une matrice de chambres d'ionisations. La technique des mini-faisceaux étant par ailleurs novatrice (elle est en passe d'être utilisée pour la première fois en France à Nice et à Orsay), nous avons souhaité approfondir notre connaissance des débits de dose instantanés en développant un outil de simulation simplifié des traitements dans le temps. Grâce à ce travail, nous allons tenter dans le chapitre suivant traitant de la modélisation de la dose biologique d'intégrer une étude des conséquences du fractionnement de la dose inhérent aux techniques de protons balayés. S'il s'avérait qu'un tel fractionnement avait des conséquences sur l'épargne des tissus ou le contrôle de la tumeur, nous tenterions alors de définir des règles dosimétriques ou de manipuler par le jeu de l'optimisation inverse les schémas temporels de délivrance de la dose.



(a) Cas n°1 : (a) et (b) calcul au milieu du volume cible, (c) et (d) calcul en entrée de volume



(b) Cas n°2 : (a) et (b) calcul au milieu du volume cible, (c) et (d) calcul en entrée de volume

FIGURE 3.19 – (a) et (c) évolution de la dose dans le temps (dose cumulée et dose instantanée moyennée sur 1 s), (b) et (d) évolution de la dose dans le temps (dose cumulée et dose instantanée moyennée sur 1 ms)

Le calcul de la dose biologique

Comme nous l'avons vu au chapitre 1, un facteur constant de 1,1 est appliqué pour passer de la dose physique à la dose biologique en protonthérapie, bien que de nombreux modèles soient en cours d'investigation. Dans un premier temps, nous pouvons nous demander si cette approximation est suffisamment précise et quel peut en être l'impact en routine clinique. Puis nous effectuerons une intercomparaison des modèles existants sur la base de résultats expérimentaux obtenus précédemment dans notre centre avec un faisceau de protons diffusés. Enfin nous présenterons une étude expérimentale réalisée pour estimer l'impact biologique d'une délivrance de faisceau à haut débit pulsé (en prévision de l'utilisation des mini-faisceaux balayés).

4.1 Évaluation des probabilités de complication sur une série clinique

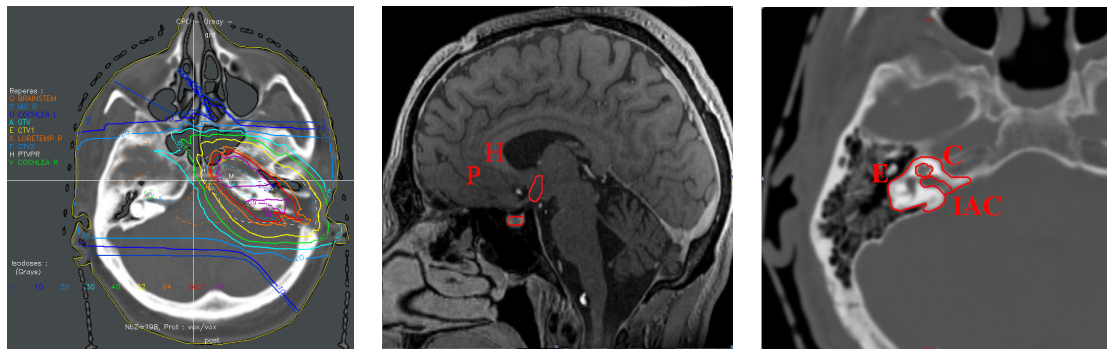
Puisque nous disposons des données d'une série de patients traités dans le cadre de lésions de la base du crâne et présentant un taux de complications non nul, nous avons appliqué le concept du calcul de la gEUD à cette cohorte afin de déterminer les relations entre les doses reçues par différents organes et les complications tardives associées. Nous avons pour cela utilisé une méthode d'optimisation des paramètres de NTCP basée sur l'utilisation de la gEUD, après conversion des histogrammes dose-volume en doses équivalentes. En effet, les tumeurs de la base du crâne sont souvent situées à côté d'organes sains tels que les oreilles, l'hypophyse ou les lobes temporaux qu'il est impossible d'épargner sans sous-doser le volume-cible. Ces organes sont donc fréquemment sujets à des complications proportionnelles au niveau de dose reçu et au volume irradié, tels que l'hypoacousie, des otites, une déficience hormonale, ou des nécroses tissulaires (pour les plus communes). Plus le degré de gravité de la complication est élevé, moins celle-ci sera fréquente, voire inexistante en raison des compromis réalisés lors de la planification. Il est donc possible de paramétrer les modèles de probabilité d'apparition des différentes complications à partir de l'analyse rétrospective d'une base de données pour peu qu'elle soit suffisamment importante. L'objectif de cette étude est aussi d'aborder le problème de l'effet biologique des rayonnements et de la précision du calcul de dose par l'analyse des complications sur des données cliniques.

4.1.1 Matériels et méthodes

Entre 2000 et 2008, 140 patients (114 adultes et 26 enfants) ont été traités au centre de protonthérapie d'Orsay et dans les différents instituts partenaires par combinaisons de photons et protons pour des tumeurs de type chordome ou chondrosarcome, puis analysés en

terme de complication post-radique. Tous les patients ont bénéficié d'un suivi à long terme (d'abord tous les 6 mois puis tous les ans), constitué d'examen audiométriques (audiogramme des fréquences), de bilans endocriniens et d'imagerie de contrôle (IRM) à la recherche de nécroses. Les types de complications (\geq grade 1-2) ont été recensés et classés selon le protocole CTCAE v4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), à l'exception des hormones de croissance non suivies pour les adultes de cette série.

La procédure d'irradiation par protons, sur la ligne horizontale à double diffuseur de l'ICPO, a été décrite par [Noël 2005] et [Feuvret 2007]. Les protons constituaient généralement 1/3 de la dose totale, les doses médianes délivrées par les photons et protons ont été de 45 Gy (amplitude : 0-45) et 26 Gray-RBE (amplitude : 21,6-70,2), respectivement. IRM, scanners et délimitations de structures ont été réalisées par les mêmes protocoles et médecins expérimentés (illustration figure 4.1) : pour ce travail, les données (volumes absolus, HDV, suivi clinique) des différentes sous-structures de l'oreille (interne, cochlée, canal auditif), des hypophyses et hypothalamus (une sous-cohorte d'enfants a été analysée séparément) ainsi que des lobes temporaux ont été étudiées.



(a) Distribution de dose pour un traitement de type chondrosarcome, (34,2 Gy photons, 36 Gy-RBE protons).

(b) Exemple de délimitation sur une coupe IRM de l'hypothalamus (H) et de l'hypophyse (P).

(c) Exemple de délimitation sur une coupe CT de l'oreille interne (E), de la cochlée (C) et du conduit auditif interne (IAC).

FIGURE 4.1 – Illustration de la procédure d'irradiation des tumeurs de la base du crâne (dosimétrie, imagerie et délimitation des volumes).

4.1.1.1 Détermination de gEUD/NTCP

La courbe de complication ayant une forme de sigmoïde conservée avec la gEUD comme variable (définie équation 2.27 et constituée d'un paramètre a à optimiser), il est possible de paramétrer des modèles de probabilité NTCP en fonction de la gEUD : nous utilisons différentes méthodes statistiques afin de déterminer l'optimum du jeu de paramètres 3D (a , TD_{50} , γ_{50}) de nos modèles NTCP, définis selon quelques unes des fonctions les plus courantes. En effet, de par leur simplicité et usage répandu, les fonctions Log-logistique (équation 4.1) et Lyman-Kutcher-Burman (équations 4.2 à 4.4) peuvent être utilisées après transformation des HDV en gEUD afin de décrire la relation de réponse des tissus avec la dose (équivalente).

Les paramètres des NTCP sont le TD_{50} (dose de tolérance couvrant uniformément un organe et induisant 50 % de taux de complications à un instant donné), et le γ_{50} (pente de la courbe de NTCP au niveau du TD_{50}).

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{gEUD}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (4.1)$$

ou bien

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx \quad (4.2)$$

avec

$$t = \frac{gEUD - TD_{50}}{mTD_{50}} \quad (4.3)$$

et

$$m = \frac{\pi}{8\gamma_{50}} \quad (4.4)$$

4.1.1.2 Analyse statistique

Le paramètre de la gEUD (équation 2.27) a été ajusté aux données des patients en utilisant la méthode ROC (*Receiver Operating Characteristics*, [Das 2005], [Boulé 2009]). En effet, la première étape de notre modélisation consiste à déterminer la valeur de a décrivant au mieux le comportement des organes suite à l'irradiation (quelle caractéristique de la dose permet de prédire la complication, autrement dit quelle est la sérialité de l'organe). Nous recherchons pour cela la valeur qui maximise l'aire sous la courbe ROC, correspondant à la modélisation la plus précise lorsqu'on distingue des patients avec et sans complication au sein d'une cohorte. Pour l'estimation de ce "meilleur" paramètre a , les courbes ROC "sensibilité" en fonction de "1-spécificité" (proportion des cas avec complication en fonction de la proportion des cas sans complication lorsque $gEUD > D_0$, pour toutes les valeurs de D_0) sont créées après avoir fait varier a entre 0,1 et 50 par pas de 0,01. Les deux axes de la courbe ROC varient entre 0 et 1, et l'aire sous la courbe ROC est une mesure de la précision du modèle. Une aire plus élevée correspond à un meilleur modèle, le modèle parfait identifiant à coup sûr les cas aura une aire de 1 alors qu'un modèle aléatoire aura une aire de 0.5. La méthode du maximum de vraisemblance a quant à elle été utilisée pour l'optimisation simultanée de tous les paramètres du modèle (NTCP basé sur la gEUD, (équations 4.1 à 4.4)) : ce sont ceux qui maximisent le logarithme de la fonction de vraisemblance L définie par :

$$\ln(L(\vec{x})) = \sum_{i_{pasdetoxicite}} \ln(1 - NTCP_i(\vec{x})) + \sum_{i_{toxicite}} \ln(NTCP_i(\vec{x})) \quad (4.5)$$

où le vecteur \vec{x} est composé des paramètres du modèle, $NTCP_i$ est calculé pour les patients avec complication et $1 - NTCP_i$ pour les patients sans complication.

Les intervalles de confiance de l'estimation sont calculés par la méthode du profil de log-vraisemblance, les résultats de l'ajustement sont comparés entre eux par le critère d'information d'Akaike (AIC) : un meilleur ajustement correspond à de plus petites valeurs de l'AIC ([Akaike 1974]). Le critère d'information d'Akaike, qui repose sur un compromis entre la qualité de l'ajustement et la complexité du modèle, s'écrit comme suit :

$$AIC = 2k - 2 \ln(L_m) \quad (4.6)$$

où k est le nombre de paramètres à estimer du modèle et L_m est le maximum de la fonction de vraisemblance du modèle. En effet, la vraisemblance peut souvent être augmentée avec le nombre de paramètres ou la complexité des modèles : le risque de sur-ajustement est alors pénalisé par le critère.

Les différents modèles analytiques et l'optimisation des paramètres ont été effectués sous l'environnement *Matlab* (Mathworks, Natick, MA, Version 7.0.0) ; les calculs de dose ont été effectués avec une résolution de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, les modèles prenant en compte les corrections d'hétérogénéité et les HDV étant calculés avec échantillonnage aléatoire.

4.1.2 Résultats

Les données de 280 HDV pour les oreilles, 306 HDV pour les lobes temporaux, 103 HDV pour l'hypophyse chez l'adulte (dont 26 chez l'enfant) ont été utilisées pour cette étude. Après plusieurs années de suivi, les complications et les différentes grandeurs dosimétriques pour ces organes ont été analysées (nous avons supposé que des organes pairs étaient indépendants en terme d'effet tardifs et pouvaient être traités séparément). Les volumes et doses moyennes sont regroupés dans le tableau 4.1. Nous pouvons voir figure 4.2 l'ensemble des HDV pour les cochlées, hypophyse et lobes, et on remarque qualitativement que les organes ayant été la cible d'une complication sont généralement ceux dépassant un certain niveau de dose. Toutefois, il n'est pas possible visuellement d'en déduire un critère ou un seuil de tolérance qui permette de prédire l'arrivée d'une complication, notamment car de très fortes doses sur de petits volumes ne sont parfois pas significatifs en terme de complication.

L'analyse des aires sous la courbe ROC (AUROC) figure 4.3 nous donne des indications supplémentaires : les valeurs et écart-types (regroupés tableau 4.2) montrent un bon ajustement des modèles aux données cliniques, avec des résultats d'AUROC autour de 0,85 pour les oreilles, l'hypophyse chez l'adulte ou les lobes temporaux, mais plus faible car autour de 0,6 pour l'hypophyse et l'hypothalamus chez l'enfant. La cohorte pédiatrique est vraisemblablement trop restreinte pour un ajustement précis des modèles. Nous remarquons toutefois qu'hypophyse et hypothalamus répondent de manière comparable aux tests d'ajustement et que ces deux organes pourraient avoir un rôle en terme de prédiction des complications *via* un modèle NTCP (hypothèse à affiner avec de plus de statistiques). Pour ce qui est des trois sous-structures de l'oreille, nous voyons que l'utilisation du canal auditif interne aboutit à un ajustement moins précis que l'utilisation de la cochlée voire de l'oreille interne comme organe prédictif des complications (baisse d'audition). En ce qui concerne les lobes temporaux et à

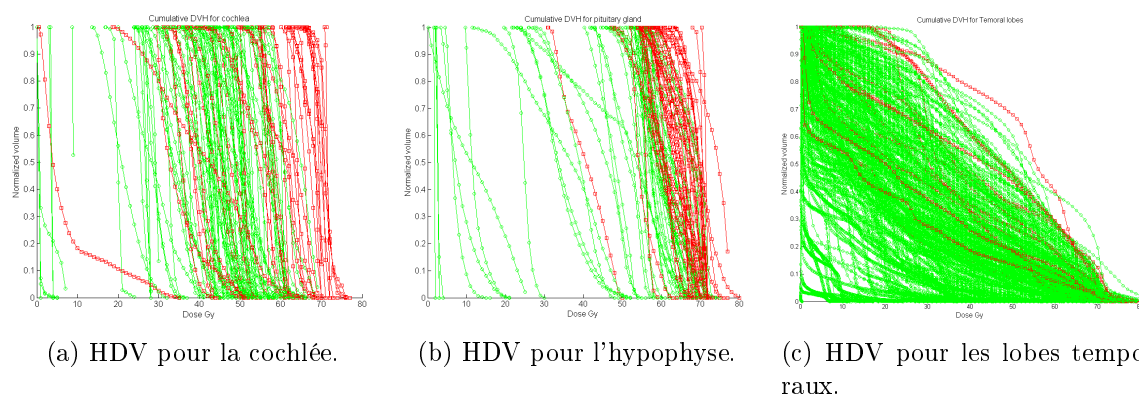


FIGURE 4.2 – Exemples d’histogrammes dose-volume (HDV) cumulatifs pour différentes structures avec (en rouge) et sans (en vert) complication radio-induite.

Organe à risque	Nombre de structures	Volume (cm ³)	Dose moyenne (Gy-RBE) sans toxicité	Dose moyenne (Gy-RBE) avec toxicité
Oreille interne	280	2,80 ± 1,0 (1,20 – 5,10)	35,0 ± 14,0 (0,6 – 61)	54,0 ± 11,0 (30,6 – 73,3)
Cochlée	138	0,11 ± 0,07 (0,03 – 0,36)	36,8 ± 14,0 (0,5 – 62,6)	54,6 ± 16,0 (4,7 – 72,8)
Canal auditif interne	133	0,22 ± 0,07 (0,07 – 0,35)	42,0 ± 16,0 (0 – 71,2)	54,0 ± 15,0 (0,3 – 73,7)
Hypophyse (adultes)	103	0,38 ± 0,20 (0,06 – 0,90)	46,7 ± 20,0 (1,8 – 68,3)	63,5 ± 6,8 (34,0 – 72,8)
Hypophyse (enfants)	26	0,30 ± 0,10 (0,10 – 0,50)	42,9 ± 27,0 (2,0 – 69,9)	55,6 ± 10,8 (39,7 – 71,5)
Hypothalamus (enfants)	22	0,40 ± 0,10 (0,10 – 0,70)	31,2 ± 21,6 (1,4 – 64)	39,7 ± 14,0 (13,0 – 54,8)
Lobes temporaux	306	77,9 ± 22,5 (17,1 – 147,6)	23,8 ± 11,0 (0,0 – 49,2)	33,0 ± 10,2 (17,0 – 51,9)

TABLE 4.1 – Caractéristiques des volumes avec et sans complication (73/280 cas avec baisse d’audition, 10/26 enfants et 45/103 adultes avec déficience endocrinienne, 13/306 cas avec une image de nécrose temporale). Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type (min-max).

la différence des autres organes, le meilleur paramètre a semble être un nombre positif élevé ce qui traduirait un comportement plutôt en série de l’organe (la dose maximale reçue est la plus prédictive des complications).

L’utilisation de différentes fonctions pour modéliser la forme de sigmoïde des complications a souvent été étudiée ([Bentzen 1997]) et leurs différences peuvent parfois être significatives (par exemple au niveau de leur asymétrie). Dans notre comparaison quantitative des

Organe à risque	Modèle	a [95%IC]	TD_{50} [95%IC]	γ_{50} [95%IC]	LL	AIC	AUROC
Oreille interne	Logit	0,1 [0,1-0,6]	53,6 [51,8-55,4]	2,9 [2,0-3,8]	-74,4	154,8	0,86±0,03
	LKM	0,1 [0,1-0,6]	53,7 [51,9-55,3]	2,8 [2,1-3,7]	-74,2	154,3	
Cochlée	Logit	1,2 [0,1-3,6]	56,0 [53,6-58,8]	2,9 [1,8-4,3]	-36,1	78,1	0,81±0,04
	LKM	1,2 [0,1-3,6]	56,0 [53,6-58,7]	2,8 [1,9-4,2]	-35,8	77,5	
Canal auditif interne	Logit	0,1 [0,1-4,5]	60,7 [56,8-65,0]	1,9 [1,0-3,0]	-42,5	90,9	0,72±0,05
	LKM	0,1 [0,1-4,5]	61,0 [56,8-65,0]	1,9 [1-2,9]	-42,5	90,9	
Hypophyse	Logit	6,4 [0,9-8,2]	60,5 [59,1-62,0]	5,2 [3,1-8,0]	-43,2	92,4	0,86±0,04
	LKM	6,4 [0,9-8,2]	60,6 [59,1-62,0]	4,9 [3,1-8,0]	-43,2	92,3	
Lobes temporaux	Logit	48,1 [48,1-49,1]	78,5 [75,4-82,2]	3,3 [2,7-3,5]	-44,5	95,0	0,85±0,03
	LKM	48,1 [48,1-49,1]	79,2 [75,4-82,2]	3,1 [2,6-3,5]	-44,5	95,0	

TABLE 4.2 – Meilleures estimations des paramètres des modèles LKM et Log-logistique avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC), le log-vraisemblance (LL), Akaike Information Criterion (AIC) et AUROC moyen± σ .

deux modèles logit et LKM, nous voyons tout d'abord que les courbes AUROC varient peu en fonction de a et que les intervalles de confiance lors de l'ajustement des paramètres NTCP sont relativement larges. La dépendance de l'ajustement avec le paramètre de la gEUD est donc faible, traduisant peut-être des incertitudes sur les données cliniques, un faible effet dose-volume et impact de l'hétérogénéité de la dose sur les résultats (les doses moyenne, minimale ou maximale sont toutes des critères pouvant être utilisés, aucun niveau de dose ne semble se détacher significativement pour la prédiction des complications) : les courbes de complication sont visibles figure 4.4 pour les différents organes. Les ajustements de courbes aux données cliniques semblent bons quel que soit le modèle NTCP choisi, à l'exception des lobes temporaux pour lesquels l'ajustement semble plus incertain (les nécroses étant peu fréquentes, les statistiques sont très certainement insuffisantes). Nous avons supposé dans ce travail que les petites variations de dose par séance (entre 1,8 et 2 Gy dans le cas de notre cohorte) n'ont qu'un faible impact sur les résultats. Toutefois, des incertitudes significatives subsistent concernant les valeurs d' $\frac{\alpha}{\beta}$, et les variations de dose par fraction (d'autant plus lorsque les gradients de dose sont importants) dans les différents sous-volumes devraient théoriquement être prises en compte par une conversion en doses iso-effectives D_{iso} à 2 Gy

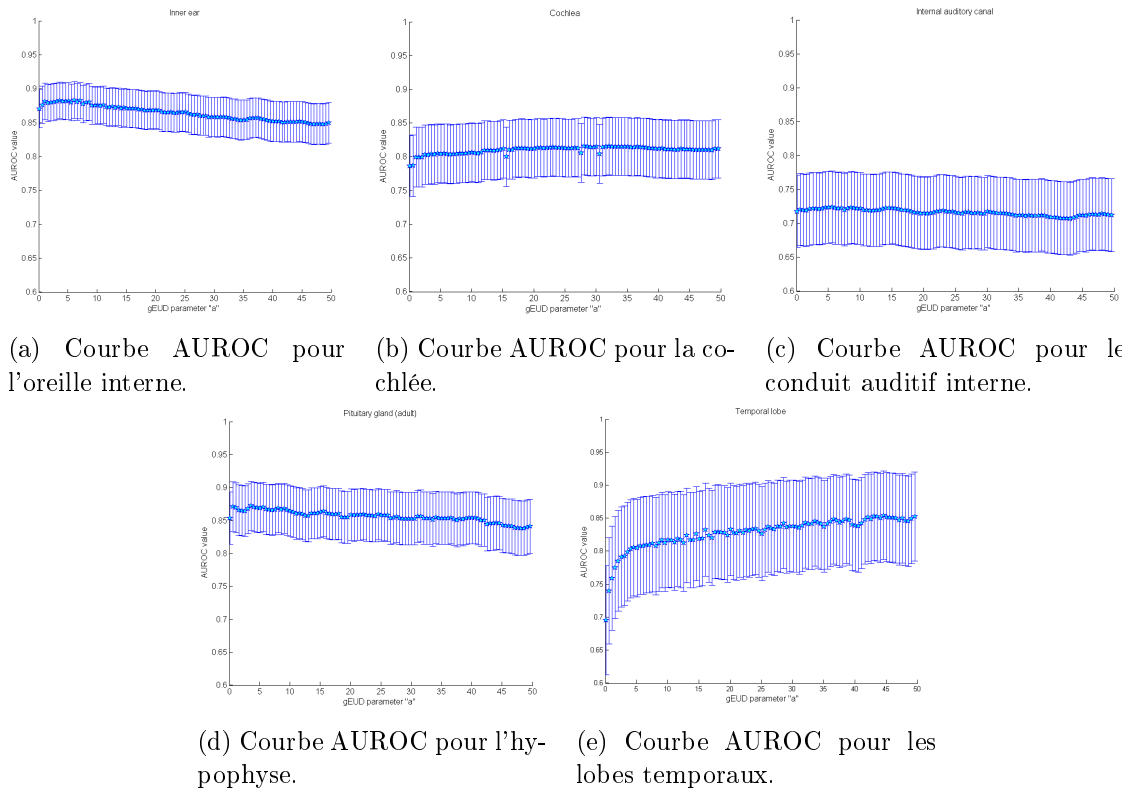


FIGURE 4.3 – Variation de l'aire sous la courbe ROC et erreurs-standard associées pour l'oreille interne et ses sous-structures cochlée et canal auditif interne, ainsi que pour l'hypophyse et les lobes temporaux.

(voir équation 2.28), non effectuée dans ce travail.

4.1.3 Discussion, conclusion

Ce type d'étude montre une corrélation claire entre complications et niveaux de dose (par l'analyse statistique des histogrammes dose-volume) pour tous les organes que nous avons étudiés (26 %, 44 % et 4 % de complications de type baisse d'audition, déficit endocrinien et nécrose temporale). Toutefois, la question se pose de savoir si cette corrélation serait amplifiée par une transformation plus précise de la dose en dose biologique équivalente (laquelle dépend de nombreux facteurs tels que le fractionnement, le TEL, le débit de dose, le type de tissus). Des preuves formelles de ce type d'interaction manquent à cause des faibles statistiques disponibles mais quelques publications récentes soulèvent la question de l'utilité d'un modèle de dose biologique pour les protons. En particulier, l'incidence des nécroses du système nerveux central après irradiation par protons, par exemple dans le cas des médulloblastomes [Giantsoudi 2015], est particulièrement d'actualité d'une part car il s'agit d'une complication problématique pour la pédiatrie, indication reconnue en protonthérapie, d'autre part parce qu'aucun modèle prédictif ne se précise formellement *in vivo* faute de statistiques. Les résultats que nous obtenons sur les lobes temporaux (prépondérance de la dose

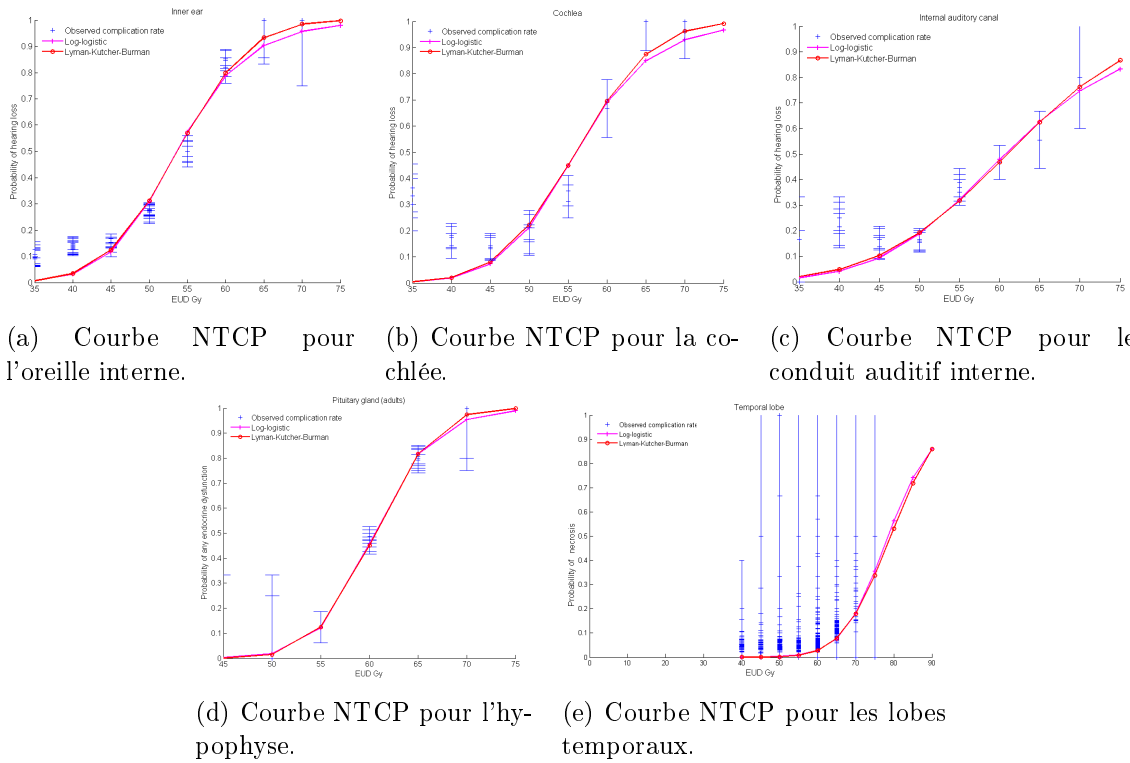


FIGURE 4.4 – Probabilités de complication des tissus sains pour l'oreille interne et ses sous-structures cochlée et canal auditif interne, pour l'hypophyse et les lobes temporaux, ainsi que les ajustements de courbes (modèle Log-logistique / LKM basé sur gEUD) aux données cliniques (rouge : modèles, bleu : incidence expérimentale).

maximale pour l'apparition de la toxicité) concordent en ce sens avec la littérature, à savoir une très forte corrélation dose-volume autour des doses élevées pour l'incidence des nécroses ([McDonald 2015]) : l'étude en question suggère l'utilisation de critères tels que $V_{70Gy} < 1,7 \text{ cm}^3$ ou $V_{60Gy} < 5,5 \text{ cm}^3$ afin de limiter le risque de nécrose. Si tel est le cas, l'utilisation d'un modèle d'EBR plus précis pourrait avoir un impact significatif sur le calcul de ces grandeurs et donc sur l'évaluation de la probabilité de complication pour ce type d'organes : en effet l'augmentation du TEL à basse énergie augmente le parcours réel des protons, ainsi que la dose équivalente en fin de SOBP. Les lobes étant généralement latéralisés par rapport aux volumes-cibles de la base du crâne, ils sont souvent sur la fin de parcours de nombreux faisceaux utilisés dans les balistiques de traitement. Une meilleure estimation de la dose biologique semble donc nécessaire si l'on souhaite étudier l'hypothèse d'une influence du TEL sur un type de toxicité pour le système nerveux. Ce travail nécessite le choix et la mise en place d'un modèle d'EBR fonction du TEL adéquat. Cette mise en place fait l'objet du paragraphe suivant.

4.2 Evaluation de l'EBR dans des conditions expérimentales cliniques

L'augmentation de l'EBR avec la profondeur est observée depuis des décennies en protonthérapie. Des mesures de la survie clonogénique ont ainsi récemment été réalisées au centre de protonthérapie d'Orsay, en particulier avec la volonté d'utiliser les caractéristiques des faisceaux cliniques. La corrélation de la survie au rayonnement avec l'énergie des protons, obtenue avec des lignées cellulaires humaines, par exemple une lignée de carcinome ORL (SQ20B) ou une lignée de carcinome épidermoïde du col utérin (HeLa), a été caractérisée expérimentalement ([Calugaru 2011a]). L'EBR a été mesuré dans cette étude à différentes positions dans le SOBP pour deux faisceaux extraits à 76 et 201 MeV (voir figure 4.5) ainsi que pour des γ (^{137}Cs), et les cassures double-brin quantifiées par électrophorèse en champs pulsés. Les données ont montré l'absence de corrélation entre l'EBR pour la survie à l'incidence des lésions radio-induites de l'ADN de type cassure double-brins, suggérant le rôle potentiel d'autres mécanismes de réparation ou types de lésions comme les dommages multiples localisés de l'ADN (*locally multiply damaged sites* LMDS). Cette hypothèse a ensuite été confirmée par l'étude du rôle de la protéine Artemis ([Calugaru 2014]).

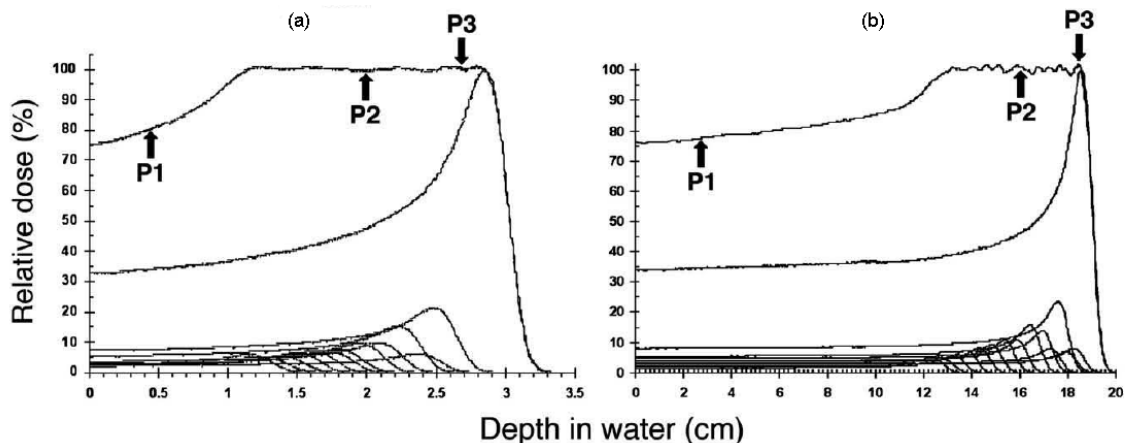


FIGURE 4.5 – Rendements en profondeur modulés et pics de Bragg correspondants pour deux conditions d'irradiations à l'ICPO : (a) 58 MeV et (b) 166 MeV. Les points P1, P2 et P3 correspondent à l'emplacement des cellules (extrait de [Calugaru 2014]).

Dans la suite de ce travail et afin d'approfondir et interpréter rétrospectivement les aspects dosimétriques et microdosimétriques de ces expériences de radiobiologie, nous appliquons les différentes méthodologies de calcul du TEL et de l'EBR présentées au chapitre 2. Tout d'abord, à l'instar des ajustements réalisés pour les mini-faisceaux, les paramètres de modélisation analytique des pics de Bragg mono-énergétiques vont être déterminés, ce qui permettra d'évaluer la dose en profondeur pour chaque pic utilisé. Puis les rendements de dose modulés (SOBP) seront reconstruits à partir des données géométriques des modulateurs et de la superposition des différents pics de Bragg. Enfin les TEL_d correspondant à chaque

irradiation étudiée seront calculés, par méthode analytique ainsi que par simulations Monte Carlo. Cette méthodologie mise en place, nous disposerons alors des outils permettant d'évaluer plus précisément les distributions en TEL pour les différentes particules générées lors des irradiations, ainsi que de fonctions analytiques facilement implémentables dans les TPS pour une éventuelle évaluation de l'EBR sur des cas cliniques.

4.2.1 Matériels et méthodes

4.2.1.1 Modélisation des lignes ICPO

Afin de simuler précisément les irradiations réalisées à l'ICPO, j'ai modélisé plusieurs des lignes de traitement de l'ICPO (le plan de l'installation et les détails d'une ligne horizontale sont illustrés figures 4.6 et 4.7) telles qu'elles ont été utilisées lors des expériences décrites dans la thèse de Valentin Calugaru. Les détails des lignes de faisceau sont accessibles dans les références suivantes ainsi que dans le tableau 4.3 regroupant les paramètres optimisés pour ces simulations ([Nauraye 1995], [Calugaru 2011a], [Vidal 2011]). Pour cela j'ai défini la géométrie de tous les éléments constituant ces lignes (une quarantaine d'objets dont des collimateurs en béton et en laiton, diffuseurs en plomb, modulateurs, chambres d'ionisation et profileurs, *etc.*) ainsi que les paramètres de source correspondant aux lignes Y1 et Y2 en 2009, et Y1 entre 2013 et 2014 (définition de l'énergie et sa dispersion, de l'émittance et divergence de la source de protons tel que décrit dans [Grevillot 2011]). En effet, le *design* de ces lignes ainsi que les paramètres du faisceau ont été modifiés au cours du temps sur ces différentes lignes, notamment suite au changement de l'accélérateur (remplacement du synchro-cyclotron au profit d'un cyclotron) en 2010. Les simulations des irradiations de patients (contrôles qualité) ou de cellules réalisées à trois énergies initiales de faisceau (58 MeV, 76 MeV et 166 MeV) en présence d'un modulateur ont été effectuées et les différentes grandeurs relevées aux trois positions sur le rendement en profondeur modulé (en proximal, au milieu et à la fin du plateau).

Afin d'obtenir un bon accord entre simulations et mesures et des temps de calcul acceptables, la modélisation précise de la plupart des éléments a été nécessaire. Quelques approximations ont cependant pu être faites car elles se sont avérées avoir peu d'impact sur les résultats. Ainsi et tel que déjà soulevé par [Stankovskiy 2009], les profileurs présents en entrée de ligne et constitués de deux plans de fils en tungstène et nickel (plusieurs dizaines de micromètres de diamètre) modifient significativement la diffusion du faisceau jusqu'à l'isocentre de la salle situé 5 mètres plus loin. De manière générale, les seuils de production et les pas limites ont été augmentés pour les éléments les moins denses (par exemple dans l'air) alors que des seuils plus petits ont été sélectionnés pour les éléments diffusants (de 0,05 à 0,5 mm). Les chambres d'ionisation, composées de nombreuses fines épaisseurs de matériaux ont été simplifiées en regroupant les couches de matériaux entre elles. Les collimateurs, modulateurs (supposés statiques) et absorbeurs constitués de laiton ou de béton, d'aluminium ou de plexiglas et de lexan ont été modélisés sous la forme de cylindres ou parallélépipède homogènes à symétrie cylindrique, d'épaisseurs ajustées manuellement afin d'obtenir une épaisseur équivalente égale à celle mesurée en décalage du pic de Bragg dans l'eau. En outre, l'outil

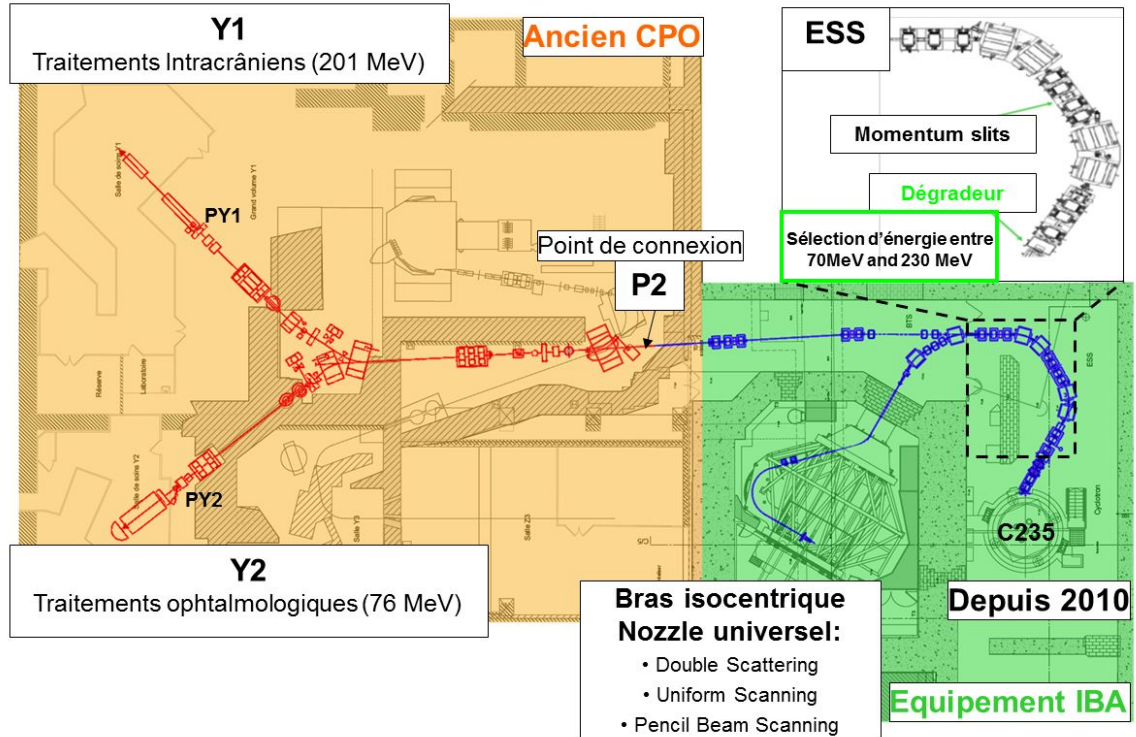


FIGURE 4.6 – Schéma des lignes de traitement du centre de protonthérapie d'Orsay (plan de A. Patriarca)

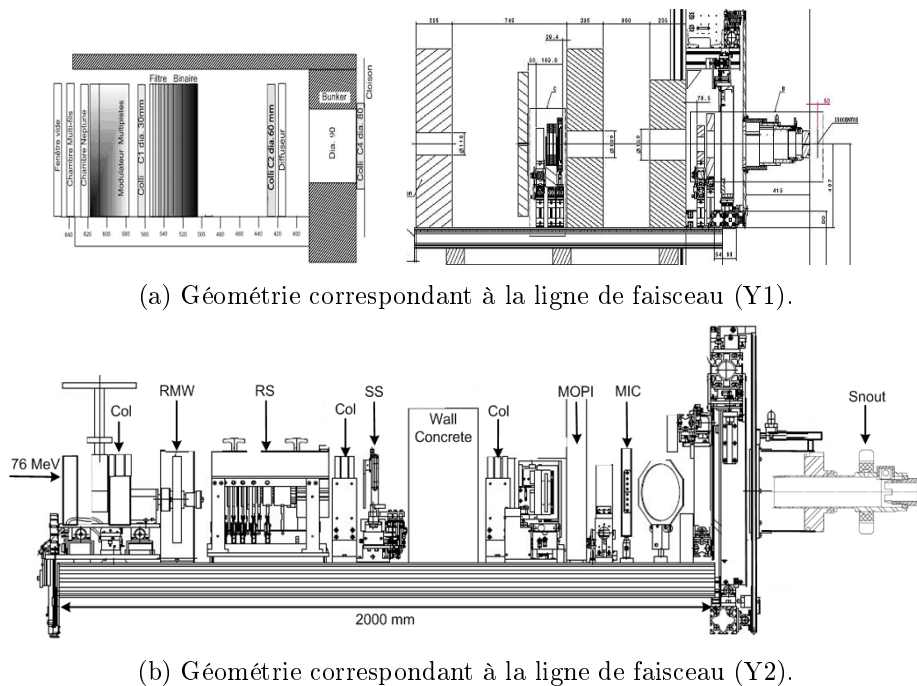
GateKillActor de Gate a été utilisé afin de supprimer le suivi du maximum de particules susceptibles de ne pas atteindre le volume final (typiquement celles à distance de l'axe et finissant dans les collimateurs).

Salle	Energie (MeV)	Spectre ($\frac{\Delta E}{E}$ %)	Ecart-type (mm)	Divergence (mrad)	Emittance (mm.mrad)	DSA (cm)
Y1 (>2011)	201	0,8	4	1	6	600
Y2 (<2011)	74,2	0,9	7.4×10.6	28	325×465	200
Y2 (<2011)	198	0,8	4	5	63	200

TABLE 4.3 – Caractéristiques des sources de protons simulées en entrées de ligne.

4.2.1.2 Modélisation des TEL_d et des particules secondaires

Les distributions de dose pouvant être précisément évaluées par la simulation MC, nous souhaitons dans un second temps évaluer les distributions en TEL. Comme présenté au paragraphe 2.2.2, il existe deux méthodes (l'une analytique, l'autre numérique) pour ce calcul,



(a) Géométrie correspondant à la ligne de faisceau (Y1).

(b) Géométrie correspondant à la ligne de faisceau (Y2).

FIGURE 4.7 – Géométries correspondant aux lignes de faisceaux utilisées pour les irradiations de radiobiologie (plans de E. Hierso et C. Nauraye).

qui ne considère que les protons primaires : ces différentes méthodes ont été implémentées et comparées, et un développement supplémentaire a été effectué afin d'évaluer l'impact des protons secondaires sur le TEL final. Les distributions en fluence et en dose dues aux principales particules secondaires (deutérons et alphas) ont aussi été calculées dans le cas des irradiations de radiobiologie que nous utilisons comme références pour ce travail.

Ainsi, des scripts de calcul du TEL_d par la méthode analytique de *Wilkins* ont été développés, avec l'avantage de pouvoir aisément être incorporés au TPS puisque basés sur les mêmes fonctions que le calcul du rendement en profondeur (voir paragraphes 2.2.2.1 et 1.2.3.1). J'ai ensuite implémenté dans *Gate 6.2* le calcul du TEL_d tel que décrit au paragraphe 2.2.2.2, à la manière des outils de collection d'information (de type *DoseActor*) : deux matrices sont créées à la fin de la simulation, correspondant aux numérateurs et dénominateurs de l'équation 2.9. Pour des faisceaux modulés, les matrices sont calculées pour chaque pic de Bragg et sommées *a posteriori* en appliquant les pondérations relatives au modulateur utilisé.

Par ailleurs, si les particules alphas doivent être analysées séparément, nous supposons *a priori* qu'il est possible de considérer les protons (primaires et secondaires) et les deutérons (noyau constitué d'un proton et d'un neutron) ensemble dans les simulations MC car leur effet biologique est comparable pour un même TEL : la relation EBR en fonction du TEL semble suivre le même début de courbe linéaire pour ces deux particules ([Folkard 1996],

[Sørensen 2011]) comme illustré figure 4.8a. La figure 4.8b représente l'EBR pour les cassures double brins, et a été obtenue à partir du logiciel de simulation Monte-Carlo MCDS, qui permet de générer les distributions spatiales des différents dommages aux nucléotides. L'intérêt de cette grandeur, utilisée dans le modèle d'EBR *RMF* est qu'elle ne dépend que de la qualité du rayonnement au sens structure de trace, et est invariante *in vitro*, *in vivo* ou en fonction du type de lignée cellulaire. Dans les calculs d'EBR avec ce modèle, nous approximerons l' EBR_{CDB} par l'équation 4.7 obtenue par un ajustement linéaire-quadratique. MCDS permet également d'obtenir les informations additionnelles suivantes : le pouvoir d'arrêt, la dose absorbée, le parcours, la fluence moyenne à travers les noyaux cellulaires, l'énergie linéale et spécifique. Connaissant les spectres et les fluences relatives par type de particule pour nos irradiations, il est donc possible avec cet outil de simuler l'induction des CDB puis l'EBR pour la survie résultant pour des faisceaux mixtes, comme défini paragraphe 2.2.3.

$$EBR_{CDB}(TEL) = 0,974 + 0,036 \times TEL - 4,6 \times 10^{-5} \times TEL^2 \quad (4.7)$$

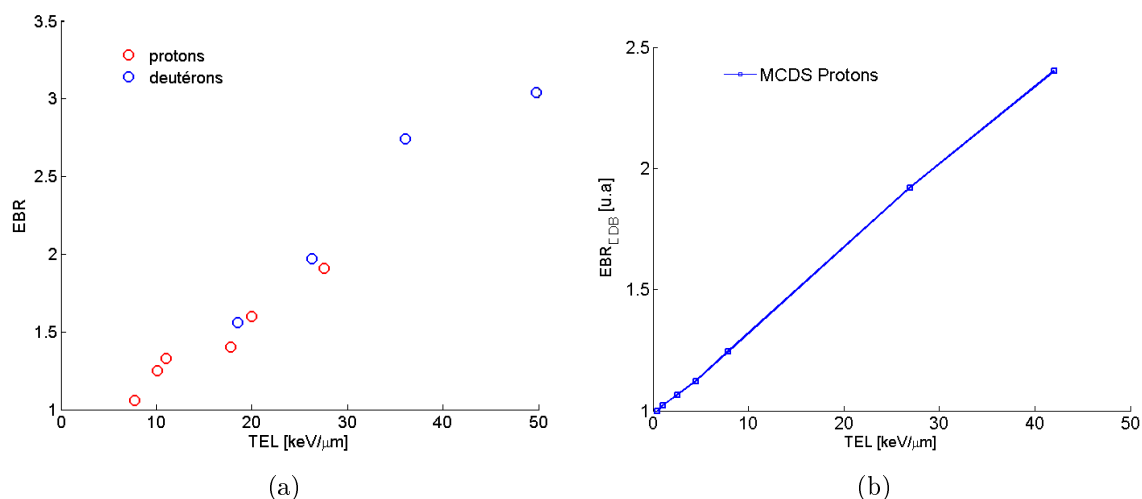


FIGURE 4.8 – (a) Relation EBR pour la survie en fonction du TEL pour les protons et deutérons (cellules V79), adapté de [Sørensen 2011], (b) Relation EBR pour la création de CDB en fonction du TEL pour les protons, calculé avec MCDS ([Stewart 2011]).

4.2.1.3 Modélisation de l'EBR

Connaissant la dose, le TEL_d et le rapport α_X/β_X du rayonnement de référence, les paramètres de survie cellulaire α_P et β_P et donc l'EBR peuvent être déterminés à partir des modèles analytiques présentés au paragraphe 2.2.3. Nous utilisons les données brutes des survies mesurées dans [Calugaru 2011b], mais calculons nous-mêmes les paramètres d'ajustement du modèle linéaire quadratique (présentés figure 4.13) au lieu de prendre les valeurs présentées dans l'article initial : en effet, les hypothèses effectuées en fonction des différents modèles ont un impact important sur les résultats d'ajustement obtenus, notamment sur l'évolution des

coefficients en fonction du TEL. Nous devons par exemple imposer que $\beta_P = \beta_X$ lorsqu'il s'agit d'ajuster le modèle de *Wedenberg*.

Les résultats de ces calculs préliminaires sont listés dans les tableaux 4.4 et 4.5 pour les deux conditions d'irradiation (58 MeV et 166 MeV) : nous voyons que les intervalles de confiance pour le paramètre de survie α_P sont plus grands pour la condition à haute énergie. Les variations d'EBR avec la profondeur du point de mesure sont donc moins importantes, alors que le paramètre α augmente linéairement avec la profondeur et le TEL pour l'irradiation sur la ligne basse énergie, ce qui est plus en accord avec la littérature. C'est notamment ce résultat que nous essayons d'analyser grâce à l'utilisation des simulations MC et la quantification de l'impact des particules secondaires sur le TEL correspondant. Pour rappel, on obtient l'EBR en faisant le rapport des doses correspondant à des survies cellulaires égales entre l'irradiation de référence et celle étudiée ; ce calcul dépend donc dans une certaine mesure de la manière dont les courbes de survie sont interpolées. Le TEL_d présenté ici est celui obtenu par calcul analytique et correspond donc au TEL_d des protons primaires.

	TEL_d	Hela	SQ20B
α_X	γ ^{60}Co 0,2	x	x
α_X	γ ^{137}Cs 0,9	$0,228 \pm 0,025$	$0,0203 \pm 0,013$
β_X	γ ^{137}Cs 0,9	$0,033 \pm 0,012$	$0,011 \pm 0,002$
α_P	P_1 1,5	$0,233 [0,216 0,250]$	$0,027 [0,016 0,038]$
α_P	P_2 3,9	$0,256 [0,231 0,281]$	$0,033 [0,022 0,044]$
α_P	P_3 6,9	$0,333 [0,314 0,353]$	$0,053 [0,042 0,064]$

TABLE 4.4 – Paramètres des courbes de survie obtenues après irradiation par photons du ^{137}Cs ($TEL = 0,91 \text{ keV}/\mu\text{m}$) et protons aux points P_1 , P_2 et P_3 sur la ligne 58 MeV d'Y2, adapté de [Calugaru 2011b].

	TEL_d	Hela	SQ20B
α_X	γ ^{60}Co 0,2	x	x
α_X	γ ^{137}Cs 0,9	$0,2134 \pm 0,0164$	$0,03567 \pm 0,00982$
β_X	γ ^{137}Cs 0,9	$0,05375 \pm 0,0069$	$0,00982 \pm 0,0009$
α_P	P_1 0,6	$0,210 [0,179 0,241]$	$0,0257 [0,0156 0,0357]$
α_P	P_2 2,2	$0,188 [0,175 0,201]$	$0,0380 [0,0283 0,0477]$
α_P	P_3 3,6	$0,206 [0,187 0,225]$	$0,0267 [0,0147 0,0387]$

TABLE 4.5 – Paramètres des courbes de survie obtenues après irradiation par photons du ^{137}Cs ($TEL = 0,91 \text{ keV}/\mu\text{m}$) et protons aux points P_1 , P_2 et P_3 sur la ligne 166 MeV d'Y2, adapté de [Calugaru 2011b].

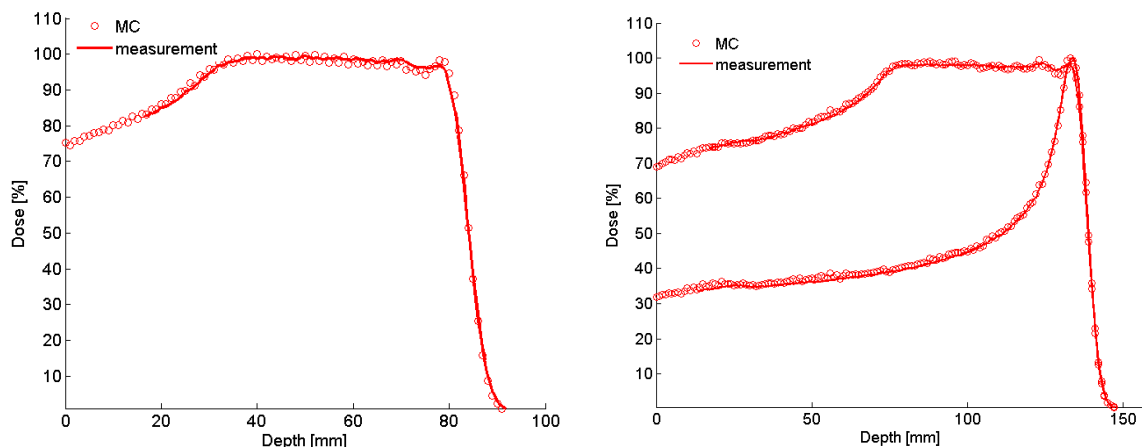
4.2.2 Résultats

4.2.2.1 Validation des simulations Monte Carlo

La précision des simulations Monte Carlo a été évaluée en comparant des mesures de pics de Bragg, de pics modulés, de dose absolue et des calculs d'unités moniteur (UM). En effet, la calibration de la dose par unité de charges mesurée dans une chambre d'ionisation (dose par unité moniteur ou OF) nous sert à évaluer précisément la dose au centre du volume cible dans les conditions de traitement prescrites. On définit alors l' OF (en cGy/UM) comme le rapport de la dose dans l'eau dans les conditions d'irradiation sur la dose dans une condition de référence, après éventuelle correction de la réponse des dosimètres utilisés. Cette calibration dépend principalement des paramètres de faisceau tels que l'énergie dans le patient, la variation du pouvoir d'arrêt dans la chambre monitrice (le signal collecté est par exemple multiplié par 2,5 entre 250 et 70 MeV), la modulation, de l'épaisseur d'absorbeur (donc de la forme du compensateur), la forme du collimateur et la géométrie d'irradiation (notamment la distance à la source effective de protons). Pour l'évaluation de la dose par UM, la plupart des centres utilisent des modèles analytiques semi-empiriques ou des mesures directes en conditions cliniques dans un fantôme équivalent-eau. Le calcul absolu en milieu hétérogène est pour l'instant réservé aux méthodes Monte-Carlo, toute comparaison impliquant une conversion de la dose dans les tissus en dose dans l'eau (correction inférieure à 1 % pour les tissus mous et jusqu'à 10 % pour les matériaux denses), lesquelles peuvent par extension simuler l'étape de calibration précédente en milieu homogène.

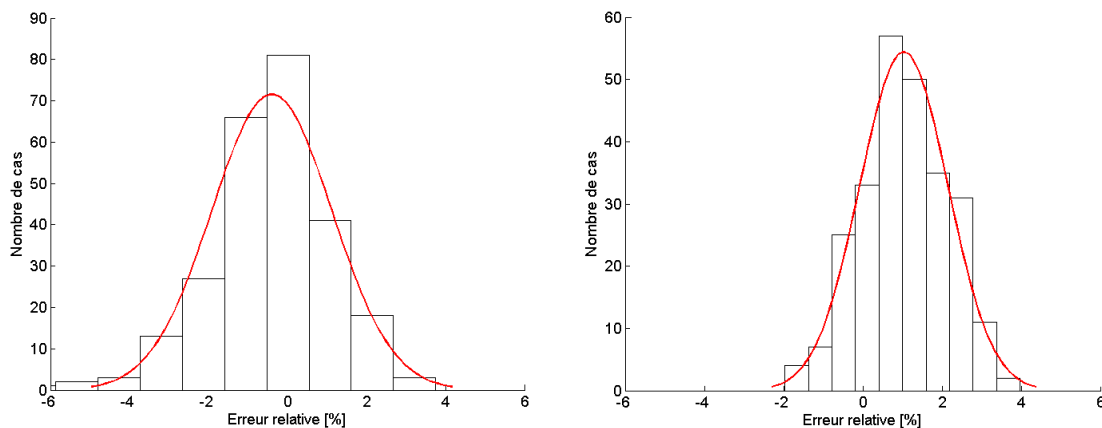
Puisque les mesures en conditions réelles sont systématiquement réalisées pour tous les faisceaux utilisés à l'ICPO, et qu'un modèle analytique basé sur la méthode décrite par [Kooy 2005] est également disponible dans le TPS *Isogray* que nous utilisons pour les lignes passives, j'ai développé un outil pour la simulation des distributions de dose dans une cuve à eau pour les faisceaux de traitement. Ce programme constitué de scripts permet l'extraction automatique des géométries de traitement à partir des fichiers dicom du TPS (forme du collimateur et/ou du compensateur, détermination de la position de mesure et sommation de la dose en faisceau modulé), puis permet de lancer les simulations sous *Gate* pour 10^7 particules pour chacun des pics de Bragg de la balistique. Un *cluster* de calcul constitué de 8 noeuds et 128 coeurs, installé depuis peu à l'ICPO, permet de paralléliser ces calculs et d'obtenir le résultat en quelques heures (pour une distribution de dose dans un volume voxelisé de $20 \times 20 \times 40$ cm³ avec une résolution de 2 mm et une incertitude inférieure à 2 %). Cette méthode de simulation des UM pour une ligne passive avait déjà été réalisée avec MCNPX et pour des faisceaux de basse énergie (inférieurs à 65 MeV) dédiés à l'ophtalmologie ([Héroult 2007]) : j'ai donc appliqué la même méthodologie pour nos faisceaux de plus haute énergie (jusqu'à 200 MeV) avec *Geant4/Gate7*. Les comparaisons entre mesures et simulations ont été réalisées pour les différents modulateurs et parcours disponibles sur la ligne. Un relevé pendant plusieurs mois des données issues des contrôles qualité des plans de traitements réalisés dans le centre a été effectué, dont deux exemples sont présentés figures 4.9a et 4.9b.

Nous obtenons un excellent accord (inférieur au % et au mm) entre distribution de dose relative ou parcours mesurés par chambre d'ionisation cylindrique et les simulations dans



(a) SOBP de 100 MeV et diamètre de collimateur de 70 mm simulé par MC et mesure.

(b) SOBP et pic de 140 MeV et diamètre de collimateur de 120 mm simulés par MC et mesure.



(c) Histogramme des différences entre dose par unité moniteur simulée par MC et mesures.

(d) Histogramme des différences entre dose par unité moniteur calculée (méthode de [Kooy 2005]) et mesures.

FIGURE 4.9 – (a) et (b) Comparaisons entre simulations (*Geant4.9.6/Gate7.0*) et mesures de doses en profondeur dans une cuve à eau (salle Y1), mesures réalisées avec chambre d’ionisation cylindrique (CC13, IBA), (c) et (d) Comparaisons entre deux méthodes de calcul de la dose par unité moniteur et mesures dans une cuve à eau pour 255 faisceaux de l’ICPO en présence des accessoires patients personnalisés.

une cuve à eau. Pour 255 faisceaux différents, la différence entre mesure et calcul des UM (modèle analytique et simulation MC) a aussi été évaluée et est présentée sous forme d’histogrammes (figures 4.9c et 4.9d). Nous voyons que ces deux histogrammes s’ajustent à des distributions gaussiennes des erreurs centrées respectivement autour de -0,4 et 1 %, avec des écart-types de 1,5 et 1 %. Cette méthode nous permet d’évaluer les UM par deux méthodes indépendantes (ce qui peut être utile lorsque l’on souhaite diminuer le nombre de mesures lors des calibrations) et permet d’évaluer précisément l’influence des accessoires personnalisés (collimateur et compensateur) sur la dose. En effet l’impact des protons secondaires diffusés

par les accessoires est non négligeable en terme d'hétérogénéité de dose supplémentaire dans le patient ou dans les fantômes homogènes, et est actuellement insuffisamment modélisé voire négligé par les TPS ([Vidal 2016]).

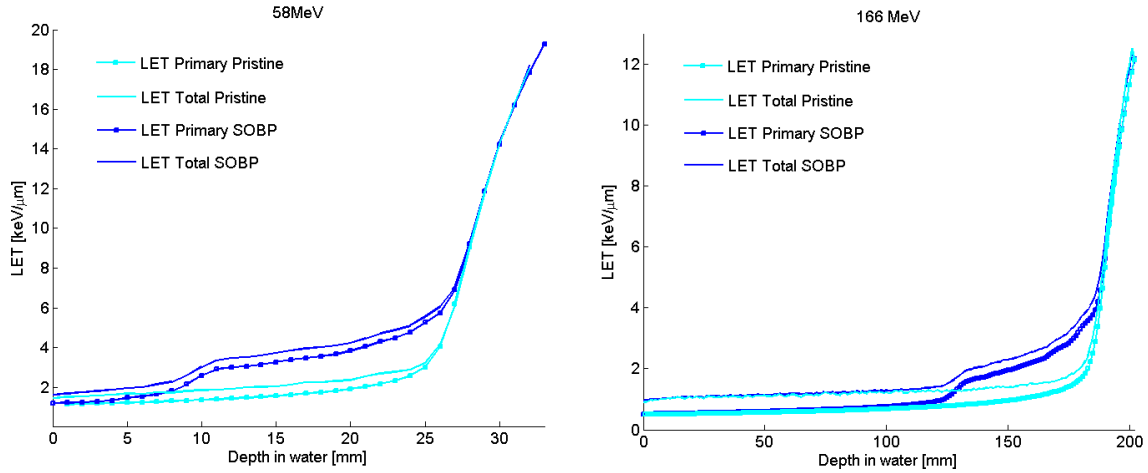
4.2.2.2 Calcul du TEL_d et simulation des particules secondaires

Les résultats des simulations MC du TEL_d pour différentes conditions sont présentés tableau 4.6 et illustrés figures 4.10a et 4.10b. Nous pouvons donc comparer les deux méthodes de calcul analytique et MC, et remarquons des différences significatives à faible profondeur (de 25 à 80 %), qui s'estompent à l'approche du pic de Bragg. La simulation MC apporte donc une précision supplémentaire sur cette grandeur grâce à la prise en compte des protons secondaires, et notamment à plus haute énergie. Les conditions avec et sans modulateur sont également représentées, permettant de remarquer que la modulation du SOBP ne modifie pas significativement les valeurs de TEL_d à faible profondeur et dans la pénombre distale, lesquelles sont fortement corrélées à la valeur donnée par le pic le plus profond. Par exemple, le TEL_d des points P1 est quasiment invariant avec et sans modulation, alors que le spectre en énergie de ces deux conditions est très différent autour de l'énergie moyenne des protons primaires : les variations de TEL_d semblent donc fortement dépendantes de la contribution en protons de basse énergie, que l'on trouve notamment dans la pénombre distale des pics de Bragg.

Les spectres en énergie pour les protons aux trois points de mesure sont représentés figures 4.11a et 4.11b pour les deux énergies de faisceau initial avec et sans modulateur. Les spectres en énergie pour les deutérons et les alphas sont représentés figure 4.11c et 4.11d pour la condition de faisceau de 166 MeV. Les spectres sont exprimés en particules/Gy/ μm^2 , ce qui permet de donner un ordre de grandeur du nombre de particules pouvant traverser un noyau cellulaire et leurs énergies moyennes situées respectivement autour de 10 et 5 MeV. A ces énergies, le parcours de ces deux types de particules secondaires est très faible : le parcours des deutérons de 10 MeV est de 720 μm pour un TEL de 7,9 keV/ μm , celui des alphas de 37 μm pour un TEL de 90 keV/ μm .

A ce stade, nous disposons d'un modèle analytique de TEL_d adapté, de par sa construction, aux protons primaires. Les simulations nous montrent que le TEL_d incluant tous les protons primaires et secondaires ainsi que les deutérons peut être significativement différent, notamment à l'entrée des tissus. Comme les variations d'EBR mesurées sur la ligne de l'ICPO sont plus faibles à haute énergie qu'à basse énergie, nous tentons de savoir si l'utilisation d'un TEL plus précis dans les modèles d'EBR peut expliquer cette différence de comportement.

Les calculs d'EBR étant basés sur l'utilisation du modèle de TEL analytique (notre objectif est de conserver des fonctions facilement implémentables dans le TPS), nous modifions ce modèle afin que celui-ci prenne en compte les résultats des simulations. En effet, nous voyons qualitativement figure 4.10 que la soustraction du TEL_d des protons primaires au TEL_d total semble peu dépendante de la profondeur : il est donc relativement simple de définir un modèle paramétrique pour la différence entre TEL_{total} et $TEL_{primaire}$, fonction



(a) TEL_d simulés par MC en fonction de la profondeur équivalente-eau pour le faisceau diffusé d'énergie initiale 58 MeV.

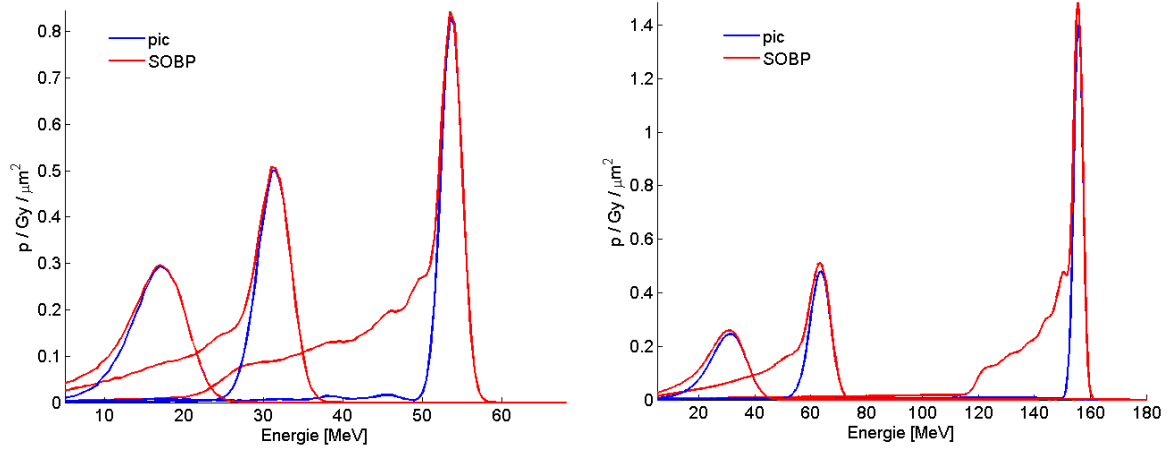
(b) TEL_d simulés par MC en fonction de la profondeur équivalente-eau pour le faisceau diffusé d'énergie initiale 166 MeV.

FIGURE 4.10 – TEL_d des protons (primaires et secondaires) pour deux conditions d'énergie initiale sur une ligne passive avec (bleu) et sans (cyan) modulateur (*Geant4.9.6/Gate7.0*).

Protons primaires	58 MeV	76 MeV	166 MeV
P_1	1,5 [1,3-1,6]	x	0,6 [0,6-0,6]
P_2	3,9 [3,8-4,0]	2,9 [2,7-3,0]	2,2 [2,2-2,2]
P_3	6,9 [5,6-9,2]	5,1 [4,3-5,8]	3,6 [3,5-3,9]
Tous protons+deutérons	58 MeV	76 MeV	166 MeV
P_1	2,0 [1,9-2,0]	x	1,1 [1,1-1,1]
P_2	4,2 [4,1-4,5]	3,4 [3,3-3,6]	2,5 [2,5-2,5]
P_3	7,0 [6,0-9,2]	5,3 [4,8-6,2]	4,1 [4,0-4,4]

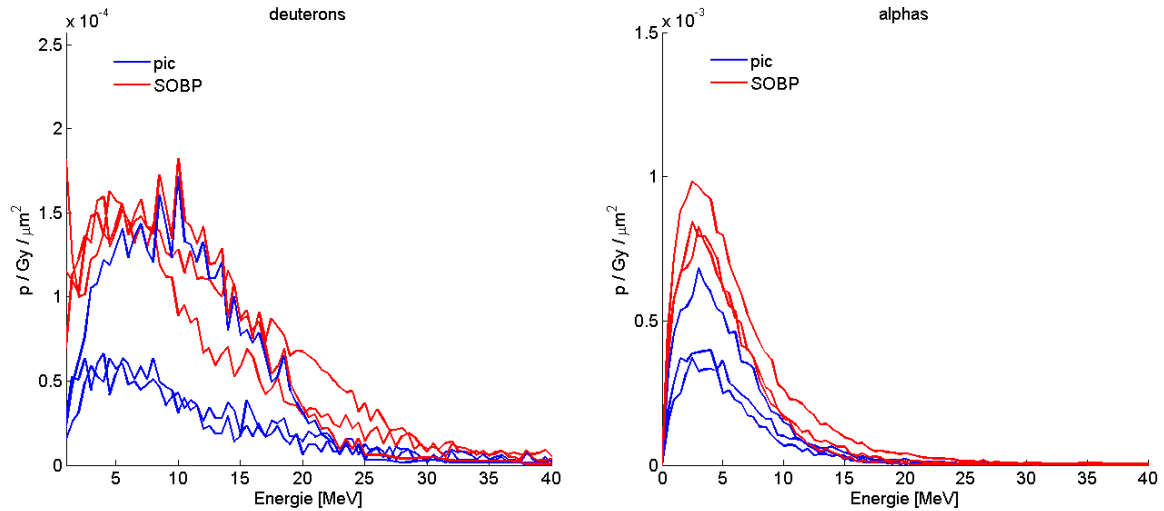
TABLE 4.6 – TEL_d simulés (keV/ μm) pour des SOBP à 58 MeV, 76 MeV et 166 MeV. Les positions 1, 2 et 3 correspondent à la profondeur équivalente-eau des cellules irradiées : 58 MeV P_1 (4,9 mm), P_2 (20,5 mm), et P_3 (26,9 mm) ; 166 MeV P_1 (26 mm), P_2 (160 mm) et P_3 (185 mm) ; 76 MeV P_2 (32 mm), P_3 (43 mm, pic natif).

qu'il suffit d'ajouter à l'équation initiale (équation 2.8) pour obtenir une fonction analytique de TEL_{total} . Dans le contexte des irradiations sur nos lignes passives pour la radiobiologie, l'impact de la ligne de faisceau sur les protons secondaires réduit l'intérêt d'un tel modèle car le rendant très spécifique de la ligne utilisée. J'ai donc simplement défini les polynômes nécessaires afin d'ajuster le modèle de TEL total aux résultats des simulations puis pris en compte ces valeurs dans les calculs d'EBR présentés ci-après. Dans le cadre des protons PBS, la ligne de faisceau est réduite à sa plus simple expression (de l'air) et interagit très peu



(a) Spectres protons simulés par MC, aux positions 1, 2 et 3 correspondant à la profondeur équivalente-eau des cellules irradiées.

(b) Spectres protons simulés par MC, aux positions 1, 2 et 3 correspondant à la profondeur équivalente-eau des cellules irradiées.



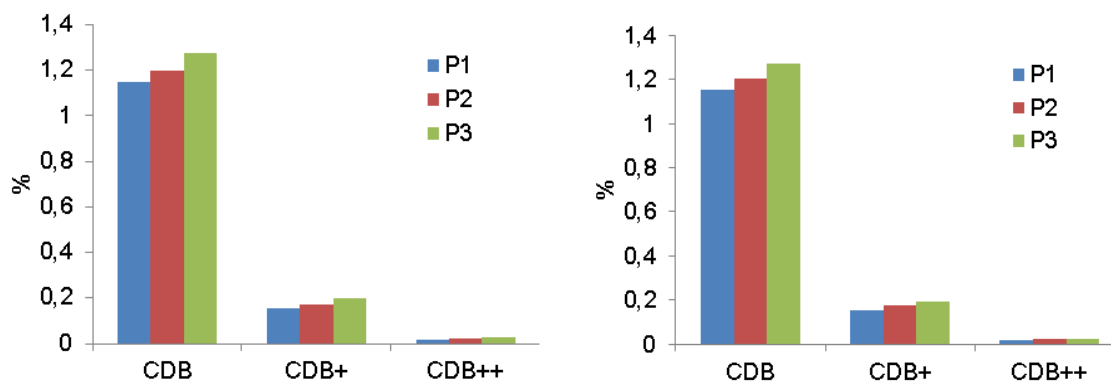
(c) Spectres deutérons simulés par MC, aux positions 1, 2 et 3 correspondant à la profondeur équivalente-eau des cellules irradiées à 166 MeV protons.

(d) Spectres alphas simulés par MC, aux positions 1, 2 et 3 correspondant à la profondeur équivalente-eau des cellules irradiées à 166 MeV protons.

FIGURE 4.11 – Spectres en énergie pour deux conditions d'énergie initiale sur une ligne passive avec (rouge) et sans (bleu) modulateur, (a) et (b) protons (primaires et secondaires), (c) et (d) deutérons et alphas (*Geant4.9.6/Gate7.0*).

avec le faisceau initial : un tel modèle devrait être généralisable et utilisable dans n'importe quelle géométrie de ligne. Une étude dédiée aux mini-faisceaux à laquelle j'ai participé a ainsi été réalisée et publiée ([Marsolat 2016]) : un facteur de correction obtenu à partir d'ajustements sur les simulations du faisceau dans l'eau avec *Geant4/Gate* a été défini et testé pour différentes sources de protons. Ce modèle analytique de TEL, indépendant de la ligne PBS utilisée, a été validé sur l'axe du faisceau et permet d'inclure protons secondaires et deutérons.

Avec l'augmentation du TEL, le nombre de lésions de l'ADN de type CDB augmente, ainsi que leur complexité : ainsi pour des TEL faibles, on considère que 30 % de l'énergie déposée entraîne des dommages concentrés (*clustered* ou LMDS, ce qui signifie que deux à plusieurs lésions sont formées sur la trace de la particule sur une ou deux boucles de l'ADN), alors que cette proportion augmente jusqu'à 70 % à haut TEL ([Nikjoo 1998]). A partir des spectres de particules précédents, nous avons utilisé MCDS afin de simuler les proportions obtenues pour les différents types de lésions CDB (CDB+ et CDB++ correspondent respectivement à une CDB accompagnée de plus d'une cassure simple-brin, et plus d'une CDB séparées d'une faible distance) aux trois points de mesures étudiés dans les expériences précédentes et pour les deux énergies de faisceau modulé. On voit figure 4.12 que la proportion de lésions augmente avec la profondeur du point expérimental, mais ne varie pas que l'on considère les spectres en protons seuls, ou protons, deutérons et alphas cumulés. Les mêmes résultats sont obtenus pour les deux énergies de faisceau. Ainsi, il semble que les particules secondaires de type alpha et deutérons ne modifient pas significativement les rendements et la complexité relatives des cassures double-brins, ce qui peut justifier l'utilisation de modèles d'EBR pour la survie basés sur les caractéristiques des protons seuls.



(a) Cassures double-brins aux points P1, P2, P3, faisceau de 166 MeV, protons seuls.

(b) Cassures double-brins aux points P1, P2, P3, faisceau de 166 MeV, toutes particules.

FIGURE 4.12 – Proportion des différents types de lésions CDB pour l'irradiation en faisceau modulé de 166 MeV à trois profondeurs différentes, obtenu avec MCDS v3.10A. (a) en ne considérant que les protons, (b) en considérant protons, deutérons et alphas

4.2.2.3 Calcul de l'EBR

Les courbes de survie qu'avaient obtenues [Calugaru 2011b] et les ajustements réalisés pour notre travail sont représentés figure 4.13 : on note qu'il y a peu de différences sur le résultat final selon la méthode choisie (avec et sans optimisation de α_P et β_P simultanément), en accord avec l'hypothèse de stabilité du paramètre β_P par rapport à β_X . Après avoir déterminé les valeurs expérimentales de l'EBR à partir de ces courbes de survie aux doses D_{37} (c'est à dire pour une survie de 37 % donc 2,7 Gy pour Hela et 8 Gy pour SQ20B), nous

effectuons la comparaison entre les différents modèles de calcul de l'EBR basés sur le TEL. Les résultats sont présentés dans la figure 4.14 pour les modèles de *Wedenberg*, de *Carabe*, de *Paganetti*, le *RMF*, le *MKM* ainsi que pour les mesures. Tous les modèles prédisent une augmentation légère de l'EBR à l'entrée des tissus puis tout le long du SOBP et enfin une forte augmentation à la fin du pic de Bragg, sauf celui de *Carabe* qui sous-estime l'EBR en entrée de 2 à 3 %. Pour obtenir ces résultats, aucun ajustement supplémentaire n'est nécessaire, hormis pour le *RMF* et le *MKM* qui utilisent le concept de domaine et son diamètre caractéristique de la dimension sensible des noyaux cellulaires d , que nous avons empiriquement ajusté à $1,5 \mu\text{m}$. Cette valeur semble cohérente avec la littérature puisque le diamètre moyen d'une cellule de mammifère est de 5 à $10 \mu\text{m}$ et les dimensions des domaines sensibles ont été estimées autour de $1 \mu\text{m}$ par [Kellerer 1972]. Les incertitudes sur les valeurs d'EBR des mesures présentées dans la figure 4.14 sont calculées par la méthode de propagation des incertitudes, décrite en annexe D, à partir des paramètres de survie mesurés avec leurs incertitudes (tableaux 4.4 et 4.5).

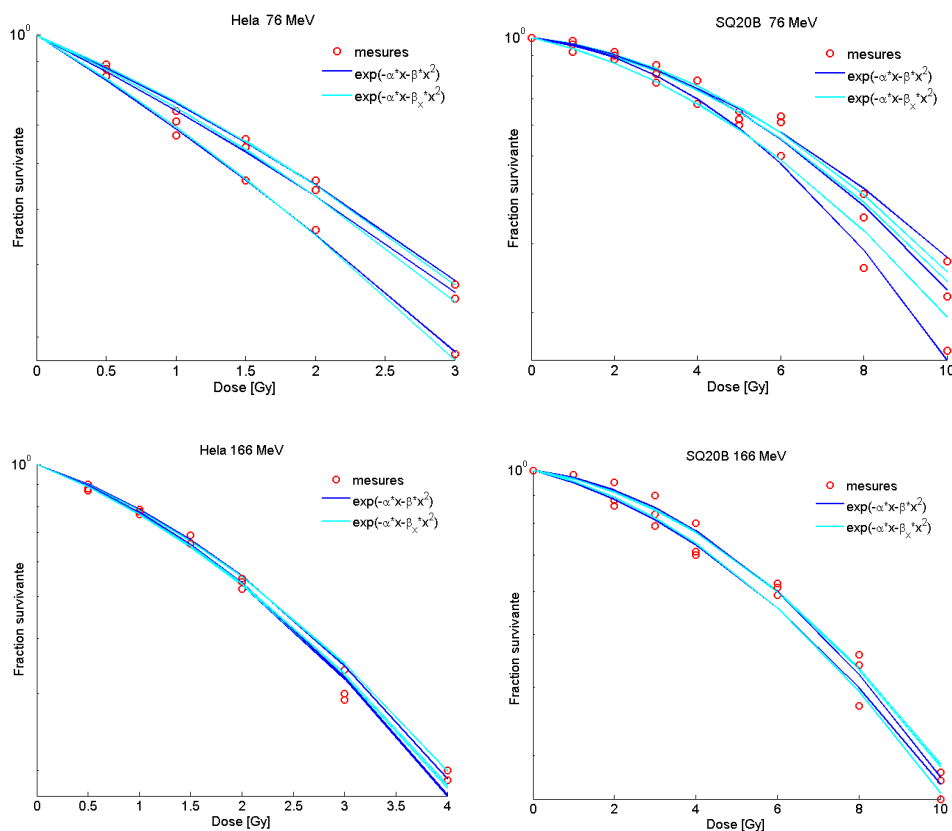


FIGURE 4.13 – Courbes de survie clonogéniques obtenues après irradiation par protons à 3 profondeurs du SOBP (en rouge), adapté de [Calugaru 2011b]. En traits pleins sont présentés les ajustements obtenus par la loi linéaire quadratique, en ajustant α_P et β_P simultanément (bleu) ou en supposant $\beta_P = \beta_X$ (cyan).

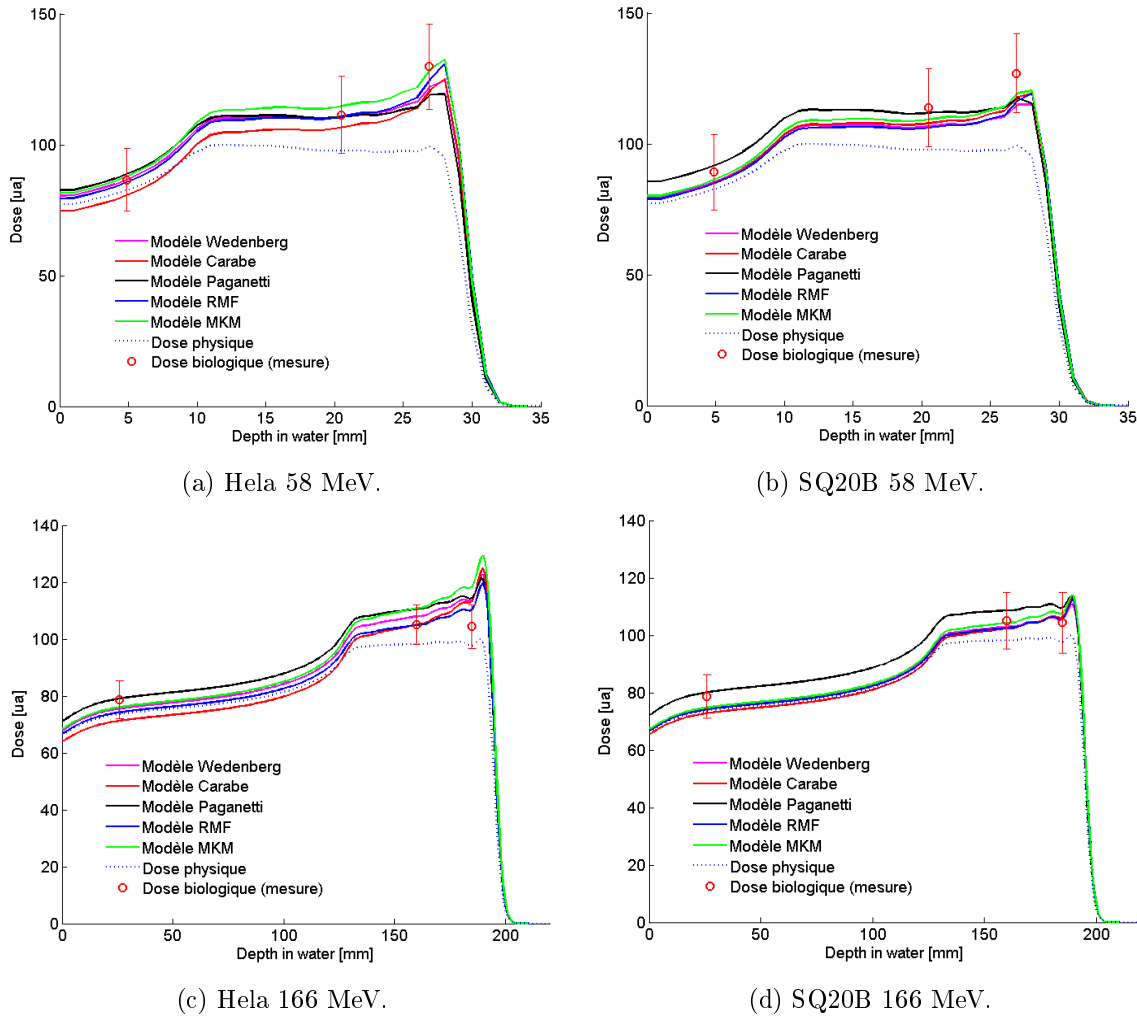


FIGURE 4.14 – Comparaison entre dose biologique calculée (traits pleins) et mesurée (cercles) pour un faisceau de protons de 58 MeV et de 166 MeV (à la dose $D_{37} = 2,7$ Gy pour les cellules HeLa et 8 Gy pour SQ20B), la dose physique normalisée à 100 % est représentée en pointillés pour un SOBP.

Enfin et pour illustrer les amplitudes de variation de l'EBR en fonction des différents paramètres d'irradiation, nous avons représenté dans la figure 4.15 une comparaison du calcul d'EBR en incluant les protons secondaires et deutérons dans la fonction de TEL (modèle de *Wedenberg* et cellules SQ20B). Nous voyons que l'impact de cette prise en compte plus précise du TEL total est toutefois relativement faible puisqu'elle a pour conséquence une augmentation d'EBR de 1 à 2 %, rapprochant ainsi modèles et mesures. Dans la figure 4.16 sont représentées les variations d'EBR lorsque la dose par fraction varie et pour les différents TEL correspondant aux positions 1, 2 et 3 des expérimentations précédentes : nous voyons que pour des tissus d' α_X/β_X faible les variations de dose par fraction modifient considérablement l'EBR, et que cette variation est plus importante quand le TEL est élevé.

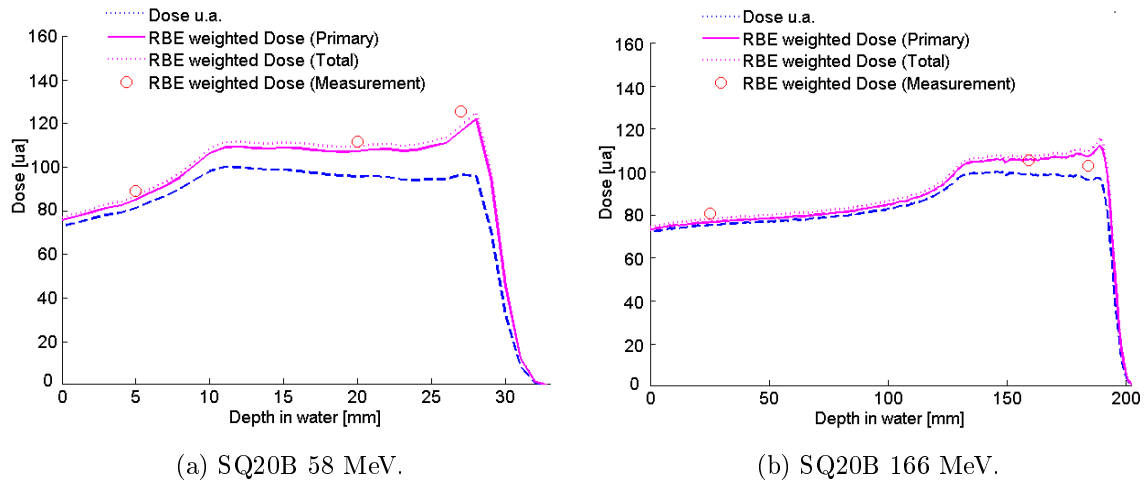


FIGURE 4.15 – Comparaison entre dose biologique calculée (traits pleins, modèle de *Wedenberg* avec et sans protons secondaires) et mesurée (cercles) pour un faisceau de protons de 58 MeV et de 166 MeV (D_{37} , cellules SQ20B), la dose physique normalisée à 100 % est représentée en pointillés bleus pour un SOBP.

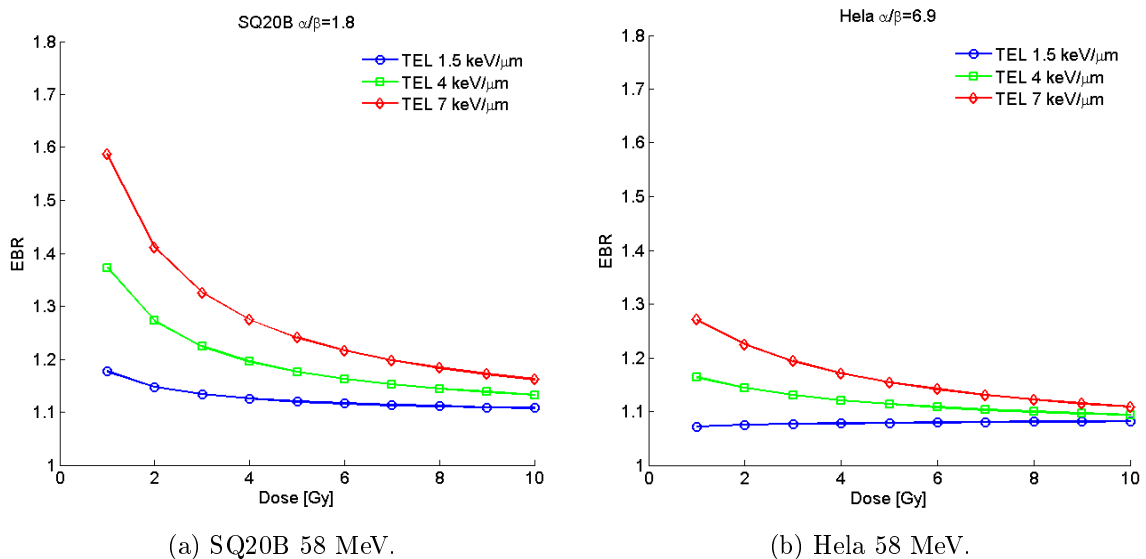


FIGURE 4.16 – Comparaison des doses biologiques calculées (modèle de *Paganetti*, cellules SQ20B et HeLa) pour un faisceau de protons de 58 MeV en fonction de la dose par fraction et pour les différentes valeurs de TEL_d correspondants aux positions 1,2 et 3.

4.3 Evaluation de l'EBR dans des conditions théoriques de haut débit

Nous souhaitons évaluer, en se basant sur les informations techniques obtenues au chapitre 3 sur les débits et modes de délivrance de la dose dans le temps, les potentielles modulations d'efficacité biologique relative si l'on suppose l'existence de l'effet W (figure 2.4). Le travail présenté dans les paragraphes suivants a consisté à réaliser des irradiations par faisceau d'électrons à haut débit de dose afin de caractériser les réponses cellulaires dans des conditions pulsées proches des traitements cliniques de protonthérapie avec PBS. En effet, nous avons vu que cette technique impliquait des irradiations de tissus sains et tumoraux avec des débits de dose de plusieurs dizaines de Gy/s et que selon la position considérée dans le volume, la dose délivrée était atteinte après quelques secondes et jusqu'à plusieurs minutes. De plus, la dose n'est pas délivrée de façon continue mais par impulsions séparées de quelques secondes. Pour aborder ce dernier point, notre étude a bénéficié d'un financement de l'Institut Curie *Curie-Cancer* obtenu en 2014 dans le cadre des appels à projets internes *Curie Translational* sous le nom du projet *Biorate* (ANR-11-CARN-008-01). La préparation des cellules, les différents comptages et manipulations biologiques ont été réalisés par la plateforme de radiothérapie expérimentale associée à ce projet (*RadeXp*, initiée en 2011 par le département de recherche translationnel de l'Institut Curie et dirigée par le Dr. Frédéric Pouzoulet). Les irradiations par faisceau d'électrons ont été réalisées avec le Dr. Vincent Favaudon au sein de l'unité Inserm U1021/CNRS UMR 3347 (*Recombinaison, réparation et cancer : de la molécule au patient*, dirigée par le Dr. Marie Dutreix). L'installation de la machine protons avec faisceau balayé n'étant pas encore finalisée, nous avons dès le début décidé d'utiliser pour ces mesures l'accélérateur linéaire expérimental de l'Institut Curie qui délivre des électrons de 3,5 MeV : de nombreux détails sur les caractéristiques techniques et dosimétriques de cet accélérateur dédié à la radiobiologie sont accessibles dans [Favaudon 2014].

4.3.1 Matériels et méthodes

4.3.1.1 Effet W

Mon premier objectif est de reproduire l'effet W sur de nouvelles lignées cellulaires (notamment SQ20B), dans la condition la plus favorable pour nous, c'est à dire lorsque l'effet est maximal : une première expérimentation a donc été réalisée afin de retrouver le temps entre les pulses minimisant la survie cellulaire comme illustré dans la figure 4.17. Le second objectif de l'étude est de simuler (d'abord pour une lignée cellulaire SQ20B, les lignées LoVo et de cellules saines étant en prévision) l'impact de l'irradiation pulsée lorsqu'on est proche des conditions d'irradiation de l'effet W et des traitements en PBS.

Les cellules SQ20B originaires du laboratoire U1061/UMR3347 ont été dé-mycoplasmées à l'aide du kit *Mynox Gold* de *Minerva biolabs*. Cette information, *a priori* absconse pour le physicien non habitué au langage des biologistes (que je suis), est notable car elle est peut être la cause d'une sélection d'un type particulier de cellules dans la lignée, pouvant avoir

des caractéristiques différentes par rapport à la lignée d'origine utilisée dans les premières expériences sur l'effet W . La viabilité des cellules a été évaluée par des tests de clonogénicité. L'ensemencement se fait à la concentration de 800 cellules dans des flasques de 25 cm². Au bout de deux à trois semaines, la croissance est stoppée : les boîtes sont rincées au PBS (*phosphate buffered saline*) pour enlever toute trace de milieu des cellules, les colonies fixées avec du méthanol (5 minutes), colorées au bleu de Coomassie R-250 (0,5 % R-250 + éthanol 30 % + acide acétique 10 %) pendant cinq minutes puis rincées à l'eau claire. Les colonies sont alors comptées : seules celles de plus de 50 cellules sont prises en compte. Les expériences ont été répétées deux fois dans les mêmes conditions. Une troisième expérience n'a pas pu être analysée en raison d'une panne de l'accélérateur puis de l'incubateur. Pour chaque niveau de dose ou intervalle de temps étudié, six flasques ont été irradiés par point de mesure afin de réduire les incertitudes et augmenter le nombre de flasques exploitables, puis les résultats moyennés. L'accélérateur linéaire d'électrons permet d'irradier cellules et petits animaux avec des impulsions inférieures à la microseconde, de durée paramétrable et de séparer les impulsions par des temps variables de la fraction de seconde à plusieurs minutes. La dose par pulse est réglable *via* le courant de la machine et la durée de l'impulsion : pour nos expériences, les durées d'impulsions choisies étaient typiquement de 1,05 à 1,65 μ s pour des doses de quelques Gy. La calibration dosimétrique du système est basée sur une méthode chimique et par spectrophotométrie optique de détection de la formation des radicaux bleus du méthyle viologène, méthode indépendante du débit de dose ([Das 2003]). Enfin, les irradiations avec photons servant de référence ont été réalisées avec un irradiateur de photons γ du ¹³⁷Cs à 662 keV (IBL-637, CIS Bio International).

4.3.1.2 Effet d'une irradiation pulsée

Nous souhaitons délivrer la dose en n fractions séparées de l'intervalle optimal déterminé dans les expériences précédentes, c'est à dire entre 6 et 9 s, la dose totale devant rester aussi constante que possible. La séquence de la distribution de dose dans le temps est illustrée figure 4.18b, les autres conditions d'irradiation restant les mêmes que pour l'expérience précédente. Les doses par impulsion sont définies pour être égales et multiples du nombre de fractions, ceci bien que l'effet W le plus important soit observé lorsque les deux premières doses sont légèrement dissymétriques. En effet, nous ne savons pas *a priori* quelle est l'influence de la répétition des pulses et choisissons le schéma le plus simple pour ce premier test.

4.3.2 Résultats préliminaires

4.3.2.1 Effet W

La séquence d'irradiation effectuée est illustrée figure 4.18a : nous avons fait varier l'intervalle de temps entre les fractions de 0, 3, 6, 9 à 12 secondes. Les résultats de survie clonogénique, réalisés en préparation de l'expérience W afin de caractériser les cellules avec les deux types de particules et débits utilisés sont présentés figure 4.19. La survie pour ces cellules à une dose de 7 Gy est approximativement de 25 % et il n'y a pas de différence signi-

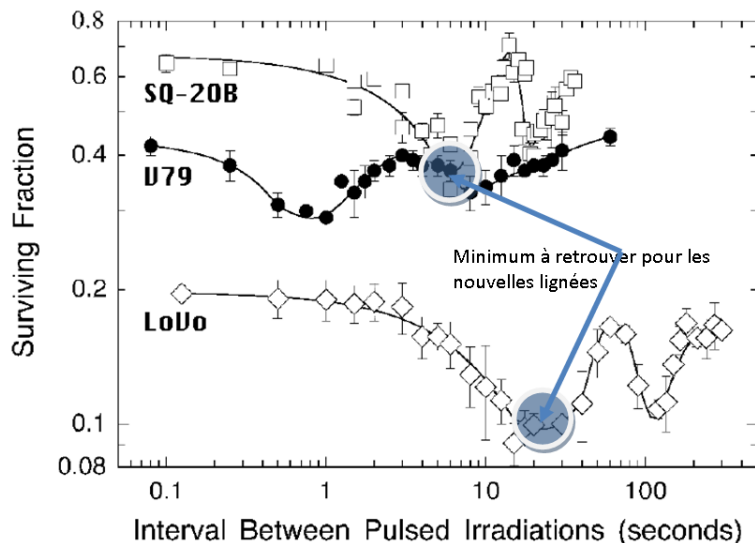


FIGURE 4.17 – Extrait de [Ponette 2000], la survie en fonction du temps de cellules soumises à 2 irradiations consécutives avec des faisceaux d'électrons de $3,5 \text{ MeV}$ à $12 \text{ Gy}\cdot\text{s}^{-1}$: les cercles bleus représentent les points d'inflexion de la courbe que nous essayons de retrouver pour déterminer notre condition expérimentale.

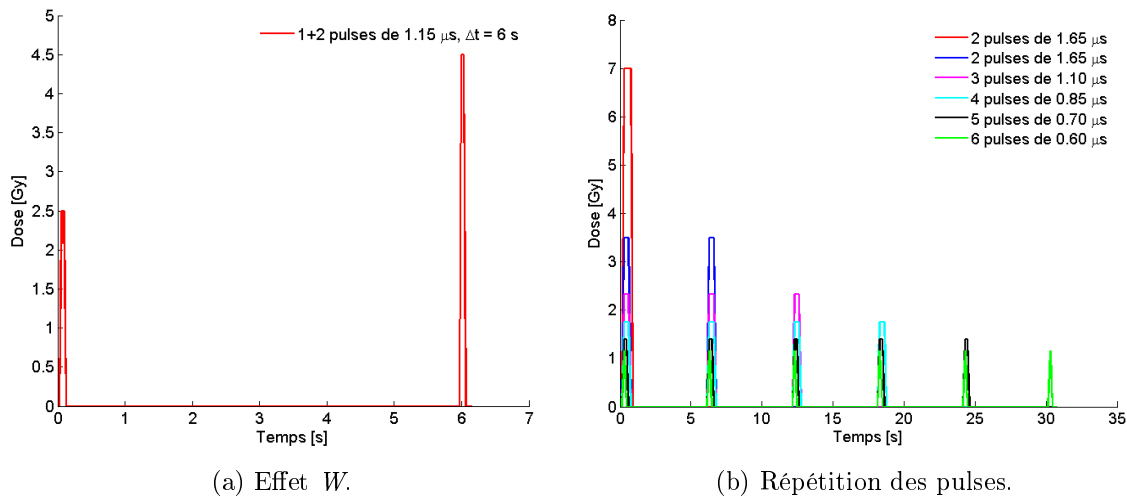


FIGURE 4.18 – Illustration des schémas de délivrance de la dose dans le temps par électrons à haut débit de dose.

ficative entre les différents débits de dose et types de particules. Les résultats de l'irradiation électrons pulsée sont présentés figure 4.20a. Nous voyons notamment, deux expériences répétées étant représentées, que la survie moyenne est différente et variable lorsque les temps entre les impulsions augmentent. Nous décelons un léger effet W sur la première série (pulses de $1,05 \mu\text{s}$), avec un minimum autour de 6 secondes et une décroissance de la survie de 10 %

pour une survie moyenne de 30 %. Nous ne retrouvons pas d'effet significatif sur la deuxième expérience dont l'amplitude de variation en fonction du temps est de 15 % mais sans remontée de la survie pour les temps les plus longs. Les incertitudes sont toutefois importantes et l'amplitude de l'effet bien moins importante que lors des expériences publiées par [Fernet 2000] et [Ponette 2000].

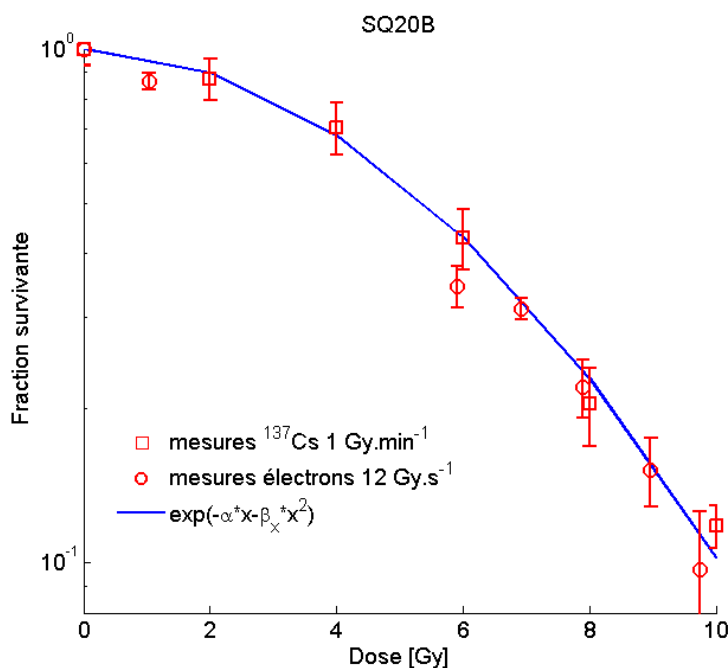


FIGURE 4.19 – Survie clonogénique des cellules SQ20B aux photons et électrons.

4.3.2.2 Irradiation pulsée

Pour cette expérience, nous avons délivré 7 Gy par 1 à 6 fractions séparées d'un intervalle de 6 secondes. La durée des fractions a été adaptée grâce au paramètre de largeur temporelle d'impulsion propre à la machine 3, 3, 2 × 1, 65, 3 × 1, 10, 4 × 0, 85, 5 × 0, 7 et 6 × 0, 6 μs , lequel permet d'assurer une dose finale constante et des niveaux de doses égaux par pulse. Les résultats sont illustrés figure 4.20b. Nous remarquons une décroissance de la survie de 10 % linéaire lorsque le nombre de fractions augmente. Les incertitudes étant également relativement importantes, il est toutefois difficile de conclure à un effet purement lié au fractionnement.

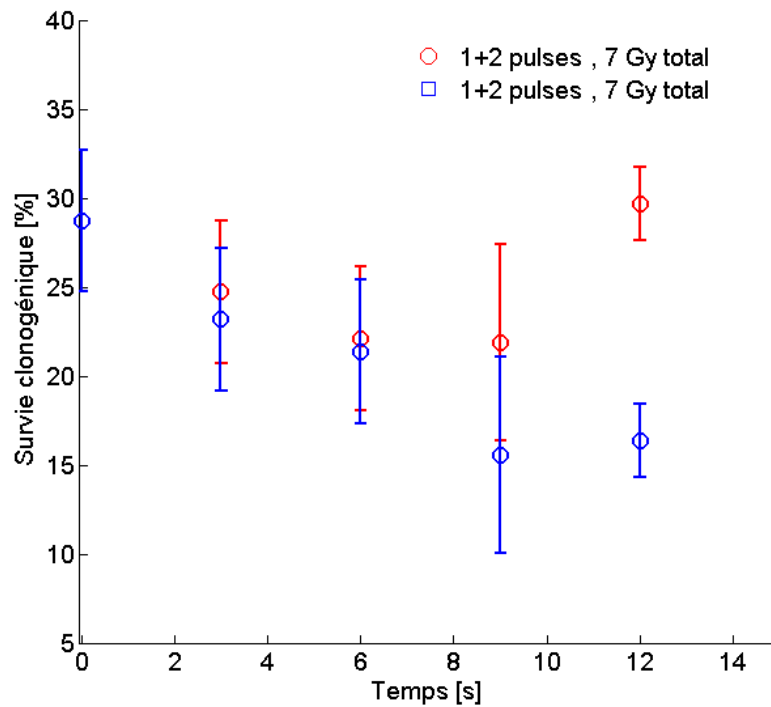
4.3.3 Conclusions sur la caractérisation des effets haut débit pulsés

Ces expériences devaient confirmer l'existence d'un effet W sur des cellules SQ20B ainsi qu'étudier les conséquences d'une répétition d'impulsions à haut débit de dose séparées de quelques secondes : les résultats obtenus ne permettent pas d'affirmer que ces effets éventuels

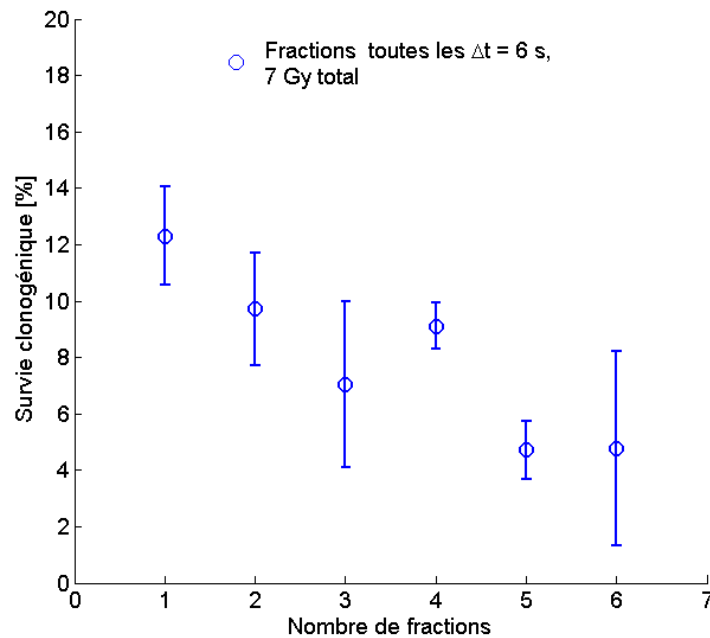
sont négligeables puisque des tendances semblent apparaître, ni de quantifier leur importance relative. Les caractéristiques des cellules étudiées semblent être différentes de celles attendues pour l'effet W et les incertitudes de mesures (mauvaise reproductibilité de la survie, de la dosimétrie) dépassent l'amplitude du phénomène que nous souhaitons étudier. Ce travail préliminaire, qui a toutefois permis de mettre en place un protocole d'expérimentation est donc à recommencer avec de nouvelles lignées cellulaires, peut-être en remplaçant les mesures de survie clonogénique par des mesures de viabilité plus simples, puis en cas de résultats probants, une transposition *in vivo* sera indispensable car les effets obtenus *in vitro* ne se reproduisent pas toujours dans des conditions plus réalistes.

4.4 Conclusions du chapitre

Dans ce chapitre, trois études ont été menées afin de caractériser les effets biologiques des faisceaux de protons cliniques. La première étude, basée sur l'exploitation rétrospective des données de patients disponibles dans notre centre, a montré qu'il était possible de manipuler des distributions de dose hétérogènes et d'utiliser un critère simplifié, l'EUD, dans les modèles de prédiction des probabilités de complication. Les incertitudes de ce type d'études se sont montrées importantes et directement dépendantes de la valeur d'EBR utilisée pour convertir la dose physique en dose biologique, grandeur équivoque dont l'évaluation est encore le sujet de nombreuses recherches. Notre deuxième étude nous a permis de mettre en application les principaux modèles d'EBR disponibles, et de quantifier l'impact des particules secondaires et notamment des protons sur ces modèles. La dernière étude, expérimentale, a été réalisée pour la première fois dans la perspective d'étudier des traitements avec modulation d'intensité pour lesquels les tissus sont irradiés par des impulsions répétées.



(a) Survie clonogénique des cellules SQ20B en fonction du temps entre deux pulses.



(b) Survie clonogénique des cellules SQ20B en fonction du nombre de fractions, pour un temps de 6 secondes entre impulsions.

FIGURE 4.20 – Survie des cellules SQ20B en fonction du temps entre deux pulses et du nombre de fractions (électrons de 3,5 MeV).

Applications cliniques et incertitudes de la planification

Dans ce dernier chapitre, nous présentons les résultats de la validation du TPS sur des cas cliniques. Après description des différents paramètres ajustables lors de l'optimisation des plans, les incertitudes liées à la conversion des images tomodynamométriques sont discutées, et une méthode pour réduire ces incertitudes en présence d'artefacts métalliques est développée. Des comparaisons entre calculs et simulations Monte Carlo sont ensuite effectuées, pour plusieurs cas cliniques de complexité variable.

5.1 Choix des paramètres d'optimisation

Les modèles de calcul permettent de déterminer la dose en prenant en compte l'évolution des mini-faisceaux latéralement et en profondeur après traversée des hétérogénéités. Pour chaque angle de faisceau incident, un jeu de positions théoriques des mini-faisceaux est déterminé au préalable de telle sorte que ceux-ci couvrent la totalité du volume cible. Les positions des pics sont matérialisées par leurs maximums de dose, et un traitement des positions distales est nécessaire afin de minimiser le nombre de couches de même énergie à délivrer : les profondeurs équivalentes-eau de la cible sont calculées lors de l'algorithme d'initialisation du calcul, puis arrondies tous les 2,5 mm afin de limiter le nombre d'énergies finales que la machine devra délivrer tout en maintenant une conformation distale correcte. En effet, la largeur de chaque pic de Bragg, dépendant de sa dispersion en énergie, est variable avec la profondeur : afin d'assurer l'homogénéité de la dose en profondeur, la question se pose de réduire l'espacement entre les pics au fur et à mesure que ceux-ci se rétrécissent. Cette méthode augmente cependant considérablement le nombre de pics de Bragg à délivrer, ainsi que les temps d'optimisation et de calcul. Différents choix d'espacement des pics ont été étudiés par [Dowdell 2011], lequel en a conclu qu'un espacement spatial constant entre les pics de Bragg conduisait à un bon compromis entre l'homogénéité de la dose et le minimum de couches iso-énergies différentes.

Le calcul de la disposition des spots optimale nécessite de connaître leurs positions (X,Y), directions, et énergie maximales (ou parcours à 90 %). L'ICRU 78 ([ICRU 2007]) préconise que les distances entre mini-faisceaux (supposés de forme gaussienne) soient inférieures à 80 % de la largeur à mi-hauteur. Dans l'algorithme mis en place dans le TPS, un espacement constant entre les pics de Bragg et les mini-faisceaux a été choisi pour l'énergie maximale, égal à $\Delta_{x,z} = 0,8 \times 2,355\sigma$ (le coefficient 0,8 étant modifiable par l'utilisateur), ce qui correspond à la largeur minimale des mini-faisceaux obtenus lors de l'irradiation (celle du parcours

maximal, à l'isocentre dans l'air). La largeur du faisceau d'énergie la plus faible (donc en entrée de patient) est également calculée, et au fur et à mesure que la profondeur des faisceaux diminue, l'espacement latéral est dilaté linéairement entre les deux valeurs extrêmes correspondant aux espacements en entrée et en profondeur. Un filtrage est finalement appliqué afin de supprimer les faisceaux éventuellement éloignés du volume-cible. Ceci permet de minimiser le nombre de mini-faisceaux quand leur taille augmente. En effet, lorsque ceux-ci sont trop rapprochés, l'algorithme d'optimisation va diminuer leurs poids relatifs pour une même dose : il est donc utile d'optimiser leurs espacements compte-tenu des contraintes sur les UM minimales que peut délivrer notre machine.

La réalisation d'une distribution de dose homogène est généralement obtenue en sommant des pics de Bragg d'énergie et de pondérations décroissantes jusqu'à l'obtention d'un rendement en profondeur plat de largeur égale à l'épaisseur de la tumeur. L'algorithme d'optimisation inverse permet d'obtenir les contributions relatives des pics à l'isocentre. Toutefois, de nombreuses solutions permettent d'aboutir à un résultat équivalent en termes de répartition et d'homogénéité de la dose (on parle de dégénérescence des solutions et l'on privilégie en général celles qui minimisent le nombre ou la pondération finale des faisceaux), et sont fonction de la position relative et de l'espacement latéral et distal des mini-faisceaux, ainsi que de la valeur choisie pour l'initialisation des poids des faisceaux au début du calcul. D'après [Albertini 2010], la condition initiale permettant d'obtenir une dose intégrale la plus faible dans le cas des faisceaux SFUD et la moins sensible aux incertitudes de parcours est celle qui correspond à des SOBP homogènes (figure 5.1b) : il est possible de précalculer cette condition initiale en utilisant l'équation 5.1 (i étant l'indice de chaque mini-faisceau et Δz étant l'espacement longitudinal entre les pics), comme le démontre [Bortfeld 1996].

$$[w_i]^0 = \frac{((2i + 1) \times \frac{\Delta z}{2})^{(1-1/p)} - ((2i - 1) \times \frac{\Delta z}{2})^{(1-1/p)}}{(\frac{\Delta z}{2})^{(1-1/p)}} \quad (5.1)$$

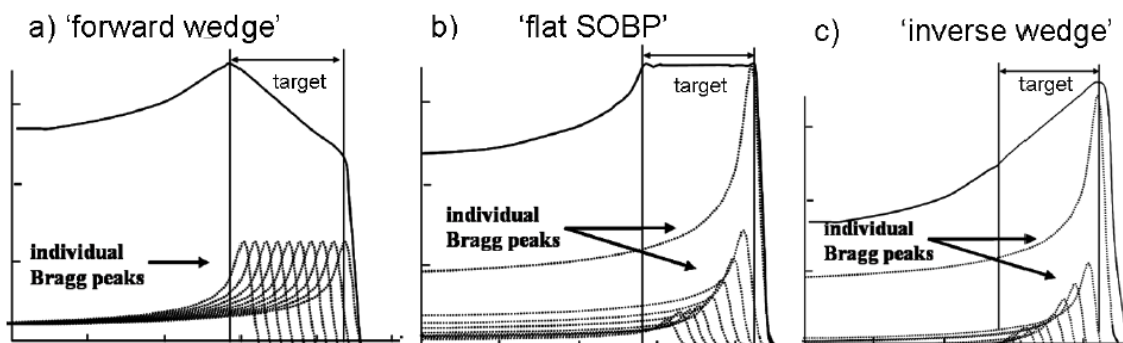
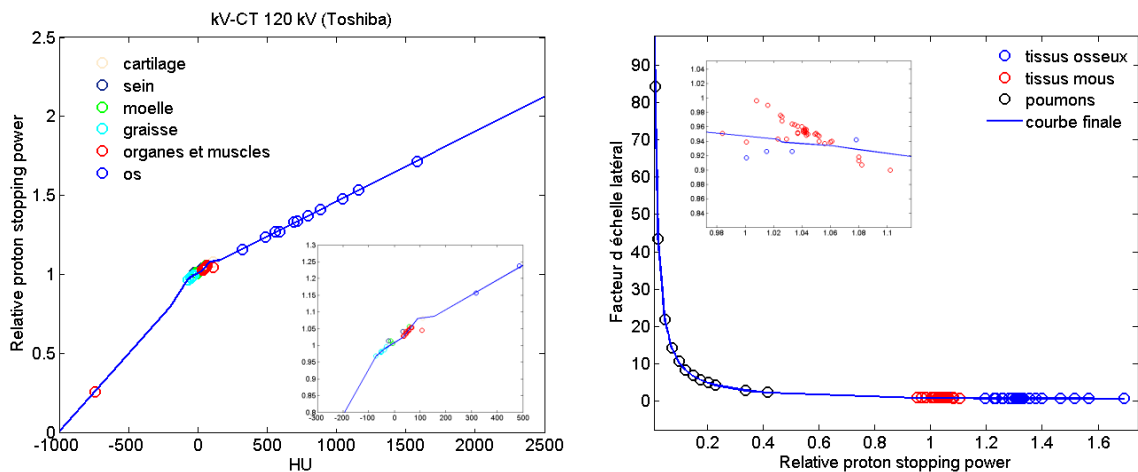


FIGURE 5.1 – Exemples de SOBP pré-calculés avant optimisation inverse pour différentes valeurs initiales des poids des mini-faisceaux, tiré de [Albertini 2010].

5.2 La calibration des scanners

5.2.1 Méthodes et applications

Afin de tester les modèles de calcul présentés dans les chapitres précédents en milieu hétérogène, nous devons appliquer la procédure de conversion des nombres Hounsfield en SPR et facteur latéral (pour alimenter le TPS) ou densités massiques et compositions atomiques (pour alimenter les simulations Monte Carlo). Nous utilisons donc les méthodes stoechiométriques décrites au paragraphe 1.2.1.1 et dans [Szymanowski 2003], ainsi que dans [Grevillot 2012] et [Gate7.1 2015]. Afin de déterminer les constantes K_{ph} , K_{coh} et K_{KN} de l'équation 1.1, nous avons relevé les nombres HU de 8 échantillons équivalents tissus de composition atomique connue, pour chacun des protocoles scanner utilisés pour nos patients, puis déterminé les différentes courbes de conversion SPR en fonction de HU ou F_W en fonction de SPR (celles-ci sont présentées figure 5.2 pour un des protocoles d'imagerie, utilisant un tomodynamomètre Toshiba Aquilion 16). Le paramètre de résolution en densité dans GATE a été fixé à $0,01 \text{ g/cm}^3$ pour les simulations basées sur des images CT.



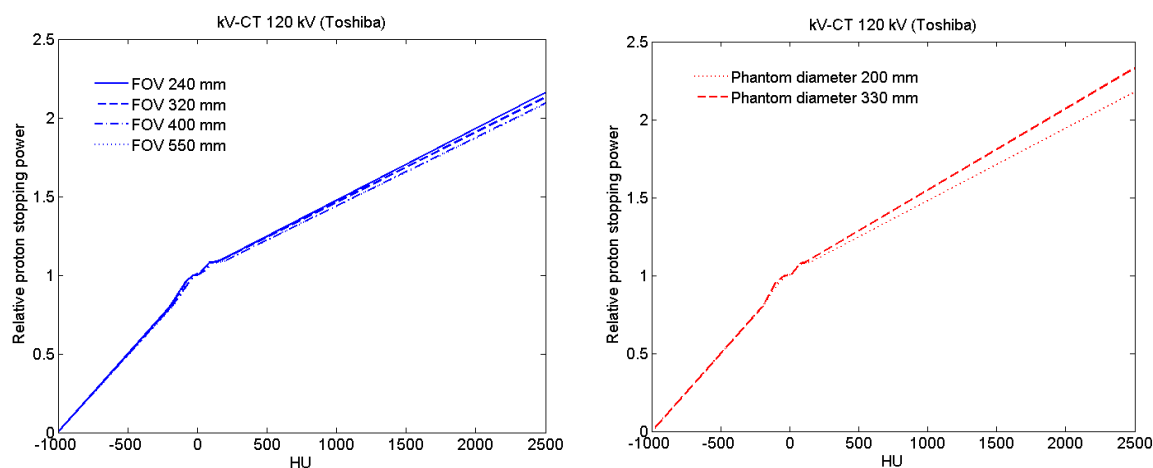
(a) SPR en fonction des HU pour le protocole protons du tomodynamomètre Aquilion 16 de Toshiba.

(b) F_w en fonction des HU pour le protocole protons du tomodynamomètre Aquilion 16 de Toshiba.

FIGURE 5.2 – Variation du rapport des pouvoirs d'arrêt proton en fonction des nombres Hounsfield, pour l'imagerie CT utilisée dans ce travail (120 kV, filtre FC13, diamètre de reconstruction 400 mm, coupes de 2 mm, tomodynamomètre Aquilion 16 de Toshiba). Les différents segments correspondent aux types de tissus biologiques groupés par catégories.

Pour les conditions cliniques sélectionnées, nous avons choisi une épaisseur de coupe de 2 mm constante et re-déterminé les courbes d'étalonnage du scanner en faisant varier certains paramètres d'acquisition. Les résultats sont semblables à ceux publiés par [Schaffner 1998] : les courbes varient en fonction de la taille du volume imagé (nos fantômes varient entre 5 et 33 cm de diamètre), et en fonction du diamètre de reconstruction du champ de vue. Ces effets sont plus importants pour les tissus osseux (la pente de la courbe augmente avec le diamètre du fantôme, conséquence du durcissement du spectre du faisceau d'imagerie, et diminue avec

le diamètre du champ de vue). Une variation de 4 % du pouvoir d'arrêt relatif pour l'os cortical (pour des UH de 1400) est observée entre des fantômes de 5 et 33 cm, et de 2 % pour des champs de vue entre 240 et 400 mm. Cette dernière variation est probablement dépendante du constructeur de scanner et des variations de filtrations du faisceau RX appliquées. Les différences restent très faibles pour des UH inférieures à 100. Ces résultats sont présentés figure 5.3.



(a) SPR en fonction des UH pour différents champs de reconstruction au Toshiba.

(b) SPR en fonction des UH pour différents diamètres de fantôme au Toshiba.

FIGURE 5.3 – Variation du rapport des pouvoirs d'arrêt proton en fonction des nombres Hounsfield, en comparant plusieurs diamètres de reconstruction et diamètres de fantôme d'étalonnage (120 kV, filtre FC13, coupes de 2 mm).

5.2.2 Incertitudes de l'imagerie

Dans certains cas cliniques étudiés, nous remarquons que les nombres Hounsfield dépassent les valeurs courantes obtenues pour les tissus humains et dans les courbes définies précédemment : en effet, des implants métalliques au niveau des cervicales sont souvent présents chez les patients nécessitant un traitement de protonthérapie pour des tumeurs de la base du crâne ou osseuses. Des artefacts d'imagerie sont alors produits par ces implants, entraînant une saturation des UH, des difficultés dans la segmentation des structures anatomiques d'intérêt, et des imprécisions sur la planification du traitement et sur le calcul du parcours des protons dans les zones de l'image concernées. Ces lésions, généralement proches des organes à risque et d'accès difficile constituent pourtant une cible préférentielle pour les traitements avec modulation d'intensité comme l'IMPT. La figure 5.4 illustre ces derniers points : on peut voir la différence de qualité entre l'image kV et l'image MV, dans laquelle les contours de l'implant métallique sont plus nets. De plus, l'attribution d'une composition atomique précise dans des zones où les UH divergent est problématique lors de l'utilisation des images CT dans les simulations Monte Carlo. La mise en place d'une méthodologie afin de minimiser les incertitudes pour ce type de localisations est donc nécessaire.

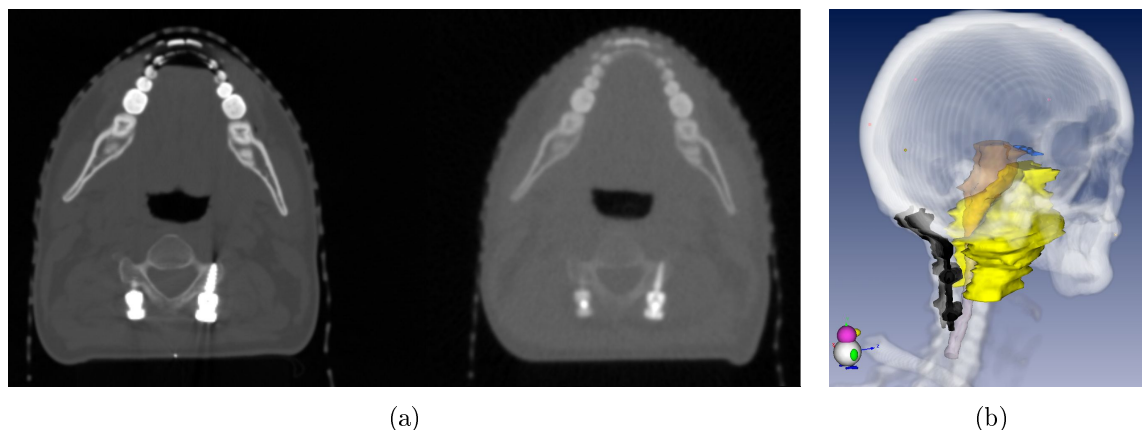


FIGURE 5.4 – (a) Images CT en présence de vis métalliques en titane (à gauche kV-CT, à droite MV-CT), (b) Vue 3D d'un patient avec système de stabilisation métallique (en noir). Le volume cible (CTV) est représenté en jaune et le tronc cérébral en orange (Isogray 4.2.1).

5.2.2.1 Méthode de correction des artefacts

L'imagerie à haute énergie (MV-CT), déjà utilisée pour le re-calcul quotidien des plans de traitement en tomothérapie, permet d'obtenir la différenciation des densités massiques des tissus, un contraste important et une minimisation des artefacts dus à la présence des matériaux de numéro atomique élevé ([Langen 2005]). Nous avons donc utilisé ce système d'imagerie pour réduire les artefacts métalliques, en complément d'une acquisition kV-CT avec la méthodologie suivante :

- deux méthodes de conversion des nombres UH en SPR ont été testées pour les différents jeux d'imagerie.
- la précision de l'imagerie MV-CT a été vérifiée sur des séries d'images et des implants métalliques.
- l'imagerie kV-CT a été utilisée pour déliméner et déterminer les rapports de pouvoirs d'arrêt d'un plan de traitement.
- l'imagerie MV-CT a été utilisée pour déliméner, déterminer et corriger les rapports de pouvoirs d'arrêt dans les zones artefactées.

En effet, dans le système de tomothérapie installé à l'Institut Curie (modèle Hi*Art II, Tomotherapy Incorporated), les images sont acquises avec une tension de 3,5 MV et une énergie moyenne de 0,75 MeV : à cette énergie, l'interaction prédominante, proportionnelle à la densité électronique du matériau traversé, est la diffusion Compton et compte pour 96 % des interactions, alors que la création de paires compte pour 4 %. Les images tomographiques acquises avec des scanners classiques le sont avec une tension autour de 100 kV et une énergie moyenne de 60 keV : la diffusion Compton compte alors pour 98 % des interactions et l'effet photoélectrique, qui dépend du numéro atomique effectif du tissu considéré, pour 2 %. La formule de Jackson et Hawkes (équation 1.1), que nous utilisons pour la conversion des nombres Hounsfield en SPR, est en limite de validité aux énergies considérées en tomothérapie : en

effet la paramétrisation de Rutherford pour le coefficient d'atténuation des rayons X y est précise entre 10 keV et 1,022 MeV mais ne tient pas compte des sections efficaces d'interaction pour la production de paires électron-positron, laquelle ne devient plus négligeable à haute énergie. Pour pouvoir travailler avec des images MV-CT, nous avons donc utilisé une nouvelle méthode de paramétrisation de l'atténuation des rayons X décrite par [Midgley 2004] : celui-ci propose de calculer le coefficient d'atténuation total μ d'un matériau de composition élémentaire connue, à partir d'une formule valable de 6 keV à 125 MeV pour les principaux éléments biologiques ($1 \leq Z \leq 20$) et dont les coefficients ne dépendent que de l'énergie.

Nous avons alors développé un algorithme pour introduire cette modélisation dans la méthode stoechiométrique de calibration des scanners en prenant en compte le spectre en énergie de l'imageur utilisé, puis testé notre méthode dans le cas d'implants en aluminium ou en titane sur des fantômes anthropomorphiques et des cas cliniques. Les procédures d'acquisitions des images et les méthodes utilisées pour comparer les deux calibrations stoechiométriques sont décrites en annexe B.

5.2.2.2 Résultats

Les tests effectués montrent qu'il est possible de déterminer assez précisément le rapport des pouvoirs d'arrêt des protons pour les métaux testés (à 5 % près), et donc améliorer la prédiction du parcours des particules grâce aux images haute énergie, ce qui est difficile avec des images kV en présence d'artefacts ou d'une saturation des nombres Hounsfield. La comparaison entre le rapport de pouvoir d'arrêt mesuré et calculé à partir des images est illustrée figure 5.5 pour quelques échantillons métalliques, décrits dans le tableau 5.1. Toutefois, les scanners récents proposent aujourd'hui de nouvelles solutions pour minimiser l'impact des artefacts d'imagerie, et l'échantillonnage des images MV proposé pour la tomothérapie (notamment l'épaisseur des coupes minimale qui est de 3 mm) n'est pas suffisante pour remplacer complètement l'imagerie traditionnelle. Pour les cas cliniques testés avec faisceaux diffusés et donc une homogénéité de la dose par faisceau, des différences de parcours entre -3 et 2,5 mm ont été détectées, lesquelles ne sont *a priori* pas significatives cliniquement puisqu'en pratique aucun organe à risque critique n'est situé derrière le pic de Bragg. Il serait nécessaire de réitérer cette étude avec des mini-faisceaux balayés et la technique de modulation d'intensité, bientôt accessible dans notre TPS, afin de voir si cette technique qui implique une hétérogénéité de la dose plus importante est plus sensible à ce type d'incertitudes.

Matériau	Densité (g.cm ⁻³)	SPR (protons 200 MeV)	Composition atomique relative		
			Al	Ti	V
Aluminium	2,67	2,2	1		
Alliage Ta6V	4,42	2,5	0,06	0,898	0,04
Titane	4,51	3,25		0,998	

TABLE 5.1 – Composition, densité et rapports des pouvoirs d'arrêt des protons mesurés pour quelques matériaux métalliques utilisés dans les implants médicaux.

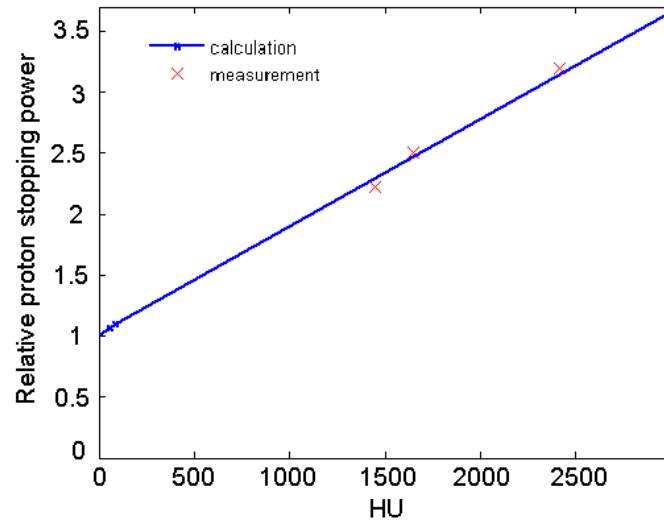


FIGURE 5.5 – Comparaison entre les mesures et le calcul du pouvoir d'arrêt relatif, à partir d'images MV-CT (3,5 MV, diamètre du fantôme de 400 mm, coupes de 2 mm, tomodesintomètre Hi*Art II de Tomotherapy Incorporated). Le trait plein correspond à la calibration avec la méthode de *Midgley* (courbe bleue) et les croix correspondent au SPR mesuré avec des protons de 200 MeV pour différents échantillons métalliques (aluminium, vis en titane et titanium pur).

5.3 Cas cliniques

Afin de valider le TPS dans des conditions réalistes d'utilisation, nous choisissons trois cas cliniques représentatifs des localisations actuelles ou potentielles de la protonthérapie, et effectuons une comparaison entre le calcul du TPS et les simulations Monte Carlo. Pour des raisons pratiques, les balistiques choisies sont constituées d'un seul angle de faisceau postérieur ou antérieur : en effet, la superposition de plusieurs faisceaux n'est pas encore aisée avec l'outil de simulation MC que nous utilisons, notamment à cause de la présence du *range shifter* qui vient se superposer à l'image discrétisée en voxels ; de plus une comparaison faisceau par faisceau est préférable pour illustrer les différences potentielles entre les modèles de calcul. Le premier cas consiste en l'irradiation d'une fosse postérieure de médulloblastome (seconde tumeur solide la plus fréquente chez l'enfant). Le second cas correspond à une tumeur osseuse de type chordome du sacrum, et le dernier cas est une lésion du médiastin dans un cas de lymphome de Hodgkin. Ces trois localisations se complètent en termes d'hétérogénéités traversées et de dimensions, avec notamment un cas plutôt homogène et intracrânien (le médulloblastome), un cas plus hétérogène et osseux (bas du rachis sur le sacrum) et un présentant de fortes hétérogénéités d'air (le médiastin à proximité des poumons).

5.3.1 Méthodes de comparaison

Afin de comparer les distributions de dose entre elles dans le TPS, j'ai développé les scripts permettant de recalculer la matrice de dose MC sur la matrice TPS, de l'exporter au format dicom et de calculer le γ index ([Low 1998]) dans les plans sagittaux 2D répartis dans le volume-cible. Le γ index est défini selon les critères suivants : la tolérance spatiale d_{max} est de 2 mm, la tolérance dosimétrique D_{max} est de 2 %. Les isodoses sont normalisées à 100 % et la dose par séance prescrite de 2 Gy afin d'assurer un nombre d'UM semblable à celui obtenu en routine. Enfin, nous comparons les histogrammes dose-volume obtenus par les deux méthodes de calcul pour les principaux organes à risque et volumes cibles irradiés dans ces localisations.

Les calculs ont été réalisés avec une grille de $2 \times 2 \times 2$ mm³ pour les deux modèles, les HDV calculés dans le TPS avec la méthode d'échantillonnage aléatoire disponible. La dose MC a été convertie en dose dans l'eau comme décrit dans [Grevillot 2012] et à partir de 100×10^6 particules, les calculs étant parallélisés sur 20 coeurs. L'optimisation SFUD a été obtenue en choisissant un espacement automatique entre mini-faisceaux égal à 80 % des largeurs à mi-hauteur dans toutes les directions, ce qui en pratique donne un espacement moyen de 2,5 à 3,5 mm. Une contrainte d'un seuil à 0,02 pour les unités moniteurs minimum a été appliquée. Comme on le voit sur les histogrammes dose-volume (dans les résultats suivants et figure 5.12), l'optimisation peut être considérée comme satisfaisant la prescription avec une homogénéité de dose théorique dans le PTV de ± 5 %. Enfin, selon le protocole d'acquisition scanner utilisé et comme l'information est présente dans les données dicom des plans ou images, le choix de la courbe scanner adéquate a été automatisé dans le TPS comme dans les simulations.

5.3.2 Résultats pour les différentes localisations

Les figures 5.6 à 5.11 illustrent les comparaisons effectuées pour les trois cas cliniques. L'observation des superpositions d'isodoses montre que la pénombre latérale, définie par la distance entre 80 % et 20 % de la dose, coïncide parfaitement entre TPS et simulation MC pour les différents cas et pour toutes les coupes. Ceci confirme l'adéquation entre les deux systèmes sur la modélisation de la dimension des mini-faisceaux dans l'air et dans les tissus hétérogènes. En dehors des bords de champ et en présence d'hétérogénéités, nous voyons également que le TPS reproduit globalement bien les variations d'isodoses du calcul MC, mais qu'un effet de lissage apparaît lorsque les gradients de dose sont importants : ceci peut être attribué à la largeur de grille de 2 mm pour la décomposition des faisceaux et pour le lancer de rayons, insuffisante lorsque les hétérogénéités sont de petites dimensions. Un bon accord sur le parcours calculé par les deux systèmes, représenté par la position de l'isodose 95 % est également obtenu avec des écarts inférieurs à 2 mm. En effet, l'énergie dans les simulations est corrigée pour s'ajuster au parcours délivré par la machine, et les courbes de conversion des images sont obtenues par une méthode équivalente entre TPS et MC, ce qui explique cette bonne correspondance théorique (le parcours réel dans le patient serait toutefois bien plus compliqué à estimer).

Les calculs de γ index donnent des valeurs inférieures à 1, ce qui correspond au critère de validation, à peu près partout pour le cas intracrânien que l'on peut considérer comme présentant le moins d'hétérogénéités. Notons que le calcul de dose est limité aux contours externes du patient dans le TPS alors qu'il est effectué partout dans la simulation MC, ce qui se traduit par un γ index élevé en dehors du contour patient et à son entrée. La dose évaluée par le TPS y est nulle alors que celle du code MC est calculée dans l'air, créant de gros écarts entre les deux et une augmentation de l'index de comparaison. Le critère est encore respecté pour le cas de sacrum, mais on voit que l'index augmente légèrement dans la partie distale du volume-cible, en présence des fortes hétérogénéités de l'intestin grêle. Pour le dernier cas médiastinal en présence d'air, on remarque que l'index est globalement bon au sein du volume-cible mais se détériore en bordure de champ dans les poumons et à l'arrière dans la trachée. Contrairement aux deux cas précédents, l'isodose 2 % est plus large dans les poumons et moins bien prédite par le TPS : les approximations sur le transport des particules secondaires ainsi que une distance de coupure de 4 cm appliquée dans les modèles analytiques peuvent expliquer ces écarts, qui restent cependant peu significatifs sur le plan clinique.

5.3.3 Discussion

Dans les trois cas présentés précédemment, l'accord entre le calcul analytique du TPS et les simulations MC s'avère très satisfaisant avec des écarts inférieurs à 2 % et 2 mm dans des géométries diverses. Les principales différences résident dans une moins bonne prise en compte des hétérogénéités fines par l'algorithme du *pencil beam*, liée à la décomposition en sous-faisceaux, incertitude connue de ce type de modèles ([Schaffner 2008], [Yamashita 2012]). L'impact de cette différence est d'autant plus important que l'organe ou volume concerné est petit et soumis à de forts gradients de dose. La parallélisation de l'algorithme sur carte gra-

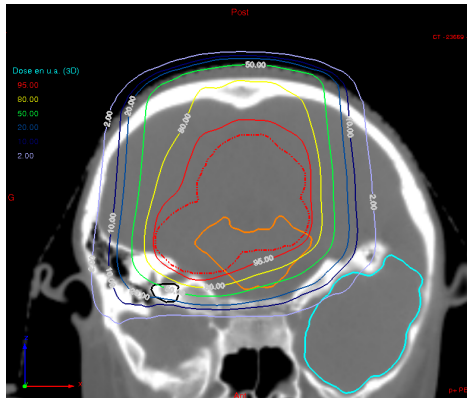
phique, une modification millimétrique de la grille de décomposition et de l'échantillonnage des images ainsi qu'une augmentation des capacités mémoire pour le stockage des grandeurs pré-calculées pourraient éventuellement améliorer ces incertitudes.

Les histogrammes dose-volumes présentés figure 5.12 permettent une quantification complémentaire des écarts entre les modèles : la différence de prise en compte des hétérogénéités se voit par exemple en comparant l'homogénéité de la dose dans les volumes cibles (CTV et PTV). Le volume de PTV recevant 95 % de la dose, identique entre TPS et MC pour le cas intracrânien, est surestimé de 4,5 % par le TPS dans le cas médiastinal. Une seconde source de divergence apparaît pour le cas intracrânien : on voit que les doses maximale et moyenne reçues par la cochlée gauche sont sous-estimées par le TPS d'à peu près 5 %. En effet, comme la cochlée est un organe de faible dimension, qu'elle est située dans le gradient de dose distal de la distribution de dose comme illustré sur les coupes transverses 5.6a et 5.6b, de faibles variations sur le parcours des protons et sur la prise en compte des hétérogénéités sont des sources d'incertitude non négligeables sur la dose reçue par l'organe. Dans notre étude dosimétrique, nous avons supposé que tout positionnement du patient était parfait ce qui est également discutable en pratique : comme montré par [Yan 2013], la combinaison des incertitudes sur les modèles de calcul et sur le placement des volumes mène rapidement à des variations de 5 à 10 % sur les probabilités de complication estimées. Ces incertitudes qui s'appliquent aux faisceaux balayés sont très certainement présentes dans le cas des faisceaux diffusés et s'ajoutent donc aux incertitudes sur la détermination des relations dose-complications à long terme pour ce type d'organe à risque, telle qu'effectuée au paragraphe 4.1.

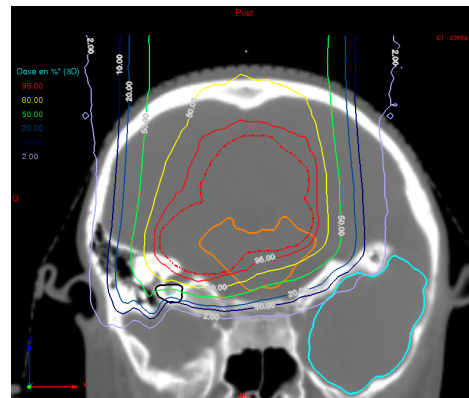
5.4 Conclusions du chapitre

Nous avons présenté dans ce chapitre une utilisation du TPS sur des cas cliniques, en mettant l'accent sur certaines limites propres au calcul analytique et à l'utilisation de l'imagerie tomodensitométrique. La comparaison entre simulations Monte Carlo et modèle de superposition de mini-faisceaux a montré un très bon accord sur la modélisation des pénombres latérales et la couverture des volumes cibles. Les hétérogénéités fines ont fait apparaître quelques différences visibles sur les isodoses et sur le parcours des protons, se reflétant sur les doses maximales dans certains organes à risque. Pour minimiser cette incertitude en pratique, il est d'usage de recalculer les plans de traitement en simulant une extension du parcours de quelques pourcents, afin de visualiser l'impact éventuel sur les doses aux différents organes. Cette modalité est d'ailleurs parfois intégrée automatiquement dans l'optimisation inverse lors de la planification au prix d'un compromis robustesse/conformation de la dose défini par l'utilisateur. La qualité des images scanner, pouvant être dégradée en présence de matériaux de hautes densités, diminue encore notre connaissance du parcours théorique, et l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie basées sur des acquisitions à double énergie (MV et kV dans le cas de notre étude, mais aujourd'hui de plus en plus intégrée dans les protocoles des scanners de radiothérapie) est en passe de réduire ces incertitudes. La visualisation *in vivo* du parcours réel des particules marquera certainement une étape importante dans la

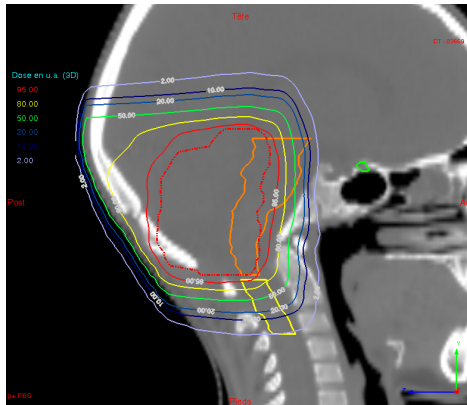
maitrise de cette incertitude. Enfin, la validation du logiciel entamée dans ce chapitre sera complétée lorsque de multiples plans de traitements, couvrant une large gamme d'énergies et de conditions de faisceaux, auront été contrôlés par des mesures dans des fantômes d'eau ou représentatifs des traitements.



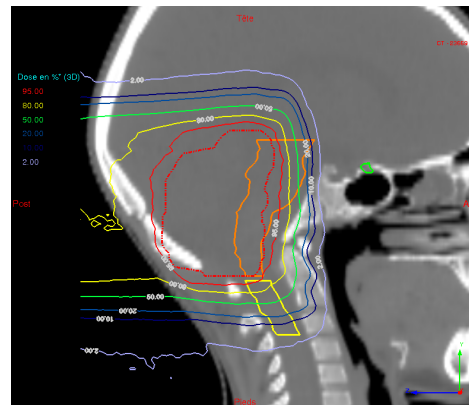
(a) Coupe transverse (Isogray) pour un faisceau SFUD.



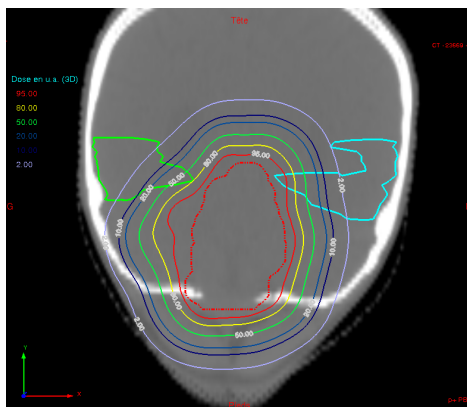
(b) Coupe transverse (MC) pour un faisceau SFUD.



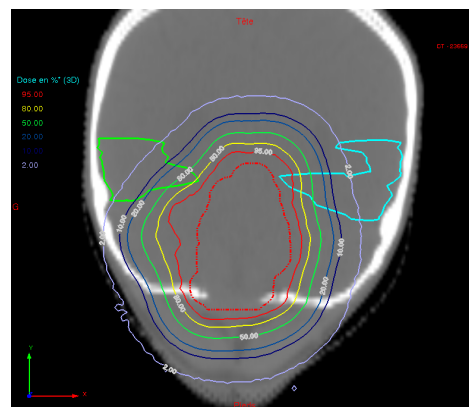
(c) Coupe sagittale (Isogray) pour un faisceau SFUD.



(d) Coupe sagittale (MC) pour un faisceau SFUD.

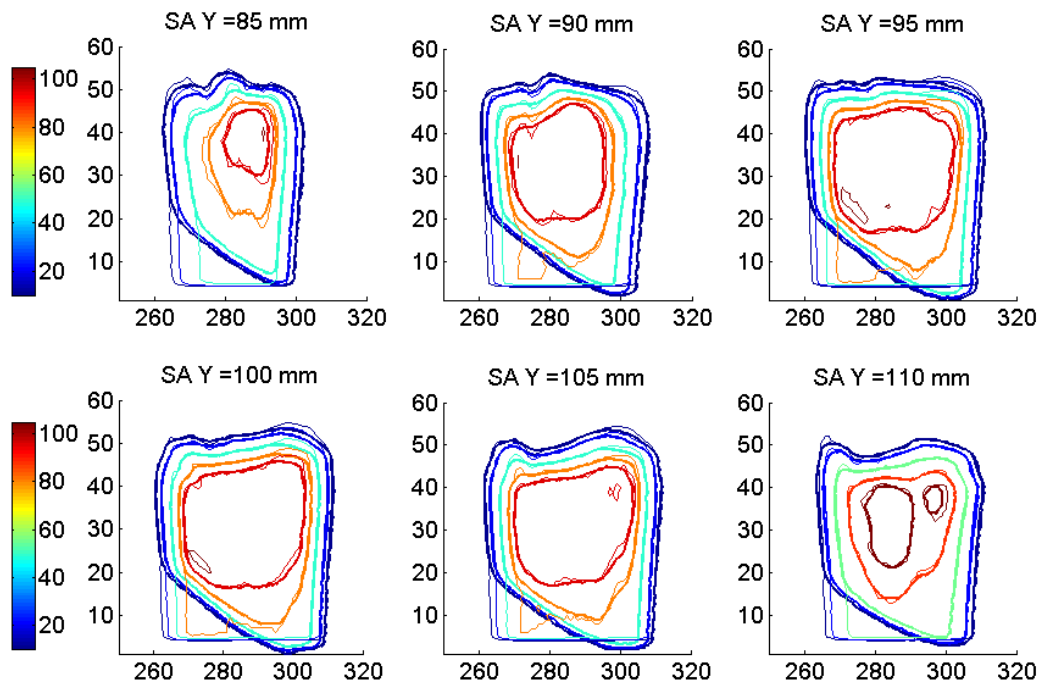


(e) Coupe frontale (Isogray) pour un faisceau SFUD.

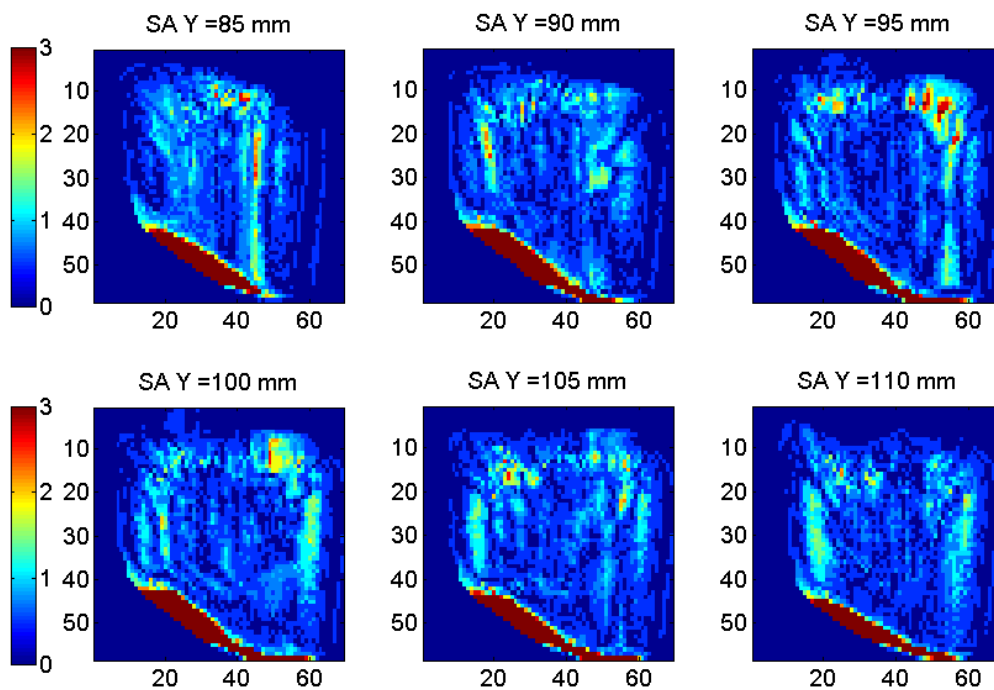


(f) Coupe frontale (MC) pour un faisceau SFUD.

FIGURE 5.6 – Comparaisons du calcul de dose entre Isogray (version alpha 4.3.0.69) et MC (*Geant4.9.6/Gate7.0*) pour un cas intracrânien (fosse postérieure de médulloblastome). Le PTV est représenté en rouge pointillés, les OAR visibles sont le tronc, la moëlle, le chiasma et les lobes temporaux.

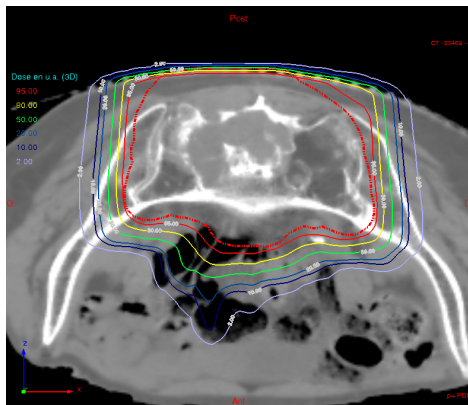


(a) Superposition des isodoses des coupes sagittales Isogray (trait gras) / MC (trait fin), espacées de 5 mm pour le cas intracrânien.

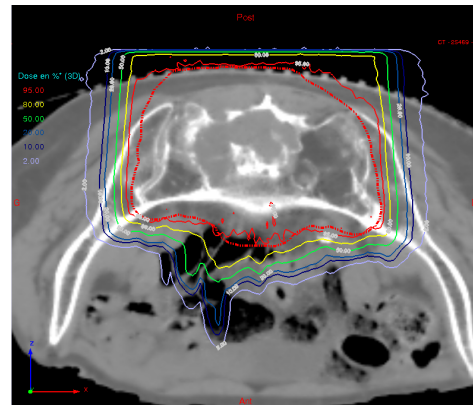


(b) Gamma index (2 %-2 mm) entre le TPS et MC pour les coupes sagittales du cas intracrânien.

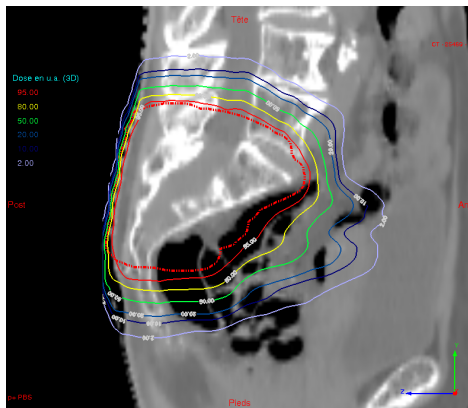
FIGURE 5.7 – Calcul du γ index et comparaisons d'isodoses pour une localisation intracrânienne d'un faisceau SFUD entre Isogray (version alpha 4.3.0.69) et MC (*Geant4.9.6/Gate7.0*).



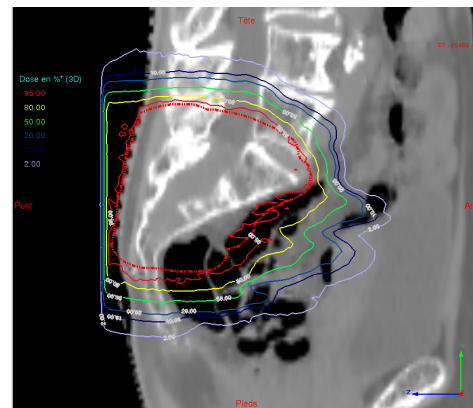
(a) Coupe transverse (Isogray) pour un faisceau SFUD.



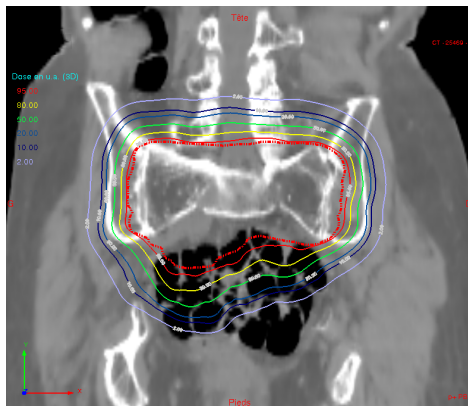
(b) Coupe transverse (MC) pour un faisceau SFUD.



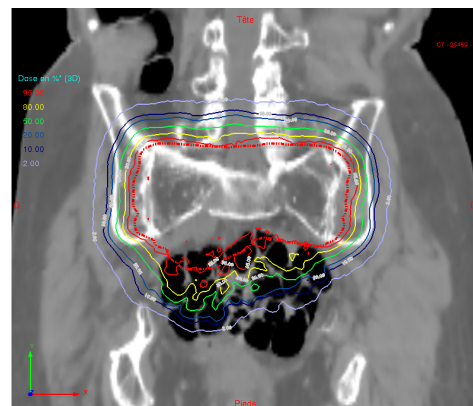
(c) Coupe sagittale (Isogray) pour un faisceau SFUD.



(d) Coupe sagittale (MC) pour un faisceau SFUD.

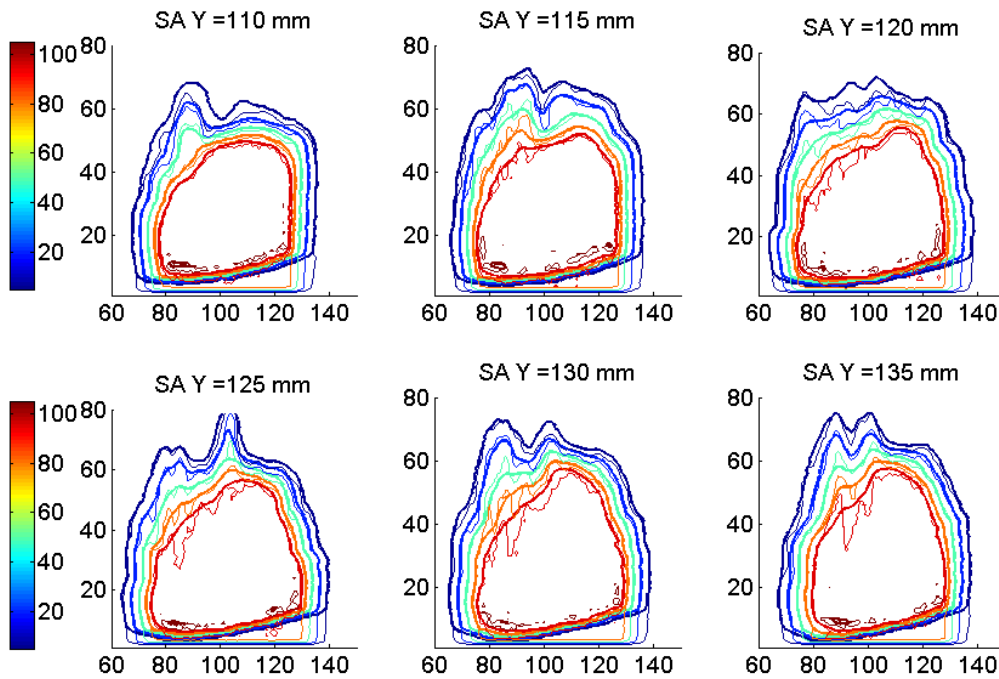


(e) Coupe frontale (Isogray) pour un faisceau SFUD.

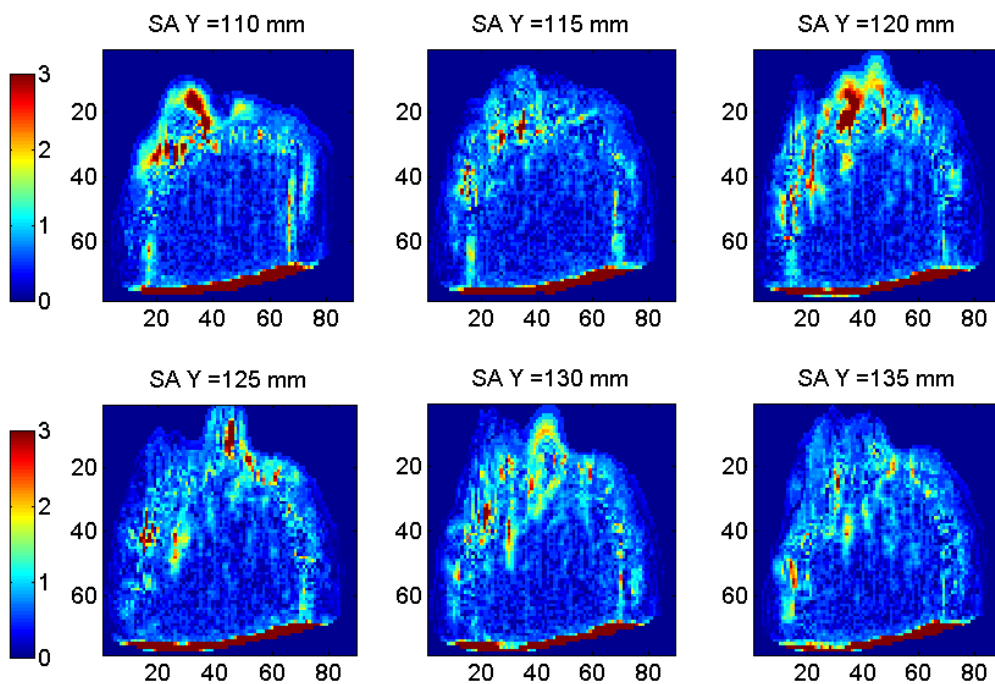


(f) Coupe frontale (MC) pour un faisceau SFUD.

FIGURE 5.8 – Comparaisons du calcul de dose entre Isogray (version alpha 4.3.0.69) et MC (*Geant4.9.6/Gate7.0*) pour un cas de sacrum (chordome). Le PTV est représenté en rouge pointillés.

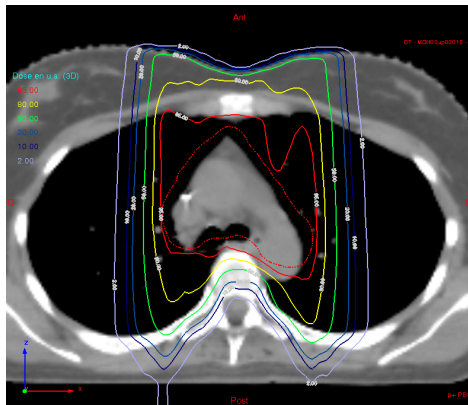


(a) Superposition des isodoses des coupes sagittales Isogray (trait gras) / MC (trait fin), espacées de 5 mm pour le cas de sacrum.

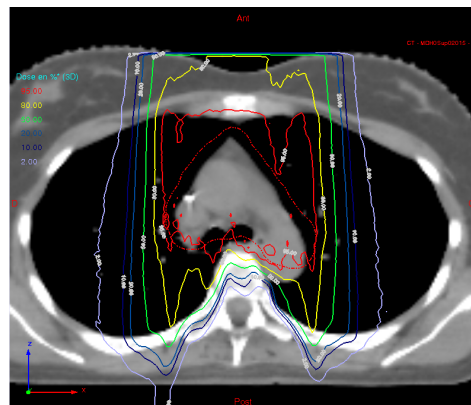


(b) Gamma index (2 %-2 mm) entre le TPS et MC pour les coupes sagittales du cas de sacrum.

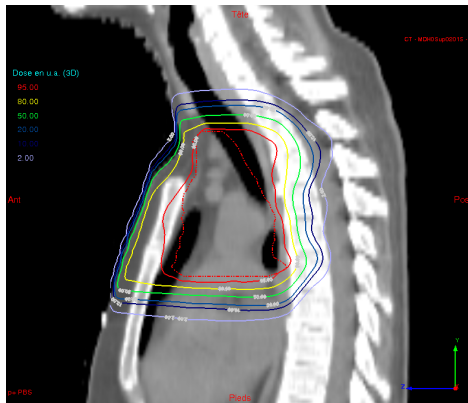
FIGURE 5.9 – Calcul du γ index et comparaison d'isodoses pour une localisation du sacrum d'un faisceau SFUD entre Isogray (version alpha 4.3.0.69) et MC (*Geant4.9.6/Gate7.0*).



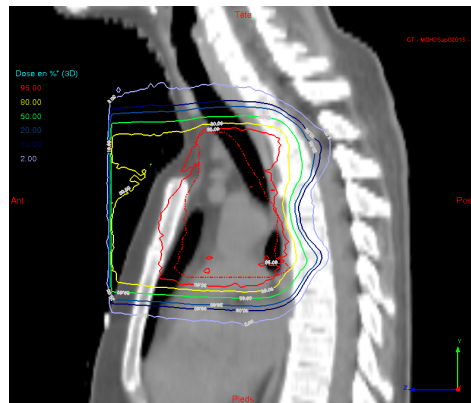
(a) Coupe transverse (Isogray) pour un faisceau SFUD.



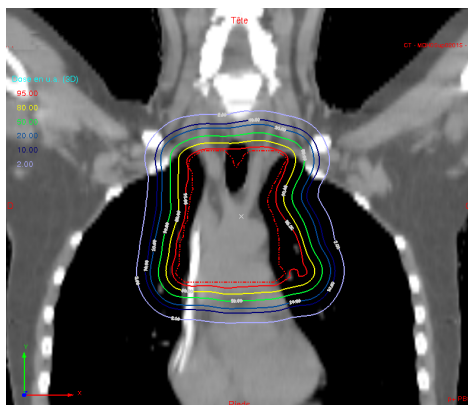
(b) Coupe transverse (MC) pour un faisceau SFUD.



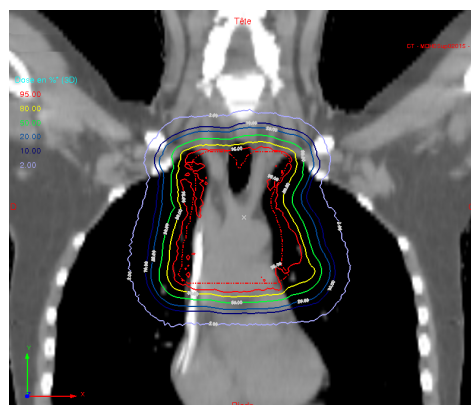
(c) Coupe sagittale (Isogray) pour un faisceau SFUD.



(d) Coupe sagittale (MC) pour un faisceau SFUD.

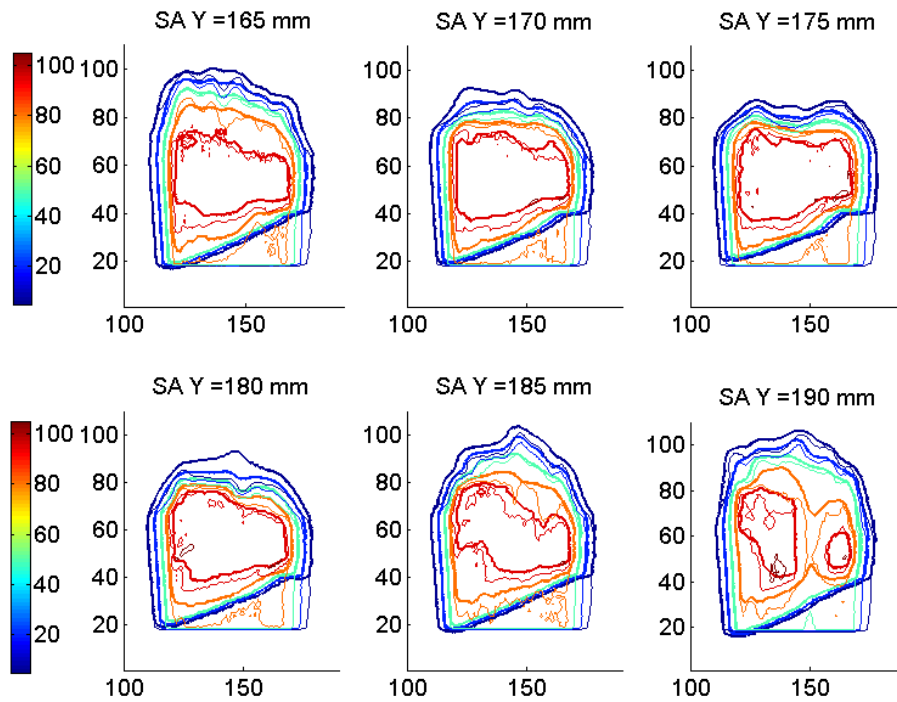


(e) Coupe frontale (Isogray) pour un faisceau SFUD.

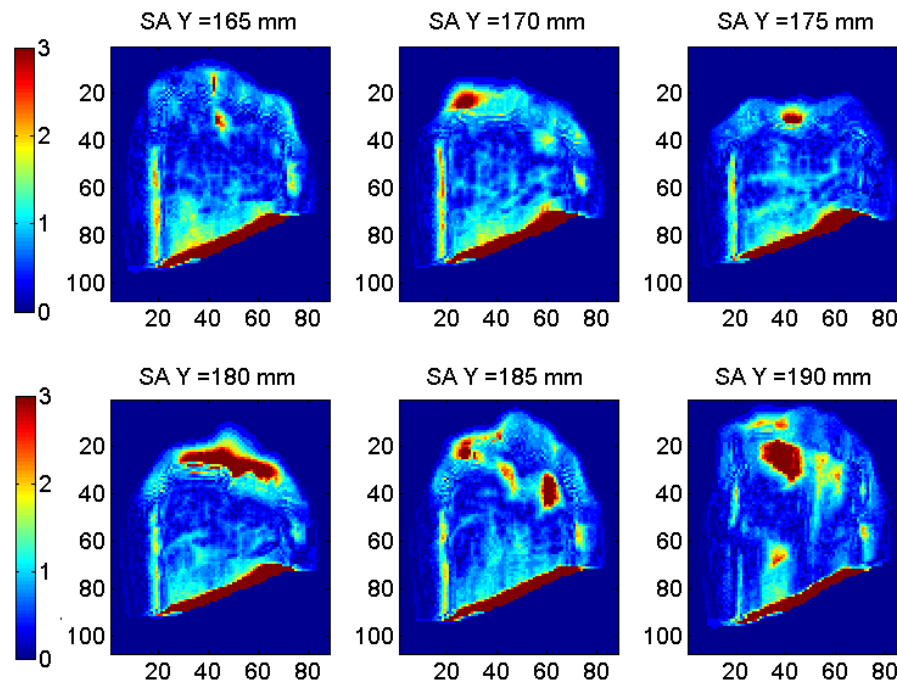


(f) Coupe frontale (MC) pour un faisceau SFUD.

FIGURE 5.10 – Comparaisons du calcul de dose entre Isogray (version alpha 4.3.0.69) et MC (*Geant4.9.6/Gate7.0*) pour un cas de médiastin (chordome). Le PTV est représenté en rouge pointillés.

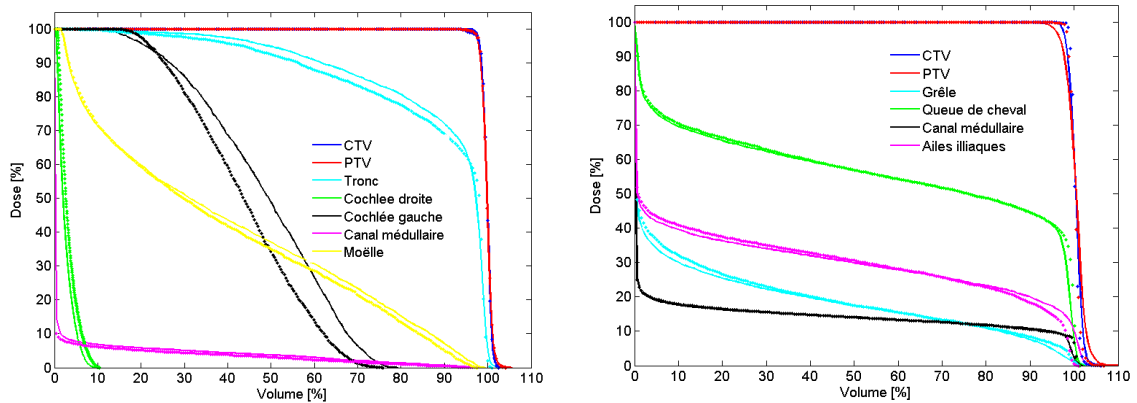


(a) Superposition des isodoses des coupes sagittales Isogray (trait gras) / MC (trait fin), espacées de 5 mm pour le cas de médiastin.



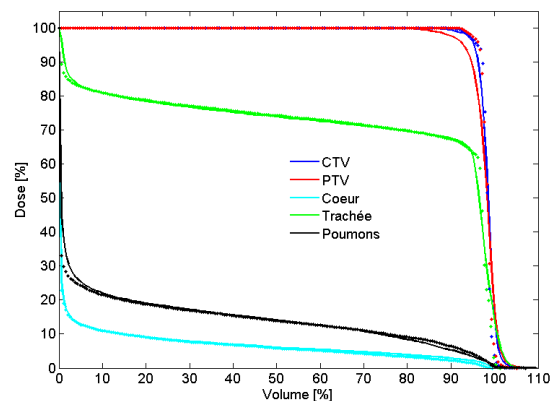
(b) γ index (3 %-3 mm) entre le TPS et MC pour les coupes sagittales du cas de médiastin.

FIGURE 5.11 – Calcul du γ index et comparaison d'isodoses pour une localisation médiastinale d'un faisceau SFUD entre Isogray (version alpha 4.3.0.69) et MC (*Geant4.9.6/Gate7.0*).



(a) Histogrammes dose-volume calculés avec Isogray (pointillés) et GATE (traits pleins) pour le cas intracrânien.

(b) Histogrammes dose-volume calculés avec Isogray (pointillés) et GATE (traits pleins) pour le cas de sacrum.



(c) Histogrammes dose-volume calculés avec Isogray (pointillés) et GATE (traits pleins) pour le cas médiastinal.

FIGURE 5.12 – Comparaisons des histogrammes dose-volume normalisés pour 3 localisations de traitement SFUD entre Isogray (version alpha 4.3.0.69) et MC (*Geant4.9.6/Gate7.0*).

Conclusion

Dans ce travail, nous avons commencé par présenter de manière générale la procédure de planification du traitement en protonthérapie. Les principaux avantages et incertitudes des différents systèmes de délivrance y ont été décrits, et en particulier ceux qui concernent la technique récente des balayages de mini-faisceaux (ainsi que l'optimisation multi-critères, la sensibilité aux incertitudes ou robustesse, les effets biologiques et leur rapport aux transferts d'énergie linéique ou TEL). Les résultats très prometteurs des simulations Monte Carlo (considérées comme les méthodes les plus précises pour calculer les distributions de dose en radiothérapie) ont amené une large communauté à évaluer leur apport dans les systèmes de planification, dans les processus de contrôle qualité et pour l'acceptance des nouveaux systèmes. J'ai donc mis en place et développé à partir d'outils existants les paramétrisations et simulations Monte Carlo nécessaires pour comparer de nouveaux modèles de calculs analytiques adaptés aux faisceaux balayés et les mesures effectuées pendant cette thèse à l'Institut Curie. Les différentes lignes de traitement passives du centre de protonthérapie d'Orsay ont également été simulées, notamment pour servir de base à l'étude des effets radiobiologiques des protons sur les tissus ou cellules, étude abordée théoriquement et expérimentalement dans la suite de la thèse. Ces simulations ont permis de définir un modèle de calcul indépendant des unités moniteur, grandeur servant à calibrer les faisceaux de traitements, lequel modèle est actuellement en cours de validation clinique. A la différence des photons, les protons (ou les ions) ont l'avantage de s'arrêter à une profondeur précise (liée à la position du volume cible) après une diffusion latérale relativement faible, ce qui se traduit par une réduction significative de la dose intégrale reçue par les tissus sains. Toutefois, les incertitudes sur l'évaluation du parcours, ainsi que sur la modélisation précise de l'efficacité biologique relative constituent les principales limitations à une pleine exploitation du potentiel des protons pour la radiothérapie, et leur évaluation demeure encore aujourd'hui un défi.

Une nouvelle modélisation analytique de la forme des mini-faisceaux a donc été développée et implémentée dans le TPS *Isogray*, tout en mettant particulièrement l'accent sur l'accélération des temps de calcul et l'utilisation de fonctions paramétrables par les utilisateurs. En effet, avec un modèle de calcul rapide (les temps sont inférieurs à une minute pour l'ensemble des plans testés), une évolution du logiciel vers la prise en compte de la robustesse des plans ou de l'efficacité biologique relative devient possible. La comparaison entre modèles et mesures a marqué la fin de cette étape après une validation clinique de l'utilisation du logiciel. Celle-ci a porté d'une part sur la conversion des niveaux de gris des images scanner pour le calcul de la dose puis sur un travail global de comparaison entre calcul analytique et simulations Monte Carlo sur quelques cas cliniques. D'excellents accords (écarts inférieurs à 2 % et 2 mm) ont été obtenus entre calculs et mesures de dose pour les cas théoriques ou cliniques peu hétérogènes. Les écarts se sont avérés légèrement plus élevés mais acceptables (entre 3 et 5 %, et 3 mm) pour les cas cliniques dans les zones les plus hétérogènes. Afin d'améliorer les modèles existants reliant dose physique et effets biologiques, un modèle de transfert d'énergie linéique analytique pour les protons a été développé et son impact testé

à partir des résultats de mesures de survie cellulaires réalisées antérieurement à l'institut. Les modèles d'efficacité biologique relative publiés utilisant cette grandeur ont été testés afin d'évaluer leur précision et leurs différences. Tous les modèles prédisent une augmentation significative de la dose biologique à la fin du pic de Bragg, laquelle a pu être observée expérimentalement lors des travaux de [Calugaru 2011a] sur des lignées cellulaires. La contribution des particules secondaires a été étudiée afin d'évaluer l'importance relative des types de particules entre elles : les protons primaires semblent le plus significativement être à l'origine des effets biologiques. A partir de données et d'une étude statistique, nous avons tenté de corréliser complications sur des organes à risque et dose délivrées, *via* l'utilisation de fonctions basées sur l'équivalence biologique et la transformation de distributions de dose hétérogènes. En dépit de statistiques favorables, les résultats de ces travaux, comme de tous ceux de la littérature, ne permettent pas d'évaluer correctement l'impact clinique des fluctuations d'EBR pour les protons, et les outils informatiques pour recalculer et mener avec plus de précision ou d'ampleur ce type d'études rétrospectives n'existent pas.

L'ampleur du travail restant est donc conséquente pour introduire ces modèles biologiques dans les TPS, dont les incertitudes se réduisent à peine après quelques décennies d'expérience clinique, d'autant plus que les techniques modernes en cours d'implémentation introduisent potentiellement des effets biologiques nouveaux et méconnus. La suite du travail de recherche a porté sur la caractérisation des dépôts de dose dans le temps : en effet, les tissus reçoivent des niveaux de débits de dose très différents lors de l'irradiation. La compréhension et la connaissance des paramètres machine gérant le transport des mini-faisceaux ont permis de décrire les distributions de dose en termes de fonctions dépendant du temps et de l'intensité. Afin d'étudier les effets de ces traitements pulsés à haut débit caractéristiques des faisceaux de protons balayés, une expérience de radiobiologie utilisant un faisceau d'électrons et un schéma d'irradiation similaire aux traitements a été mise en place. Les premiers résultats obtenus sur une lignée cellulaire suggèrent des variations d'efficacité biologique inférieures à 10 %, avec toutefois de larges incertitudes. Les résultats de ces expérimentations, en collaboration avec le centre de recherche de l'Institut Curie, ne permettent donc pas de conclure et une répétition des mesures avec un autre type de cellules semble nécessaire. En fonction des résultats de ces investigations (mise en évidence d'un effet biologique lié au débit et au fractionnement temporel), des expériences *in vivo* pourraient être réalisées comme par exemple une étude de la croissance tumorale sur de petits animaux afin de caractériser cet effet dans des conditions plus réalistes et avec un faisceau de protons.

En conclusion, ce travail a permis d'une part de développer au sein d'un TPS clinique un module de calcul accéléré pour les faisceaux de protons, au prix de plusieurs simplifications et approximations. D'autre part, les méthodes de Monte Carlo, utilisées pour la validation de nos algorithmes, se sont révélées précieuses et très précises pour la modélisation et compréhension des phénomènes physiques et biologiques. Quelques limitations apparaissent cependant avec ces méthodes numériques, liées à la difficulté de description de géométries réalistes parfois complexes. On peut penser que les progrès actuels sur la parallélisation des codes analytiques ou MC sont quant à eux en passe de régler nombre de problèmes liés aux temps de calcul, et de rendre obsolètes certaines des approximations réalisées jusqu'à présent. Toutefois, il

semble que la compréhension des phénomènes biologiques nous mène vers une échelle micro voire nanométrique, que l'optimisation robuste ou adaptative des planifications de traitement passe par la prise en compte de l'ensemble des scénarios possibles et par une multiplication des calculs de dose. Les approches combinées et les interactions entre simulations numériques et méthodes analytiques semblent donc aujourd'hui le moyen le plus efficace pour étudier ces différentes problématiques.

Liste des contributions de l'auteur

Publications

Benchmarking Monte Carlo simulations against experimental data in clinically relevant passive scattering proton therapy beamline configurations, A Bonfrate, J Farah, L De Marzi, S Delacroix, E Constant, J Hérault and I Clairand, *Radioprotection*, 51(2), 113-122, 2016

Analytical linear energy transfer model including secondary particles : Calculations along the central axis of the proton pencil beam, F Marsolat, L De Marzi, F Pouzoulet and A Mazal, *Phys Med Biol*, 61, 740-757, 2016

Use of gEUD for predicting ear and pituitary gland damage following proton and photon radiation therapy, L De Marzi, L Feuvret, T Boulé, JL Habrand, F Martin, V Calugaru, N Fournier-Bidoz, R Ferrand, A Mazal, *The British Journal of Radiology*, 88(1048), 2015

Involvement of Artemis protein in the relative biological efficiency observed in the 76 MeV Proton beam used at the Institut Curie- Proton Therapy Center in Orsay, V Calugaru, C Nauraye, F P Cordelières, D Biard, L De Marzi, J Hall, V Favaudon and F Mégnin-Chanet, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90, 36-43, 2014

Calibration of CT Hounsfield units for proton therapy treatment planning : use of kilovoltage and megavoltage images and comparison of parameterized methods, L De Marzi, C Lesven, R Ferrand, J Sage, T Boulé and A Mazal, *Phys Med Biol*, 58, 4255-4276, 2013

Monte Carlo simulation of a proton therapy beamline for intracranial treatments, R Sayah, L Donadille, A Aube, J Hérault, S Delacroix, L De Marzi, F Stichelbaut, I Clairand, *Radioprotection*, 48, 317-339, 2013

Conférences

Monte Carlo study for the evaluation of relative biological effectiveness of a clinical proton beam line, L De Marzi, M Vidal, C Nauraye, A Patriarca, F Marsolat, F Pouzoulet, A Mazal, J Herault, I Buvat, *Proceedings to the 54 Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG)*, *International Journal of Particle Therapy*, 2(1), 55-365, 2015

Exploring proton beam active scanning delivery modes : from discrete to continuous spot scanning, A Patriarca, L De Marzi, R Van Roermund, V Patera, S Meyroneinc, A Mazal, *Proceedings to the 54 Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG)*, *International Journal of Particle Therapy*, 2(1), 55-365, 2015

Analytical model for secondary particles LET calculations, F Marsolat, L De Marzi, A

Mazal, Proceedings to the 54 Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG), International Journal of Particle Therapy, 2(1), 55-365, 2015

Journée thématique MELUSYN, Irradiation pulsée et haut débit de dose : aspects fondamentaux et perspectives cliniques, L De Marzi et A Patriarca, Réalisation d'un protocole d'irradiation pour l'expérimentation en radiobiologie par protons "haut débit" à l'Institut Curie, Communication orale du 18 mai 2016

Annexe A

A.1 Utilisation de l'EUD

Use of gEUD for predicting ear and pituitary gland damage following proton and photon radiation therapy, L. De Marzi, L. Feuvret, T. Boule, J.L. Habrand, F. Martin, V. Calugaru, N. Fournier-Bidoz, R. Ferrand, A. Mazal, The British Journal of Radiology (2015) 88 :20140413

Use of gEUD for predicting ear and pituitary gland damage following proton and photon radiation therapy

Running title: **Use of gEUD for predicting late effects**

Objectives: To determine the relationship between the dose to the inner ear or pituitary gland and radiation-induced late effects of skull base radiation therapy.

Methods: 140 patients treated between 2000 and 2008 were considered for this study. Hearing loss and endocrine dysfunction were retrospectively reviewed on pre- and post-RT audiometry or endocrine assessments. Two normal tissue complication probability (NTCP) models were considered (Lyman-Kutcher-Burman and Log-logistic) whose parameters were fitted to patient data using receiver operating characteristics and maximum likelihood analysis. The method provided an estimation of the parameters of a generalized equivalent uniform dose (gEUD)-based NTCP after conversion of dose-volume histograms (DVHs) to equivalent doses.

Results: All 140 patients had a minimum follow-up of 26 months. Twenty-six and forty-four percent of patients experienced mild hearing loss and endocrine dysfunction, respectively. The fitted values for TD_{50} and γ_{50} ranged from 53.6 to 60.7Gy and from 1.9 to 2.9 for the inner ear and were equal to 60.6Gy and 4.9 for the pituitary gland, respectively. All models were ranked equal according to Akaike's information criterion.

Conclusions: Mean dose and gEUD may be used as predictive factors for late ear and pituitary gland late complications after skull base proton and photon radiation therapy.

Advances in knowledge: In this study, we have reported mean dose effects and dose-response relationship of small organs at risk (partial volumes of the inner ear and pituitary gland), which could be useful to define optimal dose constraints resulting in an improved therapeutic ratio.

INTRODUCTION

Proton beam therapy is a highly conformal technique that can maximize the dose gradient between tumor and surrounding structures. This technique has been widely used for skull base tumors, in which dose escalation to the target volume without increasing the dose to adjacent normal tissues is recommended (1). However, skull base tumors frequently arise adjacent to normal tissues such as the inner ears or pituitary gland, and it is often impossible to deliver the prescribed dose to the tumor without decreasing constraints to organs at risk (OAR). Our protocol (1) does not impose specific dose constraints on the pituitary gland or the inner ear, when they are located within clinical target volume, as one or both ears are often included in the radiation field and a substantial number of patients subsequently develop transient serous otitis media or sensorineural hearing loss, due to the proximity of the middle or inner ear to the irradiation field. Hearing preservation has been reported to be significantly related to the radiation dose to the cochlea (2, 3) and found between 0.5 and 2 years after irradiation (3). Similarly, the pituitary gland or the hypothalamus are also generally close to the target volume and partial pituitary failures are commonly reported radiation-induced late effects (4, 5, 6) with speeds of onset ranging from a few months to several years. As a wide range of doses are delivered to these critical structures, the objective of this study was to determine the dose-response relationship of the inner ear and pituitary gland for radiation-induced late effects of photon and proton therapy, and to show that gEUD may be used as a predictive factor for late complications.

MATERIALS AND METHODS

Population and endpoint definition

From 2000 to 2008, 140 patients (114 adults and 26 children) with a histologically documented diagnosis of chordoma or chondrosarcoma (116 and 24 patients) of the skull base postoperatively received conventional fractionated radiation therapy: data from all patients with long-term follow-up, treated by a combination of 3-D conformal photon and proton therapy (Fig.1 depicts the treatment plan for a patient with chondrosarcoma), were recorded (1). The photon component was

performed at one of the five oncology centers affiliated with our proton therapy center. Six to 20MV photons of a linear accelerator were used. Three to five isocentric coplanar or non-coplanar beams were generally designed. The proton part was performed with the 201-MeV proton beam of the synchrocyclotron and a fixed horizontal beam. Proton beams were delivered using the double scattering technique at Proton Therapy Center (PTC), and the widely used RBE value of 1.1 was used for proton therapy (1, 7). Fiducial markers and custom-made thermoplastic masks were used for positioning and immobilization. The irradiation procedure has also been previously described in more detail (1, 8). Photons represented two-thirds of the total dose and protons represented one-third (for 80% of cases), except for 1 child and 5 adults who received proton therapy only. The median doses delivered by photons and by protons were 45 Gy (range: 0-45) and 26 Gray-RBE (range: 21.6-70.2), respectively. The median total dose delivered to the gross tumor volume was 70 Gray-RBE (range: 67-74) for adults and 68.7 Gray-RBE (range: 54.4-71.8) for children, in fractions of 1.8-2Gy/day for 5 consecutive days per week. No patient included in this study received concurrent chemotherapy.

Matched CT scan and MRI (with 2 to 3mm slice thicknesses) were systematically used to delineate target volumes and OAR, by the same 3 experienced physicians. Inner ears and pituitary glands were contoured for all the patients from initiation of the protocol. The hypothalamus was also contoured for 26 children (mean age: 12.8 years), who will be analyzed separately. As this study focussed on hearing loss, cochleas and internal auditory canals (IAC) were also contoured for 70 patients treated between 2004 and 2008 in order to provide a comparison of organs response sensitivity.

All patients had follow-up (every 6 months for at least 2 years and then yearly) and hearing tests (pure-tone average of frequencies audiometry) or neuroendocrine assessments conducted immediately before treatment and at regular time intervals after completion of therapy. None of the patients enrolled in the study presented any hearing loss or endocrine dysfunction prior to treatment. Minor and mild side effects (\geq grade 1-2) were considered and retrospectively scored according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, v4.03): hearing loss >15 dB at 2 contiguous test frequencies, tinnitus or endocrine functions outside of the normal reference range (hyperprolactinemia, delayed thyroid stimulating hormone (TSH) response to

thyroid releasing hormone (TRH), panhypopituitarism) were considered to be late effects (5, 6). Growth hormone deficiency was often the first endocrine deficiency observed in both children and adults but was not followed for adults in this study.

Equivalent uniform dose, NTCP models

The concept of EUD was originally introduced for tumors (9, 10, 11), and was subsequently generalized to both tumors and normal tissues (12): it represents the uniform dose resulting in the same response probability as a corresponding inhomogeneous dose distribution. The parameter “a” of the generalized gEUD (Eq. 1) is optimized to give the best fit to patient data: “a” is organ-specific and can be derived from observed dose-response data. gEUD tends toward the maximum dose when “a” is large (OAR with serial architecture), and towards the mean dose when “a” approaches one (OAR with parallel architecture), meaning that gEUD and “a” characterize the dose response behavior of the OAR.

$$gEUD = \left(\sum_i (v_i D_i^a) \right)^{\frac{1}{a}} \quad (1)$$

where v_i is the volume fraction of the dose bin corresponding to the dose D_i .

In this work, we used the classical Lyman-Kutcher-Burman and Log-logistic models both with dose-volume histograms (DVHs) reduced to generalized equivalent uniform dose (gEUD), as the actual organ dose is nonuniform. Because of the small volume of the cochlea and the pituitary gland, dose-volume analysis has been rarely performed and only mean dose effects have been mainly reported (13, 14). As steep dose gradients can be achieved with proton beams (and a fortiori with combined photon-proton beams as discussed in 8), we considered that nonuniform doses could be delivered within the organ volume and that dose-volume analysis could be evaluated for partial volumes of the OAR (15).

The first step consisted of estimation of the value of parameter “a”, for which a model can be built with gEUD that best describes the data. We used an optimized method for determination of this

parameter, based on receiver operating characteristics (ROC) as described by [16-17]. As a higher area under the ROC curve indicates a more accurate model (18), we determined the value of “*a*” that would maximize this area. The gEUD model is thus used as a discriminant to separate the groups with and without defects. The ROC curve analysis is used for evaluating the link between gEUD and clinical outcomes and therefore estimating the seriality of the tissue response to radiation.

As the normal tissue complication probability (NTCP) has a sigmoid shape when plotted as a function of gEUD, gEUD can also be used as input parameter for this probability model. The maximum likelihood method was then used to determine in 3D parameter space the best estimation of all the parameters (*a*, TD₅₀ and γ₅₀) of the NTCP models for our patient data.

Because of their simplicity or widespread use (9, 19), the Lyman-Kutcher-Burman (Eq. 2) and Log-logistic formula (Eq. 3), which describes the dose–response relationship for normal tissues (11, 20, 21) based on TD₅₀ (tolerance uniform dose delivered to the whole organ for 50% complication rate at a specific time) and γ₅₀ (slope of the response curve at TD₅₀), were used to calculate the NTCP with DVH reduced to gEUD.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx \quad (2)$$

where

$$t = \frac{gEUD - TD_{50}}{m \times TD_{50}}$$

and

$$m = \frac{\pi}{8\gamma_{50}}$$

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{gEUD} \right)^{4\gamma_{50}}} \quad (3)$$

Treatment planning

Dose calculations were established with dose scoring grid resolution of $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ by the ISIS3D treatment planning system (Technologie Diffusion, France), which comprises broad beam and pencil beam algorithms for proton beam calculations (22, 23, 24) and dose engine for photons. The photon algorithms are based on a double decomposition algorithm and Clarkson-Cunningham integration, with inhomogeneity corrections based on the 3D subtraction method (25). The dose/volume histograms are calculated with a random sampling method. Proton and photon plans were done on the same CT, with tissue inhomogeneity corrections. Analytical models and optimization of the parameters were performed using the Matlab[®] computing environment (Mathworks, Natick, MA, Version 7.0.0).

Statistical analysis

In order to estimate the best parameter “a” (that would maximize the area under the ROC curve AUROC), ROC curves were generated by plotting “sensitivity” versus “1-specificity” and by changing the initial “a” value (between 0.1 and 50 with 0.1 steps). We plotted the ROC curve defined by the fraction of cases with complications and $\text{gEUD} > D_0$ versus the fraction of cases without side effects and $\text{gEUD} > D_0$, for all values of D_0 . The area under the curve reflects the accuracy of the model: a higher area implies more accurate parameterization. Furthermore, AUROC has the property to be equal to the Mann-Whitney (Wilcoxon) statistic, which gives the probability that a positive patient has to have a higher rank than a negative one. The estimation of parametric confidence intervals for the AUROC estimates was performed as described by other authors (16, 18).

The maximum likelihood method was also used to simultaneously determine the best estimation of a, TD_{50} and γ_{50} parameters of NTCP modeling (26): the value of the parameters maximizing the logarithm of the likelihood function L was defined by:

$$\ln(L(\vec{x})) = \sum_{i_{\text{nototoxicity}}} \ln(1 - \text{NTCP}_i(\vec{x})) + \sum_{i_{\text{toxicity}}} \ln(\text{NTCP}_i(\vec{x})) \quad (4)$$

where the vector \vec{x} is composed of the model’s parameters, NTCP_i is used when the i^{th} patient

experiences a side effect, and $(1-NTCP_i)$ when no side effect is observed. One-dimensional 95% confidence intervals (CI) for the maximum likelihood estimates were calculated using the profile log-likelihood method. The two NTCP models were informally compared using the Akaike Information Criteria (AIC): a better fit to the data corresponds to smaller values of AIC (27).

RESULTS

Inner ear study

Data from 280 DVHs for ipsilateral and contralateral inner ears were recorded and analyzed (only 138 and 133 datasets were available for the cochlea and IAC, as contouring of these structures was only started later). Hearing loss was scored per ear, and we assumed that the two ears of the same patient could be analyzed as independent observations (as also suggested in [28]). During follow-up, 73 cases experienced significant late effects, mainly hearing loss, tinnitus or otitis media and 207 cases did not experience any complications. The mean volume and radiation dose to the various subvolumes of the ear are shown in Table 1. Figure 2a shows the cumulative DVH for patients with and without late effect. Significant differences in complication rate were observed between low doses and high doses: the mean doses with/without toxicities are shown in Table 1. A mean dose of 54Gy can be qualitatively associated with auditory toxicity, but a significant cutoff value for tolerable radiation dose cannot be easily deduced, as even very high doses to small volumes did not always induce complications: for example the toxicity incidence for inner ear is 20% for mean doses <54Gy and 45% for mean doses >54Gy. One patient experienced unexplained hearing loss with a mean dose to the cochlea of less than 10Gy.

As a cutoff dose has not been determined, ROC analysis was used to select the best “a” parameter of the gEUD (that maximized AUROC). As shown in Fig. 3a and also listed in Table 2, the “a” values that most clearly distinguished between the groups with and without late effects are different when considering different subvolumes of the ear. The $AUROC \pm$ standard deviation (using Wilcoxon statistic) values for these curves are also listed in Table 2. All the models correctly fitted clinical data and presented good performance with maximum AUROC values close to 0.86 for the

inner ear, 0.81 for the cochlea and 0.72 for IAC. However the standard deviations were quite wide and no significant differences in relative importance of dose levels were found in the AUROC values obtained by using gEUD model. Parameters a , TD_{50} and γ_{50} were then estimated from the logistic and LKM regression model and listed in Table 3. The fitted (gEUD) dose–response curves for the inner ear, IAC and cochlea together with the experimental data are shown in Fig. 4-a-b-c.. For all the organs, best “ a ” values were below 1.2 and gEUD tended towards the mean dose. For patients with no complications, the mean gEUD calculated with the previous best “ a ” value for the inner ear was $37\text{Gy}\pm 14$. For patients who experienced hearing loss (73/280 patients - 26%), the mean gEUD was $56\text{Gy}\pm 10$.

Pituitary gland and hypothalamus study

Data from 103 adults patients (subset of previous ear study) were recorded: 45 cases experienced significant late effects and 58 cases did not experience any complications. Figure 2b shows the cumulative DVH for adult patients with and without pituitary gland late effects. Characteristics such as mean volume and mean radiation doses to the various structures are shown in Table 1. High radiation doses appeared to be correlated with the rate of pituitary deficiency, but a specific cutoff for tolerable radiation dose cannot be qualitatively determined. The method appeared to have a good performance for adults with AUROC values close to 0.86. For adult’s patients who had no complication, the mean gEUD($a=6.4$) to the pituitary gland was $50.5\text{Gy}\pm 19$ and $65\text{Gy}\pm 5$ for those with any endocrine dysfunction (45/103 adults - 44%).

The same analysis was also applied to 26 children with skull base tumors for whom pituitary gland and hypothalamus DVHs were available: 10 cases experienced minor or mild late effects and 16 cases did not experience any complications. The mean dose \pm standard deviation to the pituitary and hypothalamus were $45\text{Gy}\pm 25$ and $35\text{Gy}\pm 22$ respectively for children with no complications, and $58\text{Gy}\pm 8$ and $44\text{Gy}\pm 13$ respectively for children with any endocrine dysfunction (10/26 children - 38%). AUROC values for the hypothalamus (0.65) were slightly higher than for the pituitary gland (0.59) but proved to be relatively flat as a function of the parameter “ a ”. In addition, the AUROC for the paediatric cohort was much smaller than that obtained for adults (0.59-0.65 vs 0.86).

Table 3 lists data for children and adults for specific outcomes: incidences and mean doses are shown for the main radiation-induced endocrine dysfunctions, showing that the relationship between dose or gEUD and outcome may depend on the type of effect. The fitted (gEUD) dose–response curve for adult pituitary glands, together with the experimental data is plotted on Fig. 4b, but was not applied to children data, due to the small sample size. Optimum values for the parameters are shown in Table 2.

DISCUSSION, CONCLUSION

Inner ear analysis

A review of the literature conducted by Bhandare et al. (14) as part of the QUANTEC reporting (QUantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) reported significant hearing loss with increasing doses to the cochlea, but no specific dose cutoff was defined. In their review, the initial recommendations of $TD_{5/5} = 60\text{Gy}$, $TD_{50/5} = 70\text{Gy}$ suggested by Emami to minimize the risk for hearing loss were updated to a mean dose to the cochlea $\leq 45\text{ Gy}$. Due to the small volume of the ear (especially the cochlea) and to the limited importance of dose gradients in previous studies, dose-volume or functional organization analysis of the subunits of the ear have never been performed, to the best of our knowledge. Previously published data on ear complications suggested that the ear is a parallel organ (14). Our data confirm this trend for the cochlea, in which the best “a” value is close to 1, as well as for the inner ear and IAC, which seem to present a more parallel architecture. As reported by some authors (14, 28, 29), an initial γ_{50} value of 4 could be a reasonable estimate for an OAR. γ_{50} values of 2.75 and 3.4 have been reported for the mean dose to the inner ear, and γ_{50} values between 0.7 and 3.4 have also been reported depending on adjustments for risk factors. We determined this parameter and found values between 1.9 and 2.9 depending on the subvolume (see Table 2). The Log-logistic model for the probability of hearing loss was also used by Honoré et al. (28), who reported a TD_{50} value of 48Gy. In this study, all models were ranked equal according to Akaike’s information criterion. We found a slightly higher TD_{50} (53.6Gy) using the gEUD as dose endpoint in the probability model with fairly small values for “a” (between 0.1 and 1.2).

Our results indicate that mean dose and gEUD with small “a” values (≤ 1.2) to the cochlea or inner ear accurately predicts the risk of late hearing effects. Indeed the mean dose model corresponds to the best criterion for small OAR where the dose gradients are of minor importance. As the ear may be composed of subvolumes that respond to irradiation independently of each other, a more detailed study would be required to assess the mechanisms of hearing loss: contouring of several other subvolumes of the inner ear, such as the vestibule or semicircular canals, or even the middle ear in order to determine whether maximum doses reach any critical structures.

Pituitary gland and hypothalamus analysis

Darzy et al (30) published an overview of radiation-induced hypopituitarism. The incidence of endocrine dysfunction mainly depends on dose, age at irradiation, fractionation and gender, and can occur after doses as low as 18 Gy. In adults, one team demonstrated a dose-effect relationship with DVH analysis (6). They reported that a minimum and maximum dose of 50Gy and 70Gy for pituitary gland were predictive of endocrinopathy. A maximum dose of 50Gy to the hypothalamus was also predictive of higher rates of endocrine dysfunction. In our study, we found that a mean gEUD(a=6.4) value > 65 Gy to the pituitary gland was a significant risk factor for endocrine dysfunction.

There is no consensus in the literature concerning the predominant site of radiation damage in children, as both the pituitary and the hypothalamus appear to be involved. In our study, we were not able to estimate the best “a” values in the paediatric cohort because the AUROC and the range of variation for “a” parameter for the paediatric cohort were much smaller than that obtained for adults, indicating that the model is not as accurate for prediction of events in children as in adults, probably due to the insufficient number of data for children. In accordance with previous studies (6, 30), the structures for these organs could be consistent with parallel and serial architectures respectively. However, our data for children show that the hypothalamus has a higher AUROC than the pituitary gland, and could be a more predictive organ for endocrine dysfunction. The mean gEUD(a=1) value for the hypothalamus of children experiencing complications ($48\text{Gy}\pm 12$ and 57 ± 12 for hyperprolactinemia or growth hormone deficiency) is also consistent with the hypothalamus cutoff reported by (6) for adults.

Limitations of predictive model and uncertainties

Clinical studies are essential to confirm the ability of the NTCP model to predict toxicity. Literature describing the dose–volume relationship for normal tissues has become more abundant, as reviewed by the QUANTEC (see [31] in their recent report). Although our individual organ-specific study followed some of the recommendations for coding toxicity, inherent limitations and uncertainties restrict the usefulness of our work and further investigations in a larger population study will be needed to confirm our preliminary results. Due to the small number of patients and late effects observed in children, the power of our analysis is limited and major uncertainties persist in the ROC method and for determination of fitted parameters. There is also a high degree of uncertainty concerning α/β values: the robustness of EUD and NTCP concepts has not yet been thoroughly evaluated for normal tissues (14). To account for variations in dose per fraction in different subvolumes of an OAR (19, 32), total physical dose corresponding to each DVH bin can be converted into isoeffective dose EQD2 for 2Gy fractions. This correction (which has not been done in this study) was extended to take into account dose per fraction effect that can be appropriate especially for the low α/β ratio usually observed in normal tissues. Moreover, healthy organs are usually irradiated heterogeneously at lower doses or different doses per fraction than tumors, and this increases the uncertainty of the effect.

The use of several analytic functions, for example logit or probit functions to obtain an appropriate NTCP fit to clinical data has been investigated by several authors since the differences between functions, particularly their asymmetry to model the sigmoid shape of normal tissue complication probabilities, could be significant (21, 33). However, accurate modelling of the dose–volume effect is complex due to the difficulty of collecting a sufficiently large volume of data with no restriction in incidence range, and no consensus has been reached concerning the optimal model to be used. For the purposes of this study, we quantitatively compared two classical models (Lyman-Kutcher-Burman and Log-logistic) with DVHs reduced to gEUD to determine whether the difference between the two models could be significant. gEUD with “a” tissue-specific parameter was introduced into the NTCP modelling to account for dose heterogeneity. In our study, the difference between

AUROC values for different “a” values was never statistically significant, indicating a possible weak dependence of the best gEUD parameter with OAR dose heterogeneity and little impact on clinical NTCP modeling, or uncertainties in clinical data.

Modeling the RBE of proton beams may also be important for accurate risk assessment. Despite abundant evidence indicating that RBE varies with many factors (for example our team reported on the variation of the RBE with depth in the spread-out Bragg peak of the 76 and 201MeV proton beams used for treatment in [7]), the use of a generic RBE of 1.1 at 2Gy in routine clinical practice seems reasonable in view of the lack of experimental data to define accurate RBE models (34) and the lack of clear clinical evidence for RBE variations. In practice, the gradient at the distal end of proton dose distributions is also rarely used (or used for a small fraction of the total dose) to spare critical normal tissues due to uncertainties about its exact position in the patient. In the near future, new Monte Carlo-based treatment planning, providing the computation of linear energy transfers and variable RBE, may help to reduce these uncertainties.

Conclusion

This study was designed to determine the dose-response relationships using equivalent uniform doses for certain OARs that often receive high doses during skull base irradiation and which may therefore present high complication probabilities. We used a method based on clinical data and receiver operating characteristics to determine the phenomenologic parameter “a”, and studied its relevance to explain a specific organ’s response to radiation. As expected, our study demonstrated significant correlations between certain normal tissues toxicities and high-dose 3D conformational radiation therapy, allowing estimation of cutoff values. The relationships that have been determined could be useful to define optimal dose constraints resulting in an improved therapeutic ratio, that are not too conservative and that take individual heterogeneous dose distributions into account.

Table 1. Characteristics of the subvolumes of the ear (140 patients), the pituitary gland and hypothalamus (103 adults + 26 children) with and without complications (73/280 cases with hearing late effects, 10/26 children and 45/103 adults with endocrinopathy). Data are expressed as mean±standard deviation (min- max).

Organ at risk	Number of structures	Vol. (cm ³)	Mean dose (Gy-RBE)	
			Without toxicity	With toxicity (any endpoint)
Inner ear	280	2.80±1.0 (1.20–5.10)	35.0±14.0 (0.6–61)	54.0±11.0 (30.6–73.3)
Cochlea	138	0.11±0.07 (0.03–0.36)	36.8±14.0 (0.5–62.6)	54.6±16.0 (4.7–72.8)
Internal auditory canal	133	0.22±0.07 (0.07–0.35)	42.0±16.0 (0–71.2)	54.0±15.0 (0.3–73.7)
Pituitary gland (adults)	103	0.38±0.20 (0.06–0.90)	46.7±20.0 (1.8–68.3)	63.5±6.8 (34.0–72.8)
Pituitary gland (children)	26	0.30±0.10 (0.10–0.50)	42.9±27.0 (2.0–69.9)	55.6±10.8 (39.7–71.5)
Hypothalamus (children)	22	0.40±0.10 (0.10–0.70)	31.2±21.6 (1.4–64)	39.7±14.0 (13.0–54.8)

Table 2. Best estimates of LKM and Log-logistic model parameters with 95% confidence interval (CI), log-likelihood (LL), Akaike Information Criterion (AIC) and mean AUROC.

Organ at risk	Model	a	TD ₅₀	γ ₅₀	LL	AIC	Mean AUROC ±SE
		[95%CI]	[95%CI]	[95%CI]			
Inner ear	Log-Logistic	0.1 [0.1 -0.6]	53.6 [51.8 -55.4]	2.9 [2 -3.8]	-74.4	154.8	0.86±0.03
	LKM	0.1 [0.1 -0.6]	53.7 [51.9 -55.3]	2.8 [2.1 -3.7]	-74.2	154.3	
Cochlea	Log-Logistic	1.2 [0.1 -3.6]	56.0 [53.6 -58.8]	2.9 [1.8 -4.3]	-36.1	78.1	0.81±0.04
	LKM	1.2 [0.1 -3.6]	56.0 [53.6 -58.5]	2.8 [1.9 -4.2]	-35.8	77.5	
Internal auditory canal	Log-Logistic	0.1 [0.1 -4.5]	60.7 [56.8 -65.0]	1.9 [1 -3]	-42.5	90.9	0.72±0.05
	LKM	0.1 [0.1 -4.5]	61.0 [56.8 -65.0]	1.9 [1 -2.9]	-42.5	90.9	
Pituitary gland (adults)	Log-Logistic	6.4 [0.9 -8.2]	60.5 [59.1 -62.0]	5.2 [3.1 -8.0]	-43.2	92.4	0.86±0.04
	LKM	6.4 [0.9 -8.2]	60.6 [59.1 -62.0]	4.9 [3.1 -8.0]	-43.2	92.3	
Pituitary gland (children)	-	-	-	-	-	-	0.59±0.13
Hypothalamus (children)	-	-	-	-	-	-	0.65±0.11

Table 3. Incidence and mean gEUD for the main radiation-induced endocrine dysfunctions (10/26 children, 45/103 adults) : the “a” value for gEUD is 1 and 6.4 for children and adults respectively.

Type of dysfunction	Number of cases	Mean gEUD (Gy-RBE) to pituitary axis	Mean gEUD (Gy-RBE) to hypothalamus
Growth hormone (children)	7/10 (70%)	51±12 (40 – 71.5)	48±12 (23 – 64)
Hyperprolactinemia (children)	2/10 (20%)	60±5 (56 – 64.8)	57±7 (52 – 62)
Panhypopituitarism (adults)	17/45 (38%)	66±4 (59 – 75)	
Hyperprolactinemia (adults)	13/45 (29%)	63±9 (34 – 72)	
Hypothyroidism (adults)	5/45 (11%)	60±8 (52 – 71)	
Others (adults)	13/45 (29%)	62±5 (51 – 73)	

Fig. 1. Typical treatment plan for a patient with a skull base chondrosarcoma treated up to a total dose of 70.2 Gy-RBE with combined photon-proton therapy (34.2 Gy photons, 36Gy-RBE protons).

Fig. 2. Cumulative DVH for patients with (red curves- squares) and without (green curves-circles) late effects: (a) cochlea, (b) pituitary gland (adults).

Fig. 3. Variation of the area under the ROC curve with standard error for several subvolumes of the ear: (a) inner ear (b) internal auditory canal (c) cochlea, and (d) pituitary gland (adults)

Fig. 4. Normal tissue complication probability for (a) inner ear (b) internal auditory canal (c) cochlea and (d) pituitary gland (adults) and best curves (Log-logistic/ LKM equivalent uniform dose models) fitting the clinical data (red: models, blue: experimental incidence).

REFERENCES

1. Noël G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammar H, Haie-Méder C, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. 100 patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol.* 2005;44(7):700-8.
2. Schot LJ, Hilgers FJ, Keus RB, Schouwenburg PF, Dreschler WA. Late effects of radiotherapy on hearing. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249(6):305–308.
3. Pan C, Eisbruch A, Lee JS, Snorrason RM, Ten Haken RK, Kileny PR. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1393-1402.
4. Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SR, Nikoofar A, Vasheghani M, Kazemnejad A. Normal Tissue Complication Probability modeling of radiation-induced hypothyroidism after head-and-neck radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2):514-21.
5. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1131-1139.
6. Pai H, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose–effect relationship using dose–volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1079–1092.
7. Calugaru V, Nauraye C, Noël G, Giocanti N, Favaudon V, Mégnin-Chanet F. Radiobiological characterization of two therapeutic proton beams with different initial energy spectra used at the Institut Curie Proton Therapy Center in Orsay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):1136-43.
8. Feuvret L, Noel G, Weber DC, Pommier P, Ferrand R, De Marzi L, et al. A treatment planning comparison of combined photon-proton beams versus proton beams-only for the treatment of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:944-54.
9. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):224-235.
10. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103–10.
11. Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol* 1991;20(3):166-76.
12. Niemierko A, A generalized concept of Equivalent Uniform Dose, 41th AAPM Annual Meeting, Nashville, 24-29 July. *Med Phys* 1999;26(6):1100.
13. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
14. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):S50-S57.
15. Schultheiss TE, Orton CG, Peck RA, Models in radiotherapy: volume effects *Med Phys* 1983;10:410-415.

16. Boulé TP, Gallardo Fuentes I, Rosello JV, Arrans Lara R, Torrecilla JL, Plaza AL. Clinical comparative study of dose-volume and equivalent uniform dose based predictions in post radiotherapy acute complications, *Acta Oncologica*, 2009;48:1044-1053.
17. Das S, Baydush A, Zhou S, Miften M, Yu X, Craciunescu O, et al. Predicting radiotherapy-induced cardiac perfusion defects. *Med Phys* 2005;32(1):19-27.
18. Hanley J., McNeil B. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143(1):129-136.
19. Report of the Therapy Physics Committee, The Use and QA of Biologically Related Models for Treatment Planning AAPM Task Group 166 2012.
20. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):123-35.
21. Bentzen SM, Tucker SL. Quantifying the position and steepness of radiation dose-response curves. *Int J Radiat Biol* 1997;71:531-542.
22. Gottschalk B, Koehler A, Schneider R, Sisterson JM, Wagner MS. Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons. *Nucl Instrum Methods Phys Res. B* 1993;74:467-490.
23. Hong L, Goitein M, Bucciolini M, Comiskey R, Gottschalk B, Rosenthal S. et al. A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Phys Med Biol.* 1996;41:1305-30.
24. Szymanowski H, Mazal A, Nauraye C, Biensan S, Ferrand R, Murillo MC, et al. Experimental determination and verification of the parameters used in a proton pencil beam algorithm. *Med Phys.* 2001;28:975-87.
25. Kappas K, Rosenwald, JC. A 3D Beam Subtraction method for inhomogeneity correction in high energy X-ray radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1986;5:223-233.
26. Abramowitz M, Stegun IA. *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables*; 9th printing. ed. New York 1972: Dover.
27. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *Automa. Contr. IEEE Trans.* 1974;19(6):716-723.
28. Honoré HB, Bentzen SM, Moller K, Grau C. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation. *Radiother Oncol* 2002;65(1):9-16.
29. Hiram A. Gay , Andrzej Niemierko, A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Physica Medica* 2007;23:115-125.
30. Darzy K.H. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to rest. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(2):88-99.
31. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
32. Park CS, Kim Y, Lee N, Bucci KM, Quivey JM, Verhey LJ, et al. Method to account for dose fractionation in analysis of IMRT plans: modified equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):925-932.
33. Zaider M, Amols HI. Practical considerations in using calculated healthy-tissue complication probabilities for treatment-plan optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(2):439-47.

34. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys. Med. Biol.* 2014;59:R419-R472.

Annexe B

B.1 Calibration du scanner

Calibration of CT Hounsfield units for proton therapy treatment planning : use of kilovoltage and megavoltage images and comparison of parameterized methods, L. De Marzi, C. Lesven, R. Ferrand, J. Sage, T. Boule and A. Mazal, Phys. Med. Biol. 58 (2013) 4255-4276

Calibration of CT Hounsfield units for proton therapy treatment planning: use of kilovoltage and megavoltage images and comparison of parameterized methods

L. De Marzi¹, C. Lesven¹, R. Ferrand², J. Sage, T. Boulé³, A. Mazal¹

¹ Institut Curie- Centre de protonthérapie d'Orsay, France

² Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

³ Dosisoft, Cachan, France

E-mail : ludovic.demarzi@curie.net

Abstract

Proton beam range is of major concern, especially when images used for dose computations are artefacted (for example in patients with surgically treated bone tumors). We investigated several conditions and methods for determination of CT-HU calibration curves, using two different conversion schemes. A stoichiometric methodology was used on either kilovoltage (kV) or megavoltage (MV) CT images and the accuracy of the calibration methods was evaluated. We then studied the effects of metal artifacts on proton dose distributions using metallic implants in rigid phantom mimicking clinical conditions. MV-CT images were used to evaluate relative proton stopping power in certain high density implants, and a methodology is proposed for accurate delineation and dose calculation, using a combined set of kV and MV-CT images. Our results show good agreement between measurements and dose calculations or relative proton stopping power determination (<5%). The results also show that range uncertainty increases when only kV-CT images are used or when no correction is made on artefacted images. However, differences between treatment plans calculated on corrected kV-CT data and MV-CT data remained insignificant in the investigated patient case, even with streak artifacts and volume effects that reduce the accuracy of manual corrections.

1. Introduction

Radiotherapy treatment planning is based on computed tomography (CT) imaging, acquired at conventional kilovoltage x-ray energies. The information provided by CT images is necessary to account for attenuation and scattering of radiation beams and also to delineate tumors and normal tissues. The relative electron densities or relative proton stopping power (depending on the type of radiotherapy) in human tissues are deduced from Hounsfield unit (HU) measurements. An accurate methodology to obtain the relationship between HU values and relative proton stopping power (stopping power ratio [SPR]) for proton therapy has been proposed (Mustapha 1983, Schneider 1996, Schaffner 1998). CT conversion methods have also been evaluated when applied to Monte Carlo dose calculations (Vanderstraeten 2007, Jiang 2007, Schneider 2000, Parodi 2007), in which mass densities are assigned to materials of known elemental composition.

Good quality image acquisition is essential to ensure precise calculations of heterogeneity corrections. Several studies have demonstrated the effects of metallic implants (metal clips, fiducials, dental fillings, prostheses, etc.) on dose distribution and many aspects of their impacts have been discussed (Albertini 2006). CT Hounsfield unit calibrations have been studied in the context of artefacted CT images (Coolens 2003). Comparisons between measurements and calculations have been reported for photon therapy and the accuracy of treatment planning system algorithms has been investigated (Roberts 2001). More recently, many authors have investigated the dosimetric impact of artifacts and implants for proton or ion therapy, in which uncertainties can be more pronounced (Jakel 2006a, 2006b). Indeed, the accuracy of targeting and determining the proton beam range is of major concern because small range errors can result in severe over- or underdosing of the target volume. Significant differences between predicted analytical calculations and Monte Carlo simulations have been reported (Bazalova 2007, Newhauser 2007a, 2007b, Tourovsky 2005). However, as positioning accuracy has increased dramatically over the last decade with high degrees of dose conformation to tumors (sharp penumbra, intensity modulation), metallic markers are frequently implanted when the anatomy of interest is not clearly visible (for example tantalum markers in ocular therapy, fiducials in prostate therapy). Metallic spine stabilizing implants can sometimes be found in patients with surgically treated bone tumors (such as chordoma) and some authors (Rutz 2007, DeLaney 2009, Staab 2011) have reported higher local recurrence rates in those patients. Various methods have been proposed to reduce metal artifacts in CT images: Wei et al (2002) developed image processing algorithms (smoothing and scaling) and evaluated the improvement in treatment planning dose calculations of the artifact suppression method, for photons, electrons and protons (Wei 2007). In current practice, regions of interest (metallic implants and streak artifacts) are delineated and their relative stopping powers are attributed manually. In both methods, artifacts are suppressed but information about relative densities of implants is lost, as the elemental composition of metallic implants is generally unknown due to the

wide range of materials used, and, as a result of the intense absorption of x-rays by metal, the HU values for implants reach the limits defined by manufacturers, or even saturation. Neither the use of extended CT-scale (Coolens 2003) nor the use of megavoltage imaging with conventional methods improves the accuracy of determination of relative stopping powers for metals (Newhauser 2008). However, the use of megavoltage CT appears to provide images with sufficient accuracy to allow dose recomputations (Mackie 1993, Langen 2005), with differences in mass densities still providing good image contrast and minimization of streak artifacts from high Z materials. In this study, we investigated several stoichiometric calibration methods to determine their accuracy for calculation of proton beam ranges. The calibration curves of a kVCT scanner and a MVCT device were established. The validity of the conversion method was studied in the presence of heterogeneities and metallic implants and the influence of acquisition parameters was evaluated. Treatment plans were calculated for low and high energy images, following the entire treatment process with a passive proton beam spreading technique (i.e. from image acquisition to positioning and irradiation of our phantom). Calculated compensators (which reflect 2D adjustments of proton ranges to tumor) were also compared between the various conversion methods.

2. Materials and methods

2.1 Imaging equipment, measurement set-ups

The primary objective of this study was to compare two methods of CT Hounsfield unit calibration using various acquisition protocols: kVCT images were acquired on a Toshiba Aquilion 16 scanner, and MVCT images were acquired on a TomoTherapy Hi*Art II system (TomoTherapy, Inc) using the standard imaging protocols for radiotherapy listed in Table 1.

Table 1. CT scanning parameters used for measurement of Hounsfield units

CT scanner	Tube voltage	Slice thickness	FOV	Filter
Toshiba Aquilion 16	120kV	2mm	240, 320, 400	FC43
TomoTherapy Hi*Art II	3.5MeV	2mm	400	-

The stoichiometric calibration procedure described in the literature (Mustapha 1983, Schneider 1996, Schaffner 1998) was used to determine the tissue substitute calibration curve:

- a set of materials with known elemental composition and physical density close to tissue samples (although the sample is not required to strictly resemble tissue-) was used.

- the substitutes were scanned in the CT scanners and the corresponding Hounsfield values were extracted.
- the elemental composition information and Hounsfield values were fitted to the equations used for calculation of photon total attenuation coefficient to CT scanner measurements.
- this parameterization was used to compute the Hounsfield values of a selection of ICRP tissues (Appendix A) and the relative proton stopping power was calculated for these tissues.
- the final calibration curve was fitted to the data (Hounsfield values vs. relative stopping powers): linear fits were calculated for bone, adipose tissue and organ and muscle categories separately, in order to split the final curve into 7 segments.

The tissue substitute samples belong to several electron density phantoms (RMI gammex, CIRS) and were scanned individually in the center of a water phantom in order to ensure same photon spectrum for each sample (Schaffner 1998, Constantinou 1992). Whereas proton stopping powers ratios are more or less independent of proton energy (as the stopping power ratio of protons varies very slowly with energy, we considered that SPR remains constant over the therapy energy range), photon attenuation is strongly dependent on the energy spectrum used and can vary with the size of the phantom and the position of the sample. Three metal samples (aluminum, titanium and a titanium pedicle screw) were also selected to study the CT scanner response and the accuracy of our calibration curves. The CT number for each sample was determined by the mean value of the CT numbers within a region of interest centered on the material. As the standard deviation of the voxel values of a CT image were expected to follow the inverse square root of dose or slice thickness, imaging protocols able to reduce this noise were selected.

To illustrate the influence of hardening of the spectrum inside phantoms, or the influence of corrections made by manufacturers for various fields of view or phantom sizes, three different field of view diameters (240, 320, 400mm) and three different phantom sizes (50, 200, 330mm) were used.

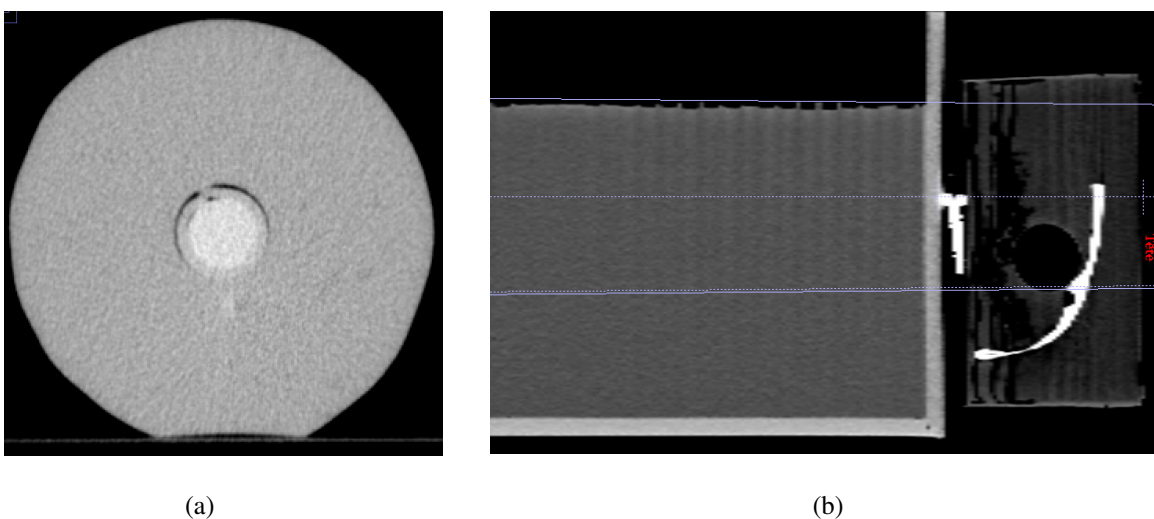


Figure 1. CT calibration phantom (a), rigid phantom with heterogeneities and water tank (b)

To determine the accuracy of the stoichiometric calibrations described in this study, a set of measurements was performed inside a water phantom in the presence of rigid phantoms. One phantom was composed of bone, adipose tissue, and air heterogeneities (Figure 1b): phantom image registration was performed with kVCT and MVCT scanners, the scans were imported into our planning system and dose distribution were calculated for a single proton lateral field using the corresponding CT calibration curve (kV or MV). As the water tank is part of the phantom (the solid phantom is placed in front of the water tank as shown in Figure 1 b), it can be used to measure 3D dose distributions with air ionization chambers (IBA Scanditronix-Wellhöfer, type CC01 with an active volume of 0.01 cm³ and 3 mm in diameter) in order to compare dosimetric results with calculations. Irradiations were performed at the Institut Curie Proton therapy center (Orsay, France) on the 201 MeV proton beam line used for intracranial treatments. As described by Nauraye (1995), this 5-meter long passive-type beam line consists of two scatterers for radial spreading of the beam, an energy absorber to shift the proton range to the prescribed value, a rotating aluminum modulator to achieve spread-out Bragg peaks in the depth of the phantom, several brass collimators, and two monitor ion chambers.

A secondary objective of this study was to investigate the accuracy of MVCT images for treatment planning in patients with metal implants by using the phantom described in Figure 1 b after adding a titanium screw in front of the water tank. A second plan was then calculated for a patient with spinal chordoma. Scans with MVCT images and calculations were performed as described above and proton therapy treatment plans and measurements were compared to quantify range errors and possible improvement in treatment planning of our methods. The gamma index evaluation (as a surface in the thickness-distance space of the compensator) and dose-volume histogram (DVH) comparisons were used to quantify differences in range calculation and tumor coverage.

2.2 Treatment planning system (TPS)

Treatments plans were calculated by using the Isogray treatment planning system (Dosisoft, Cachan, France), which contains a pencil beam algorithm for proton beam calculations, based on the theories proposed by Gottschalk (1993), Hong (1996), Szymanowski (2001). Dose calculations, comparisons of treatment plans and CT calibration curve conversions were performed with this software. Some automatic tools can be used to delineate streak artifacts, measure HU values over regions of interest and reassigned HU values or stopping power ratios inside the artifact areas, structures or voxels: these tools are generally used for clinical images of patients with metal implants, containing severe streak artifacts (Figure 2). The following steps were performed to compare kVCT- and MVCT-based approaches:

- a first plan (referred to as “standard kVCT” plan) was created on the kVCT scan, according to our current clinical procedure: bright and dark streak artifacts were manually delineated in kV

images, and replaced by nominal values of equivalent tissues near the artefact. The implants were manually delineated on these images, and their relative stopping power manually attributed to a nominal value (see Table A2.).

- a second plan (MVCT plan) was created on the MVCT scan: the initial HU values in the MVCT images were not modified and were used for dose and compensators calculations.
- a third plan (referred to as “upgraded kV_MVCT” plan) was created on the kVCT scan, using corrected kVCT images for dose calculations and MVCT images for delineation. Bright and dark streak artifacts were manually delineated in kV images. As artifacts were reduced on MVCT images, the implants were manually delineated on these images, and then imported into the kVCT image set. Bright and dark streak artifacts and implants were then corrected in the kVCT images with assignment of the relative stopping power ratio measured in the MVCT images.

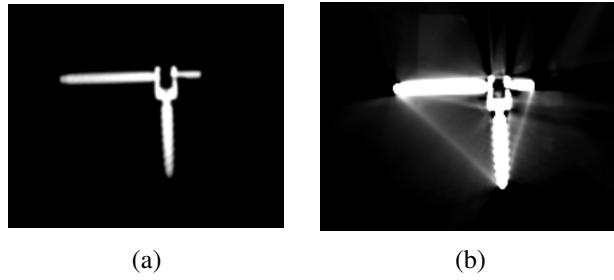


Figure 2. Image of a titanium screw and nitinol rod: (a) MVCT image with no artifact (b) kVCT image with streak artifacts

2.3 Jackson and Hawkes method

Basic equations

For a mixture of elements, the total attenuation coefficient μ can be obtained in the “Jackson and Hawkes” form (Jackson 1981), using Rutherford’s parameterized cross section of scattering processes:

$$\mu = \rho N_g(Z, A) \{ K^{ph} Z_1^{3.62} + K^{coh} Z_2^{1.86} + K^{KN} \} \quad (1)$$

where ρN_g is the electron density and K_{ph} , K_{coh} and K_{KN} are constants which characterized cross sections of photoelectric effect, coherent scattering and the cross section of Klein Nishina, respectively. These coefficients are proportional to the mean of the cross sections of the various processes at the energy considered, in barns. N_g , Z_1 , Z_2 , and λ_i are given by:

$$N_g = \sum_i N_g^i = N_A \sum_i \frac{w_i Z_i}{A_i} \quad (2)$$

$$Z_1 = \left[\sum_i \lambda_i Z_i^{3.62} \right]^{1/3.62} \quad Z_2 = \left[\sum_i \lambda_i Z_i^{1.86} \right]^{1/1.86} \quad \lambda_i = \frac{N_g^i}{N_g} \quad (3)$$

where N_A is Avogadro's number, Z_i is atomic number, A_i is atomic weight of the i th element

The constants K_{ph} , K_{coh} and K_{KN} are dependent on the scan technique used and parameterize the response of the CT scanner. They are deduced from the HU measurements of samples with known chemical composition. These samples are scanned and independent linear fits are performed for each HU region for each scanner. These coefficients can then be used to predict HU and relative stopping power ratio (Mustapha 1983) for a wide range of tissue compositions reported in the literature (ICRP).

2.4 Midgley method

Basic equations

Jackson and Hawkes equations (Jackson 1981) are generally used at diagnostic x-ray energies, in which both the photoelectric effect and the Compton scattering have a substantial influence on CT numbers. Their accurate parameterization of the x-ray attenuation coefficient has been examined in the 10keV-1.022MeV energy range for photoelectric interaction, coherent scattering, and Compton scattering. Indeed, the main photon attenuation effect in tissues at kV and MV energies is Compton scattering. However, for higher energies, the model should theoretically incorporate parameterization of the cross-section for electron-positron pair production. For example, for 100 keV photons in water, Compton scattering accounts for 98%, and the photoelectric effect accounts for 2%. For 3.5MeV photons in water, Compton scattering accounts for 96%, whereas pair production accounts for 4%. As the imaging mode of the tomotherapy unit delivers photons up to 3.5MeV (Jeraj 2004), we do not know whether parameterization without pair production would still be as accurate as at lower energies. As a parameterized scheme for the x-ray linear attenuation coefficient has already been described (Midgley 2004, 2005) for energies from 6keV to 125MeV and for biologically important elements ($1 \leq Z \leq 20$), this parameterization was applied to our stoichiometric calibration procedure instead of Jackson's parameterization to predict total attenuation coefficient μ for mixtures. This method consists of calculating the attenuation coefficient $\mu(Z_{mix}, E)$ for a material of known elemental composition (mixture, atomic number Z_{mix}) at energy E , as follows:

$$\mu(Z_{mix}, E) = \sum_{k=1}^N S(E, k) M(Z_{mix}, k) \quad (4)$$

where the k th coefficient $S(E, k)$, has units of barn per electron^k. Numerical values of these energy dependent coefficients have been determined by Midgley.

The number N of coefficients $S(E, k)$ can vary from 1 to 5 depending on the energy. At higher energies (for example those of Tomotherapy unit), parameterization uses only two coefficients. $M(Z_{\text{mix}}, k)$ is defined as the statistical moment given by:

$$M(Z_{\text{mix}}, k) = \sum_Z n(Z) Z^k \quad (5)$$

$$n(Z) = N_A \rho(Z_{\text{mix}}) \frac{w(Z)}{A(Z)} \quad (6)$$

where N_A is Avogadro's number, $\rho(Z_{\text{mix}})$ is the mass density, Z , A and w are atomic number, atomic mass and mass fraction of each element of the mixture, respectively.

According to these formulae, we developed an algorithm to calculate the attenuation coefficient of a mixture of known elemental composition for a given energy spectrum. As the spectrum of the CT imaging beam is not precisely known, the algorithm fits a theoretical spectrum to the CT scanner spectrum using the elemental composition information and Hounsfield values for a set of materials.

2.5 Parameterization for energy spectra

To determine the polyenergetic “real” spectrum of the imaging beam, the total attenuation of the k^{th} sample is expressed as the weighted sum of attenuations at the various spectrum energies used for imaging, considering discretization of the spectrum every bin of energy Δ_E . Using equation (4), the total attenuation coefficient for a complex energy spectrum (with energies from E_{min} to E_{max}) can be expressed as the weighted sum of attenuations for each energy E_i . As energy spectra generally correspond to smooth curves, various discretizations were applied to estimate the integral of attenuation for all energies. We discretized energy into N values at 1keV intervals and verified that a smaller energy bin would not have altered the result of the fit.

$$\begin{aligned} \mu_k^{\text{calculated}}(Z_{\text{mix}}, E) &= \sum_{E_i=E_{\text{min}}}^{E_i=E_{\text{max}}} \frac{\Delta_E \times sp_{u,v,\alpha}(E_i)}{\left(\sum_{E_i=E_{\text{min}}}^{E_i=E_{\text{max}}} \Delta_E \times sp_{u,v,\alpha}(E_i) \right)} \times \mu(Z_{\text{mix}}, E_i) \\ &= \sum_{E_i=E_{\text{min}}}^{E_i=E_{\text{max}}} \left(\frac{\Delta_E \times sp_{u,v,\alpha}(E_i)}{\left(\sum_{E_i=E_{\text{min}}}^{E_i=E_{\text{max}}} \Delta_E \times sp_{u,v,\alpha}(E_i) \right)} \times \sum_{k=1}^N S(E_i, k) M(Z_{\text{mix}}, k) \right) \end{aligned} \quad (7)$$

As spectral knowledge is useful for dose calculations or for modelling the response of detectors, spectral functional forms were recently compared and benchmarked using Monte Carlo methods (Ali 2012). Modelling the spectrum generally requires transmission measurements, Monte Carlo modelling and a priori knowledge of accelerator geometry. For example, the energy spectrum can usually be calculated by Kramers equation if no beam filtration is assumed (Kramers 1923), and corresponds to a straight line. As inherent and external filtration is always present, the theoretical spectrum is considerably modified, especially in the initial low-energy part of the spectrum. The use of Kramers formula would then require knowledge of the composition of the flattening filter and the geometry of the experiment, and the energy-dependent attenuation coefficient μ can be calculated. We preferred to use a functional form with only a few free parameters, which is easier to apply, while ensuring efficient computation. This function easily accommodates clinical spectra from selected beam energies, manufacturers and geometries, and is a simple model with three parameters, based on a skew normal distribution. The theoretical function $sp_{\alpha,u,v}(E)$ is then used to model the continuous spectrum of an imaging beam given by :

$$sp_{\alpha,u,v}(E) = g_{u,v}(E) \times err_{\alpha,u,v}(E) \quad (8)$$

with

$$g_{u,v}(E) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(E-u)^2}{2v^2}} \quad (9)$$

$$err_{\alpha,u,v}(E) = 1 + erf\left(\frac{\alpha}{\sqrt{2}} \frac{(E-u)}{v}\right) \quad (10)$$

and α , u , v coefficients that parameterize the response of the scanner.

To fit the α , u , and v coefficients to the spectrum of the scanner, a set of substitutes was scanned in the CT scanners and the corresponding attenuation coefficient μ_k^{measured} was deduced for each sample k . We designed our function of merit f_{obj} as a weighted sum of squared residuals, also called chi-squared and looked for a global minimum of f_{obj} . We used a standard weighted chi-square minimization algorithm (Levenberg-Marquardt gradient method) to select the best coefficients to parameterize the scanner response. The values of these coefficients that minimize the merit function f_{obj} then need to be determined:

$$f_{\text{obj}} = \sum_k \left(\frac{\left(\mu_k^{\text{calculated}}(Z_{\text{mix}}, E) - \mu_k^{\text{measured}}(Z_{\text{mix}}, E) \right)^2}{\sigma^2} \right) \quad (11)$$

where μ_k^{measured} and $\mu_k^{\text{calculated}}$ are the attenuation coefficients of the k th sample measured and calculated with equation (7), respectively, and σ is the measurement error of data, supposed to be constant and equal to 1 (Press 2007).

2.6 Relative proton stopping power in human tissues

The relative mass stopping power can be calculated for human tissues, based on the Bethe-Bloch equation (Schneider, 1996):

$$SP_w^m = \frac{\rho_e^m \rho^w}{\rho_e^w \rho^m} \frac{\left\{ \ln \left[\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I^m (1-\beta^2)} \right] - \beta^2 \right\}}{\left\{ \ln \left[\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I^w (1-\beta^2)} \right] - \beta^2 \right\}} \quad (12)$$

where $\beta = v/c$ is the ‘normalized’ velocity (the projectile’s velocity v ‘normalized’ to the speed of light c), m_e is the electron mass and $I^{m,w}$ are the mean ionization energy of atoms for medium and water. The value of $\ln(I^m)$ for a mixture can be calculated using the Bragg additivity rule (Seltzer and Berger, 1982, Schneider, 1996):

$$\ln(I^m) = \left(\sum_i \frac{w_i Z_i}{A_i} \ln I_i \right) \left(\sum_i \frac{w_i Z_i}{A_i} \right)^{-1} \quad (13)$$

with Z_i , A_i I_i and w_i atomic number, atomic weight, ionization energy (from the tables of Janni, 1982) and percentage contribution by weight of i th element i in tissue, respectively. The relative electron density of medium to water can be calculated using:

$$\frac{\rho_e^m \rho^w}{\rho_e^w \rho^m} = \frac{N_g^m}{N_g^{\text{eau}}} \quad (14)$$

where ρ is the mass density and N_g is the number of electrons per unit volume defined in equation (2).

The relative stopping power is almost independent of the proton energy (above 10MeV, for energies relevant to proton therapy, and for media with mean ionization energies comparable to water) and only depends on the material (except for high- Z materials). However, the ionization energy of water is estimated to be around 75eV, and different values have been obtained for this I-value, leading to uncertainties in the depth of the Bragg peak up to several millimeters (Andreo, 2009). Moreover, variability in the human-tissue composition is not taken into account, and this means that relative proton stopping power calculations will be average estimates until individual tissue composition

measurements are performed. Several methods have been recently investigated, but are beyond the scope of the present study.

3. Results

3.1 CT scanner conversions

To determine the constants K_{ph} , K_{coh} and K_{KN} from equation (1) and u , v , α from equation (7), we used the phantom described in Figure 1a, scanned 8 standard tissue materials with known elemental composition (see appendix A) and followed the procedure described in section 2.1. As the values of the constants are dependent on the scanner and imaging protocol, we tested the conversion methodology for kVCT and MVCT scanners and for different phantom diameters (in air and for diameters ranging from 50mm to 330mm).

To illustrate the ability of our analytical algorithm to model CT scanner spectra, an optimization series was run on a data set for the MVCT device. The theoretical spectra are shown in Figure 3, showing that the calculated functions can fit fairly well with the data, with a normalized root-mean-square deviation of 1.5% and 2.1% for imaging and treatment spectra respectively. The algorithm was then used to fit parameterization to measured data. The HU value for water was first used as a quality control for calibration of the device. As the best results for fit were obtained when the HU values measured for water (one of the substitutes) were close to 0, the imaging device had to be recalibrated (with an air-scan calibration) before the next steps.

In this section, we present the results for our standard imaging protocol (see Table 1), corresponding to skull base treatments conditions (calibration performed with a phantom diameter of 200mm). We selected a 2mm slice thickness in both protocols, as it is the smallest slice thickness available with the MVCT. The final curves were composed of 7 linear fits for different categories of tissues. For 120 kV images, the values \pm standard deviation for K_{ph} , K_{coh} and K_{KN} were $2.889 \pm 0.3 \times 10^{-5}$, $3.296 \pm 6 \times 10^{-4}$, $8.475 \pm 0.15 \times 10^{-1}$ respectively and for u , v , α were 0.053 ± 0.05 , 0.045 ± 0.04 , 3.600 ± 1.4 respectively. For 3.5 MV images, the values \pm standard deviation for K_{ph} , K_{coh} and K_{KN} were $3.191 \pm 3 \times 10^{-7}$, $-5.577 \pm 6 \times 10^{-5}$, $9.097 \pm 0.17 \times 10^{-2}$ respectively and for u , v , α were 0.98 ± 0.3 , 0.36 ± 0.05 , 0.89 ± 0.2 respectively. The R^2 – value of both fits was 0.999. Plots of the data points for HU values are shown in Figure 4. For each material, the average HU number and standard deviation were determined within a circular region of interest. Mean standard deviation was 8HU for kVCT images and 38HU for MVCT images. For each imaging protocol tested, the differences between the two methods were less than 15HU and no systematic difference was observed, indicating that the accuracy of the 2 methods could be equivalent to predict relative stopping power. The mean and standard deviations of the differences

between calculated and measured HU values for both methods and images sets were less than 2 and 8 HU respectively.

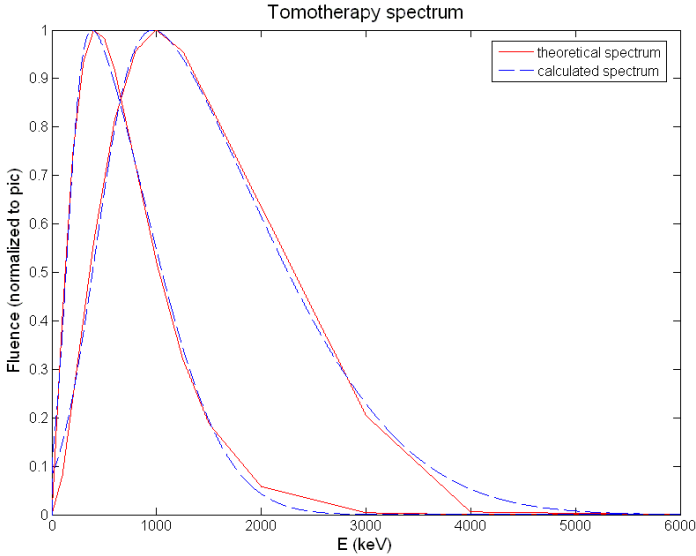


Figure 3. Examples of theoretical imaging (left) and treatment (right) photon spectrum for MVCT and comparison with calculated spectra from equation (8).

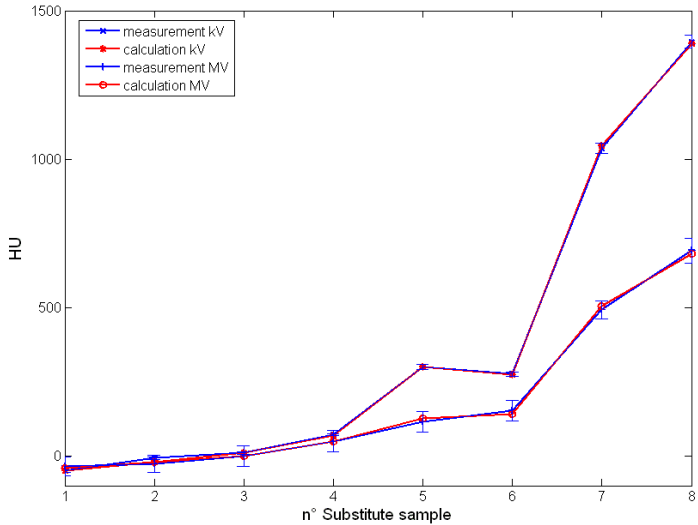


Figure 4. Comparison of measurement (blue curves) and calculation with “Midgley” conversion (red curves) of HU values for a set of tissue substitutes (see Table A1) with parameterization of CT units for a 120kV CT scan and a 3.5MV CT scan with a phantom diameter of 200mm and 2mm slice thickness.

HU numbers were then calculated for 40 human tissues (listed in Table A3.) and the results for the two methods were compared: the data points calculated with the “Midgley” method showed good agreement with those calculated with the “Jackson” method. The mean and standard deviations of the differences between the calculated HU values were 2.6 and 5.4 HU respectively for kV images, and 1.1 and 1.9 HU respectively for MV images. The next step consisted of the fitted multi-linear

construction of the final curve expressing HU as a function of relative proton stopping power: as expected, the two final calibration curves were almost identical. Results of calculated HU values for human samples are shown in Figure 5 for low and high energy scanners, and the final calibration curves are plotted in Figure 6. Note that the slopes of the 2 curves were different and that the MV curve was almost linear from 0 to 1500HU, with MV HU values (greater than 100HU) lower than kV values. This is a result of the predominant Compton scattering effect for MV images, compared to the photoelectric effect, which presents a decreasing contribution as energy increases. As the photoelectric effect is proportional to atomic number according to a Z^3 law, and as the Compton effect is linear with Z, calibration curves remained linear for high energy images when electron density increases, whereas HU values increased more rapidly for low energy images due to the higher relative contribution of the photoelectric effect.

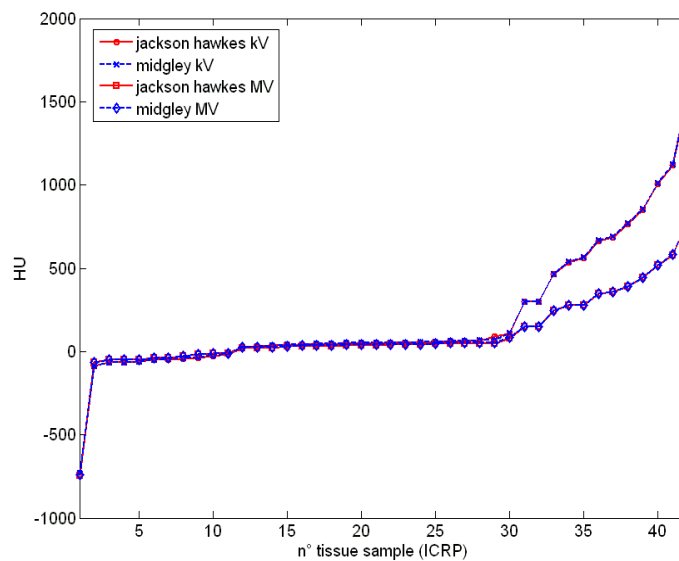


Figure 5. Results for calculation of HU values for a large variety of human tissues (see Table A2), with parameterization of CT units for a 120kV CT scan and a 3.5MV CT scan with a phantom diameter of 200mm and 2mm slice thickness. Results are plotted for “Jackson” (red curve) and “Midgley” (blue curve) calibrations.

Several other conversions were performed with our kV and MVCT machines and are presented Figure 7: the results are consistent with measurements previously described in the literature for kV and MV images (Schaffner 1998, Langen 2005) and the final CT calibration curves were different when measurements were performed in air or in phantom with different diameters, especially for HU values in bone samples (the slope of the curve increased with increasing phantom diameter as a result of beam hardening effects). For kV images, the FOV also influenced calibration: the slopes of the final curves increased slightly with decreasing FOV. Variations of about 3% were observed for the SPR of cortical bone material (at 680 HU) when 50mm and 330mm phantom diameters and MV images were used. Variations were about 4% for cortical bone material (at 1400HU) when 200 and 330mm phantom diameters and kV images were used. The effect of the FOV was investigated (only for kV images as the FOV of the MV machine is limited to 400mm): variations of 2% were observed

for the SPR of cortical bone material and for FOV between 240 and 400mm. The reason could be manufacturer-dependent, as filtration of the X-ray beam depends on the diameter of the FOV on the Toshiba Aquilion16 scanner. Practically no differences were observed in the curves up to 100HU for all experimental conditions.

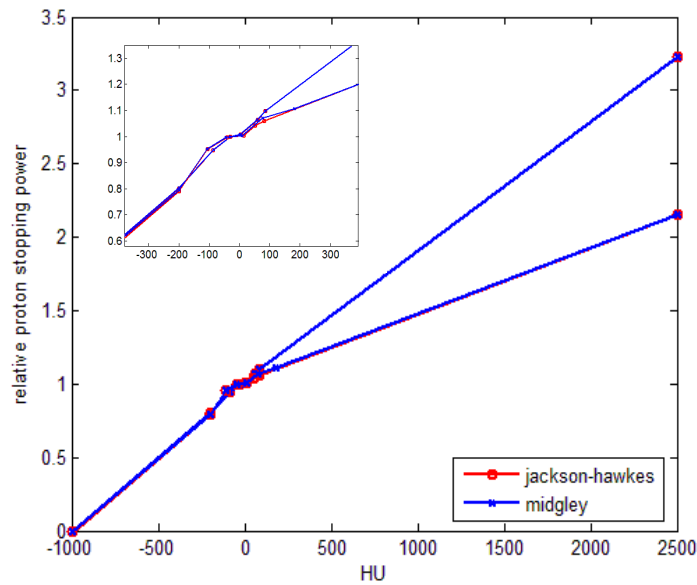


Figure 6. Variations of relative proton stopping power as a function of HU values, for a 120kV CT scan and a 3.5MV CT scan with a phantom' diameter of 200mm and 2mm slice thickness. The top curve corresponds to MVCT images, and results are plotted for “Jackson” (red curve) and “Midgley” (blue curve) calibrations.

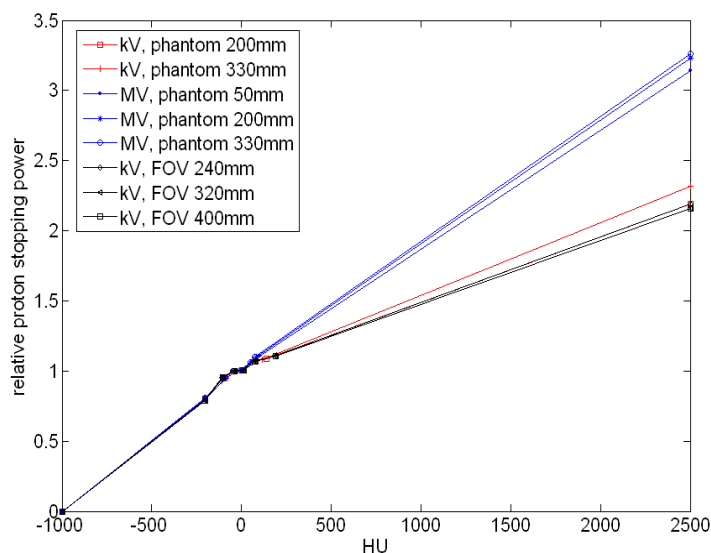


Figure 7. Variations of relative proton stopping power as a function of HU values, for 120kV CT scan and 3.5MV CT scan, 2mm slice thickness, different phantom diameters and fields of view, “Jackson” calibration.

3.2 Dosimetric impact of high density metallic implants

Metallic implants are frequently used in patients (see Table A2. for examples of medical implants): in this section, we characterized the accuracy of the CT conversion method in the presence of metallic implants and streak artifacts. HU values of several high density samples (aluminum, titanium and spine stabilizing screw of unknown composition) were initially measured from MVCT images and their corresponding SPR values were deduced and compared to the relative proton stopping powers of these samples measured in water. The SPR values for metallic samples were deduced from measurement of the 90% distal dose position (i.e. the proton beam range) in a homogeneous water phantom for a single proton beam passing through the sample. The calculated SPR values given by the calibration curve were very close to measured values (mean difference <5%). As the elemental atomic composition of the implant is generally unknown, this means that the CT values given by extrapolation of the calibration curve can be relatively accurate for density implants up to 4.5 g.cm^{-3} (density of a titanium implant).

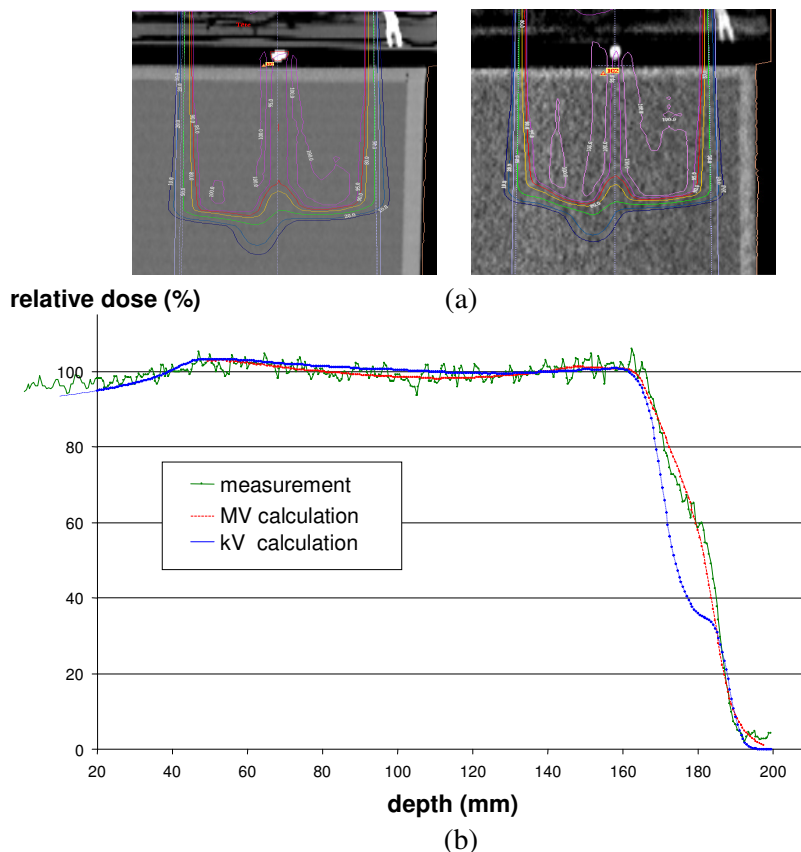


Figure 8. Dose calculation for single beam irradiation of our phantom with heterogeneities and in the axis of a metallic rod: TPS calculations are presented with corrected kVCT images (a left) and MVCT images (a right), comparisons of 1D measurement in the axis of the metallic implant (b)

We then compared the depth dose distributions calculated and measured for a spread-out proton beam passing through the rigid phantom in the presence of the metallic screw (Figure 8): bright and dark streak artifacts were manually delineated, as they appear in the kV images, and corrected by manually assigning SPR values. Lateral profiles as well as repeated depth dose profiles have been done every 0.5mm in the shadow of the metallic object to determine the central axis of the rod and SPR values. The SPR values for assignment of metallic areas in the kVCT images were those obtained by measurements in water (i.e. $SPR = 2.5$), whereas MVCT images were not modified. Figure 8 shows that the proton beam range (166 mm at the distal 90%) in water was accurately predicted by the two sets of images; however the calculations based on MVCT images were more accurate to predict the dose distribution in the distal part of the dose curve. This can be explained by the fact that MVCT images did not comprise any streak artifacts, while correction for these artifacts on kVCT images was not sufficiently accurate to precisely delineate the geometry of the metallic implant (lack of image information, saturation effects). Depending on the size of the high density area, the scattering effects predicted by the dose algorithm can have a significant impact in the central axis of the metallic rod (greater than 20% of the relative dose, behind the high density implant in water, Figure 8 b): delineation of the metallic rod with the kVCT images leads to overestimation of the diameter of the implant by 1mm, and therefore underestimation of the dose behind the high density implant. Moreover, the MVCT images showed that the density of the implant may not be homogeneous.

3.3 Treatment planning calculations in clinical cases

In this section, we evaluated the dose calculation accuracy of our TPS for patients with metallic implants: MVCT and kVCT images were both used to delineate the organ at risk and planning target volumes, after being registered to one another (approach described in section 2.2). The initial HU values in the MVCT scans were not modified and the same energy, modulation and geometry were used for the proton beams in both plans. The compensators were calculated for each type of image: for analysis, we first compared calculations in kV images with the use of the MV compensator, and then compared the compensators. The gamma evaluation method was used to compare range calculations throughout the surface of the irradiated beam (Low 1998, Depuydt 2001): an accurate comparison of the thickness matrices of the two compensators (deduced from KV or MV images) was therefore obtained by combining thickness differences and distance to agreement criteria. This method provided a graphical representation of the range errors induced by the artifacts, that are expected to increase in regions in which the protons travel through the implants. This representation also provided an estimate of the resolution that can be achieved with poor soft-tissue image contrast of MVCT devices: in the areas without artifacts, the ranges calculated with the two sets of images should be similar. Although the relationship between CT values and SPR is linear, the loss of contrast in the MV

image could result in smearing of the compensator, indicating insufficient resolution of the scan to achieve good conformation of the distal dose to the tumor, especially in the case of large slice thickness.

As a first step, we compared the dose calculations obtained independently by using either kVCT or MVCT sets of images. a clinical case for which kVCT and MCCT images were available was chosen and the CT calibration curves obtained for the different sets of images were applied to this case for dose calculations. Comparative treatment planning was first performed for the dose distributions of two single beams, and for the total dose distribution (all the beams) of the clinical case (cf. Table 2. for initial plan parameters).

Figure 9 shows the 2-dimensional dose distribution for two proton fields with the compensator calculated from MVCT images, and after overlaying on the corrected kVCT images. Note that the density correction performed on kVCT images is sufficiently accurate to ensure good coverage of the clinical target volume, and that the 95% isodose in the kVCT set of images (i.e. 95% of the prescribed dose) is close to the 95% isodose obtained with the compensator calculated with MVCT images.

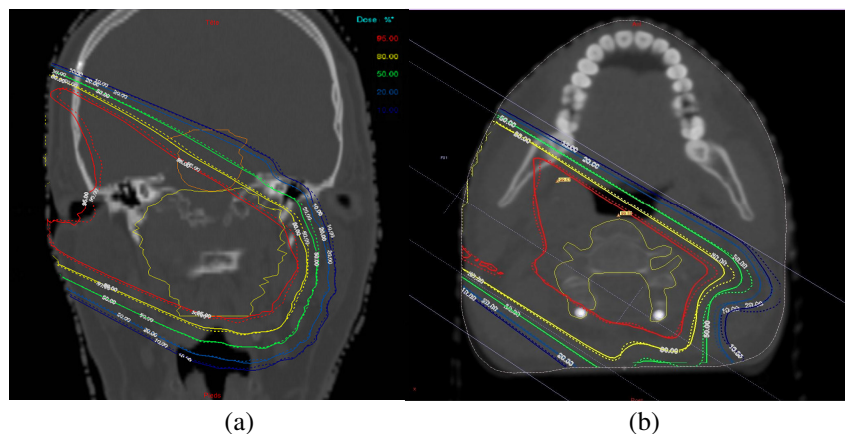


Figure 9. Dose distributions for two beams (a) superior-anterior (b) lateral-anterior, with spine-stabilizing screws and one single beam (Clinical Target Volume: yellow): isodoses from the kVCT plan with compensator imported from the MVCT plan (dotted line) and isodoses from the kVCT plan with bright and dark streak artifact corrections (solid line).

Comparison of 2 compensators calculated with the kVCT and MVCT sets of images for a clinical case (spine chordoma) has been performed: the maximal beam penetration range calculated for the lateral-anterior beam is 167.9mm for kVCT images and 169.4mm for MVCT images, and the maximal range calculated for the superior-anterior beam is 173.2mm for kVCT images and 172.8mm for MVCT images. The compensators presented the same maximum thickness for the lateral-anterior beam (the mean absolute difference between compensator thickness was $0.8\text{mm}\pm 0.5$), and the maximum thickness difference for the superior-anterior beam was 1.4mm (the mean absolute difference between compensator thickness was $2\text{mm}\pm 3$). A graphical representation of the gamma evaluation and central

depth profiles is presented in Figure 10: 87% and 90% of the pixels of the gamma matrix were less than 1 for the superior-anterior beam and lateral-anterior beam, respectively.

Table 2. Treatment planning data for the clinical case, abbreviations: CTV= clinical target volume (CTV-LR receives 52.2Gy-RBE and CTV-HR 72Gy-RBE as prescribed doses, with RBE value of 1.1), D_2 and D_{95} : doses to 2 and 95% of the volume (Gy-RBE).

Histology	Chordoma
Number of beams	11
Implant volume (cm³)	kVCT: 8.2 MVCT: 9.6
D_{95} of CTV-LR	53.5Gy-RBE
D_{95} of CTV-HR	70.6Gy-RBE
D_2 of brainstem	60.7Gy-RBE
D_2 of spinal cord	54.7Gy-RBE

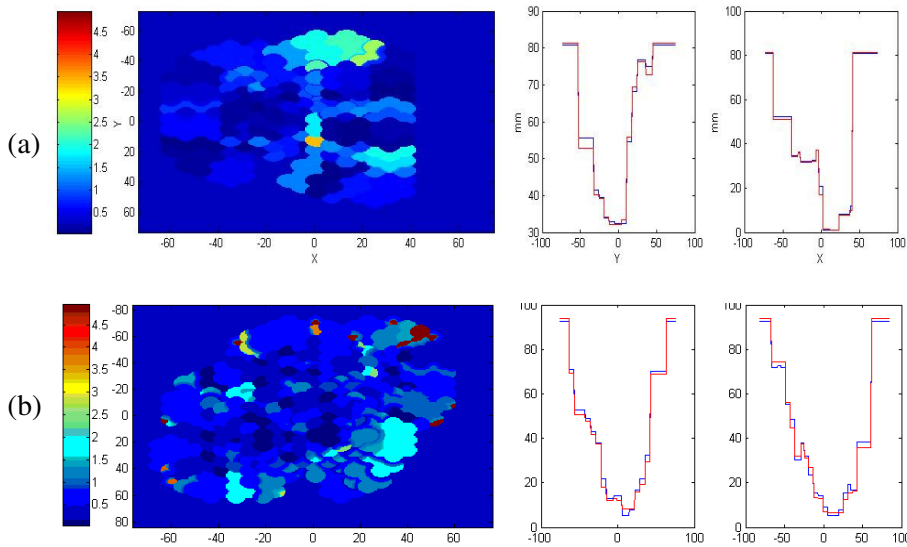


Figure 10. Gamma comparison (left) of two compensators for: (a) lateral-anterior field (b) superior-anterior field in treatment of a chordoma with $\Delta th = 2\text{mm}$ and $\Delta d = 2\text{mm}$, and comparison of depth profiles (right) along X and Y axis, at $(X,Y) = (0\text{mm}, 0\text{mm})$.

As a second step, and to assess the accuracy of our method using MVCT images, we compared the dose calculations and maximal beam penetration ranges obtained for the total dose distribution of our clinical plan (all beams). The mean and standard deviation for the differences in penetration range were $-1.0\text{mm} \pm 2$ (11 beams were considered) and the two dose distributions were

overlaid and showed good similarity. A DVH comparison for the main organs at risk and target volumes is shown in Figure 11: D_2 and D_{95} values differed by less than 0.5Gy between the 3 approaches and only minimal differences were observed between kVCT and MVCT images.

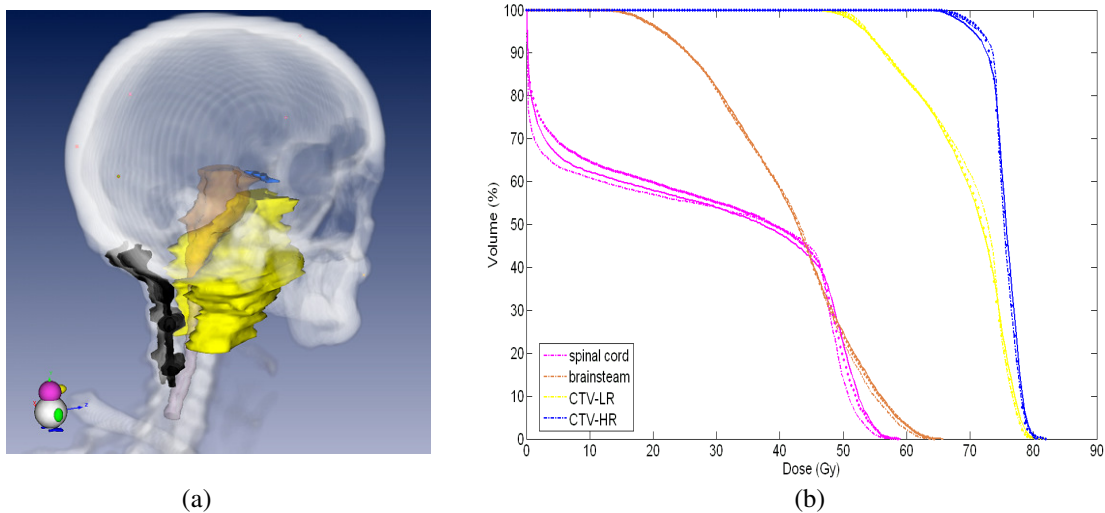


Figure 11. (a) 3D view of the case of spinal chordoma with the main organs at risk (spinal cord and brainstem) and target volumes (CTV-LR receives 52.2Gy-RBE and CTV-HR 72Gy-RBE as prescribed doses). (b) DVHs comparison: DVH from standard kVCT plan (dash-dot line), MVCT plan (solid line) and kVCT plan with compensator from the MVCT plan (dotted line).

Finally, we tried to determine how MVCT images could improve patient dose calculations and to what degree. In clinical practice, the proximity of metallic implants and organs at risk make field arrangement challenging, and field orientations are selected to ensure, as far as possible, that the implants are situated outside of the proton beam path. The limits of proton fields are sometimes defined tangentially to the outermost edge of the metallic implants, and the artefacts are corrected and assigned with an average normal tissue value. To test the robustness of our method, we compared two plans with kVCT images: the first one according to our current practice, and the second one by using MVCT images to define the limits and SPR value of the metallic implants and artifacts areas (“standard kVCT” and “upgraded kV_MVCT” approaches, as described in section 2.2). We used the theoretical SPR value of 3.2 for a pure titanium implant in the standard approach and the measured SPR value (around 2.5) for the upgraded approach. We also adjusted, when necessary, the limits of the beams to the edges of the metallic implant, as visualized on the MVCT images. We then compared the dose calculations between the original and modified plans. As expected for the beams with implants close to their lateral limit, we observed differences in maximal penetration ranges from 7 to 16mm: as shown in Figure 12 for one single beam, the uncertainty on the relative stopping power of the implant and on its accurate delineation introduces significant uncertainties in the range calculation for that beam. However, with the composite of all beams, the inaccuracies were averaged out and no significant differences were observed for dose distribution or HDVs. No significant differences were

observed between the compensators and the penetration ranges for the other beams, suggesting that the delineation and SPR assignment for artifact areas may be sufficiently accurate to limit dose distribution uncertainties.



Figure 12. Axial dose distribution for one posterior field (the target for that field is part of the clinical volume shown in yellow): isodoses from the “upgraded kVCT” plan with compensators imported from the MVCT plan (solid line) and isodoses from the “standard kVCT” plan with bright and dark streak artifact corrections (dotted line) are overlaid.

4. Discussion

As expected (Schaffner 1998), the kilovoltage and megavoltage imaging beam acquisition protocol settings, such as energy, phantom size or field of view have a major impact on the CT HU calibration curve. Metal artifacts are primarily caused by noise and beam hardening, which mainly affects high-density materials. As shown by Schaffner et al, (1998) and in agreement with our results, the beam hardening effect can be illustrated by the differences in HU measured between large and small phantom diameters. In the presence of metal, the artifacts appear as bright and dark shadows around the metal, and beam hardening reduction can also be achieved by dual-energy imaging or recently upcoming repeated reconstruction methods. However, the accuracy of the CT number value of the metal implant or the tissue in the shadow of the artifact cannot be improved by such artifact reduction techniques with kVCT images. Metal artifact reduction methods have therefore been, recently been to MVCT images (Paudel et al 2012), which could provide more accurate CT number values when corrected. MVCT images would then have two main advantages: the deviation of CT numbers from their true value for metal implants and the deviation of CT numbers for the tissues in artefacted areas around the implant would be reduced. For clinical purposes, a calibration curve corresponding to the scanner settings must be used. In our institution, we generally use one or two voltage settings for imaging for radiotherapy (for children and adults). However, the size of the fields

of view (FOV) and the thickness of the scanned tissue depend on treatment localization. We therefore decided to determine several calibration curves, each corresponding to a different FOV. TPS then consists of checking the acquisition setting parameters in DICOM image information and automatically using the curve that best corresponds to the chosen protocol. Slice thickness (or pitch), mAs intensity, and filters appear to have less influence on HU values: however, our current practice is to use the settings defined during calibration.

Elemental composition and tissue density significantly influenced the shape of the CT calibration curves: in this study, we evaluated the accuracy of Schneider's stoichiometric method which can be considered to be our reference technique, and compared this method to a new method using parameterization of x-ray interaction cross sections (Midgley 2004). The two conversion schemes showed excellent agreement and used the same stoichiometric calibration method derived from sample measurements. Schneider's method, commonly used in the range of diagnostic imaging beams, gave similar results in the range of megavoltage imaging as Midgley's method that uses energy parameters from 10keV to 125MeV. We then evaluated CT calibration methods for low and high energy imaging beams in the presence of metallic implants, and found that the use of CT calibration curves can provide a good estimate of relative proton stopping power for some of the high density samples observed in patients. The implants tested in this study showed substantial variability in elemental composition and density which could not be evaluated without the use of MVCT images and correlation with the calibration curve. Moreover, the calibration curve for MVCT is linear, with lower HU values at high densities: this can be advantageous for imaging of metallic implants, while some TPS or scanners use thresholded HU allocation values that are unable to take into account such high HU values.

Due to the small number of clinical cases and limited number of implants studied, the power of our analysis is limited and the proposed method comprises a number of uncertainties. The differences between the proton ranges in the "standard kVCT" and MVCT approach ranged from -3 to 2.5mm and had limited consequences on a patient dose distribution, as the combination of many fields compensates for errors in a single field. In real clinical practice, the use of kVCT images could lead to overestimation of the size of metal implants, and metal artifacts are usually overridden with the maximum known SPR value: in our clinical case, our study showed that the calculated ranges can be overestimated compared to those that would have been obtained by using information from MVCT images. Since no organ at risk is situated after the distal part of the beam, the clinical impact of this potential overshoot remains insignificant and, in this case, additional MVCT information would not significantly improve the accuracy of proton dose calculations. Since MVCT delivers additional dose to the patient and no significant difference was found in the investigated patient case, further work will be required to determine if MVCT could at least be used for delineation of regions with artifacts and implant before manually assigning relative stopping powers. Moreover, volume effects were observed on the images, depending on heterogeneity sizes that could influence the determination of relative

stopping powers. Spatial resolution of MVCT is lower than that of kVCT and the modalities of improving image quality are currently limited (reduce jaw opening or slice thicknesses, increase photon fluence): improvement in resolution is generally associated with reduction of contrasts or signal-to-noise ratio, as highlighted by Chvetsov (2010), and higher CT image noise can be significant leading to inaccuracies in the calculated proton range. Another issue is that of patient dose: MVCT doses delivered to the patient are higher than those delivered by kVCT and influence signal-to-noise ratio. In order to use our method in clinical practice, a large number of photons must be used for image acquisition. For “fine” setting of tomotherapy, the expected dose for a typical scan is about 3cGy, and could be justified by the gain in accuracy for dose calculations only for some patients with metallic implants and specific beam orientations.

5. Conclusions

In this study, we investigated several conditions for determination of CT-HU calibration curves using stoichiometric methodology and two different methods for parameterization of x-ray interaction cross sections. We also studied the effects of metal artifacts on proton dose distributions with metallic implants, in a rigid phantom and under clinical conditions. Analysis of data from diagnostic and megavoltage imaging devices did not reveal any significant discrepancies between calculation methods and measurements. In the absence of beam hardening artifacts in the CT reconstruction, we expect both kV and MV yielding the same accurate model for relative proton stopping power. The use of MVCT images facilitated evaluation of relative proton stopping power in certain metals. SPR values measured for several metals were in good agreement with calculated values (<5%). Marked variations were observed between the composition and densities of the metallic samples tested, but the differences between treatment plans calculated on corrected kVCT data and MVCT data remained insignificant, even with streak artifacts and volume effects that reduce the accuracy of manual corrections. Further work is required to improve resolution and contrast of MVCT devices before using these tools in patients with heterogeneities smaller than the maximum resolution of the imaging device.

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr. Anthony Saul for reviewing the manuscript and Dr. Catherine Nauraye for useful comments.

Appendix A: Elemental composition of the materials scanned and used for calibration of CT devices

Tissue substitutes (table A1) and human tissues (table A3) used for acquisition and calibration of CT images are listed. Chemical compositions of human tissues are listed in ICRU 1989 (“Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement, ICRU Report 44”) and ICRP 1975 (“Report of the Task Group on Reference Man, ICRP Publication 23”). Some metallic materials generally used for their biocompatibility are listed in Table A2 with mean density, atomic composition and relative stopping power for 200MeV proton beams.

Table A1. Chemical composition and density for tissue substitutes used for acquisition and calibration of CT images

Material	density (g.cm ⁻³)	Atomic composition %											
		H	C	N	O	Ca	P	Na	Mg	S	Cl	K	F
Water	1.00	11.19			88.81								
Muscle	1.062	9.20	70.07	2.01	16.4	2.17					1.2		
Adipose tissue	0.979	9.77	71.31	1.79	16.36	0.32					0.19		
Cortical bone	1.82	3.39	15.50	3.97	44.10	22.20	10.20	0.06	0.21	0.31			
Breast	0.99	9.6	70.28	1.92	17	0.94					0.19		
Bone 200	1.161	7	56.29	2.03	22.72	8.5	3.3				0.15		
Bone 800	1.609	4.45	39.11	0.87	33.72	21.77					0.05		
Trabecular bone	1.18	8.67	13	3.6	66.4	4.96	2.43	0.08	0.06	0.46		0.23	

Table A2. Chemical composition, density and measured relative proton stopping power for some high density metals generally used for medical implants

Material	Density (g.cm ⁻³)	Relative stopping Power (200MeV protons)	Atomic composition							
			Al	Ti	Ni	Cr	V	Fe	Mo	
Aluminum	2.67	2.2	1							
Rod implants (titanium alloy): Ta6V	4.42	2.5	0.06	0.898				0.04		
Titanium	4.51	3.25		0.998						
vascular stents: nitinol	6.45	-		0.505	0.49	0.05				
Rods implants (iron alloy): Stainless steel	8.1	-			0.14	0.18		0.65	0.28	

Table A3. List, density and relative electron densities of human tissues used for construction of the CT scanner calibration curve .

Tissues	Density (g.cm ⁻³)	Relative Electron density (g.cm ⁻³)	Tissues	Density (g.cm ⁻³)	Relative Electron density (g.cm ⁻³)
Adipose tissue	0.95	0.951	Testis	1.04	1.032
Blood	1.06	1.05	Thyroid	1.05	1.041
Brain	1.04	1.035	cortical	1.92	1.781
Prostate	1.04	1.033	cranium	1.61	1.517
Breast MG1	0.99	0.987	femur	1.33	1.278
Breast MG2	1.02	0.989	humerus	1.46	1.389
GI tract	1.03	1.024	mandible	1.68	1.577
Heart	1.06	1.051	ribs 2 & 6	1.41	1.347
Kidney	1.05	1.041	ribs 10	1.52	1.441
Liver	1.06	1.05	sacrum	1.29	1.244
Lung deflat	1.05	1.041	Skeleton spongiosa	1.18	1.15
Lung inflat	0.26	0.258	C4 vertebra	1.42	1.355
Lymph	1.03	1.026	T6 & L3 vertebrae	1.33	1.278
Muscle	1.05	1.04	Adipose C1	0.98	0.986
Ovary	1.05	1.043	Adipose C2	0.96	0.961
Pancreas	1.04	1.034	Adipose C3	0.95	0.953
Cartilage	1.1	1.083	Adipose A1	0.97	0.97
Red marrow	1.03	1.023	Adipose A2	0.95	0.952
Spongiosa	1.18	1.15	Adipose A3	0.93	0.933
Yellow marrow	0.98	0.982	Heart Adult HEA	1.05	1.042
Breast MG3	1.06	1.05			
Spleen	1.06	1.051			

References

- Albertini, F., Bolsi, A., Lomax, A. J., Ares, C., and Goitein, G. Effects of Metal Implants for Proton Dose Distributions. *Strahlentherapie und Onkologie* 2006;182:177.
- Ali E.S.M., Rogers D.W.O., Functional forms for photon spectra of clinical linacs, *Phys. Med. Biol.*, 2012;57(1):31-50
- Andreo, P. On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams, *Phys. Med. Biol.*, 2009;54(11):N205-N215
- Bazalova, M., Beaulieu, L., Palefsky, S., and Verhaegen, F. Correction of CT Artifacts and Its Influence on Monte Carlo Dose Calculations. *Med.Phys.* 2007;34(6):2119-32.
- Chvetsov A.V., Paige S.L., The influence of CT image noise on proton range calculation in radiotherapy planning, *Phys. Med. Biol.*, 2010;55(6):N141-N149
- Constantinou C and Harrington J. An electron density calibration phantom for CT-based treatment planning computers *Med.Phys.* 1992 (19): 325–7
- Coolens, C. and Childs, P. J. Calibration of CT Hounsfield Units for Radiotherapy Treatment Planning of Patients With Metallic Hip Prostheses: the Use of the Extended CT-Scale. *Phys. Med. Biol.* 2003;48(11):1591-603.
- DeLaney T.F., Liebsch N.J., Pedlow F.X., et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):732–739.
- Depuydt T., Van Esch A., Huyskens D.P. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation, *Radiother. Oncol.* 2002;62(3) :309-319
- Gottschalk B., A. M. Koehler, R. J. Schneider, J. M. Sisterson, and M. S. Wagner, “Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons,” *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **74**, 467–490 1993
- Hong L, Goitein M, Bucciolini M, Comiskey R, Gottschalk B, Rosenthal S, Serago C and Urie M. A pencil beam algorithm for proton dose calculations *Phys. Med. Biol.* 1996 (41):1305–30
- Hong, T. S., Welsh, J. S., Ritter, M. A., Harari, P. M., Jaradat, H., Mackie, T. R., and Mehta, M. P. Megavoltage Computed Tomography: an Emerging Tool for Image-Guided Radiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 2007;30(6):617-23.
- ICRP (International Commission on Radiological Protection) 1975 Report of the Task Group on ReferenceMan *ICRP Publication No. 23*
- ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 1989 Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement *ICRU Report 44*
- Jakel, O. and Reiss, P. The Influence of Metal Artifacts on the Range of Ion Beams. *Phys. Med. Biol.* 2007;52(3):635-44.
- Jakel, O. Ranges of Ions in Metals for Use in Particle Treatment Planning. *Phys. Med. Biol.* 2006;51(9):N173-N177.
- Jeraj, R., Mackie, T. R., Balog, J., Olivera, G., Pearson, D., Kapatoes, J., Ruchala, K., and Reckwerdt, P. Radiation Characteristics of Helical Tomotherapy. *Med.Phys.* 2004;31(2):396-404.
- Jackson, D. F. and Hawkes, D. J. X-Ray Coefficients of Elements and Mixture. *Phys. Rep.* 1981;70:169-223.
- Jiang, H. Y., Seco, J., and Paganetti, H. Effects of Hounsfield Number Conversion on CT Based Proton Monte Carlo Dose Calculations. *Med.Phys.* 2007;34(4):1439-49.
- Janni, J. F. Proton Range-Energy Tables. *Atomic Data and Nuclear Data Tables* 1982;27:212-425.
- Kramers H A. On the theory of x-ray absorption and of the continuous x-ray spectrum, *Phil. Mag.* 1923;46: 836–71

- Langen, K. M., Meeks, S. L., Poole, D. O., Wagner, T. H., Willoughby, T. R., Kupelian, P. A., Ruchala, K. J., Haimerl, J., and Olivera, G. H. The Use of Megavoltage CT (MVCT) Images for Dose Recomputations. *Phys. Med. Biol.* 2005;50(18):4259-76.
- Low D. A., Harms W. B., Mutic S., and J. A. Purdy, A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.* 1998;25: 656–661
- Mackie, T. R., Holmes, T., Swerdloff, S., Reckwerdt, P., Deasy, J. O., Yang, J., Paliwal, B., and Kinsella, T. Tomotherapy: a New Concept for the Delivery of Dynamic Conformal Radiotherapy. *Med.Phys.* 1993;20(6):1709-19.
- Midgley, S. M. A Parameterization Scheme for the X-Ray Linear Attenuation Coefficient and Energy Absorption Coefficient. *Phys. Med. Biol.* 2004;49:307-25.
- Midgley, S. M. Materials analysis using X-ray linear attenuation coefficient measurements at four photon energies. *Phys. Med. Biol.* 2005;50:4139-4157.
- Mustapha A.A., Jackson D.F., The relation between X-ray CT numbers and charged particles stopping powers and its significance for radiotherapy treatment planning, *Phys. Med. Biol.* 1983;28 169-76
- Nauraye C., “Optimisation des caractéristiques physiques et dosimétriques d’un faisceau de protons de 200 MeV et mise en œuvre d’une ligne de faisceau adaptée à la radiothérapie,” Doctorate thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, 1995.
- Newhauser, W. D., Giebel, A., Langen, K. M., Mirkovic, D., and Mohan, R. Can Megavoltage Computed Tomography Reduce Proton Range Uncertainties in Treatment Plans for Patients With Large Metal Implants? *Phys. Med. Biol.* 2008;53(9):2327-44.
- Parodi K, Paganetti H., Cascio E., Flanz J.B., Bonab A.A., Alpert M., Lohmann K., Bortfeld. PET/CT imaging for treatment verification after proton therapy: A study with plastic phantoms and metallic implants, *Med Phys.* 2007 February; 34(2): 419–435.
- Paudel M.R., Mackenzie M., Fallone B.G., Rathee S., Evaluation of metal artifacts in MVCT systems using a model based correction method. *Med.Phys.* 2012;39(10):6297-6308.
- PressWH, Teukolsky S A, Vetterling WT and Flannery B P 2007 *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing* 3rd edn (Cambridge: Cambridge University Press)
- Roberts R., How accurate is a CT-based dose calculation on a pencil beam TPS for a patient with a metallic prosthesis?. *Phys. Med. Biol.* 2001;46(9):N227-N234.
- Ruchala, K. J., Olivera, G. H., Schloesser, E. A., and Mackie, T. R. Megavoltage CT on a Tomotherapy System. *Phys. Med. Biol.* 1999;44(10):2597-621.
- Ruchala, K. J., Olivera, G. H., Kapatoes, J. M., Schloesser, E. A., Reckwerdt, P. J., and Mackie, T. R. Megavoltage CT Image Reconstruction During Tomotherapy Treatments. *Phys. Med. Biol.* 2000;45(12):3545-62.
- Ruchala, K. J., Olivera, G. H., Schloesser, E. A., Hinderer, R., and Mackie, T. R. Calibration of a Tomotherapeutic MVCT System. *Phys. Med. Biol.* 2000;45(4):N27-N36.
- Rutherford, R. A., Pullan, B. R., and Isherwood, I. Measurement of Effective Atomic Number and Electron Density Using an EMI Scanner. *Neuroradiology* 1976;11(1):15-21.
- Rutz HP, Weber DC, Sugahara S, et al. Extracranial chordoma: Outcome in patients treated with function-preserving surgery followed by spot-scanning proton beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:512–520.
- Staab A., Rutz HP, Ares C., et al. Spot-scanning proton therapy for extracranial chordoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):489–496.
- Schaffner, B. and Pedroni, E. The Precision of Proton Range Calculations in Proton Radiotherapy Treatment Planning: Experimental Verification of the Relation Between CT-HU and Proton Stopping Power. *Phys. Med. Biol.* 1998;43(6):1579-92.

- Schneider, U., Pedroni, E., and Lomax, A. The Calibration of CT Hounsfield Units for Radiotherapy Treatment Planning. *Phys. Med. Biol.* 1996;41(1):111-24.
- Schneider W. , Bortfeld T., Schlegel W., Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions, *Phys. Med. Biol.* 2000;45:459-478.
- Szymanowski H, Mazal A, Nauraye C, Biensan S, Ferrand R, Murillo M-C, Caneva S, Gaboriaud G and Rosenwald J-C Experimental determination and verification of the parameters used in a proton pencil beam algorithm *Med. Phys.* 2001 28: 975–87
- Szymanowski, H. and Oelfke, U. Two-Dimensional Pencil Beam Scaling: an Improved Proton Dose Algorithm for Heterogeneous Media. *Phys. Med. Biol.* 2002;47(18):3313-30.
- Tourovsky A, Lomax AJ, Schneider U, Pedroni E, Monte Carlo dose calculations for spot scanned proton therapy *Phys. Med. Biol.* 2002;50(5):971-981.
- Vanderstraeten, B., Chin, P. W., Fix, M., Leal, A., Mora, G., Reynaert, N., Seco, J., Soukup, M., Spezi, E., De Neve, W., and Thierens, H. Conversion of CT Numbers into Tissue Parameters for Monte Carlo Dose Calculations: a Multi-Centre Study. *Phys. Med. Biol.* 7-2-2007;52(3):539-62.
- Wei, J. K., Chen, L. G., Sandison, G. A., Liang, Y., and Xu, L. X. X-Ray CT High-Density Artifact Suppression in the Presence of Bones. *Phys. Med. Biol.* 21-12-2004;49(24):5407-18.
- Wei, J., Sandison, G. A., Hsi, W. C., Ringor, M., and Lu, X. Dosimetric Impact of a CT Metal Artifact Suppression Algorithm for Proton, Electron and Photon Therapies. *Phys. Med. Biol.* 21-10-2006;51(20):5183-97.
- Yang, M., Virshup, G., Mohan, R., Shaw, C. C., Zhu, X. R., and Dong, L. Improving Accuracy of Electron Density Measurement in the Presence of Metallic Implants Using Orthovoltage Computed Tomography. *Med. Phys.* 2008;35(5):1932-41.
- Yazdia, M., Gingras, L., and Beaulieu, L. An Adaptive Approach to Metal Artifact Reduction in Helical Computed Tomography for Radiation Therapy Treatment Planning: Experimental and Clinical Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15-7-2005;62(4):1224-31.

C.1 Paramètres du modèle de mini-faisceau

Les coefficients des écart-types et amplitudes des 2^{me} et 3^{me} gaussiennes de l'équation 3.17a sont paramétrés en fonction du parcours initial du faisceau :

$$\sigma_{2,3}(z) = \sum_{i=0}^3 p_i(R_0) \left(\frac{z}{Z_0(R_0)} \right)^i \times (1 + \operatorname{erf}(p_4 \times (z - Z_0(R_0)))) \quad (\text{C.1})$$

et

$$W_2(z) = \sum_{i=0}^3 P_i(R_0) \left(\frac{z}{Z_0(R_0)} \right)^i \times D(z) \quad (\text{C.2})$$

$$W_3(z) = \sum_{i=0}^3 P_i(R_0) \left(\frac{z}{Z_0(R_0)} \right)^i \times (1 + \operatorname{erf}(P_4 \times (z - Z_0(R_0)))) \quad (\text{C.3})$$

dont les coefficients s'expriment ainsi :

$$[p_i, P_i, Z_0](R_0) = \sum_{i=0}^3 \rho_i R_0^i \quad (\text{C.4})$$

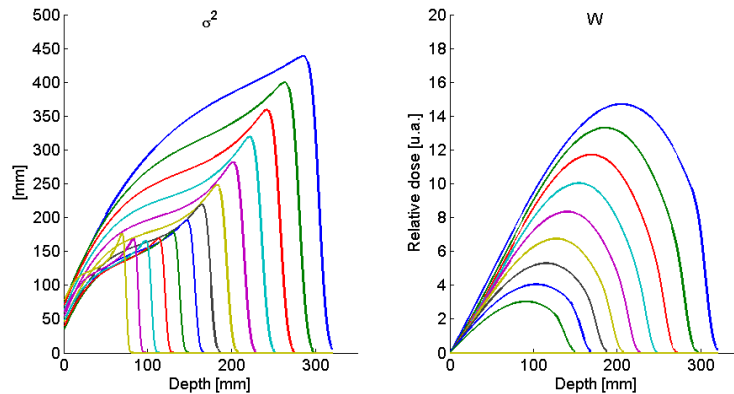


FIGURE C.1 – Exemple de variation des paramètres de gaussienne σ et W en fonction de la profondeur et pour différentes énergies initiales de mini-faisceau.

Les coefficients du modèle de mini-faisceau obtenu à l'ICPO sont donnés dans les tableaux suivants :

σ_1	ρ_0	ρ_1	ρ_2	ρ_3
p_d	0,0207	0	0	0
π_1	8,0117	-0,0368	$9,9536 \times 10^{-5}$	$-1,0866 \times 10^{-7}$
π_2	0,0664	-0,00063	$2,6642 \times 10^{-6}$	$-3,7273 \times 10^{-9}$
π_3	0	0	0	0
p_2	0,3	0	0	0
p_3	0,7	0	0	0

TABLE C.1 – Coefficients de la gaussienne primaire du modèle de mini-faisceau (équations 3.9 et 3.23).

σ_2	ρ_0	ρ_1	ρ_2	ρ_3
p_0	136,23	-19,4269	0,9882	-0,0150
p_1	85,318	-2,3036	0,9813	-0,0156
p_2	-808,592	141,076	-9,9731	0,1845
p_3	818,818	-148,302	9,7467	-0,1799
p_4	0,5482	-0,0343	0,0007	$-3,963 \times 10^{-6}$
Z_0	-7,3709	10,6946	-0,0372	0,00061

TABLE C.2 – Coefficients de l'écart-type de la seconde gaussienne du modèle de mini-faisceau (équations C.1 et C.4).

σ_3	ρ_0	ρ_1	ρ_2	ρ_3
p_0	99,8412	36,3991	-2,7998	0,06453
p_1	39,9309	-277,828	27,3688	-0,6099
p_2	-770,737	694,264	-60,2503	1,3258
p_3	736,111	-402,006	33,8443	-0,7711
p_4	1	0	0	0
Z_0	0	10	0	0

TABLE C.3 – Coefficients de l'écart-type de la troisième gaussienne du modèle de mini-faisceau (équations C.1 et C.4).

Les relations parcours-énergie des protons sont décrites ci-après et les coefficients donnés tableau C.7, avec R_0 en cm et E_0 en MeV :

W_2	ρ_0	ρ_1	ρ_2	ρ_3
p_0	0	0	0	0
p_1	-5,0396	0,8333	0,0326	0,00049
p_2	10,9841	-1,6709	0,0693	-0,0010
p_3	-7,3581	1,1581	-0,0507	0,00078
p_4	0	0	0	0
Z_0	0	10	0	0

TABLE C.4 – Coefficients de l'amplitude de la seconde gaussienne du modèle de mini-faisceau (équations C.2 et C.4).

W_3	ρ_0	ρ_1	ρ_2	ρ_3
p_0	0	0	0	0
p_1	-0,4720	0,07315	-0,0034	$5,426 \times 10^{-05}$
p_2	1,811	-0,2913	0,01485	-0,000234
p_3	-1,547	0,2515	-0,0131	0,000207
p_4	0	1	0	0
Z_0	0	10	0	0

TABLE C.5 – Coefficients de l'amplitude de la troisième gaussienne du modèle de mini-faisceau (équations C.3 et C.4).

	p_0	p_1	p_2
σ	0,01619	0,016592	-0,000187
ε	-0,076814	0,004377	-0,000172

TABLE C.6 – Coefficients du modèle de pic de Bragg de Bortfeld (équations 1.9 et 1.10) : exemple de paramétrisation pour un faisceau sans absorbeur, entre 100 et 230 MeV.

$$R_0 = \exp \left(\sum_{i=0}^3 a_i (\log E_0)^i \right) \quad (\text{C.5})$$

$$E_0 = \exp \left(\sum_{i=0}^3 a_i (\log R_0)^i \right) \quad (\text{C.6})$$

	a_0	a_1	a_2	a_3
R_0	-5,5064	1,2193	0,15248	-0,013296
E_0	3,46404	0,56137	-0,0049	0,0016847

TABLE C.7 – Relations parcours-énergies obtenues à l'ICPO pour des protons entre 100 et 230 MeV dans l'eau.

Annexe 4

D.1 Incertitudes sur l'EBR

L'incertitude sur la détermination de l'EBR à partir des mesures de survies cellulaires est calculée en utilisant la formule de propagation des incertitudes : l'équation finale de l'EBR (équation D.2), déduite de l'ajustement des équations de survie aux mesures (équation D.1) a été dérivée par rapport à chacune de ses variables α et β .

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (\text{D.1})$$

L'EBR pour une dose D_p donnée en une fraction par protons s'exprime par la relation suivante :

$$EBR(\alpha_X, \beta_X, \alpha_P, \beta_P, D_P) = \frac{\sqrt{\alpha_X^2 + 4\beta_X D_P(\alpha_P + \beta_P D_P)} - \alpha_X}{2\beta_X D_P} \quad (\text{D.2})$$

Lorsque les variables U sont indépendantes et de déviation standard ΔU , on peut exprimer l'incertitude sur l'EBR ainsi :

$$\Delta EBR = \sqrt{\sum_{U=\alpha_X, \beta_X, \alpha_P, \beta_P} \left(\frac{\partial EBR}{\partial U} \right)^2 \Delta U^2} \quad (\text{D.3})$$

avec :

$$\frac{\partial EBR}{\partial \alpha_P} = \frac{1}{\sqrt{\alpha_X^2 + 4\beta_X D_P(\alpha_P + \beta_P D_P)}} \quad (\text{D.4})$$

$$\frac{\partial EBR}{\partial \beta_P} = \frac{D_P}{\sqrt{\alpha_X^2 + 4\beta_X D_P(\alpha_P + \beta_P D_P)}} \quad (\text{D.5})$$

$$\frac{\partial EBR}{\partial \alpha_X} = \frac{\alpha_X}{2\beta_X D_P \sqrt{\alpha_X^2 + 4\beta_X D_P(\alpha_P + \beta_P D_P)}} - \frac{1}{2\beta_X D_P} \quad (\text{D.6})$$

$$\frac{\partial EBR}{\partial \beta_X} = \frac{1}{2\beta_X^2 D_P} \left(\frac{2\beta_X D_P (\alpha_P + \beta_P D_P)}{\sqrt{\alpha_X^2 + 4\beta_X D_P (\alpha_P + \beta_P D_P)}} - \sqrt{\alpha_X^2 + 4\beta_X D_P (\alpha_P + \beta_P D_P)} + \alpha_X \right) \quad (D.7)$$

Bibliographie

- [Akaike 1974] H Akaike. *A new look at the statistical model identification*. IEEE Transactions on Automatic Control, vol. 19, no. 6, pages 716–723, 1974. (Cité en page 94.)
- [Albertini 2010] F Albertini, EB Hug et AJ Lomax. *The influence of the optimization starting conditions on the robustness of intensity-modulated proton therapy plans*. Physics in Medicine and Biology, vol. 55, no. 10, pages 2863–2878, 2010. (Cité en pages 25 et 122.)
- [Allen Li 2012] X Allen Li, M Alber, JO Deasy, A Jackson, KW Ken Jee, LB Marks, MK Martel, C Mayo, V Moiseenko, AE Nahum, A Niemierko, VA Semenenko et ED Yorke. *The use and QA of biologically related models for treatment planning : short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM a*. Medical Physics, vol. 39, no. 3, pages 1386–1409, 2012. (Cité en page 49.)
- [Altman 2006] MB Altman, SJ Chmura, JO Deasy et JC Roeske. *Optimization of the temporal pattern of radiation : An {IMRT} based study*. International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics, vol. 66, no. 3, pages 898–905, 2006. (Cité en page 46.)
- [Andreo 2009] P Andreo. *On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams*. Physics in Medicine and Biology, vol. 54, no. 11, pages N205–N215, 2009. (Cité en pages 14 et 57.)
- [Astrahan 2008] M Astrahan. *Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation*. Medical Physics, vol. 35, no. 9, pages 4161–4173, 2008. (Cité en page 32.)
- [Bakkenist 2003] CJ Bakkenist et MB Kastan. *DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation*. Nature, vol. 421, no. 6922, pages 499–506, 2003. (Cité en page 46.)
- [B umer 2015] C B umer, B Koska, J Lambert, B Timmermann, T Mertens et P Takoukam Talla. *Evaluation of detectors for acquisition of pristine depth-dose curves in pencil beam scanning*. Journal of Applied Clinical Medical Physics, vol. 16, no. 6, 2015. (Cité en page 58.)
- [Bellinzona 2016] EV Bellinzona, M Ciocca, A Embriaco, A Ferrari, A Fontana, A Mairani, K Parodi, A Rotondi, P Sala et T Tessonnier. *A model for the accurate computation of the lateral scattering of protons in water*. Physics in Medicine and Biology, vol. 61, no. 4, page N102, 2016. (Cité en page 68.)
- [Bentzen 1997] SM Bentzen et SL Tucker. *Quantifying the position and steepness of radiation dose-response curves*. International Journal of Radiation Biology, vol. 71, no. 5, pages 531–542, 1997. (Cité en page 95.)
- [Berger 1998] M Berger. *Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions*, 1998. (Cité en page 51.)
- [Bert 2013] J Bert, H Perez-Ponce, Z El Bitar, S Jan, Y Boursier, D Vintache, A Bonissent, C Morel, D Brasse et D Visvikis. *Geant4-based Monte Carlo simulations on GPU for*

- medical applications*. Physics in Medicine and Biology, vol. 58, no. 16, pages 5593–5611, 2013. (Cité en page 22.)
- [Bodgi 2016] L Bodgi et N Foray. *The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response : resolution of the linear-quadratic model*. International Journal of Radiation Biology, vol. 92, no. 3, pages 117–131, 2016. (Cité en page 33.)
- [Bopp 2015] C Bopp, R Rescigno, M Rousseau et D Brasse. *Quantitative proton imaging from multiple physics processes : a proof of concept*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 13, page 5325, 2015. (Cité en page 15.)
- [Bortfeld 1996] T Bortfeld et W Schlegel. *An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams*. Physics in Medicine and Biology, vol. 41, no. 8, page 1331, 1996. (Cité en page 122.)
- [Bortfeld 1997] T Bortfeld. *An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams*. Medical Physics, vol. 24, no. 12, pages 2024–2033, 1997. (Cité en pages 16, 17, 36 et 58.)
- [Boulé 2009] TP Boulé, MI Gallardo Fuentes, JV Roselló, R Arrans Lara, JL Torrecilla et A Leal Plaza. *Clinical comparative study of dose ?volume and equivalent uniform dose based predictions in post radiotherapy acute complications*. Acta Oncologica, vol. 48, no. 7, pages 1044–1053, 2009. (Cité en page 93.)
- [Brenner 1991] D.J Brenner et E.J Hall. *Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, vol. 20, no. 1, pages 181–190, 1991. (Cité en page 44.)
- [Bulanov 2002] SV Bulanov, TZ Esirkepov, VS Khoroshkov, AV Kuznetsov et F Pegoraro. *Oncological hadrontherapy with laser ion accelerators*. Physics Letters A, vol. 299, no. 2-3, pages 240–247, 2002. (Cité en page 46.)
- [Calugaru 2011a] V Calugaru. *Efficacité biologique relative (EBR) des faisceaux de protons utilisés en radiothérapie*. PhD thesis, 2011. Thèse de doctorat dirigée par Favaudon, V et Megnin-Chanet, F Radiobiologie Paris 11 2011. (Cité en pages 99, 100 et 140.)
- [Calugaru 2011b] V Calugaru, C Nauraye, G Noel, N Giocanti, V Favaudon et F Megnin-Chanet. *Radiobiological characterization of two therapeutic proton beams with different initial energy spectra used at the Institut Curie Proton Therapy Center in Orsay*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, vol. 81, no. 4, pages 1136–1143, 2011. (Cité en pages 39, 103, 104, 110 et 111.)
- [Calugaru 2014] V Calugaru, C Nauraye, FP Cordelières, D Biard, L De Marzi, J Hall, V Favaudon et F Mégnin-Chanet. *Involvement of the Artemis Protein in the Relative Biological Efficiency Observed With the 76-MeV Proton Beam Used at the Institut Curie Proton Therapy Center in Orsay*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, vol. 90, no. 1, pages 36–43, 2014. (Cité en page 99.)
- [Cao 2013] W Cao, G Lim, X Li, Y Li, XR Zhu et X Zhang. *Incorporating deliverable monitor unit constraints into spot intensity optimization in intensity-modulated proton therapy treatment planning*. Physics in Medicine and Biology, vol. 58, no. 15, page 5113, 2013. (Cité en page 86.)

- [Carabe-Fernandez 2007] A Carabe-Fernandez, RG Dale et B Jones. *The incorporation of the concept of minimum RBE (RBE_{min}) into the linear-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments*. International Journal of Radiation Biology, vol. 83, no. 1, pages 27–39, 2007. (Cité en page 40.)
- [Carabe 2012] A Carabe, M Moteabbed, N Depauw, J Schuemann et H Paganetti. *Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness*. Physics in Medicine and Biology, vol. 57, no. 5, page 1159, 2012. (Cité en page 40.)
- [Carlson 2008] DJ Carlson, RD Stewart, VA Semenenko et GA Sandison. *Combined Use of Monte Carlo DNA Damage Simulations and Deterministic Repair Models to Examine Putative Mechanisms of Cell Killing*. Radiation research, vol. 169, no. 4, page 447–459, 2008. (Cité en page 41.)
- [Casiraghi 2013] M Casiraghi, F Albertini et AJ Lomax. *Advantages and limitations of the worst case scenario approach in IMPT treatment planning*. Physics in Medicine and Biology, vol. 58, no. 5, page 1323, 2013. (Cité en page 27.)
- [Chanrion 2013] MA Chanrion, F Ammazalorso, A Wittig, R Engenhardt-Cabillic et U Jelen. *Dosimetric consequences of pencil beam width variations in scanned beam particle therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 58, no. 12, page 3979, 2013. (Cité en page 74.)
- [Chen 2012a] W Chen, J Unkelbach, A Trofimov, T Madden, H Kooy, T Bortfeld et D Craft. *Including robustness in multi-criteria optimization for intensity-modulated proton therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 57, no. 3, pages 591–608, 2012. (Cité en page 27.)
- [Chen 2012b] Y Chen et S Ahmad. *Empirical model estimation of relative biological effectiveness for proton beam therapy*. Radiation Protection Dosimetry, vol. 149, no. 2, pages 116–123, 2012. (Cité en page 39.)
- [Clarkson 1941] JR Clarkson. *A note on depth doses in fields of irregular shape*. The British Journal of Radiology, vol. 14, no. 164, pages 265–268, 1941. (Cité en page 17.)
- [Clasie 2012] B Clasie, N Depauw, M Fransen, C Goma, H RezaPanahandeh, J Seco, JB Flanz et HM Kooy. *Golden beam data for proton pencil-beam scanning*. Physics in Medicine and Biology, vol. 57, no. 5, page 1147, 2012. (Cité en page 60.)
- [Colin 2011] C Colin, C Devic, A Noël, M Rabilloud, MT Zobot, S Pinet-Isaac, S Giraud, B Riche, PJ Valette, C Rodriguez-Lafrasse et N Foray. *DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells*. International Journal of Radiation Biology, vol. 87, no. 11, pages 1103–1112, 2011. (Cité en page 44.)
- [Cortés-Giraldo 2015] MA Cortés-Giraldo et A Carabe. *A critical study of different Monte Carlo scoring methods of dose average linear-energy-transfer maps calculated in voxelized geometries irradiated with clinical proton beams*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 7, page 2645, 2015. (Cité en page 39.)
- [Courdi 1994] A Courdi, N Brassart, J Hérault et P Chauvel. *The depth-dependent radiation response of human melanoma cells exposed to 65 MeV protons*. The British Journal of Radiology, vol. 67, no. 800, pages 800–804, 1994. (Cité en page 39.)

- [Cunningham 1983] J Cunningham. *The Physics of Radiology*. The Physics of Radiology 4th edn, 1983. (Cité en page 17.)
- [Das 2003] TN Das, TK Ghanty et H Pal. *Reactions of Methyl Viologen Dication (MV²⁺) with H Atoms in Aqueous Solution : ? Mechanism Derived from Pulse Radiolysis Measurements and ab Initio MO Calculations*. The Journal of Physical Chemistry A, vol. 107, no. 31, pages 5998–6006, 2003. (Cité en page 115.)
- [Das 2005] SK Das, AH Baydush, S Zhou, M Miften, X Yu, O Craciunescu, M Oldham, K Light, T Wong, M Blazing, S Borges-Neto, MW Dewhirst et LB Marks. *Predicting radiotherapy-induced cardiac perfusion defects*. Medical Physics, vol. 32, no. 1, pages 19–27, 2005. (Cité en page 93.)
- [Dedes 2015] G Dedes, Y Asano, N Arbor, D Dauvergne, J Letang, E Testa, S Rit et K Parodi. *Monte Carlo study of the precision and accuracy of proton CT reconstructed relative stopping power maps*. Medical Physics, vol. 42, no. 6, pages 3298–3298, 2015. (Cité en page 15.)
- [Dias 2015] MF Dias, M Riboldi, J Seco, I Castelhana, A Pella, A Mirandola, L Peralta, M Ciocca, R Orecchia et G Baroni. *Scan path optimization with/without clustering for active beam delivery in charged particle therapy*. Physica Medica, vol. 31, no. 2, pages 130–136, 2015. (Cité en page 87.)
- [Dowdell 2011] S Dowdell. *Pencil beam scanning proton therapy : the significance of secondary particles*, 2011. (Cité en pages 86 et 121.)
- [Eley 2015] J Eley, W Newhauser, K Homann, R Howell, C Schneider, M Durante et C Bert. *Implementation of an analytical model for leakage neutron equivalent dose in a proton radiotherapy planning system*. Cancers, vol. 7, no. 1, page 427, 2015. (Cité en page 29.)
- [Elsässer 2007] T Elsässer et M Scholz. *Cluster Effects within the Local Effect Model*. Radiation Research, vol. 167, no. 3, pages 319–329, 2007. (Cité en page 44.)
- [Eyges 1948] L Eyges. *Multiple Scattering with Energy Loss*. Phys. Rev., vol. 74, pages 1534–1535, 1948. (Cité en page 55.)
- [Farah 2015a] J Farah, A Bonfrate, L De Marzi, A De Oliveira, S Delacroix, F Martinetti, F Trompier et I Clairand. *Configuration and validation of an analytical model predicting secondary neutron radiation in proton therapy using Monte Carlo simulations and experimental measurements*. Physica Medica, vol. 31, no. 3, pages 248–256, 2015. (Cité en page 29.)
- [Farah 2015b] J Farah, V Mares, M Romero-Exposito, S Trinkl, C Domingo, V Dufek, M Klodowska, J Kubancak, Z Knezevic, M Liszka, M Majer, S Miljanic, O Ploc, K Schinner, L Stolarczyk, F Trompier, M Wielunski, P Olko et RM Harrison. *Measurement of stray radiation within a scanning proton therapy facility : EURADOS WG9 intercomparison exercise of active dosimetry systems*. Medical Physics, vol. 42, no. 5, pages 2572–2584, 2015. (Cité en page 29.)
- [Farr 2008] JB Farr, AE Mascia, WC Hsi, CE Allgower, F Jesseph, AN Schreuder, M Wolanski, DF Nichiporov et V Anferov. *Clinical characterization of a proton beam continuous uniform scanning system with dose layer stacking*. Medical Physics, vol. 35, no. 11, pages 4945–4954, 2008. (Cité en page 24.)

- [Favaudon 2014] V Favaudon, L Caplier, V Monceau, F Pouzoulet, M Sayarath, C Fouillade, MF Poupon, I Brito, P Hupé, J Bourhis, J Hall, JJ Fontaine et MC Vozenin. *Ultra-high dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice*. *Science Translational Medicine*, vol. 6, no. 245, pages 245ra93–245ra93, 2014. (Cité en pages 46 et 114.)
- [Fernet 2000] M Fernet, V Ponette, E Deniaud-Alexandre, J Ménissier De-Murcia, G De Murcia, N Giocanti, F Méglin-Chanet et V Favaudon. *Poly(ADP-ribose) polymerase, a major determinant of early cell response to ionizing radiation*. *International Journal of Radiation Biology*, vol. 76, no. 12, pages 1621–1629, 2000. (Cité en pages 46 et 117.)
- [Feuvret 2007] L Feuvret, G Noel, DC Weber, P Pommier, R Ferrand, L De Marzi, F Dhermain, C Alapetite, H Mammar, G Boisserie, JL Habrand et JJ Mazeron. *A Treatment planning comparison of combined photon-proton beams versus proton beams-only for the treatment of skull base tumors*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 69, no. 3, pages 944–954, 2007. (Cité en pages 8 et 92.)
- [Folkard 1996] M Folkard. *Inactivation of V79 cells by low-energy protons, deuterons and helium-3 ions*. *International Journal of Radiation Biology*, vol. 69, no. 6, pages 729–738, 1996. (Cité en page 102.)
- [Fourkal 2002] E Fourkal, B Shahine, M Ding, JS Li, T Tajima et CM Ma. *Particle in cell simulation of laser-accelerated proton beams for radiation therapy*. *Medical Physics*, vol. 29, no. 12, pages 2788–2798, 2002. (Cité en page 46.)
- [Fowler 2004] JF Fowler, JS Welsh et SP Howard. *Loss of biological effect in prolonged fraction delivery*. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 59, no. 1, pages 242–249, 2004. (Cité en page 44.)
- [Fredriksson 2014] A Fredriksson et R Bokrantz. *A critical evaluation of worst case optimization methods for robust intensity-modulated proton therapy planning*. *Medical Physics*, vol. 41, no. 8, page 081701, 2014. (Cité en page 27.)
- [Frese 2012] MC Frese, VK Yu, RD Stewart et DJ Carlson. *A mechanism-based approach to predict the relative biological effectiveness of protons and carbon ions in radiation therapy*. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 83, no. 1, pages 442–450, 2012. (Cité en page 41.)
- [Friedrich 2012] T Friedrich, U Scholz, T Elsasser, M Durante et M Scholz. *Calculation of the biological effects of ion beams based on the microscopic spatial damage distribution pattern*. *International Journal of Radiation Biology*, vol. 88, no. 1-2, pages 103–107, 2012. (Cité en page 43.)
- [Friedrich 2013] T Friedrich, M Durante et M Scholz. *Particle species dependence of cell survival RBE : Evident and not negligible*. *Acta Oncologica*, vol. 52, no. 3, pages 589–603, 2013. (Cité en page 33.)
- [Garcia-Vicente 1998] F Garcia-Vicente, JM Delgado et C Peraza. *Experimental determination of the convolution kernel for the study of the spatial response of a detector*. *Medical Physics*, vol. 25, no. 2, pages 202–207, 1998. (Cité en page 77.)
- [Garcia-Vicente 2000] F Garcia-Vicente, JM Delgado et C Rodriguez. *Exact analytical solution of the convolution integral equation for a general profile fitting function and*

- Gaussian detector kernel*. Physics in Medicine and Biology, vol. 45, no. 3, page 645, 2000. (Cité en page 77.)
- [Gate7.1 2015] Gate7.1. *Users Guide V7.1*. Gate collaboration, 2015. (Cité en page 123.)
- [Geant4 2014] Geant4. *Physics reference manual*. Geant 4.10.1, 2014. (Cité en page 57.)
- [Giantsoudi 2015] D Giantsoudi, RV Sethi, BY Yeap, BR Eaton, DH Ebb, PA Caruso, O Rappalino, YLE Chen, JA Adams, TI Yock, NJ Tarbell, H Paganetti et SM MacDonald. *Incidence of {CNS} injury for a cohort of 111 patients treated with proton therapy for medulloblastoma : {LET} and {RBE} associations for areas of injury*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, pages –, 2015. (Cité en page 97.)
- [Girdhani 2013] S Girdhani, R Sachs et L Hlatky. *Biological effects of proton radiation : what we know and don't know*. Radiation Research, vol. 179, no. 3, pages 257–272, 2013. (Cité en page 32.)
- [Goodhead 1989] D Goodhead. *The initial physical damage produced by ionizing radiations*. International Journal of Radiation Biology, vol. 56, no. 5, pages 623–34, 1989. (Cité en page 44.)
- [Gottschalk 1993] B Gottschalk, AM Koehler, RJ Schneider, JM Sisterson et MS Wagner. *Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, vol. 74, no. 4, pages 467–490, 1993. (Cité en pages 18, 63 et 65.)
- [Gottschalk 2010] B Gottschalk. *On the scattering power of radiotherapy protons*. Medical Physics, vol. 37, no. 1, pages 352–367, 2010. (Cité en page 56.)
- [Gottschalk 2015] B Gottschalk, EW Cascio, J Daartz et MS Wagner. *On the nuclear halo of a proton pencil beam stopping in water*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 14, pages 5627–5654, 2015. (Cité en pages 19, 68 et 69.)
- [Granville 2015] DA Granville et GO Sawakuchi. *Comparison of linear energy transfer scoring techniques in Monte Carlo simulations of proton beams*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 14, page N283, 2015. (Cité en page 39.)
- [Grassberger 2011] C Grassberger et H Paganetti. *Elevated LET components in clinical proton beams*. Physics in Medicine and Biology, vol. 56, no. 20, page 6677, 2011. (Cité en page 37.)
- [Grevillot 2010] L Grevillot, T Frisson, N Zahra, D Bertrand, F Stichelbaut, N Freud et D Sarrut. *Optimization of GEANT4 settings for Proton Pencil Beam Scanning simulations using GATE*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, vol. 268, no. 20, pages 3295–3305, 2010. (Cité en pages 21 et 38.)
- [Grevillot 2011] L Grevillot, D Bertrand, F Dessy, N Freud et D Sarrut. *A Monte Carlo pencil beam scanning model for proton treatment plan simulation using GATE/GEANT4*. Physics in Medicine and Biology, vol. 56, no. 16, pages 5203–5219, 2011. (Cité en pages 21, 72 et 100.)
- [Grevillot 2012] L Grevillot, D Bertrand, F Dessy, N Freud et D Sarrut. *GATE as a GEANT4-based Monte Carlo platform for the evaluation of proton pencil beam scan-*

- ning treatment plans*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, no. 13, pages 4223–4244, 2012. (Cité en pages 21, 123 et 128.)
- [Guan 2015] F Guan, C Peeler, L Bronk, C Geng, R Taleei, S Randeniya, S Ge, D Mirkovic, D Grosshans, R Mohan et U Titt. *Analysis of the track- and dose-averaged LET and LET spectra in proton therapy using the geant4 Monte Carlo code*. *Medical Physics*, vol. 42, no. 11, pages 6234–6247, 2015. (Cité en page 39.)
- [Gueth 2013] P Gueth, D Dauvergne, N Freud, JM Letang, C Ray, E Testa et D Sarrut. *Machine learning-based patient specific prompt-gamma dose monitoring in proton therapy*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 58, no. 13, pages 4563–4577, 2013. (Cité en page 15.)
- [Habrand 2009] JL Habrand, S Bolle, J Datchary, C Alapetite, S Petras, S Helfre, L Feuvret, V Calugaru, L De Marzi, A Bouyon-Monteau, R Dendale, C Kalifa, J Grill et F Doz. *La protonthérapie en radiothérapie pédiatrique*. *Cancer Radiothérapie*, vol. 13, no. 6-7, pages 550–555, 2009. (Cité en pages 7 et 8.)
- [Hawkins 1994] RB Hawkins. *A statistical theory of cell killing by radiation of varying linear energy transfer*. *Radiation Research*, vol. 140, no. 3, pages 366–374, 1994. (Cité en page 43.)
- [Hawkins 1996] RB Hawkins. *A microdosimetric-kinetic model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications*. *International Journal of Radiation Biology*, vol. 69, no. 6, pages 739–755, 1996. (Cité en page 43.)
- [Hawkins 2003] RB Hawkins. *A Microdosimetric-Kinetic Model for the effect of non-poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET*. *Radiation Research*, vol. 160, no. 1, pages 61–69, 2003. (Cité en page 43.)
- [Hérault 2005] J Hérault, N Iborra, B Serrano et P Chauvel. *Monte Carlo simulation of a protontherapy platform devoted to ocular melanoma*. *Medical Physics*, vol. 32, no. 4, pages 910–919, 2005. (Cité en page 21.)
- [Hérault 2007] J Hérault, N Iborra, B Serrano et P Chauvel. *Spread-out Bragg peak and monitor units calculation with the Monte Carlo Code MCNPX*. *Medical Physics*, vol. 34, no. 2, pages 680–688, 2007. (Cité en pages 21 et 105.)
- [Heuskin 2014] AC Heuskin, C Michiels et S Lucas. *Low dose hypersensitivity following in vitro cell irradiation with charged particles : is the mechanism the same as with X-ray radiation ?* *International Journal of Radiation Biology*, vol. 90, no. 1, pages 81–89, 2014. (Cité en page 32.)
- [Highland 1975] VL Highland. *Some practical remarks on multiple scattering*. *Nuclear Instruments and Methods*, vol. 129, no. 2, pages 497–499, 1975. (Cité en pages 18 et 65.)
- [Hong 1996] L Hong, M Goitein, M Bucciolini, R Comiskey, B Gottschalk, S Rosenthal, C Serago et M Urie. *A pencil beam algorithm for proton dose calculations*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 8, page 1305, 1996. (Cité en pages 18, 64 et 65.)
- [ICRP 1975] 23 Publication ICRP. *Report of the Task Group on Reference Man*. *Ann ICRP*, vol. 23, no. 0, 1975. (Cité en page 12.)

- [ICRP 2009] 110 Publication ICRP. *Adult Reference Computational Phantoms*. Ann ICRP, vol. 39, no. 2, 2009. (Cité en page 12.)
- [ICRU 1993] 49 ICRU. *Stopping power and ranges for protons and alpha particles*. Journal of the ICRU, 1993. (Cité en page 16.)
- [ICRU 1998] 60 ICRU. *Fundamental quantities and units for ionizing radiation*. Journal of the ICRU, 1998. (Cité en page 36.)
- [ICRU 2000] 63 ICRU. *Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection*. Journal of the ICRU, 2000. (Cité en page 53.)
- [ICRU 2007] 78 ICRU. *Prescribing, recording, and reporting proton-Beam therapy*, 2007. (Cité en page 121.)
- [Inaniwa 2014] T Inaniwa, N Kanematsu, Y Hara, T Furukawa, M Fukahori, M Nakao et T Shirai. *Implementation of a triple Gaussian beam model with subdivision and redefinition against density heterogeneities in treatment planning for scanned carbon-ion radiotherapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 59, no. 18, pages 5361–5386, 2014. (Cité en page 19.)
- [Ivanchenko 2010] VN Ivanchenko, O Kadri, M Maire et L Urban. *Geant4 models for simulation of multiple scattering*. Journal of Physics : conference series, vol. 219, no. 3, page 032045, 2010. (Cité en page 57.)
- [Jackson 1981] DF Jackson et DJ Hawkes. *X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures*. Physics Reports, vol. 70, no. 3, pages 169–233, 1981. (Cité en page 12.)
- [Jan 2004] S Jan, G Santin, D Strul, S Staelens, K Assi , D Autret, S Avner, R Barbier, M Bardies, PM Bloomfield, D Brasse, V Breton, P Bruyndonckx, I Buvat, AF Chatziioannou, Y Choi, YH Chung, C Comtat, D Donnarieix, L Ferrer, SJ Glick, CJ Groiselle, D Guez, PF Honore, S Kerhoas-Cavata, AS Kirov, V Kohli, M Koole, M Krieger, DJ van der Laan, F Lamare, G Langeron, C Lartizien, D Lazaro, MC Maas, L Maigne, F Mayet, F Melot, C Merheb, E Pennacchio, J Perez, U Pietrzyk, FR Rannou, Rey M, DR Schaart, Schmidlein CR, L Simon, Song TY, JM Vieira, D Visvikis, R Van de Walle, E Wie rs et C Morel. *GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT*. Physics in Medicine and Biology, vol. 49, no. 19, pages 4543–4561, 2004. (Cité en page 21.)
- [Jan 2011] S Jan, D Benoit, E Becheva, T Carlier, F Cassol, P Descourt, T Frisson, L Grevillot, L Guigues, L Maigne, C Morel, Y Perrot, N Rehfeld, D Sarrut, DR Schaart, S Stute, U Pietrzyk, D Visvikis, N Zahra et I Buvat. *GATE V6 : a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 56, no. 4, pages 881–901, 2011. (Cité en page 21.)
- [Jan 2013] S Jan, T Frisson et D Sarrut. *GATE Simulation of Hadrontherapy Treatment Combined With a PET Imaging System for Dose Monitoring : A Feasibility Study*. Nuclear Science, IEEE Transactions on Nucl Sci, vol. 60, no. 1, pages 423–429, 2013. (Cité en page 15.)
- [Janni 1982] JF Janni. *Energy loss, range, path length, time-of-flight, straggling, multiple scattering, and nuclear interaction probability*. Atomic Data and Nuclear Data Tables, vol. 27, no. 2-3, pages 147–339, 1982. (Cité en page 51.)

- [Jermann 2015] M Jermann. *Particle Therapy Statistics in 2014*. International Journal of Particle Therapy, vol. 2, no. 1, pages 50–54, 2015. (Cité en page 7.)
- [Jiang 2007] HY Jiang, J Seco et H Paganetti. *Effects of hounsfield number conversion on CT based proton Monte Carlo dose calculations*. Medical Physics, vol. 34, no. 4, pages 1439–1449, 2007. (Cité en page 12.)
- [Kase 2006] Y Kase, T Kanai, Y Matsumoto, Y Furusawa, H Okamoto, T Asaba, M Sakama et H Shinoda. *Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams*. Radiation Research, vol. 166, no. 4, pages 629–638, 2006. (Cité en page 43.)
- [Kase 2013] Y Kase, W Yamashita, N Matsufuji, K Takada, T Sakae, Y Furusawa, H Yamashita et S Murayama. *Microdosimetric calculation of relative biological effectiveness for design of therapeutic proton beams*. Journal of Radiation Research, vol. 54, no. 3, pages 485–493, 2013. (Cité en page 44.)
- [Kellerer 1972] AM Kellerer et HH Rossi. *The theory of dual radiation action*. Current topics in radiation research quarterly, vol. 8, pages 85–158, 1972. (Cité en page 111.)
- [Kooy 2005] HM Kooy, SJ Rosenthal, M Engelsman, A Mazal, RL Slopsema, H Paganetti et JB Flanz. *The prediction of output factors for spread-out proton Bragg peak fields in clinical practice*. Physics in Medicine and Biology, vol. 50, no. 24, page 5847, 2005. (Cité en pages 105 et 106.)
- [Krah 2015] N Krah, M Testa, S Brons, O Jakel, K Parodi, B Voss et I Rinaldi. *An advanced image processing method to improve the spatial resolution of ion radiographies*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 21, pages 8525–8547, 2015. (Cité en page 15.)
- [La Tessa 2014] C La Tessa, T Berger, R Kaderka, D Schardt, S Burmeister, J Labrenz, G Reitz et M Durante. *Characterization of the secondary neutron field produced during treatment of an anthropomorphic phantom with x-rays, protons and carbon ions*. Physics in Medicine and Biology, vol. 59, no. 8, pages 2111–2125, 2014. (Cité en page 29.)
- [Langen 2005] KM Langen, SL Meeks, DO Poole, TH Wagner, TR Willoughby, PA Kupelian, KJ Ruchala, J Haimerl et GH Olivera. *The use of megavoltage CT (MVCT) images for dose recomputations*. Physics in Medicine and Biology, vol. 50, no. 18, page 4259, 2005. (Cité en page 125.)
- [Lea 1946] DE Lea. *Actions of Radiations on Living Cells*. Cambridge University Press, 1946. (Cité en page 33.)
- [Lee 1993] M Lee, AE Nahum et S Webb. *An empirical method to build up a model of proton dose distribution for a radiotherapy treatment-planning package*. Physics in Medicine and Biology, vol. 38, no. 7, pages 989–998, 1993. (Cité en page 17.)
- [Lestand 2012] L Lestand, G Montarou, P Force et N Pauna. *In beam quality assurance using induced beta + activity in hadrontherapy : a preliminary physical requirements study using Geant4*. Physics in Medicine and Biology, vol. 57, no. 20, pages 6497–6518, 2012. (Cité en page 15.)

- [Li 2012] Y Li, R X Zhu, N Sahoo, A Anand et X Zhang. *Beyond Gaussians : a study of single-spot modeling for scanning proton dose calculation*. Physics in Medicine and Biology, vol. 57, no. 4, page 983, 2012. (Cité en page 68.)
- [Lomax 1999] A Lomax. *Intensity modulation methods for proton radiotherapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 44, no. 1, pages 185–205, 1999. (Cité en page 25.)
- [Lomax 2004] AJ Lomax, E Pedroni, HP Rutz et G Goitein. *The Clinical Potential of Intensity Modulated Proton Therapy*. Zeitschrift f r Medizinische Physik, vol. 14, no. 3, pages 147–152, 2004. (Cité en page 27.)
- [Lopes 2015] P Cambraia Lopes, E Clementel, P Crespo, S Henrotin, J Huizenga, G Janssens, K Parodi, D Prieels, F Roellinghoff, J Smeets, F Stichelbaut et DR Schaart. *Time-resolved imaging of prompt-gamma rays for proton range verification using a knife-edge slit camera based on digital photon counters*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 15, page 6063, 2015. (Cité en page 15.)
- [Low 1998] DA Low, WB Harms, S Mutic et JA Purdy. *A technique for the quantitative evaluation of dose distributions*. Medical Physics, vol. 25, no. 5, pages 656–661, 1998. (Cité en page 128.)
- [Lynch 1991] GR Lynch et OI Dahl. *Approximations to multiple Coulomb scattering*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, vol. 58, no. 1, pages 6–10, 1991. (Cité en page 56.)
- [Marples 1993] B Marples et MC Joiner. *The Response of Chinese Hamster V79 Cells to Low Radiation Doses : Evidence of Enhanced Sensitivity of the Whole Cell Population*. Radiation Research, vol. 133, no. 1, pages 41–51, 1993. (Cité en page 32.)
- [Marsolat 2015] F Marsolat. *Rapport interne*. ICPO, 2015. (Cité en page 63.)
- [Marsolat 2016] F Marsolat, L De Marzi, F Pouzoulet et A Mazal. *Analytical linear energy transfer model including secondary particles : calculations along the central axis of the proton pencil beam*. Physics in Medicine and Biology, vol. 61, no. 2, page 740, 2016. (Cité en page 109.)
- [Matsuura 2010] T Matsuura, Y Egashira, T Nishio, Y Matsumoto, M Wada, S Koike, Y Furusawa, R Kohno, S Nishioka, S Kameoka, K Tsuchihara, M Kawashima et T Ogino. *Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau*. Medical Physics, vol. 37, no. 10, pages 5376–5381, 2010. (Cité en page 46.)
- [Mazal 1997] A Mazal, JC Rosenwald, R Ferrand, S Delacroix, C Nauraye, C Aligne, P Schlienger et JL Habrand. *Robots in high precision patient positioning for conformal radiotherapy*. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, vol. 35, page 824, 1997. (Cité en page 23.)
- [McDonald 2015] MW McDonald, OR Linton et CSJ Calley. *Dose ?Volume relationships associated with temporal lobe radiation necrosis after skull base proton beam therapy*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, vol. 91, no. 2, pages 261–267, 2015. (Cité en page 98.)

- [McGowan 2013] SE McGowan, NG Burnet et AJ Lomax. *Treatment planning optimisation in proton therapy*. The British Journal of Radiology, vol. 86, no. 1021, page 20120288, 2013. (Cité en page 14.)
- [McNamara 2015] AL McNamara, J Schuemann et H Paganetti. *A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 21, page 8399, 2015. (Cité en page 40.)
- [Midgley 2004] SM Midgley. *A parameterization scheme for the x-ray linear attenuation coefficient and energy absorption coefficient*. Physics in Medicine and Biology, vol. 49, no. 2, page 307, 2004. (Cité en page 126.)
- [Moliere 1947] G Moliere. *Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen I Einzelstreuung am abgeschirmten Coulomb-Feld*. Z. Naturforsch., vol. A2, page 133, 1947. (Cité en page 55.)
- [Mustafa 1983] AA Mustafa et DF Jackson. *The relation between X-ray CT numbers and charged particles stopping powers and its significance for radiotherapy treatment planning*. Physics in Medicine and Biology, vol. 28, no. 2, pages 169–176, 1983. (Cité en page 11.)
- [Nauraye 1995] C Nauraye, A Mazal, S Delacroix, A Bridier, J Chavaudra et JC Rosenwald. *An experimental approach to the design of a scattering system for a proton therapy beam line dedicated to ophthalmological applications*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, vol. 32, no. 4, pages 1177–1183, 1995. (Cité en pages 23 et 100.)
- [Newhauser 2015] WD Newhauser et R Zhang. *The physics of proton therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 60, no. 8, pages R155–R209, 2015. (Cité en page 52.)
- [Niemierko 1997] A Niemierko. *Reporting and analyzing dose distributions : A concept of equivalent uniform dose*. Medical Physics, vol. 24, no. 1, pages 103–110, 1997. (Cité en page 48.)
- [Niemierko 1999] A Niemierko. *A generalized concept of equivalent uniform dose*. Medical Physics, vol. 26, page 1100, 1999. (Cité en page 48.)
- [Nikjoo 1998] H Nikjoo, S Uehara, WE Wilson, M Hoshi et DT Goodhead. *Track structure in radiation biology : theory and applications*. International Journal of Radiation Biology, vol. 73, no. 4, pages 355–364, 1998. (Cité en page 110.)
- [No l 2005] G No l, L Feuvret, V Calugaru, F Dhermain, H Mammar, C Haie-M der, D Ponvert, D Hasboun, R Ferrand, C Nauraye, G Boisserie, A Beaudr , G Gaboriaud, A Mazal, JL Habrand et JJ Mazon. *Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams*. Acta Oncologica, vol. 44, no. 7, pages 700–708, 2005. (Cité en page 92.)
- [Oozeer 1997] R Oozeer, A Mazal, JC Rosenwald, R Belshi, C Nauraye, R Ferrand et S Bien-san. *A model for the lateral penumbra in water of a 200-MeV proton beam devoted to clinical applications*. Medical Physics, vol. 24, no. 10, pages 1599–1604, 1997. (Cité en page 17.)

- [Paganetti 2003] H Paganetti. *Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy*. Technology in Cancer Research and Treatment, vol. 2, no. 5, pages 413–426, 2003. (Cité en page 32.)
- [Paganetti 2012] H Paganetti. *Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations*. Physics in Medicine and Biology, vol. 57, no. 11, page R99, 2012. (Cité en pages 14, 15 et 39.)
- [Paganetti 2014] H Paganetti. *Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer*. Physics in Medicine and Biology, vol. 59, no. 22, page R419, 2014. (Cité en pages 32, 39 et 40.)
- [Palmans 2015] H Palmans, H Rabus, AL Belchior, MU Bug, S Galer, U Giesen, G Gonon, G Gruel, G Hilgers, D Moro, H Nettelbeck, M Pinto, A Pola, S Pszona, G Schettino, PHG Sharpe, P Teles, C Villagrasa et JJ Wilkens. *Future development of biologically relevant dosimetry*. The British Journal of Radiology, vol. 88, no. 1045, page 20140392, 2015. (Cité en page 32.)
- [Pedroni 2005] E Pedroni, S Scheib, T Bóhringer, A Coray, M Grossmann, S Lin et A Lomax. *Experimental characterization and physical modelling of the dose distribution of scanned proton pencil beams*. Physics in Medicine and Biology, vol. 50, no. 3, page 541, 2005. (Cité en pages 19, 67 et 68.)
- [Peeler 2012] CR Peeler et U Titt. *Monte Carlo study of radial energy deposition from primary and secondary particles for narrow and large proton beamlet source models*. Physics in Medicine and Biology, vol. 57, no. 12, page 3785, 2012. (Cité en page 68.)
- [Perl 2012] J Perl, J Shin, J Schumann, B Faddegon et H Paganetti. *TOPAS : An innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications*. Medical Physics, vol. 39, no. 11, pages 6818–6837, 2012. (Cité en page 21.)
- [Petrović 2010] Ivan Petrović, Aleksandra Ristić-Fira, Danijela Todorović, Lela Korićanac, Lucia Valastro, Pablo Cirrone et Giacomo Cuttone. *Response of a radioresistant human melanoma cell line along the proton spread-out Bragg peak*. International Journal of Radiation Biology, vol. 86, no. 9, pages 742–751, 2010. (Cité en page 32.)
- [Pflugfelder 2008] D Pflugfelder, JJ Wilkens et U Oelfke. *Worst case optimization : a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 53, no. 6, page 1689, 2008. (Cité en page 27.)
- [Ponette 2000] V Ponette, C Le Péchoux, E Deniaud-Alexandre, M Fernet, N Giocanti, H Tourbez et V Favaudon. *Hyperfast, early cell response to ionizing radiation*. International Journal of Radiation Biology, vol. 76, no. 9, pages 1233–1243, 2000. (Cité en pages 46, 47, 116 et 117.)
- [Prempree 1969] T Prempree, A Michelsen et T Merz. *The repair time of chromosome breaks induced by pulsed X-rays of ultra-high dose-rate*. International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry and medicine, vol. 15, no. 6, pages 571–574, 1969. (Cité en page 46.)
- [Rana 2013] S Rana, O Zeidan, E Ramirez, M Rains, J Gao et Y Zheng. *Measurements of lateral penumbra for uniform scanning proton beams under various beam delivery*

- conditions and comparison to the XiO treatment planning system.* Medical Physics, vol. 40, no. 9, page 091708, 2013. (Cité en page 24.)
- [Rit 2013] S Rit, G Dedes, N Freud, D Sarrut et JM Letang. *Filtered backprojection proton CT reconstruction along most likely paths.* Medical Physics, vol. 40, no. 3, page 031103, 2013. (Cité en page 15.)
- [Robert 2013] C Robert, G Dedes, G Battistoni, TT Bohlen, I Buvat, F Cerutti, MPW Chin, A Ferrari, P Gueth, C Kurz, L Lestand, A Mairani, G Montarou, R Nicolini, PG Ortega, K Parodi, Y Prezado, PR Sala, D Sarrut et E Testa. *Distributions of secondary particles in proton and carbon-ion therapy : a comparison between GATE/Geant4 and FLUKA Monte Carlo codes.* Physics in Medicine and Biology, vol. 58, no. 9, pages 2879–2900, 2013. (Cité en page 21.)
- [Romano 2014] F Romano, GAP Cirrone, G Cuttone, F Di Rosa, SE Mazzaglia, I Petrovic, A Ristic Fira et A Varisano. *A Monte Carlo study for the calculation of the average linear energy transfer (LET) distributions for a clinical proton beam line and a radiobiological carbon ion beam line.* Physics in Medicine and Biology, vol. 59, no. 12, page 2863, 2014. (Cité en page 37.)
- [Sachs 1998] RK Sachs et DJ Brenner. *The mechanistic basis of the linear-quadratic formalism.* Medical Physics, vol. 25, no. 10, pages 2071–2073, 1998. (Cité en pages 33 et 44.)
- [Safai 2008] S Safai, T Bortfeld et M Engelsman. *Comparison between the lateral penumbra of a collimated double-scattered beam and uncollimated scanning beam in proton radiotherapy.* Physics in Medicine and Biology, vol. 53, no. 6, page 1729, 2008. (Cité en page 65.)
- [Salvat 2011] F Salvat, JM Fernández-Varea et J Sempau. *PENELOPE-2011 : A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport.* OECD Nuclear Energy Agency, 2011. (Cité en page 22.)
- [Sarrut 2014] D Sarrut, N Bardiés M Bousson, N Freud, S Jan, JM Létang, G Loudos, L Maigne, S Marcatili, T Mauxion, P Papadimitroulas, Y Perrot, U Pietrzyk, C Robert, DR Schaart, D Visvikis et I Buvat. *A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications.* Medical Physics, vol. 41, no. 6, page 064301, 2014. (Cité en page 21.)
- [Sawakuchi 2010] GO Sawakuchi, U Titt, D Mirkovic, G Ciangaru, XR Zhu, N Sahoo, MT Gillin et R Mohan. *Monte Carlo investigation of the low-dose envelope from scanned proton pencil beams.* Physics in Medicine and Biology, vol. 55, no. 3, page 711, 2010. (Cité en page 68.)
- [Sayah 2013] R Sayah, L Donadille, A Aubé, J Hérault, S Delacroix, L De Marzi, F Stichelbaut et I Clairand. *Monte Carlo simulation of a proton therapy beamline for intracranial treatments.* Radioprotection, vol. 48, pages 317–339, 4 2013. (Cité en page 21.)
- [Sayah 2014] R Sayah, J Farah, L Donadille, J Hérault, S Delacroix, L De Marzi, A De Oliveira, I Vabre, F Stichelbaut, C Lee, WE Bolch et I Clairand. *Secondary neutron doses*

- received by paediatric patients during intracranial proton therapy treatments.* Journal of Radiological Protection, vol. 34, no. 2, pages 279–296, 2014. (Cité en page 29.)
- [Schaffner 1998] B Schaffner et E Pedroni. *The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning : experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power.* Physics in Medicine and Biology, vol. 43, no. 6, pages 1579–1592, 1998. (Cité en pages 11 et 123.)
- [Schaffner 2008] B Schaffner. *Proton dose calculation based on in-air fluence measurements.* Physics in Medicine and Biology, vol. 53, no. 6, pages 1545–1562, 2008. (Cité en pages 65 et 129.)
- [Schmid 2009] TE Schmid, G Dollinger, A Hauptner, V Hable, C Greubel, S Auer, AA Friedl, M Molls et B Röper. *No evidence for a different RBE between pulsed and continuous 20 MeV protons.* Radiation Research, vol. 172, no. 5, pages 567–574, 2009. (Cité en page 46.)
- [Schneider 1996] U Schneider, E Pedroni et A Lomax. *The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning.* Physics in Medicine and Biology, vol. 41, no. 1, pages 111–124, 1996. (Cité en pages 11 et 13.)
- [Schneider 2000] W Schneider, T Bortfeld et W Schlegel. *Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions.* Physics in Medicine and Biology, vol. 45, no. 2, pages 459–478, 2000. (Cité en page 12.)
- [Scholz 1996] M Scholz et G Kraft. *Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles.* Advances in Space Research, vol. 18, no. 12, pages 5–14, 1996. (Cité en page 43.)
- [Scholz 2003] M Scholz. *Effects of ion radiation on cells and tissues.* Advances in Polymer Science, vol. 62, pages 96–155, 2003. (Cité en pages 33 et 36.)
- [Schwaab 2011] J Schwaab, S Brons, F Fieres et K Parodi. *Experimental characterization of lateral profiles of scanned proton and carbon ion pencil beams for improved beam models in ion therapy treatment planning.* Physics in Medicine and Biology, vol. 56, no. 24, pages 7813–7827, 2011. (Cité en page 19.)
- [Semenenko 2004] VA Semenenko et RD Stewart. *A fast Monte Carlo algorithm to simulate the spectrum of DNA damages formed by ionizing radiation.* Radiation Research, vol. 161, no. 4, pages 451–457, 2004. (Cité en page 41.)
- [Shibamoto 2004] Y Shibamoto, M Ito, C Sugie, H Ogino et M Hara. *Recovery from sublethal damage during intermittent exposures in cultured tumor cells : implications for dose modification in radiosurgery and imrt.* International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics, vol. 59, no. 5, pages 1484–1490, 2004. (Cité en page 45.)
- [Sørensen 2011] BS Sørensen, J Overgaard et N Bassler. *In vitro RBE-LET dependence for multiple particle types.* Acta Oncologica, vol. 50, no. 6, pages 757–762, 2011. (Cité en pages 33, 36 et 103.)
- [Soukup 2005] M Soukup, M Fippel et M Alber. *A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulations.* Physics in Medicine and Biology, vol. 50, no. 21, pages 5089–5104, 2005. (Cité en pages 19, 67 et 68.)

- [Stankovskiy 2009] A Stankovskiy, S Kerhoas-Cavata, R Ferrand, C Nauraye et L Demarzi. *Monte Carlo modelling of the treatment line of the Proton Therapy Center in Orsay*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, no. 8, pages 2377–2394, 2009. (Cité en pages 21 et 100.)
- [Sterpin 2013] E Sterpin, J Sorriaux et S Vynckier. *Extension of PENELOPE to protons : Simulation of nuclear reactions and benchmark with Geant4*. *Medical Physics*, vol. 40, no. 11, page 111705, 2013. (Cité en page 21.)
- [Stewart 2011] RD Stewart, VK Yu, AG Georgakilas, C Koumenis, JH Park et DJ Carlson. *Effects of radiation quality and oxygen on clustered DNA lesions and cell death*. *Radiation Research*, vol. 176, no. 5, pages 587–602, 2011. (Cité en page 103.)
- [Szymanowski 2001] H Szymanowski, A Mazal, C Nauraye, S Biensan, R Ferrand, MC Murrillo, S Caneva, G Gaboriaud et JC Rosenwald. *Experimental determination and verification of the parameters used in a proton pencil beam algorithm*. *Medical Physics*, vol. 28, no. 6, pages 975–987, 2001. (Cité en pages 18, 65 et 66.)
- [Szymanowski 2002] H Szymanowski et U Oelfke. *Two-dimensional pencil beam scaling : an improved proton dose algorithm for heterogeneous media*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 47, no. 18, page 3313, 2002. (Cité en pages 18 et 63.)
- [Szymanowski 2003] H Szymanowski et U Oelfke. *CT calibration for two-dimensional scaling of proton pencil beams*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, no. 7, page 861, 2003. (Cité en page 123.)
- [Tartier 2003] L Tartier, C Spenlehauer, HC Newman, M Folkard, KM Prise, BD Michael, J Menissier de Murcia et G de Murcia. *Local DNA damage by proton microbeam irradiation induces poly(ADP-ribose) synthesis in mammalian cells*. *Mutagenesis*, vol. 18, no. 5, pages 411–416, 2003. (Cité en page 46.)
- [Testa 2013] M Testa, J Schumann, HM Lu, J Shin, B Faddegon, J Perl et H Paganetti. *Experimental validation of the TOPAS Monte Carlo system for passive scattering proton therapy*. *Medical Physics*, vol. 40, no. 12, page 121719, 2013. (Cité en page 21.)
- [Tilly 1999] N Tilly. *Comparison of cell survival models for mixed LET radiation*. *International Journal of Radiation Biology*, vol. 75, no. 2, pages 233–243, 1999. (Cité en page 40.)
- [Titt 2010] U Titt, D Mirkovic, GO Sawakuchi, LA Perles, WD Newhauser, PJ Taddei et R Mohan. *Adjustment of the lateral and longitudinal size of scanned proton beam spots using a pre-absorber to optimize penumbræ and delivery efficiency*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 55, no. 23, page 7097, 2010. (Cité en page 65.)
- [Tomita 2008] N Tomita, Y Shibamoto, M Ito, H Ogino, C Sugie, S Ayakawa et H Iwata. *Biological effect of intermittent radiation exposure in vivo : Recovery from sublethal damage versus reoxygenation*. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 86, no. 3, pages 369–374, 2008. (Cité en page 45.)
- [Ulmer 2007] W Ulmer. *Theoretical aspects of energy-range relations, stopping power and energy straggling of protons*. *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 76, no. 7, pages 1089–1107, 2007. (Cité en pages 16 et 17.)

- [Unkelbach 2009] J Unkelbach, T Bortfeld, BC Martin et M Soukup. *Reducing the sensitivity of IMPT treatment plans to setup errors and range uncertainties via probabilistic treatment planning*. Medical Physics, vol. 36, no. 1, pages 149–163, 2009. (Cité en page 27.)
- [Urie 1984] M Urie, M Goitein et M Wagner. *Compensating for heterogeneities in proton radiation therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 29, no. 5, page 553, 1984. (Cité en page 65.)
- [Urie 1986a] M Urie, M Goitein, WR Holley et GTY Chen. *Degradation of the Bragg peak due to inhomogeneities*. Physics in Medicine and Biology, vol. 31, no. 1, page 1, 1986. (Cité en page 20.)
- [Urie 1986b] MM Urie, JM Sisterson, AM Koehler, M Goitein et J Zoesman. *Proton beam penumbra : Effects of separation between patient and beam modifying devices*. Medical Physics, vol. 13, no. 5, pages 734–741, 1986. (Cité en page 65.)
- [Vanderstraeten 2007] B Vanderstraeten, PW Chin, M Fix, A Leal, G Mora, N Reynaert, J Seco, M Soukup, E Spezi, W De Neve et H Thierens. *Conversion of CT numbers into tissue parameters for Monte Carlo dose calculations : a multi-Centre study*. Physics in Medicine and Biology, vol. 52, no. 3, pages 539–562, 2007. (Cité en page 12.)
- [Vidal 2011] M Vidal. *Evolution des modèles de calcul de dose pour la planification de traitement en Protonthérapie*. Doctor of philosophy thesis, 2011. (Cité en pages 66 et 100.)
- [Vidal 2016] M Vidal, L De Marzi, H Szymanowski, L Guinement, C Nauraye, E Hierso, N Freud, R Ferrand, P François et D Sarrut. *An empirical model for calculation of the collimator contamination dose in therapeutic proton beams*. Physics in Medicine and Biology, vol. 61, no. 4, page 1532, 2016. (Cité en page 107.)
- [Vogin 2013] G Vogin, MC Biston, V Marchesi, M Amessis, L De Marzi, F Lacroix, A Leroy, F Gassa, S Zefkili et S Helfre. *Sarcomes d’Ewing localisés du rachis chez l’enfant :  tude pr liminaire d’escalade de dose comparant les techniques innovantes*. Cancer Radiothérapie, vol. 17, no. 1, pages 26–33, 2013. (Cité en page 8.)
- [Wedenberg 2013] M Wedenberg, BK Lind et B H rdemark. *A model for the relative biological effectiveness of protons : The tissue specific parameter a/b of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes*. Acta Oncologica, vol. 52, no. 3, pages 580–588, 2013. (Cité en page 40.)
- [Westerly 2013] DC Westerly, X Mo, WA Tom , TR Mackie et PM DeLuca. *A generalized 2D pencil beam scaling algorithm for proton dose calculation in heterogeneous slab geometries*. Medical Physics, vol. 40, no. 6, page 061706, 2013. (Cité en pages 18, 63 et 64.)
- [Wilkens 2003] JJ Wilkens et U Oelfke. *Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy*. Medical Physics, vol. 30, no. 5, pages 806–815, 2003. (Cité en pages 36 et 37.)
- [Wilkens 2004] JJ Wilkens et U Oelfke. *A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams*. Physics in Medicine and Biology, vol. 49, no. 13, pages 2811–2825, 2004. (Cité en page 39.)

- [Wilson 2012] P Wilson, B Jones, T Yokoi, M Hill et B Vojnovic. *Revisiting the ultra-high dose rate effect : implications for charged particle radiotherapy using protons and light ions*. The British Journal of Radiology, vol. 85, no. 1018, pages 933–939, 2012. (Cité en page 46.)
- [Wu 2002] Q Wu, R Mohan, A Niemierko et R Schmidt-Ullrich. *Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics, vol. 52, no. 1, pages 224–235, 2002. (Cité en page 48.)
- [Yamashita 2012] T Yamashita, T Akagi, T Aso, A Kimura et T Sasaki. *Effect of inhomogeneity in a patient's body on the accuracy of the pencil beam algorithm in comparison to Monte Carlo*. Physics in Medicine and Biology, vol. 57, no. 22, page 7673, 2012. (Cité en pages 20 et 129.)
- [Yan 2013] M Yan, D Lovelock, M Hunt, J Mechalakos, Y Hu, H Pham et A Jackson. *Measuring uncertainty in dose delivered to the cochlea due to setup error during external beam treatment of patients with cancer of the head and neck*. Medical Physics, vol. 40, no. 12, page 121724, 2013. (Cité en page 130.)
- [Zaider 1980] M Zaider et HH Rossi. *The synergistic effects of different radiations*. Radiation Research, vol. 83, no. 3, pages 732–739, 1980. (Cité en page 41.)
- [Zaider 1998] M Zaider. *There is no mechanistic basis for the use of the linear-quadratic expression in cellular survival analysis*. Medical Physics, vol. 25, no. 5, pages 791–792, 1998. (Cité en page 33.)
- [Zhang 2011] X Zhang, W Liu, Y Li, X Li, M Quan, R Mohan, A Anand, N Sahoo, M Gillin et XR Zhu. *Parameterization of multiple Bragg curves for scanning proton beams using simultaneous fitting of multiple curves*. Physics in Medicine and Biology, vol. 56, no. 24, pages 7725–7735, 2011. (Cité en pages 16 et 60.)
- [Zheng 2012] Y Zheng, Y Liu, O Zeidan, N Schreuder, N Andries et S Keole. *Measurements of neutron dose equivalent for a proton therapy center using uniform scanning proton beams*. Medical Physics, vol. 39, no. 6, pages 3484–3492, 2012. (Cité en page 29.)
- [Zhu 2013] XR Zhu, F Poenisch, M Lii, GO Sawakuchi, U Titt, M Bues, X Song, X Zhang, Y Li, G Ciangaru, H Li, MB Taylor, K Suzuki, R Mohan, MT Gillin et N Sahoo. *Commissioning dose computation models for spot scanning proton beams in water for a commercially available treatment planning system*. Medical Physics, vol. 40, no. 4, page 041723, 2013. (Cité en page 83.)
- [Ziegler 2010] JF Ziegler, MD Ziegler et JP Biersack. *SRIM The stopping and range of ions in matter (2010)*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, vol. 268, no. 11-12, pages 1818–1823, 2010. (Cité en page 51.)

Titre : Effets physiques et biologiques des faisceaux de protons balayés : mesures et modélisation pour des balayages séquentiels à haut débit.

Mots clés : Protonthérapie, système de planification de traitement, dosimétrie, radiobiologie.

Résumé : L'objectif principal de cette thèse est de développer et optimiser les algorithmes caractérisant les propriétés physiques et biologiques des mini-faisceaux de protons pour la réalisation des traitements avec modulation d'intensité. Un modèle basé sur la superposition et décomposition des mini-faisceaux en faisceaux élémentaires a été utilisé. Un nouveau modèle de description des mini-faisceaux primaires a été développé à partir de la sommation de trois fonctions gaussiennes. Les algorithmes ont été intégrés dans un logiciel de planification de traitement, puis validés expérimentalement et par comparaison avec des simulations Monte Carlo. Des approximations ont été réalisées et validées afin de réduire les temps de calcul en vue d'une utilisation clinique. Dans un deuxième temps, un travail en collaboration avec les équipes de

radiobiologie de l'institut Curie a été réalisé afin d'introduire des résultats radiobiologiques dans l'optimisation biologique des plans de traitement. En effet, les faisceaux balayés sont délivrés avec des débits de dose très élevés (de 10 à 100 Gy/s) et de façon discontinue, et l'efficacité biologique des protons est encore relativement méconnue vu la diversité d'utilisation de ces faisceaux : les différents modèles disponibles et notamment leur dépendance avec le transfert d'énergie linéique ont été étudiés. De bons accords (écarts inférieurs à 3 % et 2 mm) ont été obtenus entre calculs et mesures de dose. Un protocole d'expérimentation pour caractériser les effets des hauts débits pulsés a été mis en place et les premiers résultats obtenus sur une lignée cellulaire suggèrent des variations d'efficacité biologique inférieures à 10 %, avec toutefois de larges incertitudes.

Title : Bio-physical effects of scanned proton beams : measurements and models for discrete high dose rates scanning systems.

Keywords : Proton therapy, treatment planning system, dosimetry, radiobiology.

Abstract : The main objective of this thesis is to develop and optimize algorithms for intensity modulated proton therapy, taking into account the physical and biological pencil beam properties. A model based on the summation and fluence weighted division of the pencil beams has been used. A new parameterization of the lateral dose distribution has been developed using a combination of three Gaussian functions. The algorithms have been implemented into a treatment planning system, then experimentally validated and compared with Monte Carlo simulations. Some approximations have been made and validated in order to achieve reasonable calculation times for clinical purposes. In a second phase, a collaboration with Institut Curie radiobiological teams has been started in order

to implement radiobiological parameters and results into the optimization loop of the treatment planning process. Indeed, scanned pencil beams are pulsed and delivered at high dose rates (from 10 to 100 Gy/s), and the relative biological efficiency of protons is still relatively unknown given the wide diversity of use of these beams: the different models available and their dependence with linear energy transfers have been studied. A good agreement between dose calculations and measurements (deviations lower than 3 % and 2 mm) has been obtained. An experimental protocol has been set in order to qualify pulsed high dose rate effects and preliminary results obtained on one cell line suggested variations of the biological efficiency up to 10 %, though with large uncertainties.

