

THÈSE DE DOCTORAT

présentée et soutenue publiquement par

Marie Vidal

Ingénieur de l'Ecole Nationale Supérieure de Physique de Grenoble

le 7 OCTOBRE 2011

Evolution des modèles de calcul de dose pour la planification de traitement en Protonthérapie

COMPOSITION DU JURY

Jean-Louis HABRAND	PU-PH, Centre François Baclesse, Caen	Président du jury
Joël HERAULT	Physicien médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice	Rapporteur
Dimitris VISVIKIS	Directeur de Recherche INSERM, LaTIM, Brest	Rapporteur
Denis DAUVERGNE	Directeur de Recherche CNRS, IPNL, Lyon	Examineur
David SARRUT	Chargé de Recherche, CNRS Creatis, Lyon	Directeur de thèse
Pascal FRANCOIS	Physicien médical, Institut Curie, Paris	Co-directeur de thèse
Ludovic DE MARZI	Physicien médical, Institut Curie - CPO, Orsay	Encadrant
Régis FERRAND	Chef de projet, Institut Curie - CPO, Orsay	Invité
Jean-Christophe DIAZ	Ingénieur Projet, DOSIsoft, Cachan	Invité

A tous ceux qui se sont battus, qui se battent et qui se battront contre le cancer,

A ma grand-mère,

A mon frère.

Remerciements

J'ai approché pour la première fois le domaine de la physique nucléaire, lors de l'élaboration de mon travail individuel personnel encadré (TIPE) nécessaire à la présentation du concours d'admission aux grandes écoles ; j'avais alors été accueillie dans le laboratoire du CEMES à Toulouse et travaillé sur l'accélérateur de particules « Grand Louvre » (AGLAÉ) destiné à l'étude de la composition des oeuvres d'art. Par la suite, j'ai effectué mon stage de troisième année de l'Ecole Nationale Supérieure de Physique de Grenoble chez SIEMENS à Erlangen (Allemagne) où, sous la houlette du Dr E. Rietzel, j'ai eu l'opportunité de déposer un brevet concernant une méthode de thérapie adaptative pour traiter les cancers de la prostate en hadronthérapie (ions Carbone) en collaboration avec le GSI, Darmstadt (Allemagne). La firme SIEMENS m'avait déjà accueillie l'année précédente dans sa succursale en Californie et Dr Ali Bani-Hashemi et Dr Jonathan Maltz m'avait offert la possibilité de travailler en partenariat avec la prestigieuse University of California of San Francisco sur les artefacts des images de Cone Beam Computed Tomography (CBCT). J'ai eu la chance de rencontrer très jeune ces personnalités remarquables qui m'ont initiée au travail en collaboration.

Il serait présomptueux de considérer cette thèse comme le fruit d'un travail solitaire. J'ai apprécié cette recherche, particulièrement dans ce triple contexte médical, universitaire et industriel, où j'ai bénéficié de nombreuses collaborations et je suis persuadée que rien n'aurait abouti sans le concours de nombreux membres de l'équipe : du technicien au professeur d'université, sans oublier tous ces anonymes qui m'ont offert un sourire d'encouragement ou un petit chocolat à la cafétéria !

Le Professeur Jean-Louis Habrand m'a fait le plaisir d'accepter d'être le président du jury de cette thèse. Malgré son statut de star internationale, il a toujours eu un mot gentil en français, allemand ou anglais.

David Sarrut, chargé de recherche au laboratoire CREATIS, a courageusement accepté d'être mon directeur de thèse pendant ces trois années et j'ai toujours pu compter sur son soutien autant matériel que psychologique. Avec "Maître" Nicolas Freud, il m'a guidée sur la voie universitaire et m'a aidée à entrevoir le monde autrement que comme un ingénieur ou un physicien médical.

Je remercie Pascal François, mon co-directeur de thèse, physicien médical à l'Institut Curie, pour ses conseils avisés.

Après avoir discuté plusieurs fois avec Joël Hérault, j'ai été ravie qu'il rapporte mon manuscrit et me fasse partager amicalement son expérience de physicien médical au Centre Antoine Lacassagne à Nice. J'espère avoir la chance d'échanger à nouveau avec lui.

Je voudrais remercier Dimitris Visvikis, directeur de recherche INSERM au LATIM à Brest, ainsi que Denis Dauvergne, Directeur de Recherche CNRS à l'IPN de Lyon, qui

en acceptant de rapporter mon manuscrit, ont confronté leurs compétences à un domaine qui leur était peu familier.

Ma reconnaissance va vers Régis Ferrand, chef de projet du nouveau Centre de Protonthérapie de l'Institut Curie, toujours disponible pour évoquer les objectifs de cet excitant projet, le métier d'ingénieur en hôpital, les courses en montagne ou mon avenir professionnel. Son enthousiasme et son énergie furent une constante motivation et une inspiration pour une carrière future.

Ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans mon guide au quotidien pendant ces trois ans, Ludovic De Marzi, physicien médical de l'ICPO, qui a supporté mes questions du tout début à la toute fin, creusé avec moi les problématiques cliniques et scientifiques de ce travail. Il a toujours été là pour me soutenir et m'aider tout au long du chemin.

Je voudrais également remercier l'équipe de DOSISOFT : Hanna Kafrouni, Mehdi Benkebil, Jean-Christophe Diaz, et en particulier Katell Génin pour nos discussions fructueuses concernant les algorithmes de calcul de dose contenus dans Isogray.

Même à distance, Hanitra Szymanowski a été d'une grande aide sur les sujets les plus novateurs de ce travail et j'ai pu apprécier son expérience d'ancienne doctorante en modèles de calcul à l'ICPO.

Je voudrais ensuite remercier toute l'équipe de l'ICPO où j'ai eu le privilège de rencontrer Catherine qui prenait le temps d'expliquer, de discuter des phénomènes simples ou compliqués sans juger ; c'est au contact de personnes aussi passionnées et brillantes que l'on apprend énormément. Farid, mon co-bureau m'a supportée 5 jours sur 7 dès le premier mois, a satisfait ma faim de connaissances, ma curiosité et ma gourmandise avec mon maxi-Kinder à Pâques, toujours prêt à rendre service et à faire plaisir ! Avec Isabelle, nous avons partagé entre autres des soirées de mesures très sympathiques en MCR au doux son des "bip bip" du compteur d'UM. Grâce à mes conversations avec Eric H, je me suis sentie chez moi dans son atelier de méca où nous avons bricolé de longs moments à tel point qu'il a souvent manqué son bus pour d'ultimes collimateurs biscornus. Jean-Do, sous des airs de clown, un grand sentimental, qui tendait les bras quand je courais vers lui dans le couloir, les rabaisait déçu quand je lui lançais « papa ! » mais il est aussi quelqu'un de passionné que j'ai aimé écouter sur les débuts de l'ICPO et notre vieux synchro. Les « blagues » d'un goût parfois hasardeux d'Anthony m'ont fait comprendre que je jouais dans « la cour des grands »... Les « bonjours » bonhommes d'Hervé ont souri dans les couloirs alors que Florence fut la première à respecter mon caprice du « bonjour tous les jours, même si on ne fait que passer... ». Je suis reconnaissante à Dominique, toujours prête à me rendre service, à Marion qui a soigné mes crises d'hypoglycémie de l'après-midi avec des « Arlequins », Sabine qui m'a réchauffée de ses inquiétudes toutes maternelles et Lucie, la fée, qui m'a sortie de toutes les situations quel que soit le degré d'ennui. M. Renier s'est toujours montré curieux de l'avancement de mes travaux. Avec Édouard, bien intégré dans notre folle bande, mes questions devenaient utiles et m'ont permis d'affiner des concepts. Sophie R, tu as été la seule à admirer mon magnifique pull « pieuvre », preuve d'un goût très sûr ! Je suis très heureuse d'avoir exploré avec Astrid un univers culturel parisien basé sur les offres du CGOS... J'apprécie la gentillesse de Valentin qui m'a laissée assister à l'irradiation de ses petites cellules dans des petites boîtes remplies de grenadine. Malgré son « fichu » caractère, Stéphane, a toujours été de bonne volonté et m'a supportée parfois jusqu'à 19h en MCR « quand c'est sur le planning ! » ; d'ailleurs c'est Hélène qui m'a souvent arrangée pour les plannings de manip ; séances où les nerfs

des « manips » ont été mis à rude épreuve : « est-ce qu'on pourra moi aussi me poser des écarteurs ? », quand ce n'étaient pas mes erreurs de soirée - la fatigue aidant - qu'il fallait rattraper aux CQ du matin. J'ai usé la patience des IBA boys, durant les longues soirées en gantry « je ne comprends pas, ça marchait il y a 5 minutes, mais maintenant ça ne marche pas ! » Aurélien m'a d'ailleurs enfin reconnue comme une travailleuse à part entière après deux ans de thèse : « mais il finit quand ton stage ? » Fred a compris ce qu'est « le succès : 1% d'inspiration et 99% de transpiration » (Thomas Edison) ; il m'a donné le goût de la course, de la compétition et de l'entraînement. « Allez maintenant, on rentre, on accélère le rythme ! - Ah bon ? Mais on n'était pas déjà à 13 km/h ? » Samuel m'a conseillée sur le plan athlétique et professionnel, tandis que je suivais volontiers Céline sur les chemins forestiers orcéens où nous exercions notre souffle en papotant. Le sourire chaleureux de Sandrine m'a accueillie chaque matin quelle que soit l'heure de mon arrivée et sans jamais me trahir. J'ai croisé quelquefois Christophe et nous nous sommes toujours retrouvés à des moments gourmands, alors que j'usais la patience de Caroline qui attendait vaillamment le départ au CESFO. Les batailles de neige ont aussi fait fureur en leur temps grâce à Vincent qui malgré les boules de neiges dans le dos, est resté sympa, tandis que Jean nous réchauffait avec sa méthode de nutrition si équilibrée : 6 fruits par jour particulièrement après les barbecues. D'ailleurs ces jours-là, Luc veillait à ce que la vaisselle soit propre, rangée et séchée, sinon jetée, mais n'était pas le dernier à mettre l'ambiance. Eric B, l'as de l'électrotechnique au mot toujours gentil, l'a d'ailleurs aidé dans son entreprise d'enquête en installant des caméras de surveillance presque jusque dans la cuisine ! Quant à Cécile, Céline et Alexandra, elles m'ont toujours accueillie avec le sourire malgré le fait que je squatte de temps en temps leur espace.

Comment ne pas terminer ces remerciements à l'équipe de l'ICPO sans parler de la dream team avec laquelle j'ai connu de nombreux moments de bonheur : pique-nique le long de l'Yvette, match de tennis, les repas du CESFO dehors sur une porte, les cafés chez Pascale, le semi-marathon, la visite approfondie des abords du Panthéon, le Pantalon, le bar habituel, les Landes, le groupe de rock, les soirées chez Ludo... ceux qui sont devenus bien plus que des collègues : des amis. Annalisa m'a accompagnée dans nos folles soirées à Paris, Heidelberg ou New York, soutien indéfectible, et a toujours cru en moi, parfois plus que moi-même. Les airs de « Papa poule » de Julien A – « tu nous appelles quand t'arrives » – ont escorté ses délires et angoisses – « il est où mon sac ? vous avez vu, je parle à mon téléphone ! ». Je remercie Ludo pour son accueil chaleureux dans notre arrondissement commun, et sa motivation intacte même après les entraînements de hockey ! À ses phrases décalées-« enlève tes chaussures »-, ses TOC dans le RER, je reconnais Michel qui a toujours raison même si ça m'énerve. J'ai aussi rencontré Julien R au grand cœur, à l'inaltérable bonne humeur, violoniste et assoiffé de grands espaces.

Je voudrais aussi remercier toute l'équipe de Creatis / CLB qui m'a accueillie ponctuellement à Lyon, particulièrement Loïc et Pierre qui m'ont apporté leur soutien GATEsque et leur bonne humeur !

Je continue logiquement avec mes amis qui ont fait de ces trois ans à Paris, des moments joyeux et trop courts. Je pense aux filles bien sûr : Flora et Verena. Je remercie aussi Fred et Reine, mes compagnons de thèse avec qui il est bon de se reconforter dans les moments difficiles pour comprendre que tous les thésards se ressemblent quelle que

soit la complexité du sujet ! Bien entendu, du bon travail ne peut se réaliser que dans un environnement propice à la maison ; les colocs de la rue Barrault, Mylène, Bruno et Jérémy ont fait de ces derniers mois de thèse un véritable plaisir malgré la pression des derniers instants !

Je termine ces longs remerciements par une pensée particulière à ma famille qui a toujours cru en moi, pris le temps de m'écouter, de m'encourager si nécessaire. Mes parents, mon frère Olivier et mon pacsou Vincent m'ont donné les moyens de livrer le meilleur de moi-même, et m'ont poussée à réaliser ce que j'aime.

Résumé

Ce travail a été mené dans un contexte de collaboration étroite entre le Centre de Protonthérapie d'Orsay de l'Institut Curie (ICPO), Dosisoft et le laboratoire Creatis afin de mettre en place un nouveau modèle de calcul de dose pour la nouvelle salle de traitement de l'ICPO. Le projet de rénovation et d'agrandissement de ce dernier a permis l'installation d'un nouvel accélérateur ainsi que d'une nouvelle salle de traitement équipée d'un bras isocentrique de la société IBA, dans le but de diversifier les localisations des cancers traités à l'ICPO.

Le premier objectif de cette thèse est de développer un ensemble de méthodologies et de nouveaux algorithmes liés au calcul de dose pour les adapter aux caractéristiques spécifiques des faisceaux délivrés par la nouvelle machine IBA, avec comme finalité de les inclure dans le logiciel Isogray de DOSIsoft. Dans un premier temps, la technique de la double diffusion est abordée en tenant compte des différences avec le système passif des lignes fixes de l'ICPO. Dans un deuxième temps, une modélisation est envisagée pour les modalités de faisceaux balayés.

Le deuxième objectif est d'améliorer les modèles de calcul de dose Ray-Tracing et Pencil-Beam existants. En effet, le collimateur personnalisé du patient en fin de banc de mise en forme du faisceau pour les techniques de double diffusion et de balayage uniforme provoque une contamination de la dose délivrée au patient. Une méthodologie de réduction de cet effet a été mise en place pour le système passif de délivrance du faisceau, ainsi qu'un modèle analytique décrivant la fonction de contamination, dont les paramètres ont été validés grâce à des simulations Monte Carlo sur la plateforme GATE. Il est aussi possible d'appliquer ces méthodes aux systèmes actifs.

Summary

This work was achieved in collaboration between the Institut Curie Protontherapy Center of Orsay (ICPO), the DOSIsoft company and the CREATIS laboratory, in order to develop a new dose calculation model for the new ICPO treatment room. A new accelerator and gantry room from the IBA company were installed during the up-grade project of the protontherapy center, with the intention of enlarging the cancer localizations treated at ICPO.

Developing a package of methods and new dose calculation algorithms to adapt them to the new specific characteristics of the delivered beams by the IBA system is the first goal of this PhD work. They all aim to be implemented in the DOSIsoft treatment planning software, Isogray. First, the double scattering technique is treated in taking into account major differences between the IBA system and the ICPO fixed beam lines passive system. Secondly, a model is explored for the scanned beams modality.

The second objective of this work is improving the Ray-Tracing and Pencil-Beam dose calculation models already in use. For the double scattering and uniform scanning techniques, the patient personalized collimator at the end of the beam line causes indeed a patient dose distribution contamination. A reduction method of that phenomenon was set up for the passive beam system. An analytical model was developed which describes the contamination function with parameters validated through Monte-Carlo simulations on the GATE platform. It allows us to apply those methods to active scanned beams.

Liste de contributions de l'auteur

Conférences

Vidal, M. Proton dose calculation with ISOgray. *Oral communication in the MAESTRO Conference*, Caen, France, May 28 2009.

Vidal, M., Szymanowski, H., Nauraye, C., De Marzi, L., Kajdrowicz, T., and Ferrand, R. An analytical model for proton beam collimator scattering dose calculation. *Radiotherapy and Oncology*. 96, 533. 2010. *Proceedings of the 29th ESTRO conference*, Barcelona, Spain, September 12-16 2010.

Vidal, M., De Marzi L., Szymanowski, H., Nauraye, C., Hierso, E., Freud, N., François, P., and Sarrut, D. How to minimize and model the collimator scatter in Double Scattering and Uniform Scanning. *In the 50th Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Conference*, Philadelphia (PA), USA, May 8-14 2011.

Vidal, M., De Marzi L., Szymanowski, H., Nauraye, C., Grevillot, L., Hierso, E., Ferrand, R., Freud, N. and Sarrut, D. Modèle analytique de prise en compte de la contamination due au collimateur en protonthérapie : Conséquences sur le calcul de dose. *Oral communication in 50th Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale (SFPM)*, Nantes, France, June 10 2011.

Publications

Vidal, M., Szymanowski, H., De Marzi, L., Nauraye, C., Freud, N. and Sarrut, D. Development of an empirical model for calculation of the collimator contamination dose in therapeutic proton beams. *To be submitted*, 2011.

Van Gocg, C., Vidal, M., De Marzi L., Jan, S., Lestang, L., Ferrand, R., Comtat, C. and Trébossen, R. The impact of the MC modelling process on positron emitter distribution in proton irradiation. *To be submitted*, 2011.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	La protonthérapie : une technique de traitement contre le cancer	2
1.1.1	Principe de la protonthérapie	2
1.1.1.1	Intérêt de l'utilisation des protons	2
1.1.1.2	Indications de la protonthérapie	3
1.1.2	Historique de la protonthérapie	4
1.2	Contexte médico-industriel et académique de la thèse	5
1.2.1	L'Institut Curie - Centre de Protonthérapie d'Orsay (ICPO)	5
1.2.2	Partenariat avec l'entreprise DOSIsoft	7
1.2.3	Nouvel équipement Ion Beam Applications (IBA)	7
1.2.4	Collaboration avec le laboratoire Creatis	8
1.3	Objectifs de la thèse	8
2	Matériels technologiques	9
2.1	Interaction des protons avec la matière	10
2.1.1	Collisions inélastiques avec les électrons	10
2.1.2	Collisions élastiques avec les noyaux	12
2.1.2.1	Théorie de Molière	12
2.1.2.2	Approximation de Highland	13
2.1.3	Bases radiobiologiques	13
2.1.4	Définition de la dose	14
2.1.5	Grandeurs caractérisant la distribution de dose en protonthérapie	15
2.1.5.1	Parcours	15
2.1.5.2	Pénombre distale	15
2.1.5.3	Modulation	15
2.1.5.4	Pénombre latérale	16
2.2	Accélérateurs de protons utilisés à l'ICPO	17
2.2.1	Principe du synchrocyclotron d'Orsay	17
2.2.2	Cyclotron IBA	18
2.3	Lignes fixes avec mise en forme du faisceau par double diffusion	20
2.3.1	Salles Y1 et Y2	20
2.3.2	Mise en forme du faisceau Double diffusion	23
2.4	Bras isocentrique IBA équipé de 3 modalités de traitement	27
2.4.1	Double Diffusion (DS)	28
2.4.1.1	Options de parcours	29
2.4.1.2	Modulation continue	29
2.4.1.3	Asservissement de la source de protons sur la rotation des modulateurs	30
2.4.1.4	Prise en compte de l'épaisseur de modulateur traversée	31

2.4.1.5	Conversion des données cliniques du TPS en données d'entrées IBA	32
2.4.2	Balayage uniforme (US)	33
2.4.3	Balayage actif de mini-faisceaux (PBS)	35
2.5	Conclusion	37
3	Modèles de calcul de dose utilisés en protonthérapie.	39
3.1	Système de Planification de Traitement (TPS)	41
3.1.1	Imagerie de référence	41
3.1.2	Segmentation	42
3.1.3	Simulation virtuelle et dosimétrie	44
3.1.4	Prescription de la dose et calcul des Unités Moniteur	45
3.1.4.1	Calcul des Unités Moniteur	45
3.1.4.2	Procédure de l'ICPO	46
3.1.4.3	Limites des modèles existants et du modèle implémenté	47
3.1.4.4	Conclusions	48
3.2	État de l'art des modèles de calcul utilisés en protonthérapie	49
3.2.1	Modèles analytiques	49
3.2.1.1	Modèles de lancer de rayons (Ray-Tracing ou Ray-Casting)	49
3.2.1.2	Modèles de superposition de faisceaux élémentaires (Pencil-Beam)	49
3.2.2	Codes Monte-Carlo	50
3.3	Diffusion protonique dans un milieu	51
3.3.1	Equation universelle de la diffusion protonique dans un milieu	51
3.3.2	Définition des sources de protons dans le TPS	53
3.4	Modèle de calcul de dose du lancer de rayons implémenté à l'ICPO	54
3.4.1	Dose sur l'axe de calcul : Rendements en profondeur	54
3.4.2	Double découpage du champ de traitement	55
3.4.3	Calcul de la pénombre des profils latéraux	56
3.4.3.1	Pénombre latérale totale	56
3.4.3.2	Pénombre initiale dans l'air	56
3.4.3.3	Pénombre initiale due à la diffusion dans le compensateur	57
3.5	Modèle de superposition de faisceaux élémentaires dit "Pencil-Beam" implémenté à l'ICPO	58
3.5.1	Calcul de la matrice de fluence initiale	59
3.5.2	Calcul de la distribution radiale	59
3.5.2.1	Diffusion dans la ligne de faisceau	60
3.5.2.2	Diffusion dans le compensateur	60
3.5.2.3	Diffusion dans le patient	61
3.5.3	Dose sur l'axe : Rendements en profondeur	61
3.5.4	Sommation des faisceaux élémentaires et implémentation du modèle Pencil-Beam	61
3.6	Optimisation et calcul de dose pour le balayage de faisceaux élémentaires de protons	63
3.7	Principales limites des algorithmes analytiques de calcul de dose	68
3.7.1	Prise en compte des hétérogénéités	68
3.7.2	Courbes de rendements en profondeur	70

3.7.3	Contamination de la distribution de dose par l'effet du collimateur	71
3.8	Conclusion et Objectifs	72
4	Développement du modèle de calcul de dose d'Isogray adapté au bras isocentrique	73
4.1	Application des modèles de calcul utilisés sur les lignes de faisceau du CPO au bras isocentrique IBA	74
4.1.1	Modèles de Distance Source Axe (DSA)	74
4.1.1.1	DSA virtuelle	74
4.1.1.2	DSA effective	76
4.1.1.3	Conclusions	77
4.1.2	Modèle de pénombre latérale	78
4.1.2.1	Modèle de pénombre tenant compte de la ligne de faisceau	78
4.1.2.2	Modèle de pénombre tenant compte de la diffusion dans le patient	80
4.1.3	Conclusions	83
4.2	Nouveaux modèles développés pour le bras isocentrique IBA	83
4.2.1	Modèle de pénombre prenant en compte l'effet de diffusion dans le compensateur	83
4.2.1.1	Introduction	83
4.2.1.2	Matériels et méthodes	84
4.2.1.3	Résultats	85
4.2.1.4	Conclusions	87
4.2.2	Reconstruction des pics de Bragg modulés	87
4.2.2.1	Pics de Bragg natifs	88
4.2.2.2	Paramètres physiques des modulateurs et reconstruction des courbes modulées	97
4.2.3	Conclusions	99
4.3	Validation des modèles analytiques implémentés dans Isogray	99
4.3.1	Validation en milieu homogène	99
4.3.1.1	Pénombre latérale	100
4.3.1.2	Rendements en profondeur	102
4.3.2	Milieux hétérogènes	104
4.3.2.1	Fantômes complexes	104
4.3.2.2	Fantôme anthropomorphe	106
4.3.3	Limites des modèles implémentés en Double Diffusion	109
4.4	Calcul de dose pour les faisceaux balayés	109
4.4.1	Balayage Uniforme (US)	110
4.4.2	Balayage de mini-faisceaux (PBS)	111
4.4.2.1	Matériels et méthodes	111
4.4.2.2	Résultats et discussion	114
4.4.2.3	Perspectives	117
4.4.2.4	Conclusions	118
4.5	Conclusion	118

5	Modélisation de la contamination due au collimateur	121
5.1	Modélisations Monte-Carlo de la ligne de traitement fixe de l'ICPO Y2	123
5.1.1	Modélisation de la ligne fixe Y2	123
5.1.1.1	Présentation de l'outil de simulation Monte-Carlo : GATE123	
5.1.1.2	Caractérisation de la source de protons	124
5.1.2	Validation de la modélisation Monte-Carlo de la ligne fixe	125
5.1.3	Conclusion	128
5.2	Modèle analytique de la fonction de contamination due au collimateur	129
5.2.1	Matériels et méthodes	129
5.2.1.1	Modèle analytique de la Fonction de Contamination due au Collimateur (FCC)	129
5.2.1.2	Mesures sur la ligne fixe de l'ICPO Y2	136
5.2.1.3	Evaluation du modèle de FCC par simulations Monte-Carlo	139
5.2.2	Résultats	140
5.2.2.1	Mesures de l'effet des différents paramètres physiques	140
5.2.2.2	Résultats de la paramétrisation de la Fonction de Contamination due au Collimateur	141
5.2.2.3	Validation de la paramétrisation de FCC	149
5.2.2.4	Validation du modèle de contamination due au collimateur	151
5.2.3	Discussion	154
5.2.4	Conclusion et perspectives	154
5.3	Application du calcul de la contamination due au collimateur à la ligne du bras isocentrique	156
5.3.1	Matériels et méthodes	156
5.3.1.1	Modèle analytique de prise en compte de la contamination due au collimateur	156
5.3.1.2	Mesures sur le bras isocentrique	157
5.3.2	Résultats préliminaires	157
5.3.2.1	Résultats de paramétrisation du modèle de FCC pour le bras isocentrique	158
5.3.2.2	Validation de la modélisation des paramètres de la FCC	160
5.3.3	Conclusions	161
5.4	Comparaison des distributions de dose obtenue avec un collimateur divergent ou non divergent	163
5.4.1	Définition et usinage des collimateurs divergents	163
5.4.2	Mesures sur la ligne du bras isocentrique	164
5.4.2.1	Double diffusion (DS) : Matériels et résultats	164
5.4.2.2	Balayage uniforme (US) : Matériels et résultats	166
5.4.3	Conclusions	167
5.5	Conclusion et perspectives	168
6	Conclusion	171
	Annexe 1 : Algorithme de Clarkson et Cunningham	175
	Annexe 2 : Prise en compte de l'épaisseur de modulateur traversée dans le calcul de pénombre latérale	177

Annexe 3 : Distribution de perte d'énergie des protons dans la matière	181
Annexe 4 : Méthodes d'optimisation pour l'ajustement des fonctions	185
Annexe 5 : Validation du code Monte-Carlo	187
Bibliographie	188

Table des figures

1.1	Comparaison des dépôts de dose en profondeur des photons et des protons. La dose supplémentaire délivrée par les photons par rapport aux protons est mise en valeur afin de montrer l'intérêt balistique des protons pour le traitement des cancers.	3
1.2	Comparaison des distributions de dose dans le volume cible et en bordure d'un épéndymome frontal opéré et irradié à la dose de 54 Gy. <i>A gauche</i> : par RCMi (photons), Isogray, DOSIsoft. <i>A droite</i> : par protons, Isogray, DOSIsoft. [Habrand et al., 2009].	3
1.3	Carte des centres de protonthérapie dans le monde, représentés en fonction de l'énergie maximale de leur accélérateur, et de leur année de mise en service.	6
2.1	Caractéristiques de la distribution de dose en profondeur d'un pic de Bragg modulé. Pic de Bragg modulé de parcours 21,9 cm et de modulation 95% égale à 7,5 cm, mesuré à l'ICPO. La pénombre distale mesurée est égale à 3,9 mm.	16
2.2	Distribution de dose latérale et définition de la pénombre latérale. On note aussi la différence de profil entre la dose obtenue sans diffusion et la dose réelle, mesurée à l'ICPO, pour une taille de champ de 30 mm et un parcours de 16,9 cm à 10,8 cm de profondeur dans l'eau. La pénombre latérale mesurée est égale à 4,2 mm.	17
2.3	Principe de fonctionnement du synchrocyclotron d'Orsay	18
2.4	Schéma des lignes de l'ICPO de 1991 à Mai 2010. <i>D'après A. Patriarca.</i>	19
2.5	Schéma du projet d'extension de l'ICPO et raccordement des salles fixes avec les équipements IBA. <i>D'après [Patriarca et al., 2009].</i>	21
2.6	Schéma du banc optique de la ligne Y2 de l'ICPO.	23
2.7	Principe de modulation du pic de Bragg. Le pic de Bragg traversant la première pôle est affublé de l'intensité W_1 , le pic traversant la deuxième pôle, affublé de l'intensité W_2 , est translaté du WET_1 par rapport au pic précédent, et ainsi de suite jusqu'à la modulation désirée.	24
2.8	<i>A gauche</i> : Visualisation 3D de la salle du bras isocentrique dans Isogray, DOSIsoft. <i>A droite</i> : Photo de la salle en traitement. On y remarque le bras isocentrique, le robot et la table de traitement, ainsi que les capteurs plans sortis pendant la phase de positionnement du patient.	27
2.9	Mise en forme du faisceau par la technique de double diffusion (DS) sur la ligne du bras isocentrique de l'ICPO.	28

2.10	<i>A gauche</i> : Roue de modulation IBA composée de trois pistes. On voit distinctement le bloc d'arrêt qui arrête complètement le faisceau. <i>A droite</i> : Schéma du montage des trois roues de modulation à l'intérieur du nez de traitement IBA.	30
2.11	Graphique représentant la fonction de modulation d'intensité du faisceau en fonction du stop digit pour les sous-options 1 et 3 de l'option B5. . . .	31
2.12	Diagramme de principe du Convalgo : Conversion des données calculées par le TPS en données machine IBA.	32
2.13	Mise en forme du faisceau par la technique de balayage uniforme (US) sur la ligne du bras isocentrique de l'ICPO.	33
2.14	Modèle d'irradiation d'une couche en balayage uniforme. $F_X = 3Hz$ et $F_Y = 30Hz$. <i>Propriété IBA</i>	34
2.15	Système IBA dédié au balayage de faisceaux élémentaires (PBS) sur la ligne du bras isocentrique de l'ICPO. <i>D'après schéma IBA</i>	36
3.1	Segmentation d'un crâne de patient en 3D. On distingue le PTV en rouge, ainsi que les OAR suivants : le tronc cérébral et la moelle épinière respectivement en orange et jaune, les nerfs optiques et les yeux droit et gauche, la cochlée gauche en vert et les lobes temporaux droit et gauche en bleu marine. On remarque aussi en rouge les billes de positionnement. Dossier patient Isogray, DOSIsoft.	43
3.2	Dosimétrie d'un patient calculée dont la dose prescrite est 36 Gy à délivrer avec une technique conventionnelle ajoutée à 36 Gy à délivrer en protonthérapie. On perçoit le scanner de référence sous le calcul de la dosimétrie. Les isodoses calculées sont aussi représentées, ainsi que les différents faisceaux en transparence : un faisceau antéro-supérieur, un faisceau latéral droit et le patch constitué d'un faisceau latéral droit (qui irradie la partie du PTV en violet) et de deux faisceaux postérieurs droit et gauche (qui irradient respectivement les parties rose et verte du PTV). Dossier patient Isogray, DOSIsoft.	44
3.3	Facteur d'Ouverture de Collimateur (FOC) en fonction du diamètre du collimateur pour trois parcours différents.	48
3.4	<i>A gauche</i> : Fonction de densité de probabilité gaussienne d'écart-type $\sigma = 0,3$. <i>A droite</i> : Fonction de distribution cumulative correspondante.	52
3.5	Définition de la source effective de diffusion au sein d'un matériau. D'après [Gottschalk, 2010].	53
3.6	Projection de la taille de source virtuelle sur le profil après le collimateur, située à la distance Source Axe virtuelle de l'isocentre.	57
3.7	Projection géométrique de l'écart-type de la gaussienne après le compensateur à partir de la source effective de diffusion du compensateur, à la surface de la peau du patient en Ray-Tracing, ou au plan de calcul en Pencil-Beam (cf. Partie suivante).	58
3.8	Diagramme décrivant les étapes d'implémentation du modèle de calcul Pencil-Beam.	62
3.9	Grille pseudo-polaire pour le calcul de dose en Pencil-Beam au point de calcul P.	63
3.10	Techniques de modulation d'intensité pour les protons [Lomax, 1999]. . .	64

3.11	Plan de traitement pour une prostate avec deux faisceaux opposés dont les poids initiaux de l'optimisation sont égaux à 1 (a) ou égaux à ceux d'un pic de Bragg modulé plat (b). [Albertini et al., 2010]. http://ptcog.web.psi.ch/PTCOG49/presentationsEW/18-2-2-TPS-scanning.pdf	66
3.12	<i>A gauche</i> : Distribution de dose obtenue sans compensateur pour le volume cible en jaune, situé après une hétérogénéité. <i>A droite</i> : Même distribution de dose obtenue cette fois avec un compensateur. On remarque que les isodoses calculées sont plus lisses et mieux conformées à la tumeur que sans compensateur.	68
3.13	Influence d'une hétérogénéité créée à une interface air / os de diverses épaisseurs 3 et 6 cm ou 6 et 9 cm ou enfin 10 et 13 cm à différentes profondeurs de mesure dans l'eau après l'interface air / os à $z = 9,2$ cm et $13,2$ cm, pour un faisceau de protons de 160 MeV. [Szymanowski and Oelfke, 2002].	70
4.1	Dispositif expérimental de détermination de la position de la source virtuelle, directement déduite de la variation de taille de champ dans l'air en fonction de la distance au collimateur.	75
4.2	Variation de la position de la source virtuelle en fonction du parcours pour les huit options de parcours de B1 à B8. Les trois groupes qui se dégagent correspondent chacun à un second diffuseur SS2, SS3 et SS8.	75
4.3	Dispositif expérimental de détermination de la position de la source effective, directement déduite des mesures de fluence dans l'air en fonction de la distance dans l'air jusqu'au point de mesure ou de calcul.	77
4.4	Variation de la position de la source effective en fonction du parcours pour les huit options de parcours de B1 à B8 pour la taille de champ de diamètre 160 mm.	77
4.5	Description de la mesure de l'évolution de la pénombre dans l'air due à la diffusion dans la ligne de faisceau seule en fonction de la Distance Collimateur Peau.	79
4.6	Comparaison des valeurs de pénombre latérale dans l'air calculées en Ray-Tracing et mesurées hors-axe et sur l'axe, en fonction de la DCP, pour le parcours 10,5cm de l'option B4 (sous-option 2).	80
4.7	Comparaison des valeurs de pénombre latérale dans l'eau calculées et mesurées hors-axe et sur l'axe en fonction de la profondeur réduite pour l'option de parcours B4.	82
4.8	Comparaison des valeurs de pénombres latérales distales dans l'eau calculées et mesurées hors-axe et sur l'axe en fonction du parcours sur la gamme des huit options de parcours pour le modèle de calcul du Ray-Tracing.	82
4.9	Description de la mesure de l'évolution de la pénombre dans l'air en présence de compensateur en fonction du gap d'air (air-gap ou DCP) et l'épaisseur de compensateur.	84
4.10	Optimisation des coefficients α et β pour obtenir l'évolution de t en fonction du rapport de l'épaisseur de matériau par le parcours dans l'eau, pour l'option de parcours B4.	85

4.11	Comparaison des valeurs de pénombres dans l'air en présence de compensateur en fonction de la Distance Collimateur Peau pour plusieurs épaisseurs de plexiglas, pour toutes les options de parcours du modèle de calcul Pencil-Beam.	86
4.12	Comparaison des pics de Bragg modulés reconstruits (a) et des pics natifs mesurés (b) pour les tailles de champ 100 mm (courbe supérieure) et 40 mm de diamètre (courbe inférieure) dans le cas de l'option B7, pour un parcours égal à 19,8 cm et une modulation de 5 cm. Les pics de Bragg présentant la dose proximale la plus élevée correspondent à la taille de champ de diamètre 40 mm.	88
4.13	5 pics de Bragg natifs mesurés par options de parcours IBA de B3 à B7. Cette représentation des pics natifs normalisés montre clairement l'élargissement du pic de Bragg à mi-hauteur en fonction de l'énergie initiale.	89
4.14	Graphes représentant l'évolution de σ en fonction de l'énergie nominale du faisceau et ϵ en fonction du parcours R défini à 90 %, avec leurs ajustements respectifs.	91
4.15	Diagramme représentant les paramètres du modèle de Borfeld en fonction d'un seul paramètre le parcours défini à 90 % R.	92
4.16	Comparaison du modèle analytique avec un pic natif mesuré pour l'option (a) B3, parcours égal à 8,8 cm et (b) B7, parcours égal à 21,7 cm.	94
4.17	Comparaison d'un pic de Bragg modulé reconstruit avec le modèle analytique de pic natif et d'un pic de Bragg modulé pour un parcours de 21 cm et une modulation de 10,5 cm (Option B7).	96
4.18	Ecran du logiciel Isogray où les pics de Bragg natifs calculés et mesurés sont affichés simultanément, ainsi que les valeurs des éléments du vecteur T.	96
4.19	Comparaison des pics de Bragg modulés reconstruits avec ou sans la correction du fichier BCM pour l'option B5 avec un parcours de 15,6 cm et une modulation de 15 cm.	98
4.20	Comparaison des profils dans l'air mesurés et calculés par le modèle de calcul du Pencil-Beam pour deux gaps d'air 2,1 cm et 23,1 cm, pour un parcours dans l'eau égal à 5,2 cm pour l'option B1 (a) et égal à 21,9 cm pour l'option B7 (b).	100
4.21	Comparaison des profils dans l'eau mesurés et calculés par le modèle de calcul du Ray-Tracing à la position distale du pic de Bragg pour deux parcours des options B1 et B7.	101
4.22	Comparaison des profils latéraux mesurés et calculés pour une épaisseur de compensateur égale à 2 cm et 8 cm et pour deux gaps d'air différents. Les profils correspondants au gap d'air le plus large (courbes rouges et oranges) ont été légèrement décalés pour une meilleure visibilité, mais les quatre profils se trouvent au même niveau de l'axe du faisceau en réalité. Option de parcours B4 pour le modèle de calcul de Ray-Tracing.	102
4.23	Comparaison des courbes de rendements en profondeur mesurées et reconstruites dans Isogray pour six parcours des options de parcours B1 et B2 et une modulation maximale jusqu'en surface du patient.	103
4.24	Comparaison des courbes de rendements en profondeur mesurées et reconstruites dans Isogray pour plusieurs parcours et une modulation à 95 % maximale de 14,9 cm au sein de l'option B7.	103

4.25	Schéma de mise en place du fantôme anthropomorphique placé sur la table de positionnement, en amont de la cuve à eau qui sert à mesurer la dose en 2D après le fantôme, le bras isocentrique étant placé à 270° (le faisceau de protons traverse donc la paroi de la cuve à eau).	104
4.26	Représentation 3D du fantôme en plexiglas en forme d'escalier placé contre la cuve à eau, dans Isogray.	105
4.27	Comparaison des profils mesurés et calculés par les deux modèles de calcul Ray-Tracing et Pencil-Beam dans la cuve à eau après le fantôme dit en "coin" pour l'option B4.	106
4.28	Comparaison des profils mesurés et calculés par les deux modèles de calcul Ray-Tracing et Pencil-Beam dans la cuve à eau après le fantôme dit en "coin" pour l'option B7.	106
4.29	<i>A gauche</i> : Image tomодensitométrique du fantôme anthropomorphique seul avec la balle de ping-pong en noir (air), le crâne en blanc (os) et la végétaline en gris (équivalent tissus mous). <i>A droite</i> : Image tomодensitométrique du fantôme anthropomorphique placé contre le fantôme d'eau.	107
4.30	Schéma de mise en place du fantôme anthropomorphique sur la table de positionnement, le nez du bras isocentrique étant placé à 270° et muni d'un collimateur et d'un compensateur calculés dans Isogray et usinés pour l'irradiation du fantôme.	107
4.31	Profils latéraux mesurés dans un fantôme d'eau et calculés par le modèle de calcul de dose Ray-Tracing sur l'axe horizontal, à une profondeur dans l'eau égale à 1,2 cm équivalent eau (après la paroi de la cuve à eau), pour un parcours et une modulation respectivement égaux à 20 cm et 5 cm, (a) pour le gap d'air de 0 cm et (b) le gap d'air de 8,6 cm.	108
4.32	On mesure la distribution de la dose en 2D grâce à un film gafchromic dans l'air à un gap d'air égal à 10 cm. Le graphe représente la pénombre latérale 20% - 80% en fonction de l'angle ϕ selon lequel on mesure la pénombre. [De Marzi, 2010].	110
4.33	Mini-faisceau en 2D pour les dimensions (x,z) pour un parcours dans l'eau de 15,5 cm.	112
4.34	Position des mini-faisceaux dans une tumeur représentée ici en 2 dimensions (X,Z). Le contour de la tumeur est en vert, tandis que la position (X,Z) de chaque spot est en rouge, avec un espacement fixe Δx en X et Δz en Z. Sont représentées les profondeurs radiologiques minimum et maximum Z_{min} et Z_{max} de la position transverse n	113
4.35	Distribution de dose pour un volume PTV en forme de E.	115
4.36	Distribution de dose pour un volume PTV en forme de "Zigzag".	115
4.37	Evolution de la fonction de coût en fonction du nombre d'itérations pour le PTV en "Zigzag" délinéé ci-dessus. La fonction de coût converge rapidement, à partir de 20 itérations dans ce cas-ci.	116
4.38	Histogramme Dose Volume pour le volume du PTV en forme de "Zigzag". Il présente une excellente couverture du volume cible.	116
4.39	Distribution de dose pour un volume PTV qui englobe un organe à risque OAR.	117
4.40	Histogrammes Dose Volume d'un volume PTV qui englobe un organe à risque OAR.	117

5.1	Modélisation géométrique dans GATE de la ligne de faisceau fixe en double diffusion.	124
5.2	Résultats des mesures de films radiographiques en diverses positions de la ligne de faisceau, décrivant l'évolution de la distribution verticale du faisceau de protons.	125
5.3	Pics de Bragg natifs acquis avec la chambre d'ionisation (CI) et simulés par Monte-Carlo (MC) pour les trois configurations (C1, C2 et C3). . . .	127
5.4	Profils latéraux acquis avec la chambre d'ionisation (CI) et simulés par Monte-Carlo (MC) pour la configuration C2 pour trois différentes profondeurs.	128
5.5	Modélisation géométrique dans GATE de la ligne de faisceau du bras isocentrique IBA en double diffusion.	128
5.6	Schéma des catégories de protons interagissant soit avec la face d'entrée du collimateur soit la face interne. Ceux qui ressortent du collimateur sont responsables de la contamination de la distribution de dose.	130
5.7	Evolution des différentes composantes de la distribution de dose (primaire, face d'entrée, face interne) après un collimateur circulaire de 20 mm de diamètre en fonction de la distance dans l'air à partir de la position du collimateur (0 est la position de la face externe du collimateur). D'après [van Luijk et al., 2001].	131
5.8	Calcul de dose au point P pour un champ de traitement de forme complexe en décomposant le champ en secteurs angulaires de distance d_i entre le point de calcul P et le bord du collimateur.	133
5.9	Influence du collimateur sur la fluence de la distribution des protons. . . .	134
5.10	Représentation géométrique du formalisme de la FCC : la fonction $\lambda(z)$ représente le décalage de la fonction gaussienne à la profondeur dans l'eau z_p par rapport au bord du collimateur, la fonction $\lambda(z_p)$ correspond à la largeur de la gaussienne à la profondeur dans l'eau z_p , tandis que le gradient d'intensité de la fonction FCC symbolise la fonction $A(z)$	135
5.11	Schéma d'un collimateur spécialement usiné de type mi-champ de distance hors-axe d et de rayon maximal r_{max}	137
5.12	Protocole de mesure en 2D de profils latéraux tous les 5 mm en profondeur dans un fantôme d'eau juste après le collimateur, ici représenté circulaire, pour des pics de Bragg natifs sur la ligne passive horizontale Y2.	138
5.13	(a) Photo du collimateur mi-champ spécialement usiné de distance hors-axe $d = 1,5$ cm. (b) Montage expérimental dans la salle de la ligne fixe Y2 de l'ICPO. (c) Chambre d'ionisation CC01 de type "pin point" (IBA dosimetry).	138
5.14	Distribution de dose contaminée "mesurée" résultant de la soustraction entre la dose totale mesurée dans l'eau en 2D et la dose primaire calculée en 2D, après un collimateur de type mi-champ de distance hors-axe $d = 1,5$ cm et pour un parcours de 20,7cm dans l'eau. Le bloc translucide gris représente la position du collimateur mi-champ.	140

5.15	Pics de Bragg natifs mesurés dans l'eau pour cinq parcours $R = [6,5 ; 9 ; 12,6 ; 17,1 ; 20,7]$ cm avec des collimateurs circulaires de différents diamètres : 3, 4, 7, 10 et 13 cm. Les courbes de rendements en profondeur correspondant à ces différentes tailles de champ se différencient avec leur dose en entrée : la plus haute dose en entrée correspond à la plus petite taille de collimateur (i.e. 3 cm de diamètre) et ainsi de suite.	141
5.16	Optimisation et ajustement des paramètres $1/\sqrt{A}$, λ et σ de la gaussienne représentant FCC en fonction de la profondeur z , pour le parcours $R = 20,7$ cm et la distance $d = 15$ mm.	142
5.17	Amplitude A de la gaussienne représentant FCC et le coefficient $1/\sqrt{A}$ en fonction de la profondeur z	143
5.18	Le coefficient $1/\sqrt{A}$ en fonction de la profondeur z pour les distributions de dose mesurées, pour les collimateurs de type mi-champ usinés pour la distance $d = 15$ mm.	144
5.19	Amplitude de la gaussienne A , à travers le paramètre $1/\sqrt{A}$, représentant la FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées.	144
5.20	Le paramètre $1/\sqrt{A}$ en fonction de la profondeur z pour plusieurs énergies initiales simulées avec Monte Carlo (ou parcours dans l'eau) pour une valeur de $\Delta E = 0.95$ MeV et $\delta\theta = 5$ mrad, pour la distance $d = 15$ mm.	145
5.21	Espérance mathématique λ de la gaussienne représentant la FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées.	146
5.22	Fonction $(\lambda - d)$ en fonction de la profondeur z pour les distributions de dose mesurées avec le parcours $R = 20,7$ cm.	147
5.23	L'espérance mathématique λ en fonction de la profondeur z pour plusieurs valeurs de spectre énergétique et d'angles de divergence de la source de protons, pour une énergie initiale de 201 MeV.	147
5.24	Ecart-type σ de la gaussienne représentant la FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées.	148
5.25	Ecart-type σ de la FCC en fonction de la profondeur z pour plusieurs valeurs de spectre énergétique et d'angles de divergence de la source de protons.	148
5.26	Comparaison de profils 1D des distributions de dose calculée et mesurée à plusieurs profondeurs, d'un pic de Bragg de parcours 16,9 cm avec un collimateur mi-champ de distance hors-axe $d = 2$ cm.	150
5.27	Comparaison des contaminations dues aux protons issus de la face d'entrée du collimateur mesurée (a) et calculée (b) pour la configuration $(R = 16,9$ cm, $d = 2$ cm). La carte en 2D de gamma index (c) est calculée et montre que plus de 99 % des pixels respectent $\gamma < 1$, tandis que la différence moyenne entre les deux distributions (d) révèle moins de 5 % d'écart sur les profils de dose 1D.	150
5.28	Comparaison des contaminations dues aux protons issus de la face d'entrée du collimateur simulée (a) et calculée (b) pour un collimateur de type mi-champ de distance hors-axe $d = 4$ cm et pour un parcours de 16,9 cm dans l'eau. La carte en 2D de gamma index (c) est calculée et montre que 97,6 % des pixels respectent $\gamma < 1$	152

5.29	Comparaison de profils 1D des distributions de dose calculée et mesurée à plusieurs profondeurs, d'un pic de Bragg de parcours 16,9 cm avec un collimateur mi-champ de distance hors-axe $d = 2$ cm.	153
5.30	Comparaison des contaminations dues aux protons issus de la face d'entrée du collimateur mesurée (a) et calculée (b) pour un collimateur circulaire de diamètre 3 cm et pour un parcours de 16,9 cm dans l'eau. La carte en 2D de gamma index (c) est calculée et montre que 93,9 % des pixels respectent $\gamma < 1$	153
5.31	Calcul de dose Isogray avec le modèle de calcul de dose incluant le calcul de la FCC pour un volume cible sphérique de 3 cm de diamètre. Un profil de dose est tracé dans l'interface Isogray et on distingue les "cornes" dues à la contamination du collimateur.	155
5.32	Visualisation 3D des conditions d'acquisition des mesures nécessaires à l'élaboration du modèle analytique de la FCC pour la ligne du bras isocentrique.	158
5.33	Le coefficient $1/\sqrt{A}$ en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées sur la ligne du bras isocentrique.	159
5.34	Espérance mathématique λ de la gaussienne représentant FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées sur la ligne du bras isocentrique.	160
5.35	Ecart-type σ de la gaussienne représentant FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées sur la ligne du bras isocentrique.	161
5.36	Comparaison des contaminations dues aux protons issus de la face d'entrée du collimateur mesurée (a) et calculée (b) pour un collimateur de type mi-champ de distance hors-axe $d = 4$ cm et pour un parcours de 15,5 cm dans l'eau. La carte en 2D de gamma index (c) est calculée et montre que 97,6 % des pixels respectent $\gamma < 1$	162
5.37	Schéma expliquant le calcul du coefficient d'homothétie K.	164
5.38	Profils de dose latéraux mesurés dans le fantôme d'eau pour un parcours de 21,7 cm dans l'eau avec un collimateur mi-champ de 110 mm de rayon, avec un gap d'air de 5 cm et un angle de bras isocentrique de 0° , à une profondeur dans l'eau égale à $z = 0$ cm (a) et $z = 20$ cm (b).	165
5.39	Profils de dose latéraux mesurés dans le fantôme d'eau pour un parcours de 5,2 cm dans l'eau avec un collimateur mi-champ de 110 mm de rayon, avec un gap d'air de 5 cm et un angle de bras isocentrique de 0° , à une profondeur dans l'eau égale à $z = 0$ cm (a) et $z = 20$ cm (b).	167
5.40	Profils de dose latéraux mesurés pour un parcours de 20 cm dans l'eau avec un collimateur mi-champ de 110 mm de rayon, dans le fantôme LYNX, à une distance d'air de 4 cm entre le détecteur et le collimateur, et un angle de bras isocentrique de 0°	168
5.41	(a) Acquisition en 2D d'une distribution de dose dans l'eau en Pencil Beam Scanning avec le détecteur 2D <i>BIS</i> , pour un parcours de 32 cm, avec un collimateur carré de côté 8 cm, avec un gap d'air de 11 cm. (b) Profils de dose horizontaux tracés pour la même configuration mais pour plusieurs valeurs de gaps d'air différentes, notées S sur la figure. Données MGH Boston, avec l'amabilité de Hanne Kooy et Carles Goma.	169

1	(a) Schéma d'un collimateur complexe pour lequel on calcule la dose au point P . (b) Décomposition du triangle PP_1P_2 en secteurs angulaires d'au plus 20° . (c) Calcul de la dose pour chacun des secteurs angulaires d'au plus 20° , puis somme des doses pondérées pour obtenir la dose totale au point P	175
2	Pénombres latérales dans l'air de 5 pics de Bragg de l'option B7 mesurées pour 3 NET différents à une Distance Collimateur Peau (air-gap) égale à 300 mm.	177
3	(a) Profils latéraux des différents pics de Bragg constituant le SOBP et profil latéral de la distribution de dose obtenue pour le SOBP reconstruit, à une profondeur dans l'eau $z = 150$ mm. (b) Pic de Bragg modulé reconstruit pour un parcours dans l'eau de 21 cm et une modulation de 10,5 cm.	178
4	Distribution de la fonction de probabilité $f_L(t, \Delta)$ de Landau. L'échelle en énergie est arbitraire.	182
5	Comparaison entre le pic de Bragg mesuré dans la cuve à eau après 1 cm de plexiglas (équivalent à 1,17 cm d'eau) et le pic de Bragg calculé avec le modèle analytique proposé dans la Partie 4.2.2.1.2 pour un parcours de 21,9 cm dans l'eau.	184
6	Profils latéraux acquis avec la chambre d'ionisation (CI) et simulés par Monte-Carlo (MC) pour la configuration C1 pour quatre profondeurs différentes, et un pic de Bragg natif.	187

1

Introduction

Sommaire

1.1	La protonthérapie : une technique de traitement contre le cancer . .	2
1.1.1	Principe de la protonthérapie	2
1.1.2	Historique de la protonthérapie	4
1.2	Contexte médico-industriel et académique de la thèse	5
1.2.1	L'Institut Curie - Centre de Protonthérapie d'Orsay (ICPO) . . .	5
1.2.2	Partenariat avec l'entreprise DOSIsoft	7
1.2.3	Nouvel équipement Ion Beam Applications (IBA)	7
1.2.4	Collaboration avec le laboratoire Creatis	8
1.3	Objectifs de la thèse	8

1.1 La protonthérapie : une technique de traitement contre le cancer

La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie constituent aujourd'hui les techniques de traitement des cancers les plus répandues. Près de 370 000 patients sont traités chaque année par chirurgie, environ 270 000 par chimiothérapie et 170 000 par radiothérapie (ces traitements pouvant être complémentaires).

1.1.1 Principe de la protonthérapie

La technique de radiothérapie consiste à irradier avec un faisceau de particules les tumeurs tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants. Les cellules sont détruites suite aux dommages causés par l'irradiation aux brins d'ADN contenus dans leur noyau. La protonthérapie est un type de radiothérapie utilisant des protons comme projectiles à la place de photons ou électrons utilisés en radiothérapie conventionnelle.

1.1.1.1 Intérêt de l'utilisation des protons

Le principal atout des protons réside dans leur balistique particulière. Contrairement aux faisceaux de photons dont le dépôt d'énergie maximal dès les premiers centimètres à l'entrée du patient s'atténue avec la profondeur, les ions chargés tels que les protons déposent leur maximum d'énergie à la fin de leur parcours tout en maintenant une dose minimale déposée en entrée. La figure 1.1 montre la forme du pic de Bragg, dépôt d'énergie des protons dans la matière découvert par William Bragg en 1905 [Bragg and Kleeman, 1905]. On peut même étaler ce pic en profondeur lors du processus de mise en forme du faisceau afin de créer un pic de Bragg modulé et se conformer parfaitement à la tumeur en profondeur.

En outre, la pénombre latérale des protons est plus faible que celle obtenue avec un faisceau de photons, c'est à dire que les tissus sains situés sur les côtés de la tumeur reçoivent une dose moins élevée.

Ainsi la dose déposée dans les tissus par des protons, et plus généralement des hadrons¹, peut être conformée au volume cible avec une plus grande précision que celle offerte par les techniques de radiothérapie conventionnelle utilisant les photons ou même les électrons.

La figure 1.2 montre une comparaison entre la distribution de dose obtenue en irradiant avec des photons et celle obtenue grâce à la protonthérapie. On voit nettement que les tissus situés en aval de la tumeur reçoivent très peu de dose et que les organes autour de la tumeur sont beaucoup moins irradiés qu'en radiothérapie conventionnelle [Feuvret et al., 2007].

¹Les hadrons sont constitués de quarks (et/ou d'anti-quarks) et de gluons. Ce sont des protons, neutrons ou ions. On parle généralement d'hadronthérapie pour les techniques d'irradiation utilisant les ions légers tels que les protons, les alphas, les ions Lithium ou Carbone.

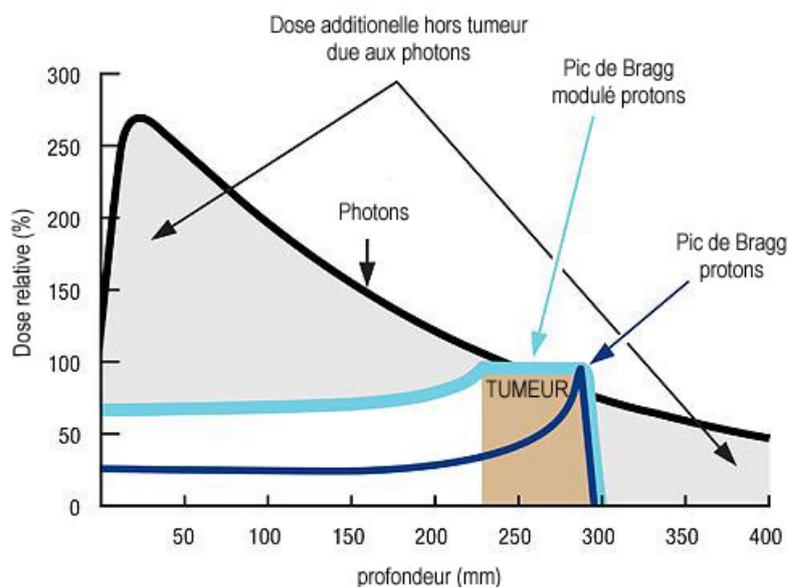


FIG. 1.1 – Comparaison des dépôts de dose en profondeur des photons et des protons. La dose supplémentaire délivrée par les photons par rapport aux protons est mise en valeur afin de montrer l'intérêt balistique des protons pour le traitement des cancers.

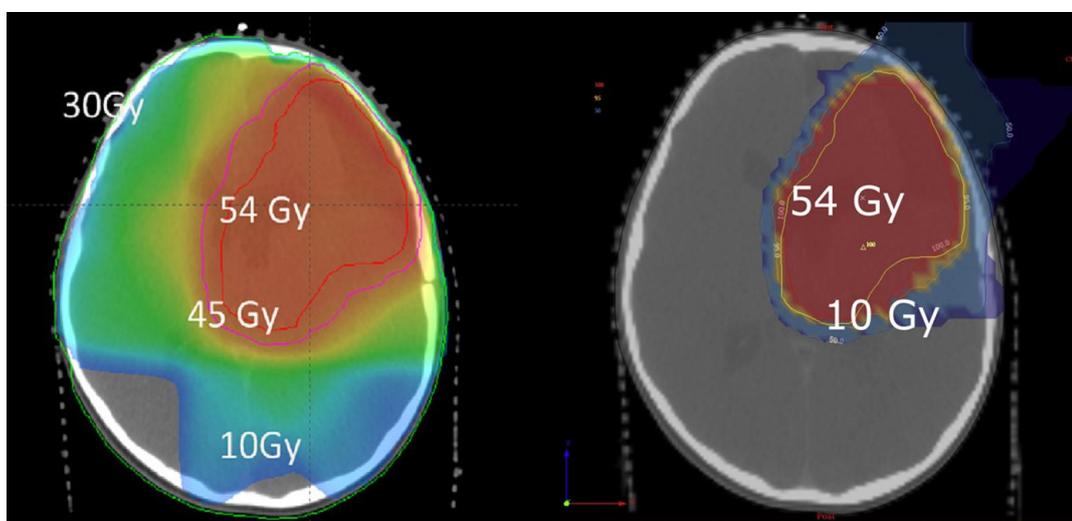


FIG. 1.2 – Comparaison des distributions de dose dans le volume cible et en bordure d'un épépendymome frontal opéré et irradié à la dose de 54 Gy. *A gauche* : par RCMI (photons), Isogray, DOSIsoft. *A droite* : par protons, Isogray, DOSIsoft. [Habrand et al., 2009].

1.1.1.2 Indications de la protonthérapie

Les avantages plus balistiques que biologiques de la protonthérapie se sont tout d'abord révélés pour les traitements stéréotaxiques : les adénomes de l'hypophyse au Massachusetts General Hospital (MGH) [Kjellberg and Kliman, 1974] et les Malformations Artério-Veineuses (MAV) en fraction unique [Kjellberg et al., 1983], puis

jusqu'à 5 fractions [Silander et al., 2004].

Les traitements en protonthérapie sont désormais fractionnés pour la majorité des lésions, notamment celles situées dans le crâne et la base du crâne très difficiles d'accès et/ou très radio-résistantes : chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne [Hug and Slater, 2000], les neurinomes acoustiques [Bush et al., 2002], les méningiomes et les adénomes de l'hypophyse. Dans le cas des chondrosarcomes, le patient reçoit 70,2 Gy en 39 fractions de 1,8 Gy.

Alternative à l'énucléation dans le cas des mélanomes oculaires [Dendale et al., 2006], la protonthérapie est aussi une technique utilisée pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [Yonemoto et al., 2000], ainsi que pour les rétinoblastomes et les angiomes.

Les protons peuvent être employés seuls mais aussi en concomitance avec un traitement en radiothérapie classique utilisant des photons, comme un stimulant ("boost") afin d'améliorer la survie des tissus sains autour de la tumeur tout en assurant la dose prescrite à la tumeur, comme par exemple dans le cas des cancers avancés de l'oropharynx [Slater et al., 2005].

Les tumeurs en mouvement (foie, poumon) ne sont pas pour l'instant des indications traitées grâce aux protons et ions lourds malgré quelques exceptions, notamment au National Institut of Radiological Sciences (NIRS, Japon) et au Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI, Allemagne) [Bert et al., 2007] par ions Carbone.

Les traitements par protonthérapie des tumeurs du sein (à Loma Linda, CA) [Slater, 2006] en sont aussi encore à leurs balbutiements tandis qu'aujourd'hui de plus en plus de centres traitent des cancers de la prostate par protons [Slater et al., 2004].

Les intérêts de la protonthérapie en font également un outil privilégié dans le traitement des tumeurs pédiatriques [Habrand et al., 2009], car il est très important d'épargner les organes à risques afin de prévenir de possibles complications qui perdureraient le temps de toute une vie. Elle est indiquée dans les cas de tumeurs osseuses (ex : sarcomes d'Ewing), les crâniopharyngiomes, les gliomes de bas grade, les méningiomes, les médulloblastomes, les épéndymomes et elle est associée à une chimiothérapie pour le traitement des sarcomes des tissus mous.

1.1.2 Historique de la protonthérapie

L'américain Robert Wilson, disciple de Lawrence inventeur du cyclotron au Harvard Cyclotron Laboratory (HCL), est le premier à faire état des propriétés physiques des protons accélérés dans un article paru en 1946 [Wilson, 1946]. Il met en avant la possible utilisation de ces derniers en médecine, notamment pour traiter des tumeurs cancéreuses. Grâce à la construction d'un cyclotron à Berkeley en 1948, ses théories sont vérifiées expérimentalement par Tobias et son équipe [Tobias et al., 1952] et forts de ces recherches, ils traitent le premier patient par protonthérapie au Berkeley Radiation Laboratory en 1954.

Dans le même temps, s'inspirant du succès des américains, les chercheurs d'Uppsala en Suède examinent les propriétés biologiques des protons de 185 MeV produits par leur nouveau synchrotron. Les Suédois vont même plus loin en devenant les premiers à utiliser les faisceaux de protons comme outils de radiochirurgie stéréotaxique, tout en contrôlant les conséquences physiologiques de ce type de traitement

[Larsson et al., 1958].

En 1960, le neurochirurgien suédois Kjellberg développe le traitement des malformations artério-veineuses au Massachusetts General Hospital (MGH) à Boston. En parallèle, Suit et Goitein enquêtent sur le possible traitement des tumeurs profondes grâce au système de double diffusion, puis en Février 1974, le premier patient est traité pour un sarcome pelvien grâce à un traitement fractionné de protonthérapie d'environ 2Gy par fraction [Suit et al., 1975].

Dans les années 1990, le système de délivrance du faisceau subit quelques mutations avec notamment l'apparition d'aimants magnétiques assortis d'éléments de mise en forme passive [Chu et al., 1993]. Mais surtout, l'implémentation de la technique active de balayage de faisceaux élémentaires², le "spot scanning" au Paul Scherrer Institut (PSI, Suisse) [Pedroni et al., 1995] et le "raster scanning" au Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI, Allemagne) [Haberer et al., 1993], va révolutionner les techniques d'irradiation en hadronthérapie.

Dans le même temps, se basant sur l'expérience de centres de recherche convertis en centres de traitement par protonthérapie, les industriels investissent dans la protonthérapie et permettent à cette technique de se développer dans le monde entier. En Mars 2010, Jermann dénombreait plus de 65000 patients ayant bénéficié de la protonthérapie [Jermann, 2010]. Actuellement environ 20 centres exploitent cette technique, dont 2 en France (cf. Figure 1.3). Le Centre Antoine Lacassagne à Nice prend exclusivement en charge les tumeurs de l'œil jusqu'à un possible remplacement du cyclotron déjà en place afin de diversifier les localisations traitées. Classé deuxième centre européen et quatrième au rang mondial en terme de nombre de patients traités, l'Institut Curie - Centre de Protonthérapie d'Orsay traite des tumeurs ophtalmologiques depuis 1991 et intracrâniennes depuis 1994. Grâce au projet de rénovation et d'agrandissement de l'installation partiellement terminé en 2010, le nombre de patients pris en charge va être augmenté considérablement.

1.2 Contexte médico-industriel et académique de la thèse

1.2.1 L'Institut Curie - Centre de Protonthérapie d'Orsay (ICPO)

A Orsay, dès 1954, l'Institut de Physique Nucléaire utilisait un synchrocyclotron issu du cyclotron du Collège de France installé par Frédéric Joliot-Curie à des fins expérimentales pour la physique nucléaire fondamentale. Ensuite rénové en 1977 afin de produire des protons d'une énergie de 201 MeV et en 1987, le faisceau de protons est évalué expérimentalement dans le but d'une utilisation thérapeutique future.

Le Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO) est créé en 1991 à l'initiative de quatre partenaires : l'Institut Curie (Paris), l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), le Centre René Huguenin (Saint-Cloud) et les Hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris (AP-HP, Paris). Le premier traitement de tumeurs ophtalmologiques est effectué en Septembre de

²cf. Partie 2.4.3

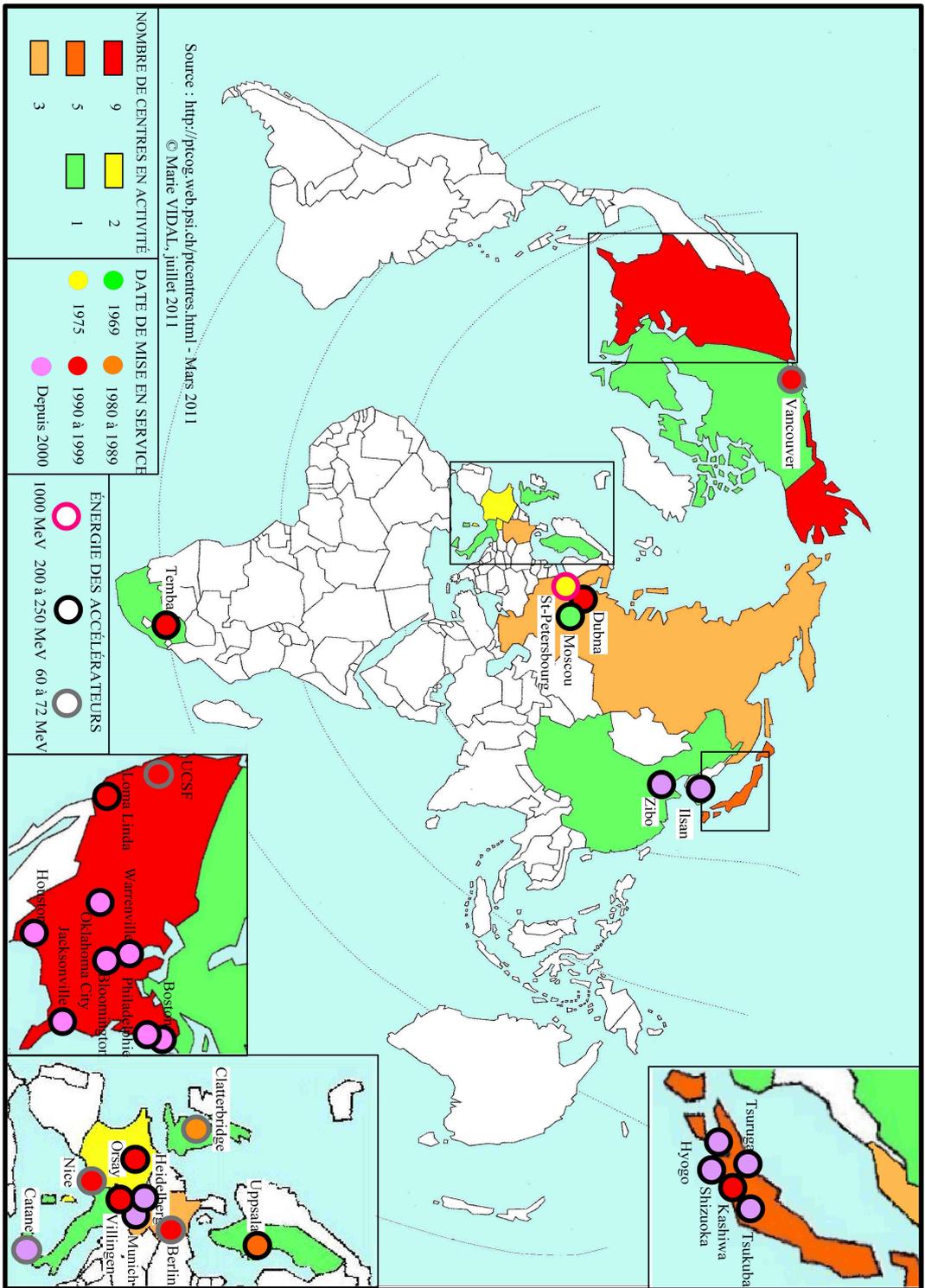


FIG. 1.3 – Carte des centres de protonthérapie dans le monde, représentés en fonction de l'énergie maximale de leur accélérateur, et de leur année de mise en service.

la même année grâce au faisceau issu du synchrocyclotron d'Orsay exploité désormais exclusivement par le CPO [Nauraye et al., 1995].

Pendant 3 ans, des recherches expérimentales sont menées dans l'objectif de traiter des tumeurs intracrâniennes à l'aide du faisceau de protons d'énergie maximale 201 MeV jusqu'au premier traitement d'un cancer cérébral en 1994 [Nauraye, 1995]. C'est alors le deuxième centre de protonthérapie ouvert en Europe avec le Paul Scherrer Institut (PSI) qui a aussi débuté par les traitements ophtalmologiques en 1984 avant de traiter avec un bras isocentrique des tumeurs intracrâniennes à partir de 1996 [Goitein, 2009]. En Mai 2006, compte tenu du grand intérêt de la protonthérapie dans ce domaine, a lieu le premier traitement pédiatrique sous anesthésie générale au CPO.

En 2004, le CPO devient une section administrative de la partie hôpital de l'Institut Curie à Paris dans le cadre de l'amélioration de l'installation existante. Si ce perfectionnement se veut technique par la volonté d'intégrer à l'Institut Curie - Centre de Protonthérapie d'Orsay (ICPO) un nouvel accélérateur de particules et un bras isocentrique, il est aussi informatique. Dans cet objectif, un partenariat avec l'entreprise innovante DOSIsoft est mis en place afin de renouveler les logiciels de planification de traitement en vue de la future acquisition de nouveaux équipements par le CPO.

1.2.2 Partenariat avec l'entreprise DOSIsoft

Dosisoft est une Société Anonyme créée en 2002 à l'initiative de l'Institut Curie à Paris et l'Institut Gustave Roussy à Villejuif. Leurs plateformes logicielles en radiothérapie, issues de Dosigray et ISIS, couvrent aujourd'hui plus d'un quart du marché français des systèmes de planification de traitement (Treatment Planning System : TPS). L'entreprise cultive de nombreuses collaborations avec des centres cliniques et de recherche (CNRS, INRIA, CEA,...) aussi bien français qu'à l'international. En effet, Dosisoft est aussi impliqué dans nombre de projets de recherche européens (MAESTRO, PROUESSE, SAPHIR,...). Ce vivier d'innovation a permis la commercialisation de plateformes logicielles d'imagerie et de contourage, de simulation virtuelle et bien sûr de dosimétrie avec Isogray.

D'abord calculés sous ISIS, les plans de traitement de l'ICPO sont désormais effectués dans Isogray. Une collaboration s'est tissée entre l'ICPO et Dosisoft afin de tenir compte des spécifications uniques des lignes du centre de protonthérapie ainsi que celles liées à l'utilisation des protons, puisque peu de logiciels de planification de traitement permettent de le faire. De plus, le projet de rénovation de l'ICPO va permettre d'inclure de nouveaux paramètres liés à l'installation d'un bras isocentrique de dernière génération, décrits dans le Chapitre 2, et le logiciel Isogray doit évoluer afin de les prendre en compte.

1.2.3 Nouvel équipement Ion Beam Applications (IBA)

Le synchrocyclotron montrant des signes de faiblesse, il est remplacé en Mai 2010 par un cyclotron de l'entreprise belge Ion Beam Applications (IBA). Avec l'achat d'un nouvel accélérateur s'est décidée l'acquisition d'un bras isocentrique. Ce dernier permet le mouvement du faisceau de protons à 360° autour du patient. Il est équipé jusqu'à

présent de deux modalités de délivrance de faisceau (double diffusion et balayage uniforme). Ainsi les traitements de l'ICPO bénéficieront à des patients dont les cancers, de par leur localisation, ne pouvaient être pris en charge par protons, notamment pour les enfants (ex : médulloblastomes).

1.2.4 Collaboration avec le laboratoire Creatis

Le laboratoire Creatis, et plus spécialement le groupe Rayonnement Imagerie et Oncologie (RIO) situé au Centre Léon Bérard à Lyon, travaille en partenariat avec l'ICPO à travers le projet ANR de calcul de dose en protonthérapie par la méthode de Monte-Carlo (PROUESSE). Une collaboration plus ténue s'est aussi construite pendant la thèse suite à l'utilisation de la plateforme GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission), dont la partie dédiée à la radiothérapie et l'hadronthérapie est développée par l'équipe du RIO (<http://wiki.opengatecollaboration.org/index.php/GateRT>).

1.3 Objectifs de la thèse

Le premier objectif de cette thèse en collaboration entre l'ICPO, Dosisoft et Creatis est de développer un ensemble de méthodologies et de nouveaux algorithmes liés au calcul de dose pour les adapter au nouveau système de bras isocentrique d'IBA (Chapitre 2), avec comme finalité de les inclure dans le logiciel Isogray de Dosisoft. Dans un premier temps, seule la technique de la double diffusion sera abordée en tenant compte des différences avec le système passif des lignes fixes de l'ICPO, puis je développerai les modèles envisagés pour la modalité employant le balayage de mini-faisceaux (Chapitre 4). Le deuxième objectif est d'améliorer les modèles de calcul de dose Ray-Tracing et Pencil Beam existants détaillés dans le Chapitre 3. En effet, le collimateur personnalisé du patient en fin de banc de mise en forme du faisceau pour les techniques de double diffusion et de balayage uniforme provoque une contamination de la dose délivrée au patient, en particulier celle délivrée en entrée du patient. Il convient donc de proposer une méthodologie pour réduire puis prendre en compte ce surdosage des tissus sains et organes à risque autour de la tumeur, à travers un modèle de prise en compte de la contamination due au collimateur pour le système passif de délivrance du faisceau (Chapitre 5). Cet algorithme est aussi applicable au balayage uniforme, voire aux systèmes purement actifs.

2

Matériels technologiques

Sommaire

2.1	Interaction des protons avec la matière	10
2.1.1	Collisions inélastiques avec les électrons	10
2.1.2	Collisions élastiques avec les noyaux	12
2.1.3	Bases radiobiologiques	13
2.1.4	Définition de la dose	14
2.1.5	Grandeurs caractérisant la distribution de dose en protonthérapie	15
2.2	Accélérateurs de protons utilisés à l'ICPO	17
2.2.1	Principe du synchrocyclotron d'Orsay	17
2.2.2	Cyclotron IBA	18
2.3	Lignes fixes avec mise en forme du faisceau par double diffusion	20
2.3.1	Salles Y1 et Y2	20
2.3.2	Mise en forme du faisceau Double diffusion	23
2.4	Bras isocentrique IBA équipé de 3 modalités de traitement	27
2.4.1	Double Diffusion (DS)	28
2.4.2	Balayage uniforme (US)	33
2.4.3	Balayage actif de mini-faisceaux (PBS)	35
2.5	Conclusion	37

Dans ce chapitre, je présente les bases physiques de l'interaction des protons avec la matière, introduisant ainsi la dose et les grandeurs dosimétriques en protonthérapie. Partant des spécificités du dépôt de dose des protons, je détaille la production et la mise en forme du faisceau de protons sur les lignes fixes de l'Institut Curie Centre de Protonthérapie d'Orsay, ainsi que sur la ligne du bras isocentrique. Une analyse et une caractérisation poussées de l'ancienne et de la nouvelle installation auprès des équipes de l'ICPO et d'IBA, ont été nécessaires afin de cibler les différences entre les deux, et définir précisément les objectifs d'amélioration du logiciel de calcul de dose qui doit prendre en compte les caractéristiques de la nouvelle installation pour les trois modalités de traitement. Le but de l'évolution des modèles de calcul pour la nouvelle ligne de traitement est de pouvoir commencer à traiter des patients en routine clinique au cours de la thèse, soit avant fin 2010.

2.1 Interaction des protons avec la matière

La protonthérapie utilise des protons dont les énergies sont comprises entre 60 et 80 MeV, pour les traitements ophtalmologiques essentiellement, et entre 200 MeV et 250 MeV, pour des traitements de tumeurs intracrâniennes et abdomino-thoraciques. Pour produire des protons accélérés adaptés à la protonthérapie, on utilise généralement un synchrotron ou un cyclotron. Une revue complète de l'existant et des tendances futures a été présentée par Peggs [Peggs et al., 2007].

Aux énergies concernées, les principales interactions des protons avec la matière sont les collisions inélastiques avec les électrons, responsables de la perte d'énergie des particules incidentes, et les collisions élastiques avec les noyaux, responsables de la diffusion latérale des protons.

2.1.1 Collisions inélastiques avec les électrons

Les protons subissent une interaction coulombienne avec les électrons, due à leurs charges. Ils créent un nombre très élevé d'ionisations et d'excitations le long de leur trajectoire. Ainsi, à chaque interaction, les protons perdent de l'énergie et ralentissent jusqu'à leur arrêt total si la quantité de matière traversée est suffisante.

Les protons perdent leur énergie par collision, quantifiée par le pouvoir d'arrêt linéique de collision S_{col} , qui représente la perte d'énergie moyenne de la particule par unité de longueur. L'expression de S_{col} pour les particules lourdes chargées de charge Z_p (pour les protons $Z_p = 1$) est donnée par la formule de Bethe et Bloch [Bethe, 1930], [Bloch, 1933] ici donnée pour les énergies relativistes [Fano, 1963] :

$$S_{col} = \frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_t Z_p^2}{m_e v^2} \left[\ln \frac{2m_e v^2}{I} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z_t} - \frac{\delta}{2} \right] \quad (2.1)$$

- C/Z_t est le facteur de correction de couche électronique et $\delta/2$ le terme de correction d'effet de densité, pour le milieu traversé de charge Z_t .
- Les valeurs du potentiel moyen d'ionisation I sont données pour chaque matériau dans les tables suivantes [Janni, 1982] ou bien [Berger et al., 1993], la différence

entre les valeurs de ces tables étant inférieure à 2%. A l'heure actuelle la valeur de I fait débat concernant son incertitude et son influence sur le traitement, par exemple, la publication de [Moyers et al., 2007] décrète la table de Janni plus exacte.

- Le transfert d'énergie par interaction coulombienne augmente naturellement avec la charge de la particule incidente, Z_p , comme l'indique le terme Z_p^2 .
- La dépendance en Z_t montre que les pertes d'énergie sont plus importantes dans les matériaux denses et lourds. Un proton de 200 MeV parcourt 26,0 cm dans l'eau et seulement 4,7 cm dans le plomb.
- Le terme en $1/v^2$ indique que plus la particule de vitesse v est lente, plus le temps d'interaction avec les électrons est long, plus elle transmet d'énergie par unité de longueur au milieu. Ainsi les protons perdent le maximum de leur énergie en fin de trajectoire.

Le pouvoir d'arrêt linéique total est la somme de ce pouvoir d'arrêt linéique de collision et du pouvoir d'arrêt linéique de radiation. Or, pour des faisceaux de protons thérapeutiques, ce dernier est inexistant car l'énergie des particules n'est pas assez élevée.

Les interactions entre les protons et la matière sont issues d'un processus stochastique, par conséquent une dispersion en énergie, représentée par le rapport de la perte d'énergie moyenne pour un ensemble de collisions avec la perte d'énergie maximale possible pour une collision¹. En outre, des fluctuations de parcours, issues des fluctuations de perte d'énergie lors des collisions élastiques protons-électrons, sont aussi observées au niveau du rendement en profondeur. D'après Bohr [Bethe and Ashkin, 1953], ces fluctuations sont décrites par une gaussienne pour un grand nombre de collisions, dont l'écart-type est lié au matériau traversé et au projectile. Néanmoins, il existe une probabilité faible mais finie qu'un électron *delta* auquel est transmis une énergie proche de l'énergie maximale des protons soit produit lors d'un transfert d'énergie du proton incident à l'électron, particulièrement dans les faibles épaisseurs de matériau (cf. Annexe 3). On regroupe ces phénomènes sous le nom de dispersion énergétique («range straggling») responsable en partie de la pénombre distale. La dispersion énergétique est liée à l'énergie des protons utilisés.

En outre, le pouvoir d'arrêt linéique de collision est la somme des interactions coulombiennes des protons incidents avec les électrons et avec les noyaux. Les interactions inélastiques des protons avec les noyaux (essentiellement les noyaux d'oxygène) conduisent à une perte de fluence protonique avec la profondeur et à la création de particules secondaires (neutrons, protons et fragments de recul). ces dernières participent à hauteur de moins de 2 % au dépôt d'énergie des protons dans la matière, comparé à la perte d'énergie par collision avec les électrons [Pedroni et al., 2005].

¹cf. Annexe 2

2.1.2 Collisions élastiques avec les noyaux

Les protons subissent de nombreuses déviations faibles tout au long de leur trajectoire et transfèrent très peu d'énergie cinétique aux noyaux, et la majorité des collisions sont élastiques. La déflexion des protons s'effectue donc sous de petits angles et crée une distribution de diffusion multiple. Deux théories existent à ce jour pour décrire ce phénomène de diffusion : le formalisme de Fermi-Eyges [Eyges, 1948] et la théorie de Molière que nous décrivons ci-dessous, présente dans les modèles de calcul de dose de l'ICPO.

2.1.2.1 Théorie de Molière

Les caractéristiques de cette distribution, la forme de la distribution angulaire et sa largeur, sont définies par la théorie de diffusion coulombienne multiple pour des protons de haute énergie décrite par Gottschalk [Gottschalk et al., 1993]. D'après Molière, dont la théorie prend en compte la perte en énergie, la fonction de distribution angulaire peut être approximée par une gaussienne [Molière, 1947].

- Soit χ_c l'angle minimal de déflexion des protons dans la cible (ici des noyaux).
- Soit χ_a l'angle critique en deçà duquel la diffusion est inhibée par l'effet d'écran des électrons cibles sur la charge du noyau, appelé angle d'écran.
- Soit b le logarithme du nombre effectif de collisions que subit la particule incidente dans la cible défini par :

$$b = \log\left(\frac{\chi_c^2}{1,167\chi_a^2}\right) \quad (2.2)$$

- On définit l'épaisseur de cible réduite B , telle que $B - \ln(B) = b$. B est donc proportionnelle à $\log(L_{cible}/parcours_{moyen})$
- Soit θ_M l'angle de diffusion multiple caractéristique pour une cible et une particule incidente données : $2\theta_M^2 = \chi_c^2 B$.
- On définit la variable angulaire réduite θ' telle que :

$$\theta' = \frac{\theta}{\sqrt{2}\theta_M} \implies \theta' = \frac{\theta}{\chi_c\sqrt{B}} \quad (2.3)$$

Ainsi la fonction de distribution angulaire approximée par Molière est la fonction f telle que :

$$f(\theta) = \frac{1}{2\pi\theta_M^2} \frac{1}{2} \left[f^{(0)}(\theta') + \frac{f^{(1)}(\theta')}{B} + \frac{f^{(2)}(\theta')}{B^2} \right] \quad (2.4)$$

Les valeurs des fonctions $f^{(n)}$ sont données dans des tables par Molière et Bethe. $f^{(0)}$ est une gaussienne d'écart-type θ' .

Une bonne approximation de cette fonction est une gaussienne d'écart-type légèrement

inférieur à celui de $f^{(0)}$. L'écart type de cette gaussienne est égal à $\theta_e = \chi_c \sqrt{B-1,2}$.

En outre, comme expliqué précédemment, des collisions élastiques des protons avec les électrons du cortège électronique du noyau peuvent intervenir avec une faible probabilité. Ce phénomène est pris en compte par le facteur correctif de Fano utilisé pour les cibles fines ou épaisses, moyennant une correction supplémentaire [Fano, 1954]. Cette correction est justifiée pour les matériaux de faible numéro atomique Z . La méthode Molière/Fano est très précise (mieux qu'1%), mais n'est plus viable lorsque la cible est plus épaisse que 97% du parcours des protons dans cette même cible.

2.1.2.2 Approximation de Highland

Highland n'introduit pas le facteur de correction de Fano, mais corrige l'angle de la gaussienne introduite par Molière en fonction de la longueur de radiation, L_R , dans le matériau, exprimée en g/cm^2 [Highland, 1975]. Elle représente l'épaisseur de matériau pour laquelle un électron émerge avec une fraction $1/e$ de son énergie initiale.

La formule de diffusion multiple de Highland est donc une gaussienne d'écart-type θ_0 dont l'expression est donnée par l'équation (2.5), comparable à l'écart-type $\theta_0 = \frac{\theta_e}{\sqrt{2}} = \frac{\chi_c \sqrt{B-1,2}}{\sqrt{2}}$ de Molière.

$$\theta_0 = \frac{14,1 MeV}{pv} z \sqrt{\frac{L}{L_R}} \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{L}{L_R} \right) \right], \text{ en } [rad] \quad (2.5)$$

Dans l'équation (2.5) :

- $pv = T(T + 2m_p c^2)/(T + m_p c^2)$, T étant l'énergie cinétique du proton incident et $m_p c^2$ la masse restante du proton égale à 939 MeV. Dans le cas des cibles épaisses, on tient compte du fait que l'énergie n'est pas constante, en prenant la moyenne géométrique du facteur cinétique : $\langle pv \rangle$. Cette approximation conduit à moins de 3 % d'erreur par rapport à une intégration sur l'énergie [Gottschalk et al., 1993].
- z est le nombre de charge de la particule incidente.
- L est l'épaisseur de la cible.

Cette théorie est adaptable aux cibles épaisses, en prenant en compte la perte d'énergie (et donc le changement d'épaisseur) et en additionnant les contributions de tous les constituants élémentaires de la cible. Il y a malgré tout des incertitudes de parcours pour les cibles d'épaisseurs trop importantes.

2.1.3 Bases radiobiologiques

Le principal intérêt des protons par rapport aux techniques conventionnelles de radiothérapie utilisant des photons réside dans leur balistique. Contrairement aux ions Carbone, leur effet biologique est proche de celui des photons. On définit la qualité du rayonnement à travers la notion de Transfert d'Énergie Linéique (TEL) qui est directement relié aux dommages biologiques dus à une irradiation donnée.

Le rapport de l'ICRU n°60 définit le TEL comme le pouvoir d'arrêt linéique électronique restreint à une énergie cinétique au-delà de laquelle les électrons produits sont considérés séparément [ICRU, 1998b]. Le transfert d'énergie linéique non restreint est égal au pouvoir d'arrêt électronique découlant de l'interaction coulombienne des protons avec les électrons.

Une autre définition du TEL le considère comme la valeur moyenne du pouvoir d'arrêt [Wilkins and Oelfke, 2004].

De façon générale, le TEL (exprimé en keV/μm) traduit l'énergie moyenne transmise au milieu par la particule (dE_{trans}) par unité de longueur (dx) comme le montre l'équation (2.6). Ainsi, plus ce paramètre est grand, plus les dégâts biologiques aux tissus traversés sont importants.

$$TEL = \frac{dE_{trans}}{dx} \quad (2.6)$$

L'Efficacité Biologique Relative (EBR) décrit la qualité et le niveau de dose de la radiation et la sensibilité des tissus traversés par des particules. Elle est définie par l'équation (2.7) par le rapport de la dose de référence obtenue en général avec une source de photons (ex : ^{60}Co) et de la dose délivrée par la radiation considérée (ex : protons) pour obtenir un effet biologique identique.

$$EBR = \frac{D_{ref}}{D_{radiation}} \quad (2.7)$$

Les protons ayant une forte énergie et une masse faible, leur TEL est relativement faible. Ainsi on considère qu'on peut appliquer une valeur unique de RBE égale à 1,1 pour tout le champ d'irradiation [Urano et al., 1980], [Paganetti et al., 2002], même si de récentes expériences montrent que l'EBR est plus élevé que 1,1 dans la partie distale du pic de Bragg modulé pour des protons de 76 MeV [Calugaru et al., 2010] par exemple.

2.1.4 Définition de la dose

La dose déposée dans les tissus D , dont le terme physique est la **dose absorbée** [ICRU, 1993] exprimée en Gray [J/kg], est définie comme l'énergie moyenne déposée par les particules ionisantes $d\epsilon$ dans un élément de masse dm comme montré dans l'équation (2.8) :

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (2.8)$$

La dose absorbée dans les tissus (ou eau), donnée par l'équation (2.9) est égale au produit du pouvoir d'arrêt massique des tissus (ou eau) pour les protons et de la fluence F :

$$D = F * \frac{dE}{dx} * \frac{1}{\rho} \quad (2.9)$$

La **dose biologique** est aussi appelée dose équivalent photons exprimée en Gray Equivalent Cobalt (^{60}Co). Elle est définie comme le produit de la dose absorbée avec l'Efficacité Biologique Relative (EBR) : $D_{biol} = D * EBR$ [GyE].

En protonthérapie, on utilise la dose biologique calculée pour une valeur d'efficacité relative biologique fixe : $EBR = 1.1$ quelles que soient les conditions de calcul.

2.1.5 Grandeurs caractérisant la distribution de dose en protonthérapie

Ces grandeurs dosimétriques sont essentiellement répertoriées dans le rapport de 2007 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [ICRU, 2007].

2.1.5.1 Parcours

On définit deux types de parcours :

- le **parcours CSDA** (Continuous-Slowing-Down Approximation), appelé aussi parcours moyen :

$$R_{CSDA} = \int_{E_f}^{E_0} \frac{1}{S(E)} dE \quad (2.10)$$

$S(E)$ étant le pouvoir de ralentissement, ou d'arrêt, des protons d'énergie E , et E_0 et E_f , respectivement les énergies initiale et finale. Cette dernière est égale à 0 car la particule s'arrête. C'est la distance moyenne parcourue par une particule chargée d'énergie E dans un matériau donné avant de s'arrêter.

- le **parcours projeté** qui est en fait la projection du parcours CSDA :

$$R_{proj} = \frac{1}{N_0} \int_0^{\infty} x \left[\frac{dN(x)}{dx} \right] dx \quad (2.11)$$

N_0 étant le nombre de particules incidentes moins le nombre de particules ayant subi de fortes pertes d'énergie.

Dans la gamme d'énergie d'intérêt en protonthérapie, ces deux parcours sont les mêmes à 0,14% près pour des protons d'énergie 100 MeV ([Gottschalk, 2010]) puisque les particules lourdes diffusent très peu et donc suivent presque une ligne droite.

En clinique, on mesure le parcours au 90% de la dose maximale dans la partie la plus distale du pic de Bragg, comme le montre la Figure 2.1 pour un pic de Bragg modulé.

2.1.5.2 Pénombre distale

Sur le profil représenté Figure 2.1, la pénombre distale, notée P_{20-80} , est définie entre les 20% et les 80% de dose, après le maximum de dose. Elle est due à la dispersion énergétique statistique, ainsi qu'à la polyénergéticité du faisceau, dans le cas d'un faisceau polyénergétique. Elle dépend des paramètres initiaux du faisceau (énergie, dispersion énergétique,...), de la conception des accessoires de la ligne de faisceau, notamment du modulateur.

2.1.5.3 Modulation

Le pic de Bragg est très fin comme expliqué ci-dessus, sa largeur atteignant seulement quelques mm entre les deux 95% de la dose maximale. Afin d'être utilisable pour le traitement de tumeurs, ce pic doit être élargi en profondeur, pour que le volume cible soit irradié de façon homogène à +7% ou -5% de la dose prescrite [IAE, 2007],

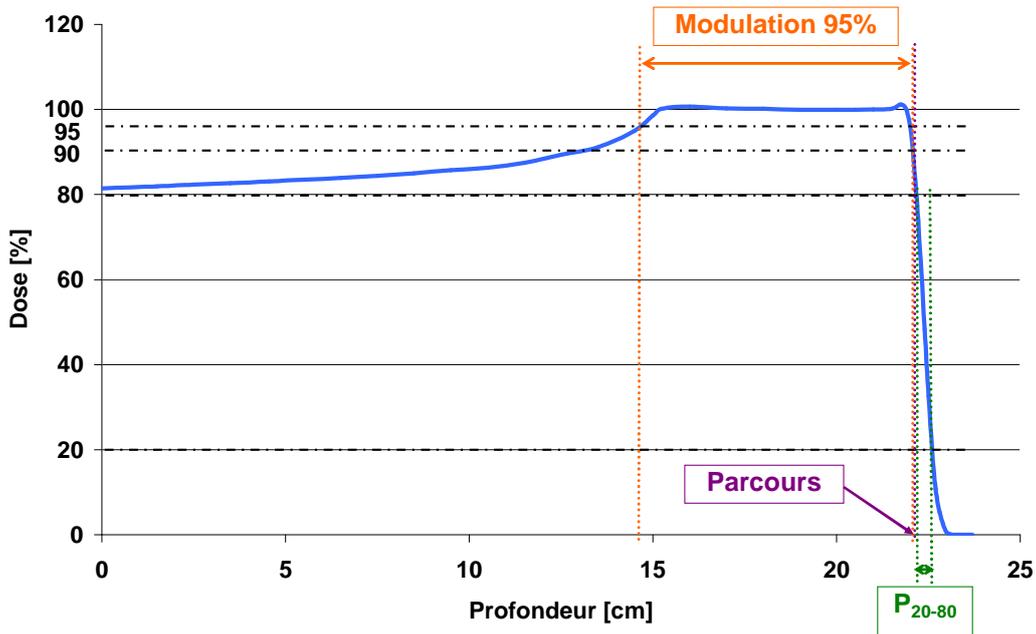


FIG. 2.1 – Caractéristiques de la distribution de dose en profondeur d’un pic de Bragg modulé. Pic de Bragg modulé de parcours 21,9 cm et de modulation 95% égale à 7,5 cm, mesuré à l’ICPO. La pénombre distale mesurée est égale à 3,9 mm.

et non pas sur seulement quelques millimètres . Le pic de Bragg est donc modulé en traversant un modulateur constitué de plusieurs épaisseurs de matériaux différents qui permettent de créer un plateau modulé². La largeur de ce plateau, dessiné Figure 2.1, définie entre les deux 95% (par convention) de la dose maximale est appelée modulation. Évidemment, cette valeur est directement liée à la géométrie du volume cible et tend le plus possible à se rapprocher de la largeur radiologique en profondeur de la tumeur.

2.1.5.4 Pénombre latérale

Lorsque le faisceau de protons est diffusé en passant à travers de la matière, son profil latéral est élargi. Si on utilise un collimateur afin de délimiter la taille de champ désirée pour un traitement³, le profil latéral suit les bords latéraux du collimateur. La taille de champ est définie entre les 50% de la dose maximale du profil. Sans phénomène de diffusion le profil latéral de la distribution de dose serait un échelon, mais avec l’effet de la dispersion les bords du profil s’arrondissent et la dose ne chute pas verticalement. La pénombre latérale quantifie la pente de cette chute. Elle est définie entre les 20% et 80% de dose maximale du plateau de la distribution latérale comme le montre la Figure

²cf. Partie 2.3.2

³cf. Partie 2.3.2

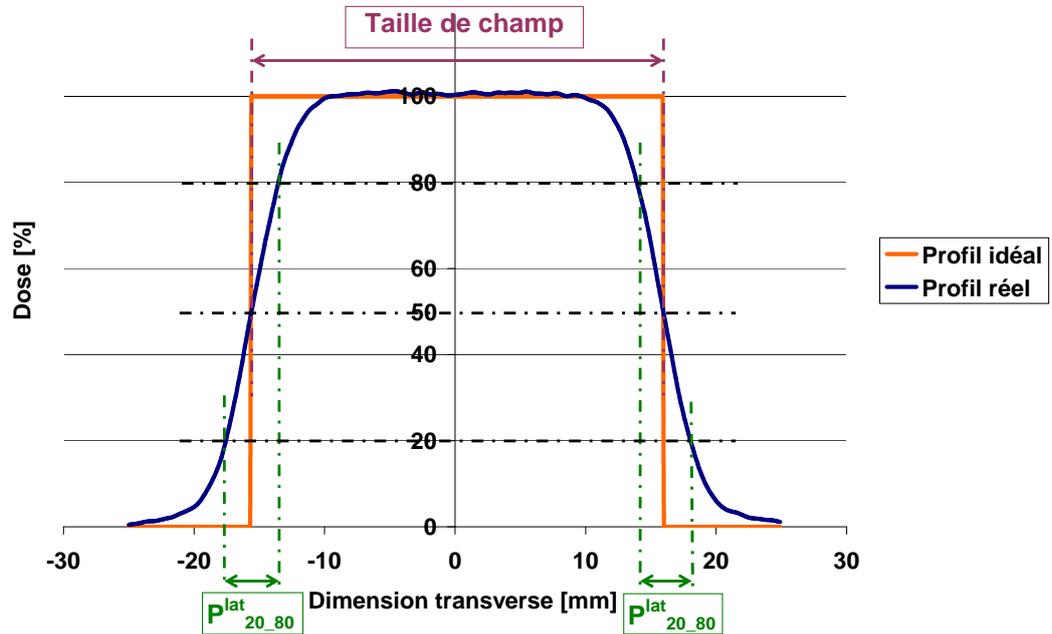


FIG. 2.2 – Distribution de dose latérale et définition de la pénombre latérale. On note aussi la différence de profil entre la dose obtenue sans diffusion et la dose réelle, mesurée à l'ICPO, pour une taille de champ de 30 mm et un parcours de 16,9 cm à 10,8 cm de profondeur dans l'eau. La pénombre latérale mesurée est égale à 4,2 mm.

2.2.

La pénombre latérale dépend donc de la diffusion dans les différents éléments traversés par le faisceau de protons⁴. Cet élargissement est souhaitable, car il correspond en partie à la densité microscopique des cellules tumorales : il participe à l'extension du volume cible⁽⁵⁾ que l'on irradie ainsi avec une dose proportionnelle à la probabilité de présence des cellules tumorales.

2.2 Accélérateurs de protons utilisés à l'ICPO

2.2.1 Principe du synchrocyclotron d'Orsay

Le principe du synchrocyclotron utilisé à Orsay est montré Figure 2.3. Tout d'abord, on injecte de l'hydrogène liquide dans la chambre sous vide située entre le dee et l'anti-dee. On applique ensuite un champ magnétique grâce aux deux bobines. Le champ magnétique ainsi créé n'est pas homogène pour focaliser au mieux le faisceau : 1,6 T au centre de la chambre et 1,5 T en périphérie. L'hydrogène est ionisé grâce à un arc

⁴cf. Partie 3.4

⁵cf. Partie 3.1.2

électrique qui dure 40 ms.

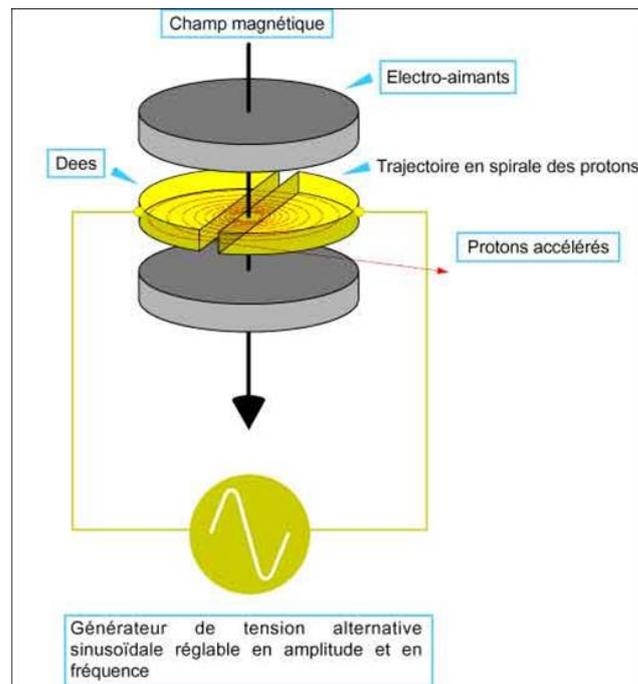


FIG. 2.3 – Principe de fonctionnement du synchrocyclotron d'Orsay

L'étape suivante est l'application d'une Différence De Potentiel (DDP) accélératrice de 20000V entre les électrodes, dont la fréquence est variable, ce qui différencie un synchrocyclotron d'un cyclotron ordinaire. Cette fréquence décroît de 24,5 MHz à 19,3 MHz afin de tenir compte de l'augmentation de la masse des protons accélérés. Le champ électrique diminue par rapport à l'augmentation de la masse des particules. Cette modulation de fréquence est obtenue grâce à un condensateur rotatif. La tension accélératrice est aussi utilisée pour focaliser le faisceau.

Enfin, le canal électromagnétique (CEM) crée un champ magnétique inverse suffisamment puissant pour pouvoir arracher des protons de 200 MeV de leur trajectoire et ainsi extraire le faisceau. Le faisceau de particules n'est pas continu mais pulsé : il est extrait par paquets de 20 μ s cadencés toutes les 2,2 ms.

Il existe ensuite un système optique spécifique, constitué de dipôles et de quadripôles, pour focaliser le faisceau et le transporter jusqu'aux deux salles de traitement, comme présenté sur la Figure 2.4.

2.2.2 Cyclotron IBA

Plus de 5000 patients furent traités dans les salles Y1 et Y2 jusqu'en Mai 2010 avec le synchrocyclotron du Collège de France, et avec l'arrivée du nouveau cyclotron, elles ont été réhabilitées pour continuer à traiter dans de meilleures conditions. En parallèle, une salle de traitement équipée d'un bras isocentrique a été installée. Ces trois salles sont désormais alimentées par le cyclotron IBA.

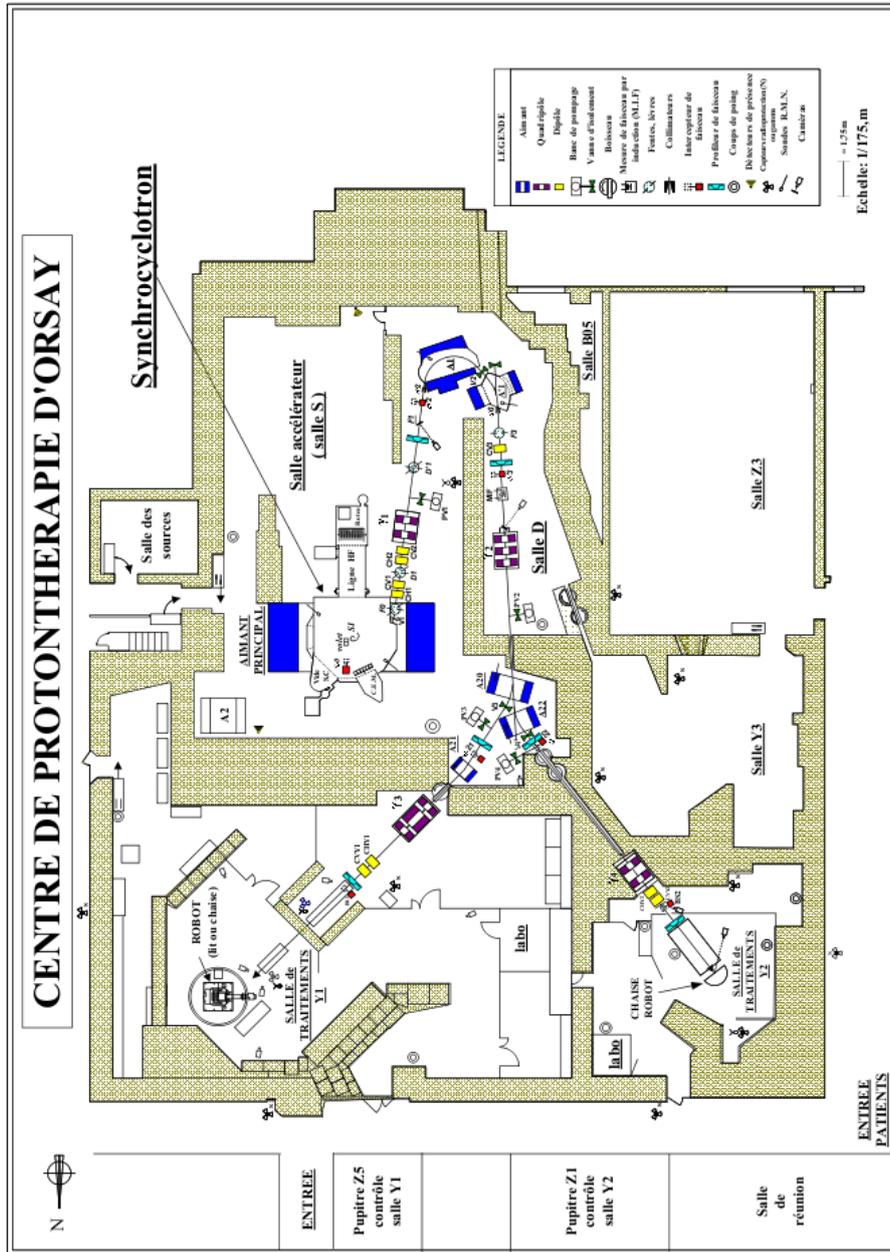


FIG. 2.4 – Schéma des lignes de l'ICPO de 1991 à Mai 2010. D'après A. Patriarca.

Pour accélérer et produire des protons répondant aux spécifications de la protonthérapie, IBA offre une solution technologique incluant un cyclotron isochrone, le C230, qui délivre une énergie de 230 MeV. Le principe de fonctionnement d'un cyclotron isochrone est très similaire à celui d'un synchrocyclotron, tous deux étant des cyclotrons. Leur différence réside dans la prise en charge de l'augmentation de la masse des particules au cours de leur accélération. Si le synchrocyclotron diminue sa fréquence de radiofréquence (RF) pour compenser ce changement de masse, le cyclotron augmente le champ magnétique avec le rayon des particules entre les deux parties du cyclotron, de manière à ce que l'augmentation relativiste de la masse des protons soit supprimée.

Ainsi, la fréquence de radiofréquence (RF) reste constante et permet d'atteindre une énergie de sortie constante tout en pouvant faire varier l'intensité du faisceau en fonction du temps directement à la source d'ions.

Le tableau 2.1 résume quelques caractéristiques techniques du cyclotron installé à l'ICPO.

Caractéristiques techniques	Valeurs
Energie des protons extraits	230 MeV
Intensité du faisceau	de 0,1 à 500 nano-Ampères
Fréquence de la radiofréquence	106.157 MHz
Poids	2 parties de 110 tonnes chacune
Champ magnétique moyen à l'extraction	2.188 T

TAB. 2.1 – Caractéristiques techniques générales du cyclotron IBA installé à l'ICPO.

L'institut Curie assisté de l'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay (IPNO) a interagi auprès des équipes d'IBA pour optimiser les performances de rendement et de fiabilité de cet accélérateur au regard des exigences attendues pour l'utilisation clinique de l'ICPO.

L'énergie à la sortie du cyclotron étant constante, 230 MeV, un système de sélection d'énergie est positionné après l'accélérateur. Il comporte un ensemble de quadripôles et de dipôles ainsi qu'une roue, appelée "dégradeur", de pâles en graphite, aluminium ou beryllium selon l'énergie voulue en sortie, qui dégradent l'énergie de sortie du cyclotron.

Le faisceau est ensuite transporté jusqu'à la salle du bras isocentrique, et jusqu'à l'entrée de l'installation déjà existante de l'ICPO.

2.3 Lignes fixes avec mise en forme du faisceau par double diffusion

2.3.1 Salles Y1 et Y2

L'ICPO est équipé de deux salles où le faisceau de protons est horizontal et fixe. La salle dite Y1 est équipée à la fois d'une table et d'une chaise, permettant de multiplier les angulations du faisceau afin de traiter au mieux les patients avec une ligne fixe. Dans cette salle, les protons arrivent en fin de la ligne de transport avec une énergie de 201 MeV et peuvent atteindre 26,18 cm de parcours dans l'eau. La salle Y1 est utilisée

seulement pour le traitement des tumeurs du crâne et de la base du crâne.

Dans la deuxième salle, appelée Y2, dédiée aux traitements en position assise, une chaise seulement sert au positionnement des patients. La ligne de transport jusqu'à cette salle permet de produire des protons d'énergie 201 MeV et 73 MeV. Ces derniers sont obtenus par dégradation à travers un absorbeur de graphite d'une épaisseur de 12,8 cm situé en amont de l'entrée du banc optique (figure 2.4). Le faisceau de protons ainsi dégradé pénètre jusqu'à 4,40 cm dans l'eau ; il est utilisé pour les traitements ophtalmologiques, tandis que celui à 201 MeV sert à traiter les tumeurs intracrâniennes accessibles en position assise.

Depuis Mai 2010, la ligne de transport du faisceau du cyclotron est raccordée à celle desservant les lignes fixes de traitement de l'ICPO. L'énergie incidente des protons est toujours de 201 MeV en Y1. En revanche, en Y2, elle est désormais égale à 76 MeV afin d'assurer un débit de dose de 15 Gy/min. Ce débit est le minimum requis par l'ICPO pour qu'une fraction soit délivrée en 1 minute lors d'un traitement ophtalmologique afin d'éviter au patient de garder son œil immobile trop longtemps et ainsi éviter un mouvement pendant l'irradiation de la tumeur.

Le raccordement entre deux installations différentes (point P2) était un des défis techniques du projet de rénovation comme le montre la Figure 2.5. Patriarca explique qu'un dipôle ($3,3^\circ$) a dû être ajouté à la fin de la ligne de transport côté IBA, tandis que dans la partie ICPO, une chambre à vide pour l'aimant A'1 ainsi qu'un collimateur situé en amont de ce dernier ont été spécialement conçus et installés [Patriarca et al., 2009]. L'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay (IPNO), IBA et bien entendu l'ICPO ont collaboré afin de mener à bien ce projet.

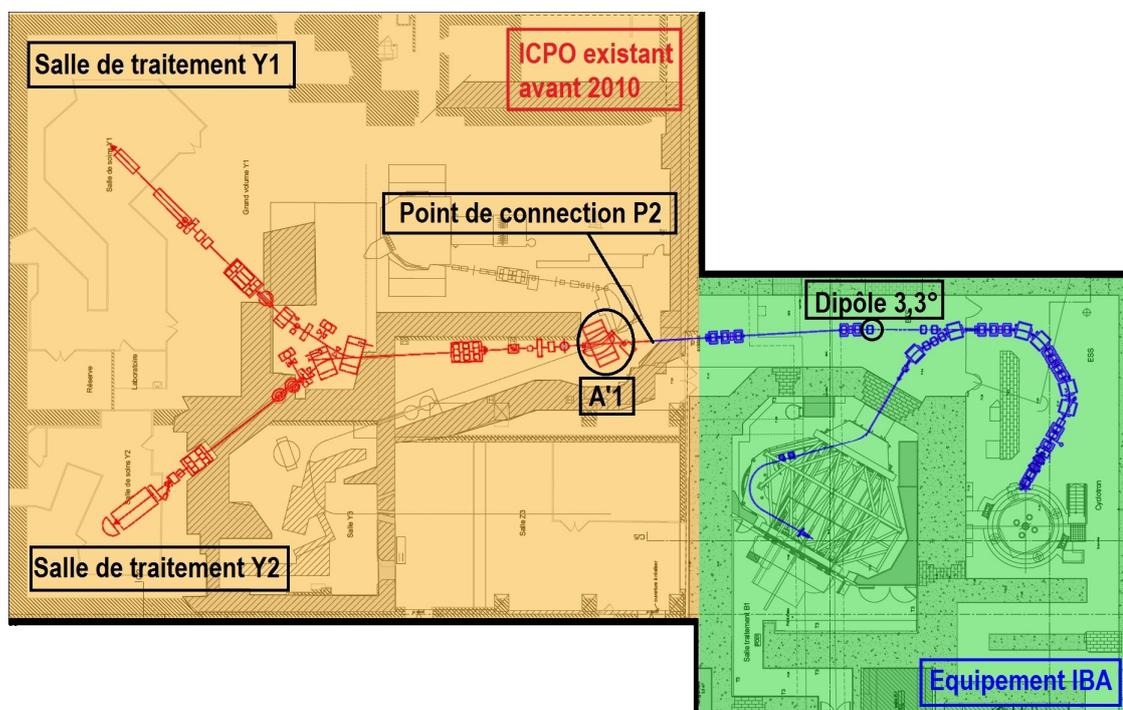


FIG. 2.5 – Schéma du projet d'extension de l'ICPO et raccordement des salles fixes avec les équipements IBA. D'après [Patriarca et al., 2009].

A ce jour, la salle Y2 est dédiée aux traitements ophtalmologiques et Y1 aux traitements intracrâniens. Pour les deux salles, les caractéristiques des accessoires du banc optique et de mise en forme du faisceau ont été entièrement recalculées et validées selon les propriétés du nouveau faisceau extrait du cyclotron IBA.

Les calculs des accessoires de mise en forme, la validation de la nouvelle ligne de faisceau créée ainsi que les tests de mise en marche (commissioning) en Y2 ont été réalisés courant Mai, Juin et Juillet 2010. Les traitements ne se seront interrompus que 3 mois puisque le premier patient de la nouvelle ligne de faisceau Y2 a été traité le 23 Juillet 2010. En Y1, les tests de mise en marche sont actuellement en cours et le premier patient devrait être traité avant la fin de l'année 2011.

Positionnement du patient

Le positionnement du patient est d'autant plus important que le principal avantage de la protonthérapie repose sur la précision de l'irradiation. Un infime décalage peut provoquer à la fois un sous-dosage de la tumeur et l'irradiation involontaire de tissus sains environnants.

Selon l'emplacement et la forme de la tumeur à traiter, le patient est soit placé sur une chaise soit sur une table : la chaise servira plutôt aux patients atteints de cancers de la base du crâne tandis que la table profitera en majorité aux traitements des tumeurs intracrâniennes. L'une et l'autre sont couplées sur un robot avec 6 degrés de liberté.

Afin de reproduire la position du patient tout au long de son traitement, et surtout de le mettre dans l'exacte position dans laquelle le plan de traitement a été calculé, un masque est appliqué sur le visage du patient et on a recours à des contentions : *cuillères*, embouts buccaux, contentions spécifiques pour l'anesthésie des enfants [Sevret et al., 2009], ...

De plus, des repères anatomiques sont implantés dans le patient. Des billes d'or sont vissées dans l'os du crâne pour les traitements intracrâniens, tandis que des repères radio-opaques sont cousus au niveau de la sclère de l'œil⁶ dans le cas des traitements ophtalmologiques.

Une autre méthode consiste à recalculer grâce à un logiciel des structures anatomiques reconnaissables et caractéristiques telles que les os ou les interfaces entre les structures [Sarrut, 2000]. Cette technique de recalage anatomique non invasif rend potentiellement obsolète l'implantation de repères radio-opaques [Baussé, 2010].

Avant chaque traitement, deux images sont acquises grâce à deux tubes RX placés orthogonalement l'un par rapport à l'autre, combinés à deux détecteurs plans numériques. On compare ces images RX orthogonales du jour avec les images RX théoriques calculées lors de l'étape de simulation du traitement⁷, appelées Digital Reconstructed Radiographies (DRR) on calcule l'erreur de positionnement du jour par rapport à ces images de référence. La position du patient est ensuite corrigée millimétriquement grâce au robot.

⁶membrane la plus externe de l'œil

⁷cf. Partie 3.1.3

2.3.2 Mise en forme du faisceau Double diffusion

Nous nous concentrons ici sur la description de la mise en forme du faisceau dans le cas de traitements intracrâniens utilisant des énergies supérieures à 200 MeV. Afin de traiter le volume tumoral de la façon la plus homogène et ajustée, le faisceau de protons est mis en forme de façon identique dans les deux salles fixes et utilise la technique de double diffusion, encore appelée diffusion passive. La traversée des éléments de la ligne réduit le parcours maximum utilisable en clinique à 23 cm pour les protons de 201 MeV et à 28,4 cm pour les protons de 230 MeV.

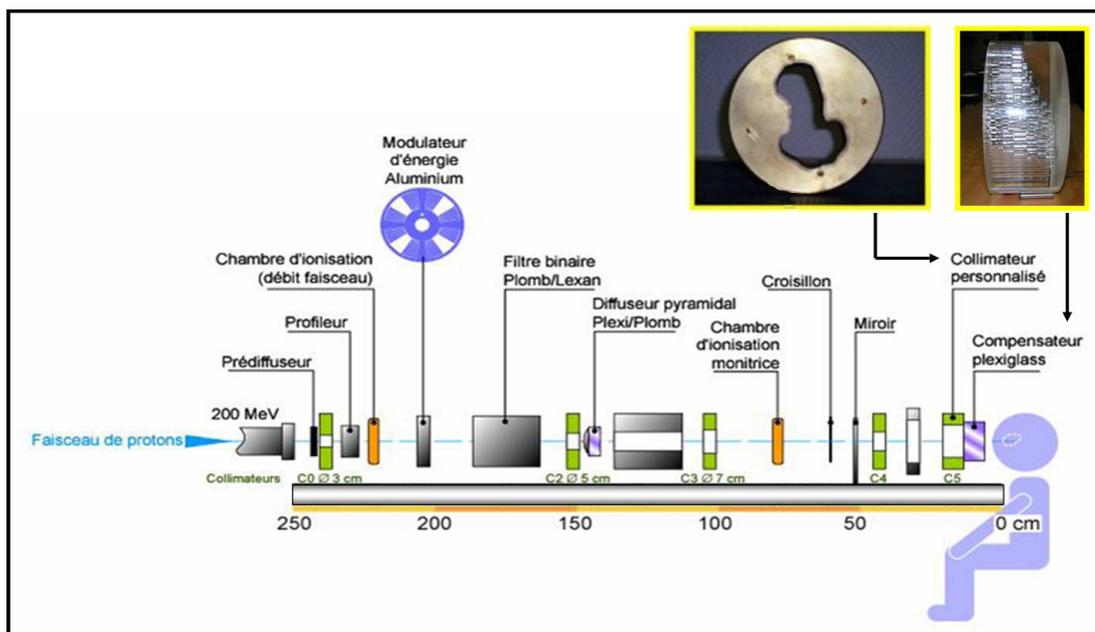


FIG. 2.6 – Schéma du banc optique de la ligne Y2 de l'ICPO.

Le banc optique de mise en forme du faisceau desservant la salle Y2 est représenté Figure 2.6. Le faisceau est tout d'abord diffusé latéralement par une plaque de plomb afin d'élargir le fin pinceau qui sort de la ligne de transport du faisceau. Puis il est collimaté avant de passer à travers le modulateur de faisceau, formé d'une roue à pales en aluminium pour les traitements intracrâniens et en plexiglas pour la ligne ophtalmologique.

– Roue de modulation de parcours :

Le modulateur est utilisé pour étaler le pic de Bragg et l'ajuster à la profondeur du volume cible. Pour chaque modulation désirée, chaque roue est usinée et donne une modulation fixe. La modulation du pic de Bragg est donc discrète. Par exemple, pour une tumeur d'épaisseur radiologique de 7.5 cm, on utilisera la roue de modulation de 8.9 cm. L'inconvénient de cette technique est évidemment l'irradiation de tissus sains supplémentaires en amont du volume tumoral. Néanmoins, la plupart des cas cliniques sont couverts avec une demi-douzaine de roues de modulation usinées pour des modulations allant de 3 cm à 13,7 cm.

Une roue de modulation est constituée de pales de diverses épaisseurs et de

largeurs différentes [Koehler et al., 1975]. La roue tourne à une vitesse de 1000 tours/min. Le faisceau de protons à l'entrée du modulateur a un parcours d'environ 25 cm équivalent eau. Les protons vont donc traverser tour à tour les différentes pâles du modulateur. L'épaisseur des marches exprimée en millimètres d'épaisseur d'eau équivalente (Water Equivalent Thickness : WET) permet de translater le pic de Bragg original de la valeur du WET. Le secteur angulaire des pâles définit le temps d'irradiation pour le pic de Bragg de parcours égal à la différence du parcours initial, soit 26 cm, avec la valeur de WET correspondant. On attribue ainsi à chacune des marches un pic de Bragg natif translaté de la valeur du WET et dont l'intensité est un pourcentage de l'intensité du pic original, noté W .

Comme expliqué sur la Figure 2.7, en sommant tous les pics créés lors du passage du pic de Bragg original dans la roue de modulation, on obtient un pic de Bragg étalé, (Spread Out Bragg Peak : SOBP). Les caractéristiques mécaniques d'une roue de modulation doivent être optimisées afin de préserver une pénombre distale la plus proche possible de celle du pic le plus profond (poids le plus important) et ne pas créer d'inhomogénéité dans le plateau de modulation (différence de WET entre le premier et le deuxième pic de Bragg) comme expliqué dans le Tableau 2.2 [Nauraye, 1995] pour la plus grande gamme d'énergie possible.

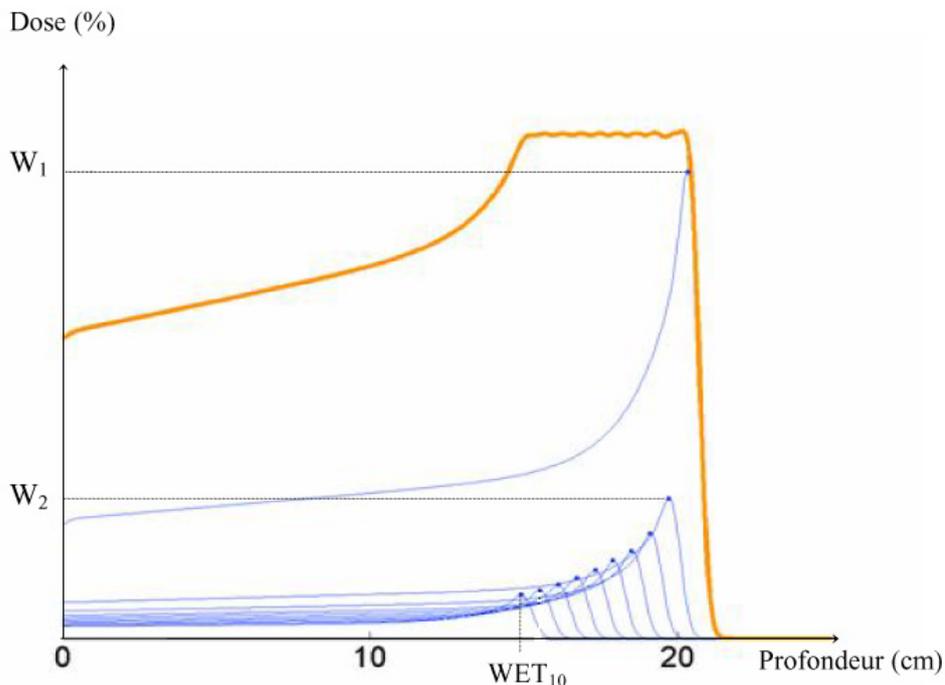


FIG. 2.7 – Principe de modulation du pic de Bragg. Le pic de Bragg traversant la première pâle est affublé de l'intensité W_1 , le pic traversant la deuxième pâle, affublé de l'intensité W_2 , est translaté du WET_1 par rapport au pic précédent, et ainsi de suite jusqu'à la modulation désirée.

Épaisseur pôle d'Aluminium (mm)	Angle de la pôle (°)
0	19,60
2,8	1,89
4	4,70
6,2	3,68
8,7	4,01
11,5	3,66
14,3	3,42
17,3	2,82
18,4	1,22

TAB. 2.2 – Caractéristiques mécaniques de la roue de modulation ICPO usinée pour une modulation de 4,6 cm définie aux 90% de la dose maximale.

– **Filtre binaire :**

Le parcours maximum est défini à 90% du maximum de dose en partie distale⁸. Il est fixé grâce à l'absorbeur constitué d'un ensemble de plusieurs plaques d'épaisseurs différentes de plomb et lexan, appelé "filtre binaire" car l'épaisseur des plaques en lexan croît par puissances de 2 : 0,25 mm, 0,5 mm, 1 mm, 2 mm, 4 mm, 8 mm,... Ainsi le parcours expérimental peut atteindre avec une précision fine la valeur théorique.

– **Premier diffuseur :**

Il est constitué de deux plaques de plomb de 1mm et 2 mm d'épaisseur selon le besoin. Il sert à pré-diffuser le faisceau à son entrée dans le banc de mise en forme. Pour les parcours inférieurs à 16 cm, on utilise la plaque de plomb de 1 mm d'épaisseur, tandis que pour les plus grands parcours, c'est la plaque de 2 mm d'épaisseur qui est mise dans la ligne de faisceau.

– **Second diffuseur :**

La distribution de dose en sortie du filtre binaire et du premier diffuseur est une gaussienne avec une forte intensité sur l'axe du faisceau qu'il convient d'élargir afin de répondre aux besoins cliniques. Le faisceau est donc diffusé latéralement grâce à un diffuseur pyramidal [Koehler et al., 1977] composé d'un anneau de plomb qui homogénéise la distribution de dose en diffusant les protons sur les côtés de l'axe, et de lexan dont l'épaisseur augmente avec le rayon de l'anneau de plomb contre lequel il est positionné afin de compenser les pertes d'énergie à travers le plomb. Ses dimensions sont optimisées afin d'obtenir une distribution de dose homogène et plus large que le champ d'irradiation [Nauraye et al., 1995].

– **Accessoires personnalisés patient :**

Dans le cas des traitements intracrâniens, pour chaque champ d'irradiation de chaque patient, un collimateur et un compensateur personnalisés sont usinés. Dans

⁸cf. Partie 2.1

le cas de l'ICPO, cette opération est effectuée au sein même du centre dans un atelier mécanique dédié. Le collimateur en laiton permet de stopper les protons d'énergie maximale 201 MeV et ajuste ainsi le faisceau latéralement à la largeur de la tumeur vue du point d'entrée du faisceau d'irradiation. Il est aussi utilisé dans le cadre des traitements ophtalmologiques.

Le compensateur, quant à lui, est usiné dans un matériau moins dense, le plexiglas, et permet de compenser en profondeur les aspérités de la tumeur. Ainsi, l'irradiation des tissus sains situés à l'arrière de la tumeur est très limitée [Urie et al., 1984]. L'ICPO a choisi le plexiglas comme matériau, car il est facile à usiner et son rapport de pouvoir d'arrêt avec celui de l'eau est constant et égal à 1,17 (proche de 1 donc presque équivalent eau) quelque soit l'énergie des protons incidents. De plus, c'est un matériau léger qui diffuse peu et crée très peu de neutrons de contamination.

– **Chambres d'ionisation :**

Enfin, deux chambres d'ionisation de contrôle sont placées en amont et en aval du système de double diffusion composé du modulateur, du filtre binaire et du deuxième diffuseur. La première sert de référence en terme de débit de fluence du faisceau et permet notamment de contrôler le débit de dose pendant l'irradiation. Il y a un rapport de 1/100 entre l'intensité à l'isocentre (patient) et celle au niveau de la chambre de contrôle, dû aux multiples interactions des protons dans le banc optique. Le transport du faisceau est optimisé pour fournir une intensité d'environ 0,1 nA en fin de ligne.

La deuxième chambre d'ionisation permet le décompte des Unités Moniteur (UM), ainsi que le contrôle de la position du faisceau.

En outre, deux autres chambres d'ionisation permettent de contrôler la forme du faisceau. Le "profileur" est situé en amont du banc de mise en forme et teste la symétrie du faisceau verticalement et horizontalement. La "MOPI", chambre à fils développée par l'Institut de Physique Nucléaire (INFN) de Turin, Italie, est placée après le second diffuseur afin de vérifier l'uniformité latérale de la dose.

– **Production de neutrons secondaires :**

Tout au long du banc optique sont disposés des pré-collimateurs de diamètres croissants qui permettent de limiter la taille du faisceau utile à la dimension du champ clinique afin de minimiser les interactions dans le dernier collimateur et ainsi réduire le nombre de neutrons produits par le collimateur personnalisé. En effet, en mettant en forme le faisceau de protons, des problèmes de radioprotection surviennent avec la production de neutrons, compte tenu de l'interaction des protons avec les éléments de mise en forme du faisceau, notamment avec le collimateur en matériau radio-opaque dense (laiton) [Agosteo et al., 1998], [Martinetti, 2009]. De plus, les accessoires personnalisés doivent être les plus proches possible du patient afin que la pénombre latérale du faisceau ne soit pas altérée par la distance d'air entre le compensateur et le patient (air-gap) [Sisterson et al., 1989]. Les neutrons produits par le collimateur sont à faible distance du patient.

2.4 Bras isocentrique IBA équipé de 3 modalités de traitement

Le premier patient dans cette salle a été traité en Octobre 2010. La nouvelle salle de traitement est équipée d'un bras isocentrique comme présenté sur la Figure 2.8. Ce dernier permet de faire tourner la ligne de faisceau autour du patient sur 360° avec une précision au dixième de degré près afin de traiter des tumeurs jusqu'à présent inaccessibles avec une ligne de traitement fixe. Les protons étant très rigides magnétiquement, des aimants quadripolaires et dipolaires volumineux sont indispensables à l'incurvation de leur trajectoire et sont supportés par le bras isocentrique, une structure métallique de 10 mètres de diamètre pesant plus de 100 tonnes.

Concernant le positionnement du patient, un robot isocentrique de la compagnie FORTE, auquel on peut coupler une table de traitement ou une cuve à eau pour effectuer les contrôles qualités, possède six degrés de liberté et une précision au millimètre près. Deux détecteurs plans numériques permettent d'imager le patient pendant sa mise en place avant le traitement et de corriger sa position grâce au logiciel distribué par MEDCOM.

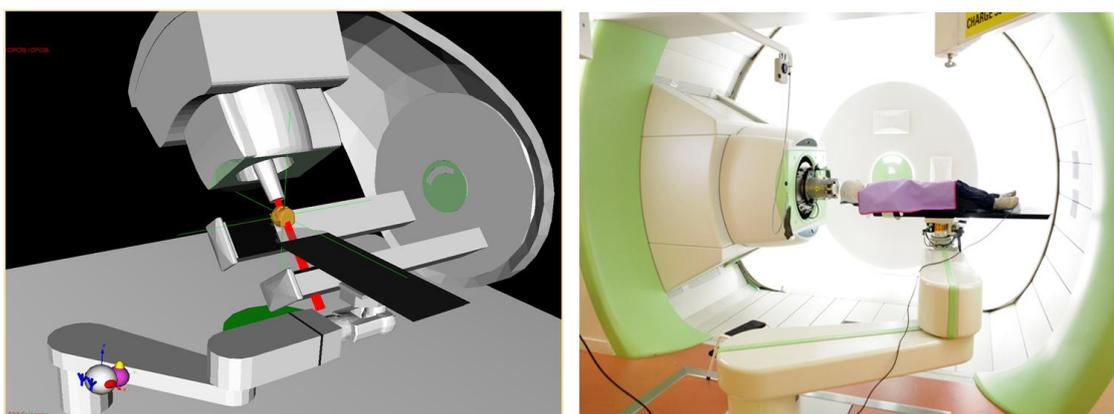


FIG. 2.8 – A gauche : Visualisation 3D de la salle du bras isocentrique dans Isogray, DOSIsoft. A droite : Photo de la salle en traitement. On y remarque le bras isocentrique, le robot et la table de traitement, ainsi que les capteurs plans sortis pendant la phase de positionnement du patient.

Le nez de traitement, appelé nez universel, installé dans le bras isocentrique offre trois modes de délivrance de faisceau différents. Le premier ressemble fortement à la technique de double diffusion (Double Scattering : DS) utilisée à l'ICPO. Le deuxième mode, appelé balayage uniforme (Uniform Scanning : US), consiste à balayer un faisceau grossier sur un champ large qui est ensuite collimaté et compensé en profondeur par les accessoires personnalisés du patient. Cela permet de traiter des champs plus larges avec des parcours plus profonds. Le troisième mode qui n'est pas encore en service à l'ICPO est le balayage de mini-faisceaux (Pencil Beam Scanning : PBS). Les protons sont balayés très finement et précisément dans la tumeur dans les trois directions (x,y,z) afin d'irradier cette dernière sans avoir recours aux accessoires personnalisés.

2.4.1 Double Diffusion (DS)

Le principe de mise en forme du faisceau reste le même que ce soit dans le nez du bras isocentrique ou bien dans le banc optique des lignes fixes de l'ICPO. Cependant le schéma 2.9 montre que l'ordre des éléments peut être différent. Dans le nez de traitement universel d'IBA, le premier élément de mise en forme du faisceau est le premier diffuseur. Il est constitué de neuf plaques jointives dont six en tantale et trois en lexan. Les plaques de lexan sont employées en tant qu'absorbours tandis que les plaques en tantale diffusent le faisceau latéralement afin d'obtenir la taille de champ voulue. Les absorbours sont réservés à l'US tandis que les plaques en tantale sont utilisées par les deux modalités US et DS.

Ensuite vient le modulateur, alors que la ligne fixe de l'ICPO est construite à l'inverse. Il existe neuf pistes de modulation réparties sur trois roues comme le montre la Figure 2.10, dont cinq servent pour la double diffusion et trois pour la diffusion simple qui n'a pas été installée à l'ICPO. La neuvième est réservée au balayage uniforme.

Le troisième accessoire important du banc de mise en forme est le deuxième diffuseur collimaté. Il en existe trois pour ce mode de traitement, dont deux afin d'assurer une taille de champ de 22 cm par 22 cm au niveau du patient pour des parcours allant de 4,6 cm à 22,9 cm.

Le fait de disperser le faisceau diminue l'intensité et l'énergie des protons utiles, i.e. qui irradient la tumeur. Plus le faisceau est diffusé, plus le parcours maximum atteignable diminue à taille de champ maximale constante. Ainsi, pour les parcours allant au-delà jusqu'à 28,4 cm, la taille de champ est réduite à 14 cm par 14 cm, le faisceau de protons ne pouvant pas être trop diffusé sans perdre une énergie précieuse pour atteindre ces profondeurs dans l'eau. Un troisième type de second diffuseur plus fin est employé pour ces parcours-là. Enfin des mâchoires supplémentaires sont présentes afin de limiter le nombre de neutrons atteignant le patient.

Malgré les grandes similitudes présentes entre les systèmes de Double Diffusion élaborés pour les lignes fixes de l'ICPO et le bras isocentrique IBA, des différences majeures sont à noter.

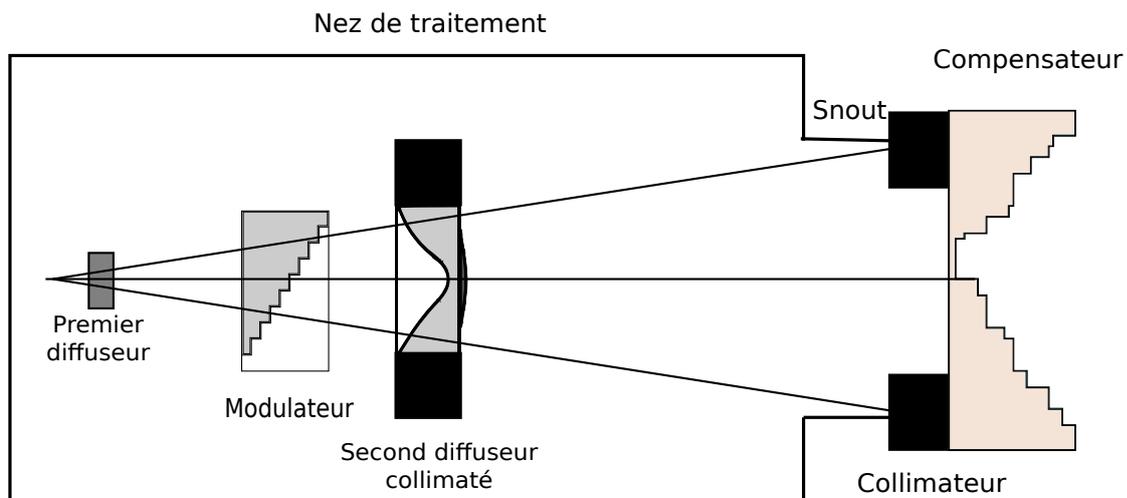


FIG. 2.9 – Mise en forme du faisceau par la technique de double diffusion (DS) sur la ligne du bras isocentrique de l'ICPO.

2.4.1.1 Options de parcours

L'installation comprenant le cyclotron, la ligne de transport du faisceau et la ligne de traitement permet d'accéder à une large gamme de parcours des protons. Comme expliqué précédemment, le dégradeur permet d'obtenir à l'entrée du nez de traitement des énergies de protons différentes allant de 100 à 230 MeV. De plus, la combinaison des premiers diffuseurs permet de faire varier le parcours pour une énergie en sortie de dégradeur donnée. Ainsi, avec la nouvelle installation, des parcours de 4,6 à 28,4 cm dans l'eau sont atteints. Cette palette est découpée en options de parcours : huit au total pour le bras isocentrique IBA, contre quatre pour les lignes fixes de l'ICPO. Chaque option est divisée en trois sous-options comprises entre le parcours minimum de l'option et le parcours intermédiaire 1, puis entre les deux parcours intermédiaires, et enfin entre le parcours intermédiaire 2 et le parcours maximum, pour plus de flexibilité des paramètres. Les spécifications techniques (modulateurs, diffuseurs,...) de toutes les options et sous-options de parcours définies par le système IBA sont présentées dans le tableau 2.3 ci-dessous.

Numéro de l'option	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Parcours minimum	4,60	5,87	7,49	9,55	11,86	15,54	19,83	22,80
Parcours intermédiaire 1 (cm)	4,99	6,37	8,12	10,32	13,09	16,86	21,18	24,67
Parcours intermédiaire 2 (cm)	5,41	6,91	8,81	11,09	14,32	18,28	22,61	26,54
Parcours maximum (cm)	5,87	7,49	9,55	11,86	15,54	19,83	23,91	28,40
Modulation maximale (cm)	5,87	7,49	9,55	11,50	15,10	15,00	14,90	18,80
Modulateur	RM 7	RM 7	RM 4	RM 5	RM 4	RM 5	RM 6	RM 8
Second diffuseur	SS 8	SS 8	SS 8	SS 8	SS 2	SS 2	SS 2	SS 3

TAB. 2.3 – Description des spécifications techniques des options de parcours du système IBA pour la modalité de traitement Double Scattering.

2.4.1.2 Modulation continue

Le modulateur permet de moduler en énergie le pic de Bragg natif, de la même façon que pour le système de l'ICPO. IBA utilise trois roues avec chacune trois pistes comme représenté sur la Figure 2.10. Cinq d'entre elles sont utilisées pour l'option Double Scattering, et une autre pour l'option Uniform Scanning.

Les modulateurs d'IBA sont composés de deux matériaux, l'un dense, comme le plomb, qui va diffuser le faisceau et l'autre plus léger, comme le lexan ou le carbone, qui sert à la modulation de parcours. D'après [Gottschalk, 2010], les angles de diffusion d'une succession de matériaux traversés par un faisceau de protons peuvent être quadratiquement additionnés pour obtenir l'angle de diffusion total :

$$\theta_{total}^2 = \theta_{dense}^2 + \theta_{leger}^2 \quad (2.12)$$

Le but de ce mariage est l'obtention d'un angle de diffusion constant à la sortie de chaque pôle du modulateur. Ainsi, les épaisseurs de matériaux dense et léger sont optimisées de façon à obtenir une somme quadratique des angles de diffusion constante. Par conséquent, le pic de Bragg modulé (Spread Out Bragg Peak : SOBP) est compensé en diffusion, et quelle que soit l'énergie du pic en sortie de la pôle de modulateur traversée, les conditions de diffusion sont quasi constantes.

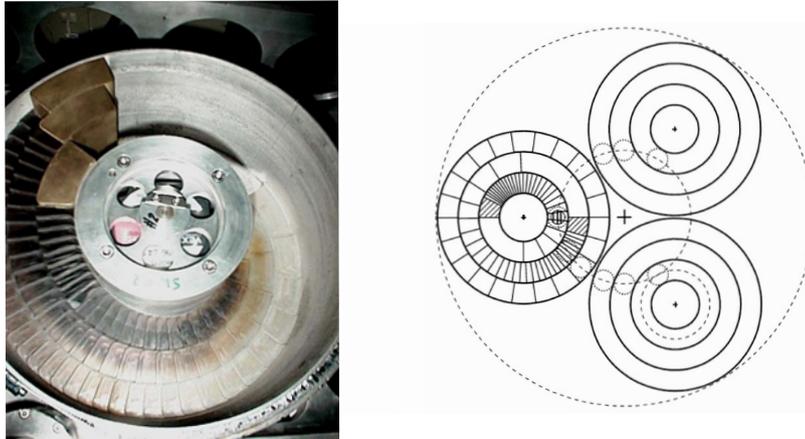


FIG. 2.10 – *A gauche* : Roue de modulation IBA composée de trois pistes. On voit distinctement le bloc d'arrêt qui arrête complètement le faisceau. *A droite* : Schéma du montage des trois roues de modulation à l'intérieur du nez de traitement IBA.

En fait une piste de modulateur de 360° est divisée en 256 digits numériques. Ainsi, la valeur de modulation est définie par le stop digit, où le faisceau s'arrête sur la piste à chaque tour de roue. Grâce à ce système numérique, la modulation est quasi continue. Le secteur angulaire des marches est donné en digits. Grâce à l'épaisseur des marches exprimée en millimètres d'épaisseur d'eau équivalente le pic de Bragg en amont du modulateur (le pic original) est translaté de la valeur du WET. La longueur des marches quant à elle définit l'intensité du pic de Bragg correspondant à la dite marche. On attribue ainsi à chacune des marches une valeur de translation, en millimètres, et un poids en pourcentage de l'intensité du pic original, noté W , et l'on peut reconstituer le pic de Bragg modulé⁹.

Pour les options de parcours IBA allant de 4,6 cm à 15,53 cm (cinq premières options), la modulation peut être effectuée quasiment jusqu'en surface (modulation complète). En revanche, pour les options supérieures allant jusqu'à 28,4 cm, la modulation complète n'est pas possible technologiquement, vu la longueur de parcours proposée par ces options.

2.4.1.3 Asservissement de la source de protons sur la rotation des modulateurs

Le système IBA utilise seulement huit pistes de modulateur pour le Double Scattering et une piste spécifique à l'Uniform Scanning pour toutes les énergies de traitement. Or la dose déposée par les protons dépend de l'énergie initiale des protons. Ainsi, par exemple, la largeur du pic de Bragg varie avec l'énergie des protons en entrée du nez de traitement. Par conséquent, pour obtenir un pic de Bragg modulé avec une dose homogène satisfaisante pour le traitement, les poids à appliquer au pic de Bragg

⁹cf. Partie 2.3.2

natif doivent être différents selon l'énergie initiale.

Afin d'éviter la construction d'une roue de modulation par énergie en entrée de nez de traitement, le système IBA ne modifie pas l'intensité du pic de Bragg natif en élargissant ou rétrécissant les pâles du modulateur, mais fait varier l'intensité du faisceau de protons directement à la source. En effet, la source de protons est asservie aux roues de modulation numérisées en digits. Ainsi pour chaque sous-option de parcours pour une meilleure précision, un fichier exprimant l'intensité de la source à appliquer en fonction de la position en digit de la roue de modulation concernée par la sous-option (liée au temps t par la vitesse de rotation de la roue : 600 tours/s) est optimisé par IBA, selon la méthode plutôt empirique développée au MGH de Boston [Lu and Kooy, 2006], [Lu et al., 2007], et nommé fichier de Modulation d'Intensité du Faisceau (Beam Current modulation : BCM). La Figure 2.11 montre la variation du courant de la source de protons en fonction du stop digit de la roue.

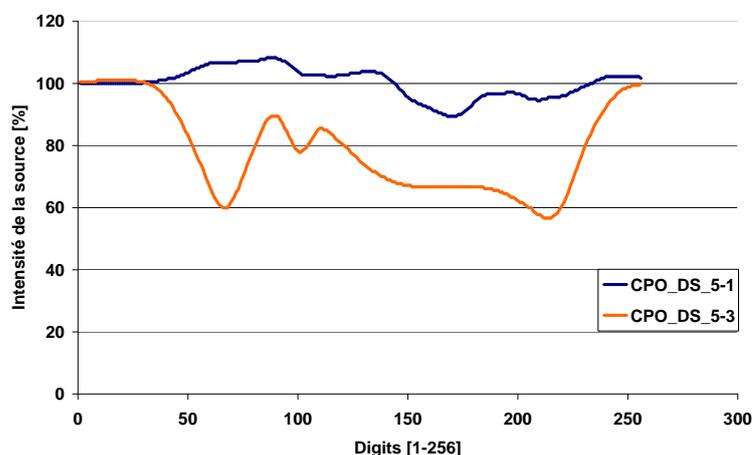


FIG. 2.11 – Graphique représentant la fonction de modulation d'intensité du faisceau en fonction du stop digit pour les sous-options 1 et 3 de l'option B5.

Par conséquent, avec quelques roues de modulation, pour n'importe quelle énergie en entrée de nez, des pics de Bragg modulés homogènes en dose peuvent être obtenus, mais l'intensité de la source de protons devient un paramètre dans la reconstruction du pic de Bragg modulé.

2.4.1.4 Prise en compte de l'épaisseur de modulateur traversée

Les grandeurs dosimétriques (parcours, modulation, pénombres latérale et distale, Distances Source Axe effective et virtuelle) dépendent du faisceau initial à l'entrée du nez de traitement, du type et de l'épaisseur des matériaux traversés ensuite lors du processus de mise en forme du faisceau¹⁰. On définit la valeur d'épaisseur équivalente du nez (Nozzle Equivalent Thickness : NET) comme la somme des épaisseurs équivalentes

¹⁰cf. Partie 2.1.5

des éléments du nez traversés par le faisceau de protons.

Pour un parcours et une taille de champ donnés, la configuration de la ligne est fixe : état du premier diffuseur, second diffuseur et numéro de piste de modulation. Seule l'épaisseur de modulateur varie, en fonction de la rotation de la roue. Par conséquent, seule la valeur de modulation influence le NET. Comme vu dans l'équation 2.5 ¹¹, lorsque les protons traversent une épaisseur de matériau, leur angle de diffusion s'élargit. Par conséquent, malgré la compensation en diffusion des modulateurs, la valeur du NET influence la DSA virtuelle, la DSA effective et la pénombre latérale qui sont directement liées à la diffusion des protons.

2.4.1.5 Conversion des données cliniques du TPS en données d'entrées IBA

Toutes les informations présentées ci-dessus doivent être transmises à la machine. Ces informations sont fonction du plan de traitement que l'on veut exécuter. Les données dites cliniques évaluées lors du calcul du plan de traitement dans le TPS (parcours, modulation, taille de champ...) doivent être converties en données machine (épaisseur d'absorbeur, roue de modulation, stop digit, épaisseur de diffuseur...). Les subtilités de la conversion des données cliniques en données machine sont consignées par IBA dans un fichier appelé Convalgo décrit par le diagramme 2.12. Pour une meilleure précision du modèle de calcul et une meilleure prise en compte de la ligne de traitement, les données techniques du Convalgo sont incorporées au logiciel de planification de traitement.

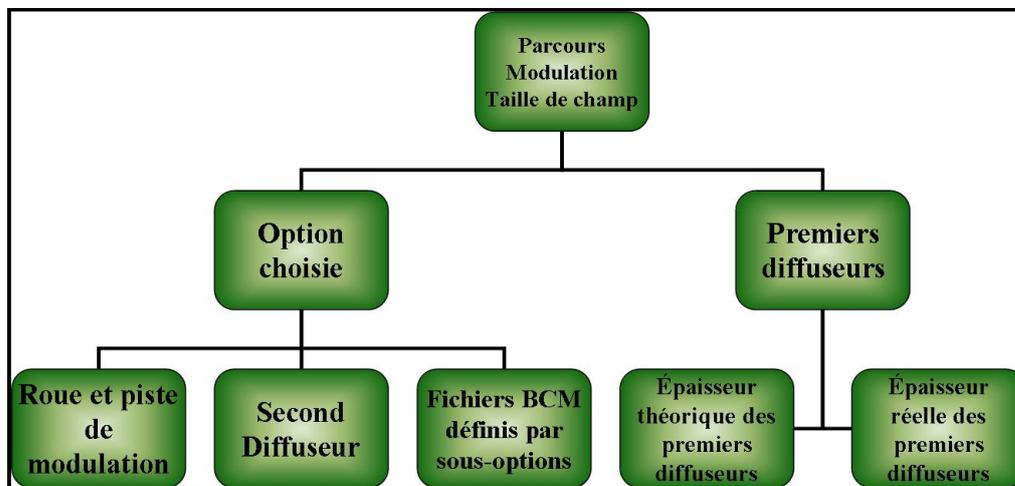


FIG. 2.12 – Diagramme de principe du Convalgo : Conversion des données calculées par le TPS en données machine IBA.

Par exemple, la valeur de la modulation en centimètres (M) est convertie en angle ($StopAngleRM$) grâce à un polynôme d'ordre 4 dont les coefficients ($a_0^{MOD}, a_1^{MOD}, \dots$) sont ajustés par option par IBA comme explicité équation 2.13. Une fois la modulation obtenue en radians, elle est ensuite exprimée en digits numériques : 256 digits pour 2π radians.

$$StopAngleRM = a_0^{MOD} + a_1^{MOD} \times M + a_2^{MOD} \times M^2 + a_3^{MOD} \times M^3 + a_4^{MOD} \times M^4 \quad (2.13)$$

¹¹cf. Partie 2.1.2

La combinaison de diffuseurs dans le nez de traitement est aussi déterminée par le Convalgo. En Double Scattering, seules les plaques de diffuseurs en tantale sont utilisées. Tout d'abord, l'épaisseur théorique de diffuseur FS_{th} est calculée comme une fonction polynomiale d'ordre 2 du parcours R avec les coefficients a_0^{FS} , a_1^{FS} , ..., comme le décrit l'équation 2.14. Ensuite, la bonne combinaison de plaques est à déterminer pour atteindre une valeur la plus proche possible de l'épaisseur théorique de premiers diffuseurs. Un vecteur contenant les identifications des plaques de diffuseurs ($FS_{ID} = [2, 3, 4, 5, 6, 9]$) est construit en classant les plaques de diffuseurs de la plus épaisse à la plus fine. Un paramètre HalfMinThick est défini comme étant égal à la moitié de la somme de l'épaisseur de la plaque la plus épaisse et un coefficient d'erreur d'épaisseur. Tant que l'épaisseur réelle de premier diffuseur n'atteint pas la valeur théorique de FS_{th} à HalfMinThick près, on continue à sélectionner les plaques de diffuseurs. Une fois la valeur théorique atteinte à HalfMinThick près, la combinaison optimale réelle de plaques de tantale est acquise.

$$FS_{th} = a_0^{FS} + a_1^{FS} \times R + a_2^{FS} \times R^2 \quad (2.14)$$

2.4.2 Balayage uniforme (US)

La Figure 2.13 représente le fonctionnement du balayage uniforme (US). C'est un système de balayage actif qui, avec de multiples mini-irradiations, construit un pic de Bragg modulé dans la tumeur. L'irradiation du volume cible s'effectue par un balayage latéral d'une couche après l'autre.

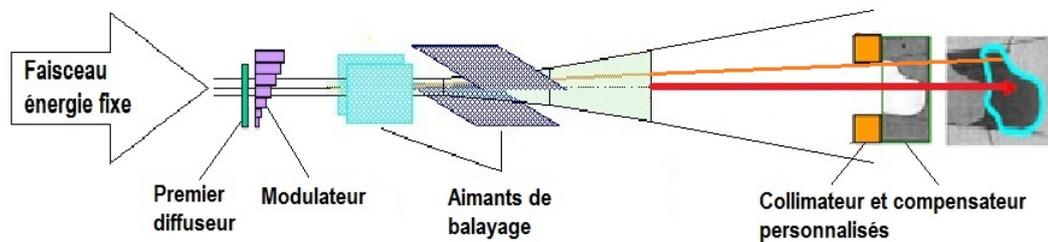


FIG. 2.13 – Mise en forme du faisceau par la technique de balayage uniforme (US) sur la ligne du bras isocentrique de l'ICPO.

La roue de modulation dédiée à l'US est utilisée pour translater les pics de Bragg pas à pas. C'est à dire que la source de protons est activée pendant un temps défini et le faisceau de protons traverse la pôle du modulateur. Lorsque le temps d'irradiation de cette couche arrive à expiration, le modulateur tourne, faisant ainsi en sorte qu'il soit en position pour que le faisceau traverse la deuxième pôle pendant un temps défini, et ainsi de suite jusqu'à ce que la modulation prescrite soit atteinte, selon le principe du «step and shoot». Le temps d'irradiation de chaque pôle joue le même rôle que les secteurs angulaires des roues de modulation dédiées à la technique de double diffusion. Ainsi, les poids W affublés à chaque épaisseur de pôle WET sont définis par le temps d'irradiation.

Pour une meilleure définition du pic de Bragg modulé, des couches en profondeur intermédiaires sont irradiées grâce à l'association des plaques d'absorbeur du premier

diffuseur (FS) et des pâles de la roue de modulation. Par conséquent, les WET sont définis par une combinaison d'épaisseurs de lexan et de pâles du modulateur.

L'emplacement dans le banc optique du premier diffuseur et du modulateur étant le même qu'en DS, on retrouve le début de la configuration de la ligne décrite plus haut par le schéma 2.9. Si les plaques de lexan servent à la modulation de parcours, les plaques de diffuseur en plomb du premier diffuseur gèrent la taille de spot. La taille de spot initial peut être adaptée. C'est un compromis entre le degré d'uniformité de la distribution de dose et la taille de la pénombre latérale, la plus petite possible. En général, la pénombre latérale annoncée est plus faible que celle obtenue en DS [Farr et al., 2008], notamment grâce à l'absence de second diffuseur, ce qui en fait une technique particulièrement adaptée dans le cas de traitements de tumeurs avec des organes à risques, proches de la tumeur.

La Figure 2.13 montre qu'une fois modulé, le faisceau de protons est ensuite largement balayé dans les directions Y et X respectivement par un aimant vertical en première position puis un aimant horizontal qui suit. D'autres systèmes de balayage uniforme existent et proposent des aimants de balayage Y et X superposés qui ont le même centre [Anferov, 2005]. IBA définit un modèle de balayage en zig-zag optimisé pour irradier de façon homogène un champ de traitement pouvant atteindre 30 cm x 40 cm. La largeur de balayage est ajustable selon la taille de champ désirée, mais les fréquences de balayage, elles, sont fixes : en général la fréquence en Y est de l'ordre de 10 fois celle en X. A titre d'exemple, la Figure 2.14 présente un modèle de balayage pour une fréquence de 3 Hz en X et 30 Hz en Y. Pour atteindre la dose prescrite au volume cible, ce dernier est scanné plusieurs fois. Par exemple, pour délivrer 2 Gy à chaque couche de la tumeur, la couche devra être scannée entre 50 et 60 fois.

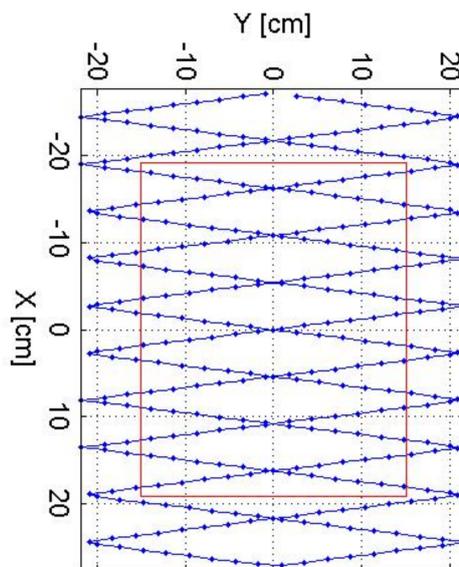


FIG. 2.14 – Modèle d'irradiation d'une couche en balayage uniforme. $F_X = 3Hz$ et $F_Y = 30Hz$. Propriété IBA.

Grâce à la technique de balayage, le second diffuseur est inutile pour élargir latéralement le faisceau. Ainsi les protons traversent moins de matériau et sont moins diffusés. Par conséquent, le faisceau peut atteindre des parcours plus profonds qu'en DS pour des tailles de champ bien supérieures. C'est un des principaux avantages de cette technique de balayage uniforme. 4 options sont définies en US pour couvrir une large gamme de parcours allant de 4 cm à 32,5 cm. En outre, le balayage uniforme permet d'obtenir de meilleures pénombres latérale et distale grâce à l'absence de second diffuseur, tout en gagnant sur le nombre de neutrons générés par la ligne de traitement.

Néanmoins, malgré ces points positifs, la dosimétrie est difficile, les détecteurs n'étant pas encore parfaitement adaptés ou bien difficiles à calibrer. En outre, en cas d'arrêt au cours de la séance de traitement, une incertitude sur la quantité de dose délivrée et sur l'identité de la dernière couche irradiée subsiste. De plus, pour les couches de plus faibles énergies, la résolution spatiale est plus limitée que pour les couches à haute énergie, à cause de la taille de spot plus importante pour les parcours courts.

2.4.3 Balayage actif de mini-faisceaux (PBS)

Le premier centre à avoir été équipé de ce type de technologie est le Paul Scherrer Institute (PSI, Villingen, Suisse) [Pedroni et al., 1995]. C'est une technique qu'ils ont développée sur un bras non-isocentrique tournant sur moins de 360°, les angles restants étant compensés par le mouvement de la table de traitement. Ainsi le mouvement combiné du bras et de la table permet d'avoir accès à toutes les angulations voulues en clinique. Un deuxième bras compact, isocentrique cette fois, est en construction avec un faisceau parallèle de protons (non divergent) et une vitesse de balayage jusque là inégalée afin de suivre les tumeurs en mouvement. Le GSI quant à lui a commencé les traitements au début des années 1990 en utilisant la technique de "raster-scanning" (balayage continu et non pas discret comme le "spot-scanning") pour balayer des faisceaux d'ions carbone [Haberer et al., 1993]. Le principe reste le même, à savoir balayer un faisceau élémentaire d'ions précisément avec des aimants horizontalement et verticalement tout en changeant l'énergie initiale des protons afin de balayer couche par couche tout le volume tumoral sans avoir recours aux accessoires personnalisés du patient.

Le principe de fonctionnement du balayage de faisceau élémentaire proposé par la compagnie IBA est exposé dans le schéma 2.15. La tumeur est précisément irradiée par un fin pinceau, de moins de 1 cm d'écart-type, le faisceau élémentaire étant considéré gaussien, qui est déplacé dans les 3 directions (X,Y,Z), sans l'aide d'accessoires personnalisés [Marchand et al., 2000].

La profondeur (Z) est gérée par la modulation d'énergie du faisceau de protons grâce au système de sélection d'énergie (ESS), une roue similaire à la roue de modulation, dont les matériaux sont adaptés à l'énergie à sélectionner : pour les hautes énergies, les pales sont en carbone, tandis que pour les basses énergies (< 70 MeV comme pour les traitements ophtalmologiques), elles sont en beryllium. La position du fin pinceau dans le plan (X,Y) est contrôlée grâce aux mêmes aimants de balayage qu'en US. Un ensemble de spots sont ainsi créés et distribués sur l'ensemble du volume cible. La taille du spot à l'isocentre est adaptée grâce aux quadripôles situés avant les aimants de

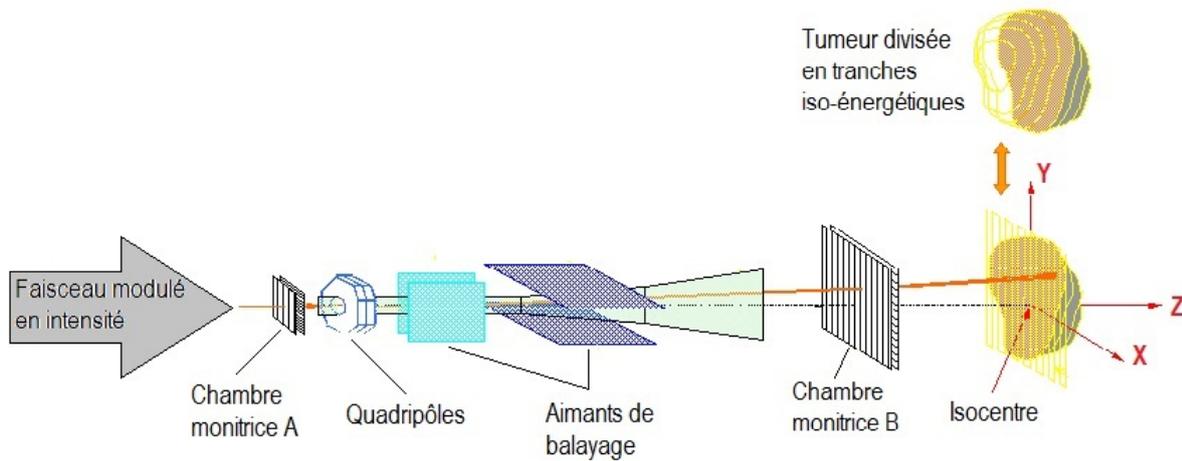


FIG. 2.15 – Système IBA dédié au balayage de faisceaux élémentaires (PBS) sur la ligne du bras isocentrique de l'ICPO. D'après schéma IBA.

balayage. Les coordonnées et l'intensité de chaque spot sont calculées par un algorithme d'optimisation du logiciel de planification de traitement. Les chambres monitrices A et B représentées sur le schéma 2.15 contrôlent l'intensité de chaque spot exprimée en Unités Moniteur avant d'autoriser le système à passer à l'irradiation du suivant.

La dose ainsi obtenue pour chaque champ d'irradiation est soit homogène et contribue à un plan de traitement dit de champ de traitement à dose uniforme (Single Field Uniform Dose : SFUD), soit inhomogène et fait partie d'un plan de traitement de protonthérapie par modulation d'intensité (Intensity Modulated Proton Therapy : IMPT) [Lomax, 1999].

Ces techniques sont moins coûteuses que la diffusion passive grâce à la disparition de l'usinage mécanique des pièces personnalisées pour chaque champ de traitement. Son principal avantage est de diminuer la quantité de neutrons produits et la perte de débit, toutes deux dues aux accessoires de mise en forme passive du faisceau. De plus, l'intensité des spots pouvant être individuellement ajustée, les variations de dose dues aux hétérogénéités, situées en amont de la tumeur par exemple, peuvent être compensées. Néanmoins, le système actif nécessite un contrôle permanent très robuste ainsi qu'une excellente reproductibilité de l'accélérateur et de la ligne de transport des protons [Schardt et al., 2010]. En outre, les contrôles qualité sont difficiles à mettre en oeuvre compte tenu des limites actuelles des détecteurs pour mesurer des doses avec des faisceaux scannés.

2.5 Conclusion

Dans cette partie, j'ai tout d'abord présenté le principe d'interaction des protons avec la matière nécessaire à la compréhension de l'utilisation des divers accessoires pour la mise en forme du faisceau pour les trois modalités de délivrance du faisceau : la double diffusion, exploitée sur les lignes fixes et la ligne du bras isocentrique de l'ICPO, et les techniques de balayage uniforme et de mini-faisceaux seulement disponibles sur la ligne du bras isocentrique.

J'ai ensuite présenté les lignes fixes, notamment Y2 sur laquelle ont été réalisées une partie des mesures conduisant à l'élaboration du modèle de prise en compte de la contamination due au collimateur largement mentionné dans les chapitres 3 et 5.

A travers le détail de la ligne du bras isocentrique, j'ai mis en avant les principales différences entre les techniques de double diffusion employées sur les lignes fixes et le bras isocentrique. Pour la technique de double diffusion, le modèle de calcul de dose devra évoluer pour prendre en compte et exploiter au mieux les caractéristiques du bras isocentrique, en particulier les principes de modulation de parcours continue ou de modulation d'intensité du faisceau de protons proposées par le système IBA, en développant une technique de reconstruction des courbes de rendement modulées détaillée dans le Chapitre 4. Concernant les modalités de traitement du balayage uniforme et du balayage de faisceaux élémentaires, de nouveaux modèles de calcul sont envisagés sur des bases aussi explicitées dans le Chapitre 4.

3

Modèles de calcul de dose utilisés en protonthérapie.

Sommaire

3.1	Système de Planification de Traitement (TPS)	41
3.1.1	Imagerie de référence	41
3.1.2	Segmentation	42
3.1.3	Simulation virtuelle et dosimétrie	44
3.1.4	Prescription de la dose et calcul des Unités Moniteur	45
3.2	État de l'art des modèles de calcul utilisés en protonthérapie	49
3.2.1	Modèles analytiques	49
3.2.2	Codes Monte-Carlo	50
3.3	Diffusion protonique dans un milieu	51
3.3.1	Equation universelle de la diffusion protonique dans un milieu	51
3.3.2	Définition des sources de protons dans le TPS	53
3.4	Modèle de calcul de dose du lancer de rayons implémenté à l'ICPO	54
3.4.1	Dose sur l'axe de calcul : Rendements en profondeur	54
3.4.2	Double découpage du champ de traitement	55
3.4.3	Calcul de la pénombre des profils latéraux	56
3.5	Modèle de superposition de faisceaux élémentaires dit "Pencil-Beam" implémenté à l'ICPO	58
3.5.1	Calcul de la matrice de fluence initiale	59
3.5.2	Calcul de la distribution radiale	59
3.5.3	Dose sur l'axe : Rendements en profondeur	61
3.5.4	Sommation des faisceaux élémentaires et implémentation du modèle Pencil-Beam	61
3.6	Optimisation et calcul de dose pour le balayage de faisceaux élémentaires de protons	63
3.7	Principales limites des algorithmes analytiques de calcul de dose	68

3.7.1	Prise en compte des hétérogénéités	68
3.7.2	Courbes de rendements en profondeur	70
3.7.3	Contamination de la distribution de dose par l'effet du collimateur	71
3.8	Conclusion et Objectifs	72

Après une brève introduction à la planification de traitement en protonthérapie, ce chapitre est l'occasion de faire l'état de l'art des modèles de calcul de dose en protonthérapie et ainsi de présenter les modèles de calcul employés en routine clinique à l'ICPO avant le début de la thèse. Les algorithmes existants présentent néanmoins des limitations, notamment au niveau de la gestion des hétérogénéités et de la contamination due à l'interaction des protons dans le collimateur, et nous présentons les solutions proposées par d'autres institutions avant de présenter notre vision du problème dans le dernier chapitre concernant la contamination due au collimateur. Enfin, je détaille les étapes d'un calcul de dose en balayage de faisceaux élémentaires (Pencil Beam Scanning), afin de proposer une implémentation d'un algorithme de calcul de dose pour le futur système de Pencil Beam Scanning de l'ICPO dans le chapitre suivant.

3.1 Système de Planification de Traitement (TPS)

Un traitement de radiothérapie, et donc plus particulièrement de protonthérapie, se déroule de la manière suivante :

- Imagerie de pré-traitement
- Segmentation des volumes réalisée par le médecin radiothérapeute
- Simulation virtuelle de traitement
- Dosimétrie
- Irradiation du patient en plusieurs fractions

Toutes ces étapes sont suivies par le logiciel de planification de traitement (TPS).

3.1.1 Imagerie de référence

Plusieurs examens peuvent être effectués : Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), Tomographie par Emission de Positrons (TEP), scanner tomo-densitométrique (CT), afin d'avoir la meilleure description possible du patient et de la tumeur à irradier. Le CT est aussi la représentation 3D du patient de référence pour le calcul du plan de traitement. Cet examen est basé sur l'atténuation des rayons X par les tissus du patient. μ_{eau} et μ_{tissu} désignent les coefficients d'atténuation respectifs de l'eau et des tissus en général. Les niveaux de gris de chaque voxel du scanner sont donc exprimés en fonction de ces coefficients à travers l'échelle standardisée Hounsfield, dont les Unités Hounsfield (HU) sont définies comme suit :

$$HU_{tissu} = 1000 \frac{\mu_{tissu} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad (3.1)$$

Pour l'eau, HU est égale à 0 tandis que pour l'air, dont le coefficient d'atténuation est 0, elle est égale à -1000. Cette imagerie de référence du patient sert à caractériser et optimiser pour le traitement de la tumeur, le comportement des protons. Néanmoins, pour la protonthérapie, les unités Hounsfield ne peuvent pas être employées directement à ces fins, mais doivent être converties en terme de pouvoir d'arrêt relatif. Le pouvoir d'arrêt relatif d'un tissu ou d'un matériau est défini comme le rapport entre le pouvoir d'arrêt du matériau et celui de l'eau : $S_{rel} = S_{mat}/S_{eau}$.

La conversion HU / S_{rel} est très importante : seulement quelques pour cent d'erreur conduiraient à un décalage du pic de Bragg, dont le fort gradient en dose en fin de parcours peut induire jusqu'à 100% de différence en dose sur les volumes concernés [Albertini, 2010]. De plus, la conversion dépend du spectre énergétique du scanner utilisé pour l'examen d'imagerie. Ainsi, une courbe de conversion doit être calculée pour chaque scanner.

Plusieurs méthodes ont été développées, mais la plus répandue reste la méthode de calibration stoechiométrique [Schneider et al., 1996], [Batin, 2008]. Ces courbes de conversion sont stockées dans la bibliothèque au sein du logiciel de planification de traitement. Elles font correspondre une unité CT, nombre Hounsfield à un Rapport d'Équivalence à l'Eau (REA) défini comme étant un pouvoir d'arrêt relatif à l'eau [Schaffner and Pedroni, 1998]. Les erreurs commises sur le calcul des REA proviennent des erreurs de calcul des pouvoirs d'arrêt dans les matériaux constituant les hétérogénéités (implants métalliques, artefacts sur le scanner CT...) et du calcul des Unités Hounsfield du scanner. Elles peuvent causer entre 1 et 3 mm d'incertitude sur le parcours d'après Schaffner.

Au vu des limites de l'imagerie par rayons X, d'autres techniques sont proposées. Parmi elles, la tomographie par protons [Hanson et al., 1981] incite à utiliser la perte d'énergie des protons pour mesurer la projection de leur pouvoir d'arrêt dans les différentes structures. Elle donne de meilleurs résultats que la tomographie par rayons X notamment au niveau du contraste, et permettrait même d'obtenir une mesure de dose in-vivo [Zygmanski et al., 2000]. Une autre technique plus récente mais qui propose un plus faible contraste, consiste à utiliser la tomothérapie avec des rayons X haute énergie afin d'obtenir des images affranchies des artefacts inhérents aux images des scanners CT, particulièrement en présence d'implants métalliques [Sage, 2009].

3.1.2 Segmentation

Grâce aux examens d'imagerie de pré-traitement réalisés, le radiothérapeute va délimiter les organes clés sur le CT de référence qui sera ensuite utilisé pour le calcul de dose lors de la planification du traitement. On distingue deux types de volumes dessinés sur la Figure 3.1 :

- le **volume cible** catégorisé en plusieurs autres volumes :
 - le **GTV** (Gross Tumor Volume) qui fait référence à la tumeur visible sur les examens d'imagerie.
 - le **CTV** (Clinical Target Volume) qui contient le GTV élargi de marges thérapeutiques définies par le médecin selon le type de pathologie traitée.
 - le **PTV** (Planning Target Volume) qui inclut le CTV en y ajoutant une marge définie par les imprécisions dues au processus du traitement (incertitudes de parcours, de positionnement, incertitudes intrinsèques à la machine de traitement,...). Au CPO, elle est désormais égale à 3 mm avec l'installation IBA.

- les **Organes A Risque (OAR)**, sur lesquels le médecin impose des contraintes de dose à ne pas dépasser afin d'éviter au mieux les effets secondaires liés à l'irradiation.

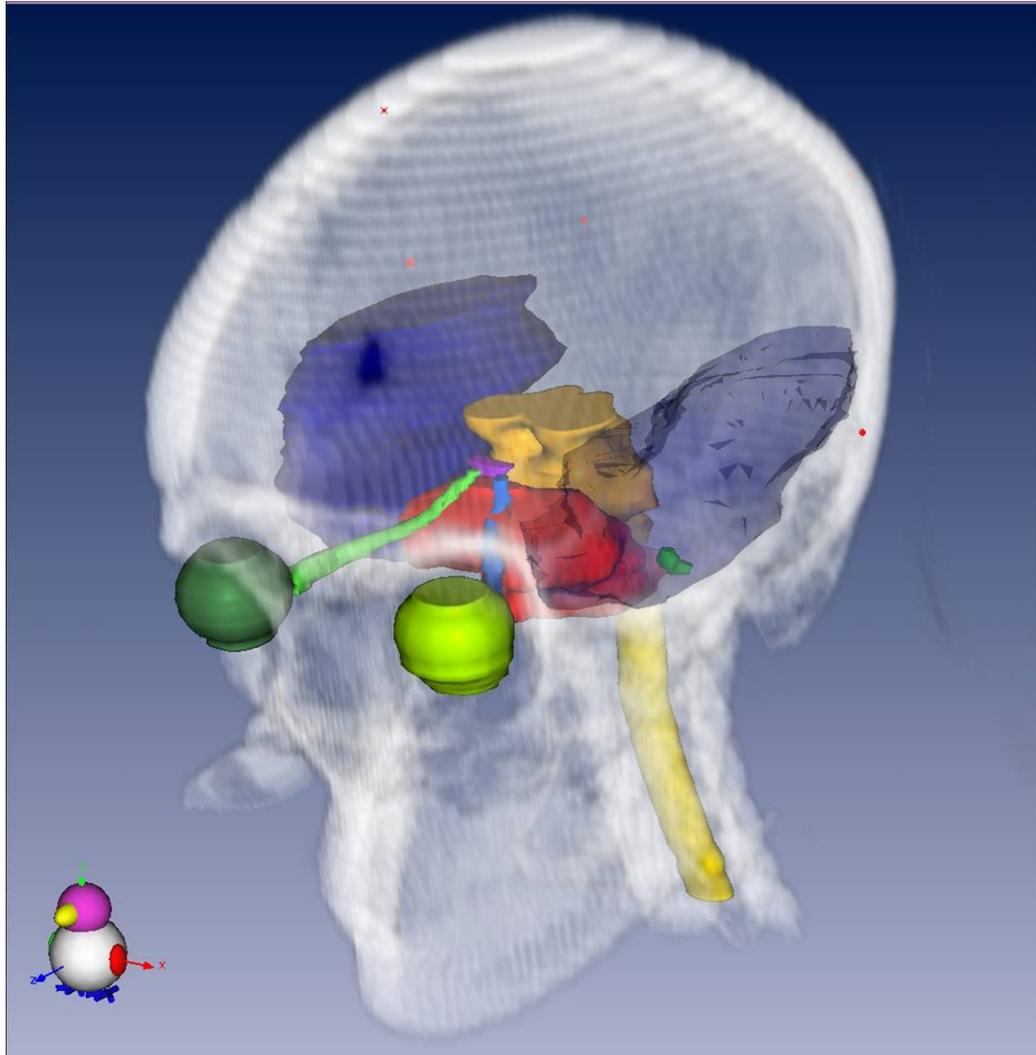


FIG. 3.1 – Segmentation d'un crâne de patient en 3D. On distingue le PTV en rouge, ainsi que les OAR suivants : le tronc cérébral et la moelle épinière respectivement en orange et jaune, les nerfs optiques et les yeux droit et gauche, la cochlée gauche en vert et les lobes temporaux droit et gauche en bleu marine. On remarque aussi en rouge les billes de positionnement. Dossier patient Isogray, DOSIsoft.

Plusieurs méthodes permettent de minimiser au maximum l'irradiation des tissus sains tout en délivrant le maximum de dose à la tumeur. Outre le positionnement avantageux des faisceaux d'irradiation qui multiplie les points d'entrée dans le patient, la technique de "patch" est employée lorsque la tumeur entoure un organe à risque. Dans l'exemple montré Figure 3.2, pour le même patient dont la segmentation est présentée sur la Figure 3.1, la tumeur est séparée en trois volumes qui vont chacun être irradié par un faisceau différent en faisant coïncider 50% de la dose dans la pénombre distale de l'un avec 50% de la dose dans la pénombre latérale de l'autre. Il est possible de réaliser un « patch » pour seulement deux volumes cibles selon la configuration de la tumeur. Désormais cet outil

de « patch » est automatique [Baussé, 2010]. L'importance d'une description précise des pénombres distale et latérale est mise en avant dans cet exemple. La dosimétrie présentée pour ce patient est une dosimétrie cumulée photons/protons avec une prescription de 36 Gy pour la dose délivrée par radiothérapie conventionnelle (photons) ajoutée à une dose prescrite de 36 Gy en protonthérapie (protons).

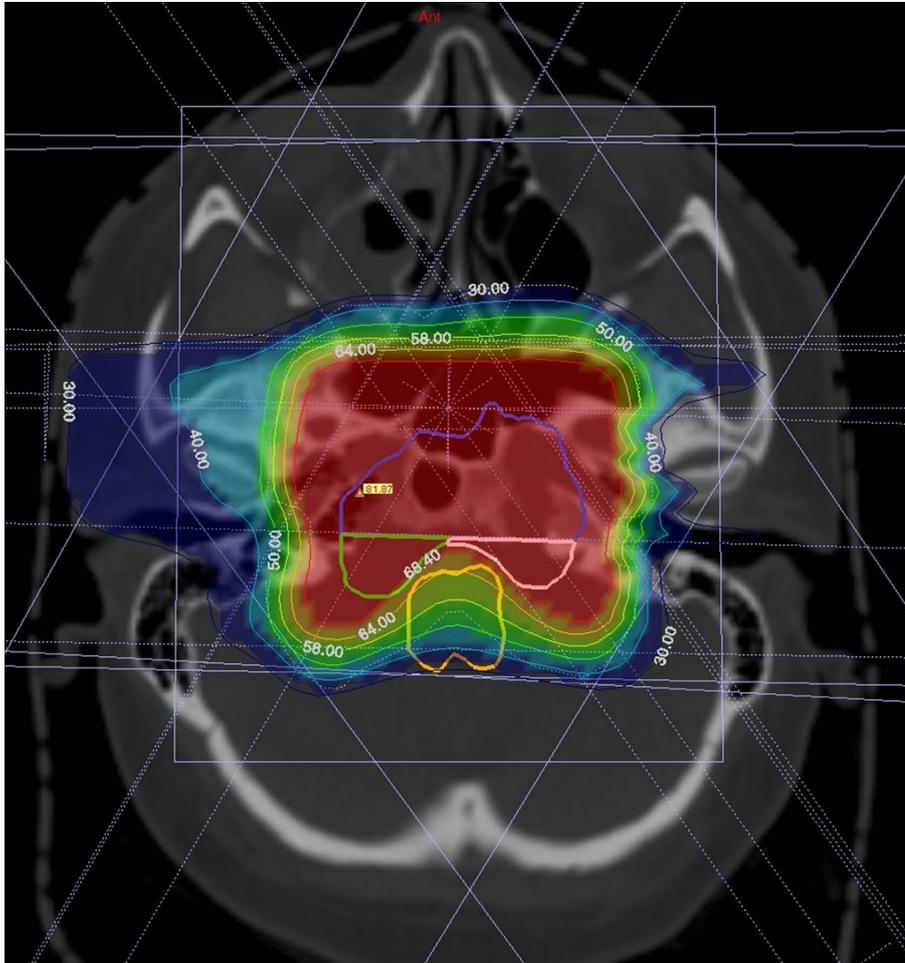


FIG. 3.2 – Dosimétrie d'un patient calculée dont la dose prescrite est 36 Gy à délivrer avec une technique conventionnelle ajoutée à 36 Gy à délivrer en protonthérapie. On perçoit le scanner de référence sous le calcul de la dosimétrie. Les isodoses calculées sont aussi représentées, ainsi que les différents faisceaux en transparence : un faisceau antéro-supérieur, un faisceau latéral droit et le patch constitué d'un faisceau latéral droit (qui irradie la partie du PTV en violet) et de deux faisceaux postérieurs droit et gauche (qui irradient respectivement les parties rose et verte du PTV). Dossier patient Isogray, DOSIsoft.

3.1.3 Simulation virtuelle et dosimétrie

Lors de la simulation virtuelle, les incidences des faisceaux d'entrée sont simulées et leur faisabilité est validée en salle sur le patient en position de traitement. Des vues de positionnement (Digitally Reconstructed Radiography : DRR) sont délivrées par le TPS comme images de références pour le positionnement du patient. Deux clichés RX orthogonaux, ou deux images

portales (cas de la salle du bras isocentrique), sont acquis chaque jour avant le traitement afin de reproduire la position du patient dans laquelle le plan de traitement a été calculé, et le cas échéant de corriger cette position par rapport aux DRR de référence.

Au cours de cette étape, pour chaque faisceau du patient, un collimateur personnalisé¹ en laiton est calculé en fonction de la taille de champ souhaitée pour l'irradiation de la tumeur vue du point d'entrée du faisceau.

Au cours de l'étape de dosimétrie, la dose déposée par l'ensemble des faisceaux déterminés pendant la simulation virtuelle est calculée. Plusieurs modèles de calcul, présentés dans les parties suivantes, existent et prennent en compte au mieux les spécificités de la machine de traitement et de la mise en forme du faisceau utilisées, ainsi que les interactions des protons dans le patient. C'est aussi au cours de cette étape qu'est calculé le compensateur en plexiglas personnalisé² pour chaque faisceau.

Les dosimétristes pondèrent la dose délivrée par chaque faisceau (Gy) de sorte que les contraintes dosimétriques définies par le radiothérapeute soient respectées. Le contrôle est effectué grâce aux Histogrammes Dose Volume (HDV) [Niemierko and Goitein, 1994] qui relie le pourcentage de volume irradié et la dose reçue pour un organe donné.

3.1.4 Prescription de la dose et calcul des Unités Moniteur

3.1.4.1 Calcul des Unités Moniteur

Les Unités Moniteur correspondent à un nombre proportionnel au flux de particules (photons, électrons, protons, ions carbone, ...) émises par la source du système considéré, et détectées par la chambre d'ionisation. La conversion du nombre d'Unités Moniteur (UM) en dose (Gray) permet de connaître le nombre d'UM avec lequel irradier le patient pour délivrer une dose connue (par exemple 1,8 Gy pour une fraction) au volume cible.

En vue d'une utilisation en routine clinique, l'idéal serait d'avoir deux approches différentes pour prédire le rapport entre la dose absolue absorbée et le nombre d'Unités Moniteurs (D/UM). Une première approche serait une méthode expérimentale à travers des mesures [Newhauser et al., 2002] ou des simulations Monte Carlo tandis que le logiciel de planification de traitement calculerait de façon analytique le facteur D/UM.

Plusieurs méthodes de calcul Monte-Carlo ont été proposées en particulier celle de [Paganetti, 2006] pour les faisceaux de protons de plus de 200 MeV, tandis que [Koch et al., 2008], et [Herault et al., 2007] prédisent la quantité de dose absorbée par Unité Moniteur pour les tumeurs ophtalmologiques, avec 2 % de précision pour des pics de Bragg modulés et des collimateurs de diamètres compris entre 0,75 cm et 3,40 cm d'après ce dernier.

Concernant les modèles analytiques mis au point afin de prédire les facteurs permettant d'estimer le rapport D/UM, appelé aussi "output factors", Kooy *et al.* utilise un algorithme analytique développé pour les larges champs de traitement et les longs parcours ($E > 200$ MeV) à travers un paramètre combinant le parcours et

¹cf. Partie 2.3.2.

²cf. Partie 2.3.2.

la largeur de modulation, au Massachussets General Hospital (MGH, Boston, USA) [Kooy et al., 2005]. Akagi *et al.* décrivent une méthode pour mesurer ces facteurs sans collimateur ni compensateur, utilisant un paramètre correctif qui prend en compte l'effet de diffusion à travers le collimateur et le compensateur [Akagi et al., 2006], pour les lignes de protonthérapie au Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC, Hyogo, Japon). Sahoo *et al.* présentent une procédure pour déterminer le rapport D/UM au M.D. Anderson Cancer Center (Houston, USA) [Sahoo et al., 2008], tandis que Hsi *et al.* étudient les "output factors" en fonction de la valeur du parcours et de la modulation au Midwest Proton Radiotherapy Institute (MPRI, Bloomington, USA) où les modulateurs de parcours sont placés en aval de la chambre d'ionisation monitrice qui mesure les Unités Moniteur [Hsi et al., 2009]. Enfin Kim *et al.* mesurent ces facteurs pour des conditions d'irradiation spécifiques (i.e. une combinaison d'un modulateur et d'un second diffuseur) et utilise les données mesurées afin de prédire le rapport D/UM pour chaque patient du Proton Therapy Center (National Cancer Center, Gyeonggi-do, Corée) [Kim et al., 2011]. Concernant les faisceaux de protons utilisés pour les traitements oculaires, Koch *et al.* développent un modèle basé sur Monte-Carlo mais purement analytique, implémentable dans n'importe quel logiciel de planification de traitement [Koch and Newhauser, 2010].

3.1.4.2 Procédure de l'ICPO

A l'ICPO, l'étalonnage absolu de la machine a lieu tous les ans dans les conditions de référence afin de calibrer la chambre monitrice en terme de dose absolue à l'aide d'une chambre d'ionisation de référence. Cette chambre, cylindrique ou parallèle, est étalonnée au ^{60}Co dans le laboratoire d'étalonnage du CEA, le Laboratoire National Henry Becquerel. On mesure ainsi la dose en Gray correspondant à 1 Unité Moniteur après conversion du signal de la chambre de référence d'après le protocole d'étalonnage de dosimétrie absolue énoncé par le rapport de l'IAEA TRS 398 [IAE, 2000].

Ensuite, pour chaque champ de traitement de chaque patient, la dose en Gray est mesurée pour un nombre d'Unités Moniteur connu, afin d'estimer la variation du facteur D/UM par rapport au facteur $(D/UM)_{ref}$ obtenu en conditions de référence, au point de prescription. Ce point est situé à l'isocentre au milieu du plateau du rendement modulé en profondeur et où les variations d'épaisseur de compensateur sont les plus faibles, afin de minimiser les effets du collimateur et du compensateur.

Le modèle analytique de calcul du facteur D/UM utilisé à l'ICPO est basé sur celui développé par l'équipe de Boston [Kooy et al., 2005], [Kooy et al., 2003] et qui dépend du parcours R et de la modulation M calculée à 95 %. L'expression de $(D/UM)(R, M)$, donnée par l'équation 3.2, est fonction de cinq paramètres CF, a_1, a_2, a_3, a_4 à optimiser pour chaque option en fonction d'un grand nombre de mesures cliniques du facteur, pondérées de facteurs correctifs.

$$(D/UM)(R, M) = \left(\frac{D_{0,c} \cdot (D/UM)_{ref} \cdot CF}{100} \right) \times \left(1 + a_1 \left(\frac{R - M}{M} \right)^{a_2} \right) \times \left(a_3 + a_4(R - R_{min}) \right) \times C_{PC} \times F_{SF} \times F_{comp} \times IFS \quad (3.2)$$

- $D_{0,c}$ est la dose mesurée en conditions de calibration de référence, à savoir un parcours de $R = 16$ cm et une modulation de $M = 10$ cm.
- $(D/UM)_{ref}$ est le facteur (D/UM) de calibration de référence égal à 0.92 Gy/UM.
- CF est un facteur qui corrige les changements observés d'une option à l'autre. Il est mesuré par option de parcours.
- R_{min} est le parcours minimum de l'option considérée, il est défini pour chaque option par le système IBA.
- C_{PC} prend en compte l'effet de la taille du porte-collimateur par rapport à celui de référence ; il est proche de 1.
- FSF représente l'influence du collimateur patient personnalisé. La variation de position du point de contribution au centre du plateau du pic de Bragg modulé est prise en compte par ailleurs grâce à la fonction de collimation et au calcul de pénombre³. Ainsi l'expression de FSF est le rapport de la dose avec collimateur et compensateur au point de contribution avec la dose sans collimateur et avec compensateur au point de contribution.
- F_{comp} représente l'influence du compensateur personnalisé. Il est égal au rapport de la dose avec collimateur et compensateur au point de prescription avec la dose avec collimateur et sans compensateur au point de contribution.
- IFS tient compte de l'inverse carré de la distance au point de contribution.

3.1.4.3 Limites des modèles existants et du modèle implémenté

Dans plusieurs des modèles présentés ci-dessus, la mesure de la dose absolue absorbée diffère du calcul dans la partie proximale du pic de Bragg pour des ouvertures de faibles diamètres. Par exemple, Koch *et al.*, qui prédisent le rapport D/UM avec 4,1 % de précision près de la surface du patient, et 0,3 % près du pic, expliquent ce phénomène par l'effet des protons diffusés par le collimateur qui perturbent la distribution de dose sur l'axe dans la partie proximale du rendement en profondeur pour des collimateurs de diamètres inférieurs à 1 cm [Koch and Newhauser, 2010].

De même, Daartz *et al.* remarquent le même effet de la taille de champ sur le calcul des "output factors " [Daartz et al., 2009] à l'instar de Zheng *et al.* qui présentent un modèle de calcul du rapport D/UM développé pour l'Uniform Scanning développé [Zheng et al., 2011] et qui remarquent une dépendance des "output factors" de presque 3 % en fonction de la taille du nez de traitement. Pour l'instant cet effet de contamination due à la diffusion des protons à travers le collimateur personnalisé du patient n'est pas pris en compte dans les modèles analytiques de calcul d'Unités Moniteur, mais il devrait l'être afin d'améliorer la précision du calcul⁴.

A l'ICPO, le modèle analytique de calcul des UM, basé sur celui de Kooy *et al.*,

³cf. Partie 3.4

⁴cf. Chapitre 5

présente la même limite. Par exemple, le calcul du Facteur d'Ouverture du Collimateur ne correspond pas à la mesure pour les valeurs d'ouverture inférieures à 5 cm de diamètre, comme le montre la Figure 3.3. Les courbes de FOC représentent le rapport entre la dose mesurée pour la taille de champ considérée et la dose mesurée avec la taille de champ de référence, à la même profondeur. Elles dépendent de la taille du porte-collimateur et de la valeur du parcours initial. En revanche, les éléments diffusants du banc de mise en forme du faisceau tels que le modulateur, les diffuseurs et le filtre binaire font très peu varier la dose à l'isocentre (car la Distance Source effective Axe varie peu). Par conséquent, l'influence de ces éléments sur les courbes de FOC est négligeable.

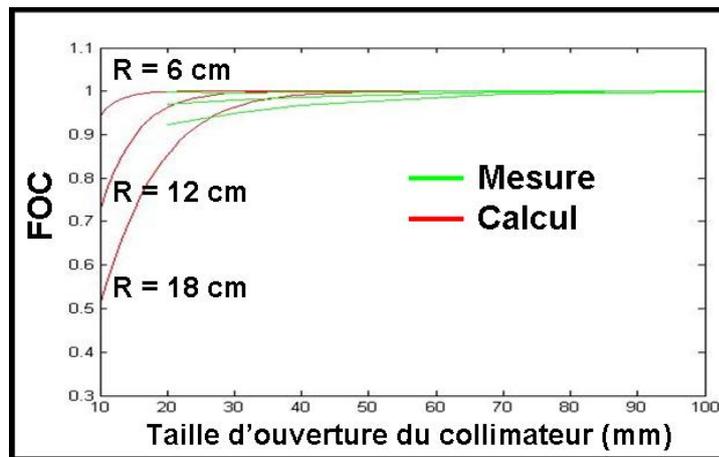


FIG. 3.3 – Facteur d'Ouverture de Collimateur (FOC) en fonction du diamètre du collimateur pour trois parcours différents.

De la même façon que précédemment, ces inexactitudes pourraient être réduites si nous prenions en compte la contamination des protons qui diffusent dans le collimateur. Néanmoins, pour les grandes tailles de champ les FOC calculés et mesurés présentent aussi des divergences, plus faibles certes, mais qui sont cette fois dues à la diffusion grand angle des protons.

3.1.4.4 Conclusions

En protonthérapie, pour la technique de double diffusion, les algorithmes analytiques de calcul d'Unités Moniteur sont rares. L'ICPO se base sur le modèle développé à Boston, car ce sont eux qui ont le plus de validations cliniques par rapport à leur calcul d'UM à ce jour (6 ans de traitement). Pour la routine clinique, nous utilisons encore les mesures quotidiennes de conversion du facteur D/UM, mais nous faisons évoluer notre modèle analytique avec les retours expérimentaux. En outre, l'idéal serait de pouvoir prendre en compte la contamination du collimateur dans le calcul de D/UM afin de s'affranchir des incertitudes dues à ce sur-dosage, comme le reportent la littérature et les mesures réalisées à l'ICPO.

3.2 État de l'art des modèles de calcul utilisés en protonthérapie

3.2.1 Modèles analytiques

3.2.1.1 Modèles de lancer de rayons (Ray-Tracing ou Ray-Casting)

La dose calculée par un modèle de calcul de lancer de rayons est issue de la valeur interpolée d'une courbe de rendement en profondeur en fonction des données tomo-densitométriques du patient au point de calcul. Cette méthode unidirectionnelle néglige donc les effets de diffusion protonique apparaissant en présence d'hétérogénéités, irrégularités de contour du patient (obliques de surface), des bords du collimateur et du compensateur.

Afin de tenir compte des bords du collimateur, la courbe de rendement en profondeur interpolée peut être multipliée par une fonction de collimation décrivant le profil de dose au voisinage du collimateur [Lee et al., 1993]. Cette fonction est calculée à chaque profondeur dans le patient à travers la formule universelle de diffusion des protons dans un milieu [Gottschalk et al., 1993]. La méthode développée par [Belshi, 1995] et [Oozeer, 1996] permet de calculer la pénombre dans le patient en tenant compte à la fois de la profondeur du point de calcul dans le patient et de la présence des accessoires personnalisés : le collimateur et le compensateur. Ce modèle, dont les paramètres ont été obtenus expérimentalement par [Belshi, 1995], est implémenté dans Isogray et l'algorithme sera décrit plus en détails dans la Partie 3.4.

[Schaffner et al., 1999] proposent un modèle de Ray-Tracing qui tient compte des effets de "dilution" du parcours, i.e. le pic de Bragg s'élargit latéralement en fonction des densités de matériau traversé. Le modèle Ray-Tracing classique ne tient pas compte de la position des hétérogénéités par exemple, et les isodoses obtenues sont identiques quelle que soit la profondeur des hétérogénéités (seule la profondeur tomo-densitométriques est prise en compte). En revanche, avec l'algorithme développé par Schaffner au Paul Scherrer Institute (PSI, Villigen, Suisse), la distribution de dose dépend de la profondeur à laquelle se trouvent les hétérogénéités. Ainsi, la diffusion est prise en compte, tout en gardant une vitesse de calcul quasi-instantanée, raisonnable par rapport aux algorithmes de type Pencil-Beam présentés ci-après.

3.2.1.2 Modèles de superposition de faisceaux élémentaires (Pencil-Beam)

Le premier algorithme de type Pencil-Beam a été présenté par Petti qui calcule la dose en un point donné en additionnant les contributions des faisceaux élémentaires (pencil beams) de protons avoisinants [Petti, 1991]. La contribution des faisceaux élémentaires est généralement divisée en deux parties : la distribution de dose sur l'axe et la distribution radiale en dehors de l'axe.

La distribution de dose sur l'axe est en fait la courbe de rendement en profondeur (pic de Bragg modulé ou natif). Cette courbe peut être obtenue d'après des kernels de dose calculés, comme c'est le cas pour [Schaffner, 2008] qui calcule la distribution de fluence dans l'air, [Bortfeld, 1997] et [Ulmer, 2007] qui donnent une expression

mathématique du pic de Bragg ou [Deasy, 1998] et [Hollmark et al., 2008] qui simule les rendements en profondeur par Monte-Carlo. La courbe de rendement en profondeur peut aussi être issue directement des mesures comme dans le modèle de pencil beam différentiel [Petti, 1991], adapté par [Hong et al., 1996] puis par [Szymanowski, 2000], ou encore comme dans le modèle proposé par [Sandison and Chvetsov, 2000] qui adapte pour le calcul de dose en protonthérapie le modèle Pencil Beam premièrement dédié aux électrons. Des méthodes semi-analytiques paramètrent les données expérimentales et les utilisent comme des fonctions analytiques [Pedroni et al., 1995].

Concernant la distribution radiale de dose d'un faisceau élémentaire, elle est simulée par Monte-Carlo par [Petti, 1991]. [Deasy, 1998], [Hollmark et al., 2008] et [Russell et al., 2000] ont représenté cette fonction radiale analytiquement à travers les équations de transport de Fermi-Eyges [Eyges, 1948] et la théorie de diffusion coulombienne multiple de Molière [Molière, 1947]. Cette théorie, est très lourde à implémenter, aussi le formalisme de Highland, approximation de la théorie de Molière reste le plus employé comme par [Hong et al., 1996], [Szymanowski et al., 2001] et [Carlsson et al., 1997] par exemple.

Le modèle utilisé à l'ICPO en routine depuis début 2009 et implémenté dans Isogray est celui décrit par [Szymanowski, 2000] qui mesure les rendements en profondeur et emploie le formalisme de Highland pour calculer la distribution radiale protonique.

3.2.2 Codes Monte-Carlo

Un certain nombre d'équipes se sont basées sur deux grands codes Monte-Carlo, MCNPX [Xaters, 2002] et GEANT4 [Agostinelli, 2003], pour modéliser des lignes de protonthérapie. Le calcul Monte Carlo est divisé en trois parties : la simulation du transport des protons dans la ligne de faisceau, à travers les différents accessoires et enfin dans le patient.

Les lignes de traitement des deux centres de protonthérapie français ont été modélisées sous Monte-Carlo : la ligne ophtalmologique du Centre Antoine Lacassagne de Nice fut modélisée par [Hérault et al., 2005], tandis que les deux lignes fixes (intracrânienne et ophtalmologique) de l'ICPO, ont été modélisées en MCNPX [Martinetti, 2009], [Stankovskiy et al., 2009]. Stankovskiy a montré qu'il était nécessaire d'améliorer dans MCNPX le traitement de la diffusion multiple des protons ainsi que les bibliothèques de sections efficaces afin d'obtenir une bonne précision sur les doses en 3D. Une fois ces améliorations réalisées, les calculs MCNPX conduisent à un accord avec les données expérimentales, nettement meilleur que ceux avec les modèles de Pencil-Beam, au prix cependant d'un temps de calcul rédhibitoire.

Pour une utilisation clinique, la plupart des codes Monte-Carlo développés pour le transport des protons sont encore trop lents, mais ils sont très utiles car bien plus précis que les modèles analytiques décrits ci-dessus.

Le code MC PETRA [Carlsson et al., 1997] mis en place par l'équipe du Karolinska Institut à Stockholm, Suède, simule le transport des électrons et des protons dans l'eau. L'équipe de Boston a développé un module externe de calcul de la dose par Monte Carlo dans leur TPS [Paganetti et al., 2008], basé sur l'épuration du code GEANT4 afin de gagner en rapidité. *VMCpro*, respectivement 13 fois et 35 fois plus

rapide que FLUKA et GEANT4 pour le calcul de la dose dans un fantôme hétérogène [Fippel and Soukup, 2004] est un code Monte-Carlo développé par l'équipe de Tübingen, Allemagne. Tourovski a élaboré un code Monte-Carlo dédié pour le TPS du spot scanning [Tourovsky et al., 2005] au PSI à Villingen, Suisse. SNRA [Ilić et al., 2005], code Monte-Carlo intégré dans ISTAR, à Belgrade, Serbie, est séparé en deux codes, l'un dédié au transport et à la géométrie, l'autre dédié au calcul de dose dans le patient voxélisé.

Pour pallier à la forte consommation de temps des codes Monte-Carlo, certaines stratégies sont envisagées, comme par exemple avoir recours à l'algorithme de "particle track-repeating" qui consiste à utiliser des trajectoires, pré-calculées par le code MC, de protons d'une large gamme d'énergies dans un fantôme d'eau afin d'avoir accès aux trajectoires des protons dans une variété importante de matériaux en ajustant les profondeurs équivalentes et les angles de diffusion. Ce nouvel algorithme MC est 700 fois plus rapide que GEANT3 (précédente version de GEANT4) pour le calcul de dose dans un fantôme hétérogène [Li et al., 2005]. On peut aussi combiner cet algorithme rapide avec une implémentation de type GPU [Yepes et al., 2010] qui pourrait permettre un calcul de dose en temps réel et être utilisé pour la protonthérapie adaptative.

Une autre stratégie serait de pré-calculer des espaces de phase avec Monte-Carlo puis de calculer la dose dans le patient avec un code Monte-Carlo, plus rapide étant donné que les interactions des protons envisagées seraient limitées à celles qui se produisent dans le patient. C'est le cas du code développé par [Kimstrand et al., 2007], qui génère un espace de phase décrivant les spécificités du faisceau utilisé pour le balayage des mini-faisceaux (Pencil Beam Scanning), sans modéliser entièrement la ligne de traitement. Cet espace de phase est paramétré afin de donner les mêmes résultats que les mesures et ainsi exécuter le calcul de la dose en Monte-Carlo à partir de cet espace de phase en utilisant le code Geant3.21 [Kimstrand, 2008]. Les codes Monte-Carlo sont encore trop chronophages à l'heure actuelle pour être utilisés en routine clinique malgré les améliorations en cours. Ils sont en revanche très utilisés pour évaluer et valider les modèles analytiques par "benchmarking" [Cianganu et al., 2005], [Newhauser et al., 2007], ou bien comme données d'entrée pour prendre en compte l'influence des réactions nucléaires dans les rendements en profondeur du modèle Pencil Beam [Soukup et al., 2005] par exemple. Cependant, des codes comme GATE simplifient les simulations Geant4 afin d'alléger le temps de calcul. Depuis Février 2010, la version 6 de GATE permet la modélisation en radiothérapie et protonthérapie [Jan et al., 2011].

3.3 Diffusion protonique dans un milieu

3.3.1 Equation universelle de la diffusion protonique dans un milieu

Le phénomène de diffusion coulombienne multiple est responsable de l'élargissement du faisceau. L'élargissement radial du faisceau protonique peut être modélisé par le formalisme de Highland⁵. Highland pensait que la fonction de distribution radiale protonique après la traversée d'un matériau est décrite par une gaussienne $f(x, y)$

⁵cf. Partie 2.1.2

d'écart-type variant avec la profondeur θ_0 , noté ici dans l'équation 3.3, $\sigma(z)$.

$$f(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2(z)} \times \exp\left[-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2(z)}\right] \quad (3.3)$$

Cette hypothèse est confirmée tout d'abord par Gottschalk qui donne l'équation universelle de diffusion à travers n'importe quel matériau pour un faisceau de protons de n'importe quelle énergie, puis validée par les expériences de Preston et Koehler de l'équipe du Harvard Cyclotron Laboratory [Gottschalk et al., 1993]. Cette équation 3.4 lie l'écart-type de la fonction de diffusion gaussienne à la profondeur réduite z/R , R étant le parcours du faisceau de protons considéré, et à l'écart-type de la fonction de diffusion évaluée au parcours R , notée $\sigma(R)$, proportionnelle au parcours : $\sigma(R) = \alpha \times R$. α un coefficient différent pour chaque matériau et proche de 0,0023 pour l'eau.

$$\frac{\sigma(z)}{\sigma(R)} = a_0 + a_1\left(\frac{z}{R}\right) + a_2\left(\frac{z}{R}\right)^2 \quad (3.4)$$

On peut aussi exprimer la distribution radiale protonique en considérant le profil associé à la gaussienne de diffusion multiple. Mathématiquement, la fonction de distribution cumulative associée à la fonction de densité de probabilité de la fonction gaussienne, est représentée Figure 3.4 et s'exprime en une dimension de la façon suivante :

$$Prof(x) = \frac{1}{2} \left[1 + \operatorname{erf}\left(\frac{x - x_0}{\sqrt{2}\sigma}\right) \right] \quad (3.5)$$

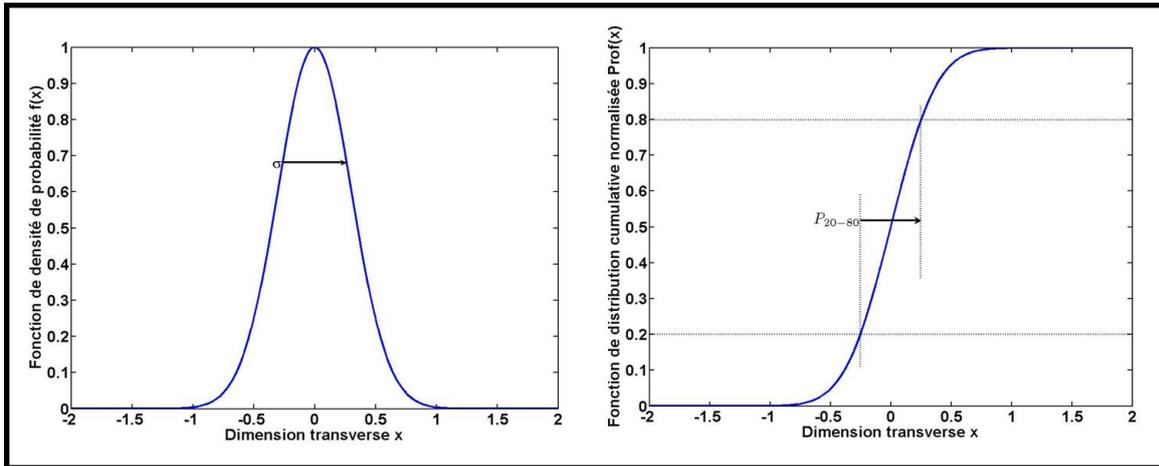


FIG. 3.4 – *A gauche* : Fonction de densité de probabilité gaussienne d'écart-type $\sigma = 0,3$. *A droite* : Fonction de distribution cumulative correspondante.

On en déduit la relation, donnée dans l'équation 3.6, entre la pénombre latérale définie entre 20 % et 80 % de la fonction de distribution cumulative (le profil de dose) et l'écart-type de la fonction de diffusion gaussienne.

$$\sigma = 0,594 \times P_{20-80} = 0,594 \times |Prof(80) - Prof(20)| \quad (3.6)$$

Par conséquent, l'équation universelle de diffusion peut être transposée et la diffusion dans un milieu peut être exprimée en terme de pénombre, étant donné que cette dernière est proportionnelle à l'écart-type $\sigma(z)$. La diffusion est décrite à travers la pénombre réduite exprimée dans l'équation 3.7. $P(R)$ est la pénombre latérale distale à la profondeur égale au parcours R . Elle est égale à $P(R) = \kappa \times R + P_0$, P_0 étant la pénombre initiale à l'entrée du diffuseur.

$$Pen_{red}(z) = \frac{P(z) - P_0}{P(R) - P_0} = a_0 + a_1 \left(\frac{z}{R} \right) + a_2 \left(\frac{z}{R} \right)^2 \quad (3.7)$$

3.3.2 Définition des sources de protons dans le TPS

Au cours du calcul de dose, trois sources de protons entrent en jeu et selon les conditions de diffusion de la ligne de faisceau, leur position varie :

- **Source effective de diffusion** : [Gottschalk, 2010] définit une origine effective de la diffusion à travers un matériau. Nous savons que la distribution spatiale des protons est une fonction gaussienne. La position de la source effective de diffusion est définie à l'intersection des deux asymptotes de l'enveloppe de la distribution radiale des protons, comme le montre la Figure 3.5.

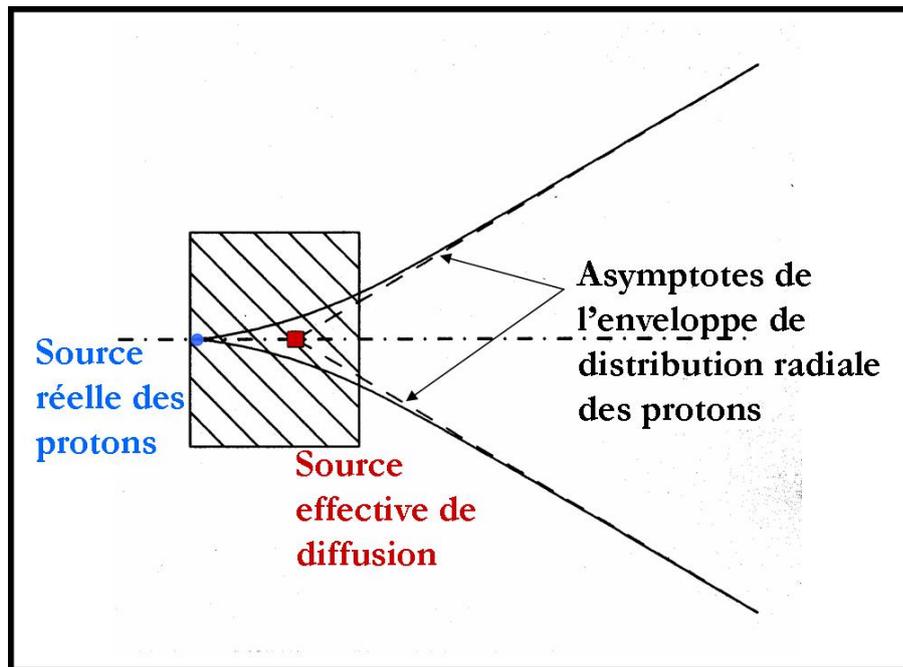


FIG. 3.5 – Définition de la source effective de diffusion au sein d'un matériau. D'après [Gottschalk, 2010].

- **Distance Source Axe effective** : La source effective est la source dosimétrique du système, i.e. elle décrit la décroissance de fluence des protons avec l'inverse carré de la distance jusqu'au point de mesure de la dose. Elle dépend fortement des éléments présents dans le banc de mise en forme du faisceau.

- **Distance Source Axe virtuelle** : La source virtuelle est la source géométrique du système [Mazal et al., 2004]. Elle décrit la divergence du faisceau, elle est également la source prise en compte dans le TPS pour calculer les accessoires personnalisés. Elle dépend elle aussi fortement des éléments diffusants dans la ligne de faisceau qui influent sur l'angle de divergence final du faisceau, c'est à dire sur la source effective de diffusion calculée à partir de l'enveloppe du faisceau.

3.4 Modèle de calcul de dose du lancer de rayons implémenté à l'ICPO

Le modèle de lancer de rayons est un modèle de calcul de dose rapide et efficace, avec néanmoins quelques inconvénients, notamment au niveau de la prise en compte des hétérogénéités et de la diffusion. Quel que soit le modèle de calcul de dose employé, le modèle de calcul du Ray-Tracing sert aussi à calculer le compensateur personnalisé en plexiglas [Belshi, 1995].

Lors de l'utilisation de cette technique, on considère un rayon qui traverse de façon rectiligne sans diffusion les voxels du volume tumoral. La dose au point P est le produit entre la valeur du rendement en profondeur BP à la profondeur équivalente eau z_{eq} , où le point de calcul P est considéré, et la fluence protonique relative à la profondeur du point de calcul $\Phi_{RT}(P)$, moyennant un facteur correctif tenant compte de l'inverse carré des distances par rapport au point de référence P_{ref} situé à la profondeur z_{ref} . La dose au point de référence P_{ref} est de 1 Gy, il est situé à une Distance Source effective Peau (DSP) DSP_{ref} tandis que celle du point de calcul P est notée DSP .

$$D_{RT}(P) = \frac{1 \text{ Gy}}{BP(z_{ref})} \times BP(z_{eq}) \times \Phi_{RT}(P) \times \left[\frac{DSP_{ref} + z_{ref}}{DSP + z_{eq}} \right]^2 \quad (3.8)$$

Le modèle de Ray-Tracing implémenté dans le logiciel Isogray fut d'abord développé par [Belshi, 1995], puis repris dans la thèse de [Baussé, 2010], notamment pour le calcul du compensateur.

3.4.1 Dose sur l'axe de calcul : Rendements en profondeur

Une bibliothèque est utilisée au sein du logiciel Isogray où sont mesurées puis stockées les courbes de rendement en profondeur modulées pour chacun des modulateurs usinés pour les salles à ligne fixe Y1 et Y2. Le pic de Bragg modulé correspondant à la modulation calculée par le TPS, est ensuite translaté et interpolé selon le parcours calculé par le TPS.

La dose sur l'axe au point de calcul P correspond à l'interpolation du rendement en profondeur à la profondeur d'eau équivalente z_{eq} traversée par le faisceau élémentaire, correspondant au parcours initial R_i , calculé sur l'axe du mini faisceau au point P . La profondeur équivalente eau se calcule grâce à la densité équivalente et la longueur des voxels traversés (le compensateur et le patient). Elle est égale à la somme des épaisseurs équivalentes eau de chacun des tissus traversés : $z_{eq\text{eau}} = \sum_i d_i \times l_i$ pour les tissus i , et le PMMA du compensateur.

Néanmoins, même si grâce à cette méthode, l'influence des réactions nucléaires induisant une perte de fluence ainsi que la modulation sont prises en compte dans les courbes modulées mesurées, l'effet de dispersion du parcours ("range straggling") et celui des hétérogénéités sont exclus.

A l'ICPO, en conditions cliniques, les incertitudes dues à la dispersion de parcours et à la fluctuation du plateau sont inférieures ou égales aux incertitudes de mesure de dose. Les hétérogénéités sont considérées en utilisant la courbe de calibration de scanner utilisée en dosimétrie⁶.

Remarque : L'influence de la dispersion de parcours est importante en fin de parcours. Vu que cela ne concerne que quelques points, la correction tenant compte de cet effet n'est pas implémentée.

3.4.2 Double découpage du champ de traitement

Afin de prendre en compte la forme complexe des champs de traitements, en radiothérapie conventionnelle comme en protonthérapie, on emploie l'algorithme de Clarkson et Cunningham [Clarkson, 1941], [Cunningham, 1983] qui consiste à découper en secteurs angulaires de faibles angulations les champs complexes. La grandeur calculée (dose primaire, contribution du diffusé,...) est ainsi la somme des contributions de chaque secteur angulaire pondérée par le rapport de l'angle du secteur par 2π . Les étapes d'implémentation de cet algorithme, dit de "simple découpage" sont détaillées en Annexe 1.

Pour le calcul de dose en Ray-Tracing, l'algorithme sert essentiellement à calculer la fluence protonique relative au point de calcul P .

Cette méthode de simple découpage apporte une meilleure précision dans la prise en compte des bords du collimateur sur le calcul de la fluence protonique relative. En revanche, ce calcul néglige les obliquités de surface et ainsi sous-estime la contribution des protons diffusés pour les épaisseurs de patient à traverser importantes, et sur-estime la dose diffusée pour les faibles épaisseurs. Afin de pallier à cet inconvénient et d'améliorer le calcul de la contribution du diffusé, Belshi introduit deux solutions [Belshi, 1995].

Tout d'abord, il calcule les profondeurs équivalentes eau en 3D, c'est à dire qu'il considère l'intersection de prismes avec le lancer de rayon au lieu de l'intersection de polygones avec celui-ci. En outre, il exécute un deuxième découpage des secteurs angulaires, définis lors de la phase de simple découpage, mais cette fois dans la direction radiale. Ainsi la dose globale, somme de la dose primaire et de la contribution du diffusé est calculée de manière à mieux rendre compte des obliquités de surface.

Finalement, en Ray-Tracing, la fluence protonique relative totale au point P , $\Phi_{RT}(P)$, est la somme des contributions au point de calcul P des fluences relatives de chaque secteur angulaire, défini lors du double découpage du champ de traitement, de rayon interne r_i et d'angle $\Delta\theta_i$, $\Phi_{RT}(P, r_i)$, comme exprimé par l'équation 3.9.

Le facteur de collimation permet quant à lui de pondérer les grandeurs dosimétriques en fonction de la position du point de calcul P . Ce facteur est égal à 1 si le point est au

⁶cf. Partie 3.1.1

sein du champ de traitement et à 0 si le point est à l'extérieur du champ.

$$\Phi_{RT}(P) = \sum_{i=1}^{N_{secteurs}} \frac{\Delta\theta_i}{2\pi} \Phi_{RT}(P, r_i) \quad (3.9)$$

3.4.3 Calcul de la pénombre des profils latéraux

3.4.3.1 Pénombre latérale totale

La distribution radiale de la dose pour un secteur du champ de traitement de rayon interne r_i situé à l'angle θ_i est calculée comme suit dans l'équation 3.10, où β est un paramètre inversement proportionnel à la valeur de pénombre latérale totale au point de calcul P , $P(z)$.

$$\Phi_{RT}(P, r_i) = \left(1 - \left[1 + \beta \times r_i(\theta_i) \right] \exp \left[-\beta \times r_i(\theta_i) \right] \right) \quad (3.10)$$

$$\text{avec } \beta \approx 2,5/P(z)$$

La pénombre latérale totale d'un secteur angulaire, défini lors du double découpage du champ de traitement, au point de calcul P à la profondeur dans le patient z , $P(z)$, s'exprime en fonction de la pénombre réduite Pen_{red} explicitée dans l'équation 3.11 où Π_1^{RT} et Π_2^{RT} sont les coefficients de l'équation universelle de diffusion 3.7.

$$Pen_{red}(z) = \frac{P(z) - P_0}{P(R) - P_0} \implies P(z) = Pen_{red} \times (P(R) - P_0) + P_0 \quad (3.11)$$

$$\text{où } Pen_{red}(z) = \Pi_1^{RT} + \Pi_2^{RT} \left(\frac{z}{R} \right) + \Pi_3^{RT} \left(\frac{z}{R} \right)^2$$

P_0 est la pénombre initiale dont l'équation 3.12 donne l'expression en fonction des pénombres dues à la diffusion des protons dans le compensateur P_0^{comp} , et dans l'air à la Distance Collimateur Peau (DCP) donnée $P_0^{air}(DCP)$. $P(R) = P_0^{air}(DCP) + p_d^{RT} \times R$ est la pénombre distale latérale, c'est à dire la pénombre du profil latéral à une profondeur égale au parcours R . Le coefficient p_d^{RT} est déterminé de façon empirique.

$$P_0 = \sqrt{P_0^{air}(DCP)^2 + (P_0^{comp})^2} \quad (3.12)$$

3.4.3.2 Pénombre initiale dans l'air

La pénombre initiale due à la diffusion dans l'air est liée par projection à la taille de source virtuelle de la ligne de faisceau, comme le montre la Figure 3.6. L'élargissement de la taille de source (et donc de la pénombre latérale 20 % - 80 % dans l'air) est dû au phénomène de diffusion à travers les divers éléments de la ligne de faisceau, notamment les deux diffuseurs, le filtre binaire et le modulateur. La pénombre initiale dans l'air est calculée dans le plan situé à la peau du patient.

L'expression de la pénombre initiale dans l'air est une formule empirique déduite des mesures de pénombres dans l'air en fonction de la Distance Collimateur Peau (DCP) [Belshi, 1995]. L'équation 3.13 est un polynôme du deuxième degré en fonction de

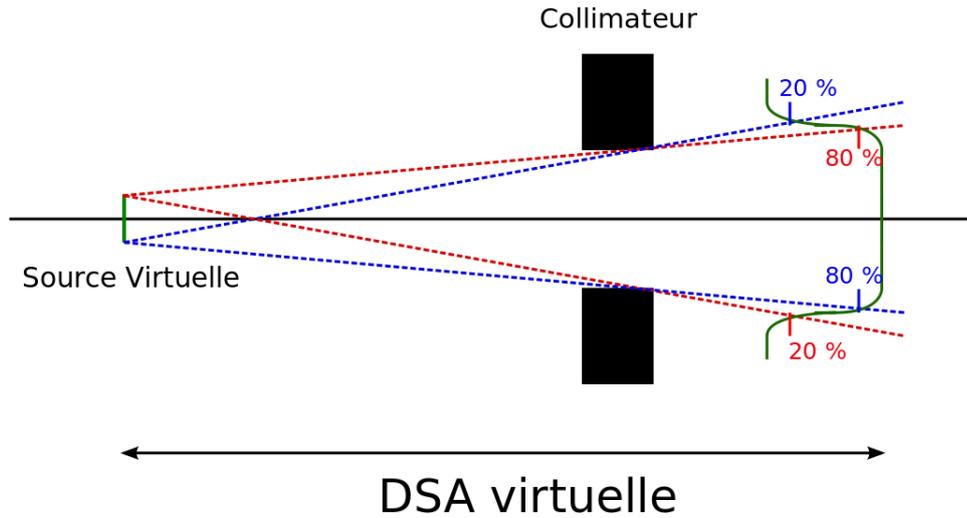


FIG. 3.6 – Projection de la taille de source virtuelle sur le profil après le collimateur, située à la distance Source Axe virtuelle de l'isocentre.

la DCP, dont les coefficients dépendent du parcours et sont ajustés aux acquisitions expérimentales.

$$P_0^{air}(DCP) = p_1^{RT} + p_2^{RT} DCP + p_3^{RT} DCP^2 \quad (3.13)$$

3.4.3.3 Pénombre initiale due à la diffusion dans le compensateur

Soient $P^{comp}(t_{comp})$ la pénombre dans l'air après un compensateur d'épaisseur t_{comp} et $P_0^{air}(t_{comp})$ la pénombre dans l'air sans compensateur à la Distance Collimateur Peau égale à $DCP = t_{comp}$. La variation de la taille de la pénombre avec et sans compensateur est calculée dans le plan à la sortie du compensateur, puis projetée dans le plan situé à la peau du patient à partir de la source effective de diffusion du compensateur, comme le montre la figure 3.7. La source effective de diffusion est située à la distance t_{comp}/t dans le compensateur à partir de l'entrée de l'accessoire côté source. Szymanowski place cette source à l'entrée du compensateur, i.e. le paramètre t est infini.

La variation de pénombre due à la diffusion à travers l'élément compensateur P_0^{comp} est exprimée dans l'équation 3.14. Elle est calculée à la peau du patient, en fonction de la DCP.

$$(P_0^{comp})^2 = \left[\left(P^{comp}(t_{comp}) \right)^2 - \left(P_0^{air}(t_{comp}) \right)^2 \right] \times \left[\frac{t_{comp} \times \left(1 - \frac{1}{t} \right) + airgap}{t_{comp} \times \left(1 - \frac{1}{t} \right)} \right]^2 \quad (3.14)$$

$P^{comp}(t_{comp})$, la pénombre dans l'air avec un compensateur d'épaisseur t_{comp} , peut être calculée grâce à l'équation universelle de diffusion dans un milieu, ici le

compensateur, qui fait appel au principe de pénombre réduite. $P_{RT}^{comp}(R)$ est la pénombre latérale distale à la profondeur $z = R$, $P_{d_{comp}}^{RT}$ étant le coefficient de proportionnalité défini dans l'équation universelle de la diffusion et déterminé expérimentalement pour le plexiglas.

$$Pen_{red}^{comp}(t_{comp}) = \frac{P_{comp}(t_{comp}) - P_0}{P_{RT}^{comp}(R) - P_0} \quad (3.15)$$

avec $P_{RT}^{comp}(R) = P_0 + P_{d_{comp}}^{RT} \times R$

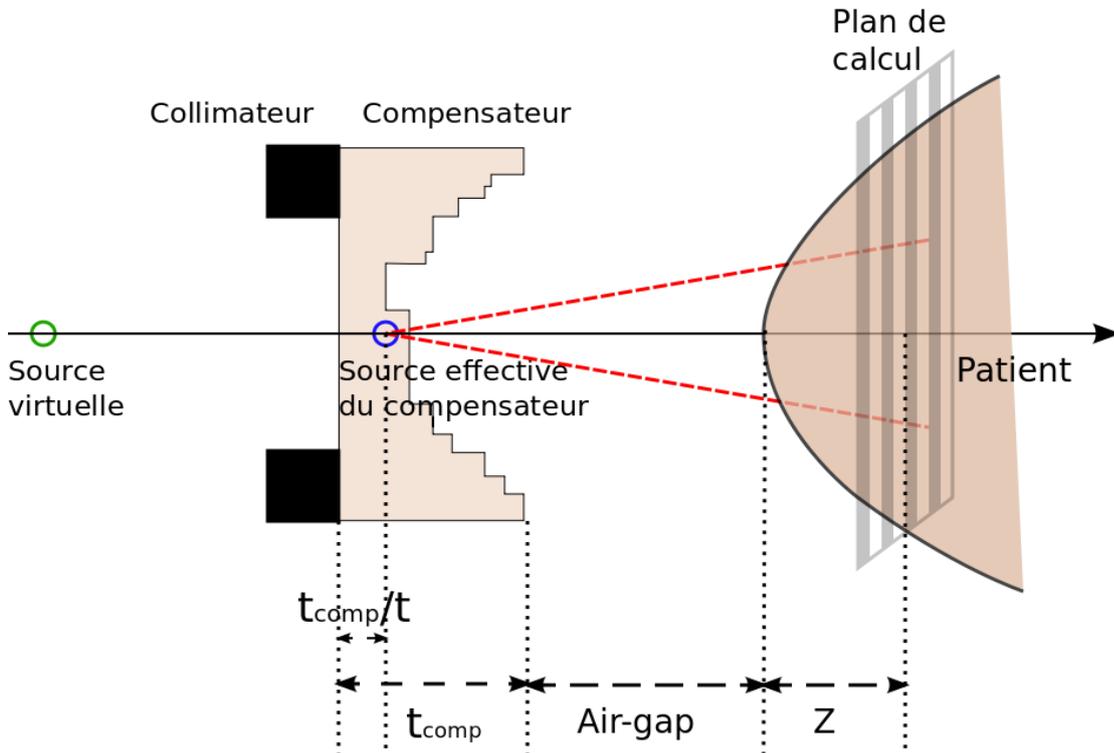


FIG. 3.7 – Projection géométrique de l'écart-type de la gaussienne après le compensateur à partir de la source effective de diffusion du compensateur, à la surface de la peau du patient en Ray-Tracing, ou au plan de calcul en Pencil-Beam (cf. Partie suivante).

L'algorithme Ray-Tracing ne prend pas en compte la diffusion. Dans la réalité, les isodoses théoriques sont plus lissées que celles obtenues avec le modèle de calcul Ray-Tracing, à cause des phénomènes de diffusion. L'algorithme de Pencil-Beam, présenté dans la partie suivante, modélise mieux ces effets de diffusion pour le calcul de la dose.

3.5 Modèle de superposition de faisceaux élémentaires dit "Pencil-Beam" implémenté à l'ICPO

Avec l'algorithme Pencil-Beam, la dose est calculée par superposition des contributions de faisceaux élémentaires (pencil beams) au point de calcul. Cet algorithme

se démarque du Ray Tracing en tenant compte de la diffusion protonique induisant l'élargissement du faisceau de protons et de l'influence des plus proches voisins du point de calcul. En particulier, le calcul de dose en Pencil-Beam est sensible à l'obliquité des surfaces traversées ainsi qu'aux hétérogénéités. Le modèle présent à l'ICPO est basé sur celui développé par [Hong et al., 1996] et a été implémenté et adapté aux spécificités de l'ICPO pendant la thèse de Szymanowski [Szymanowski, 2000].

De manière similaire au calcul de dose en Ray-Tracing, nous définissons la dose totale comme le décrit l'équation 3.16, la dose au point de référence P_{ref} étant de 1 Gy et il est situé à une Distance Source effective Peau (DSP) DSP_{ref} tandis que celle du point de calcul P est notée DSP .

$$D_{PB}(P) = \frac{1 \text{ Gy}}{D_{PB}(x_{ref}, y_{ref}, z_{ref})} \times D_{PB}(x, y, z_{eq}) \times \left[\frac{DSP_{ref} + z_{ref}}{DSP + z_{eq}} \right]^2 \quad (3.16)$$

Dans l'algorithme de Pencil-Beam implémenté à l'ICPO, la dose au point de calcul P , $D_{PB}(x, y, z_{eq})$ correspond à la superposition des contributions de mini-faisceaux élémentaires au point P . La contribution de dose en un point d'un faisceau élémentaire monoénergétique, dont l'équation est donnée dans l'équation 3.17 se présente en deux parties correspondant à :

- un terme central C_{SOBP} : distribution de dose en profondeur le long de l'axe du mini-faisceau en un point, pour un pic de Bragg modulé,
- un terme radial $f(x, y)$: distribution de dose en dehors de l'axe due aux phénomènes de diffusion multiple.

$$D_{PB}(x, y, z_{eq}, x_0, y_0) = C_{SOBP}(z_{eq}, x_0, y_0) \times f\left((x - x_0), (y - y_0)\right) \quad (3.17)$$

3.5.1 Calcul de la matrice de fluence initiale

Le calcul des mini-faisceaux est réalisé sur la grille de calcul dont le pas (de l'ordre du millimètre) est fixé par l'utilisateur, en sachant que plus le pas est petit, plus le temps de calcul est long. La forme du champ de traitement complexe est projetée sur cette grille d'intégration, placée à la surface du patient, et une valeur de fluence relative initiale ainsi qu'une distance source peau sont attribuées à chaque point de la grille. La matrice de fluence initiale Φ_{PB} est calculée grâce à la routine de calcul de fluence relative du modèle de Ray-Tracing qui emploie l'algorithme de Clarkson pour le découpage sectoriel à la surface du patient et sans compensateur. Ainsi une marge est tracée autour du champ projeté sur la grille, et les points de calcul à l'intérieur du champ sont assignés à la valeur 1 tandis que ceux à l'extérieur du champ ont une fluence relative nulle.

3.5.2 Calcul de la distribution radiale

Le terme radial de la distribution de dose de chacun des mini-faisceaux élémentaires correspond à la fonction radiale protonique après traversée d'un matériau. On adopte ici le formalisme d'Highland, lui-même basé sur la théorie de Molière⁷. La fonction f est donc une gaussienne de diffusion multiple à deux variables, exprimée dans l'équation 3.18.

⁷cf. Partie 2.1.2.1

$$f\left((x - x_0), (y - y_0)\right) = \frac{1}{2\pi\sigma_x^2(z_{eq})} \times \exp\left[-\frac{(x - x_0)^2}{2\sigma_x^2(z_{eq})}\right] \times \frac{1}{2\pi\sigma_y^2(z_{eq})} \times \exp\left[-\frac{(y - y_0)^2}{2\sigma_y^2(z_{eq})}\right] \quad (3.18)$$

En tout point (x, y) du plan transverse, la distribution de diffusion est à symétrie cylindrique. Par conséquent, la diffusion sera prise en compte en calculant une gaussienne d'écart-type $\sigma_{total} = \sigma_x = \sigma_y$, comme explicité dans l'équation 3.19.

$$f\left((x - x_0), (y - y_0)\right) = \frac{1}{2\pi\sigma_{total}^2(z_{eq})} \times \exp\left[-\frac{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2}{2\sigma_{total}^2(z_{eq})}\right] \quad (3.19)$$

Comme démontré par [Szymanowski et al., 2001], la fonction de distribution radiale est la somme des contributions de diffusion dans les divers éléments traversés par le faisceau de protons. Ces fonctions de diffusion sont elles-même exprimées dans le formalisme de Highland, à savoir sous forme de gaussienne. Ainsi, la fonction de distribution radiale totale est une gaussienne dont l'écart-type σ_{total} est la somme quadratique des écarts-types des fonctions gaussiennes de diffusion à travers trois éléments :

- la **ligne de faisceau**, dont l'écart-type associé est égal à σ_{ligne}
- le **compensateur**, dont l'écart-type associé est égal à σ_{comp}
- le **patient**, dont l'écart-type associé est égal à $\sigma_{patient}$

Par conséquent, l'écart-type de la fonction de distribution radiale totale est égal à :

$$\sigma_{total} = \sqrt{\sigma_{ligne}^2 + \sigma_{comp}^2 + \sigma_{patient}^2} \quad (3.20)$$

3.5.2.1 Diffusion dans la ligne de faisceau

L'écart-type de la gaussienne de diffusion dans la ligne de faisceau est directement liée à la pénombre des profils de dose dans l'air, dont l'élargissement est due aux interactions des protons avec les éléments du banc de mise en forme du faisceau. Par conséquent, σ_{ligne} est proportionnel à la pénombre dans l'air, définie pour le modèle de calcul du Ray-Tracing $P_0^{air}(DCP)$: $\sigma_{ligne}(DCP) = 0,594 \times P_0(z)$. C'est aussi un polynôme du second degré en fonction de la Distance Collimateur Peau (DCP ou air-gap) puisqu'elle est calculée à la peau du patient et son expression est donnée par l'équation 3.21.

$$\sigma_{ligne} = p_1^{PB} + p_2^{PB} DCP + p_3^{PB} DCP^2 \quad (3.21)$$

Comme en Ray-Tracing, les coefficients de ce polynôme (p_1^{PB} , p_2^{PB} , p_3^{PB}) dépendent du parcours R et sont déterminés par ajustement des mesures à la formule de σ_{ligne} .

3.5.2.2 Diffusion dans le compensateur

La diffusion due au compensateur est calculée grâce à l'équation universelle de la diffusion dans un matériau. Le facteur correctif est issu d'une projection géométrique de

la pénombre due au compensateur au point de calcul situé dans le patient (contrairement à la pénombre due au compensateur dans le modèle de Ray-Tracing qui est calculée à la peau du patient). Cette fois donc, l'écart-type de la gaussienne de diffusion, calculée à la sortie du compensateur $\sigma_{comp}(t_{comp})$, est projeté sur le plan de calcul à partir de la source effective de diffusion du compensateur, comme montré Figure 3.7. Cette source effective de diffusion est située dans le compensateur à une position relative t_{comp}/t et l'hypothèse de Szymanowski la déclare à l'entrée du compensateur ($t = \infty$).

L'écart-type de la fonction de diffusion au point P dans le patient due au compensateur est donné par l'équation 3.22. l'écart-type de la gaussienne de diffusion, calculée à la sortie du compensateur, est proportionnel à la pénombre à la sortie du compensateur $\sigma_{comp}(t_{comp}) = 0,594 \times P^{comp}(t_{comp})$. L'expression de $P^{comp}(t_{comp})$ est donnée par l'équation 3.15.

$$\sigma_{comp}(z) = \sigma_{comp}(t_{comp}) \times \left[\frac{t_{comp} \times (1 - \frac{1}{t}) + airgap + z}{t_{comp} \times (1 - \frac{1}{t})} \right] \quad (3.22)$$

3.5.2.3 Diffusion dans le patient

La diffusion dans le patient est aussi calculée grâce à l'équation universelle de diffusion dans un milieu, ici assimilé à l'eau. La modulation du pic de Bragg modifie un peu la diffusion dans le patient comparée à la diffusion créée par un pic de Bragg pur, mais cette variation est négligeable d'après Szymanowski, et c'est la formule sans modulation qui est implémentée dans le code. L'équation 3.23 donne l'expression de $\sigma_{patient}$ en fonction de la profondeur réduite z_{eq}/R et l'écart-type de la fonction mesuré à la profondeur distale $\sigma(R) = p_d^{PB} \times R$, R étant le parcours et p_d^{PB} étant le coefficient de proportionnalité à confirmer expérimentalement mais qui est proche de 0,0023 dans l'eau d'après [Gottschalk et al., 1993].

$$\frac{\sigma_{patient}(z_{eq})}{\sigma(R)} = 0 + 0,18 \times \frac{z_{eq}}{R} + 0,82 \times \left(\frac{z_{eq}}{R} \right)^2 \quad (3.23)$$

Les trois contributions ainsi calculées permettent d'obtenir la distribution radiale totale de la dose.

3.5.3 Dose sur l'axe : Rendements en profondeur

Le calcul de la dose sur l'axe est directement lié à l'interpolation des rendements en profondeur, mesurés et translatés au parcours désiré, à la profondeur du point de calcul P. Tout comme pour le modèle de Ray-Tracing, les pics de Bragg modulés sont acquis expérimentalement à une Distance Source Peau fixe, ce qui permet d'intégrer la variation de l'inverse carré de la distance dans les courbes mesurées.

3.5.4 Sommation des faisceaux élémentaires et implémentation du modèle Pencil-Beam

La dose totale est calculée sur une grille de calcul, dont le pas est réglable par l'utilisateur selon un compromis entre la vitesse et la précision de calcul requises, sur

laquelle les points de calcul P sont placés. La matrice de fluence initiale, Φ_{PB} , qui représente la fonction de transmission du collimateur, est calculée sur cette même grille. La dose totale absorbée au point $P(x, y, z_{eq})$ est ainsi donnée par la relation suivante 3.24 qui intègre toutes les contributions des faisceaux élémentaires au point P.

$$D(x, y, z) = \int_{x_0} \int_{y_0} D_{PB}(x, y, z_{eq}, x_0, y_0) \cdot \Phi_{PB}(x_0, y_0) \cdot dx_0 dy_0 \quad (3.24)$$

$$\text{avec } D_{PB}(x, y, z_{eq}, x_0, y_0) = \frac{C_{SOBP}(z_{eq}, x_0, y_0)}{2\pi\sigma_{total}^2(z_{eq})} \times \exp\left[-\frac{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2}{2\sigma_{total}^2(z_{eq})}\right]$$

Cette double intégrale est bien entendu discrétisée lors de l'implémentation du modèle de calcul dans le logiciel. Les étapes de l'implémentation du calcul de dose en Pencil-Beam sont explicitées dans le digramme représenté Figure 3.8.

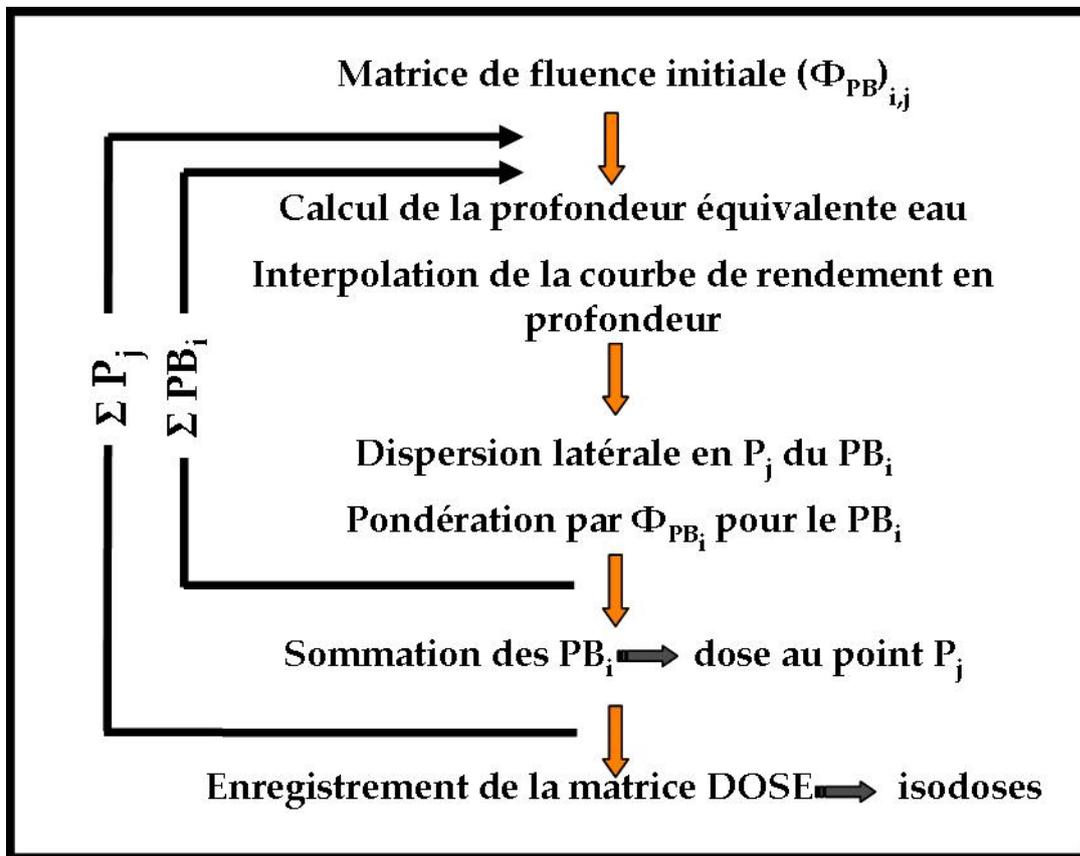


FIG. 3.8 – Diagramme décrivant les étapes d'implémentation du modèle de calcul Pencil-Beam.

Le temps de calcul a fortement été amélioré grâce à l'implémentation d'un échantillonnage pseudo-polaire qui prend en compte la zone d'intégration utile pour chaque point de calcul. En effet, il est inutile de considérer toute la grille de calcul lors de la superposition des contributions des mini-faisceaux au point de calcul P, étant donné que la valeur de la fonction de distribution radiale gaussienne devient négligeable à partir d'une certaine distance de l'axe central (x_0, y_0) .

Par conséquent, un échantillonnage pseudo-polaire est utilisé afin de réduire le temps

3.6. Optimisation et calcul de dose pour le balayage de faisceaux élémentaires de protons

de calcul comme le montre la Figure 3.9. Tout d'abord une zone d'intégration des pencil-beams circulaires de rayon r_{integ} est définie. Ensuite, un échantillonnage cartésien est opéré sur une grille de pas Δx . A partir d'un certain rayon T, déterminé par le coefficient de rendement $\eta = T/r_{integ}$, on extrapole les valeurs de l'échantillonnage en calculant une contribution par secteur angulaire de 45° . La valeur du rendement est importante, car elle fixe le nombre de pencil-beams ignorés dont la contribution aurait pu être importante. Si tel était le cas, la différence entre les mesures et le calcul s'accroîtrait. Les valeurs des paramètres de l'échantillonnage pseudo-polaire (r_{integ} , Δx , η) sont définies grâce à des mesures de distribution de dose réalisées avec un compensateur à rainures [Szymanowski, 2000].

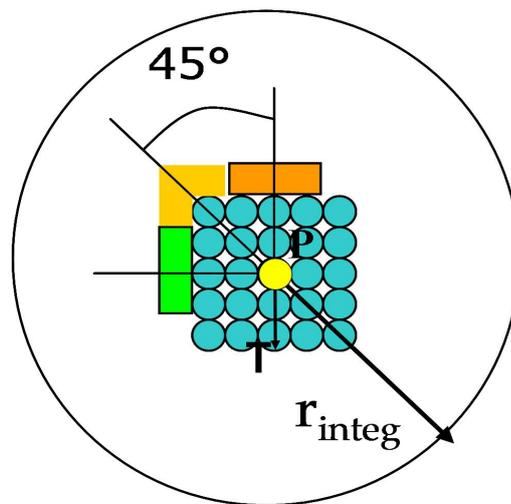


FIG. 3.9 – Grille pseudo-polaire pour le calcul de dose en Pencil-Beam au point de calcul P.

Dans les parties précédentes, nous avons abordé les différents modèles de calcul de dose existants, et plus particulièrement les modèles analytiques implémentés dans le logiciel de planification de traitement de l'ICPO, détaillés au cours des thèses précédentes. Dans la partie suivante, nous nous penchons sur la procédure d'optimisation et de calcul de dose pour les faisceaux élémentaires balayés (Pencil Beam Scanning ou Spot Scanning).

3.6 Optimisation et calcul de dose pour le balayage de faisceaux élémentaires de protons

Cette partie de chapitre est l'occasion de présenter les étapes et les différentes stratégies d'optimisation et de calcul de dose pour les faisceaux balayés. En effet, l'adaptation du modèle de calcul de dose existant dans Isogray pour les nouvelles modalités de délivrance de faisceau proposées par le système IBA, doit être envisagée pour le Pencil Beam Scanning (PBS) même si c'est à plus long terme, l'équipement technologique n'étant pas en place à l'ICPO actuellement.

Les pionniers du "spot-scanning" en routine clinique sont les physiciens du PSI. Par conséquent, les développements pour le calcul de la dose correspondant sont les bases de

tous les algorithmes construits depuis. Nous partirons donc de ces articles, la plupart écrits par Lomax, pour construire notre état de l'art.

Le calcul de dose pour les faisceaux balayés, en Spot Scanning ou en Pencil Beam Scanning, est réalisé en plusieurs étapes [Lomax, 1999] :

– **Conditions initiales de l'optimisation :**

1. *Définition de la position des spots* : Une fois le volume cible contouré, l'énergie maximale des protons, dont le parcours sera égal à la profondeur radiologique maximale de la tumeur, est sélectionnée. A partir de cette énergie maximale, les spots sont placés sur une grille en 3D. Le pas de la grille est établi soit de manière systématique [Lomax, 1999], i.e. le pas est fixé à une valeur de 5 mm dans la dimension radiale et en profondeur au PSI et 2-3 mm dans le logiciel KonRad de Siemens utilisé au DKFZ, soit grâce à une optimisation [Trofimov and Bortfeld, 2003] et [Kang et al., 2008] qui fixe la valeur du pas en fonction de la taille des spots.

La géométrie de positionnement des mini-faisceaux peut se faire de quatre façons différentes, comme le montre la Figure 3.10.

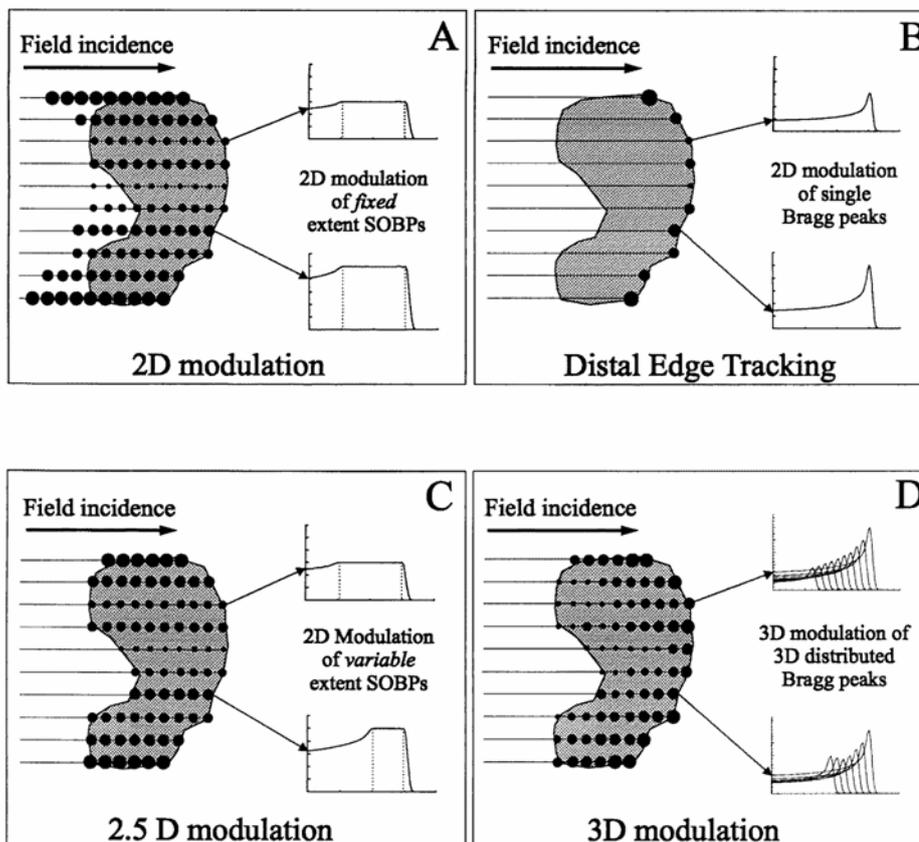


FIG. 3.10 – Techniques de modulation d'intensité pour les protons [Lomax, 1999].

- 2D : des faisceaux formant un pic de Bragg modulé de largeur modulation fixe sont délivrés, formant ainsi des matrices 2D pondérables selon les

3.6. Optimisation et calcul de dose pour le balayage de faisceaux élémentaires de protons

dimensions transverses. Les poids peuvent donc être optimisés selon deux dimensions.

- *2.5D* : des faisceaux formant un pic de Bragg modulé, dont la largeur de modulation s'adapte à l'épaisseur du volume cible, sont délivrés et peuvent être pondérés selon les dimensions transverses. Les poids sont donc toujours optimisés selon les deux dimensions transverses, mais la valeur de la modulation (en profondeur selon la troisième dimension) peut varier même si ce n'est toujours pas librement, mais en lien avec l'épaisseur radiologique du volume.
- *3D* : Cette technique délivre des faisceaux élémentaires avec des poids optimisés dans les trois directions, transverses et en profondeur, et exploite les propriétés des protons et la localisation possible sur une grille en 3D des spots.
- *Distal Edge Tracking (DET)* [Deasy et al., 1997] : Cette technique consiste à placer les faisceaux élémentaires de protons mono-énergétiques (un pic de Bragg natif) uniquement sur le bord distal de la tumeur. Les poids de ces spots sont ajustables selon les directions transverses, mais on ne parle plus de modulation en profondeur.

2. *Sélection des spots* : seuls les spots à l'intérieur du volume cible élargi par une marge définie par le système utilisé sont envisagés pour les étapes suivantes. A titre d'exemple, au PSI la marge autour du volume cible est de 3-4 mm [Lomax et al., 2004]. La définition de cette marge, et donc celle du PTV, est l'objet de beaucoup de questionnements [Cabal, 2011] système-dépendants (taille des faisceaux élémentaires par exemple), mais aussi liés aux incertitudes du parcours, causées par les mêmes effets en n'importe quelle modalité de traitement, à savoir [Albertini, 2010] :

- les limites de l'image tomo-densitométriques de référence (durcissement du faisceau, bruit,...),
- l'incertitude sur la valeur de l'énergie qui dépend de l'efficacité biologique relative (EBR),
- la calibration des pouvoirs d'arrêt en fonction des nombres Hounsfield du scanner de référence,
- les artefacts de l'image CT, dus par exemple à la présence d'implants métalliques (plombs dentaires, barres métalliques dans la nuque,...),
- les changements dans l'anatomie du patient (par exemple, le patient maigrit ou grossit pendant son traitement),
- les hétérogénéités traversées par le faisceau (par exemple, interfaces os/tissus ou air/tissus,...),
- les fluctuations de l'énergie initiale des protons,
- les incertitudes de positionnement du patient.

Des solutions sont présentées par Unkelbach pour réduire la sensibilité des algorithmes d'optimisation utilisés pour les faisceaux de protons balayés [Unkelbach et al., 2007], [Unkelbach et al., 2009].

3. *Pondération des pics de Bragg* : Il peut y avoir différentes façons de pré-pondérer les spots considérés. On peut mettre le même poids égal à 1 à tous et laisser l'optimisation créer une dose homogène à partir de cette

condition, ou bien on peut se rapprocher de ce qu'on connaît avoir une dose homogène en profondeur, afin de "diriger" l'optimisation : un pic de Bragg modulé. Dans le cas du PSI, c'est cette dernière option qui est choisie, vu que la dose à l'entrée obtenue par cette méthode est plus faible que celle de la distribution de dose obtenue à partir des pré-pondérations toutes égales à 1 [Albertini et al., 2010], comme le montre la Figure 3.11.

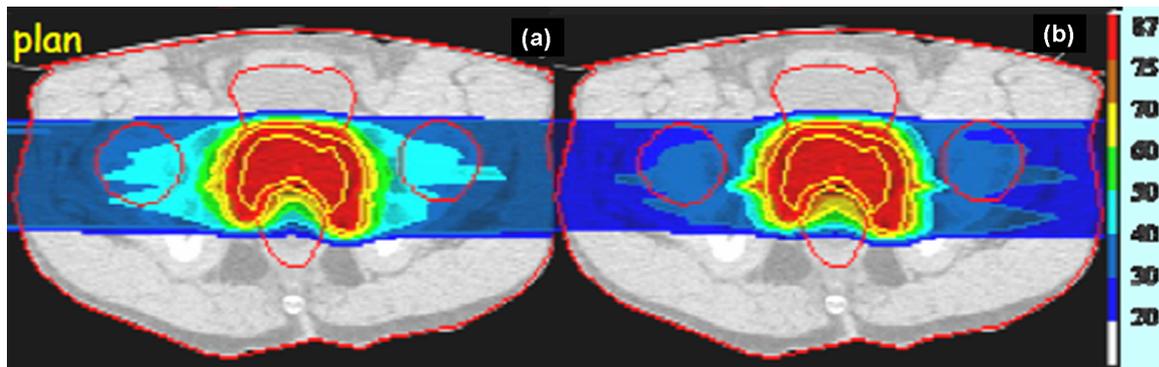


FIG. 3.11 – Plan de traitement pour une prostate avec deux faisceaux opposés dont les poids initiaux de l'optimisation sont égaux à 1 (a) ou égaux à ceux d'un pic de Bragg modulé plat (b). [Albertini et al., 2010]. <http://ptcog.web.psi.ch/PTCOG49/presentationsEW/18-2-2-TPS-scanning.pdf>.

- **Optimisation** : Les spots peuvent avoir une valeur discrète décorrélée de celles de leurs voisins, aussi la fluence n'a pas besoin d'être continue entre les points de la grille, elle peut être nulle. Il existe deux types d'irradiation dont les optimisations vont être réalisées avec des conditions finales différentes. L'irradiation uniforme de chaque champ de traitement, appelée "Single Field Uniform Dose" (SFUD), consiste à réaliser l'optimisation des intensités des mini-faisceaux afin d'obtenir une dose uniforme par champ. En regard de la SFUD, nous avons aussi la modulation d'intensité en protonthérapie, appelée "Intensity Modulated Proton Therapy" (IMPT) par Lomax. Dans ce cas, les intensités des mini-faisceaux de chaque champ sont optimisées dans le but d'obtenir une dose totale uniforme, une fois toutes les contributions des champs de traitement sommées. L'optimisation sera différente dans les deux cas car les conditions finales attendues ne sont pas les mêmes.

La fonction objectif à minimiser est en général égale à la différence quadratique de la dose à atteindre et de la dose calculée. A chaque itération, la dose doit être calculée par un algorithme de calcul de dose. Le PSI utilise un modèle de calcul de Ray-Tracing amélioré puisqu'il prend en compte la diffusion et la position des hétérogénéités en compte, et qu'il est en outre très rapide. D'autres préfèrent utiliser des algorithmes de type Pencil-Beam ou même basés sur Monte-Carlo afin de réduire les incertitudes de calcul de dose [Soukup et al., 2005], [Morávek et al., 2009]. La fonction objectif peut aussi rendre compte de contraintes sur plusieurs critères comme par exemple la dose aux organes à risque ou des contraintes de robustesse du plan.

3.6. Optimisation et calcul de dose pour le balayage de faisceaux élémentaires de protons

L'algorithme d'optimisation choisi par [Lomax, 1999] est basé sur l'algorithme des moindres carrés ou de quasi-Newton (méthode du gradient) premièrement utilisé au PSI pour le traitement de tumeurs avec des pions [Pedroni, 1981], puis avec des protons [Scheib, 1993], mais aussi par [Bortfeld et al., 1990] pour l'IMRT en radiothérapie utilisant les photons. D'autres algorithmes issus de la planification inverse en Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI ou IMRT), sont adaptés au problème d'optimisation des faisceaux de protons balayés [Oelfke and Bortfeld, 2000], [Nill et al., 2004]. Les algorithmes d'optimisation multi-critères (Multi-Criteria Optimization : MCO) permettent d'optimiser la dose en fonction de plusieurs contraintes imposées en même temps : le contrôle local tumoral, la probabilité de complication au niveau des tissus sains et la probabilité de non-complication au niveau du volume tumoral [Romeijn et al., 2004], [Chen et al., 2010]. Cet algorithme est utilisé par l'équipe du MGH, Boston. Il existe aussi d'autres algorithmes beaucoup plus complexes que la descente de gradient de Newton, comme par exemple les algorithmes génétiques [Nazareth et al., 2009] applicables à la protonthérapie ou l'algorithme de similarité développé par [Llacer, 1997], appelé "Dynamically Penalized Likelihood" (DPL) qu'il met en regard avec d'autres algorithmes d'optimisation dans [Llacer et al., 2001] et qui est utilisé par la compagnie BrainLab.

- **Calcul de dose final** : Une fois la phase d'optimisation réalisée, on obtient une carte pour chaque champ d'irradiation, contenant les coordonnées et l'intensité de chaque spot. Ce fichier est transmis au système d'irradiation afin de procéder au traitement du patient. Le fichier généré pendant l'optimisation contient déjà des données dosimétriques, la dose étant calculée à chaque itération du processus. On peut néanmoins choisir un modèle de calcul de dose rapide qui sert au moteur d'optimisation, et opter pour un modèle de calcul plus précis par exemple mais moins rapide pour le calcul de dose final une fois la fluence de chaque spot obtenue. A titre d'exemple, les codes Monte Carlo qui sont plus précis que les algorithmes de Pencil Beam sont encore 25 à 50 fois plus lents [Soukup and Alber, 2007].
- **Robustesse des algorithmes** : Des outils utiles en routine clinique devraient être utilisés afin de déterminer le choix de plan de traitement le plus robuste et donc le moins sensible aux incertitudes, notamment de parcours. Des indices ont été suggérés, à savoir un indice déterminant l'homogénéité d'une porte d'entrée d'un faisceau, appelé "Port Homogeneity Index" (PHI) par [Ammazzalorso et al., 2009] qui peut ainsi choisir les angulations de faisceau optimales. De manière similaire, [Pflugfelder et al., 2007] introduit un indice d'homogénéité (HI) qui examine le caractère hétérogène d'une zone dans le patient, laquelle pourrait être traversée par un faisceau de protons. Par exemple, pour une tumeur au cerveau, les faisceaux traversant les cavités des sinus seraient soigneusement évités, au vu des incertitudes liées aux interfaces tissus mous / air ou encore os / air de densités très éloignées. De nombreux travaux en cours concernent l'optimisation des angulations de faisceaux en respectant ces critères ainsi qu'en épargnant au mieux les structures saines [Cabal et al., 2009], [Bangert and Oelfke, 2009].

Les avantages des algorithmes 2,5D et 3D sont leur grande flexibilité et la possibilité

d'obtenir des irradiations de volume cible homogènes avec très peu de champ d'irradiation et ainsi réduire la dose intégrale aux tissus sains, même si c'est un peu moins que la technique du DET, qui, elle, ne permet pas une aussi bonne couverture du volume cible que l'algorithme 3D. L'inconvénient des algorithmes de calcul en IMPT c'est qu'il y a beaucoup d'incertitudes de parcours et de positionnement auxquelles sont sensibles les techniques d'optimisation en IMPT. [Lomax, 2008a] brosse un portrait exhaustif des effets des incertitudes, apparaissant au cours d'un traitement clinique, sur la qualité du calcul et de l'optimisation de la dose en IMPT. De plus, la technique de balayage reste très sensible aux mouvements des tumeurs comme le précise [Lomax, 2008b]. Par conséquent, il ne faut pas abandonner les techniques d'irradiation simples, plus robustes comme la technique de SFUD moins sensible que l'IMPT aux incertitudes de traitement dans la plupart des cas cliniques [Albertini et al., 2010].

3.7 Principales limites des algorithmes analytiques de calcul de dose

Dans cette partie, nous nous concentrons sur les limitations des modèles de calcul Ray-Tracing et Pencil-Beam. A travers la bibliographie et l'étude des modèles implémentés à l'ICPO, certaines limites apparaissent communes à tous les algorithmes à notre connaissance, comme la mauvaise prise en compte de la contamination due aux protons diffusés par le collimateur personnalisé, ou la prise en compte approximative des hétérogénéités. D'autres limites sont plus spécifiques aux algorithmes de l'ICPO, comme la reconstruction des courbes de rendement en profondeur modulées.

3.7.1 Prise en compte des hétérogénéités

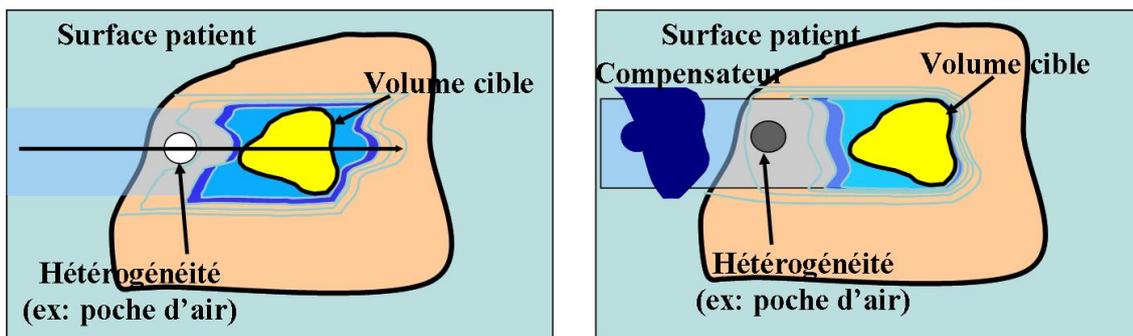


FIG. 3.12 – *A gauche* : Distribution de dose obtenue sans compensateur pour le volume cible en jaune, situé après une hétérogénéité. *A droite* : Même distribution de dose obtenue cette fois avec un compensateur. On remarque que les isodoses calculées sont plus lisses et mieux conformées à la tumeur que sans compensateur.

Les hétérogénéités dans le patient peuvent se présenter sous diverses formes : cavités aériennes créant des interfaces air / tissus mous, la succession d'os et de tissus mous sur la trajectoire d'un même faisceau de protons... En général, ces hétérogénéités sont visibles sur l'imagerie de référence, et sont en théorie équilibrées par le compensateur qui permet de conformer les isodoses à la tumeur en profondeur, comme le montre la

Figure 3.12, mais elles peuvent être trop fines pour être détectables et prises en compte par le calcul du compensateur ou de dose [Oozer et al., 1997].

En pratique, lorsque l'hétérogénéité est à la surface du patient, suffisamment éloignée du pic de Bragg, il y a une bonne conformité entre les résultats obtenus avec le Pencil Beam et ceux avec Monte-Carlo [Schaffner et al., 1999]. En revanche, lorsque l'hétérogénéité est proche du pic de Bragg, l'algorithme Pencil-beam donne le même résultat que précédemment, alors que Monte-Carlo souligne une différence selon la position en profondeur de l'hétérogénéité. On note que dans des cas comme celui-ci, l'algorithme de Ray-Tracing peut donner de meilleurs résultats que l'algorithme Pencil-Beam qui lui, lisse trop les isodoses par rapport au Ray-Tracing [Stankovskiy et al., 2009].

Les principaux inconvénients du Pencil Beam sont les hypothèses selon lesquelles :

- Toutes les particules d'un mini-faisceau élémentaire subissent les mêmes interactions, alors qu'elles peuvent aller plus loin en parcours après l'interface de densité : « overreaching »
- Seuls des lancers de rayon rectilignes sont envisagés alors que les particules peuvent être diffusées dans toutes les directions par le phénomène de Diffusion Multiple Coulombienne.

Le PSI propose un algorithme de Ray-Tracing amélioré qui prend en compte l'effet d'ombre, « shadowing effect », de l'hétérogénéité et la façon dont cet effet se propage dans le patient avec la diffusion multiple Coulombienne, i.e. pente plus ou moins abrupte de l'ombre, contrairement aux modèles de calcul de type Pencil-Beam utilisés conventionnellement.

Une des principales améliorations proposées par [Szymanowski and Oelfke, 2002] pour le calcul de dose en Pencil-Beam, serait de prendre en compte la position en profondeur des hétérogénéités. La variation de la déviation latérale après une hétérogénéité serait mineure pour les faisceaux diffusés, mais relativement non négligeable lors de l'utilisation de faisceaux balayés. La Figure 3.13 montre la différence entre un calcul Monte Carlo, et deux types de Pencil Beam, l'un incluant « 1D scaling » utilisé conventionnellement en calculant la dose en fonction de la profondeur équivalente eau (z_{eq}), l'autre incluant « 2D scaling » qui calcule la dose en fonction de la profondeur et de la dimension latérale équivalentes eau.

De leur côté, [Schaffner et al., 1999] et [Soukup et al., 2005] décomposent le spot physique en faisceaux virtuels plus fins afin de réduire naturellement l'effet d'«overreaching». [Kanematsu et al., 2008] soumettent une méthode similaire basée sur une méthode de correction des hétérogénéités développée pour les électrons. Ils proposent de découper les faisceaux élémentaires définis dans les algorithmes de Pencil Beam existants et de travailler avec les minis gaussiennes ainsi obtenues lorsque la taille des faisceaux élémentaires dépasse celle de l'hétérogénéité latérale à prendre en compte dans le calcul de dose.

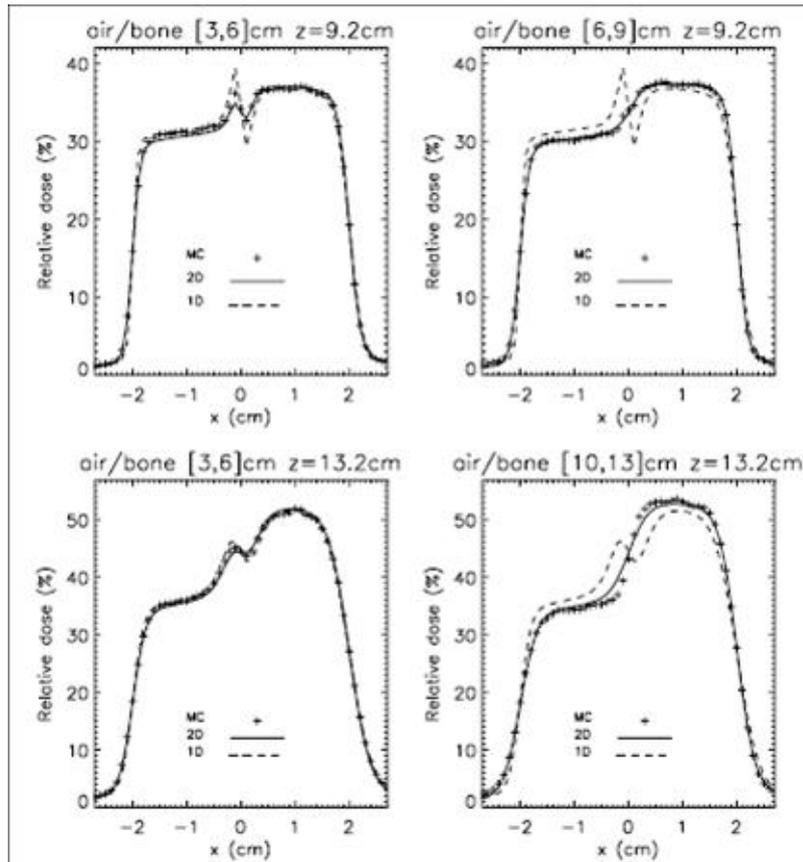


FIG. 3.13 – Influence d’une hétérogénéité créée à une interface air / os de diverses épaisseurs 3 et 6 cm ou 6 et 9 cm ou enfin 10 et 13 cm à différentes profondeurs de mesure dans l’eau après l’interface air / os à $z = 9,2$ cm et $13,2$ cm, pour un faisceau de protons de 160 MeV. [Szymanowski and Oelfke, 2002].

3.7.2 Courbes de rendements en profondeur

Dans les modèles de calcul utilisés à l’ICPO présentés ci-dessus, les courbes de rendement en profondeur modulées sont mesurées pour chaque modulateur. En effet, dans les salles Y1 et Y2 à ligne fixe, les modulateurs sont usinés pour une valeur de modulation fixe. Par conséquent, lorsque le logiciel de planification de traitement calcule une modulation, l’algorithme choisit le modulateur et la courbe de rendement en profondeur correspondante, dont la valeur de modulation s’approche le plus de la valeur calculée, par valeur supérieure : $Mod_{techno} \geq Mod_{calculé}$ afin de privilégier la couverture du volume tumoral, même au détriment des tissus sains environnants.

Avec le système proposé par IBA dans la salle du bras isocentrique, il est technologiquement possible d’accéder à une valeur de modulation continue, comme décrit dans la Partie 2.4.1.2. Il faut donc qu’il en soit de même dans le calcul de dose, notamment lors de l’interpolation des courbes de rendement en profondeur. Une solution est proposée dans le chapitre suivant, concernant les évolutions méthodologiques des modèles de calcul afin de s’adapter au système du bras isocentrique.

3.7.3 Contamination de la distribution de dose par l'effet du collimateur

Les collimateurs personnalisés patient sont des accessoires cruciaux en protonthérapie, que ce soit pour la technique de double diffusion (DS) ou pour celle du balayage uniforme, puisqu'ils permettent de conformer latéralement la dose à la tumeur afin d'épargner au mieux les tissus sains autour du volume cible, en particulier en gardant la pénombre latérale du faisceau la plus faible possible.

Depuis quelques années, l'effet du collimateur est investigué afin d'expliquer des phénomènes de contamination qui conduisent à un sur-dosage au sein du volume cible, mais aussi aux tissus sains. Van Luijk montre à travers des simulations Monte-Carlo, mettant en jeu des ouvertures de 20 mm de diamètre utilisées pour la radiobiologie, que la contamination du collimateur peut atteindre jusqu'à 20 % de la dose totale juste après le collimateur, même si elle décroît très vite et qu'après 15 cm de profondeur d'air, elle disparaît complètement en considérant un faisceau de protons de 160 MeV [van Luijk et al., 2001]. Il sépare les contributions des faces interne et externe du collimateur et conclut que c'est l'interaction des protons avec cette dernière qui est responsable de la majeure partie de la contamination dans le champ de traitement, confirmant ainsi l'hypothèse de [Gottschalk, 2010].

Titt quant à lui, utilise aussi Monte-Carlo afin d'étudier l'impact dosimétrique de cette contamination pour différentes configurations de parcours, modulation, taille de champ, air-gap et épaisseur de collimateur [Titt et al., 2008]. Il en déduit que l'effet du collimateur crée une perturbation du calcul du facteur D/UM, car la contamination perturbe la dose au point de calibration jusqu'à 3,2 %. Comme décrit précédemment dans la Partie 3.1.4.3, [Koch and Newhauser, 2010], [Daartz et al., 2009] et [Zheng et al., 2011] remarquent aussi cet effet dans leur procédure de calcul de facteur de conversion entre la dose absolue absorbée et le nombre d'Unités Moniteur. A l'ICPO, nous observons l'impact de cette contamination sur les courbes de Facteur d'Ouverture de Collimateur, qui montrent une sous-estimation du modèle par rapport à la mesure⁸.

De plus, les protons diffusés par le collimateur semblent être de faible énergie. Étant donné que les protons de faible énergie présentent une Efficacité Biologique Relative supérieure à 1,1, ils doivent être pris en compte d'un point de vue radiobiologique aussi, même si pour l'instant à l'ICPO une valeur constante d'EBR de 1,1 est utilisée quelle que soit l'énergie des protons.

A ce jour, les seuls modèles tenant compte de la contamination du collimateur de façon satisfaisante sont des modèles Monte-Carlo [Kimstrand, 2008], [Koch, 2006]. Quelques équipes ont cependant étudié la modélisation analytique de ce phénomène et ont amélioré le modèle de calcul Pencil-Beam en tenant compte de l'influence de l'épaisseur du collimateur de façon purement géométrique [Slopsema and Kooy, 2006], [Kanematsu et al., 2006]. En effet, dans les modèles de calcul classiques, le collimateur est considéré comme un accessoire infiniment fin qui collimate la dose latéralement. En réalité, il est épais de quelques centimètres et cette épaisseur influence seulement la contamination due aux protons diffusés par la face interne du collimateur

⁸cf. Courbes dans la Partie 3.1.4.3

[van Luijk et al., 2001]. Par conséquent, les améliorations analytiques proposées par Slopsema et Kanematsu ne prennent en compte que la partie mineure de la contamination causée par la face interne du collimateur.

Par conséquent, au vu des conséquences de la contamination due aux protons diffusés par la face externe du collimateur sur la distribution de dose et la calibration des Unités Moniteur, il nous paraît nécessaire de développer un modèle analytique, qui prend en compte ce sur-dosage. Un papier très récent fait état d'une méthode similaire à celle que Kanematsu utilise pour prendre en compte les hétérogénéités pour modéliser l'effet des accessoires personnalisés patient, en particulier les collimateurs [Kanematsu, 2011]. Nous proposons dans le dernier chapitre de ce travail un modèle rapide et simple à mettre en oeuvre et flexible quant à l'application sur d'autres lignes de faisceau en protonthérapie.

3.8 Conclusion et Objectifs

Dans ce chapitre, j'ai fait un état de l'art des algorithmes de calcul de dose existants dans le monde, ainsi qu'une présentation détaillée de ceux employés à l'ICPO. A notre connaissance, en routine clinique, les modèles de Ray-Tracing et Pencil-Beam sont exclusivement utilisés, en raison de leur précision et de leur temps de calcul adaptés.

Néanmoins, ces algorithmes analytiques présentent plusieurs limitations intrinsèques aux modèles de calcul, notamment la prise en compte des hétérogénéités et l'effet de la contamination due aux protons interagissant avec le collimateur. L'influence du collimateur perturbe fortement les rendements en profondeur ainsi que la distribution latérale de la dose et nécessite donc d'être prise en compte en priorité, de façon purement analytique. Ainsi, une proposition de modélisation de la contamination due au collimateur est décrite dans le chapitre 5.

Nous avons mis en avant dans le chapitre précédent, de nouveaux défis méthodologiques pour la délivrance du faisceau sur le bras isocentrique à prendre en compte dans le calcul de dose. En effet, le modèle devra désormais inclure un modèle analytique de reconstruction des pics de Bragg modulés, ainsi que gérer la large gamme d'énergie mise en oeuvre pour balayer la fourchette de parcours cliniques offerts par le nouveau système. Ces développements sont l'objet du chapitre 4 suivant.

4

Développement du modèle de calcul de dose d'Isogray adapté au bras isocentrique

Sommaire

4.1	Application des modèles de calcul utilisés sur les lignes de faisceau du CPO au bras isocentrique IBA	74
4.1.1	Modèles de Distance Source Axe (DSA)	74
4.1.2	Modèle de pénombre latérale	78
4.1.3	Conclusions	83
4.2	Nouveaux modèles développés pour le bras isocentrique IBA	83
4.2.1	Modèle de pénombre prenant en compte l'effet de diffusion dans le compensateur	83
4.2.2	Reconstruction des pics de Bragg modulés	87
4.2.3	Conclusions	99
4.3	Validation des modèles analytiques implémentés dans Isogray	99
4.3.1	Validation en milieu homogène	99
4.3.2	Milieus hétérogènes	104
4.3.3	Limites des modèles implémentés en Double Diffusion	109
4.4	Calcul de dose pour les faisceaux balayés	109
4.4.1	Balayage Uniforme (US)	110
4.4.2	Balayage de mini-faisceaux (PBS)	111
4.5	Conclusion	118

Ce chapitre présente les adaptations subies par les modèles de calcul déjà implémentés dans Isogray pour répondre aux spécifications techniques du nouveau système de délivrance de faisceau installé sur le bras isocentrique. En parallèle, de nouveaux algorithmes prennent en compte les différences entre les lignes fixes et le bras isocentrique, notamment au niveau des courbes de rendement en profondeur, afin d'améliorer le calcul de dose en particulier la modélisation de l'effet du compensateur sur la distribution radiale de la dose.

J'ai développé les nouveaux modèles, participé aux mesures de validation sur le bras isocentrique, et pris part à la validation du logiciel de traitement avec l'équipe de physique médicale. Dans le contexte de cette partie de la thèse fortement influencé par la mise en service du bras isocentrique, j'ai aussi fait partie de l'équipe de mise en fonctionnement du bras isocentrique composée de médecins et de techniciens de l'ICPO.

Les deux dernières parties de ce chapitre présentent aussi les développements déjà réalisés en vue de l'utilisation prochaine des deux autres modalités de traitement dans le bras isocentrique, à savoir le balayage uniforme (Uniform Scanning) et le balayage de faisceaux élémentaires (Pencil Beam Scanning). Je suis partie de l'existant dans les centres pionniers afin d'étudier la faisabilité des techniques proposées à l'ICPO.

4.1 Application des modèles de calcul utilisés sur les lignes de faisceau du CPO au bras isocentrique IBA

Dans cette partie, je m'attacherai à présenter les applications directes des modèles de calcul de dose déjà implémentés à l'ICPO pour le bras isocentrique uniquement. Des modifications inspirées par le dispositif IBA ont également été effectuées pour les modèles de calcul appliqués aux lignes fixes, mais elles n'ont pas fait l'objet de mon travail. Le modèle de calcul de la distribution radiale protonique n'est en théorie pas ou peu affecté par le changement d'équipement, ainsi que la modélisation des Distances Source Axe effective et virtuelle. Les méthodes et résultats de cette extension du modèle pour le bras isocentrique sont détaillés ici.

4.1.1 Modèles de Distance Source Axe (DSA)

Nous avons vu précédemment que les Distances Source Axe sont nécessaires au calcul de dose, pour calculer le facteur correctif de l'inverse carré de la distance (DSA effective) ou pour calculer la taille de champ (DSA virtuelle). Cette partie a pour objectif d'exposer les méthodes d'acquisition expérimentale et de modélisation des DSA effective et virtuelle.

4.1.1.1 DSA virtuelle

La source virtuelle est la source géométrique du système, décrivant la divergence du faisceau. La description de la position de la source virtuelle pour toutes les options de parcours est nécessaire pour connaître la divergence du faisceau, ainsi que pour le calcul des collimateurs divergents par exemple. Elle dépend des éléments diffusants dans la ligne de faisceau qui influent sur l'angle de divergence final du faisceau.

4.1.1.1.1 Matériels et méthodes

Pour déterminer la position de la source virtuelle, nous effectuons des mesures de profils dans l'air après un collimateur circulaire divergent de diamètre 160 mm placé à une Distance Collimateur Isocentre (DCI) égale à 30 cm avec une chambre d'ionisation de volume 0,01 cm³, la CC01 d'IBA dosimetry, comme présenté Figure 4.1. Une série d'acquisitions pour diverses distances isocentre-détecteur (DID = [-30, -15, 0, 15, 25]) est réalisée pour 5 parcours par option pour des pics de Bragg dont la modulation est égale à la moitié du parcours moyen de l'option.

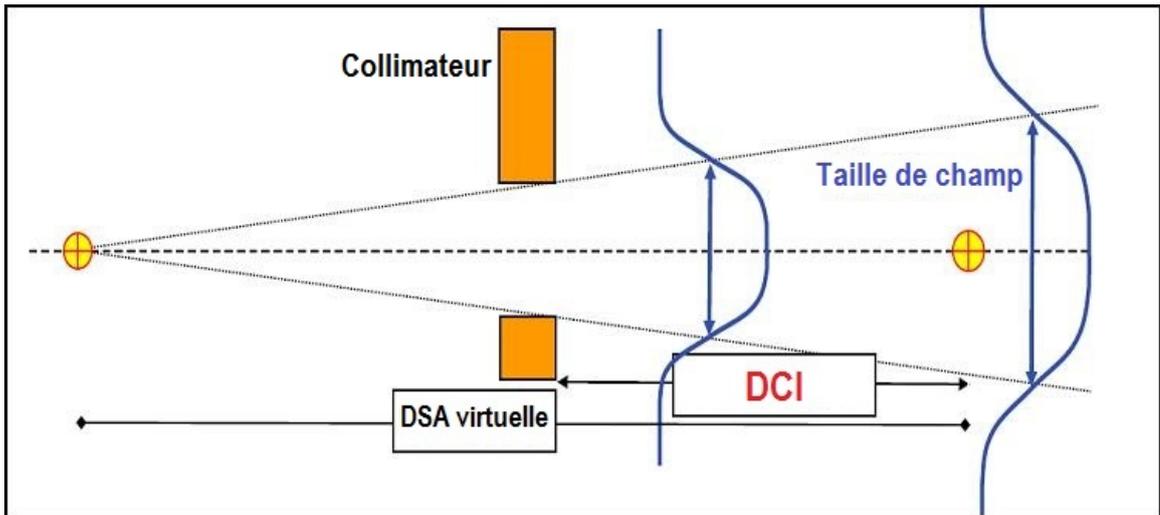


FIG. 4.1 – Dispositif expérimental de détermination de la position de la source virtuelle, directement déduite de la variation de taille de champ dans l'air en fonction de la distance au collimateur.

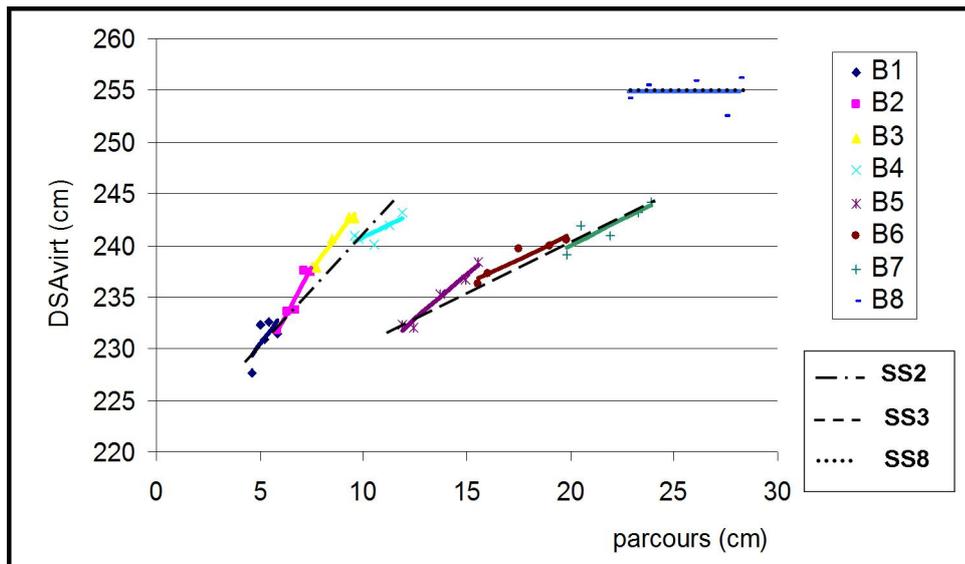


FIG. 4.2 – Variation de la position de la source virtuelle en fonction du parcours pour les huit options de parcours de B1 à B8. Les trois groupes qui se dégagent correspondent chacun à un second diffuseur SS2, SS3 et SS8.

4.1.1.1.2 Résultats

On en déduit directement la position de la source virtuelle à partir des tailles de champ à 50 % des profils mesurés dans l'air en fonction de la distance isocentre-détecteur, par extrapolation pour chacun des 5 parcours par option pour une meilleure précision. Les 40 valeurs ainsi obtenues sont alors stockées en bibliothèque dans Isogray et un segment de droite décrit la DSA virtuelle pour chaque option de parcours. D'après la Figure 4.2, nous reconnaissons trois groupes de valeurs de DSA virtuelle correspondant chacun à un second diffuseur. C'est en effet l'élément le plus diffusant et donc perturbant de la ligne de faisceau. C'est donc le second diffuseur qui influe le plus sur l'angle de divergence du faisceau, et donc sur la position de la source virtuelle. Ce résultat concorde avec celui du centre Florida Proton Therapy Institute, à Jacksonville, Floride, USA [Slopsema, 2008].

4.1.1.2 DSA effective

La source effective est la source dosimétrique du dispositif, i.e. elle décrit la décroissance de fluence des protons avec l'inverse carré de la distance jusqu'au point de mesure. Elle dépend aussi fortement des éléments présents dans le banc de mise en forme du faisceau, ainsi on la détermine pour trois conditions de modulation différentes : pour la première pale seule, pour une modulation moyenne égale à la moitié du parcours moyen de l'option considérée, et enfin pour la modulation maximale correspondant à la plus grande épaisseur de matériau présente dans la ligne de faisceau (Nozzle Equivalent Thickness : NET).

4.1.1.2.1 Matériels et méthodes

Nous utilisons une chambre plate cette fois-ci comme conseillé par le rapport de l'ICRU [ICRU, 1998a] pour intégrer la fluence dans l'air sur la surface la plus large possible pour différentes distances source détecteur, comme l'indique la Figure 4.3, en déplaçant la chambre de la façon la plus continue possible. Les acquisitions sont réalisées pour trois tailles de collimateurs circulaires divergents de diamètres 220 mm, 160 mm et 100 mm. Pour chaque taille de champ, des pics de Bragg, dont la modulation est égale à la moitié du parcours moyen de l'option considérée, sont mesurés pour cinq parcours par option, incluant les parcours minimum et maximum.

Pour chaque configuration, nous calculons un ajustement linéaire de l'inverse de la racine carrée de la fonction de fluence mesurée $1/\sqrt{F(z)}$ en fonction de la distance dans l'air entre le détecteur et l'isocentre $z = [-15, 0, 15, 30]$ cm, et nous en déduisons la position de la source effective comme la distance pour laquelle la fonction $1/\sqrt{F(z)}$ s'annule.

4.1.1.2.2 Résultats

Ainsi on en déduit la position de la source virtuelle à partir des régressions linéaires réalisées pour cinq parcours par option et pour trois tailles de champ différentes. La Figure 4.4 présente les résultats obtenus de la Distance Source Axe effective en fonction du parcours pour la taille de champ de 160 mm de diamètre.

Ainsi, comme pour la DSA virtuelle, un segment de droite décrit la position de la source effective pour chaque option de parcours pour une taille de champ donnée.

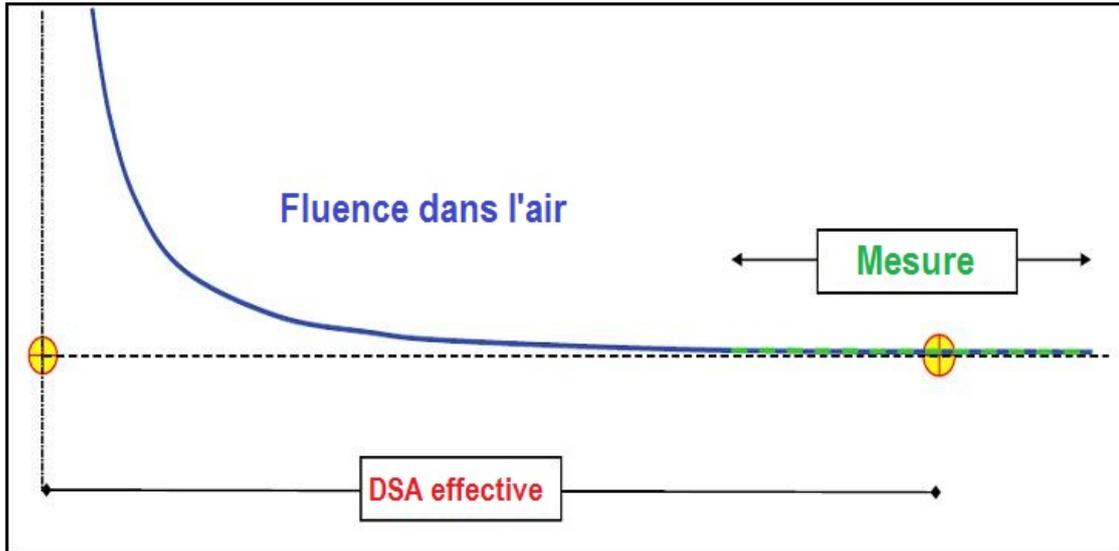


FIG. 4.3 – Dispositif expérimental de détermination de la position de la source effective, directement déduite des mesures de fluence dans l'air en fonction de la distance dans l'air jusqu'au point de mesure ou de calcul.

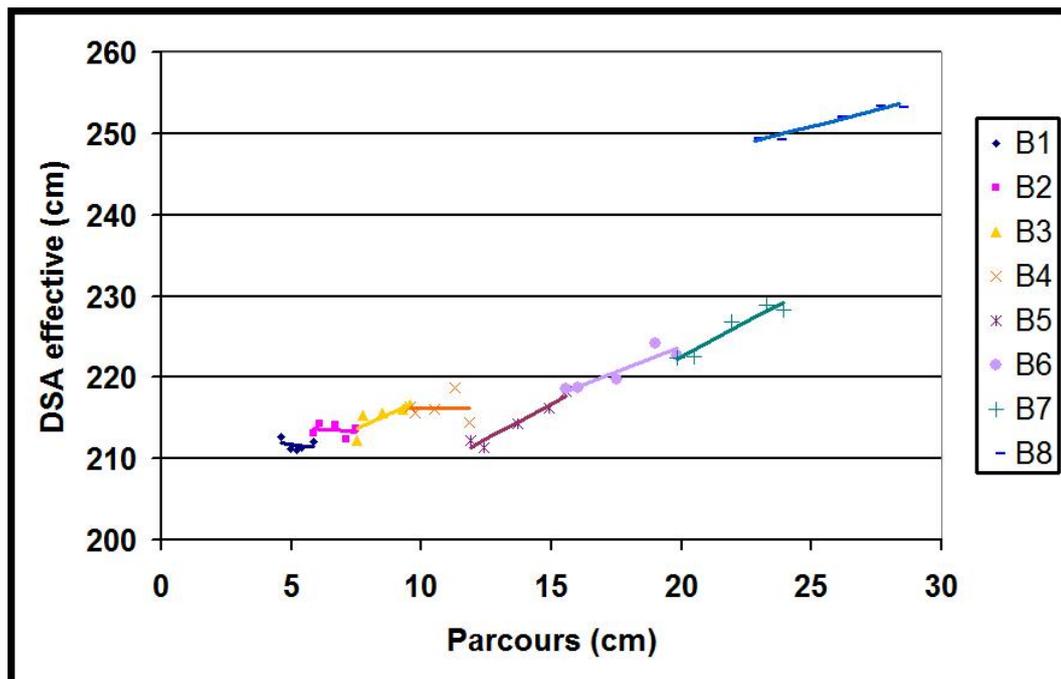


FIG. 4.4 – Variation de la position de la source effective en fonction du parcours pour les huit options de parcours de B1 à B8 pour la taille de champ de diamètre 160 mm.

4.1.1.3 Conclusions

Dans des conditions cliniques, nous ne voulons pas dépasser une erreur de $\pm 0,5$ mm sur l'estimation de la taille de champ (FS), induite par une mésestimation de la DSA virtuelle, et une erreur de $\pm 0,5$ % sur la dose relative des rendements en profondeur ou sur la fluence relative (Φ), induite par une erreur sur l'estimation de la DSA effective [De Marzi, 2010]. D'après les relations données par [Slopsema, 2007] qui lient ces erreurs aux incertitudes sur les DSA : $\Delta FS = f(\Delta DSA_{virt})$ et $\Delta \Phi = f(\Delta DSA_{eff})$, les

options de parcours de B1 à B7 peuvent endosser une incertitude sur la DSA effective de 10,5 cm à 12 cm et de 5 cm à 5,5 cm sur la DSA virtuelle. Pour l'option B8, les marges sont plus importantes du fait des éléments différents dans la ligne et des plus grandes valeurs de DSA effective et virtuelle, et sont égales à $\Delta DSA_{virt} = 6,3$ cm et $\Delta DSA_{eff} = 15$ cm. Le modèle développé pour le système du bras isocentrique décrit les valeurs de DSA avec un segment de droite par option. Les approximations générées par le calcul par rapport aux valeurs mesurées, sont plus fiables que les tolérances imposées par la clinique. Par conséquent, le modèle proposé est satisfaisant.

4.1.2 Modèle de pénombre latérale

Comme vu précédemment, le calcul de la pénombre latérale est le résultat de 3 contributions :

- la diffusion dans la ligne de faisceau prise en compte à travers la pénombre dans l'air
- la diffusion dans le compensateur personnalisé du patient
- la diffusion dans le patient lui-même selon la loi de diffusion dans un milieu explicitée dans la partie précédente.

Le modèle utilisé pour la technique de double diffusion du bras isocentrique est identique à celui développé pour les lignes fixes de l'ICPO, excepté pour la contribution due à la diffusion dans le compensateur qui fera l'objet d'un développement supplémentaire exposé dans la partie suivante¹.

Les coefficients des modèles de pénombre dans le calcul en Ray Tracing et en Pencil Beam sont déterminés par option de parcours, voire par sous-option pour plus de précision. Ils sont calculés pour la valeur de NET la plus faible, c'est à dire pour la première pale du modulateur².

4.1.2.1 Modèle de pénombre tenant compte de la ligne de faisceau

La pénombre due à la diffusion dans la ligne de faisceau est calculée à travers la pénombre dans l'air équivalente à la taille de source effective de la ligne. En effet comme vu précédemment, P_0^{air} pour le Ray Tracing et σ_{ligne} pour le Pencil Beam sont des polynômes du second degré de la Distance Collimateur Peau (DCP) :

$$P_0^{air}(DCP) = p_1^{RT} + p_2^{RT} DCP + p_3^{RT} DCP^2 \quad (4.1)$$

$$\sigma_{ligne} = p_1^{PB} + p_2^{PB} DCP + p_3^{PB} DCP^2 \quad (4.2)$$

4.1.2.1.1 Matériels et méthodes

La diffusion à travers la ligne de faisceau seule peut être mesurée à travers les profils latéraux dans l'air après un collimateur mi-champ le plus large possible. Les mesures sont donc effectuées dans l'air après un collimateur mi-champ divergent circulaire de rayon 60 mm pour une DSA virtuelle de 235 cm et une Distance Collimateur Isocentre (DCI) de 20 cm. Une série de mesures dans l'air à plusieurs DCP différentes est réalisée

¹cf. Partie 4.2.1

²cf. Annexe 2

pour un parcours de chaque sous-option de parcours, soit un total de 24 séries (trois sous-options pour huit options), et une modulation égale au demi-parcours moyen de la sous-option considérée.

La diode SFD Sterotactic est choisie comme détecteur, car la pénombre dans l'air peut atteindre des valeurs inférieures au millimètre, indétectables avec la chambre d'ionisation "pin-point" de volume minimum, le modèle CC01 d'IBA dosimetry.

L'évolution de la pénombre dans l'air en fonction de la Distance Collimateur Peau (DCP) est évaluée à partir des profils latéraux dans l'air comme le présente la Figure 4.5.

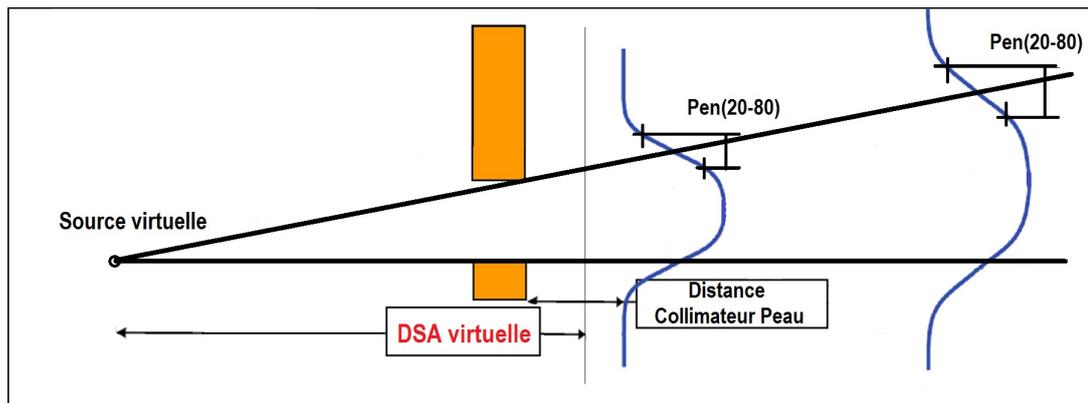


FIG. 4.5 – Description de la mesure de l'évolution de la pénombre dans l'air due à la diffusion dans la ligne de faisceau seule en fonction de la Distance Collimateur Peau.

Ainsi pour chaque parcours de chaque sous-option définie par IBA, nous ajustons les coefficients p_1 et p_2 grâce à une régression linéaire, tout en conservant p_3 égal à 0 comme suggéré par [Szymanowski, 2000] au vu de la variation linéaire de la pénombre dans l'air en fonction de la DCP, observée expérimentalement.

4.1.2.1.2 Résultats

Finalement, pour les deux modèles de calcul de dose, nous comparons les valeurs de pénombres dans l'air, ajustées par régressions linéaires, avec celles obtenues à partir des mesures de profils latéraux sur l'axe et hors-axe, au bord extérieur du collimateur mi-champ de 60 mm de rayon, soit à une distance proche de 60 mm hors de l'axe du faisceau une fois projetée dans le plan du patient à une DSA virtuelle de 235 cm. La Figure 4.6 présente l'ajustement de la pénombre dans l'air calculée par le modèle de Ray Tracing avec les valeurs mesurées pour le parcours 10,5 cm de l'option B4 (sous-option 2 de l'option B4), réalisé avec une incertitude de 2,2 % pour la pénombre mesurée sur l'axe et 1,9 % pour la pénombre mesurée hors-axe.

Les tableaux 4.1 et 4.2 résument les disparités entre la pénombre calculée et mesurée respectivement sur l'axe et en dehors de l'axe. Les écarts sont calculés comme la différence relative entre la pénombre calculée et la pénombre mesurée : $Diff = (P_{calc} - P_{mes})/P_{mes}$. Qu'elle soit mesurée sur l'axe ou hors-axe, la pénombre expérimentale est modélisée par le calcul avec une incertitude de moins de 4 %, soit environ 0,3 mm. Par conséquent le même calcul de pénombre dans l'air peut être appliqué quelle que soit la position sur l'axe à laquelle on la considère.

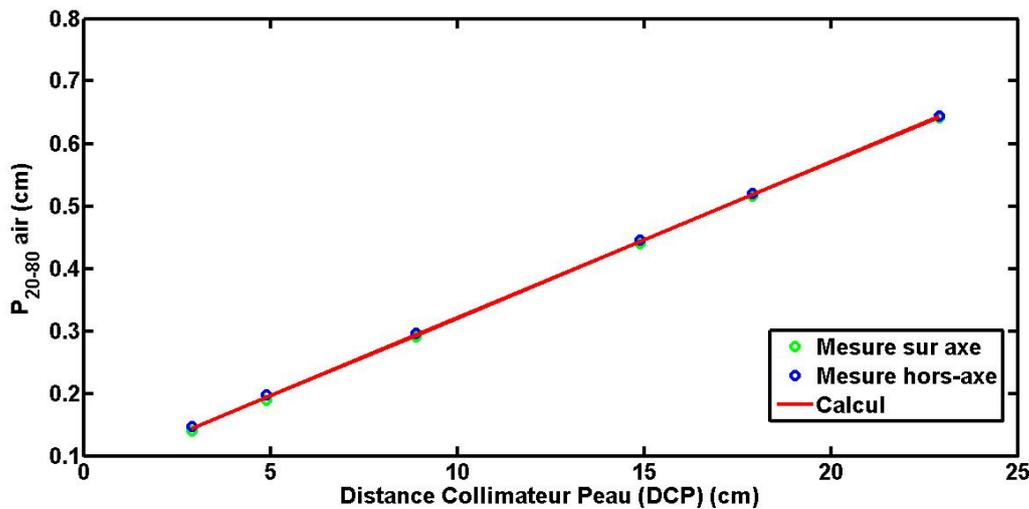


FIG. 4.6 – Comparaison des valeurs de pénombre latérale dans l'air calculées en Ray-Tracing et mesurées hors-axe et sur l'axe, en fonction de la DCP, pour le parcours 10,5cm de l'option B4 (sous-option 2).

Options de parcours	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Sous-option 1	1,4 %	-1,0 %	1,9 %	-0,5 %	0,8 %	2,2 %	3,6 %	-2,8 %
Sous-option 2	0,1 %	-1,2 %	-0,3 %	-1,3 %	-0,6 %	2,2 %	-0,5 %	-1,2 %
Sous-option 3	-2,8 %	1,9 %	-0,4 %	2,1 %	1,6 %	3,1 %	1,8 %	-0,4 %

TAB. 4.1 – Comparaison des pénombres mesurées sur l'axe avec le calcul de pénombre dans l'air des algorithmes Ray-Tracing et Pencil-Beam pour toutes les sous-options de parcours.

Options de parcours	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Sous-option 1	-0,2 %	0,67 %	-0,5 %	0,5 %	-0,2 %	-1,5 %	-2,6 %	3,9 %
Sous-option 2	-0,2 %	2,2 %	1,2 %	1,9 %	1,8 %	-1,0 %	1,2 %	1,9 %
Sous-option 3	2,6 %	-0,1 %	1,3 %	-0,9 %	-1,3 %	-1,1 %	-1,3 %	0,7 %

TAB. 4.2 – Comparaison des pénombres mesurées sur en dehors de l'axe avec le calcul de pénombre dans l'air des algorithmes Ray-Tracing et Pencil-Beam pour toutes les sous-options de parcours.

4.1.2.2 Modèle de pénombre tenant compte de la diffusion dans le patient

La diffusion est prise en compte par la pénombre dans l'eau à la profondeur z $P(z)$, à travers la pénombre réduite Pen_{red} dans le modèle de calcul de Ray-Tracing, et l'écart-type à la profondeur z , $\sigma_{patient}(z)$, de la gaussienne de diffusion due au patient dans le modèle du Pencil-Beam. On rappelle que dans les deux cas, la formule universelle de la diffusion [Gottschalk et al., 1993] est employée pour le calcul de ces deux grandeurs.

$$Pen_{red} = \frac{P(z) - P_0}{P(R) - P_0} = \Pi_1^{RT} + \Pi_2^{RT} \frac{z}{R} + \Pi_3^{RT} \left(\frac{z}{R} \right)^2 \quad (4.3)$$

$$\frac{\sigma_{patient}(z)}{\sigma(R)} = \Pi_1^{PB} + \Pi_2^{PB} \times \frac{z}{R} + \Pi_3^{PB} \times \left(\frac{z}{R} \right)^2 \quad (4.4)$$

Ces deux équations font référence à la pénombre latérale mesurée à la profondeur $z=R$, que l'on appelle pénombre latérale distale et que l'on note $P(R)$ dans la formule de $P(z)$ pour le Ray-Tracing. Pour le modèle du Pencil-Beam, c'est à travers $\sigma(R) = 0,594 \times P(R)$ que l'on prend en considération cette grandeur.

Pour une Distance Collimateur Peau (DCP) donnée,

$$P(R) = P_0(DCP) + p_d^{RT} \times R \quad (4.5)$$

$$\sigma(R) = p_d^{PB} \times R \quad (4.6)$$

4.1.2.2.1 Matériels et méthodes

Les mesures sont effectuées dans le fantôme d'eau avec le bras isocentrique placé à l'angle 0° afin de ne pas traverser la paroi en plexiglas de la cuve à eau. Le fantôme est mis en place après un collimateur mi-champ divergent circulaire de rayon 60 mm pour une DSA virtuelle de 235 cm, une Distance Collimateur Isocentre (DCI) de 20 cm et une DCP de 10 cm. On utilise la chambre d'ionisation cylindrique de volume $0,01 \text{ cm}^3$ la CC01 d'IBA *dosimetry* pour mesurer les profils latéraux de la distribution de dose et la pénombre latérale à la position distale du pic de Bragg pour le parcours moyen de chaque option de parcours avec une modulation égale à la moitié du parcours.

Les paramètres des polynômes caractérisant la pénombre dans l'eau pour les deux modèles de calcul sont les mêmes pour le Ray-Tracing et le Pencil-Beam : $\Pi_1 = \Pi_1^{RT} = \Pi_1^{PB}$, $\Pi_2 = \Pi_2^{RT} = \Pi_2^{PB}$ et $\Pi_3 = \Pi_3^{RT} = \Pi_3^{PB}$. Ce qui signifie que les modèles Ray-Tracing et Pencil-Beam décrivent la pénombre dans le patient avec les mêmes fonctions. Les coefficients $(\Pi_i)_{i=1,3}$ sont ajustés aux mesures à travers un polynôme d'ordre 2 en fonction de la pénombre réduite z/R . Les deux coefficients p_d^{RT} et p_d^{PB} , qui décrivent la pénombre latérale distale, sont quant à eux optimisés grâce une régression linéaire sur le parcours R .

4.1.2.2.2 Résultats

La Figure 4.7 montre que le calcul de la pénombre dans le patient en fonction de la profondeur réduite z/R , avec les modèles de Ray-Tracing et Pencil Beam, prédit la pénombre mesurée dans l'eau, pour un parcours de 10,5 cm (option B4), avec une précision de -0,5 % pour la pénombre mesurée sur l'axe et -0,3 % hors-axe.

Le Tableau 4.3 résume les écarts, calculés comme précédemment, entre les pénombres calculées et mesurées sur l'axe ou hors axe pour toutes les options de parcours. Qu'elle soit mesurée sur l'axe ou hors-axe, la pénombre expérimentale dans le patient est modélisée par le calcul à moins de 5 % près. Par conséquent le même calcul de pénombre dans l'eau peut être appliqué quelle que soit la position sur l'axe à laquelle on la considère, comme pour la pénombre latérale dans l'air.

L'optimisation des coefficients Π_1 , Π_2 et Π_3 en fonction des mesures, conduit à une valeur $\Pi_1 = 0$, comme déjà décrit par [Szymanowski, 2000]. Par conséquent, la pénombre latérale dans le patient est une fonction linéaire de la pénombre réduite.

Quant à la pénombre latérale distale, nous déterminons les coefficients p_d pour les deux modèles de calcul pour toutes les options, et les résultats du calcul concordent avec les mesures à 0,6 % près, comme le montre la Figure 4.8.

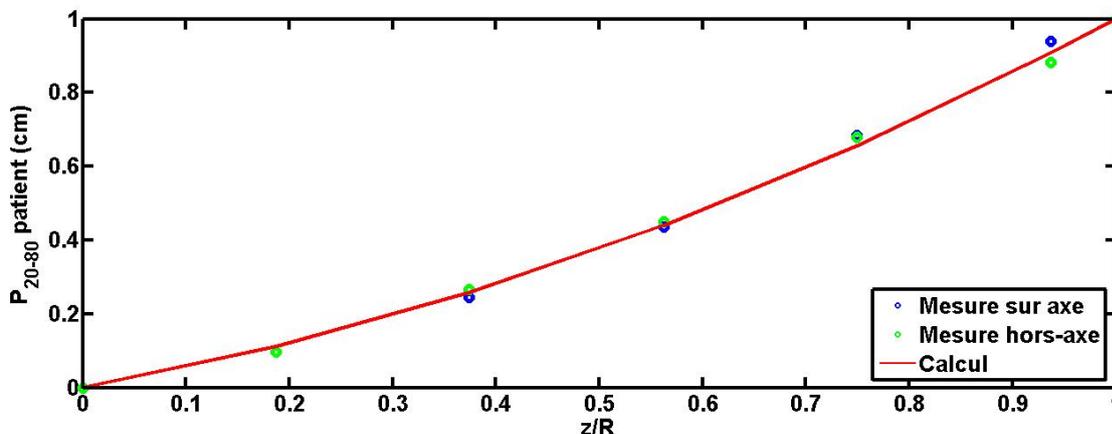


FIG. 4.7 – Comparaison des valeurs de pénombre latérale dans l'eau calculées et mesurées hors-axe et sur l'axe en fonction de la profondeur réduite pour l'option de parcours B4.

Options de parcours	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Pénombre sur l'axe	4,9 %	0,6 %	2,0 %	-0,5 %	0,9 %	0,5 %	0,6 %	0,4 %
Pénombre hors axe	0,9 %	-1,1 %	0,9 %	-0,3 %	-2,9 %	2,8 %	1,6 %	-0,0 %

TAB. 4.3 – Comparaison des pénombres mesurées sur l'axe et hors axe avec le calcul de pénombre dans l'eau des algorithmes Ray-Tracing et Pencil-Beam pour toutes les options de parcours.

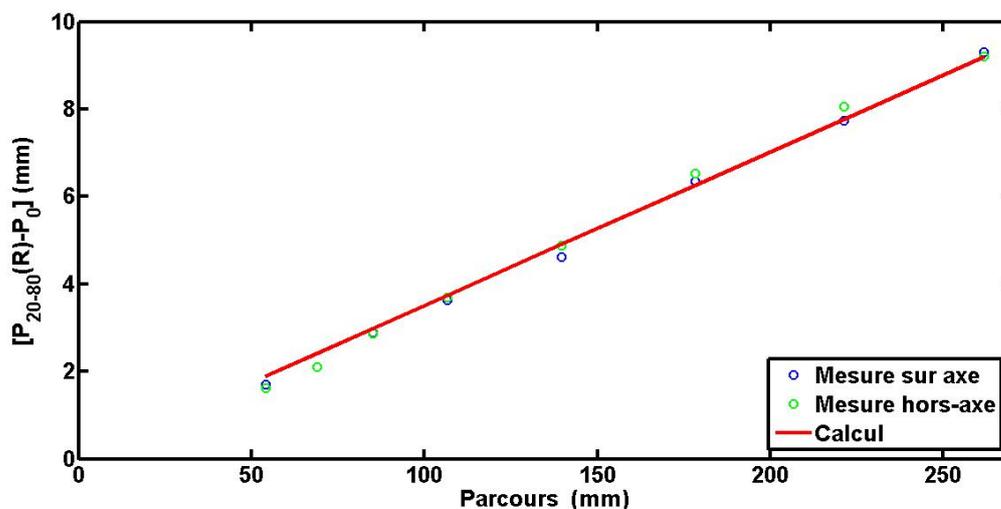


FIG. 4.8 – Comparaison des valeurs de pénombres latérales distales dans l'eau calculées et mesurées hors-axe et sur l'axe en fonction du parcours sur la gamme des huit options de parcours pour le modèle de calcul du Ray-Tracing.

4.1.3 Conclusions

Dans cette partie, nous avons directement appliqué les modèles des calculs de dose en Ray-Tracing et Pencil-Beam au nouveau système de délivrance de faisceau sur le bras isocentrique, concernant les Distances Source Axe et les pénombres dans l'air et dans le patient. D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure que ces modèles sont parfaitement valides sur le bras isocentrique avec des coefficients ajustés par option de parcours, voire par sous-option. Ces modèles doivent encore être validés en milieu homogène puis hétérogène³.

4.2 Nouveaux modèles développés pour le bras isocentrique IBA

4.2.1 Modèle de pénombre prenant en compte l'effet de diffusion dans le compensateur

Pour le Ray-Tracing comme pour le Pencil-Beam, l'application directe du modèle de pénombre due au compensateur précédemment implémenté dans Isogray ne montrait pas une adéquation suffisante avec les mesures pour les conditions de traitement incluant de larges gaps d'air (air-gaps) et/ou des compensateurs d'épaisseurs supérieures à 10 cm. Par conséquent, la modélisation devait être améliorée et nous avons développé conjointement avec Ludovic De Marzi, un nouveau modèle de prise en compte de la contribution du compensateur à la pénombre latérale finale. Nous avons en particulier modifié la modélisation de la position de la source effective de diffusion dans le compensateur.

4.2.1.1 Introduction

Nous rappelons qu'en Ray-Tracing, la variation de pénombre due au compensateur P_0^{comp} est égale à la différence quadratique entre la pénombre avec compensateur P^{comp} et la pénombre sans compensateur P_0^{air} , après une épaisseur t_{comp} de compensateur, projetée à la peau du patient, comme décrit par l'équation 4.7 rappelée ci-dessous :

$$(P_0^{comp})^2 = \left[\left(P_{RT}^{comp}(t_{comp}) \right)^2 - \left(P_0^{air}(t_{comp}) \right)^2 \right] \times \left[\frac{t_{comp} \times \left(1 - \frac{1}{t} \right) + airgap}{t_{comp} \times \left(1 - \frac{1}{t} \right)} \right]^2 \quad (4.7)$$

Pour le modèle de calcul Pencil-Beam, dans la Partie 3.5, on a défini dans le chapitre précédent, la contribution du compensateur à l'écart-type total comme présenté dans l'équation 4.8, avec $\sigma_{comp}(t_{comp}) = 0.594 \times P^{comp}(t_{comp})$, $P^{comp}(t_{comp})$ étant la pénombre à la sortie du compensateur d'épaisseur t_{comp} .

$$\sigma_{comp} = \sigma_{comp}(t_{comp}) \times \left[\frac{t_{comp} \times \left(1 - \frac{1}{t} \right) + airgap + z}{t_{comp} \times \left(1 - \frac{1}{t} \right)} \right] \quad (4.8)$$

³cf. Partie 4.3

Pour le nouveau modèle, le formalisme décrit ci-dessus est conservé, en particulier la détermination des coefficients des pénombres distales latérales. En revanche, l'expression du paramètre t , qui représente la position relative de la source effective de diffusion dans le compensateur, est améliorée. La nouvelle formule de t est ajustée sur des acquisitions.

4.2.1.2 Matériels et méthodes

4.2.1.2.1 Mesures dans l'air pour différentes épaisseurs de compensateur

Les mesures sont effectuées dans l'air après un collimateur mi-champ divergent circulaire de rayon 60 mm pour une DSA virtuelle de 235 cm et une Distance Collimateur Isocentre (DCI) de 200 mm grâce à la chambre d'ionisation cylindrique de volume 0,01 cm³ la CC01 d'IBA *dosimetry*, comme le montre la Figure 4.9. Une série de mesures est réalisée pour le parcours moyen de chaque option de parcours, une modulation égale à la moitié de ce parcours moyen, en faisant varier :

- l'épaisseur du compensateur en lucite après le collimateur : $t_{comp} = [0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15]$ cm, tant que l'épaisseur de compensateur est inférieure au parcours dans l'eau,
- et la valeur du gap d'air (air-gap) entre le collimateur et la chambre d'ionisation dans l'air égale à $[2, 6, 10, 12, 15, 20]$ cm.

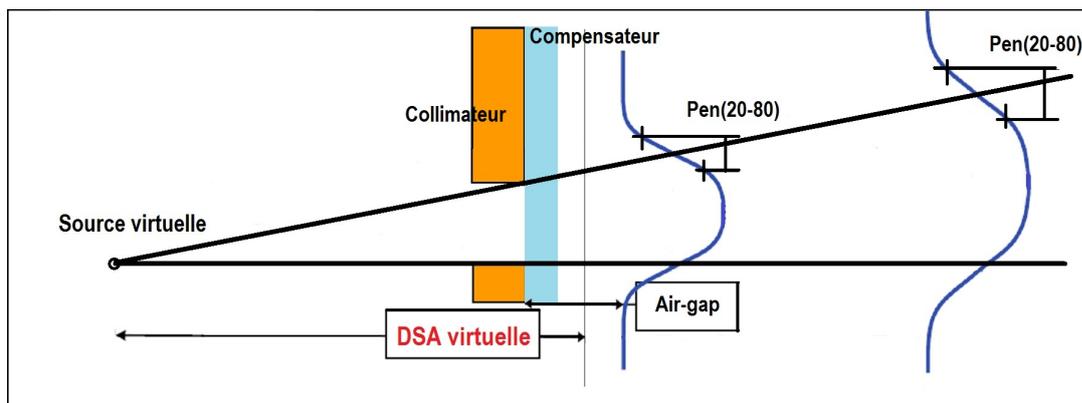


FIG. 4.9 – Description de la mesure de l'évolution de la pénombre dans l'air en présence de compensateur en fonction du gap d'air (air-gap ou DCP) et l'épaisseur de compensateur.

Nous mesurons également la pénombre latérale en partie distale après le compensateur, de la même façon que pour la pénombre dans l'eau, puisque nous utilisons de nouveau la pénombre réduite afin de déterminer $P_{RT}^{comp}(t_{comp})$ en Ray-Tracing et $\sigma_{comp}(t_{comp}) = 0,594 \times P_{PB}^{comp}(t_{comp})$ en Pencil-Beam. De la même façon que pour la pénombre dans l'eau, les paramètres de la formule universelle de diffusion, décrivant les pénombres réduites $P_{RT}^{comp}(t_{comp})$ et $P_{PB}^{comp}(t_{comp})$, sont ajustés en fonction des mesures effectuées pour chaque option de parcours et pour les deux modèles de calcul.

4.2.1.2.2 Nouveau modèle de pénombre avec compensateur

Le nouveau modèle de pénombre en présence de compensateur est basé sur les mêmes hypothèses géométriques de projection, mais nous ne considérons plus la source

effective de diffusion dans le compensateur à l'entrée de ce dernier comme suggéré précédemment dans la Partie 3.5. Nous introduisons un modèle de source mobile dans le compensateur, en fonction des conditions de diffusion pour chaque option.

D'après [Gottschalk et al., 1993], la position de la source effective de diffusion dans un matériau ressemble à une loi exponentielle. Nous sommes donc partis de l'hypothèse que la position de la source effective de diffusion dans le compensateur suivrait une loi exponentielle, dont les paramètres α et β seraient à ajuster de façon expérimentale. L'équation 4.9 donne l'expression empirique de t déduite des mesures effectuées pour chaque option, R étant le parcours des protons dans le patient et t_{comp} l'épaisseur du compensateur. L'abscisse à l'origine est fixée à 2 afin de positionner la source de diffusion à partir de la moitié du compensateur. Ainsi, $t \in [2, +\infty[$, par conséquent, $t_{comp}/t \in [0, 0.5]$ et donc la source effective de diffusion se trouve dans la première moitié, entre le côté source et le milieu du compensateur.

$$t = 2 + \alpha \times e^{\beta \frac{t_{comp}}{R}} \quad (4.9)$$

Pour chacune des acquisitions réalisées par option de parcours, la position de la source effective est déterminée. On ajuste la valeur de t à travers les paramètres α et β de l'équation 4.9 afin de faire correspondre au mieux les pénombres mesurées dans l'air avec compensateur et les pénombres calculées pour chaque option de parcours, grâce à une optimisation non-linéaire de type Levenberg-Marquardt.

4.2.1.3 Résultats

On compare les valeurs mesurées et calculées de la pénombre latérale mesurée dans la partie distale du pic de Bragg à la hauteur des 90 % de la dose prescrite nécessaire au calcul global de la contribution due à la présence de compensateur pour les deux modèles de calcul. Les résultats montrent que les grandeurs $P_{RT}^{comp}(R)$ et $P_{PB}^{comp}(R)$ sont bien des fonctions linéaires du parcours. Les résultats du modèle global pour les algorithmes de Ray-Tracing et Pencil-Beam sont montrés ci-dessous.

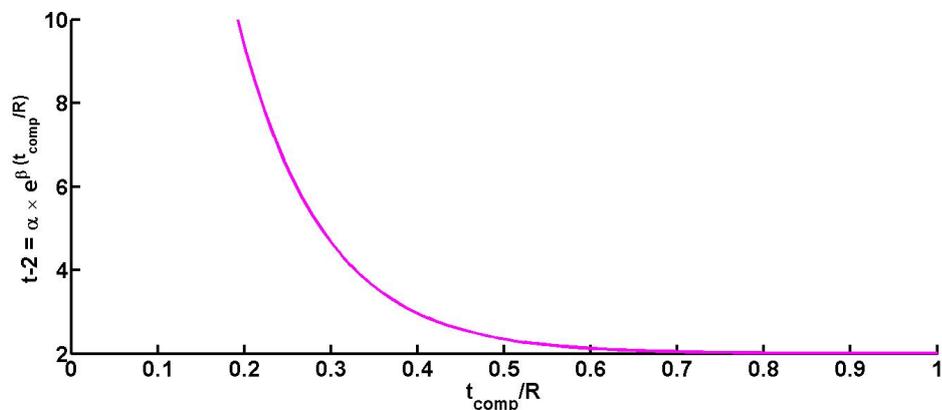


FIG. 4.10 – Optimisation des coefficients α et β pour obtenir l'évolution de t en fonction du rapport de l'épaisseur de matériau par le parcours dans l'eau, pour l'option de parcours B4.

De plus, nous déterminons l'évolution de t en fonction de t_{comp}/R pour chaque option de parcours. La Figure 4.10 représente $t - 2 = \alpha \times e^{\beta \frac{t_{comp}}{R}}$ en fonction de t_{comp}/R pour l'option de parcours B4. Le modèle de calcul de la position de la source effective de diffusion dans le compensateur est le même pour les deux algorithmes Ray-Tracing et Pencil-Beam, mais les coefficients α et β sont différents.

Les résultats de la comparaison entre les pénombres mesurées et calculées par le nouvel algorithme sont exposés Figure 4.11 pour le modèle de calcul du Pencil-Beam. Le tableau 4.4 répertorie les écarts calculés entre la pénombre mesurée et calculée pour l'algorithme Pencil-Beam.

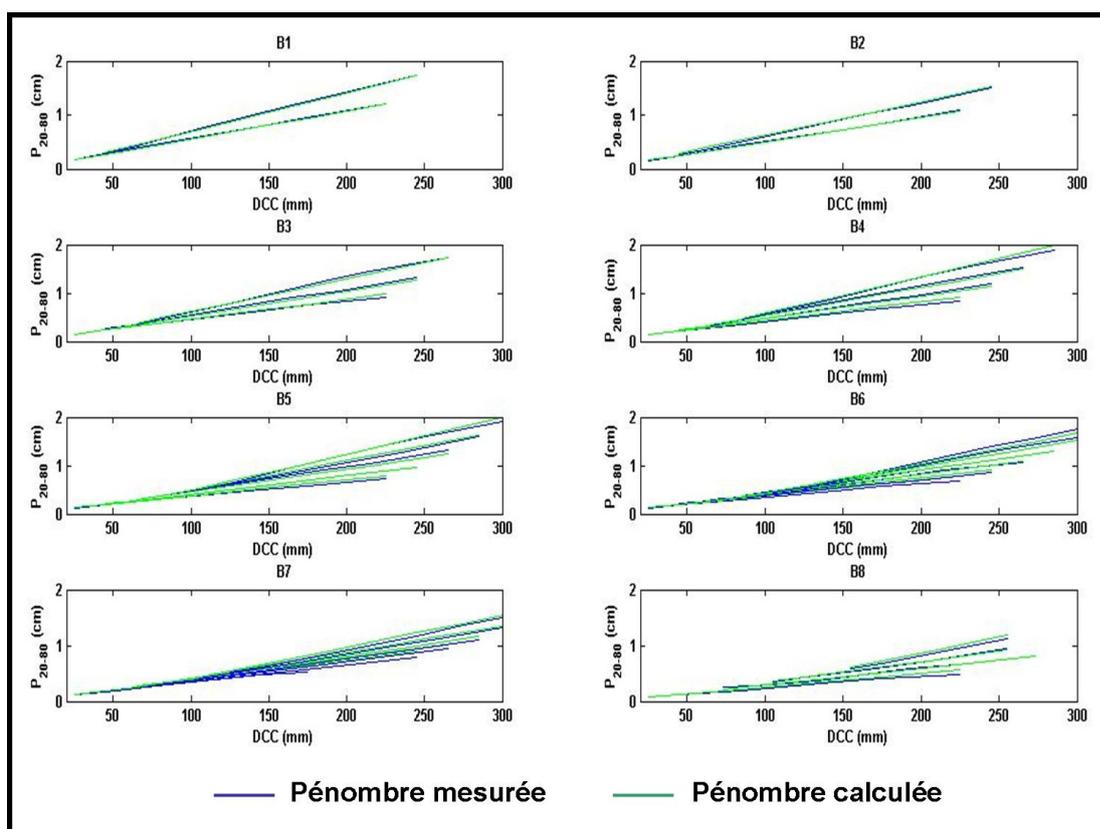


FIG. 4.11 – Comparaison des valeurs de pénombres dans l'air en présence de compensateur en fonction de la Distance Collimateur Peau pour plusieurs épaisseurs de plexiglas, pour toutes les options de parcours du modèle de calcul Pencil-Beam.

Options de parcours / Épaisseur de compensateur	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
20 mm	-0,1 %	1,6 %	1,8 %	5,3 %	5,6 %	8,7 %	11,0%	6,2 %
40 mm	0,6 %	4,7 %	-3,8 %	-2,2 %	-0,6 %	3,8 %	11,1 %	-
60 mm	-	-	0,6 %	-0,2 %	3,6 %	0,0 %	9,4 %	-1,7 %
80 mm	-	-	-	3,6 %	3,1 %	-0,1 %	6,5 %	-
100 mm	-	-	-	-	3,6 %	-1,3 %	5,3 %	1,2 %
120 mm	-	-	-	-	-	-1,8 %	4,6 %	-
150 mm	-	-	-	-	-	-	-	3,7 %

TAB. 4.4 – Comparaison des pénombres mesurées et calculées avec l'algorithme Pencil-Beam pour toutes les options de parcours et toutes les épaisseurs de compensateur.

Les mesures montrent qu'en effet, après optimisation, la pénombre dans le compensateur est modélisée avec une incertitude de moins de 7 % pour les modèles du Pencil-Beam et du Ray-Tracing, à l'exception de quelques configurations (parcours, épaisseur de compensateur) où les différences atteignent les 12 %. Ces larges écarts sont observés pour les valeurs de gap d'air importantes (supérieures à 15 cm) dans le cas des options de parcours B1 et B2 définies par IBA, soit un parcours dans l'eau inférieur à 7,5 cm, et pour les faibles épaisseurs de plexiglas (environ 11 % pour l'option B7 pour les épaisseurs 1,2 cm et 4 cm de plexiglas). En réalité, dans ces cas-là, la pénombre s'élargit très peu avec la distance entre la source effective de diffusion et le point de calcul à la surface du patient, tandis que la théorie prévoit une plus large divergence de la pénombre. Ainsi, la source effective de diffusion devrait être placée en amont du compensateur, ce qui est impossible dans notre optimisation qui force, de façon logique, la position de la source à l'intérieur du compensateur. Les écarts observés sont néanmoins dans les tolérances acceptées, puisqu'ils n'excèdent pas 2 mm pour une pénombre latérale de 1,7 cm.

4.2.1.4 Conclusions

Le nouveau modèle de pénombre avec compensateur est basé sur une formule empirique optimisée en fonction des mesures. La position de la source de diffusion varie en fonction de l'épaisseur réduite du compensateur t_{comp}/R et la source se trouve entre l'entrée du compensateur, côté source, et la moitié du compensateur. Cela concorde bien avec les résultats obtenus expérimentalement par [Szymanowski, 2000], qui, elle, avait choisi de conserver une position de source fixe à l'entrée du compensateur. En revanche, [Gottschalk et al., 1993] trouve, lui, une source de diffusion placée entre la moitié de l'épaisseur du matériau et la sortie côté patient du compensateur.

Les résultats obtenus sont en général satisfaisants, sauf dans les cas où l'angle de diffusion du au compensateur est faible (petits parcours, compensateurs peu épais, grands gaps d'air). Il faudrait pouvoir placer la source effective du compensateur devant le compensateur, à l'extérieur, pour obtenir l'angle de diffusion correct, alors que physiquement on ne peut la placer qu'à l'intérieur.

4.2.2 Reconstruction des pics de Bragg modulés

La principale différence avec les modèles de calcul précédemment développés pour les salles à ligne de faisceau fixe, est la reconstruction des pics de Bragg modulés. Auparavant, les courbes de rendement en profondeur modulées étaient directement mesurées pour toutes les roues de modulation de faisceau en profondeur, à modulation physique fixe. Désormais, avec le système IBA installé dans le bras isocentrique, la modulation peut être quasi continue et pour profiter au mieux de ce nouvel avantage technologique lors du calcul de dose, la modulation calculée doit pouvoir atteindre toutes les valeurs physiques possibles de la modulation. Ainsi, les courbes de rendements en profondeur modulées sont reconstruites à partir des pics de Bragg natifs, mesurés ou calculés analytiquement, et des données physiques des modulateurs.

4.2.2.1 Pics de Bragg natifs

4.2.2.1.1 Pics de Bragg mesurés

Nous mesurons cinq pics de Bragg natifs pour chacune des huit options de parcours avec la chambre d'ionisation plate dans le fantôme d'eau. Nous répétons cette série de mesures pour cinq tailles de champ de diamètres 250, 180, 100, 70 et 40 mm afin de prendre en compte l'effet de la contamination sur l'axe due au collimateur dans les rendements en profondeur. A titre d'exemple, pour l'option de parcours B7, la Figure 4.12 montre une différence de l'ordre de 7 % entre les courbes modulées et de 4 % pour les pics de Bragg natifs, obtenus pour les collimateurs circulaires divergents de diamètre 100 mm et 40 mm.

Pour accéder à une courbe de rendement en profondeur à un parcours donnée, le pic de Bragg est interpolé entre les deux pics de Bragg mesurés dont les parcours sont les plus proches du parcours dans l'eau demandé.

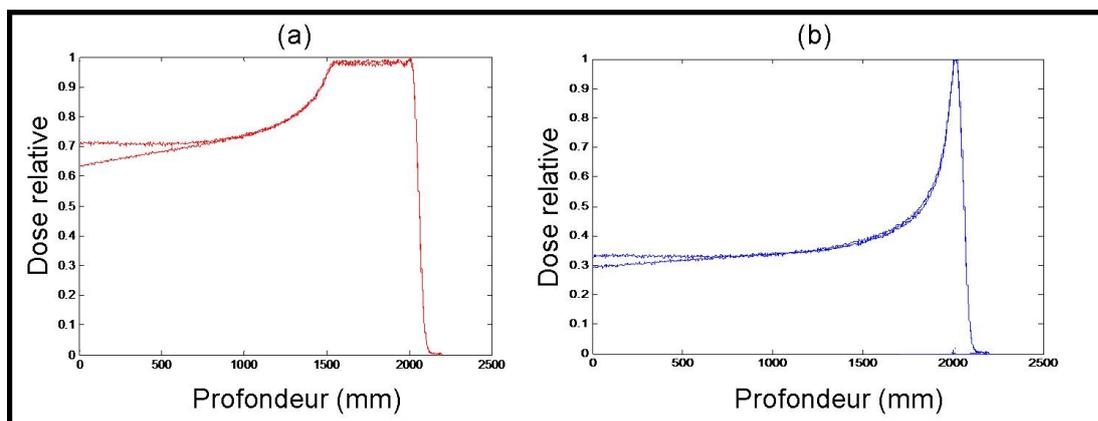


FIG. 4.12 – Comparaison des pics de Bragg modulés reconstruits (a) et des pics natifs mesurés (b) pour les tailles de champ 100 mm (courbe supérieure) et 40 mm de diamètre (courbe inférieure) dans le cas de l'option B7, pour un parcours égal à 19,8 cm et une modulation de 5 cm. Les pics de Bragg présentant la dose proximale la plus élevée correspondent à la taille de champ de diamètre 40 mm.

4.2.2.1.2 Modèle analytique du pic de Bragg dépendant de l'énergie

Les pics natifs à mesurer sont très nombreux : pour une taille de champ donnée, cinq pics de Bragg par option de parcours, soient 200 pics natifs sont acquis pour les cinq tailles de collimateur et les huit options de parcours. De plus, pour utiliser un pic de Bragg dont le parcours n'est pas celui d'un pic mesuré, nous devons opérer une interpolation entre les pics mesurés les plus proches afin d'obtenir le pic de Bragg désiré. L'objectif du modèle analytique que je propose ici est de réduire le nombre d'acquisitions à seulement quelques pics permettant d'ajuster les paramètres du modèle, et d'accéder à tous les pics de Bragg disponibles sur le système de traitement, quelles que soient leurs énergies.

Ce modèle nous sera aussi fort utile dans le cadre des autres modes de délivrance du faisceau, à savoir le balayage uniforme (US) et le balayage de mini-faisceaux (PBS). En effet, les pics mesurés en US sont très bruités et nécessitent un lissage qui serait

réalisé grâce au modèle analytique du pic de Bragg. De plus, en Pencil Beam Scanning, nous avons besoin d'un accès illimité à tous les pics de Bragg de toutes les énergies. Le nombre d'acquisitions nécessaires serait fortement réduit tandis que l'interpolation entre les mesures s'avèrerait inutile.

4.2.2.1.2.1 Matériels et méthodes

La ligne du bras isocentrique est alimentée avec un faisceau de protons d'énergie et de spectre différents grâce au dégradeur, comme expliqué dans la partie 2.4.1.1. Par conséquent, le pic de Bragg est modifié comme le montre la Figure 4.13 où l'on voit l'élargissement du pic de Bragg évoluer selon l'option de parcours (et donc l'énergie initiale) considérée voire même selon la sous-option. Pour prendre en compte l'évolution du pic en fonction de l'énergie initiale des protons, la littérature propose trois solutions⁴ : mesurer un grand nombre de pics de Bragg à des énergies différentes afin d'avoir une bonne description du phénomène, obtenir des courbes de rendements en profondeur simulées par Monte-Carlo, ou bien adopter un modèle analytique, fonction de l'énergie initiale des protons, ajusté sur quelques mesures.

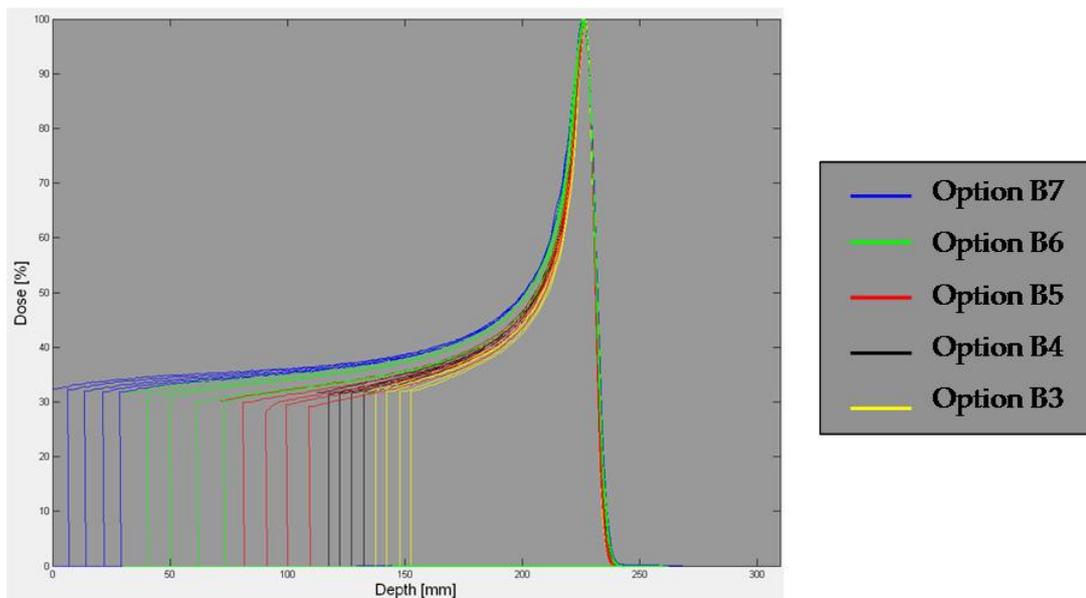


FIG. 4.13 – 5 pics de Bragg natifs mesurés par options de parcours IBA de B3 à B7. Cette représentation des pics natifs normalisés montre clairement l'élargissement du pic de Bragg à mi-hauteur en fonction de l'énergie initiale.

4.2.2.1.2.1.1 Modèle analytique du pic de Bragg

Le modèle analytique développé est basé sur la méthode de calcul mathématique du pic de Bragg natif initiée par Bortfeld [Bortfeld, 1997] valide de 10 à 200 MeV, mais nous avons étendu le modèle jusqu'à 230 MeV. Il existe un autre modèle analytique du pic de Bragg basé sur la formule de Bethe-Bloch [Bethe, 1930], [Bloch, 1933], développé par Ulmer [Ulmer, 2007]. Le modèle de Bortfeld est privilégié car il emploie une fonction mathématique facilement implémentable et rapide à calculer. Ce dernier

⁴cf. Partie 3.2.1.2

part de la relation entre le parcours des protons dans l'eau R_0 , et leur énergie E_0 , de Bragg-Kleeman : $R_0 = \alpha E_0^p$, dont les paramètres α et p sont ajustés sur les données de l'ICRU 49 [Berger et al., 1993]. La dose totale absorbée est donnée par l'équation 4.10 où $\Phi(z)$ est la fluence des protons, $E(z)$ l'énergie restante à la profondeur z , et γ la fraction d'énergie issue des interactions inélastiques nucléaires absorbée localement.

Les deux termes de la somme représentent respectivement la contribution des protons qui interagissent avec les électrons seulement et la contribution de ceux qui subissent des interactions nucléaires.

$$\hat{D}(z) = -\frac{1}{\rho} \left(\Phi(z) \frac{dE(z)}{dz} + \gamma \frac{d\Phi(z)}{dz} E(z) \right) \quad (4.10)$$

La dispersion en parcours (range straggling) est prise en compte à travers une gaussienne de variance σ_z . Ainsi la dose totale absorbée, prenant en compte la dispersion énergétique, est égale à l'intégrale de la convolution de la dose sans dispersion de parcours $\hat{D}(z)$ et de la gaussienne de variance σ_z .

De façon générale, les fluctuations en énergie lors de la perte d'énergie des protons dans la matière sont restituées à travers une fonction de densité de probabilité dont la distribution n'est pas exactement gaussienne, d'après la théorie de Landau-Vavilov⁵. La distribution du spectre énergétique est asymétrique et se compose d'une partie gaussienne centrée sur l'énergie nominale E_0 et une fine "queue" pour les faibles énergies due aux quelques protons ayant subi des collisions violentes à grand transfert d'énergie [Landau, 1944] [Vavilov, 1957]. La fluence des protons participant à cette queue est si faible que Bortfeld considère qu'elle est égale à une petite fraction de la fluence totale, notée ϵ . On ajoute la dose absorbée due à ces quelques particules à la dose totale calculée précédemment et on obtient l'expression complète du pic de Bragg pour un faisceau polyénergétique donnée par l'équation 4.11.

On note $\mathcal{D}_\nu(x)$ la fonction parabolique cylindrique de ν en x . Nous avons calculé cette fonction pour $\nu = -0.565$, et $\nu = -1.565$, puis nous l'avons tabulée tous les 0,01 pour $x = [-16; 5]$ en vue des nombreuses utilisations de cette fonction.

$$D(z) = \Phi_0 \frac{e^{-(R_0-z)^2/4\sigma^2} \sigma^{0.565}}{1 + 0.012R_0} \times \left[\frac{11.26}{\sigma} \mathcal{D}_{-0.565} \left(-\frac{R_0 - z}{\sigma} \right) + \left(0.157 + 11.26 \frac{\epsilon}{R_0} \right) \mathcal{D}_{-1.565} \left(-\frac{R_0 - z}{\sigma} \right) \right] \quad (4.11)$$

Pour récapituler, trois paramètres sont donc à ajuster pour obtenir les courbes de Bragg données par les mesures sur le bras isocentrique :

- R_0 : parcours à 80 % de la dose maximale.
- σ : variance qui tient compte à la fois de la dispersion en parcours (range straggling) et de la distribution gaussienne du spectre en énergie
- ϵ qui représente la fraction de protons qui participent à la queue du spectre en énergie dont la fonction de densité de probabilité suit la théorie de Landau et Vavilov⁶.

⁵cf. Annexe 3

⁶cf. Annexe 3

4.2.2.1.2.1.2 Paramétrisation du modèle analytique

En routine clinique à l'ICPO, nous définissons le parcours à 90 % de la dose maximale du rendement en profondeur, et non pas à 80 % comme dans l'approximation CSDA utilisée dans le modèle de Bortfeld. Par conséquent, je choisis d'utiliser le parcours clinique R défini à 90 % et de paramétrer le parcours R_0 défini à 80 % par Bortfeld par une fonction linéaire de R à 90 %. La dose totale $D(z, R_0, \sigma, \epsilon)$ est exprimée dans l'équation 4.11 et nous en étudions les trois paramètres R_0 , σ et ϵ .

Nous ajustons σ et ϵ par régression linéaire sur les mesures, respectivement en fonction de l'énergie nominale du faisceau E_0 et du parcours R défini à 90 %, linéairement dépendant de R_0 . Leurs expressions sont données par l'équation 4.12, T étant le vecteur dont les éléments sont les coefficients des ajustements représentés Figure 4.14.

$$\begin{aligned} R_0 &= T(1) \times R + T(2) & (4.12) \\ \sigma &= T(3) + T(4) \times E_0 + T(5) \times E_0^2 \\ \epsilon &= T(6) + T(7) \times R + T(8) \times R^2 \end{aligned}$$

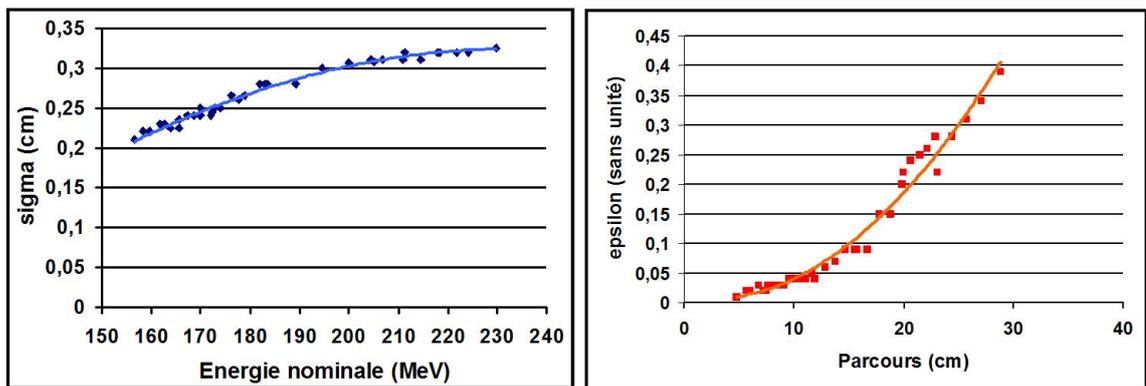


FIG. 4.14 – Graphes représentant l'évolution de σ en fonction de l'énergie nominale du faisceau et ϵ en fonction du parcours R défini à 90 %, avec leurs ajustements respectifs.

Or, pour chaque option, le parcours, l'énergie initiale et l'épaisseur équivalente des éléments du nez traversés (NET) sont liés, et nous arrivons à une relation linéaire simple qui relie le parcours à l'énergie en sortie du dégradeur : $E_0 = \alpha_1 R + \alpha_2$. Les valeurs de α_1 et α_2 dépendent de l'option considérée et sont données par le constructeur IBA. Par conséquent, les trois paramètres du modèle analytique utilisé sont tous dépendants d'une seule et même variable : le parcours clinique à 90 %, comme le montre le diagramme Figure 4.15.

Finalement, je définis la formule analytique du pic de Bragg D_{calcul} comme une fonction du parcours clinique R et de l'énergie initiale, elle-même fonction du parcours clinique, comme indiqué ci-dessous.

$$\begin{aligned} D_{calcul} &= D(z, R_0, \sigma, \epsilon) = D(z, R, T) \\ &= D\left(z, T(1) \times R + T(2), T(3) + T(4) \times E_0 + T(5) \times E_0^2, T(6) + T(7) \times R + T(8) \times R^2\right) \end{aligned}$$

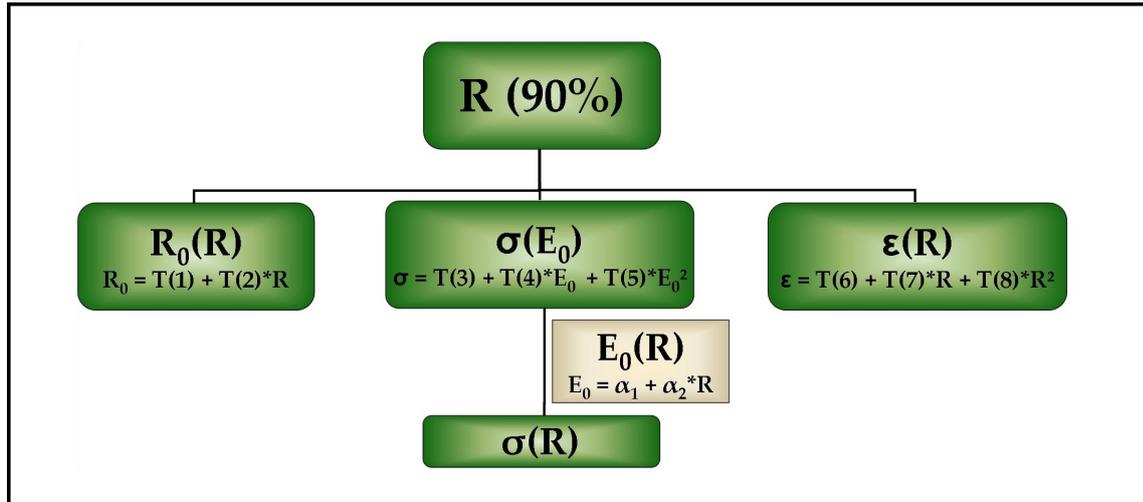


FIG. 4.15 – Diagramme représentant les paramètres du modèle de Borfeld en fonction d'un seul paramètre le parcours défini à 90 % R.

4.2.2.1.2.1.3 Optimisation

Nous utilisons quelques uns des pics acquis pour la bibliothèque du logiciel de planification de traitement afin d'ajuster les paramètres du modèle analytique proposé par optimisation. Les pics de Bragg natifs sont mesurés dans le fantôme d'eau à l'aide d'une chambre plate dans les conditions cliniques de toutes les options. La distance entre le nez de traitement et la cuve à eau est égale à 3 cm d'air (air-gap) et le bras isocentrique est mis à 0°. Nous utilisons un pic de Bragg par option pour les options de faible parcours, c'est à dire de B1 à B5, puis deux pics de Bragg par option pour les options B6, B7 et B8, car il y a davantage de variations de forme du pic au sein des options de haute énergie.

L'optimisation est réalisée grâce à l'algorithme de Levenberg-Marquardt pour trouver les valeurs des trois paramètres R_0 , σ et ϵ qui minimise la fonction de coût F_c . Les détails de l'optimisation sont décrits ci-dessous :

- **Algorithme** : Levenberg-Marquardt⁷ car le modèle à ajuster est non linéaire.
- **Fonction de coût ou fonction objectif** : A l'itération k nous définissons la dose du pic de Bragg mesuré $D_{mesure,k}$ directement extraite des acquisitions réalisées dans le fantôme d'eau, et la dose calculée $D_{calcul,k} = D(z, R, T)$, T étant le vecteur des coefficients liant les trois paramètres R_0 , σ et ϵ à l'énergie nominale E_0 et au parcours à 90 % R , et que nous cherchons à optimiser afin de minimiser la fonction de coût F_c .

L'équation 4.13 donne l'expression de la fonction objectif à l'itération k .

$$F_{c_k} = \left(S_k \times (D_{mesure,k} - D_{calcul,k}) \right)^2 \quad (4.13)$$

Nous définissons aussi les poids d'importance S_k qui permettent de pondérer la fonction de coût en fonction de l'importance d'une partie de la courbe. Nous pouvons fixer les poids S_k à 1 pour la partie distale de la courbe de rendement

⁷Cf. Annexe 4

en profondeur (le pic à proprement parler) tandis que les poids seraient égaux à 0 pour la partie proximale de la courbe afin de donner plus d'importance au pic lui-même. Si nous voulons que l'algorithme donne une meilleure description de la partie proximale, nous pouvons faire l'inverse.

Dans notre cas, nous mettons l'accent sur la partie distale de la courbe, étant donné que c'est cette partie qui est responsable de la dose à la tumeur. Par conséquent, nous fixons les poids $S_k = 1$ pour les points de la courbe dont la profondeur est située entre $z = R + 3\sigma$ et $z = R - 3\sigma$, tandis que pour les autres points $S_k = 0$.

- **Conditions initiales** : Elles sont définies par le système d'irradiation lui-même. Nous sélectionnons l'énergie initiale d'après le Convalgo, la taille de l'écart-type de la distribution en énergie fixée par la ligne de faisceau, et le parcours moyen de l'option de parcours considérée. Nous ajustons ces trois paramètres en fonction du parcours R et nous obtenons la valeur initiale du vecteur T.
- **Limites inférieures et supérieures** : Nous ne fixons pas de limites aux valeurs prises par le vecteur T, par conséquent elles sont définies par deux vecteurs vides de la taille du vecteur T.
- **Options de l'optimisation**
 - La *tolérance* appliquée à la valeur de la fonction objective est égale à 10^{-3} . En-dessous de cette valeur, l'optimisation s'arrête et nous considérons qu'elle converge.
 - Le *nombre maximum d'itérations* est fixé à 30. Au-delà l'optimisation s'arrête.
 - Nous calculons aussi le *gradient* de la fonction de coût afin de pouvoir exécuter l'optimisation sur ces fonctions. Plus on a d'informations sur la fonction à minimiser (i.e. la fonction de coût), plus l'algorithme est rapide.

Une fois, l'optimisation du vecteur T terminée, nous calculons le pic de Bragg analytique grâce aux formules des trois paramètres R_0 , σ et ϵ en fonction de T final, et de la fonction parabolique cylindrique définie précédemment.

Le processus combiné d'optimisation et de calcul du pic de Bragg analytique dure moins de 40 secondes avec Matlab[®] mais sa rapidité peut être fortement améliorée lors de l'implémentation dans Isogray.

4.2.2.1.2.2 Résultats

4.2.2.1.2.2.1 Comparaison avec les mesures des pics de Bragg natifs

Une fois la formule du pic de Bragg déterminée, le calcul est comparé aux mesures effectuées sur le bras isocentrique de l'ICPO, autres que celles utilisées pour l'optimisation. La Figure 4.16 superpose les pics de Bragg natifs mesurés et calculés pour l'option B3, le parcours à 90% étant égal à 8,8 cm, ainsi que pour un parcours de l'option B7 égal à 21,7 cm.

Nous constatons que le modèle analytique correspond au pic de Bragg mesuré avec une précision de moins de 2 % sur le pic global, et moins de 0,5 % sur la valeur du parcours. Le parcours étant le paramètre d'entrée du modèle

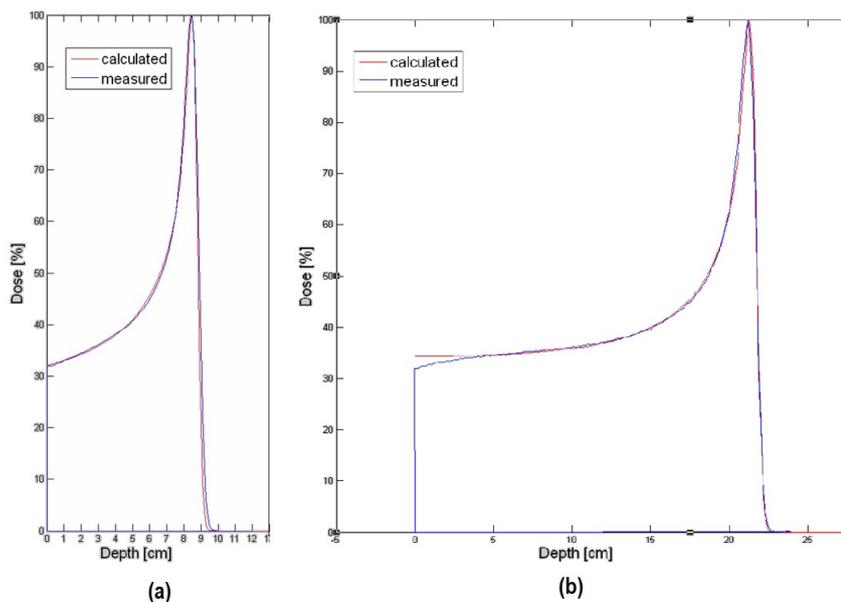


FIG. 4.16 – Comparaison du modèle analytique avec un pic natif mesuré pour l'option (a) B3, parcours égal à 8,8 cm et (b) B7, parcours égal à 21,7 cm.

analytique, nous nous attendions à une telle précision sur le parcours dans l'eau défini à 90 %. Ces conclusions sont vérifiées pour les options de B1 à B5 pour un parcours compris entre 4,60 cm et 19,83 cm. En revanche pour les trois dernières options de parcours, la partie proximale du pic de Bragg analytique n'est pas modélisée de façon satisfaisante. La Figure 4.16(b) suggère une différence de presque 5 % sur la dose à l'entrée entre le pic mesuré et le pic calculé pour l'option B7.

Cette mauvaise prise en compte de la partie proximale de la courbe de rendement en profondeur est la combinaison de plusieurs effets :

1. L'effet physique du "build-up" nucléaire est visible seulement à haute énergie supérieure à 190 MeV, ce qui correspond à un parcours dans l'eau de 20 cm environ. La conséquence de cet effet physique est une diminution de la dose de quelques pourcents (jusqu'à 5 %) dans les premiers centimètres du pic de Bragg (jusqu'à 5 cm) [Pedroni et al., 2005]. Il est le résultat d'une mise à l'équilibre statistique sur les premières épaisseurs. Il n'y a pas encore assez d'évènements (collisions inélastiques proton-électron) pour que la distribution d'énergie soit gaussienne (théorème de la limite centrale), et la distribution d'énergie suit donc encore une loi de Poisson, comme l'explique la théorie de Vavilov développée dans l'Annexe 3. A hautes énergies (> 200 MeV), la queue créée dans la distribution d'énergie est plus longue et donc plus visible qu'à basse énergie (< 200 MeV). Ce phénomène est donc présent sur les deux lignes de faisceau (fixe et isocentrique), mais les mesures peuvent être effectuées avec le bras isocentrique placé à 0° de manière à ne pas traverser la paroi de la cuve à eau. Par conséquent le sous-dosage à l'entrée des pics de Bragg est mieux observable dans ces conditions d'acquisition que dans celle de la ligne fixe, où les protons traversent 1 cm de plexiglas avant

leur dépôt de dose ne soit détecté. En outre, l'énergie des protons dans la salle du bras isocentrique atteint désormais 230 MeV, contre 200 MeV dans la salle fixe.

2. Le modèle analytique du pic de Bragg, basé sur la fonction parabolique cylindrique proposé par Bortfeld, n'est valable que dans une gamme d'énergie allant jusqu'à 200 MeV. Au-delà, le modèle n'est pas valide, certainement à cause de l'effet de "build-up" nucléaire.
3. L'optimisation est réalisée avec des contraintes privilégiant la partie distale de la courbe. Nous pouvons aussi poser des contraintes sur la partie proximale de la courbe, mais dans ce cas l'optimisation diverge et ne donne pas de résultats corrects sur l'ensemble de la courbe. Cela semble logique puisque la fonction parabolique cylindrique ne prend pas en compte l'effet de build-up présent dans les cinq premiers centimètres de la courbe de rendement en profondeur pour les parcours les plus longs (> 20 cm).

4.2.2.1.2.2.2 Comparaison avec les mesures des pics de Bragg modulés

Cette erreur au niveau de la partie proximale du pic de Bragg natif se répercute en conséquence sur le pic de Bragg modulé, lui-même étant une somme de pics de Bragg natifs pondérés. Le principe de la reconstruction des pics de Bragg modulés est expliqué dans la partie suivante, mais nous pouvons d'ores et déjà comparer un pic de Bragg modulé mesuré et un pic de Bragg modulé reconstruit analytiquement à partir d'un pic de Bragg natif, obtenu grâce au modèle analytique développé. Le modèle analytique décrit les pics de Bragg modulés avec une précision inférieure à 2 % pour les options dont le parcours n'excède pas 20 cm. En revanche pour les options dont les parcours sont supérieurs à 20 cm, la différence entre la dose à l'entrée du pic de Bragg modulé mesuré et celle du pic de Bragg modulé analytique, est encore plus importante que la différence obtenue pour les pics de Bragg natifs, comme le montre la Figure 4.17 pour l'option B7, puisqu'on somme les contributions des pics natifs.

4.2.2.1.2.2.3 Conclusions

Le phénomène de build-up était absent dans les salles à ligne fixe où l'énergie des protons est inférieure ou égale à 200 MeV. Les comparaisons entre le modèle analytique du pic de Bragg et les mesures montrent une excellente adéquation (< 2 % de différence) pour les pics natifs comme modulés pour les options de parcours de B1 à B5.

Les mesures sur le bras isocentrique réalisées pour les options B7 et B8, révèlent que la dose à l'entrée du patient est surestimée par le calcul de dose à hauteur de 5 % pour les pics de Bragg natifs et de 6 % pour les pics de Bragg modulés, étant donné que la plus forte pondération est sur le pic natif avec la plus haute énergie, et que les pics suivants ne sont peu ou pas affectés par le phénomène de build-up. Cette incertitude ne concerne que les options de hautes énergies, mais avant de pouvoir utiliser le modèle analytique en routine clinique, cet effet doit être pris en compte afin de pouvoir décrire analytiquement les courbes de rendement en profondeur pour toutes les énergies délivrées par le système, pour tous les modes de délivrance du faisceau.

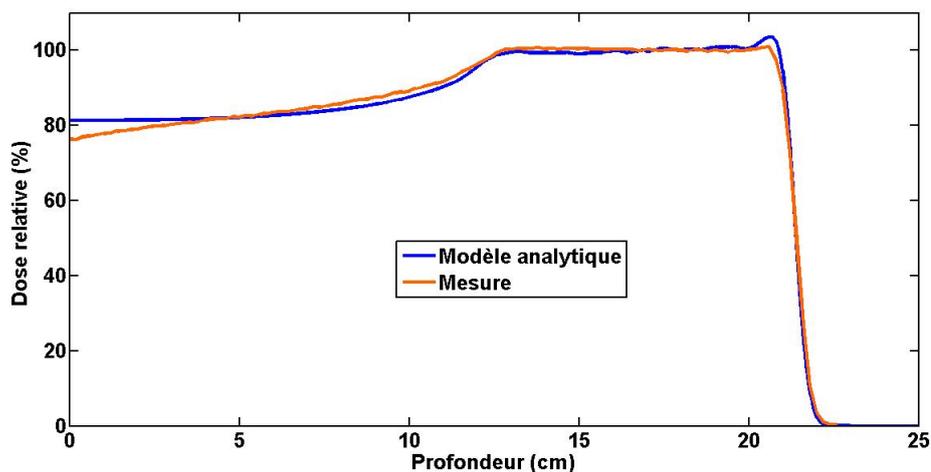


FIG. 4.17 – Comparaison d'un pic de Bragg modélisé avec le modèle analytique de pic natif et d'un pic de Bragg modélisé pour un parcours de 21 cm et une modulation de 10,5 cm (Option B7).

4.2.2.1.2.2.4 Implémentation dans Isogray

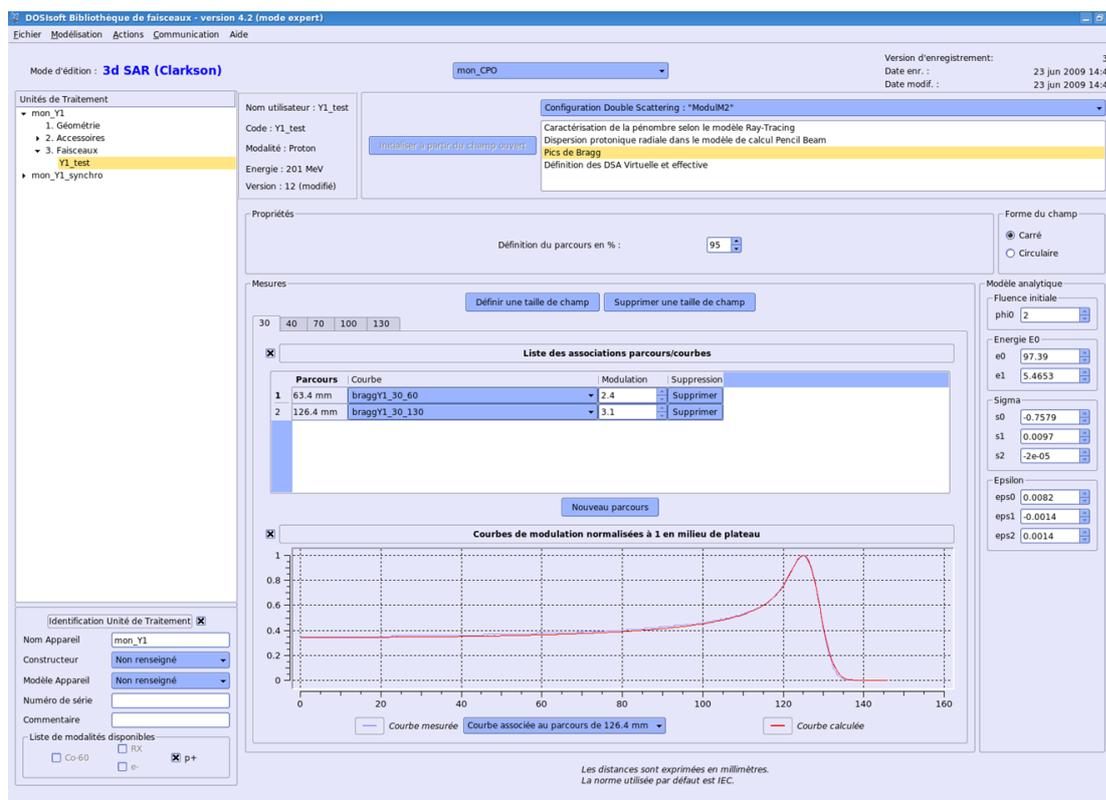


FIG. 4.18 – Ecran du logiciel Isogray où les pics de Bragg natifs calculés et mesurés sont affichés simultanément, ainsi que les valeurs des éléments du vecteur T.

La prise en compte de ce build-up nucléaire est à l'étude actuellement, mais tant que le problème n'est pas résolu pour les longs parcours, nous ne pouvons pas utiliser le modèle analytique du pic de Bragg pour les trois dernières options de parcours. En

revanche, il a été implémenté dans Isogray pour les autres options, comme le montre cet écran d'Isogray en version de développement Figure 4.18. Les pics sont optimisés et calculés grâce à quelques pics de Bragg natifs déjà présents en bibliothèque. Le vecteur T est optimisé grâce à l'algorithme Levenberg-Marquardt présent dans Isogray, mais peut aussi être rentré manuellement par l'utilisateur. Les deux pics mesuré et calculé sont affichés simultanément afin de vérifier leur adéquation.

4.2.2.2 Paramètres physiques des modulateurs et reconstruction des courbes modulées

Quelle que soit la solution choisie pour disposer des pics de Bragg natifs (mesurés ou calculés), les courbes de rendements modulés sont reconstruits grâce à la méthode proposée ci-dessous. Cette partie expose donc la méthodologie pour reconstruire les pics de Bragg modulés ainsi que les caractéristiques technologiques de la modulation de parcours afin de prendre en compte ces dernières dans la procédure de reconstruction.

4.2.2.2.1 Principe de reconstruction des rendements modulés en profondeur

La première information importante à connaître afin de reconstruire les pics de Bragg modulés est la valeur de la modulation M . Celle-ci est traduite par le logiciel du convalgo de IBA en terme de "stop digit" (SD) qui permet de connaître le digit numérique de la dernière position irradiée du modulateur à partir d'un polynôme d'ordre 4 de coefficients a_0, a_1, a_2, a_3, a_4 , comme explicité dans l'équation 4.14.

$$SD = a_0 + a_1M + a_2M^2 + a_3M^3 + a_4M^4 \quad (4.14)$$

Les pics de Bragg natifs sont pondérés afin de former un pic de Bragg modulé homogène en profondeur comme expliqué dans la Partie 2.3.2, grâce au modulateur lui-même et grâce au fichier de modulation d'intensité de la source en fonction de la rotation de la piste de modulation⁸ (Beam Current Modulation : BCM). La Figure 4.19 montre la différence entre un pic de Bragg modulé (Spread Out Bragg Peak : SOBP) reconstruit sans prendre en compte le poids du fichier BCM, et un SOBP reconstruit avec le fichier BCM. La pente de ce dernier est quasiment nulle lorsque l'intensité de la source compense la dépendance en énergie de l'usinage de la piste, tandis qu'elle augmente ou décroît si l'énergie du faisceau est respectivement inférieure ou supérieure à l'énergie pour laquelle les secteurs du modulateur ont été calculés. Les fichiers BCM sont eux aussi optimisés et fournis par le constructeur IBA.

En outre, une troisième contribution participe à la pondération des pics de Bragg natifs : la perte de fluence. Cet effet se produit lors de la traversée du modulateur à cause de la diffusion à travers les pales du modulateur.

Par conséquent, la courbe de rendement modulé en profondeur est donnée par l'équation 4.15 avec :

- ω_i^{MOD} le poids dû à la pale physique i du modulateur d'épaisseur Δe_i ,
- ω_i^{BCM} étant le poids moyen de la pale i donné par le fichier BCM,

⁸cf. Partie 2.4.1.3

– ω_i^F le poids de la perte de fluence à travers la pale i .

$$SOBP(z) = \sum_i (\omega_i^{MOD} \times \omega_i^{BCM} \times \omega_i^F) \times BP(z + \Delta e_i) \quad (4.15)$$

$$\text{avec } \omega_i^{MOD} = \frac{w_{i+1} - w_i}{\sum_i (w_{i+1} - w_i)}$$

$$\text{et } \omega_i^{BCM} = BCM_i$$

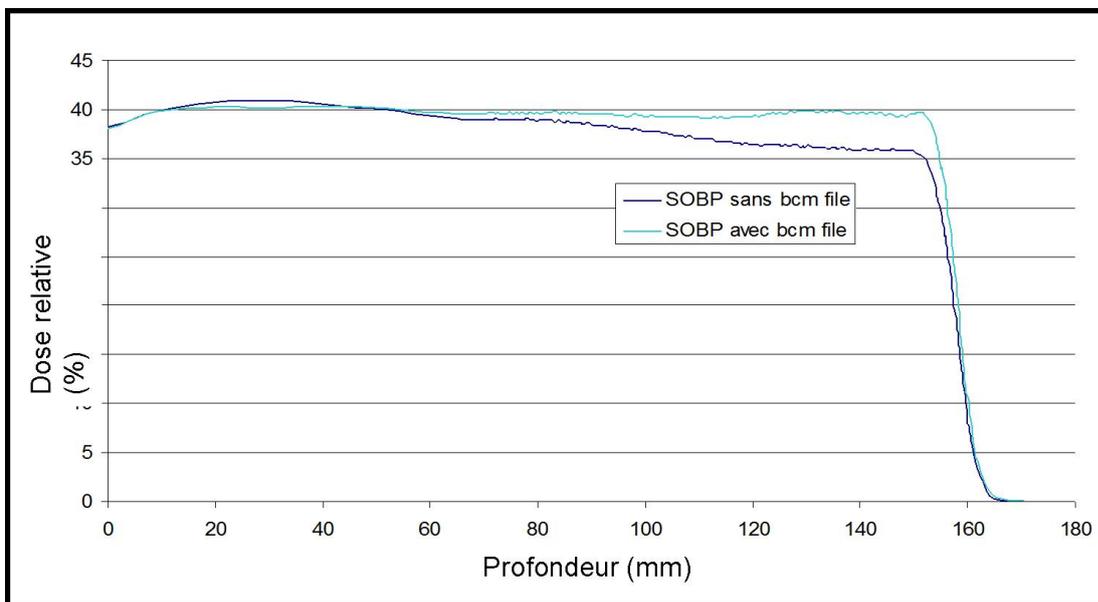


FIG. 4.19 – Comparaison des pics de Bragg modulés reconstruits avec ou sans la correction du fichier BCM pour l'option B5 avec un parcours de 15,6 cm et une modulation de 15 cm.

4.2.2.2 Détermination des pondérations du calcul des SOBP

Une fois la valeur du stop digit connue, la dernière pale irradiée du modulateur est identifiée et ainsi les poids géométriques des pales du modulateur irradiées, issus directement des caractéristiques mécaniques du modulateur, sont déterminés. De même les poids correctifs dus à la variation d'intensité de la source en fonction du stop digit sont définis grâce au fichier BCM procuré auprès du constructeur IBA. Seuls les poids correctifs relatifs à la perte de fluence ne sont pas donnés par le constructeur. Cet effet peut être observé expérimentalement, mais le meilleur moyen de déterminer l'influence de la perte de fluence est d'effectuer une optimisation. Nous avons choisi d'employer l'algorithme de Levenberg-Marquardt afin de trouver les valeurs des pertes de fluence qui ajustent au mieux les rendements en profondeur mesurés avec le modèle de reconstruction des pics de Bragg modulés.

4.2.3 Conclusions

Un des nouveaux modèles développés, présentés ici, concerne la modélisation de la pénombre due au compensateur pour les deux modèles de calcul en réponse à une description imprécise de cette pénombre par les modèles précédemment implémentés dans Isogray. Une autre innovation est la reconstruction des courbes de rendement modulées en profondeur indispensable pour optimiser la technique de modulation continue mise à disposition par le nouveau système du bras isocentrique.

Le modèle de pénombre à travers le compensateur a été validé dans l'eau pour quelques valeurs de parcours et d'épaisseurs de compensateurs. Les résultats obtenus sont très satisfaisants, puisqu'on obtient une incertitude inférieure à 2 mm pour une pénombre latérale de 1,7 cm, même s'il faut encore valider le modèle en conditions non homogènes et pour d'autres conditions de parcours, de gaps d'air et d'épaisseurs de compensateur.

Pour l'instant, au vu des limitations de la fonction analytique du pic de Bragg, nous utilisons les pics natifs mesurés pour chaque option de parcours lors de la reconstruction des courbes modulées. L'effet de build-up nucléaire doit être modélisé analytiquement pour les options à longs parcours (B6, B7 et B8) pour pouvoir employer le modèle analytique du pic de Bragg. [Ulmer, 2007] propose un modèle analytique du pic de Bragg basé sur l'équation de Bethe et Bloch et ajoute un terme correctif pour tenir compte de la distribution en énergie selon la théorie de Landau et Vavilov. Le modèle proposé ici utilise aussi le facteur correctif ϵ ; il représente la fraction de protons qui répondent à la théorie de Landau tandis que la majorité ont une distribution d'énergie gaussienne, mais il est validé seulement pour des énergies inférieures à 200 MeV. Pour cette gamme d'énergie, le modèle analytique développé décrit à 2 % près le dépôt d'énergie des protons pour les autres options. Il peut donc, dans ce cas, être envisagé pour décrire la bibliothèque de pics de Bragg natifs nécessaire au calcul de dose en double diffusion (DS) ainsi qu'ultérieurement pour le balayage uniforme (US) et le balayage de faisceaux élémentaires (PBS).

4.3 Validation des modèles analytiques implémentés dans Isogray

Les modèles de calcul de dose de lancer de rayons (Ray Tracing) et des mini-faisceaux (Pencil-Beam) sont validés dans différentes configurations. On privilégie les tests dans un fantôme homogène d'eau (cuve à eau) ou dans l'air afin de valider les modèles de pénombres dans l'air, dans l'eau et en présence de compensateur explicités ci-dessus, ainsi que la reconstruction des courbes de rendements en profondeur, permettant aussi de vérifier la validité des ajustements calculés pour les Distances Source Axe virtuelle et effective.

Les validations en conditions hétérogènes permettent de tester les modèles de calcul de dose dans leur globalité et dans des cas proches des conditions cliniques.

4.3.1 Validation en milieu homogène

Les mesures sont réalisées dans la cuve à eau ou dans l'air dans la salle du bras isocentrique de l'ICPO. Les conditions d'acquisition (détecteur utilisé, nombre de mesures par option, matériau utilisé : air, eau, compensateur,...) sont explicités dans les parties précédentes de ce chapitre pour chacun des modèles à valider.

4.3.1.1 Pénombre latérale

4.3.1.1.1 Pénombre dans l'air et DSA virtuelle

La taille de la pénombre dans l'air, ainsi que la taille de champ sont comparées pour plusieurs distances collimateur détecteur équivalentes aux Distances Collimateur Peau (DCP), pour les modèles de calcul de Ray-Tracing et Pencil-Beam. La Figure 4.20 présente les résultats obtenus pour les options B1 et B7 dans le cas de l'algorithme de calcul Pencil-Beam.

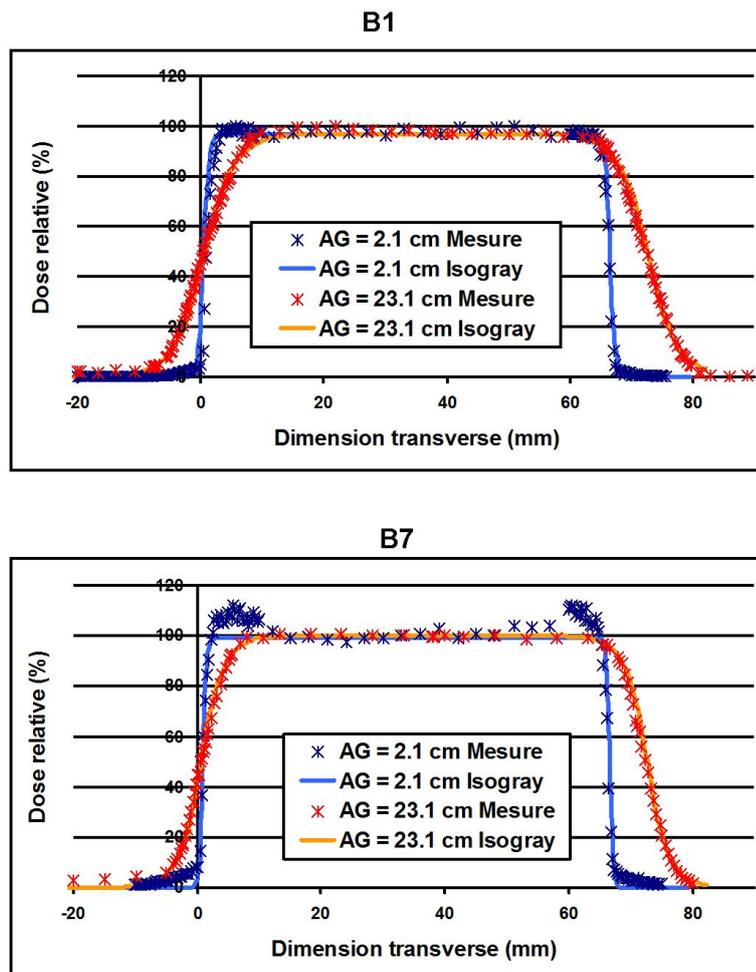


FIG. 4.20 – Comparaison des profils dans l'air mesurés et calculés par le modèle de calcul du Pencil-Beam pour deux gaps d'air 2,1 cm et 23,1 cm, pour un parcours dans l'eau égal à 5,2 cm pour l'option B1 (a) et égal à 21,9 cm pour l'option B7 (b).

Pour les deux modèles de calcul, les valeurs de pénombre dans l'air sont calculées avec 0,5 mm de précision quelle que soit leur position hors-axe ou sur l'axe. En outre, les tailles de champ calculées et mesurées sont identiques à moins de 0,5 % près. Par conséquent, l'évolution de la taille de champ en fonction de la DCP et donc la modélisation de la Distance Source Axe virtuelle sont correctes. Si nous fixons les discordances maximales à $\pm 0,5$ mm pour la pénombre dans l'air et $\pm 0,5$ % pour la taille de champ, l'incertitude maximale acceptable sur la valeur de la DSA virtuelle est comprise entre 5 et 6,3 cm pour les options de B1 à B8.

Sur la Figure 4.20, le profil de dose acquis dans l'air à une distance de 2,1 cm du collimateur présente des "cornes" en bordure de champ d'irradiation. Ce sur-dosage provient de la contamination due aux protons qui interagissent avec la face externe du collimateur. Le nouvel algorithme décrit dans le chapitre suivant, concerne l'amélioration des calculs de dose en Ray-Tracing et Pencil-Beam à travers la prise en considération de cette contamination due au collimateur.

4.3.1.1.2 Pénombre dans l'eau

D'après les comparaisons menées entre les pénombres dans l'eau mesurées et modélisées pour chaque option de parcours, l'écart entre les deux est inférieur à 0,5 mm, sachant que la pénombre dans l'eau est de l'ordre de 1,5 cm. En outre, les pénombres distales latérales font état de la même incertitude, soit à 0,5 mm. En tant qu'exemple, la Figure 4.21 présente les pénombres dans l'eau à la position distale du pic de Bragg mesurées et modélisées dans Isogray avec le modèle de Ray-Tracing, pour un collimateur mi-champ, i.e. sur l'axe et hors-axe.

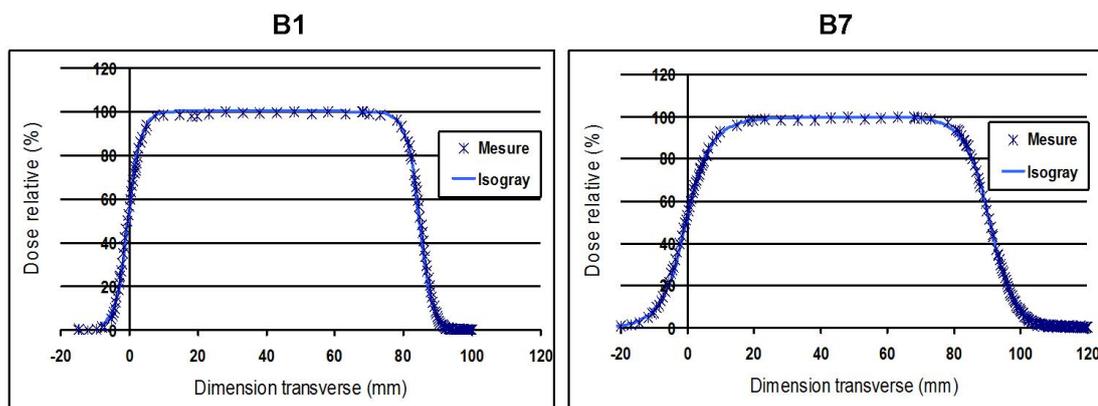


FIG. 4.21 – Comparaison des profils dans l'eau mesurés et calculés par le modèle de calcul du Ray-Tracing à la position distale du pic de Bragg pour deux parcours des options B1 et B7.

4.3.1.1.3 Pénombre dans l'air en présence de compensateur

La pénombre latérale avec compensateur des profils calculés montre une adéquation à moins de 1 mm près avec les mesures quelles que soient les conditions de gap d'air et de parcours. La Figure 4.22 compare les profils mesurés et calculés avec le modèle de calcul de Ray-Tracing dans le cas de l'option B4 ($R = 10,5$ cm) pour une épaisseur de compensateur t_{comp} égale à 2 cm et 8 cm, pour deux valeurs de gaps d'air différentes.

Les plus larges différences entre les profils mesurés et calculés en présence de compensateur sont observées pour les valeurs de gap d'air importantes (supérieures à 15cm) dans le cas des options de parcours B1 et B2 définies par IBA, soit un parcours dans l'eau inférieur à 7,5 cm, et pour les faibles épaisseurs de plexiglas (1,2 cm et 4 cm). Ceci s'explique par la position de la source effective de diffusion physiquement située à l'intérieur du compensateur pour les faibles épaisseurs de compensateur et les grands gaps d'air, tandis que théoriquement, elle se trouve à l'extérieur du compensateur d'après l'optimisation réalisée sur la variable t .

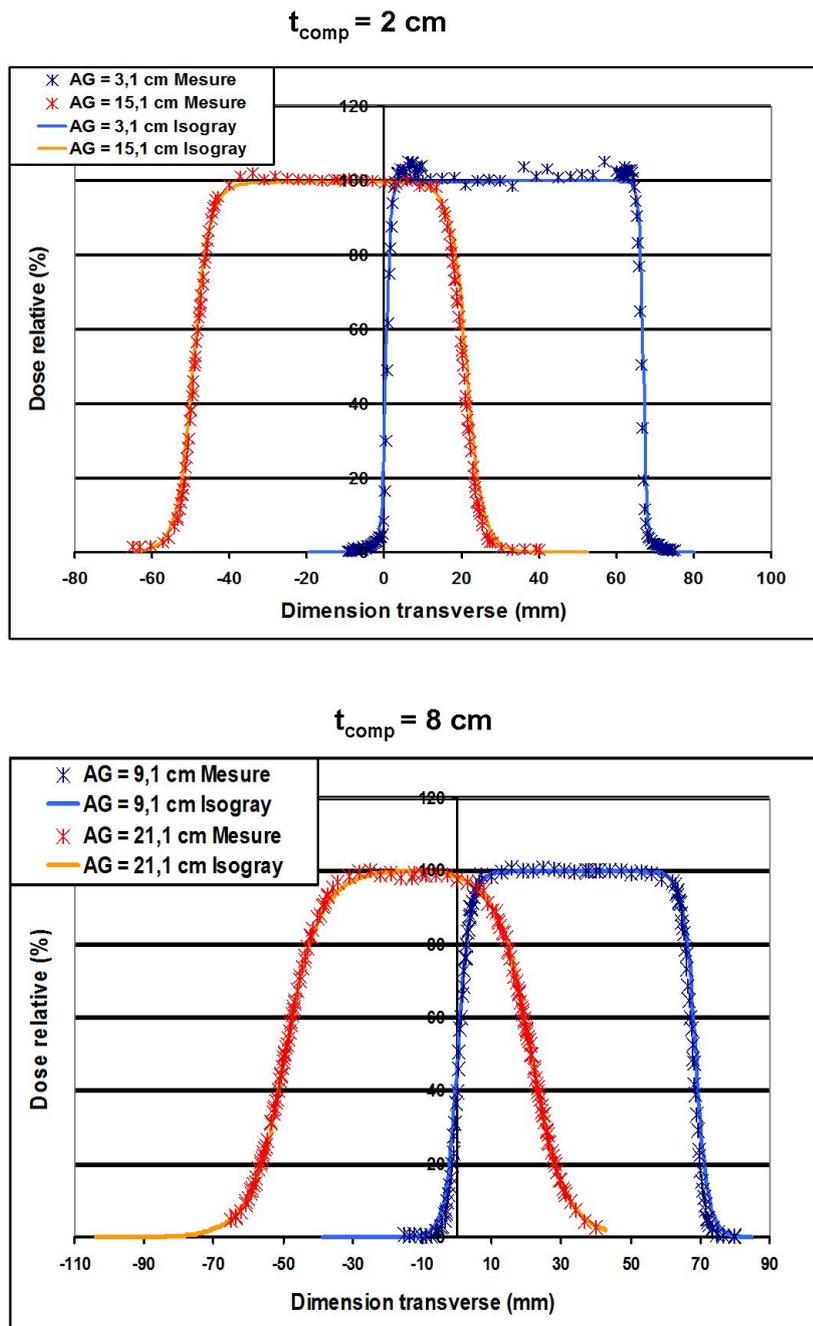


FIG. 4.22 – Comparaison des profils latéraux mesurés et calculés pour une épaisseur de compensateur égale à 2 cm et 8 cm et pour deux gaps d'air différents. Les profils correspondants au gap d'air le plus large (courbes rouges et oranges) ont été légèrement décalés pour une meilleure visibilité, mais les quatre profils se trouvent au même niveau de l'axe du faisceau en réalité. Option de parcours B4 pour le modèle de calcul de Ray-Tracing.

4.3.1.2 Rendements en profondeur

Les rendements en profondeur modulés sont mesurés avec la chambre plate dans la cuve à eau, pour toutes les options et plusieurs modulations au sein de chaque option de parcours, comme le montre la Figure 4.23 pour les options de parcours B1 et B2.

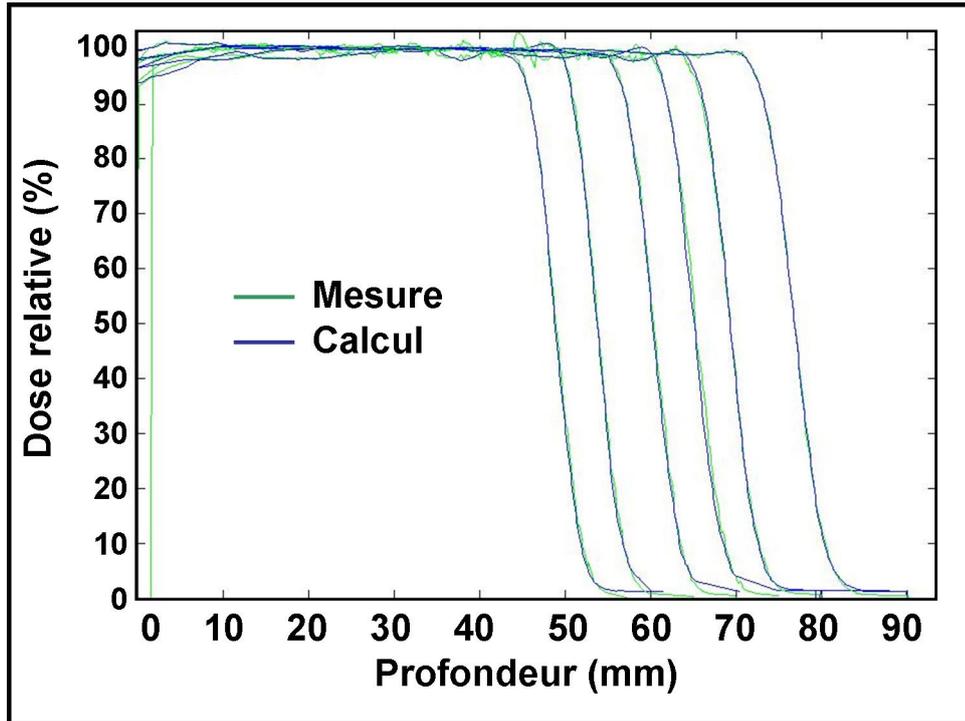


FIG. 4.23 – Comparaison des courbes de rendements en profondeur mesurées et reconstruites dans Isogray pour six parcours des options de parcours B1 et B2 et une modulation maximale jusqu'en surface du patient.

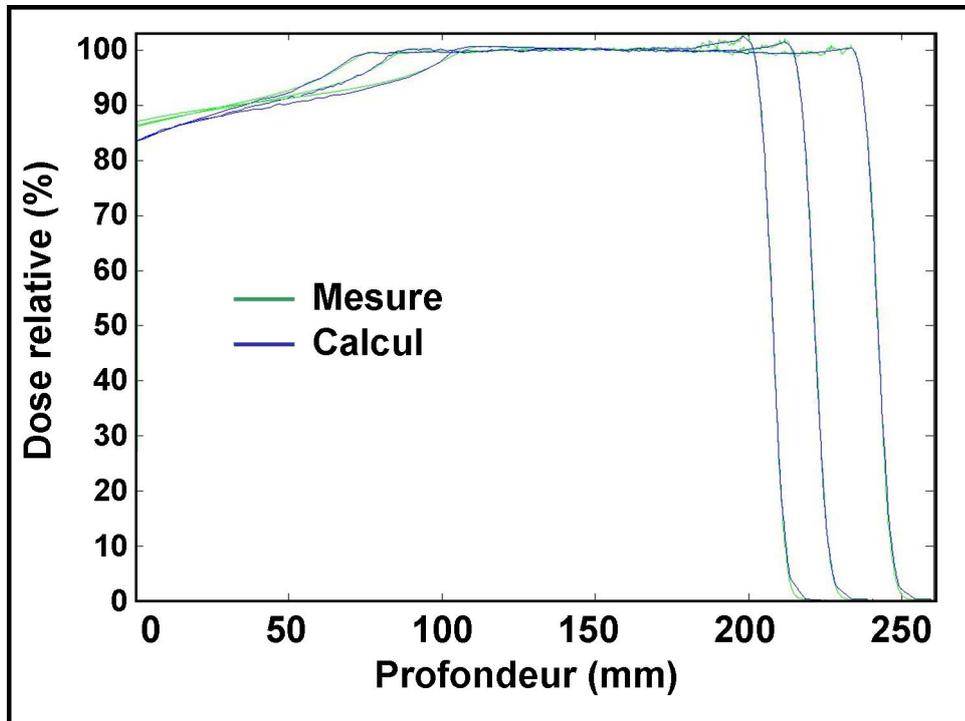


FIG. 4.24 – Comparaison des courbes de rendements en profondeur mesurées et reconstruites dans Isogray pour plusieurs parcours et une modulation à 95 % maximale de 14,9 cm au sein de l'option B7.

Ces acquisitions permettent de valider la méthode de reconstruction des pics de Bragg modulés ainsi que le calcul de la Distance Source effective Axe puisqu'elle prend en compte l'effet de décroissance de la fluence relative protonique en fonction de l'inverse carré de la distance.

Pour toutes les options de parcours, le parcours est déterminé par Isogray avec une incertitude de 1,5 mm tandis que la modulation est calculée à 0,5 mm près. Ces écarts sont inférieurs ou égaux aux incertitudes liées à la répétabilité du système IBA, elles sont donc tout à fait acceptables. Néanmoins, pour les parcours les plus grands, notamment au sein des options B7 et B8, nous observons des incohérences au niveau de la partie proximale des pics de Bragg reconstruits par Isogray. La valeur de parcours à 90 % ou 95% n'est pas en cause ; en revanche, la valeur de modulation à 90%, même définie à 95%, peut varier à cause de ces incertitudes. Sur la Figure 4.24, la modulation mesurée à 90 % est de 21,4 cm tandis qu'elle est de 18,9 cm lorsqu'elle est calculée pour le parcours le plus profond $R = 23,9$ cm. On observe par conséquent une erreur de presque 12 % sur la modulation à 90 % dans ce cas-là.

4.3.2 Milieux hétérogènes

Afin de tester les modèles de pénombres latérales des distributions de dose et de reconstruction des courbes de rendements en profondeur dans des conditions plus complexes, nous plaçons un fantôme hétérogène devant la cuve à eau afin de faire des mesures dans l'eau avec des conditions d'hétérogénéité et d'interfaces en amont, comme l'illustre la Figure 4.25.

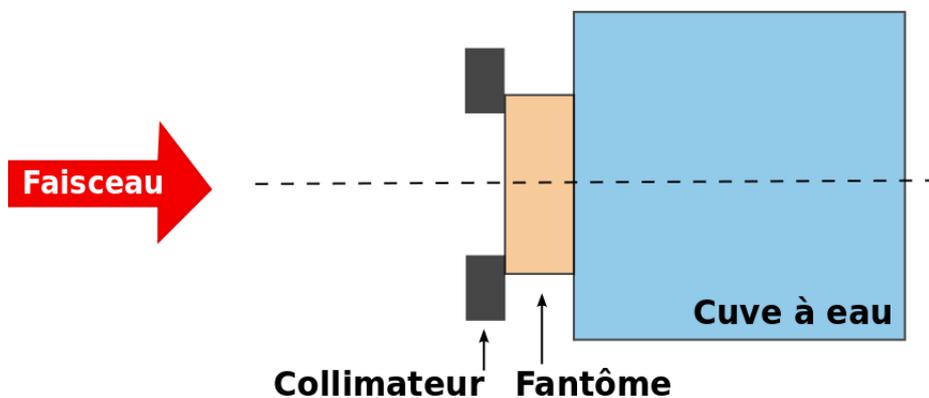


FIG. 4.25 – Schéma de mise en place du fantôme anthropomorphique placé sur la table de positionnement, en amont de la cuve à eau qui sert à mesurer la dose en 2D après le fantôme, le bras isocentrique étant placé à 270° (le faisceau de protons traverse donc la paroi de la cuve à eau).

4.3.2.1 Fantômes complexes

4.3.2.1.1 Méthodes

Pour valider les modèles de calcul de dose, nous utilisons diverses configurations mettant en jeu des fantômes plus ou moins complexes ou hétérogènes. Nous avons tout d'abord évalué la capacité des modèles de calcul de dose à prendre en compte les

hétérogénéités. Nous avons par exemple placé une plaque de plexiglas sur la moitié du champ de traitement, contre la cuve à eau, afin d'observer l'effet d'une interface air / plexiglas. Nous avons aussi inséré une plaque de matériau équivalent "os cortical" (de masse volumique $1,83 \text{ g/cm}^3$) qui obstrue la moitié du champ de traitement, entre deux plaques de plexiglas, le tout étant placé contre la cuve à eau, afin d'observer l'influence de la double interface plexiglas / os / plexiglas. En outre, des fantômes complexes en plexiglas ont été irradiés afin de tester dans plusieurs endroits du faisceau la prise en compte des interfaces plexiglas / air, comme les fantômes en forme de peigne ou d'escalier.

Dans cette partie, nous présentons l'expérience de validation des modèles de calcul de dose, réalisée avec le fantôme complexe en plexiglas en forme d'escalier, représenté Figure 4.26. Le fantôme en plexiglas est placé contre le fantôme d'eau. Les mesures sont réalisées en deux dimensions tous les 5 mm en profondeur et tous les 0,5 mm en dimension transverse avec une chambre d'ionisation de type CC01 d'IBA *dosimetry* dans la cuve à eau, afin d'obtenir une distribution de dose en 2D. Les profils latéraux de cette distribution sont comparés avec les profils calculés dans la partie suivante.

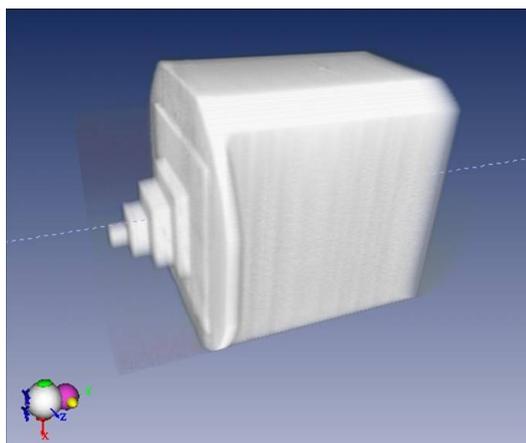


FIG. 4.26 – Représentation 3D du fantôme en plexiglas en forme d'escalier placé contre la cuve à eau, dans Isogray.

4.3.2.1.2 Résultats

Les profils latéraux de dose mesurés et calculés grâce aux modèles de calcul de Ray-Tracing et de Pencil-Beam [De Marzi, 2010] sont représentés sur les Figures 4.27 et 4.28 respectivement pour les options B4 et B7. Il est intéressant de remarquer que pour les grands parcours (par exemple ceux de l'option B7), le modèle de Pencil-Beam donne de meilleurs résultats que le modèle de Ray-Tracing, particulièrement dans les zones hétérogènes. En effet, autour de l'interface air / plexiglas, à l'abscisse $x = -44,5 \text{ cm}$ sur la Figure 4.28, nous observons un écart $|(D_{calc} - D_{mes})/D_{mes}|$ de 27 % entre la mesure et la dose prévue par le modèle de Ray-Tracing ; cette différence est réduite à 1 % avec le modèle de Pencil-Beam.

Les hétérogénéités sont mieux prises en compte avec le modèle Pencil-Beam grâce à la prise en compte des plus proches voisins du point de calcul de dose et de la diffusion.

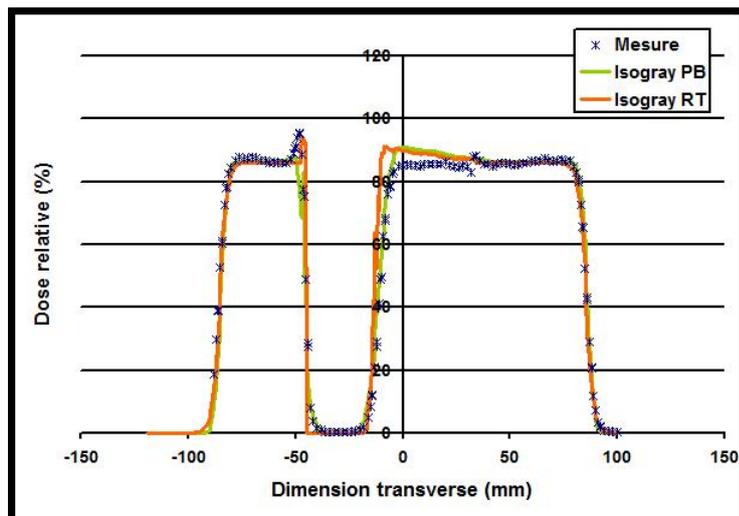


FIG. 4.27 – Comparaison des profils mesurés et calculés par les deux modèles de calcul Ray-Tracing et Pencil-Beam dans la cuve à eau après le fantôme dit en "coin" pour l'option B4.

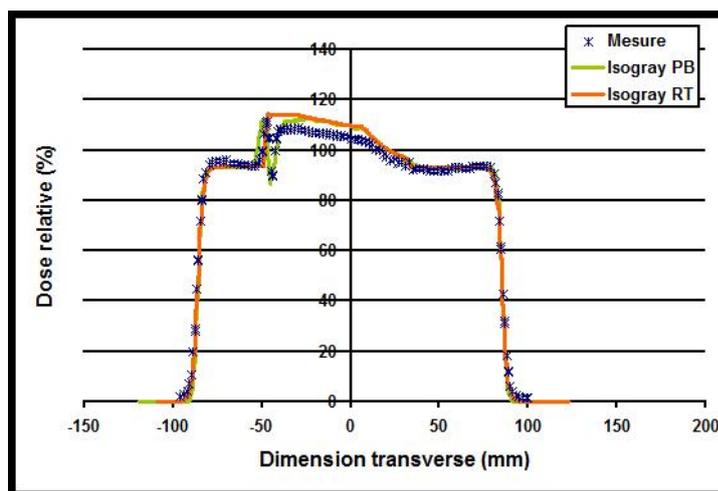


FIG. 4.28 – Comparaison des profils mesurés et calculés par les deux modèles de calcul Ray-Tracing et Pencil-Beam dans la cuve à eau après le fantôme dit en "coin" pour l'option B7.

4.3.2.2 Fantôme anthropomorphique

4.3.2.2.1 Méthodes

Nous désirons tester le modèle de calcul Ray-Tracing dans des conditions plus réalistes que précédemment. A cette fin, nous irradiions un fantôme anthropomorphique, constitué d'une boîte en plexiglas dans laquelle est placée un demi-crâne humain, une balle de ping-pong remplie d'air, sensée simuler les sinus aériens du crâne, le tout entouré de végétaline de densité proche des tissus mous, dont l'image tomodensitométrique de référence est représentée Figure 4.29.

Le fantôme est placé contre le fantôme d'eau, comme présenté Figure 4.30,

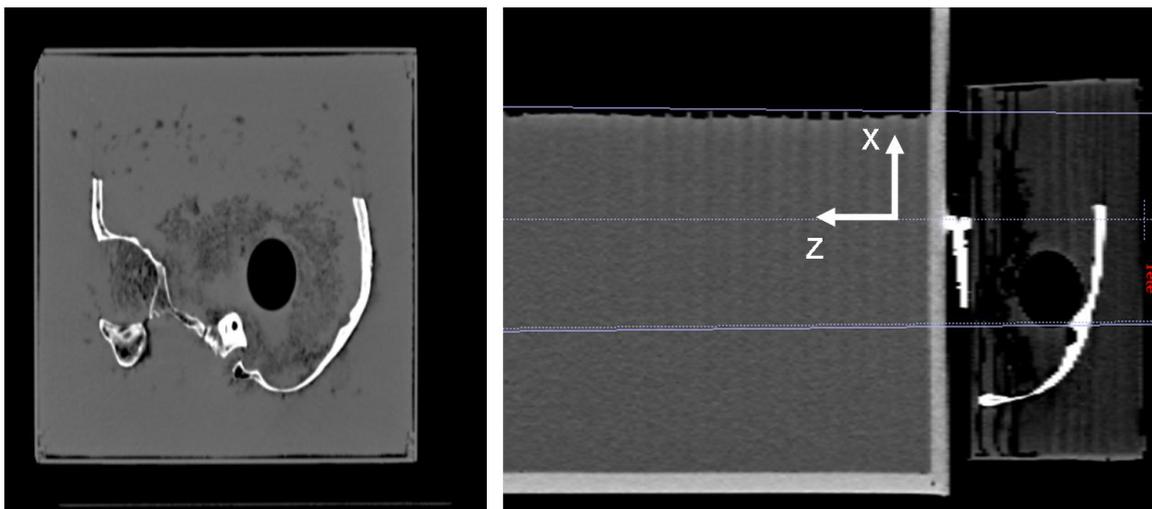


FIG. 4.29 – A gauche : Image tomodensitométrique du fantôme anthropomorphique seul avec la balle de ping-pong en noir (air), le crâne en blanc (os) et la végétaline en gris (équivalent tissus mous). A droite : Image tomodensitométrique du fantôme anthropomorphique placé contre le fantôme d'eau.

afin de pouvoir faire des mesures en trois dimensions, d'abord le long de la dimension X et en profondeur Z après le fantôme anthropomorphique, puis le long de la dimension Y et en profondeur Z. Nous rajoutons également un collimateur et un compensateur calculés selon les caractéristiques radiologiques du fantôme anthropomorphique, comme pour un vrai cas clinique. On obtient ainsi une mesure de la dose en 3D que nous pouvons comparer aux isodoses obtenues avec le logiciel de planification de traitement, pour deux gaps d'air différents 0 cm et 8,6 cm, un parcours dans l'eau de 20 cm et une modulation en profondeur de 5 cm.

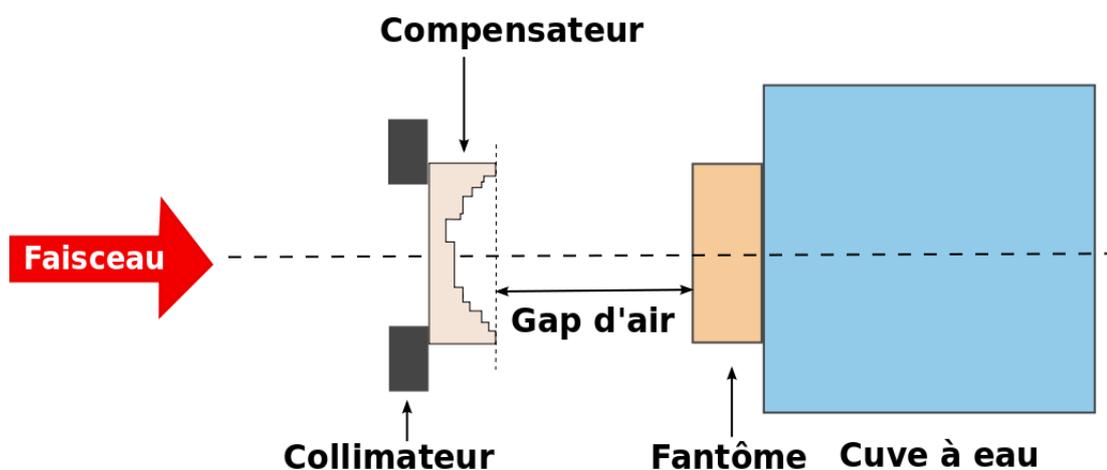


FIG. 4.30 – Schéma de mise en place du fantôme anthropomorphique sur la table de positionnement, le nez du bras isocentrique étant placé à 270° et muni d'un collimateur et d'un compensateur calculés dans Isogray et usinés pour l'irradiation du fantôme.

4.3.2.2 Résultats

Une étude systématique consiste, à partir du fantôme seul dans l'air, à rajouter successivement les éléments complexes (compensateur, collimateur, cuve à eau) un à un afin de mesurer séparément les contributions des pénombres dans l'air, dans l'eau et dans le compensateur, avant de mesurer la distribution radiale totale.

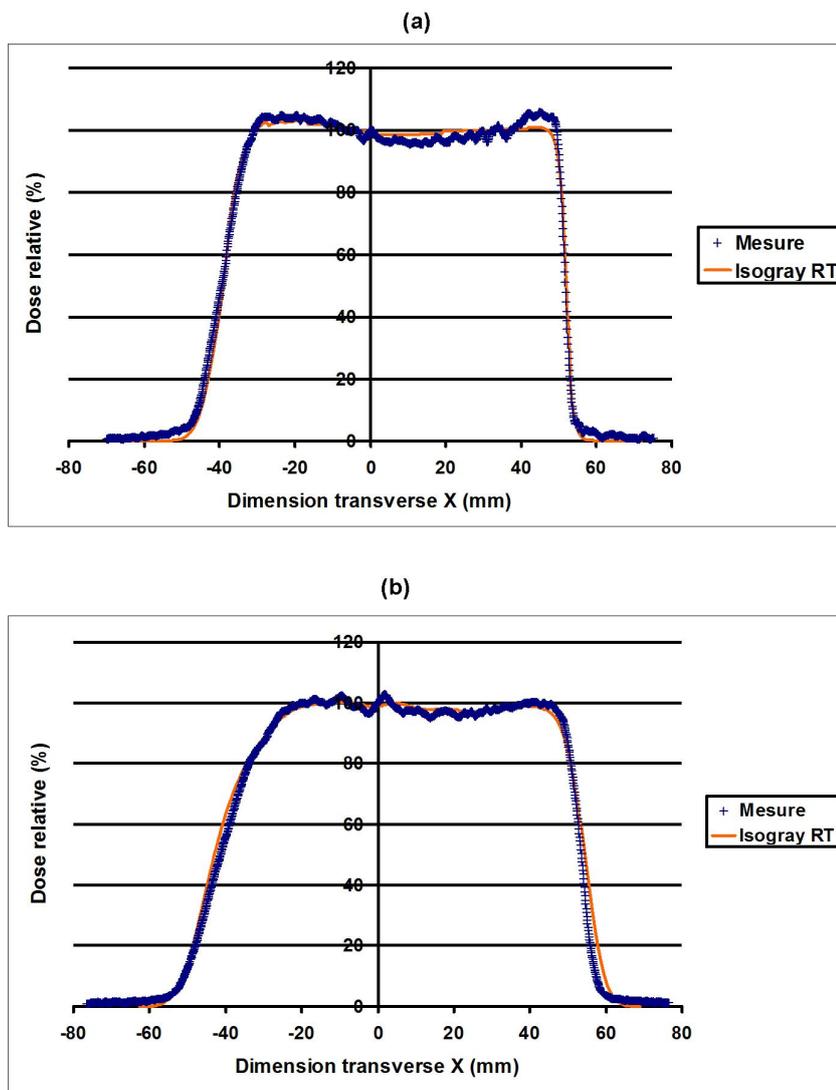


FIG. 4.31 – Profils latéraux mesurés dans un fantôme d'eau et calculés par le modèle de calcul de dose Ray-Tracing sur l'axe horizontal, à une profondeur dans l'eau égale à 1,2 cm équivalent eau (après la paroi de la cuve à eau), pour un parcours et une modulation respectivement égaux à 20 cm et 5 cm, (a) pour le gap d'air de 0 cm et (b) le gap d'air de 8,6 cm.

La figure 4.31 présente les profils de dose comparés entre la mesure et le calcul Ray-Tracing selon les axes transverses verticaux et horizontaux. L'écart maximum observé pour les deux configurations est 4 % de la dose mesurée, exceptées dans les zones de pénombre latérale où les incertitudes dépassent 10 %, à cause du fort gradient de dose, certainement dus à des défauts de positionnement du fantôme lors de la phase expérimentale. Nous remarquons aussi que le gap d'air égal à 0 cm, les plus grandes

différences (4 %) sont observées en bordure du collimateur, à l'intérieur et à l'extérieur du champ. On impute ces cornes et sur-dosages à la contamination du collimateur, qui n'est pas prise en compte dans cette version des modèles de calcul. Le chapitre suivant propose un algorithme qui inclut cette contamination dans le calcul de dose.

Le modèle de Pencil-Beam n'a pas encore été testé avec le fantôme anthropomorphique, et pour cette raison il n'est pas possible de l'utiliser en routine clinique à l'heure actuelle. Cette dernière validation est encore actuellement un travail en cours.

4.3.3 Limites des modèles implémentés en Double Diffusion

Concernant la reconstruction des pics de Bragg modulés employée pour les deux modèles de calcul en Ray-Tracing et en Pencil-Beam, les résultats sont satisfaisants puisque les parcours sont précis à 1,5 mm près et les modulations à 0,5 mm près. Néanmoins, nous observons des différences dans la partie proximale pour les longs parcours supérieurs à 20 cm dans l'eau. Ces divergences peuvent s'expliquer avec l'effet du build-up nucléaire, mais également avec l'influence du collimateur, qui n'est pas prise en compte dans le modèle présenté dans cette partie, malgré les mesures de pics de Bragg natifs pour différentes tailles de champ. En effet, la contamination de la distribution de dose due au collimateur est plus importante pour les longs parcours, ainsi son impact ne se voit que pour les dernières options de parcours⁹.

Pour les modèles de calcul de dose Ray-Tracing et Pencil-Beam, les contributions à la pénombre latérale totale sont modélisées avec une grande précision, moins de 2 mm pour une pénombre de 1,7 cm.

Le modèle de calcul du Pencil-Beam n'est quant à lui pas encore validé dans son ensemble pour les situations complexes ou cliniques. Par conséquent, le Pencil-Beam n'est pas aujourd'hui utilisé en routine à l'ICPO pour la salle du bras isocentrique.

En revanche, la validation du modèle Ray-Tracing sur des configurations plus complexes (fantômes hétérogènes et anthropomorphique) montrent que le modèle donne une bonne estimation de la pénombre latérale, malgré quelques différences dans la distribution de dose, dues essentiellement aux propriétés intrinsèques du modèle de Ray-Tracing qui, en un point de calcul de dose, ne prend pas en compte l'influence dosimétrique de ses plus proches voisins. Ce modèle de Ray-Tracing est désormais utilisé en routine à l'ICPO dans la version Isogray 4.2 depuis Octobre 2010.

4.4 Calcul de dose pour les faisceaux balayés

Dans cette partie, nous présentons les bases des modèles de calcul de dose envisagés et investigués pour les modalités de traitement utilisant des faisceaux balayés. Le bras isocentrique de l'ICPO est équipé du balayage uniforme, et l'Institut Curie compte traiter des patients avec ce mode en 2012. L'algorithme de calcul de dose est donc actuellement en cours de développement et s'appuiera sur les modèles mis en place pour la double diffusion. La partie concernant l'optimisation escomptée pour le balayage de

⁹cf. Partie 5

faisceaux élémentaires (Pencil Beam Scanning) est une recherche à long terme, puisque l'équipement n'est pas encore à disposition à l'ICPO.

4.4.1 Balayage Uniforme (US)

Le modèle de calcul de dose pour la technique de balayage uniforme distribuée par IBA est en cours de développement et cette partie présente les grandes lignes du futur modèle.

D'après [Farr et al., 2008] , les distributions de dose sont identiques en Uniform Scanning et en Double Scattering à l'exception près de la valeur de pénombre latérale plus faible en US qu'en DS. Ainsi, elles peuvent être calculées de façon similaire. Néanmoins, le balayage des protons grâce à deux aimants distincts fait apparaître des difficultés supplémentaires, notamment pour la mesure en profondeur des pics de Bragg et la symétrie de la pénombre latérale.

Un modèle de source virtuelle elliptique est en cours de développement. La taille de la source varierait selon l'angle dans le champ comme le montre la Figure 4.32, ainsi la non-symétrie de la pénombre latérale (liée à la taille de source) serait prise en compte. De plus, les Distances Source Axe virtuelle et effective dépendent aussi de l'angle selon lequel les profils latéraux sont mesurés, puisque la position des sources virtuelle et effective varient avec l'angle de balayage des deux aimants horizontal et vertical. Le modèle développé prendra cela en compte.

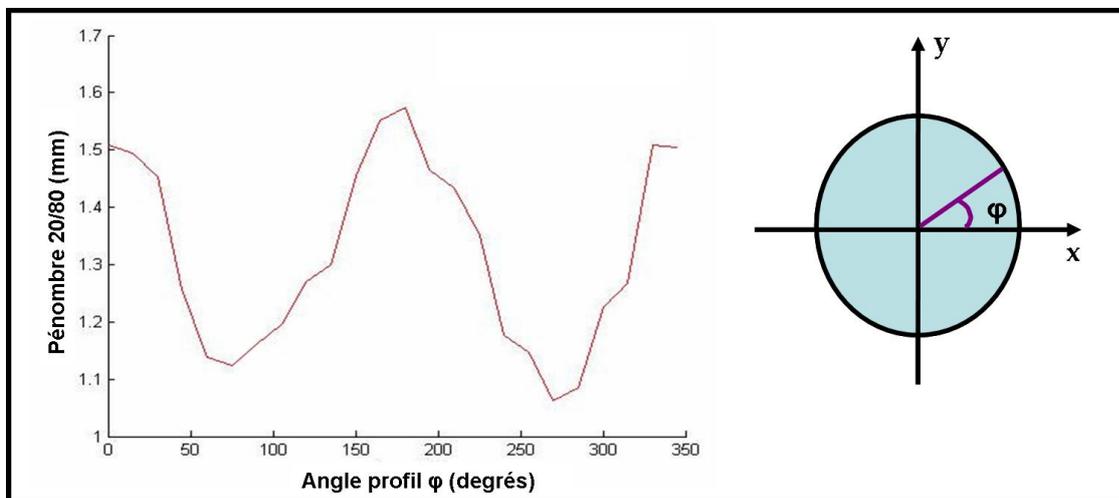


FIG. 4.32 – On mesure la distribution de la dose en 2D grâce à un film gafchromic dans l'air à un gap d'air égal à 10 cm. Le graphe représente la pénombre latérale 20% - 80% en fonction de l'angle ϕ selon lequel on mesure la pénombre. [De Marzi, 2010].

En ce qui concerne les rendements en profondeur, les pics natifs seraient acquis grâce à un détecteur de type Multi Layer Ion Chamber (MLIC) [Mascia et al., 2007], constitué de chambres d'ionisation disposées le long de l'axe du faisceau, et seraient ensuite ajustés grâce au modèle analytique de [Bortfeld, 1997] décrit dans la partie 4.2.2.1.2. Ainsi, le logiciel de planification de traitement serait à même de calculer la dose quel que soit le parcours, quelle que soit la valeur de la modulation et quelles que soient les conditions de

diffusion et de balayage.

Le calcul des Unités Moniteur quant à lui, pourrait se baser sur un modèle spécialement développé pour l'Uniform Scanning par Zhao [Zhao et al., 2010] ou bien sur le modèle mis en oeuvre et testé récemment par le Centre Procure d'Oklahoma [Zheng et al., 2011].

Il est important de noter que les autres logiciels de planification de traitement commercialisés ne font pas de différence entre le moteur de calcul de dose pour la double diffusion et celui du balayage uniforme. Les modifications prévues pour Isogray amélioreront donc fortement le calcul des distributions de dose en Uniform Scanning.

4.4.2 Balayage de mini-faisceaux (PBS)

L'objectif de cette section est de développer et de tester un algorithme d'optimisation et de calcul de dose, à partir de ceux présents dans la littérature, pour le mode de traitement Pencil Beam Scanning à l'ICP0. Les pionniers de la technique de balayage de mini faisceaux étant les physiciens du PSI, Villigen, Suisse, nous nous appuyons sur leur expérience pour notre modèle de calcul, et les futures améliorations de ce dernier.

4.4.2.1 Matériels et méthodes

4.4.2.1.1 Modèle de calcul de dose

Le mini-faisceau doit être modélisé en profondeur et en dimension transverse. D'après [Li et al., 2008], l'équation 4.16 donne l'expression d'un mini-faisceau en trois dimensions $d(x, y, z)$. $BP(E)$ le pic de Bragg en fonction de l'énergie E (ou du parcours R) calculé grâce au modèle analytique explicité dans la partie 4.2.2.1.2, et σ_{tot} l'écart-type de la gaussienne représentant le spot délivré par la machine, qui tient également compte de la diffusion multiple Coulombienne dans l'air, σ_{air} , et dans le milieu du patient, $\sigma_{patient}$. Leurs expressions sont directement déduites du modèle de calcul de dose du Pencil-Beam présent dans Isogray [Szymanowski et al., 2001] et décrites dans le Chapitre 3.

$$d(x, y, z) = BP(E) \times \left[erf\left(\frac{x + z/SDA_{eff} \times b_s/2}{\sqrt{2}\sigma_{tot}}\right) - erf\left(\frac{x - z/SDA_{eff} \times b_s/2}{\sqrt{2}\sigma_{tot}}\right) \right] \times \left[erf\left(\frac{y + z/SDA_{eff} \times b_s/2}{\sqrt{2}\sigma_{tot}}\right) - erf\left(\frac{y - z/SDA_{eff} \times b_s/2}{\sqrt{2}\sigma_{tot}}\right) \right] \quad (4.16)$$

où $(z/SDA_{eff} \times b_s/2)$ représente la hauteur à mi-hauteur de la taille du spot (FWHM) dans le plan de calcul. b_s est un polynôme de degré 4 du parcours défini à 90% dont les coefficients sont fournis par le constructeur.

$$\text{Et } \sigma_{tot} = \sqrt{\sigma_{air}^2 + \sigma_{patient}^2} \text{ avec } \begin{cases} \sigma_{air} = 0.594 \times P_{20-80}^{air} \\ \sigma_{patient}(z, R) = (p_d^{PB} \times R) \times \left(0,18 \times \frac{z}{R} + 0,82 \times \left(\frac{z}{R}\right)^2 \right) \end{cases}$$

D'après Li, la taille de source dans l'air est indépendante de l'énergie pour une machine donnée. N'ayant aucune information expérimentale sur ce paramètre, nous

considérons l'hypothèse de Li comme exacte et ainsi nous fixons $\sigma_{air} = 0,14cm$. De manière générale, les valeurs des paramètres inhérents à la ligne de faisceau doivent avoir le bon ordre de grandeur mais pas nécessairement une valeur exacte étant donné que nous n'avons aucun moyen de comparaison avec les mesures pour l'instant. Une fois le système de Pencil Beam Scanning installé à l'ICPO, ces paramètres devront être mesurés et ainsi ajustés pour le modèle de calcul de dose.

Nous nous concentrerons sur une description du modèle de calcul en deux dimensions à savoir (x,z) , étant donné que le problème est considéré comme symétrique.

La Figure 4.33 représente un mini-faisceau calculé dans les conditions décrites ci-dessus.

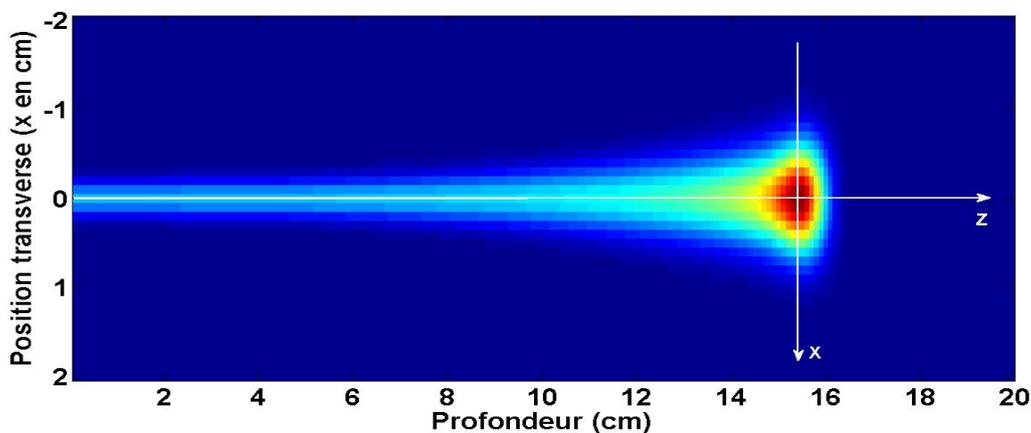


FIG. 4.33 – Mini-faisceau en 2D pour les dimensions (x,z) pour un parcours dans l'eau de 15,5 cm.

4.4.2.1.2 Géométrie de l'irradiation

Nous avons vu précédemment que la position des mini-faisceaux pouvaient être optimisée autant en profondeur qu'en dimension transverse. Nous avons choisi de fixer la grille géométrique de position des spots, afin de limiter l'optimisation (et les incertitudes qui vont de pair) à l'intensité des mini-faisceaux. Lomax préconise une grille dont le pas en X est constant et égal à $\Delta x = 5mm$ et le pas en profondeur Z est fixe également et égal à $\Delta z = 5mm$, comme le montre la Figure 4.34, quelle que soit la taille du faisceau. Nous justifions notre choix en supposant que l'optimisation des poids des faisceaux lissera les problèmes dus à la variation de la taille de spot en fonction de la profondeur dans le patient, et l'énergie initiale des protons.

Pour chaque position latérale de spots n , nous définissons Z_{max} et Z_{min} qui représentent respectivement les profondeurs radiologiques maximum et minimum du volume cible délimité par le contourage à la position transverse n . Ainsi, nous plaçons un spot à la position Z^{max} , qui est l'intersection du contour distal de la tumeur avec la grille de calcul, puis nous établissons le nombre et la position des spots suivants le long de la direction transverse de la grille. Une fois les mini-faisceaux positionnés sur la grille de calcul, nous passons à la phase d'optimisation suivie du calcul de dose. Ce

dernier a lieu sur la grille de calcul où nous avons placé les spots. Nous effectuons un changement de repère entre la grille de calcul et l'imagerie CT de référence du patient et nous calculons la matrice de transformation entre la grille de calcul et le patient. Finalement, le calcul de dose est réalisé sur la grille de calcul, tout en tenant compte de la valeur des voxels du scanner du patient aux points d'intersection entre la grille et les voxels, et ainsi établir le chemin radiologique pour chaque voxel intercepté par un mini-faisceau [C. Fox and Dempsey, 2006]. Le processus de calcul de la profondeur radiologique est le même que celui mis en oeuvre dans les modèles de calcul de dose Ray-Tracing ou Pencil-Beam.

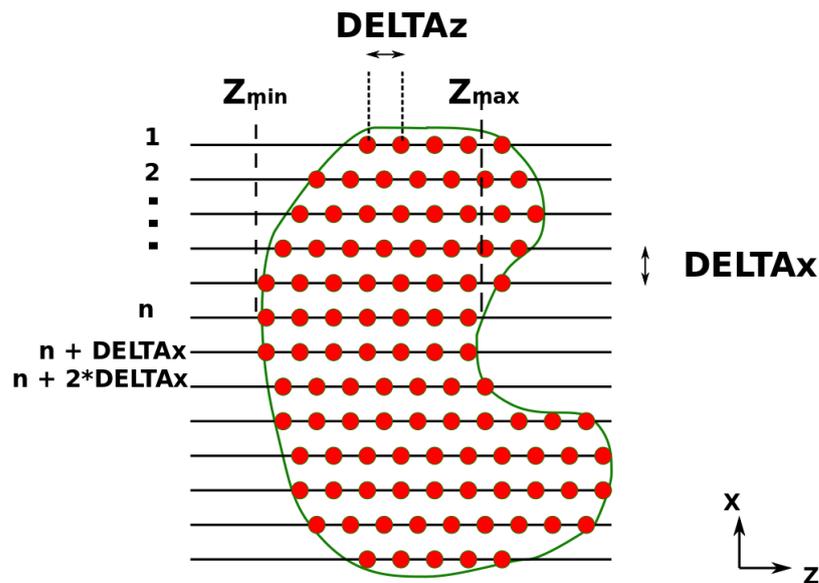


FIG. 4.34 – Position des mini-faisceaux dans une tumeur représentée ici en 2 dimensions (X,Z). Le contour de la tumeur est en vert, tandis que la position (X,Z) de chaque spot est en rouge, avec un espacement fixe Δx en X et Δz en Z. Sont représentées les profondeurs radiologiques minimum et maximum Z_{min} et Z_{max} de la position transverse n .

4.4.2.1.3 Optimisation

Nous choisissons d'implémenter le modèle d'optimisation en 3D, puisque c'est celui qui accorde le plus de flexibilité. Evidemment, avec l'implémentation choisie, il est aussi possible de tester les autres formes d'optimisation à savoir la technique 2,5 D et la technique de Distal Edge Tracking (DET), la technique 2D n'apportant pas grand intérêt au vu des inconvénients dus à une valeur de modulation fixe comme pour les techniques passives (double diffusion) ou semi-actives (balayage uniforme).

D'après l'expérience clinique du Paul Scherrer Institute en balayage de mini-faisceaux, l'irradiation la plus répandue pour les traitements est l'irradiation uniforme de chaque champ de traitement (SFUD). En effet, le traitement par IMPT implique une grande maîtrise des outils d'optimisation et une grande reproductibilité du système de délivrance des mini-faisceaux. De plus, la combinaison des champs de traitement dont la dose est hétérogène nécessite de plus grandes rigueur et robustesse au niveau du calcul de dose (gestion des hétérogénéités, notamment dans les cavités

aériennes du crâne, incertitudes de parcours,...) afin de ne pas générer de sur-dosages ou sous-dosages. Avec la SFUD, les erreurs possibles sont les mêmes mais sont pondérées par les contributions des champs de traitement.

Par conséquent, nous avons préféré nous concentrer sur le problème de la SFUD, afin de répondre à un besoin clinique plus pressant, puisque dans un premier temps nous traiterons en irradiant uniformément chaque champ. Nous avons donc travaillé sur un champ de traitement seul que nous voulons irradier de façon uniforme et l'algorithme d'optimisation a été codé dans ce sens.

Déduite du principe d'optimisation basée sur le gradient de Newton, la fonction de coût est égale à : $f_c = \sum_{i=1}^{NVoxels} (D_i^p - D_i^c)^2$, où D_i^p et D_i^c sont respectivement les doses prescrite et calculée au voxel i du PTV. D_i^c est exprimée dans l'équation 4.17 en fonction de $d_{i,j}$ la contribution d'un mini-faisceau j au voxel i , et w_j l'intensité du mini-faisceau j .

$$D_i^c = \sum_{j=1}^{NSpots} w_j d_{i,j} \quad (4.17)$$

La formule itérative de l'optimisation, calculant la valeur d'un poids w_j à une itération $k+1$ en fonction de la valeur du poids w_j à l'itération k , est exprimée dans l'équation 4.18 [Lomax, 1999]. Afin d'inclure des contraintes aux organes à risque dans l'optimisation des intensités des spots, nous pouvons rajouter des poids devant les contributions des mini-faisceaux aux organes à risque [Bortfeld et al., 1990]. Cette étude se contente d'optimiser la dose prescrite au PTV, et ainsi les poids décrits par Bortfeld sont fixés à 1 et n'apparaissent pas dans l'équation 4.18. De plus, la condition initiale de l'optimisation est de fixer tous les poids initiaux à 1, quelle que soit leur position radiale ou distale.

$$w_j(k+1) = w_j(k) \times \left[\left(\sum_{i=1}^{NVoxels} d_{i,j}^2 \times \frac{D_i^p}{\sum_{j=1}^{NSpots} w_j(k) d_{i,j}} \right) \left(\sum_{j=1}^{NSpots} d_{i,j}^2 \right)^{-1} \right] \quad (4.18)$$

4.4.2.1.4 Calcul final de la dose

La calcul de dose final peut être réalisé une fois l'optimisation terminée. Dans notre cas, ces deux phases sont menées conjointement. Ainsi à la fin de la dernière itération de l'optimisation, la carte de dose obtenue est la distribution de dose finale. Comme expliqué ci-dessus, nous avons implémenté le modèle du Pencil-Beam dans Matlab, avec autant que possible les mêmes caractéristiques que celui implémenté dans Isogray. Dans cet exemple, nous avons utilisé le même modèle pour l'optimisation que pour le calcul de dose mais ils peuvent être différents, notamment en choisissant un modèle de calcul très rapide comme le Ray-Tracing au cours de la phase d'optimisation d'intensité des spots. La dose est prescrite à l'isocentre du PTV.

4.4.2.2 Résultats et discussion

4.4.2.2.1 Optimisation sans contrainte sur les Organes à risque

Dans cette section, nous présentons le travail réalisé pour l'optimisation sans contraintes, c'est-à-dire que l'on considère le PTV seul pour optimiser les poids

Nous avons donc testé l'algorithme implémenté dans Matlab sur des volumes tracés à la main par l'utilisateur. Les Figures 4.35 et 4.36 montrent des exemples de distributions de dose obtenues pour des volumes cibles aux contours irréguliers de manière à tester les limites de l'algorithme développé respectivement dans la partie distale en rectangles (forme de "E"), et dans les parties proximales et distales en coins (forme de "Zigzag"). Les distributions de dose sont normalisées à 1 Gy. La Figure 4.37 montre l'évolution de la fonction de coût F_c en fonction du nombre d'itérations pour le cas du "Zigzag". En général, quelle que soit la géométrie, l'optimisation converge après seulement 30 itérations. C'est pour cela que l'optimisation est arrêtée après 100 itérations. Le résultat dosimétrique est démontré à travers l'Histogramme Dose Volume de la Figure 4.38. Le calcul total n'excède pas les 2 minutes pour un volume de 200 cm³.

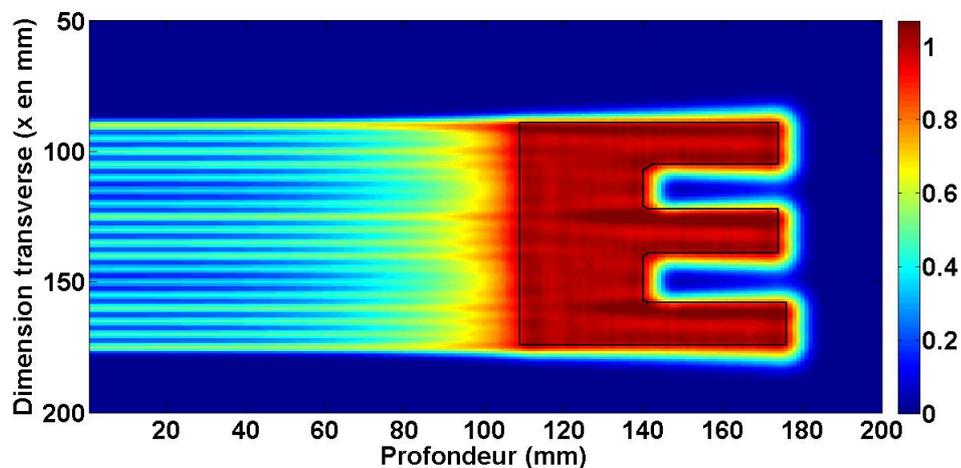


FIG. 4.35 – Distribution de dose pour un volume PTV en forme de E.

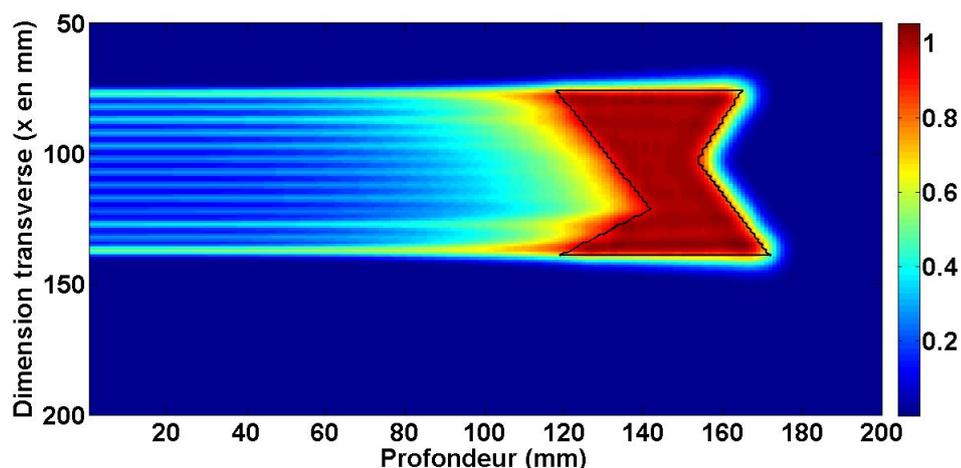


FIG. 4.36 – Distribution de dose pour un volume PTV en forme de "Zigzag".

Dans la partie proximale, l'optimisation donne d'excellents résultats dans le volume du PTV. En revanche, nous constatons que l'algorithme est moins efficace en ce qui concerne la partie proximale du volume cible, notamment dans le cas du volume en "Zigzag". On atteint jusqu'à 80 % de la dose maximale à 5 mm de la délimitation du

PTV. Ceci est certainement dû à la taille des spots, importante à faible énergie (environ 1 cm de largeur à mi-hauteur pour les parcours dans l'eau de 10 cm), et au fait que l'optimisation des intensités des mini-faisceaux ne suffit pas à contrebalancer cet effet-là dans les faibles parcours. En outre, des points chauds apparaissent sur les bords latéraux du volume et voient leur dose augmentée d'au maximum 8 % de la dose prescrite.

Il est évident que ces erreurs seraient amoindries si plusieurs portes d'entrée étaient proposées (équivalent des faisceaux en double diffusion). En effet le poids des mini-faisceaux de chaque porte d'entrée serait plus faible que dans l'exemple présenté ci-dessus et les différences relatives par rapport à la dose totale prescrite seraient gommées. De plus, dans notre cas, nous avons choisi l'optimisation de type Single Field Uniform Dose (SFUD) qui ne préconise pas une flexibilité totale sur les intensités des spots. En revanche, pour une optimisation pure dite IMPT (c'est à dire que des champs non-uniformes peuvent être délivrés), le calcul est réalisé sur l'ensemble des portes d'entrée et ainsi l'optimisation peut donner des résultats plus nuancés.

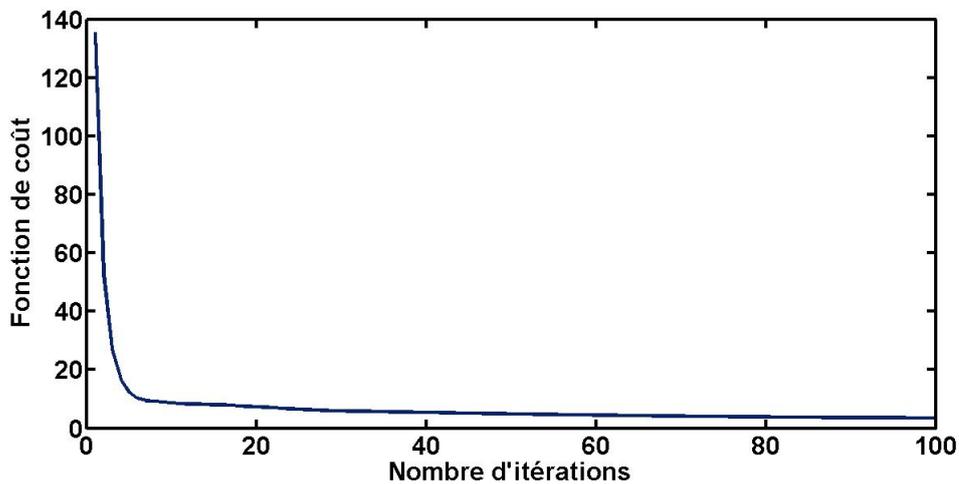


FIG. 4.37 – Evolution de la fonction de coût en fonction du nombre d'itérations pour le PTV en "Zigzag" délinéé ci-dessus. La fonction de coût converge rapidement, à partir de 20 itérations dans ce cas-ci.

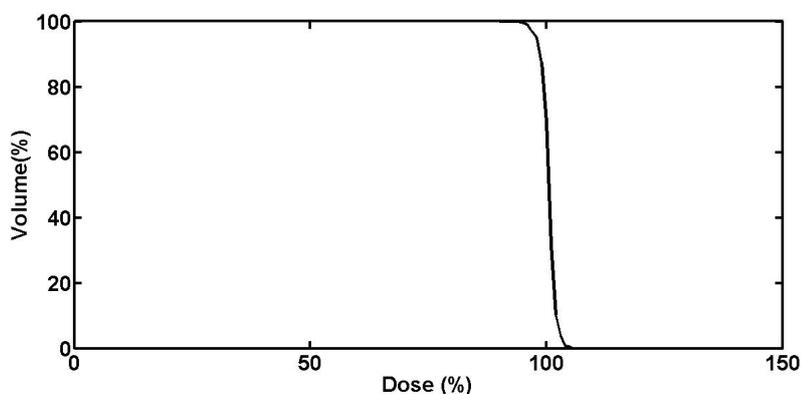


FIG. 4.38 – Histogramme Dose Volume pour le volume du PTV en forme de "Zigzag". Il présente une excellente couverture du volume cible.

4.4.2.2 Optimisation en considérant les Organes à risque.

Dans ce type d'optimisation, nous nous concentrons également sur la dose reçue par les organes à risque. Dans l'exemple présenté Figure 4.39, nous avons enclavé un organe à risque au sein du volume cible du PTV. Les Histogrammes Dose Volume de la Figure 4.40 montrent que la dose reçue par l'organe à risque est tout à fait acceptable tout en assurant une excellente couverture dosimétrique du volume cible, puisque plus de 95 % du volume tumoral reçoit 95 % de la dose prescrite.

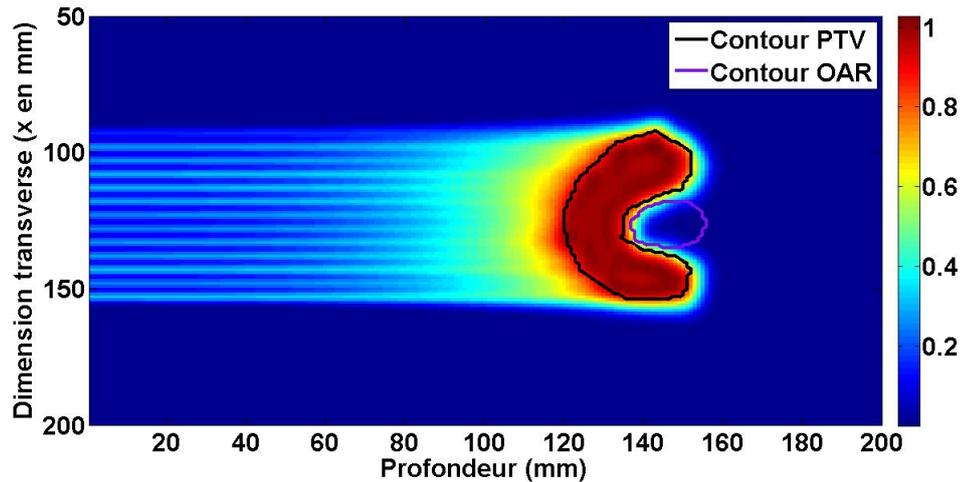


FIG. 4.39 – Distribution de dose pour un volume PTV qui englobe un organe à risque OAR.

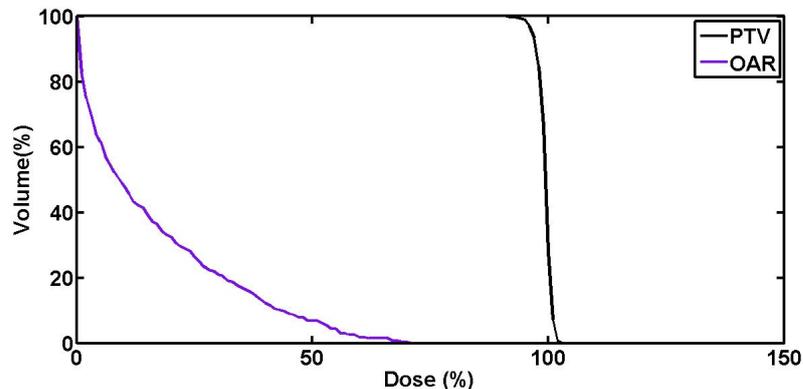


FIG. 4.40 – Histogrammes Dose Volume d'un volume PTV qui englobe un organe à risque OAR.

4.4.2.3 Perspectives

Les méthodes et résultats présentés ici rendent compte d'un début de recherche sur l'application possible d'algorithmes d'optimisation et de calcul de dose pour le Pencil Beam Scanning. De nombreux travaux sont encore en cours. Par exemple, nous sommes en train de tester de nouvelles conditions initiales pour l'optimisation. En effet, Albertini a démontré que les conditions initiales de l'algorithme d'optimisation influent sur la

distribution de dose finale [Albertini et al., 2010]. En effet, d'après l'équipe du PSI, si les poids initiaux sont égaux à ceux formant des pics de Bragg modulés plats dans le volume cible, au lieu d'avoir tous la même valeur (par exemple 1), la dose en entrée des faisceaux est fortement réduite.

De plus, nous pourrions aussi optimiser le placement des spots sur la géométrie des champs de traitement, en accordant la résolution spatiale de la grille en fonction de la taille des spots qui varient avec l'énergie (et donc la profondeur) comme proposé par [Kang et al., 2008]. En outre, une prochaine étape serait d'ajouter des contraintes dans le moteur d'optimisation, notamment sur les doses maximales aux organes à risque [Bortfeld et al., 1990].

4.4.2.4 Conclusions

Les résultats présentés montrent une bonne adéquation avec l'objectif que nous nous étions fixés, à savoir mettre en oeuvre un algorithme d'optimisation et de calcul de dose pour le Pencil Beam Scanning. Nous constatons qu'un modèle développé sous Matlab et un algorithme d'optimisation très simple et rapide (gradient de Newton) amènent à des résultats satisfaisants en terme de couverture du volume cible et de protection des organes à risque malgré quelques sur-dosages dans la partie proximale des distributions de dose.

Après quelques études menées sur le calcul de dose dans le cadre du balayage des mini-faisceaux, nous nous sommes rendus compte que le moteur d'optimisation nécessaire aux calculs de dose en IMPT est très similaire à celui utilisé pour les calculs de dose en IMRT. En fait, certaines équipes ont même directement appliqué leur module IMRT au calcul des plans de traitement optimisés pour l'IMPT. Le logiciel de planification de traitement Isogray comprend déjà un module d'optimisation avec contraintes sur les doses aux volumes cibles et organes à risque, où l'on peut faire varier les conditions initiales des poids à optimiser. Maintenant que les mécanismes sont compris et développés sous Matlab, une future étape serait d'implémenter le calcul de dose en Pencil Beam Scanning en utilisant le module d'optimisation d'Isogray déjà présent.

4.5 Conclusion

Les nouveaux modèles que nous avons proposés et développés, notamment la reconstruction des courbes de rendement modulés en profondeur, permettent d'irradier des patients avec les nouvelles modalités de traitement proposées par le bras isocentrique de l'ICPO. Les erreurs commises par le logiciel de planification de la dose sont en-dessous des tolérances fixées par les protocoles, et le nouveau modèle de calcul de dose est utilisé en routine clinique depuis Octobre 2010 à l'ICPO. Le modèle Pencil-Beam est toujours en cours de validation à ce jour pour la salle du bras isocentrique, mais devrait être disponible d'ici la fin de l'année 2011 dans le logiciel Isogray en routine clinique. Les deux modèles de calcul Ray-Tracing et Pencil Beam présentés dans cette partie sont également en cours de validation pour la salle à ligne fixe Y1 qui devrait être prête avant fin 2011 pour les traitements intracrâniens. Les premiers développements que nous avons présentés pour le Pencil Beam Scanning permettent d'ouvrir des perspectives d'implémentation d'ici l'acquisition de l'équipement par

l'ICPO, et de définir précisément les besoins cliniques par rapport au logiciel de planification de la dose pour les faisceaux balayés.

L'effet des hétérogénéités a été testé et observé lors des validations des modélisations pour les fantômes hétérogènes, notamment à travers l'expérience avec le fantôme en plexiglas en forme d'escalier. Cet effet est relativement bien pris en compte avec l'algorithme du Pencil-Beam développé dans cette thèse, à 1% près sur l'exemple du fantôme en escalier contre 27 % avec le Ray-Tracing, mais le modèle de Pencil-Beam doit encore être validé dans des conditions cliniques.

Les profils latéraux de dose dans l'eau comme dans l'air montrent aussi l'effet de la contamination due à la diffusion des protons à travers le collimateur et, dans le chapitre suivant, je propose une méthode analytique de prise en compte de cette contamination dans les deux modèles de calcul de dose Ray-Tracing et Pencil-Beam..

5

Modélisation de la contamination due au collimateur

Sommaire

5.1	Modélisations Monte-Carlo de la ligne de traitement fixe de l'ICPO Y2	123
5.1.1	Modélisation de la ligne fixe Y2	123
5.1.2	Validation de la modélisation Monte-Carlo de la ligne fixe	125
5.1.3	Conclusion	128
5.2	Modèle analytique de la fonction de contamination due au collimateur	129
5.2.1	Matériels et méthodes	129
5.2.2	Résultats	140
5.2.3	Discussion	154
5.2.4	Conclusion et perspectives	154
5.3	Application du calcul de la contamination due au collimateur à la ligne du bras isocentrique	156
5.3.1	Matériels et méthodes	156
5.3.2	Résultats préliminaires	157
5.3.3	Conclusions	161
5.4	Comparaison des distributions de dose obtenue avec un collimateur divergent ou non divergent	163
5.4.1	Définition et usinage des collimateurs divergents	163
5.4.2	Mesures sur la ligne du bras isocentrique	164
5.4.3	Conclusions	167
5.5	Conclusion et perspectives	168

Nous avons vu précédemment que le collimateur n'était pas infiniment fin comme le supposent les modèles de calcul de dose actuellement implémentés dans les logiciels de planification de traitement. La contamination de la distribution de dose due aux interactions des protons dans le collimateur doit être prise en compte.

Cette contamination due au collimateur doit d'autant plus être modélisée que les collimateurs sont utilisés pour plusieurs modalités de délivrance du faisceau. L'usage du collimateur s'est avéré indispensable depuis une vingtaine d'années en diffusion passive [Koehler et al., 1977], mais aussi en balayage uniforme [Farr et al., 2007]. En revanche, l'utilisation d'outils personnalisés patient permettant de conformer la dose latéralement en Pencil Beam Scanning est encore très peu développée. Une étude de l'équipe du MGH à Boston démontre pourtant que, pour des faisceaux de parcours supérieurs à 15 cm dans l'eau, la pénombre latérale des profils de dose collimatés en diffusion passive est meilleure que la pénombre latérale des profils obtenus avec des faisceaux de protons balayés en Pencil Beam Scanning pour un nez de traitement universel IBA [Safai et al., 2008]. Comme illustré dans la Partie 3.1.2 sur un plan de traitement, la pénombre latérale ne doit pas être trop importante si l'on veut épargner correctement les organes à risque généralement placés latéralement à la tumeur du point de vue du faisceau. Cela incite donc aussi à utiliser des collimateurs pour la modalité du PBS dans les centres équipés de nez de traitement universel IBA. En effet ces derniers sont développés afin de pouvoir traiter dans les trois modalités (DS, US et PBS); la taille de spot gaussien en PBS délivrée par ce type de nez n'est pas optimisée et peut alors atteindre jusqu'à 1,2 cm en largeur à mi-hauteur pour une énergie de 100 MeV. Il existe néanmoins des nez de traitement IBA dédiés au PBS qui permettent d'atteindre des tailles de spots plus faibles de l'ordre de 0,5 cm à 100 MeV. Plus la taille de spot est large, plus la pénombre latérale sera large à son tour. Ainsi, pour ces nez universels, l'usage de collimateurs est déjà à l'étude à Boston [Kooy, 2011].

Le travail présenté dans ce chapitre traite de la modélisation de la contamination due aux collimateurs divergents seulement, puisque ce type de collimateurs est employé en routine clinique à l'ICPO. Je propose ici un modèle analytique basé sur les mesures, à l'aide d'une importante bibliothèque de mesures réalisées sur la ligne de traitement horizontale fixe de l'ICPO. J'ai également modélisé la ligne de faisceau concernée sous Monte-Carlo sur la plateforme GATE [Jan et al., 2011] afin d'analyser et de tester les paramètres du modèle analytique développé. Les résultats préliminaires de l'application du modèle analytique de prise en compte de la contamination sur la ligne du bras isocentrique sont aussi analysés et comparés aux premières mesures, la ligne n'étant en service que depuis fin 2010.

Contrairement à l'ICPO, où historiquement, les collimateurs employés en routine clinique sont divergents [Belshi, 1995], la plupart des autres centres de protonthérapie incluent des ouvertures non-divergentes dans leurs lignes de traitement. La dernière partie du chapitre évoque plus en détails une comparaison entre collimateurs divergents et non divergents, afin de proposer une solution pour réduire le surdosage dû aux interactions des protons avec le collimateur.

5.1 Modélisations Monte-Carlo de la ligne de traitement fixe de l'ICPO Y2

L'outil Monte-Carlo est très utile dans le cadre de cette étude puisque les processus de formation de la contamination due aux protons diffusés issus du collimateur sont complexes comme l'ont montré [van Luijk et al., 2001], [Titt et al., 2008] et [Gottschalk, 2010]. Il nous sert en particulier à analyser qualitativement les effets de paramètres physiques sur la perturbation de la distribution de dose due au collimateur, difficiles à tester de façon expérimentale. L'objectif de cette partie est donc de présenter la modélisation Monte-Carlo réalisée pour la ligne fixe de l'ICPO. Cette dernière a été validée et exploitée dans la suite de ce travail, tout en gardant à l'esprit que son utilisation reste qualitative.

5.1.1 Modélisation de la ligne fixe Y2

5.1.1.1 Présentation de l'outil de simulation Monte-Carlo : GATE

Nous avons réalisé les simulations Monte-Carlo avec la plateforme GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) reposant sur le code Monte-Carlo Geant4. Cette plateforme, développée par la collaboration *OpenGate*, permet de modéliser des imageurs de Tomographie par Emission de Positons (Positron Emission Tomography (PET)) et de Tomographie d'Emission Monophotonique (Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)). Depuis peu, les applications de GATE se sont étendues au domaine de la radiothérapie [Jan et al., 2011] que ce soit pour la simulation d'accélérateurs linéaires de photons pour la radiothérapie conventionnelle [Grevillot et al., 2011b] ou la simulation d'une ligne de faisceau de protons en balayage actif (PBS) du bras isocentrique IBA [Grevillot et al., 2010].

Le travail pour la ligne de faisceau IBA dédiée PBS sur les paramètres physiques des listes qui ont servi à l'élaboration du code de GATE pour l'hadronthérapie et plus particulièrement la protonthérapie a été mené en collaboration avec l'équipe de Centre Léon Bérard / CREATIS [Frisson et al., 2009], [Zahra et al., 2010], [Grevillot et al., 2010].

Au début de la simulation plusieurs paramètres physiques doivent être définis dans des fichiers d'entrée :

- Liste des paramètres physiques : *physics list* établie dans [Grevillot et al., 2010] qui rassemble les sections efficaces et les modèles d'interactions physiques des particules choisis pour les simulations
- Liste de processus physiques et de leurs caractéristiques (ex : énergie à partir de laquelle les particules ne sont plus simulées)
- Liste de matériaux qui répertorie leur composition et leur densité.

Tous les éléments présents dans la ligne de faisceau horizontale Y2 de l'ICPO ont été modélisés, exceptées les chambres d'ionisation et les chambres monitrices. Nous simulons des pics de Bragg natifs, le modulateur n'a donc pas été inclus dans la géométrie de la ligne. Au besoin, il est modélisé de façon statique, c'est à dire que l'on simule la distribution de dose pour une plaque de plexiglas dont l'épaisseur représente celle d'une

pale de modulateur, et ainsi de suite, avant de sommer en pondérant les distributions de dose pour obtenir la distribution de dose modulée en profondeur. La Figure 5.1 montre les différentes parties de la ligne modélisée, notamment :

- les pré-collimateurs de C1 à C4, cylindres de diamètre croissant en laiton,
- le premier diffuseur, plaque de plomb de 1 ou 2 mm d'épaisseur,
- le filtre binaire, constitué de plaques de lexan d'épaisseur variant de 0,25 mm à 128 mm,
- le second diffuseur, de forme pyramidale composé de disques en plomb et lexan,
- et le collimateur personnalisé du patient, à la fin de la ligne avant le fantôme d'eau.

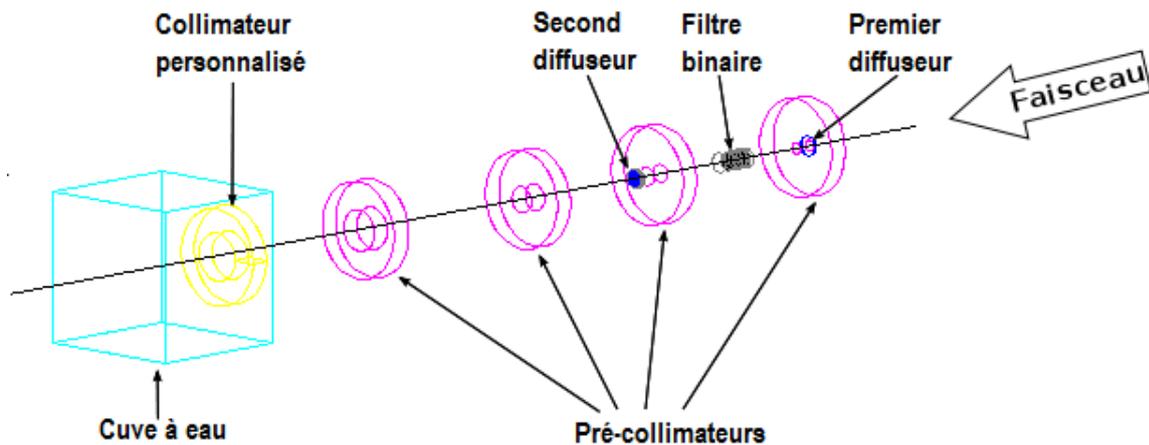


FIG. 5.1 – Modélisation géométrique dans GATE de la ligne de faisceau fixe en double diffusion.

5.1.1.2 Caractérisation de la source de protons

Nous utilisons la source *GateSourcePencilBeamScanning* implémentée dans la version 6.1 de GATE par Grevillot qui développa un nouveau modèle de source pour les faisceaux balayés de protons en PBS [Grevillot et al., 2011a]. Un faisceau de protons est caractérisé par son énergie et l'optique du banc de mise en forme de ce faisceau. La source *GateSourcePencilBeamScanning* permet de spécifier ces propres valeurs d'émittance, d'énergie, de spectre énergétique. J'ai adapté ces paramètres pour les besoins de la double diffusion. Cette source est décrite comme une source gaussienne d'émittance ϵ égale au produit de 2π par la taille de l'élargissement latéral δx et la distribution angulaire $\delta\theta$. La distribution énergétique du faisceau est considérée comme une gaussienne de valeur moyenne l'énergie nominale E et d'écart-type ΔE . Cette dernière valeur a été déterminée grâce à une simulation de transport de faisceau pour la ligne fixe Y2.

Le Tableau 5.1 résume les caractéristiques de cette source :

Energie	Spectre énergétique	Elargissement latéral	Distribution angulaire
$E = 201 \text{ MeV}$	$\Delta E = 0.95 \text{ MeV}$	$\delta x = 4 \text{ mm}$	$\delta\theta = 5 \text{ mrad}$

TAB. 5.1 – Caractéristiques de la source de protons en entrée de salle fixe Y2 de l'ICPO.

L'élargissement latéral ainsi que la distribution angulaire du faisceau ont été déterminés au moyen de plusieurs films gafchromiques situés à divers endroits de la ligne. Ces films permettent d'avoir une information qualitative sur la taille du faisceau en fonction de la position du film sur la ligne, et la lecture des films nous permet d'accéder à la distribution radiale du faisceau. Les résultats de ces mesures sont présentés pour la dimension verticale sur la Figure 5.2. L'élargissement du faisceau δx est mesuré au point de convergence des courbes, à l'entrée de la ligne devant le pré-collimateur C1 ; il est égal à environ 4 mm tandis que l'angle de divergence du faisceau $\delta\theta$ est extrapolé à partir des asymptotes des courbes de l'isocentre à une distance de 90 cm et est égal à 5 mrad environ.

Les mesures rapportent également que la source est parfaitement symétriquement puisque les caractéristiques horizontales de la source δy et $\delta\phi$ sont équivalentes aux verticales.

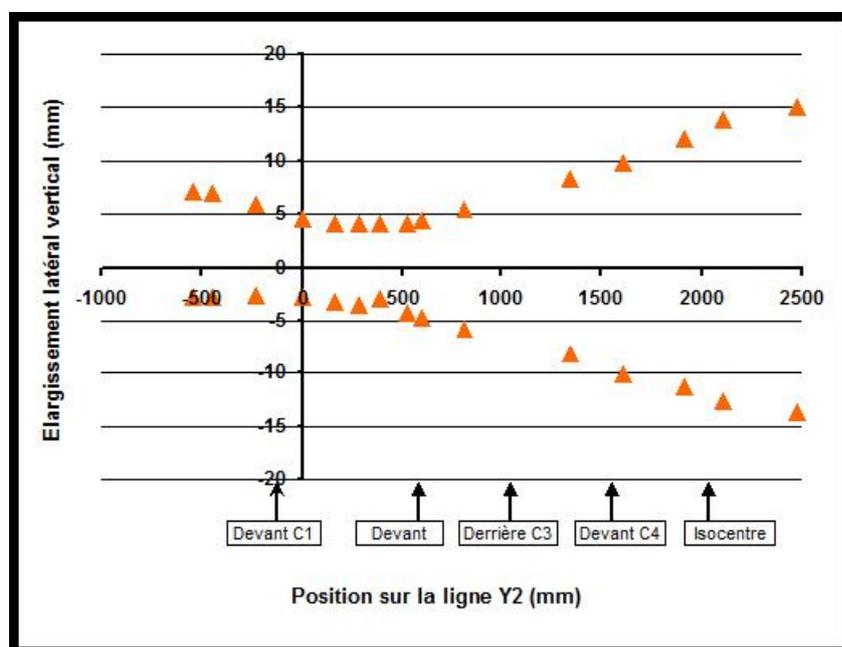


FIG. 5.2 – Résultats des mesures de films radiographiques en diverses positions de la ligne de faisceau, décrivant l'évolution de la distribution verticale du faisceau de protons.

5.1.2 Validation de la modélisation Monte-Carlo de la ligne fixe

Afin de valider la modélisation de la ligne, on compare les simulations Monte-Carlo avec des mesures de profils de dose à plusieurs profondeurs et pour plusieurs tailles de champ et de pics de Bragg natifs pour plusieurs parcours.

L'acquisition des profils de dose a été réalisée avec une chambre d'ionisation de type *pin-point* CC01 d'*IBA dosimetry*, tandis qu'une chambre d'ionisation dite plate de volume actif 46 mm³ a servi aux mesures en profondeur des pics de Bragg dans une cuve à eau.

Le but de cette validation est de tester la modélisation de la ligne pour :

- différentes conditions de diffusion : en changeant le parcours, on fait varier la quantité de lexan traversé dans la ligne de faisceau, ainsi que le premier diffuseur en plomb de 1 ou 2 mm d'épaisseur.

– différentes tailles de collimateur personnalisé.

Ainsi nous définissons trois configurations de la ligne de faisceau telles que décrites dans le Tableau 5.2 pour des collimateurs circulaires de diamètres 120 mm et 30 mm, et pour des parcours de 169 mm et 64 mm.

Configuration	Taille de champ	Parcours	Epaisseur de lexan	Epaisseur de Plomb
C1	120 mm	169 mm	55 mm	2 mm
C2	120 mm	64 mm	150 mm	1 mm
C3	30 mm	169 mm	55 mm	2 mm

TAB. 5.2 – Description des différentes configurations de la ligne de la salle fixe Y2 choisies pour valider la modélisation Monte-Carlo de cette même ligne.

Les distributions de dose simulées par Monte-Carlo ont été calculées grâce aux acteurs de dose *DoseActor* 1D et 2D de GATE qui permettent de mesurer le pic de Bragg et les profils de dose latéraux tous les 5 mm en profondeur au cours de la même simulation. Les simulations ont été normalisées à 100 % au maximum du pic de Bragg natif. Afin d'obtenir une incertitude statistique inférieure à 2%, le nombre de particules incidentes a été fixé à 5.10^7 pour toutes les simulations. Les profils latéraux ont été échantillonnés tous les 0.5 mm tandis que les pics de Bragg ont été simulés avec un pas de 1 mm. Cette précision a été atteinte grâce au déploiement des calculs sur un cluster de calcul au sein du laboratoire Creatis.

Les rendements en profondeur obtenus pour les différentes configurations en Monte-Carlo sont comparés à ceux mesurés pour les trois configurations comme représentés Figure 5.3. Le Tableau 5.3 répertorie les différences entre les simulations et les mesures au niveau des pics de Bragg natifs, en comparant la valeur du parcours (ici défini aux 90% du maximum du pic de Bragg), la pénombre distale (entre les 20% et 80% de la dose après le parcours), et les largeurs de pics à 50% et 90%. La différence est calculée comme le rapport de la différence entre la valeur simulée *MC* et la valeur mesurée *CI* par la valeur mesurée : $Diff = (MC - CI)/CI$.

Configuration	Acquisition	Parcours	P_{20-80}	Largeur 50 %
C1	CI	172,1 mm	4,3 mm	29,2 mm
	MC	171,7 mm	4,7 mm	30,0 mm
	Différence	0,2 %	-9,3 %	-2,7 %
C2	CI	65,5 mm	4,5 mm	28 mm
	MC	65,1 mm	4,2 mm	25,9 mm
	Différence	0,6 %	6,7 %	7,7 %
C3	CI	173,3 mm	4,6 mm	26,2 mm
	MC	172,6 mm	4,7 mm	27,6 mm
	Différence	0,4 %	-2,2 %	-5,3 %

TAB. 5.3 – Description des différentes configurations de la ligne de la salle fixe Y2 choisies pour valider la modélisation Monte-Carlo de cette même ligne.

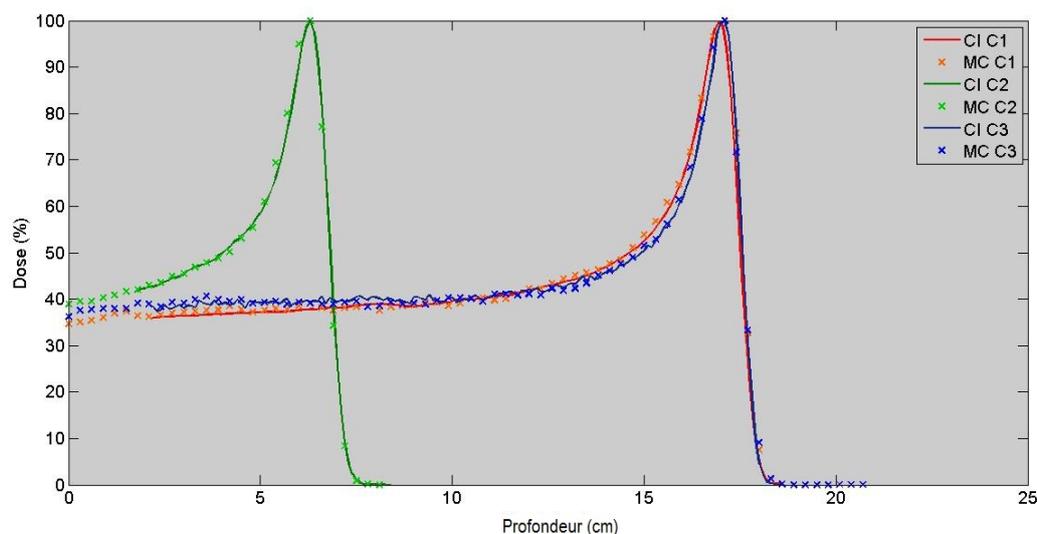


FIG. 5.3 – Pics de Bragg natifs acquis avec la chambre d'ionisation (CI) et simulés par Monte-Carlo (MC) pour les trois configurations (C1, C2 et C3).

Les profils de dose latéraux ont été comparés à plusieurs profondeurs dans l'eau pour les trois configurations. La Figure 6 montre les profils latéraux obtenus pour la configuration C2 avec une taille de champ de 120 mm et le parcours de 6,4 cm à des profondeurs de 1,8 cm, 2,7 cm et 3,9 cm dans l'eau. On évalue l'adéquation des simulations avec les mesures à travers la comparaison de deux grandeurs dosimétriques : la taille de champ définie entre les points à 50% du maximum de dose et la pénombre latérale définie entre 20% et 80% du profil. Le Tableau 5.4 résume ces différences calculées de la même façon que pour les paramètres dosimétriques des pics de Bragg natifs : $Diff = (MC - CI)/CI$. Les figures comparant les profils latéraux sont disponibles en Annexe 5 pour les autres configurations.

Configuration	Acquisition	Taille Champ 50%	P_{20-80}
C1	CI	122,1 mm	1,4 mm
	MC	120,9 mm	0,9 mm
	Différence	1,0 %	39,7 %
C2	CI	121,5 mm	1,4 mm
	MC	120,9 mm	0,9 mm
	Différence	0,5 %	35,0 %
C3	CI	30,4 mm	1,2 mm
	MC	30,4 mm	0,9 mm
	Différence	-0,2 %	30,0 %

TAB. 5.4 – Description des différentes configurations de la ligne de la salle fixe Y2 choisies pour valider la modélisation Monte-Carlo de cette même ligne pour une profondeur dans l'eau égale à $z = 1,8$ cm.

Nous observons des fluctuations qui atteignent presque 2 % tant sur les mesures que sur les simulations Monte-Carlo, mais cette précision reste dans nos tolérances vue l'utilisation de l'outil Monte-Carlo dans ce travail. En effet, le but de ces simulations est

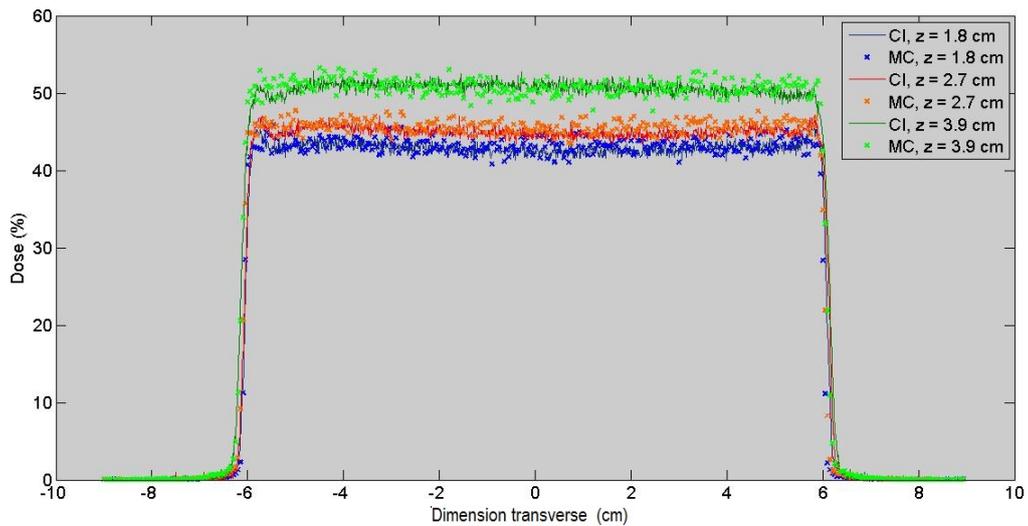


FIG. 5.4 – Profils latéraux acquis avec la chambre d’ionisation (CI) et simulés par Monte-Carlo (MC) pour la configuration C2 pour trois différentes profondeurs.

d’appréhender de façon qualitative l’impact du collimateur sur la distribution de dose, et non pas de mener une étude comparative dosimétrique entre les mesures et les simulations de façon quantitative.

5.1.3 Conclusion

Le code Monte Carlo de la ligne fixe Y2 de l’ICPO modélise correctement les distributions distales et latérales de dose dans les trois configurations de parcours et de taille de champ testées, avec moins de 1 % d’incertitude sur la taille de champ et le parcours dans l’eau. Les plus grandes disparités entre les profils de dose mesurés et simulés sont au-delà de 30 % pour les pénombres latérales de l’ordre de 1 mm.

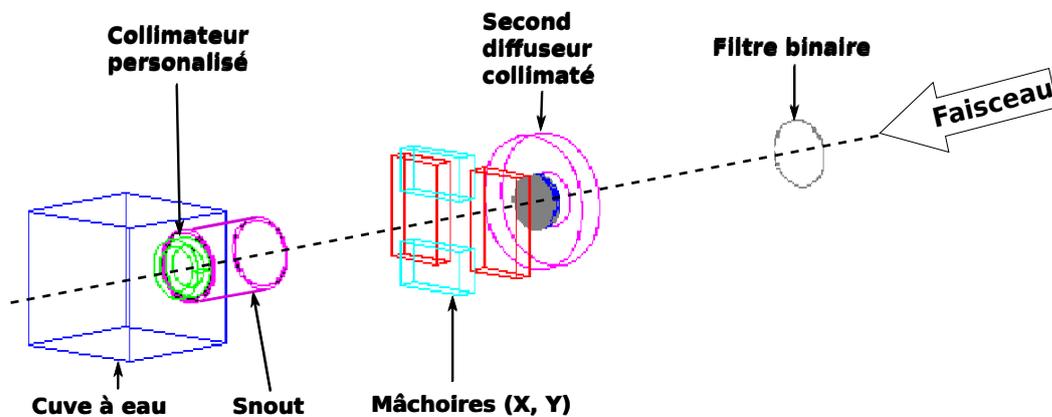


FIG. 5.5 – Modélisation géométrique dans GATE de la ligne de faisceau du bras isocentrique IBA en double diffusion.

La modélisation Monte-Carlo de la ligne du bras isocentrique IBA est actuellement en cours de validation sur la plateforme de modélisation GATE, avec les mêmes fichiers d'entrée définissant les paramètres physiques des simulations Monte-Carlo que ceux décrits précédemment pour la modélisation de la ligne fixe. La Figure 5.5 montre la géométrie de la ligne du bras isocentrique modélisée en double diffusion dans GATE.

5.2 Modèle analytique de la fonction de contamination due au collimateur

Dans cette partie, je présente l'élaboration du modèle analytique de contamination due à la présence du collimateur sur la ligne de faisceau fixe de l'ICPO, Y2. Cette ligne fut choisie en 2009 pour les tests et développements, car sa configuration géométrique est proche de celle du bras isocentrique (elles ont les mêmes Distances Sources Axes notamment) alors que la nouvelle salle n'était pas encore en service. Ainsi, l'objectif est de développer un modèle analytique qui prend en compte le surdosage dû aux protons interagissant avec le collimateur et qui peut s'adapter à n'importe quelle ligne de traitement (fixe ou bras isocentrique, institutionnelle ou commercialisée).

5.2.1 Matériels et méthodes

5.2.1.1 Modèle analytique de la Fonction de Contamination due au Collimateur (FCC)

5.2.1.1.1 Contamination due à la face d'entrée du collimateur

Lorsque les protons interagissent avec les collimateur, ils peuvent soit entrer par la face d'entrée du collimateur perpendiculaire à l'axe du faisceau, soit par la face interne du collimateur parallèle à l'axe du faisceau. La Figure 5.6 montre qu'il existe trois types d'interaction dans le collimateur :

1. le faisceau de protons entre par la face d'entrée du collimateur ; il est stoppé dans le matériau. C'est le rôle du collimateur d'avoir une épaisseur suffisante pour arrêter les protons d'une énergie donnée. La plupart des protons du faisceau de traitement subissent donc cette interaction.
2. le faisceau entre par la face d'entrée du collimateur, mais l'épaisseur n'est plus suffisante pour arrêter tous les protons à l'endroit de l'interaction. Les protons sont déviés par les interactions subies à l'intérieur du collimateur et ressortent principalement par la face interne avec un angle particulier vers l'axe du faisceau. Cette contribution va essentiellement ajouter un sur-dosage à l'intérieur du champ de traitement, à l'intérieur des bords du collimateur.
3. le faisceau interagit avec la face interne du collimateur ; il est faiblement dévié le long du bord du collimateur car il effleure seulement le matériau, et ressort par la face de sortie du collimateur, comme par la face interne. Ces protons vont participer à l'élargissement de la pénombre latérale notamment.

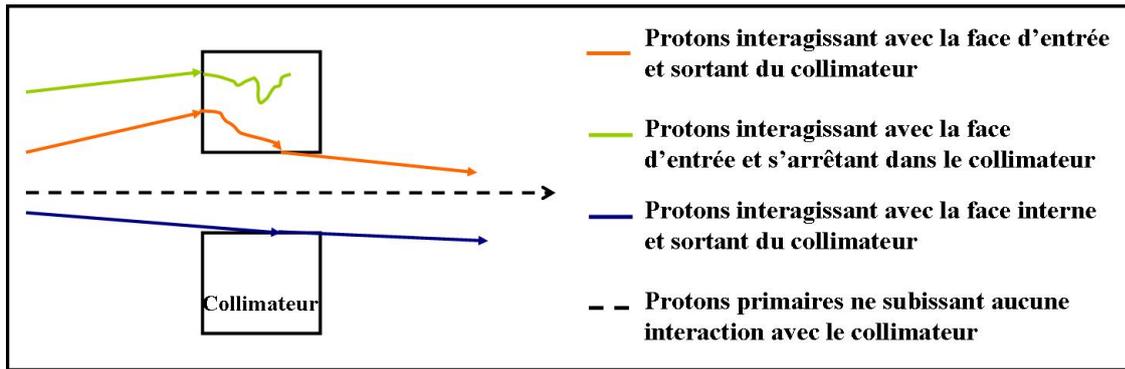


FIG. 5.6 – Schéma des catégories de protons interagissant soit avec la face d'entrée du collimateur soit la face interne. Ceux qui ressortent du collimateur sont responsables de la contamination de la distribution de dose.

D'après Gottschalk, les protons provenant de la face d'entrée du collimateur perturbent fortement la distribution de dose, puisqu'ils sont rétro-diffusés vers l'axe du faisceau. Quant à ceux provenant de la face interne, ils contaminent faiblement la distribution de dose dans le champ de traitement. Van Luijk donne une carte en 2D des protons interagissant avec le collimateur et parvient à la même conclusion [van Luijk et al., 2001]. La Figure 5.7 est extraite de sa publication et montre l'évolution en fonction de la distance dans l'air des trois composantes de la distribution de dose après un collimateur circulaire de 20 mm de diamètre :

- Les **protons primaires** qui passent à travers l'ouverture du collimateur sans interagir avec ce dernier.
- Les **protons issus de la face d'entrée** perturbant fortement la distribution de dose dans le champ de traitement, avec l'apparition de "cornes" sur les bords du champ qui se recoupent sur l'axe du faisceau. Ces protons diffusés ont une énergie plus faible que celle des protons primaires et s'arrêtent donc plus rapidement. Van Luijk affirme même qu'après 15 cm dans l'air il ne reste pratiquement rien de cette contamination.
- Les **protons issus de la face interne** sont en revanche plus localisés le long des bords du collimateur et leur énergie est proche de celle des protons primaires, étant donné qu'ils perdent très peu d'énergie lors de leur interaction brève avec la face interne du collimateur et qu'ils sont aussi très peu déviés.

La contamination due aux protons ayant interagi avec la face d'entrée du collimateur est donc celle qui perturbe le plus la distribution de dose, tant en intensité qu'en localisation. Van Luijk décrit la contamination due à la face d'entrée du collimateur comme un faisceau de protons additionnel qui peut atteindre 20 % de la dose totale pour une taille de champ de 2 cm, et qui forme un angle de 6° avec le bord du collimateur vers l'intérieur du champ de traitement [van Luijk et al., 2001]. Même si ces protons diffusés s'arrêtent plus rapidement que les protons diffusés par la face interne du collimateur, la dose additionnelle qu'ils déposent est plus importante. C'est pour cette raison que le travail présenté ici a été volontairement orienté sur cette contamination-là, ignorant pour l'instant la contamination due à la face interne du collimateur.

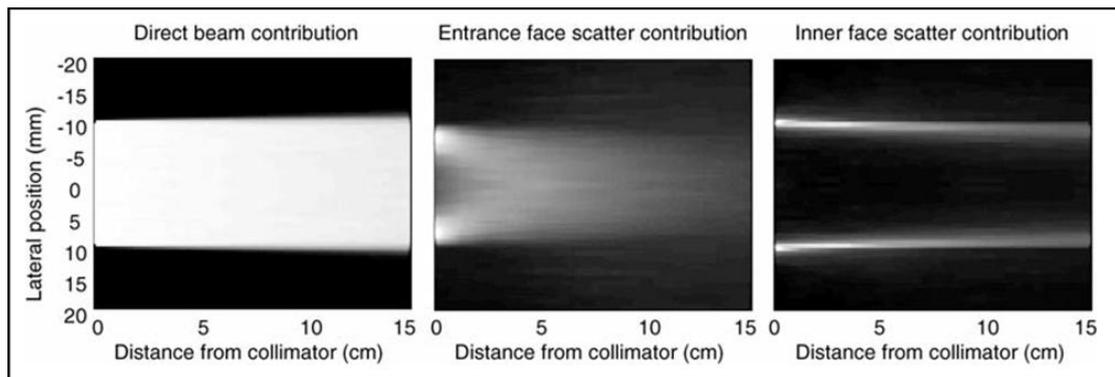


FIG. 5.7 – Evolution des différentes composantes de la distribution de dose (primaire, face d’entrée, face interne) après un collimateur circulaire de 20 mm de diamètre en fonction de la distance dans l’air à partir de la position du collimateur (0 est la position de la face externe du collimateur). D’après [van Luijk et al., 2001].

5.2.1.1.2 Description physique et géométrique de la contamination due au collimateur

D’après Titt, la dose additionnelle due à la contamination du collimateur dépend de 5 paramètres [Titt et al., 2008]. Nous partons de ses conclusions pour construire le modèle analytique, décrites dans le tableau 5.5.

Paramètres	Impact dosimétrique sur la contamination
Parcours	Si le parcours augmente, la valeur de la contamination augmente fortement
Taille de champ	Si la taille de champ augmente, la contamination diminue fortement et induit une variation inférieure à 3,2% au point de calibration de la dose
Modulation	Si la valeur de modulation augmente, la contamination augmente légèrement et n’induit pas de variation au point de calibration de la dose
Gap d’air	Si le gap d’air augmente, la contamination décroît modérément, et induit une variation inférieure à 0,3% au point de calibration de la dose
Épaisseur du collimateur	Si l’épaisseur du collimateur augmente, la contamination augmente modérément

TAB. 5.5 – Influence des différents paramètres sur l’effet du collimateur, d’après [Titt et al., 2008].

Titt compare la distribution des protons diffusés par le collimateur pour des collimateurs d’épaisseur 6 et 8 cm. Il en conclut que l’épaisseur de laiton augmente faiblement le pourcentage de dose due à la contamination, particulièrement en entrée du fantôme d’eau et pour des énergies initiales faibles.

Dans le cas de la ligne fixe de l’ICPO, l’épaisseur de collimateur est fixée à 5 cm de

laiton pour arrêter des protons d'énergie 201 MeV. Ainsi le modèle est affranchi de l'épaisseur du collimateur qui reste constante quelle que soit l'énergie initiale.

Afin d'inclure le calcul de la FCC dans l'algorithme de calcul de dose (Ray-Tracing ou Pencil-Beam) à travers le compensateur puis le patient, la FCC est évaluée dans le cas d'un fantôme d'eau homogène situé juste après le collimateur. La valeur du gap d'air est donc égale à 0.

Nous proposons de modéliser la FCC d'un pic de Bragg modulé comme la somme des fonctions de contamination obtenues pour les pics de Bragg natifs pondérés et translétés. En effet, lors de la reconstruction des pics de Bragg modulés expliquée dans la Partie 4.2.2, on pondère et on translate en profondeur des pics de Bragg natifs grâce au modulateur physique en prenant en considération les poids physiques du modulateur et la perte de fluence à travers les pales du modulateur. Ces n pics natifs $DOSE_i^{BP}$ pondérés et translétés sont enfin sommés afin d'obtenir la distribution de dose sur l'axe d'un pic de Bragg modulé $DOSE^{SOBP}$, donnée par l'équation 5.1. La fonction de contamination totale d'un pic de Bragg modulé est considérée comme la somme des FCC pondérées et translétées de la même manière que les pics de Bragg natifs. Le pic natif distal étant celui dont le poids de modulation est prépondérant, la fonction de contamination due au collimateur du SOBP provient essentiellement de la FCC du pic distal. Par conséquent, en augmentant la valeur de modulation, la FCC totale du pic de Bragg modulé augmente très légèrement en ajoutant les FCC faiblement pondérées des pics de Bragg natifs suivants. Cette explication corrobore les conclusions de la publication de Titt qui estime que la valeur maximale de la contamination due au collimateur augmente modérément avec la modulation.

$$DOSE^{SOBP} = \sum_i^n w_i DOSE_i^{BP} \quad (5.1)$$

Je propose donc un modèle qui décrit la Fonction de Contamination due au Collimateur juste après le collimateur pour un pic de Bragg natif et un secteur angulaire donné, défini lors du découpage du champ d'irradiation décrit plus en avant dans ce paragraphe. Nous faisons l'hypothèse que la FCC ne dépend que de deux paramètres, à savoir l'énergie des protons incidents et la taille de champ ; ces grandeurs engendrant les plus fortes fluctuations sur la forme et la valeur de la distribution de contamination due au collimateur. Ainsi la description de la Fonction de Contamination due au Collimateur proposée dans ce travail dépend du parcours R , directement lié à l'énergie du faisceau, et de la distance entre le point de calcul et le bord du secteur angulaire d : $FCC(R, d)$.

Concernant la description géométrique de la FCC, nous prenons en compte la complexité des collimateurs personnalisés des patients en émettant l'hypothèse que le champ de traitement peut être découpé en secteurs angulaires à partir du point de calcul. La plupart des publications parues sur l'étude de cette contamination se sont intéressées à des champs de forme simple, circulaire ou carrée. Nous proposons une méthodologie permettant de calculer la FCC pour des collimateurs complexes.

La fonction de contamination est reconstruite pour les collimateurs complexes, concaves comme convexes grâce à l'algorithme de Clarkson et Cunningham [Clarkson, 1941], [Cunningham, 1983] dont les étapes sont explicitées dans l'Annexe 1. Cet algorithme est aussi employé lors du calcul de la fluence protonique relative dans les algorithmes de calcul de dose par Ray-Tracing ou Pencil-Beam.

Nous définissons la Fonction de Contamination due au Collimateur (FCC) comme une composante secondaire de la distribution de dose ne prenant en compte que la contamination due à la face d'entrée du collimateur. Ainsi pour calculer la contribution de dose totale d'un secteur angulaire défini lors du calcul de l'algorithme de Clarkson, nous ajoutons les deux contributions de dose primaire et secondaire calculées pour le secteur angulaire i considéré : $D_i(x, y, z) = D_i^{prim}(x, y, z) + D_i^{sec}(x, y, z) = D_i^{prim}(x, y, z) + FCC_i(R, d, x, y, z)$. Chaque secteur angulaire d'angle Δ_i contribue à la dose totale au point de calcul P à hauteur d'un poids $\omega_i = \Delta_i/2\pi$, comme le montre la Figure 5.8, et la dose totale peut être déduite de l'équation 5.2, en ajoutant la FCC dans le calcul de dose totale déjà implémenté dans Isogray, que ce soit pour le modèle de calcul du Ray-Tracing ou du Pencil-Beam. La dose primaire est celle déjà calculée dans le TPS Isogray, à travers la fonction définie par Belshi [Belshi, 1995] déjà évoquée dans la Partie 3.4.

$$D(x, y, z) = \sum_i \omega_i D_i(x, y, z) = \sum_i \omega_i D_i^{prim}(x, y, z) + FCC_i(R, d_i, x, y, z) \quad (5.2)$$

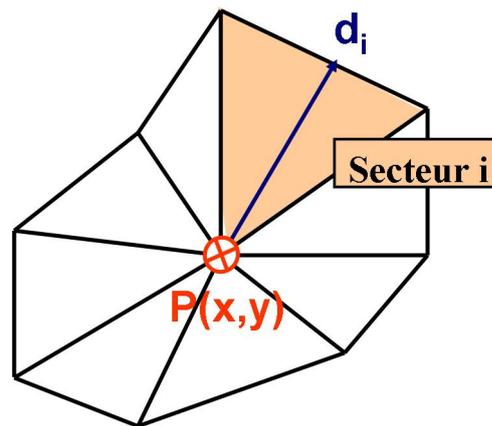


FIG. 5.8 – Calcul de dose au point P pour un champ de traitement de forme complexe en décomposant le champ en secteurs angulaires de distance d_i entre le point de calcul P et le bord du collimateur.

5.2.1.1.3 Formalisme de la Fonction de Contamination due au Collimateur

Dans cette partie, nous nous intéressons à la description de la fonction $FCC(x,y,z)$ et son expression mathématique. Nous envisageons le problème en une dimension dans un premier temps et nous considérons une interface le long de l'axe (x) air / collimateur infini dans la direction (y), comme indiqué sur la Figure 5.9. La diffusion coulombienne multiple crée une perturbation typique de la distribution de fluence aux interfaces : la distribution de fluence des protons diffusés accuse respectivement un excès et un manque du nombre de protons de chaque côté de l'interface, et ainsi présente une forme très proche de deux fonctions gaussiennes opposées [Gottschalk, 2010]. Notre modèle s'appuie sur l'hypothèse que le collimateur se comporte comme une hétérogénéité très épaisse dans l'air, où la diffusion coulombienne multiple opère mais sans transmission à la sortie du

collimateur. Par conséquent, la transmission étant nulle après le collimateur, nous tenons compte seulement de la diffusion après la partie en air de l'interface. Nous obtenons finalement une représentation du profil de fluence latérale totale qui révèle la forme typique de la contamination due au collimateur observée, à savoir une "corne" près du bord du collimateur.

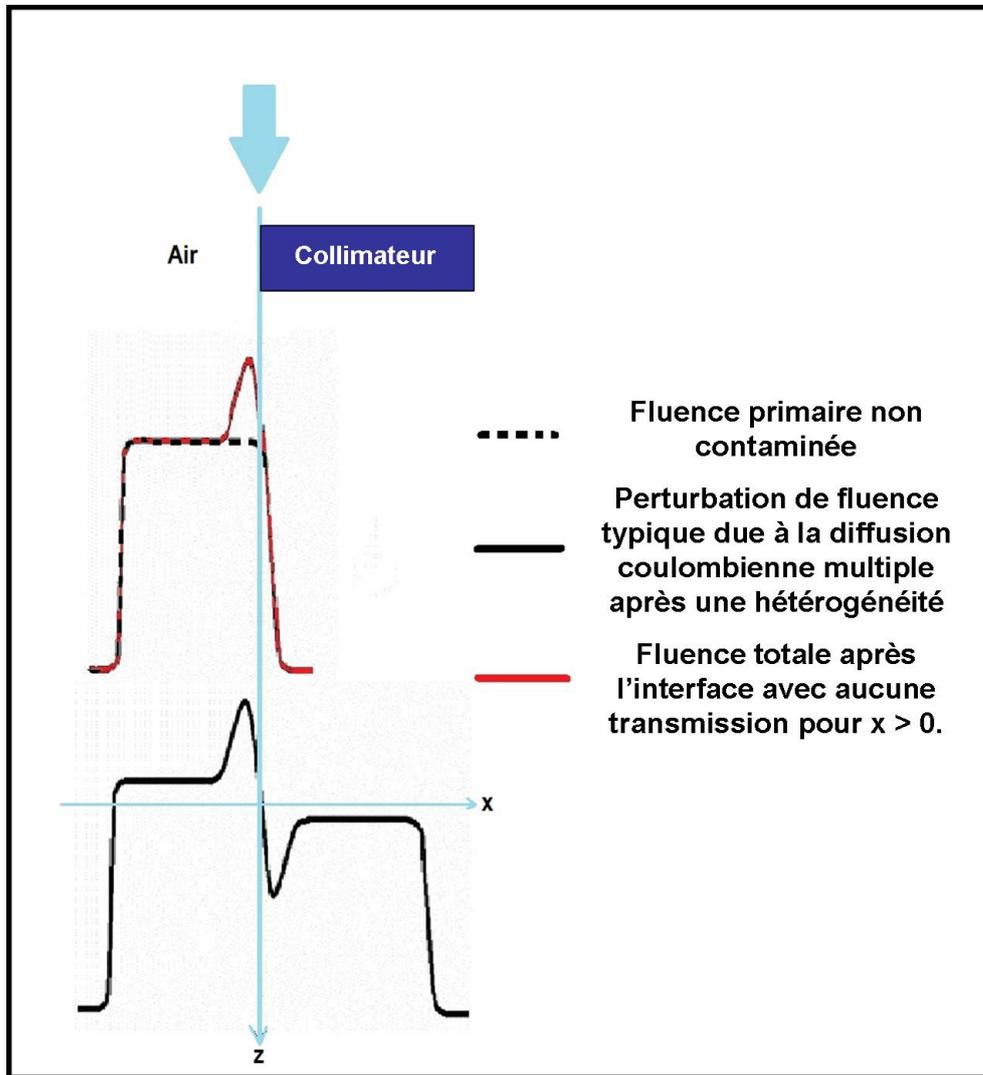


FIG. 5.9 – Influence du collimateur sur la fluence de la distribution des protons.

A partir de ces observations et conclusions liées à la théorie de diffusion coulombienne multiple aux interfaces, nous choisissons d'approximer la fonction de contamination, pour un secteur angulaire du champ donné $FCC(R, d, x, y, z)$, par une fonction gaussienne en une dimension, dont l'expression est donnée par l'équation 5.3.

$$FCC(r, z) = A(R, d, z) \times \exp\left(-\left[\frac{(r - \lambda(R, d, z))}{\sqrt{2}\sigma(R, d, z)}\right]^2\right) \quad (5.3)$$

La fonction FCC dépend donc du parcours R , de la distance à l'axe d , ainsi que de la dimension radiale x et la profondeur z du point de calcul. L'expression de FCC est donnée pour la dimension x , mais en fait nous devrions considérer la coordonnée polaire r du fait de la symétrie du problème en x et y . Les paramètres $A(R, d, z)$, $\lambda(R, d, z)$ et $\sigma(R, d, z)$

sont respectivement l'amplitude, l'espérance mathématique (ou moyenne) et l'écart-type de la fonction gaussienne représentant la fonction de contamination due au collimateur. Une représentation géométrique de la FCC et ses facteurs est donnée dans la Figure 5.10.

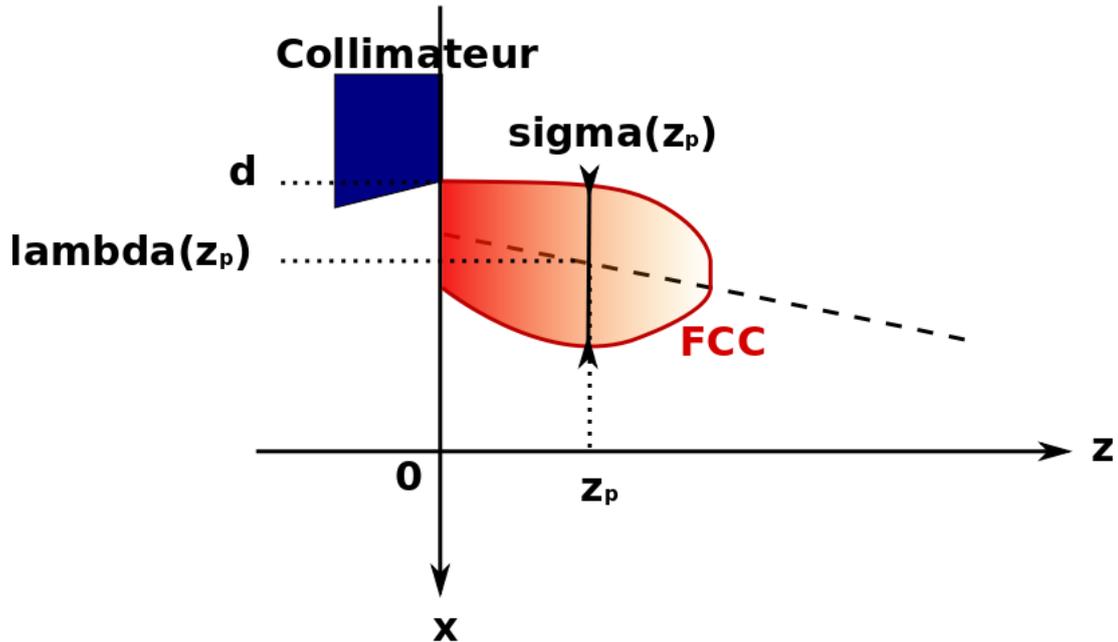


FIG. 5.10 – Représentation géométrique du formalisme de la FCC : la fonction $\lambda(z)$ représente le décalage de la fonction gaussienne à la profondeur dans l'eau z_p par rapport au bord du collimateur, la fonction $\lambda(z_p)$ correspond à la largeur de la gaussienne à la profondeur dans l'eau z_p , tandis que le gradient d'intensité de la fonction FCC symbolise la fonction $A(z)$.

5.2.1.1.4 Paramétrisation de la FCC

D'après la définition de la dose totale comme étant la somme de la dose primaire non contaminée D^{prim} et de la fonction de contamination FCC en présence de collimateur, nous pouvons extraire la contribution de la diffusion à travers le collimateur à partir des mesures de profils de dose totale D^{mes} comme précisé dans l'équation 5.4.

$$FCC(R, d, x, z) = D^{mes}(R, d, x, z) - D^{prim}(R, d, x, z) \quad (5.4)$$

La formule de la dose primaire $D^{prim}(R, d, x, z)$ est donnée par l'équation 5.5, $BP(z)$ l'intensité du rendement en profondeur à la profondeur z et $\sigma^{prim}(z)$ étant l'écart-type de la gaussienne de diffusion du profil de dose primaire à la profondeur z . Ce dernier est la somme quadratique des contributions de la ligne de traitement et de la diffusion dans le patient (absence de compensateur), comme l'explique la présentation du modèle de calcul type Pencil-Beam. Ainsi $\sigma^{prim}(z) = \sqrt{\sigma_{ligne}^2(z) + \sigma_{patient}^2(z)}$. De la même façon ce profil peut être calculé pour le modèle de calcul de dose Ray-Tracing en fonction de la taille de pénombre dans l'air et dans le patient.

$$\begin{aligned} \text{Si } x < d, D^{prim}(x, z) &= BP(z) \times \frac{1}{2} \left[1 - erf \left(\frac{d-x}{\sqrt{2}\sigma^{prim}(z)} \right) \right] \\ \text{Si } x > d, D^{prim}(x, z) &= BP(z) \times \frac{1}{2} \left[1 + erf \left(\frac{x-d}{\sqrt{2}\sigma^{prim}(z)} \right) \right] \end{aligned} \quad (5.5)$$

Les paramètres A , λ et σ sont déterminés grâce à une procédure d'optimisation de la fonction théorique de FCC par rapport aux mesures de la fonction de contamination, en faisant varier les valeurs de parcours R et de distances à l'axe des collimateurs mi-champs d . L'ensemble des mesures réalisées à l'ICPO sont détaillées dans la partie suivante. L'algorithme de Levenberg-Marquardt est de nouveau utilisé afin de mener à bien l'ajustement des paramètres aux mesures. Les détails de l'optimisation sont donnés ci-dessous :

- *Algorithme* : Levenberg-Marquardt¹ car le modèle à ajuster est non linéaire.
- *Fonction de coût ou fonction objectif* : Les paramètres à optimiser sont (A, λ, σ) .

$$f_c = [D^{mes}(R, d, x, z) - D^{prim}(R, d, x, z)] - \left[A(z) \times exp \left(- \left[\frac{(r-\lambda(z))}{\sqrt{2}\sigma(z)} \right]^2 \right) \right]$$

- *Conditions initiales* : Elles sont définies par l'expérience $(A, \lambda, \sigma)_0 = (1; -d; 0,3)$. Ce qui signifie que nous partons de l'hypothèse que la fonction FCC est une gaussienne dont l'amplitude est supérieure à 1, et dont le centre est placé dans un premier temps sur le bord de l'interface air / collimateur (i.e. du bloc), et que son écart-type est relativement faible.
- *Limites inférieures et supérieures* : Nous fixons la valeur d'amplitude A positive, celle de λ négative selon le formalisme adopté (direction selon x), et enfin σ est fixé positif avec comme valeur maximale 1, d'après l'expérience.
- *Options de l'optimisation* : La tolérance appliquée à la valeur de la fonction objective est égale à 10^{-3} . En-dessous de cette valeur, l'optimisation s'arrête et nous considérons qu'elle converge. Le nombre maximal d'itérations est fixé à 30.

Par conséquent, la dose totale calculée est exprimée comme suit dans l'équation 5.6 :

$$D_{calc}(x, z) = D_{prim}(x, z) + FCC(R, d, x, z) \quad (5.6)$$

5.2.1.2 Mesures sur la ligne fixe de l'ICPO Y2

Les mesures ont été réalisées sur la ligne fixe de double diffusion Y2 de l'ICPO. Des collimateurs de type mi-champ ont été spécialement usinés afin de reproduire les conditions de l'interface semi-infinie air / collimateur décrite précédemment. Les simulations Monte-Carlo montrent que la distance entre le bord du collimateur et le point d'intérêt ne doit pas être inférieure à 3 cm pour être sûr que la contamination provenant du bord du collimateur ne perturbe pas l'acquisition au point de mesure. En effet, pour des collimateurs circulaires de moins de 3 cm de rayon, la recoupe des "cornes" de contamination provoque un surdosage quasiment uniforme et par conséquent la perturbation due à la présence de l'interface est difficilement reconnaissable, encore moins quantifiable. C'est pour cette raison que le rayon maximal r_{max} des collimateurs mi-champ est choisi égal à 6 cm. Les collimateurs sont basés sur une

¹Cf. Annexe 4

forme circulaire divergente en laiton de 6 cm de rayon et de 5 cm d'épaisseur, en y ajoutant un parallélépipède bloquant partiellement l'irradiation, comme l'illustrent les Figures 5.11 et 5.13(a). Le bloc est parallèle à l'axe (y) et la distance entre la surface interne du bloc et l'axe (y) est assimilable à la distance d , déjà décrite dans les parties précédentes comme la distance entre le point de calcul et le bord du collimateur.

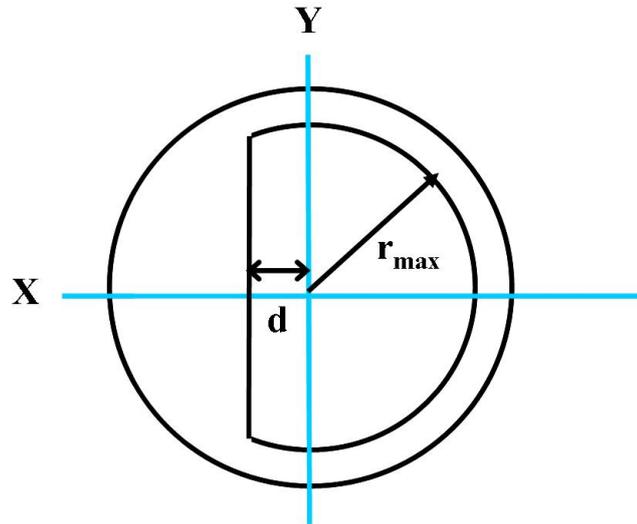


FIG. 5.11 – Schéma d'un collimateur spécialement usiné de type mi-champ de distance hors-axe d et de rayon maximal r_{max} .

Les distributions de dose ont été mesurées pour les distances hors-axe suivantes : $d = [5, 10, 15, 20, 30]$ mm simulant ainsi même les plus petites tailles de collimateurs utilisés en routine clinique.

Nous mesurons ces distributions de dose pour de pics de Bragg natifs de parcours égal à $R = [6,4 ; 9,4 ; 12,2 ; 13,4 ; 15,6 ; 16,9 ; 18,2 ; 20,7]$ cm équivalent eau afin de reconstruire ensuite la FCC pour des pics de Bragg modulés à partir du même algorithme de reconstruction que celui du rendement en profondeur pour le calcul de dose totale. C'est en jouant sur le filtre binaire et le premier diffuseur de la ligne de faisceau Y2 que l'on fait varier le parcours. L'énergie est toujours fixe à 201 MeV ainsi que le spectre énergétique égal à $\Delta E = 0,95 MeV$.

Ces mesures ont été effectuées en 2D (x,z) avec une chambre d'ionisation CC01 de type "pin point" (IBA dosimetry) illustrée Figure 5.13(c), afin d'avoir un rapport signal / bruit optimal tout en obtenant une bonne précision. La chambre fixée sur un support motorisé dans les trois directions (x,y,z) permet l'acquisition de profils latéraux suivant la dimension (x) tous les millimètres pour chaque profondeur (z), espacées de 5 mm (cf. Figure 5.12). Les données ont été acquises dans un fantôme d'eau positionné juste après le collimateur comme le montre la Figure 5.13(b) qui représente la mise en place du montage expérimental sur la ligne fixe de l'ICPO.

Il est important de noter que les mesures dans l'eau ne commencent en fait qu'à quelques millimètres du collimateur, sachant que le faisceau doit d'abord traverser la paroi de la cuve à eau en plexiglas (dont la masse volumique est égale à $1,19 \text{ g.cm}^{-3}$) et que l'épaisseur de la chambre d'ionisation (en plastique Shonka C552 de masse volumique $1,76 \text{ g.cm}^{-3}$) doit être prise

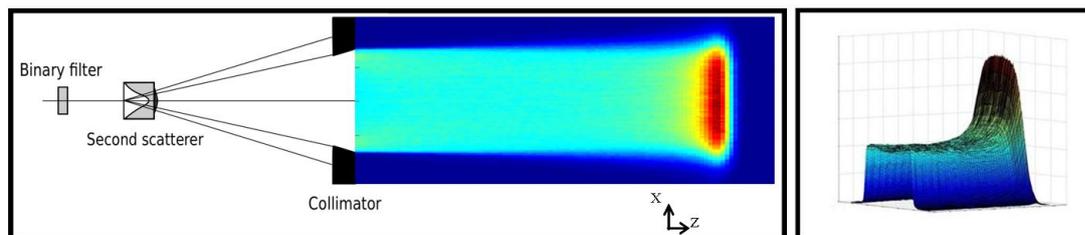


FIG. 5.12 – Protocole de mesure en 2D de profils latéraux tous les 5 mm en profondeur dans un fantôme d'eau juste après le collimateur, ici représenté circulaire, pour des pics de Bragg natifs sur la ligne passive horizontale Y2.

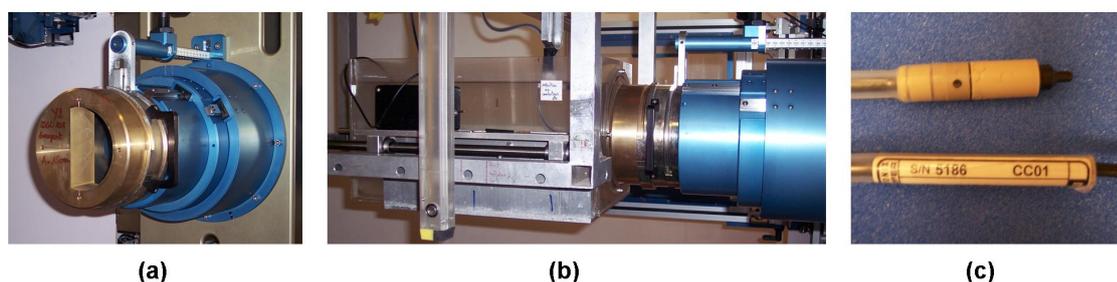


FIG. 5.13 – (a) Photo du collimateur mi-champ spécialement usiné de distance hors-axe $d = 1,5$ cm. (b) Montage expérimental dans la salle de la ligne fixe Y2 de l'ICPO. (c) Chambre d'ionisation CC01 de type "pin point" (IBA dosimetry).

en compte. Ainsi, la première mesure est à la profondeur d'environ 1,4 cm équivalent eau.

Un deuxième jeu de mesures sert à la validation du modèle analytique. Il est réalisé dans les mêmes conditions que les acquisitions présentées ci-dessus, à la différence près que les collimateurs sont circulaires de diamètre égal à [30, 40, 130] mm. Ce sont en effet les collimateurs "complexes" les plus simples et les pics de Bragg sont mesurés avec ce type de collimateur pour remplir la librairie du logiciel de planification de traitement. Donc dans un premier temps, la reconstruction de la FCC numérique est réalisée pour ces collimateurs circulaires divergents.

Nous mesurons également un pic de Bragg à une distance d'au moins 3 cm du bord du collimateur afin de pouvoir normaliser les distributions de dose en 2D, calculées et mesurées, au maximum du pic de Bragg. La différence entre les profils latéraux des deux distributions de dose est exprimée en pour cent de la dose mesurée et définie comme suit : $Diff = (D_{calc} - D_{mes})/D_{mes}$. Une aire d'intérêt commençant du bord du bloc dans le champ de traitement est sélectionnée afin de négliger la contamination due aux protons ayant interagi avec la face interne du collimateur et afin de comparer seulement la mesure de la contamination de la face d'entrée et le modèle analytique de la FCC.

Concernant les distributions de dose en 2D, nous les comparons grâce au calcul du gamma index introduit par [Low et al., 1998]. Le gamma index est défini selon les critères suivants : la tolérance spatiale Δd_{max} est fixée à 1 mm tandis que la tolérance dosimétrique ΔD_{max} est égale à 2 %. La carte de gamma index est calculée grâce à la méthode locale.

5.2.1.3 Evaluation du modèle de FCC par simulations Monte-Carlo

Les simulations Monte-Carlo permettent de tester l'influence de paramètres physiques de la ligne de faisceau impossibles à tester à l'aide de mesures et viennent compléter l'étude qualitative de l'impact de l'énergie, du spectre énergétique et de l'angle de divergence du faisceau sur la contamination due au collimateur. Elles servent également à fournir des données sur les premiers millimètres après le collimateur, qui sont inaccessibles à la chambre d'ionisation à cause de la présence de la cuve à eau et de l'épaisseur de plexiglas à traverser de 1,4 cm équivalent eau. Elles sont donc utilisées à des fins comparatives avec le modèle analytique pour des collimateurs de type mi-champ de diverses distances hors-axe afin de compléter le jeu de mesures employé pour valider le modèle analytique développé pour le calcul de la FCC.

Afin d'étudier l'influence des paramètres physiques sur les coefficients de la FCC, A , λ et σ , nous effectuons quatre types de simulations Monte-Carlo, pour une taille d'ouverture donnée $d = 15$ mm, en faisant varier les paramètres suivants :

- l'énergie initiale du faisceau : $E = [170, 180, 190, 201, 210]$ MeV, le spectre énergétique étant fixé à $\Delta E = 1$ MeV et l'angle de divergence du faisceau à 5mrad,
- l'écart-type de la distribution énergétique considérée comme gaussienne (spectre énergétique) : ΔE varie de 0,2 à 3 MeV, pour une énergie nominale de 201 MeV et un angle de divergence de 5 mrad,
- l'angle de divergence du faisceau $\delta\theta$ de 0 à 5 mrad, l'énergie nominale étant fixée à 201 MeV et le spectre énergétique à 1 MeV,
- l'angle de divergence du faisceau et le spectre énergétique en même temps pour une énergie de 201 MeV.

L'outil Monte-Carlo sert aussi à tester différentes distances hors-axe pour des collimateurs de type mi-champ, afin de comparer ces simulations avec le modèle analytique et de le valider pour un parcours donné de 16,9 cm. Nous simulons des distributions de dose en 2D pour des collimateurs de type mi-champ spécialement usinés avec une distance hors-axe égale à $d = [10, 15, 20, 25, 30, 35, 40]$ mm, pour un parcours dans l'eau donné de 16,9 cm. Nous employons l'outil de "mesure" de dose de GATE, le "DoseActor" qui permet d'obtenir en 2D la distribution de dose simulée dans le fantôme d'eau. Le pas est de 0.5 mm dans la direction transverse x et de 5 mm en profondeur z . Nous comparons ces simulations avec le modèle analytique développé pour prendre en compte la contamination du collimateur, afin de valider le calcul de la FCC.

Les méthodes employées pour comparer les distributions de dose en une dimension ou deux dimensions, obtenues par simulation Monte-Carlo et calculées à travers le modèle analytique développé, sont identiques à celles utilisées pour comparer les mesures et le calcul de la contamination, à savoir le calcul du gamma index pour les distributions de dose en 2D.

5.2.2 Résultats

5.2.2.1 Mesures de l'effet des différents paramètres physiques

L'influence des paramètres physiques introduits par [Titt et al., 2008] sur la contamination due au collimateur est examinée à travers les mesures réalisées sur la ligne fixe Y2 de l'ICPO. Les acquisitions confirment les observations de Titt, mais aussi la séparation des deux composantes de la contamination résultant des protons ayant interagi soit avec la face d'entrée du collimateur, soit avec sa face interne.

5.2.2.1.1 Contamination due aux protons diffusés issus des faces d'entrée et interne

Nous mesurons la contamination due à la présence du collimateur grâce à la méthode explicitée précédemment. La contamination "expérimentale" est égale à $FCC(R, d, x, z) = D^{mes}(R, d, x, z) - D^{prim}(R, d, x, z)$. En soustrayant la dose primaire à la distribution de dose mesurée en deux dimensions après un collimateur de type mi-champ usiné spécialement avec une distance hors axe $d = 1,5$ cm, pour un parcours de 20,7 cm, la Figure 5.14 expose deux contributions, similaires à celles observées par [van Luijk et al., 2001], représentées Figure 5.7. La contamination en bordure du collimateur qui s'évase vers l'extérieur du champ est la contamination due aux protons diffusés par la face interne du collimateur, tandis que la composante majeure qui infléchit vers l'axe central du champ de traitement, représente la contamination due aux protons ayant interagi avec la face d'entrée du collimateur. Cette dernière décroît rapidement avec la profondeur, mais perturbe la distribution de dose dans le champ de traitement.

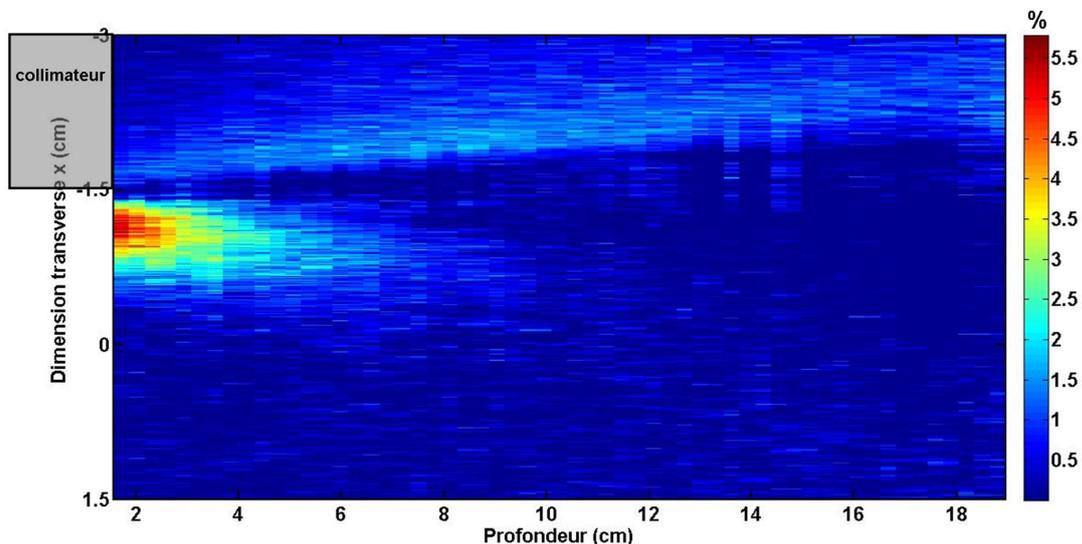


FIG. 5.14 – Distribution de dose contaminée "mesurée" résultant de la soustraction entre la dose totale mesurée dans l'eau en 2D et la dose primaire calculée en 2D, après un collimateur de type mi-champ de distance hors-axe $d = 1,5$ cm et pour un parcours de 20,7cm dans l'eau. Le bloc translucide gris représente la position du collimateur mi-champ.

Par conséquent, nous confirmons par l'expérience sur notre ligne de faisceau, la présence des deux composantes de la contamination due aux protons issus des faces

d'entrée et interne du collimateur. Nous nous concentrons sur la modélisation de la contamination issue de la face d'entrée du collimateur.

5.2.2.1.2 Effet du parcours et de la taille de champ

Nous réalisons des acquisitions supplémentaires, dans le fantôme d'eau, de pics de Bragg natifs pour plusieurs parcours et avec des collimateurs circulaires de différentes tailles, afin d'évaluer l'impact de la contamination sur les courbes de rendement en profondeur. La Figure 5.15 recense les résultats obtenus pour la salle à ligne fixe de l'ICPO et nous observons que la contamination a un effet qui agit sur pratiquement toute la profondeur du pic de Bragg natif pour les collimateurs les plus petits. Elle est maximale en entrée du fantôme et décroît lentement avec la profondeur. Nous notons également que la valeur maximale de la contamination en entrée augmente avec le parcours des protons, et qu'elle atteint 8% de la dose prescrite pour le pic de Bragg de parcours de 20,7 cm mesuré avec le collimateur de 3 cm de diamètre.

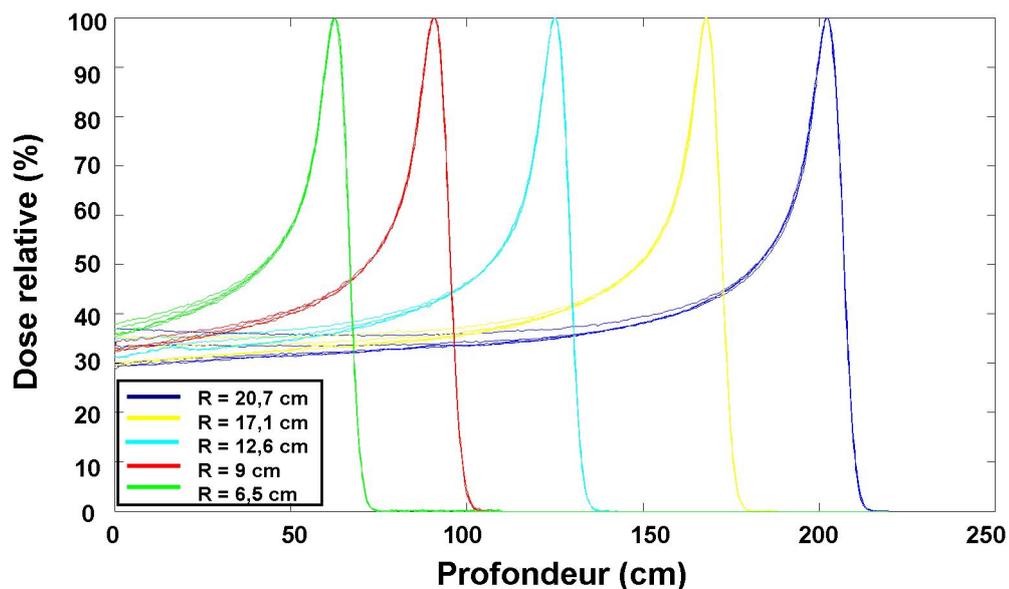


FIG. 5.15 – Pics de Bragg natifs mesurés dans l'eau pour cinq parcours $R = [6,5 ; 9 ; 12,6 ; 17,1 ; 20,7]$ cm avec des collimateurs circulaires de différents diamètres : 3, 4, 7, 10 et 13 cm. Les courbes de rendements en profondeur correspondant à ces différentes tailles de champ se différencient avec leur dose en entrée : la plus haute dose en entrée correspond à la plus petite taille de collimateur (i.e. 3 cm de diamètre) et ainsi de suite.

5.2.2.2 Résultats de la paramétrisation de la Fonction de Contamination due au Collimateur

La FCC est calculée pour un collimateur mi-champ dont la distance hors axe est d et pour un faisceau de parcours R . Les mesures présentées dans la Partie 5.2.1.2 permettent d'ajuster les coefficients A , λ et σ de la FCC en fonction du parcours R et de la distance d , comme l'illustre la Figure 5.16. L'ajustement entre les mesures et la

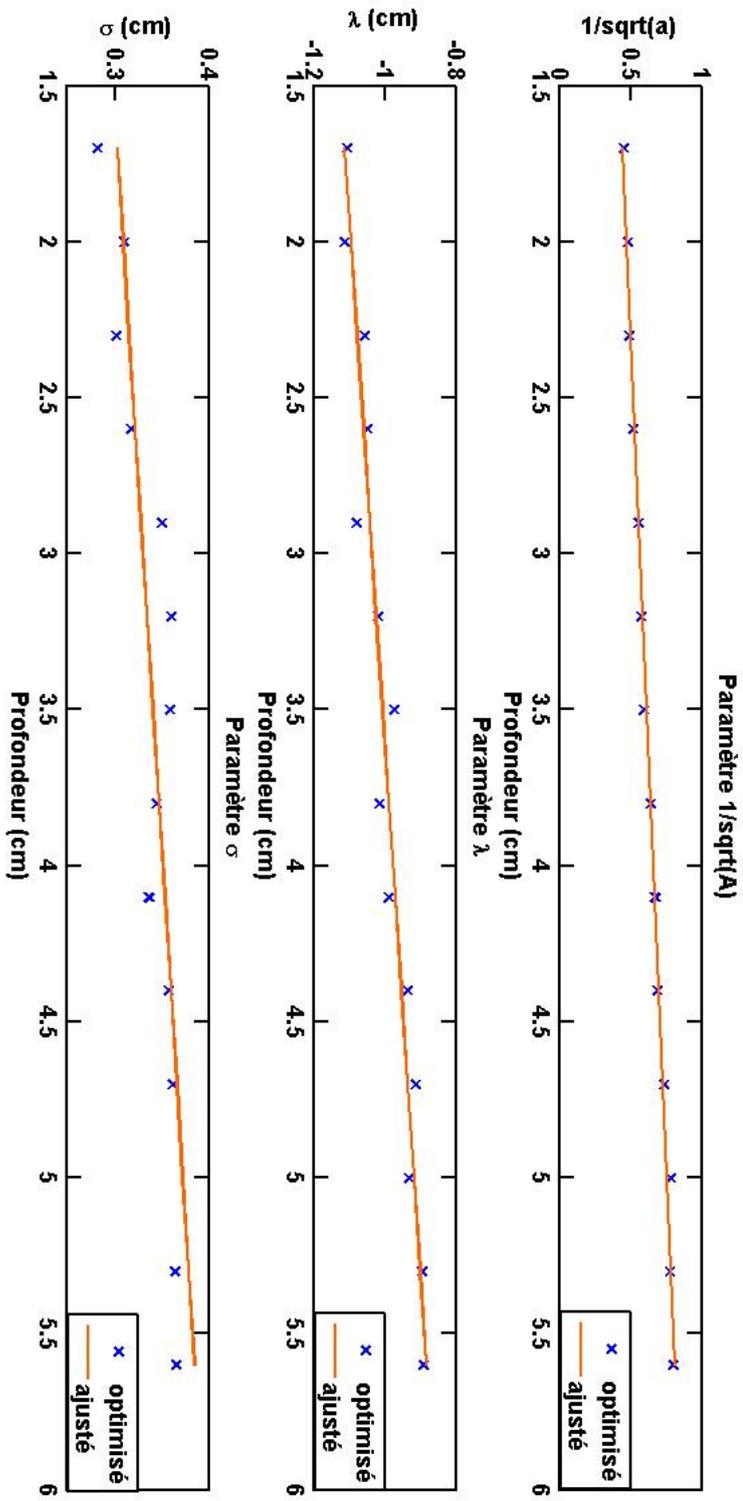


FIG. 5.16 – Optimisation et ajustement des paramètres $1/\sqrt{A}$, λ et σ de la gaussienne représentant FCC en fonction de la profondeur z , pour le parcours $R = 20,7$ cm et la distance $d = 15$ mm.

fonction gaussienne de contamination due au collimateur est assuré avec un coefficient de corrélation, entre les données mesurées et la prévision du modèle, R^2 supérieur à 80% jusqu'à 7 à 8 cm de profondeur dans l'eau, grâce à l'algorithme d'optimisation de Levenberg-Marquardt. Pour les plus grandes profondeurs, le rapport signal sur bruit est si faible que l'optimisation ne donne que des coefficients R^2 inférieurs à 50 %. Pour ces profondeurs l'intensité de la FCC est très faible, ainsi une grande précision n'est pas requise et le résultat des ajustements est ignoré au-delà de 8 cm de profondeur ; nous considérons ensuite que la décroissance de l'amplitude A de la FCC en fonction de la profondeur fait tendre la valeur de la FCC vers 0.

Les études présentées ci-dessous concerne l'évaluation des coefficients de la FCC, soient A , λ et σ , en fonction de la profondeur z d'après l'ajustement aux mesures préalablement effectué.

5.2.2.2.1 Amplitude A de la Fonction de Contamination due au Collimateur

Nous partons de l'hypothèse que la partie diffusée de la distribution de dose provient d'une source de diffusion de protons située dans le collimateur. L'amplitude la FCC est donc une fonction inverse du carré de la distance dans l'eau que nous assimilons à la profondeur z dans l'eau pour le modèle puisque nous considérons la dose dans l'eau juste après le collimateur. Ainsi, $1/\sqrt{A}$ est une fonction linéaire de z , représentée sur la Figure 5.17, avec un coefficient de corrélation R^2 supérieur à 95 % pour toutes les configurations (R, d) .

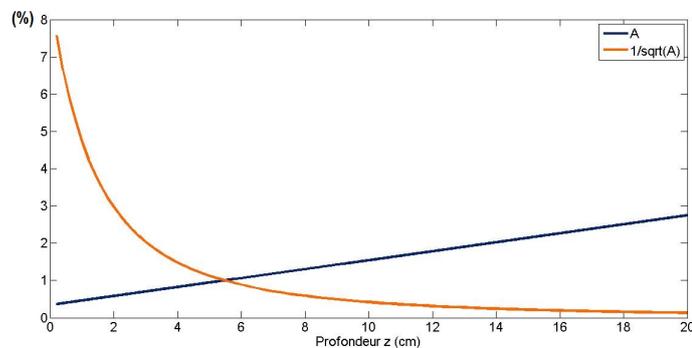


FIG. 5.17 – Amplitude A de la gaussienne représentant FCC et le coefficient $1/\sqrt{A}$ en fonction de la profondeur z .

On définit donc a_1 et a_2 respectivement la pente et l'ordonnée à l'origine de la fonction $1/\sqrt{A}$ en fonction de z comme explicité dans l'équation 5.7. Ces deux coefficients dépendent a priori des deux paramètres de la FCC soit le parcours R et la distance du point de calcul au bord du collimateur d . L'amplitude de la contamination est exprimée en pour cent de la dose normalisée au maximum du pic de Bragg dans mesuré dans l'eau en 2D.

$$\frac{1}{\sqrt{A(R, d, z)}} = a_1(R, d) \times z + a_2(R, d)$$

$$\iff A(R, d, z) = \frac{1}{[a_1(R, d) \times z + a_2(R, d)]^2} \quad (5.7)$$

La Figure 5.18 montre les valeurs de $(1/\sqrt{A})(R, d, z)$ en fonction de z pour les distributions de dose acquises avec les collimateurs de type mi-champ spécialement usinés dont la distance d est égale à 15 mm, comme décrites dans la partie 5.2.1.2. On remarque clairement que la fonction A dépend du parcours R , mais cette fonction $A(z)$ dépend également de la distance d , comme le montre la Figure 5.19 qui répertorie toutes les fonctions $(1/\sqrt{A})(R, d, z)$ acquises expérimentalement. Par conséquent, l'amplitude A de la FCC est décrite par une fonction à deux variables R et d , en plus de la profondeur z .

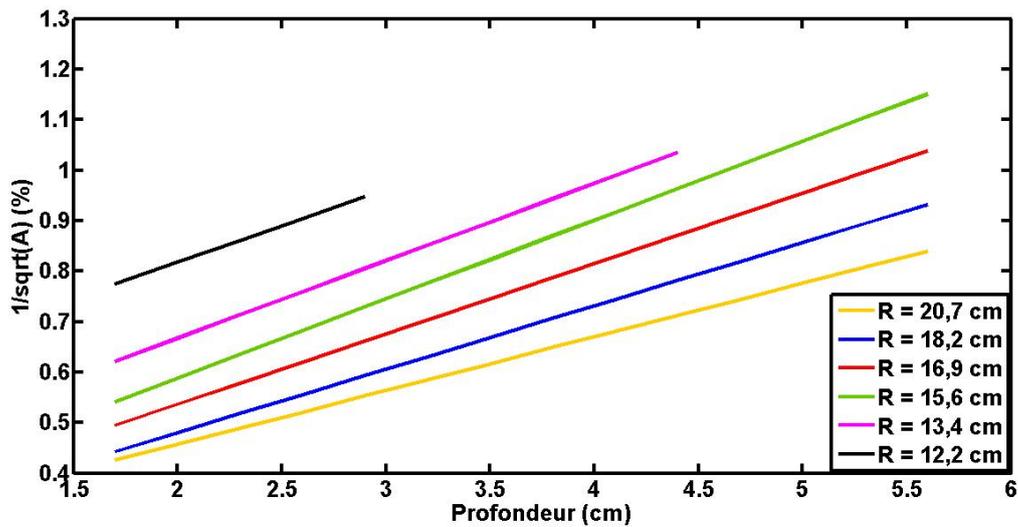


FIG. 5.18 – Le coefficient $1/\sqrt{A}$ en fonction de la profondeur z pour les distributions de dose mesurées, pour les collimateurs de type mi-champ usinés pour la distance $d = 15$ mm.

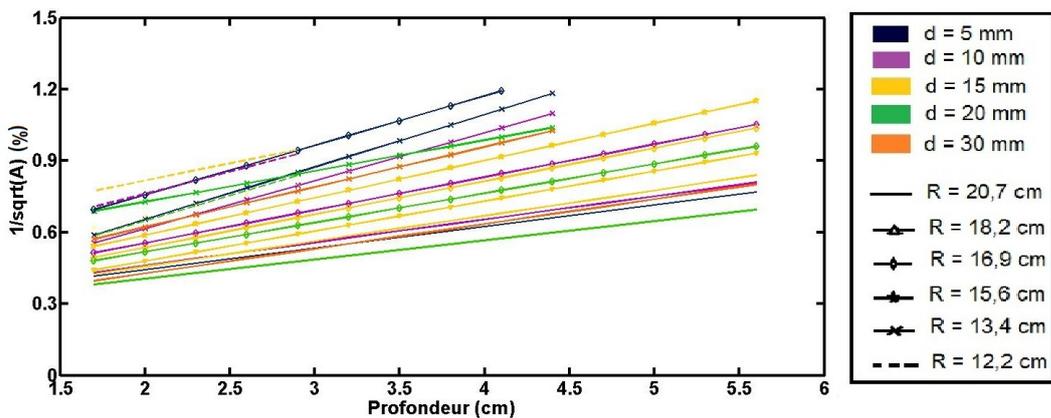


FIG. 5.19 – Amplitude de la gaussienne A , à travers le paramètre $1/\sqrt{A}$, représentant la FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R, d) mesurées.

Les simulations Monte-Carlo confirment cette hypothèse. Le modèle analytique est confronté aux simulations Monte-Carlo et de la même manière que pour les mesures, nous pouvons ajuster la fonction de contamination avec une fonction gaussienne dont

les paramètres A , λ et σ sont testés selon différents critères, à savoir l'énergie initiale des protons incidents, le spectre énergétique et l'angle de divergence de la source du faisceau².

Il résulte de ces ajustements que l'amplitude de la gaussienne A initiale (i.e. juste après le collimateur à la profondeur $z = 0$) est plus faible pour les basses énergies et décroît avec l'énergie initiale de la source de protons, comme le montrent les Figures 5.18 et 5.20 qui présentent respectivement les résultats de l'étude de A ajusté avec les mesures et les simulations Monte-Carlo.

Les tests réalisés sur la dépendance de A en fonction du spectre énergétique et de l'angle de divergence de la source révèlent que l'évolution de A en fonction de la profondeur z affiche des variations de moins de 2 % quelles que soient les valeurs de ΔE et de $\delta\theta$. Par conséquent, la variation de $1/\sqrt{A}(z)$ est correctement décrite en envisageant les deux paramètres que sont le parcours dans l'eau R et la distance entre le point de calcul et le bord du champ d .

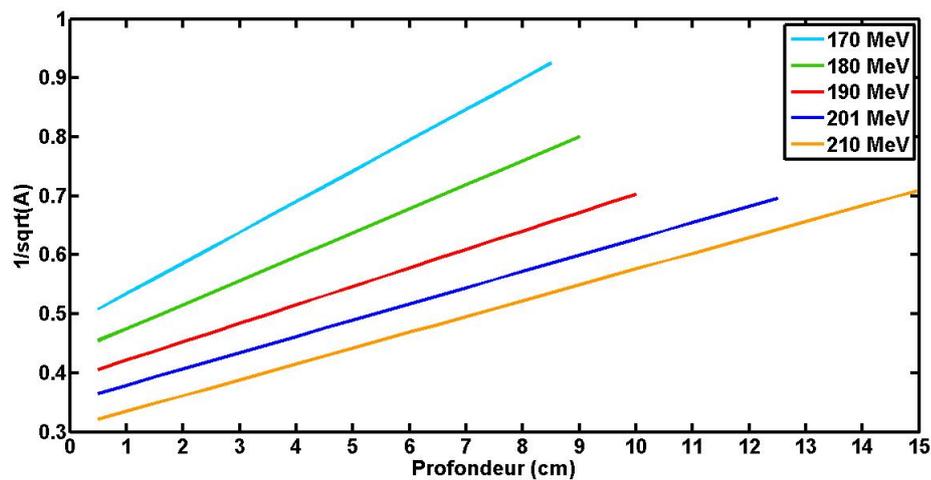


FIG. 5.20 – Le paramètre $1/\sqrt{A}$ en fonction de la profondeur z pour plusieurs énergies initiales simulées avec Monte Carlo (ou parcours dans l'eau) pour une valeur de $\Delta E = 0.95$ MeV et $\delta\theta = 5$ mrad, pour la distance $d = 15$ mm.

A partir de ces conclusions, le coefficient directeur a_1 et l'ordonnée à l'origine a_2 de la fonction $(1/\sqrt{A})(z)$ sont des fonctions linéaires des variables R et d . Nous lions ces deux dépendances en une seule à travers la variable combinée $(R + d)$. Ainsi, a_1 et a_2 sont des fonctions linéaires de la variable $(R + d)$, comme l'illustre l'équation 5.8 qui donne l'expression de $A(R, d, z)$.

²cf. Partie 5.2.1.3

$$A(R, d, z) = \frac{1}{[a_1(R, d) \times z + a_2(R, d)]^2} = \frac{1}{\left[\left(a_{1_1}(R + d) + a_{1_2} \right) \times z + \left(a_{2_1}(R + d) + a_{2_2} \right) \right]^2} \quad (5.8)$$

5.2.2.2.2 Espérance mathématique λ de la Fonction de Contamination due au Collimateur

L'espérance mathématique λ de la gaussienne représentant la FCC est représentée comme une fonction linéaire de la profondeur z dont le coefficient directeur définit la direction de diffusion privilégiée par les protons de contamination.

La régression linéaire de λ en fonction de z est calculée avec un coefficient de corrélation R^2 supérieur à 80 % pour toutes les configurations (R, d) , dont le résultat est présenté par la Figure 5.21. On distingue clairement un groupement de droites $\lambda(z)$ par valeur de distance au bord du collimateur d . Nous étudions dès lors la fonction $(\lambda - d)(z)$ et nous faisons l'hypothèse que cette fonction ne dépend pas du parcours, mais seulement de la distance d , comme le montre la Figure 5.22 qui représente la fonction $(\lambda - d)(z)$ pour un parcours dans l'eau donné égal à 20,7 cm et pour plusieurs distances d .

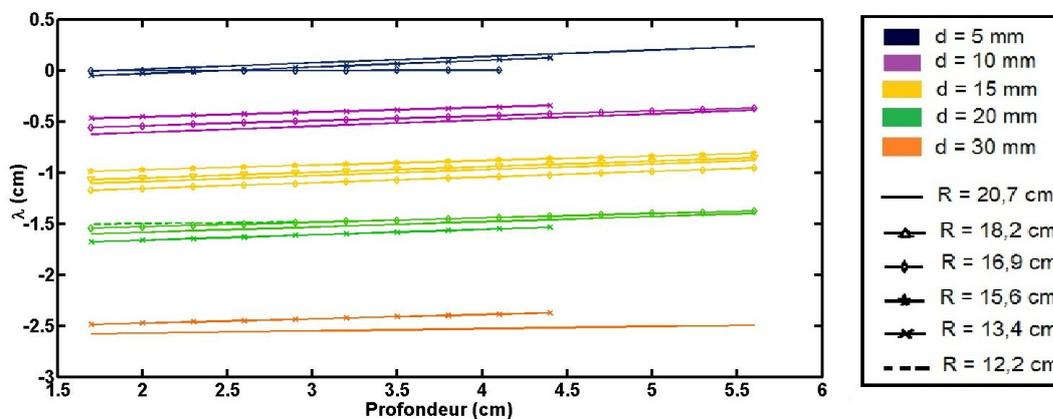


FIG. 5.21 – Espérance mathématique λ de la gaussienne représentant la FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R, d) mesurées.

Les simulations Monte-Carlo, menées concernant la variation du paramètre λ en fonction de l'énergie initiale du faisceau, confirment que ce paramètre est peu dépendant de l'énergie. En effet, les différentes courbes $\lambda(z)$, correspondant aux énergies de 170 MeV à 210 MeV, arborent moins de 3 % d'écart les unes par rapport aux autres. En revanche, la variation de l'écart-type de la distribution gaussienne énergétique ΔE et celle de l'angle de divergence de la source ont chacune un impact sur l'évolution de la fonction $\lambda(z)$, observé d'abord séparément puis conjointement.

Plus l'angle divergence de la source $\delta\theta$ est important, plus la pente de $\lambda(z)$ augmente et plus la distribution de la contamination due au collimateur se dirige vers l'axe du faisceau avec la profondeur. Le même effet est observé avec la croissance de ΔE . La Figure 5.23 illustre l'étude de la variation de la fonction $\lambda(z)$ observée en fonction de $\delta\theta$

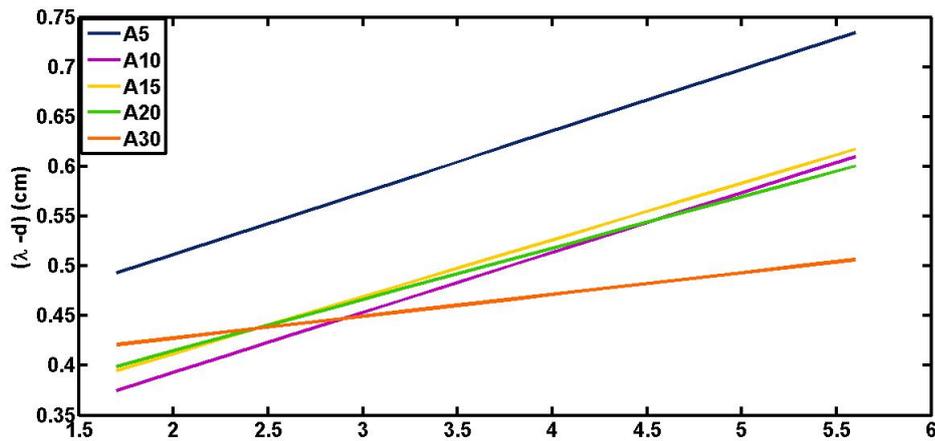


FIG. 5.22 – Fonction $(\lambda - d)$ en fonction de la profondeur z pour les distributions de dose mesurées avec le parcours $R = 20,7$ cm.

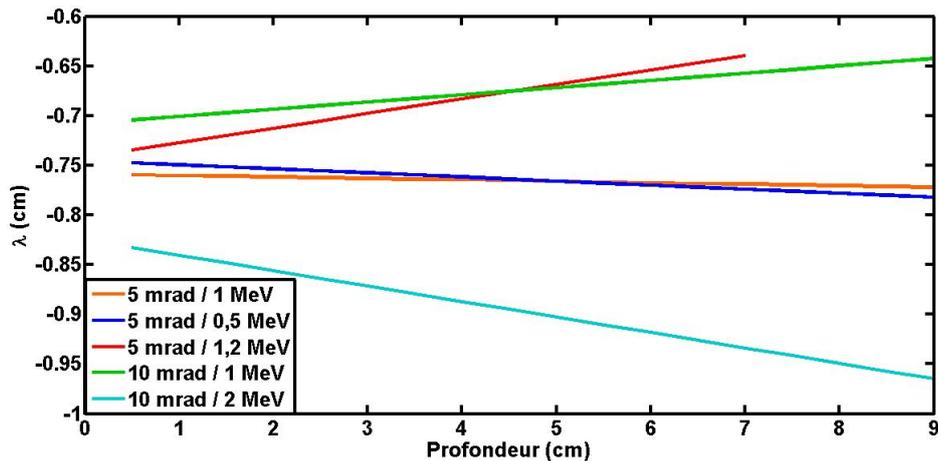


FIG. 5.23 – L'espérance mathématique λ en fonction de la profondeur z pour plusieurs valeurs de spectre énergétique et d'angles de divergence de la source de protons, pour une énergie initiale de 201 MeV.

et ΔE conjointement.

Sur la ligne de faisceau considérée, l'écart-type de la distribution gaussienne énergétique ΔE et l'angle de divergence de la source $\delta\theta$ sont fixes et respectivement égaux à 0,95 MeV et 5 mrad. En revanche, sur d'autres lignes de faisceau, notamment la ligne du bras isocentrique, ces paramètres sont amenés à varier et il faudra les prendre en compte.

D'après les données expérimentales et les résultats des simulations Monte-Carlo, nous suggérons que le facteur λ est indépendant du parcours et qu'à une profondeur donnée, λ est une fonction purement géométrique dont le coefficient directeur l_1 et l'ordonnée à l'origine l_2 dépendent uniquement de la distance du point de calcul au bord du collimateur comme le présente l'équation 5.9.

$$\lambda(z, d) = l_1(d) \times z + l_2(d) \quad (5.9)$$

5.2.2.2.3 Ecart-type σ de la Fonction de Contamination due au Collimateur

L'écart-type de la Fonction de Contamination due au Collimateur est le plus difficile à déterminer, car d'après les ajustements aux mesures dans les différentes configurations de parcours et de taille de champ, aucune tendance ne se dégage promptement de la Figure 5.24.

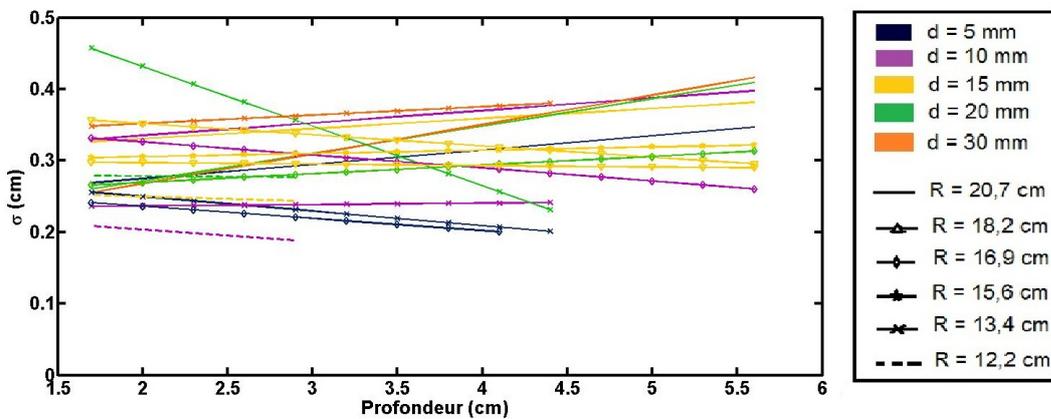


FIG. 5.24 – Ecart-type σ de la gaussienne représentant la FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées.

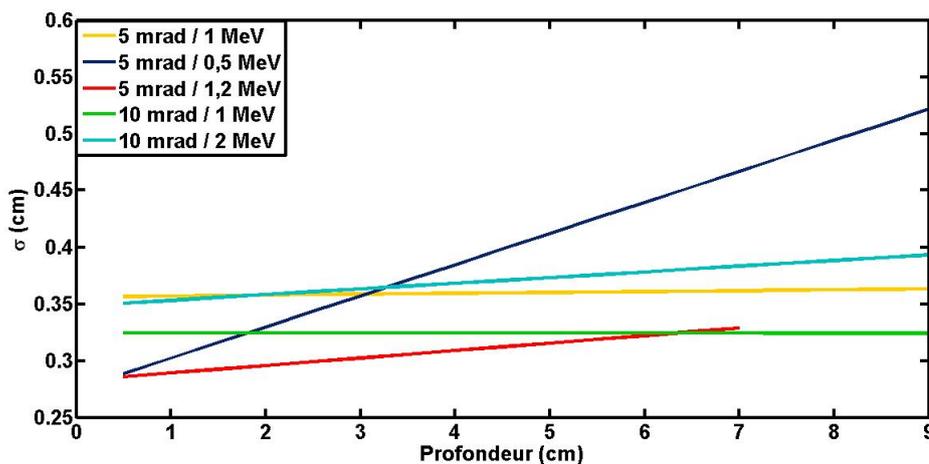


FIG. 5.25 – Ecart-type σ de la FCC en fonction de la profondeur z pour plusieurs valeurs de spectre énergétique et d'angles de divergence de la source de protons.

Les simulations Monte-Carlo nous apportent un peu plus d'information concernant ce dernier paramètre. Nous analysons la variation de $\sigma(z)$ en fonction de l'énergie initiale du faisceau et $\sigma(z)$ apparaît être constant en fonction de l'énergie, les courbes

se recoupant à moins de 5 % près. Néanmoins, comme pour le paramètre λ , σ est sensible aux variations de l'écart-type de la distribution gaussienne énergétique ΔE et l'angle de divergence de la source $\delta\theta$. L'étude de l'évolution de σ menée en fonction des deux grandeurs, séparément puis conjointement, révèle que σ augmente avec $\delta\theta$ tandis qu'il décroît avec ΔE . Deux effets semblent être en compétition pour stabiliser la valeur de σ . La Figure 5.25 présente les résultats obtenus en fonction de l'évolution conjointe de ΔE et $\delta\theta$. Leur définition lie étroitement λ et σ et il est normal que l'optimisation joue sur les deux paramètres afin d'obtenir le résultat escompté.

Au vu des résultats expérimentaux, σ est compris entre 0,22 et 0,36 en moyenne. En outre, étant donné que les paramètres ΔE et $\delta\theta$ sont constants pour la ligne de faisceau considéré, σ ne dépend pas de l'énergie d'après les simulations Monte-Carlo, et affiche même une incertitude identique à celle des mesures, i.e. $\Delta\sigma = 0,15$ cm. Par conséquent, dans une première approximation, nous choisissons un paramètre σ constant en fonction de R et d mais aussi en fonction de la profondeur z, et σ est fixé égal à 0,31 pour la ligne fixe de l'ICPO.

5.2.2.3 Validation de la paramétrisation de FCC

Nous implémentons ici les paramétrisations précédemment décrites dans notre modèle analytique de prise en compte de la contamination de la face d'entrée du collimateur. Etant donné que ces dernières reposent sur des ajustements et des approximations, il est tout d'abord nécessaire de vérifier la capacité du modèle à reproduire les résultats expérimentaux et quantifier les écarts de dose entre le modèle et les mesures, avec les hypothèses émises sur les paramètres A , λ et σ . Nous comparons donc les mesures décrites dans la Partie 5.2.1.2 réalisées en 2D avec un collimateur partiellement mi-champ, avec le calcul analytique de la FCC en deux dimensions.

Dans un premier temps, nous comparons les profils en une dimension des distributions de dose totale calculée et mesurée. La distribution de dose totale calculée est obtenue en ajoutant la Fonction de Contamination due au Collimateur à la dose primaire D^{prim} comme exprimée dans l'équation 5.6 que nous rappelons ici : $D_{calc}(x, z) = FCC(R, d, x, z) + D^{prim}(x, z)$. A titre d'exemple, la Figure 5.26 présente la comparaison des profils de dose mesurés et calculés d'un pic de Bragg natif de parcours 16,9 cm dans l'eau avec le collimateur mi-champ de distance hors-axe $d = 2$ cm. Dans la zone d'intérêt délimitée de $x = -2$ cm (bord du collimateur) à $x = 1,5$ cm, la différence moyenne est égale à moins de 5 % de la mesure sur l'ensemble des profils de dose. On rappelle que la différence entre les distributions de dose mesurée et calculée est égale à $Diff = (D_{calc} - D_{mes})/D_{mes}$.

Dans un deuxième temps, nous comparons les contaminations dues aux protons issus de la face d'entrée du collimateur grâce au gamma index qui révèle une bonne adéquation entre les distributions de contamination calculée et mesurée. Par exemple, la Figure 5.27 montre la comparaison entre les deux fonctions de contamination pour la configuration (R = 16,9 cm, d = 2 cm) et la carte de gamma index correspondante calculée pour le critère spatio-dosimétrique ($\Delta d_{max} = 1$ mm, $\Delta D_{max} = 2$ %) pour lequel 99,6 % des pixels ont un gamma index inférieur à 1, et 88,2 % des pixels respectent le critère ($\Delta d_{max} = 1$ mm, $\Delta D_{max} = 1$ %). La différence entre les profils de dose pour différentes profondeurs est également représentée et révèle que le calcul de la contamination est précis à moins de 5 % de la dose mesurée, mis à part dans la zone de la pénombre

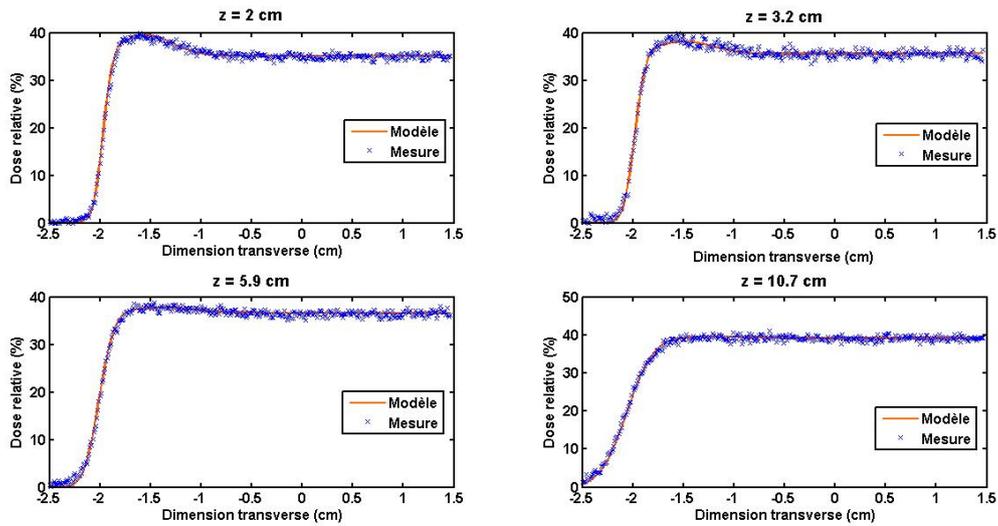


FIG. 5.26 – Comparaison de profils 1D des distributions de dose calculée et mesurée à plusieurs profondeurs, d’un pic de Bragg de parcours 16,9 cm avec un collimateur mi-champ de distance hors-axe $d = 2$ cm.

latérale où les fluctuations atteignent 10 %. Compte tenu du fort gradient de dose dans cette zone de pénombre, les fluctuations observées sont raisonnablement acceptables.

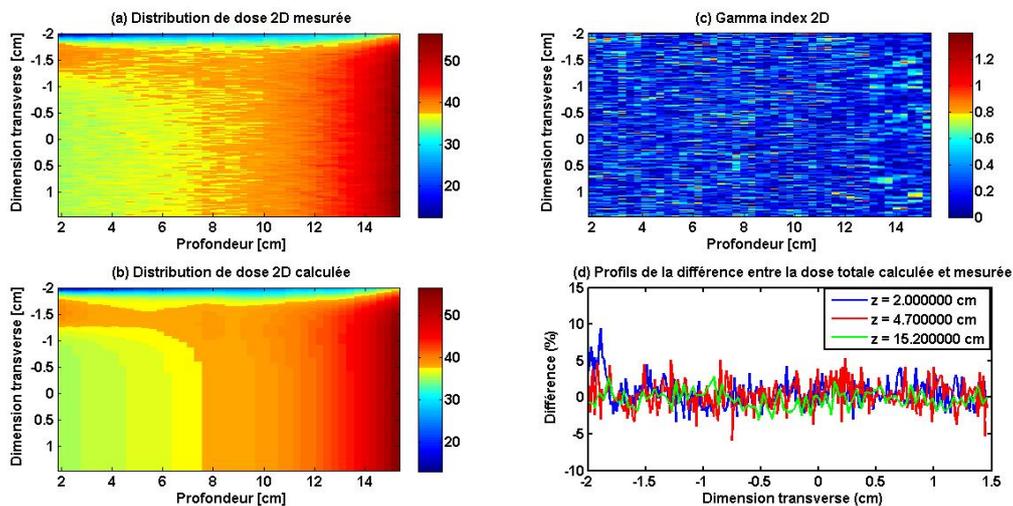


FIG. 5.27 – Comparaison des contaminations dues aux protons issus de la face d’entrée du collimateur mesurée (a) et calculée (b) pour la configuration ($R = 16,9$ cm, $d = 2$ cm). La carte en 2D de gamma index (c) est calculée et montre que plus de 99 % des pixels respectent $\gamma < 1$, tandis que la différence moyenne entre les deux distributions (d) révèle moins de 5 % d’écart sur les profils de dose 1D.

Le Tableau 5.6 résume les valeurs de gamma index, calculées avec le critère spatio-dosimétrique ($\Delta d_{max} = 1$ mm, $\Delta D_{max} = 2$ %), pour les distributions de contaminations mesurées et calculées avec le modèle analytique paramétré dans toutes les configurations (R, d).

d (cm) / R (cm)	12,2 cm	13,4 cm	15,6 cm	16,9 cm	18,2 cm	20,7 cm
0,5 cm	-	99,6 %	-	100 %	-	99,7 %
1,0 cm	99,8 %	99,2 %	-	99,4 %	-	99,3 %
1,5 cm	100 %	100 %	100 %	99,2 %	99,8 %	99,7 %
2,0 cm	99,6 %	99,6 %	-	99,7 %	-	99,3 %
3,0 cm	-	99,1 %	-	-	-	98,4 %

TAB. 5.6 – Comparaison des distributions de dose mesurées et calculées par le modèle analytique pour toutes les configurations mesurées (R,d), à travers les valeurs de gamma index, i.e. pourcentage de pixels respectant la contrainte spatio-dosimétrique ($\Delta d_{max} = 1$ mm, $\Delta D_{max} = 2$ %).

Dans le cas des collimateurs de type mi-champ spécialement usinés afin de reproduire la géométrie d'une interface air / collimateur similaire à celle d'un secteur angulaire dans l'algorithme de Clarkson, les hypothèses et les choix effectués s'avèrent satisfaisants au vu des comparaisons présentées ci-dessus pour beaucoup de configurations de parcours et de distances entre le point de calcul et le bord du collimateur (R,d). L'optimisation étant basée sur ces couples (R,d), il est rassurant d'obtenir d'aussi bonnes valeurs de gamma index, comprises entre 98,4 % et 100 %, pour un critère spatio-dosimétrique exigeant. Le modèle paramétré de la Fonction de Contamination due au Collimateur doit maintenant être validée pour des configurations (R,d) n'ayant pas servi à la paramétrisation du modèle et des géométries de collimateur plus complexes.

5.2.2.4 Validation du modèle de contamination due au collimateur

5.2.2.4.1 Validation du modèle de FCC pour des collimateurs mi-champ

Le modèle analytique est testé pour des collimateurs mi-champ de distances hors-axe différentes de celles utilisées pour paramétrer la FCC, pour un pic de Bragg natif de parcours dans l'eau fixé à 16,9 cm. Les simulations ont été réalisées avec le code Monte-Carlo présenté dans la Partie 5.1 pour des distances hors-axe égales à $d = [1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; 3 ; 3,5 ; 4]$ cm.

Le modèle analytique prédit très bien les simulations Monte-Carlo, comme le montre la Figure 5.28 pour la configuration (R = 16,9 cm, d = 40 mm). La carte de gamma index révèle que 98,9 % des pixels ont un gamma index inférieur à 1, calculé avec la contrainte spatio-dosimétrique ($\Delta d_{max} = 1$ mm, $\Delta D_{max} = 2$ %). Ici aucune zone d'intérêt n'a été sélectionnée afin de montrer que les pixels qui ne respectent pas la contrainte, sont situés à l'extérieur de la bordure du collimateur. La dose dans cette zone correspond à la contamination due aux protons ayant interagi avec la face interne du collimateur qui ne sont pas pris en compte par le modèle analytique proposé dans ce travail.

Le tableau 5.7 répertorie les pourcentages de pixels dont le gamma index est inférieur à 1 pour toutes les distributions de dose simulées après les collimateurs de type mi-champ de distances $d = [10, 15, 20, 25, 30, 35, 40]$ mm.

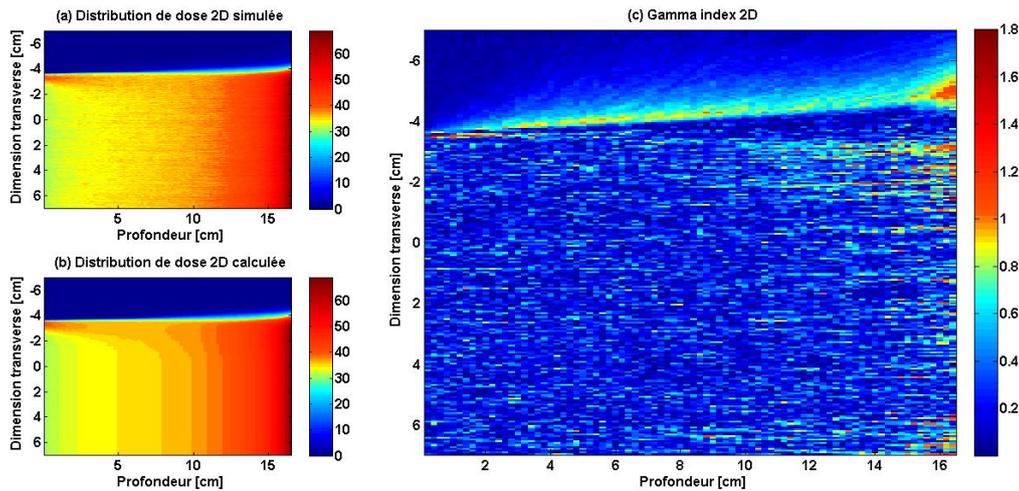


FIG. 5.28 – Comparaison des contaminations dues aux protons issus de la face d’entrée du collimateur simulée (a) et calculée (b) pour un collimateur de type mi-champ de distance hors-axe $d = 4$ cm et pour un parcours de 16,9 cm dans l’eau. La carte en 2D de gamma index (c) est calculée et montre que 97,6 % des pixels respectent $\gamma < 1$.

d (mm)	10	15	20	25	30	35	40
% de pixels ($\gamma < 1$)	97,2	97,0	98,1	98,7	98,2	98,6	98,9

TAB. 5.7 – Comparaison des distributions de dose simulées et calculées par le modèle analytique pour toutes les distances hors-axe d , à travers les valeurs de gamma index, i.e. pourcentage de pixels respectant la contrainte spatio-dosimétrique ($\Delta d_{max} = 1$ mm, $\Delta D_{max} = 2$ %).

5.2.2.4.2 Validation du modèle de FCC pour des collimateurs circulaires

Le modèle analytique paramétré est évalué dans cette partie pour des collimateurs circulaires de diamètre 3 et 4 cm, dont les distributions de dose en 2D sont acquises selon les conditions décrites dans la partie 5.2.1.2.

La fonction de contamination du collimateur est calculée pour un collimateur mi-champ de distance hors-axe d , représentant la FCC pour un secteur angulaire de rayon d . J’ai reconstruit la fonction de contamination du collimateur pour un collimateur circulaire grâce à la méthode de Clarkson et Cunningham.

La Figure 5.29 illustre la comparaison entre les profils de dose des distributions mesurées et calculées pour le collimateur de diamètre 3 cm. La différence entre les profils mesurés et calculés atteint au maximum 3 % de la dose mesurée, tandis que la différence entre la mesure et le modèle de calcul Pencil-Beam classique, représenté sur la Figure 5.29 par les profils non contaminés (dose primaire D^{prim}), atteint 10 %. On peut en conclure que le modèle analytique proposé apporte une amélioration conséquente de la description de la distribution de dose par rapport au modèle de calcul qui ne prend pas en compte cette contamination due au collimateur.

Cette adéquation avec les mesures est confirmée par la comparaison 2D, menée sur les distributions de dose en 2D mesurée et calculée pour le collimateur circulaire de diamètre

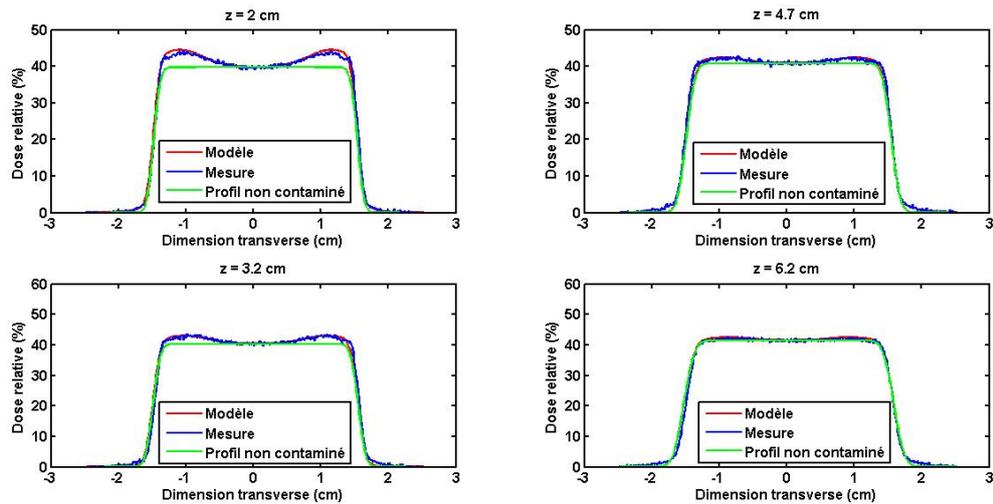


FIG. 5.29 – Comparaison de profils 1D des distributions de dose calculée et mesurée à plusieurs profondeurs, d'un pic de Bragg de parcours 16,9 cm avec un collimateur mi-champ de distance hors-axe $d = 2$ cm.

3 cm et un parcours de 16,9 cm dans l'eau. La carte du gamma index 2D, exhibée sur la Figure 5.30, qui en découle montre que 93,9 % des pixels respectent la contrainte spatio-dosimétrique ($\Delta d_{max} = 1$ mm, $\Delta D_{max} = 2$ %). Les résultats obtenus pour le collimateur circulaire de diamètre 4 cm et le même parcours dans l'eau révèle un gamma index égal à 92,7 %. Pour les deux tailles de champ, les pixels dont le gamma index est supérieur à 1, sont situés en bordure du collimateur à l'extérieur du champ de traitement. Ces différences sont imputées à la contamination du collimateur, due aux protons diffusés par la face interne, qui n'est pas prise en compte par le modèle analytique.

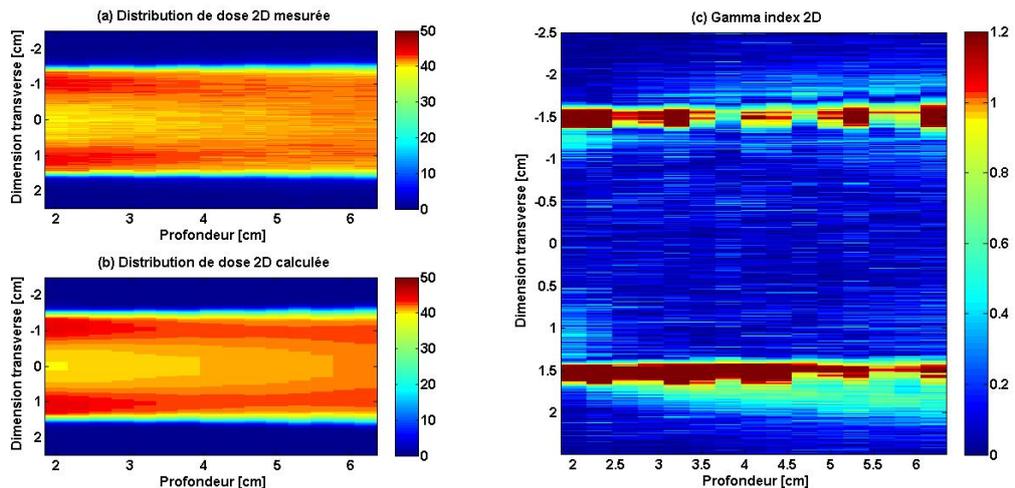


FIG. 5.30 – Comparaison des contaminations dues aux protons issus de la face d'entrée du collimateur mesurée (a) et calculée (b) pour un collimateur circulaire de diamètre 3 cm et pour un parcours de 16,9 cm dans l'eau. La carte en 2D de gamma index (c) est calculée et montre que 93,9 % des pixels respectent $\gamma < 1$.

5.2.3 Discussion

Cette étude a été menée pour une ligne de traitement spécifique, dont l'énergie initiale est fixe ainsi que par conséquent l'écart-type de la distribution énergétique ΔE , et pour une seule condition de diffusion, puisqu'il n'y a qu'un diffuseur sur la ligne fixe de l'ICPO, donc l'angle de divergence du faisceau $\delta\theta$ est constant. Sur d'autres lignes, comme celle du bras isocentrique IBA, l'énergie initiale des protons, et le spectre énergétique, peuvent varier grâce au système de dégradeur en sortie du cyclotron, ainsi que les conditions de diffusion, puisqu'il existe trois diffuseurs différents sur cette ligne de traitement. La partie 5.3 traite de ces différences et de la possible application du modèle de prise en compte de la contamination due au collimateur pour la ligne du bras isocentrique.

Dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur la prédiction de l'effet macroscopique de l'effet de la contamination du collimateur sur la distribution de dose. Nos expériences nous ont conduit à une paramétrisation simple de cet effet qui fournit une modélisation efficace de la contamination due à la face d'entrée du collimateur. Néanmoins, la contamination du collimateur est un problème complexe qui peut nécessiter une étude Monte Carlo, afin de mieux comprendre les processus mis en jeu à une échelle microscopique. En outre, Monte Carlo peut se révéler utile dans l'expansion du modèle analytique proposé ici, afin de tenir compte du compensateur en plexiglas personnalisé du patient ainsi que des hétérogénéités dans le patient. En effet, ici, le calcul de la contamination a été effectué juste après le collimateur dans un fantôme d'eau homogène. Il faudrait vérifier que le formalisme gaussien de la Fonction de Contamination due au Collimateur est encore valide, et si oui, évaluer la variation des paramètres A , λ et σ dans les différentes épaisseurs de plexiglas du compensateur, l'air entre le compensateur et le patient, et les hétérogénéités dans le patient le long du faisceau de protons.

5.2.4 Conclusion et perspectives

L'étude menée ici avait pour but de modéliser analytiquement la contamination due aux protons diffusés à travers la face d'entrée du collimateur et les résultats sont probants. Nous proposons un modèle analytique, paramétré empiriquement, qui est en adéquation avec les mesures réalisées pour la ligne fixe Y2 de l'ICPO à moins de 3 % près de la dose mesurée, contre 10 % d'erreur pour les modèles de calcul de dose classiques Ray-Tracing et Pencil-Beam, qui ne prennent pas en compte la contamination due aux protons diffusés dans la face d'entrée du collimateur. Le modèle a été validé pour des collimateurs de type mi-champ sur des distributions de dose simulées en Monte Carlo, et également pour des collimateurs circulaires sur des distributions de dose mesurées. Ces résultats ont été présentés au rassemblement annuel de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) à Barcelone en Septembre 2010, et un article portant sur la méthodologie du modèle analytique décrivant la contamination due à la face d'entrée du collimateur a été soumis au journal international *Medical Physics*. En outre, le modèle a d'ores et déjà été implémenté dans Isogray, en version de test, pour la ligne fixe Y2, et la Figure 5.31 montre un calcul de dose réalisé sous Isogray pour un volume cible sphérique de 3 cm de diamètre.

5.2. Modèle analytique de la fonction de contamination due au collimateur

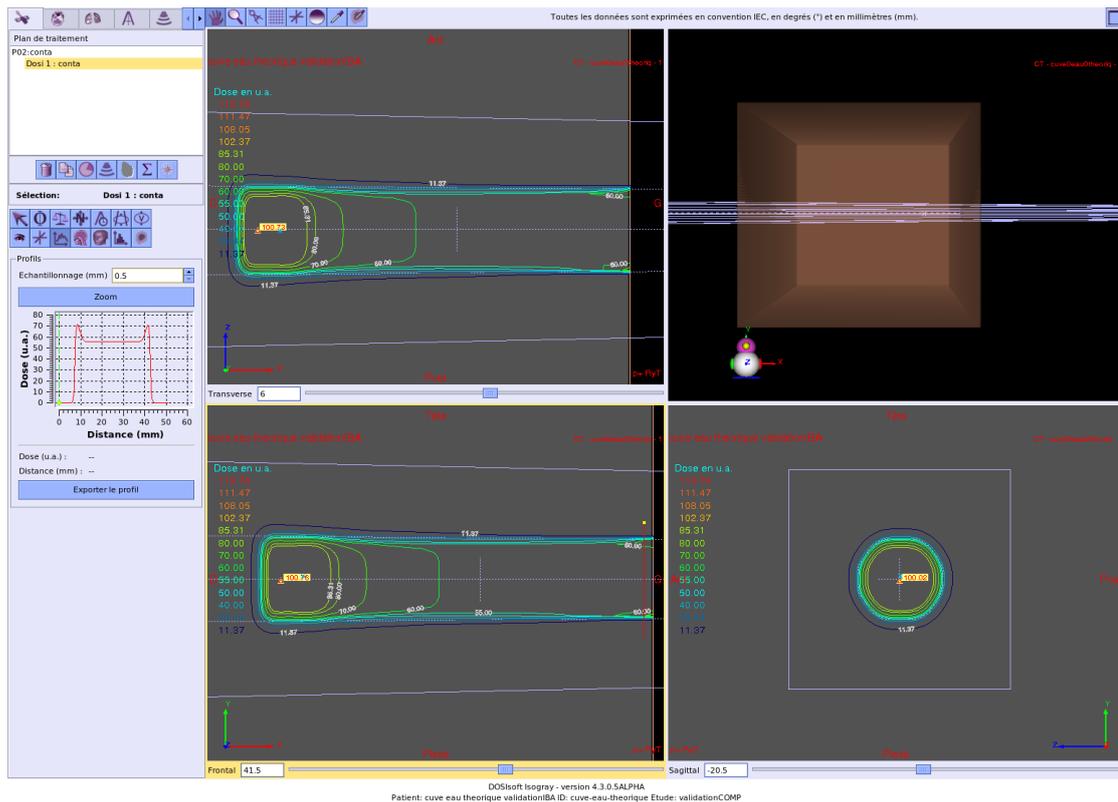


FIG. 5.31 – Calcul de dose Isogray avec le modèle de calcul de dose incluant le calcul de la FCC pour un volume cible sphérique de 3 cm de diamètre. Un profil de dose est tracé dans l'interface Isogray et on distingue les "cornes" dues à la contamination du collimateur.

La fonction paramétrée proposée ici est simple, rapide à calculer (4 s en Ray-Tracing et 500 s en Pencil-Beam dans la version test d'Isogray) et modélise efficacement la contamination due au collimateur de la distribution de dose. Néanmoins, la pénétration des protons dans le collimateur conduit à un large spectre d'énergies et d'angles de dispersion. Les simulations Monte-Carlo sont dans ce cas-là une aide précieuse à la compréhension des phénomènes mis en jeu, comme celles réalisées par [van Luijk et al., 2001], [Titt et al., 2008] et [Gottschalk, 2010]. De plus, depuis Juillet 2010, la ligne fixe Y2 n'existe plus du fait de l'arrêt de l'ancien synchrocyclotron et la mise en service de la nouvelle installation. Par conséquent, des mesures supplémentaires pour des collimateurs complexes n'ont pas pu être réalisées, ainsi le modèle analytique de la FCC n'a pas pu être validé dans Isogray par rapport à des mesures pour les collimateurs personnalisés patient. Des simulations Monte-Carlo de la ligne de faisceau pourraient ultérieurement être employées comme bases pour valider cet aspect du modèle analytique de la FCC. En outre, le modèle analytique est en cours de validation sur la ligne du bras isocentrique, comme détaillé dans la partie suivante, et l'application du modèle aux champs complexes doit encore être validé sur cette ligne de traitement.

Nous avons aussi observé un surdosage à l'extérieur du champ de traitement de quelques pour cent de la dose maximale du pic de Bragg, qui correspond à la dose déposée par les protons ayant interagi avec la face interne du collimateur. Cette contamination impacte directement la dose aux organes à risque, le collimateur étant utilisé pour assurer une pénombre latérale suffisamment faible pour épargner les organes

placés latéralement à la tumeur. Le modèle proposé dans ce travail pourrait être amélioré et modéliser cette contamination due aux protons issus de la face interne du collimateur. Dans un premier temps, une méthode technologique de réduction de ce surdosage est proposée dans la Partie 5.4, consistant à usiner des collimateurs divergents qui épousent l'angle du faisceau incident de protons.

5.3 Application du calcul de la contamination due au collimateur à la ligne du bras isocentrique

Forts de ces résultats pour la ligne fixe de l'ICPO, nous voulons appliquer notre modèle analytique de la Fonction de Contamination due au Collimateur à la ligne du bras isocentrique. Il faut être vigilant notamment à la variation des paramètres λ et σ de la FCC en fonction du spectre énergétique de la source de protons ΔE ainsi qu'à son angle de divergence $\delta\theta$, d'après la partie précédente. En effet, avec le système IBA, le parcours est changé via le dégradeur qui change l'énergie initiale du faisceau et également la valeur de ΔE . De plus, pour la ligne fixe de l'ICPO, la divergence du faisceau varie faiblement avec les différentes conditions de diffusion, tandis que dans le bras isocentrique, les variations de l'angle de divergence et donc de la Distance Source Axe virtuelle sont très importantes, de l'ordre de ± 15 cm sur 240 cm contre ± 5 cm sur 220 cm en moyenne, à cause des trois diffuseurs différents mis en place, dont deux sont plus épais que celui de Y2.

Malgré ces différences, nous étudions ici la faisabilité de l'application du modèle analytique de prise en compte de la contamination due au collimateur pour la ligne du bras isocentrique. Les conclusions présentées sont les résultats préliminaires car l'étude est toujours en cours à ce jour [Guinement, 2011].

5.3.1 Matériels et méthodes

5.3.1.1 Modèle analytique de prise en compte de la contamination due au collimateur

Le modèle analytique utilisé pour modéliser la Fonction de Contamination due au Collimateur pour la ligne du bras isocentrique s'appuie sur les hypothèses du modèle développé de la FCC, développé pour la ligne fixe. Les hypothèses décrites dans la Partie précédente concernant l'équation de la FCC sont toujours valables. Par conséquent, la FCC déterminée pour le bras isocentrique a la même expression que celle de l'équation 5.3, explicitée pour la ligne fixe, que l'on rappelle ci-dessous. Cette fonction est définie pour un secteur angulaire et un pic de Bragg natif, à sommer et pondérer afin de retrouver la fonction de contamination pour un pic de Bragg modulé et un champ complexe.

$$FCC(r, z) = A(R, d, z) \times \exp\left(-\left[\frac{(r - \lambda(R, d, z))}{\sqrt{2}\sigma(R, d, z)}\right]^2\right) \quad (5.10)$$

Néanmoins, la ligne de faisceau présente des caractéristiques différentes, notamment l'énergie initiale et l'écart-type de la distribution gaussienne énergétique du faisceau qui sont variables et la divergence de la source qui fluctue aussi à cause de la présence de trois diffuseurs différents. Par conséquent, la

modélisation des paramètres A , λ et σ en fonction du parcours dans l'eau R et de la distance entre le point de calcul et le bord du collimateur d sera certainement différente.

De la même façon que décrit précédemment dans l'équation 5.4, les trois paramètres de la fonction de contamination sont ajustés par rapport aux fonctions de contamination expérimentales, définies par la différence entre les distributions de dose totales mesurées et les doses primaires théoriques, calculées grâce au modèle de calcul de dose Pencil-Beam. Les mesures réalisées sont décrites dans la section suivante. L'ajustement est réalisé par le biais d'une optimisation non-linéaire mettant en oeuvre l'algorithme de Levenberg-Marquardt. Les options du processus d'optimisation sont les mêmes que dans la partie précédente.

5.3.1.2 Mesures sur le bras isocentrique

Les mesures ont été réalisées pour une Distance Source Axe virtuelle fixe afin de s'affranchir de ce paramètre, et pour des énergies de protons suffisamment importantes de manière à détecter la contamination. En effet, pour des parcours inférieurs à 12 cm dans l'eau et avec des collimateurs divergents, la contamination due aux protons diffusés à travers la face d'entrée du collimateur est très faible, voire nulle (cf. Partie 5.4). Par conséquent, nous choisissons des parcours au sein des options B5, B6 et B7 dont la DSA virtuelle est égale à 240 cm. Nous effectuons des acquisitions avec des collimateurs mi-champ spécialement usinés de manière à se rapprocher expérimentalement des conditions idéales d'interface air / collimateur. De plus, avec des collimateurs circulaires de faible diamètre (i.e. inférieur à 4 cm), la recoupe de contamination des deux bords du collimateur conduit à une contamination uniforme sur l'ensemble du champ de traitement et donc la forme de la contamination due à un seul bord (comme pour un secteur angulaire) est indécélable. Par conséquent, nous faisons usiner sur place des collimateurs divergents de type mi-champ de distances hors-axe $d = [0, 1, 2, 3, 4]$ cm.

Les acquisitions sont réalisées dans l'eau en 2D en mesurant des profils de dose tous les 0,5 mm en dimension transverse, pour des profondeurs espacées de 5 mm, avec une chambre d'ionisation CC01 de type "pin point" d'IBA *dosimetry*, afin d'avoir un compromis entre un bon rapport signal / bruit et une précision suffisante.

Grâce au bras isocentrique il est possible de faire des mesures avec le bras à 0° , c'est à dire vertical par rapport au fantôme d'eau comme illustré Figure 5.32. La cuve est ajustée en hauteur grâce au robot isocentrique de la salle de traitement auquel elle est couplée. Ainsi, l'acquisition des données commence à la profondeur 0 dans l'eau.

Les mesures et les calculs sont comparés en deux dimensions grâce à l'outil du gamma index.

5.3.2 Résultats préliminaires

Le bilan des premiers travaux en cours sur la ligne du bras isocentrique est présenté dans cette partie.

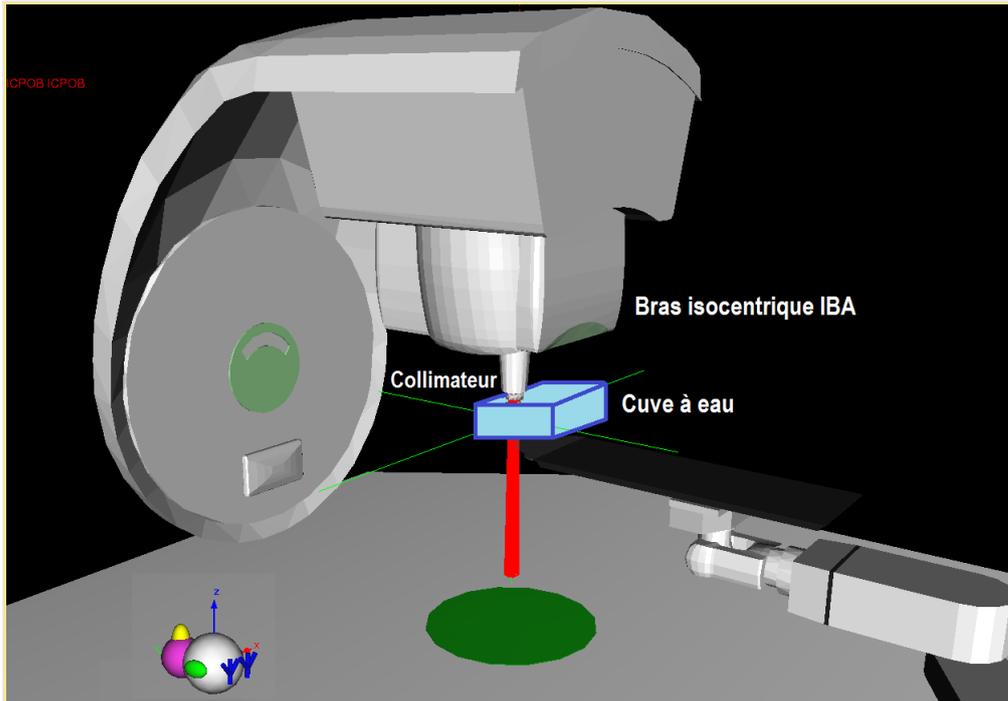


FIG. 5.32 – Visualisation 3D des conditions d’acquisition des mesures nécessaires à l’élaboration du modèle analytique de la FCC pour la ligne du bras isocentrique.

5.3.2.1 Résultats de paramétrisation du modèle de FCC pour le bras isocentrique

Les mesures présentées dans la section précédente permettent d’ajuster les coefficients A , λ et σ de la FCC en fonction du parcours R et de la distance d , comme décrit pour la ligne fixe. Pour la ligne du bras isocentrique, l’ajustement entre les mesures et la fonction gaussienne de contamination due au collimateur est assuré avec un coefficient de corrélation, entre les données mesurées et la prévision du modèle, R^2 supérieur à 70 % jusqu’à 6 à 7 cm de profondeur dans l’eau, grâce à l’algorithme d’optimisation de Levenberg-Marquardt. Les distributions de contamination sont moins intenses sur la ligne du bras isocentrique que sur la ligne fixe. Par conséquent, le rapport signal sur bruit de la FCC mesurée est plus faible et l’optimisation donne de moins bons résultats que pour la ligne fixe ($R_{fixe}^2 > 80\%$ contre $R_{isocentrique}^2 > 70\%$).

Les études présentées ci-dessous concerne l’évaluation des coefficients de la FCC, soient A , λ et σ , en fonction de la profondeur z d’après l’ajustement aux mesures préalablement effectué. Le jeu de mesures n’est pas encore complet, ainsi ces résultats sont peut-être amenés à évoluer, mais ils donnent déjà une bonne idée de la modélisation à adopter et des hypothèses à envisager.

5.3.2.1.1 Amplitude A de la Fonction de Contamination due au Collimateur

L’amplitude de la fonction de contamination décrit la décroissance de cette distribution de dose diffusée à travers le collimateur, à partir d’une source de diffusion située dans le collimateur, en fonction de l’inverse carré de la distance z . Par conséquent, le paramètre dérivé $(1/\sqrt{A})(z)$ est optimisé en tant que fonction linéaire de z avec un coefficient de corrélation R^2 supérieur à 95 % pour toutes les configurations (R, d) mesurées pour l’instant sur la ligne du bras isocentrique.

La Figure 5.33 montre les valeurs de $(1/\sqrt{A})(R, d, z)$ en fonction de z pour toutes les combinaisons de (R, d) mesurées sur la ligne du bras isocentrique. On remarque clairement que le coefficient A dépend du parcours R et de la distance à l'axe d à la fois ; les groupes de droites sont triés par valeur de parcours dans l'eau. Les courbes de $(1/\sqrt{A})(z)$ ont des valeurs plus faibles pour le parcours le plus profond $R = 21,7$ cm. L'amplitude de la Fonction de Contamination due au Collimateur augmente avec le parcours. Ce résultat corrobore la conclusion de Titt qui observait une augmentation de la contamination avec le parcours dans l'eau [Titt et al., 2008].

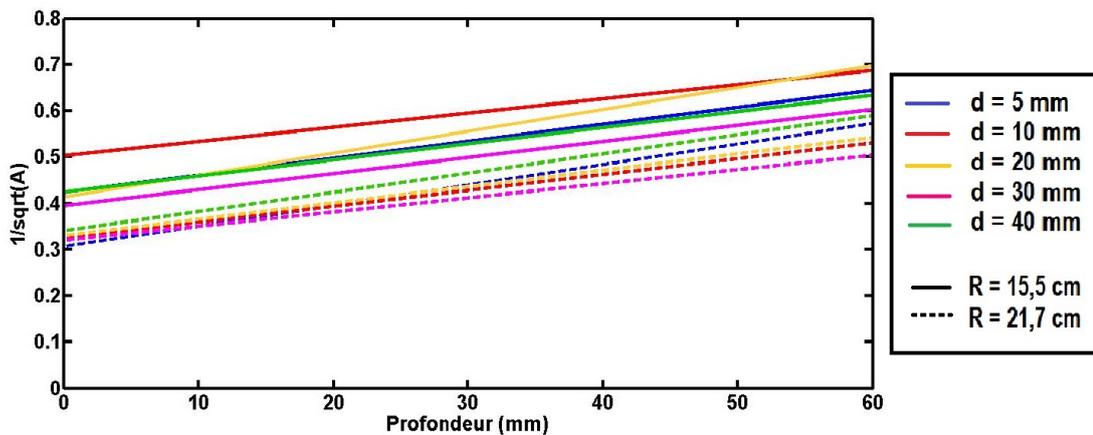


FIG. 5.33 – Le coefficient $1/\sqrt{A}$ en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées sur la ligne du bras isocentrique.

Les tendances de $A(z)$ sont les mêmes que celles observées pour la ligne fixe. En effet, les différences qui affectent la ligne du bras isocentrique n'affectent pas l'amplitude de la FCC, d'après les résultats Monte-Carlo présentés dans la Partie 5.2.2.2. Par conséquent, le même formalisme peut être adopté, à savoir modéliser l'amplitude de la fonction gaussienne par une fonction à deux variables R et d , comme exprimé dans l'équation 5.8, avec des coefficients adaptés à la ligne de traitement considérée.

5.3.2.1.2 Espérance mathématique λ de la Fonction de Contamination due au Collimateur

L'espérance mathématique λ de la gaussienne représentant la FCC est une fonction géométrique, représentée comme une fonction linéaire de la profondeur z dont le coefficient directeur définit la direction de diffusion privilégiée par les protons de contamination issus de la face d'entrée du collimateur.

La régression linéaire de λ en fonction de z est calculée avec un coefficient de corrélation R^2 supérieur à 80 % pour toutes les configurations (R, d) et dont le résultat est présenté par la Figure 5.34. Nous n'observons pas de tendance similaire à celle observée sur la ligne fixe pour les droites $\lambda(z)$, selon les valeurs de parcours ou de distance entre le bord du collimateur et le point de calcul. En revanche, elles sont relativement groupées quelle que soit leur configuration (R,d) , et leur coefficient directeur est compris entre 0,05 et 0,09.

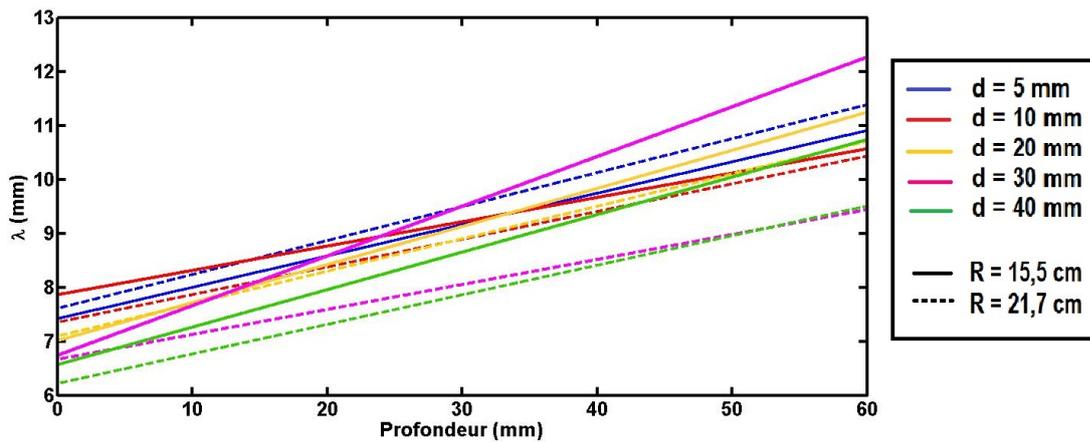


FIG. 5.34 – Espérance mathématique λ de la gaussienne représentant FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées sur la ligne du bras isocentrique.

Les résultats sont différents de ceux obtenus pour la ligne fixe, mais les résultats Monte-Carlo développés dans la Partie 5.2.2.2 nous avaient mis en garde. En effet, le paramètre λ est sensible au changement de spectre énergétique, et surtout d'angle de divergence de la source caractérisant le faisceau de protons. Avec le système IBA, nous sommes contraints à ces fluctuations, et la modélisation de l'espérance mathématique dépend fortement de ces changements. D'autres mesures, notamment pour d'autres Distances Source Axe virtuelles sont nécessaires pour prendre en compte tous les phénomènes qui influent sur le paramètre λ .

5.3.2.1.3 Ecart-type σ de la Fonction de Contamination due au Collimateur

L'écart-type de la Fonction de Contamination due au Collimateur est lui aussi ajusté grâce à une régression linéaire en fonction de la profondeur dans l'eau z . Le coefficient de corrélation R^2 pour toutes les configurations mesurées est supérieur à 70 %. Aucune tendance ne se dégage promptement de la Figure 5.35, en revanche les valeurs de σ sont très proches de celles trouvées pour le modèle analytique de contamination optimisé pour la ligne fixe. Ici, σ est compris entre 0,3 et 0,4 cm, excepté pour la distance hors-axe $d = 30$ mm pour laquelle l'optimisation donne des résultats aberrants.

De manière similaire aux résultats obtenus pour la ligne fixe, deux effets semblent être en compétition pour stabiliser le paramètre σ à une valeur quasi-constante quel que soit le couple de parcours et de distance hors-axe considéré. Néanmoins, au vu du bruit obtenu sur les acquisitions expérimentales, σ peut aussi varier à cause des incertitudes de mesure. Par conséquent, nous penchons aussi pour une valeur de σ constante sur cette ligne de traitement également, qui sera déterminée en fonction d'acquisitions ultérieures, pour d'autres configurations de parcours, de taille de champ et de diffusion.

5.3.2.2 Validation de la modélisation des paramètres de la FCC

Au vu des premiers résultats obtenus pour une Distance Source Axe virtuelle fixe à 240 cm, et seulement deux parcours dans l'eau et 5 distances hors-axe

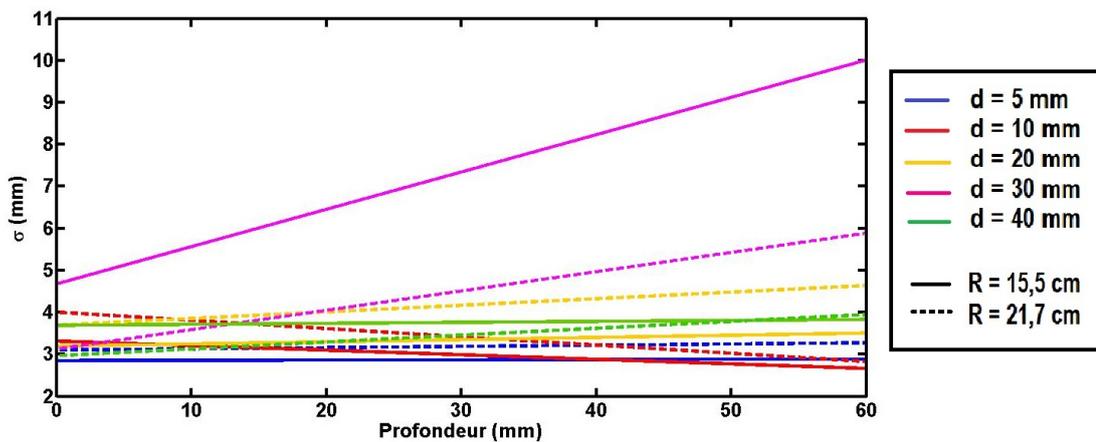


FIG. 5.35 – Ecart-type σ de la gaussienne représentant FCC en fonction de la profondeur z pour toutes les configurations (R,d) mesurées sur la ligne du bras isocentrique.

différentes, nous implémentons le formalisme précédemment décrit dans le modèle analytique de la fonction de contamination. Les coefficients sont adaptés en fonction des mesures réalisées sur la ligne du bras isocentrique pour les paramètres A et λ , tandis que σ est fixé égal à 0,36 cm (valeur moyenne de σ) quelles que soient les valeurs de R et d . Nous vérifions ces hypothèses en comparant la FCC paramétrée pour la ligne du bras isocentrique avec les mesures réalisées sur des collimateurs de type mi-champ spécialement usinés pour paramétrer ce modèle, afin de tester la capacité de ce dernier à reproduire les résultats expérimentaux.

La Figure 5.36 représente les résultats obtenus pour le parcours 15,5 cm dans l'eau et le collimateur de type mi-champ de distance hors-axe $d = 40$ mm. La carte de gamma index, calculé selon le critère spatio-dosimétrique ($\Delta d_{max} = 1$ mm, $\Delta D_{max} = 2$ %), montre que 97,6 % des pixels respectent ce critère. Les pixels, dont le gamma index est supérieur à 1, sont situés au niveau de la pénombre latérale en bordure de collimateur. Ceci est explicable par le fort gradient de dose présent dans cette région qui implique facilement des erreurs sur la dose de quelques pour cent.

D'autres tests doivent être réalisés dans d'autres configurations, mais nous pouvons tout de même conclure que le formalisme gaussien de la Fonction de Contamination due au Collimateur est satisfaisant pour les deux lignes de traitement de l'ICPO, malgré leurs différences. Les coefficients des paramètres A , λ et σ de la FCC doivent être ajustés en fonction de la ligne considérée.

5.3.3 Conclusions

D'après les premiers résultats préliminaires décrits ci-dessus, nous pouvons conclure que la modélisation de la contamination due aux protons issus de la face d'entrée du collimateur proposée pour la ligne fixe de l'ICPO s'applique tout à fait à la ligne du bras isocentrique. Le modèle analytique de la FCC est représenté par une gaussienne paramétrée dont les coefficients doivent être ajustés pour chaque ligne de traitement considérée.

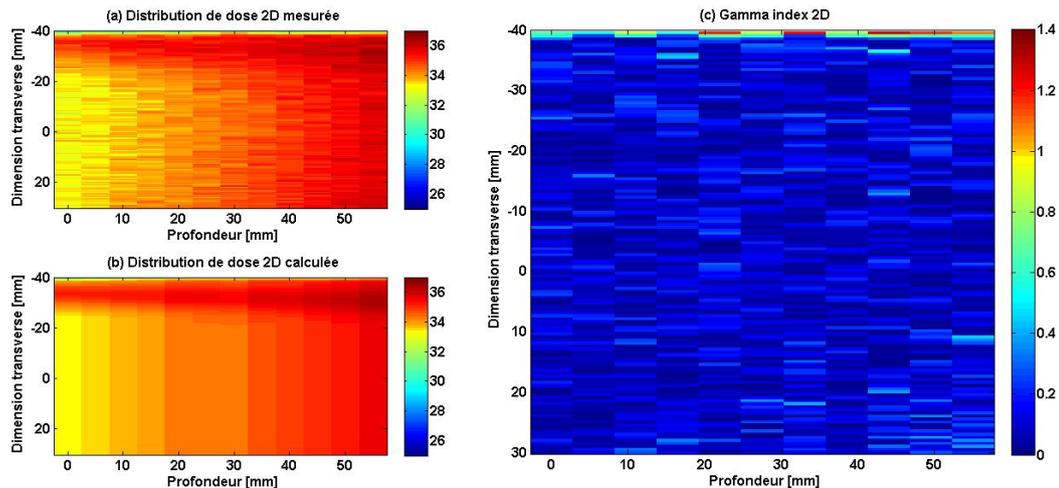


FIG. 5.36 – Comparaison des contaminations dues aux protons issus de la face d’entrée du collimateur mesurée (a) et calculée (b) pour un collimateur de type mi-champ de distance hors-axe $d = 4$ cm et pour un parcours de 15,5 cm dans l’eau. La carte en 2D de gamma index (c) est calculée et montre que 97,6 % des pixels respectent $\gamma < 1$.

Les mesures sur la ligne du bras isocentrique ont été réalisées dans des conditions particulières et seulement pour quelques configurations. Il est donc nécessaire d’évaluer les paramètres A , λ et σ à l’aide d’autres configurations. En outre dans cette étude, la Distance Source Axe virtuelle est fixée à 240 cm. En réalité, la DSA virtuelle varie de ± 15 cm. Le paramètre λ , qui est aussi une grandeur géométrique liée à la divergence du faisceau, varie certainement avec la DSA virtuelle. Ainsi il serait intéressant que λ soit décrit comme une fonction de la DSA virtuelle car cette donnée est décrite très précisément dans la bibliothèque du TPS³. En outre, l’adaptation du modèle de la FCC pour la ligne du bras isocentrique nécessite également d’étudier les variations de paramètres du modèle en fonctions des divers matériaux traversés par le faisceau de protons, à savoir le plexiglas irrégulier du compensateur, l’air entre le patient et le compensateur ainsi que les hétérogénéités au sein du patient.

Une fois le modèle validé pour d’autres configurations (R,d), et plusieurs DSA virtuelles, la modélisation de la FCC permettra de reconstruire la contamination due à un collimateur complexe, personnalisé patient. L’algorithme de Clarkson pourra donc être testé à ce moment-là sur des collimateurs cliniques.

Un autre développement en cours concerne le calcul des Unités Moniteur qui pâtit de manière significative de la contamination due au collimateur comme le font remarquer [Titt et al., 2008], [Koch and Newhauser, 2010], [Daartz et al., 2009] et [Zheng et al., 2011] dont les observations sont décrites dans la Partie 3.1.4.3. Un coefficient correcteur pourrait être ajouté à la formule actuelle de conversion de UM et ainsi prendre en compte cet effet de contamination du collimateur.

³cf. Partie 4

5.4 Comparaison des distributions de dose obtenue avec un collimateur divergent ou non divergent

Nous rappelons que les angulations des faisceaux de traitement sont choisies de telle sorte que la partie distale du pic de Bragg ne termine jamais dans les organes à risque proches de la tumeur à cause des incertitudes de parcours et du fort gradient de dose dans cette zone qui conduirait à des erreurs de dose de plusieurs dizaines de pour cent pour seulement quelques millimètres de décalage. Par conséquent, la tumeur est irradiée latéralement par rapport aux organes à risque, avec un faisceau dont la pénombre latérale ne doit pas être trop large et il est nécessaire de correctement la décrire lors du calcul de dose. Plus la dose à l'extérieur du champ latéral est importante, plus les tissus sains sont irradiés et ainsi le risque de complications est augmenté.

Au cours des études précédentes concernant la contamination due à la présence du collimateur, nous avons utilisé des collimateurs divergents qu'ils soient circulaires ou de type mi-champ. Dans sa thèse, Belshi avait posé les bases d'une étude en fonction de l'angle entre le collimateur et le plan de mesure de la dose [Belshi, 1995] et avait observé une influence de cet angle sur la forme des profils latéraux de dose, notamment une amélioration au niveau de la pénombre latérale lorsque l'angle augmente. L'ICPO a ainsi adopté l'usinage de collimateurs dont la face interne épouse la divergence du faisceau afin d'obtenir une meilleure pénombre latérale (moins large donc).

La plupart des autres centres de traitement en protonthérapie utilise des collimateurs non divergents pour des facilités d'usage. En effet, les collimateurs divergents nécessitent de pouvoir être fabriqués avec une machine à électro-érosion, que tous les centres n'ont pas à disposition comme à l'ICPO.

Il est donc intéressant de se pencher sur la comparaison entre les distributions de dose obtenues avec des collimateurs divergents et non-divergents. De plus, nous pensons que cet angle de divergence a aussi un effet sur la contamination due à l'interaction des protons avec la face interne du collimateur, dont l'angle définit la divergence du collimateur.

5.4.1 Définition et usage des collimateurs divergents

A l'ICPO, les collimateurs divergents sont usinés selon l'angle de divergence du faisceau, de manière à ce que la face interne du collimateur épouse au mieux la forme du faisceau de protons. Le rayon du collimateur du côté source de la ligne de traitement est proportionnel au rayon du collimateur côté patient, et le coefficient d'homothétie K , dépend de la Distance Source Axe virtuelle, de la Distance entre le Collimateur et l'Isocentre du patient (DCI) et de l'épaisseur du collimateur, notée t . L'équation 5.11 donne l'expression de ce coefficient d'homothétie qui permet de calculer le rayon du collimateur côté source en fonction du rayon du collimateur côté patient calculé par le logiciel de planification de traitement au moment de la dosimétrie du patient. Elle est obtenue par projection d'après le théorème de Thalès, comme l'illustre la Figure 5.37. Nous définissons donc l'angle de divergence du collimateur φ par l'équation 5.12.

$$K = \frac{DSA_{virtuelle} - DCI - t}{DSA_{virtuelle} - DCI} \quad (5.11)$$

$$\varphi \simeq \tan\varphi = \frac{1 - K}{t} \times d \quad (5.12)$$

L'angle de divergence est ainsi relié à la distance d entre l'axe du faisceau passant par l'isocentre du champ de traitement et le bord du collimateur. Dans le cas d'un collimateur circulaire, la distance d est le rayon du collimateur. Cette distance d est calculée dans le plan du collimateur côté patient. Ainsi, les collimateurs divergents et non divergents ont la même distance d côté patient. Néanmoins dans le plan du collimateur côté source, la distance entre l'axe du faisceau et le bord du collimateur est égale à $K \times d$ pour les collimateurs divergents avec $K < 1$ et à d pour les collimateurs non divergents.

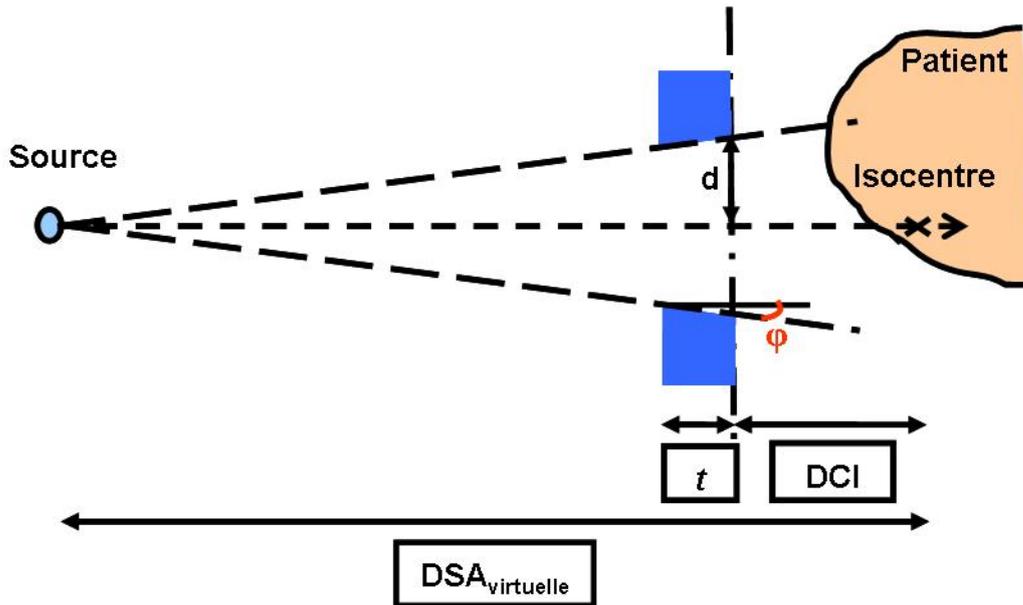


FIG. 5.37 – Schéma expliquant le calcul du coefficient d'homothétie K .

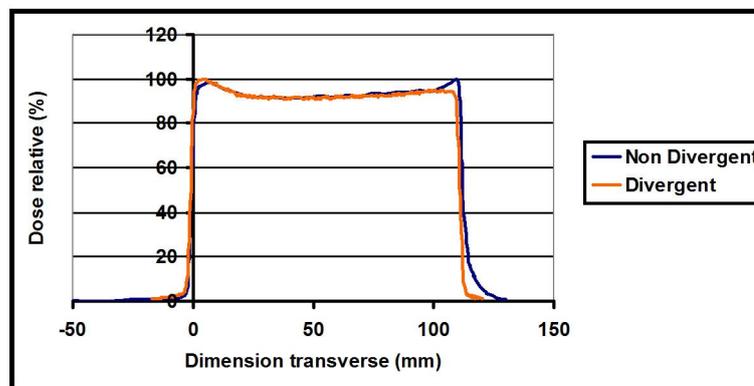
5.4.2 Mesures sur la ligne du bras isocentrique

Grâce à des acquisitions expérimentales réalisées sur la ligne du bras isocentrique, dans les deux modalités de traitement disponibles à ce jour, à savoir la double diffusion et le balayage uniforme, nous comparons des profils de dose latéraux pour des collimateurs divergents et non-divergents. Les mesures sont effectuées pour des pics de Bragg modulés afin de se rapprocher des conditions cliniques avec des collimateurs de "vrai" type mi-champ avec cette fois une distance hors-axe nulle. Ainsi, le bord sur l'axe du collimateur est dans les deux cas non-divergent, puisque $d = 0$ donc $\varphi = 0$. En revanche, le bord externe du collimateur est soit divergent, soit non divergent et c'est cette partie du profil qui nous intéresse pour la comparaison.

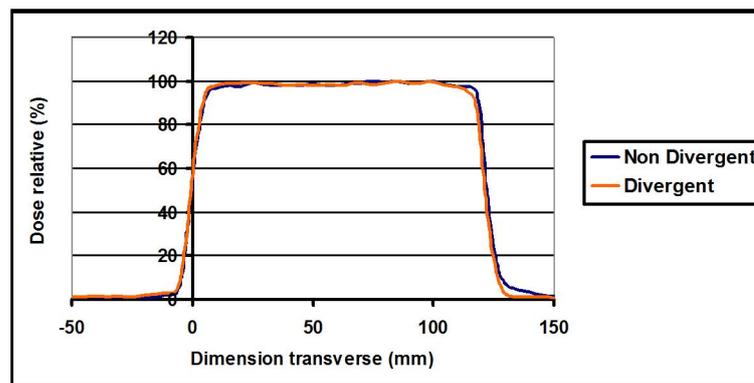
5.4.2.1 Double diffusion (DS) : Matériels et résultats

Nous mesurons des profils de dose avec un gap d'air de 5 cm avant le fantôme d'eau, à un angle de bras égal à 0° pour éviter la paroi de la cuve à eau, pour des pics de Bragg modulés en profondeur de parcours dans l'eau très éloignés : $R = 5,2$ cm et $R = 22$ cm, de modulation respectivement égales à 3 cm et 14,9 cm. Nous utilisons une chambre CC01 de type pin-point (*IBA dosimetry*). Nous faisons usiner deux jeux de collimateurs

divergent et non divergent de rayons 70 mm et 110 mm et nous comparons la pénombre latérale obtenue pour chaque collimateur, et la contamination due au collimateur dans le champ de traitement.



(a)



(b)

FIG. 5.38 – Profils de dose latéraux mesurés dans le fantôme d'eau pour un parcours de 21,7 cm dans l'eau avec un collimateur mi-champ de 110 mm de rayon, avec un gap d'air de 5 cm et un angle de bras isocentrique de 0° , à une profondeur dans l'eau égale à $z = 0$ cm (a) et $z = 20$ cm (b).

Les résultats présentés dans la Figure 5.38 illustrent l'effet de la divergence du collimateur sur la contamination et la pénombre latérale, pour le parcours de 22 cm et les collimateurs divergent et non divergent de rayon 110 mm.

A la profondeur $z = 0$ dans l'eau, après 5 cm de gap d'air, nous remarquons que le profil de dose obtenu après le collimateur non divergent affiche une "corne" sur le bord extérieur du collimateur, tandis qu'elle est plus faible sur le profil obtenu après le collimateur divergent. En outre, la pénombre latérale, mesurée entre les 10 % et 90 % de la dose du plateau du profil, est fortement dégradée pour le collimateur non divergent. La corne représente la contamination due aux protons issus de la face d'entrée du collimateur, alors que la pénombre latérale est dégradée à cause d'un surdosage au niveau de la bordure du collimateur qui tend légèrement vers l'extérieur. Ce surdosage est dû aux protons effleurant la face interne du collimateur qui sont ensuite diffusés au niveau du bord du collimateur et qui perturbent la pénombre latérale du profil de dose.

Nous mesurons des écarts de dose de 3 % et 8 % entre les profils de dose après les

collimateurs non divergents et divergents et la dose non contaminée pour la contribution de la contamination de la face d'entrée, tandis que la pénombre latérale obtenue avec le collimateur divergent P_{10-90} est égale à 2 mm contre 6,2 mm avec le collimateur non divergent. A une distance dans l'eau plus profonde $z = 20$ cm, la contamination due à la face d'entrée du collimateur a disparu, en accord avec les observations des parties précédentes, mais la contamination de la face interne sévit toujours, même à ces profondeurs [van Luijk et al., 2001]. Par conséquent, on observe une dégradation de la pénombre toujours présente à la profondeur dans l'eau $z = 20$ cm, pour le profil de dose mesuré avec le collimateur non divergent.

Sur cet exemple, l'utilisation des collimateurs divergents diminue de plus de 60 % la contamination due aux protons issus de la face d'entrée du collimateur. En outre, la pénombre P_{10-90} est améliorée de presque 70 % grâce à la réduction de la contribution de la contamination due à la face interne du collimateur.

Les mesures réalisées pour le parcours de 5,2 cm montrent un effet similaire mais beaucoup plus léger sur la Figure 5.39 : la contamination due aux protons issus de la face d'entrée est presque nulle, et la pénombre latérale n'est changée que de 2,4 %. Comme précédemment, la contamination n'est visible qu'à partir d'une énergie suffisante pour que les protons puissent interagir avec le collimateur, ne pas être bloqués ensuite et perturber la distribution de dose dans le champ de traitement ou en bordure de collimateur.

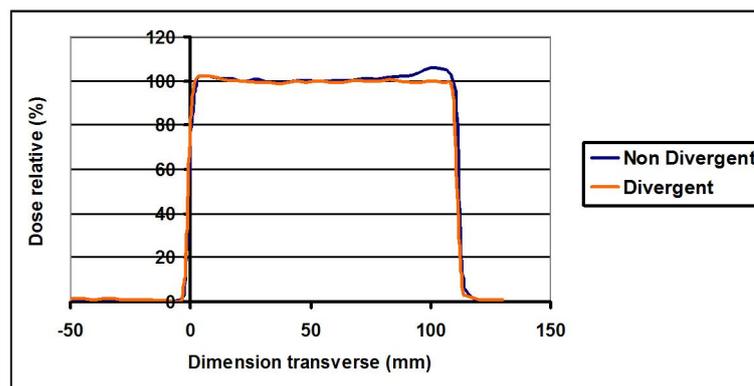
5.4.2.2 Balayage uniforme (US) : Matériels et résultats

Des acquisitions sont également réalisées en balayage uniforme (Uniform Scanning) grâce au détecteur 2D LYNX. C'est un scintillateur couplé à une caméra CCD utilisé pour les hauts débits de dose, comme en faisceaux balayés (Uniform Scanning et Pencil Beam Scanning).

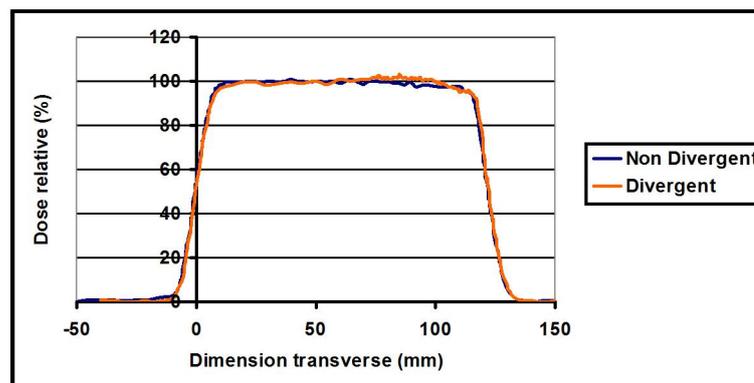
Nous utilisons des pics de Bragg natifs de parcours 20 et 30 cm dans l'eau avec des collimateurs divergent et non divergent mi-champ de rayon 110 mm. Ne pouvant pas acquérir de mesures 2D dans l'eau, nous nous contentons d'ajouter deux plaques de matériau équivalent eau d'épaisseur 1 cm chacune. Par conséquent, nous disposons d'un jeu de données acquises avec un gap d'air de 4 cm et à un angle de bras isocentrique de 0° pour chaque "profondeur d'eau" 0 et 2 cm.

La Figure 5.40 présente les résultats comparatifs obtenus pour le pic de Bragg natif de parcours 20 cm à une profondeur d'eau nulle. Au voisinage du bord externe du collimateur, nous remarquons une hausse de la contamination due à la présence du collimateur non divergent comparé à la distribution de dose obtenue avec le collimateur divergent. De la même manière qu'en double diffusion, la contamination due aux protons issus de la face d'entrée du collimateur est réduite de 13 % à 4 %, soit de 70 %, grâce à l'utilisation du collimateur divergent, alors que la pénombre latérale P_{10-90} est, elle, diminuée de 5,4mm à 1,5 mm, soit de 72 %.

Les autres mesures corroborent ces résultats. Les acquisitions réalisées après les deux plaques de matériau équivalent eau révèlent que l'intensité de la contamination due à la face d'entrée du collimateur diminue de la même façon qu'en double diffusion avec la profondeur d'eau traversée.



(a)



(b)

FIG. 5.39 – Profils de dose latéraux mesurés dans le fantôme d'eau pour un parcours de 5,2 cm dans l'eau avec un collimateur mi-champ de 110 mm de rayon, avec un gap d'air de 5 cm et un angle de bras isocentrique de 0° , à une profondeur dans l'eau égale à $z = 0$ cm (a) et $z = 20$ cm (b).

5.4.3 Conclusions

Les mesures pour les deux modalités de traitement du bras isocentrique attestent que l'utilisation de collimateurs divergents, qui épousent la divergence du faisceau, apportent une amélioration comprise entre 60 % et 70 % sur la distribution de dose par rapport aux collimateurs non-divergents. La contamination due aux protons issus des deux faces du collimateur est fortement diminuée et la pénombre latérale est réduite en conséquence. Ainsi les organes à risque sont mieux protégés avec les collimateurs divergents. Ces résultats ont été présentés au cours de la conférence internationale du PTCOG à Philadelphie en Mai 2011.

Une autre conclusion importante concerne la contamination du collimateur également présente en Uniform Scanning, et arbore les mêmes caractéristiques qu'en double diffusion, comme par exemple la décroissance avec la profondeur d'une "corne" au bord du collimateur. Une prochaine étude pourrait porter sur la possibilité d'appliquer le modèle analytique de prise en compte de la contamination grâce au modèle analytique de la Fonction de Contamination due au Collimateur en Uniform Scanning. Par contre, cela nécessite de faire des mesures en 2D (x,z) et nous sommes limités par les détecteurs à notre disposition à l'heure actuelle pour réaliser ce type de mesures en 2D ; nous

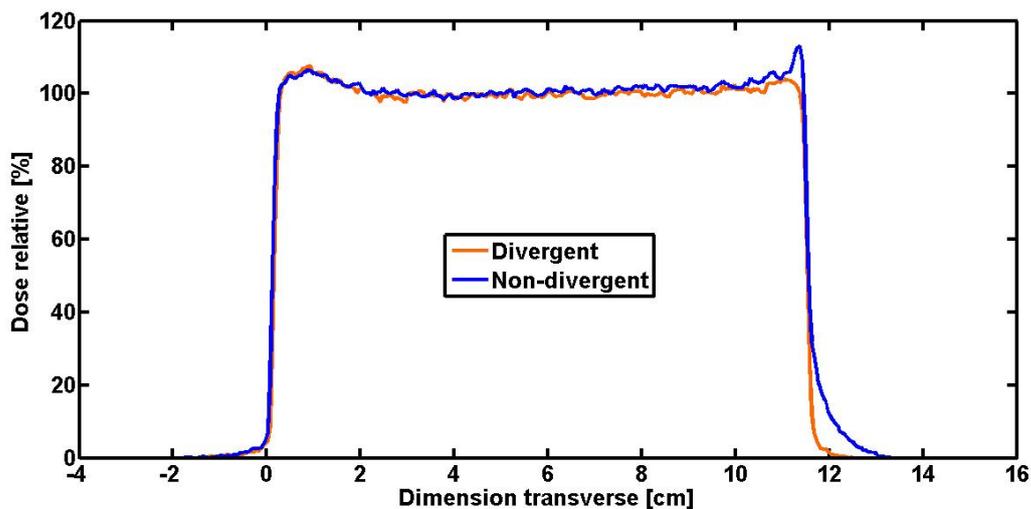


FIG. 5.40 – Profils de dose latéraux mesurés pour un parcours de 20 cm dans l'eau avec un collimateur mi-champ de 110 mm de rayon, dans le fantôme LYNX, à une distance d'air de 4 cm entre le détecteur et le collimateur, et un angle de bras isocentrique de 0° .

sommes donc obligés de les mesurer point par point dans le fantôme d'eau, ce qui est extrêmement long.

5.5 Conclusion et perspectives

Nous avons proposé dans ce chapitre un modèle analytique basé sur des données expérimentales. Cet algorithme a été validé sur la ligne fixe horizontale de l'ICPO, afin de prendre en compte la contamination due aux protons diffusés à travers les collimateurs divergents utilisés historiquement à l'ICPO. Les nouveaux modèles de calcul de dose Ray-Tracing et Pencil-Beam qui incluent la Fonction de Contamination du Collimateur, décrivent la distribution de dose à 3% près dans la zone de contamination, contre 9% avec les modèles actuels de Pencil-Beam et Ray-Tracing de l'ICPO. C'est à notre connaissance le premier modèle purement analytique de prise en compte de contamination du collimateur intégré aux modèles de calcul de dose, et il fait l'objet d'un article soumis au journal *Medical Physics*.

Les premiers résultats de l'application du calcul de la Fonction de Contamination due au Collimateur à la ligne du bras isocentrique, nous indiquent que ce modèle pourrait être facilement adapté à cette nouvelle ligne de traitement, moyennant des ajustements, notamment la prise en compte de la variation du spectre énergétique ou de la divergence du faisceau de protons. Le modèle analytique proposé est générique et applicable a priori sur n'importe quelle ligne de traitement en double diffusion. Cela requiert cependant de paramétrer l'algorithme de calcul en fonction de la bibliothèque de données acquises sur cette ligne.

Même si le calcul de la FCC a déjà été testé pour des collimateurs de forme circulaire, de plus amples validations sont en cours afin de reconstruire la fonction de contamination pour des collimateurs de forme complexe comme ceux personnalisés

pour les patients. En outre, une fois le modèle analytique adapté à la ligne du bras isocentrique, nous pourrions intégrer le calcul d'un coefficient correcteur, basé sur le formalisme de la FCC, dans le calcul des Unités Moniteur pour prendre en compte cette dose additionnelle due à la présence du collimateur.

Dans la dernière partie de ce chapitre, d'après la comparaison entre les distributions de dose acquises avec des collimateurs divergent et non divergent, nous suggérons d'utiliser des collimateurs divergents dont la face interne épouse la divergence du faisceau afin de réduire à la fois la contamination due aux protons issus de la face d'entrée du collimateur et la contamination due à la diffusion des protons à travers sa face interne. De cette manière, les profils de dose arborent une meilleure pénombre latérale et une contribution plus faible de la contamination due au collimateur. Ce constat est vérifié pour les deux modalités de traitement disponibles sur la ligne du bras isocentrique, à savoir la double diffusion et le balayage uniforme. Il est aussi important de noter que la quantité de protons diffusés par la face interne du collimateur n'est pas forcément négligeable, comme le suggèrent [van Luijk et al., 2001] et [Gottschalk, 2010], et qu'il serait intéressant d'étendre le modèle pour prendre aussi en considération cette partie de la contamination.

Cette dernière étude comparative nous a aussi permis d'observer la contamination due au collimateur en Double Scattering mais aussi en Uniform Scanning, et nous donne à penser que le modèle de FCC développé pourrait être employé pour prendre en compte la contribution de la face d'entrée du collimateur restante aussi en balayage uniforme. De plus, l'équipe du Massachusetts General Hospital à Boston observe le même effet en Pencil Beam Scanning lors des premiers tests d'irradiations avec collimateur (cf. Figure 5.41).

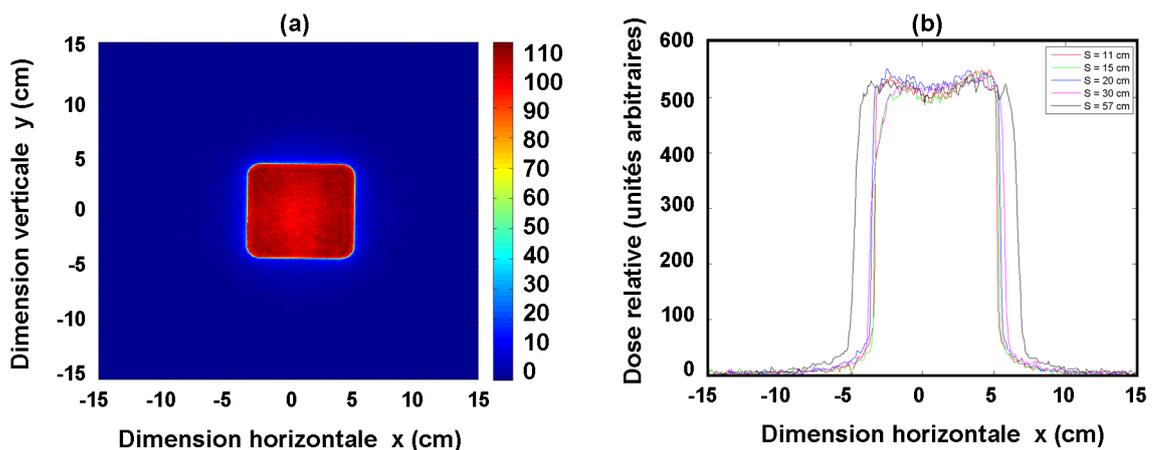


FIG. 5.41 – (a) Acquisition en 2D d'une distribution de dose dans l'eau en Pencil Beam Scanning avec le détecteur 2D *BIS*, pour un parcours de 32 cm, avec un collimateur carré de côté 8 cm, avec un gap d'air de 11 cm. (b) Profils de dose horizontaux tracés pour la même configuration mais pour plusieurs valeurs de gaps d'air différentes, notées *S* sur la figure. Données MGH Boston, avec l'amabilité de Hanne Kooy et Carles Goma.

Une méthodologie d'application des conclusions tirées à la fin de ce chapitre

débuterait par l'utilisation de collimateurs divergents, puis l'application du modèle analytique de prise en compte de la contamination du collimateur pour les trois modalités de traitement : double diffusion, balayage uniforme et balayage de mini-faisceaux.

6

Conclusion

Ce travail a été mené dans un contexte de collaboration étroite entre le Centre de Protonthérapie d'Orsay de l'Institut Curie (ICPO), Dosisoft et le laboratoire Creatis afin de mettre en place un nouveau modèle de calcul de dose pour la nouvelle salle de traitement de l'ICPO. Le projet de rénovation et d'agrandissement de ce dernier a permis l'installation d'un nouvel accélérateur ainsi que d'une nouvelle salle de traitement équipée d'un bras isocentrique de la société IBA, dans le but de diversifier les localisations des cancers traités à l'ICPO, grâce au mouvement de révolution du bras et aux nouvelles modalités de traitement dont ce dernier est pourvu. En effet, il est désormais possible de traiter des patients avec la technique de mise en forme du faisceau de double diffusion comme dans les salles à ligne horizontale fixe déjà présentes, mais aussi avec la technique de balayage uniforme (Uniform Scanning) et, à terme, avec la technique de faisceaux élémentaires balayés (Pencil Beam Scanning).

Le système de planification de traitement Isogray de la société DOSIsoft comporte un module de calcul en protonthérapie employé depuis fin 2008 en routine clinique à l'ICPO pour le traitement dans les deux salles à ligne fixe. Une nouvelle méthodologie de calcul de dose a été élaborée afin que le logiciel soit capable de mener des calculs dosimétriques pour les futurs patients irradiés dans la nouvelle salle de traitement. Nous avons aussi amélioré les algorithmes de calcul de dose en mettant en place de nouveaux modèles et méthodes, afin de gagner en précision sur la planification de traitement. Ces perfectionnements ont ensuite été validés par l'équipe clinique de l'ICPO et implémentés dans le logiciel Isogray.

Tout d'abord nous avons analysé les différences entre la technique de double diffusion telle qu'elle a été installée sur les lignes de traitement fixes de l'ICPO et celle élaborée par IBA pour la ligne du bras isocentrique alimentée par le nouveau cyclotron. Ces caractéristiques technologiques ont été mesurées ou observées en collaboration avec l'équipe de Physique Médicale de l'ICPO. La principale différence entre les deux systèmes se situe au niveau de la modulation du faisceau de protons : le système IBA comporte une roue de modulation permettant d'obtenir une modulation continue en profondeur du pic de Bragg, contrairement aux lignes fixes de l'ICPO où seules

des valeurs discrètes de modulation sont disponibles. En outre, le bras isocentrique étant alimenté par le nouveau cyclotron, l'énergie des faisceaux délivrés est désormais variable. Finalement, le système IBA disposant de trois seconds diffuseurs plus épais que ceux de l'ICPO, les conditions de diffusion de la ligne sont multipliées et doivent être prises en considération avec un calcul différent pour chacune. A titre d'exemple, le module de calcul de dose en protonthérapie offert par le logiciel Eclipse de Varian, propose aussi une description des différentes grandeurs dosimétriques selon la condition de diffusion de la ligne de traitement [Slopsema, 2007].

Afin de tenir compte de ces nouveautés pour la clinique, d'abord en double diffusion, puis dans les autres modalités de traitement, nous avons proposé d'ajuster les paramètres du calcul de dose pour chaque option de parcours définie par IBA, et pour chaque sous-option pour certains paramètres. Le nouveau modèle de calcul de dose, que nous avons proposé dans cette thèse, est développé pour la technique de double diffusion du bras isocentrique. Il s'appuie sur les algorithmes existants, et les modèles de pénombres latérales dans l'air et dans le patient ont été directement appliqués pour chaque option de parcours pour les deux modèles de calcul de dose Ray-Tracing et Pencil-Beam. En revanche, afin de calculer plus précisément la pénombre due au compensateur, en collaboration avec L. De Marzi, j'ai mis en place un nouveau modèle basé sur le déplacement de la source effective de diffusion au sein du compensateur. En outre, une nouvelle méthode de reconstruction de courbes de rendement en profondeur permet de profiter pleinement de l'asservissement de la roue de modulation avec la source de protons. La variation d'énergie après le dégradeur à la sortie du cyclotron est modélisée grâce à une volumineuse bibliothèque de mesures de pics de Bragg natifs (5 pics de Bragg par option et par taille de champ, soit 200 acquisitions). Dans le cadre de futures applications, j'ai développé un modèle analytique du pic de Bragg afin de réduire le nombre de mesures nécessaires de 40 pics à 15 pics par taille de champ, qui peut être réduit à 15 acquisitions en tout et pour tout si l'on intègre le modèle de prise en compte de l'effet du collimateur. En outre, l'interpolation entre les courbes mesurées devient potentiellement obsolète. Malgré ses limites, notamment au niveau de la prise en compte de la mise en équilibre électronique à l'entrée du patient (build-up) qui induit une erreur de près de 5 % de la dose prescrite, le modèle est en bonne adéquation avec les mesures (moins de 3 % d'écart) pour des énergies inférieures à 200 MeV. Cet algorithme a été implémenté par l'entreprise DOSIsoft dans le logiciel Isogray. Il est en cours de validation sur un jeu de données plus important.

Le nouveau modèle de calcul de dose élaboré et validé avec l'équipe de l'ICPO est prêt pour l'algorithme de Ray-Tracing, et utilisé en routine depuis Octobre 2010. A ce jour, 57 patients ont déjà bénéficié d'un traitement en double diffusion sur la ligne du bras isocentrique.

D'autre part, une étude bibliographique ainsi que des mesures sur les différentes lignes de traitement révèlent une contamination due aux protons diffusés qui ne sont pas arrêtés dans le collimateur, mais qui sont diffusés vers l'intérieur du champ de traitement ainsi que sur les bords du collimateur selon leur provenance, respectivement de la face d'entrée ou de la face interne du collimateur. Ce sur-dosage perturbe la distribution de dose délivrée au patient, et par conséquent pose problème lors de la conversion des Unités Moniteur, puisque la dose au point de calibration peut être augmentée de 3 % avec un collimateur carré de 3 cm de côté par rapport à un collimateur de 15 cm de côté [Titt et al., 2008]. Néanmoins, à notre connaissance, cette contamination n'est pas prise en considération

dans les algorithmes de calcul de Ray-Tracing ou Pencil-Beam.

L'étude comparative que j'ai menée dans le dernier chapitre de ce travail établit que les contributions de la contamination due aux face d'entrée et face interne du collimateur sont réduites de plus de 60 % grâce à l'utilisation de collimateurs divergents qui épousent l'angle de divergence du faisceau. En outre, la pénombre latérale est améliorée de plus de 50 % comparée à celle obtenue avec un collimateur non-divergent pour les deux modalités de traitement : double diffusion et balayage uniforme. Par conséquent, les organes à risque généralement irradiés latéralement par rapport à la tumeur, pour éviter que la partie distale du pic de Bragg ne termine dans l'un d'eux, sont mieux protégés, car moins irradiés. Cette meilleure protection résultante réduit le risque de seconds cancers des patients, plus critiques et plus répandus chez les enfants, et le nombre de séquelles dues à la sensibilité de leurs tissus.

La contamination due aux protons diffusés à travers la face d'entrée du collimateur est cependant toujours non négligeable, jusqu'à 10 % de la dose totale d'après les mesures effectuées à l'ICPO pour des courbes de rendement en profondeur modulées, malgré l'utilisation de collimateurs divergents. J'ai proposé un modèle analytique, qui prend en compte la contamination restante due à la face d'entrée du collimateur, basé sur une bibliothèque de mesures pour la ligne fixe de l'ICPO. La Fonction de Contamination due au Collimateur (FCC) est ensuite déterminée pour des pics de Bragg modulés et pour des collimateurs complexes grâce à l'algorithme de Clarkson et Cunningham. Les paramètres de la FCC sont ajustés aux mesures et validés par des simulations Monte-Carlo réalisées sur la plateforme GATE basée sur Geant4, et la FCC ainsi calculée montre une bonne adéquation avec les mesures de contamination due aux protons diffusés à travers la face d'entrée du collimateur. L'amélioration apportée aux modèles de calculs de dose Ray-Tracing et Pencil-beam approche les 70 % sur la prise en compte de la contamination du collimateur, et le calcul de la FCC est en cours d'implémentation dans le logiciel Isogray pour la ligne du bras isocentrique.

Les patients de l'ICPO sont actuellement traités sur la ligne du bras isocentrique et leur dosimétrie est calculée avec le modèle de calcul du Ray-Tracing validé. Le modèle du Pencil-Beam doit encore être validé avant d'être disponible en routine clinique. En effet, les validations globales dans des fantômes homogènes, hétérogènes et anthropomorphiques doivent encore être menées. Mais le traitement imminent dans la dernière salle fixe de l'ICPO avec le faisceau de protons issu du nouveau cyclotron a retardé ces mises en application. En outre, l'irradiation du premier patient avec la technique de balayage uniforme est prévue au cours de la prochaine année ; elle nécessite l'élaboration d'un nouveau modèle de calcul de dose afin de prendre en compte les spécificités techniques des faisceaux de protons balayés. Nous avons vu au cours du chapitre 4 que les modèles développés pour la double diffusion pouvaient être en partie appliqués, mais que, concernant la pénombre latérale par exemple, une modélisation elliptique de la source virtuelle est peut-être nécessaire à cause des aimants de balayage placés à des positions différentes sur l'axe du banc de mise en forme du faisceau. Le développement et le test des évolutions du calcul de dose devront être menés dans un futur proche.

Une fois la technique de balayage uniforme en place, il serait intéressant de paramétrer le modèle analytique de prise en compte de la contamination due à la face d'entrée du collimateur, au vu des premiers résultats présentés dans le dernier chapitre. Il faut bien entendu tout d'abord valider le calcul de la FCC pour les champs de traitement

complexes pour la modalité de double diffusion du bras isocentrique grâce à l'acquisition de données expérimentales et à des simulations Monte-Carlo. En outre, la contribution de la contamination due aux protons ayant interagi avec la face interne du collimateur ne semble pas être aussi négligeable qu'annoncée dans la littérature. En effet, même si elle est considérablement diminuée avec l'utilisation de collimateurs divergents, elle atteint presque 2 % de la dose prescrite. Ainsi, il est envisagé de modéliser également cette contribution grâce à un modèle similaire à celui précédemment décrit pour la contribution de la face d'entrée du collimateur. Ce modèle serait basé sur l'expérience et les simulations Monte-Carlo. Le code réalisé dans GATE pour modéliser la ligne du bras isocentrique doit encore être confronté aux mesures, mais il sera un outil précieux pour toutes sortes d'applications dépassant le cadre de cette thèse. On peut citer comme exemple la collaboration avec le CEA / SHFJ sur la simulation Monte-Carlo de distributions de positrons acquis en TEP après irradiation de fantômes sur les lignes de protonthérapie de l'ICPO.

Dans cette thèse, j'ai aussi investigué la faisabilité d'un modèle de calcul de dose pour le traitement des patients en balayage de faisceaux élémentaires (Pencil Beam Scanning). Les résultats préliminaires obtenus serviront à établir un cahier des charges des développements pour aboutir à un modèle de calcul optimisé, afin de l'intégrer dans le logiciel de planification de traitement Isogray de DOSIsoft pour la modalité Pencil Beam Scanning. Le module de planification inverse déjà présent dans Isogray pourrait être employé à ces fins après analyse technique du Pencil Beam Scanning d'IBA non installé à l'ICPO et nulle part encore utilisé en routine, excepté au Massachusetts General Hospital à Boston, USA. L'équipe de recherche du MGH a d'ailleurs soulevé l'intérêt d'ajouter des collimateurs personnalisés patient en bout de ligne pour les nez de traitement universels d'IBA, afin d'améliorer la pénombre latérale des distributions de dose obtenues avec des faisceaux de protons balayés [Safai et al., 2008]. De premiers patients ont d'ailleurs été irradiés dans ces conditions [Kooy, 2011]. Les premières données montrent un surdosage semblant provenir d'une contamination du collimateur, très similaire à celui observé dans les autres modalités de traitement à l'ICPO. Par conséquent, il serait intéressant d'envisager appliquer le modèle analytique de calcul de la contamination due au collimateur dans le cas du Pencil Beam Scanning. A ce jour, aucun détecteur ne permet l'acquisition de dose en 2D selon la dimension transverse et la profondeur, ou en 3D pour les faisceaux balayés. Ainsi, les premières investigations pourraient être menées à l'aide d'un code Monte-Carlo, comme celui disponible sur la plateforme de recherche GATE pour la modalité de balayage de faisceaux élémentaires [Grevillot et al., 2011a], dans le cadre de recherches futures.

Annexe 1

Algorithme de Clarkson et Cuningham

L'algorithme de Clarkson et Cuningham [Clarkson, 1941], [Cunningham, 1983] permet de calculer des grandeurs dosimétriques pour des champs de traitement de forme complexe, concaves comme convexes. Les étapes de cet algorithme, tel qu'il est implémenté dans le logiciel de calcul de dose Isogray (DOSIsoft) sont explicitées ci-dessous à travers la Figure 1. Cet algorithme est employé lors du calcul de la fluence protonique relative dans les algorithmes de calcul de dose par *ray-tracing* ou *pencil-beam*, ainsi que pour le calcul de la contamination due au collimateur pour les collimateurs personnalisés patient, généralement de forme complexe.

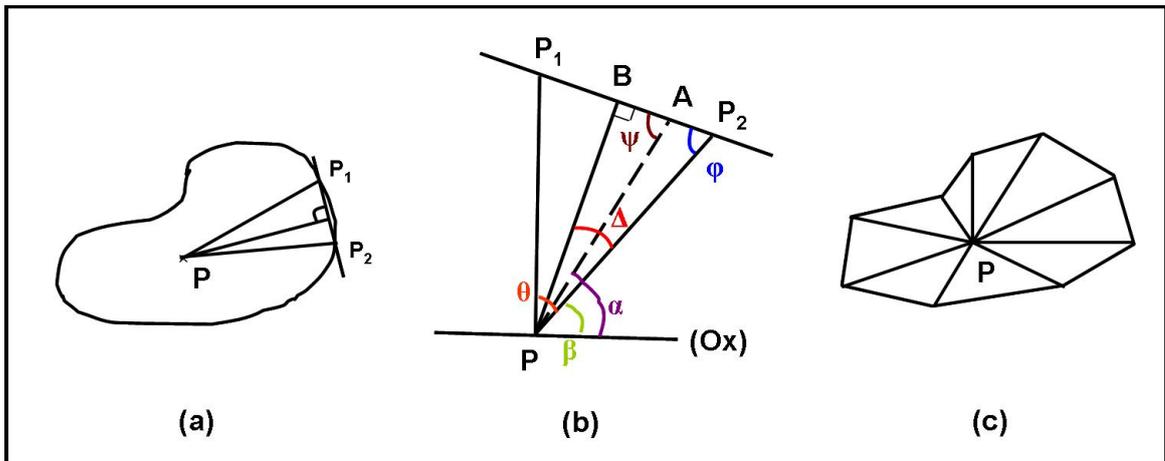


FIG. 1 – (a) Schéma d'un collimateur complexe pour lequel on calcule la dose au point P . (b) Décomposition du triangle PP_1P_2 en secteurs angulaires d'au plus 20° . (c) Calcul de la dose pour chacun des secteurs angulaires d'au plus 20° , puis somme des doses pondérées pour obtenir la dose totale au point P .

On considère un champ complexe (C) et un point de calcul P . En ce point, on peut calculer une fluence, une dose, une fonction de pénombre. Dans tous les cas, le principe de l'algorithme est identique.

La position du point P est testée par rapport à la tangente à (C) afin de savoir si le point P est situé à l'intérieur ou à l'extérieur du champ. La distance du point P au bord du champ complexe d est calculée en considérant le segment perpendiculaire à (C) passant par P .

On approche le secteur angulaire défini entre P_1 et P_2 par un triangle PP_1P_2 . On calcule le produit scalaire $\overrightarrow{P_1P} \cdot \overrightarrow{P_2P}$ afin d'obtenir le cosinus de l'angle formé par les deux vecteurs, noté θ . On calcule ensuite le déterminant du même produit scalaire afin d'obtenir le sinus de θ cette fois. On connaît finalement la valeur de $\tan(\theta) = \sin(\theta)/\cos(\theta)$ et donc la valeur de θ .

On calcule de la même façon la valeur de l'angle ϕ formé par les vecteurs $\overrightarrow{PP_2}$ et $\overrightarrow{P_1P_2}$.

On considère à présent le triangle PP_1P_2 que l'on veut découper en secteurs d'au plus 20° si $\theta > 20$, sinon on garde le secteur comme tel. On définit le nombre de secteurs angulaires dans le triangle PP_1P_2 par $Nb_{secteurs} = \max(1, \frac{\theta}{20})$. L'angle d'un secteur angulaire est donc $\Delta = \min(\theta, 20)$. Dans la Figure 1 (b), le secteur est défini par le triangle PP_2B et l'angle Δ est inférieur à θ . Maintenant que l'on a défini le secteur angulaire à considérer, il nous faut déterminer la distance du point de calcul P au bord opposé du secteur angulaire.

Soit β l'angle formé par le vecteur PP_2 et l'axe (Ox) et $\alpha = \beta + 20/2$. A est le point d'intersection entre le segment P_1P_2 et la droite issue de P dont l'angle avec l'axe (Ox) est α . PA est la distance que l'on cherche à déterminer du point P au bord opposé du secteur angulaire PP_2B . L'angle ψ est celui défini par (BA) et (PA). Par conséquent, $\sin(\psi) = PB/PA \implies PA = PB/\sin(\psi)$.

Ainsi, pour chaque secteur angulaire du champ complexe, la distance PA est calculée et connue, ainsi que le poids du secteur angulaire considéré égal à $w_{secteur} = \Delta/2\pi$. Ces deux données sont utiles au calcul de la dose globale au point P décrit par l'équation 1.

$$DoseTotale(P) = \sum_{i=1}^{Nb_{secteurs}} \frac{\Delta_i}{2\pi} DoseSecteur_i(P) \quad (1)$$

Annexe 2

Prise en compte de l'épaisseur de modulateur traversée dans le calcul de pénombre latérale

D'après les données IBA, la pénombre latérale dans l'air d'un pic de Bragg dépend de l'épaisseur de modulateur traversée, représentée par la variation de NET (Nozzle Equivalent Thickness). La Figure 2 montre les différentes courbes de pénombres en fonction de la DCP des 5 pics de Bragg mesurés pour l'option B7 d'IBA pour 3 NET différents.

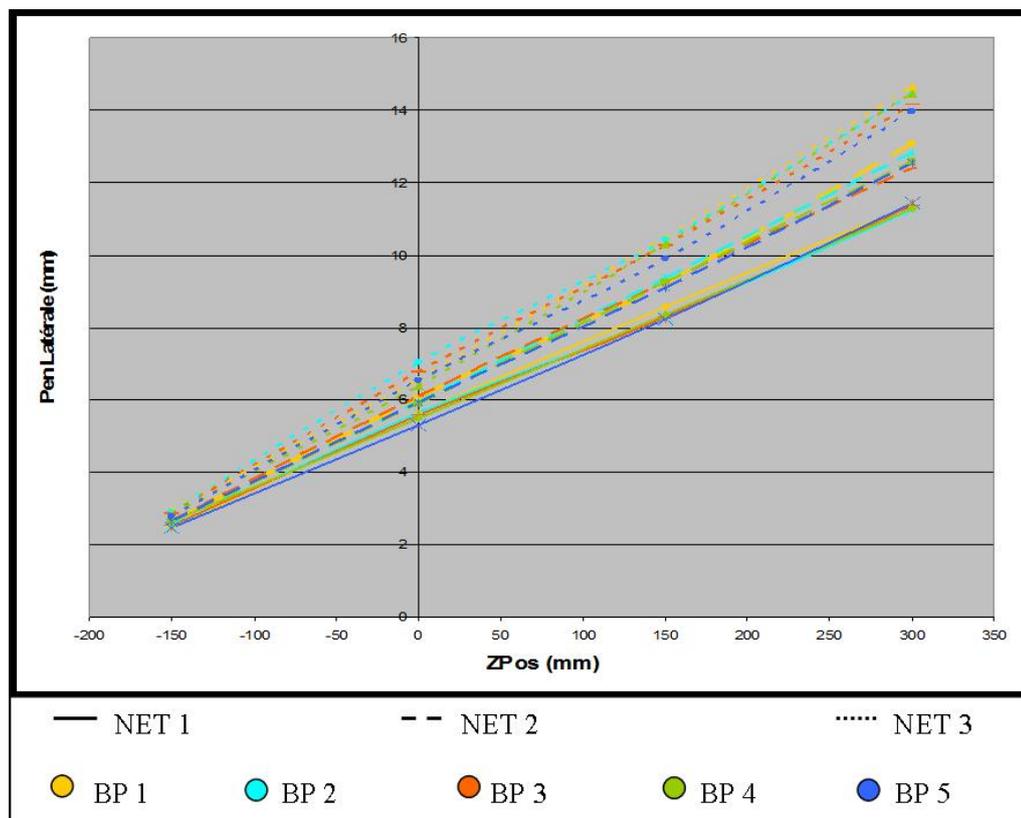


FIG. 2 – Pénombres latérales dans l'air de 5 pics de Bragg de l'option B7 mesurées pour 3 NET différents à une Distance Collimateur Peau (air-gap) égale à 300 mm.

On constate que la pénombre s'élargit lorsque le NET augmente, représentant trois épaisseurs différentes de marches de modulateur, à cause de la diffusion à travers une

quantité plus épaisse de matériau. Seule la contribution à la diffusion due à la ligne est une fonction du NET donnée par l'équation 2, pour l'option de parcours B7, à une Distance Collimateur Peau égale à 300 mm.

$$P_0^{air} = 0,0297 \times NET + 9,4406 \quad (2)$$

$$\sigma_{ligne} = 0,594 \times P_0^{air}$$

Le pic de Bragg modulé (SOBP) est reconstruit à partir de pics de Bragg natifs translétés (Figure 3(b)), chaque pic natif ayant une pénombre latérale différente, comme l'illustre la Figure 3(a). Sachant que le pic distal a la pondération la plus importante, nous suggérons que la pénombre latérale du SOBP est simplement égale à celle de ce pic prépondérant. Pour valider cette hypothèse, je compare la pénombre dans l'eau du pic modulé, calculée en fonction des poids de chaque pic de Bragg à une profondeur donnée, et celle du pic distal.

Cette étude est menée pour un parcours de 21 cm de l'option B7 d'IBA et une modulation de 10,5 cm. Le pic distal traverse la première marche du modulateur, ce qui correspond à un NET de 78,2 mm. Cette valeur est ensuite incrémentée de l'épaisseur des marches du modulateur (environ +7 mm) pour chaque pic. On trouve une taille de champ de 104 mm à une profondeur dans l'eau de 150 mm, pour un collimateur de 100 mm et une DSA virtuelle de 266,6 cm, calculée en fonction du parcours maximal (21 cm).

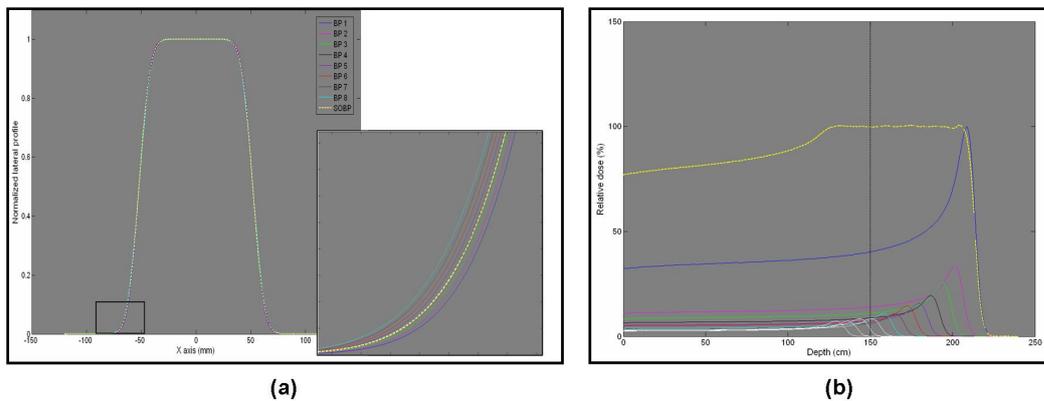


FIG. 3 – (a) Profils latéraux des différents pics de Bragg constituant le SOBP et profil latéral de la distribution de dose obtenue pour le SOBP reconstruit, à une profondeur dans l'eau $z = 150$ mm. (b) Pic de Bragg modulé reconstruit pour un parcours dans l'eau de 21 cm et une modulation de 10,5 cm.

Les contributions du patient et du collimateur à la diffusion sont calculées grâce aux formules explicitées dans le Chapitre 3. On choisit un gap d'air de 10 cm et une épaisseur de compensateur de 5 cm pour cette étude.

Finalement, la pénombre latérale des profils latéraux est une fonction de la profondeur, du parcours et du NET. La Figure 3 montre le rendement en profondeur et le profil latéral du pic modulé et des pics natifs qui le composent. La pénombre s'élargit avec le NET et décroît avec le parcours. Les pénombres latérales obtenues à différentes profondeurs, pour le SOBP et le pic de Bragg natif distal sont présentées dans le Tableau 1.

	P_{20-80} (SOBP)	P_{20-80} (Pic distal)	ΔP_{20-80}
z = 2,5 mm (entrée du patient)	12,1 mm	11,6 mm	0,5 mm
z = 129,4 mm (partie proximale)	13,4 mm	12,6 mm	0,8 mm
z = 150 mm (milieu de plateau)	13,7 mm	13,1 mm	0,6 mm
z = 193 mm (partie distale)	14,8 mm	14,7 mm	0,1 mm

TAB. 1 – Pénombres latérales des distributions de dose pour le rendement en profondeur modulé et le pic natif distal, à différentes profondeurs. ΔP_{20-80} désigne l'écart entre les deux.

La différence entre les valeurs de pénombre du SOBP et du premier pic est inférieure à 6 %, quelque soit la profondeur. Ce qui conduit à une erreur de dose de 9 % (15% de dose par centimètre de pénombre). Dans un premier temps, on considère qu'elles sont suffisamment proches pour que la pénombre du SOBP soit calculée comme étant celle du pic distal. Par conséquent, par option de parcours, nous définissons une seule pénombre dans l'air, définie pour le NET le plus petit (première marche du modulateur) dépendant du gap d'air et de l'option de parcours seulement.

Annexe 3

Distribution de perte d'énergie des protons dans la matière

Spectre énergétique des protons d'après la théorie de Vavilov

Dans la gamme d'énergie employée en clinique, les protons interagissent dans la matière avec les électrons de façon inélastique et avec les noyaux de façon élastique. Lors des collisions inélastiques avec les électrons, les protons perdent leur énergie jusqu'à s'arrêter complètement dans la matière. Ce processus étant stochastique, des fluctuations de pertes d'énergie apparaissent. Elles sont dues :

- au nombre de collisions proton-électron qui varie,
- à la quantité d'énergie perdue à chaque collision qui varie statistiquement : la probabilité que le proton transmette toute son énergie, l'énergie maximale T_{max} , à l'électron est très faible. Ainsi l'énergie de transfert, $E_{transfert}$ atteint rarement T_{max} .

Dans les matériaux de faible épaisseur, les fluctuations relatives sont plus importantes, i.e. les collisions où $E_{transfert} = T_{max}$ sont plus fréquentes et créent des électrons delta. Le régime de collision est décrit par le paramètre de distorsion κ défini comme le rapport entre la perte d'énergie et l'énergie de transfert maximale T_{max} . La perte d'énergie, d'après Bethe-Bloch, est une fonction de l'épaisseur de matériau traversé t , du nombre atomique Z et du nombre A , ainsi que du facteur $\beta = v/c$ et K l'énergie cinétique de la particule incidente (le proton), comme le montre l'équation 3.

$$\kappa = \frac{\xi}{T_{max}}, \text{ avec } \xi = \left(\rho \cdot \frac{Z}{A} \cdot \frac{1}{\beta^2} \cdot K \right) \times t \quad (3)$$

Il existe trois régimes de collision en fonction de la valeur de κ :

- Si $\kappa < 1$, le proton effectue une collision avec un électron et la perte d'énergie est inférieure à l'énergie de transfert du proton : $\xi < E_{transfert}$
- Si $\kappa \ll 1$, nous sommes dans le cas de l'approximation de Landau décrite ci-dessous
- Si $\kappa > 1$, ce qui correspond à une épaisseur t importante, $T_{max} < \xi$ et la distribution d'énergie des protons peut être approximée par une gaussienne.

Théorie de Vavilov

La théorie de Vavilov est la plus générale [Vavilov, 1957] ; elle est basée sur la solution de l'équation de transport suivante 4, où $f(t, \Delta)$ est la fonction de probabilité pour que le proton perde une énergie Δ en traversant un matériau d'épaisseur t , et $w(E)$ représente la probabilité pour que survienne une collision transférant une quantité d'énergie E à un électron du milieu. Cette probabilité est exprimée en énergie par unité de longueur grâce à l'approximation de Rutherford, comme étant égale à environ : $w(E) = \xi/(tE^2)$.

$$\frac{\partial f}{\partial t}(t, \Delta) = \int_0^\infty w(E) \left[f(t, \Delta - E) - f(t, \Delta) \right] dE \quad (4)$$

Théorie de Landau

Cette théorie correspond à une valeur de $\kappa \rightarrow 0$ dans la théorie de Vavilov, c'est à dire que la perte d'énergie des protons est quasiment négligeable face à l'énergie de transfert maximale. En revanche, la perte d'énergie est très supérieure au pouvoir d'ionisation I . Par conséquent les électrons atomiques sont considérés comme des particules libres dans le matériau.

Landau définit la loi de probabilité $f_L(t, \Delta)$ [Landau, 1944] utilisée dans l'équation 4, comme une fonction $f_L(t, \Delta) = \frac{\phi(\lambda)}{\xi}$ où ϕ est une fonction universelle du paramètre λ dont l'expression est donnée dans l'équation 5. C_E est la constante d'Euler et $\langle \Delta \rangle$ est la perte d'énergie moyenne.

$$\lambda = \frac{\Delta - \langle \Delta \rangle}{\xi} - \beta^2 - \ln(\kappa) - 1 + C_E \quad (5)$$

On définit également le maximum de la fonction $f_L(t, \Delta)$ comme Δ_p , la perte d'énergie la plus probable. Pour les faibles valeurs de κ , la distribution des valeurs de λ est asymétrique, en majorité à cause des électrons δ émis lors des collisions avec des protons où l'énergie transférée est maximale. Par conséquent, la perte d'énergie la plus probable est inférieure à la perte d'énergie moyenne et la distribution d'énergie déposée a une longue queue à haute énergie, comme l'illustre la Figure 4.

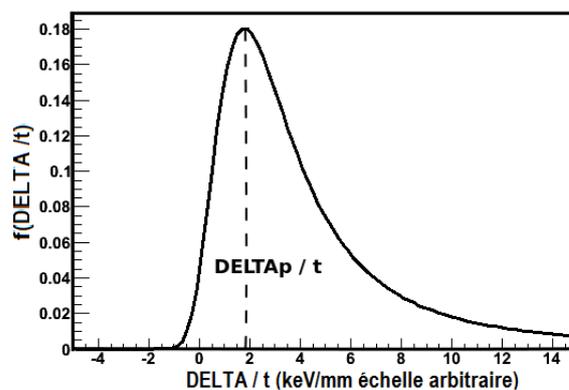


FIG. 4 – Distribution de la fonction de probabilité $f_L(t, \Delta)$ de Landau. L'échelle en énergie est arbitraire.

Approximation gaussienne

Cette approximation intervient dans le cas des matériaux absorbeurs épais si l'énergie de la particule est constante au cours de son passage à travers le matériau, et lorsque les collisions avec un transfert d'énergie proche de l'énergie de transfert maximum T_{max} sont fréquentes. Dans ces conditions, la distribution d'énergie déposée dans la matière est une gaussienne $f(\Delta)$ d'écart-type égal à : $\sigma_E^2 = \xi T_{max} \left(1 - \frac{\beta^2}{2}\right)$, qui d'après l'approximation de Bohr, est égal à : $\sigma_E^2 \rightarrow \xi T_{max}$.

$$f(\Delta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_E} \exp\left(-\frac{(\Delta - \langle \Delta \rangle)^2}{2\sigma_E^2}\right)$$

Pour les absorbeurs trop épais, on peut les diviser en tranches plus fines et appliquer la même approximation gaussienne à chaque tranche puis sommer les écarts-types quadratiquement afin d'obtenir la distribution d'énergie déposée dans tout l'absorbeur considéré.

La dispersion du parcours ("range straggling") est directement calculée à partir de la distribution énergétique dans le matériau, puisque le parcours et l'énergie sont étroitement liés. Dans le cas de l'approximation gaussienne, le range straggling est aussi considéré comme une dispersion du parcours selon une fonction gaussienne d'écart-type :

$$\sigma_R^2(R) = \int_0^R \frac{d\sigma_E^2}{dz} \left(\frac{dE}{dz}\right)^{-1} dz$$

Build-up

Dans les faibles épaisseurs traversées, les fluctuations autour de la perte d'énergie moyenne suivent une loi de Poisson, comme dans le cas de la théorie de Landau. Dans le cas d'épaisseurs de cibles suffisamment grandes (dans notre cas, quelques centimètres dans l'eau), la distribution de perte d'énergie devient gaussienne d'après le théorème de la limite centrale. Ainsi, dans les premiers centimètres dans l'eau pour des protons de haute énergie (supérieure à 200 MeV), nous observons une mise en équilibre statistique nommée "build-up", en référence au phénomène de build-up électronique observable dans le cas d'interactions des photons avec la matière. La Figure 5 présente le pic de Bragg natif mesuré pour un parcours de 21,9 cm dans l'eau et le même pic de Bragg calculé avec le modèle analytique proposé dans la Partie 4.2.2.1.2. La différence entre les deux sur la dose en entrée est en grande partie due au phénomène de build-up.

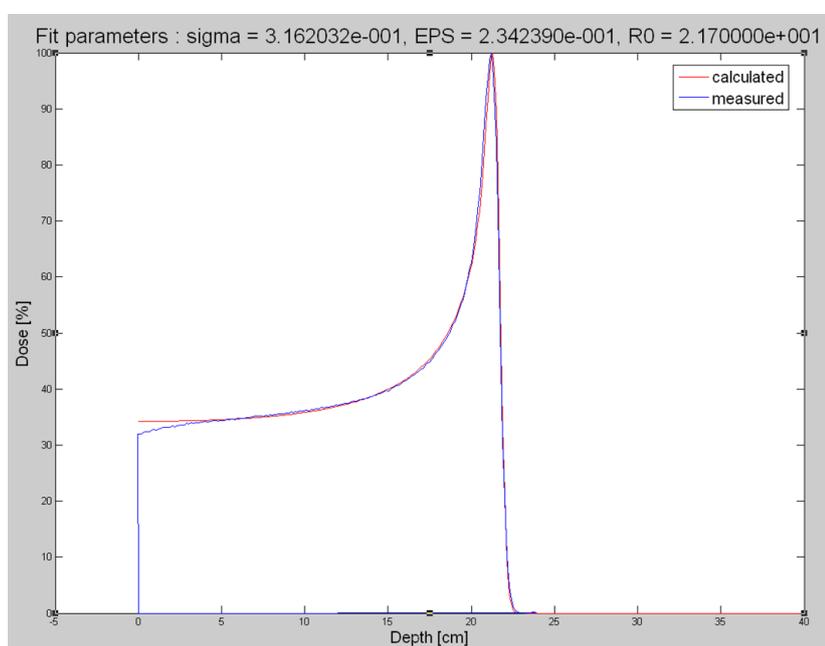


FIG. 5 – Comparaison entre le pic de Bragg mesuré dans la cuve à eau après 1 cm de plexiglas (équivalent à 1,17 cm d'eau) et le pic de Bragg calculé avec le modèle analytique proposé dans la Partie 4.2.2.1.2 pour un parcours de 21,9 cm dans l'eau.

Annexe 4

Méthodes d'optimisation pour l'ajustement des fonctions

Méthode des moindres carrés

On procède à N mesures $\left(y_i \right)_{i=1,N}$ pondérées avec une importance ω_i et on cherche le paramètre θ optimal tel que la fonction de coût $\chi^2(\theta)$, explicitée équation 6, soit minimale.

$$\chi^2(\theta) = \sum_{i=1}^N \omega_i \left(y_i - D(z_i, \theta) \right)^2 \quad (6)$$

Ajustement d'un modèle linéaire

Cette méthode est applicable seulement dans le cas où le modèle théorique $D(z, \theta)$ est une combinaison linéaire des paramètres représenté par le vecteur θ et de fonctions $\Psi(z)$ telle que : $D(z, \theta) = \sum_{i=1}^N \theta_i \Psi_i(z)$. La fonction de coût s'exprime alors en fonction du jacobien J de la fonction Ψ et de la matrice des poids Ω , comme le montre l'équation 7.

$$\chi^2(\theta) = (J\theta - y)^T \Omega (J\theta - y) \quad (7)$$

Ajustement d'un modèle non-linéaire

A partir d'une estimation de la solution, la méthode est de linéariser la fonction de coût $\chi^2(\theta)$ en ce point, résoudre le problème linéarisé, puis itérer jusqu'à obtenir une solution optimale. Les algorithmes de Gauss-Newton et Levenberg-Marquardt sont les plus couramment utilisés pour résoudre ce genre de problème. Pour l'ajustement des modèles non-linéaires, il est important de noter l'existence fréquente de minima non-locaux de la fonction de coût.

Algorithme de Levenberg-Marquardt

Dans notre cas, le modèle théorique à ajuster n'est pas une combinaison linéaire. Un algorithme d'optimisation a été développé afin d'ajuster le modèle analytique aux mesures. Il est basé sur l'algorithme de Levenberg-Marquardt.

La méthode d'optimisation se base sur une procédure itérative :

- Conditions initiales proches de la solution représentées par le vecteur \vec{p}
- A chaque nouvelle itération, on remplace \vec{p} par une nouvelle estimation $\vec{p} + \vec{q}$, et pour déterminer \vec{q} , les fonctions $D(z_i, \vec{p} + \vec{q})$ sont approchées en étant linéarisées de la manière suivante : $D(z_i, \vec{p} + \vec{q}) = D(z_i, \vec{p}) + J\vec{q}$.
- En trouvant le minimum de la fonction de coût χ^2 , on obtient l'équation 8 suivante et donc la valeur de \vec{q} .

$$(J^T J)\vec{q} = J^T \left(y - D(z, \vec{p}) \right) \quad (8)$$

Il existe plusieurs méthodes qui se ramifient à partir de celle présentée ci-dessus :

- **La méthode de Newton** préconise de minimiser l'Hessien de la fonction analytique D en un point pour trouver la solution de l'équation :

$$\frac{\partial^2 D}{\partial z^2} \rightarrow 0$$

- **La méthode de descente de gradient** qui préconise de minimiser le gradient de D selon une certaine direction de ce même gradient :

$$\frac{\partial D}{\partial z} \rightarrow 0$$

- **L'algorithme de Levenberg-Marquardt** qui utilise un facteur d'amortissement dans la formule présentée équation 8, pour l'approcher :

$$(J^T J + \lambda I)\vec{q} = J^T \left(y - D(z, \vec{p}) \right) \quad (9)$$

Dans l'équation 9, λ est le facteur d'amortissement positif ajusté à chaque itération. Lorsqu'on est très loin du minimum recherché, on préférera utiliser un facteur λ faible. En revanche, lorsque l'on approche le minimum, le facteur λ adéquat sera grand.

La valeur du facteur d'amortissement λ décide de la méthode adoptée :

- Si $\lambda \ll 1$, on se rapproche de la méthode de Newton
- Si $\lambda \gg 1$, on se rapproche de la méthode du gradient

Annexe 5

Validation du code Monte-Carlo

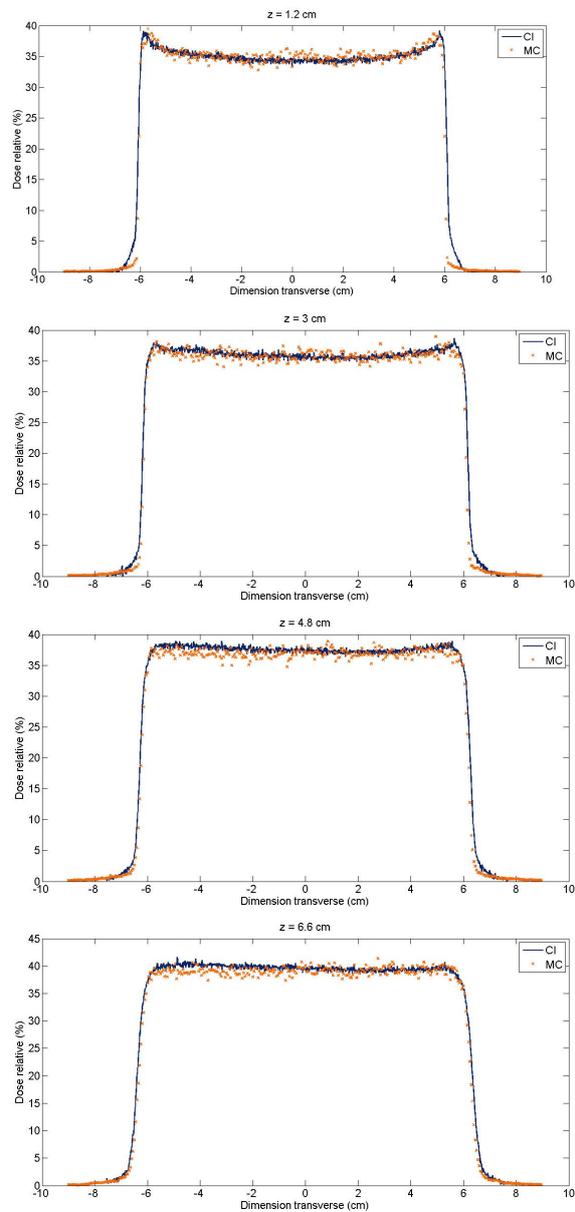


FIG. 6 – Profils latéraux acquis avec la chambre d’ionisation (CI) et simulés par Monte-Carlo (MC) pour la configuration C1 pour quatre profondeurs différentes, et un pic de Bragg natif.

Bibliographie

- [IAE, 2000] (2000). Absorbed dose determination in external beam radiothérapie. Technical Report 398, International Atomic Energy Agency, Vienne.
- [IAE, 2007] (2007). *Dose and volume specification for reporting radiation therapy : summary of the proposals of the ICRU report committee on conformal therapy and IMRT with photon beams*. International Atomic Energy Agency. Proceedings of a meeting organized jointly by the International Atomic Energy Agency (IAEA) and the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), Ohio, USA, 18-20 March 2006.
- [Agosteo et al., 1998] Agosteo, S., Birattari, C., Caravaggio, M., Silari, M., and Tosi, G. (1998). Secondary neutron and photon dose in proton therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 48(3) :293–305.
- [Agostinelli, 2003] Agostinelli, S. (2003). Geant4 - a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3) :250–303.
- [Akagi et al., 2006] Akagi, T., Kanematsu, N., Takatani, Y., Sakamoto, H., Hishikawa, Y., and Abe, M. (2006). Scatter factors in proton therapy with a broad beam. *Physics in Medicine and Biology*, 51 :1919–1928.
- [Albertini, 2010] Albertini, F. (2010). Treatment planning for scanned proton beams. PTCOG Educational workshop, May 2010, Chiba, Japan.
- [Albertini et al., 2010] Albertini, F., Hug, E. B., and Lomax, A. J. (2010). The influence of the optimization starting conditions on the robustness of intensity-modulated proton therapy plans. *Physics in Medicine and Biology*, 55(10) :2863.
- [Ammazzalorso et al., 2009] Ammazzalorso, F., Jelen, U., Krämer, M., and Engenhardt-Cabillic, R. (2009). Automatic selection of optimal beam configurations for robust heavy ion radiotherapy planning : validation of a density based index. PTCOG Scientific session, October 1st 2009, Heidelberg, Germany.
- [Anferov, 2005] Anferov, V. (2005). Combined x-y scanning magnet for conformal proton radiation therapy. *Medical Physics*, 32 :815–818.
- [Bangert and Oelfke, 2009] Bangert, M. and Oelfke, U. (2009). A novel framework for beam angle optimization in intensity modulated hadron therapy. PTCOG Scientific session, October 1st 2009, Heidelberg, Germany.
- [Batin, 2008] Batin, E. (2008). *Influence de la composition chimique des tissus humains sur les dépôts de dose en hadronthérapie*. PhD thesis, Université de Caen.
- [Baussé, 2010] Baussé, J. (2010). *Recalage et planification du traitement en radiothérapie et protonthérapie*. PhD thesis, Télécom PARISTECH, Paris.
- [Belshi, 1995] Belshi, R. (1995). *Utilisation des faisceaux de protons pour la radiothérapie conformationnelle des tumeurs intracrâniennes*. PhD thesis.

- [Berger et al., 1993] Berger, M., Inokuti, M., Andersen, H., Bichsel, H., Powers, D., Seltzer, S., Thwaites, D., Watt, D., Paul, H., and Sternheimer, R. (1993). Stopping powers and ranges for protons and alpha particles, icru report 49. Technical report, International Commission of Radiation Units and Measurements.
- [Bert et al., 2007] Bert, C., Saito, N., Schmidt, A., Chaudhri, N., Schardt, D., and Rietzel, E. (2007). Target motion tracking with a scanned particle beam. *Medical Physics*, 34(12) :4768–4771.
- [Bethe, 1930] Bethe, H. (1930). Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie. *Annalen der Physik*, 397(3) :325–400.
- [Bethe and Ashkin, 1953] Bethe, H. and Ashkin, J. (1953). Passage of radiations through matter. *Experimental Nuclear Physics, in Segre, E. (Ed.)*, page 176. Wiley, New York.
- [Bloch, 1933] Bloch, F. (1933). Zur bremsung rasch bewegter teilchen beim durchgang durch materie. *Annalen der Physik*, 408(3) :285–320.
- [Bortfeld, 1997] Bortfeld, T. (1997). An analytical approximation of the bragg curve for therapeutic proton beams. *Medical Physics*, 24 :2024–2033.
- [Bortfeld et al., 1990] Bortfeld, T., Burkelbach, J., Boesecke, R., and Schlegel, W. (1990). Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 35(10) :1423.
- [Bragg and Kleeman, 1905] Bragg, W. and Kleeman, R. (1905). On the alpha particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *Philosophical Magazine*, 6(10) :318.
- [Bush et al., 2002] Bush, D. A., McAllister, C. J., Lored, L. N., Johnson, W. D., and Slater, J. D. (2002). Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery*, 50(2) :270–275.
- [C. Fox and Dempsey, 2006] C. Fox, H. R. and Dempsey, J. (2006). Fast voxel and polygon ray-tracing algorithms in intensity modulated radiation therapy treatment planning. *Medical Physics*, 33 :1364–1371.
- [Cabal, 2011] Cabal, G. (2011). Dynamic target definition for ion beam therapy. PTCOG Scientific session, May 13th 2011, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- [Cabal et al., 2009] Cabal, G., Luan, S., and Jakel, O. (2009). An algorithm for optimizing beam angle configuration in particle therapy. PTCOG Scientific session, October 1st 2009, Heidelberg, Germany.
- [Calugaru et al., 2010] Calugaru, V., Nauraye, C., Noël, G., Giocanti, N., Favaudon, V., and Méglin-Chanet, F. (2010). 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*Biological*Physics*, In Press, Corrected Proof.
- [Carlsson et al., 1997] Carlsson, A. K., Andreo, P., and Brahme, A. (1997). Monte carlo and analytical calculation of proton pencil beams for computerized treatment plan optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 42(6) :1033–1053.
- [Chen et al., 2010] Chen, W., Craft, D., Madden, T. M., Zhang, K., Kooy, H. M., and Herman, G. T. (2010). A fast optimization algorithm for multicriteria intensity modulated proton therapy planning. *Medical Physics*, 37(9) :4938–4945.

- [Chu et al., 1993] Chu, W. T., Ludewigt, B. A., and Renner, T. R. (1993). Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. *Review of Scientific Instruments*, 64(8) :2055–2122.
- [Ciangaru et al., 2005] Ciangaru, G., Polf, J. C., Bues, M., and Smith, A. R. (2005). Benchmarking analytical calculations of proton doses in heterogeneous matter. *Medical Physics*, 32(12) :3511–3523.
- [Clarkson, 1941] Clarkson, J. R. (1941). A note on depth doses in fields of irregular shape. *BR. J. Radiol.*, 14(265) :265–268.
- [Cunningham, 1983] Cunningham, J. (1983). The physics of radiology. *Charles C. Thomas Publisher, fourth edition, USA*.
- [Daartz et al., 2009] Daartz, J., Engelsman, M., Paganetti, H., and Bussiere, M. R. (2009). Field size dependence of the output factor in passively scattered proton therapy : Influence of range, modulation, air gap, and machine settings. *Medical Physics*, 36(7) :3205–3210.
- [De Marzi, 2010] De Marzi, L. (2010). Validation du module protons isogray 4.2. Technical report, Institut Curie Centre de Protonthérapie d’Orsay. Rapport interne.
- [Deasy, 1998] Deasy, J. O. (1998). A proton dose calculation algorithm for conformal therapy simulations based on molière theory of lateral deflections. *Medical Physics*, 25(4) :476–483.
- [Deasy et al., 1997] Deasy, J. O., Shepard, D. M., and Mackie, T. R. (1997). Distal edge tracking : a proposed delivery method for conformal proton therapy using intensity modulation. *Proc 12th ICCR Salt Lake City ed D D Leavitt and G S Starkschall Madison WI Medical Physics Publishing*, pages 406–409.
- [Dendale et al., 2006] Dendale, R., Rouic, L. L.-L., Noel, G., Feuvret, L., Levy, C., Delacroix, S., Meyer, A., Nauraye, C., Mazal, A., Mammar, H., Garcia, P., D’Hermies, F., Frau, E., Plancher, C., Asselain, B., Schlienger, P., Mazon, J.-J., and Desjardins, L. (2006). Proton beam radiotherapy for uveal melanoma : Results of curie institut-orsay proton therapy center (icpo). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 65(3) :780–787.
- [Eyges, 1948] Eyges, L. (1948). Multiple scattering with energy loss. *Phys. Rev.*, 74(10) :1534–1535.
- [Fano, 1954] Fano, U. (1954). Inelastic collisions and the molière theory of multiple scattering. *Phys. Rev.*, 93(1) :117–120.
- [Fano, 1963] Fano, U. (1963). Penetration of protons, alpha particles, and mesons. *Annual Review of Nuclear Science*, 13(1) :1–66.
- [Farr et al., 2007] Farr, J., Mascia, A., Allgower, C., Hsi, W., and Anferov, V. (2007). Therapeutic uniform scanning proton beam development and characterization : Transverse results. *Medical Physics*, 34 :2575–2575.
- [Farr et al., 2008] Farr, J. B., Mascia, A. E., Hsi, W. C., Allgower, C. E., Jesseph, F., Schreuder, A. N., Wolanski, M., Nichiporov, D. F., and Anferov, V. (2008). Clinical characterization of a proton beam continuous uniform scanning system with dose layer stacking. *Medical Physics*, 35 :4945–4954.
- [Feuvret et al., 2007] Feuvret, L., Noel, G., Weber, D. C., Pommier, P., Ferrand, R., Marzi, L. D., Dhermain, F., Alapetite, C., Mammar, H., Boisserie, G., Habrand,

- J.-L., and Mazon, J.-J. (2007). 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*, 69(3) :944–954.
- [Fippel and Soukup, 2004] Fippel, M. and Soukup, M. (2004). A monte carlo dose calculation algorithm for proton therapy. *Medical Physics*, 31(8) :2263–2273.
- [Frisson et al., 2009] Frisson, T., Zahra, N., Lautesse, P., and Sarrut, D. (2009). Monte-carlo based prediction of radiochromic film response for hadrontherapy dosimetry. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 606(3) :749–754.
- [Goitein, 2009] Goitein, G. (2009). 25 years of proton radiation therapy at paul scherrer institut (psi) – an overview. Workshop on Hadron Beam Therapy of Cancer, Erice, Italy. <http://erice2009.na.infn.it/TalkContributions/Goitein.pdf>.
- [Gottschalk, 2010] Gottschalk, B. (2010). Passive beam scattering course. Oral course, Orsay, France. <http://physics.harvard.edu/gottschalk/>.
- [Gottschalk et al., 1993] Gottschalk, B., A.M.Koehler, R.J.Schneider, J.M.Sisterson, and M.S.Wagner (1993). Multiple coulomb scattering of 160 mev protons. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, B74 :467–490.
- [Grevillot et al., 2011a] Grevillot, L., Bertrand, D., Dessy, F., Freud, N., and Sarrut, D. (2011a). A monte carlo pencil beam scanning model for proton treatment plan simulation using gate/geant4. *Physics in Medicine and Biology*, 56 :5203–5219.
- [Grevillot et al., 2011b] Grevillot, L., Frisson, T., Maneval, D., Zahra, N., Badel, J., and Sarrut, D. (2011b). Simulation of a 6 mv elekta precise linac photon beam using gate/geant4. *Physics in Medicine and Biology*, 56(4) :903–918.
- [Grevillot et al., 2010] Grevillot, L., Frisson, T., Zahra, N., Bertrand, D., Stichelbaut, F., Freud, N., and Sarrut, D. (2010). 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*, 268(20) :3295–3305.
- [Guinement, 2011] Guinement, L. (2011). Validation de la modélisation de la contamination de la dose par la présence des collimateurs. Master’s thesis, Université d’Orsay, France. Rapport de Stage.
- [Haberer et al., 1993] Haberer, T., Becher, W., Schardt, D., and Kraft, G. (1993). Magnetic scanning system for heavy ion therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 330(1-2) :296–305.
- [Habrand et al., 2009] Habrand, J.-L., Bolle, S., Datchary, J., Alapetite, C., Petras, S., Helfre, S., Feuvret, L., Calugaru, V., Marzi, L. D., Bouyon-Monteau, A., Dendale, R., Kalifa, C., Grill, J., and Doz, F. (2009). La protonthérapie en radiothérapie pédiatrique. *Cancer/Radiothérapie*, 13(6-7) :550–555.
- [Hanson et al., 1981] Hanson, K. M., Bradbury, J. N., Cannon, T. M., Hutson, R. L., Laubacher, D. B., Macek, R. J., Paciotti, M. A., and Taylor, C. A. (1981). Computed tomography using proton energy loss. *Physics in Medicine and Biology*, 26(6) :965.
- [Hérault et al., 2005] Hérault, J., Iborra, N., Serrano, B., and Chauvel, P. (2005). Monte carlo simulation of a protontherapy platform devoted to ocular melanoma. *Medical Physics*, 32(4) :910–919.

- [Herault et al., 2007] Herault, J., Iborra, N., Serrano, B., and Chauvel, P. (2007). Spread-out bragg peak and monitor units calculation with the monte carlo code mcnpX. *Medical Physics*, 34(2) :680–688.
- [Highland, 1975] Highland, V. (1975). Some practical remarks on multiple scattering. *Nuclear Instruments and Methods*, 129(2) :497–499.
- [Hollmark et al., 2008] Hollmark, M., Gudowska, I., Belkić, D., Brahme, A., and Sobolevsky, N. (2008). An analytical model for light ion pencil beam dose distributions : multiple scattering of primary and secondary ions. *Physics in Medicine and Biology*, 53(13) :3477–3491.
- [Hong et al., 1996] Hong, L., Goitein, M., Bucciolini, M., Comiskey, R., Gottschalk, B., Rosenthal, S., Serago, C., and Urie, M. (1996). A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Phys.Med.Biol.*, 41 :1305–1330.
- [Hsi et al., 2009] Hsi, W. C., Schreuder, A. N., Moyers, M. F., Allgower, C. E., Farr, J. B., and Mascia, A. E. (2009). Range and modulation dependencies for proton beam dose per monitor unit calculations. *Medical Physics*, 36(2) :634–641.
- [Hug and Slater, 2000] Hug, E. and Slater, J. (2000). Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg Clin N Am*, 11(4) :627–38.
- [ICRU, 1993] ICRU (1993). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, report 50. Technical report, International Commission of Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- [ICRU, 1998a] ICRU (1998a). Clinical proton dosimetry part 1 : Beam production, beam delivery and measurement of absorbed dose, report 59. Technical report, International Commission of Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- [ICRU, 1998b] ICRU (1998b). Fundamental quantities and units for ionizing radiation, report 60. Technical report, International Commission of Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- [ICRU, 2007] ICRU (2007). Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy, report 78. Technical report, International Commission of Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD.
- [Ilić et al., 2005] Ilić, R. D., Spasić-Jokić, V., Belicev, P., and Dragović, M. (2005). The monte carlo srna-vox code for 3d proton dose distribution in voxelized geometry using ct data. *Physics in Medicine and Biology*, 50(5) :1011–1017.
- [Jan et al., 2011] Jan, S., Benoit, D., Becheva, E., Carlier, T., Cassol, F., Descourt, P., Frisson, T., Grevillot, L., Guigues, L., Maigne, L., Morel, C., Perrot, Y., Rehfeld, N., Sarrut, D., Schaart, D. R., Stute, S., Pietrzyk, U., Visvikis, D., Zahra, N., and Buvat, I. (2011). Gate v6 : a major enhancement of the gate simulation platform enabling modelling of ct and radiotherapy. *Phys.Med.Biol.*, 56 :881–901.
- [Janni, 1982] Janni, J. (1982). Energy loss, range, path length, time-of-flight, straggling, multiple scattering, and nuclear interaction probability : In two parts. part 1. for 63 compounds part 2. for elements 1 [less-than-or-equals, slant] z [less-than-or-equals, slant] 92. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 27(2-3) :147–339.
- [Jermann, 2010] Jermann, M. (2010). Hadron therapy patient statistics. *Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG)*. <http://ptcog.web.psi.ch/Archive/Patientenzahlen-updateMar2010.pdf>.

- [Kanematsu, 2011] Kanematsu, N. (2011). Modeling of beam customization devices in the pencil-beam splitting algorithm for heavy charged particle radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(5) :1361.
- [Kanematsu et al., 2006] Kanematsu, N., Akagi, T., Takatani, Y., Yonai, S., Sakamoto, H., and Yamashita, H. (2006). Extended collimator model for pencil-beam dose calculation in proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 51 :4807–4817.
- [Kanematsu et al., 2008] Kanematsu, N., Yonai, S., and Ishizaki, A. (2008). The grid–dose–spreading algorithm for dose distribution calculation in heavy charged particle radiotherapy. *Medical Physics*, 35 :602–607.
- [Kang et al., 2008] Kang, J. H., Wilkens, J. J., and Oelfke, U. (2008). Non-uniform depth scanning for proton therapy systems employing active energy variation. *Physics in Medicine and Biology*, 53(9) :N149.
- [Kim et al., 2011] Kim, D. W., Lim, Y. K., Ahn, S. H., Shin, J., Shin, D., Yoon, M., Lee, S. B., Kim, D. Y., and Park, S. Y. (2011). Prediction of output factor, range, and spread-out bragg peak for proton therapy. *Medical Dosimetry*, 36(2) :145–152.
- [Kimstrand, 2008] Kimstrand, P. (2008). *Beam Modelling for Treatment Planning of Scanned Proton Beams*. PhD thesis.
- [Kimstrand et al., 2007] Kimstrand, P., Traneus, E., Ahnesjo, A., Grusell, E., Glimelius, B., and Tilly, N. (2007). A beam source model for scanned proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 52 :3151–3168.
- [Kjellberg et al., 1983] Kjellberg, R. N., Hanamura, T., Davis, K. R., Lyons, S. L., and Adams, R. D. (1983). Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *New England Journal of Medicine*, 309(5) :269–274.
- [Kjellberg and Kliman, 1974] Kjellberg, R. N. and Kliman, B. (1974). Bragg peak proton treatment for pituitary-related conditions. *Proc R Soc Med.*, 67(1).
- [Koch, 2006] Koch, N. (2006). *Monte Carlo and analytical dose calculations for ocular proton therapy*. PhD thesis, The University of Texas Graduate School of Biomedical Sciences at Houston.
- [Koch et al., 2008] Koch, N., Newhauser, W. D., Titt, U., Gombos, D., Coombes, K., and Starkschall, G. (2008). Monte carlo calculations and measurements of absorbed dose per monitor unit for the treatment of uveal melanoma with proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 53(6) :1581.
- [Koch and Newhauser, 2010] Koch, N. C. and Newhauser, W. D. (2010). Development and verification of an analytical algorithm to predict absorbed dose distributions in ocular proton therapy using monte carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 55(3) :833.
- [Koehler et al., 1975] Koehler, A., Schneider, R., and Sisterson, J. (1975). Range modulators for protons and heavy ions. *Nuclear Instruments and Methods*, 131(3) :437–440.
- [Koehler et al., 1977] Koehler, A., Schneider, R., and Sisterson, J. (1977). Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy. *Medical Physics*, 4(4) :297–301.
- [Kooy, 2011] Kooy, H. (2011). Software technologies for pencil-beam scanning treatment planning. PTCOG Scientific session, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

- [Kooy et al., 2005] Kooy, H. M., Rosenthal, S. J., Engelsman, M., Mazal, A., Slopsema, R. L., Paganetti, H., and Flanz, J. B. (2005). The prediction of output factors for spread-out proton bragg peak fields in clinical practice. *Physics in Medicine and Biology*, 50(24) :5847.
- [Kooy et al., 2003] Kooy, H. M., Schaefer, M., Rosenthal, S., and Bortfeld, T. (2003). Monitor unit calculations for range-modulated spread-out bragg peak fields. *Physics in Medicine and Biology*, 48(17) :2797.
- [Landau, 1944] Landau, L. (1944). On the energy loss of fast particles by ionization. *J. Exp. Phys. (URSS)*, 8 :201.
- [Larsson et al., 1958] Larsson, B., Leksell, L., Rexed, B., Sourander, P., Mair, W., and Andersson, B. (1958). The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature*, 182(4644) :1222–1223.
- [Lee et al., 1993] Lee, M., Nahum, A. E., and Webb, S. (1993). An empirical method to build up a model of proton dose distribution for a radiotherapy treatment-planning package. *Physics in Medicine and Biology*, 38(7) :989.
- [Li et al., 2008] Li, H. S., Romeijn, H. E., Fox, C., Palta, J. R., and Dempsey, J. F. (2008). A computational implementation and comparison of several intensity modulated proton therapy treatment planning algorithms. *Med.Phys.*, 35 :1103–1112.
- [Li et al., 2005] Li, J. S., Shahine, B., Fourkal, E., and Ma, C.-M. (2005). A particle track-repeating algorithm for proton beam dose calculation. *Physics in Medicine and Biology*, 50(5) :1001–1010.
- [Llacer, 1997] Llacer, J. (1997). Inverse radiation treatment planning using the dynamically penalized likelihood method. *Medical Physics*, 24(11) :1751–1764.
- [Llacer et al., 2001] Llacer, J., Solberg, T. D., and Promberger, C. (2001). Comparative behaviour of the dynamically penalized likelihood algorithm in inverse radiation therapy planning. *Physics in Medicine and Biology*, 46(10) :2637.
- [Lomax, 1999] Lomax, A. (1999). Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 44 :185–205.
- [Lomax, 2008a] Lomax, A. J. (2008a). Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1 : the potential effects of calculational uncertainties. *Physics in Medicine and Biology*, 53(4) :1027.
- [Lomax, 2008b] Lomax, A. J. (2008b). Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2 : the potential effects of inter-fraction and inter-field motions. *Physics in Medicine and Biology*, 53(4) :1043.
- [Lomax et al., 2004] Lomax, A. J., Bohringer, T., Bolsi, A., Coray, D., Emert, F., Goitein, G., Jermann, M., Lin, S., Pedroni, E., Rutz, H., Stadelmann, O., Timmermann, B., Verwey, J., and Weber, D. C. (2004). Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning : Initial experiences. *Medical Physics*, 31 :3150–3157.
- [Low et al., 1998] Low, D. A., Harms, W. B., Mutic, S., and Purdy, J. A. (1998). A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical Physics*, 25(5) :656–661.
- [Lu et al., 2007] Lu, H. M., Brett, R., Engelsman, M., Slopsema, R., Kooy, H., and Flanz, J. (2007). Sensitivities in the production of spread-out bragg peak dose distributions by passive scattering with beam current modulation. *Med.Phys.*, 34 :3844–3853.

- [Lu and Kooy, 2006] Lu, H. M. and Kooy, H. (2006). Optimization of current modulation function for proton spread-out bragg peak fields. *Med.Phys.*, 33 :1281–1287.
- [Marchand et al., 2000] Marchand, B., Prieels, D., Bauvir, B., Sépulchre, R., and Gérard, M. (2000). Iba proton pencil beam scanning : An innovative solution for cancer treatment. European Particle Accelerator Conference (EPAC), Vienne, Autriche. <http://accelconf.web.cern.ch/accelconf/e00/PAPERS/WEP4B20.pdf>.
- [Martinetti, 2009] Martinetti, F. (2009). *Estimation des doses dues aux neutrons secondaires reçues par les patients en protonthérapie : cas des traitements ophtalmologiques*. PhD thesis, Université Paris XI, Orsay.
- [Mascia et al., 2007] Mascia, A., Farr, J., Hsi, W., Allgower, C., and Nichiporov, D. (2007). Therapeutic uniform scanning proton beam development and characterization : Longitudinal results. *Medical Physics*, 34 :2632–2632.
- [Mazal et al., 2004] Mazal, A., Rosenthal, S., Kooy, H., Engelsman, M., Wagner, M., Paganetti, H., Nauraye, C., Schaffner, B., Prieels, D., and Gottschalk, B. (2004). Effective and virtual sources of a passive proton therapy beam line with double scattering. *Medical Physics*, 31 :1883–1883.
- [Molière, 1947] Molière, G. (1947). Theorie der streuung schneller geladener teilchen i. einzelstreuung am abgeschirmten coulomb-feld. *Zeitschrift Naturforschung Teil A*, 2 :133.
- [Morávek et al., 2009] Morávek, Z., Rickhey, M., Hartmann, M., and Bogner, L. (2009). Uncertainty reduction in intensity modulated proton therapy by inverse monte carlo treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, 54(15) :4803–4819.
- [Moyers et al., 2007] Moyers, M. F., Coutrakon, G. B., Ghebremedhin, A., Shahnazi, K., Koss, P., and Sanders, E. (2007). Calibration of a proton beam energy monitor. *Medical Physics*, 34(6) :1952–1966.
- [Nauraye, 1995] Nauraye, C. (1995). *Optimisation des caractéristiques physiques et dosimétriques d'un faisceau de protons de 200 MeV et mise en oeuvre d'une ligne de faisceau adaptée à la radiothérapie*. PhD thesis.
- [Nauraye et al., 1995] Nauraye, C., Mazal, A., Delacroix, S., Bridier, A., Chavaudra, J., and Rosenwald, J. C. (1995). 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*, 32 :1177–1183.
- [Nazareth et al., 2009] Nazareth, D. P., Brunner, S., Jones, M. D., Malhotra, H. K., and Bakhtiari, M. (2009). Optimization of beam angles for intensity modulated radiation therapy treatment planning using genetic algorithm on a distributed computing platform. *Journal of medical physics Association of Medical Physicists of India*, 34(3) :129–132.
- [Newhauser et al., 2007] Newhauser, W., Fontenot, J., Zheng, Y., Polf, J., Titt, U., Koch, N., Zhang, X., and Mohan, R. (2007). Monte carlo simulations for configuring and testing an analytical proton dose-calculation algorithm. *Physics in Medicine and Biology*, 52(15) :4569.
- [Newhauser et al., 2002] Newhauser, W. D., Burns, J., and Smith, A. R. (2002). Dosimetry for ocular proton beam therapy at the harvard cyclotron laboratory based on the icru report 59. *Medical Physics*, 29(9) :1953–1961.

- [Niemierko and Goitein, 1994] Niemierko, A. and Goitein, M. (1994). Dose–volume distributions : A new approach to dose–volume histograms in three-dimensional treatment planning. *Medical Physics*, 21(1) :3–11.
- [Nill et al., 2004] Nill, S., Bortfeld, T., and Oelfke, U. (2004). Inverse planning of intensity modulated proton therapy. *Zeitschrift fur medizinische Physik*, 14(1) :35–40.
- [Oelfke and Bortfeld, 2000] Oelfke, U. and Bortfeld, T. (2000). Intensity modulated radiotherapy with charged particle beams : studies of inverse treatment planning for rotation therapy. *Medical Physics*, 27(6) :1246–1257.
- [Oozeer, 1996] Oozeer, R. (1996). *Mesure et modélisation de la distribution de dose en milieu homogène et hétérogène pour un faisceau de protons destiné à la radiothérapie*. PhD thesis.
- [Oozeer et al., 1997] Oozeer, R., Mazal, A., Rosenwald, J. C., Belshi, R., Nauraye, C., Ferrand, R., and Biensan, S. (1997). A model for the lateral penumbra in water of a 200-mev proton beam devoted to clinical applications. *Medical Physics*, 24 :1599–1604.
- [Paganetti, 2006] Paganetti, H. (2006). Monte carlo calculations for absolute dosimetry to determine machine outputs for proton therapy fields. *Physics in Medicine and Biology*, 51(11) :2801.
- [Paganetti et al., 2008] Paganetti, H., Jiang, H., Parodi, K., Slopsma, R., and Engelsman, M. (2008). Clinical implementation of full monte carlo dose calculation in proton beam therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 53(17) :4825–4853.
- [Paganetti et al., 2002] Paganetti, H., Niemierko, A., Ancukiewicz, M., Gerweck, L., Goitein, M., Loeffler, J., and Suit, H. (2002). Relative biological effectiveness (rbe) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 53(2) :407–421.
- [Patriarca et al., 2009] Patriarca, A., Launé, B., Coacolo, J.-L., Cruz, L. A., and Chau, G. (2009). Cpo facility optimization : the beamline connection between two different installations. 48th International Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG-48), September 28th - October 3rd, 2009, Heidelberg, Germany.
- [Pedroni, 1981] Pedroni, E. (1981). Therapy planning system for the sin-pion therapy facility. *Strahlenther Onkol*, (77) :60–69.
- [Pedroni et al., 1995] Pedroni, E., Bacher, R., Blattmann, H., Böhringer, T., Coray, A., Lomax, A., Lin, S., Munkel, G., Scheib, S., and Schneider, U. (1995). The 200-mev proton therapy project at the paul scherrer institute : conceptual design and practical realization. *Medical Physics*, 22(1) :37–53.
- [Pedroni et al., 2005] Pedroni, E., Scheib, S., Bohringer, T., Coray, A., Grossmann, M., Lin, S., and Lomax, A. (2005). Experimental characterization and physical modelling of the dose distribution of scanned proton pencil beams. *Physics in Medicine and Biology*, 50 :541–561.
- [Peggs et al., 2007] Peggs, S., Satogata, T., and Flanz, J. (2007). A survey of hadron therapy accelerator technologies. Particle Accelerator Conference (PAC), 25-29 Juin 2007, Albuquerque, NM.
- [Petti, 1991] Petti, P. L. (1991). Differential-pencil-beam dose calculations for charged particles. *Medical Physics*, 19(1) :137–149.

- [Pflugfelder et al., 2007] Pflugfelder, D., Wilkens, J. J., Szymanowski, H., and Oelfke, U. (2007). Quantifying lateral tissue heterogeneities in hadron therapy. *Medical Physics*, 34(4) :1506–1513.
- [Romeijn et al., 2004] Romeijn, H. E., Dempsey, J. F., and Li, J. G. (2004). A unifying framework for multi-criteria fluence map optimization models. *Physics in Medicine and Biology*, 49(10) :1991–2013.
- [Russell et al., 2000] Russell, K. R., Isacson, U., Saxner, M., Ahnesjö, A., Montelius, A., Grusell, E., Dahlgren, C. V., Lorin, S., and Glimelius, B. (2000). Implementation of pencil kernel and depth penetration algorithms for treatment planning of proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 45(1) :9–27.
- [Safai et al., 2008] Safai, S., Bortfeld, T., and Engelsman, M. (2008). Comparison between the lateral penumbra of a collimated double-scattered beam and uncollimated scanning beam in proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :1729–1750.
- [Sage, 2009] Sage, J. (2009). Prise en compte des implants métalliques dans la planification des traitements de protonthérapie. Congrès des Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Montauban, 5 Juin 2009.
- [Sahoo et al., 2008] Sahoo, N., Zhu, X. R., Arjomandy, B., Ciangaru, G., Lii, M., Amos, R., Wu, R., and Gillin, M. T. (2008). A procedure for calculation of monitor units for passively scattered proton radiotherapy beams. *Medical Physics*, 35(11) :5088–5097.
- [Sandison and Chvetsov, 2000] Sandison, G. A. and Chvetsov, A. V. (2000). Proton loss model for therapeutic beam dose calculations. *Medical Physics*, 27 :2133–2145.
- [Sarrut, 2000] Sarrut, D. (2000). *Recalage multimodal et plate-forme d'imagerie médicale à accès distant*. PhD thesis, Université Lumière Lyon 2.
- [Schaffner, 2008] Schaffner, B. (2008). Proton dose calculation based on in-air fluence measurements. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :1545–1562.
- [Schaffner and Pedroni, 1998] Schaffner, B. and Pedroni, E. (1998). 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*, 43(6) :1579.
- [Schaffner et al., 1999] Schaffner, B., Pedroni, E., and Lomax, A. (1999). Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system : an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation. *Physics in Medicine and Biology*, 44 :27–41.
- [Scharadt et al., 2010] Scharadt, D., Elsässer, T., and Schulz-Ertner, D. (2010). Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits. *Rev. Mod. Phys.*, 82(1) :383–425.
- [Scheib, 1993] Scheib, S. (1993). *Spot-scanning mit Protonen : experimentelle Resultate und Therapieplanung*. PhD thesis, Technical High School (ETH), Zürich, Zürich.
- [Schneider et al., 1996] Schneider, U., Pedroni, E., and Lomax, A. (1996). The calibration of ct hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, 41(1) :111.
- [Sevret et al., 2009] Sevret, P., Magné, N., Chargari, C., Beaudré, A., Ferrand, R., and Habrand, J.-L. (2009). Un système de contention original applicable à l'hadronthérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 13(3) :161–163.

- [Silander et al., 2004] Silander, H., Pellettieri, L., Enblad, P., Montelius, A., Grusell, E., Vallhagen-Dahlgren, C., Isacson, U., Nyberg, G., Moström, U., Lilja, A., Gál, G., and Blomquist, E. (2004). Fractionated, stereotactic proton beam treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurologica Scandinavica*, 109(2) :85–90.
- [Sisterson et al., 1989] Sisterson, J. M., Urie, M. M., Koehler, A. M., and Goitein, M. (1989). Distal penetration of proton beams : the effects of air gaps between compensating bolus and patient. *Physics in Medicine and Biology*, 34(9) :1309.
- [Slater, 2006] Slater, J. (2006). Clinical applications of proton radiation treatment at loma linda university : Review of a fifteen-year experience. *Technology in cancer research & treatment*, 5(2) :81–89.
- [Slater et al., 2004] Slater, J. D., Rossi, C. J., Yonemoto, L. T., Bush, D. A., Jabola, B. R., Levy, R. P., Grove, R. I., Preston, W., and Slater, J. M. (2004). Proton therapy for prostate cancer : the initial loma linda university experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 59(2) :348–352.
- [Slater et al., 2005] Slater, J. D., Yonemoto, L. T., Mantik, D. W., Bush, D. A., Preston, W., Grove, R. I., Miller, D. W., and Slater, J. M. (2005). Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx : Early experience at loma linda university medical center using a concomitant boost technique. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 62(2) :494–500.
- [Slopsema, 2007] Slopsema, R. L. (2007). Determination of the required accuracy of the beam-configuration parameters in the golden beam data set. Technical report. Technical Note.
- [Slopsema, 2008] Slopsema, R. L. (2008). Proton beam delivery techniques and commissioning issues : Scattered proton beams. PTCOG Educational workshop, May 19th 2008, Jacksonville, Florida, USA.
- [Slopsema and Kooy, 2006] Slopsema, R. L. and Kooy, H. M. (2006). Incorporation of the aperture thickness in proton pencil-beam dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 51 :5441–5453.
- [Soukup and Alber, 2007] Soukup, M. and Alber, M. (2007). Influence of dose engine accuracy on the optimum dose distribution in intensity-modulated proton therapy treatment plans. *Physics in Medicine and Biology*, 52(3) :725.
- [Soukup et al., 2005] Soukup, M., Fippel, M., and Alber, M. (2005). A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from monte carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 50 :5089–5104.
- [Stankovskiy et al., 2009] Stankovskiy, A., Kerhoas-Cavata, S., Ferrand, R., Nauraye, C., and Demarzi, L. (2009). Monte carlo modelling of the treatment line of the proton therapy center in orsay. *Physics in Medicine and Biology*, 54(8) :2377–2394.
- [Suit et al., 1975] Suit, H. D., Goitein, M., Tepper, J., Koehler, A. M., Schmidt, R. A., and Schneider, R. (1975). Exploratory study of proton radiation therapy using large field techniques and fractionated dose schedules. *Cancer*, 35(6) :1646–1657.
- [Szymanowski, 2000] Szymanowski, H. (2000). *Modélisation de la distribution de dose en protonthérapie par superposition de faisceaux élémentaires*. PhD thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse.
- [Szymanowski et al., 2001] Szymanowski, H., Mazal, A., Nauraye, C., Biensan, S., Ferrand, R., Murillo, M. C., Caneva, S., Gaboriaud, G., and Rosenwald, J. C. (2001).

- Experimental determination and verification of the parameters used in a proton pencil beam algorithm. *Medical Physics*, 28 :975–987.
- [Szymanowski and Oelfke, 2002] Szymanowski, H. and Oelfke, U. (2002). Two-dimensional pencil beam scaling : an improved proton dose algorithm for heterogeneous media. *Physics in Medicine and Biology*, 47 :3313–3330.
- [Titt et al., 2008] Titt, U., Zheng, Y. S., Vassiliev, O. N., and Newhauser, W. D. (2008). Monte carlo investigation of collimator scatter of proton-therapy beams produced using the passive scattering method. *Physics in Medicine and Biology*, 53 :487–504.
- [Tobias et al., 1952] Tobias, C., Anger, H., and Lawrence, J. (1952). Radiological use of high energy deuterons and alpha particles. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.*, 67(1) :1–27.
- [Tourovsky et al., 2005] Tourovsky, A., Lomax, A. J., Schneider, U., and Pedroni, E. (2005). Monte carlo dose calculations for spot scanned proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 50(5) :971–981.
- [Trofimov and Bortfeld, 2003] Trofimov, A. and Bortfeld, T. (2003). Optimization of beam parameters and treatment planning for intensity modulated proton therapy. *Technology in cancer research treatment*, 2(5) :437–444.
- [Ulmer, 2007] Ulmer, W. (2007). Theoretical aspects of energy-range relations, stopping power and energy straggling of protons. *Radiation Physics and Chemistry*, 76 :1089–1107.
- [Unkelbach et al., 2009] Unkelbach, J., Bortfeld, T., Martin, B. C., and Soukup, M. (2009). Reducing the sensitivity of impt treatment plans to setup errors and range uncertainties via probabilistic treatment planning. *Medical Physics*, 36(1) :149–163.
- [Unkelbach et al., 2007] Unkelbach, J., Chan, T. C. Y., and Bortfeld, T. (2007). Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 52(10) :2755–2773.
- [Urano et al., 1980] Urano, M., Goitein, M., Verhey, L., Mendiondo, O., Suit, H. D., and Koehler, A. (1980). Relative biological effectiveness of a high energy modulated proton beam using a spontaneous murine tumor in vivo. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 6(9) :1187–1193.
- [Urie et al., 1984] Urie, M., Goitein, M., and Wagner, M. (1984). Compensating for heterogeneities in proton radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 29(5) :553.
- [van Luijk et al., 2001] van Luijk, P., van't Veld, A. A., Zelle, H. D., and Schippers, J. M. (2001). Collimator scatter and 2d dosimetry in small proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 46 :653–670.
- [Vavilov, 1957] Vavilov, P. (1957). Ionization losses of high energy heavy particles. *Sov. Phys. JETP*, 5 :749.
- [Wilkens and Oelfke, 2004] Wilkens, J. J. and Oelfke, U. (2004). Three-dimensional let calculations for treatment planning of proton therapy. *Zeitschrift fur medizinische Physik*, 14(1) :41–46.
- [Wilson, 1946] Wilson, R. (1946). Radiological use of fast protons. *Radiobiology*, 47(5) :487–491.
- [Xaters, 2002] Xaters, L. S. (2002). Mcnpx user's manual. la-ur-02-3847. Technical report, Los Alamos National Laboratory.

- [Yepes et al., 2010] Yepes, P. P., Mirkovic, D., and Taddei, P. J. (2010). A gpu implementation of a track-repeating algorithm for proton radiotherapy dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 55(23) :7107–7120.
- [Yonemoto et al., 2000] Yonemoto, L. T., Slater, J. D., Blacharski, P., Archambeau, J. O., Loreda, L. N., Oeinck, S. C., Teichman, S., Moyers, M., and Slater, J. M. (2000). Dose response in the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : Results of a phase i/ii dose-escalation study using proton radiotherapy. *Journal of Radiosurgery*, 3 :47–54.
- [Zahra et al., 2010] Zahra, N., Frisson, T., Grevillot, L., Lautesse, P., and Sarrut, D. (2010). Influence of geant4 parameters on dose distribution and computation time for carbon ion therapy. *Physica Medica*, 26(4) :202–208.
- [Zhao et al., 2010] Zhao, Q., Wu, H., Wolanski, M., Pack, D., Johnstone, P. A. S., and Das, I. J. (2010). A sector-integration method for dose/mu calculation in a uniform scanning proton beam. *Physics in Medicine and Biology*, 55(3) :N87.
- [Zheng et al., 2011] Zheng, Y., Ramirez, E., Mascia, A., Ding, X., Okoth, B., Zeidan, O., Hsi, W., Harris, B., Schreuder, A. N., and Keole, S. (2011). Commissioning of output factors for uniform scanning proton beams. *Medical Physics*, 38(4) :2299–2306.
- [Zygmanski et al., 2000] Zygmanski, P., Gall, K. P., Rabin, M. S. Z., and Rosenthal, S. J. (2000). The measurement of proton stopping power using proton-cone-beam computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 45(2) :511.