

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE Physique et Chimie-Physique (ED 182)

IPHC-UMR7178

HABILITATION à DIRIGER des RECHERCHES présentée par :

Marie VANSTALLE

soutenue le : 05 novembre 2019

Discipline/ Spécialité : Physique médicale

Amélioration des plans de traitement en hadronthérapie

GARANT : Mr BAUDOT Jérôme	Professeur des universités, IPHC-Université de Strasbourg
RAPPORTEURS : Mr MOREL Christian Mme PREZADO Yolanda Mme ROY Christelle	Professeur des universités, CPPM-Université d'Aix-Marseille Chargée de recherche, IMNC, Orsay Directrice de recherche, IPHC-Université de Strasbourg
AUTRES MEMBRES DU JURY : Mr INCERTI Sébastien Mr SARTI Alessio	Directeur de recherche, CENBG, Bordeaux Associate professor, Sapienza Universita di Roma

ii

Table des matières

A	vant-	propo	5		1
In	trod	uction			3
1	La	thérap	ie par pa	articules chargées	6
	1.1	Des ra	iyons X a	ux particules chargées	7
	1.2	La ph	ysique de	s particules chargées	10
		1.2.1	Diffusion	ns multiples sur les électrons du milieu	10
			1.2.1.1	Pouvoir d'arrêt	11
			1.2.1.2	Courbe de Bragg	13
			1.2.1.3	Parcours des particules chargées	14
			1.2.1.4	Notion de pic de Bragg étalé	15
		1.2.2	Interact	ions nucléaires avec les noyaux cibles	16
			1.2.2.1	Diffusions multiples	17
			1.2.2.2	Collisions inélastiques	18
		1.2.3	Grandeu	ırs dosimétriques	20
			1.2.3.1	Fluence	20
			1.2.3.2	Dose absorbée	21
			1.2.3.3	Transfert d'énergie linéique	21
	1.3	Effets	biologiqu	les des rayonnements ionisants	24
		1.3.1	Courbes	de survie	25
		1.3.2	Notion of	d'Efficacité Biologique Relative	26
		1.3.3	Influenc	e de l'oxygénation	28
		1.3.4	La hadr	onthérapie face à la réalité clinique	30
	1.4	La pla	nification	du traitement et les incertitudes de la hadronthérap	bie 32
		1.4.1	Définitio	on des volumes d'intérêt	32

TABLE DES MATIÈRES

		1.4.2	Les incertitudes sur le parcours des particules
		1.4.3	Les incertitudes sur la dose délivrée
			1.4.3.1 Incertitude sur la dose biologique
			1.4.3.2 Incertitude sur la dose physique
		1.4.4	Comment améliorer les plans de traitement?
			1.4.4.1 Réduction des marges
			1.4.4.2 Une modélisation de l'EBR variable
			1.4.4.3 Optimisation de la distribution en TEL 38
			1.4.4.4 Mesures de sections efficaces
			1.4.4.5 Contrôle de dose en ligne $\ldots \ldots \ldots \ldots \ldots 40$
	1.5	Concl	usion $\dots \dots \dots$
2	Sui	vi de c	lose par détection des particules secondaires 42
	2.1	La pro	oblématique du suivi de dose en hadronthé-rapie 43
		2.1.1	Tomographie à émission de positons
		2.1.2	Les γ -prompts
		2.1.3	Imagerie des vertex d'interaction
		2.1.4	Conclusion
	2.2	Expér	ience autour des γ -prompts
		2.2.1	Dispositif expérimental 49
		2.2.2	Méthode de déconvolution
		2.2.3	Taux de production des γ -prompts
	2.3	Simul	ations Monte Carlo
		2.3.1	L'outil Geant4 55
		2.3.2	Modèles physiques
			2.3.2.1 Modèles hadroniques
			2.3.2.2 Modèles électromagnétiques
			$2.3.2.3 \text{Autres modèles} \dots \dots$
		2.3.3	Dispositifs simulés
	2.4	Résult	tats $\ldots \ldots 61$
		2.4.1	Comparaison entre spectres expérimentaux et simulés . 61
		2.4.2	Spectres déconvolués
		2.4.3	Taux de production des γ -prompts $\ldots \ldots \ldots$
		2.4.4	Processus physiques à l'origine des γ -prompts 65
			2.4.4.1 Diffusions inélastiques ion incident-noyau cible 66
			2.4.4.2 Diffusions inélastiques ${}^{12}C(n,x)$ et ${}^{16}O(n,x)$. 66
			2.4.4.3 Diffusions inélastiques ${}^{12}C(p,x)$ et ${}^{16}O(p,x)$ 68
		2.4.5	Conclusion sur les modèles hadroniques 69
	2.5	Concl	usion
3	Dév	velopp	ements autour des irradiations précliniques proton 74
	3.1	Dével	oppement d'un plan de traitement analytique 75
		3.1.1	Modélisation analytique du pic de Bragg
			3.1.1.1 Straggling

TABLE DES MATIÈRES

			3.1.1.2 Diffusion	78
			3.1.1.3 Consommation du faisceau	79
			3.1.1.4 Modélisation du pic de Bragg étalé (SOBP)	79
		3.1.2	Validation de la modélisation du dépot de dose	79
			3.1.2.1 Milieu homogène	80
			3.1.2.2 Milieu hétérogène	81
			3.1.2.3 Conclusion	85
		3.1.3	Plans de traitement	86
	3.2	Optim	isation des paramètres physiques pour les irradiations in-	
		vivo		87
		3.2.1	Matériels et Méthodes	88
			3.2.1.1 Géométrie simulée	88
			3.2.1.2 Caractéristiques du faisceau de proton	88
			3.2.1.3 Evaluation des distributions de dose	89
		3.2.2	Influence de la modulation du faisceau	90
		3.2.3	Influence de la résolution spatiale	91
		3.2.4	Influence du nombre de champs	93
		3.2.5	Discussion et conclusion	97
4	Mes	sures d	le sections efficaces pour la hadronthérapie	99
	4.1	Mesur	res de sections efficaces	100
		4.1.1	Calcul des sections efficaces	100
		4.1.2	L'expérience FOOT	101
		4.1.3	Le projet CLIM	103
	4.2	Evalua	ation des modèles hadroniques pour la hadronthérapie	104
		4.2.1	Comparaison des modèles hadroniques avec les données	
			existantes	105
Co	onclu	ision		111
Cı	urric	ulum '	Vitae	139
Sé	Sélection de publications 1			145

Table des figures

1.1	Répartition géographique des centres de traitements en proton	
	(bleu) et ¹² C (rouge). Le nombre de centres en construction est	
	indiqué en grisé (données extraites du site de PTCOG [PTCOG,	
	Particle therapy co-operative group]).	8
1.2	Schéma des principaux processus d'interactions du proton : (a)	
	diffusion inélastique sur le cortège électronique (b) diffusion	
	élastique sur un novau atomique (diffusion de Butherford) et	
	(c) réaction nucléaire produisant un novau de recul un pro-	
	ton socondaire (différent du proton primaire) un neutron et un	
	revenuement of [Newhauser and Zhang, 2015]	11
19	Tayonnement γ [New nauser and Zhang, 2015]	11
1.5	Fouvoir d'arret massique $(S, courbe noire)$ des protons en fonc-	
	tion de leur energie (E) dans l'eau, et leur parcours corres-	
	pondant (R , courbe rouge), calcule par l'approximation CSDA	
	(Continuous Slowing Down Approximation) [Newhauser and Zhang	5,
	2015]	12
1.4	Profils de dépôt de dose de photons de 21 MeV, d'ions 12 C de	
	270 MeV/u, d'ions ³ He de 170 MeV/u et de protons de 148 MeV.	
	[Krämer et al., 2016]	13
1.5	Exemple de pic de Bragg étalé (courbe rouge) construit avec 20	
	plans d'atténuation (courbes colorées) d'un faisceau de protons	
	de 100 MeV.	16
1.6	Distributions de dose de différents plans de traitement d'un méningi	iome
	(indiqué par le contour rouge) réalisés avec des photons X par	
	IMRT (A), avec des ions carbones (B) et des protons (C) [Kosaki	
	et al., 2012]	17

1.7	Elargissement de différents faisceaux de particules chargées (pro-	
	tons ¹ H, ³ He, ¹² C), donné par la largeur dudit faisceau à mi-	
	hauteur (FWHM, Full Width at Half Maximum) en fonction de	
	la profondeur dans l'eau. [Krämer et al., 2016]	18
1.8	Distribution bidimensionnelle de dose simulée d'un faisceau de	
	proton de 150 MeV dans l'eau, en fonction de la profondeur z et	
	de la distance latérale x [Solov'yov, 2017]	19
1.9	Courbes de Bragg d'un faisceau de $^{12}\mathrm{C}$ de 200 MeV/u dans l'eau :	
	en noir, la courbe totale; en pointillés bleus, la contribution du	
	faisceau primaire uniquement; en trait plein bleu, la contribution	
	des fragments (en haut). Zoom sur la contribution des différents	
	fragments produits (en bas). [Gunzert-Marx et al., 2008]	20
1.10	Projections sur le plan XZ de segments de traces simulées pour	
	des protons (à gauche) et des ions ¹² C de différentes énergies	
	dans l'eau. [Krämer and Kraft, 1994].	22
1.11	Distribution de dose et de TEL d'un faisceau d'alpha de 110	
	MeV/u dans de l'eau. [Sécher, 2018]	23
1.12	Comparaison des distributions en $\langle TEL \rangle_D$ (à gauche) et en	
	dose (à droite) d'un plan de traitement d'un chordome (indiqué	
	par le contour violet) [Paganetti and Giantsoudi, 2018]	24
1.13	Différents modes de cassures de l'ADN selon le type d'irradia-	
	tion : rayonnements X (cassures principalement provoquées par	
	les radicaux libres produits par effets indirects), protons (aug-	
	mentation du nombre de cassures simple brin par effet direct,	
	en comparaison aux rayonnements X), et 12 C (augmentation du	
	nombre de cassures double brin par rapport aux protons) [Marx,	
	2014].	25
1.14	Réponses de cellules A549 (adénocarcinome humain) au γ -H2AX	
	foci (en vert), biomarqueur des cassures doubles brin de l'ADN,	
	30 minutes après irradiation. Les cellules ont toutes reçues une	
	dose de 1 Gy en photons, protons ($TEL = 5.5 \text{ keV}/\mu\text{m}$), ⁴ He	
	$(TEL = 21.7 \text{ keV}/\mu\text{m})$ et ¹² C $(TEL = 95.2 \text{ keV}/\mu\text{m})$ [Dokic	
	et al., 2016]	26
1.15	Survie cellulaire de cellules A549 en fonction de la dose délivrée	
	pour différents types de rayonnements ionisants (photons, pro-	
	tons, ⁴ He, ¹² C et ¹⁰ O). Les données expérimentales sont extraites	~ 7
1 1 0	de [Dokic et al., 2016]. \ldots	27
1.16	EBR en fonction du TEL à partir de données extraites d'expériences	
	sur lignees cellulaires pour differents types de particules chargees $4\mu = \frac{12}{3}$ cm	
	(protons, ⁴ He, ¹² C et ²⁰ Ne). L'EBR a ete calculee pour une sur-	
	vie centuaire de 10%. Les donnees proviennent de la base de	
	donnees FIDE (<i>Particle Kaaiation Data Ensemble</i>) [Friedrich	
	et al., 2013]. La plage de l'EL clinique est indiquée par une	0 0
	necne pour chaque particule	28

1.17	Distributions de doses physique (trait plein) et biologique (trait pointillé) dans un SOBP de 8 cm de largeur obtenu avec un	
	faisceau d'ions ¹² C. [Sakama et al., 2012].	29
1.18	OER en fonction du TEL à partir de données extraites d'expériences	
	sur différentes lignées cellulaires obtenues en expériences in vitro	
	(cercles pleins) et <i>in vivo</i> (cercles vides). Les différentes couleurs	
	correspondent à différentes lignées cellulaires : V79 en rouge, T1	
	en bleu, R1 en vert, HSG en cyan, et d'autres types en noir.	
	La ligne noir représente une modélisation de l'OER [Wenzl and	
	Wilkens, 2011].	30
1.19	Représentation bidimensionnelle de la dépendance de l'OER au	
-	TEL et à la concentration en oxygène pO_2 , modélisée par [Tin-	
	ganelli et al., 2015]	31
1.20	Valeurs de l'EBR et de l'OER pour différentes particules. Refaite	
	à partir de [Cussol, 2011].	31
1.21	Illustration de l'influence des incertitudes de parcours sur les dis-	
	tributions de dose de photons et de protons Knopf and Lomax,	
	2013]	33
1.22	Différentes stratégies d'irradiation d'un même volume tumoral :	
	(a) irradiation mono-champ avec une irradiation minimale des	
	tissus sains, mais risque de sur-irradiation de l'OAR (organe	
	à risque) situé derrière le volume cible; (b) irradiation multi-	
	champ réduisant le risque d'irradiation de l'OAR mais augmen-	
	tant la dose délivrée aux tissus sains; (c) compromis entre les	
	situations (a) et (b) [Knopf and Lomax, 2013].	34
1.23	Plan de traitement d'une tumeur cérébrale traitée avec $60 \text{ Gy}(\text{RBE})$:
	(a) distribution de dose biologique, (b) distribution en TEL et	
	(c) distribution en EBR [Lühr et al., 2018]	35
1.24	Distributions en dose et en $\langle TEL \rangle_D$ calculées pour le traite-	
	ment d'une tumeur de la prostate avec un faisceau de protons :	
	(a) et (b) présentent les distributions provenant des protons pri-	
	maires, et (c) et (d) les contributions des protons secondaires	
	provenant des réactions nucléaires du projectile avec la cible	
	[Grassberger et al., 2011].	36
1.25	Plans de traitement protons d'une tumeur (contour rose) loca-	
	lisée à proximité de la moelle épinière avec des marges sur le	
	parcours de 1% (A) et de 3.5% (B) [Schulte, 2018]	37
1.26	Survie cellulaire de cellules A549 irradiée avec des ⁴ He en fonc-	
	tion de la profondeur [Mairani et al., 2016]	38
1.27	Distributions en dose physique et en TEL pour trois plans de	
	traitement différents d'une même tumeur traitées en ¹² C. La	
	zone entourée en noire correspond à une zone hypoxique de la	
	tumeur, où le TEL doit être augmenté pour augmenter l'efficacité	
	du traitement [Bassler et al., 2014]	39

2.1	Activité β^+ mesurée en fonction de la profondeur d'une cible de PMMA irradiée par des protons de 110 MeV (A) et des ions carbones de 212.12 MeV/u (B). La ligne pointillée représente le	
2.2	profil de dépôt de dose associé [Parodi, 2012] Principe du suivi du volume irradié par imagerie TEP avec un exemple d'irradiation d'une tumeur de la base du crâne : la distribution de dose est indiquée à gauche, et la répartition de l'activité β^+ correspondante est présentée au milieu (prédiction) et	44
	à droite (mesure) [Enghardt et al., 2004].	44
2.3	Profils d'émission des γ -prompts émis par l'interaction d'un fais- ceau de 10 ¹⁰ protons dans une cible d'eau. Le profil en bleu utilise les γ d'énergies 3 à 7 MeV, en vert les γ de 6.13 MeV, en rouge de 4.44 MeV et en cyan de 5.2 MeV. Le profil du pic de Bragg	
	est présenté en noir [Verburg et al., 2013]	46
2.4	Distributions des vertex obtenues pour une irradiation d'une cible de PMMA par des ions ¹² C de 297.8 MeV/u (en bleu) et 293.5 MeV/u (en rouge), correspondant à \sim 3 mm d'écart en parcours. Les profils de dépot de dose correspondant sont	
	également présentés pour comparaison [Finck et al., 2017]	48
2.5	Schéma du dispositif expérimental. SC1 et SC2 correspondent aux deux scintillateurs plastiques <i>start</i> (Scint.) adjoints de deux photomultiplicateurs (PMTs). Le VETO placé en amont du fluo- rure de baryum (BaF ₂) est un scintillateur plastique permet- tant la discrimination particules chargées-neutres. La chambre à dérive DC est utilisée pour la trajectographie des particules	
	chargées	50
2.6	Courbe d'étalonnage du scintillateur BaF ₂ donnant la charge qdc en pC en fonction de l'énergie en MeV des γ . Les paramètres p0 et p1 correspondent respectivement à l'ordonnée à l'origine et au	
	coefficient directeur de la droite d'étalonnage (en vert)	51
2.7	Carte d'identification énergie (notée É, en MeV)- temps de vol (noté ToF, en ns) obtenue pour le fluorure de baryum situé à 60° par rapport au faisceau incident. Le temps de vol a été corrigé par rapport au signal γ . Ce signal γ apparait ainsi clairement à	
20	0 ns	52
2.8	Projection de la figure 2.7 sur une tranche en energie (entre 1.5 et 1.6 MeV) suivant l'axe ToF (ns). L'ajustement gaussien du signal γ -prompts est dessiné en traits pleins bleus, le bruit physique du aux neutrons est représenté par une distribution de Landau en traits pointillés verts, et l'ajustement total incluant les fausses coïncidences (ajustées par un polynôme) est présenté en traits	
	pleins rouges.	52

2.9	Matrice réponse utilisée pour la méthode de déconvolution, don-	
	nant la corrélation entre l'énergie du γ incident et l'énergie déposée	
	dans le scintillateur BaF_2 . Cette matrice a été générée par simu-	
	lation Monte Carlo d'une source uniforme distribuée entre 1 et	
	20 MeV (voir paragraphe 2.3.3). \ldots	53
2.10	Efficacité géométrique $\varepsilon_{\rm geo}$ du BaF_2 en fonction de l'énergie des	
	$\gamma\text{-}\mathrm{prompts}$ produits, pour chaque configuration angulaire, obte-	
	nue par simulation GEANT4	55
2.11	Schéma des principaux processus hadroniques existant dans GEANT4	4
	, avec leur plage d'utilisation en énergie	57
2.12	Comparaison entre les valeurs de parcours (à gauche) des ^{12}C	
	données par l'ICRU (lignes noires) et celles données par les trois	
	physics list de GEANT4 testées dans ce chapitre dans différents	
	matériaux (eau, PMMA et os compact). Les graphiques de droite	
	indiquent la valeur de la différence de parcours entre l'ICRU et	
	GEANT4 (points) et la différence relative (lignes pleines) donnée	
	en %	59
2.13	Spectres en énergie des γ -prompts détectés par le BaF ₂ à 90° (a)	
	et 60° (b). Toutes les distributions sont normalisées par rapport	
	à leur intégrale. Les incertitudes sont purement statistiques	61
2.14	Spectres en énergie expérimentaux des $\gamma\text{-}\mathrm{prompts}$ en sortie de	
	cible pour chaque angle, obtenus par déconvolution des distribu-	
	tions montrées en figure 2.13. Les incertitudes comprennent les	
	contributions statistiques et systématiques.	63
2.15	Comparaison entre les distributions en énergie expérimentales et	
	simulées (BIC, QMD, and INCL ⁺⁺) des γ -prompts en sortie de	
	cible, à 90° (a) et 60° (b). Tous les spectres ont été normalisés	
	par leur intégrale pour une meilleure comparaison	64
2.16	Comparaison entre les spectres de γ émis par diffusion in élastique	
	entre ions incidents et noyaux cibles de 12 C (a) et de 16 O (b),	
	simulés avec BIC, QMD et INCL ⁺⁺ . Les spectres ont tous été	
	normalisés par le nombre total de γ émis	66
2.17	Comparaison entre les spectres de γ émis par diffusion in élastique	
	entre neutrons secondaires et noyaux cibles ${}^{12}C(n,x)(a)$ et ${}^{16}O(n,x)(b)$	b),
	simulés avec BIC, QMD et INCL ⁺⁺ . Les spectres ont tous été	
	normalisés par le nombre total de γ émis	67
2.18	Comparaison entre les spectres de γ émis par diffusion in élastique	
	entre protons secondaires et noyaux cibles ${}^{12}C(p,x)(a)$ et ${}^{16}O(p,x)(b)$),
	simulés avec BIC, QMD et INCL ⁺⁺ . Les spectres ont tous été	
	normalisés par le nombre total de γ émis	68

2.192.20	Comparaison entre les spectres de γ émis par l'interaction de ¹² C de 220 MeV/u (traits pleins) et de protons de 125 MeV (points) dans la cible de PMMA, simulés avec GEANT4 . Les distributions ont été normalisées par leur intégrale pour permettre leur comparaison	69 73
3.1	Comparaison entre les distributions de dose en profondeur ob- tenues avec GEANT4 (en vert), la fonction PSD (en bleu) et les données mesurées (points) à 29.06 MeV (a), 68 MeV (b), 97,66 MeV (c) et 108.8 MeV (d). Un zoom sur la partie distale du pic de Bragg est également présenté.	81
3.2	(a) et (b) : Cartes bidimensionnelles des dépots de dose d'un faisceau de 200 MeV de protons de 4 cm de largeur traversant un insert d'os d'humérus de 2 cm, situé à l'entrée (a) et à 10 cm de profondeur (b) d'un fantôme d'eau, obtenu avec notre plan de traitement. (c) et (d) : Comparaison entre les pics de Bragg obtenus avec l'algorithme ASPB [Ciangaru et al., 2005] (points), la fonction PSD (ligne pleine) et Geant4 (ligne poin- tillée), correspondant aux projections suivant les axes verticaux centré en x=0 cm (CAX, en bleu) et centré en x=1,5 cm (Off, en rouge) indiqués sur les cartes de dose (a) et (b). (e) et (f) : Profils de dose latéraux à trois profondeurs différentes obtenus avec l'algorithme ASPB (points), la fonction PSD (ligne conti- nue) et Geant4 (ligne pointillée), correspondant aux projections suivant les axes horizontaux indiqués sur (a) et (b)	83
3.3	(a) Carte de dose deposée par un faisceau de 140 MeV de 12 cm de largeur traversant un insert d'os compact de 3 cm et un insert de poumon de 5 cm d'épaisseur, localisés sur les côtés de l'entrée d'une cible d'eau, calculée avec la fonction PSD. (b) Profils de dose latéraux à z=8 cm obtenus avec la fonction PSD (ligne pleine), GEANT4 (ligne pointillée), et extraits de [Egashira et al., 2012] (points). (c) Comparaison entre les distributions de dose en profondeur obtenues par projection de la distribution (a) le long des axes x=-4,5 cm (rouge), x=0 cm (bleu) et x=4,5 cm (vert) avec PSD (ligne pleine), GEANT4 (ligne pointillée), et expérimentalement (points)	84

3.4	Comparaison entre les distributions de dose expérimentales (points) extraite de [Park et al., 2011], calculée avec la fonction PSD	
	(ligne bleue pointillée) et simulée avec GEANT4 (ligne verte pleine).	
	dans une cible d'eau avec un insert d'os de 1 cm d'énaisseur lo-	
	calisé à 6.5 cm de profondeur irradiée avec des protons de 108.8	
	MoV	9 5
25	Sahéma da la sontia de ligne d'imadiation préalinique de Curreé	00 06
0.0 9.6	Schema de la sortie de lighe d'irradiation precimique de Cyrce.	00
3.0	SOBP obtenu par calcul avec la fonction PSD pour 20 plans	
	d'attenuation en aluminium, pour irradier une tumeur sous-cutanees	
	de 6 mm implantée dans une patte de souris avec une dose de 1	
	Gy	87
3.7	Comparaison entre les SOBP simulés obtenus pour les volumes	
	cibles de 5 mm^3 (a) et de 50 mm^3 (b), irradiés avec des protons	
	de 25 (uniquement pour le volume de 5 mm ³), 30, 50, 68, 160 et	
	200 MeV. Le SOBP référence est associé à la distribution de dose	
	de référence définie dans le paragraphe 3.2.1.3. La discontinuité	
	de dose observée en entrée de cible correspond à l'insert d'os.	91
3.8	Profils de dose en sortie du collimateur	91
3.9	Distributions de dose et cartes de l'index gamma des plans de	
0.0	traitement simulés pour irradier le volume de 5 mm ³ avec une	
	précision spatiale $DTA = 0.1 \text{ mm}$ avec des faisceaux protons en	
	incidence simple de 25 (a) 30 (b) 50 (c) 68 (d) et 160 MeV (e)	
	Le volume cible est indiqué par le rectangle blanc. Les cartes d'in-	
	Le volume cible est indique par le rectangle blanc. Les cartes d'in-	
	dens les oncerts	റാ
9 10	Distributions de dese et contes de l'inder general des plans de	92
3.10	Distributions de dose et cartes de l'index gamma des plans de	
	traitement simules pour irradier le volume de 50 mm° avec une	
	precision spatiale $DTA = 0, 1$ mm, avec des faisceaux protons	
	en incidence simple de 30 (a), 50 (b), 68 (c) et 160 MeV (d). Le	
	volume cible est indiqué par le rectangle blanc. Les cartes d'index	
	gamma associées à des DTA de $0,2$ et $0,3$ mm sont présentés dans	
	les encarts.	94
3.11	Comparaison des DVH pour les volumes cibles obtenus pour les	
	plans de traitement du volume de 5 mm^3 (a) et 50 mm^3 (b) ir-	
	radiés avec 25 (uniquement pour le plus petit volume), 30, 50,	
	68, 160 et 200 MeV. Les figures du milieu présentent les DVH	
	obtenus pour une irradiation avec 3 angles d'incidence, et celles	
	du bas les DVH pour une irradiation avec 5 angles d'incidence.	
	L'aire hachurée indique la tolérance en dose autour de la dose	
	prescrite de 1 Gy. Ces DVH ont été normalisés à un point com-	
	mun (en requiérant 100% du volume recevant 0.95 Gv) pour une	
	meilleure comparaison.	95
	▲	

96
00
101
102
104
104
106
107
108
108
109

Liste des tableaux

1.1	Indications recommandées pour la hadronthérapie dans différents	0
19	Fatimation du goût relatif de contros de hadronthéranie selon	9
1.2	le time d'ien considéré (le référence étent prise per reppert à	
	un contro do protonthéronic) [International Dorticle Accelerator	
	(International Particle Accelerator	20
	Comerence, 2015]	32
2.1	Liste des modèles hadroniques et sections efficaces utilisés pour	
	chaque type de particule dans les trois <i>physics lists</i> considérées.	58
2.2	Liste des processus intervenant dans les trois <i>physics lists</i> utilisées.	60
2.3	Valeurs du χ^2 réduit et <i>p</i> -values correspondantes entre les spectres	
	en énergie simulés et expérimentaux à 60° et 90° . Les valeurs ont	
	été calculés pour une énergie supérieure à 2 MeV	62
2.4	Taux de production expérimentaux et simulés (avec BIC, QMD	
	et INCL ⁺⁺) des γ -prompts aux différents angles de mesure (60°	
	and 90°). Les résultats sont présentés en $(sr/N_C)^{-1}$.	64
2.5	Proportion de γ -prompts créés par les principaux processus ha-	
	droniques selon les différentes <i>physics lists</i> de GEANT4 utilisées	
	$(BIC, QMD \text{ et } INCL^{++})$.	65
2.6	Liste des raies d'émission γ reproduites par les modèles BIC,	
	QMD et INCL ⁺⁺ générées par réactions nucléaires sur les noyaux	
	$de^{12}C$	70
2.7	Liste des raies d'émission γ reproduites par les modèles BIC,	
	QMD et INCL ⁺⁺ générées par réactions nucléaires sur les novaux	
	$de^{16}O.$	71

3.1	Résumé des différentes données expérimentales dans des milieux	
	homogènes utilisées pour la validation de notre modélisation du	
	pic de Bragg. Pour faciliter la comparaison, le PMMA utilisé	
	dans [Fiorini et al., 2014] a été converti en équivalent eau. L'in-	
	certitude relative sur la dose délivrée σ_D est indiquée si disponible.	. 80
3.2	Résumé des différentes données expérimentales dans des milieux	
	hétérogènes utilisées pour la validation de notre modélisation du	
	pic de Bragg. Le type d'insert considéré est précisé	80
3.3	Résumé des caractéristiques des faisceaux de proton considérés	
	dans cette étude et type de machine associée	89
41	Liste des modèles hadroniques et sections efficaces utilisés pour	
1.1	chaque type de particule dans les trois <i>physics lists</i> considérées.	106

Avant-propos

L'exercice de la thèse d'habilitation différant de celui de la thèse de doctorat (même si le stress de la sauvegarde qui crashe au dernier moment est foncièrement équivalente dans les deux cas, surtout après les mises à jour Mac contituant un plaisir sans cesse renouvelé), je me permets ce petit avant-propos afin d'ajouter un peu de contexte plus personnel et moins protocolaire à ce manuscrit (un concept que j'ai honteusement volé à mon ex-chef/collègue et néanmoins mari). Tout d'abord, je souhaite clarifier le titre de ce document : je ne prétends bien évidemment pas répondre à la (vaste) problématique de l'amélioration des plans de traitement de la hadronthérapie à moi seule, mais présenter ma (modeste) contribution à l'édifice.

Concernant le format de ce document, l'université de Strasbourg spécifie sur son site que le candidat à l'HdR *envoie au Collège doctoral soit un ou plusieurs ouvrages publiés ou dactylographiés, soit un dossier de travaux dactylographiés accompagné d'une synthèse de son activité scientifique portant un titre*. Vous constaterez à la lecture de ce manuscrit que j'ai opté pour la deuxième option. Certains me diraient que je me suis compliqué la vie, mais personnellement j'ai, contre toute attente, pris plaisir à écrire ces pages (sauf l'introduction et la conclusion, soyons francs), et j'espère que vous prendrez plaisir à les lire (qui sait ! Peut-être même l'introduction et la conclusion).

Je ne m'étais pas destinée à travailler sur la hadronthérapie quand j'ai fait mes premiers pas dans le monde de la recherche, en temps que jeune thésarde assez persuadée de ne jamais réussir à décrocher le précieux sésame du poste permanent. D'ailleurs, je ne me destinais pas non plus à une carrière dans la recherche, ayant l'ambitieux objectif lorsque j'étais enfant de devenir vendeuse de chats. Cependant, devant le manque de perspective d'emplois que m'offrait cette carrière (statistique surprenante : il semblerait qu'il y ait moins de vendeurs de chats en France que de chercheurs), je dus revoir mes plans. C'est donc un peu par hasard que je me suis retrouvée en post-doctorat au GSI (Darmstadt) sur cette thématique, en envoyant un mail sans trop y croire au chef du groupe Biophysics, qui cherchait justement quelqu'un pour un contrat Marie Curie (j'aurais très clairement dû jouer au loto ce jour-là). C'est là-bas que j'ai découvert la hadronthérapie, la vie dans un groupe de renommée internationale, la curry wurst (ça, je m'en serai passé), et pu apprécier l'effervescence existant autour d'un accélérateur de particules tel que le SIS. Le deuxième chapitre de ce document est d'ailleurs une synthèse des résultats que j'ai obtenus durant cette période riche en enseignements.

Après deux ans de cantine allemande m'ayant appris à aimer la cuisine du CROUS, et suite à un concours de maître de conférence m'ayant permis de rejoindre la grande famille des "permanents de service", je suis revenue en terres alsaciennes afin de continuer à travailler dans ce domaine (et aussi, ne nous le cachons pas, afin de pouvoir ENFIN re-manger des quantités totalement déraisonnables de fromage). J'ai commencé ma carrière d'enseignant-chercheur en septembre 2013, partagée entre le département Mesures Physiques de l'IUT Louis Pasteur et le groupe anciennement CAN de l'IPHC, où je passais mon "temps libre à faire de la physique appliquée". Quelques mois plus tard, la team Hadron rejoignait feu le groupe ImaBio, devenu aujourd'hui le département DRHIM. A l'IPHC, je me suis impliquée notamment dans la conception d'un plan de traitement pour les irradiations petit animal, utilisé pour le projet rpPET et sur la plateforme PRECy, mais aussi sur la caractérisation de la ligne d'irradiation du même projet rpPET. J'ai choisi néanmoins de ne présenter dans ce manuscrit que la partie plan de traitement, et de ne pas aborder les différentes mesures auxquelles j'ai contribué sur cette ligne. A présent, mes activités se focalisent sur la problématique des mesures de sections efficaces des réactions nucléaires d'intérêt pour la hadronthérapie, qui est l'objet du dernier chapitre de ce mémoire. Cette dernière partie présente mon projet futur dans la thématique de la hadronthérapie, dans laquelle j'espère poursuivre mon travail le plus loin possible, malgré les temps difficiles que vivent aujourd'hui la recherche scientifique en général, et la physique appliquée en particulier.

Introduction

When I'm sad, I stop being sad and be awesome instead. True story. B. Stinson

Considéré comme un problème de santé publique majeur, le cancer est aujourd'hui la première cause de mortalité en France, devant les maladies cardiovasculaires. L'institut national du cancer (INCa) estime que 382000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2018, pour 157400 décès cette même année. Derrière ces chiffres se cachent de grandes disparités entre les taux de guérison suivant les types de cancers concernés et le stade de la maladie au moment du diagnostic, mais aussi entre les méthodes de traitement utilisées. Actuellement, la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont les méthodes le plus couramment utilisées lors d'un traitement, et sont la plupart du temps combinées. Malgré une augmentation constante du nombre de cas diagnostiqués depuis les années 90, en grande partie due à la croissance de la population ainsi qu'à son vieillissement, la part des décès imputables au cancer est en recul [Inc]. Cette diminution s'explique en partie par la baisse de l'incidence de certains cancers, par un diagnostic plus précoce, et par l'amélioration des techniques de soins. En radiothérapie, par exemple, des outils d'irradiation stéréotaxique tels que le CyberKnife permettent une délivrance de dose de haute précision à des volumes tumoraux inférieurs à 5 cm, alors que la chimiothérapie évolue vers les thérapies ciblées, qui permettent un ciblage de la tumeur plus efficace.

L'évolution des méthodes de traitement passe également par l'émergence de nouvelles modalités de traitement, telles que l'immunothérapie ou encore la hadronthérapie. Cette dernière repose sur les mêmes principes que la radiothérapie conventionnelle, à savoir la destruction de la tumeur cancéreuse par l'utilisation de rayonnements ionisants, mais utilisant des ions (principalement protons et ${}^{12}C$) plutôt que des rayons X. C'est dès 1946 que le potentiel des ions pour la radiothérapie est mis en avant [Wilson, 1946], et leur première utilisation clinique remonte à 1954 au laboratoire LBL de Berkeley. La balistique favorable offerte par les particules chargées, qui perdent la majeure partie de leur énergie à la fin de leur parcours dans le pic de Bragg, ainsi qu'une efficacité biologique accrue pour les ions tels que le ${}^{12}C$, expliquent en partie l'essor de la hadronthérapie observé ces dernières années.

Cependant, cet avantage balistique s'accompagne également d'une contrainte plus forte sur la maîtrise des incertitudes liées à l'irradiation des volumes tumoraux. En effet, l'important gradient de dose au niveau du pic de Bragg implique qu'un léger écart sur le parcours de ces particules dans la matière peut engendrer une sur-irradiation des tissus sains ou une sous-irradiation du volume tumoral. La précision sur le parcours des particules est conditionnée par un certain nombre de paramètres, comme l'incertitude liée à l'imagerie, erreur de positionnement du patient, changement de volume de la tumeur, changement de l'anatomie du patient... En conséquence, suivant les centres de traitement, des marges allant de 1 à 3 mm doivent être ajoutées sur le volume à irradier [Paganetti, 2012].

À ces incertitudes de parcours du faisceau incident s'ajoutent des incertitudes sur la dose délivrée en elle-même à la tumeur, qui proviennent notamment des corrections apportées dans le plan de traitement pour la prise en compte des effets biologiques, mais aussi des particules secondaires qui peuvent être générées par réactions nucléaires le long du parcours. En effet, les interactions inélastiques entre le projectile et la cible produisent des particules secondaires plus légères qui vont avoir un parcours distinct des ions incidents et, par conséquent, un dépôt de dose différent. Ces particules secondaires peuvent contribuer à près de 5% de la dose physique totale au niveau du pic de Bragg, ne pouvant donc être négligées. Ce sont également des particules avant un haut transfert d'énergie linéique (TEL) en comparaison aux particules incidentes : par exemple, les particules α produites par l'interaction de protons de 160 MeV dans un fantôme équivalent tissu ont un TEL compris entre 100 et 160 keV/ μ m tandis que le TEL du faisceau incident varie entre 1 et 12 keV/ μ m [Grassberger and Paganetti, 2011]. Le TEL étant directement lié à l'efficacité biologique du traitement, il est nécessaire de correctement prendre en compte les particules secondaires produites lors d'une irradiation.

La réduction des marges des traitements ainsi que la meilleure évaluation de l'impact des particules secondaires sur ces mêmes traitements sont des problématiques majeures de la hadronthérapie, puisque les incertitudes qu'elles engendrent ne permettent pas d'exploiter pleinement l'avantage balistique des ions. Par conséquent, l'amélioration des plans de traitement en hadronthérapie, et donc de la délivrance de la dose au patient, passe par ces problématiques. Ce manuscrit représente une synthèse de ma contribution passée et future sur ce sujet précis, à travers quatre chapitres.

Le premier chapitre présente un bref historique et état des lieux de la thérapie par particules chargées, ainsi qu'un rappel sur la physique de ces mêmes particules chargées. Quelques notions sur les effets biologiques engendrés par cette thérapie seront également présentés, pour finir sur la planification d'un traitement et ses incertitudes. Le deuxième chapitre se focalise sur la thématique du suivi de dose par la détection de particules secondaires, qui est une des pistes couramment proposée pour la réduction des marges via l'amélioration de la précision sur l'estimation de la position du pic de Bragg. Dans cette partie, je présente plus spécifiquement les résultats obtenus suite à des mesures sur les γ -prompts émis lors de l'interaction d'un faisceau de ¹²C avec un fantôme de PMMA, effectuées au GSI (Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt) durant mes années de post-doctorat. Le troisième chapitre se concentre sur les développements réalisés autour d'études précliniques (in vivo et in vitro), nécessaires pour une meilleure compréhension des effets biologiques des particules chargées sur les tissus. Ces développements concernent la mise en place d'un code analytique de plan de traitement pour les irradiations en proton du petit animal (souris, rat,...), ainsi qu'une étude visant à optimiser les paramètres physiques, tels que l'énergie du faisceau, de ce même type d'irradiation. Enfin, le dernier chapitre s'intéresse à la mesure de sections efficaces des réactions nucléaires d'intérêt pour la hadronthérapie, à travers les projets FOOT (pour FragmentatiOn Of Target) et CLIM (pour Cross-sections of Light Ions Measurements). Contrairement aux chapitres 2 et 3 qui présentent des résultats d'études finies, ces deux projets sont en cours, et constituent ainsi la suite de mon travail au sein de l'IPHC.

${\rm CHAPITRE} \ 1$

La thérapie par particules chargées

Quelle physique ? Mr D.

Sommaire

1.1 Des rayons X aux particules chargées				
1.2 La physique des particules chargées				
1.2.1	Diffusions multiples sur les électrons du milieu	10		
1.2.2	Interactions nucléaires avec les noyaux cibles	16		
1.2.3	Grandeurs dosimétriques	20		
1.3 Effets biologiques des rayonnements ionisants				
1.3.1	Courbes de survie	25		
1.3.2	Notion d'Efficacité Biologique Relative	26		
1.3.3	Influence de l'oxygénation	28		
1.3.4	La hadronthérapie face à la réalité clinique	30		
1.4 La planification du traitement et les incertitudes				
de l	a hadronthérapie	32		
1.4.1	Définition des volumes d'intérêt	32		

	1.4.2	Les incertitudes sur le parcours des particules	33
	1.4.3	Les incertitudes sur la dose délivrée	34
	1.4.4	Comment améliorer les plans de traitement ?	37
1.5	Cond	clusion	40

1.1 Des rayons X aux particules chargées

Apparue durant la fin du $19^{\rm ème}$ siècle, la radiothérapie s'est imposée comme une composante essentielle de la thérapie contre le cancer. Cette modalité de traitement utilise les propriétés ionisantes des rayonnements afin de détruire les cellules cancéreuses. La combinaison de cette modalité avec la chirurgie et la chimiothérapie est aujourd'hui devenue un standard, si bien que près des deux tiers des patients sont traités par radiothérapie. Les progrès de la radiothérapie au long de ces plus de 100 ans d'histoire sont principalement motivés par la recherche d'une meilleure précision sur la dose délivrée au patient et une efficacité biologique accrue. Le développement de nouvelles techniques de délivrance de dose dans la radiothérapie X, telles que la modulation d'intensité (IMRT¹), la radiothérapie guidée par l'image (IGRT²) ou encore la modulation d'intensité volumétrique (VMAT³) [Fontenot et al., 2012], sont autant d'illustrations de cette recherche.

La radiothérapie au sens large utilise deux types de rayonnements : les rayons X (ou γ), et les particules chargées (protons et ¹²C, principalement). La radiothérapie X "classique" représente la très grande majorité des traitements par radiothérapie, seuls 0,8% des patients étant traités par particules chargées à travers le monde.

La hadronthérapie a été initialement proposée par Robert Wilson dès 1946 [Wilson, 1946], pour traiter des tumeurs localisées profondément. Wilson mit en avant l'avantage balistique, évident de prime abord, des particules chargées : contrairement aux rayons X, ces particules perdent la majeure partie de leur énergie à la fin de leur parcours. Ainsi, les premiers essais sur patient utilisant des protons commencent au début des années 1950, mais sont vite limités par la faible énergie des accélérateurs de l'époque. L'extension de la protonthérapie a été lente en comparaison à la radiothérapie X conventionnelle. Les difficultés techniques, le coût plus élevé et le manque d'évidences démontrant une plusvalue par rapport à la thérapie par photons X expliquent cette stagnation de la protonthérapie sur une longue période.

Cependant, depuis le début des années 2000, la hadronthérapie, et plus particulièrement la protonthérapie, connaissent un regain d'intérêt : il existe aujourd'hui 67 centres en fonctionnement délivrant des traitements proton et 11

^{1.} Intensity Modulated Radiation Therapy

^{2.} Image-Guided Radiation Therapy

^{3.} Volumetric Modulated Arc Therapy

centres délivrant des traitements en ¹²C. La répartition de ces centres dans le monde est présentée sur la Figure 1.1. Depuis 1954, un peu moins de 150000 patients ont été traités par protons, et un peu plus de 21000 par ¹²C depuis 1994 (données extraites de [PTCOG, Particle therapy co-operative group]). D'autres particules chargées, telles que les ions hélium et oxygène, sont aujourd'hui également étudiées pour la thérapie : certains centres de traitement, tels que le HIT à Heidelberg (Allemagne) ou MedAustron (Autriche), disposent de sources pouvant produire des faisceaux à partir de ces particules.



FIGURE 1.1 – Répartition géographique des centres de traitements en proton (bleu) et 12 C (rouge). Le nombre de centres en construction est indiqué en grisé (données extraites du site de PTCOG [PTCOG, Particle therapy co-operative group]).

Actuellement, les indications thérapeutiques de la hadronthérapie concernent principalement les cancers de l'oeil, les tumeurs cérébrales situées dans des régions sensibles, et les tumeurs pédiatriques. La liste détaillée de ces indications pour chaque pays concerné est donnée dans le tableau 1.1. Néanmoins, des études ont montré l'intérêt des particules chargées dans le traitement de certains cancers gastro-intestinaux. Par exemple, les travaux publiés par [Terashima et al., 2012] et [Shinoto et al., 2016] montrent que la combinaison d'une chimiothérapie à base de gemcitabine avec de la radiothérapie protons ou 12 C peut augmenter le taux de survie des patients à 2 ans à près de 50%. A titre de comparaison, les taux de survie à 2 ans avec un traitement combinant gemcitabine et radiothérapie X sont autour de 25% [Hong et al., 2008; Crane et al., 2009; Ch'ang et al., 2011].

CHAPITRE 1 LA THÉRAPIE PAR PARTICULES CHARGÉES

Pays	Groupe 1 (indications principales)	Groupe 2 (indications potentielles)
	• Tumeurs oculaires	• Cancers du cou et de la tête
	• Chordomes et chondrosarcomes	• Tumeurs thoraciques
	• Tumeurs de la colonne vertébrale	• Cancers abdominaux
USA	• Hépatocarcinomes	• Cancers pelviens
	• Tumeurs pédiatriques	
	• Patients avec des syndrômes	
	génétiques	
	• Chordomes de la base du crâne et	
Douroumo Uni	du rachis	
Royaume Um	• Chondrosarcomes de la base du	
	crâne	
	• Sarcomes des tissus mous	
	• Tumeurs pédiatriques	
	• Chordomes et chondrosarcomes de	
	la base du crâne et du rachis	
Italio	• Carcinomes adénoïdes kystiques	
Italle	des glandes salivaires	
	• Mélanomes muqueux	
	• Mélanomes oculaires	
	• Ostéosarcomes	
	• Tumeurs pédiatriques	
	• Chordomes et chondrosarcomes de	
France	la base du crâne et du rachis	
	• Tumeurs primitives de l'oeil	
	• Tumeurs pédiatriques	
	• Chordomes et chondrosarcomes de	• Ré-irradiations
Pays-Bas	la base du crâne et du rachis	
r ajs Das	• Méningiomes	• Tumeurs des sinus paranasaux
	• Tumeurs pédiatriques	• Carcinomes du nasopharynx
		• Sarcomes rétropéritonéal
~ .	• Chordomes et chondrosarcomes	• Tumeurs bénignes du système ner-
Canada		veux central
	• Mélanomes oculaires	• Tumeurs des sinus paranasaux et
		de la cavité nasale
	• Tumeurs pédiatriques	

TABLE 1.1 - Indications recommandées pour la hadronthérapie dans différents pays (d'après [Durante and Paganetti, 2016]).

1.2 La physique des particules chargées

La balistique favorable des particules chargées s'explique par la façon dont elles interagissent avec la matière. Ces interactions avec les atomes du milieu peuvent avoir lieu soit avec les électrons, soit avec les noyaux des atomes cibles :

- La diffusion élastique sur un électron : elle n'a lieu que pour des particules chargées de faible énergie (< 100 eV).
- La diffusion élastique sur un noyau atomique : ce type de diffusion, rendu célèbre par Rutherford et l'expérience de Geiger et Marsden en 1911, est beaucoup plus rare (σ de l'ordre du mb) que la diffusion sur des électrons. Au cours de cette réaction, la particule incidente est déviée d'un angle θ sans rayonner ou exciter le noyau.
- La diffusion inélastique avec un électron : c'est le processus prépondérant d'interaction des particules lourdes chargées. En fonction de l'énergie incidente, la réaction va conduire soit à l'excitation, soit à l'ionisation du milieu. Pendant le ralentissement, des particules secondaires sont créées (principalement des électrons de très faible énergie). Par exemple, une particule α de 5 MeV traversant de l'air va créer environ 150000 e-jusqu'à son absorption totale. Dans certains cas, les électrons secondaires sont suffisamment énergétiques pour ioniser la matière à leur tour : ce sont des électrons δ .
- La diffusion inélastique avec un noyau (collisions nucléaires inélastiques) : dans ce cas, la particule est déviée et peut rayonner une partie de son énergie par bremsstrahlung (ou rayonnement de freinage). La particule peut aussi céder une partie de son énergie au noyau qui va alors se retrouver dans un état excité, voire transformé.

Une illustration des principaux processus subis par un proton est présentée sur la Figure 1.2. Par la suite, nous détaillerons principalement les phénomènes de diffusion inélastique sur les électrons et sur les noyaux.

1.2.1 Diffusions multiples sur les électrons du milieu

En première approximation, les particules chargées intéragissent avec la matière principalement par diffusion inélastique avec le cortège électronique (Figure 1.2a), ce qui résulte en une perte d'énergie continue le long de leur parcours. Selon la distance entre la particule et les électrons cibles, l'énergie transmise peut être suffisante soit pour permettre à un électron de changer de couche électronique (excitation), soit pour arracher l'électron de l'atome auquel il est lié (ionisation). Cette perte d'énergie progressive est modélisée par le pouvoir d'arrêt de la particule.



FIGURE 1.2 – Schéma des principaux processus d'interactions du proton : (a) diffusion inélastique sur le cortège électronique, (b) diffusion élastique sur un noyau atomique (diffusion de Rutherford), et (c) réaction nucléaire produisant un noyau de recul, un proton secondaire (différent du proton primaire), un neutron et un rayonnement γ [Newhauser and Zhang, 2015].

1.2.1.1 Pouvoir d'arrêt

Le pouvoir d'arrêt d'un faisceau de particule, ou perte d'énergie par unité de parcours, est défini par le rapport de l'énergie déposée dE et la distance dx. Ce pouvoir d'arrêt (noté S) étant dépendant du matériau traversé, il est plus courant de l'exprimer comme un pouvoir d'arrêt massique :

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \tag{1.1}$$

où ρ est la densité du matériau traversé.

Différentes formulations de ce pouvoir d'arrêt ont été proposées, mais la plus utilisée demeure la formule de Bethe [Bethe, 1930] et Bloch [Bloch, 1933], prenant en compte des effets de la mécanique quantique :

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 e^4 NZ}{(4\pi\epsilon_0)^2 m_e c^2 \beta^2} \left(\ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right)$$

pour une particule incidente de charge ze, de vitesse réduite $\beta = v/c$, avec $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$, interagissant avec N atomes par cm³ (d'un matériau de

numéro atomique Z) et le potentiel d'ionisation moyen des électrons dans le milieu étant I. Une des paramétrisations possibles est $I = 16Z^{0.9}$ eV. Les termes δ et C prennent en compte différents effets : respectivement, l'influence de la densité apparente du milieu aux très hautes énergies et l'effet d'écrantage des électrons du noyau cible à basse énergie. Ces termes correctifs comprennent des corrections relativistes, et doivent par conséquent être considérées dans le cas de particules de très hautes ou très basses énergies.

Il est important de noter la dépendance de la perte d'énergie au potentiel d'ionisation I. Ce paramètre doit en effet être connu avec précision, car il influe directement sur le parcours de la particule dans le milieu considéré. Une valeur moyenne de 79.2 eV a été déterminée par [Paul, 2013] dans l'eau, mais cette valeur peut s'étendre de 67 à 80 eV selon les sources. Cet écart de 13 eV peut engendrer des différences de parcours de 3 mm sur des protons de 122 MeV et de 6 mm sur des ions carbones de 430 MeV/u [Andreo, 2009]. Ceci justifie la nécessité de déterminer ce potentiel d'ionisation avec précision pour la hadronthérapie, où des précisions de l'ordre de 1 mm sont souhaitées.

Une illustration du pouvoir d'arrêt des protons en fonction de leur énergie est présenté sur la Figure 1.3.



FIGURE 1.3 – Pouvoir d'arrêt massique (S, courbe noire) des protons en fonction de leur énergie (E) dans l'eau, et leur parcours correspondant (R, courbe rouge), calculé par l'approximation CSDA (*Continuous Slowing Down Approximation*) [Newhauser and Zhang, 2015].

1.2.1.2 Courbe de Bragg

La formule de Bethe-Bloch donnée en équation 1.2.1.1 implique que moins une particule chargée possède d'énergie, plus elle cèdera facilement cette énergie au milieu traversé. Ce comportement implique que les particules chargées perdent la majeure partie de leur énergie à la fin de leur parcours, dans un pic étroit appelé le pic de Bragg. Ce profil particulier de dépôt d'énergie en fonction de la profondeur atteinte dans le matériau est appelé courbe de Bragg, et est illustré sur la Figure 1.4. Cette figure présente les profils de dépôt de dose pour différentes particules chargées (protons, ³He, ¹²C) ainsi que celui correspondant à des photons γ . La forme de ce profil est similaire pour les photons X.

C'est cette différence dans les profils de dose entre particules chargées et photons qui constitue l'avantage balistique majeur de la hadronthérapie par rapport à la radiothérapie conventionnelle. En effet, contrairement aux ions, les photons perdent tout au long de leur traversée dans la matière, suivant une décroissance exponentielle due à l'atténuation du faisceau. Cette caractéristique va permettre aux traitements en hadronthérapie d'épargner plus facilement les tissus situés derrière le volume tumoral à traiter, et ainsi de limiter les effets délétères des rayonnements ionisants sur les tissus sains.



FIGURE 1.4 – Profils de dépôt de dose de photons de 21 MeV, d'ions 12 C de 270 MeV/u, d'ions 3 He de 170 MeV/u et de protons de 148 MeV. [Krämer et al., 2016].

1.2.1.3 Parcours des particules chargées

Comme illustré sur la Figure 1.4, les particules chargées ont un certain parcours dans la matière, dépendant de leur énergie initiale E_0 et du matériau traversé. Ce parcours moyen peut être calculé théoriquement par l'intégration du pouvoir d'arrêt :

$$R(E) = -\int_{E_0}^0 \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} dE$$
(1.2)

L'approximation couramment utilisée est la CSDA (pour *Continuous Slowing Down Approximation*) qui considère que la particule perd son énergie de manière continue le long de sa trajectoire.

En pratique, la connaissance de dE/dx aux faibles énergies est incomplète et ne permet pas d'obtenir d'expression analytique valable du parcours. Ainsi, il est préférable de séparer l'intégrale en deux parties :

$$R_{\rm CSDA} = R(E_{\rm min}) + \int_{E_{\rm min}}^{E_0} \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} dE$$
(1.3)

La contribution $R(E_{\min})$ au parcours est déterminée expérimentalement.

Une autre grandeur couramment utilisée est le parcours projeté qui donne la profondeur maximale de pénétration. Elle est différente du parcours en raison des nombreuses déviations angulaires que peut subir une particule (ceci est particulièrement vrai pour les électrons).

Pour une même particule, de même énergie, le parcours peut être déterminé par la règle de Bragg-Kleeman donnée dans l'équation :

$$\frac{R_1}{R_2} = \frac{\rho_2}{\rho_1} \sqrt{\frac{A_1}{A_2}}$$
(1.4)

avec R_1/R_2 , ρ_1/ρ_2 et A_1/A_2 respectivement parcours, masse volumique et masse atomique d'un matériau 1/2. Cette règle implique donc la connaissance préalable du parcours dans un matériau étalon.

En hadronthérapie, les faisceaux utilisés doivent pouvoir atteindre des tumeurs profondes, soit à une distance maximale de 30 cm dans l'eau. Ce parcours correspond à une énergie maximale de 220 MeV pour des protons, et de 425 MeV/u pour des ^{12}C .

La perte d'énergie d'une particule traversant un matériau d'épaisseur x, donnée par l'équation 1.2.1.1, est une valeur moyenne, la perte d'énergie d'une particule chargée étant un processus stochastique et statistique. Il y a donc dispersion autour de cette valeur car statistiquement, les particules n'auront pas toutes subi le même nombre ni le même type de collisions durant leur parcours. En conséquence, l'énergie du faisceau et son parcours fluctuent autour de sa valeur moyenne : c'est cette fluctuation qui est appelée *straggling*.

L'écart quadratique moyen qui caractérise les fluctuations de la perte d'énergie autour de la valeur moyenne $\langle \Delta E \rangle$ est donné par :

$$\sigma_E^2 = \frac{Nq_e^4}{4\pi\epsilon_0^2} Z^2 Z_m \Delta x \tag{1.5}$$

où Z et Z_m sont les numéros atomiques respectifs du projectile et de la cible, et Δx l'épaisseur de matériau traversée. Les fluctuations sur le parcours projeté sont reliées à cette relation par :

$$\sigma_E^2 = \left(\frac{dE}{dx}\right)^2 \sigma_x^2 \tag{1.6}$$

La sommation des fluctuations sur chaque élément de parcours $(\sigma_E^2/\Delta x)$ pour l'ensemble du parcours R nous donne les fluctuations totales :

$$\sigma_x^2 = \int_0^R \frac{\sigma_E^2}{\Delta x} \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-2} dx = \int_0^{E_0} \frac{\sigma_E^2}{\Delta x} \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-3} dE$$
$$= \frac{Nq_E^4}{4\pi\epsilon_0^2} Z_m Z^2 \int_0^{E_0} \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-3} dE \qquad (1.7)$$

Le paramètre de straggling $\alpha_0 = \sqrt{2}\sigma_x$ correspond à la demi-largeur pour une hauteur 1/e de la courbe de dispersion du parcours.

1.2.1.4 Notion de pic de Bragg étalé

La réalité clinique impose l'étalement volontaire du pic de Bragg, afin d'irradier au mieux les tumeurs cancéreuses, dont les dimensions atteignent souvent plusieurs centimètres. Pour produire ce pic de Bragg étalé (SOBP, *Spread-Out Bragg Peak*), il faut superposer plusieurs pics de Bragg à des profondeurs différentes, en modulant l'énergie du faisceau incident.

Cette modulation est généralement obtenue de deux façons différentes dans les centres cliniques :

- une méthode dite passive, qui utilise un faisceau monoénergétique d'ions dont l'énergie sera modulée par l'utilisation d'atténuateurs, puis d'un diffuseur permettant d'obtenir un profil de faisceau transversal plat, et finalement par un compensateur permettant de se conformer au mieux à la forme de la tumeur;
- une méthode dite active, plus récente, qui varie rapidement l'énergie et la direction du faisceau, en utilisant un système d'aimants afin de balayer la tumeur. Ce mode d'irradiation active permet une meilleure conformation de la dose dans les volumes irréguliers, et une production



FIGURE 1.5 – Exemple de pic de Bragg étalé (courbe rouge) construit avec 20 plans d'atténuation (courbes colorées) d'un faisceau de protons de 100 MeV.

moindre de particules secondaires.

La Figure 1.5 présente un exemple de pic de Bragg étalé obtenu par modulation passive d'un faisceau de protons d'énergie initiale 100 MeV. L'étalement du pic de Bragg implique une irradiation additionnelle des tissus sains en amont de la tumeur. Cette vision unidimensionnelle ne correspond pas complètement à la réalité clinique : afin de se conformer au mieux au volume tumoral, les traitements en hadronthérapie utilisent généralement plusieurs incidences de faisceau (IMPT, *Intensity Modulated Particle Therapy*), de la même façon que la radiothérapie conventionnelle X. Des exemples de différents plans de traitement d'un méningiome avec des photons X par IMRT, avec des protons et des ions ¹²C (avec deux incidences de faisceau) sont présentés sur la Figure 1.6. Dans les trois cas, la conformation de la dose au volume tumoral est bonne. Cependant, les organes à risque tels que le tronc cérébral et les yeux reçoivent une dose plus importante dans le cas du traitement X par rapport aux deux traitements par particules chargées. Ceci illustre de nouveau l'avantage balistique de la hadronthérapie, déjà évoqué au paragraphe 1.2.1.2.

1.2.2 Interactions nucléaires avec les noyaux cibles

Comme déjà mentionné au début du paragraphe 1.2, les ions intéragissent majoritairement avec les électrons des atomes cibles, en raison de la différence de



FIGURE 1.6 – Distributions de dose de différents plans de traitement d'un méningiome (indiqué par le contour rouge) réalisés avec des photons X par IMRT (A), avec des ions carbones (B) et des protons (C) [Kosaki et al., 2012].

taille entre un atome et son noyau. Cependant, la probabilité d'une réaction entre la particule incidente et le noyau cible ne peut être négligée, surtout dans le cas d'une cible épaisse. Ces réactions nucléaires peuvent être soit des diffusions élastiques sur les noyaux du milieu traversé (diffusions coulombiennes) ou des collisions inélastiques aboutissant à la fragmentation du projectile et/ou de la cible.

1.2.2.1 Diffusions multiples

Les diffusions élastiques successives sur les noyaux vont engendrer une déviation de la trajectoire initiale avec une ouverture angulaire σ_{θ} . Différentes formulations théoriques de cette ouverture angulaire existent, mais la plupart se basent sur la théorie de la diffusion des particules chargées énoncée par [Molière, 1947]. Une formulation corrigée donnée par [Nakamura, 2010] est :

$$\sigma_{\theta} = \frac{13.6}{pc\beta} Z \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[1 + 0.038 \log(\frac{x}{X_0}) \right]$$
(1.8)

avec x l'épaisseur de matériau traversé, Z la charge du projectile, X_0 la longueur de radiation du matériau considéré en cm, et p la quantité de mouvement de la particule. La longueur de radiation X_0 dépend de la charge Z_m et de la masse A_m du matériau traversé, suivant l'équation :

$$X_0 = 716.4 \frac{A_m}{Z_m (Z_m + 1) \ln\left(\frac{287}{\sqrt{Z_m}}\right)}$$
(1.9)

Cette dépendance illustre que la diffusion angulaire des particules chargées est plus importante dans les milieux denses. En revanche, à cible identique, plus la particule incidente sera lourde, moins la diffusions sera importante. Cet effet est illustré par la Figure 1.7, qui montre la diffusion latérale (donnée par la FWHM, *Full Width at Half Maximum*, du faisceau) en fonction de la profondeur de pénétration des particules incidentes dans l'eau pour différentes particules chargées (proton, ³He et ¹²C). L'élargissement du faisceau est plus important pour les protons, plus légers, que pour les ions ³He et ¹²C.



FIGURE 1.7 – Elargissement de différents faisceaux de particules chargées (protons ¹H, ³He, ¹²C), donné par la largeur dudit faisceau à mi-hauteur (FWHM, *Full Width at Half Maximum*) en fonction de la profondeur dans l'eau. [Krämer et al., 2016].

La Figure 1.8 présente une distribution bidimensionnelle de dose de protons de 150 MeV dans l'eau. L'élargissement du faisceau avec l'augmentation de la profondeur dans l'eau est clairement visible.

1.2.2.2 Collisions inélastiques

L'impact des collisions nucléaires inélastiques est particulièrement important pour les particules d'énergie supérieure à la centaine de MeV/u, ce qui justifie leur prise en compte en hadronthérapie. Les réactions nucléaires les plus fréquentes (dans le cas des particules plus lourdes que le proton) sont des collisions périphériques où le faisceau incident perd un ou plusieurs nucléons. Ce processus peut être décrit par le modèle abrasion-ablation : les nucléons situés dans la zone de recouvrement entre le projectile et la cible, appelés les nucléons participants, forment une zone de réaction ("boule de feu"), alors que les autres



FIGURE 1.8 – Distribution bidimensionnelle de dose simulée d'un faisceau de proton de 150 MeV dans l'eau, en fonction de la profondeur z et de la distance latérale x [Solov'yov, 2017].

nucléons spectateurs ne sont que peu affectés par la collision. Dans un second temps, cette boule de feu ainsi que les projectile et fragments de cible restant vont se désexciter en émettant des nucléons et autres noyaux, plus légers que le projectile initial.

Ces réactions nucléaires ont lieu tout au long du parcours de la particule incidente dans la matière, et ont pour conséquence une consommation progressive du faisceau. A titre d'exemple, 20% des protons de 150 MeV seront consommés à la fin de leur parcours dans de l'eau.

Dans le cas des projectiles plus lourds que le proton, un deuxième effet dû aux réactions peut être observé : l'apparition d'une queue de distribution après le pic de Bragg, visible sur les Figures 1.4 et 1.9. Cette queue de distribution s'explique par la production de fragments légers : ceux-ci ayant une vitesse similaire à celle de la particule incidente, mais une masse plus faible, leur parcours dans la matière sera plus grand. La Figure 1.9 présente la contribution de différents fragments (figure du bas) produits par l'interaction d'un faisceau de ¹²C dans l'eau sur le profil de dose (figure du haut). La majorité des fragments produits sont des ions ¹¹C, He et B.



FIGURE 1.9 – Courbes de Bragg d'un faisceau de 12 C de 200 MeV/u dans l'eau : en noir, la courbe totale ; en pointillés bleus, la contribution du faisceau primaire uniquement ; en trait plein bleu, la contribution des fragments (en haut). Zoom sur la contribution des différents fragments produits (en bas). [Gunzert-Marx et al., 2008].

1.2.3 Grandeurs dosimétriques

1.2.3.1 Fluence

La fluence ϕ en un point M du champ est définie comme le nombre de particules pénétrant dans une sphère de centre M et dont l'aire du plan diamétral est dS:

$$\phi = \frac{dN}{dS} \tag{1.10}$$

Le débit de fluence est également une grandeur couramment utilisée. Elle correspond à la dérivée de la fluence par rapport au temps :

$$\psi = \frac{d\phi}{dt} = \frac{d^2N}{dt.dS} \tag{1.11}$$

Il est important de ne pas confondre la fluence avec le flux, exprimé en s⁻¹ et donné par :

$$\varphi = \frac{dN}{dt} \tag{1.12}$$

1.2.3.2 Dose absorbée

La dose absorbée par un matériau, notion fondamentale en dosimétrie des rayonnements ionisants, est définie par l'ICRU comme le quotient de l'énergie moyenne déposée $d\overline{E}_{dep}$ par le rayonnement à l'élément de matière dm:

$$D_{\rm abs} = \frac{d\overline{E}_{\rm dep}}{dm} \tag{1.13}$$

Elle s'exprime en Gray (J/kg), et est mesurable à l'aide d'étalons primaires.

Elle peut également s'exprimer en fonction de la fluence du faisceau par l'équation :

$$D_{\rm abs} = 1.6 \times 10^{-9} \frac{\phi}{\rho} \frac{dE}{dx} \tag{1.14}$$

où ρ est donné en g.cm⁻³.

1.2.3.3 Transfert d'énergie linéique

Le transfert d'énergie linéique (TEL) décrit la perte d'énergie par unité de longueur d'une particule chargée ionisante traversant un matériau donné. Cette grandeur est fortement liée au pouvoir d'arrêt défini par l'équation 1.2.1.1, et peut être vue comme une définition *locale* de ce pouvoir d'arrêt. En effet, le TEL, qui s'exprime en keV/ μ m, reflète la perte d'énergie d'un faisceau au coeur de sa trace : les électrons arrachés par ionisation à la matière sont en général arrêtés au voisinage de leur point d'émission, mais certains ont une énergie suffisante pour déposer leur énergie loin de ce point. Ce sont ces électrons, appelés électrons δ , qui constituent la différence fondamentale entre le pouvoir d'arrêt et le TEL. Ce dernier peut donc s'exprimer comme :

$$TEL = \frac{dE}{dx} - \sum E_c(e_{\delta}) \tag{1.15}$$

où $E_c(e_{\delta})$ est l'énergie cinétique totale des électrons δ .

$$D = \frac{\phi}{\rho} TEL \tag{1.16}$$

Une illustration de la notion de TEL est montrée sur la Figure 1.10, qui compare la structure des traces de protons et d'ions ${}^{12}C$ dans l'eau, à différentes énergies (0.2, 1 et 10 MeV/u). Ces énergies correspondent à différentes zones
de la courbe de Bragg : 10 MeV/u est équivalente à l'énergie au niveau du plateau de la courbe (avant le pic), 1 MeV/u à une énergie située dans le pic de Bragg, et 0.2 MeV/u correspond à la fin de parcours des particules considérées. D'après cette figure, le TEL des ¹²C est plus important que celui des protons, avec une densité d'ionisation bien supérieure à celle des protons, à toutes les énergies considérées. Il est également intéressant de souligner que le TEL augmente en fin de parcours, alors que la distribution de dose associée décroit.



FIGURE 1.10 – Projections sur le plan XZ de segments de traces simulées pour des protons (à gauche) et des ions ${}^{12}C$ de différentes énergies dans l'eau. [Krämer and Kraft, 1994].

Le TEL peut être approximé de différentes façons, notamment par le TEL moyenné par la dose déposée, noté $\langle TEL \rangle_D$. Cette estimation permet de rendre compte de l'importance des particules secondaires, dont la contribution peut s'avérer significative, car présentant un parcours réduit et un TEL élevé. Cette formulation est définie comme [Berger, 1993] :

$$< TEL >_D (z) = \frac{\sum_{j=1}^n \int_0^\infty \frac{dE^2}{dx_j} (E, z) N_j(E, z) dE}{\sum_{j=1}^n \int_0^\infty \frac{dE}{dx_j} (E, z) N_j(E, z) dE}$$
(1.17)

où $N_k(E, z)$ est le nombre de particules de type k, d'énergie E à la profondeur z.

Dans le cas de particules lourdes chargées, le TEL est équivalent au pouvoir d'arrêt. La similitude entre ces deux grandeurs implique que le profil du TEL dans une cible donnée est semblable au profil de dépot de dose pour un faisceau d'ions : le long du plateau de la courbe de Bragg, le TEL augmente très doucement, pour augmenter brutalement au niveau du pic de Bragg. Cette allure est illustrée sur la Figure 1.11, qui montre la distribution en TEL d'un faisceau d'alpha de 110 MeV/u en fonction de la profondeur dans l'eau. De la même façon que ce qui était observé sur la Figure 1.10, le TEL continue à augmenter de façon significative après le pic de Bragg. Ce dernier point est particulièrement important pour le choix des marges dans l'irradiation de volumes tumoraux à proximité d'organes à risque.

La Figure 1.12 présente une situation plus réaliste en comparant les distributions en dose et en TEL d'un plan de traitement proton d'un patient atteint d'un chordome [Paganetti and Giantsoudi, 2018]. Dans ce cas, il est notable de constater que les zones recevant un TEL maximal, synonyme de dégats biologiques accrus, ne correspondent pas à la zone tumorale ciblée. Ceci démontre l'importance de la bonne connaissance et optimisation de ces distributions en TEL couplé aux distributions de dose.



FIGURE 1.11 – Distribution de dose et de TEL d'un faisceau d'alpha de 110 MeV/u dans de l'eau. [Sécher, 2018].



FIGURE 1.12 – Comparaison des distributions en $\langle TEL \rangle_D$ (à gauche) et en dose (à droite) d'un plan de traitement d'un chordome (indiqué par le contour violet) [Paganetti and Giantsoudi, 2018].

1.3 Effets biologiques des rayonnements ionisants

Les effets biologiques induits par les rayonnements ionisants sur les cellules dépendent de nombreux paramètres : la dose physique absorbée, mais aussi le TEL, le type de rayonnement, le type de cellule ciblé, son environnement, et son niveau d'oxygénation. Les lésions produites sur les molécules de la cellule par les rayonnements ionisants sont généralement le résultat de deux mécanismes différents :

- un effet direct des rayonnements, résultant de l'ionisation ou l'excitation des molécules de la cellule, qui peut conduire à la mort cellulaire par apoptose (mort cellulaire programmée) ou à une mutation si la lésion n'est pas réparée.
- un effet indirect, qui provient de la décomposition des molécules d'eau en radicaux libres OH⁻ et H⁺ par radiolyse. Ce sont ces radicaux libres qui vont induire des dégats aux molécules constituant la cellule.

La destruction de la cellule est facilitée lorsque les lésions causées atteignent l'ADN (Acide Désoxyribo-Nucléique) qui la constitue. La majeure partie des dégats causés à cet ADN, qu'ils soient dus à des photons ou à des particules chargées, proviennent des effets indirects. La contribution des effets indirects tend à diminuer lorsque le TEL augmente : par exemple, ils contituent environ 65% des effets pour des particules de haut TEL (200 keV/ μ m) [Ito et al., 2006]. Cette tendance explique un effet biologique accru des particules chargées



FIGURE 1.13 – Différents modes de cassures de l'ADN selon le type d'irradiation : rayonnements X (cassures principalement provoquées par les radicaux libres produits par effets indirects), protons (augmentation du nombre de cassures simple brin par effet direct, en comparaison aux rayonnements X), et ¹²C (augmentation du nombre de cassures double brin par rapport aux protons) [Marx, 2014].

de haut TEL par rapport aux photons X. En effet, il a été démontré que les particules de haut TEL, telles que le ¹²C, augmentent la probabilité de cassures double brin de l'ADN (Figure 1.13) et limitent la capacité de réparation de ces cassures [Averbeck et al., 2016]. Les particules de TEL plus faibles (< 10 keV/ μ m), tels que les photons X et les protons, provoqueront à l'inverse majoritairement des cassures simples brin de l'ADN, plus faciles à réparer pour la cellule. Une illustration des différents modes de cassures de l'ADN suivant le type de rayonnement ionisant considéré est présentée sur la Figure 1.13.

La Figure 1.14 montre les cassures doubles brin (en vert) dans des cellules d'adénocarcinome humain provoquées par des irradiations de 1 Gy en photons, protons, ⁴He et ¹²C. Il est clairement observé l'augmentation du nombre de cassures doubles brin avec l'augmentation du TEL, pour atteindre un maximum dans le cas des ions ¹²C, de TEL maximal.

1.3.1 Courbes de survie

Pour étudier la sensibilité des cellules aux radiations, l'étude de la survie clonogénique des cellules irradiées est considérée comme un "gold standard" [Dokic et al., 2016]. La mesure de la mortalité des cellules, en corrélation avec la dose de rayonnement délivrée, permet d'établir une courbe de survie cellulaire



FIGURE 1.14 – Réponses de cellules A549 (adénocarcinome humain) au γ -H2AX foci (en vert), biomarqueur des cassures doubles brin de l'ADN, 30 minutes après irradiation. Les cellules ont toutes reçues une dose de 1 Gy en photons, protons ($TEL = 5.5 \text{ keV}/\mu\text{m}$), ⁴He ($TEL = 21.7 \text{ keV}/\mu\text{m}$) et ¹²C ($TEL = 95.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$) [Dokic et al., 2016].

S. Cette courbe peut être modélisée par le modèle linéaire quadratique (LQ) suivant :

$$\ln(S) = \alpha D + \beta D^2 \tag{1.18}$$

où D correspond à la dose absorbée, et α et β des paramètres déterminés expérimentalement, associés respectivement à des lésions létales (LD) aboutissant à la mort cellulaire sans réparation et des lésions sub-létales (SLD) pouvant soit évoluer vers la mort cellulaire soit être réparées. Une courbe de survie typique pour les rayons X, comme montrée sur la Figure 1.15, présente généralement un épaulement à basses doses puis une diminution exponentielle. Dans le cas de particules de haut TEL, la courbe est d'ordinaire entièrement exponentielle (voir Figure 1.15). En effet, avec l'augmentation du TEL, le nombre de lésions létales augmente, et donc le rapport α/β également.

La validité du modèle linéaire quadratique est parfois remise en cause, notamment pour des doses inférieures à 1 Gy ou supérieures à 10 Gy [Paganetti, 2014].

1.3.2 Notion d'Efficacité Biologique Relative

Afin de pouvoir faciliter les comparaisons entre les différents types de rayonnements existant, la notion d'efficacité biologique relative (EBR) a été introduite. Cette grandeur est mesurée à partir des courbes de survie cellulaire, et est définie comme le rapport entre une dose considérée comme référence (dans notre cas, en radiothérapie X conventionnelle) et la dose du rayonnement étudié, pour une survie cellulaire équivalente :

$$EBR = \frac{D_{\text{réf}}}{D_{\text{test}}} = \frac{D_{\gamma}}{D_{\text{ion}}}$$
(1.19)



FIGURE 1.15 – Survie cellulaire de cellules A549 en fonction de la dose délivrée pour différents types de rayonnements ionisants (photons, protons, ⁴He, ¹²C et ¹⁶O). Les données expérimentales sont extraites de [Dokic et al., 2016].

La survie cellulaire étant directement liée au TEL des particules, il en est de même pour l'EBR. La Figure 1.16 présente cette EBR en fonction du TEL pour différentes particules chargées (protons, ⁴He, ¹²C, ²⁰Ne). Comme attendu, l'EBR augmente avec le TEL jusqu'à une valeur d'environ 150 keV/ μ m, où l'EBR commence à décroître. En effet, une fois cette valeur maximale atteinte, le dépot d'énergie additionnel n'aura pas d'effet, le nombre de lésions induites étant déjà suffisant pour provoquer la mort cellulaire.

Comme il a été précisé précédemment, en clinique, l'énergie utilisée pour les protons varie entre 0 et 220 MeV, et entre 0 et 425 MeV/u pour les ¹²C. A ces plages en énergie correspondent également des plages de TEL : en moyenne, le TEL d'un faisceau proton clinique peut varier entre 1 et 15 keV/ μ m environ, le maximum de TEL étant atteint dans le pic de Bragg. Ces valeurs impliquent que l'EBR du proton fluctue autour d'une valeur moyenne de 1.1, valeur communément utilisée dans les plans de traitement des centres de protonthérapie [Paganetti et al., 2002]. Les particules α ont un EBR légèrement plus élevé, pouvant varier entre 1.3 [Brahme, 2004] et 1.7 [Dokic et al., 2016] suivant les études. Pour les ions ¹²C, le TEL dans le pic de Bragg peut être supérieur à 100 keV/ μ m, permettant d'atteindre des EBR comprises entre 3 et 5 [Weyrather and Kraft, 2004], comme le montre la Figure 1.16.

Afin d'homogénéiser au mieux les effets biologiques dans le volume tumoral, la dose physique délivrée est généralement corrigée en dose dite biologique, qui s'exprime en Gy(RBE). Un exemple de pic de Bragg étalé corrigé est présenté



FIGURE 1.16 – EBR en fonction du TEL à partir de données extraites d'expériences sur lignées cellulaires pour différents types de particules chargées (protons, ⁴He, ¹²C et ²⁰Ne). L'EBR a été calculée pour une survie cellulaire de 10%. Les données proviennent de la base de données PIDE (*Particle Radiation Data Ensemble*) [Friedrich et al., 2013]. La plage de TEL clinique est indiquée par une flèche pour chaque particule.

sur la Figure 1.17.

1.3.3 Influence de l'oxygénation

Comme il a été énoncé précédemment, l'impact biologique des rayonnements sur les cellules dépend de nombreux facteur. L'un de ces facteurs est le niveau d'oxygénation de la cellule. En effet, la majeure partie des dégats induits à la cellule provenant des radicaux libres produits par effet indirect des rayonnements ionisants, une concentration réduite en oxygène dans la cellule engendrera une perte d'efficacité de l'irradiation. Cette radiosensibilité diminuée nécessitera donc une dose deux à trois fois plus élevée pour détruire une cellule hypoxique par rapport à une cellule bien oxygénée. Cet effet est quantifié par le rapport OER (*Oxygen Enhancement Ratio*) :

$$OER(pO_2) = \frac{D(pO_2)}{D_{a\acute{e}robie}}$$
(1.20)

où pO₂ représente la concentration d'oxygène, $D_{a\acute{e}robie}$ la dose dans des conditions d'oxygénation normales ($p_{a\acute{e}robie} \sim 20\%$) et $D(pO_2)$ la dose nécessaire à



FIGURE 1.17 – Distributions de doses physique (trait plein) et biologique (trait pointillé) dans un SOBP de 8 cm de largeur obtenu avec un faisceau d'ions 12 C. [Sakama et al., 2012].

une concentration d'oxygène inférieure $(pO_2 < p_{aérobie})$ pour obtenir le même effet biologique que dans des conditions normales. Plus l'OER sera faible, plus le rayonnement considéré sera efficace pour traiter des tumeurs hypoxiques.

L'OER, tout comme l'EBR, dépend du TEL de la particule considéré, de par la nature de l'effet oxygène. En effet, les rayonnements de haut TEL diminuent drastiquement la proportion des dégats indirects provenant des radicaux libres par rapport aux cassures directs de l'ADN. Ceci justifie une baisse de l'OER avec l'augmentation du TEL, comme illustré sur la Figure 1.18, et démontre l'intérêt des particules à haut TEL, comme le 12 C ou l' 16 O, pour détruire les cellules hypoxiques.

L'influence de l'oxygénation de la cellule est cruciale en radiothérapie, car les tumeurs cancéreuses sont généralement hypoxiques : en effet, la croissance rapide de ces cellules résulte généralement en un éloignement des vaisseaux sanguins, à l'origine de cette hypoxie. Cependant, la prise en compte de cet effet dans les plans de traitement n'est pas triviale, car elle nécessite notamment la connaissance de la concentration d'oxygène dans les cellules. Des modélisations ont cependant été développées pour prendre en compte la dépendance de l'OER au TEL et à pO₂ dans des plans de traitement de hadronthérapie [Scifoni et al., 2013]. Un exemple de modélisation est présenté sur la Figure 1.19.



FIGURE 1.18 – OER en fonction du TEL à partir de données extraites d'expériences sur différentes lignées cellulaires obtenues en expériences *in vitro* (cercles pleins) et *in vivo* (cercles vides). Les différentes couleurs correspondent à différentes lignées cellulaires : V79 en rouge, T1 en bleu, R1 en vert, HSG en cyan, et d'autres types en noir. La ligne noir représente une modélisation de l'OER [Wenzl and Wilkens, 2011].

La Figure 1.20 synthétise les différentes valeurs d'EBR et d'OER pour différentes rayonnements ionisants. En ne se focalisant que sur ces deux paramètres, il semblerait plus intéressant d'utiliser des ions les plus lourds possibles pour obtenir un effet biologique accru. Cependant, les effets physiques doivent également être considérés, car plus le projectile sera lourd, plus l'effet de la fragmentation présentée au paragraphe 1.2.2.2 sera important.

1.3.4 La hadronthérapie face à la réalité clinique

Considérant les propriétés physiques et biologiques des particules chargées énoncés dans les paragraphes précédents, la hadronthérapie semble présenter des avantages évidents par rapport à la radiothérapie conventionnelle, en particulier pour les ions les plus lourds qui possèdent une efficacité biologique accrue. Cependant, ce constat se heurte assez rapidement au problème du coût des installations : les centres de traitement utilisant des particules de haut TEL telles que le ¹²C ou l'¹⁶O ont un coût entre 2 à 3 fois celui d'un centre proton, comme résumé dans le Tableau 1.2. Les centres protons eux-même représentent un investissement d'environ 50 M€[Vanderstraeten et al., 2014], quand un centre



FIGURE 1.19 – Représentation bidimensionnelle de la dépendance de l'OER au TEL et à la concentration en oxygène pO_2 , modélisée par [Tinganelli et al., 2015].



FIGURE 1.20 – Valeurs de l'EBR et de l'OER pour différentes particules. Refaite à partir de [Cussol, 2011].

de radiothérapie conventionnelle en représente environ deux fois moins. Cette différence de coût notable explique en partie l'essor relativement lent de la hadronthérapie.

TABLE 1.2 – Estimation du coût relatif de centres de hadronthérapie selon le type d'ion considéré (la référence étant prise par rapport à un centre de protonthérapie) [International Particle Accelerator Conference, 2015].

Ion	Coût relatif
Proton	1
$^{4}\mathrm{He}$	1.3
$^{12}\mathrm{C}$	2.3
^{16}O	3.0
20 Ne	3.6

1.4 La planification du traitement et les incertitudes de la hadronthérapie

Tout comme la radiothérapie conventionnelle, la planification du traitement en hadronthérapie se base sur une imagerie par tomodensimétrie X (TDM-X). Cette image permet au médecin de définir les contours du volume tumoral ainsi que des organes à risque. Une fois ce contourage effectué, le logiciel de planification de traitement va calculer les différents paramètres de l'accélérateur afin d'optimiser la délivrance de la dose dans le volume tumoral pour un accélérateur, un patient et une pathologie donnée. Ce plan de traitement est généralement calculé par un code analytique, même si les plans de traitement basés sur des codes Monte Carlo commencent à se développer [Paganetti et al., 2008; Perl et al., 2012; Parodi et al., 2012; Mairani et al., 2013]. Le traitement est ensuite délivré, souvent en plusieurs fractions. Ces différentes étapes avant la délivrance de la dose sont autant de sources d'incertitudes possibles sur le traitement. Même si un certain nombre de ces incertitudes sont communes à la radiothérapie conventionnelle, la balistique particulière des particules chargées impose des contraintes supplémentaires sur la précision des plans de traitement. Nous ne détaillerons ici que les sources d'incertitudes spécifiques à la hadronthérapie.

1.4.1 Définition des volumes d'intérêt

Lors du contourage de la tumeur, différents volumes de traitement sont définis par l'ICRU [International Commission on Radiation Units and Measurements, 2010] :

- le volume tumoral macroscopique GTV (*Gross Tumor Volume*), qui correspond à la masse tumorale identifiable, palpable ou visible à travers les techniques d'imagerie,
- le **volume cible anatomo-clinique CTV** (*Clinical Target Volume*), qui doit permettre d'inclure les cellules malignes invisibles sur les images,
- le volume cible prévisionnel **PTV** (*Planning Target Volume*), qui prend en compte les incertitudes des différentes machines.

Ces volumes permettent d'inclure des marges prenant en compte les différentes incertitudes possibles.

1.4.2 Les incertitudes sur le parcours des particules

En radiothérapie conventionnelle, un léger changement des matériaux traversés a un impact limité sur la dose délivrée dans le volume tumoral et dans les tissus avoisinants, de par la nature du profil de dépot d'énergie des photons, comme montré sur la Figure 1.21. Les conséquences d'un tel changement diffèrent pour les particules chargées : l'important gradient de dose au niveau du pic de Bragg implique qu'un léger écart sur le parcours de ces particules dans la matière va résulter dans une sur-irradiation des tissus sains et une sous-irradiation du volume tumoral (Figure 1.21). La précision sur le parcours des particules est conditionnée par un certain nombre de paramètres, comme l'incertitude liée à l'imagerie, erreur de positionnement du patient, changement de volume de la tumeur, changement de l'anatomie du patient...



FIGURE 1.21 – Illustration de l'influence des incertitudes de parcours sur les distributions de dose de photons et de protons [Knopf and Lomax, 2013].

Une des sources d'incertitudes classiquement évoquée provient de la conversion nécessaire entre l'image TDM-X utilisée pour le diagnostic et le pouvoir d'arrêt relatif (ou RSP, *Relative Stopping Power*), qui permet de calculer le plan de traitement en hadronthérapie. Cette conversion utilise un étalonnage des unités Hounsfield (UH), qui constituent les voxels de l'image TDM-X et qui dépendent du coefficient d'atténuation du matériau considéré, vers le RSP. De par la nature différente des mécanismes d'interaction entre les photons utilisés pour l'imagerie et les particules chargées utilisées pour le traitement, cet étalonnage, aussi précis soit-il, entrainera toujours une incertitude sur la conversion. A ceci s'ajoutent les incertitudes liées à l'image en elle-même (taille des voxels, effets de volume partiel, durcissement du faisceau, présence potentielle d'artéfacts,...).

En conséquence, suivant les centres de traitement, les incertitudes considérées sur le parcours des particules chargées varient entre 2.4 et 4.6%, auxquelles des marges allant de 1 à 3 mm sont ajoutées [Paganetti, 2012]. La réduction de ces marges est une problématique majeure de la hadronthérapie, car elles diminuent le potentiel de cette technique de traitement. En effet, elles imposent de choisir la direction du faisceau de sorte à ce qu'aucun organe à risque ne se situe en aval du plan distal du SOBP, afin d'éviter une sur-irradiation d'une structure critique. Les directions du faisceau sont généralement choisies de sorte à utiliser la pénombre latérale, afin de préserver les tissus sains environnants. L'avantage balistique de la hadronthérapie n'est ainsi pas totalement exploité. La Figure 1.22 illustre ces différentes stratégies d'irradiation d'un même volume tumoral.



FIGURE 1.22 – Différentes stratégies d'irradiation d'un même volume tumoral : (a) irradiation mono-champ avec une irradiation minimale des tissus sains, mais risque de sur-irradiation de l'OAR (organe à risque) situé derrière le volume cible; (b) irradiation multi-champ réduisant le risque d'irradiation de l'OAR mais augmentant la dose délivrée aux tissus sains; (c) compromis entre les situations (a) et (b) [Knopf and Lomax, 2013].

1.4.3 Les incertitudes sur la dose délivrée

L'incertitude sur la dose délivrée au volume tumoral lors d'un traitement en hadronthérapie a principalement deux origines : l'incertitude sur la dose biologique (si la dose physique est parfaitement connue), et celle sur la dose physique.

1.4.3.1 Incertitude sur la dose biologique

Les corrections sur la dose évoquées au paragraphe 1.3.2 sont généralement effectuées dans les plans de traitement en supposant une valeur d'EBR constante. Ces valeurs moyennes ne rendent pas toujours correctement compte de la variabilité importante de l'EBR le long du SOBP : en effet, le TEL augmentant drastiquement dans le pic de Bragg (voir paragraphe 1.2.3.3), il en va de même pour l'EBR. Celle-ci peut atteindre des valeurs de 1.7 pour le proton en fin de parcours [Lühr et al., 2018]. Ceci est illustré sur la Figure 1.23, où il est clairement observé que l'EBR maximal se situe à l'extérieur de la zone tumorale. Même s'il n'a pas été clairement démontré une corrélation entre l'EBR et d'éventuels effets délétères, une considération de sa variabilité dans les plans de traitement permettrait de limiter l'irradiation des tissus sains, notamment des organes à risque.



FIGURE 1.23 – Plan de traitement d'une tumeur cérébrale traitée avec 60 Gy(RBE) : (a) distribution de dose biologique, (b) distribution en TEL et (c) distribution en EBR [Lühr et al., 2018].

1.4.3.2 Incertitude sur la dose physique

Comme mentionné précédemment, les logiciels de plans de traitement en hadronthérapie sont généralement basés sur des codes analytiques. Cependant, de plus en plus de plans de traitement basés sur des codes Monte Carlo se développent, tels que TOPAS [Perl et al., 2012] basé sur le code GEANT4 ou encore FLUKA [Mairani et al., 2013]. L'un des arguments principaux plaidant pour l'utilisation du Monte Carlo est la prise en compte des interactions nucléaires entre le projectile et la cible. Néanmoins, la validité de la modélisation de ces réactions nucléaires dans ces codes est souvent remise en question aux basses énergies de la hadronthérapie (< 400 MeV/u). De nombreuses études ont en effet montrés des écarts significatifs entre les taux de production des particules secondaires issues des processus nucléaires ayant lieu le long du parcours de la particule chargée incidente [Dudouet et al., 2014; Dedes et al., 2014; Divay et al., 2017]. Les énergies et distributions angulaires de ces secondaires présentent également des différences importantes avec la réalité expérimentale.

Ces particules secondaires pouvant contribuer à près de 5% de la dose totale au niveau du pic de Bragg, elles ne peuvent être négligées. Elles sont également responsables de la queue de distribution visible sur le profil de dépot de dose des particules de masse supérieure au proton (Figure 1.4 et paragraphe 1.2.2.2). Cette dose additionnelle en aval du SOBP ne peut pas être négligée car elle contribue à une potentielle sur-irradiation des organes à risque localisés derrière la tumeur.



FIGURE 1.24 – Distributions en dose et en $\langle TEL \rangle_D$ calculées pour le traitement d'une tumeur de la prostate avec un faisceau de protons : (a) et (b) présentent les distributions provenant des protons primaires, et (c) et (d) les contributions des protons secondaires provenant des réactions nucléaires du projectile avec la cible [Grassberger et al., 2011].

De plus, leur TEL est généralement plus élevé que celui de la particule incidente : par exemple, le TEL des particules α produites le long du parcours des protons lors d'un traitement peuvent atteindre 190 keV/ μ m [Grassberger et al., 2011]. L'impact de telles particules sur la dose biologique ne peut pas être négligé, et il est donc important de modéliser correctement leurs propriétés. La Figure 1.24 montre les distributions en dose et en TEL des protons primaires et secondaires pour un traitement en protonthérapie d'un cancer de la prostate. La contribution sur la dose des protons secondaires le long du parcours du faisceau atteint 6%, et ces protons secondaires délivrent un TEL supérieur au faisceau incident en fin de parcours.

1.4.4 Comment améliorer les plans de traitement ?

Les différentes incertitudes existant en hadronthérapie diminuent de fait l'efficacité des traitements. Il est donc nécessaire de travailler à l'amélioration de la délivrance de la dose, et donc aux plans de traitement.

1.4.4.1 Réduction des marges

Différentes méthodes visant à réduire les marges ont été proposées. Une des possibilités est l'amélioration des techniques d'imagerie utilisées, afin d'obtenir une estimation du RSP plus précise. L'imagerie par particule chargée (proton principalement, mais aussi hélium ou carbone) permettrait de réduire les incertitudes sur le RSP, en utilisant la même sonde pour le diagnostic que pour le traitement. De nombreux prototypes d'imageurs protons sont en développement [Schulte et al., 2004; Amaldi et al., 2011; Bashkirov et al., 2016], et il a été montré qu'une précision autour de 1% sur le parcours du proton peut être atteinte [Sadrozinski et al., 2011; Arbor et al., 2015]. Cependant, il n'existe actuellement aucun prototype utilisé en routine clinique, principalement en raison des taux d'acquisition très élevés (~ 100 MHz) que requièrent cette technique d'imagerie.

L'imagerie DECT (*Dual Energy Computed Tomography*) permet également de résuire drastiquement les incertitudes sur le RSP autour de 1% [Yang et al., 2010; Li et al., 2017], jusqu'à 0.4% selon le type de tissus [Hünemohr et al., 2014]. Cette technique d'imagerie, déjà disponible en clinique, utilise deux énergies de photons contrairement à l'imagerie X classique pour scanner un objet.



FIGURE 1.25 – Plans de traitement protons d'une tumeur (contour rose) localisée à proximité de la moelle épinière avec des marges sur le parcours de 1% (A) et de 3.5% (B) [Schulte, 2018].

L'intérêt de la réduction des marges est illustré sur la Figure 1.25, où deux plans de traitement protons ont été simulés avec des incertitudes respectives de 1% (A) et de 3.5 % (B) sur le parcours. Dans le second cas, les marges considérées entrainent une sur-irradiation conséquente du poumon, ce qui n'est pas le cas avec une marge plus petite.

1.4.4.2 Une modélisation de l'EBR variable

De nombreux travaux se penchent sur l'optimisation de la dose biologique plutôt que physique dans les plans de traitement [Wilkens and Oelfke, 2005; Frese et al., 2011; Mairani et al., 2016]. Cette optimisation passe par la prise en compte de la variabilité de l'EBR le long du parcours des particules chargées. La prise en compte de cet effet est particulièrement important pour les particules de TEL élevés, comme les α ou les ¹²C [Mairani et al., 2016]. La Figure 1.26 présente des données de survie de cellules humaines d'adénocarcinome irradiées avec des ⁴He, comparées à une modélisation à EBR constante de 1.3 et une modélisation à EBR variable. Dans ce dernier cas, la survie à proximité du plan distal, qui correspond à la zone de haut TEL, est mieux reproduite.



FIGURE 1.26 – Survie cellulaire de cellules A549 irradiée avec des ⁴He en fonction de la profondeur [Mairani et al., 2016].

1.4.4.3 Optimisation de la distribution en TEL

L'optimisation de plans de traitement basée sur la dose biologique plutôt que physique dépend fortement d'une mesure précise de l'EBR. Une surestimation de cette EBR peut mener à un sous dosage dans le volume tumoral. Afin de

s'affranchir de la dépendance à l'EBR, il a été proposé de combiner l'optimisation de la dose physique et du TEL, afin de délivrer un TEL maximal dans la zone tumorale. Les méthodes de TEL *painting* permettent en effet, pour une dose physique similaire, d'augmenter considérablement le TEL dans la zone cible [Bassler et al., 2014; Fager et al., 2015; Cao et al., 2017]. Un exemple de plan de traitement optimisé par le TEL est présenté sur la Figure 1.27. D'autres méthodes d'optimisation du plan de traitement se focalisent sur la diminution du TEL dans les structures critiques [Unkelbach et al., 2016].



FIGURE 1.27 – Distributions en dose physique et en TEL pour trois plans de traitement différents d'une même tumeur traitées en 12 C. La zone entourée en noire correspond à une zone hypoxique de la tumeur, où le TEL doit être augmenté pour augmenter l'efficacité du traitement [Bassler et al., 2014].

1.4.4.4 Mesures de sections efficaces

Comme montré dans le paragraphe précédent, la maîtrise de la distribution du TEL délivré dans la zone tumoral est cruciale pour limiter une sur-irradiation dans les zones critiques. Si le TEL des particules incidentes doit être considéré pour l'optimisation des plans de traitement, celui des particules secondaires produites par réactions nucléaires du faisceau incident avec les tissus doit également être pris en compte. En effet, ces particules secondaires plus légères possèdent généralement un TEL bien plus élevé que celui du faisceau incident, et peuvent intéragir en dehors du volume tumoral. Elles peuvent donc contribuer à une sur-irradiation des tissus sains, qu'il convient d'estimer. Actuellement, les données de sections efficaces des réactions nucléaires responsables de la création de ces particules secondaires sont incomplètes, particulièrement en 12 C et 16 O inci-

dents. Des mesures de ces sections efficaces sont donc nécessaires, afin de les implémenter dans les calculs de plans de traitement. Certains codes de plan de traitement, comme TRiP98, prennent déjà en compte la fragmentation du projectile dans le calcul de dose [Krämer et al., 2016].

Nous reviendrons plus en détails sur l'importance des mesures de sections efficaces des réactions nucléaires en hadronthérapie dans le chapitre 4 de ce document.

1.4.4.5 Contrôle de dose en ligne

L'importante sensibilité du dépot de dose des particules chargées à la composition du milieu traversé pose la question de la vérification de la conformité de la dose délivrée au volume tumoral. Les particules secondaires produites par réactions nucléaires du faisceau incident pouvant potentiellement sortir du patient, un suivi de l'irradiation du volume tumoral peut être envisagé, en utilisant la corrélation existante entre la production de ces particules et le parcours du faisceau primaire. Un avantage souvent mis en avant pour la mise en place de ce suivi est la possibilité de le faire *en ligne*, c'est-à-dire en temps réel pendant le traitement. Ces techniques ne sont cependant pas encore utilisées en clinique pour l'instant. Nous pouvons lister parmi ces techniques de vérification du parcours :

- le suivi par γ -**prompts**, qui utilise les γ produits par la désexcitation des noyaux produits par les réactions nucléaires du faisceau de particules incident avec la cible,
- le suivi par particules chargées secondaires (ou IVI, Interaction Vertex Imaging), principalement utilisé pour la vérification du parcours des particules plus lourdes que le proton,
- l'imagerie TEP (Tomographie à Emission de Positons), qui tire profit de la production d'émetteurs β^+ produits le long du parcours du faisceau incident [Parodi, 2012], et qui peut également être effectuée "hors ligne" (après le traitement),
- la détection des ondes acoustiques générées par la perte d'énergie des ions incidents [Assmann et al., 2015].

Ces techniques seront abordées plus en détail dans le chapitre suivant.

1.5 Conclusion

Les marges imposées par l'importante sensibilité de la hadronthérapie aux incertitudes, notamment de parcours, limitent l'impact de cette technique de traitement. Cependant, de nombreuses pistes existent pour l'amélioration de la précision des plans de traitement et la réduction de ces marges. Certaines se focalisent sur la réduction des incertitudes de parcours des particules incidentes, d'autres sur une meilleure délivrance de la dose physique ou biologique.

La suite de ce document se concentrera sur mes contributions à certaines de

ces pistes d'amélioration, en particulier au suivi de la dose par la détection des γ -prompts, aux études précliniques en protonthérapie, et aux mesures de sections efficaces de fragmentation.

Chapitre 2

Suivi de dose par détection des particules secondaires

13, 14, 15, 16... Enfin, tous les chiffres impairs jusque 22. Perceval

Sommaire

2.1 La problématique du suivi de dose en hadronthé-		
rapi	e	3
2.1.1	Tomographie à émission de positons	3
2.1.2	Les γ -prompts $\ldots \ldots 45$	5
2.1.3	Imagerie des vertex d'interaction	7
2.1.4	Conclusion	3
2.2 Exp		9
2.2.1	Dispositif expérimental	9
2.2.2	Méthode de déconvolution	1
2.2.3	Taux de production des γ -prompts	4
2.3 Sim	ulations Monte Carlo	1
2.3.1	L'outil GEANT4 55	5

020	Modèles physiques	56
2.3.2	Modeles physiques	50
2.3.3	Dispositifs simulés	60
2.4 Résu	ıltats	61
2.4.1	Comparaison entre spectres expérimentaux et simulés	61
2.4.2	Spectres déconvolués	62
2.4.3	Taux de production des γ -prompts	63
2.4.4	Processus physiques à l'origine des γ -prompts	65
2.4.5	Conclusion sur les modèles hadroniques	69
2.5 Con	clusion	72

Dans ce chapitre, nous allons aborder en détails le suivi de la dose délivrée pendant l'irradiation en hadronthérapie, qui est un des outils proposé pour la réduction des marges dans les plans de traitement. Plus spécifiquement, les résultats d'une expérience menée au GSI sur les γ -prompts produits lors de l'interaction d'un faisceau de ¹²C sur une cible de PMMA seront présentés. Cette campagne de mesure a donné lieu à plusieurs publications [Piersanti et al., 2014; Battistoni et al., 2015; Mattei et al., 2015; Vanstalle et al., 2017; Mattei et al., 2017].

2.1 La problématique du suivi de dose en hadronthérapie

Comme il a déjà été spécifié dans le chapitre précédent, la vérification de la position du volume irradié est une problématique majeure en hadronthérapie. En effet, la grande sensibilité du dépot de dose aux changements anatomiques du patient, aux incertitudes de positionnement, ou encore de parcours de la particule incidente justifie un contrôle accru de la bonne délivrance de la dose au volume tumoral. Comme précisé précédemment, différentes techniques pour effectuer ce contrôle ont été proposées. Nous détaillerons ici uniquement celles utilisant les particules secondaires produites par l'interaction du faisceau incident avec la cible.

2.1.1 Tomographie à émission de positons

Proposée dès 1975 par [Bennett et al., 1975, 1978], la TEP permet de visualiser les émetteurs β^+ produits par l'irradiation par particules chargées, en détectant les photons émis par l'annihilation des positons émis. Ces émetteurs β^+ ont pour la plupart une demi-vie de 2 à 20 minutes, et sont donc appropriés pour effectuer une imagerie TEP soit pendant le traitement (mode "en ligne"), soit rapidement après (modes *in-room* et "hors ligne"). Les irradiations proton et carbone produisent principalement les émetteurs ¹¹C et ¹⁵O, mais d'autres émetteurs spécifiques à chaque type d'irradiation peuvent également être produits : ¹³N dans le cas des protons et ¹⁰C dans le cas des carbones. Dans le cas d'une irradiation carbone, les émetteurs β^+ sont produits principalement par fragmentation du projectile, contrairement à l'irradiation proton qui ne génère que la fragmentation de la cible. Ceci explique la différence existante entre les profils d'activité β^+ générée le long du passage de la particule incidente (figure 2.1) : ce profil sera plus piqué en fin de parcours des ions carbones de par le déplacement des fragments du projectile, alors qu'il sera quasi-continu le long du parcours du proton.



FIGURE 2.1 – Activité β^+ mesurée en fonction de la profondeur d'une cible de PMMA irradiée par des protons de 110 MeV (A) et des ions carbones de 212.12 MeV/u (B). La ligne pointillée représente le profil de dépôt de dose associé [Parodi, 2012].

La figure 2.2 montre un exemple de répartition de l'activité β^+ associée à la dose délivrée dans une tumeur située à la base du crâne.



FIGURE 2.2 – Principe du suivi du volume irradié par imagerie TEP avec un exemple d'irradiation d'une tumeur de la base du crâne : la distribution de dose est indiquée à gauche, et la répartition de l'activité β^+ correspondante est présentée au milieu (prédiction) et à droite (mesure) [Enghardt et al., 2004].

La TEP est actuellement la seule modalité de suivi de dose mise en place en routine clinique. Elle est cependant utilisée uniquement en mode "hors ligne", comme par exemple au MGH (Massachusets General Hospital) ou au HIT (Heidelberg Ion-Beam Therapy Center) qui utilisent des systèmes commerciaux de PET/CT situés à l'extérieur des salles de traitement. Les inconvénients prin-

cipaux de l'utilisation "hors ligne" sont d'une part la diminution de l'activité des émetteurs à courte demi-vie, tels que l'¹⁵O (2 minutes), et d'autre part le phénomène de *washout* biologique qui dégrade la corrélation spatiale entre l'activité et le dépôt de dose.

L'utilisation de la TEP en ligne permettrait de résoudre ces problèmes, mais présente aussi ses propres challenges techniques. La TEP comme outil pour le suivi de dose en ligne a été notamment très utilisée par le GSI [Enghardt et al., 2004] lors du traitement par ¹²C de quelques 400 patients. L'un des principaux freins à l'utilisation en ligne de la TEP est la difficulté d'inclure un tomographe complet dans la salle de traitement, directement autour du patient. Ceci impose une limitation angulaire au système, nécessitant l'amélioration des techniques de reconstruction existantes et des coûts plus importants. Un autre inconvénient de la TEP en ligne est l'importante production de γ -prompts qui constituent un bruit physique conséquent au signal des photons d'annihilation. Tous les modes d'utilisation sont cependant limités par les faibles activités (< 10 kBq/Gy/mL) générées par le traitement. Cependant, des études récentes ont montré que l'utilisation du temps de vol [Crespo et al., 2007; Surti et al., 2011] ou l'utilisation de nouveaux arrangements géométriques [Tashima et al., 2012] permettent d'améliorer les performances de la méthode en ligne.

2.1.2 Les γ -prompts

Les γ -prompts sont produits par la désexcitation des noyaux excités par le passage des particules chargées dans la matière. La corrélation du profil d'émission de ces γ avec la distribution de dose a amené à envisager de les utiliser pour effectuer le suivi de dose en protonthérapie [Min et al., 2006; Polf et al., 2009] et en carbonethérapie [Testa et al., 2010]. Un exemple de profil d'émission obtenu avec un faisceau de protons est présenté sur la figure 2.3. Globalement, le nombre de γ -prompts produits croit doucement le long du parcours de la particule jusqu'à diminuer légèrement en amont du pic de Bragg.

De nombreuses solutions technologiques pour exploiter ce profil d'émission des γ -prompts ont été proposées : caméras Compton [Roellinghoff et al., 2011; Kormoll et al., 2011; Kurosawa et al., 2012; Llosá et al., 2013; Krimmer et al., 2015b; Mackin et al., 2013; McCleskey et al., 2015; Polf et al., 2015], caméras collimatées [Bom et al., 2012; Priegnitz et al., 2015; Verburg and Seco, 2014; Krimmer et al., 2015a; Min et al., 2012] ou encore des technologies exploitant l'énergie et le temps de vol des γ [Verburg et al., 2013; Polf et al., 2013] :

- Caméras Compton : les caméras compton utilisent au minimum un diffuseur dans lequel le γ va subir une diffusion Compton, puis un détecteur dans lequel ledit γ sera absorbé en partie ou en totalité. Connaissant les énergies déposées dans le diffuseur et dans l'absorbeur, il est possible de remonter à l'angle de diffusion, et en utilisant des méthodes de reconstruction, remonter au point d'émission du γ .



FIGURE 2.3 – Profils d'émission des γ -prompts émis par l'interaction d'un faisceau de 10¹⁰ protons dans une cible d'eau. Le profil en bleu utilise les γ d'énergies 3 à 7 MeV, en vert les γ de 6.13 MeV, en rouge de 4.44 MeV et en cyan de 5.2 MeV. Le profil du pic de Bragg est présenté en noir [Verburg et al., 2013].

- Caméras collimatés : un collimateur pouvant être mono ou multi fentes est placé devant un détecteur γ (généralement un scintillateur), permettant ainsi de reconstruire un profil d'émission unidimensionnel des γ -prompts.
- **Prompt-** γ timing : les techniques de prompt- γ timing utilisent le temps de vol des γ -prompts entre leur détection et la radiofréquence de l'accélérateur. La largeur ainsi que la position du pic γ dans la distribution en temps de vol sont directement corrélées au parcours des particules chargées dans la matière.
- Information en énergie : il a été proposé d'utiliser le spectre en énergie des γ -prompts afin d'extraire des informations sur la composition des tissus traversés, en plus du parcours des particules incidentes. L'utilisation du profil d'émission plus piqué des γ de 4.44 MeV émis par le ¹²C excité, par exemple (voir figure 2.3), ainsi que la corrélation entre les sections efficaces nucléaires et l'intensité des différentes raies d'émission, doivent permettre une amélioration de la détermination du parcours [Verburg et al., 2013].

Malgré un effort de recherche important dans ce domaine, l'utilisation des γ prompts pour effectuer un suivi du parcours des particules dans la matière reste limitée par la statistique relativement faible des γ produits au regard du nombre de particules incidentes délivrées pendant une fraction d'un traitement. Une étude publiée par [Schmid et al., 2015] basée sur des simulations Monte Carlo réalisées avec GEANT4 conclue que des déviations de parcours de ± 2 mm peuvent être obtenues en utilisant les γ -prompts. Ce chiffre est cependant à considérer avec prudence : d'une part, le Monte Carlo surestime généralement les taux de production des γ -prompts, comme nous le montrerons par la suite, et d'autre part aucun système de détection n'a été simulé. En effet, ces systèmes de détection étant limités en efficacités géométrique et intrinsèque, les résolutions sur le parcours des particules chargées des prototypes développés n'atteignent généralement pas le millimètre souhaité pour une application clinique. Dans [Polf et al., 2015], les auteurs précisent que, pour être viable en conditions cliniques, leur efficacité de détection devrait être augmentée d'un facteur 25. Des pistes d'amélioration sont cependant proposées pour porter cette efficacite à 10 fois sa valeur actuelle. Un des prototypes en cours de développement le plus avancé est la caméra knife edge, qui atteint au mieux une précision de 4 mm sur la position du pic de Bragg pour un spot proton, mais peut descendre autour de 2 mm en regroupant plusieurs spots [Janssens et al., 2015]. Une autre étude montre que la meilleure précision atteinte par cette caméra dans une cible hétérogène est de 7 mm [Priegnitz et al., 2015]. La technique de prompt- γ timing implémentée par [Hueso-González et al., 2015] peut mesurer des différences de parcours de 5 mm par spot de 10⁸ protons. Enfin, les techniques utilisant l'information en énergie sont d'autant plus tributaires du faible taux de production des γ , les différentes raies d'émission considérées (4.44 MeV émis par le ¹²C excité ou encore 6.13 MeV émis par l'¹⁶O excité) ne constituant qu'une partie des γ -prompts émis.

2.1.3 Imagerie des vertex d'interaction

L'imagerie des vertex d'interaction (ou IVI), initialement proposée par [Amaldi et al., 2010], est une technique utilisant la détection des particules secondaires chargées (principalement les protons) produites le long du parcours de la particule incidente pendant le traitement et sortant du patient. La reconstruction des points d'interaction du faisceau primaire avec les noyaux de la cible à l'aide de trajectographes permet de reconstruire le profil d'émission des particules secondaires, qui est directement corrélé au profil de dépot de dose, d'une façon similaire aux γ -prompts. Un exemple de distributions de vertex mesurées avec un trajectographe constitué de capteurs CMOS (*Complementary Metal Oxide Sensor*) suite à l'irradiation d'une cible de PMMA avec des ions ¹²C est présenté sur la figure 2.4. La corrélation entre les vertex et le profil de dose est clairement observable.

Cette technique présente l'avantage d'une efficacité potentiellement plus élevée que les γ -prompts, de par un taux de production de protons secondaires plus élevé. Cependant, elle ne peut être utilisée en protonthérapie. Cette technique est également fortement tributaire de l'importante diffusion des protons dans le milieu traversé, qui réduit considérablement la résolution pouvant être atteinte.



FIGURE 2.4 – Distributions des vertex obtenues pour une irradiation d'une cible de PMMA par des ions ¹²C de 297.8 MeV/u (en bleu) et 293.5 MeV/u (en rouge), correspondant à ~ 3 mm d'écart en parcours. Les profils de dépot de dose correspondant sont également présentés pour comparaison [Finck et al., 2017].

Contrairement à la TEP et aux γ -prompts, l'imagerie des vertex d'interaction est encore à ce jour peu développée. Quelques travaux ont cependant déjà étudié cette technique en simulation [Henriquet et al., 2012] ou expérimentalement [Gwosch et al., 2013; Piersanti et al., 2014; Finck et al., 2017]. Dans [Gwosch et al., 2013], le parcours des ions incidents dans une cible homogène de PMMA a pu être mesuré avec une précision comprise entre 1 et 3 mm. Cependant, le nombre d'ions incidents utilisés dans cette expérience était de 2×10^9 ions 12 C, ce qui est bien supérieur au nombre usuel d'ions carbones par spot dans un traitement [Kraemer et al., 2000]. Une précision de 4 à 5 mm dans des conditions cliniques a été extrapolée par [Finck et al., 2017] avec un système de trajectographes CMOS. Dans les deux cas pré-cités, les auteurs suggèrent qu'une augmentation de l'acceptance du système de détection peut permettre de se rapprocher d'une résolution de 2 à 3 mm en conditions cliniques.

2.1.4 Conclusion

En dépit des nombreuses études dans le domaine du suivi de dose en ligne, aucune technique n'est actuellement utilisée en routine clinique. La principale limitation des méthodes utilisant la détection des particules secondaires produites lors du traitement est le faible taux de production de ces secondaires au regard du nombre de particules incidentes utilisées en clinique. L'amélioration significative des efficacités intrinsèques et géométriques des systèmes de détection est nécessaire pour espérer se rapprocher de résolutions millimétriques sur le parcours des particules chargées.

2.2 Expérience autour des γ -prompts

De nombreuses études sur les γ -prompts se basent sur des simulations Monte Carlo pour l'estimation de la précision sur la mesure du parcours des particules chargées [Schmid et al., 2015; McCleskey et al., 2015]. Cependant, de nombreuses études ont montré que le Monte Carlo ne reproduisait pas correctement les taux de production des réactions nucléaires aux énergies d'intérêt de la hadronthérapie suivant les modèles utilisés [De Napoli et al., 2012; Braunn et al., 2013; Dudouet et al., 2014; Jeyasugiththan and Peterson, 2015; Resch et al., 2017]. Il est donc crucial de vérifier ces modèles par des mesures expérimentales.

Dans ce contexte, une expérience sous faisceau ¹²C a été menée au GSI (*Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung*) à Darmstadt (Allemagne) au printemps 2012. L'objectif de cette expérience était double : d'une part, obtenir une mesure des taux de production des γ -prompts à une énergie d'intérêt clinique, et d'autre part extraire les spectres en énergie desdits γ . Toutes ces mesures ont pu être ensuite comparées à des simulations Monte Carlo.

2.2.1 Dispositif expérimental

Les mesures expérimentales présentées dans ce chapitre ont été conduites dans la cave A du GSI. Le dispositif est présenté sur la figure 2.5. Dans cette expérience, un faisceau d'ions carbone ¹²C de 220 MeV/u était arrêté dans une cible de PMMA (Polyméthacrylate de Méthyle, $C_5O_2H_8$) de 5×5×20 cm³. Les γ -prompts étaient mesurés par un cristal scintillant de fluorure de baryum (BaF₂). La forme du faisceau était gaussienne, avec une largeur dans le plan transverse de $\sigma_{\text{beam}} \simeq 1$ cm, mesuré avec une incertitude relative d'environ 1% par les moniteurs faisceaux du GSI. L'intensité du faisceau délivrée de plusieurs MHz était vérifiée par deux scintillateurs plastiques de 1.1 mm d'épaisseur (notés SC1 et SC2), placés respectivement à 37 et 16 cm en amont de la cible. Chaque scintillateur était couplé à un photomultiplicateur (PMTs, de type Hamamatsu 10580) de chaque côté. L'ensemble du système de détection des particules secondaires étaient placés sur deux bras pouvant tourner entre 60 et 120°. Le scintillateur SC2 et le BaF_2 étaient utilisés respectivement comme Start et Stop dans une fenêtre de coïncidence de 80 ns afin d'extraire le temps de vol de chaque particule.

Le scintillateur BaF₂, similaire à celui décrit dans [Novotny, 1991], a été choisi en raison du temps de décroissance très court (0.6 ns) de la composante rapide de son spectre de radioluminescence [Vladimirov et al., 2001]. Cette propriété permet d'obtenir des bonnes résolutions en mesures de temps de vol [Testa et al., 2010]. Le détecteur, de forme hexagonale avec un rayon circonscrit de 5.4 cm et d'une longueur de 14 cm, était placé à 73 cm du centre de la cible. Il est enveloppé par une couche d'aluminium de 1 mm, et la lumière est collectée



FIGURE 2.5 – Schéma du dispositif expérimental. SC1 et SC2 correspondent aux deux scintillateurs plastiques *start* (Scint.) adjoints de deux photomultiplicateurs (PMTs). Le VETO placé en amont du fluorure de baryum (BaF₂) est un scintillateur plastique permettant la discrimination particules chargéesneutres. La chambre à dérive DC est utilisée pour la trajectographie des particules chargées.

par un photomultiplicateur similaire à ceux de SC1 et SC2.

Afin d'extraire les spectres en énergies des photons prompts, le scintillateur a été étalonné avec des sources radioactives émettrices γ : ²²Na (émettant des raies principalement à 0.511 and 1.275 MeV), ¹³⁷Cs (0.662 MeV), ⁶⁰Co (1.17 et 1.33 MeV) and ²³⁹PuBe (émettant un pic à 4.44 MeV, provenant de la décroissance du ¹²C*). La courbe d'étalonnage obtenue, présentée sur la figure 2.6 est linéaire sur la plage énergétique 1-4.4 MeV, et cette linéarité est supposée valable jusqu'à 10 MeV. La résolution en énergie obtenue est de 8% à 1 MeV, mais est déteriorée à basse énergie en raison du bruit physique du à la source interne du fluorure de baryum, provenant d'impuretés émettrices α (²²⁶Ra, ²²²Rn, ²¹⁸Po, ²¹⁴Po) présentes dans le cristal. Le seuil sur le signal du BaF₂, permettant de réduire le bruit interne du cristal, était de 200 mV (correspondant à environ 0.22 MeV), et une haute tension de 2000 V était appliquée.

En amont du BaF₂ était placé un scintillateur plastique appelé VETO, de dimension $10 \times 10 \times 0.2$ cm³. Ce VETO est utilisé pour sélectionner uniquement



FIGURE 2.6 – Courbe d'étalonnage du scintillateur BaF_2 donnant la charge qdc en pC en fonction de l'énergie en MeV des γ . Les paramètres p0 et p1 correspondent respectivement à l'ordonnée à l'origine et au coefficient directeur de la droite d'étalonnage (en vert).

les particules neutres (γ et neutrons) pour la construction de la carte d'identification E-ToF (*Time-of-Flight*). En effet, ce scintillateur étant très fin, les particules neutres n'intéragissent que très peu : l'absence de signal dans le VETO indique donc le passage d'un γ ou un neutron. La discrimination entre les γ -prompts et les neutrons était assurée par la corrélation entre l'énergie déposée dans le cristal et le temps de vol de chaque particule. En effet, les γ -prompt se déplaçant à la vitesse maximale par rapport aux autres particules, leur signal apparait clairement sur les cartes d'identification E-ToF, telle que présentée sur la figure 2.7. Il est important de noter que le temps de vol défini ici correspond à la différence de temps entre la détection d'un ion ¹²C dans le SC2 et celle d'une particule secondaire dans le BaF₂.

2.2.2 Méthode de déconvolution

Les spectres en énergie des γ -prompts ont été produits en déterminant le nombre de γ -prompts (N_{γ}) à partir de la distribution bidimensionnelle (E, ToF), avec un pas de 0.1 MeV (en accord avec la résolution en énergie à 1 MeV du scintillateur). Pour chaque pas en énergie, le paramètre N_{γ} a été déterminé par un ajustement gaussien de chaque projection correspondante sur l'axe des abscisses (ToF). Le bruit physique du aux neutrons, qui n'ont pas pu être filtrés par le VETO, est décrit par une distribution de Landau. A ceci s'ajoute finalement un fond du aux fausses coïncidences (notamment avec le signal de la source interne du scintillateur), ajusté par un polynôme. Un exemple d'ajustement d'une projection de la carte présentée sur la figure 2.7 est montré sur



FIGURE 2.7 – Carte d'identification énergie (notée E, en MeV)- temps de vol (noté ToF, en ns) obtenue pour le fluorure de baryum situé à 60° par rapport au faisceau incident. Le temps de vol a été corrigé par rapport au signal γ . Ce signal γ apparait ainsi clairement à 0 ns.

la figure 2.8.



FIGURE 2.8 – Projection de la figure 2.7 sur une tranche en énergie (entre 1.5 et 1.6 MeV) suivant l'axe ToF (ns). L'ajustement gaussien du signal γ -prompts est dessiné en traits pleins bleus, le bruit physique du aux neutrons est représenté par une distribution de Landau en traits pointillés verts, et l'ajustement total incluant les fausses coïncidences (ajustées par un polynôme) est présenté en traits pleins rouges.

Afin de s'affranchir de l'efficacité du détecteur et de sa résolution, les spectres en énergie déposée mesurés ont été déconvolués en utilisant une méthode itérative

décrite dans [Guttormsen et al., 1996]. Cette méthode exprime le spectre convolué f (correspondant ici au spectre mesuré) comme :

$$f = \mathbf{R}(E_{dep}, E_{in}) \cdot u \tag{2.1}$$

où u est le spectre déconvolué. Une matrice réponse du détecteur $\mathbf{R}(E_{dep}, E_{in})$, où E_{dep} est l'énergie déposée dans le scintillateur et E_{in} l'énergie incidente du γ considéré, est produite en utilisant une simulation GEANT4 d'une source γ d'énergie uniforme entre 0 et 20 MeV. Un exemple de matrice réponse est montré sur la figure 2.9. Quand le spectre convolué f est similaire au spectre mesuré, la procédure de déconvolution est arrêtée, et le spectre déconvolué ainsi obtenu doit correspondre à la distribution en énergie incidente des γ prompts. La similarité entre les spectres convolué et mesuré est quantifié par une minimisation du χ^2 . Cette minimisation a permis de déterminer que la convergence de la méthode est obtenue après 20 itérations. La stabilité de la méthode par rapport au nombre d'événements dans la distribution considérée a été testée en déconvoluant des distributions simulées de différentes statistiques. Les incertitudes liées à la méthode ont été estimées en variant les différents paramètres de la procédure (e.g., nombre d'itérations) et en comparant les différences obtenues. Au final, une incertitude relative systématique sur le taux de production des γ -prompts de 2% a été obtenue pour cette méthode.



FIGURE 2.9 – Matrice réponse utilisée pour la méthode de déconvolution, donnant la corrélation entre l'énergie du γ incident et l'énergie déposée dans le scintillateur BaF₂. Cette matrice a été générée par simulation Monte Carlo d'une source uniforme distribuée entre 1 et 20 MeV (voir paragraphe 2.3.3).

2.2.3 Taux de production des γ -prompts

Les taux de production absolus des γ -prompts ont été calculés à partir des spectres expérimentaux suivant l'équation suivante :

$$\Phi_{\gamma} = \frac{N_{\gamma}}{N_C \times (1 - \tau) \times \varepsilon_{geo} \times c_{fits} \times \Omega}$$
(2.2)

où N_C correspond au nombre d'ions carbones incidents, τ la correction due au temps mort de l'acquisition (~ 30%), ε_{geo} l'efficacité géométrique et c_{fits} l'efficacité de l'ajustement utilisé pour extraire N_{γ} .

L'efficacité géométrique ε_{geo} a été calculée par simulation Monte Carlo à l'aide du dispositif décrit dans le paragraphe 2.3.3, et est définie comme le nombre de γ arrivant sur le BaF₂ divisé par le nombre total de γ émis depuis la cible de PMMA. Comme la source γ est une source étendue, ε_{geo} n'est pas un paramètre purement géométrique, car elle dépend de l'énergie initiale du γ considéré. En effet, l'épaisseur de la cible implique que le γ -prompt sortant de la cible de PMMA a été atténué, cette atténuation pouvant atteindre jusqu'à 20% pour des γ de 1 MeV.

De plus, de par le fait que certains noyaux excités sont en mouvement lors de l'émission des γ -prompts, ceux-ci ne sont pas émis de façon isotrope dans le laboratoire : ils sont préférentiellement émis vers l'avant dans le cas d'une émission par décroissance du projectile, ou de façon isotrope s'ils sont produits par décroissance d'un noyau cible. Ce phénomène a été pris en compte dans le calcul d' ε_{geo} . Cette efficacité géométrique en fonction de l'énergie des γ considérés est présentée sur la figure 2.10.

Le nombre d'ions carbones incidents N_C a été mesuré par les scintillateurs SC1 et SC2. Une simulation Monte Carlo dédiée a été effectuée pour corriger de l'empilement dans SC1 et SC2 dans une fenêtre temporelle de 80 ns, suivant la méthode présentée dans [Mattei et al., 2015]. Les facteurs correctifs obtenus sont 1.12 ± 0.07 à 90° et 1.37 ± 0.19 à 60°.

Le paramètre c_{fits} permet de prendre en compte le biais dû à l'ajustement décrit au paragraphe 2.2.2 permettant d'obtenir N_{γ} , et a été évalué en utilisant une simulation GEANT4. Il est défini comme le ratio du nombre de γ extraits de l'ajustement avec le nombre vrai de γ atteignant le fluorure de baryum.

2.3 Simulations Monte Carlo

Toutes les simulations Monte Carlo présentées dans ce chapitre ont été conduites en utilisant GEANT4 10.01 [Agostinelli et al., 2003]. Différents modèles de processus hadroniques ont été testés, et seront brièvement décrits.



FIGURE 2.10 – Efficacité géométrique $\varepsilon_{\rm geo}$ du BaF₂ en fonction de l'énergie des γ -prompts produits, pour chaque configuration angulaire, obtenue par simulation GEANT4 .

2.3.1 L'outil Geant4

GEANT4 (*GEometry ANd Tracking*) est un code de simulation Monte Carlo développé par le CERN et utilisant la programmation orientée objet (C++). Il est essentiellement utilisé en physique subatomique, physique médicale, astrophysique et physique des accélérateurs. C'est un des rares codes de simulation Monte Carlo libre. Il est spécialisé dans l'interaction des particules et spécifiquement des photons dans la matière.

Tous les outils pour modéliser une simulation GEANT4 correspondent à des classes C++: géométrie, matériaux, processus physiques, événements, trajectoires,... Les particules sont générées à partir d'un point source. Le calcul des trajectoires des particules dans la matière se fait suivant les processus physiques qui modélisent les interactions avec le milieu. Un processus décrit la manière et la fréquence d'un type d'interaction spécifique le long de cette trajectoire. Pour une particule donnée, plusieurs processus sont possibles. Toutes les particules (y compris les secondaires) sont suivies jusqu'à leur arrêt total ("mort").

Les processus physiques de GEANT4 sont décrits par un ensemble de modèles qui décrivent le comportement des particules dans la matière sur une très large gamme énergétique (quelques eV à plusieurs PeV). Ces modèles sont basés sur des données issues soit de la théorie, soit de mesures, soit encore de paramétrisations.

2.3.2 Modèles physiques

Dans GEANT4, l'ensemble des processus physiques (hadroniques, électromagnétiques, optiques, ...) sont regroupés et gérés par la "*physics list*". Les collisions d'ions qui interviennent en hadronthérapie sont gérées en deux étapes : d'une part, la voie d'entrée qui gère la dynamique de la réaction, et d'autre part la phase de désexcitation qui entre en jeu une fois que le système est à l'équilibre, qui est appelée voie de sortie. Les collisions peuvent être soit distantes, périphériques ou centrales.

Les collisions distantes favorisent la diffusion élastique de Rutherford, même si d'autres processus peuvent également intervenir. La proportion de processus inélastiques est plus importante dans les collisions périphériques, dont le paramètre d'impact est plus faible et qui constituent la majorité des collisions : l'énergie cinétique du projectile est en partie convertie en énergie d'excitation du système. Plus le paramètre d'impact de la collision diminue, plus cette conversion est importante. Aux énergies de la hadronthérapie ($\geq 100 \text{ MeV/u}$), le modèle Abrasion-Ablation, qui décrit les collisions périphériques, est dominant. Dans ce modèle, les nucléons des deux noyaux en collisions sont séparés en deux types : les nucléons participants, qui se situent dans la zone de recouvrement des deux noyaux et qui possèdent une énergie d'excitation élevée, et les nucléons spectateurs extérieurs à cette zone. Les spectateurs originaires du projectile vont former le quasi-projectile, et ceux originaires de la cible seront la quasi-cible. Enfin, les collisions centrales entrainent la fusion totale (à basse énergie < 30 MeV/u) ou partielle (à haute énergie) du système. La partie du système n'ayant pas fusionné va dissiper son énergie d'excitation par l'émission de particules rapides au début de la collision. Cette phase d'émission est appelée "pré-équilibre".

2.3.2.1 Modèles hadroniques

Les processus hadroniques gèrent les réactions élastiques et inélastiques des hadrons ou ions avec le noyau atomique (jusque 100 TeV). Différents modèles peuvent être choisis pour chaque processus considéré selon le type de particule considéré, ainsi que son énergie. Il est souvent nécessaire de coupler plusieurs modèles afin de couvrir toute la gamme en énergie. Un schéma des principaux processus hadroniques existant dans GEANT4 en fonction de l'énergie considérée est présenté sur la figure 2.11. Les processus *Pre-compound* et *De*excitation sont des modèles de voies de sortie.

Trois modèles de processus hadroniques ont été utilisés en voies d'entrée dans ce travail : le modèle de la cascade binaire BIC [Folger et al., 2004], le modèle QMD (*Quantum Molecular Dynamics*) [Koi, 2008] et le modèle de la cascade intranucléaire de Liège INCL⁺⁺ [Boudard et al., 2013]. Ces modèles ont été choisis car ils sont couramment utilisés dans le domaine de la physique médicale [Boeh-



FIGURE 2.11 – Schéma des principaux processus hadroniques existant dans GEANT4, avec leur plage d'utilisation en énergie.

len et al., 2010; Dedes et al., 2014; Dudouet et al., 2014; Pinto et al., 2015]. Le modèle BIC, recommandé pour la hadronthérapie [Lechner et al., 2010], est géré par la classe **G4BinaryLightIonReaction**, qui est une extension du modèle de la cascade intranucléaire binaire aux noyaux légers (A \leq 12). Dans ce modèle, les nucléons participants sont décrits par des fonctions d'onde gaussiennes, et sont ensuite propagés jusqu'à leur sortie du noyau. Ce modèle ne considère pas les interactions entre participants.

Le modèle QMD, géré par la classe **G4QMDReaction**, représente également les nucléons participants par des fonctions d'onde gaussiennes. Cependant, dans ce cas, tous les nucléons sont pris en compte et intéragissent via un potentiel nucléon-nucléon. Il est important de préciser que le modèle QMD ne s'applique qu'aux particules plus lourdes que les protons et les neutrons, comme il est illustré dans le tableau 2.1.

Enfin, le modèle de cascade intranucléaire de Liège INCL⁺⁺ a également été utilisé. Dans ce modèle, les nucléons sont modélisés par un gaz de Fermi dans un puits de potentiel statique. Une quasi-cible est construite à partir des nucléons du projectile entrant dans la cible et sera directement traitée par le modèle INCL, tandis que les nucléons spectateurs formant le quasi-projectile seront traités par le modèle de voie de sortie choisi. Il est à noter que INCL ne gère pas les projectiles de masse supérieure à 18. Dans notre cas, nous avons utilisé la *physics list* pré-définie **QGSP_INCLXX_HP**.

Les modèles QMD et INCL n'incluent pas de modèle de pré-équilibre, ce qui n'est pas le cas de BIC qui utilise le modèle de pré-équilibre natif de GEANT4
géré par la classe **G4PreCompound**, basé sur le modèle de l'exciton [Gudima et al., 1983]. La désexcitation des noyaux résiduels à la collision est gérée par la classe **G4ExcitationHandler** [Zacharatou Jarlskog and Paganetti, 2008], qui propose cing modèles différents de désexcitation. Nous pouvons notamment citer le modèle de l'évaporation de Weisskopf-Ewing [Weisskopf and Ewing, 1940] qui permet l'émission séquentielle de particules, et qui gère également la fission ou l'émission gamma. Le modèle utilisé par défaut pour les noyaux légers (A \leq 16) est celui du Fermi break-up [Fermi, 1950], qui traite la décroissance d'un noyau excité en N fragments stables produits dans leur état fondamental.

Tous ces modèles ont été implémentés dans des *physics list*, qui seront simplement dénommées BIC, QMD et INCL⁺⁺ par la suite. Le détail des modèles utilisés pour chaque type de particule ainsi que la table de sections efficaces associées sont indiqués dans le tableau 2.1.

Particules		Modèles	Sections efficaces
	proton	G4BinaryCascade	G4ProtonInelasticXS
DIC	neutron	G4BinaryCascade	G4NeutronInelasticXS
DIC	$^{ m d,t,}lpha$	G4BinaryLightIonReaction	G4ComponentGGNuclNuclXS
	ions	G4BinaryLightIonReaction	G4ComponentGGNuclNuclXS
	proton	G4CascadeInterface	G4BGGNucleonInelasticXS
	neutron	G4NeutronHPInelastic ($E \leq 20 \text{ MeV}$)	G4NeutronHPInelasticData
QMD		G4CascadeInterface $(E>20 \text{ MeV})$	G4BGGNucleonInelasticXS
	$^{ m d,t,}lpha$	G4QMDReaction	G4TripathiLightCrossSection
	ions	G4QMDReaction	G4TripathiCrossSection
	proton	G4INCLXXProtonBuilder	G4BGGNucleonInelasticXS
	noutron	G4NeutronHPInelastic (E ≤ 20 MeV)	G4NeutronHPInelasticData
INCL	neutron	G4INCLXXNeutronBuilder (E>20 MeV)	G4NeutronInelasticXS
	$^{ m d,t,}lpha$	G4INCLXXInterface	G4ComponentGGNuclNuclXS
	ions	G4INCLXXInterface	G4ComponentGGNuclNuclXS

TABLE 2.1 - Liste des modèles hadroniques et sections efficaces utilisés pour chaque type de particule dans les trois *physics lists* considérées.

2.3.2.2 Modèles électromagnétiques

Les modèles électromagnétiques dans GEANT4 gèrent notamment les processus de diffusion multiple, d'ionisation, ainsi que tous les procédés d'interaction des γ avec la matière (effet photoélectrique, effet Compton, création de paires,...). Un certain nombre de *physics list* pré-définies sont disponibles dans GEANT4 : dans notre cas, nous avons utilisé pour BIC la liste **G4EmStandardPhysics_option3**, qui inclue les données de pouvoir d'arrêt de l'ICRU 73 jusqu'à 1 GeV/u [Ivan-chenko et al., 2011] et qui est traditionnellement recommandée pour les applica-

tions médicales. Une liste électromagnétique "maison", équivalente à G4Em-StandardPhysics_option3, a été utilisée dans QMD. Finalement, la liste prédéfinie QGSP_INCLXX_HP utilise G4EmStandardPhysics.



FIGURE 2.12 – Comparaison entre les valeurs de parcours (à gauche) des 12 C données par l'ICRU (lignes noires) et celles données par les trois *physics list* de GEANT4 testées dans ce chapitre dans différents matériaux (eau, PMMA et os compact). Les graphiques de droite indiquent la valeur de la différence de parcours entre l'ICRU et GEANT4 (points) et la différence relative (lignes pleines) donnée en %.

Afin de valider les différents modèles électromagnétiques utilisés, les parcours obtenus par simulation GEANT4 dans différents matériaux d'intérêt ont été comparés aux valeurs prédites par l'ICRU. Cette comparaison est illustrée sur la figure 2.12. Dans tous les matériaux et *physics list* testés, la différence relative de parcours entre l'ICRU et les valeurs obtenues avec GEANT4 ne dépasse pas 4%.

2.3.2.3 Autres modèles

D'autres processus doivent être définis dans une *physics list* : les décroissances (radioactives ou non), les collisions élastiques nucléaires des hadrons, la physique des muons, ou encore les effets relativistes des interactions électromagnétiques. Le tableau 2.2 résume les différents modèles utilisés pour chaque type de processus. La plupart de ces modèles sont communs aux trois *physics lists*. Le processus de décroissance radioactif n'est pas toujours pris en compte car étant d'un intérêt limité pour les applications en hadronthérapie (sauf dans le cas d'étude des émetteurs β^+).

	BIC	QMD	INCL	
Electromagnétique	$G4EmStandardPhysics_option3$		G4EmStandardPhysics	
Décroissance radioactive	G4RadioactiveDecayPhysics			
Décroissance	G4DecayPhysics			
Radiation synchrotron	G4EmExtraPhysics			
Diffusion élastique	G4HadronElasticPhysics			
Muons	G4Stop	pingPhys	sics	

TABLE 2.2 – Liste des processus intervenant dans les trois physics lists utilisées.

2.3.3 Dispositifs simulés

Dans le cadre de ce travail, différents dispositifs ont été simulés :

- Le dispositif expérimental complet, tel que décrit sur la figure 2.5, avec un faisceau incident gaussien de ¹²C de largeur σ =1 cm et d'énergie 220 MeV/u. Cette simulation a été utilisée afin de permettre une comparaison quantitative avec les résultats de l'expérience décrite dans la section 2.2.
- Le même dispositif que précédemment sans les deux scintillateurs SC1 et SC2, avec une source de γ incidents d'énergie uniforme distribuée entre 1 et 10 MeV, située dans la cible de PMMA, utilisé pour calculer l'efficacité géométrique $\varepsilon_{\rm geo}$ du détecteur BaF₂. La distribution spatiale de la source était également uniforme le long de la cible jusqu'à la profondeur maximale d'émission (correspondant au parcours du ¹²C dans la cible). Les particules γ étaient émises de façon anisotrope, suivant la distribution angulaire donnée par GEANT4 .



FIGURE 2.13 – Spectres en énergie des γ -prompts détectés par le BaF₂ à 90° (a) et 60° (b). Toutes les distributions sont normalisées par rapport à leur intégrale. Les incertitudes sont purement statistiques.

- Un scintillateur BaF₂ seul, irradié par une source de γ incidents d'énergie uniforme distribuée entre 1 et 20 MeV, utilisé pour générer la matrice réponse nécessaire à la méthode de déconvolution décrite dans le paragraphe 2.2.2.
- Une simulation dédiée du détecteur SC2 irradié par un faisceau gaussien $(\sigma=1 \text{ cm})$ de 220 MeV/u de ¹²C, afin d'obtenir les facteurs correctifs de l'empilement des événements dans ce même SC2. Pour cette simulation, la structure temporelle du faisceau a été implémentée.

2.4 Résultats

Dans cette section, les différents résultats obtenus pour l'expérience décrite dans le paragraphe 2.2 sont présentés.

2.4.1 Comparaison entre spectres expérimentaux et simulés

Chaque *physics list* a été validée en comparant le spectre γ en énergie déposée simulé avec le spectre expérimental "brut", i.e. sans aucun facteur correctif appliqué. Afin d'obtenir une meilleure comparaison, les spectres ont été normalisés par leur intégrale. Ces distributions en énergie déposée sont présentés sur la figure 2.13, pour les mesures à 90° (a) et 60° (b). L'accord entre les formes des distributions est quantifié par la méthode des moindres carrés : le calcul du χ^2 par degré de liberté (χ^2/ndf) et sa probabilité (notée *p*-value) correspondante donne une information sur la compatibilité des formes des distributions. Quand la probabilité est supérieure à 5%, les deux distributions sont considérées compatibles à 2σ .

Visuellement, BIC et INCL semblent être en meilleur accord avec les distributions expérimentales que QMD, malgré une surestimation du pic à 4.44 MeV

		χ^2/ndf	n voluo
		χ / nur	<i>p</i> -value
	BIC	2.31	< 0.00001
60°	QMD	0.82	0.88
	$INCL^{++}$	0.72	0.97
	BIC	2.24	0.45
90°	QMD	1.71	0.83
	$INCL^{++}$	1.40	0.83

TABLE 2.3 – Valeurs du χ^2 réduit et *p*-values correspondantes entre les spectres en énergie simulés et expérimentaux à 60° et 90°. Les valeurs ont été calculés pour une énergie supérieure à 2 MeV.

par INCL. Cependant, les valeurs de χ^2 /ndf correspondantes (obtenues pour des énergies supérieures à 2 MeV) ne vont pas dans le sens de cette tendance, avec des valeurs plus élevées pour BIC (voir tableau 2.3), illustrant un désaccord de forme plus important entre les spectres. Selon ces valeurs, INCL est la *physics list* qui présente le meilleur accord avec l'expérience, particulièrement à 60° avec une *p*-value de 0.97.

2.4.2 Spectres déconvolués

Les spectres expérimentaux des γ émis par la cible, obtenus par déconvolution des distributions de la figure 2.13, sont présentés sur la figure 2.14. Le pic principal de 4.44 MeV, provenant de la désexcitation du niveau 2⁺ du ¹²C [Clegg et al., 1961], est clairement identifiable pour les deux angles. La bosse visible entre 2 et 3 MeV correspond à la combinaison de γ émis respectivement par le ¹¹B produit par la réaction ¹²C(n,x)¹¹B (2.13 MeV), par le ¹⁴N (2.31 MeV) et par l'¹⁶O (décroissance du niveau 2⁻ à 2.74 MeV) [Murphy et al., 2011]. Le pic observable entre 3.5 et 4 MeV est une combinaison de deux décroissances provenant du ¹³C, produit par la réaction ¹⁶O(n,x)¹³C, émettant des γ de 3.68 et 3.85 MeV. Un pic est également identifiable autour de 5 MeV, provenant des décroissances $5/2^+ \rightarrow 1/2^-$ (5.27 MeV) et $1/2^+ \rightarrow 1/2^-$ (5.29 MeV) du ¹⁵N, chacune produites par la diffusion inélastique de neutrons sur l'¹⁶O [Belhout et al., 2007]. Certaines lignes γ apparaissent décalées d'environ 0.1 MeV sur le spectre à 60°, en raison de l'important effet Doppler dans la cible.

La comparaison entre les spectres déconvolués et simulés est montrée sur la figure 2.15. De la même façon que pour les spectres bruts présentés sur la figure 2.13, INCL est la *physics list* qui est en meilleur accord avec le spectre expérimental (à $E_{\gamma} > 2$ MeV). La liste QMD est également en bon accord avec les données. Néanmoins, le pic de 4.44 MeV est mieux défini par QMD et BIC, INCL surestimant la contribution de la décroissance du ¹²C excité. La légère bosse observée autour de 6 MeV aussi bien sur la distribution obtenue avec



FIGURE 2.14 – Spectres en énergie expérimentaux des γ -prompts en sortie de cible pour chaque angle, obtenus par déconvolution des distributions montrées en figure 2.13. Les incertitudes comprennent les contributions statistiques et systématiques.

INCL que la distribution expérimentale provient de la décroissance du niveau 3^- vers le 0^+ de l'¹⁶O à 6.13 MeV.

L'accord entre simulation et expérience est détérioré aux énergies inférieures à 2 MeV et supérieures à 7 MeV. Les trois *physics lists* prédisent un pic γ autour de 1.5 MeV, qui n'est pas observé sur la distribution expérimentale. Ces différences s'expliquent en partie par le bruit physique du aux neutrons et à la source α interne du scintillateur.

La faible statistique de γ d'énergie supérieure à 7 MeV engendre une instabilité de la méthode de déconvolution utilisée, ce qui engendre artificiellement le désaccord plus important observé. Cependant, ces événements ne représentent que 6% du nombre total de γ émis : leur contribution est par conséquent négligeable sur l'incertitude du taux de production des γ -prompt, qui est totalement dominée par les effets systématiques du temps mort.

2.4.3 Taux de production des γ -prompts

Les valeurs obtenues pour les taux de production des γ -prompts simulés et mesurés sont résumées dans le tableau 2.4, pour chaque angle. Les incertitudes indiquées incluent les contributions statistiques et systématiques, ces dernières constituant la source d'erreur dominante.



FIGURE 2.15 – Comparaison entre les distributions en énergie expérimentales et simulées (BIC, QMD, and INCL⁺⁺) des γ -prompts en sortie de cible, à 90° (a) et 60° (b). Tous les spectres ont été normalisés par leur intégrale pour une meilleure comparaison.

Les deux valeurs expérimentales mesurées à 60° et 90° sont en excellent accord, avec un écart de seulement 2% compris dans les barres d'erreur. La *physics list* INCL⁺⁺ est la seule liste compatible avec les données à 2σ (particulièrement à 90°). A l'inverse, QMD et BIC surestiment le taux de production à 60° respectivement de ~2.2 et ~2.4. Ces chiffres sont en accord avec les résultats publiés par [Dedes et al., 2014], qui estime la surestimation de la production des γ prompts à un facteur compris entre 1.8 et 2.8, pour des ions ¹²C incidents entre 95 et 310 MeV/u.

	60°	90°
Mesure	$(1.04 \pm 0.11) \times 10^{-2}$	$(1.06 \pm 0.12) \times 10^{-2}$
BIC	$(2.27 \pm 0.08) \times 10^{-2}$	$(2.28 \pm 0.08) \times 10^{-2}$
QMD	$(2.43 \pm 0.11) \times 10^{-2}$	$(2.27 \pm 0.10) \times 10^{-2}$
INCL^{++}	$(1.31 \pm 0.09) \times 10^{-2}$	$(1.37 \pm 0.09) \times 10^{-2}$

TABLE 2.4 – Taux de production expérimentaux et simulés (avec BIC, QMD et INCL⁺⁺) des γ -prompts aux différents angles de mesure (60° and 90°). Les résultats sont présentés en $(sr/N_C)^{-1}$.

Ces taux de production expérimentaux sont également en accord à 2σ avec la même mesure effectuée avec un scintillateur LYSO (Lu_{1.8}Y₂SiO₅ :Ce), qui prédit des taux de production de $(6.69\pm2.09)\times10^{-3}$ sr⁻¹ à 60° et $(6.27\pm2.29)\times10^{-3}$ sr⁻¹ à 90° [Mattei et al., 2015]. Les différences entre les deux mesures s'expliquent par l'acceptance plus faible du LYSO par rapport au BaF₂, ne lui permettant pas de détecter efficacement les γ d'énergie élevée. Cette différence d'efficacité a été estimée par simulation à 14% pour des γ d'énergie supérieure à 7 MeV. Notre mesure peut également être comparée à des valeurs expérimentales obtenues à d'autres énergies d'ions ^{12}C : d'après [Agodi et al., 2012], le taux de production obtenu ici pour une énergie de 220 MeV/u à 90° est 4.5 fois plus important que celui obtenu pour des γ -prompts produits par un faisceau de ^{12}C de 80 MeV/u. Une simulation GEANT4 des deux expériences prédit un facteur 4.6 ± 0.2 entre l'émission photon à 80 et 220 MeV/u, en accord avec l'écart expérimental obtenu.

Finalement, dans [Pinto et al., 2015], le taux de production différentiel par unité d'angle solide et par mm de parcours de l'ion incident mesuré pour des ¹²C de 310 MeV/u est $(112\pm1_{\text{stat}}\pm22_{\text{sys}}) \times 10^{-6}$. Ce chiffre peut être utilisé pour extrapoler un taux de production intégré sur tout le parcours d'un ¹²C de 220 MeV/u dans le PMMA, égal à 8.8 cm. De cette façon, nous obtenons un taux de production intégré équivalent à $0.99 \times 10^{-3} \text{ sr}^{-1}/N_C$ pour notre énergie, ce qui est compatible avec nos taux de production mesurés.

2.4.4 Processus physiques à l'origine des γ -prompts

Les γ -prompts sont produits principalement par diffusion inélastique de l'ion incident sur les noyaux de la cible, mais aussi par diffusion des particules secondaires produites sur ces mêmes noyaux, les particules secondaires majoritairement produites étant les protons et neutrons. La proportion de chaque processus va fortement influencer la forme du spectre en énergie des γ -prompts : c'est pourquoi nous nous sommes intéressés dans la suite de ce travail à la contribution de chaque type de diffusion inélastique dans chaque *physics list* utilisée.

Diffusion inélastique	BIC	QMD	INCL ⁺⁺
Ion + cible	0.62	0.31	0.46
Neutron + cible	0.13	0.35	0.24
Proton + cible	0.07	0.26	0.07

TABLE 2.5 – Proportion de γ -prompts créés par les principaux processus hadroniques selon les différentes *physics lists* de GEANT4 utilisées (BIC, QMD et INCL⁺⁺).

Le tableau 2.5 donne la proportion de γ -prompts produits par chaque type de diffusion inélastique pour chaque *physics list* utilisée. Dans le cas de BIC et INCL⁺⁺, les γ -prompts sont majoritairement produits par diffusion inélastique des ions incidents sur les noyaux cibles, représentant 62% et 46% des γ émis respectivement. Le processus minoritaire dans ces deux *physics list* est la diffusion de protons sur la cible, qui ne représente que 7% des γ produits dans les deux cas. La répartition entre les différents processus est plus équilibrée pour QMD, avec respectivement 35% et 26% de γ émis par collision inélastique de neutrons et de protons sur la cible.



FIGURE 2.16 – Comparaison entre les spectres de γ émis par diffusion inélastique entre ions incidents et noyaux cibles de ¹²C (a) et de ¹⁶O (b), simulés avec BIC, QMD et INCL⁺⁺. Les spectres ont tous été normalisés par le nombre total de γ émis.

2.4.4.1 Diffusions inélastiques ion incident-noyau cible

Les spectres des γ émis seulement par les diffusions inélastiques ${}^{12}C+{}^{12}C$ et ${}^{12}C+{}^{16}O$ simulés par BIC, QMD et INCL⁺⁺ sont présentés sur la figure 2.16. Bien que ce processus soit majoritaire dans la *physics list* BIC (tableau 2.5), cette liste ne reproduit pas correctement les pics γ qui peuvent être observés sur la figure 2.15. En effet, le pic principal de désexcitation du ${}^{12}C$ à 4.44 MeV, ainsi que les autres raies attendues, n'apparaissent sur aucun des spectres. Le fait que BIC ne reproduise pas correctement le processus dominant à l'origine des γ -prompts explique le mauvais accord entre BIC et les données expérimentales, comme illustré sur la figure 2.15 et le tableau 2.4. A l'inverse, INCL⁺⁺ prédit la plupart des pics de décroissance du ${}^{12}C$ dans le cas des réactions ${}^{12}C+{}^{16}O$, à 3.21 et 4.44 MeV notamment. Ce dernier pic est également observable sur le spectre généré avec QMD. Cependant, cette raie d'émission n'est pas observée avec INCL⁺⁺ dans le cas des réactions ${}^{12}C+{}^{12}C$.

Dans tous les cas, les pics γ observés sur la figure 2.16 sont plus larges que ce qui pourrait être attendu. Ceci est dû à l'important effet Doppler, les noyaux de la cible étant de masse comparable à la masse du projectile.

2.4.4.2 Diffusions inélastiques ${}^{12}C(n,x)$ et ${}^{16}O(n,x)$

Dans les trois *physics lists* considérées, la diffusion inélastique des neutrons secondaires sur les noyaux cibles génère de nombreux γ -prompts. La figure 2.17 représente les distributions en énergie de ces γ pour BIC, QMD et INCL⁺⁺. Dans la figure 2.17a, qui présente les spectres des diffusions ¹²C(n,x), le pic de 4.44 MeV de désexcitation du niveau 2⁺ du ¹²C est clairement visible pour les trois modèles, mais dans des proportions différentes : il est 2.8 fois plus important pour INCL⁺⁺ que pour BIC. QMD et INCL⁺⁺ prédisent également deux autres décroissances de niveaux du ¹²C, contrairement à BIC : la décroissance



FIGURE 2.17 – Comparaison entre les spectres de γ émis par diffusion inélastique entre neutrons secondaires et noyaux cibles ${}^{12}C(n,x)(a)$ et ${}^{16}O(n,x)(b)$, simulés avec BIC, QMD et INCL⁺⁺. Les spectres ont tous été normalisés par le nombre total de γ émis.

du 0^+_2 (3.21 MeV) et du 3⁻ (9.64 MeV). Le pic de 2.13 MeV de la désexcitation du ¹¹B, produit par la réaction ¹²C(n,x)¹¹B, n'est prédit que par INCL⁺⁺ et BIC.

Bien que la proportion de réactions sur les noyaux de ¹²C de la cible soit majoritaire dans la part des diffusions inélastiques des neutrons, un certain nombre de γ -prompts sont également produits par diffusion sur des noyaux d'¹⁶O. Les spectres de ces γ sont présentés sur la figure 2.17b, pour les trois *physics lists* considérées. D'après cette figure, la liste BIC ne reproduit aucune des raies γ de l'¹⁶O attendues (6.13 MeV, 6.92 MeV et 7.11 MeV), exceptée la raie à 4.44 MeV provenant de la décroissance α de l'¹⁶O en ¹²C. Ces raies sont cependant toutes observées dans les spectres obtenus avec QMD et INCL⁺⁺, dans des proportions différentes : décroissances des niveaux 2⁻ à 2.7 MeV, 3⁻ à 6.13 MeV, 2⁺ à 6.92 MeV, et 1⁻ level à 7.11 MeV, provenant de la désexcitation de l'¹⁶O [Olsson et al., 1990]. Le pic à 2.31 MeV émis par la réaction ¹⁶O(n,x)¹⁴N est modélisé uniquement par BIC et INCL⁺⁺. Finalement, sur ces mêmes spectres BIC et INCL⁺⁺ est visible un pic entre 5 et 5.5 MeV, qui correspond aux deux raies d'émission à 5.25 et 5.30 MeV du ¹⁵N, produit par la réaction ¹⁶O(n,x)¹⁵N.

La liste INCL est celle qui prédit le plus de transitions γ attendues dans le cas de diffusions de neutrons sur des noyaux de carbone ou d'oxygène [Murphy et al., 2011]. Les écarts observés entre les spectres générés par les différentes listes proviennent uniquement des modèles utilisés, et non pas des données de sections efficaces. En effet, INCL et BIC, par exemple, utilisent les mêmes données pour $E_n > 20$ MeV (voir tableau 2.1). La liste QMD parvient à reproduire les raies γ d'énergies supérieures à 2.5 MeV dans des proportions inférieures à INCL, mais ne modélise aucune transition endessous de 2.5 MeV.

2.4.4.3 Diffusions inélastiques ${}^{12}C(p,x)$ et ${}^{16}O(p,x)$

La figure 2.18 présente les distributions en énergie des γ produits par les diffusions inélastiques des protons secondaires sur les noyaux cibles de ¹²C et ¹⁶O. Quel que soit le noyau cible considéré, QMD ne modélise aucune raie d'émission dans ces spectres, prédisant un simple continuum, contrairement aux listes BIC et INCL⁺⁺. De la même façon que pour les spectres précédents, les raies principales d'émission du ¹²C, notamment à 4.44 MeV, sont clairement identifiables pour ces deux physics lists . La raie d'émission à 2.0 MeV provenant de la décroissance du ¹¹C produit par la réaction ${}^{12}C(p,x){}^{11}C$, ainsi que la raie à 2.12 MeV émise par le ¹¹B généré par ${}^{12}C(p,x){}^{11}B$, sont toutes deux observables sur les distributions de BIC et INCL⁺⁺ (figure 2.18a). Sur la figure 2.18b, les décroissances à 1.64 MeV et 2.31 MeV de la réaction ${}^{16}O(p,x){}^{14}N$ sont également visibles, tout comme les raies à 5.18 MeV et 5.24 MeV provenant de la décroissance de l'¹⁵O [Kozlovsky et al., 2002] qui se regroupent en un large pic entre 5 et 5.5 MeV. Finalement, la bosse visible autour de 6.5 MeV est attribuée à un mélange de plusieurs raies d'émission : 6.13 MeV de ${}^{16}O(p,p')$, 6.17 MeV de ${}^{16}O(p,x){}^{15}O$, et 6.32 MeV de ${}^{16}O(p,x){}^{15}N$.



FIGURE 2.18 – Comparaison entre les spectres de γ émis par diffusion inélastique entre protons secondaires et noyaux cibles ${}^{12}C(p,x)(a)$ et ${}^{16}O(p,x)(b)$, simulés avec BIC, QMD et INCL⁺⁺. Les spectres ont tous été normalisés par le nombre total de γ émis.

De la même façon que pour les diffusions neutron-cible, les différences observées sont exclusivement dues aux modèles hadroniques utilisés, et non aux sections efficaces. En effet, les listes INCL⁺⁺ et QMD utilisent les mêmes tables de sections efficaces (G4BGGNucleonInelasticXS), comme indiqué dans le tableau 2.1. Dans le cas des diffusions inélastiques des protons sur les noyaux cibles, QMD utilise le modèle de la cascade de Bertini (G4CascadeInterface) [Heikkinen et al., 2003], qui est normalement appropriée pour les protons d'énergies supérieures à 10 GeV. Cependant, les spectres présentés sur les figures 2.18(a) et figure 2.18(b) démontrent que ce modèle ne parvient pas à reproduire correctement les raies d'émission attendues, les modèles GEANT4 de la cascade binaire (G4BinaryCascade) et intranucléaire (G4INCLXXProtonBuilder) étant plus adaptés à notre application.

2.4.5 Conclusion sur les modèles hadroniques

Les différentes raies γ observées sur la figure 2.14 proviennent principalement de la désexcitation de niveaux des ¹²C et ¹⁶O, et sont ainsi similaires aux spectres γ qui peuvent être obtenus en irradiation proton [Verburg and Seco, 2014; Jeyasugiththan and Peterson, 2015]. La différence principale entre l'émission γ générée en proton et en carbone est l'importante contribution, lors d'une irradiation carbone, des processus de diffusion inélastique de neutrons et ions sur les noyaux cibles, qui s'ajoutent aux réactions nucléaires induites par les protons. Ceci se traduit par la présence de raies d'émission supplémentaires, ou la proportion plus importante d'autres raies, comme le pic de 3.21 MeV provenant de la désexcitation du ¹²C. La figure 2.19 compare les distributions d'énergie des γ -prompts générés par l'interaction de ¹²C de 220 MeV/u et de protons de 125 MeV, simulés par GEANT4.



FIGURE 2.19 – Comparaison entre les spectres de γ émis par l'interaction de ¹²C de 220 MeV/u (traits pleins) et de protons de 125 MeV (points) dans la cible de PMMA, simulés avec GEANT4 . Les distributions ont été normalisées par leur intégrale pour permettre leur comparaison.

Les tableaux 2.6 et 2.7 résument les différentes raies γ observables dans les spectres des différents modèles utilisés. Au vu de ces tableaux, la liste INCL⁺⁺ est celle qui reproduit le plus grand nombre de transitions γ , tout type de

$E_{\gamma} (MeV)$	Réaction	BIC	QMD	INCL ⁺⁺
2.0	$^{12}C(^{12}C,x)^{11}C$	\checkmark		\checkmark
2.0	$^{12}C(p,x)^{11}C$	\checkmark		\checkmark
	$^{12}C(^{12}C,x)^{11}B$			
2.12	$^{12}C(n,x)^{11}B$	\checkmark		\checkmark
	$^{12}C(p,x)^{11}B$	\checkmark		\checkmark
2.80	$^{12}C(p,x)^{11}C$	\checkmark		\checkmark
2.80	$^{12}C(^{12}C,x)^{11}C$			\checkmark
	$^{12}C(^{12}C,x)^{12}C$		\checkmark	\checkmark
3.21	$^{12}C(n,n')^{12}C$		\checkmark	\checkmark
	$ {}^{12}C(p,p') {}^{12}C$	\checkmark		\checkmark
	$^{12}C(^{12}C,x)^{12}C$		\checkmark	
4.44	$^{12}C(n,n')^{12}C$	\checkmark	\checkmark	\checkmark
	$^{12}C(p,p')^{12}C$	\checkmark		\checkmark
4.80	$^{12}C(p,x)^{11}C$	\checkmark		\checkmark
6.34	$^{12}C(p,x)^{11}C$	\checkmark		\checkmark
6.48	$^{12}C(p,x)^{11}C$	\checkmark		\checkmark
6.74	$^{12}C(p,x)^{11}B$	\checkmark		\checkmark
6.79	$^{12}C(p,x)^{11}B$	\checkmark		\checkmark
9.64	$^{12}C(n,n')^{12}C$		\checkmark	\checkmark

TABLE 2.6 – Liste des raies d'émission γ reproduites par les modèles BIC, QMD et INCL⁺⁺ générées par réactions nucléaires sur les noyaux de ¹²C.

réactions confondues. Bien qu'il soit le modèle couramment utilisé en hadronthérapie, BIC ne parvient pas à correctement modéliser certaines transitions γ attendues, en particulier celles générées par diffusions inélastiques de neutrons et d'ions sur les noyaux cibles. Le processus le mieux modélisé est la diffusion inélastique proton sur cible, mais celui-ci ne représente que 7% des γ produits (table 2.5), et n'est donc pas suffisamment significatif pour améliorer l'accord général entre BIC et les données expérimentales. La situation est inversée pour la liste QMD, qui ne reproduit pas les raies γ produites par réaction nucléaire des protons sur les noyaux cibles. Le continuum observé dans ce cas explique pourquoi la liste QMD est celle donnant le taux de production de γ -prompts le plus élevé (tableau 2.4).

$E_{\gamma} (MeV)$	Réaction	BIC	QMD	INCL ⁺⁺
	$^{16}O(n,x)^{14}N$	\checkmark		\checkmark
1.64	$^{16}O(p,x)^{14}N$	\checkmark		\checkmark
	$^{16}O(^{12}C,x)^{14}N$		\checkmark	\checkmark
1.90	$^{16}O(n,p)^{15}N$	\checkmark		\checkmark
1.09	$^{16}O(p,2p)^{15}N$	\checkmark		\checkmark

$E_{\gamma} (MeV)$	Réaction	BIC	QMD	INCL ⁺⁺
<u>`</u>	$^{16}O(p,x)^{15}O$	\checkmark		\checkmark
2.0	$^{16}O(p,x)^{11}C$	\checkmark		\checkmark
	$^{16}O(^{12}C,x)^{11}C$		\checkmark	\checkmark
	$^{16}O(n,x)^{14}N$	\checkmark		\checkmark
2.31	$^{16}O(p,x)^{14}N$	\checkmark		\checkmark
	$^{16}O(^{12}C,x)^{14}N$		\checkmark	\checkmark
2.12	$^{16}O(^{12}C,x)^{11}B$			\checkmark
	$^{16}O(n,n')^{16}O$		\checkmark	\checkmark
2.74	$^{16}O(p,p')^{16}O$		\checkmark	\checkmark
	$^{16}O(^{12}C,x)^{16}O$			\checkmark
3.09	$^{16}O(n,x)^{13}C$		\checkmark	\checkmark
3 21	$^{16}O(n,x)^{12}C$	\checkmark		\checkmark
0.21	$^{16}O(p,x)^{12}C$	\checkmark		\checkmark
	$^{16}O(n,x)^{13}C$		\checkmark	\checkmark
3.68	$^{16}O(p,x)^{13}C$			\checkmark
	$^{16}O(^{12}C,x)^{13}C$			\checkmark
3.85	$^{16}O(n,x)^{13}C$		\checkmark	\checkmark
	$^{16}O(p,x)^{13}C$	\checkmark		\checkmark
	$^{16}O(n,\alpha)^{12}C$	\checkmark	\checkmark	\checkmark
4.44	$^{10}O(p,\alpha)^{12}C$	\checkmark		\checkmark
	$^{10}O(^{12}C,x)^{12}C$		\checkmark	\checkmark
5.11	$^{16}O(p,x)^{14}N$		\checkmark	\checkmark
	$16O(12C,x)^{14}N$			\checkmark
5.24	$^{10}O(n,x)^{15}O$	\checkmark	\checkmark	\checkmark
	$^{10}O(p,x)^{15}O$	\checkmark		\checkmark
5.27	160 () 15			
	$ {}^{10}O(n,x) {}^{10}N$	ĺ √	\checkmark	√
5.30	$^{10}O(p,x)^{10}N$	\checkmark		√
	160 / 160			
6.13	$ {}^{10}O(n,n') {}^{10}O$		\checkmark	✓
	$ ^{10}O(p,p')^{10}O$	 ✓ 		√
6.32	$ {}^{10}O(n,x) {}^{10}N$	√		√
	¹⁰ O(p,x) ¹⁰ N	√		√
6.92	160(1)160			
	$160(n,n')^{10}O$		\checkmark	✓
7.11	U(p,p [']) ¹ ^o U	✓		√

TABLE 2.7: Liste des raies d'émission γ reproduites par les modèles BIC, QMD et INCL⁺⁺ générées par réactions nucléaires sur les noyaux de ¹⁶O.

2.5 Conclusion

Au cours de l'expérience présentée dans ce chapitre, nous avons mesuré les taux de production des γ -prompts produits par l'intéraction d'ions carbone de 220 MeV/u avec une cible de PMMA. Ces taux, mesurés à deux angles (60° et 90°) pour des énergies supérieures à 2 MeV, s'avèrent être en bon accord :

$$\Phi_{\gamma(\theta=90^\circ)} = (1.06 \pm 0.01_{\text{stat}} \pm 0.11_{\text{sys}}) \times 10^{-2} sr^{-1}$$
(2.3)

$$\Phi_{\gamma(\theta=60^\circ)} = (1.04 \pm 0.02_{\text{stat}} \pm 0.09_{\text{sys}}) \times 10^{-2} sr^{-1}$$
(2.4)

Ces données expérimentales ont été comparées aux prédictions Monte Carlo de trois modèles de physique hadronique de GEANT4 : BIC, QMD et INCL⁺⁺. Notre étude montre que le meilleur accord entre données et simulations est atteint avec le modèle INCL⁺⁺, qui donne des taux de production de γ -prompts compatibles avec les valeurs expérimentales à 2σ , et qui prévoit un spectre en énergie en accord avec les mesures. Ces résultats vont dans la même direction que des études antérieures [Dudouet et al., 2014] qui ont également montré un bon accord relatif entre INCL et l'expérience pour la mesure des fragments chargés. Ce meilleur accord s'explique par une meilleurs prise en compte de certains processus hadroniques, tels que la diffusion inélastique ion incident-noyau cible, par INCL.

La résolution sur la position du pic de Bragg atteignable par les systèmes de détection des γ -prompts est directement corrélée au nombre de ces γ émis lors de l'irradiation d'un patient, comme le montre [Smeets et al., 2012]. De nombreuses études sur les γ -prompts se basant sur des simulations Monte Carlo, il est donc essentiel de choisir un outil capable de reproduire au mieux les données expérimentales. Cependant, il est important de préciser que la statistique n'est pas le seul critère de choix du modèle hadronique optimal : le suivi de dose par les γ -prompts reposant sur la mesure des profils d'émission desdits γ le long de la trajectoire du faisceau incident, la reproduction correcte de la forme de ce profil est également capitale. La figure 2.20 montre les différents profils d'émission des γ -prompts produits par l'intéraction d'un faisceau de 220 MeV/u de ¹²C avec du PMMA, obtenus avec différents modèles de GEANT4 . Le modèle particleHP, disponible depuis la version 10.04 de GEANT4 et basé sur des données de la TENDL [Koning and Rochman, 2012], a été ajouté. Cette figure illustre bien les écarts significatifs entre les différents modèles considérés sur ces profils d'émission, et l'importance du choix du modèle hadronique utilisé dans les simulations Monte Carlo de ce type d'études.



FIGURE 2.20 – Comparaison des profils d'émission des γ -prompts produits par l'interaction de ¹²C de 220 MeV/u dans une cible de PMMA obtenus pour différents modèles hadroniques disponibles dans GEANT4 (BIC, INCL, QMD couplé à Bertini et BIC, et particleHP).

Chapitre 3

Développements autour des irradiations précliniques proton

Les gens s'attendent à ce que nous échouions. Notre mission est de dépasser leurs attentes. G.W. Bush

Sommaire

3.1 Dév	eloppement d'un plan de traitement analytique	75
3.1.1	Modélisation analytique du pic de Bragg	76
3.1.2	Validation de la modélisation du dépot de dose	79
3.1.3	Plans de traitement	86
3.2 Opt	imisation des paramètres physiques pour les ir-	
radi	ations in-vivo	87
3.2.1	Matériels et Méthodes	88
3.2.2	Influence de la modulation du faisceau	90
3.2.3	Influence de la résolution spatiale	91
3.2.4	Influence du nombre de champs	93

Comme il a été précisé dans le paragraphe 1.4.4 du chapitre 1, un des axes d'amélioration des plans de traitement est une meilleure prise en compte des effets biologiques des rayonnements, souvent modélisés par l'EBR. Afin de mieux comprendre et modéliser ces effets, des études radiobiologiques sur cellules (*in vitro*) ou sur le petit animal (*in vivo*) sont nécessaires. L'intérêt croissant de la hadronthérapie a notamment entraîné une augmentation significative du nombre d'études radiobiologiques utilisant des petits animaux tels que des rongeurs.

Dans ce contexte, l'utilisation de modèles animaux reproduisant au mieux les pathologies et les méthodes de traitement des patients est primordiale. Cependant, les dimensions des tumeurs se développant chez le petit animal sont bien inférieures à celles usuellement traitées chez l'humain. Par exemple, les tumeurs cérébrales chez la souris sont généralement de l'ordre de 2 à 4 mm, et les tumeurs pulmonaires peuvent atteindre des tailles sub-milimétriques [Wang et al., 2014]. Ceci pose d'importantes contraintes techniques sur le système d'irradiation de ces tumeurs, pour lequel une précision sur le positionnement de l'animal inférieure à 0.025 mm [Tillner et al., 2016] et une résolution spatiale sur le système d'imagerie inférieure à 0.145 mm [Verhaegen et al., 2011] sont requises. Dans le cadre d'irradiations proton ou carbone, des énergies plus basses (< 70 MeV) que celles usuellement utilisées en clinique sont nécessaires. Quelques plateformes d'irradiation guidées par l'imagerie existent déjà pour la radiothérapie X [Wong et al., 2008; Verhaegen et al., 2011; Butterworth et al., 2015], et plus récemment pour la protonthérapie [Greubel et al., 2011; Takata et al., 2015; Russo et al., 2017; Ford et al., 2017; Meyer et al., 2017]. L'émergence de ces plateformes pose la question du développement d'outils de calcul de dose spécifiquement adaptés aux précisions sub-milimétriques requises pour l'irradiation des petits animaux [Wang et al., 2014].

Ce chapitre présente les différents travaux menés dans le cadre de l'optimisation des plans de traitements dédiés aux irradiations précliniques *in vivo*, mais également *in vitro*. Ces travaux ont donné lieu à x publications [Vanstalle et al., 2018, 2019; Constanzo et al., 2018, 2019].

3.1 Développement d'un plan de traitement analytique

Des logiciels de plans de traitement pour l'irradiation préclinique *in vivo* ont déjà été conçus pour les plateformes d'irradiation utilisant la radiothérapie X conventionnelle, tels que MuriPlan développé pour la plateforme SARPP (pour *Small Animal Radiation Research Platform*) [Cho and Kazanzides, 2012] ou SmART-Plan mis en place par le département de radiothérapie de la clinique MAASTRO [Hoof et al., 2013]. De la même façon, les plateformes d'irradiation proton de petits animaux nécessitent un code de plan de traitement adapté.

Pour les plans de traitement développés en proton et hadronthérapie clinique, les codes Monte Carlo sont considérés comme le *gold standard*, car ils prennent en compte les différents types d'interactions subies par les particules incidentes et secondaires [Paganetti, 2012]. De nombreux TPS (pour *Treatment Planning System*) basés sur des codes Monte Carlo commencent à être proposés pour une utilisation clinique, la plupart se basant sur des codes existants tels que FLUKA [Mairani et al., 2013] ou GEANT4 [Perl et al., 2012]. Cependant, des travaux antérieurs ont montré que les parcours des particules chargés dans GEANT4 dévient d'environ 0.3 mm autour de leurs valeurs théoriques [Grevillot et al., 2010]. Cet écart, qui peut être considéré comme négligeable en clinique au regard de la taille des tumeurs considérées, ne correspond néanmoins pas à la précision requise sur la balistique de l'irradiation de petits animaux (inférieure à 0.3 mm d'après [Verhaegen et al., 2011]).

Dans le cadre de ce travail, nous avons développé un plan de traitement analytique basé sur la formulation de [Bortfeld and Schlegel, 1996] du pic de Bragg, qui utilise les données de parcours disponibles dans la base de données PS-TAR [Berger et al., 2005]. Ce plan de traitement a été validé en comparant les résultats obtenus avec des données de la littérature [Fiorini et al., 2014; Ulmer and Schaffner, 2011; Park et al., 2011], des simulations effectuées avec GEANT4 et avec des calculs effectués à l'aide de PSTAR. Ce code analytique est actuellement utilisé pour générer les plans de traitement permettant l'irradiation de tumeurs de souris sur la plateforme préclinique proton adossée au cyclotron Cyrcé.

3.1.1 Modélisation analytique du pic de Bragg

Le dépot de dose dans la matière $D_{BP}(z)$ (en Gy) suit la modélisation proposée par [Bortfeld and Schlegel, 1996] :

$$D_{BP}(z) = 1.6 \times 10^{-19} [\text{J}] \times \frac{\Phi_p}{\rho p \alpha^{1/p} (R_0 - z)^{1 - 1/p}}$$
(3.1)

où Φ_p représente la fluence des protons incidents (en cm⁻²), ρ la densité du matériau cible, R_0 le parcours CSDA (pour Continuous Slowing Down Approximation) dans le milieu (en cm) après modulation, z la profondeur considéré (en cm). Les paramètres p et α correspondent respectivement à une constante égale à 1,805 pour l'eau et l'os compact, et un paramètre proportionnel au ratio de la racine carrée de la masse atomique effective et la densité du matériau cible, égal à $1,9 \times 10^{-3}$ pour l'eau [Bortfeld and Schlegel, 1996] ou encore $1,11 \times 10^{-3}$. La différence entre notre implémentation et celle de Bortfeld est l'utilisation de la base de données PSTAR [Berger et al., 2005] pour le calcul de R_0 , qui est obtenu directement par extrapolation à partir de ladite base de données.

Dans [Bortfeld and Schlegel, 1996], le parcours est calculé en utilisant la règle de Bragg-Kleeman, suivant l'équation suivante :

$$R = \alpha E_0^p \tag{3.2}$$

Par la suite, la fonction analytique utilisée sera appelée fonction PSD.

3.1.1.1 Straggling

Comme précisé dans le chapitre 1 (1.2.1.3), un faisceau de proton verra son parcours fluctuer autour de leur valeur moyenne lors de la traversée d'un matériau. Le parcours du proton peut ainsi être modélisé par une distribution gaussienne de valeur moyenne R_0 et de déviation σ_R (en cm). Par conséquent, l'équation 3.1 doit être convoluée avec cette distribution gaussienne.

Une expression générale de ce straggling σ (en cm) pour un faisceau de proton mono-énergétique est donnée par [Bortfeld, 1997] :

$$\sigma^{2} = \alpha' p^{2} \alpha^{2/p} \int_{0}^{z} (R_{0} - z')^{2-2/p} dz'$$
(3.3)

La variable α' étant définie comme :

$$\alpha' = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0^2} e^4 NZ \tag{3.4}$$

où *e* correspond à la charge de l'électron et NZ la densité électronique du matériau. Dans l'eau, α' vaut 0,087 MeV²/cm. Par conséquent, le straggling en parcours d'un faisceau mono-énergétique de protons arrêté dans la cible $(z = R_0)$ peut être simplifié en :

$$\sigma = 0.012 \times R_0^{0.935} \tag{3.5}$$

Cette dernière formulation n'est cependant pas complète : comme mentionné dans le chapitre 1, l'énergie du faisceau incident fluctue également suivant une distribution gaussienne autour d'une valeur moyenne E_0 avec une déviation σ_E (en MeV). Cette fluctuation va également se traduire par un étalement du parcours, notée σ_{RE} (in cm) :

$$\sigma_{RE} = \sigma_E \alpha p E_0^{p-1} \tag{3.6}$$

Comme précisé dans le chapitre 1 (paragraphe 1.2.1.4), la production d'un pic de Bragg étalé (SOBP) passe par la modulation de l'énergie du faisceau, qui peut se faire de manière passive ou active. Dans notre modélisation du faisceau de proton, nous avons considéré une modulation passive, mise en place par des atténuateurs de différentes épaisseurs (généralement en aluminium ou en polyéthylène), car il est pour l'instant le mode privilégié sur les plateformes d'irradiation précliniques existantes [Greubel et al., 2011; Takata et al., 2015; Russo et al., 2017; Ford et al., 2017; Meyer et al., 2017]. En conséquence, cette modulation passive va induire une augmentation du straggling en énergie, et donc également du straggling en parcours. Pour chaque plan de modulation, la valeur finale du straggling sur le parcours du proton peut être calculée en intégrant l'équation 3.3 sur l'épaisseur d'atténuateur considérée. Dans le cas de l'aluminium, sachant que α' , α et p valent respectivement 0,054 MeV²/cm, 1,10×10⁻³ et 1,76, la contribution au straggling d'un plan d'atténuation d'épaisseur z_{Al} ainsi obtenue sera :

$$\sigma_{Al}(z_{Al}) = 0.0062 \times \sqrt{R_0^{3-2p} - (R_0 - z_{Al})^{3-2p}}$$
(3.7)

Le straggling total σ_R sera la somme quadratique des équations ?? :

$$\sigma_R = \sqrt{\sigma^2 + \sigma_{Al}(z_{Al})^2 + \sigma_E^2 \alpha^2 p^2 E_0^{2p-2}}$$
(3.8)

3.1.1.2 Diffusion

Le straggling en parcours d'un faisceau incident est principalement dû aux diffusions multiples subies par le proton dans la matière. Pour correctement reproduire la propagation du faisceau dans la cible, il est donc nécessaire de modéliser cette diffusion. Comme précisé au chapitre 1 (1.2.2.1), de nombreuses formulations théoriques de cette diffusion existent. Nous avons choisi d'utiliser le calcul de diffusion multiple proposé par [Kanematsu, 2008, 2009], où l'étalement latéral σ_y (en cm) du faisceau incident est donné par :

$$\sigma_y(x) = R_0 \sqrt{f_{mz} \frac{X_{0W}}{\rho_S X_0} \left(\frac{1}{2} + \frac{3}{2} \frac{R^2}{R_0^2} - 2\frac{R}{R_0} - \frac{R^2}{R_0^2} \ln \frac{R}{R_0}\right)}$$
(3.9)

où X_{0W} =36.08 cm représente la longueur de radiation dans l'eau, X_0 la longueur de radiation du matériau cible, ρ la densité de la cible et $R = R_0 - d$ le parcours résiduel à une profondeur d dans le matériau considéré. Si le faisceau est modulé par de l'aluminium, la longueur de radiation correspondante est $X_0 = 8.897$ cm. Le facteur f_{mz} dépend du type de particule incidente et s'exprime comme :

$$f_{mz} = (1.0 \times 10^{-3}) Z^{-0.016} \left(\frac{m}{m_p}\right)^{-0.92}$$
(3.10)

avec Z la charge de la particule incidente et m sa masse. Pour les protons, f_{mz} est égal à 10^{-3} .

L'équation 3.9 donne $\sigma_y(R_0) = 0$. C'est pourquoi une formulation spécifique pour décrire la diffusion du faisceau à la fin de son parcours, notée σ_0 , est nécessaire. [Kanematsu, 2009] a proposé la modélisation suivante pour les systèmes homogènes :

$$\sigma_0(R_0) = 0.708 \times R_0 \sqrt{f_{mz} \frac{X_{0W}}{\rho_S X_0}}$$
(3.11)

3.1.1.3 Consommation du faisceau

Les réactions nucléaires subies par le faisceau incident va avoir pour effet une baisse de la fluence Φ_p (équation 3.1) de ce dernier. Cette atténuation dépend de l'énergie du proton et va influer sur le calcul de dose [Ulmer, 2007] :

$$\Phi_p = \frac{\Phi_0}{2} \times \left[1 - \left(\frac{E_0 - E_{th}}{m_p}\right)^f \times \frac{d}{R_0} \right] \times \left[1 + \operatorname{erf}\left(\frac{R_0 - d}{\sigma_R}\right) \right]$$
(3.12)

avec f = 1.032, $m_p = 938.276 \text{ MeV/c}^2$ (énergie de masse du proton), Φ_0 la fluence initiale du faisceau et $E_{th} = 7$ MeV. Cette dernière énergie E_{th} correspond à une valeur seuil en-dessous de laquelle les réactions nucléaires ne peuvent avoir lieu.

3.1.1.4 Modélisation du pic de Bragg étalé (SOBP)

Le pic de Bragg étalé (ou SOBP pour Spread-Out Bragg Peak) est une superposition discrète de plusieurs pics de Bragg d'énergies et d'intensités différentes, définie afin d'obtenir une irradiation homogène dans le volume cible. La fluence Φ_i du $i^{\text{ème}}$ pic composant le SOBP est décrite par l'équation :

$$\Phi_i = \Phi_N \times \left[(2i+1)^{1-1/p} - (2i-1)^{1-1/p} \right]$$
(3.13)

où Φ_N représente la fluence de protons dans le pic distal et N le nombre de pics composant le SOBP.

3.1.2 Validation de la modélisation du dépot de dose

La validation du calcul de dépot de dose a été effectué en le comparant à des données expérimentales extraites de la littérature. Les caractéristiques physiques des expériences choisies (énergie, straggling, matériau) sont résumées dans les tableaux 3.1 et 3.2. Toutes les références présentées dans le tableau 3.1 sont des mesures effecuées en milieu homogène avec des chambres à ionisation, avec une épaisseur sensible équivalente à $\sim 2 \ \mu m$ d'eau. Les références du tableau 3.2 concernent des données en milieu hétérogène, utilisant des inserts de matériaux équivalents tissus usuellement rencontrés en hadronthérapie (air, os, poumon). Ces données ont été obtenues soit par calculs analytiques avec l'algorithme ASPB (pour Analytical Superposition of infinitely narrow Proton Beamlets) [Ciangaru et al., 2005], soit par mesures expérimentales avec des

CHAPITRE 3 DÉVELOPPEMENTS IRRADIATIONS PRÉCLINIQUES

Référence	E (MeV)	$\sigma_E (\text{MeV})$	$\sigma_R (\mathrm{cm})$	Cible	σ_D
[Fiorini et al., 2014]	29.06	0.12		PMMA	0.07%
[Ulmer, 2007]	68.0		0.052	Eau	
[Ulmer and Schaffner, 2011]	97.66		0.052	Eau	
[Park et al., 2011]	108.8	2.4		Eau	

TABLE 3.1 – Résumé des différentes données expérimentales dans des milieux homogènes utilisées pour la validation de notre modélisation du pic de Bragg. Pour faciliter la comparaison, le PMMA utilisé dans [Fiorini et al., 2014] a été converti en équivalent eau. L'incertitude relative sur la dose délivrée σ_D est indiquée si disponible.

Référence	E (MeV)	$\sigma_E \ ({\rm MeV})$	Insert	$\rho_{\text{insert}} \text{ (g.cm}^{-3})$
[Park et al., 2011]	108.8	2.4	Os compact	1.85
[Pagapotti et al 2008]	140.0		Os compact	1.82
[I agailetti et al., 2000]	140.0		Poumon	0.30
[Ciangaru et al., 2005]	200.0		Os (humérus)	1.45

TABLE 3.2 - Résumé des différentes données expérimentales dans des milieux hétérogènes utilisées pour la validation de notre modélisation du pic de Bragg. Le type d'insert considéré est précisé.

chambres à ionisation [Paganetti et al., 2008; Park et al., 2011].

Nos calculs ont été également comparés à des simulations Monte Carlo effectuées avec le code Geant4 10.01 [Agostinelli et al., 2003]. Le modèle de la cascade binaire pour les ions légers (BIC) [Lechner et al., 2010], décrit plus en détails dans le paragraphe 2.3.2.1, a été choisi. En effet, bien qu'il ait été précédemment montré que ce modèle n'est pas le choix optimal pour la modélisation des interactions nucléaires des ¹²C d'énergie thérapeutique, il n'en est pas de même pour les protons. Le potentiel d'ionisation moyen de l'eau a été fixé à 79.2 eV, selon la valeur moyenne précédemment mesurée [Paul, 2013]. La taille du *step* utilisé dans ces simulations était de 0,1 mm, avec une coupure en parcours fixée à 1 mm, selon les recommandations de [Grevillot et al., 2010].

3.1.2.1 Milieu homogène

La figure 3.1 compare les pics de Bragg mesurés extraits de [Fiorini et al., 2014; Ulmer and Schaffner, 2011; Ulmer, 2007; Park et al., 2011] avec ceux générés avec notre fonction analytique et avec GEANT4. Dans les quatre cas, notre modélisation est en bon accord avec les données expérimentales. Dans



FIGURE 3.1 – Comparaison entre les distributions de dose en profondeur obtenues avec GEANT4 (en vert), la fonction PSD (en bleu) et les données mesurées (points) à 29.06 MeV (a), 68 MeV (b), 97,66 MeV (c) et 108.8 MeV (d). Un zoom sur la partie distale du pic de Bragg est également présenté.

le cas des données à 29,06 MeV, un léger écart de parcours de 0,1 mm entre GEANT4 et les données est visible. Aux plus hautes énergies de 97,66 et 108,8 MeV, la fonction PSD sous-estime la dose délivrée en amont du pic de Bragg. Cette différence entre données et fonction analytique atteint 18% en entrée de la cible à 108,8 MeV.

3.1.2.2 Milieu hétérogène

Les cartes de dose en 2D obtenue avec notre fonction pour l'irradiation d'une cible d'eau avec un insert d'os d'humérus de 2 cm avec un faisceau de protons de 200 MeV sont présentées sur les figures 3.2(a) et (b). Ces cartes sont similaires à celles obtenues par [Ciangaru et al., 2005] avec l'algorithme de calcul ASPB. Sur les figures 3.2(c) et (d) sont comparés les pics de Bragg correspondant aux projections suivant les axes verticaux des figure 3.2(a) et (b) obtenus avec ASPB, la fonction PSD et GEANT4. Un bon accord est obtenu entre notre

fonction et ASPB ainsi que Geant4 au niveau du pic distal. Cependant, de la même façon que précédemment, la fonction PSD sous-estime la dose en amont de ce pic. Par exemple, la différence entre ASPB et PSD atteint 30% en entrée de cible. A mesure que le faisceau pénètre dans la matière, et que les phénomènes d'ionisation deviennent plus dominants au regard des processus nucléaires, la différence entre ASPB et PSD s'atténue. Ces écarts sont plus prononcés pour les projections décalées de l'axe principal (*Off axis*), pour lesquels ASPB présente un meilleur accord avec GEANT4 .

Finalement, la figure 3.2e et f présente les profils de dose latéraux correspondants, obtenus avec ASPB, PSD et Geant4 à différentes profondeurs de la cible d'eau. Les trois courbes sont globalement en bon accord, même si de petites différences apparaissent à proximité de l'insert d'os (à z=1,9 cm et z=11,9 cm). Dans ce cas, la dose est surestimée de 13% par notre fonction et par Geant4 sur les côtés de l'insert, quand celui-ci est placé à l'entrée de la cible d'eau. La dose est correctement reproduite au niveau de l'insert par la fonction PSD, alors que Geant4 la sous-estime d'environ 10%.

La figure 3.3(a) présente la carte bidimensionnelle de dose déposée par des protons de 140 MeV traversant deux inserts, respectivement d'os de dimensions $3 \times 3 \times 3$ cm³ et de poumon de dimensions $3 \times 3 \times 5$ cm³, placés à l'entrée d'une cible d'eau, telle que décrit [Paganetti et al., 2008]. Ces deux inserts sont séparés par un trou de 6 cm, de sorte à ce qu'ils ne couvrent pas la totalité de l'entrée de la cible. Ainsi, la partie centrale du faisceau incident ne sera pas atténuée, comme observé sur la figure. L'impact des deux inserts est clairement visible, les protons traversant l'insert d'os étant arrêtés bien avant la partie non-atténuée du faisceau.

Sur la figure 3.3(b) sont comparés les profils de doses latéraux à la profondeur z=8 cm, extraits de [Paganetti et al., 2008] et obtenus avec PSD et avec GEANT4. Aussi bien notre calcul analytique et le Monte Carlo présentent des fluctuations de la dose plus importantes que les données aux limites de l'insert de poumon. Cependant, les discontinuités au niveau de l'insert d'os sont correctement reproduites.

Enfin, la figure 3.3(c) compare les distributions de dose en profondeur mesurées par [Paganetti et al., 2008] avec celles calculées avec la fonction PSD etGEANT4. Ces distributions ont été obtenues par projections de la figure 3.3(a) suivant les axes verticaux x=4,5 cm (faisceau atténué par l'insert d'os), x=0 cm (faisceau non atténué) et x=4,5 cm (faisceau atténué par l'insert de poumon). Dans la zone distale, les calculs de la fonction PSD et de GEANT4 sont compatibles avec les mesures expérimentales, même si un léger écart de parcours est visible sur la distribution de dose traversant l'insert d'os. En amont du pic de Bragg, la fonction PSD sous-estime la dose délivrée, comme déjà observé précédemment.

Finalement, la figure 3.4 montre les distributions de dose expérimentales, si-



FIGURE 3.2 – (a) et (b) : Cartes bidimensionnelles des dépots de dose d'un faisceau de 200 MeV de protons de 4 cm de largeur traversant un insert d'os d'humérus de 2 cm, situé à l'entrée (a) et à 10 cm de profondeur (b) d'un fantôme d'eau, obtenu avec notre plan de traitement. (c) et (d) : Comparaison entre les pics de Bragg obtenus avec l'algorithme ASPB [Ciangaru et al., 2005] (points), la fonction PSD (ligne pleine) et Geant4 (ligne pointillée), correspondant aux projections suivant les axes verticaux centré en x=0 cm (CAX, en bleu) et centré en x=1,5 cm (Off, en rouge) indiqués sur les cartes de dose (a) et (b). (e) et (f) : Profils de dose latéraux à trois profondeurs différentes obtenus avec l'algorithme ASPB (points), la fonction PSD (ligne continue) et Geant4 (ligne pointillée), correspondant aux projections suivant les axes horizontaux indiqués sur (a) et (b).



FIGURE 3.3 – (a) Carte de dose déposée par un faisceau de 140 MeV de 12 cm de largeur traversant un insert d'os compact de 3 cm et un insert de poumon de 5 cm d'épaisseur, localisés sur les côtés de l'entrée d'une cible d'eau, calculée avec la fonction PSD. (b) Profils de dose latéraux à z=8 cm obtenus avec la fonction PSD (ligne pleine), GEANT4 (ligne pointillée), et extraits de [Egashira et al., 2012] (points). (c) Comparaison entre les distributions de dose en profondeur obtenues par projection de la distribution (a) le long des axes x=-4,5 cm (rouge), x=0 cm (bleu) et x=4,5 cm (vert) avec PSD (ligne pleine), GEANT4 (ligne pointillée), et expérimentalement (points).

mulées et calculées d'un faisceau de protons de 108,8 MeV pénétrant dans une cible d'eau pourvue d'un insert d'os localisé à 6,5 cm de profondeur, soit juste avant le pic de Bragg. La discontinuité due à l'insert est correctement prise en compte, aussi bien par la fonction PSD que par GEANT4.



FIGURE 3.4 – Comparaison entre les distributions de dose expérimentales (points) extraite de [Park et al., 2011], calculée avec la fonction PSD (ligne bleue pointillée) et simulée avec GEANT4 (ligne verte pleine), dans une cible d'eau avec un insert d'os de 1 cm d'épaisseur localisé à 6,5 cm de profondeur irradiée avec des protons de 108,8 MeV.

3.1.2.3 Conclusion

Les résultats présentés montrent que la fonction PSD est capable de correctement reproduire le dépot de dose des protons dans la matière à basse énergie (E<70 MeV). La sous-estimation de la dose en amont du pic de Bragg à des énergies plus importantes provient de la non-prise en compte des réactions nucléaires entre le faisceau primaire et la cible, ayant principalement lieu avant la fin du parcours du proton. Cet effet est moins prononcé, bien qu'également présent, dans les simulations GEANT4. Cependant, notre modélisation analytique étant destinée à être utilisée pour la génération de plan de traitements précliniques, et donc utilisant des énergies de faisceau plus basses, la contribution des réactions nucléaires sur la dose peut être négligée à ces énergies. A titre d'exemple, les simulations GEANT4 prédisent qu'à une énergie de 25 MeV, 0,6% de la dose totale délivrée provient de ces réactions nucléaires.

Il a également été démontré que cette modélisation est capable de reproduire les effets des hétérogénéités sur les distributions de dose. La fonction PSD peut effectivement recréer les distorsions induites par des inserts situés à proximité du pic de Bragg (figure 3.4) et de densités variées (os compact, poumon). La formulation choisie pour décrire la diffusion du faisceau dans la matière donne également des résultats satisfaisants, les profils de dose latéraux dans des milieux hétérogènes étant correctement reproduits (figures 3.2 et 3.3b). Ce point est crucial, car les calculs analytiques utilisés dans les plans de traitements sont généralement considérés comme moins précis que le Monte Carlo dans la prise en compte des hétérogénéités [Ciangaru et al., 2005].

3.1.3 Plans de traitement

Le code analytique mis en place a permis de générer les plans de traitement utilisés sur la plateforme d'irradiation *in vivo* associée au cyclotron Cyrcé, qui délivre un faisceau de protons de 24,85 MeV avec un straggling en énergie de 0,127 MeV [Constanzo et al., 2019]. Cette plateforme permet d'irradier des tumeurs sous-cutanées implantées dans les pattes de souris jusqu'à une profondeur de 6 mm, correspondant au parcours maximal des protons délivrés par Cyrcé. Une représentation schématique de la sortie de ligne simulée est présentée sur la figure 3.5. La cible d'eau correspond au volume irradié. Une fenêtre de 50 μ m d'aluminium réduit la diffusion du faisceau lors à la sortie du vide. La modulation passive du faisceau de protons est assurée par une roue pourvue de différentes épaisseurs d'aluminium (de 147 à 2761 μ m). Un collimateur de diamètre 10 mm permet d'adapter la forme du faisceau à la taille des tumeurs sous-cutanées à irradier.



FIGURE 3.5 – Schéma de la sortie de ligne d'irradiation préclinique de Cyrcé.

Un exemple de plan de traitement généré avec la fonction PSD et obtenu avec 20 plans d'atténuation est présenté sur la figure 3.6. Les différents pics de Bragg composant le SOBP sont également montrés.



FIGURE 3.6 – SOBP obtenu par calcul avec la fonction PSD pour 20 plans d'atténuation en aluminium, pour irradier une tumeur sous-cutanées de 6 mm implantée dans une patte de souris avec une dose de 1 Gy.

3.2 Optimisation des paramètres physiques pour les irradiations in-vivo

L'intérêt croissant porté aux études radiobiologiques utilisant des petits animaux pose la question de l'utilisation de modèles animaux se rapprochant des pathologies observées chez les patients. Les nouvelles techniques d'irradiation précliniques utilisant des rayons X, telles que les plateformes SARPP, capables d'irradier des tumeurs orthotopiques de très petites tailles (e.g., tumeurs pulmonaires milimétriques chez la souris [Saha et al., 2010]), montrent la voie à suivre pour les plateformes d'irradiation proton. Cependant, une délivrance de dose précise en protonthérapie ne dépend pas des mêmes paramètres physiques qu'en radiothérapie X. Il est donc nécessaire d'estimer ces paramètres optimaux, permettant un dépot de dose physique maîtrisé dans les très petits volumes tumoraux considérés dans le monde préclinique.

Dans ce contexte, nous avons mené une étude basée sur des simulations Monte Carlo afin de déterminer ces paramètres physiques, tels que l'énergie du faisceau, son straggling, sa taille, ... Pour se faire, différents plans de traitement ont été générés pour des volumes cibles de tailles comparables à des tumeurs cérébrales ou pulmonaires de souris et de rats [Wang et al., 2014]. La formulation analytique présentée dans la première partie de ce chapitre n'a pas été utilisée ici, car elle ne reproduit pas les réactions nucléaires générées par la forte atténuation des faisceaux de protons d'énergies supérieures à 70 MeV.

3.2.1 Matériels et Méthodes

3.2.1.1 Géométrie simulée

Les simulations Monte Carlo ont été effectuées avec le code Geant4 10.03 [Agostinelli et al., 2003], avec le modèle de la cascade binaire, comme présenté précédemment (3.1.2). Le dispositif simulé est similaire à la sortie de ligne de faisceau de Cyrcé présentée précédemment (figure 3.5) et à celles d'installations précliniques existantes [Greubel et al., 2011; Takata et al., 2015; Russo et al., 2017; Ford et al., 2017; Meyer et al., 2017]. Comme dans le cas de Cyrcé, le pic de Bragg étalé est construit de façon passive, via une roue pourvue de différentes épaisseurs d'atténuateurs en polyéthylène. L'uniformité du faisceau est assurée par un collimateur en aluminium de différents diamètres (2 et 4 mm dans notre cas).

Pour notre étude, nous avons considéré deux exemples de volumes cylindriques représentant des tumeurs orthotopiques de tailles usuelles chez la souris [Wang et al., 2014; Takata et al., 2015; Motomura et al., 2010] :

- un volume de 2 mm de diamètre et de 1,5 mm d'épaisseur (~ 5 mm³), localisé à 4 mm de profondeur dans un volume d'eau, avec une épaisseur d'os compact (ρ =1,85 g.cm⁻³) de 0,3 mm d'épaisseur en entrée de cible (correspondant à l'épaisseur du crâne d'une souris).
- un volume de 4 mm de diamètre et 4 mm d'épaisseur (~ 50 mm³), localisé à 3 mm de profondeur dans un volume d'eau, avec une épaisseur d'os compact (ρ =1,85 g.cm⁻³) de 1 mm d'épaisseur en entrée de cible (correspondant à l'épaisseur du crâne d'un rat).

Pour chaque configuration, une dose délivrée de $D_p = 1$ Gy était considérée.

3.2.1.2 Caractéristiques du faisceau de proton

Afin de déterminer les caractéristiques physiques optimales du faisceau de proton, plusieurs plans de traitements ont été simulés pour chaque géométrie considérée, utilisant les énergies de faisceau (E) et les straggling en énergie (σ_E) avant modulation donnés dans le tableau 3.3. Ces énergies et leurs stragglings associés correspondent à des caractéristiques d'installations existantes.

Il est important de préciser que, la modulation du faisceau ayant lieu en amont du collimateur et du fantôme, le straggling en énergie est considérablement augmenté pour les énergies les plus hautes, ce qui impactera fortement les résultats présentés dans les sections suivantes. Afin d'estimer l'impact d'une irradiation multi-champs, plusieurs configurations d'irradiation ont été testées :

- une irradiation mono-champ;
- une irradiation multi-champ avec trois angles d'incidence à $-45^\circ,\,0^\circ,\,{\rm et}$ $+45^\circ\,;$
- une irradiation multi-champ avec cinq angles d'incidence à -45° , -25° , 0° , $+25^{\circ}$, et $+45^{\circ}$.

Energie	$\sigma_E \ ({\rm MeV})$	Machine	Référence
$25 { m MeV}$	0,127	TR24 (Cyrcé)	[Constanzo et al., 2019]
$30 { m MeV}$	$0,\!353$	MC-50	[Ford et al., 2017]
$50 { m MeV}$	0,500	MC-50	[Ford et al., 2017]
$68 { m MeV}$	$0,\!547$	Accel. MS	[Ulmer and Schaffner, 2011]
$160 { m MeV}$	0,855	IBA DS (KNCC)	[Ulmer and Schaffner, 2011]
$200 {\rm ~MeV}$	1,030	IBA DS (Florida)	[Ulmer and Schaffner, 2011]

TABLE 3.3 – Résumé des caractéristiques des faisceaux de proton considérés dans cette étude et type de machine associée.

Le pic de Bragg étalé pour l'irradiation du volume de 5 mm³ a été généré avec 12 plans d'atténuation, modulant l'énergie des protons entre 19,72 MeV et 23,67 MeV, tandis que l'irradiation du volume de 50 mm³ a nécessité 15 plans d'énergies comprises entre 18,76 et 28,37 MeV.

3.2.1.3 Evaluation des distributions de dose

La qualité des différentes distributions de dose générées a été évaluée par deux méthodes couramment utilisées en radiothérapie conventionnelle :

- les histogrammes dose-volume (ou DVH) [Drzymala et al., 1991];
- le calcul de l'index gamma [Low et al., 1998; Depuydt et al., 2017].

Les DVH présentent la distribution de la dose dans un volume d'intérêt, donnant ainsi une information sur l'uniformité de ladite dose dans le volume cible ainsi que sur l'adéquation avec la dose prescrite. Le rapport 62 de l'ICRU [on Radiation Units and Measurements, 1999] établit qu'une variation entre +7% et -5% autour de la dose prescrite en radiothérapie X est acceptable. En conséquence, le volume cible est considéré correctement irradié quand au moins 95% de ce volume reçoit 95% de la dose prescrite (0,95 Gy dans notre cas) et au plus 7% du même volume reçoit 107% de la même dose prescrite (1,07 Gy dans notre cas).

L'index gamma permet de comparer directement la dose prescrite à la dose délivrée, en prenant en compte les résolutions spatiales et en dose des distributions. Pour chaque position mesurée \vec{r}_m , cet index gamma est défini comme [Low et al., 1998; Winiecki et al., 2009] :

$$\gamma(\vec{r}_m) = \min \sqrt{\frac{|\vec{r}_c, \vec{r}_m|^2}{DTA^2} + \frac{|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_c)|^2}{\Delta D^2}}$$
(3.14)

où $\vec{r_c}$ correspond à la position de référence, $|\vec{r_c}, \vec{r_m}|$ la distance entre les points considérés, $|D(\vec{r_m}) - D(\vec{r_c})|$ la différence de dose entre ces mêmes points, et le DTA (pour *Distance-To-Agreement*) et ΔD représentent les précisions requises sur la distance entre les points et la dose. Dans notre étude, ce DTAa été choisi égal à 0,1, 0,2 ou 0,3 mm, qui correspondent respectivement aux

résolutions spatiales idéales des distributions de dose pour des irradiations X de souris, rat ou lapin, recommandées par [Verhaegen et al., 2011]. La résolution sur la dose est fixée à $\Delta D = D_{-5\%}^{+7\%}$, suivant les recommandations de l'ICRU [on Radiation Units and Measurements, 1999]. Si la valeur $\gamma(\vec{r}_m)$ est inférieure à 1, la dose prescrite et celle effectivement délivrée sont considérées en accord. Dans notre cas, l'index gamma a été utilisé uniquement pour estimer l'impact de la résolution spatiale (DTA) sur la validité des irradiations mono-champs. Dans la pratique clinique, l'index gamma compare la distribution de dose théorique, générée via le système de plan de traitement, et celle effectivement délivrée. Dans notre cas, les distributions obtenues par simulation Monte Carlo font office de distributions mesurées. Cependant, nous ne disposons pas de distribution théorique. Nous avons donc défini deux distributions de référence, considérées comme les distributions optimales pouvant être obtenue pour l'irradiation des deux volumes considérés dans notre étude. Elles ont été simulées avec GEANT4 suivant le même dispositif que celui décrit dans 3.2.1.1, en considérant des énergies de proton non atténuées sans straggling en énergie.

3.2.2 Influence de la modulation du faisceau

La figure 3.7 compare les SOBP simulés obtenus avec les caractéristiques des faisceaux de proton présentés dans 3.2.1.2 avec le SOBP de référence (ligne noire) associé à la distribution de dose de référence définie dans le paragraphe précédent. Les deux volumes considérés (5 mm³, Fig. 3.7a et 50 mm³, Fig.3.7b) ont été irradiés avec une seule incidence de faisceau. A E=25 MeV et $\sigma_E=0,127$ MeV, le SOBP généré pour irradier le volume de 1,5 mm est homogène (figure 3.7a), similaire au SOBP de référence. L'homogénéité du SOBP est dégradée quand l'énergie augmente, en raison de l'important straggling en énergie généré par l'atténuation du faisceau incident. La dose dans l'insert d'os pour les énergies les plus élevées (160 et 200 MeV) est deux fois supérieure à celle déposée par les faisceaux d'énergie moindre (~ 0,5 Gy).

Pour le volume de 4 mm, un pic de Bragg étalé homogène est également obtenu avec l'énergie de faisceau la plus basse (30 MeV, $\sigma_E = 0.353$ MeV), comme observé sur la figure 3.7b. Cependant, quand l'énergie est augmentée à 50 et 68 MeV, la limite du SOBP est décalée de 0,7 cm à 0,66 et 0,62 cm respectivement. A 160 et 200 MeV, de la même façon que sur la figure 3.7a, les distributions de dose simulées présentent un maximum de dose à la sortie de l'insert, entre 0,1 et 0,3 cm, en amont du volume visé.

L'atténuation passive de l'énergie des protons a également une conséquence sur le profil du faisceau en sortie des collimateurs. Ces profils sont présentés sur la figure 3.8. La diffusion est fortement augmentée par l'atténuation du faisceau, dégradant ainsi l'uniformité du profil de dose. Dans les deux cas présentés, cette uniformité n'est conservée que pour l'énergie la plus basse (25 MeV pour



FIGURE 3.7 – Comparaison entre les SOBP simulés obtenus pour les volumes cibles de 5 mm³ (a) et de 50 mm³ (b), irradiés avec des protons de 25 (uniquement pour le volume de 5 mm³), 30, 50, 68, 160 et 200 MeV. Le SOBP référence est associé à la distribution de dose de référence définie dans le paragraphe 3.2.1.3. La discontinuité de dose observée en entrée de cible correspond à l'insert d'os.

la tumeur de 5 mm³, 30 MeV pour la tumeur de 50 mm³).



FIGURE 3.8 - Profils de dose en sortie du collimateur .

3.2.3 Influence de la résolution spatiale

Les cartes d'index gamma calculées pour chaque configuration simulée ainsi que leurs distributions de dose associées sont présentées sur les figures 3.9 et

3.10. Les valeurs d'index gamma associées au plan de traitement simulé pour l'irradiation du volume de 5 mm³ avec un faisceau de 25 MeV (Fig. 3.9a) sont toujours inférieures à 1, avec un DTA de 0,1 mm. A l'inverse, des écarts avec la distribution de référence apparaissent quand l'énergie du faisceau est supérieure à 50 MeV. Un index gamma proche de 2 à la fin du volume cible est obtenu avec des énergies de 50, 68 et 160 MeV pour un DTA = 0, 1 mm, correspondant au sous-dosage observé à la limite du SOBP de la figure 3.7. L'augmentation du DTA à 0,2 et 0,3 mm ne permet pas de réduire l'index gamma à une valeur inférieure à 1. De plus, lorsque l'énergie est augmentée jusqu'à 160 MeV, d'importantes zones de $\gamma(\vec{r_m}) = 2$ apparaissent avant et après le volume cible, illustrant d'importantes différences avec la distribution de référence en amont et en aval du SOBP. Ceci est du à l'important étalement du SOBP aux hautes énergies en raison de l'importante modulation du faisceau incident.



FIGURE 3.9 – Distributions de dose et cartes de l'index gamma des plans de traitement simulés pour irradier le volume de 5 mm³ avec une précision spatiale DTA = 0, 1 mm, avec des faisceaux protons en incidence simple de 25 (a), 30 (b), 50 (c), 68 (d) et 160 MeV (e). Le volume cible est indiqué par le rectangle blanc. Les cartes d'index gamma associées à des DTA de 0,2 et 0,3 mm sont présentés dans les encarts.

Pour le volume de 50 mm³, les valeurs de l'index gamma sont inférieures à 1 dans la zone cible irradiée avec un faisceau de 30 MeV (Fig. 3.10a), bien qu'une région de valeurs plus élevées apparaisse dans la partie distale du SOBP pour un DTA de 0,1 mm. Ces valeurs tendent à se rapprocher de 2 lorsque l'énergie augmente à 50 MeV (Fig. 3.10b). Cependant, lorsque le DTA est augmenté à 0,2 mm, ces zones s'atténuent pour disparaitre totalement pour un DTA de 0,3 mm. A l'inverse, pour les énergies supérieures à 50 MeV (Fig. 3.10c-d), les index gamma restent proches de 2 pour toutes les valeurs considérées de DTA, en raison de l'important straggling généré par l'atténuation. De plus, le surdosage dans l'insert d'os, déjà mis en évidence sur la figure 3.7, se traduit également par des valeurs élevées d'index gamma.

3.2.4 Influence du nombre de champs

Sur la figure 3.11 sont présentés les DVH associés aux plans de traitement simulés avec les six énergies de protons pour les deux volumes irradiés avec une seule incidence de faisceau (haut), 3 angles d'incidence (milieu) et 5 angles d'incidence (bas). Pour les deux volumes cible, les énergies minimales (25 et 30 MeV) permettent une irradiation mono-champ homogène dans l'intervalle de tolérance de dose fixé (indiqué par l'aire hachurée). A plus hautes énergies, une partie importante du volume d'intérêt reçoit une dose plus élevée que celle prescrite. A titre d'exemple, pour une énergie de 200 MeV, 60% du volume de 50 mm³ reçoit 1,3 Gy.

Lorsque le nombre d'angles d'incidence du faisceau augmente (Fig. 3.11, milieu et bas), l'uniformité de la dose dans le volume cible est améliorée pour toutes les énergies. Pour le volume de 5 mm³, lune irradiation à 3 angles d'incidence permet de délivrer la dose dans l'intervalle de tolérance souhaité. Malgré une amélioration significative de l'homogénéité de la dose délivrée à 160 et 200 MeV, un surdosage demeure toujours dans le volume cible, même s'il est considérablement diminué par rapport à une irradiation mono-champ. Par exemple, 40% du volume de 50 mm³ reçoit plus de 1,07 Gy quand il est irradié avec 3 angles d'incidence d'un faisceau de 200 MeV.

Les DVH des inserts d'os, résultant des conditions de normalisation utilisées pour la figure 3.11, sont montrés sur la figure 3.12. La dose délivrée à l'os en entrée de cible est toujours supérieure à 0,5 Gy pour les irradiations monochamp, quels que soient l'énergie et le volume cible. Au-dessus d'une énergie de 160 MeV, l'os reçoit toujours une dose supérieure à 1 Gy. Comme attendu, l'augmentation du nombre d'angles d'incidence permet de réduire drastiquement la dose dans les inserts, avec 100% de leur volume recevant entre 0,15 et 0,3 Gy avec 5 champs d'irradiation. De façon similaire à ce qui est observé en incidence simple, les faisceaux d'énergies intermédiaires (25-68 MeV) déposent des doses plus faibles dans les inserts en comparaison aux faisceaux d'énergies plus élevées. Cependant, cette différence est très nettement réduite par l'utili-


FIGURE 3.10 – Distributions de dose et cartes de l'index gamma des plans de traitement simulés pour irradier le volume de 50 mm³ avec une précision spatiale DTA = 0, 1 mm, avec des faisceaux protons en incidence simple de 30 (a), 50 (b), 68 (c) et 160 MeV (d). Le volume cible est indiqué par le rectangle blanc. Les cartes d'index gamma associées à des DTA de 0,2 et 0,3 mm sont présentés dans les encarts.



FIGURE 3.11 – Comparaison des DVH pour les volumes cibles obtenus pour les plans de traitement du volume de 5 mm³ (a) et 50 mm³ (b) irradiés avec 25 (uniquement pour le plus petit volume), 30, 50, 68, 160 et 200 MeV. Les figures du milieu présentent les DVH obtenus pour une irradiation avec 3 angles d'incidence, et celles du bas les DVH pour une irradiation avec 5 angles d'incidence. L'aire hachurée indique la tolérance en dose autour de la dose prescrite de 1 Gy. Ces DVH ont été normalisés à un point commun (en requiérant 100% du volume recevant 0,95 Gy) pour une meilleure comparaison.

sation d'angles multiples d'incidence, la dose reçue par l'os passant de plus de 1,3 Gy en irradiation mono-champ à moins de 0,3 Gy avec 5 angles d'incidence

d'un faisceau de 200 MeV.



FIGURE 3.12 – Comparaison des DVH pour les inserts d'os obtenus pour les plans de traitement du volume de 5 mm³ (a) et 50 mm³ (b) irradiés avec 25 (uniquement pour le plus petit volume), 30, 50, 68, 160 et 200 MeV. Les figures du milieu présentent les DVH obtenus pour une irradiation avec 3 angles d'incidence, et celles du bas les DVH pour une irradiation avec 5 angles d'incidence.

3.2.5 Discussion et conclusion

Les résultats de notre étude démontrent que l'irradiation uniforme de très petits volumes d'intérêt peut être obtenue avec un seul angle d'incidence de faisceaux de basse énergie (<30 MeV). Cette uniformité ne peut être assurée avec des faisceaux de haute énergie (>160 MeV) très atténués sans engendrer un surdosage important des tissus sains périphériques. Par exemple, selon la figure 3.11a, plus de 60% du volume de 5 mm³ reçoit plus de 1,07 Gy lorsqu'il est irradié avec une énergie supérieure à 50 MeV. L'important straggling en énergie ainsi que l'augmentation de la diffusion du faisceau en raison de la modulation d'énergie importante expliquent ce phénomène. A titre d'exemple, 16 cm de polyéthylène sont nécessaires pour réduire l'énergie du faisceau de 160 MeV afin d'irradier le volume de 50 mm³. Cet effet ne peut être corrigé en changeant l'espacement entre les plans d'atténuation. Ce surdosage dans les tissus sains périphériques et dans le volume cible dûs à l'atténuation du faisceau ont déjà été soulignés dans [Ford et al., 2017], qui a comparé les profils de dose en profondeur dans l'eau de protons de 30 MeV et de protons de 100 MeV atténués. Cependant, cet effet peut être considérablement diminué, et l'uniformité de la distribution de dose dans le volume cible peut être améliorée, par l'utilisation de plusieurs angles d'incidence lors de l'irradiation (Fig. 3.11). En effet, il est possible d'obtenir une dose uniforme dans le volume cible avec trois champs d'irradiation de faisceaux d'énergies intermédiaires (< 68 MeV). De plus, l'utilisation d'un aimant de sélection en énergie peut également réduire le straggling en énergie de façon significative. L'amélioration de l'uniformité de la dose délivrée peut également être obtenue en agrandissant le diamètre des collimateurs, diminuant ainsi la part de pénombre du faisceau, mais engendrant également un surdosage latéral dans les tissus sains avoisinants.

Le choix des caractéristiques physiques optimales pour l'irradiation des petits animaux dépend également fortement de la résolution spatiale requise (donnée ici par le DTA), qui elle-même dépend du type d'animal à irradier. Par exemple, l'utilisation d'un faisceau en incidence simple de 30 MeV pour irradier une tumeur de 5 mm³ est adaptée lorsque le DTA est augmenté de 0,1 à 0,2 mm, qui correspond à la résolution spatiale requise pour l'irradiation de rats [Verhaegen et al., 2011]. De façon similaire, l'impact du sous-dosage observé sur la partie distale du SOBP généré avec un faisceau de 50 MeV (Fig. 3.7) est atténué si le DTA est augmenté (Fig. 3.10b).

Finalement, il est important de préciser que la délivrance d'une dose précise dans des volumes millimétriques représente un challenge technique qui nécessite des systèmes d'imagerie (e.g., micro-CT ou IRM [Wang et al., 2014]) et de positionnement très précis. Plusieurs plateformes d'irradiation X guidées par l'imagerie pour le petit animal existantes peuvent déjà effectuer des irradiations de tumeurs millimétriques orthotopiques, telles que des tumeurs pulmonaires de souris qui peuvent atteindre une taille de 1 mm, avec une précision de 0,1 mm ou moins [Song et al., 2010; Zhou et al., 2010]. Pour permettre des inter-comparaisons entre les traitements utilisant des protons et des rayons X, des précisions d'irradiation similaires entre les deux modalités doivent être atteintes, telles que proposées dans [Ford et al., 2017].

Chapitre 4

Mesures de sections efficaces pour la hadronthérapie

Attends, les TTree, c'est compliqué, des fois y a deux branches... O. Stezowski

Sommaire

4.1 Mes	sures de sections efficaces 100	
4.1.1	Calcul des sections efficaces	
4.1.2	L'expérience FOOT 101	
4.1.3	Le projet CLIM 103	
4.2 Evaluation des modèles hadroniques pour la ha-		
dronthérapie $\ldots \ldots 104$		
4.2.1	Comparaison des modèles hadroniques avec les données	
	existantes $\ldots \ldots 105$	

Aux incertitudes de parcours évoquées dans le chapitre 1 s'ajoutent des incertitudes sur la dose délivrée en elle-même à la tumeur et aux tissus sains, qui proviennent notamment des corrections apportées dans le plan de traitement pour la prise en compte des effets biologiques, mais aussi des particules secondaires qui peuvent être générées par réactions nucléaires le long du parcours. Les particules secondaires plus légères produites par interactions inélastiques entre le projectile et le cible vont avoir un parcours et un profil de dépot de dose distincts du faisceau incident. Elles peuvent ainsi contribuer à près de 5% de la dose physique totale au niveau du pic de Bragg, et leur impact biologique sur les cellules saines périphériques peut s'avérer délétère, ces particules ayant généralement un haut transfert d'énergie linéique (TEL). A titre d'exemple, les particules α produites par l'interaction de protons de 160 MeV dans un fantôme équivalent tissu ont un TEL compris entre 100 et 160 keV/ μ m tandis que le TEL du faisceau incident varie entre 1 et 12 keV/ μ m [Grassberger and Paganetti, 2011]. Leurs contributions ne peuvent donc être négligées, aussi bien sur le calcul de la dose physique que biologique.

La bonne prise en compte des réactions nucléaires dans les calculs de doses nécessite des mesures précises des sections efficaces de ces mêmes réactions (de l'ordre de 5 à 15% [Dudouet et al., 2014]). Même si des expériences ont déjà été menées en cible épaisse [Schall et al., 1996] et en cible mince dans la gamme d'énergie utilisée en hadronthérapie (80 à 400 MeV/u) [De Napoli et al., 2012; Dudouet et al., 2014; Divay et al., 2017; Horst et al., 2019], les données de sections efficaces de fragmentation demeurent incomplètes, notamment pour les particules incidentes de Z supérieur aux protons, telles que le carbone ou l'oxygène. Il est donc nécessaire de mener des campagnes de mesures de ces sections efficaces.

Ce chapitre présente mes activités autour de ces mesures, dans le cadre de deux expériences : FOOT (pour *FragmentatiOn Of Target*), qui a déjà donné lieu à plusieurs publications [Valle et al., 2019; Montesi et al., 2019; Morrocchi et al., 2019; Battistoni et al., 2017], et CLIM (pour *Cross-sections of Light Ions Measurements*), ainsi que le projet d'évaluation des modèles hadroniques associée aux données qui seront collectées.

4.1 Mesures de sections efficaces

4.1.1 Calcul des sections efficaces

Les sections efficaces totales des réactions inélastiques dans la matières (en mb) sont extraites en mesurant le nombre de particules secondaires produites $N_{A_{ZX}}$ par l'interaction de N_{in} particules incidentes dans une cible d'épaisseur e (en cm) et de densité ρ_{cible} (en g.cm⁻³), à partir de la formule suivante :

$$\sigma = 10^{27} \times \frac{N_{AX} \times A_{cible}}{N_{in} \times \rho_{cible} \times e \times \mathcal{N}_A}$$
(4.1)

où \mathcal{N}_A est le nombre d'Avogadro et A_{cible} le nombre de nucléons de la cible.

Les sections efficaces différentielles $\sigma(E, \theta)$, qui permettent de préciser la dépendance en énergie ou en angle de l'émission des particules secondaires, s'expriment en mb.(sr.MeV)⁻¹ et sont calculées par :

$$\sigma(E,\theta) = 10^{27} \times \frac{N_{A_{ZX}} \times A_{cible}}{N_{in} \times \rho_{cible} \times e \times \Omega \times \Delta E \times \mathcal{N}_{A}}$$
(4.2)

où Ω représente l'angle solide de détection (en sr) et ΔE le pas en énergie considéré.

4.1.2 L'expérience FOOT

L'expérience FOOT a pour objectif de mesurer les sections efficaces des réactions nucléaires produites lors de traitements en hadronthérapie, avec des faisceaux d'¹⁶O et de ¹²C d'énergies comprises entre 150 et 400 MeV/u, sur des cibles d'intérêt telles que le carbone ou le polyéthylène. Le dispositif expérimental doit permettre de mesurer les caractéristiques des fragments de Z \geq 2 sur une acceptance comprise entre 10 et 20°, correspondant aux directions préférentielles d'émission des fragments prédites par les simulations Monte Carlo. L'expérience doit aussi permettre d'évaluer les sections efficaces des réactions de faisceaux de protons sur des cibles de ¹²C et d'¹⁶O par cinématique inverse.



FIGURE 4.1 – Schéma du dispositif expérimental de FOOT [Valle, 2019].

Dans le dispositif expérimental de FOOT, présenté sur la figure 4.1, le monitorage du faisceau est assuré d'une part par un scintillateur plastique fin (épaisseur de 250 μ m), donnant également le signal de déclenchement pour la mesure du temps de vol, et une chambre à dérive permettant la reconstruction de la trajectoire du faisceau incident. La cible est située derrière cette chambre à dérive, et les trajectoires des fragments et du faisceau primaire sont reconstruites à partir d'un ensemble de trois trajectographes intercalés dans un champ magnétique : un détecteur de vertex composé de quatre capteurs CMOS de type Mimosa 28 (épaisseur de 50 μ m de silicium), un trajectographe interne également constitué des mêmes capteurs CMOS dans une architecture PLUME [Nomerotski et al., 2011], et six plans de détecteurs à pistes en silicium de 150 μ m d'épaisseur chacun. Un mur de temps de vol constitué de deux couches de 20 barreaux de scintillateur plastique, de 3 mm d'épaisseur chacune, permet l'identification et la mesure de l'énergie via le temps de vol des différents fragments. Il est placé en amont d'un calorimètre constitué de 360 cristaux de BGO, arrêtant le faisceau primaire ainsi que les fragments générés. Ce dispositif doit permettre d'atteindre des résolutions sur la mesure de l'impulsion des fragments de 5% (σ_p/p), de 100 ps sur le temps de vol et de 2% sur l'énergie (σ_E/E), dans le but d'obtenir des sections efficaces avec une précision maximale de 5% [Valle, 2019].

L'ensemble de ce dispositif a été simulé à l'aide des codes Monte Carlo FLUKA et GEANT4. La visualisation de l'expérience obtenue avec GEANT4 est présentée sur la figure 4.2. Ces simulations permettent d'une part d'évaluer l'efficacité complète du dispositif (efficacité géométrique, efficacité du code de reconstruction de traces, effets des matériaux traversés par le faisceau...), et d'autre part de comparer les données obtenues avec les prédictions des différents modèles hadroniques de ces codes.



FIGURE 4.2 – Visualisation de la simulation Geant4 du dispositif expérimental de FOOT. Le faisceau incident de 400 MeV/u d'¹⁶O y est indiqué en bleu, les électrons en rouge, et les particules neutres (γ , neutrons) en vert.

Une première campagne de mesures avec un faisceau d'¹⁶O de 400 MeV/u a été menée en avril 2019 au GSI (Darmstadt). Cette campagne, utilisant une version simplifiée du dispositif, devait principalement permettre de tester les éléments de détection présents, à savoir le détecteur Start, le moniteur de faisceau, le détecteur de vertex et le mur de temps de vol. Les données sont actuellement toujours en cours d'analyse.

4.1.3 Le projet CLIM

Depuis quelques années, la thérapie par particules α connait un regain d'intérêt, ces particules présentant une diffusion moindre et une efficacité biologique accrue par rapport aux protons, tout en permettant l'utilisation de techniques d'accélération similaires à celles des protons (cyclotron), contrairement aux ions plus lourds (¹²C, ¹⁶O) qui nécessitent, jusqu'à présent, l'utilisation de synchotrons. Comme pour le ¹²C et l'¹⁶O, les données de sections efficaces pour ces particules aux énergies d'intérêt de la hadronthérapie ne sont pas complètes. Récemment, [Horst et al., 2019] a publié des mesures de sections efficaces de réactions nucléaires α sur des cibles de ¹²C, ¹⁶O, ²⁸Si et ¹H à des énergies incidentes de 74, 119 et 213 MeV/u.

C'est pourquoi, en parallèle de l'expérience FOOT, le groupe Hadronthérapie de l'IPHC a lancé un nouveau projet, baptisé CLIM, qui doit permettre de compléter les données déjà obtenues, notamment en mesurant les sections efficaces différentielles des réactions nucléaires des α avec la cible au delà de 200 MeV/u. Le dispositif prévu dans le cadre de ce projet sera simplifié par rapport à l'expérience FOOT, et utilisera un scintillateur plastique *Start* et un télescope ΔE - ΔE -ToF (énergie déposée - temps de vol) situé en aval de la cible considérée, placé à différents angles, et constitué de deux couches de scintillateur plastique fin, fournissant à la fois l'information sur l'énergie déposée et le signal *Stop* pour le calcul du temps de vol. Un schéma du dispositif prévu est présenté sur la figure 4.3.

Des simulations Monte Carlo sont en cours pour optimiser les différentes caractéristiques des détecteurs (épaisseur, type), qui doivent permettre d'obtenir une résolution en énergie déposée suffisante pour permettre l'identification des différentes espèces de fragments. Un exemple de carte d'identification dE-ToF simulée est présenté sur la figure 4.4, obtenu avec un faisceau d'¹⁶O de 200 MeV/u interagissant sur une cible de ¹²C de 5 mm, et dont les fragments sont détectés par un scintillateur plastique de 3 mm d'épaisseur, placé à 1 m et à 10° de la cible. Les différents Z des fragments générés et détectés dans le scintillateur (de Z=1, correspondant à la ligne d'énergie déposée la plus faible, jusqu'à Z=8) sont clairement identifiables.



FIGURE 4.3 – Schéma du dispositif de mesure envisagé pour les mesures de sections efficaces α .



FIGURE 4.4 – Energie déposée en fonction du temps de vol des différentes particules secondaires issues de l'interaction d'un faisceau d'¹⁶O de 200 MeV/u sur une cible de 5 mm de ¹²C (*Courtesy of A. Sécher*).

4.2 Evaluation des modèles hadroniques pour la hadronthérapie

A l'heure où les systèmes de planification de traitements en hadronthérapie se tournent de plus en plus vers le Monte Carlo au détriment des modélisations analytiques [Paganetti et al., 2008], une prise en compte précise des réactions nucléaires dans ces codes est cruciale. De plus, de nombreuses études se basent sur des simulations Monte Carlo pour évaluer l'influence des particules secondaires sur les plans de traitement en hadronthérapie [Grassberger and Paganetti, 2011; Lühr et al., 2012; Romano et al., 2014].

Bien que les données de sections efficaces soient incomplètes pour les ions tels que le ¹²C ou l'¹⁶O, de nombreuses mesures sur différents matériaux cibles ont déjà été effectuées pour les particules plus légères telles que le proton. Cependant, la vaste majorité des codes Monte Carlo utilisent encore des modèles hadroniques pour décrire les interactions des protons incidents avec la matière. Comme il a déjà été démontré dans le chapitre 2 (2.4.5), la plupart de ces modèles hadroniques ne parviennent généralement pas à correctement reproduire les taux de production, les énergies et les distributions angulaires des particules secondaires aux énergies d'intérêt de la hadronthérapie (E<400 MeV/u) [Dudouet et al., 2014; Dedes et al., 2014; Divay et al., 2017]. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles modélisations de la physique aux énergies cliniques, utilisant directement les données mesurées. L'utilisation de bases de données dans certains modèles commence à émerger dans certains codes de simulation, avec par exemple la *physics list* particleHP de GEANT4 basée sur les données de la base TENDL [Koning and Rochman, 2012].

4.2.1 Comparaison des modèles hadroniques avec les données existantes

La capacité du Monte Carlo à prendre en compte les réactions nucléaires du faisceau incident avec la cible est souvent mise en avant pour justifier sa supériorité par rapport aux codes analytiques dans les systèmes de plan de traitement [Paganetti et al., 2008]. En effet, les sections efficaces de réactions nucléaires totales sont bien reproduites par différents modèles hadroniques couramment utilisés dans les code Monte Carlo [Braunn et al., 2015]. A titre d'exemple, la figure 4.5 compare les sections efficaces totales de la réaction $p+^{12}C$ obtenues avec différentes physics list disponibles dans GEANT4 10.04 (BIC, INCL, Bertini, particleHP et QBBC) avec les données de référence extraites de la base de données EXFOR [Exf]. Les différents modèles hadroniques ainsi que les données de sections efficaces utilisés ici sont rapidement décrits dans le tableau 4.1. Les physics list BIC, Bertini (pour les protons) et INCL sont les mêmes que celles présentées dans le tableau 2.1 du chapitre 2. Dans le cas d'INCL, deux ensembles de données de sections efficaces ont été utilisés, suivant le travail de [Jeyasugiththan and Peterson, 2015] : les données d'Axen-Wellisch utilisées par défaut dans GEANT4 à partir de la classe G4ProtonInelasticCrossSection [Wellisch and Axen, 1996], et les sections efficaces calculées par Tripathi [Tripathi et al., 1999]. Deux physics list supplémentaires sont considérées ici, en comparaison au chapitre 2 : la liste QBBC, qui est semblable à BIC, et qui combine le modèle de la cascade binaire avec Bertini, et la liste particleHP.



FIGURE 4.5 – Comparaison des données de sections efficaces totales de réactions inélastiques $p+{}^{12}C$ expérimentales (points noirs) avec les résultats simulés pour différents modèles hadroniques de GEANT4.

Physics Lists	Modèles hadroniques	Sections efficaces
BIC	G4BinaryCascade	Axen-Wellisch
Bertini	G4CascadeInterface	Axen-Wellisch
INCL	G4INCLXXProtonBuilder	Axen-Wellisch Tripathi
QBBC	G4HadronInelasticQBBC	Axen-Wellisch
particleHP	G4HadronPhysicsQGSP_BIC_AllHP	Axen-Wellisch

TABLE 4.1 - Liste des modèles hadroniques et sections efficaces utilisés pour chaque type de particule dans les trois *physics lists* considérées.

Malgré le fait que le taux de réactions nucléaires total soit correctement reproduit par différents modèles hadroniques de GEANT4, il n'en est pas de même pour les taux de production des particules secondaires produites lors de ces réactions. Ceci est illustré par la figure 4.6, qui présente les sections efficaces de production de ¹¹C suite à la réaction $p+^{12}C$. Dans ce cas, les différences entre modèles et données d'une part, et entre les modèles eux mêmes d'autre part, peuvent atteindre un facteur supérieur à 2 à une énergie de 40 MeV. En effet, à cette énergie, INCL prédit une section efficace de 36 mb, alors que celle donnée par BIC se rapproche des données, avec une valeur de 80 mb. Le modèle particleHP est celui qui est en meilleur accord avec la base de données, malgré un décrochage des valeurs à partir de 50 MeV.



FIGURE 4.6 – Comparaison des sections efficaces expérimentales (points noirs) et simulées de la réaction $p+{}^{12}C \rightarrow {}^{11}C$.

L'un des principaux problèmes des modèles hadroniques utilisés dans les codes Monte Carlo est qu'il n'en existe aucun capable de reproduire correctement la totalité des propriétés des réactions nucléaires mises en jeu. Par exemple, le modèle particleHP évoqué précédemment, qui se base en partie sur des données mesurées, donne le meilleur accord dans le cas de la figure 4.6, mais ne reproduira pas forcément correctement d'autres réactions. A titre d'illustration, la figure 4.7 présente les sections efficaces expérimentales, extraites de [Dyer et al., 1981; Lang et al., 1987] et simulées de la réaction ${}^{12}C(p,p'\gamma_{4.439}){}^{12}C^*$, qui produit un ${}^{12}C$ excité émettant un γ -prompt de 4,44 MeV. Dans ce cas, les modèles particleHP et Bertini sous-estiment largement la contribution de cette réaction, à l'inverse de INCL, BIC et QBBC. Le modèle INCL utilisant les données de sections efficaces Tripathi donne les meilleurs résultats à basse énergie (E<10 MeV), en accord avec ce qui a été montré dans [Jeyasugiththan and Peterson, 2015].

Les différents modèles hadroniques utilisables présentent également des disparités sur les spectres en énergie des particules secondaires produites par les réactions nucléaires. A titre d'exemple, la figure 4.8 compare ces sections efficaces différentielles de production de H^2 et He^4 par des protons de 68 MeV sur une cible de ¹²C, mesurées à 25°. Aucun des trois modèles hadroniques considérés (BIC, INCL et Bertini) ne parvient à reproduire les pics de résonance observés expérimentalement aux énergies proches de celle du faisceau, et tous



FIGURE 4.7 – Comparaison des sections efficaces expérimentales (extraites de [Dyer et al., 1981; Lang et al., 1987]) et simulées de la réaction ${}^{12}C(p,p'\gamma_{4.439}){}^{12}C^*$.

trois surestiment la contribution à basse énergie des secondaires.



FIGURE 4.8 – Comparaison des sections efficaces différentielles de la réaction $p+{}^{12}C \rightarrow {}^{2}H$ (a) et $p+{}^{12}C \rightarrow {}^{4}He$, obtenues avec un faisceau de protons incident de 68 MeV et mesurées à 25°.

Ceci pose la nécessité de l'intégration des données de sections efficaces mesurées dans les codes de simulation Monte Carlo, permettant ainsi une meilleure prise en compte des particules secondaires dans les calculs de plan de traitement. En plus d'une définition de la dose déposée dans les tumeurs et les tissus sains avoi-

sinants plus précise, l'intégration directe des données de sections efficaces dans le Monte Carlo permettra une meilleure modélisation du transfert d'énergie linéique (TEL) dans les cellules, et donc une meilleure prise en compte des effets biologiques dans le plan de traitement. En effet, les distributions en TEL dépendent directement des spectres en énergie et des taux de production des différentes particules produites pendant le traitement. La figure 4.9 compare, à titre d'exemple, les distributions latérales en TEL d'un faisceau primaire de protons de 100 MeV (en noir) avec les distributions des valeurs de TEL des particules secondaires générées par ce même faisceau dans une cible d'eau pour différents modèles de GEANT4. La contribution de ces particules secondaires est particulièrement significative dans la zone de pénombre du faisceau, où le TEL peut atteindre des valeurs 6 fois supérieures à celui des protons primaires (inférieur à 2 keV/ μ m).



FIGURE 4.9 – Distributions latérales de TEL de protons de 100 MeV (ligne noire) et de ses secondaires générés à la moitié du parcours du faisceau primaire dans une cible d'eau, simulées avec trois modèles du code GEANT4 (INCL, BIC et Bertini). La largeur du faisceau était fixée à 1 mm. *Courtesy of A. Sécher*.

Certains logiciels de plans de traitement intègrent déjà des données de sections efficaces dans le calcul de dose pour certains faisceaux incidents, tels que TRiP98 [Krämer et al., 2016], utilisé au HIT. Dans ce cas, les sections efficaces de fragmentation des faisceaux incidents d'⁴He sont calculés par une approche semi-empirique, à partir des algorithmes Tripathi [Tripathi et al., 1999] et Sihver [Sihver and Mancusi, 2009]. Cependant, une des principales difficultés de l'implémentation de ce type d'approche provient de la variété des canaux de réactions possibles en fonction du type de faisceau incident. Par exemple, seul un nombre limité de réactions possibles existe entre un faisceau d'⁴He et un proton, mais il n'en sera pas de même entre un faisceau de ¹²C sur une cible d'eau. De plus, l'impact biologique des particules secondaires étant directement corrélé à leur spectre en énergie, il est nécessaire de correctement implémenter les sections efficaces différentielles des fragments, ajoutant à la complexité de l'approche.

Conclusion

Tempora mori, tempora mundis recorda. Voilà, eh ben ça par exemple, ça ne veut absolument rien dire, mais l'effet reste le même. Le Roi Loth.

Malgré le fort potentiel de la thérapie par particules chargées, son utilisation clinique est encore l'objet de débats [Widder et al., 2016; Vernimmen, 2016]. Afin de limiter la dose délivrée aux tissus sains et organes à risque, des marges importantes doivent être appliquées sur le volume à traiter, réduisant le potentiel de cette technique d'irradiation. Afin de tirer profit au maximum de l'avantage balistique (et biologique pour les particules de Z>1) que présentent les particules chargées, il est nécessaire de travailler à l'amélioration des plans de traitement. Ce document présente donc une synthèse de mes contributions passées et à venir en vue de l'optimisation de ces plans de traitement.

Mes deux ans dans le département Biophysics du GSI m'ont permis de participer à de nombreuses expériences sous faisceau, dont une qui nous a permis d'extraire des taux de production et spectres en énergie mesurés de γ -prompts émis lors d'une irradiation d'une cible de PMMA avec du ¹²C. Ce type de mesures est essentiel pour la problématique du suivi de la position du pic de Bragg pendant le traitement, car la résolution sur la position dudit pic est directement corrélée au nombre de γ -prompts détectés (et donc produits) pendant l'irradiation.

Mon retour à l'IPHC a été l'occasion de me pencher sur la mise en place d'un plan de traitement basé sur un code analytique pour l'irradiation de souris avec les protons produits par le cyclotron Cyrcé. Contrairement aux codes Monte Carlo, les modélisations analytiques ne reproduisent généralement pas les réactions nucléaires subies par le faisceau incident ou par les noyaux cibles, même si certains plans de traitement commencent à s'y intéresser, à l'instar de TRiP98 [Krämer et al., 2016]. Ce point est souvent mis en avant pour justifier l'utilisation des simulations Monte Carlo dans la planification de traitement, et de nombreux travaux ont déjà montré l'intérêt de tels codes dans ce contexte [Perl et al., 2012; Parodi et al., 2012; Boehlen et al., 2013; Mairani et al., 2013]. Cependant, il est essentiel de rappeler que la plupart de ces codes Monte Carlo ont été développés et optimisés pour la physique des hautes énergies, et les modèles hadroniques implémentés ne sont généralement pas adaptés aux énergies de la hadronthérapie. Les résultats exposés dans ce document ont démontré qu'il reste encore beaucoup à faire pour améliorer ces modèles aux énergies qui nous intéressent, que ce soit au niveau de la production des particules secondaires neutres (chapitre 2) ou chargées (chapitre 4). Pour cette raison, il est nécessaire de poursuivre les mesures de particules secondaires aux énergies où les données manquent.

La collaboration FOOT, et à plus petite échelle, l'expérience CLIM, devraient fournir des données de sections efficaces à des énergies non ou peu explorées. Dans le cadre de l'expérience FOOT, des mesures devraient avoir lieu au GSI et au centre de thérapie CNAO, à Pavie (Italie). En France, le centre Archade, qui traite actuellement en protonthérapie, devrait se doter d'un cyclotron pouvant délivrer des 12 C jusque 400 MeV/u et d'une salle expérimentale associée.

Pour finir, en tant que physicienne, je n'ai logiquement traité la question de l'amélioration des plans de traitement que sous l'angle de la physique. La meilleure modélisation des phénomènes physiques en jeu lors d'un traitement en hadronthérapie ne constitue qu'une première étape vers une délivrance plus précise de la dose et une réduction des marges. L'amélioration des plans de traitement est indissociable d'études de radiobiologie, permettant d'évaluer l'impact de la physique sur la biologie des cellules ou de l'organisme vivant dans son ensemble.

Bibliographie

Experimental nuclear reaction data (exfor). http://www-nds.iaea.org/exfor/exfor.htm.

Institut national du cancer. https://www.e-cancer.fr.

- C. Agodi, F. Bellini, G. a. P. Cirrone, F. Collamati, G. Cuttone, E. D. Lucia, M. D. Napoli, a. D. Domenico, R. Faccini, F. Ferroni, S. Fiore, P. Gauzzi, E. Iarocci, M. Marafini, I. Mattei, a. Paoloni, V. Patera, L. Piersanti, F. Romano, a. Sarti, a. Sciubba, and C. Voena. Precise measurement of prompt photon emission from 80 MeV/u carbon ion beam irradiation. *Journal of Instrumentation*, 7 :p03001, 2012.
- S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand, F. Behner, L. Bellagamba, J. Boudreau, L. Broglia, A. Brunengo, H. Burkhardt, S. Chauvie, J. Chuma, R. Chytracek, G. Cooperman, G. Cosmo, P. Degtyarenko, A. Dell'Acqua, G. Depaola, D. Dietrich, R. Enami, A. Feliciello, C. Ferguson, H. Fesefeldt, G. Folger, F. Foppiano, A. Forti, S. Garelli, S. Giani, R. Giannitrapani, D. Gibin, J. G. Cadenas, I. González, G. G. Abril, G. Greeniaus, W. Greiner, V. Grichine, A. Grossheim, S. Guatelli, P. Gumplinger, R. Hamatsu, K. Hashimoto, H. Hasui, A. Heikkinen, A. Howard, V. Ivanchenko, A. Johnson, F. Jones, J. Kallenbach, N. Kanaya, M. Kawabata, Y. Kawabata, M. Kawaguti, S. Kelner, P. Kent, A. Kimura, T. Kodama, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, E. Lamanna, T. Lampén, V. Lara, V. Lefebure, F. Lei, M. Liendl, W. Lockman, F. Longo, S. Magni, M. Maire, E. Medernach, K. Minamimoto, P. M. de Freitas, Y. Morita, K. Murakami, M. Nagamatu, R. Nartallo, P. Nieminen, T. Nishimura, K. Ohtsubo, M. Okamura, S. O'Neale,

Y. Oohata, K. Paech, J. Perl, A. Pfeiffer, M. Pia, F. Ranjard, A. Rybin, S. Sadilov, E. D. Salvo, G. Santin, T. Sasaki, N. Savvas, Y. Sawada, S. Scherer, S. Sei, V. Sirotenko, D. Smith, N. Starkov, H. Stoecker, J. Sulkimo, M. Takahata, S. Tanaka, E. Tcherniaev, E. S. Tehrani, M. Tropeano, P. Truscott, H. Uno, L. Urban, P. Urban, M. Verderi, A. Walkden, W. Wander, H. Weber, J. Wellisch, T. Wenaus, D. Williams, D. Wright, T. Yamada, H. Yoshida, and D. Zschiesche. Geant4-a simulation toolkit . *Nucl. Instrum. Methods A*, 506 (3) :250–303, 2003. ISSN 0168-9002.

- U. Amaldi, W. Hajdas, S. Iliescu, N. Malakhov, J. Samarati, F. Sauli, and D. Watts. Advanced Quality Assurance for CNAO. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 617(1-3) :248–249, May 2010. ISSN 01689002. doi : 10.1016/j.nima.2009.06.087. URL http://linkinghub.elsevier. com/retrieve/pii/S0168900209013424.
- U. Amaldi, A. Bianchi, Y.-H. Chang, A. Go, W. Hajdas, N. Malakhov, J. Samarati, F. Sauli, and D. Watts. Construction, test and operation of a proton range radiography system. *Nuclear Instruments and Methods in Phy*sics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 629(1):337–344, Feb. 2011. ISSN 01689002. doi : 10.1016/j.nima.2010.11.096. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/ S0168900210026318.
- P. Andreo. On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams. *Physics in Medicine and Biology*, 54(11) :N205–N215, June 2009. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi: 10.1088/0031-9155/54/11/N01. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/54/i=11/a=N01?key=crossref.967f2baf8d248d77f75635ea3ed774fc.
- N. Arbor, D. Dauvergne, G. Dedes, J. M. Létang, K. Parodi, C. T. Quiñones, E. Testa, and S. Rit. Monte Carlo comparison of x-ray and proton CT for range calculations of proton therapy beams. *Physics in Medicine and Biology*, 60(19) :7585–7599, Oct. 2015. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/60/19/7585. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i= 19/a=7585?key=crossref.57a1486c25f9eea1404e24c3be3deb7c.
- W. Assmann, S. Kellnberger, S. Reinhardt, S. Lehrack, A. Edlich, P. G. Thirolf, M. Moser, G. Dollinger, M. Omar, V. Ntziachristos, and K. Parodi. Ionoacoustic characterization of the proton Bragg peak with submillimeter accuracy : Ionoacoustic Characterization of the proton Bragg peak. *Medical Physics*, 42(2) :567–574, Jan. 2015. ISSN 00942405. doi : 10.1118/1.4905047. URL http://doi.wiley.com/10.1118/1.4905047.
- N. B. Averbeck, J. Topsch, M. Scholz, W. Kraft-Weyrather, M. Durante, and G. Taucher-Scholz. Efficient Rejoining of DNA Double-Strand Breaks des-

pite Increased Cell-Killing Effectiveness following Spread-Out Bragg Peak Carbon-Ion Irradiation. *Frontiers in Oncology*, 6, Feb. 2016. ISSN 2234-943X. doi : 10.3389/fonc.2016.00028. URL http://journal.frontiersin.org/Article/10. 3389/fonc.2016.00028/abstract.

- V. A. Bashkirov, R. P. Johnson, H. F.-W. Sadrozinski, and R. W. Schulte. Development of proton computed tomography detectors for applications in hadron therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 809 :120–129, Feb. 2016. ISSN 01689002. doi : 10.1016/j.nima.2015.07.066. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900215009274.
- N. Bassler, J. Toftegaard, A. Lühr, B. S. Sørensen, E. Scifoni, M. Krämer, O. Jäkel, L. S. Mortensen, J. Overgaard, and J. B. Petersen. LET-painting increases tumour control probability in hypoxic tumours. *Acta Oncologica*, 53 (1):25–32, Jan. 2014. ISSN 0284-186X, 1651-226X. doi: 10.3109/0284186X. 2013.832835. URL http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X. 2013.832835.
- G. Battistoni, F. Bellini, F. Bini, F. Collamati, F. Collini, E. D. Lucia, M. Durante, R. Faccini, F. Ferroni, P. Frallicciardi, C. L. Tessa, M. Marafini, I. Mattei, F. Miraglia, S. Morganti, P. Ortega, V. Patera, L. Piersanti, D. Pinci, A. Russomando, A. Sarti, C. Schuy, A. Sciubba, M. Senzacqua, E. S. Camillocci, M. Vanstalle, and C. Voena. Measurement of charged particle yields from therapeutic beams in view of the design of an innovative hadrontherapy dose monitor. *Journal of Instrumentation*, 10(02) : C02032–C02032, Feb. 2015. ISSN 1748-0221. doi : 10.1088/1748-0221/10/02/C02032. URL http://stacks.iop.org/1748-0221/10/i=02/a=C02032?key=crossref.309089daa940cdfd8484b0d7fc501f74.
- G. Battistoni, A. Alexandrov, S. Argiro, N. Belcari, S. Biondi, M. G. Bisogni, G. Bruni, S. Brambilla, N. Camarlinghi, P. Cerello, E. Ciarrocchi, A. Clozza, G. De Lellis, A. Di Crescenzo, M. Durante, R. Faccini, V. Ferrero, F. Ferroni, C. Finck, M. Francesconi, M. Franchini, L. Galli, M. Garbini, G. Giraudo, E. Iarocci, K. Kanxheri, A. Lauria, C. La Tessa, M. Marafini, I. Mattei, R. Mirabelli, M. C. Montesi, M. C. Morone, M. Morrocchi, S. Muraro, L. Narici, R. Paramatti, A. Pastore, N. Pastrone, V. Patera, C. Peroni, M. Pullia, L. Ramello, V. Rosso, M. Rovituso, C. Sanelli, A. Sarti, G. Sartorelli, O. Sato, A. Schiavi, C. Schuy, E. Scifoni, A. Sciubba, M. Selvi, L. Servoli, M. Sitta, R. Spighi, E. Spiriti, G. Sportelli, M. Testa, V. Tioukov, F. Tommasino, G. Traini, S. M. Valle, M. Vanstalle, M. Villa, U. Weber, and A. Zoccoli. The FOOT (Fragmentation Of Target) Experiment. In *Proceedings of 55th International Winter Meeting on Nuclear Physics PoS(BORMIO2017)*, page 023, Bormio, Italy, Dec. 2017. Sissa Medialab. doi : 10.22323/1.302.0023. URL https://pos.sissa.it/302/023.

- A. Belhout, J. Kiener, A. Coc, J. Duprat, C. Engrand, C. Fitoussi, M. Gounelle, A. Lefebvre-Schuhl, N. d. Séréville, V. Tatischeff, J.-P. Thibaud, M. Chabot, F. Hammache, and H. Benhabiles-Mezhoud. γ -ray production by proton and α -particle induced reactions on ¹²C, ¹⁶O, ²⁴Mg, and Fe. *Phys. Rev. C*, 76 : 034607, Sep 2007.
- G. Bennett, A. Goldberg, G. Levine, J. Guthy, J. Balsamo, and J. Archambeau. Beam localization via 150 activation in proton-radiation therapy. *Nuclear Instruments and Methods*, 125(3) :333–338, Apr. 1975. ISSN 0029554X. doi: 10.1016/0029-554X(75)90246-3. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/0029554X75902463.
- G. W. Bennett, J. O. Archambeau, B. E. Archambeau, J. I. Meltzer, and C. L. Wingate. Visualization and Transport of Positron Emission from Proton Activation in vivo. *Science (New York, N.Y.)*, 200(4346) :1151–1153, June 1978. ISSN 0036-8075. doi: 10.1126/science.200.4346.1151.
- M. Berger. Penetration of proton beams through water, 1. depth-dose distribution, spectra and LET distribution. Number 5226 in NISTIR. Gaithersburg, MD : U.S. Dept. of Commerce, National Institute of Standards and Technology, 1993.
- M. Berger, J. Coursey, M. Zucker, and J. Chang. ESTAR, PSTAR and ASTAR : Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions. NIST, Physical Measurement Laboratory, 2005.
- H. Bethe. Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. Annalen der Physik, 397(3) :325–400, 1930. ISSN 00033804, 15213889. doi : 10.1002/andp.19303970303. URL http://doi.wiley.com/10. 1002/andp.19303970303.
- F. Bloch. Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie. Annalen der Physik, 408(3) :285–320, 1933. ISSN 00033804, 15213889. doi : 10.1002/andp.19334080303. URL http://doi.wiley.com/10.1002/andp. 19334080303.
- T. T. Boehlen, F. Cerutti, M. Dosanjh, A. Ferrari, I. Gudowska, A. Mairani, and J. M. Quesada. Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 55(19) :5833–5847, 2010.
- T. T. Boehlen, J. Bauer, M. Donsanjh, A. Ferrari, T. Haberer, K. Parodi, V. Patera, and A. Mairani. A Monte Carlo-based treatment-planning tool for ion beam therapy. J. Radiat. Res., 54 :i77–i81, 2013.

- V. Bom, L. Joulaeizadeh, and F. Beekman. Real-time prompt gamma monitoring in spot-scanning proton therapy using imaging through a knife-edgeshaped slit. *Physics in Medicine and Biology*, 57(2):297, 2012.
- T. Bortfeld. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. *Medical Physics*, 24(12) :2024–2033, 1997.
- T. Bortfeld and W. Schlegel. An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 41(8) :1331, 1996.
- A. Boudard, J. Cugnon, J.-C. David, S. Leray, and D. Mancusi. New potentialities of the Liège intranuclear cascade model for reactions induced by nucleons and light charged particles. *Phys. Rev. C*, 87(1) :014606, 2013.
- A. Brahme. Recent advances in light ion radiation therapy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 58(2):603-616, Feb. 2004. ISSN 03603016. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.034. URL http://linkinghub. elsevier.com/retrieve/pii/S0360301603019734.
- B. Braunn, A. Boudard, J. Colin, J. Cugnon, D. Cussol, J. C. David, P. Kaitaniemi, M. Labalme, S. Leray, and D. Mancusi. Comparisons of hadrontherapy-relevant data to nuclear interaction codes in the Geant4 toolkit. *Journal of Physics : Conference Series*, 420 :012163, Mar. 2013. ISSN 1742-6588, 1742-6596. doi : 10.1088/1742-6596/420/1/012163. URL http://stacks.iop.org/1742-6596/420/i=1/a=012163?key=crossref.2a8da6d22430bb10c3be524fc03a2059.
- B. Braunn, A. Boudard, J.-C. David, A. J. Koning, A. Leprince, S. Leray, and D. Mancusi. Assessment of nuclear-reaction codes for proton-induced reactions on light nuclei below 250 MeV. *The European Physical Journal Plus*, 130(7), July 2015. ISSN 2190-5444. doi : 10.1140/epjp/i2015-15153-x. URL http://link.springer.com/10.1140/epjp/i2015-15153-x.
- K. T. Butterworth, K. M. Prise, and F. Verhaegen. Small animal imageguided radiotherapy : status, considerations and potential for translational impact. *The British Journal of Radiology*, 88(1045) :20140634, Jan. 2015. ISSN 0007-1285, 1748-880X. doi : 10.1259/bjr.20140634. URL http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20140634.
- W. Cao, A. Khabazian, P. P. Yepes, G. Lim, F. Poenisch, D. R. Grosshans, and R. Mohan. Linear energy transfer incorporated intensity modulated proton therapy optimization. *Physics in Medicine & Biology*, 63(1) :015013, Dec. 2017. ISSN 1361-6560. doi : 10.1088/1361-6560/aa9a2e. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/63/i=1/a=015013? key=crossref.cf7699ec424fb8bc6073335386d150b4.

- N. Cho and P. Kazanzides. A Treatment Planning System for the Small Animal Radiation Research Platform (SARRP) based on 3D Slicer. 08 2012.
- H.-J. Ch'ang, Y.-L. Lin, H.-P. Wang, Y.-F. Chiu, M.-C. Chang, C.-H. Hsu, Y.-W. Tien, J.-S. Chen, R.-K. Hsieh, P.-W. Lin, Y.-S. Shan, A.-L. Cheng, J.-Y. Chang, J. Whang-Peng, T.-L. Hwang, and L.-T. Chen. Induction Chemotherapy With Gemcitabine, Oxaliplatin, and 5-Fluorouracil/Leucovorin Followed by Concomitant Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer : A Taiwan Cooperative Oncology Group Phase II Study. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 81 (5) :e749–e757, Dec. 2011. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2010.10.034. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610034577.
- G. Ciangaru, J. C. Polf, M. Bues, and A. R. Smith. Benchmarking analytical calculations of proton doses in heterogeneous matter : Benchmarking analytical calculations of proton doses. *Medical Physics*, 32(12) : 3511–3523, Nov. 2005. ISSN 00942405. doi : 10.1118/1.2064887. URL http://doi.wiley.com/10.1118/1.2064887.
- A. B. Clegg, K. J. Foley, G. L. Salmon, and R. E. Segel. Gamma Radiation from the Medium Energy Proton Bombardment of Lithium, Beryllium, Boron, Carbon and Nitrogen. Proc. Phys. Soc. London, 78(5):681, 1961.
- J. Constanzo, M. Vanstalle, M. Guillot, M. Rousseau, and C. Finck. Characterization of a CMOS sensor array for small field fluence measurement of a low energy proton beam. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 910 :1–8, Dec. 2018. ISSN 01689002. doi : 10.1016/j.nima.2018.09.018. URL https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900218311446.
- J. Constanzo, M. Vanstalle, C. Finck, D. Brasse, and M. Rousseau. Dosimetry and characterization of a 25-MeV proton beam line for preclinical radiobiology research. *Medical Physics*, 46(5) :2356–2362, May 2019. ISSN 0094-2405, 2473-4209. doi : 10.1002/mp.13512. URL https://onlinelibrary.wiley.com/doi/ abs/10.1002/mp.13512.
- C. H. Crane, K. Winter, W. F. Regine, H. Safran, T. A. Rich, W. Curran, R. A. Wolff, and C. G. Willett. Phase II Study of Bevacizumab With Concurrent Capecitabine and Radiation Followed by Maintenance Gemcitabine and Bevacizumab for Locally Advanced Pancreatic Cancer : Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0411. Journal of Clinical Oncology, 27(25) :4096–4102, Sept. 2009. ISSN 0732-183X, 1527-7755. doi : 10.1200/JCO.2009.21.8529. URL http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.21.8529.
- P. Crespo, G. Shakirin, F. Fiedler, W. Enghardt, and A. Wagner. Direct time-of-flight for quantitative, real-time in-beam PET : a concept

and feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 52(23) :6795–6811, Dec. 2007. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/52/23/002. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/52/i=23/a=002?key=crossref. f70a312a3b0104bb958cd66182f6ec6f.

- D. Cussol. Nuclear Physics and Hadrontherapy. 2011.
- M. De Napoli, C. Agodi, G. Battistoni, A. A. Blancato, G. a. P. Cirrone, G. Cuttone, F. Giacoppo, M. C. Morone, D. Nicolosi, L. Pandola, V. Patera, G. Raciti, E. Rapisarda, F. Romano, D. Sardina, A. Sarti, A. Sciubba, V. Scuderi, C. Sfienti, and S. Tropea. Carbon fragmentation measurements and validation of the Geant4 nuclear reaction models for hadrontherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(22) :7651–7671, Nov. 2012. ISSN 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/57/22/7651.
- G. Dedes, M. Pinto, D. Dauvergne, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, and E. Testa. Assessment and improvements of Geant4 hadronic models in the context of prompt-gamma hadrontherapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 59(7) :1747, 2014.
- T. Depuydt, A. Van Esch, and D. P. Huyskens. A quantitative evaluation of imrt dose distributions : refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, 62(3) :309–319, 2017. doi : 10.1016/ S0167-8140(01)00497-2.
- C. Divay, J. Colin, D. Cussol, C. Finck, Y. Karakaya, M. Labalme, M. Rousseau, S. Salvador, and M. Vanstalle. Differential cross-sections measurements for hadrontherapy : 50 MeV/A ¹² C reactions on H, C, O, Al and ^{nat} Ti targets. *EPJ Web of Conferences*, 146 :08005, 2017. ISSN 2100-014X. doi : 10. 1051/epjconf/201714608005. URL http://www.epj-conferences.org/10.1051/ epjconf/201714608005.
- I. Dokic, A. Mairani, M. Niklas, F. Zimmermann, N. Chaudhri, D. Krunic, T. Tessonnier, A. Ferrari, K. Parodi, O. Jäkel, J. Debus, T. Haberer, and A. Abdollahi. Next generation multi-scale biophysical characterization of high precision cancer particle radiotherapy using clinical proton, helium-, carbon- and oxygen ion beams. *Oncotarget*, 7(35), Aug. 2016. ISSN 1949-2553. doi : 10.18632/oncotarget.10996. URL http://www.oncotarget.com/ fulltext/10996.
- R. Drzymala, R. Mohan, L. Brewster, J. Chu, M. Goitein, W. Harms, and M. Urie. Dose-volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 21(1):71 – 78, 1991. ISSN 0360-3016.
- J. Dudouet, D. Cussol, D. Durand, and M. Labalme. Benchmarking Geant4 nuclear models for hadron therapy with 95 MeV/nucleon carbon ions. *Phys. Rev. C*, 89 :054616, 2014.

- M. Durante and H. Paganetti. Nuclear physics in particle therapy : a review. *Reports on Progress in Physics*, 79(9) :096702, Sept. 2016. ISSN 0034-4885, 1361-6633. doi : 10.1088/0034-4885/79/ 9/096702. URL http://stacks.iop.org/0034-4885/79/i=9/a=096702?key= crossref.2b6a9f3680db4f159e7df1cfbb989827.
- P. Dyer, D. Bodansky, A. G. Seamster, E. B. Norman, and D. R. Maxson. Cross sections relevant to gamma-ray astronomy : Proton induced reactions. *Physical Review C*, 23(5) :1865–1882, May 1981. ISSN 0556-2813. doi : 10.1103/PhysRevC.23.1865. URL https://link.aps.org/doi/10. 1103/PhysRevC.23.1865.
- Y. Egashira, T. Nishio, T. Matsuura, S. Kameoka, and M. Uesaka. Experimental evaluation of a spatial resampling technique to improve the accuracy of pencil-beam dose calculation in proton therapy. *Medical Physics*, 39(7): 4104–4114, 2012.
- W. Enghardt, P. Crespo, F. Fiedler, R. Hinz, K. Parodi, J. Pawelke, and F. Poenisch. Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. Nucl. Instrum. Methods A, 525(1–2) :284 – 288, 2004. Proceedings of the International Conference on Imaging Techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry.
- M. Fager, I. Toma-Dasu, M. Kirk, D. Dolney, E. S. Diffenderfer, N. Vapiwala, and A. Carabe. Linear Energy Transfer Painting With Proton Therapy : A Means of Reducing Radiation Doses With Equivalent Clinical Effectiveness. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 91(5) :1057– 1064, Apr. 2015. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2014.12.049. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301614045635.
- E. Fermi. High Energy Nuclear Events. Progress of Theoretical Physics, 5(4): 570–583, July 1950. ISSN 0033-068X, 1347-4081. doi: 10.1143/ptp/5.4.570.
- C. Finck, Y. Karakaya, V. Reithinger, R. Rescigno, J. Baudot, J. Constanzo, D. Juliani, J. Krimmer, I. Rinaldi, M. Rousseau, E. Testa, M. Vanstalle, and C. Ray. Study for online range monitoring with the Interaction Vertex Imaging method. *Physics in Medicine and Biology*, Oct. 2017. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi: 10.1088/1361-6560/aa954e. URL http://iopscience. iop.org/article/10.1088/1361-6560/aa954e.
- F. Fiorini, D. Kirby, J. Thompson, S. Green, D. Parker, B. Jones, and M. Hill. Under-response correction for EBT3 films in the presence of proton spread out Bragg peaks. *Physica Medica*, 30(4):454–461, 2014.
- G. Folger, V. Ivanchenko, and J. Wellisch. The Binary Cascade : nucleon nuclear reactions. *Eur. Phys. J. A*, 21(3) :407–417, 2004.

- J. D. Fontenot, M. L. King, S. A. Johnson, C. G. Wood, M. J. Price, and K. K. Lo. Single-arc volumetric-modulated arc therapy can provide dose distributions equivalent to fixed-beam intensity-modulated radiation therapy for prostatic irradiation with seminal vesicle and/or lymph node involvement. *The British Journal of Radiology*, 85(1011) :231–236, Mar. 2012. ISSN 0007-1285, 1748-880X. doi : 10.1259/bjr/94843998. URL http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/94843998.
- E. Ford, R. Emery, D. Huff, M. Narayanan, J. Schwartz, N. Cao, J. Meyer, R. Rengan, J. Zeng, G. Sandison, G. Laramore, and N. Mayr. An imageguided precision proton radiation platform for preclinical *in vivo* research. *Physics in Medicine and Biology*, 62(1) :43–58, Jan. 2017. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/1361-6560/62/1/43. URL http://stacks.iop.org/ 0031-9155/62/i=1/a=43?key=crossref.97c9fc3110cf967a70699619f367fcb0.
- M. C. Frese, J. J. Wilkens, P. E. Huber, A. D. Jensen, U. Oelfke, and Z. Taheri-Kadkhoda. Application of Constant vs. Variable Relative Biological Effectiveness in Treatment Planning of Intensity-Modulated Proton Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 79(1) :80– 88, Jan. 2011. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2009.10.022. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609034130.
- T. Friedrich, U. Scholz, T. ElsaSser, M. Durante, and M. Scholz. Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation. *Journal of Radiation Research*, 54(3): 494–514, May 2013. ISSN 0449-3060, 1349-9157. doi: 10.1093/jrr/rrs114. URL https://academic.oup.com/jrr/article-lookup/doi/10.1093/jrr/rrs114.
- C. Grassberger and H. Paganetti. Elevated LET components in clinical proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 56(20) :6677–6691, Oct. 2011. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/56/20/011. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=20/a=011?key=crossref. c544398136ed17669cc69ef9f0fb06ce.
- C. Grassberger, A. Trofimov, A. Lomax, and H. Paganetti. Variations in Linear Energy Transfer Within Clinical Proton Therapy Fields and the Potential for Biological Treatment Planning. *International Journal of Radiation Onco*logy*Biology*Physics, 80(5):1559–1566, Aug. 2011. ISSN 03603016. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.027. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/S0360301610034486.
- C. Greubel, W. Assmann, C. Burgdorf, G. Dollinger, G. Du, V. Hable, A. Hapfelmeier, R. Hertenberger, P. Kneschaurek, D. Michalski, M. Molls, S. Reinhardt, B. Röper, S. Schell, T. E. Schmid, C. Siebenwirth, T. Wenzl, O. Zlobinskaya, and J. J. Wilkens. Scanning irradiation device for mice in vivo

with pulsed and continuous proton beams. Radiat. Environ. Bioph., 50(3): 339–344, 2011.

- L. Grevillot, T. Frisson, N. Zahra, D. Bertrand, F. Stichelbaut, N. Freud, and D. Sarrut. Optimization of GEANT4 settings for Proton Pencil Beam Scanning simulations using GATE. *Nucl. Instrum. Methods B*, 268(20) :3295 – 3305, 2010. ISSN 0168-583X.
- K. Gudima, S. Mashnik, and V. Toneev. Cascade-exciton model of nuclear reactions. *Nuclear Physics A*, 401(2) :329–361, June 1983. ISSN 03759474. doi: 10.1016/0375-9474(83)90532-8.
- K. Gunzert-Marx, H. Iwase, D. Schardt, and R. S. Simon. Secondary beam fragments produced by 200 MeV/u 12C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy. *New Journal of Physics*, 10(7) :075003, July 2008. ISSN 1367-2630. doi : 10.1088/1367-2630/ 10/7/075003. URL http://stacks.iop.org/1367-2630/10/i=7/a=075003?key= crossref.d8c5fe2733dc0eb15571a822575b9130.
- M. Guttormsen, T. Tveter, L. Bergholt, F. Ingebretsen, and J. Rekstad. The unfolding of continuum γ -ray spectra. *Nucl. Instrum. Methods A*, 374(3) : 371 376, 1996.
- K. Gwosch, B. Hartmann, J. Jakubek, C. Granja, P. Soukup, O. Jäkel, and M. Martisíková. Non-invasive monitoring of therapeutic carbon ion beams in a homogeneous phantom by tracking of secondary ions. *Physics in Medicine* and Biology, 58(11):3755–3773, 2013.
- A. Heikkinen, N. Stepanov, and J. P. Wellisch. Bertini intranuclear cascade implementation in GEANT4. eConf, C0303241 :MOMT008, 2003.
- P. Henriquet, E. Testa, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, M.-H. Richard, and F. Sauli. Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring : a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 57(14) :4655–4669, 2012.
- S. P. Hong, J. Y. Park, T. J. Jeon, S. Bang, S. W. Park, J. B. Chung, M.-S. Park, J. Seong, W. J. Lee, and S. Y. Song. Weekly full-dose gemcitabine and single-dose cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*, 98(5):881–887, Mar. 2008. ISSN 0007-0920, 1532-1827. doi: 10.1038/sj.bjc.6604247. URL http://www.nature.com/articles/6604247.
- S. J. V. Hoof, P. V. Granton, and F. Verhaegen. Development and validation of a treatment planning system for small animal radiotherapy : SmART-Plan. *Radiotherapy and Oncology*, 109(3) :361 – 366, 2013. ISSN 0167-8140. doi : http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.003.

- F. Horst, G. Aricò, K.-T. Brinkmann, S. Brons, A. Ferrari, T. Haberer, A. Mairani, K. Parodi, C.-A. Reidel, U. Weber, K. Zink, and C. Schuy. Measurement of He 4 charge- and mass-changing cross sections on H, C, O, and Si targets in the energy range 70–220 MeV/u for radiation transport calculations in ion-beam therapy. *Physical Review C*, 99(1), Jan. 2019. ISSN 2469-9985, 2469-9993. doi : 10.1103/PhysRevC.99.014603. URL https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevC.99.014603.
- F. Hueso-González, W. Enghardt, F. Fiedler, C. Golnik, G. Janssens, J. Petzoldt, D. Prieels, M. Priegnitz, K. E. Roemer, J. Smeets, F. V. Stappen, A. Wagner, and G. Pausch. First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility. *Physics* in Medicine and Biology, 60(16) :6247, 2015.
- N. Hünemohr, B. Krauss, C. Tremmel, B. Ackermann, O. Jäkel, and S. Greilich. Experimental verification of ion stopping power prediction from dual energy CT data in tissue surrogates. *Physics in Medicine and Biology*, 59 (1):83–96, Jan. 2014. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi: 10.1088/0031-9155/59/1/83. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=1/a=83?key=crossref. 881694b2b96a7f29939baae0c5b34bb5.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) : : Contents, 2010.
- International Particle Accelerator Conference. Proceedings of the 6th International Particle Accelerator Conference [also] IPAC 2015, Richmond, USA, May 3-8, 2015. JACoW, Geneva, 2015. ISBN 978-3-95450-168-7. URL http://accelconf.web.cern.ch/AccelConf/IPAC2015/. OCLC: 958149341.
- A. Ito, H. Nakano, Y. Kusano, R. Hirayama, Y. Furusawa, C. Murayama, T. Mori, Y. Katsumura, and K. Shinohara. Contribution of Indirect Action to Radiation-Induced Mammalian Cell Inactivation : Dependence on Photon Energy and Heavy-Ion LET. *Radiation Research*, 165(6) :703–712, June 2006. ISSN 0033-7587, 1938-5404. doi : 10.1667/RR3557.1. URL http://www.bioone.org/doi/10.1667/RR3557.1.
- V. Ivanchenko, J. Apostolakis, A. Bagulya, and et al. Recent Improvements in Geant4 Electromagnetic Physics Models and Interfaces. *Progress in Nuclear science and technology*, 2:898–903, 2011.
- G. Janssens, J. Smeets, F. Vander Stappen, D. Prieels, I. Perali, E. Clementel, L. Hotoiu, and E. Sterpin. PD-0378 : Proton range assessment using prompt gamma monitoring of realistic pencil beam scanning treatments. *Radiotherapy and Oncology*, 115 :S180–S181, Apr. 2015. ISSN 01678140. doi : 10.1016/S0167-8140(15)40374-3. URL http://linkinghub.elsevier.com/ retrieve/pii/S0167814015403743.

- J. Jeyasugiththan and S. W. Peterson. Evaluation of proton inelastic reaction models in Geant4 for prompt gamma production during proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(19) :7617–7635, Oct. 2015. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/60/19/ 7617. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=19/a=7617?key=crossref. 96045ee38676cb9e15b3423849a773b5.
- N. Kanematsu. Alternative scattering power for Gaussian beam model of heavy charged particles. *Nucl. Instrum. Methods B*, 266(23):5056–5062, 2008.
- N. Kanematsu. Semi-empirical formulation of multiple scattering for the gaussian beam model of heavy charged particles stopping in tissue-like matter. *Physics in Medicine and Biology*, 54(5) :N67, 2009.
- A.-C. Knopf and A. Lomax. In vivo proton range verification : a review. *Physics in Medicine and Biology*, 58(15) :R131–R160, 2013.
- T. Koi. New native QMD code in Geant4. *IEEE Nuclear Science Symposium Conf. Record*, 2008.
- A. Koning and D. Rochman. Modern Nuclear Data Evaluation with the TALYS Code System. *Nuclear Data Sheets*, 113(12) :2841–2934, Dec. 2012. ISSN 00903752. doi : 10.1016/j.nds.2012.11.002. URL https://linkinghub.elsevier. com/retrieve/pii/S0090375212000889.
- T. Kormoll, F. Fiedler, S. Schoene, J. Wuestemann, K. Zuber, and W. Enghardt. A Compton imager for in-vivo dosimetry of proton beams - A design study . Nucl. Instrum. Methods A, 626–627 :114 – 119, 2011.
- K. Kosaki, S. Ecker, D. Habermehl, S. Rieken, O. Jäkel, K. Herfarth, J. Debus, and S. E. Combs. Comparison of intensity modulated radiotherapy (IMRT) with intensity modulated particle therapy (IMPT) using fixed beams or an ion gantry for the treatment of patients with skull base meningiomas. *Radiation Oncology*, 7(1) :44, 2012. ISSN 1748-717X. doi : 10.1186/1748-717X-7-44. URL http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/ 10.1186/1748-717X-7-44.
- B. Kozlovsky, R. Murphy, and R. Ramaty. Nuclear deexcitation gamma-ray lines from accelerated particle interactions. *Astrophys. J. Suppl. Ser.*, 141 : 523–541, 2002.
- M. Kraemer, O. Jaekel, T. Haberer, G. Kraft, D. Schardt, and U. Weber. Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : physical beam model and dose optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 45(11) :3299, 2000.
- J. Krimmer, M. Chevallier, J. Constanzo, D. Dauvergne, M. D. Rydt, G. Dedes, N. Freud, P. Henriquet, C. L. Tessa, J. Létang, R. Pleskac, M. Pinto, C. Ray,

V. Reithinger, M. Richard, I. Rinaldi, F. Roellinghoff, C. Schuy, E. Testa, and M. Testa. Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations. *Journal of Instrumentation*, 10(01) :P01011, 2015a.

- J. Krimmer, J.-L. Ley, C. Abellan, J.-P. Cachemiche, L. Caponetto, X. Chen, M. Dahoumane, D. Dauvergne, N. Freud, B. Joly, D. Lambert, L. Lestand, J. Létang, M. Magne, H. Mathez, V. Maxim, G. Montarou, C. Morel, M. Pinto, C. Ray, V. Reithinger, E. Testa, and Y. Zoccarato. Development of a Compton camera for medical applications based on silicon strip and scintillation detectors . *Nucl. Instrum. Methods A*, 787 :98 – 101, 2015b.
- M. Krämer and G. Kraft. Calculations of heavy-ion track structure. Radiation and Environmental Biophysics, 33(2) :91–109, June 1994. ISSN 0301-634X, 1432-2099. doi : 10.1007/BF01219334. URL http://link.springer.com/ 10.1007/BF01219334.
- M. Krämer, E. Scifoni, C. Schuy, M. Rovituso, W. Tinganelli, A. Maier, R. Kaderka, W. Kraft-Weyrather, S. Brons, T. Tessonnier, K. Parodi, and M. Durante. Helium ions for radiotherapy? Physical and biological verifications of a novel treatment modality : Helium ions for radiotherapy? *Medical Physics*, 43(4) :1995–2004, Mar. 2016. ISSN 00942405. doi : 10.1118/1.4944593. URL http://doi.wiley.com/10.1118/1.4944593.
- S. Kurosawa, H. Kubo, K. Ueno, S. Kabuki, S. Iwaki, M. Takahashi, K. Taniue, N. Higashi, K. Miuchi, T. Tanimori, D. Kim, and J. Kim. Prompt gamma detection for range verification in proton therapy. *Current Applied Physics*, 12(2):364 – 368, 2012.
- F. L. Lang, C. W. Werntz, C. J. Crannell, J. I. Trombka, and C. C. Chang. Cross sections for production of the 15.10-MeV and other astrophysically significant gamma-ray lines through excitation and spallation of C 12 and O 16 with protons. *Physical Review C*, 35(4) :1214–1227, Apr. 1987. ISSN 0556-2813. doi : 10.1103/PhysRevC.35.1214. URL https://link.aps.org/doi/ 10.1103/PhysRevC.35.1214.
- A. Lechner, V. Ivanchenko, and J. Knobloch. Validation of recent Geant4 physics models for application in carbon ion therapy. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, 268(14) :2343–2354, July 2010. ISSN 0168583X. doi : 10.1016/j.nimb.2010.04.008. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/ S0168583X10003630.
- B. Li, H. C. Lee, X. Duan, C. Shen, L. Zhou, X. Jia, and M. Yang. Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to stopping-powerratio estimation using dual-energy CT imaging. *Physics in Medicine &*

Biology, 62(17) :7056–7074, Aug. 2017. ISSN 1361-6560. doi : 10.1088/ 1361-6560/aa7dc9. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/62/i=17/a=7056? key=crossref.2fd0504410d46a976fcd0f750c586605.

- G. Llosá, J. Cabello, S. Callier, J. Gillam, C. Lacasta, M. Rafecas, L. Raux, C. Solaz, V. Stankova, C. de La Taille, M. Trovato, and J. Barrio. First Compton telescope prototype based on continuous LaBr3-SiPM detectors. *Nucl. Instrum. Methods A*, 718 :130 – 133, 2013. Proceedings of the 12th Pisa Meeting on Advanced Detectors, La Biodola, Isola d'Elba, Italy, May 20 – 26, 2012.
- D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical Physics*, 25(5):656–661, 1998.
- A. Lühr, D. C. Hansen, R. Teiwes, N. Sobolevsky, O. Jäkel, and N. Bassler. The impact of modeling nuclear fragmentation on delivered dose and radiobiology in ion therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(16) :5169–5185, Aug. 2012. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/57/16/ 5169. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=16/a=5169?key=crossref. 027804443af4b9687c9d18df830d3d55.
- A. Lühr, C. von Neubeck, M. Krause, and E. G. Troost. Relative biological effectiveness in proton beam therapy Current knowledge and future challenges. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 9:35–41, Feb. 2018. ISSN 24056308. doi : 10.1016/j.ctro.2018.01.006. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405630818300028.
- D. Mackin, J. Polf, S. Peterson, and S. Beddar. The effects of Doppler broadening and detector resolution on the performance of three-stage Compton cameras. *Medical Physics*, 40(1) :012402, 2013.
- A. Mairani, T. T. Böhlen, A. Schiavi, T. Tessonnier, S. Molinelli, S. Brons, G. Battistoni, K. Parodi, and V. Patera. A monte carlo-based treatment planning tool for proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 58(8) : 2471, 2013.
- A. Mairani, I. Dokic, G. Magro, T. Tessonnier, F. Kamp, D. J. Carlson, M. Ciocca, F. Cerutti, P. R. Sala, A. Ferrari, T. T. Böhlen, O. Jäkel, K. Parodi, J. Debus, A. Abdollahi, and T. Haberer. Biologically optimized helium ion plans : calculation approach and its *in vitro* validation. *Physics in Medicine and Biology*, 61(11) :4283–4299, June 2016. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/61/11/4283. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/ 61/i=11/a=4283?key=crossref.db43adc2c73d1ef3f13e8cf5f7cc7fa6.

- V. Marx. Sharp shooters : Cancer treatment. Nature, 508(7494) :133–138, Apr. 2014. ISSN 0028-0836, 1476-4687. doi : 10.1038/508133a. URL http: //www.nature.com/articles/508133a.
- I. Mattei, G. Battistoni, F. Bini, F. Collamati, E. D. Lucia, M. Durante, R. Faccini, C. L. Tessa, M. Marafini, L. Piersanti, M. Rovituso, A. Rucinski, A. Russomando, A. Sarti, C. Schuy, A. Sciubba, E. S. Camillocci, M. Toppi, G. Traini, M. Vanstalle, C. Voena, and V. Patera. Prompt-γ production of 220 MeV/u 12C ions interacting with a PMMA target. *Journal of Instrumentation*, 10(10) :P10034, 2015.
- I. Mattei, G. Battistoni, F. Collini, E. De Lucia, M. Durante, S. Fiore, C. La Tessa, C. Mancini-Terracciano, M. Marafini, R. Mirabelli, S. Muraro, R. Paramatti, L. Piersanti, A. Rucinski, A. Russomando, A. Sarti, C. Schuy, A. Sciubba, E. Solfaroli Camillocci, M. Toppi, G. Traini, S. M. Valle, M. Vanstalle, and V. Patera. Addendum : Measurement of charged particle yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u ¹² C beam. *Physics in Medicine & Biology*, 62(21) :8483–8494, Oct. 2017. ISSN 1361-6560. doi : 10.1088/1361-6560/aa8b35. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/62/i=21/ a=8483?key=crossref.73af60898d9f447e68e009c3e7a28308.
- M. McCleskey, W. Kaye, D. S. Mackin, S. Beddar, Z. He, and J. C. Polf. Evaluation of a multistage CdZnTe Compton camera for prompt γ imaging for proton therapy. *Nucl. Instrum. Methods A*, 785 :163–169, June 2015.
- J. Meyer, R. D. Stewart, D. Smith, J. Eagle, E. Lee, N. Cao, E. Ford, R. Hashemian, J. Schuemann, J. Saini, S. Marsh, R. Emery, E. Dorman, J. Schwartz, and G. Sandison. Biological and dosimetric characterisation of spatially fractionated proton minibeams. *Physics in Medicine & Biology*, 62(24) :9260–9281, Nov. 2017. ISSN 1361-6560. doi : 10.1088/1361-6560/aa950c. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/62/i=24/ a=9260?key=crossref.e3b5be53f91d1b995c4f48bc6c9f9d31.
- C.-H. Min, C. H. Kim, M.-Y. Youn, and J.-W. Kim. Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Appl. Phys. Lett.*, 89(18), 2006.
- C. H. Min, H. R. Lee, C. H. Kim, and S. B. Lee. Development of array-type prompt gamma measurement system for in vivo range verification in proton therapy. *Medical Physics*, 39(4) :2100–2107, 2012.
- G. Molière. Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen I. Zeitschrift Naturforschung Teil, 2:78–97, 1947.
- M. Montesi, A. Lauria, A. Alexandrov, L. A. Solestizi, A. Giovanni, S. Argirò, R. A. Diaz, N. Bartosik, G. Battistoni, N. Belcari, E. Bellinzona, S. Bianucci,

S. Biondi, M. Bisogni, G. Bruni, N. Camarlinghi, P. Carra, P. Cerello, E. Ciarrocchi, A. Clozza, S. Colombi, A. D. Guerra, M. D. Simoni, A. D. Crescenzo, M. Donetti, Y. Dong, M. Durante, A. Embriaco, M. Emde, R. Faccini, V. Ferrero, F. Ferroni, E. Fiandrini, C. Finck, E. Fiorina, M. Fischetti, M. Francesconi, M. Franchini, G. Galati, L. Galli, M. Garbini, V. Gentile, G. Giraudo, R. Hetzel, E. Iarocci, M. Ionica, K. Kanxheri, A. C. Kraan, V. Lante, C. L. Tessa, E. L. Torres, M. Marafini, I. Mattei, A. Mengarelli, R. Mirabelli, A. Moggi, M. Morone, M. Morrocchi, S. Muraro, L. Narici, A. Pastore, N. Pastrone, V. Patera, F. Pennazio, P. Placidi, M. Pullia, F. Raffaelli, L. Ramello, R. Ridolfi, V. Rosso, M. Rovituso, C. Sanelli, A. Sarti, G. Sartorelli, O. Sato, S. Savazzi, L. Scavarda, A. Schiavi, C. Schuy, E. Scifoni, A. Sciubba, A. Sécher, M. Selvi, L. Servoli, G. Silvestre, M. Sitta, R. Spighi, E. Spiriti, G. Sportelli, A. Stahl, V. Tioukov, S. Tomassini, F. Tommasino, G. Traini, S. Valle, M. Vanstalle, M. Villa, U. Weber, A. Zoccoli, and G. D. Lellis. Ion charge separation with new generation of nuclear emulsion films. Open Physics, 17(1):233-240, May 2019. ISSN 2391-5471. doi: 10.1515/phys-2019-0024. URL http://www.degruyter.com/view/j/phys.2019. 17.issue-1/phys-2019-0024/phys-2019-0024.xml.

- M. Morrocchi, E. Ciarrocchi, A. Alexandrov, B. Alpat, G. Ambrosi, S. Argirò, R. A. Diaz, N. Bartosik, G. Battistoni, N. Belcari, M. Bertazzoni, S. Biondi, G. Bruni, N. Camarlinghi, P. Carra, P. Cerello, A. Clozza, S. Colombi, G. D. Lellis, A. D. Guerra, M. D. Simoni, A. D. Crescenzo, M. Donetti, Y. Dong, M. Durante, A. Embriaco, M. Emde, R. Faccini, V. Ferrero, F. Ferroni, E. Fiandrini, C. Finck, E. Fiorina, M. Fischetti, M. Francesconi, M. Franchini, L. Galli, M. Garbini, V. Gentile, G. Giraudo, R. Hetzel, S. Hild, M. Ionica, K. Kanxheri, A. C. Kraan, V. Lante, A. Lauria, C. L. Tessa, E. L. Torres, M. Marafini, I. Mattei, A. Mengarelli, R. Mirabelli, M. C. Montesi, M. C. Morone, S. Muraro, L. Narici, A. Pastore, N. Pastrone, V. Patera, F. Pennazio, P. Placidi, M. Pullia, L. Ramello, R. Ridolfi, V. Rosso, M. Rovituso, C. Sanelli, A. Sarti, G. Sartorelli, O. Sato, S. Savazzi, L. Scavarda, A. Schiavi, C. Schuy, E. Scifoni, A. Sciubba, M. Selvi, L. Servoli, G. Silvestre, M. Sitta, R. Spighi, E. Spiriti, G. Sportelli, A. Stahl, S. Tomassini, F. Tommasino, G. Traini, V. Tioukov, S. M. Valle, M. Vanstalle, M. Villa, U. Weber, A. Zoccoli, and M. G. Bisogni. Development and characterization of a ΔE -TOF detector prototype for the FOOT experiment. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 916:116-124, 2019. ISSN 0168-9002. doi : https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.09.086. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900218312270.
- A. R. Motomura, M. Bazalova, H. Zhou, P. J. Keall, and E. E. Graves. Investigation of the effects of treatment planning variables in small animal radiotherapy dose distributions. *Medical Physics*, 37(2):590–599, 2010.

- R. J. Murphy, B. Kozlovsky, and G. H. Share. Nuclear cross sections for gamma ray deexcitation line production by secondary neutrons in the Earth's atmosphere. J. Geophys. Res., 116(A03308), 2011.
- K. Nakamura. Particle data group : Review of particle physics. J. Phys. G, 37, 2010. URL http://pdg.lbl.gov/.
- W. D. Newhauser and R. Zhang. The physics of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(8) :R155–R209, Apr. 2015. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/60/8/ R155. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=8/a=R155?key=crossref. e17ea27b3e09d2ae08a7471562523fb1.
- A. Nomerotski, O. Bachynska, J. Baudot, N. Chon-Sen, G. Claus, R. De Masi, M. Deveaux, W. Dulinski, R. Gauld, M. Goffe, J. Goldstein, I.-M. Gregor, C. Hu-Guo, M. Imhoff, U. Koetz, W. Lau, C. Muntz, C. Santos, C. Schrader, M. Specht, J. Stroth, M. Winter, and S. Yang. PLUME collaboration : Ultra-light ladders for linear collider vertex detector. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 650(1) :208–212, Sept. 2011. ISSN 01689002. doi : 10.1016/j.nima.2010.12.083. URL https://linkinghub.elsevier. com/retrieve/pii/S016890021002824X.
- R. Novotny. The BaF₂ photon spectrometer TAPS. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 38(2):379–385, 1991.
- N. Olsson, E. Ramstroem, and B. Trostell. Neutron elastic and inelastic scattering from beryllium, nitrogen and oxygen at $E_n=21.6$ MeV. Nucl. Phys. A, 509(1):161–177, 1990.
- I. C. on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Technical Report 62, 1999.
- H. Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11) :R99–117, June 2012. ISSN 1361-6560.
- H. Paganetti. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Physics in Medicine and Biology*, 59(22) :R419–R472, Nov. 2014. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/59/22/ R419. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=22/a=R419?key=crossref. 65e4182cbde19f19bc18ee5fba783bef.
- H. Paganetti and D. Giantsoudi. Relative Biological Effectiveness Uncertainties and Implications for Beam Arrangements and Dose Constraints in Proton Therapy. Seminars in Radiation Oncology, 28(3):256–263, July 2018. ISSN
130

10534296. doi : 10.1016/j.semradonc.2018.02.010. URL https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053429618300225.

- H. Paganetti, A. Niemierko, M. Ancukiewicz, L. E. Gerweck, M. Goitein, J. S. Loeffler, and H. D. Suit. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 53(2):407–421, June 2002. ISSN 0360-3016.
- H. Paganetti, H. Jiang, K. Parodi, R. Slopsema, and M. Engelsman. Clinical implementation of full monte carlo dose calculation in proton beam therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 53(17) :4825, 2008.
- S.-H. Park, W.-G. Jung, T.-S. Suh, H.-S. Jang, B.-O. Choi, J.-E. Rah, S.-G. Park, and S.-B. Lee. Variation of Bragg curve characteristic induced by changing the position of inhomogeneous material : Geant4 simulation study. *J. Korean Phys. Soc.*, 58(2) :187–197, 2011.
- K. Parodi. Pet monitoring of hadrontherapy. Nuclear Medicine Review, 15(C): 37–42, 2012. ISSN 1506-9680. URL https://journals.viamedica.pl/nuclear_ medicine_review/article/view/28472.
- K. Parodi, A. Mairani, S. Brons, B. G. Hasch, F. Sommerer, J. Naumann, O. Jäkel, T. Haberer, and J. Debus. Monte Carlo simulations to support start-up and treatment planning of scanned proton and carbon ion therapy at a synchrotron-based facility. *Physics in Medicine and Biology*, 57(12): 3759, 2012.
- H. Paul. Chapter two on the accuracy of stopping power codes and ion ranges used for hadron therapy. In D. Belkić, editor, *Theory of Heavy Ion Collision Physics in Hadron Therapy*, volume 65 of *Advances in Quantum Chemistry*, pages 39 – 61. Academic Press, 2013.
- J. Perl, J. Shin, J. Schümann, B. Faddegon, and H. Paganetti. TOPAS : An innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications. *Medical Physics*, 39(11) :6818–6837, 2012.
- L. Piersanti, F. Bellini, F. Bini, F. Collamati, E. D. Lucia, M. Durante, R. Faccini, F. Ferroni, S. Fiore, E. Iarocci, C. L. Tessa, M. Marafini, I. Mattei, V. Patera, P. G. Ortega, A. Sarti, C. Schuy, A. Sciubba, M. Vanstalle, and C. Voena. Measurement of charged particle yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u ¹² C beam. *Physics in Medicine and Biology*, 59(7) :1857–1872, 2014.
- M. Pinto, M. Bajard, S. Brons, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, M. D. Rydt, N. Freud, J. Krimmer, C. L. Tessa, J. M. Létang, K. Parodi, R. Pleskac, D. Prieels, C. Ray, I. Rinaldi, F. Roellinghoff, D. Schardt, E. Testa, and M. Testa. Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 60(2) :565, 2015.

- J. C. Polf, S. Peterson, G. Ciangaru, M. Gillin, and S. Beddar. Prompt gamma-ray emission from biological tissues during proton irradiation : a preliminary study. *Physics in Medicine and Biology*, 54(3):731–743, Feb. 2009. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/54/3/017. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/54/i=3/a=017?key=crossref. e7c54e01c2a9ceaf250e7686b807ec35.
- J. C. Polf, R. Panthi, D. S. Mackin, M. McCleskey, A. Saastamoinen, B. T. Roeder, and S. Beddar. Measurement of characteristic prompt gamma rays emitted from oxygen and carbon in tissue-equivalent samples during proton beam irradiation. *Physics in Medicine and Biology*, 58(17):5821–5831, Sept. 2013. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/58/17/5821. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=17/a=5821?key=crossref. aca27b598d69aba08424ba2b6c4831c7.
- J. C. Polf, S. Avery, D. S. Mackin, and S. Beddar. Imaging of prompt gamma rays emitted during delivery of clinical proton beams with a Compton camera : feasibility studies for range verification. *Physics in Medicine and Biology*, 60(18) :7085, 2015.
- M. Priegnitz, S. Helmbrecht, G. Janssens, I. Perali, J. Smeets, F. V. Stappen, E. Sterpin, and F. Fiedler. Measurement of prompt gamma profiles in inhomogeneous targets with a knife-edge slit camera during proton irradiation. *Physics in Medicine and Biology*, 60(12) :4849, 2015.

PTCOG, Particle therapy co-operative group. URL http://www.ptcog.ch.

- A. F. Resch, H. Fuchs, and D. Georg. Benchmarking GATE/Geant4 for ¹⁶ O ion beam therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 62 (18) :N474–N484, Sept. 2017. ISSN 1361-6560. doi : 10.1088/ 1361-6560/aa807e. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/62/i=18/a=N474? key=crossref.0b3f13a01e0f864ce0aa90637f436439.
- F. Roellinghoff, M.-H. Richard, M. Chevallier, J. Constanzo, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, F. L. Foulher, J. Létang, G. Montarou, C. Ray, E. Testa, M. Testa, and A. Walenta. Design of a Compton camera for 3D prompt-imaging during ion beam therapy. *Nucl. Instrum. Methods A*, 648, Supplement 1 :S20 – S23, 2011. NIMA 4th International Conference on Imaging techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry.
- F. Romano, G. A. P. Cirrone, G. Cuttone, F. D. Rosa, S. E. Mazzaglia, I. Petrovic, A. R. Fira, and A. Varisano. A Monte Carlo study for the calculation of the average linear energy transfer (LET) distributions for a clinical proton beam line and a radiobiological carbon ion beam line. *Physics in Medicine and Biology*, 59(12) :2863–2882, June 2014. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi:

 $10.1088/0031-9155/59/12/2863. \ URL \ http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=12/a=2863?key=crossref.4c416e02436ac1db4557121f328a012f.$

- G. Russo, P. Pisciotta, G. Cirrone, F. Romano, F. Cammarata, V. Marchese, G. Forte, D. Lamia, L. Minafra, V. BravatÃ_i, R. Acquaviva, M. Gilardi, and G. Cuttone. Preliminary study for small animal preclinical hadrontherapy facility. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 846 :126 – 134, 2017. ISSN 0168-9002. doi: https://doi.org/10.1016/j.nima.2016.10.021.
- H. F.-W. Sadrozinski, V. Bashkirov, B. Colby, G. Coutrakon, B. Erdelyi, D. Fusi, F. Hurley, R. P. Johnson, S. Kashiguine, S. McAllister, F. Martinez-McKinney, J. Missaghian, M. Scaringella, S. Penfold, V. Rykalin, R. Schulte, K. Schubert, D. Steinberg, and A. Zatserklaniy. Detector development for Proton Computed Tomography (pCT). pages 4457–4461. IEEE, Oct. 2011. ISBN 978-1-4673-0120-6 978-1-4673-0118-3 978-1-4673-0119-0. doi: 10.1109/ NSSMIC.2011.6152494. URL http://ieeexplore.ieee.org/document/6152494/.
- D. Saha, L. Watkins, Y. Yin, P. Thorpe, M. D. Story, K. Song, P. Raghavan, R. Timmerman, B. Chen, J. D. Minna, and T. D. Solberg. An orthotopic lung tumor model for image-guided microirradiation in rats. *Radiation Research*, 174(1):62–71, July 2010. ISSN 1938-5404. doi: 10.1667/RR2157.1.
- M. Sakama, T. Kanai, Y. Kase, K. Yusa, M. Tashiro, K. Torikai, H. Shimada, S. Yamada, T. Ohno, and T. Nakano. Design of ridge filters for spread-out Bragg peaks with Monte Carlo simulation in carbon ion therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(20) :6615–6633, Oct. 2012. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/57/20/ 6615. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=20/a=6615?key=crossref. 22043fdbfc246509b0b690e57f5faa64.
- I. Schall, D. Schardt, H. Geissel, H. Irnich, E. Kankeleit, G. Kraft, A. Magel, M. Mohar, G. Münzenberg, F. Nickel, C. Scheidenberger, and W. Schwab. Charge-changing nuclear reactions of relativistic light-ion beams (5 ≤ Z ≤ 10) passing through thick absorbers. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, 117(3) :221–234, Sept. 1996. ISSN 0168583X. doi : 10. 1016/0168-583X(96)00325-4. URL https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/0168583X96003254.
- S. Schmid, G. Landry, C. Thieke, F. Verhaegen, U. Ganswindt, C. Belka, K. Parodi, and G. Dedes. Monte Carlo study on the sensitivity of prompt gamma imaging to proton range variations due to interfractional changes in prostate cancer patients. *Physics in Medicine and Biology*, 60(24) :9329–9347, Dec. 2015. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/60/24/

9329. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=24/a=9329?key=crossref. 276b1300dce9e07785c7805b7a155cf7.

- R. Schulte. Experience with the Phase II Particle CT Imaging System built by the pCT collaboration, 2018.
- R. Schulte, V. Bashkirov, Tianfang Li, Zhengrong Liang, K. Mueller, J. Heimann, L. Johnson, B. Keeney, H.-W. Sadrozinski, A. Seiden, D. Williams, Lan Zhang, Zhang Li, S. Peggs, T. Satogata, and C. Woody. Conceptual design of a proton computed tomography system for applications in proton radiation therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 51(3):866– 872, June 2004. ISSN 0018-9499. doi: 10.1109/TNS.2004.829392. URL http://ieeexplore.ieee.org/document/1311983/.
- E. Scifoni, W. Tinganelli, W. K. Weyrather, M. Durante, A. Maier, and M. Krämer. Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning : model implementation and experimental verification. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11) :3871–3895, June 2013. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/58/11/3871. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/ 58/i=11/a=3871?key=crossref.a734e66f9b01cfca9ddb3c26f25d9ecb.
- M. Shinoto, S. Yamada, K. Terashima, S. Yasuda, Y. Shioyama, H. Honda, T. Kamada, H. Tsujii, H. Saisho, T. Asano, T. Yamaguchi, H. Amano, T. Ishihara, M. Otsuka, M. Matsuda, O. Kainuma, A. Funakoshi, J. Furuse, T. Nakagori, T. Okusaka, H. Ishii, T. Nagakawa, S. Takahashi, S. Hishinuma, M. Nakamura, H. Saito, K. Ohara, S. Ohkawa, and M. Hiraoka. Carbon Ion Radiation Therapy With Concurrent Gemcitabine for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 95(1) :498–504, May 2016. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2015.12.362. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/S0360301615272008.
- L. Sihver and D. Mancusi. Present status and validation of HIBRAC. Radiation Measurements, 44(1) :38–46, Jan. 2009. ISSN 13504487. doi : 10. 1016/j.radmeas.2008.11.004. URL https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/S1350448708003946.
- J. Smeets, F. Roellinghoff, D. Prieels, F. Stichelbaut, A. Benilov, P. Busca, C. Fiorini, R. Peloso, M. Basilavecchia, T. Frizzi, J. C. Dehaes, and A. Dubus. Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11):3371–3405, 2012.
- A. V. Solov'yov, editor. Nanoscale Insights into Ion-Beam Cancer Therapy. Springer International Publishing, Cham, 2017. ISBN 978-3-319-43028-7 978-3-319-43030-0. doi : 10.1007/978-3-319-43030-0. URL http://link.springer. com/10.1007/978-3-319-43030-0.

- K. H. Song, R. Pidikiti, S. Stojadinovic, M. Speiser, S. Seliounine, D. Saha, and T. D. Solberg. An x-ray image guidance system for small animal stereotactic irradiation. *Physics in Medicine and Biology*, 55(23):7345, 2010.
- S. Surti, W. Zou, M. E. Daube-Witherspoon, J. McDonough, and J. S. Karp. Design study of an *in situ* PET scanner for use in proton beam therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(9) :2667–2685, May 2011. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/56/9/002. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=9/a=002?key=crossref.a2cfa1909d76776e25fbe8dcb9e5431f.
- A. Sécher. Mesures de taux de production d'alphas auprès du cyclotron Cyrcé. Technical report, IPHC, Université de Strasbourg, Strasbourg, 2018.
- T. Takata, N. Kondo, Y. Sakurai, H. Tanaka, T. Hasegawa, K. Kume, and M. Suzuki. Localized dose delivering by ion beam irradiation for experimental trial of establishing brain necrosis model. *Applied Radiation and Isotopes*, 105 :32–34, Nov. 2015. ISSN 09698043. doi : 10.1016/j.apradiso.2015.07.023. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804315301044.
- H. Tashima, T. Yamaya, E. Yoshida, S. Kinouchi, M. Watanabe, and E. Tanaka. A single-ring OpenPET enabling PET imaging during radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(14) :4705–4718, July 2012. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/57/14/ 4705. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=14/a=4705?key=crossref. 04fdc6242a702be3045781283b3f3474.
- K. Terashima, Y. Demizu, N. Hashimoto, D. Jin, M. Mima, O. Fujii, Y. Niwa, K. Takatori, N. Kitajima, S. Sirakawa, K. Yonson, Y. Hishikawa, M. Abe, R. Sasaki, K. Sugimura, and M. Murakami. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiotherapy and Oncology*, 103(1): 25–31, Apr. 2012. ISSN 01678140. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.029. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814012000023.
- M. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, N. Freud, P. Henriquet, S. Karkar, F. Le Foulher, J. Létang, R. Plescak, C. Ray, M.-H. Richard, D. Schardt, and E. Testa. Real-time monitoring of the Bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection. *Radiat. Environ. Biophys.*, 49(3):337–343, 2010.
- F. Tillner, P. Thute, S. Löck, A. Dietrich, A. Fursov, R. Haase, M. Lukas, B. Rimarzig, M. Sobiella, M. Krause, M. Baumann, R. Bütof, and W. Enghardt. Precise image-guided irradiation of small animals : a flexible non-profit platform. *Physics in Medicine and Biology*, 61(8) :3084, 2016.

- W. Tinganelli, M. Durante, R. Hirayama, M. Krämer, A. Maier, W. Kraft-Weyrather, Y. Furusawa, T. Friedrich, and E. Scifoni. Kill-painting of hypoxic tumours in charged particle therapy. *Scientific Reports*, 5(1), Dec. 2015. ISSN 2045-2322. doi : 10.1038/srep17016. URL http://www.nature. com/articles/srep17016.
- R. Tripathi, F. Cucinotta, and J. Wilson. Accurate universal parameterization of absorption cross sections iii – light systems. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms, 155(4):349 – 356, 1999. ISSN 0168-583X. doi : https: //doi.org/10.1016/S0168-583X(99)00479-6. URL http://www.sciencedirect. com/science/article/pii/S0168583X99004796.
- W. Ulmer. Theoretical aspects of energy-range relations, stopping power and energy straggling of protons. *Radiat. Phys. Chem.*, 76(7):1089–1107, 2007.
- W. Ulmer and B. Schaffner. Foundation of an analytical proton beamlet model for inclusion in a general proton dose calculation system. *Radiat. Phys. Chem.*, 80(3) :378–389, 2011.
- J. Unkelbach, P. Botas, D. Giantsoudi, B. L. Gorissen, and H. Paganetti. Reoptimization of Intensity Modulated Proton Therapy Plans Based on Linear Energy Transfer. *International Journal of Radiation Onco*logy*Biology*Physics, 96(5) :1097–1106, Dec. 2016. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2016.08.038. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/S0360301616331534.
- S. M. Valle. Design, simulation and performances study of the FOOT experiment. PhD thesis, Università degli studi di Milano, 2019.
- S. M. Valle, A. Alexandrov, G. Ambrosi, S. Argirò, G. Battistoni, N. Belcari, S. Biondi, M. Bisogni, G. Bruni, S. Brambilla, N. Camarlinghi, P. Cerello, E. Ciarrocchi, A. Clozza, G. D. Lellis, A. D. Crescenzo, M. Durante, M. Emde, R. Faccini, V. Ferrero, F. Ferroni, C. Finck, M. Francesconi, M. Franchini, L. Galli, M. Garbini, G. Giraudo, R. Hetzel, E. Iarocci, M. Ionica, K. Kanxheri, A. Lauria, C. L. Tessa, M. Marafini, I. Mattei, R. Mirabelli, M. Montesi, M. Morone, M. Morrocchi, S. Muraro, L. Narici, A. Pastore, N. Pastrone, V. Patera, M. Pullia, L. Ramello, V. Rosso, M. Rovituso, C. Sanelli, A. Sarti, G. Sartorelli, O. Sato, A. Schiavi, C. Schuy, E. Scifoni, A. Sciubba, M. Selvi, L. Servoli, M. Sitta, R. Spighi, E. Spiriti, G. Sportelli, A. Stahl, F. Tommasino, G. Traini, M. Vanstalle, M. Villa, U. Weber, and A. Zoccoli. FOOT : a new experiment to measure nuclear fragmentation at intermediate energies. Perspectives in Science, 12:100415, 2019. ISSN 2213-0209. doi : https://doi.org/10.1016/j.pisc.2019.100415. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213020919300229.

136

- B. Vanderstraeten, J. Verstraete, R. De Croock, W. De Neve, and Y. Lievens. In Search of the Economic Sustainability of Hadron Therapy : The Real Cost of Setting Up and Operating a Hadron Facility. *International Journal* of Radiation Oncology*Biology*Physics, 89(1) :152–160, May 2014. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2014.01.039. URL http://linkinghub.elsevier. com/retrieve/pii/S0360301614001308.
- M. Vanstalle, I. Mattei, A. Sarti, F. Bellini, F. Bini, F. Collamati, E. D. Lucia, M. Durante, R. Faccini, F. Ferroni, C. Finck, S. Fiore, M. Marafini, V. Patera, L. Piersanti, M. Rovituso, C. Schuy, A. Sciubba, G. Traini, C. Voena, and C. L. Tessa. Benchmarking Geant4 hadronic models for prompt-γ monitoring in carbon ion therapy. *Medical Physics*, 44(8) :4276–4286, Aug. 2017. ISSN 0094-2405, 2473-4209. doi : 10.1002/mp.12348. URL https://onlinelibrary. wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.12348.
- M. Vanstalle, J. Constanzo, Y. Karakaya, C. Finck, M. Rousseau, and D. Brasse. Analytical dose modeling for preclinical proton irradiation of millimetric targets. *Medical Physics*, 45(1):470–478, Jan. 2018. ISSN 2473-4209. doi: 10.1002/mp.12696.
- M. Vanstalle, J. Constanzo, and C. Finck. Investigation of Optimal Physical Parameters for Precise Proton Irradiation of Orthotopic Tumors in Small Animals. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 103 (5):1241–1250, Apr. 2019. ISSN 03603016. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.11.044. URL https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301618340410.
- J. M. Verburg and J. Seco. Proton range verification through prompt gammaray spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 59(23):7089, 2014.
- J. M. Verburg, K. Riley, T. Bortfeld, and J. Seco. Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. *Physics in Medicine and Biology*, 58(20) :L37–L49, Oct. 2013. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/58/20/L37. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/ 58/i=20/a=L37?key=crossref.09d0555e6d810a819300bccb4f7165bc.
- F. Verhaegen, P. Granton, and E. Tryggestad. Small animal radiotherapy research platforms. *Physics in Medicine and Biology*, 56(12) :R55, 2011.
- F. Vernimmen. Intracranial Stereotactic Radiation Therapy With Charged Particle Beams : An Opportunity to Regain the Momentum. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 95(1) :52–55, May 2016. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2015.10.016. URL https: //linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301615265819.
- S. V. Vladimirov, V. S. Kaftanov, A. F. Nilov, Y. Semenov, V. T. Smolyankin, V. I. Ushakov, O. A. Goronkov, E. N. Zvonarev, O. I. Kozlov, V. P. Mashirev, V. V. Shatalov, T. T. Basiev, V. A. Konyushkin, V. V. Osiko,

A. G. Papashvili, and V. N. Skvortsov. Characteristics of BaF_2 Scintillation Crystals. *Atom. Energy*, 90(1) :55–62, 2001.

- F. Wang, K. Akashi, Y. Murakami, Y. Inoue, T. Furuta, H. Yamada, K. Ohtomo, and S. Kiryu. Detection of Lung Tumors in Mice Using a 1-Tesla Compact Magnetic Resonance Imaging System. *PLoS ONE*, 9(4) :1–5, 04 2014.
- V. F. Weisskopf and D. H. Ewing. On the Yield of Nuclear Reactions with Heavy Elements. *Phys. Rev.*, 57 :472–485, Mar 1940. doi : 10.1103/PhysRev. 57.472. URL https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.57.472.
- n. Wellisch and n. Axen. Total reaction cross section calculations in protonnucleus scattering. *Physical Review. C, Nuclear Physics*, 54(3) :1329–1332, Sept. 1996. ISSN 0556-2813.
- T. Wenzl and J. J. Wilkens. Modelling of the oxygen enhancement ratio for ion beam radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(11) :3251– 3268, June 2011. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/56/ 11/006. URL http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=11/a=006?key=crossref. 742cd61c04ac0de67152a88caa4c683e.
- W. Weyrather and G. Kraft. RBE of carbon ions : Experimental data and the strategy of RBE calculation for treatment planning. *Radiotherapy and Oncology*, 73 :S161–S169, Dec. 2004. ISSN 01678140. doi : 10. 1016/S0167-8140(04)80041-0. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/S0167814004800410.
- J. Widder, A. van der Schaaf, P. Lambin, C. A. Marijnen, J.-P. Pignol, C. R. Rasch, B. J. Slotman, M. Verheij, and J. A. Langendijk. The Quest for Evidence for Proton Therapy : Model-Based Approach and Precision Medicine. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 95(1) : 30–36, May 2016. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2015.10.004. URL https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301615265698.
- J. J. Wilkens and U. Oelfke. Optimization of radiobiological effects in intensity modulated proton therapy : Optimization of radiobiological effects in IMPT. *Medical Physics*, 32(2) :455–465, Jan. 2005. ISSN 00942405. doi : 10.1118/ 1.1851925. URL http://doi.wiley.com/10.1118/1.1851925.
- R. R. Wilson. Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*, 47(5):487–491, Nov. 1946. ISSN 0033-8419, 1527-1315. doi: 10.1148/47.5.487. URL http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/47.5.487.
- J. Winiecki, T. Morgas, K. Majewska, and B. Drzewiecka. The gamma evaluation method as a routine QA procedure of IMRT. *Reports of Practical* Oncology and Radiotherapy, 14(5):162 – 168, 2009. ISSN 1507-1367.

- J. Wong, E. Armour, P. Kazanzides, I. Iordachita, E. Tryggestad, H. Deng, M. Matinfar, C. Kennedy, Z. Liu, T. Chan, O. Gray, F. Verhaegen, T. Mc-Nutt, E. Ford, and T. L. DeWeese. High-resolution, small animal radiation research platform with x-ray tomographic guidance capabilities. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 71(5) :1591–1599, Aug. 2008. ISSN 0360-3016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2008.04.025.
- M. Yang, G. Virshup, J. Clayton, X. R. Zhu, R. Mohan, and L. Dong. Theoretical variance analysis of single- and dual-energy computed tomography methods for calculating proton stopping power ratios of biological tissues. *Physics in Medicine and Biology*, 55(5):1343–1362, Mar. 2010. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi: 10.1088/0031-9155/55/5/006. URL http://stacks.iop.org/ 0031-9155/55/i=5/a=006?key=crossref.dfc557bb88c6d3a5127ef1dd48a5f62f.
- C. Zacharatou Jarlskog and H. Paganetti. Physics Settings for Using the Geant4 Toolkit in Proton Therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 55(3): 1018–1025, June 2008. ISSN 0018-9499. doi: 10.1109/TNS.2008.922816.
- H. Zhou, M. Rodriguez, F. van den Haak, G. Nelson, R. Jogani, J. Xu, X. Zhu, Y. Xian, P. T. Tran, D. W. Felsher, P. J. Keall, and E. E. Graves. Development of a Micro-Computed Tomography–Based Image-Guided Conformal Radiotherapy System for Small Animals. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 78(1) :297 – 305, 2010. ISSN 0360-3016. doi : http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.11.008.

Curriculum Vitae

Curriculum Vitae

Marie Vanstalle

Diplômes et professions

Sept. 2013 à **Maître de conférences**, *IUT Louis Pasteur/IPHC*, Strasbourg (France). aujourd'hui

- Oct. **Contrat postdoctoral**, *GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Biophysics* 2011-Août department, Darmstadt (Allemagne), Contrat Marie Curie (Oct. 2011-Oct. 2012) et financement 2013 ESA (Oct.2012-Août 2013).
- 2008-2011 Doctorat en physique subatomique, Université de Strasbourg, Strasbourg.
- 2006-2008 Master de physique subatomique, Université Louis Pasteur, Strasbourg, mention B.

2003-2006 Licence en physique, Université Louis Pasteur, Strasbourg, mention B.

Thématiques de recherche

Maître de conférences

- Depuis sept. Amélioration des plans de traitement en hadronthérapie, *IPHC Groupe Hadron-*2013 thérapie, Strasbourg (France).
 - Mesures de sections efficaces d'intérêt pour la hadronthérapie dans la collaboration FOOT et l'expérience CLIM.
 - Développement d'un plan de traitement analytique pour les irradiations précliniques proton.
 - Imagerie proton par paquets.

Post-doctorat

- Oct. 2011 à Étude des caractéristiques des particules secondaires produites par la fragmenta-
- sept. 2013 tion de faisceaux d'ions légers d'intérêt pour la hadronthérapie, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH - Biophysics department, Darmstadt (Allemagne). Sous la direction de Marco Durante.

Thèse de doctorat

- Oct. 2008 à Dosimétrie électronique et métrologie neutrons par capteur CMOS à pixels actifs,
- sept. 2011 Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien Groupe RaMsEs, Strasbourg (France). Sous la direction de Abdel-Mjid Nourreddine et Daniel Husson.

Stage de Master 2

 Fév.-Juin Caractérisation de fonctions de réponse de Détecteurs Solides de Traces Nucléaires
 2008 (DSTN) en dosimétrie neutrons, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien - Groupe RaMsEs, Strasbourg.

Sous la direction de Abdel-Mjid Nourreddine et Eric Baussan.

• Publications (Min IF 1.071 - Max IF 5.554)

- [1] S.M. Valle, A. Alexandrov, G. Ambrosi, [...], **M. Vanstalle**, M. Villa, U. Weber, and A. Zoccoli. The FOOT (FragmentatiOn Of Target) experiment. *Perspectives in Science*, July 2019.
- [2] M.C. Montesi, A. Lauria, A. Alexandrov, L. Alunni Solestizi, [...], M. Vanstalle, M. Villa, U. Weber, A. Zoccoli, and G. De Lellis. Ion charge separation with new generation of nuclear emulsion films. *Open Physics*, 17(1):233–240, May 2019.
- [3] A. Alexandrov, , L. Alunni Solestizi, G. Ambrosi, [...], M. Vanstalle, M. Villa, U. Weber, and

A. Zoccoli. The FOOT experiment: Fragmentation measurements in particle therapy. *RAD* Association Journal, 3(3), 2019.

- [4] J. Constanzo, M. Vanstalle, C. Finck, D. Brasse, and M. Rousseau. Dosimetry and characterization of a 25 mev proton beam line for pre-clinical radiobiology research. Accepté dans Medical Physics, 2019. [Q1].
- [5] M. Vanstalle, J. Constanzo, and C. Finck. Investigation of optimal physical parameters for precise proton irradiation of orthotopic tumors in small animals. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, pages 1–8, December 2018. [Q1].
- [6] J. Constanzo, M. Vanstalle, M. Guillot, M. Rousseau, and C. Finck. Characterization of a CMOS sensor array for small field fluence measurement of a low energy proton beam. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 910:1–8, December 2018. [Q1].
- [7] M. Morrocchi, E. Ciarrocchi, A. Alexandrov, [...], M. Vanstalle, M. Villa, U. Weber, A. Zoccoli, and G. Bisogni Maria. Development and characterization of a ΔE-TOF detector prototype for the FOOT experiment. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, October 2018. [Q1].
- [8] M. Vanstalle, J. Constanzo, Y. Karakaya, C. Finck, M. Rousseau, and D. Brasse. Analytical dose modeling for preclinical proton irradiation of millimetric targets. *Medical Physics*, 45(1):470– 478, January 2018. [Q1].
- [9] G. Battistoni, A. Alexandrov, S. Argiro, [...], M. Vanstalle, M. Villa, U. Weber, and A. Zoccoli. The FOOT (Fragmentation Of Target) Experiment. In *Proceedings of 55th International Winter Meeting on Nuclear Physics — PoS(BORMIO2017)*, page 023, Bormio, Italy, December 2017. Sissa Medialab.
- [10] C. Finck, Y. Karakaya, V. Reithinger, R. Rescigno, J. Baudot, J. Constanzo, D. Juliani, J. Krimmer, I. Rinaldi, M. Rousseau, E. Testa, M. Vanstalle, and C. Ray. Study for online range monitoring with the Interaction Vertex Imaging method. *Physics in Medicine and Biology*, October 2017. [Q1].
- [11] I. Mattei, G. Battistoni, F. Collini, [...], M. Vanstalle, and V. Patera. Addendum: Measurement of charged particle yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u ¹² C beam. *Physics in Medicine & Biology*, 62(21):8483–8494, October 2017. [Q1].
- [12] E. Spiriti, Ch. Finck, J. Baudot, C. Divay, D. Juliani, M. Labalme, M. Rousseau, S. Salvador, M. Vanstalle, C. Agodi, G. Cuttone, M. De Napoli, and F. Romano. CMOS active pixel sensors response to low energy light ions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 875:35–40, December 2017. [Q1].
- [13] M. Vanstalle, I. Mattei, A. Sarti, [...], and C. La Tessa. Benchmarking Geant4 hadronic models for prompt-γ monitoring in carbon therapy. *Medical Physics*, 44:4276–4286, Aug 2017. [Q1].
- [14] C. Divay, J. Colin, D. Cussol, Ch. Finck, Y. Karakaya, M. Labalme, M. Rousseau, S. Salvador, and M. Vanstalle. Differential cross section measurements for hadron therapy: 50 MeV/nucleon ¹²C reactions on H, C, O, Al, and ^{nat}Ti targets. *Physical Review C*, 95:044602, Apr 2017. [Q1].
- [15] M. Toppi, Z. Abou-Haidar, C. Agodi, [...], M. Vanstalle, H. Younis, and V. Patera. Measurement of fragmentation cross sections of ¹²C ions on a thin gold target with the FIRST apparatus. *Physical Review C*, 93:064601, June 2016. [Q1].
- [16] I. Mattei, G. Battistoni, F. Bini, [...], M. Vanstalle, C. Voena, and V. Patera. Promptgamma production of 220 MeV/u 12 C ions interacting with a PMMA target. *Journal of Instrumentation*, 10(10):P10034, 2015. [Q1].

- [17] G. Battistoni, F. Bellini, F. Bini, [...], M. Vanstalle, and C. Voena. Measurement of charged particle yields from therapeutic beams in view of the design of an innovative hadrontherapy dose monitor. *Journal of Instrumentation*, 10(02):C02032, 2015. [Q1].
- [18] R. Rescigno, Ch. Finck, D. Juliani, [...], M. Vanstalle, and H. Younis. Performance of the reconstruction algorithms of the {FIRST} experiment pixel sensors vertex detector. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 767:34, 2014. [Q1].
- [19] J. Dudouet, M. Labalme, D. Cussol, C. Finck, R. Rescigno, M. Rousseau, S. Salvador, and M. Vanstalle. Zero-degree measurements of ¹²C fragmentation at 95 MeV/nucleon on thin targets. *Physical Review C*, 89:064615, Jun 2014. [Q1].
- [20] L. Piersanti, F. Bellini, F. Bini, [...], M. Vanstalle, and C. Voena. Measurement of charged particle yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u ¹²C beam. *Physics in Medicine and Biology*, 59(7):1857, 2014. [Q1].
- [21] K. Amgarou, M. Trocmé, M.J. García-Fusté, M. Vanstalle, E. Baussan, A. Nourreddine, and C. Domingo. Characterization of the neutron field from the 241Am-Be isotopic source of the IPHC irradiator. *Radiation Measurements*, 50:61, 2013. [Q2].
- [22] Z. Yu, M. Vanstalle, C. La Tessa, G-L. Jiang, and M. Durante. Biophysical characterization of a relativistic proton beam for image-guided radiosurgery. *Journal of Radiation Research*, 53(4):620, 2012. [Q2].
- [23] M. Vanstalle, D. Husson, S. Higueret, T.D. Lê, and A. Nourreddine. Detection of Thermal Neutrons with a CMOS Pixel Sensor for a Future Dosemeter. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 5:1443, 2012. [Q2].
- [24] M. Vanstalle, D. Husson, S. Higueret, M. Trocmé, T.D. Lê, and A.M. Nourreddine. Demonstrating the gamma-transparency of a CMOS pixel detector for a future neutron dosimeter. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, 662(1):45, 2012. [Q1].

Communications

Présentations orales

- Nov. 2016 IEEE Medical Imaging Conference, Strasbourg (France). An analytical treatment plan for proton pre-clinical irradiation, M. Vanstalle, Y. Karakaya, J. Constanzo, C. Finck, M. Rousseau.
- Nov. 2015 **12**th **meeting CIRFA**, Obernai (France). Un plan de traitement analytique pour l'irradiation pré-clinique proton dans le cadre du projet rpPET, M. Vanstalle, M. Rousseau, C. Finck, D. Brasse.
- Juin 2011 **ANIMMA**, Gand (Belgique). Detection of thermal neutrons with a CMOS sensor for a future dosemeter, M. Vanstalle, D. Husson, S. Higueret, T.D. Lê, A. Nourreddine.
- Nov. 2010 IEEE Nuclear Science Symposium, Knoxville (Etats-Unis). Gamma-transparency tests of a CMOS pixel detector for a future electronic dosemeter, M. Vanstalle, D. Husson, S. Higueret, M. Trocmé, E. Baussan, T.D. Lê, A. Nourreddine.
- Juin 2010 3rd IRPA european congress, Helsinki (Finlande). Neutron and photon response of a CMOS pixel detector for a future electronic dosemeter, M. Vanstalle, D. Husson, S. Higueret, M. Trocmé, E. Baussan, T.D. Lê, A. Nourreddine.
- Nov. 2009 26th meeting LARD (Laboratoires Associés de Radiophysique et de Dosimétrie), Lausanne (Suisse). Dosimétrie neutrons par capteur à pixels actifs de type CMOS, M. Vanstalle, M. Trocmé, D. Husson, S. Higueret, E. Baussan, T.D. Lê, A. Nourreddine.
 Présentations affichées
- Mai 2018 PTCOG 57, Cincinnati (Etats-Unis). Investigation of the optimal physical parameters for precise proton irradiation of small animals, M. Vanstalle, J. Constanzo, C. Finck.
 Conférences avec collaboration

- Oct. 2018 3rd Geant4 International User Conference, Bordeaux (France). Benchmarking Geant4 hadronic models using proton induced nuclear reaction on a lithium target (oral), A. Sécher, M. Vanstalle, C. Finck, M. Rousseau.
- Dec. 2017 13th meeting CIRFA, Lyon (France). Caractérisation de la ligne d'irradiation proton de 25 MeV de la plateforme Cyrcé pour des études en radiobiologie (oral), J. Constanzo, M. Vanstalle, C. Finck, D. Brasse, M. Rousseau.
- Oct. 2017 **63**rd **Annual Meeting of the Radiation Research Society**, Cancun (Mexique). Dosimetric validation of a 25 MeV proton irradiation platform for radiobiological studies (poster), J. Constanzo, M. Vanstalle, H. Burckel, C. Finck, D. Brasse, G. Noël, M. Rousseau.
- Juin 2017 EACR-AACR-SIC Special Conference, Florence (Italie). A 25 MeV proton irradiation platform for radiobiological studies (poster), J. Constanzo, M. Vanstalle, H. Burckel, C. Finck, D. Brasse, G. Noël, M. Rousseau.
- Jan. 2017 **55**th International Winter Meeting on Nuclear Physics, The FOOT (Fragmentation Of Target) Experiment (oral), The FOOT collaboration, Bormio, Italie.
- Nov. 2016 IEEE Medical Imaging Conference, Strasbourg (France). The use of CMOS detector for 24 MeV dosimetry (poster), J. Constanzo, C. Finck, M. Pellicioli, J. Schuller, M. Vanstalle, M. Rousseau.
- Nov. 2016 **IEEE Medical Imaging Conference**, Strasbourg (France). Development of a scanner for proton tomography (poster), Y. Karakaya, J. Constanzo, M. Rousseau, M. Vanstalle, C. Finck.
- Mai 2016 **PTCOG 55**, Prague (République Tchèque). Proton spot scanning computed tomography system (poster), Y. Karakaya, M. Rousseau, M. Vanstalle, C. Finck.
- Fév. 2016 ICTR-PHE, Genève (Suisse). Differential cross section measurements for hadrontherapy: 50 MeV/A ¹²C reactions on H, C, O, Al and ^{nat}Ti targets, C. Divay, D. Cussol, M. Labalme, S. Salvador, C. Finck, Y. Karakaya, M. Vanstalle, M. Rousseau.
- Août 2015 23^{ème} Congrès général de la Société Française de Physique, Strasbourg (France).
 Développement d'un trajectographe et d'un range-meter pour l'imagerie proton (oral), Y.
 Karakaya, M. Rousseau, M. Vanstalle, C. Finck.

Autres

- Mai 2011 Séminaire invité au GSI, Darmstadt, Allemagne. Neutron detection with a CMOS sensor for a future dosemeter
- Février 2010 2^{ème} Journée des Doctorants de l'IPHC, Strasbourg, France.
- Janvier 2009 **Rencontres Jeunes Chercheurs**, Les Houches, France. Dosimétrie neutrons par Détecteurs Solides de Traces Nucléaires et capteurs CMOS (Présentation orale)

Enseignements et encadrements d'étudiants

Activités d'encadrement

- Depuis 2011 Encadrement niveau Master, 6 étudiants de l'Université de Strasbourg.
 - Alexandre Sécher, *Mesures de taux de production d'alpha auprès du cyclotron Cyrcé*, de février à juin 2018, IPHC (Strasbourg, France). Soutenu le 18/06/18.
 - Alexis Madelin, Etude préliminaire pour le développement d'un faisceau d'alphas en radiobiologie, de février à juin 2017, IPHC (Strasbourg, France). Soutenu le 19/06/17.
 - Coline Gautheron et Morgane Kleinlein, Validation de la modélisation des hétérogénéités dans un plan de traitement analytique pour l'irradiation proton du petit animal, de février à avril 2017, IPHC (Strasbourg, France). Soutenu le 22/05/17.
 - Kalifa Niang, Instrumentation pour la mesure de la dose dans le cadre du projet PRECy, de février à août 2015, IPHC (Strasbourg, France). Soutenu le 15/06/15.
 - Elsa Dumusoy, Etude du pic de Bragg en temps réel et simulation Monte Carlo pour la recherche en hadronthérapie, de février à juillet 2012, GSI (Darmstadt, Allemagne). Soutenu le 18/06/12.

Depuis 2014 Encadrement niveau Doctorat, 2 étudiants de l'Université de Strasbourg.

- Alexandre Sécher, *Mesures de sections efficaces pour la hadronthérapie*, d'octobre 2018 à octobre 2021, IPHC (Strasbourg, France).
- Yusuf Karakaya, Etude des performances d'un système d'imageur proton dans le cadre de l'approche faisceau à faisceau, d'octobre 2014 à juillet 2018, IPHC (Strasbourg, France). Soutenue le 11/07/18.

Enseignements

Depuis 2013 IUT Louis Pasteur - DUT Mesures Physiques (MP), Strasbourg, France.

- Thermodynamique et machines thermiques (cours magistraux, TD, TP), MP1.
- Acoustique (cours intégrés, TP), MP2 apprentis.
- Optique ondulatoire (TP), MP2.
- Optique (TP), MP1.
- Suivi d'apprentis et de stagiaires DUT.

Depuis 2017 UFR de Physique, Strasbourg, France.

• Simulation numérique à l'aide de Geant4 (cours intégrés), M2.

2008-2011 UFR de Physique, Strasbourg, France.

- Physique subatomique (TD), L3.
- Physique (TP), L2.

Vie scientifique

Organisation de congrès

- Membre du comité d'organisation des Journées des Rencontres Jeunes Chercheurs des éditions 2016 et 2017.
- Membre du comité d'organisation du workshop sur le réseau des plateformes d'irradiation RESPLANDIR, 5 et 6 novembre 2014, IPHC (Strasbourg, France).
- Membre du comité local d'organisation des Rencontres Jeunes Chercheurs du 17 au 21 novembre 2014 à Strasbourg (France).

Activités de vulgarisation

- Participation à la Fête de la Science 2015 sur le stand "La lumière, en connaître un rayon".
- Guide sur l'exposition "*LHC*, *l'infiniment petit vu en grand*" du 13 au 25 octobre 2008 à Strasbourg.
- Participation aux Master Classes (EPPOG) en 2010 et 2011.

Autres

- Participation aux Journées des Universités.
- Participation aux Journées Portes Ouvertes de l'IUT Louis Pasteur.
- Représentante des doctorants à l'École Doctorale de Physique et Chimie-Physique de Strasbourg de 2008 à 2010.
- Membre du Bureau des Doctorants de l'IPHC de 2008 à 2010 :
 - Mise en place du suivi de thèse à l'IPHC
 - Participation à la création du site web des doctorants
 - Organisation de la 2^{ème} Journée des Doctorants de l'IPHC.

Sélection de publications



Home Search Collections Journals About Contact us My IOPscience

Prompt- γ production of 220 MeV/u ¹²C ions interacting with a PMMA target

This content has been downloaded from IOPscience. Please scroll down to see the full text. 2015 JINST 10 P10034 (http://iopscience.iop.org/1748-0221/10/10/P10034)

View the table of contents for this issue, or go to the journal homepage for more

Download details:

IP Address: 193.48.90.196 This content was downloaded on 22/10/2015 at 15:18

Please note that terms and conditions apply.



RECEIVED: September 4, 2015 ACCEPTED: September 17, 2015 PUBLISHED: October 22, 2015

Prompt- γ production of 220 MeV/u ¹²C ions interacting with a PMMA target

I. Mattei, ^l G. Battistoni, ^l F. Bini, ⁱ F. Collamati, ^{a,b} E. De Lucia, ^c M. Durante, ^f

R. Faccini,^{*a,b*} C. La Tessa,^{*f*} M. Marafini,^{*b,e*} L. Piersanti,^{*c,d*} M. Rovituso,^{*f*}

A. Rucinski,^{b,d} A. Russomando,^{*a,b,g*} A. Sarti,^{*c,d,e*,1} C. Schuy,^{*f*} A. Sciubba,^{*b,d,e*}

E. Solfaroli Camillocci,^{*a*} M. Toppi,^{*c*} G. Traini,^{*a,b*} M. Vanstalle,^{*h*} C. Voena^{*a,b*} and V. Patera^{*b,d,e*}

^dDipartimento di Scienze di Base e Applicate per Ingegneria, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

- ^fGSI, Darmstadt, Germany
- ^gCenter for Life Nano Science@Sapienza, Istituto Italiano di Tecnologia, Roma, Italy
- ^hIPHC, Strasbourg, France
- ⁱDipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

¹INFN Sezione di Milano, Milano, Italy

E-mail: Alessio.Sarti@uniroma1.it

ABSTRACT: The radiation used in particle therapy treatments produces secondary particles, either neutral or charged, when interacting with the patient body. The particles that exit from the body can be used to provide a fast feedback on the treatment plans. Here we report the measurements of prompt- γ ray fluxes produced by the interaction of a 220 MeV/u carbon ion beam at GSI, Darmstadt, with a polymethyl methacrylate (PMMA) target. The photons were detected by means of an array of LYSO crystals, allowing for a measurement of time of flight and released energy. Different angular configurations were explored, placing the prompt- γ detector at 60°, 90°, and 120° with respect to the primary beam direction. The prompt- γ energy spectra have been obtained for the different angular configurations after having taken into account the detector resolution by means of an unfolding procedure tuned with a dedicated Monte Carlo simulation. The integrated fluxes (over the full 4π solid angle), in the 2–10 MeV prompt- γ ray energy range, at 60°, 90° and 120°, are measured as $\Phi_{\gamma}(60^{\circ}) = (6.7\pm1.7) \times 10^{-3} \text{ sr}^{-1}$, $\Phi_{\gamma}(90^{\circ}) = (6.3\pm2.1) \times 10^{-3} \text{ sr}^{-1}$ and $\Phi_{\gamma}(120^{\circ}) = (4.4\pm1.1) \times 10^{-3} \text{ sr}^{-1}$ respectively.

KEYWORDS: Dosimetry concepts and apparatus; Instrumentation for hadron therapy

^aDipartimento di Fisica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

^bINFN Sezione di Roma, Roma, Italy

^cLaboratori Nazionali di Frascati dell'INFN, Frascati, Italy

^eMuseo Storico della Fisica e Centro Studi e Ricerche "E. Fermi", Roma, Italy

¹Corresponding author.

Contents

1	Experimental setup	2
2	Prompt- γ yields	3
3	Prompt- <i>γ</i> energy spectra	6
4	Prompt- γ integrated rates	7

Introduction

Presently, one of the major challenges in particle therapy is to provide a precise "in-treatment" monitoring of the irradiated volume position [1]. Currently, the base-line proposed technique for range verification is an in-situ Positron Emission Tomography (PET) scanner, which offers only an offline control on the released dose and it is hence affected by uncertainties related to the body motion and biological wash-out of the β^+ emitters. Several methods have been proposed as an alternative to the *Offline*-PET, not only to improve its accuracy, but also to include a real time check of the delivered treatment plan [2]. All the novel techniques are based on the correlation between the target volume position and the emission profile of secondary particles produced by nuclear interactions of the primary beam with the patient's body.

The yield of charged secondary fragments emitted at large angles (above 60° with respect to the primary beam direction) by 220 MeV/u ¹²C ions interacting with a polymethyl methacrylate (PMMA) target has been investigated and published recently [3]. In this paper, we report the study of the prompt- γ production at several angles, performed using a detector equipped with LYSO crystals. When a ¹²C ion interacts with the PMMA target, nuclear excitation can occur and *prompt-\gamma* (photons with a very short emission time) can be generated by the de-excitation of the involved nuclei. The measured production energy spectra as well as the total integrated fluxes in the 2–10 MeV range are presented for three different angular configurations: 60°, 90°, and 120° with respect to the primary beam direction. The experimental setup included also a BaF₂ detector (not shown in figure 1), that could be placed at 60° and 90° w.r.t. the primary beam direction and that was installed on the other side of the PMMA with respect to the LYSO. The results obtained with the BaF₂ detector, aiming for a significant neutron background reduction through the pulse-shape discrimination, have been the subject of a dedicated paper that has already been submitted for publication.

The main prompt- γ production mechanism is the nuclear de-excitation that follows the interaction of the impinging carbon ion with the target nucleus. Several measurements were made in the past using carbon ion beams of 73 MeV/u [4, 5], and 80 MeV/u [6, 7]. The prompt- γ production from a 160 MeV proton beam and from 95 MeV/u and 310 MeV/u ¹²C ion beam, have been recently published [8] as well.



Figure 1. Scheme of the experimental setup (not to scale). The LYSO, DC and VETO detectors were fixed on a moving bar that was placed at different angles with respect to the beam axis, $\theta = [60, 90, 120]^{\circ}$, during the data acquisition.

The reported results enrich the landscape of available measurements with energies relevant for charged particle therapy monitoring, allowing to probe the ~ 10 cm ion path range inside the patient body and the relative γ production.

1 Experimental setup

The experiment was performed at the GSI laboratory (Darmstadt, Germany), where a $20 \times 5 \times 5$ cm³ PMMA target was exposed to a 220 MeV/u ¹²C ion beam. The experimental setup, shown in figure 1, has been already described in detail elsewhere [3].

To detect the incoming carbon ions, two 1.1 mm thick plastic scintillators (StartCounter1, SC1 in the following, and StartCounter2, SC2 in the following) were placed at 37 cm and 16 cm, respectively, upstream of the PMMA target. Each detector, used for triggering and ion counting purposes, was read-out by two Hamamatsu 10580 photomultiplier tubes (PMTs). Both the start counters time and charge information were acquired, but only the SC closer to the PMMA was used to build the trigger, implemented as the OR of the two PMTs in coincidence with the LYSO detector signal.

A $10 \times 10 \times 0.2$ cm³ plastic scintillator (VETO in figure 1) was placed on the target side, before the drift chamber LYSO crystal detector array, to stop electrons with energies ≤ 0.55 MeV.

A 21 cm long Drift Chamber (DC) [3, 9, 10] was placed in front of the LYSO detector array at 41 cm from the target center and provided additional useful information to reject possible background from secondary low energy prompt charged particles.

A scintillation detector (LYSO), composed of an array of 4 LYSO crystals, $1.5 \times 1.5 \times 12$ cm³ each, was placed at a distance of 65.8 cm from the target center for the detection of secondary radiation. The scintillation light of the crystals was detected with an EMI 9814B PMT. The energy and time calibration of the LYSO crystals have been described in detail elsewhere [3, 10].

The whole detector setup (LYSO, DC and VETO) was fixed on a moving arm that was placed at different angles (60° , 90° and 120°) with respect to the beam direction to study the angular distribution of the detected particles.

The trigger signal was provided by the coincidence of the signals of the start counter closer to the PMMA target (SC2) and the LYSO detector within an 80 ns time window. The threshold used to discriminate the signal from the LYSO PMT was set to 130 mV corresponding, in terms of calibrated energy deposited in the LYSO crystal (E_{LYSO}), to ~1 MeV. The trigger rate was of the order of 1 kHz with a primary beam particle rate $\simeq 2$ MHz. The temporal spectrum of the beam, typical of a synchrotron machine, was pulsed and characterized by a 5–10 s long beam spill, with nearly triangular shape and a peak rate occurring 2–3 s after the spill start, interleaved with a 2–3 s no beam time window. The observed rates, during the data taking, ranged from few hundred kHz to few MHz, being limited by the SC rate capabilities (~10 MHz).

The front-end electronics was read-out by a VME system (CAEN V2718 VME-PCI bridge) interfaced with a PC for the Data AcQuisition (DAQ). The time and charge information for the signals of all the detectors were acquired using a 19-bit TDC Multi-hit (CAEN V1190B, time resolution of \sim 100 ps), and a 12-bit QDC (CAEN V792N, resolution of \sim 0.1 pC).

The number of carbon ions (N_C) collected for a given data taking run was measured by counting with a VME scaler (CAEN V560 N) the number of events in which both PMTs of SC2 were giving a signal over threshold. Since the scaler allows for a maximum frequency of 100 MHz and the beam rate was well below that threshold, the scaler counts were considered as DAQ dead time (DT) free, and no DT correction was computed. Details on how N_C has been corrected in order to account for the event loss due to the signal discrimination implementation are given in section 3.

2 **Prompt-** γ yields

The energy spectrum of the photons emitted from the PMMA was measured using the LYSO detector, and a detailed MC simulation has been used in order to take into account the detector efficiency and resolution effects, when using the number of reconstructed photons $(N_{\gamma}^{\text{rec}})$ to compute the number of photons (N_{γ}) produced in the PMMA.

The energy deposition in the LYSO crystal vs the Time of Flight (ToF) was studied to separate prompt- γ rays from neutrons and other secondaries as, for example, charged particles. The ToF was computed as the time difference between the signal detected in the SC2 induced by a traversing carbon ion and the signal detected in the LYSO crystals ($T_{LYSO} - T_{SC2}$). We have not corrected the measured ToF in order to take into account the time difference between the carbon ion interacting in the SC2 and its prompt- γ emission in the PMMA (~ 2 ns), since we use the ToF variable only for the prompt- γ selection and not to compute other prompt- γ properties. The slewing effect induced by the front-end electronics fixed voltage threshold on the ToF was taken into account as explained in a previous paper [6]. The analysis of the two dimensional E_{LYSO} vs ToF distribution allowed a highly efficient selection of a pure sample of prompt- γ rays.

The correlation between the measured energy E_{LYSO} and the ToF is shown in figure 2. The horizontal, low energy, band ($E_{LYSO} \sim 1 \text{ MeV}$) is due to the LYSO intrinsic noise, the almost vertical band at 0 ns is due to the signal from the prompt- γ and the diffuse cloud is mainly due to neutrons at ToF values larger than those of the prompt- γ population. Moreover, an exponential-like band is vis-



Figure 2. Energy deposition in the LYSO crystals as a function of ToF. The prompt- γ ray, neutrons and charged particles populations are distinguishable as described in the text. The inset shows a zoom of the spectrum in the range that is relevant for prompt- γ rays.



Figure 3. Example of the ToF pull distribution for a given energy interval: 1.5 MeV < E < 1.6 MeV. The dashed line indicates the Gaussian function fit to the signal; the dotted line indicates the Crystal Ball function that was used to model the background, mainly due to neutrons.

ible up to high energies ($\sim 70 \text{ MeV}$), representing charged secondary particles, mainly protons. A detailed view of the prompt- γ region in the energy range 1-10 MeV is shown as an inset in figure 2.

To evaluate N_{γ}^{rec} , the time pull (ToF/ σ_{ToF}) distribution, sampled in released energy bins of 0.1 MeV, has been used [6]. The number of reconstructed prompt- γ rays (N_{γ}^{rec}) in each energy bin was measured using an unbinned maximum likelihood fit to the ToF pull distribution for each energy bin. Hence, N_{γ}^{rec} has been extracted from the extended likelihood fit to the ToF pull distribution for each energy bin. Figure 3 shows an example of the pull distribution in the energy bin



Figure 4. Energy spectra of prompt- γ rays detected by the LYSO detector at 60° (circles), 90° (triangles up) and 120° (triangles down). These spectra are corrected taking into account the DT. The spectra have not been normalized to the number of incoming carbon ions.

 $1.5 \text{ MeV} < E_{LYSO} < 1.6 \text{ MeV}$, for one run in the experimental angular configuration at 90°. The total fit function is superimposed (red solid line): the background, mainly due to neutrons, is described by a Crystal Ball function [11] and shown as a dotted line, while the signal is modeled using a Gaussian PDF (blue dashed line). The Crystal Ball function, consisting in a Gaussian core and a power-law low-end tail (appearing as a tail on the left side of the Gaussian peak), has been selected as it describes in a satisfactory way the background spectrum in the full energy range under study. The raw energy spectra measured for different angular configurations are shown in figure 4. No normalization to the number of incoming carbon ions is applied.

The measured photon spectra have to be corrected for the detector efficiency and energy resolution, in order to have access to the true prompt- γ emission spectrum. The detector effects were taken into account by using the TUnfold¹ unfolding algorithm [12]. The algorithm was trained with the full FLUKA [13–15] Monte Carlo (MC) simulation of the experiment (referred as *FULL* in the following), reproducing the geometric and physical characteristics of the experimental setup components and including the observed light yield variations among the four LYSO crystals (where the maximum observed variation was ~ 20%). In order to build the unfolding matrix, relating the measured energy and the true γ emission energy, we used a MC sample (referred as *FLAT* in the following) with prompt- γ rays generated with a uniform distribution in the energy range under study.

The configuration of the TUnfold algorithm, performed minimizing the differences of the unfolded spectrum with respect to the true underlying one, was the following: regularization performed using the *kRegSize* scheme, choice of 35 bins for the unfolded final output, starting from 90 measured energy bins, and regularization strength ~ 0.001 , with small variations related to the different sample statistics for the 60°, 90° and 120° analyses. The systematic uncertainty related to the unfolding procedure is discussed in section 4.

¹Implemented in the ROOT TUnfold class.

3 **Prompt-** γ energy spectra

The prompt- γ flux is defined in each energy bin E_i as:

$$\Phi_{\gamma}(E_i) = \frac{N_{\gamma}^i}{N_C \times (1 - \tau) \times \varepsilon_{\text{geo}} \times \Omega}$$
(3.1)

where N_C is the number of carbon ions impinging on the PMMA, τ is the fraction of events lost due to DAQ DT, ε_{geo} is the detector geometrical acceptance, Ω is the solid angle and N_{γ}^i is the number of prompt- γ rays measured from the unfolded spectrum in each energy bin.

The value of N_C measured with the scaler needs to be corrected for the probability that more than one carbon ion interacts with the SC2 detector within the discrimination time of the SC2 signal (80 ns). In this time window, the arrival of multiple carbon ions cannot be measured by the scaler, resulting in an underestimation of the incoming ion total number. A detailed MC simulation of the beam rate and spill shape has been performed, allowing to compute the correction factor for the different beam rate conditions during the data taking. The simulation, properly reproducing the measured beam time profile and SC2 signal timing spectra, yielded a correction factor (corr_{GT}) for each data sample, taken with different angular configurations: corr_{GT}(90°) = 1.12 ± 0.07 , corr_{GT}(60°) = 1.37 ± 0.19 and corr_{GT}(120°) = 1.35 ± 0.15 . The uncertainty accounts for both the statistical and systematic uncertainty, computed by varying the beam shape models and mean rate conditions.

The dead time was computed using the instantaneous event by event rate and the event size measured during data acquisition. This information has been used to apply the τ correction, for each event, based on laboratory DT measurements performed with a DAQ system equivalent to the one used during the data taking with which a calibration curve of τ as a function of the DAQ rate was obtained. To take into account the maximal and minimal DT configurations, we assigned a systematic uncertainty to τ by varying the DT vs rate shape used to reweight the events, accordingly to different DAQ configurations for maximal and minimal event size occupancies.

The detector geometrical acceptance ($\varepsilon_{geo} \sim 2 \cdot 10^{-4}$) was calculated using the *FULL* simulation with an uncertainty giving a negligible contribution to the total systematic uncertainty.

Figure 5 shows the unfolded prompt- γ production flux as a function of the production energy for the 60° (black circles), 90° (red triangles up) and 120° (blue triangles down) angular configurations. The shown uncertainties are statistical only and are the sum in quadrature of several contributions: the unbinned fit result, the unfolding and detector geometrical acceptance, uncorrelated among different energy bins, and the uncertainties on the number of primary ions and on the dead time inefficiency that are fully correlated. Fluctuations related to the unfolding technique are responsible for the points in the high energy tail of the distribution that are slightly below zero. All the points are, however, compatible with zero within the statistical uncertainties.

The spectra obtained for the 60°, 90° and 120° configurations, shown in figure 5 after the unfolding procedure, have a similar shape, confirming the hypothesis of a dominant contribution from target nuclei de-excitation isotropic emission of prompt- γ rays. Nuclear de-excitation of reaction fragments, that would imply a boosted spectrum in the forward (60°) direction, does not give a significant contribution to the measured spectra.

Some of the structures visible in the unfolded spectra can be related to some known prompt- γ nuclear de-excitation emission lines. Different ion inelastic scattering processes are contributing to shape different regions of the emission spectrum: in particular it is possible to identify the 3.21 MeV line characteristic of ${}^{12}C 0_2^+$ decay, the 4.4 MeV line relative mostly to the 2⁺ from ${}^{12}C$



Figure 5. Unfolded energy spectra of prompt- γ rays detected by the LYSO detector at 60° (circles), 90° (triangles up) and 120° (triangles down). Fluctuations related to the unfolding technique are responsible for the points in the high energy tail that are slightly below zero. All the points are, however, compatible with zero within the statistical uncertainties.

(both target and the projectile) with a minor contribution from the α decay of ¹⁶O into ¹²C and the ~6.1 MeV lines of the ¹⁶O and ¹⁵O gamma decays.

4 **Prompt-** γ integrated rates

Besides the energy spectra, the produced prompt- γ integrated flux is another important information that has to be precisely measured when developing photon detectors for dose monitoring applications [6].

The prompt- γ rays production rate is defined as the energy integral of the spectra shown in figure 5 between 2 MeV and 10 MeV and the results for the 60°, 90° and 120° angular configurations are:

$$\Phi_{\gamma}(E > 2 \text{ MeV } @60^{\circ}) = (6.69 \pm 0.47_{\text{stat}} \pm 1.62_{\text{sys}}) \times 10^{-3} \text{ sr}^{-1}$$
(4.1)

$$\Phi_{\gamma}(E > 2 \text{ MeV } @90^{\circ}) = (6.27 \pm 0.21_{\text{stat}} \pm 2.08_{\text{sys}}) \times 10^{-3} \text{ sr}^{-1}$$
(4.2)

$$\Phi_{\gamma}(E > 2 \text{ MeV } @120^{\circ}) = (4.36 \pm 0.25_{\text{stat}} \pm 1.04_{\text{sys}}) \times 10^{-3} \text{ sr}^{-1}$$
(4.3)

The measurement uncertainties are dominated by the systematic contribution, that are taking into account:

• the limited knowledge of the DT efficiency correction (σ_{DT}): the systematic uncertainty has been computed assuming maximal and minimal DT configurations and recomputing the flux;

 Table 1. Systematic uncertainty contributions to the integrated flux measurement for the three different angular configurations under study.

syst. $(10^{-3} sr^{-1})$	60°	90°	120°
σ_{DT}	1.03	0.72	0.66
σ_{Unf}	1.17	1.55	0.79
σ_{Par}	0.45	1.12	0.14

- the MC simulation used to build the unfolding matrix (σ_{Unf}): the flux has been recomputed using the *FULL* simulation to produce the unfolding matrix, and the difference has been used to quote a systematic uncertainty;
- the choice of the unfolding parameters (σ_{Par}): the unfolding has been redone changing the regularization strength within the stepping range used to scan the parameter phase when performing the unfolding tuning.

The values obtained for the different systematic uncertainty contributions are reported in table 1.

To evaluate the systematic uncertainty related to the choice of the software used to build the unfolding matrix, the raw spectra unfolding has been redone using the Geant4 simulation software [16, 17]. The change in the final result when using Geant4 is smaller than the systematic uncertainty already ascribed to the unfolding algorithm.

Another possible systematic effect that has been evaluated is related to the possibility that low energy charged particle contamination is present in the N_{γ} signal, evaluated from the ToF pull distributions. The Drift Chamber information has been used to recompute the fluxes while explicitly rejecting any charged particle, identified using the number of cells (N_{hits}) hit in the DC as discriminating variable. Charged particles were identified by the DC as events with $N_{\text{hits}} \ge 8$ with an efficiency of ~ 98% [3]. We verified that there was a negligible change in the measured rate when including the $N_{\text{hits}} < 8$ requirement and hence no systematic uncertainty coming from the DC selection has been quoted.

Conclusions

A measurement of the prompt- γ production rates and emission energy spectra was performed at the GSI facility using a ¹²C beam of 220 MeV/u impinging on a PMMA target. Such measurements, performed at different angles with respect to the incoming beam direction, are key ingredients of any research and development strategy aiming for the construction of a dose monitor for particle therapy applications exploiting the secondary prompt- γ rays produced inside the patient.

The obtained result has been compared with the result of a measurement performed at 90° with a lower energy (80 MeV/u) ${}^{12}C$ beam [6], that provided a measured flux $\Phi_{\gamma} = (2.32 \pm 0.15) \times 10^{-3}$ sr⁻¹. We used a Geant4 MC simulation to compute the expected increase in the photon production rate due to the increased ${}^{12}C$ beam energy. The study yielded an expected increase of 4.6±0.2 times, while the increase of the ratio of the two measurements is (2.7±0.9), thus compatible within uncertainties.

The agreement between the results obtained at 60° and 120° and the 90° measurement represents a clear indication that the dominant production mechanism of prompt- γ rays is through the de-excitation of target nuclei rather than from excited fragmentation products.

Acknowledgments

We would like to thank Marco Magi (SBAI Department) for his valuable help in the construction of the mechanical support. This work has been partly supported by the "Museo storico della Fisica e Centro di studi e ricerche Enrico Fermi".

References

- A. Knopf and A. Lomax, *In vivo proton range verification: a review*, *Phys. Med. Biol.* 58 (2013) R131.
- [2] R. Faccini and V. Patera, Dose monitoring in particle therapy, Mod. Phys. Lett. A 30 (2015) 1540023.
- [3] L. Piersanti et al., Measurement of charged particle yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u ¹²C beam, Phys. Med. Biol. 59 (2014) 1857.
- [4] E. Testa et al., Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements, Appl. Phys. Lett. **93** (2008) 093506 [arXiv:0809.0185].
- [5] E. Testa et al., Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements, Nucl. Instrum. Meth. B 267 (2009) 993.
- [6] C. Agodi et al., Precise measurement of prompt photon emission for carbon ion therapy, 2012 JINST
 7 P03001 [Erratum ibid. 8 (2013) E11002] [arXiv:1110.3736].
- [7] F. Bellini et al., Extended calibration range for prompt photon emission in ion beam irradiation, Nucl. Instrum. Meth. A 745 (2015) 114 [arXiv:1307.5689].
- [8] M. Pinto et al., Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring, Phys. Med. Biol. 60 (2015) 565.
- [9] Z. Abou-Haidar et al., *Performance of upstream interaction region detectors for the FIRST experiment at GSI*, 2012 *JINST* 7 P02006.
- [10] C. Agodi et al., Charged particle's flux measurement from PMMA irradiated by 80 MeV/u carbon ion beam, Phys. Med. Biol. 57 (2012) 5667 [Corrigendum ibid. 59 (2014) 7563] [arXiv:1203.4702].
- [11] D. Martínez Santos and F. Dupertuis, Mass distributions marginalized over per-event errors, Nucl. Instrum. Meth. A 764 (2014) 150 [arXiv:1312.5000].
- S. Schmitt, TUnfold: an algorithm for correcting migration effects in high energy physics, 2012 JINST 7 T10003 [arXiv:1205.6201].
- [13] G. Battistoni et al., The FLUKA code: description and benchmarking, in Proceed. of the Hadronic Shower Simulation Workshop 2006, AIP Conf. Proc. 896 (2007) 31.
- [14] A. Ferrari, P.R. Sala, A. Fassò and J. Ranft, *FLUKA: a multi particle transport code*, Tech. Rept. CERN-2005-10, (2005) [INFN/TC05/11] [SLAC-R-773].
- [15] T.T. Böhlen et al., *The FLUKA code: developments and challenges for high energy and medical applications*, *Nucl. Data Sheets* **120** (2014) 211.
- [16] GEANT4 collaboration, S. Agostinelli et al., GEANT4: a simulation toolkit, Nucl. Instrum. Meth. A 506 (2003) 250.
- [17] J. Allison et al., GEANT4 developments and applications, IEEE Trans. Nucl. Sci. 53 (2006) 270.

Benchmarking Geant4 hadronic models for prompt- γ monitoring in carbon ion therapy

Marie Vanstalle^{*} and Christian Finck

IPHC, UNISTRA, CNRS, 23 rue du Loess, 67200 Strasbourg, France

Ilaria Mattei

INFN Sezione di Milano, Milano, Italy

Alessio Sarti,[†] Erika De Lucia, and Luca Piersanti[‡] Laboratori Nazionali di Frascati dell'INFN, Frascati, Italy

Fabio Bellini,[§] Francesco Collamati,[§] Riccardo Faccini,[§] Fernando Ferroni,[§] Vincenzo Patera,[†] Adalberto Sciubba,[†] Giacomo Traini,[¶] and Cecilia Voena[§] INFN Sezione di Roma, Roma, Italy

Fabiano Bini

Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

Marco Durante, Marta Rovituso, and Christoph Schuy GSI, Darmstadt, Germany

Salvatore Fiore

ENEA

Michela Marafini[¶] INFN Sezione di Roma, Roma, Italy

Chiara La Tessa Brookhaven National Laboratory, Uptown NY, USA

(Dated: May 19, 2017)

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/mp.12348

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Abstract

Purpose: The real-time monitoring of the spread-out Bragg peak would allow the planned dose delivered during treatment to be directly verified, but this poses a major challenge in modern ion beam therapy. A possible method to achieve this goal is to exploit the production of secondary particles by the nuclear reactions of the beam with the patient and correlate their emission profile to the planned target volume position. In this study, we present both the production rate and energy spectra of the prompt- γ produced by the interactions of the ¹²C ion beam with a polymethyl methacrylate (PMMA) target. We also assess three different Monte Carlo models for prompt- γ simulation based on our experimental data.

Methods: The experiment was carried out at the GSI Helmholtz Centre for Heavy Ion Research, Darmstadt, Germany with a 220 MeV/u ¹²C ions beam impinging on a $5\times5\times20$ cm³ polymethyl methacrylate beam stopping target, with the prompt- γ being detected by a hexagonally-shaped barium fluoride scintillator with a circumscribed radius of 5.4 cm and a length of 14 cm, placed at 60° and 90° with respect to the beam direction. Monte Carlo simulations were carried out with three different hadronic models from the GEANT4 code: binary ion cascade (BIC), quantum molecular dynamics (QMD), and Liege intranuclear cascade (INCL⁺⁺).

Results: An experimental prompt- γ yield of 1.06×10^{-2} sr⁻¹ was measured at 90°. A good agreement was observed between the shapes of the experimental and simulated energy spectra, especially with the INCL⁺⁺ physics list. The prompt- γ yield obtained with this physics list was compatible with the measurement within 2σ , with a relative difference of 26% on average. BIC and QMD physics lists proved to be less accurate than INCL⁺⁺, with the difference between the measured and simulated yields exceeding 100%. The differences between the three physics lists were ascribed to important discrepancies between the models of the physical processes producing prompt- γ emissions.

Conclusion: In conclusion, this study provides prompt- γ yield values in agreement with previously published results for different carbon ions energies. This work demonstrates that the INCL⁺⁺ physics list from GEANT4 is more accurate than BIC and QMD to reproduce prompt- γ emission properties.

[†] Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per Ingegneria, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy; Museo Storico della Fisica e Centro Studi e Ricerche "E. Fermi", Roma, Italy

This article is protected by copyright. All rights reserved.

^{*} marie.vanstalle@iphc.cnrs.fr

This article is protected by copyright. All rights neverved.

 $^{^\}ddagger$ Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per Ingegneria, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

 $[\]S$ Dipartimento di Fisica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

 $[\]P$ Museo Storico della Fisica e Centro Studi e Ricerche "E. Fermi", Roma, Italy

INTRODUCTION

The verification of the irradiated volume position is a major concern in modern ion beam therapy, as it provides a check of the dose deposited in the tumor and surrounding healthy tissue. In ion beam therapy, the dose profile is very sensitive to the patients' anatomical changes and positioning uncertainties. Currently, several clinical centers performed dose control by an offline (post-treatment) positron emission tomography (PET) scan. Realtime monitoring would allow a cross-check of treatment planning and delivery during the treatment.¹ Methods for dose monitoring exploit primary ion fragmentation in the patient, correlating the production of secondary particles with treatment planning. Experimental approaches considered so far are based on tracking secondary protons^{2–5}, detecting prompt- γ emission^{6,7}, or performing online PET gamma reconstruction.^{8–10} Several modalities for prompt- γ imaging have been investigated: collimated cameras^{11–15}, compton cameras^{16–23} and prompt- γ timing.²⁴ One important parameter is the production yield of secondary particles used in these methods during treatment, as this will affect the accuracy of the reconstructed dose distribution.

In this paper, which focuses only on the prompt- γ modality, two main aims are pursued. First, this work aims to present an experimental measurement of prompt- γ yields produced by ¹²C interactions in a polymethyl methacrylate (PMMA) target along with their associated energy spectra in order to complete existing data. Indeed, several prompt- γ spectra are already available at ¹²C ions energies of 80, 95 and 310 MeV/u.^{25,26} As typical clinical energies for ¹²C ions for hadrontherapy range between 80 and 480 MeV/u, this experiment was performed with a mean energy of 220 MeV/u.

Second, this paper aims to complement the existing comparisons between data and nuclear reaction modeling used in Monte Carlo simulations for hadrontherapy, and to present the performances of three different GEANT4 hadronic models in reproducing the emitted prompt- γ properties. These three models, referred to as BIC (for Binary Ion Cascade), QMD (for Quantum Molecular Dynamics) and INCL⁺⁺ (for Liege Intranuclear Cascade), were chosen for their best agreement with experimental data for prompt- γ^{26} and for charged particles.^{27,28} QMD and BIC were studied for ¹²C ion energies of 95 and 310 MeV/u, and it was demonstrated that the two models overestimate the prompt- γ yields by 100% to 200%.²⁶ It was also shown that none of the three tested physics lists were able to correctly

This article is protected by copyright. All rights neverved.

reproduce the production of secondary charged particles produced by ¹²C fragmentation in the different types of targets, even if the agreement between INCL⁺⁺ and the data is better for lighter particles (i.e., protons, helium).²⁸ In this study, the INCL⁺⁺ physics list was assessed for prompt- γ by comparing the simulated prompt- γ yields and energy spectra with the obtained measurements. The list was compared to the simulated results obtained with BIC and QMD. The detailed processes producing prompt- γ emissions were also compared between the different tested physics lists.

I. MATERIALS AND METHODS

A. Experimental setup

Measurements were performed at the experimental cave A at the GSI Helmholtz Centre for Heavy Ion Research, Darmstadt, Germany. The experimental setup was similar to that described in a previous study²⁹ (Figure 1). A 220 MeV/u fully stripped ¹²C beam was impinging on a $5\times5\times20$ cm³ PMMA target, allowing the primary ions to be completely stopped. The beam spot was of Gaussian shape, with a standard deviation in the transverse plane of $\sigma_{\text{beam}} \simeq 1$ cm, measured with 1% relative uncertainty by the GSI beam monitor chambers. The beam rate of few MHz was monitored by two 1.1 mm-thick plastic scintillators (referred to as SC1 and SC2), placed 37 and 16 cm upstream from the PMMA target, respectively. Each scintillator was coupled with two photomultiplier tubes (PMTs: Hamamatsu 10580) on each side. Time and charge information was acquired from the start counters SC1 and SC2, but only the scintillator closest to the target (SC2) was used to build the trigger signal: the start signal was given by the SC2, and the stop signal by the gamma detector (BaF₂), in a coincidence window of 80 ns.

All detectors downstream from the target were mounted on arms that could be rotated at two angles (60° and 90°) with respect to the primary beam direction. On each side of the target, the produced fragments were characterized with a ΔE -E telescope composed of a plastic scintillator and a barium fluoride (BaF₂) crystal.

The BaF₂ scintillator, similar to that described in Novotny *et al.*³⁰, was chosen for the short emission time (0.6 ns) of the fast component radioluminescence spectrum.³¹ This

This article is protected by copyright. All rights negerved.



Figure 1. Scheme of the experimental setup. SC1 and SC2 correspond to the two start counters comprising two plastic scintillators (Scint.) and two photomultiplier tubes (PMTs). The VETO in front of the γ detector (barium fluoride BaF₂) is a plastic scintillator used to distinguish charged from neutral particles.

property allows to obtain good resolutions on Time-Of-Flight (ToF) measurements.⁷ The detector was placed 73 cm from the target center to detect the deposited energy of charged and neutral secondary particles. The crystal was hexagonally-shaped with a circumscribed radius of 5.4 cm and a length of 14 cm (crystal part only), and incased in a 1 mm thick aluminum layer. Further details about the crystal properties can be found in Vladimorov *et al.*.³¹ The crystal scintillation light was collected using a PMT. To calibrate the charge collected by the detector and compute the relative particle-released energy, four γ sources were used: ²²Na (0.511 and 1.275 MeV), ¹³⁷Cs (0.662 MeV), ⁶⁰Co (1.17 and 1.33 MeV) and ²³⁹PuBe (peak at 4.43 MeV from ¹²C* decay). The resulting calibration curve was linear in the energy range of 1-4.4 MeV, and was assumed to be linear up to 10 MeV. The energy resolution was around 8% at 1 MeV. In the low energy range, the resolution decreased due to the internal background sources, relative to the alpha-emitter impurities (²²⁶Ra, ²²²Rn, ²¹⁸Po, ²¹⁴Po), present in the crystal.

A $10 \times 10 \times 0.2$ cm³ plastic scintillator (VETO) was placed in front of the BaF₂ crystal to measure the charged particles energy loss ΔE and distinguish it from neutral radiation. The threshold on the BaF₂ PMT signal, needed to reject the crystal's large internal background, was set to 200 mV (corresponding to approximately 0.22 MeV), and the applied high voltage

This article is protected by copyright. All rights neverved.

was 2000 V.

Front-end readout electronics were implemented using a standard VME system. The collected charge was measured using a 12-bit QDC, while the time signal of each detector was acquired using a multi-hit 19-bit TDC with a resolution of 100 ps. The ToF was computed as the time difference between the signal detected in the SC2 induced by carbon ion and the signal obtained from the BaF_2 .

Prompt- γ rays were separated from neutrons and other secondary charged fragments using the measurements of both the energy deposited in the crystal and ToF. Particle identification was performed using the correlation between the energy released in the crystal (E) and the ToF. Note that ToF as defined in this work is not the real ToF, because the time difference between the carbon ion interacting in the SC2 and its prompt- γ emission in the PMMA ($\simeq 2$ ns) was not taken into account. The slewing effect induced by the front-end electronics fixed voltage threshold was taken into account and corrected as described in previous work.^{25,32} A cut on the VETO was performed to reject charged particle events.

B. Monte Carlo simulations

All Monte Carlo simulations conducted in this paper were performed using GEANT4 $10.01.^{33}$

1. Simulated setups

Several simulations were performed for this study, with the following setups:

- The full simulation of the setup as presented in Figure 1, with a simulated Gaussian beam of 220 MeV/u ¹²C (σ =1 cm), used to obtain all of the simulated prompt- γ spectra and yields;
- The simulation of the setup as presented on Figure 1 without the two start counters SC1 and SC2, but with an uniformly distributed γ source between 1 MeV and 10 MeV located in the PMMA target used to calculate the geometrical efficiency ε_{geo} . The γ source was uniformly spatially distributed along the carbon ion path. The γ were anisotropically emitted, following the true prompt- γ angular distribution;

This article is protected by copyright. All rights neverved.

- A BaF₂ detector irradiated by a flat γ source of 1 MeV<E<20 MeV, used to generate the response matrix for the unfolding method described in Section IC below;
- A dedicated simulation of the start counter SC2 irradiated by a Gaussian beam of 220 MeV/u ¹²C (σ=1 cm), to obtain the correction factors of the multiple ions counting within the discrimination time of the SC2 signal (80 ns). For this simulation, the time structure of the beam was implemented.

2. Physics lists

Three different models were used in this work: the QMD model of ion-ion collisions³⁴, the BIC model³⁵, and the INCL⁺⁺ model.³⁶

The BIC model used was G4BinaryLightIonReaction, which is an extension of the binary cascade model; the pre-defined physics list QGSP_BIC was employed in this work. In this model, the participating particles, i.e., primary particles or particles generated during the cascade process, are described by means of Gaussian wave functions. The QMD model, called G4QMDReaction, considered all the nucleons of the projectile and of the target as participating particles. It should be emphasized that the QMD model is only applied to particles heavier than protons and neutrons, as can be seen in Table I below. In the INCL++ model, nucleons are modeled as a free Fermi gas in a static potential well. A quasi-target composed of participating nucleons from the projectile entering the target as well as a quasi-projectile was built. The pre-defined QGSP_INCLXX_HP physics list was used for this final model.

The exit channels were common to the three considered models: the used pre-equilibrium model is based on the exciton model³⁷ and is handled by the G4PreCompound class, and the de-excitation of the equilibrated nucleus is treated by the G4ExcitationHandler class.³⁸ This last class manages five different de-excitation models, including the evaporation implemented according to the Weisskopf-Ewing model,³⁹ and the Fermi break-up model.⁴⁰

These models were implemented in the physics lists, which will be referred to as BIC, QMD, and INCL⁺⁺ in the following. The main differences between these three physics lists are illustrated in Table I, which shows the different models and cross sections used for each particle type. The main hadronic processes producing the prompt- γ rays are related to the ion, neutron and proton inelastic scatterings. Each GEANT4 process was studied in details

This article is protected by copyright. All rights neserved.

for each tested physics list of GEANT4 in order to determine the origin of the differences between the data and Monte Carlo simulations.

Table I. List of the models and cross sections used for each tested physics list in GEANT4.					
Particles		Models	Cross sections		
	proton	G4BinaryCascade	G4ProtonInelasticXS		
DIC	neutron	G4BinaryCascade	G4NeutronInelasticXS		
BIC	$_{\rm d,t,\alpha}$	G4BinaryLightIonReaction	G4ComponentGGNuclNuclXS		
	ions	G4BinaryLightIonReaction	G4ComponentGGNuclNuclXS		
	proton	G4CascadeInterface	G4BGGNucleonInelasticXS		
	neutron D	G4Neutron HPI nelastic (E $_n \leq 20~{\rm MeV})$	G4NeutronHPInelasticData		
QMD		G4CascadeInterface ($E_n > 20 \text{ MeV}$)	G4BGGNucleonInelasticXS		
	_d,t,\alpha	G4QMDReaction	G4TripathiLightCrossSection		
	ions	G4QMDReaction	G4TripathiCrossSection		
	proton	G4INCLXXProtonBuilder	G4BGGNucleonInelasticXS		
		G4Neutron HPI nelastic (E $_n \leq 20~{\rm MeV})$	G4NeutronHPInelasticData		
INCL ⁺⁺	neutron	G4INCLXXNeutronBuilder ($E_n > 20 \text{ MeV}$)	G4NeutronInelasticXS		
	_d,t,\alpha	G4INCLXXInterface	G4ComponentGGNuclNuclXS		
	ions	G4INCLXXInterface	G4ComponentGGNuclNuclXS		

С. Energy spectra

The experimental energy spectra were built up by extracting the number of prompt- γ (N_{γ}) measured from the 2D (E,ToF) distribution, split into 0.1 MeV energy slices, in agreement with the energy resolution of the detector at 1 MeV. In each energy bin, the parameter N_{γ} was extracted using an unbinned maximum likelihood fit method, performed using the RooFit package from ROOT.⁴¹ The background, mainly due to neutrons, was described using a polynomial function along with a Landau distribution, while the photon signal was modeled using a Gaussian function.

Accounting for the detector efficiency and resolution, the measured spectra were unfolded

This article is protected by copyright. All rights neverved.
by means of the folding iteration method.⁴² In this method, the folded spectrum f was expressed as:

$$f = \mathbf{R}(E_{dep}, E_{in}) \cdot u \tag{1}$$

where u was the unfolded spectrum. The detector response matrix $\mathbf{R}(E_{dep}, E_{in})$, where E_{dep} was the deposited energy in the scintillator and E_{in} the incident γ energy, was produced using a GEANT4 simulation of a flat γ source between 0 and 20 MeV. When the folded spectrum f was similar to the measured spectrum, the unfolding procedure was stopped, and the unfolded spectrum should correspond to the incident γ energy distribution. The similarity between the folded and measured spectra was quantified by a χ^2 minimization. From this minimization, an optimal number of 20 iterations to converge was extracted. The stability of the method against the number of events in the data sample was tested by unfolding the simulated distributions of different statistics. The unfolding uncertainties were derived by varying the procedure parameters (e.g., iterations) and evaluating the change in the integrated flux.

D. Prompt- γ yields

The absolute prompt- γ yield Φ_{γ} was calculated from the experimental spectra according to the following equation:

$$\Phi_{\gamma} = \frac{N_{\gamma}}{N_C \times (1 - \tau) \times \varepsilon_{geo} \times c_{fits} \times \Omega}$$
(2)

where N_C is the number of incident carbon ions, τ is the dead-time inefficiency, ε_{geo} is the geometrical efficiency and c_{fits} corresponds to the efficiency using the maximum likelihood fit.

Geometrical efficiency ε_{geo} was calculated using Monte Carlo simulations, as the number of γ impinging on the detector divided by the total number of γ emitted from the target. As the γ source was extended (see the PMMA target described in Section IB above), ε_{geo} was not a purely geometric parameter, as it depended on the initial energy of the γ . Indeed, due to the target thickness, the prompt- γ emerging from the PMMA were attenuated (up to 20% for 1 MeV γ), with this attenuation being directly correlated to the energy. In addition, the prompt- γ were not isotropically emitted in the laboratory as a consequence

of the center of mass velocity. They were preferentially emitted either in the forward direction if originating from the projectile decay, or isotropically if produced by a target nucleus decay. This phenomenon was taken into account in the simulation carried out to compute ε_{geo} . The angular distribution also depended on the quantum properties of the excited nuclear level, as previoulsy highlighted.⁴³ However, these properties were not computed in GEANT4.

Dead-time inefficiency τ (~ 30%) was computed using the VME scaler counters related to the trigger signal in which the DAQ busy logic was either present or absent, with their values depending on the dataset and DAQ rate.

The number of carbon ions N_C impinging on the target was measured with a VME scaler to count the number of AND signals built from the output of SC2 PMTs. A dedicated Monte Carlo simulation was performed to correct for the effect of multiple ions detected in the start counters during the 80 ns coincidence window, following the method presented in Mattei *et al.*⁴⁴, and as described in Section IB. The obtained correction factors estimated by the Monte Carlo simulation were thus 1.12 ± 0.07 at 90° and 1.37 ± 0.19 at 60°.

The parameter c_{fits} accounted for the biases in the N_{γ} measurement introduced by the maximum likelihood fits described in Section IC and was evaluated using GEANT4 simulations. The c_{fits} values were computed as the ratio of the total number of gammas measured with the likelihood fits, and the true number of gammas reaching the BaF₂ detector obtained from the Monte Carlo true information.

E. Comparison with the data

Each physics list was validated by comparing the predictions with the *raw* experimental γ spectra, i.e., without applying any corrections for detector and geometrical efficiency. To permit a better comparison, the obtained spectra were normalized by imposing the same integrals in the given energy range. The agreement in shape between the simulated and experimental distributions was quantified by the least-square method applied to the obtained γ spectra. The calculation of the χ^2 divided by the number of degrees of freedom (χ^2/ndf) and

its corresponding p-value gave an information about the compatibility between the shapes (and thus the calculated doses) of the considered Bragg peaks. When the probability was greater than 5%, the compared distributions were compatible within 2σ standard deviations.

II. RESULTS

A. Comparison between simulated and measured spectra

The reconstructed energy distributions are shown in Figure 2, for 90° (a) and for 60° (b). In each figure the three simulated spectra (QMD, INCL⁺⁺, and BIC) are overlaid.

The χ^2 /ndf values calculated for energies above 2 MeV are reported in Table II. These values

Table II. Reduced χ^2 and corresponding *p*-values between experimental and simulated photon energy spectra at 60° and 90°. Values are calculated for energy bins above 2 MeV.

		χ^2/ndf	p-value
	BIC	2.31	< 0.00001
60°	QMD	0.82	0.88
	$INCL^{++}$	0.72	0.97
	BIC	2.24	0.45
90°	QMD	1.71	0.83
	INCL ⁺⁺	1.40	0.83

illustrated the good agreement between the shape of the distributions, showing that the discrepancies between the Monte Carlo and data were more pronounced for the BIC physics list. According to this table, INCL⁺⁺ gave the best agreement with the data (especially at 60° with a *p*-value of 0.97), which can also be seen from the spectra where the 4.43 MeV peak from ¹²C was well reproduced.

B. Unfolding of the γ spectra

Unfolded energy spectra obtained for each measured angle are shown in Figure 3. The main peak from the de-excitation of ¹²C at ~ 4.43 MeV (2⁺ level decay⁴⁵) was clearly



Figure 2. Energy spectra of prompt- γ detected by the barium fluoride at 90° (a) and 60° (b). All distributions are normalized imposing the same integrals in the range of interest. Uncertainties are only statistical.

identified on both spectra. The bump observed between 2 and 3 MeV was ascribed to a combination of γ emitted by ¹¹B produced by ¹²C(n,x)¹¹B reaction (2.13 MeV line), ¹⁴N (2.31 MeV line), and ¹⁶O (2⁻ at 2.74 MeV).⁴⁶ The strong peak visible on both spectra between 3.5 and 4 MeV was a combination of two lines from ¹³C de-excitation patterns, produced by ¹⁶O(n,x)¹³C, at 3.68 MeV and 3.85 MeV. A small peak around 3 MeV was identified on the 60° spectrum as the 3.21 MeV line from ¹²C. The peak visible around 5 MeV originated from the $5/2^+ \rightarrow 1/2^-$ (5.27 MeV) and $1/2^+ \rightarrow 1/2^-$ (5.29 MeV) decays of ¹⁵N, both produced by inelastic scattering of neutrons with ¹⁶O.⁴⁷ Some of these γ lines were shifted of ~0.1 MeV at 60°, because of the important Doppler effect in the target (e.g. the 4.43 MeV line decay from ¹²C).

The comparison between experimental data and GEANT4 simulations is illustrated in Figure 4, where the unfolded energy spectra at 90° (a) and 60° (b) are provided. The small bump observed around 6 MeV on the 90° experimental spectrum corresponded to the $3^- \rightarrow 0^+$ (6.13 MeV) level of ¹⁶O, as also observed on the simulated spectra. The discrepancy between the data and the Monte Carlo simulation at an energy level above 7 MeV was artificially produced by the unfolding method due to the low sample statistics in this region. Nevertheless, these events represented only 10% of the total (6% for the Monte Carlo), and thus they had a negligible impact on the total integrated γ yield (having a larger systematic uncertainty). The overall agreement between the data and Monte Carlo simulation was better for the QMD and INCL++ physics lists for energies above 2 MeV. Below this energy, the three



Figure 3. Experimental energy spectra of prompt- γ rays escaping from the target (estimated using the folding iteration method) for each measured angle. Uncertainties include both statistical and systematic contributions.



Figure 4. Comparison between experimental and simulated (BIC, QMD, and INCL⁺⁺) energy distributions of prompt- γ rays escaping from the target at 90° (a) and 60° (b). All spectra were normalized by imposing the same integrals in the range under study for better comparison.

simulated spectra predicted a γ peak at around 1.5 MeV, which was not observed in the experimental spectra. However, the 4.43 MeV line was better defined by the QMD and BIC physics list, as INCL⁺⁺ overestimated the contribution of this line, while QMD and BIC were in agreement with the experimental data.

C. Prompt- γ yields

Table III reports the values of the measured and simulated prompt- γ yields for each angle. Both experimental yields (at 60° and 90°) were in excellent agreement, with only a 2%

difference between the two values. INCL⁺⁺ was the only physics list that was compatible with the data within 2σ , especially at 90°. By contrast, QMD and BIC overestimated the yield at 60° by a factor of ~2.2 and ~2.4, respectively. The uncertainties of our experimental measurements included both statistical and systematic contributions. Systematic uncertainties dominated the uncertainty budget, with the main contribution being the uncertainty of the dead time τ and on the unfolding method.

Table III. Experimental and simulated (GEANT4 using BIC, QMD and INCL⁺⁺) differential rates for prompt- γ rays at the different detector angular configurations (60° and 90°). Results are presented in $(sr/N_C)^{-1}$.

	60°	90°
Measured data	$(1.04 \pm 0.11) \times 10^{-2}$	$(1.06 \pm 0.12) \times 10^{-2}$
BIC	$(2.27 \pm 0.08) \times 10^{-2}$	$(2.28 \pm 0.08) \times 10^{-2}$
QMD	$(2.43 \pm 0.11) {\times} 10^{-2}$	$(2.27 \pm 0.10) \times 10^{-2}$
INCL ⁺⁺	$(1.31\pm0.09){\times}10^{-2}$	$(1.37 \pm 0.09) \times 10^{-2}$

D. Physical processes producing the prompt- γ

The prompt- γ fractions produced by each hadronic process are reported in Table IV for the three physics lists. The prompt- γ produced by BIC and INCL⁺⁺ mostly originated from the ion inelastic scattering processes (62% and 46%, respectively), while the distribution among the different processes was more balanced in QMD. In both BIC and INCL⁺⁺, the proton inelastic scattering contributed the least to the γ producing processes (7%).

1. Ion inelastic scattering

Figure 5 shows the γ spectra emitted only by (¹²C+¹²C) and (¹²C+¹⁶O) inelastic scattering, which were the main ion inelastic scattering processes of ¹²C in PMMA. The BIC physics list did not correctly reproduce the γ peaks plotted in Figure 4. Conversely, INCL⁺⁺ predicted all expected peaks, in particular the 3.21 MeV and 4.43 MeV lines of ¹²C. The

Table IV. Prompt- γ fractions created by the main hadronic processes according to the different GEANT4 physics lists used. Ioninel, ninel, and pinel correspond to the ion, neutron, and proton inelastic scattering processes, respectively.

Hadronic process	BIC	QMD	INCL ⁺⁺
Ioninel	0.62	0.31	0.46
Ninel	0.13	0.35	0.24
Pinel	0.07	0.26	0.07



Figure 5. Comparison between QMD, BIC, and INCL⁺⁺ emitted γ spectra for inelastic scattering between ions (¹²C+¹²C) and (¹²C+¹⁶O).

4.43 MeV line was also observable on the QMD spectrum, while the 3.21 MeV line was not well defined.

2. Neutron inelastic scattering

Figure 6 presents the energy distributions of the prompt- γ emitted by neutron inelastic scattering processes ${}^{12}C(n,x)(a)$ and ${}^{16}O(n,x)(b)$. In Figure 6(a), for the ${}^{12}C(n,n')$ process, the main peak of 4.43 MeV from the 2⁺ decay of ${}^{12}C$ was present in the three tested physics lists, but in different proportions: there are 2.8 times more γ in this peak for INCL⁺⁺ than for BIC. QMD and INCL⁺⁺ spectra also presented the other main γ levels of ${}^{12}C$, including the 0⁺₂ (3.21 MeV), the 2⁺ and the 3⁻ (9.64 MeV), conversely to BIC. The 2.13 MeV line from ${}^{11}B$ de-excitation produced by ${}^{12}C(n,x){}^{11}B$ was only predicted by INCL⁺⁺ and BIC.



Figure 6. Comparison between QMD, BIC, and INCL⁺⁺ emitted γ spectra for neutron inelastic scattering ${}^{12}C(n,x)(a)$ and ${}^{16}O(n,x)(b)$. These spectra are normalized to the overall number of emitted γ .

Considering the prompt- γ generated by the ¹⁶O(n,x) process shown in Figure 6(b), the BIC physics list did not reproduce any of the expected ¹⁶O γ rays (6.13 MeV, 6.92 MeV and 7.11 MeV), except the 4.43 MeV peak from the α decay of ¹⁶O into ¹²C. In the γ spectra obtained with QMD and INCL⁺⁺, the following were observed, as expected⁴⁸: 2⁻ level at 2.7 MeV, 3⁻ level at 6.13 MeV, 2⁺ level at 6.92 MeV, and 1⁻ level at 7.11 MeV from the ¹⁶O de-excitation. The 2.31 MeV γ line originating from the ¹⁶O(n,x)¹⁴N reaction was predicted only on BIC and INCL⁺⁺. Finally, a peak between 5 and 5.5 MeV was observed on the INCL⁺⁺ and BIC spectra, which corresponded to the two peaks at 5.25 and 5.30 MeV from ¹⁵N generated by the ¹⁶O(n,x)¹⁵N reaction.

3. Proton inelastic scattering

Figure 7 illustrates the γ spectra produced by ¹²C(p,x) and ¹⁶O(p,x) processes. For both reactions, INCL⁺⁺ and BIC gave similar results, evident mainly at the 4.43 MeV peak of ¹²C, while QMD showed a simple continuum. The 2.0 MeV line from the ¹¹C decay produced by the ¹²C(p,x)¹¹C reaction as well as the 2.12 MeV from the ¹¹B decay originating from the ¹²C(p,x)¹¹B reaction were both identified on BIC and INCL⁺⁺ spectra as shown in Figure 7(a). In Figure 7(b), the 1.64 MeV and the 2.31 MeV peaks from the ¹⁶O(p,x)¹⁴N reaction are clearly identifiable. The large peak around 5 MeV, seen in the INCL⁺⁺ and BIC spectra,

was ascribed to a combination of the 5.18 MeV and the 5.24 MeV lines from the ${}^{16}O(p,x){}^{15}O$ reaction⁴⁹. The bump at around 6.5 MeV resulted from a mixture of several lines: 6.13 MeV from ${}^{16}O(p,p')$, 6.17 MeV from ${}^{16}O(p,x){}^{15}O$, and 6.32 MeV from ${}^{16}O(p,x){}^{15}N$.



Figure 7. Comparison between QMD, BIC, and INCL⁺⁺ emitted γ spectra for proton inelastic scattering ${}^{12}C(p,x)(a)$ and ${}^{16}O(p,x)(b)$. These spectra are normalized to the overall number of emitted γ .

III. DISCUSSION

A. Energy spectra

The energy spectra presented in Figure 2 showed a greater discrepancy between the simulations and measurements below 2 MeV, which was confirmed by the unfolded spectra presented in Figure 4. This effect was especially important for the QMD model (Figure 2). In this energy range, discrepancies between the distributions can be partially explained by the physical background, coming from neutrons and the detector internal α -sources.

B. Prompt- γ yields

The experimental γ yield measurement at 90° for the 220 MeV/u ¹²C beam was 4.5 times higher than that measured with a 80 MeV/u ¹²C beam.²⁵ The GEANT4 simulation of the two experiments confirmed this result, predicting a factor 4.6±0.2 between the photon emission yield at 80 and 220 MeV/u. These values can also be compared with those presented in Pinto *et al.*⁵⁰, which gave differential yields in carbon ions per solid angle and mm of ion

range for a 310 MeV/u ¹²C beam that can be used to extrapolate an integrated yield over the whole range. Using this method, we obtained an integrated yield of $0.99 \times 10^{-3} \text{ sr}^{-1}/N_C$, which was compatible with the result from Table III.

The overestimation of the yields by a factor 2.2 for QMD and 2.4 for BIC at 60° was also in agreement with the results of Dedes *et al.*²⁶, where the overestimation by a factor ranging from 1.8 to 2.8 was observed when using GEANT4 simulations for ¹²C ions between 95 and 310 MeV/u.

C. Physical processes producing the prompt- γ

The peaks visible in the spectra shown in Figure 3 mostly originated from the deexcitation of ¹²C and ¹⁶O levels, similar to the γ lines that can be observed in proton irradiation.^{13,51} The main difference between proton and ¹²C irradiation in terms of prompt- γ emission was, in the case of carbon, the important contribution of the neutron and ion inelastic scattering processes in addition to the proton-induced nuclear reactions. This implied the presence of additional γ lines in the final spectra, e.g., the 3.21 MeV γ line from ¹²C de-excitation.

The differences between the physical models used by GEANT4 were related to the various hadronic processes that produced the prompt- γ in the simulation. For example, in Figure 6, the 3.21 MeV peak was not well reproduced by BIC, which instead failed to properly estimate the contribution of inelastic scattering processes. The important differences between BIC, QMD, and INCL⁺⁺ were hence ascribed to a combination of the different models and cross sections, as illustrated in Table I.

1. Ion inelastic scattering

Although ion inelastic scattering reactions generated most of the prompt- γ in BIC physics list (Table IV), these processes were not well defined by BIC, as shown in Figure 5. Indeed, none of the expected γ lines were present in the generated spectra, which was not the case for INCL⁺⁺ and QMD. The fact that BIC failed to correctly reproduce the dominant process that produced prompt- γ explained the poor agreement between BIC and the experimental data as shown in Figure 4 and in Table III.

2. Neutron inelastic scattering

The BIC physics list, using the G4BinaryCascade model, did not correctly reproduce the emitted γ spectra from the neutron inelastic scattering processes ${}^{12}C(n,x)$ and ${}^{16}O(n,x)$. Indeed, as illustrated in Figure 6(a), the lines at 3.21 MeV and 9.64 MeV from the ${}^{12}C$ decay were not reproduced. Figure 6(b) also shows that the expected peaks from the ${}^{16}O$ decay are missing. As these peaks were present in the spectra generated with INCL⁺⁺, which used the same cross sections for neutrons as BIC (see Table I, for $E_n > 20$ MeV), the discrepancies between the physics lists originate from the different models used.

The QMD physics list also failed to reproduce several peaks from ¹⁶O(n,x), similarly to the lines produced by the ¹⁶O(n,x)^{14,15}N reactions (2.31 MeV, 5.27, and 5.30 MeV). Furthermore, this list predicted a continuum below 3 MeV, which was not observed in the other simulated spectra. Finally, INCL⁺⁺ was the only tested physics list that reproduced all of the expected prompt- γ lines, given in Murphy *et al.*⁴⁶, as produced by neutrons interactions with carbon and oxygen.

3. Proton inelastic scattering

As illustrated in Figure 7, QMD did not reproduce the expected spectra and predicted a simple continuum, while BIC and INCL⁺⁺ spectra fitted to the predicted distributions¹³ and reproduced all of the peaks from ¹⁶O(p,x) presented in Kozlovsky *et al.*.⁴⁹ Similarly to the two previously tested processes, these differences were only ascribed to the choice of the model, as both INCL⁺⁺ and QMD used the same cross sections for proton nuclear reactions, but different models (Table I). The model used in the QMD physics list for proton inelastic scattering was the Bertini cascade (G4CascadeInterface)⁵², which was supposed to be appropriate for protons of energies up to 10 GeV. However, the simulated spectra shown in Figures 7(a) and Figure 7(b) demonstrated that the model was not suitable for this process at the energies under study. Consequently, it would be more relevant to use the Binary cascade (G4BinaryCascade) or the INCL model (G4INCLXXProtonBuilder) for this process.

4. Conclusion on the Geant4 physics lists

Regarding the results presented in Section II D above, INCL⁺⁺ was the most suitable physics list to simulate the prompt- γ production induced by ¹²C nuclear interactions with a PMMA target. BIC did not properly reproduce some well-identified γ peaks, in particular for ion and neutron inelastic scatterings. Proton inelastic scattering was the best modeled process, although its low contribution to the overall prompt- γ production (7%, Table IV) was not statistically significant, so it could not improve the general agreement of the BIC physics list with the data. Although the QMD physics list predicted the expected γ emissions from neutron inelastic scattering, it failed to correctly account for the γ lines originating from proton inelastic scattering with ¹²C and ¹⁶O. Finally, the observed continuum for QMD in the spectra from ion, neutron and proton inelastic scattering partly explained why QMD was the physics list that gave the higher simulated γ yield.

CONCLUSION

Yields and energy spectra of prompt- γ produced by the interaction of 220 MeV/u carbon ions with a PMMA beam stopping target were measured at two angles (60° and 90°) with respect to the primary beam's incoming direction. The two measured yields, for energies above 2 MeV, appeared to be in very good agreement within the measurement uncertainty:

$$\Phi_{\gamma(\theta=90^\circ)} = (1.06 \pm 0.01_{\text{stat}} \pm 0.11_{\text{sys}}) \times 10^{-2} sr^{-1}$$
(3)

$$\Phi_{\gamma(\theta=60^\circ)} = (1.04 \pm 0.02_{\text{stat}} \pm 0.09_{\text{sys}}) \times 10^{-2} sr^{-1}$$
(4)

The experimental data were compared to the predictions obtained from GEANT4 using three different reaction physics lists (BIC, QMD, and INCL⁺⁺) to assess their accuracy. The study showed that the INCL⁺⁺ physics list predicted γ -yield values compatible with the data within 2σ , while the obtained energy spectra were in good agreement with the measurements. These results were consistent with a previous study performed by Dudouet *et al.*²⁸ for charged fragments. The discrepancies between BIC and the data were ascribed to the hadronic models, which do not properly consider inelastic scattering processes between ions ($^{12}C+^{12}C$ and $^{12}C+^{16}O$), as well as neutrons scattering. In addition, the QMD physics list failed to model the prompt- γ produced by proton inelastic scattering. Therefore, the

INCL⁺⁺ physics list is more suitable than BIC and QMD to simulate prompt- γ emission for carbon-ion therapy.

IV. ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partly performed within the EU-FP-7 ENTERVISION framework, Grant Agreement no. 264552. We also would like to thank Alain Goasduff for his valuable help with the data interpretation, and Julie Constanzo for her pertinent comments on the manuscript.

V. CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no relevant conflicts of interest to disclose.

- Knopf AC, Lomax A. In vivo proton range verification: a review. *Phys Med Biol.* 2013; 58(15):R131–R160.
- [2] Gwosch K, Hartmann B, Jakubek J, et al. Non-invasive monitoring of therapeutic carbon ion beams in a homogeneous phantom by tracking of secondary ions. *Phys Med Biol.* 2013; 58(11):3755–3773.
- [3] Henriquet P, Testa E, Chevallier M, et al. Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. *Phys Med Biol.* 2012;57(14):4655–4669.
- [4] Piersanti L, Bellini F, Bini F, et al. Measurement of charged particle yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u¹² C beam. *Phys Med Biol.* 2014;59(7):1857–1872.
- [5] Agodi C, Battistoni G, Bellini F, et al. Charged particles flux measurement from PMMA irradiated by 80 MeV/u carbon ion beam. *Phys Med Biol.* 2012;57(18):5667–5678.
- [6] Min CH, Kim CH, Youn MY, Kim JW. Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Appl Phys Lett.* 2006;89(18).
- [7] Testa M, Bajard M, Chevallier M, et al. Real-time monitoring of the Bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection. *Radiat Environ Biophys.* 2010;49(3):337–343.
- [8] Pawelke J, Enghardt W, Haberer T, et al. In-beam PET imaging for the control of heavyion tumour therapy. In Nuclear Science Symposium, 1996. Conference Record, IEEE, vol. 2.

1099 - 1103.

- [9] Parodi K, Enghardt W, Haberer T. In-beam PET measurements of β⁺ radioactivity induced by proton beams. *Phys Med Biol.* 2002;47(1):21–36.
- [10] Enghardt W, Crespo P, Fiedler F, et al. Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. Nucl Instrum Methods A. 2004;525(12):284 – 288. Proceedings of the International Conference on Imaging Techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry.
- [11] Bom V, Joulaeizadeh L, Beekman F. Real-time prompt gamma monitoring in spot-scanning proton therapy using imaging through a knife-edge-shaped slit. *Phys Med Biol.* 2012;57(2):297.
- [12] Priegnitz M, Helmbrecht S, Janssens G, et al. Measurement of prompt gamma profiles in inhomogeneous targets with a knife-edge slit camera during proton irradiation. *Phys Med Biol.* 2015;60(12):4849.
- [13] Verburg JM, Seco J. Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy. *Phys* Med Biol. 2014;59(23):7089.
- [14] Krimmer J, Chevallier M, Constanzo J, et al. Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations. *Journal of Instrumentation*. 2015;10(01):P01011.
- [15] Min CH, Lee HR, Kim CH, Lee SB. Development of array-type prompt gamma measurement system for in vivo range verification in proton therapy. *Med Phys.* 2012;39(4):2100–2107.
- [16] Roellinghoff F, Richard MH, Chevallier M, et al. Design of a Compton camera for 3D promptimaging during ion beam therapy. *Nucl Instrum Methods A*. 2011;648, Supplement 1:S20
 - S23. NIMA 4th International Conference on Imaging techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry.
- [17] Kormoll T, Fiedler F, Schoene S, Wuestemann J, Zuber K, Enghardt W. A Compton imager for in-vivo dosimetry of proton beams - A design study . Nucl Instrum Methods A. 2011; 626627:114 – 119.
- [18] Kurosawa S, Kubo H, Ueno K, et al. Prompt gamma detection for range verification in proton therapy. Current Applied Physics. 2012;12(2):364 – 368.
- [19] Llosá G, Cabello J, Callier S, et al. First Compton telescope prototype based on continuous LaBr3-SiPM detectors. *Nucl Instrum Methods A*. 2013;718:130 – 133. Proceedings of the 12th Pisa Meeting on Advanced Detectors, La Biodola, Isola dElba, Italy, May 20 26, 2012.

- [20] Krimmer J, Ley JL, Abellan C, et al. Development of a Compton camera for medical applications based on silicon strip and scintillation detectors. Nucl Instrum Methods A. 2015;787:98 - 101.
- [21] Mackin D, Polf J, Peterson S, Beddar S. The effects of Doppler broadening and detector resolution on the performance of three-stage Compton cameras. *Med Phys.* 2013;40(1):012402.
- [22] McCleskey M, Kaye W, Mackin DS, Beddar S, He Z, Polf JC. Evaluation of a multistage CdZnTe Compton camera for prompt γ imaging for proton therapy. Nucl Instrum Methods A. 2015;785:163–169.
- [23] Polf JC, Avery S, Mackin DS, Beddar S. Imaging of prompt gamma rays emitted during delivery of clinical proton beams with a Compton camera: feasibility studies for range verification. *Phys Med Biol.* 2015;60(18):7085.
- [24] Hueso-González F, Enghardt W, Fiedler F, et al. First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility. *Phys Med Biol.* 2015; 60(16):6247.
- [25] Agodi C, Bellini F, Cirrone GaP, et al. Precise measurement of prompt photon emission from 80 MeV/u carbon ion beam irradiation. *Journal of Instrumentation*. 2012;7:p03001.
- [26] Dedes G, Pinto M, Dauvergne D, et al. Assessment and improvements of Geant4 hadronic models in the context of prompt-gamma hadrontherapy monitoring. *Phys Med Biol.* 2014; 59(7):1747.
- [27] Boehlen TT, Cerutti F, Dosanjh M, et al. Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy. *Phys Med Biol.* 2010;55(19):5833–5847.
- [28] Dudouet J, Cussol D, Durand D, Labalme M. Benchmarking Geant4 nuclear models for hadron therapy with 95 MeV/nucleon carbon ions. *Phys Rev C*. 2014;89:054616.
- [29] Gunzert-Marx K, Iwase H, Schardt D, Simon RS. Secondary beam fragments produced by 200 MeV/u ¹²C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy. New Journal of Physics. 2008;10.
- [30] Novotny R. The BaF₂ photon spectrometer TAPS. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1991;38(2):379–385.
- [31] Vladimirov SV, Kaftanov VS, Nilov AF, et al. Characteristics of BaF₂ Scintillation Crystals. Atom Energy. 2001;90(1):55–62.
- [32] Bellini F, Boehlen T, Chin M, et al. Extended calibration range for prompt photon emission in ion beam irradiation. Nucl Instrum Methods A. 2014;745(0):114 – 118.

- [33] Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. Geant4-a simulation toolkit . Nucl Instrum Methods A. 2003;506(3):250–303.
- [34] Koi T. New native QMD code in Geant4. IEEE Nuclear Science Symposium Conf Record. 2008;.
- [35] Folger G, Ivanchenko V, Wellisch J. The Binary Cascade: nucleon nuclear reactions. Eur Phys J A. 2004;21(3):407–417.
- [36] Boudard A, Cugnon J, David JC, Leray S, Mancusi D. New potentialities of the Liège intranuclear cascade model for reactions induced by nucleons and light charged particles. *Phys Rev C.* 2013;87(1):014606.
- [37] Gudima K, Mashnik S, Toneev V. Cascade-exciton model of nuclear reactions. Nuclear Physics A. 1983;401(2):329–361. doi:10.1016/0375-9474(83)90532-8.
- [38] Zacharatou Jarlskog C, Paganetti H. Physics Settings for Using the Geant4 Toolkit in Proton Therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2008;55(3):1018–1025. doi: 10.1109/TNS.2008.922816.
- [39] Weisskopf VF, Ewing DH. On the Yield of Nuclear Reactions with Heavy Elements. Phys Rev. 1940;57:472-485. doi:10.1103/PhysRev.57.472. URL https://link.aps.org/doi/10. 1103/PhysRev.57.472.
- [40] Fermi E. High Energy Nuclear Events. Progress of Theoretical Physics. 1950;5(4):570-583. doi:10.1143/ptp/5.4.570.
- [41] W Verkerke DK. The RooFit Toolkit for Data Modeling. 2003. URL https://root.cern. ch/drupal/content/roofit.
- [42] Guttormsen M, Tveter T, Bergholt L, Ingebretsen F, Rekstad J. The unfolding of continuum γ-ray spectra. Nucl Instrum Methods A. 1996;374(3):371 – 376.
- [43] Verburg JM, Shih HA, Seco J. Simulation of prompt gamma-ray emission during proton radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2012;57(17):5459.
- [44] Mattei I, Battistoni G, Bini F, et al. Prompt-γ production of 220 MeV/u 12C ions interacting with a PMMA target. *Journal of Instrumentation*. 2015;10(10):P10034.
- [45] Clegg AB, Foley KJ, Salmon GL, Segel RE. Gamma Radiation from the Medium Energy Proton Bombardment of Lithium, Beryllium, Boron, Carbon and Nitrogen. Proc Phys Soc London. 1961;78(5):681.

- [46] Murphy RJ, Kozlovsky B, Share GH. Nuclear cross sections for gamma ray deexcitation line production by secondary neutrons in the Earth's atmosphere. J Geophys Res. 2011; 116(A03308).
- [47] Belhout A, Kiener J, Coc A, et al. γ-ray production by proton and α-particle induced reactions on ¹²C, ¹⁶O, ²⁴Mg, and Fe. *Phys Rev C*. 2007;76:034607.
- [48] Olsson N, Ramstroem E, Trostell B. Neutron elastic and inelastic scattering from beryllium, nitrogen and oxygen at $E_n=21.6$ MeV. Nucl Phys A. 1990;509(1):161–177.
- [49] Kozlovsky B, Murphy R, Ramaty R. Nuclear deexcitation gamma-ray lines from accelerated particle interactions. Astrophys J Suppl Ser. 2002;141:523–541.
- [50] Pinto M, Bajard M, Brons S, et al. Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring. *Phys Med Biol.* 2015;60(2):565.
- [51] Jeyasugiththan J, Peterson SW. Evaluation of proton inelastic reaction models in Geant4 for prompt gamma production during proton radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2015;60(19):7617.
- [52] Heikkinen A, Stepanov N, Wellisch JP. Bertini intranuclear cascade implementation in GEANT4. eConf. 2003;C0303241:MOMT008.

Analytical dose modeling for preclinical proton irradiation of millimetric targets

Marie Vanstalle,^{a)} Julie Constanzo, Yusuf Karakaya, Christian Finck, Marc Rousseau, and David Brasse

Université de Strasbourg, CNRS, IPHC UMR 7178, Strasbourg F-67000, France

(Received 6 April 2017; revised 7 November 2017; accepted for publication 16 November 2017; published 15 December 2017)

Purpose: Due to the considerable development of proton radiotherapy, several proton platforms have emerged to irradiate small animals in order to study the biological effectiveness of proton radiation. A dedicated analytical treatment planning tool was developed in this study to accurately calculate the delivered dose given the specific constraints imposed by the small dimensions of the irradiated areas. **Methods:** The treatment planning system (TPS) developed in this study is based on an analytical formulation of the Bragg peak and uses experimental range values of protons. The method was validated after comparison with experimental data from the literature and then compared to Monte Carlo simulations conducted using GEANT4. Three examples of treatment planning, performed with phantoms made of water targets and bone-slab insert, were generated with the analytical formulation and GEANT4. Each treatment planning was evaluated using dose-volume histograms and gamma index maps.

Results: We demonstrate the value of the analytical function for mouse irradiation, which requires a targeting accuracy of 0.1 mm. Using the appropriate database, the analytical modeling limits the errors caused by misestimating the stopping power. For example, 99% of a 1-mm tumor irradiated with a 24-MeV beam receives the prescribed dose. The analytical dose deviations from the prescribed dose remain within the dose tolerances stated by report 62 of the International Commission on Radiation Units and Measurements for all tested configurations. In addition, the gamma index maps show that the highly constrained targeting accuracy of 0.1 mm for mouse irradiation leads to a significant disagreement between GEANT4 and the reference. This simulated treatment planning is nevertheless compatible with a targeting accuracy exceeding 0.2 mm, corresponding to rat and rabbit irradiations.

Conclusion: Good dose accuracy for millimetric tumors is achieved with the analytical calculation used in this work. These volume sizes are typical in mouse models for radiation studies. Our results demonstrate that the choice of analytical rather than simulated treatment planning depends on the animal model under consideration. © 2017 American Association of Physicists in Medicine [https://doi.org/10.1002/mp.12696]

Key words: analytical dose modeling, GEANT4, millimetric target, protontherapy, small animal, treatment planning

1. INTRODUCTION

The increased interest in proton therapy has led to an augmentation in radiobiological studies worldwide, especially using small animals (rodents). The choice of an accurate dose calculation platform is crucial for irradiating small-size animal tumors using protons. It allows us to investigate the biological response to radiation in cancer cells and xenograft tumors, for example, as well as the adverse effects on normal tissues for the purpose of translational cancer research. The dimensions of small animal tumors have higher constraints on targeting accuracy.¹ For instance, in mice, a lung tumor measures less than 1.0 mm, and a brain tumor between 2.0 and 4.0 mm, which requires accurate dose calculations with a spatial submillimeter resolution.² To achieve high positionaccuracy $(<0.025 \text{ mm})^6$ and spatial resolution ing $(<0.145 \text{ mm for mice})^4$ when irradiating small-size animal tumors, image-guided irradiation platforms have been developed, both for conventional photon radiotherapy⁴ and proton

therapy.⁵ These platforms led to the development of dedicated tools, including adapted treatment planning systems (TPS) for small-animal irradiation. Specific TPS have already been developed for conventional radiotherapy platforms, such as MuriPlan for the Small Animal Radiation Research Platform (SARPP),⁷ and SmART-Plan developed by the Department of Radiotherapy of the MAASTRO clinic.⁸ Similar to the photon platform, small-animal proton irradiation platforms require adapted TPS. For the TPS of the proton and hadron therapy of treated patients, Monte Carlo is considered to be the gold standard, accounting for the physics of the different particle interactions,⁹ and many TPS based on simulations have now begun to emerge, mostly using existing Monte Carlo codes such as FLUKA¹⁰ or GEANT4.¹¹ Nevertheless, previous study¹² pointed out that proton ranges simulated by GEANT4 deviated within 0.3 mm around the theoretical value. This deviation, which can be consider as negligible in clinical case, does not match the required targeting accuracy (below 0.3 mm⁴) imposed by tumor dimensions in small animals. Therefore, we developed an analytical TPS, based on Bortfeld et al.,¹³ with the formulation of the Bragg peak, which used proton range data obtained from the PSTAR database¹⁴ instead of a calculated range. Thus, the aim is for this database to improve proton range accuracy by fulfilling the targeting accuracy constraints imposed by small-animal irradiation. This TPS was validated by comparing the obtained results with available data from the literature,^{15–17}GEANT4 and the PSTAR database. We then compared three generated treatment plans, corresponding to possible small-animal tumor geometries, with the simulated treatment plans to evaluate the targeting accuracy improvement of our method.

2. MATERIAL AND METHODS

2.A. Simulated setup

A schematic view of the simulated setup, corresponding to the end of the proton beam line, is presented in Fig. 1. The water target corresponds to the irradiated volume. A thin 50 μ m aluminum exit window allows protons passing from vacuum into air with minimal scattering. A modulation wheel with different aluminum thicknesses (noted z_{Al}) delivers a uniform dose over a given depth by modulating over a set of defined energies, with the specified weights of each defined energy. Aluminum was chosen for its low secondary particle production. The distances between the exit window and the modulation wheel as well as between the wheel and the water target are fixed to 5 and 1 cm, respectively. The shape of the beam in the transverse plan is chosen to be square with a section defined by the target size.

Three examples of parallelepipedic tumor geometry are chosen to discuss the validity of the TPS:

- a subcutaneous tumor with a transverse section of 10 mm and at a depth of 0 to 6 mm, treated with a 24-MeV proton beam;
- an orthotopic tumor of $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ located at a depth of 5 mm, with a 0.3 mm thick layer of compact bone (corresponding to mouse skull thickness) at the entrance of the target, and treated with a 24-MeV proton beam;
- an orthotopic tumor of a 5 × 5 × 5 mm³ located at a depth of 10 mm, with a 1 mm thick layer of compact bone (corresponding to rat skull thickness¹⁸) at the entrance of the target, and treated with a 50-MeV beam.



Fig. 1. Scheme of the simulated setup. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

These three examples represent typical tumor sizes in mice.^{1,2} The proton beam energies are chosen in agreement with existing facilities that can deliver energies compatible with small-animal irradiation.^{5,19,20} For each tested tumor configuration, the energy straggling of the beam is fixed at $\sigma_E = 150$ keV (typical value for 25 MeV cyclotron), with a dose $D_p = 1$ Gy delivered to the tumor volume.

2.B. Bragg peak computation

Bragg peaks were generated using three different methods: Monte Carlo simulations, analytical calculations, and modeling based on the PSTAR database.

2.B.1. Monte Carlo simulations

All Monte Carlo simulations carried out in this work were performed using GEANT4 10.01.²¹ We used the Binary Cascade light ion model (BIC) to describe proton interactions. The BIC model, called G4BinaryLightIonReaction, was an extension of the binary cascade model described in Folger et al.²² The predefined physics list QGSP_BIC was employed in this work. In this model, the participating particles, that is, primary particles or particles generated during the cascade process, are described by means of Gaussian wave functions. The electromagnetic physics list used was G4EmStandardPhysics_option3, which currently includes the International Commission on Radiation Units and Measurements' (ICRU) 73 stopping power data up to 1 GeV/u.²³ This physics list is recommended for hadrontherapy applications.²⁴ The mean ionization potential in water was set to 79.2 eV corresponding to the average value previously reported.²⁵ The step size was set to 0.1 mm, and the range cut to 1 mm.¹²

2.B.2. Analytical method

The dose D_{BP} (in Gy) given in Bortfeld et al.¹³ is defined as:

$$D_{BP} = 1.6 \times 10^{-19} \times \frac{\Phi_p}{\rho \rho \alpha^{1/p} (R_0 - d)^{1 - 1/p}}$$
(1)

where Φ_p corresponds to the fluence of incident protons (in cm⁻²), ρ to the density of the target, R_0 to the CSDA (Continuous Slowing Down Approximation) range of the proton in the medium (in cm) after modulation, d to the considered depth in cm, p to a constant equal to 1.805 for water, and α to a parameter proportional to the ratio of the square root of the effective atomic mass and the density of the target material, being equal to 1.9×10^{-3} for water.¹³ The range of the proton is extrapolated from the PSTAR database. Hereafter, the analytical function will be referred to as "PSD function".

Straggling: A proton beam undergoes range straggling when it crosses a material: the proton range can be modeled

Medical Physics, 45 (1), January 2018

472 Vanstalle et al.: Dose modeling for small animal protontherapy

by a Gaussian distribution of average value R_0 and of standard deviation σ_R (in cm). Therefore, Eq. (1) needs to be convolved with this Gaussian range spectrum. The general expression of a monoenergetic proton beam range straggling, noted σ (in cm), is given by:²⁶

$$\sigma^{2} = \alpha' p^{2} \alpha^{2/p} \int_{0}^{z} (R_{0} - z')^{2 - 2/p} dz'$$
(2)

The variable α' is defined as:

$$\alpha' = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0^2} e^4 NZ \tag{3}$$

where *e* is the electron charge and *NZ* is the electron density of the material. In water, α' is equal to 0.087 MeV²/cm. Consequently, the range straggling of a mono-energetic proton beam stopped in a water target ($z = R_0$) can be simplified as:²⁶

$$\sigma = 0.012 \times R_0^{0.935} \tag{4}$$

However, proton beam energies usually follow Gaussian distributions around an average value E_0 , with a standard deviation σ_E (both in MeV). This energy spread translates in a range spread σ_{RE} (in cm) in the water target, expressed as:

$$\sigma_{RE} = \sigma_E \alpha p E_0^{p-1} \tag{5}$$

In our case, we considered $\sigma_E = 0.150$ MeV, and p and α values for water, given in the previous paragraph. The proton energy straggling is increased by the passive modulation, and as a result, the range spread significantly increases. For each aluminum thickness, a final range straggling value has to be calculated, by estimating the aluminum contribution based on Eq. (2). In the case of aluminum, $\alpha' = 0.054$ MeV²/cm, $\alpha = 1.10 \times 10^{-3}$ and p = 1.76. By integrating Eq. (2) over a given aluminum thickness z_{Al} , we obtain the straggling contribution of one attenuator composing the modulation wheel:

$$\sigma_{Al}(z_{Al}) = 0.0062 \times \sqrt{R_0^{3-2p} - (R_0 - z_{Al})^{3-2p}}$$
(6)

The final straggling σ_R is the quadratic sum of the monoenergetic range straggling σ , the range spread produced by both σ_E and the aluminum thickness. It is expressed as follows:

$$\sigma_R = \sqrt{\sigma^2 + \sigma_{Al}(z_{Al})^2 + \sigma_E^2 \alpha^2 p^2 E_0^{2p-2}}$$
(7)

Lateral scattering implementation: To reproduce the beam propagation in the target, we use the calculation of multiple scattering proposed by Kanematsu,^{27,28} where the lateral spread σ_y (in cm) of the incident particle is given by:

$$\sigma_{y}(x) = R_{0} \sqrt{f_{mz} \frac{X_{0W}}{\rho_{S} X_{0}} \left(\frac{1}{2} + \frac{3}{2} \frac{R^{2}}{R_{0}^{2}} - 2 \frac{R}{R_{0}} - \frac{R^{2}}{R_{0}^{2}} \ln \frac{R}{R_{0}}\right)}$$
(8)

where $X_{0W} = 36.08$ cm is the water radiation length, X_0 the radiation length of the target material, ρ_S the density of the

target material and $R = R_0 - d$ the residual range at a depth d in the considered material. When the beam is modulated by aluminum, the radiation length is $X_0 = 8.897$ cm. The f_{mz} factor is a particle-type dependent factor and is expressed as:

$$f_{mz} = (1.0 \times 10^{-3}) Z^{-0.016} \left(\frac{m}{m_p}\right)^{-0.92}$$
(9)

where Z is the charge value of the incident particle and m its mass. For proton, the f_{mz} factor is equal to 10^{-3} .

Equation 8 gives $\sigma_y(R_0) = 0$ when the depth *x* is close to its end-point, corresponding to the particle range R_0 . Therefore, a specific formulation for the spread of the beam at the end of its path in the target has to be derived. Kanematsu suggested a formulation for this end-point displacement σ_0 for homogeneous systems, which can be expressed as:²⁸

$$\sigma_0(R_0) = 0.708 \times R_0 \sqrt{f_{mz} \frac{X_{0W}}{\rho_S X_0}}$$
(10)

Transmission of the proton beam: The proton beam can undergo nuclear reactions with the target material, which lead to a decrease of the primary proton beam fluence Φ_p [Eq. (1)]. This fluence attenuation depends on the proton energy and contributes to changes in the dose calculation:²⁹

$$\Phi_{p} = \frac{\Phi_{0}}{2} \times \left[1 - \left(\frac{E_{0} - E_{th}}{m_{p}} \right)^{f} \times \frac{d}{R_{0}} \right] \times \left[1 + \operatorname{erf}\left(\frac{R_{0} - d}{\sigma_{R}} \right) \right]$$
(11)

where f = 1.032, $m_p = 938.276$ MeV/c² (proton mass) and $E_{th} = 7$ MeV. The energy E_{th} is a threshold value below which nuclear reactions cannot occur, and the fluence Φ_0 corresponds to the initial value of the beam fluence.

2.B.3. Heterogeneities estimation

When the proton beam intercepts a heterogeneity in the target, as bone insert, the generated Bragg peak is distorted. This distorted Bragg peak is built as a superimposition of several contributions corresponding to heterogeneities crossed by the beam. For each heterogeneity, the residual range of the proton is estimated after crossing the corresponding insert. The straggling contribution due to the insert material is calculated in the same way than σ_{Al} (Section 2.B.2), using Eq. (2). In the case of a compact bone insert ($\rho = 1.85 \text{ g/cm}^{-3}$), as found in the examples of tumor geometries in Section 2.A, $\alpha = 1.11 \times 10^{-3}$, p = 1.805, and $\alpha' = 0.1529 MeV^2/cm$. The scattering of the beam after it crossed the insert is determined using Eq. (8).

2.B.4. Calculation with PSTAR

The PSTAR database¹⁴ is used as a reference in this work (when experimental data were unavailable) as it provides

measured values for the stopping powers and the proton range of various energies in different materials. The tabulated stopping powers are used to calculate the deposited energy by the primary proton along its path in a considered material. The straggling of the proton beam is calculated using Eq. (7). The dose contribution of the secondary particles produced by nuclear interactions between the primary proton and the target is not taken into account. This PSTAR Bragg peak is referred to as the reference Bragg peak in the following.

2.B.5. Validation of the Bragg peak calculation

The validation of the Bragg peak computation is performed by comparing it with experimental data extracted from the literature.^{15–17} These papers provide the required physical features of the incident proton beam for the complete analytical calculation (i.e., energy, energy or range straggling, target material). These features are summarized in Table I. The three considered measurements were made using ionization chambers, with a sensitive depth equivalent to ~ 2 μ m of water. The depth dose calculations are integrated.

The agreement between the three tested methods (GEANT4, PSTAR, and PSD function) and the chosen experimental data is quantified by the least-square method applied to the resultant Bragg peaks. When χ^2 divided by the number of degrees of freedom (χ^2/ndf) is close to one, the two considered Bragg peaks are in good agreement. In addition, when the probability (*P*-value) is higher than 5%, the compared distributions are compatible at a level of two standard deviations.

2.C. Spread-Out Bragg Peak computation

The Spread-Out Bragg Peak (SOBP) is a discrete superimposition of several Bragg peaks with different energies and intensities, defined in order to obtain a homogeneous irradiation of the targeted volume. The proton fluence Φ_i of the i^{th} peak composing the SOBP is derived from Bortfeld et al.:¹³

$$\Phi_i = \Phi_N \times \left[(2i+1)^{1-1/p} - (2i-1)^{1-1/p} \right]$$
(12)

where Φ_N represents the proton fluence in the distal peak and N is the number of peaks in the SOBP.

2.D. Evaluation of the treatment planning

The quality of the treatment planning is evaluated with two methods commonly used in conventional radiotherapy:

TABLE I. Summary of the different experimental data samples used for the validation of the Bragg peak computations. PMMA material from the first dataset was converted to water for better comparison with the other samples. Relative dose uncertainty is indicated when available.

Reference	Energy (MeV)	σ_E (MeV)	$\sigma_R (\mathrm{cm})$	Target	Dose uncertainty
Fiorini et al. ¹⁵	29.06	0.12		PMMA	0.07%
Ulmer et al. ¹⁶	68.0		0.052	Water	
Park et al.17	108.8	2.4		Water	

- cumulative dose volume histograms (DVH);³⁰
- gamma index calculation.^{31,32}

The DVH displays the radiation distribution within a volume of interest. It gives information about the uniformity of the dose in the targeted volume as well as the adequacy of the prescribed dose. Report 62 of the ICRU³³ stated that the acceptable dose heterogeneity is +7% to -5% of the prescribed dose in X radiotherapy. Therefore, the targeted volume will be considered to be correctly irradiated when at least 95% of this volume received 95% of the prescribed dose (0.95 Gy in our case). An overdosage occurs when more than 7% of the volume received 107% of the required dose (1.07 Gy in our case). The gamma index directly compares the predicted and the delivered doses, accounting for the distance accuracy. For each measured position \vec{r}_m , it is defined as:^{31,34}

$$\gamma(\vec{r}_m) = \min \sqrt{\frac{|\vec{r}_c, \vec{r}_m|^2}{DTA^2} + \frac{|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_c)|^2}{\Delta D^2}}$$
(13)

where \vec{r}_c represents the reference position, $|\vec{r}_c, \vec{r}_m|$ the distance between the analyzed points, $|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_c)|$ the dose difference, and *DTA* (Distance-To-Agreement) and ΔD are the required accuracies for the distance and dose, respectively. In our study, DTA was chosen to be 0.1 mm, corresponding to the targeting accuracy recommended in Verhaegen et al.⁴ for mice irradiation. ΔD was chosen to be $D_{-5\%}^{+7\%}$, corresponding to the recommendation of report 62 of the ICRU,³³ as with the DVH calculation. If the $\gamma(\vec{r}_m)$ value is less than 1, the calculation passes, and the delivered and predicted doses are considered to be in agreement.

3. RESULTS

3.A. Comparison to experimental data

Figure 2 compares the Bragg peaks generated with GEANT4, PSTAR, and the PSD function to the experimental data^{15–17} described in Section 2.B The corresponding χ^2/ndf and *P*-values are presented in Table II. The experimental data, PSTAR and the PSD function are in good agreement for 29.06 [Fig. 2(a)] and 68 MeV [Fig. 2(b)] proton beam, with the corresponding χ^2/ndf being close to 1 and *P*-values exceeding 55%. At 108.8 MeV, all Bragg peak computations except GEANT4 underestimate the dose before the distal peak. This is illustrated by the high χ^2/ndf of 6.93 for the PSD function. In this case, the dose difference between the PSD function and the data reaches 18% at the entrance of the target.

A range shift between the Bragg peak generated with GEANT4 and the experimental data is observed on Fig. 2(a) at 29.06 MeV, corresponding to a difference of 0.04 mm (Table III). This shift is not observed between the PSD function and the measurement. At energies greater than 29 MeV, this range difference between GEANT4 and the data is less pronounced. Table III also presents the range values for six other energies of interest that may be used for small-animal irradiation. The difference between PSTAR and GEANT4 reaches 0.29 mm at 70 MeV.



FIG. 2. Comparison between computed Bragg peaks with GEANT4 (points and line), PSTAR (full line) and the analytical function (dashed line) with measured Bragg peak at 29.06 MeV (a), at 68 MeV (b), and at 108.8 MeV (c). A zoom on the distal peak is also presented. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

TABLE II. Reduced χ^2 and associated *P*-values calculated between data samples and GEANT4, PSD function and the PSTAR reference Bragg peak.

	Geant4		PSTAR		PSD function	
Data sample	χ^2/ndf	P-value	χ^2/ndf	P-value	χ^2/ndf	<i>p</i> -value
29.06 MeV	1.15	0.65	0.65	0.80	0.85	0.55
68.0 MeV	0.61	0.99	0.66	0.99	0.50	0.99
108.8 MeV	4.00	< 0.0001	6.17	< 0.0001	7.06	< 0.0001

TABLE III. Values of proton CSDA range (in mm) in water for several energies of interest for preclinical studies. The GEANT4 range was calculated at 80% dose fall-off.

Energy	Pstar	Geant4
10 MeV	1.23	1.22
24 MeV	5.92	5.88
29.06 MeV	8.36	8.32
30 MeV	8.85	8.81
35 MeV	11.70	11.59
50 MeV	22.27	22.16
70 MeV	40.80	40.51

3.B. The treatment planning

The agreement between the three considered methods is good at 50 MeV [Fig. 3(c)], although the dose decreases by 3% at the edge of the GEANT4 SOBP. This effect is due to a simulated range reduced by 0.5% compared to PSTAR. At 24 MeV [Figs. 3(a) and 3(b)], the range shift between GEANT4 and PSTAR is more visible. This shift is maximal for the 1-mm volume [Fig.3(b)] and is equal to 0.15 mm, which represents a relative difference of 2.6% between the simulated and experimental range. This value decreases to 0.07 mm for the subcutaneous tumor, similar to the shift observed at 24 MeV in Table III. This produces a dose difference at the edge of the SOBP: 9% in the case of a subcutaneous tumor [Fig. 3(a)], and 15% for the smaller targeted volume [1 mm, Fig. 3(b)], between the analytical and the simulated modeling. Conversely, the PSD function is in good agreement with the data in the three considered cases.

Figure 4 shows the agreement between the lateral scattering modeling of GEANT4 and the PSD function at the center of each targeted volumes. Small tails appear at 50 MeV on the GEANT4 lateral profile, which are not reproduced by the PSD function. These tails represent 2.5% of the whole profile.

3.C. Quality of the treatment planning

The left panel of Fig. 5 presents the DVH for the treatment plannings generated with GEANT4 and the PSD function for the three targeted volumes. The proportions of the targeted volume irradiated with $1^{+0.07}_{-0.05}$ Gy are given in Table IV. For the three considered cases, more than 95% of the targeted volume receives 0.95 Gy with the analytical treatment planning, and less than 7% receives 1.07 Gy, which is within the required dose tolerance (see Section 2.D). With the GEANT4 simulation, only 69% of the 1-mm and 86% of the 10-mm volume receive 0.95 Gy. However, for the three considered volumes, GEANT4 remains below 7% of irradiated volume with a dose of 1.07 Gy.

In the middle and right panel of Fig. 5, the gamma index maps calculated for each generated treatment plans are displayed. The PSD function shows a good overall agreement with the reference, as the calculated gamma index never exceeds 1. Conversely, the range deviations between PSTAR and GEANT4 treatment planning are clearly visible for the two orthotopic volumes, with areas associated with a gamma index close to 2 at the edge of the SOBP. However, when the *DTA* is increased to 0.2 mm instead of 0.1 mm, the gamma index values obtained with GEANT4 are closer to 1 at the edge of the orthotopic targeted volumes. The gamma index values are always below 1 when considering a DTA of 0.3 mm. Finally, for the subcutaneous tumor, the calculated gamma index is always below 1, for both PSD function and GEANT4.

4. DISCUSSION

4.A. Range accuracy

The gamma index maps presented in Fig. 5 demonstrated that the PSD function can generate accurate treatment planning in small-volume irradiation. Indeed, for the three tested



FIG. 3. Comparison between the analytical (dashed line), simulated (points), and PSTAR (full line) SOBP for a 6-mm-thick subcutaneous tumor (a) and an indepth tumor of 1 mm (b) irradiated with a 24-MeV beam, and an in-depth tumor of 5 mm irradiated with a 50-MeV proton beam (c). The dose increase at the entrance of the target observed on (b,c) corresponds to the proton interaction in the bone insert. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]



FIG. 4. Comparison between the analytical (dashed line), simulated (points) and PSTAR (full line) lateral profiles for a 6-mm-thick subcutaneous tumor (a) and an in-depth tumor of 1 mm (b) irradiated with a 24 MeV beam, and an in-depth tumor of 5 mm irradiated with a 50 MeV proton beam (c). The profiles were determined at the center of the targeted volumes, and were normalized to the maximal dose to achieve a better comparison. [Color figure can be viewed at wileyonline-library.com]

volumes, the gamma index values are well below 1 in the targeted area with a DTA of 0.1 mm. As this DTA corresponds to the required targeting accuracy for mice irradiation as stated by Verhaegen et al.,⁴ the PSD function demonstrated its suitability to generate treatment plans for mice. This work also highlighted that small proton range deviations given by GEANT4 result in discrepancies between analytical and simulated dose modeling. Grevillot et al.¹² already pointed out that range differences between GEANT4 and experimental measurements are within 0.3 mm for energies ranging between 100 and 230 MeV. These differences arise from discrepancies between the simulated and experimental proton stopping powers. These deviations are negligible for clinical applications where tumor size is usually in the order of 1 cm,⁴ with a required targeting accuracy of about 1 mm.⁹ However, when considering small-animal irradiations, the impact of a small range shift on the treatment planning accuracy can become significant, as the targeted volumes are smaller than in clinical cases. These tumors can be less than 1 mm² in the case of mouse models. As highlighted in Table III, a 0.1 mm range shift is observed between GEANT4 and PSTAR for energies ranging from 35 to 70 MeV. This shift corresponds to the required targeting accuracy for mice irradiation.⁴ This explains the gamma index maps presented in Fig. 5. Indeed, the required DTA of 0.1 mm leads to higher sensitivity at the distal edge of the SOBP, emphasized by a

Medical Physics, 45 (1), January 2018

gamma index value close to 2 for GEANT4. However, if the DTA increases to 0.2 mm, which corresponds to the targeting accuracy recommended for rat irradiation,⁴ all the GEANT4 gamma index values are closer to 1. Therefore, a treatment plan generated with GEANT4 is compatible with the prescribed targeting accuracy for rat and rabbit irradiation (0.2 and 0.3 mm, respectively). Finally, the necessary targeting accuracy of 0.1 mm for mice irradiation proves a technical challenge, as it requires very precise positioning and imaging systems. Some image-guided systems for small-animal stereotactic x-ray irradiation already achieved a precision of 0.1 mm or below,⁶ and the image-guided platform developed by Ford et al.⁵ for proton irradiation of small animals with a 30–50 MeV cyclotron can achieve submillimeter precision.

4.B. Dose accuracy

The acceptable dose tolerance recommended by the ICRU's report 62^{33} is +7% to -5% of the prescribed dose. The dose deviations of the three considered analytical treatment planning are always within this range: the deviation from the prescribed dose is never above 5% for the three tested configurations, with at least 95% of the volume receiving 0.95 Gy. This validates the choice of the PSD function to estimate the treatment plan for preclinical irradiation using low energy protons (below 50 MeV). The



476

FIG. 5. Left panel: Comparison of the DVH of the targeted volumes obtained for the treatment plans generated with the PSD function (dashed line) and GEANT4 (full line), for the subcutaneous tumor irradiated (a) and the in-depth tumor of 1 mm (b) irradiated with a 24-MeV proton beam, and the in-depth tumor of 5 mm irradiated with a 50-MeV proton beam (c). When relevant, the DVH of the bone inserts were added. Middle panel: Gamma index map for each considered targeted volumes of the analytical treatment planning. The targeted volume is indicated by the white box. Right panel: Gamma index map for each considered targeted volumes of the GEANT4 treatment planning. The gamma index maps generated with DTA of 0.2 and 0.3 mm are also presented (insert boxes). [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

dose deviation obtained with GEANT4 remains within the required dose tolerance for a 50-MeV proton beam. Indeed, 96% of the targeted volume received 0.95 Gy. In this case, a GEANT4-based TPS is relevant, as the impact of the range shift between data and Monte Carlo is less pronounced [see Fig. 3(c)]. This result is consistent with the gamma index maps observed in Fig. 5.

4.C. Influence of the tumor size

The discrepancies between GEANT4 and the reference at the edge of the SOBP, highlighted in Table IV and the gamma index maps (Fig. 5), were produced by the range

deviation between GEANT4 and PSTAR. These discrepancies were more pronounced in the smaller targeted volume [Fig. 5(b)]. This range error was quantified to be only 0.06 mm in water (1%) at 24 MeV, as shown in Table III. This illustrates the importance of using a range value as precise as possible for preclinical irradiations. The PSD function achieves this range precision for very small tumors, measuring less than 1 mm (see Section 2.D). However, the feasibility of an accurate irradiation of such small tumors depends mainly on the positioning of the animal as well as the beam energy: indeed, the higher the energy, the higher the straggling, which increases the spread of the SOBP with a loss of targeting precision. For example, with an initial energy

477 Vanstalle et al.: Dose modeling for small animal protontherapy

TABLE IV. Proportions of the targeted volume irradiated with $1^{+0.07}_{-0.05}$ Gy using the treatment planning generated with GEANT4 and the PSD function.

Irradiation conditions		Geant4	PSD function
E = 24 MeV (10 mm)	D = 0.95 Gy	86%	95%
	D = 1.07 Gy	5%	7%
E = 24 MeV (1 mm)	D = 0.95 Gy	69%	99%
	D = 1.07 Gy	7%	3%
E = 50 MeV (5 mm)	D = 0.95 Gy	96%	100%
	D = 1.07 Gy	6%	1%

straggling fixed at $\sigma_E = 150$ keV, the minimal tumor size that can be homogeneously irradiated is 2 mm with a 50-MeV beam and 1 mm with a 30-MeV beam. With a 24-MeV proton beam, tumors as small as 0.5 mm can be irradiated with a flat SOBP. This was also demonstrated by Ford et al.⁵ who compared the simulated Bragg peak obtained with a 30-MeV proton beam with a 100 MeV modulated beam. This emphasizes the value in using low-energy proton beams for preclinical irradiation, even if it implies a limitation in the reachable depth of the tumor.

4.D. Lateral scattering

The lateral scattering implemented in the PSD function was shown to be in good agreement with the GEANT4 modeling. However, small discrepancies occurred with 50 MeV protons, as shown in Fig. 4(c). These differences were also observed on the gamma index maps presented in Fig. 5(c), right panel. These scattered tracks originated mainly from nuclear reactions, which were not estimated in the PSD function, but were simulated by GEANT4. As fewer nuclear reactions occur when the proton energy is lower, this effect was not observed at 24 MeV.

4.E. Limitations of the function

It was demonstrated in Section 3.A that the PSD function properly reproduced experimental data for proton beam energies from 29 to 68 MeV, which are typical energies of interest for stereotactic preclinical irradiations. However, at a higher energy (108.8 MeV), discrepancies between the analytical calculation and the experimental measurements may be observed before the Bragg peak. This also stems from the nuclear reactions, which mainly occured upstream from the distal peak. This leads to an underestimation of the deposited dose before the distal peak. To use the PSD function for energies above 70 MeV, nuclear reactions need to be implemented. For these energies, GEANT4 reproduces the experimental data better. The contribution of the nuclear reactions provided by GEANT4 to the overall dose deposited by a proton beam in a water target was estimated to be 0.6% for 24 MeV, 1.6% for 50 MeV, and 10.3% for 200 MeV. Therefore, at energies less than 50 MeV, the impact of the nuclear reactions on the dose can be considered to be negligible.

5. CONCLUSION

Based on Borfeld et al.,¹³ we developed an analytical dose modeling for small-animal irradiation and demonstrated its suitability in the range of 24-50 MeV. This analytical calculation, referred to as the PSD function, was validated by comparing the predictions to experimental data available in the literature. The value in using the PSD function for mouse irradiations was then demonstrated. The quality of the generated treatment plans was evaluated using DVH and gamma index maps, which showed that the PSD function remained within the required tolerances in all tested cases. The small discrepancies observed between the PSD function and GEANT4 are only due to the existing range shift between experimental and simulated values. This shift, gathered to a highly constrained targeting accuracy for mouse irradiation (0.1 mm), leads to a deviation from the prescribed dose in millimetric volumes irradiated with low-energy protons (24 MeV). Nevertheless, these discrepancies remain within the prescribed dose tolerance for lower targeting accuracy and higher proton energies. Consequently, the choice of an analytical dose calculation for a preclinical in-vivo TPS must be based on the required targeting accuracy and on the size of the tumor volume in question.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no relevant conflicts of interest to disclose.

^{a)}Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: marie.vanstalle@iphc.cnrs.fr.

REFERENCES

- Motomura AR, Bazalova M, Zhou H, Keall PJ, Graves EE. Investigation of the effects of treatment planning variables in small animal radiotherapy dose distributions. *Med Phys.* 2010;37:590–599.
- Wang F, Akashi K, Murakami Y, et al. Detection of lung tumors in mice using a 1-Tesla compact magnetic resonance imaging system. *PLoS* ONE. 2014;9:1–5.
- Mathieu D, Lecomte R, Tsanaclis AM, Larouche A, Fortin D. Standardization and detailed characterization of the syngeneic Fischer/F98 glioma model. *Can J Neurol Sci.* 2007;34:296–306.
- Verhaegen F, Granton P, Tryggestad E. Small animal radiotherapy research platforms. *Phys Med Biol.* 2011;56:R55.
- Ford E, Emery R, Huff D, et al. An image-guided precision proton radiation platform for preclinical in vivo research. *Phys Med Biol.* 2017;62:43.
- Tillner F, Thute P, Lck S, et al. Precise image-guided irradiation of small animals: a flexible non-profit platform. *Phys Med Biol.* 2016;61:3084.
- 7. Cho N, Kazanzides P. A treatment planning system for the small animal radiation research platform (SARRP) based on 3D slicer. 2012.
- Hoof SJV, Granton PV, Verhaegen F. Development and validation of a treatment planning system for small animal radiotherapy: SmART-Plan. *Radiother Oncol.* 2013;109:361–366.
- Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol.* 2012;57:R99.
- Mairani A, Bhlen TT, Schiavi A, et al. A monte carlo-based treatment planning tool for proton therapy. *Phys Med Biol.* 2013;58:2471.

478 Vanstalle et al.: Dose modeling for small animal protontherapy

- Perl J, Shin J, Schmann J, Faddegon B, Paganetti H. TOPAS: an innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications. *Med Phys.* 2012;39:6818–6837.
- Grevillot L, Frisson T, Zahra N, et al. Optimization of GEANT4 settings for Proton Pencil Beam Scanning simulations using GATE. *Nucl Instrum Methods B*. 2010;268:3295–3305.
- Bortfeld T, Schlegel W. An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams. *Phys Med Biol.* 1996;41:1331.
- Berger M, Coursey J, Zucker M, Chang J. ESTAR, PSTAR and ASTAR: computer programs for calculating stopping-power and range tables for electrons, protons, and helium ions. NIST, Physical Measurment Laboratory. 2005.
- Fiorini F, Kirby D, Thompson J, et al. Under-response correction for EBT3 films in the presence of proton spread out Bragg peaks. *Phys Med.* 2014;30:454–461.
- Ulmer W, Schaffner B. Foundation of an analytical proton beamlet model for inclusion in a general proton dose calculation system. *Radiat Phys Chem.* 2011;80:378–389.
- Park SH, Jung WG, Suh TS, et al. Variation of Bragg curve characteristic induced by changing the position of inhomogeneous material: Geant4 simulation study. J Korean Phys Soc. 2011;58:187–197.
- Nowak K, Mix E, Gimsa J, et al. Optimizing a rodent model of parkinson's disease for exploring the effects and mechanisms of deep brain stimulation. *Parkinson's Dis.* 2011;2011:19.
- Greubel C, Assmann W, Burgdorf C, et al. Scanning irradiation device for mice in vivo with pulsed and continuous proton beams. *Radiat Environ Bioph.* 2011;50:339–344.
- Marchand P, Ouadi A, Pellicioli M, Brasse D. Cyrcé, un cyclotron pour la recherche et l'enseignement en Alsace. L'Actualité Chimique. 2014;386:9–14.
- Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. Geant4-a simulation toolkit. Nucl Instrum Methods A. 2003;506:250–303.
- Folger G, Ivanchenko V, Wellisch J. The Binary Cascade: nucleon nuclear reactions. *Eur Phys J A*. 2004;21:407–417.

- Ivanchenko V, Apostolakis J, Bagulya A, et al. Recent improvements in Geant4 electromagnetic physics models and interfaces. *Prog Nucl Sci Technol.* 2011;2:898–903.
- Lechner A, Ivanchenko V, Knobloch J. Validation of recent Geant4 physics models for application in carbon ion therapy. *Nucl Instrum Methods B*. 2010;268:2343–2354.
- 25. Paul H. Chapter two on the accuracy of stopping power codes and ion ranges used for hadron therapy. In: Belki D, ed. *Theory of Heavy Ion Collision Physics in Hadron Therapy, vol. 65 of Advances in Quantum Chemistry.* Stockholm: Academic Press; 2013;39–61.
- Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. *Med Phys.* 1997;24:2024–2033.
- Kanematsu N. Alternative scattering power for Gaussian beam model of heavy charged particles. *Nucl Instrum Methods B*. 2008;266:5056–5062.
- Kanematsu N. Semi-empirical formulation of multiple scattering for the gaussian beam model of heavy charged particles stopping in tissue-like matter. *Phys Med Biol.* 2009;54:N67.
- Ulmer W. Theoretical aspects of energy-range relations, stopping power and energy straggling of protons. *Radiat Phys Chem.* 2007;76:1089– 1107.
- Drzymala R, Mohan R, Brewster L, et al. Dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol. 1991;21:71–78.
- Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys.* 1998;25:656–661.
- Depuydt T, Van Esch A, Huyskens DP. A quantitative evaluation of imrt dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiother Oncol.* 2017;62:309–319.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. 1999.
- Winiecki J, Morgas T, Majewska K, Drzewiecka B. The gamma evaluation method as a routine QA procedure of IMRT. *Rep Prac Oncol Radiother*. 2009;14:162–168.

International Journal of Radiation Oncology biology • physics

www.redjournal.org

Physics Contribution

Investigation of Optimal Physical Parameters for Precise Proton Irradiation of Orthotopic Tumors in Small Animals

Marie Vanstalle, PhD, Julie Constanzo, PhD, and Christian Finck, PhD

Université de Strasbourg, CNRS, IPHC UMR 7178, 67000 Strasbourg, France

Received Nov 24, 2017. Accepted for publication Nov 26, 2018.

Summary

The emergence of preclinical proton irradiation platforms dedicated to radiobiological studies drives the development of small-animal models, mimicking clinical therapy conditions. Targeted irradiations of small volumes are conditioned by the proton beam physical properties. Based on available proton beam data and Geant4 simulations, the optimal features to correctly deliver the prescribed physical dose in small-animal tumors were determined. In particular cases of millimetric tumors, low-energy protons are better suited than protons >50 MeV.

Purpose: The lack of evidence of biomarkers identifying patients who would benefit from proton therapy has driven the emergence of preclinical proton irradiation platforms using advanced small-animal models to mimic clinical therapeutic conditions. This study aimed to determine the optimal physical parameters of the proton beam with a high radiation targeting accuracy, considering small-animal tumors can reach millimetric dimensions at a maximum depth of about 2 cm.

Methods and Materials: Several treatment plans, simulated using Geant4, were generated with different proton beam features to assess the optimal physical parameters for small-volume irradiations. The quality of each treatment plan was estimated by dose-volume histograms and gamma index maps.

Results: Because of its low-energy straggling, low-energy proton (<50 MeV) single-field irradiation can generate homogeneous spread-out Bragg peaks to deliver a uniform dose in millimeter-sized tumors, while sparing healthy tissues located within or near the target volume. However, multifield irradiation can limit the dose delivered in critical structures surrounding the target for attenuated high-energy beams (E > 160 MeV).

Conclusion: Low-energy proton beam platforms are suitable for precision irradiation for translational radiobiology studies. © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. ■, No. ■, pp. 1–10, 2019 0360-3016/\$ - see front matter © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.044 Conflict of interest: none. Supplementary material for this article can be found at https://doi.org/ 10.1016/j.ijrobp.2018.11.044.

Reprint requests to: Marie Vanstalle, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, Département DRHIM, 23 rue du Loess - BP 28, 67037 Strasbourg cedex 2 (France). Tel: +33 3 88 10 64 86; E-mail: marie.vanstalle@iphc. cnrs.fr

2 Vanstalle et al.

Introduction

Despite its common use in the treatment of cancer, radiation therapy has only recently entered the era of precision medicine.¹ A particularly exciting technology currently being explored for clinical applications is proton therapy, which has the potential of higher dose conformity compared to photon beams, with less normal tissue being irradiated. However, the dose planning for proton therapy is more complex than that for conventional radiation therapy. A range error of even a few millimeters can lead to underdosage in the target volume and overdosage in the structures at risk.²⁻⁴ To date, a semipersonalized approach can be used with a reoptimization method based on linear energy transfer for intensity modulated proton therapy, which is a safer treatment because it mitigates a potentially increased risk of side effects that result from the elevated relative biological effectiveness of proton beams near the end of the range.⁵ Recently, studies have focused on predicting patient-specific dosimetric benefits of proton ther apy^6 and dose escalation; for example, Chan et al⁷ demonstrated low toxicity and high local control rate in patients with high-grade meningioma. Proton radiation dose escalation improved local control but also increased toxicity.⁸ However, the inability to identify 1 or more biomarkers for conclusive patient outcomes limits the transfer of proton therapy to personalized medicine. Therefore, small-animal proton irradiations are required to overcome these issues and refine the current guidelines.

The use of proper animal models with human-like treatments is necessary to mimic the pathologies observed in patients. There is also a growing need to make progress in proton radiation biology-focused, for instance, on preclinical studies with linear energy transfer of clinical interest-to provide practicing radiation oncologists with accessible data. With burgeoning innovative preclinical irradiation techniques, new animal models of orthotopic xenografts have been developed, among others, for pancreatic⁹ and lung cancer models.¹⁰ Precise irradiation platforms for preclinical studies were already developed with x-rays¹¹⁻¹³ and, more recently, with protons.¹⁴⁻¹⁶ Through a common effort to improve dose delivery and treatment planning in small animals,¹⁷ radiation biological studies may easily be transferred to the clinic. This information will play a decisive role in proposing treatment and follow-up adapted to the characteristics of patients' tumors and individual radiosensitivity.

This study aimed to define the optimal features of a proton beamline (energy, straggling, and beam size) required to accurately irradiate orthotopic xenograft tumors in small animals. Several geometries were considered with sizes comparable to brain and lung tumors in mice and rats.¹⁸ For each considered target volume, different Monte Carlo–based treatment plans were compared using proton energies and energy straggling corresponding to the existing preclinical facilities.^{14,15,19,20} These features are

International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics

proposed to optimize the design of subsequent preclinical studies.

Methods and Materials

Setup geometry

The simulated geometric configuration was chosen to be similar to the existing preclinical setups.^{14,19,20} The water target corresponds to the irradiated volume. To obtain a passive modulated proton beam, a wheel with a set of attenuators of different thicknesses was placed before the target and after the beam exit to decrease the energy of the beam. Polyethylene material was chosen for beam attenuation because it is commonly used for energy modulation. The uniformity of the beam profile after attenuation was achieved using aluminum collimators of various diameters (2 and 4 mm).

Two examples of orthotopic tumors with parallelepiped geometry, accounting for the typical size of mouse tumors, 18,21,22 were chosen to assess the validity of the treatment plans:

- a 2 × 2 × 2 mm³ volume located at a depth of 4 mm in a water volume with a 0.3-mm-thick compact bone at the beam entrance (corresponding to mouse skull thickness);
- a $4 \times 4 \times 4$ mm³ volume located at a depth of 3 mm in a water volume with a 1-mm-thick compact bone at the entrance (corresponding to rat skull thickness.²³

For each tested tumor configuration, the prescribed dose was set to $D_p = 1$ Gy.

Monte Carlo simulations

All results presented in this work were obtained using Monte Carlo simulations performed with Geant4 10.03.²⁴ Geant4 was chosen for its ability to simulate the nuclear reactions, which are not negligible at energies higher than 50 MeV. We used the Binary Cascade light ion model (BIC) to describe proton interactions. The BIC model, called G4BinaryLightIonReaction, was an extension of the binary cascade model described by Folger et al.²⁵ The predefined physics list QGSP_BIC was used in our study. In this model, the participating particles (ie, primary particles), or particles generated during the cascade process, are described by means of Gaussian wave functions. The electromagnetic physics list used was G4EmStandardPhysics option3, which currently includes the International Commission on Radiation Units and Measurements Report 73 stopping power data up to 1 GeV/u.²⁶ This physics list is recommended for hadrontherapy applications.²⁷ The mean ionization potential in water was set to 79.2 eV, corresponding to the average value previously reported.²⁸ The step size was set to 0.1 mm, and the range cut to 1 mm.²⁹

Volume 🔳 🔹 Number 🔳 🔹 2019

Proton beam features

To determine the optimal proton features, several treatment plans were simulated based on available data with different proton beam energies (E) and energy straggling (σ_E) given at the beam exit, before modulation. The chosen features were the following:

- E = 25 MeV, $\sigma_E = 0.127$ MeV
- E = 30 MeV, $\sigma_E = 0.353$ MeV
- $\bullet~E~=~50$ MeV, $\sigma_E~=~0.500$ MeV
- E = 68 MeV, $\sigma_E = 0.547$ MeV
- E = 160 MeV, σ_E = 0.855 MeV
- E = 200 MeV, σ_E = 1.030 MeV

These energies and their associated straggling correspond to existing facilities that can provide proton beam energies ranging from 25 MeV to 200 MeV.^{15,30} It should be emphasized that, because the modulation of the beam was performed upstream of the collimator and the phantom, the energy straggling was considerably increased for higher-energy beams. Additionally, 3 configurations were tested to assess the effect of multifield irradiation on dose deposition:

- a single-field irradiation
- a multifield irradiation with 3 incidence angles of the beam at -45° , 0° , and $+45^\circ$
- a multifield irradiation with 5 incidence angles of the beam at -45°, -25°, 0°, +25°, and +45°

For each tumor geometry and physical beam features, a spread-out Bragg peak (SOBP) was built by superimposing several Bragg peaks of different energies obtained by modulating the initial beam with the attenuator wheel described earlier. For the mouse-type volume, the reference dose distribution comprised 12 proton energies between 19.72 MeV and 23.67 MeV with equally spaced energy levels; it comprised 15 proton energies between 18.76 MeV and 28.37 MeV for the rat-type volume.

Assessment of the dose distributions

Cumulative dose-volume histograms $(DVHs)^{31}$ were used to assess the quality of the dose distribution and determine the minimal tumor size that could be homogeneously irradiated for a given energy (E₀ = 25, 30, 50, 68, 160, and 200 MeV) and straggling (σ_E) varying from

Optimal proton irradiation of small-animal orthotopic tumors 3

0 to 1 MeV. International Commission on Radiation Units and Measurements Report 62^{32} stated that the acceptable dose heterogeneity (ΔD_M) is +7% to -5% of the prescribed dose in x-ray radiation therapy. Therefore, the simulated target volume will be considered to be accurately irradiated when at least 100% of this volume received 95% of the prescribed dose (0.95 Gy in our case). An overdosage will be considered when the volume has received more than 107% of the required dose (1.07 Gy in our case).

For each E_0 and σ_E , different SOBPs with a prescribed dose of 1 Gy were simulated, with cubic target tumor sizes ranging from submillimeter to centimeter; the corresponding DVH was then used to assess the homogeneity of the delivered dose. The smallest volume for which the simulated target was irradiated within the dose tolerance ΔD_M corresponds to the minimal tumor size that could be homogeneously irradiated with 1 field.

Gamma index

The gamma index^{33,34} directly compares the predicted with a reference dose distribution, accounting for the dose and spatial resolution. For each measured position \vec{r}_m , it is defined as^{33,35}

$$\gamma(\overrightarrow{r}_{m}) = \min \sqrt{\frac{|\overrightarrow{r}_{c}, \overrightarrow{r}_{m}|^{2}}{DTA^{2}}} + \frac{|D(\overrightarrow{r}_{m}) - D(\overrightarrow{r}_{c})|^{2}}{\Delta D^{2}}$$

where \overrightarrow{r}_c is the reference position, $|\overrightarrow{r}_c, \overrightarrow{r}_m|$ is the distance between the analyzed points, $|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_c)|$ is the dose difference, and DTA (distance-to-agreement) and ΔD are the required accuracies for the distance and dose, respectively. In the following, the passing criteria were set at $\Delta D_M = \frac{7\%}{-5\%}$, ³² and *DTA* = 0.1, 0.2, or 0.3 mm, which respectively correspond to the ideal spatial dose resolutions for mouse, rat, and rabbit x-ray irradiations as recommended by Verhaegen et al.³² These values should combine positioning, stability, and imaging precision. If the $\gamma(\vec{r}_m)$ value is less than 1, the calculation passes, and the delivered and predicted doses are considered to be in agreement. In our study, the gamma index was used only for single-field irradiation to assess the effect of the dose spatial resolution on the validity of the treatment plan.

A reference dose distribution, considered to be an optimal dose delivery to the target volume, was simulated using Geant4 for each considered geometry to calculate the gamma index. The simulated setup was the same as described in the Setup Geometry section using non-attenuated proton beam energies without energy 194^{traggling}.

4 Vanstalle et al.

Results

Influence of energy straggling

Figure 1 shows the minimal tumor size that can be homogeneously irradiated with a single-field irradiation as a function of the initial proton beam energy spread. Tumor sizes smaller than 0.5 mm can be homogeneously irradiated with proton beam energies less than 30 MeV and energy straggling less than 0.2 MeV. Higher-energy beams attenuated at the beamline exit (160 and 200 MeV) cannot achieve homogeneous irradiation for volumes less than 1 cm³ despite an energy straggling less than 0.2 MeV. This minimal size is constrained by the lateral scattering of the beam in the target.

Influence of beam modulation on stereotactic irradiations

Figure 2 compares the SOBP simulated using the initial beam features given in the Proton Beam Features section with the reference SOBP (black line) associated with the reference dose distribution defined in the Methods and Materials section. The 2-mm (Fig. 2a) and 4-mm (Fig. 2b) volumes were irradiated with a single-field proton beam. At E = 25 MeV with $\sigma_E = 0.127$ MeV, the SOBP that targets the 2-mm volume (Fig. 2a) is homogeneous, similar to the reference SOBP. This is not the case at higher energies, especially at 160 and 200 MeV, for which the important beam straggling generated by its modulation distorts the SOBP. It is noteworthy that the absorbed dose in the bone (eg, skull) is about twice as high for high-energy protons than for low-energy ones, for which the absorbed dose in the bone insert is around 0.5 Gy (Fig. 2a).



Fig. 1. Minimal cubic tumor size that can be irradiated with different proton energies as a function of the initial energy straggling of the beam. The points corresponding to the nominal features of the proton beams described in this work (see Proton Beam Features section) are indicated by squares.^{15,30} Points are connected to lines to guide the eye.

International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics

A homogeneous SOBP is obtained with the 4-mm tumor volume at low energies (E = 30 MeV; $\sigma_E = 0.353$ MeV) (Fig. 2b). However, when the energy is increased to 50 and 68 MeV, the edge of the SOBP is shifted from 0.7 to 0.66 and 0.62 cm, respectively. At 160 and 200 MeV, the SOBP is a wide bump, with the maximal dose deposited immediately after the bone insert between 0.1 and 0.3 cm.

Influence of the spatial dose resolution

The gamma index maps calculated for each simulated configuration as well as the corresponding dose distributions are shown in Figures 3 and 4. Gamma index values corresponding to the 2-mm volume irradiated with a 25-MeV beam (Fig. 3a) are always less than 1 with a DTA of 0.1 mm. Conversely, deviations from the reference depth dose observed in Figure 2a are clearly visible when the energy is higher than 50 MeV. A gamma index close to 2 appears in the target volume at 50, 68, and 160 MeV for 0.1 mm DTA, which corresponds to an underdosage at the edge of the SOBP, according to Figure 2. The gamma index values remain >1 when increasing the DTA to 0.2 or 0.3 mm (Fig. 3d). Furthermore, when the energy is increased to 160 MeV, important areas with gamma index values of 2 appear before and after the tumor volume, demonstrating important discrepancies before and after the SOBP. This originates from the large spread of the SOBP as a result of the high attenuation of the proton beam.

For the 4-mm volume, the gamma index values are mainly <1 in the target zone irradiated with a 30-MeV beam (Fig. 4a), although a region of higher gamma index values appears at the edge of the SOBP for a 0.1-mm DTA. Areas with gamma index values close to 2 appear at the distal edge of the target volume when the energy is up to 50 MeV (Fig. 4b). However, when the DTA is enlarged to 0.2 mm, corresponding to the spatial resolution required for rat irradiation, these areas fade to partially disappear with a 0.3-mm DTA. Conversely, for energies higher than 50 MeV (Fig. 4c and 4d), the gamma index values are close to 2 at the edges of the SOBP for all DTA values because of the important beam straggling generated by its modulation. Additionally, the overdosage in the bone insert highlighted in Figure 2b for 160 MeV translates into high gamma index values.

Influence of the number of fields

Figure 5 presents the DVH for the treatment plans simulated with the 6 energies for the 2 target volumes with single-field irradiation (top panels). For both target volumes, protons of 25 MeV (2-mm volume) and 30 MeV (4-mm volume) achieve homogeneous irradiation within the required dose tolerance (indicated by the hashed area). At higher energies, an important part of the target volume receives a higher dose than prescribed. For example, at 195200 MeV, 60% of the 4-mm volume receives 1.3 Gy. When

ARTICLE IN PRESS

Volume ■ • Number ■ • 2019

5



Fig. 2. Comparison between simulated spread-out Bragg peaks obtained for a 2-mm tumor (a) and 4-mm tumor (b), irradiated with proton beams of 25 (only for the 2-mm tumor), 30, 50, 68, 160, and 200 MeV. *Reference* corresponds to nonattenuated proton beam energies without energy straggling (black line). The dose discontinuity at the entrance of the target corresponds to the proton interaction in the bone insert.



Fig. 3. Dose distributions and gamma index maps for the treatment plans generated to irradiate the 2-mm volume with a 0.1-mm distance-to-agreement (DTA), with proton beams of 25 (a), 30 (b), 50 (c), 68 (d), and 160 MeV (e). The target volume is indicated by the white box. The gamma index maps generated with a DTA of 0.2 and 0.3 mm are presented in the insert boxes.



Fig. 4. Dose distributions and gamma index maps for the treatment plans simulated to irradiate the 4-mm volume with a 0.1-mm distance-to-agreement (DTA), with proton beams of 30 (a), 50 (b), 68 (c), and 160 MeV (d). The target volume is indicated by the white box. The gamma index maps generated with a DTA of 0.2 and 0.3 mm are presented in the insert boxes.

the number of fields increases (middle and bottom panels, Fig. 5), the dose uniformity in the target volume is improved for all energies. For the 2-mm volume, the dose delivered by the multifield irradiation at 30- and 50-MeV beam energy is accurate within the dose tolerance for 3 fields. Even if the dose homogeneity is significantly enhanced at 160 and 200 MeV, an overdosage still remains in the target volume, although it is diminished compared with single-field irradiation. For example, 40% of the 4-mm volume receives more than 1.07 Gy using 3 radiation fields with the 200-MeV beam (Fig. 5b, bottom panel).

Figure 6 shows the DVH of the bone inserts associated with the dose delivery conditions used to produce the DVH in Figure 5. The dose delivered to the bone insert at the entrance of the target is always >0.5 Gy in the 0.3-mm bone insert with a single radiation field (2-mm volume) and in the 1-mm insert (4-mm volume). Above 160 MeV, the bone insert receives more than 1 Gy. When the number of fields increases, the dose in the bone is drastically reduced, with 100% of both target volumes receiving between 0.15 and 0.5 Gy using 5 fields. Similar to what is observed for single-field irradiation, medium-beam energy (25-68 MeV) irradiations lead to a lower dose in the insert compared to energies >160 MeV. However, this difference is highly attenuated by multifield irradiations, with 100% of the bone receiving less than 0.3 Gy with 5-field irradiation.

Discussion

The minimal volume size that can be irradiated in singlefield irradiation is strongly dependent on the initial proton beam energy and its straggling (Fig. 1). For example, low-energy beams (<50 MeV) can achieve homogeneous irradiation of volumes smaller than 2 mm. Of course, this minimal size has to be put into perspective with the maximum reachable depth. The irradiation of very small volumes (<0.5 mm) is possible with low-energy beams (25 and 30 MeV) and low-energy straggling ($\sigma_E < 0.250$ MeV) but is limited by the short proton range (~6.0 mm at 25 MeV, ~8.0 mm at 30 MeV). Consequently, the use of this energy range for preclinical irradiation should be limited to specific irradiations, such as mouse brain tumors that can be irradiated with 25- and 30-MeV beams.

Our results demonstrated that the uniform irradiation of very small volumes with attenuated high energy with a single radiation field cannot be achieved without an important overirradiation of surrounding tissues. For example, according to Figure 5a, more than 60% of the 2-mm volume receives more than 1.07 Gy when it is irradiated with a modulated beam >50 MeV. Indeed, the energy straggling, which is usually proportional to the initial energy of the beam,³⁶ is increased by the modulation, leading to a large SOBP spread (Fig. 2). For example, to decrease the proton energy from 160 MeV to irradiate a 4-mm volume, 16 cm of polyethylene is required, which increases the energy straggling by almost 4 MeV. This effect cannot be corrected by step-size variation in the modulation. Consequently, it will produce an overdosage in healthy tissues and part of the target volume. This outcome, highlighted by the DVH in Figures 5 and 6, was already pointed out by Ford et al,¹⁵ who compared the depth dose profiles of a 30-MeV beam and a modulated 100-MeV range-shifted beam in water. However, this effect can be significantly decreased, and the uniformity of the dose in the target volume can be improved by a multifield proton beam (Fig. 5). Indeed, a homogeneous dose delivery

ARTICLE IN PRESS

Volume ■ • Number ■ • 2019

Optimal proton irradiation of small-animal orthotopic tumors

7



Fig. 5. Comparison of the dose-volume histogram (DVH) of the target volumes obtained for the treatment plans of the 2-mm volume (a) and 4-mm volume (b) irradiated with 25 (in the case of the 2-mm volume alone), 30, 50, 68, 160, and 200 MeV. The middle panel shows DVHs obtained for 3 radiation fields, and the bottom panel for 5 radiation fields. The hashed area indicates the accepted dose tolerance around the 1-Gy prescribed dose. The DVH were normalized to a common point (requiring 100% of the volume receiving 0.95 Gy) for comparative purposes.

ARTICLE IN PRESS

8 Vanstalle et al.

International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics



Fig. 6. Comparison of the dose-volume histogram (DVH) of the bone inserts obtained for the treatment plans of the 2-mm volume (a) and 4-mm volume (b) irradiated with 25 (in the case of the 2-mm volume alone), 30, 50, 68, 160, and 200 MeV. The middle panel shows the DVH obtained for 3 radiation fields and the bottom panel for 5 radiation fields.

in millimetric targets can be achieved by 3-field irradiation with medium-energy proton beams (<68 MeV) (Fig. 5, bottom panel). Furthermore, the use of an energy selection magnet can significantly reduce the energy straggling of an attenuated high-energy beam. The lateral coverage can also be enhanced by enlarging the collimators size for

Volume 🔳 🔹 Number 🔳 🔹 2019

Optimal proton irradiation of small-animal orthotopic tumors

higher-energy beams, although it will result in an increase dose in surrounding tissues.

The choice of the optimal beam characteristics for small-animal proton irradiation also strongly depends on the required spatial resolution (given here by the DTA), which depends on the type of small animal to be irradiated. For example, the use of a 30-MeV single-field proton beam to irradiate a 2-mm volume is suitable when the DTA is increased from 0.1 mm to 0.2 mm (Fig. 3b). Similarly, the underdosage at the edge of the SOBP, observed for the target volume with a 50-MeV single radiation field (Fig. 2), is attenuated when the DTA is increased (Fig. 4b).

Finally, it should be noted that the precise dose delivery in millimetric volumes is a technical challenge that requires very precise imaging (eg, micro-computed tomography scan and magnetic resonance imaging¹⁸) and positioning systems. Several image-guided x-ray irradiation platforms that already exist for small animals can perform irradiations of millimetric orthotopic tumor volumes, such as mouse lung tumors that can reach 1 mm in size, with a precision of 0.1 mm or less.^{21,37,38} To perform intercomparisons between proton and x-ray treatments, similar irradiation accuracies between both modalities should be achieved, as proposed by Ford et al.¹⁵

Conclusion

This work demonstrated that low-energy proton beams (E < 68 MeV) are appropriate to carry out homogeneous irradiation of millimeter-sized tumors while sparing healthy tissues in preclinical studies. On the one hand, 25- to 30-MeV beams are suitable for mouse irradiations, considering tumor dimensions in mice can be submillimetric, although low energies have a limited penetration depth of about 6 to 8 mm. On the other hand, a 50-MeV beam is more adapted to rat irradiation because the organs are larger than in mice, thus providing greater flexibility for the choice of orthotopic model and dose accuracy. The use of attenuated highenergy proton beams to irradiate small tumor volumes (<1 cm) can be considered with a multifield configuration. However, our results demonstrate that the important energy straggling of an attenuated high-energy proton beam leads to a substantial overdosage in healthy tissues.

References

- Baumann M, Krause M, Overgaard J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer* 2016;16:234-249.
- 2. Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol* 2012;57:R99-R117.
- Woodward WA, Amos RA. Proton radiation biology considerations for radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:59-61.
- McGowan SE, Burnet NG, Lomax AJ. Treatment planning optimisation in proton therapy. Br J Radiol 2013;86:20120288.
- Unkelbach J, Botas P, Giantsoudi D, et al. Reoptimization of intensity modulated proton therapy plans based on linear energy transfer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:1097-1106.

- Hall DC, Trofimov AV, Winey BA, et al. Predicting patient-specific dosimetric benefits of proton therapy for skull-base tumors using a geometric knowledge-based method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:1087-1094.
- Chan AW, Bernstein KD, Adams JA, et al. Dose escalation with proton radiation therapy for high-grade meningiomas. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11:607-614.
- Liu H, Chang JY. Proton therapy in clinical practice. *Chin J Cancer* 2011;30:315-326.
- **9.** Tuli R, Surmak A, Reyes J, et al. Development of a novel preclinical pancreatic cancer research model: Bioluminescence image-guided focal irradiation and tumor monitoring of orthotopic xenografts. *Transl Oncol* 2012;5:77-84.
- Saha D, Watkins L, Yin Y, et al. An orthotopic lung tumor model for image-guided microirradiation in rats. *Radiat Res* 2010;174:62-71.
- Wong J, Armour E, Kazanzides P, et al. High-resolution, small animal radiation research platform with x-ray tomographic guidance capabilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1591-1599.
- 12. Verhaegen F, Granton P, Tryggestad E. Small animal radiotherapy research platforms. *Phys Med Biol* 2011;56:R55-R83.
- Butterworth KT, Prise KM, Verhaegen F. Small animal image-guided radiotherapy: Status, considerations and potential for translational impact. *Br J Radiol* 2015;88:20140634.
- Greubel C, Assmann W, Burgdorf C, et al. Scanning irradiation device for mice in vivo with pulsed and continuous proton beams. *Radiat Environ Biophys* 2011;50:339-344.
- Ford E, Emery R, Huff D, et al. An image-guided precision proton radiation platform for preclinical in vivo research. *Phys Med Biol* 2017;62:43.
- Meyer J, Stewart RD, Smith D, et al. Biological and dosimetric characterisation of spatially fractionated proton minibeams. *Phys Med Biol* 2017;62:9260-9281.
- Vanstalle M, Constanzo J, Karakaya Y, et al. Analytical dose modelling for preclinical proton irradiation of millimetric targets. *Med Phys* 2018;45:470-478.
- Wang F, Akashi K, Murakami Y, et al. Detection of Lung Tumors in Mice Using a 1-Tesla Compact Magnetic Resonance Imaging System. *PLoS ONE* 2014;9.
- Russo G, Pisciotta P, Cirrone GAP, et al. Preliminary study for small animal preclinical hadrontherapy facility. *Nucl Instrum Methods Phys Res. Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2017;846:126-134.
- Takata T, Kondo N, Sakurai Y, et al. Localized dose delivering by ion beam irradiation for experimental trial of establishing brain necrosis model. *Appl Radiat Isot* 2015;105:32-34.
- Motomura AR, Bazalova M, Zhou H, et al. Investigation of the effects of treatment planning variables in small animal radiotherapy dose distributions. *Med Phys* 2010;37:590-599.
- Mathieu D, Lecomte R, Tsanaclis AM, et al. Standardization and detailed characterization of the syngeneic Fischer/F98 glioma model. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2007;34:296-306.
- Nowak K, Mix E, Gimsa J, et al. Optimizing a rodent model of Parkinson's disease for exploring the effects and mechanisms of deep brain stimulation. *Park Dis* 2011;2011:414682.
- Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. Geant4—a simulation toolkit. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip 2003;506:250-303.
- Folger G, Ivanchenko VN, Wellisch JP. The Binary Cascade: Nucleon nuclear reactions. *Eur Phys J A* 2004;21:407-417.
- Ivanchenko V, Apostolakis J, Bagulya A, et al. Recent improvements in Geant4 electromagnetic physics models and interfaces. *Prog Nucl Sci Technol* 2011;2:898-903.
- Lechner A, Ivanchenko VN, Knobloch J. Validation of recent Geant4 physics models for application in carbon ion therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B Beam Interact Mater At* 2010;268:2343-2354.
- Paul H. On the accuracy of stopping power codes and ion ranges used for hadron therapy. In: Dževad Belkić, editor. *Advances in Quantum Chemistry.* 65. Elsevier; 2013. p. 39-61.

ARTICLE IN PRESS

10 Vanstalle et al.

- 29. Grevillot L, Frisson T, Zahra N, et al. Optimization of GEANT4 settings for proton pencil beam scanning simulations using GATE. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B Beam Interact Mater At* 2010; 268:3295-3305.
- Ulmer W, Schaffner B. Foundation of an analytical proton beamlet model for inclusion in a general proton dose calculation system. *Radiat Phys Chem* 2011;80:378-389.
- Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, et al. Dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:71-78.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62), 1999. https://icru.org/home/reports/prescribing-recording-andreporting-photon-beam-therapy-report-62. Accessed 1999.
- 33. Low DA, Harms WB, Mutic S, et al. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:656-661.

International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics

- Depuydt T, Van Esch A, Huyskens DP. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: Refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiother Oncol* 2002;62:309-319.
- 35. Winiecki J, Morgaś T, Majewska K, et al. The gamma evaluation method as a routine QA procedure of IMRT. *Rep Pract Oncol Radiother* 2009;14:162-168.
- **36.** Paganetti H, Jiang H, Parodi K, et al. Clinical implementation of full Monte Carlo dose calculation in proton beam therapy. *Phys Med Biol* 2008;53:4825-4853.
- Song KH, Pidikiti R, Stojadinovic S, et al. An x-ray image guidance system for small animal stereotactic irradiation. *Phys Med Biol* 2010; 55:7345-7362.
- Zhou H, Rodriguez M, van den Haak F, et al. Development of a microcomputed tomography-based image-guided conformal radiotherapy system for small animals. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:297-305.
Dosimetry and characterization of a 25-MeV proton beam line for preclinical radiobiology research

Julie Constanzo^{a)}, Marie Vanstalle, Christian Finck, David Brasse, and Marc Rousseau Université de Strasbourg CNRS, IPHC UMR 7178, F-67000 Strasbourg, France

(Received 5 November 2018; revised 26 February 2019; accepted for publication 21 March 2019; published xx xxxx xxxx)

Purpose: With the increase in proton therapy centers, there is a growing need to make progress in preclinical proton radiation biology to give accessible data to medical physicists and practicing radiation oncologists.

Methods: A cyclotron usually producing radioisotopes with a proton beam at an energy of about 25 MeV after acceleration, was used for radiobiology studies. Depleted silicon surface barrier detectors were used for the beam energy measurement. A complementary metal oxide semiconductor (CMOS) sensor and a plastic scintillator detector were used for fluence measurement, and compared to Geant4 and an in-house analytical dose modeling developed for this purpose. Also, from the energy measurement of each attenuated beam, the dose-averaged linear energy transfer (LET_d) was calculated with Geant4.

Results: The measured proton beam energy was 24.85 ± 0.14 MeV with an energy straggling of 127 ± 22 keV before scattering and extraction in air. The measured flatness was within $\pm 2.1\%$ over 9 mm in diameter. A wide range of LET_d is achievable: constant between the entrance and the exit of the cancer cell sample ranging from 2.2 to 8 keV/µm, beyond 20 keV/µm, and an average of 2-5 keV/µm in a scattering spread-out Bragg peak calculated for an example of a 6-mm-thick xeno-graft tumor.

Conclusion: The dosimetry and the characterization of a 25-MeV proton beam line for preclinical radiobiology research was performed by measurements and modeling, demonstrating the feasibility of delivering a proton beam for preclinical *in vivo* and *in vitro* studies with LET_d of clinical interest. © 2019 American Association of Physicists in Medicine [https://doi.org/10.1002/mp.13512]

Key words: in vitro irradiation, preclinical studies, proton beam, small-animal irradiation

1. INTRODUCTION

Despite the high potential of proton therapy (PT), the clinical evidence supporting the broad use of protons is still under debate.^{1,2} Reducing the dose to normal tissues and organs surrounding the target areas is the key feature of protons vs photons irradiation.³ However, does the advantage of proton dosimetry be reflected in significant gains for patients? Translation of this absorbed dose reduction into clinically relevant benefit has still not been consistently demonstrated.⁴ However, a semi-personalized approach can be used based on the linear energy transfer (LET) to reoptimize the treatment plan for intensity-modulated PT.⁵ This method demonstrated a safer treatment by mitigating a potentially increased risk of side effects resulting from elevated relative biological effectiveness (RBE) of proton beams near the end of the range.⁵ Recently, studies focused on predicting patient-specific dosimetric benefits of PT⁶ and dose escalation. For example, Liu et al.⁷ demonstrated that proton radiation dose escalation improved local control but also increased toxicity. However, the lack of identifying biomarkers for conclusive patient outcome, limits the transfer of PT into personalized medicine.

Small-animal proton irradiations are required to contribute to overcome these issues. Most of experiments are performed with clinical energy protons (between 70 and 250 MeV) to mimic, for example, space radiation conditions,⁸ with whole

body and/or whole brain irradiations. Although a clinical proton beam energy seems relevant for radiobiological studies, animals or cell samples are usually irradiated in the plateau of the Bragg curve with a LET of about 1.5 keV/µm, which is a typical LET found in patients normal tissues (beam entrance). However, Grassberger et al.⁹ demonstrated that single fields with various ranges in different patients lead to high LET_d areas around $8-12 \text{ keV}/\mu\text{m}$ into pristine peaks (depending on beam energy) and of about 8 keV/µm for passive scattering spread-out Bragg peak (SOBP) fields. In intensity-modulated proton therapy treatment plans, LET_d values within the target (e.g., brain tumor) range from ≈ 1.5 to 4 keV/µm, depending on the optimization dose delivery technique used.⁹ Thus, radiobiologists focus on a wide range of LET to study different scenarios happening in patients. For instance, Ogata et al.¹⁰ irradiated human fibrosarcoma cells at 5 points along a 190-MeV proton beam with its Bragg peak modulated to 6 cm showing that proton irradiation suppresses metastatic potential. This common irradiation method is usually performed to obtain a broad range of LET despite the large uncertainties of LET values mostly near the Bragg peak. In a recent study, Prezado and colleagues demonstrated that a 100-MeV proton minibeam, corresponding to an estimated LET of about 5 keV/µm at the entrance and 15 keV/ µm in the Bragg peak, minimized normal tissue damage in the rat brain compared to broad beam.¹¹ In addition, several

1

low-energy proton platforms (of about 3 MeV corresponding to a LET $\approx 12 \text{ keV}/\mu\text{m}$ at the entrance of the depth dose curve) allow cell samples' irradiation¹² ranging from the single-cell scale^{13,14} to *in vivo* skin irradiation.¹⁵

Currently, proton preclinical platforms ($E \le 50$ MeV) are burgeoning, offering the technical precision required to deliver precise millimeter-sized beams to localized regions within rodents.^{16–18} Small-animal radiotherapy research platforms mimicking accurately human radiotherapy conditions are needed to reproduce pathologies observed in patients (improvement of animal models) and better understand the therapeutic possibilities and toxicities of PT. Several studies already improved the beam delivery and dose calculation for focal irradiation in the rat brain with gamma rays¹⁹ and image-guided x rays.^{20,21} Also, recent improvement in preclinical radiotherapy research have stimulated the development of dedicated x-ray irradiators for small animals such as mice and rats.^{22–24}

This article presents the development of a proton beam platform dedicated to *in vivo* and *in vitro* radiobiological studies, using the 25-MeV cyclotron CYRCé (IPHC) as a proton source. A dedicated treatment planning system (analytical calculation) is used to deliver the absorbed dose to small animals and cells,²⁵ and the beam energy and fluence are characterized. Based on the energy measurement and calculation, and a beam energy degrader wheel, leading to a broad range of LET_d, this platform is demonstrating the feasibility of radiobiological studies of clinical interest.

2. MATERIALS AND METHODS

2.A. Experimental setup

The experimental setup is illustrated in Fig. 1. The proton beam is extracted from the CYRCé cyclotron (TR24, ACSI, Canada), used initially for the production of radioisotopes, with an extracted beam energy of about 25 MeV after acceleration. To reach the beam stability (in a range of a corresponding dose rate of 2 Gy/min) with an intensity fluctuation <1% over 1-10-min irradiation duration, the beam current was set to obtain 200 fA to 30 pA at sample position. The irradiation duration was controlled with a beam kicker located between the source and the entrance of the cyclotron acceleration cavity (30 keV ion beam) to allow a fast beam shut off. The output beam passes through a switching magnet followed by a beam pipe where the protons are centered with a 5-mm collimator. A homogeneous broad beam is obtained with a movable Al-scattering foil (200 µm thick) set behind the 5-mm collimator 240-cm upstream from the end of the beam line, where an exit window is made of 50-µm-thick aluminum. An energy degrader is located 3 cm downstream this exit window (Fig. 1). The energy degrader consists on Al thicknesses ranging from 147 to 2761 µm, allowing LET variation and SOBP delivery (see Section 2.E). The final transverse shape of the proton beam is managed by a 10-mm-thick aluminum collimator located after the degrader.



Fig. 1. Schematic view of the horizontal beam line, including the energy degrader and an adaptable collimator. The adaptable collimator was set at 5 and 10 mm diameter for energy and fluence measurement, respectively.

In addition to being mechanically centered inside the vacuum pipe, the proton beam is horizontally centered (no vertical control centering) using the switching magnet before each irradiation procedure. The beam centering is controlled by a beam profiler, which is made of 0.5-mm-thick tungsten blade placed on a (X, Y) automated movable system (travel range of 41 mm, precision < 1 nm). The profiler, connected to a Keithley picoammeter (6487, Tektronix), measures the beam current by collecting proton charges from beam interacting with the tungsten blade. The beam is scanned in steps of 0.5 mm and leads to a one-dimensional Gaussian profile. To control the beam current, a movable Faraday cup is set at the end of the beam line.

The extracted proton beam energy and the energy straggling in air were measured behind the collimator. For this measurement, four stacked depleted Silicon Surface Barrier Detectors (SSBD) (ORTEC B-018-150 and A-019-150) were used (Fig. 2), with a sensitive depth of 252, 1007, 2022, and $3000 \mu m$, respectively.

Each SSBD was firstly calibrated in vacuum chamber with a tri-alpha source of ²³⁹Pu, ²⁴¹Am, ²⁴⁴Cm, emitting particles of 5.805, 5.486, and 5.155 MeV, respectively. Since the energy of the beam to be measured is of the order of 25 MeV, using only this low-energy calibration would lead to



FIG. 2. Proton beam energy measurement setup.

2

Medical Physics, 0 (0), xxxx

an important error for large energy deposits. An iterative selfcalibration method was then used.

For this measurement, the maximum energy achievable by the cyclotron has been fixed. The energy loss and the residual energy in each detector were then measured for different beam energies using the energy degrader whose aluminum thicknesses are known (nine positions was used to vary the beam energy between approximately 25 to 10 MeV). The energy loss in the degrader and therefore the energy deposited in each detection stage depends on the beam initial energy.

Then, a self-calibration method is performed consisting in the variation of the energy of the initial beam around its theoretical energy (25 MeV) and calculating for each position of the degrader the energy loss in the Al foil compared to the measured energy in each detection step. It was then compared to its theoretical value given by an analytical algorithm (see Section 2.E), which calculates the outgoing proton energy using the PSTAR stopping power database. The real energy of the measured beam is then obtained when for all four detectors the calculated points are aligned with the experimental data as well as with the points measured with the three-alpha source.

From this method, the initial energy of the proton beam was found $E_0 = (24.85 \pm 0.14)$ MeV with an energy straggling $\sigma_E = (127 \pm 22)$ keV. The energy uncertainty was obtained by means of residuals on the calibration curve, and the energy straggling uncertainty was obtained by unfolding the silicon detector resolution and accounting for the impact of the proton beam scattered by the two 200-µm-thick and 50-µm-thick Al foils (most significant contributions). The energy straggling assessment was previously described by Vanstalle et al.²⁵

Finally, the platform offers both *in vitro* and *in vivo* irradiations. For example, tumor xenograft located in mice hind paws can be irradiated directly in contact with the collimator, using an in-house immobilization bed [Fig. 3(a)]. To date, cells can be irradiated into 24-, 48- and 96-well plates (depending on the collimator size used) in a dedicated automated (X, Y) sample holder [Fig. 3(b)]. For instance, the diameter of the bottom well (where cells grow) of a 48-well plate is 9.8 mm (Multiwell TC plates, Corning Life Sciences), with a center-to-center distance of 12.9 mm. Therefore, with a 10-mm-diameter collimator and a precise automated displacement (X, Y translation tables precise at 100 μ m), we can obtain uniform irradiation over the cell layer.

2.B. Fluence measurements

It is noteworthy that no standard protocol is available for preclinical proton beam commissioning with energies below 30 MeV. Indeed, due to a subcentimeter penetration depth in water, ionization chambers cannot be easily used in a standard water phantom, and the measurement of the percentage depth dose remain challenging due to the proton energy that 3

(b) Automated sample holder

Fig. 3. End station of the beam line for radiobiological studies: a mouse immobilization system (a), and an automated cell sample holder (b).

is about 3 MeV in the Bragg peak, corresponding to approximately 160 μ m range in water.

A plastic scintillator detector and a complementary metal oxide semiconductor (CMOS) sensor used for fluence measurements were positioned behind a 10-mm-diameter collimator (40 mm downstream of the exit window) and exposed to the proton beam perpendicularly incident. Briefly, a waterequivalent plastic scintillator detector of $25 \times 25 \times 10 \text{ mm}^3$ (BC-420, Saint-Gobain, Newbury, OH, USA) was placed downstream of the collimators to count the number of protons (related to beam current) at the irradiation position and compared to the beam current measured by the Faraday cup. It worth mentioning that these measurements cannot be performed simultaneously. When the correlation between the plastic scintillator and the cup is obtained, the plastic scintillator is removed and the beam flux is set only with the Faraday cup.²⁶ The CMOS sensor MIMOSA28 was characterized in a previous study²⁶ for fluence measurement (total number of particles collected per cm²) with the setup described in Section 2.A. The CMOS chip has a sensitive area of about 2×2 cm² and consists of an array of 928 lines and 960 columns of pixels with 20.7 microns pitch. The total thickness of the sensor is 50 µm, including the sensitive epitaxial layer of 14-µm-thick silicon, with a spatial resolution below 10 μ m.²⁷ The detection efficiency of this sensor is 99.5% for the relevant range of proton energies in our beam, since it was optimized for minimum ionizing particles in high-energy particle experiments.²⁸⁻³⁰

2.C. Geant4 simulation

To compare calculation with the measured beam profiles, Monte Carlo simulations were performed with Geant4 10.03,³¹ using the binary light ion cascade (BIC) to model proton interactions.³² The BIC model, called *G4BinaryLightIonReaction*, is an extension of the binary cascade model. The predefined physics list was *QGSP_BIC*,



modeling proton interactions along its path, including the Au scattering foil, the Al collimator, and extraction foil (interface vacuum–air) at the end of the beam line, and secondary particles. Also, for LET calculations simulating *biological experiment conditions*, the water-equivalent thickness of the Petri dish and the energy straggling were taken into account. In this model, the participating particles, that is, primary particles or particles generated during the cascade process, are described by means of Gaussian wave functions. Also, a range cut of 1 mm and a step size of 0.1 mm were applied, which is sufficiently small as demonstrated in several studies.^{33–35}

2.D. Dose-averaged LET calculation

The LET is usually averaged over a target volume and an energy spectrum of a specified type of charged particles. In this study, we used the dose-averaged LET (LET_d) ,^{9,36} including both the dose and the original definition of the LET. LET_d distributions are generated by scoring each energy deposition in the medium. At each energy deposition associated with a particle energy loss (*dE*), the length of the particle step (*dx*) was obtained. All values were scored voxel by voxel (*v*) and as dose-to-tissue to calculate the LET_d in MeV/g cm²:

$$LET_d(v) = \frac{\sum_{events} dE \cdot (dE/dx) \frac{1}{\rho}}{\sum_{events} dE}$$
(1)

The electronic stopping power (dE/dx) is used in the calculation (PSTAR database), which implies that LET is calculated without the production of delta electrons. Also, the nuclear stopping power is neglected and ρ is the mass density of the current medium (here, water) where proton energy is deposited.

2.E. Calculation of the absorbed dose

An analytical algorithm, referred to as PStar Databased (PSD) function, was developed to define the weight of each Bragg peak composing the SOBP delivery in small animal tumors.²⁵ It is noteworthy that the PSD function is valid for

low-energy protons (below 50 MeV) and applicable for various geometry and size of tumors, but in this study, an example of a 6-mm-thick xenograft tumor will be considered. It consists in a calculation based on the study by Bortfeld et al.³⁷ using the proton range extrapolated from the PSTAR database.³⁸ The PSD function implements the range straggling $\sigma_{\rm R}$, and the influence of aluminum thicknesses (energy degrader) on the transmitted proton beam. Indeed, proton beam fluence decreases due to nuclear reactions between incident protons and the target. Also, to reproduce the beam propagation in the target, a multiple scattering calculation was used. Using the PSD function, the irradiation duration to deliver the right number of protons for each proton beam energy to cell samples and composing the SOBP is set to deliver the proper dose into the target volume.

3. RESULTS

3.A. Beam characterization

The two-dimensional beam fluence was assessed with the CMOS sensor located behind the 10-mm collimator with a fluence fixed at approximately $6.7 \times 10^7 \text{ cm}^{-2}$ (corresponding to ≈ 25 cGy) in the plateau region of the beam path (Fig. 4, left panel) at maximum energy (24.85 MeV). After extraction in air the beam energy entering the CMOS sensor was 23.52 \pm 0.15 MeV (30 mm from the exit window). The beam lateral profiles were assessed with the CMOS sensor and compared to Geant4 calculation and the PSD function (Fig. 4, right panel). The lateral profiles were flat in the central region, then fall off rapidly in the penumbral region. Spatial heterogeneities obtained with the CMOS sensor were: $\pm 1.8\%$ on the X-axis (cyan line) and $\pm 2.1\%$ on the Y-axis (cyan dots) over a circular region of 9 mm diameter. A slight increase on the right edge of the Y profile can be observed and is due to a misalignment of the beam since no vertical control centering is available to date. The full width at half maximum of lateral profiles were in agreement within a distance of 0.1 mm between the CMOS sensor, Geant4 simulations, and the PSD function, demonstrating the validity of the in-house lateral scattering calculation of the proton beam.



Fig. 4. Fluence maps measured with the complementary metal oxide semiconductor (CMOS) sensor (left panel) and comparison of the fluence lateral profiles between the CMOS sensor, Geant4, and the PSD function.

Medical Physics, 0 (0), xxxx

In routine irradiation procedures, the beam current in air I_{air} (expressed in Ampere) is calculated from the beam current measured by the Faraday cup. Then, the irradiation time t_{irr} (precision < 190 μ s) can be determined according to Eq. (1)¹² to obtain a theoretical absorbed dose *D* into the scintillator detector (corresponding to biological samples position). This is done by accounting for the LET_d of 23.52 MeV protons in water (2.2 keV/ μ m) in the region of the plateau of the Bragg curve:

$$t_{irr} = \frac{D}{1.6 \times 10^{-9} \times LET_d \times \left[\frac{I_{air}}{q_p} \times \frac{1}{A}\right]}$$
(2)

where, q_p is the proton charge, and A is the area of the collimator (cm²). Overall, the relative uncertainty of the absorbed dose can be assessed based on Eq. (2):

$$\frac{\Delta D}{D} = \sqrt{\left(\frac{\Delta t_{irr}}{t_{irr}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta LET_d}{LET_d}\right)^2 + \left(\frac{\Delta I_{air}}{I_{air}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta A}{A}\right)^2} \tag{3}$$

with, $\Delta t_{irr}/t_{irr}$ negligible, $\Delta A/A$ negligible since the collimator size is (2 ± 0.01) cm, $\Delta LET/LET < \pm 5\%$ (given by PSTAR database), and $\Delta I_{air}/I_{air} < \pm 1\%$ (the plastic scintillator measurement setup processes up to 700 000 protons per second). Therefore, the relative uncertainty on the absorbed dose is of about $\pm 5\%$ with a beam uniformity of $\pm 2\%$ over a 2-cm-diameter irradiation.

3.B. Experimental verification of the fluence based on the analytical algorithm: a specific example

The PSD function was used to calculate the SOBP corresponding to an absorbed dose of 1 Gy in a 6-mm xenograft tumor volume with energy modulation (18 Al thicknesses; Fig. 5, left panel).

On the right panel of Fig. 5, the difference in the number of protons between measurements and the PSD function at the entrance of the water-equivalent depth (corresponding to the Bragg peak with the lowest weight) represents a deviation <0.1% over the total absorbed dose, which is negligible considering its contribution in the SOBP calculation (low weighting factor).

3.C. Dose-averaged LET range

The proton dose-averaged LET range vs the penetration depth in water was calculated with Geant4 (Fig. 6, left panel) for different proton energies. For cell irradiation (zoom-in region in Fig. 6), growing on a 2-mm-thick Petri dish (or flask), the proton beam energy can be degraded ranging from 23 MeV (LET_d = 2.8 keV/µm) to 15 MeV (LET_d \approx 7 keV/µm), obtaining a constant LET_d (within 5%) across the cell nucleus (10 µm) growing in a monolayer culture. In addition, for *in vivo* experiments with, for example, a xenograft tumor of 6 mm (as described in Section 3.B) irradiated with a total absorbed dose of 1 Gy, the LET_d is about 2–5 keV/µm with a maximum of 40 keV/µm in the pristine Bragg peak composing the SOBP (Fig. 6, right panel).

4. DISCUSSION

With the increase in proton therapy centers there is a growing need to make progress in proton radiation biology to give accessible data to practicing radiation oncologists. The measurements and modeling results presented here demonstrate the feasibility of delivering a proton beam for preclinical *in vivo* and *in vitro* studies with LET_d of clinical interest. With the low-energy straggling and lateral scattering of the beam, this proton preclinical platform offers the technical precision required to deliver a uniform beam to localized regions within a small animal and *in vitro* studies. The nominal energy of the beam is $E_0 = (24.85 \pm 0.14)$ MeV with an energy straggling $\sigma_E = (127 \pm 22)$ keV, the beam flatness is better than $\pm 2.1\%$, and the absorbed dose is estimated better than $\pm 5\%$. Moreover, using the degrader wheel, the energy is well known and controlled, guaranteeing robust LET_d values.



Fig. 5. Specific example of a 6-mm xenograft tumor. On the left, PSD calculation of a scattering spread-out Bragg peak (SOBP) delivering a total absorbed dose of 1 Gy. On the right panel, the number of protons delivered in a 6-mm water-equivalent depth for each Bragg peak composing the SOBP.



Fig. 6. Distributions of dose-averaged linear energy transfer (LET_d) as a function of depth from 15 to 23 MeV protons (left) and a LET_d in a 6-mm water-equivalent depth (example of a xenograft tumor; right) calculated with Geant4. The water-equivalent thickness of the Petri dish and the energy straggling were taken into account for the estimation of LET.

Also, this system produces an SOBP at a maximum depth that is useful for small animal tumor models within 6 mm depth.

Because of a lack of biological input parameters, the ability to predict RBE for all tissues in treatment planning is limited, and thus the use of a generic RBE of 1.1 was recommended.³⁹ However, in the Bragg peak area, the average proton energy decreases rapidly, leading to an increase in the LET values that influences (amongst others parameters such as dose, fractionation, tissue, and biological endpoint) the RBE of protons. Consequently, there is an RBE-based heterogeneity throughout the target and adjacent normal structures.⁴⁰ As discussed by Unkelbach et al.,⁵ this is an issue for proton therapy planning, especially for intensitymodulated proton therapy, which may deliver highly inhomogeneous LET distributions, even for homogeneous physical dose distributions. This may result in LET hot spots in critical structures within or near the target volume, with LET values higher than those observed for passive scattering for instance. Although it might be difficult to incorporate all parameters influencing RBE, biologically motivated treatment planning could at least be guided by LET_d, as suggested by Grassberger et al.⁹ Thus, it might be feasible to incorporate physics-related RBE effects using a single physics parameter, the LET_d. With a constant LET_d values between the entrance and the exit of the cell sample ranging from 2.2 to 8 keV/µm, higher LET_d beyond 20 keV/µm, and an average LET_d of 2-3 keV/µm in a SOBP delivered to a xenograft tumor ,for example, LET_d-dependent biological effects may be observable with this proton beam platform. A final challenge will be to experimentally determine the LET_d for the range of energies instead of using only Monte Carlo and PSTAR database. With carefully designed in vivo and in vitro experiments it may be possible to explore a wide range of LET_d response and implement these radiobiological results in clinical treatment planning system.

Several proton irradiation platforms were specifically designed for radiobiology research. For example, Greubel et al. adapted a tandem 14 MV van de Graaff accelerator to accelerate protons up to 25 MeV. It has been used to study the response of a head-and-neck squamous cell carcinoma cell line to proton irradiation using a flank xenograft model¹⁶

and the response of skin⁴¹ to proton microbeams with high dose rates. A limitation of these studies, as well as our, is the lack of the percentage depth dose measurement. We measured the lateral fluence of the beam with the CMOS sensor²⁶ compared to Geant4 and PSD function calculation, demonstrating an excellent homogeneity and flatness, however, the integral depth dose measurement in water of the 10-mm collimated proton beam at 23.5 MeV would have been required to fully characterize the proton beam and the validity of the in-house treatment plan.²⁵ The percentage depth dose will be measured in a future study. Nevertheless, the nominal proton beam energy was appropriately assessed as well as each energy downstream Al thicknesses attenuator.

5. CONCLUSIONS

The fluence and energy characterization, the in-house and Geant4 modeling demonstrate the feasibility of using an existing cyclotron system to deliver a proton beam that is suitable for radiobiology studies with the possibility to explore a wide range of dose-averaged LET.

ACKNOWLEDGMENTS

PRECy project is supported by the Contrat de Projet Etat-Région (CPER) 2015-2020 (i.e. Région Grand-Est, Eurométropôle Strasbourg and CNRS). This work was partly supported by IN2P3, and by ITMO Cancer AVIESAN (Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé, National Alliance for Life Sciences and Health) within the framework of the Cancer Plan. The authors thank M.Pellicoli, J. Schuler, and C. Mathieu (DRHIM team, IPHC) for their technical support with the cyclotron Cyrcé. They also thank the PICSEL team, IPHC for its technical support with CMOS sensors.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to report.

^{a)}Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: julie.constanzo@inserm.fr.

REFERENCES

- Widder J, van der Schaaf A, Lambin P, et al. The quest for evidence for proton therapy: model-based approach and precision medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:30–36.
- Vernimmen F. Intracranial stereotactic radiation therapy with charged particle beams: an opportunity to regain the momentum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:52–55.
- Phillips MH, Frankel KA, Lyman JT, Fabrikant JI, Levy RP. Comparison of different radiation types and irradiation geometries in stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18:211–220.
- Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol.* 2014;59:R419–R472.
- Unkelbach J, Botas P, Giantsoudi D, Gorissen BL, Paganetti H. Reoptimization of intensity modulated proton therapy plans based on linear energy transfer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:1097–1106.
- Hall DC, Trofimov AV, Winey BA, Liebsch NJ, Paganetti H. Predicting patient-specific dosimetric benefits of proton therapy for skull-base tumors using a geometric knowledge-based method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97:1087–1094.
- 7. Liu H, Chang JY. Proton therapy in clinical practice. *Chin J Cancer*. 2011;30:315–326.
- Chang J, Feng W, Wang Y, et al. Whole-body proton irradiation causes long-term damage to hematopoietic stem cells in mice. *Radiat Res.* 2015;183:240–248.
- Grassberger C, Trofimov A, Lomax A, Paganetti H. Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1559–1566.
- Ogata T, Teshima T, Kagawa K, et al. Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells. *Cancer Res.* 2005;65:113–120.
- Prezado Y, Jouvion G, Hardy D, et al. Proton minibeam radiation therapy spares normal rat brain: long-term clinical radiological and histopathological analysis. *Sci Rep.* 2017;7:14403.
- Constanzo J, Fallavier M, Alphonse G, et al. Radiograaff, a proton irradiation facility for radiobiological studies at a 4 MV Van de Graaff accelerator. *Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect B*. 2014;334:52–58.
- Merchant MJ, Jeynes JCG, Grime GW, et al. A focused scanning vertical beam for charged particle irradiation of living cells with single counted particles. *Radiat Res.* 2012;178:182–190.
- Bourret S, Vianna F, Devès G, et al. Fluorescence time-lapse imaging of single cells targeted with a focused scanning charged-particle microbeam. *Nucl Inst Methods Phys Res B*. 2014;325:27–34.
- Buonanno M, Randers-Pehrson G, Smilenov LB, et al. A mouse ear model for bystander studies induced by microbeam irradiation. *Radiat Res.* 2015;184:219–225.
- Greubel C, Assmann W, Burgdorf C, et al. Scanning irradiation device for mice in vivo with pulsed and continuous proton beams. *Radiat Environ Biophys.* 2011;50:339–344.
- Ford E, Emery R, Huff D, et al. An image-guided precision proton radiation platform for preclinical in vivo research. *Phys Med Biol.* 2017;62:43.
- Meyer J, Stewart RD, Smith D, et al. Biological and dosimetric characterisation of spatially fractionated proton minibeams. *Phys Med Biol.* 2017;62:9260–9281.
- Constanzo J, Paquette B, Charest G, Masson-Côté L, Guillot M. Gamma Knife irradiation method based on dosimetric controls to target small areas in rat brains. *Med Phys.* 2015;42:2311–2316.
- Parihar VK, Acharya MM, Roa DE, Bosch O, Christie L-A, Limoli CL. Defining functional changes in the brain caused by targeted stereotaxic radiosurgery. *Transl Cancer Res.* 2014;3:124–137.

- Tan Y-F, Rosenzweig S, Jaffray D, Wojtowicz JM. Depletion of new neurons by image guided irradiation. *Front Neurosci.* 2011;5:59.
- Verhaegen F, Granton P, Tryggestad E. Small animal radiotherapy research platforms. *Phys Med Biol.* 2011;56:R55.
- Butterworth KT, Redmond KM, McMahon SJ, et al. Conventional in vivo irradiation procedures are insufficient to accurately determine tumor responses to non-uniform radiation fields. *Int J Radiat Biol.* 2015;91:257–261.
- Butterworth KT, Prise KM, Verhaegen F. Small animal image-guided radiotherapy: status, considerations and potential for translational impact. *Br J Radiol.* 2015;88:20140634.
- Vanstalle M, Constanzo J, Karakaya Y, Finck C, Rousseau M, Brasse D. Analytical dose modelling for preclinical proton irradiation of millimetric targets. *Med Phys.* 2017;45:470–478.
- Constanzo J, Vanstalle M, Guillot M, Rousseau M, Finck C. Characterization of a CMOS sensor array for small field fluence measurement of a low energy proton beam. *Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect A*. 2018;910:1–8.
- Valin I, Hu-Guo C, Baudot J, et al. A reticle size CMOS pixel sensor dedicated to the STAR HFT. J Inst. 2012;7:C01102.
- Trocmé M, Higueret S, Husson D, Nourreddine A, Lê TD. A new compact device for efficient neutron counting using a CMOS active pixel sensor. *Radiat Meas.* 2008;43:1100–1103.
- Baudot J, Bertolone G, Brogna A, et al. First test results Of MIMOSA-26, a fast CMOS sensor with integrated zero suppression and digitized output. In: 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)(2009), pp. 1169–1173.
- Hu-Guo C, Baudot J, Bertolone G, et al. CMOS pixel sensor development: a fast read-out architecture with integrated zero suppression. J Inst. 2009;4:P04012.
- Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. Geant4—a simulation toolkit. Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect A. 2003;506:250–303.
- Folger G, Ivanchenko VN, Wellisch JP. The binary cascade. *Eur Phys J* A. 2004;21:407–417.
- Grevillot L, Frisson T, Zahra N, et al. Optimization of GEANT4 settings for proton pencil beam scanning simulations using GATE. *Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect B.* 2010;268:3295–3305.
- 34. Kurosu K, Das IJ, Moskvin VP. Optimization of GATE and PHITS Monte Carlo code parameters for spot scanning proton beam based on simulation with FLUKA general-purpose code. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B: Beam Interact Mater At.* 2016;367:14–25.
- 35. Kurosu K, Takashina M, Koizumi M, Das IJ, Moskvin VP. Optimization of GATE and PHITS Monte Carlo code parameters for uniform scanning proton beam based on simulation with FLUKA general-purpose code. *Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect B.* 2014;336:45–54.
- Guan F, Peeler C, Bronk L, et al. Analysis of the track- and dose-averaged LET and LET spectra in proton therapy using the geant4 Monte Carlo code. *Med Phys.* 2015;42:6234–6247.
- Bortfeld T, Schlegel W. An analytical approximation of depth dose distributions for therapeutic proton beams. *Phys Med Biol.* 1996;41:1331.
- 38. Berger MJ. ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer programs for calculating stopping-power and range tables for electrons, protons, and helium ions; 1992.
- 39. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy*. Bethesda; 2007.
- Woodward WA, Amos RA. Proton Radiation Biology Considerations for Radiation Oncologists. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;95:59–61.
- Girst S, Greubel C, Reindl J, et al. Proton minibeam radiation therapy reduces side effects in an in vivo mouse ear model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;95:234–241.



Available online at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/pisc





S.M. Valle^{c,*}, A. Alexandrov^{a,s,ab,ac}, G. Ambrosi^j, S. Argirò^{b,m}, G. Battistoni^c, N. Belcari^{d,t}, S. Biondi^{e,u}, M.G. Bisogni^{d,t}, G. Bruni^e, S. Brambilla^c, N. Camarlinghi^{d,t}, P. Cerello^b, E. Ciarrocchi^{d,t}, A. Clozza^f, G. De Lellis^{a,s}, A. Di Crescenzo^{a,s}, M. Durante^{y,ad}, M. Emde^{aa}, R. Faccini^{h,o}, V. Ferrero^{b,m}, F. Ferroni^{h,o}, C. Finck^x, M. Francesconi^{d,t}, M. Franchini^{e,u}, L. Galli^d, M. Garbini^{e,u,l}, G. Giraudo^b, R. Hetzel^{aa}, E. larocci^f, M. Ionica^j, K. Kanxheri^j, A. Lauria^{a,s}, C. La Tessa^{g,q}, M. Marafini^{l,h}, I. Mattei^c, R. Mirabelli^{h,o,l}, M.C. Montesi^{a,s}, M.C. Morone^{i,r}, M. Morrocchi^{d,t}, S. Muraro^d, L. Narici^{i,r}, A. Pastore^k, N. Pastrone^b, V. Patera^{h,ae,l}, M. Pullia^z, L. Ramello^{b,n}, V. Rosso^{d,t}, M. Rovituso^g, C. Sanelli^f, A. Sarti^{ae,f,l}, G. Sartorelli^{e,u}, O. Sato^p, A. Schiavi^{h,ae}, C. Schuy^y, E. Scifoni^g, A. Sciubba^{ae,h,l}, M. Selvi^e, L. Servoli^j, M. Sitta^{b,n}, R. Spighi^e, E. Spiriti^f, G. Sportelli^{d,t}, A. Stahl^{aa}, F. Tommasino^{g,q}, G. Traini^{o,h,l}, M. Vanstalle^x, M. Villa^{e,u}, U. Weber^y, A. Zoccoli^{e,u}

^a Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Napoli, Napoli, Italy

^b Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Torino, Torino, Italy

^c Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Milano, Milano, Italy

^d Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Pisa, Pisa, Italy

^e Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Bologna, Bologna, Italy

^f Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Laboratori Nazionali di Frascati, Frascati, Italy

⁸ Trento Institute for Fundamental Physics and Applications, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (TIFPA-INFN), Trento, Italy

Available online 2 July 2019

 $^{\rm tr}$ This article is part of a special issue 27th-ICNTRM.

* Corresponding author.

E-mail address: serena.valle@mi.infn.it (S.M. Valle).

https://doi.org/10.1016/j.pisc.2019.100415

2213-0209/© 2019 Published by Elsevier GmbH. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

- ^h Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Roma 1, Roma, Italy
- ⁱ Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Roma 2, Roma, Italy
- ^j Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Perugia, Perugia, Italy
- ^k Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Bari, Bari, Italy
- ¹ Museo Storico della Fisica e Centro Studi e Ricerche Enrico Fermi, Roma, Italy
- ^m Università di Torino, Department of Physics, Torino, Italy
- ⁿ Università del Piemonte Orientale, Department of Science and Technological Innovation, Alessandria, Italy
- ^o Università di Roma ''La Sapienza'', Department of Physics, Roma, Italy
- ^p Nagoya University, Department of Physics, Nagoya, Japan
- ^q Università di Trento, Department of Physics, Trento, Italy
- ^r Università di Roma ''Tor Vergata'', Department of Physics, Roma, Italy
- ^s Università di Napoli ''Federico II'', Department of Physics, Napoli, Italy
- ^t Università di Pisa, Department of Physics, Pisa, Italy
- ^u Università di Bologna, Department of Physics and Astronomy, Bologna, Italy
- ^x Université de Strasbourg, CNRS, IPHC UMR 7871, Strasbourg F-67000, France
- ^y GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Biophysics Department, Darmstadt, Germany
- ^z Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Italy
- ^{aa} RWTH Aachen University, Physics Institute III B, Aachen, Germany
- ^{ab} National University of Science and Technology MISIS, RUS-119049, Russia
- ^{ac} Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow RUS-119991, Russia
- ^{ad} Technische Universität Darmstadt Institut für Festkörperphysik, Darmstadt, Germany
- ^{ae} Università di Roma ''La Sapienza'', Scienze di Base e Applicate per l'Ingegneria Department (SBAI),

Roma, Italy

KEYWORDS

Hadrontherapy; Nuclear fragmentation cross sections; Tracking detectors; Scintillating detectors

Summary: Charged particle therapy exploits proton or ¹²C beams to treat deep-seated solid tumors. Due to the advantageous characteristics of charged particles energy deposition in matter, the maximum of the dose is released to the tumor at the end of the beam range, in the Bragg peak region. However, the beam nuclear interactions with the patient tissues induces fragmentation both of projectile and target nuclei and needs to be carefully taken into account. In proton treatments, target fragmentation produces low energy, short range fragments along all the beam range, which deposit a non negligible dose in the entry channel. In ¹²C treatments the main concern is represented by long range fragments due to beam fragmentation that release their dose in the healthy tissues beyond the tumor. The FOOT experiment (FragmentatiOn Of Target) of INFN is designed to study these processes, in order to improve the nuclear fragmentation description in next generation Treatment Planning Systems and the treatment plans quality. Target (¹⁶O and ¹²C nuclei) fragmentation induced by -proton beams at therapeutic energies will be studied via an inverse kinematic approach, where ¹⁶O and ¹²C therapeutic beams impinge on graphite and hydrocarbon targets to provide the nuclear fragmentation cross section on hydrogen. Projectile fragmentation of ¹⁶O and ¹²C beams will be explored as well. The FOOT detector includes a magnetic spectrometer for the fragments momentum measurement, a plastic scintillator for ΔE and time of flight measurements and a crystal calorimeter to measure the fragments kinetic energy. These measurements will be combined in order to make an accurate fragment charge and isotopic identification.

© 2019 Published by Elsevier GmbH. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Charged Particle Therapy (CPT) is a widespread technique to treat deep-seated solid tumors. The advantageous depthdose deposition profile characteristic of charged hadrons allows to precisely fit the dose release to the tumor volume, while efficiently sparing the healthy tissues surrounding the tumor. In addition, CPT is highly recommended in case of radioresistant tumors because of the high Relative Biological Effectiveness (RBE) of charged hadrons, particularly in case of heavy ions such as Carbon and Oxygen.

Clinically, proton RBE is conventionally set to a constant value of 1.1 despite of the experimentally demonstrated RBE variations, which depend on both physical and biological parameters. It has been hypothesized that an increase of the proton RBE can be induced by the nuclear reactions of the beam with the patient tissues (Tommasino and Durante, 2015): in inelastic interactions, in fact, several low energy and high Z fragments can be produced. Target fragments have in fact significantly higher RBE values with respect to protons.

In case of Z > 1 ion beam therapy, nuclear fragmentation is also responsible for the production projectile fragments, which have a lower charge and mass, and consequently they travel farther than the primary beam and produce a dose tail beyond the Bragg peak position.

Experimental data on beam fragmentation (mainly ¹⁶O and ¹²C) are scarce, while measurements of the target fragmentation due to p-nucleus interactions are missing. However, since the fragments contribution to the overall released dose can be significant, a new study of their production cross sections is strongly needed to take their contribution into account during the treatment planning stage.

The goal of the FOOT (FragmentatiOn Of Target) experiment (Patera et al., 2017) of INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) is to estimate both target and beam fragmentation cross sections to provide new data for medical physicists and radiobiologists and to improve the new generation Treatment Planning Systems.

Experiment main goals and strategies

Due to kinematic reason, heavy fragments (Z > 3) are forward emitted within a cone of 10° semiaperture with respect to the beam axis, whereas light fragments are also scattered at larger angles. Hence, the FOOT apparatus has been designed with two different setups: an electronic experimental setup, aiming to study heavy fragments, and an emulsion chamber, able to measure light fragments at larger angles.

The electronic setup has been optimized to study heavy (Z > 3) target fragment production, aiming to provide:

- different fragments production cross sections
- charge Z and mass A fragments identification
- fragment energy spectra

The measurement of the target fragmentation induced by protons is a challenging task due to the low energy and short

range (~tens of μ m) of the produced fragments. For this reason, an inverse kinematic approach will be implemented: the fragmentation of tissue-like ion beams (mainly C and O, which are the main constituents of human body) impinging on a Hydrogen enriched target will be studied. As a result, secondary fragments will have boosted energy and longer range. By applying the Lorentz transformation, it will be possible to switch from the laboratory frame to the ''patient frame'' (Dudouet et al., 2013). To overcome the problems concerning the construction of a pure Hydrogen target, two different targets will be employed: one made of Carbon, while the other of a hydrogenated material, such as C₂H₄. Differential cross sections on Hydrogen will be calculated by subtraction from the data obtained using a pure C target (Dudouet et al., 2013) (Fig. 1).

To calculate the cross sections and to correctly identify charge and mass of the secondary fragments, the detector will measure their momentum p, kinetic energy E_k , time of flight (*TOF*) and energy release ΔE . The charge can be in fact identified by putting together the information from ΔE measurements with *TOF*, while the mass can be retrieved by p, *TOF* and E_k through the following three equations:

$$p = mc\beta\gamma \tag{1}$$

$$E_k = mc^2(\gamma - 1) \tag{2}$$

$$E_k = \sqrt{p^2 c^2 + m^2 c^2 - mc^2}$$
(3)

where β and γ are obtained from the *TOF*.

To achieve the requested resolution on cross sections and particle identification, the main measurements performances need to be the following:

- $\sigma(p)/p \sim 5\%$
- $\sigma(E_k)/E_k \sim 2\%$
- $\sigma(\Delta E)/\Delta E \sim 3-10\%$
- σ (TOF)/TOF \sim 100ps



Figure 1 Reconstruction of energy differential cross sections of C fragments in inverse kinematics for a 12 C beam on C and C₂H₄ target (left panel) and on H obtained either by subtraction or directly on H target (right panel). Data have been obtained from FLUKA simulations.



Figure 2 2D view of the detector produced with Flair, the FLUKA geoviewer.

Electronic experimental setup

Three different regions can be identified in the project of the electronic setup (Fig. 2):

- Pre-target region. A thin plastic scintillator counter will give trigger information and the *TOF* start time, while a drift chamber will monitor the beam direction and position. The target is placed immediately downstream the drift chamber.
- Magnetic spectrometer region. Beyond the target, a telescope of Silicon pixel trackers will reconstruct the vertex position and provide the initial tracking. Then two cylindrical permanent magnets in the Halbach configuration will provide the magnetic field (maximum value ~ 0.8 T). Two other layers of Silicon pixel trackers and a telescope of Silicon microstrips will be placed between and at the end of the magnets respectively. All these tracking elements will allow the measurement of fragments momentum.
- Calorimeter region. A detector made of two orthogonal planes consisting of plastic scintillator bars will measure ∆*E* and *TOF*. Finally, the measurement of kinetic energy is provided by a calorimeter made of BGO crystals.

In order to optimize the detector design and to study its expected performances, Monte Carlo simulations have been built using the FLUKA code (Ferrari et al., 2005; Böhlen et al., 2014).

Expected performances

A preliminary study of the detector performances on charge and mass resolutions has been performed on the basis of the FLUKA simulated data. The Z values, simply retrieved from the energy released in the plastic scintillator, are presented along with their resolutions in Table 1 for some selected fragments (¹H, ⁴He, ⁷Li, ⁹Be, ¹¹B, ¹²C and ¹⁴N); these values were obtained applying a ΔE resolution parametrized as a function on the deposited energy and limited to the range 3–10%.

Having the possibility to determine at the same time E_k , TOF and p for each fragment, it is possible to reconstruct its mass by coupling the measured quantities in three different correlated ways: as an example, in the left panel of Fig. 3 it is reported the Nitrogen mass coupling the information from E_k and TOF with the above mentioned resolutions. To improve the resolution, a global fit obtained with the Augmented Lagrangian Method (ALM) (Hestenes, 1969) with the mass obtained in all the three ways as constraints has been applied (Fig. 3 right).

The achievable resolutions on mass determination for the selected fragments are reported in Table 2.

Other goals of FOOT experiment

An emulsion cloud chamber will provide complementary light fragments (Z \leq 3) measurements (De Lellis et al., 2011) (Fig. 4). It will iprovide measurements of fragments emitted up to 70° (mainly protons, deuterons, tritons, Helium and Lithium ions). In this case, the pre-target region of the electronic setup will monitor the incoming primary

 Table 1
 True and reconstructed Zvalues of the selected fragments, obtained from a FLUKA simulation of the detector.

Frag.	⁷ Li	⁹ Be	¹¹ B	¹² C	¹⁴ N
Z	3	4	5	6	7
Z _{rec}	3.02±0.08	4.05±0.10	5.06±0.12	6.08±0.14	7.11±0.16

4



Figure 3 Example of ¹⁴N mass determined from the kinetic energy and *TOF* measurements (left panel) and determined by coupling all the information from E_k , *TOF* and p and by applying both a χ^2 cut and the ALM.

Table 2	True and reconstructed A values of the selected fragments, obtained from a FLUKA simulation of the detector.						
Frag.	⁷ Li	⁹ Be	¹¹ B	¹² C	¹⁴ N		
A	7	9	11	12	14		
A _{rec}	7.02 ± 0.32	$\textbf{9.01} \pm \textbf{0.40}$	11.01 ± 0.50	11.98 ± 0.52	$\textbf{13.98} \pm \textbf{0.59}$		



Figure 4 Scheme of the emulsion spectrometer detector.

beam, while the emulsion chamber will act as both target and fragments detector: the first section, where target layers (C or C_2H_4) are alternated with emulsion films will reconstruct the interaction vertex; the second one, composed of emulsion films will reconstruct the charge; the last one, in which the emulsion films are interleaved with Lead layers, will measure fragments energy and momentum. In addition, data that will be acquired by means of the electronic setup will be studied also in direct kinematics to estimate projectile fragmentation cross sections, which are required to improve nuclear reactions description in Treatment Planning Systems.

Along with the study of cross sections relevant in CPT, also the fragmentation induced by higher energy beams will be investigated to provide data for space radioprotection.

Conclusion

The FOOT goal is to experimentally measure target fragmentation cross sections, aiming to improve the protontherapy treatment quality. An inverse kinematics strategy will be adopted to study target fragmentation and two experimental setups are at present under development. FLUKA simulations are currently employed for optimization and performances studies. Along with target fragmentation, FOOT will also study projectile cross sections which are of great interest in heavy ion therapy. Moreover, by considering the operation of FOOT at higher energies, useful results for the development of radioprotection for long duration and far from earth space missions could be achieved.

Acknowledgments

We wish to thank the INFN Scientific Commission 3 (CSN3) for funding the participation to the conference ICNTRM 2017.

S.M. Valle, A. Alexandrov, G. Ambrosi et al.

References

- Böhlen, T.T., et al., 2014. The FLUKA code: developments and challenges for high energy and medical applications. Nucl. Data Sheets 120, 211–214.
- De Lellis, G., et al., 2011. Nuclear emulsions. In: Fabjan, C.W., Schopper, H. (Eds.), Elementary Particles: Detectors for Particles and Radiation, vol. 21B. Springer.
- Dudouet, J., et al., 2013. Double-differential fragmentation crosssection measurements of 95 MeV/nucleon ¹²C beams on thin targets for hadron therapy. Phys. Rev. C 88 (2), 024606.
- Ferrari, A., et al., 2005. FLUKA: A Multi-Particle Transport Code. INFN-TC-05-11, CERN 2005-10, SLAC-R-773L.
- Hestenes, M.R., 1969. Multiplier and gradient methods. J. Optim. Theory Appl. 4 (5), 303–320.
- Patera, V., et al., 2017. The Foot (Fragmentation Of Target) Experiment. PoS 128. ISO 690.
- Tommasino, F., Durante, M., 2015. Proton radiobiology. Cancers 7 (1), 353–381.

Sélection de publications