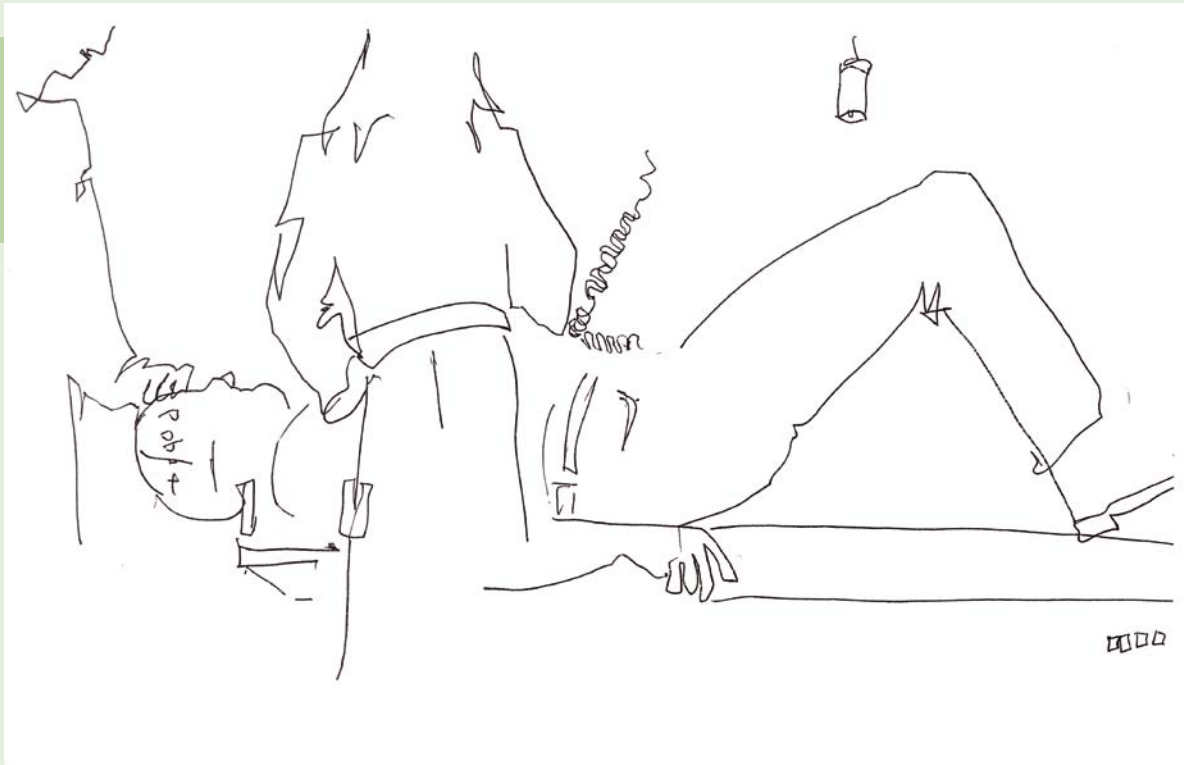


# Traitement des tumeurs par ions lourds

**Bases physiques et biologiques**

**Réalisation technique au GSI**

**Résultats cliniques**



**Informations pour les médecins, les étudiants et les patients**

Association  
pour la promotion  
du traitement des tumeurs  
par ions lourds

## Préface

La notion de « traitement des tumeurs par ions lourds » couvre un vaste spectre scientifique et technique, c'est pourquoi la rédaction d'une publication sur le sujet à l'intention des patients, des étudiants, des médecins et des autres scientifiques, pose un certain nombre de difficultés.

Pour en clarifier le contenu, nous avons créé plusieurs chapitres et mis en évidence l'importance respective des passages en leur appliquant différentes polices de caractères.

Avant de se lancer dans la lecture du texte en lui-même, qui fournit des explications détaillées sur le sujet, le lecteur pourra parcourir la publication en s'attardant uniquement sur les figures et les titres. Nous avons, en outre, développé plusieurs thèmes fréquemment abordés par les participants à l'issue des conférences. Ceux-ci ne sont pas toujours directement liés à la thérapie par ions lourds et s'adressent aux lecteurs particulièrement intéressés par l'hadronthérapie.

Le présent document ne constitue pas une publication scientifique, par conséquent sa bibliographie n'est pas exhaustive. Pour consulter l'ensemble des références, reportez-vous à la fin des revues, dont la lecture est recommandée aux médecins et aux étudiants portant un intérêt particulier à la thérapie par ions lourds.

Enfin, les propos de cette publication sont illustrés par des photographies issues des laboratoires de thérapie et de biologie du GSI. Quinze dessins de Sofia Greff

ont également été intégrés au fil des pages : réalisés au cours de séances de traitement, ils en restituent remarquablement l'atmosphère.

Les sections de la publication consacrées au traitement décrivent les principes et la réalisation technique de la thérapie par ions lourds tels que définis au GSI dans le cadre du « projet pilote » mené à bien entre 1993 et 1997 en collaboration avec le centre de recherche de Dresde-Rossendorf, ainsi qu'avec la clinique radiologique et le centre de recherche allemand sur le cancer d'Heidelberg.

Je tiens à adresser mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé à ce projet et qui font, aujourd'hui, vivre la structure. À notre plus grande satisfaction, le projet pilote et ses résultats ont eu des répercussions positives dans le domaine du traitement externe des tumeurs. Depuis, Heidelberg a lancé la construction d'un centre de thérapie par rayonnement ionisant (HIT) et un second projet a démarré à l'université de Marburg. De plus, d'autres initiatives devraient voir le jour en Allemagne, mais aussi en Europe. D'après une estimation datant de mai 2007, il était prévu que le HIT soit fonctionnel début 2008 mais le planning actuel est que HIT soit fonctionnel début 2009. Ensuite, le projet pilote du GSI prendra fin, et ce, après 10 ans de victoires, non seulement pour de nombreux patients, mais aussi pour le développement et la mise en œuvre de nouvelles idées en matière de thérapie par faisceaux d'ions.

Gerhard Kraft  
Oktober 2008

Texte (copyright) : Gerhard Kraft  
Dessins : Sofia Greff  
Mise en page : Sabine Knorr/Svetlana Ktitareva  
Photographies : Gabi Otto / A. Zschau  
Figures : voir références  
Éditeur : GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH  
Planckstraße 1  
64291 Darmstadt  
Allemagne

Association pour la promotion du traitement des tumeurs par ions lourds  
[www.gsi.de/informationen/verein-tuthe/](http://www.gsi.de/informationen/verein-tuthe/)

## Traitement des tumeurs par ions lourds

La thérapie par ions lourds est une nouvelle technique de radiothérapie externe de haute précision. Elle ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement des tumeurs résistantes à la radiothérapie, mais ne constitue pas une solution applicable à l'ensemble des tumeurs. Elle présente plusieurs avantages par rapport à la radiothérapie conventionnelle :

- La dose appliquée à la tumeur est supérieure, mais affecte moins les tissus sains situés au niveau du point d'entrée
- La dose est appliquée au volume cible avec davantage de précision et présente un fort gradient de dose en périphérie, épargnant les tissus sains
- Elle garantit une efficacité radiobiologique supérieure sur les tumeurs résistantes à la radiothérapie

Ces caractéristiques permettent de traiter très efficacement les tumeurs radorésistantes, même lorsqu'elles sont localisées à proximité d'organes sensibles.



Le 13 décembre 1997, le GSI, centre allemand de recherche sur les ions lourds, procédait à sa première séance de thérapie par ions lourds sur un patient atteint d'une tumeur. Il s'agissait alors du premier traitement par ions carbone en Europe et de la première hadronthérapie avec modulation d'intensité (IMPT, *Intensity Modulated Particle Therapy*) au monde.

Cette irradiation se fondait sur quatre années de conception technique de l'unité de thérapie du GSI et vingt années de recherche fondamentale en radiobiologie et en physique. En outre, la technique d'irradiation par balayage de faisceaux modulés en intensité avait été élaborée et expérimentée sur l'accélérateur d'ions lourds SIS entre 1988 et 1991.

Les recherches radiobiologiques ont démontré que les ions carbone étaient les mieux adaptés au trai-

tement des tumeurs profondes et radiorésistantes, d'abord parce que la faible dose appliquée au niveau du point d'entrée entraîne des dommages réparables, et ensuite parce que la dose élevée appliquée au niveau du volume cible, très efficace d'un point de vue radiobiologique, assure la destruction des tumeurs radiorésistantes.

Minime, la dispersion latérale permet une application au volume cible d'une précision millimétrique. De plus, les faisceaux d'ions carbone, autorisent, pour la première fois, une localisation de l'irradiation dans le corps du patient : en effet, les faisceaux d'ions produisent, lors de leur passage dans les tissus, une petite quantité d'isotopes instables, par exemple des  $^{10}\text{C}$  et des  $^{11}\text{C}$ , qui sont des émetteurs de positons.

À l'aide d'une caméra TEP, c'est-à-dire conçue pour la tomographie à émission de positons, on mesure,



Fig. 1 : Préparation d'un patient avant une séance de traitement de haute précision par ions lourds.

depuis l'extérieur du corps du patient, la désagrégation de ces isotopes, ce qui permet de détecter leur position, et donc, de visualiser le parcours des ions. Ainsi, pour la première fois, il est possible de contrôler les faisceaux appliqués au patient en temps réel, pendant la séance d'irradiation.

En offrant une représentation du faisceau dans le tissu du patient, l'imagerie TEP a constitué dès les premiers temps une garantie déterminante en termes d'assurance qualité : grâce à elle, le nouveau procédé développé par le GSI a pu être proposé aux patients à l'issue d'une phase d'expérimentation particulièrement courte. Selon une étude datant de juillet 2008, plus de 440 patients ont bénéficié de cette thérapie, avec d'excellents résultats à la clé. Les premières personnes soignées souffraient de cancers à la tête et au cou, des zones qui impliquent des volumes cibles à la géométrie complexe,

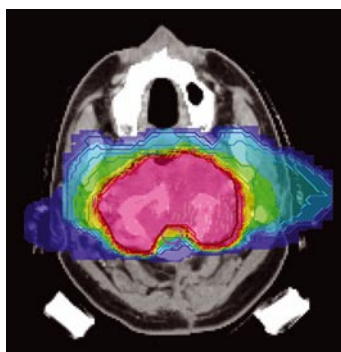


Fig. 2 : Plan du traitement par ions carbone d'un volume cible étendu situé à la base du crâne. La gamme des couleurs va du rouge au magenta, le rouge équivalant à 100 % de la dose prescrite et le magenta, à 10 %.

mais qui présentent l'avantage de pouvoir être positionnées et immobilisées facilement à l'aide d'un masque. Ensuite, la méthode a été appliquée à des tumeurs situées le long de la colonne vertébrale, puis, à partir de 2006, à des cancers de la prostate. Pour ces deux affections, les patients sont immobilisés dans une coque.

Actuellement, le traitement de tumeurs situées dans le thorax et l'abdomen demeure exclu car, dans ces régions, les organes et les volumes cibles bougent au rythme de la respiration et des battements du cœur. Or, tout déplacement d'un volume cible nuit à l'homogénéité et à la précision des tirs. Cependant, le balayage est suffisamment rapide pour suivre le mouvement respiratoire et compenser le déplacement de la tumeur. Si les premières expérimentations ont mis en évidence la faisabilité de la technique, sa mise en œuvre en routine clinique devrait, en revanche, prendre encore un certain temps. Le département de biophysique du GSI concentre actuellement ses efforts de recherche et de développement sur l'irradiation des organes mobiles. La recherche radiobiologique s'intéresse, quant à elle, à l'extension de l'utilisation des ions carbone à d'autres tumeurs, plus fréquentes, telles que les gliomes ou les carcinomes pulmonaires.

Parallèlement à la recherche évoquée précédemment et au projet pilote en cours, le GSI est également responsable de la mise en œuvre technique d'une unité de thérapie par ions lourds au Centre de thérapie par rayonnement ionisant (HIT) d'Heidelberg. Pour un projet similaire, à Pavia, la structure italienne du GSI avait conçu une

première version de l'accélérateur. Récemment, le GSI a cédé des licences de brevets exclusives à Siemens Medical Solutions, couvrant un ensemble de compétences thérapeutiques. Par ailleurs, un contrat de transfert de compétences entre ces deux partenaires a été conclu : un atout majeur qui, combiné à la grande expertise de Siemens dans le domaine des systèmes médicaux, permet aujourd'hui à Siemens Medical Solutions de proposer le système de thérapie par ions lourds le plus performant du monde. Une première unité sera mise en œuvre par Siemens Particle Therapy à Marburg, en Allemagne. D'autres universités

allemandes, ainsi que d'autres pays d'Europe et d'Asie et les États-Unis, s'intéressent de très près à l'hadronthérapie. L'investissement nécessaire de plus de 100 millions d'euros retarde cependant la réalisation de nombreux projets.

Les pages qui suivent décrivent les bases physiques et radiobiologiques, la réalisation technique et les développements potentiels de ce type de thérapie. Elles contiennent des informations fondamentales pour les médecins, les patients et les étudiants. Les experts trouveront également une bibliographie à la fin de ce document.



## Bases physiques de la thérapie par ions lourds

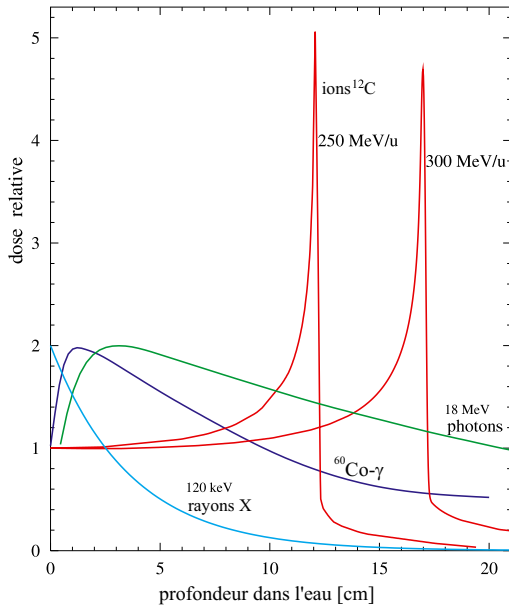


Fig. 3 : Distribution de dose en profondeur avec faisceaux de photons et faisceaux de particules. Dans le cas des photons, la dose est à son niveau maximal en début de parcours, puis diminue de façon exponentielle. En revanche, avec les faisceaux de particules, la dose est à son niveau maximal en fin de parcours, soit dans le volume cible et peut être répartie sur l'ensemble de la tumeur.

L'avantage majeur du rayonnement ionisant par rapport aux méthodes classiques basées sur les photons (rayons X, rayons gamma, photons de haute énergie) réside dans la différence de distribution de dose en profondeur (Figure 3). Avec l'irradiation par photons, la dose est à son niveau maximal à quelques centimètres sous la peau, puis diminue de façon exponentielle. Par conséquent, pour l'irradiation d'une tumeur profonde via un unique point d'entrée, la dose délivrée avant d'atteindre la tumeur est plus élevée que la dose atteignant le volume cible. Pour que la dose atteignant la tumeur soit suffisamment élevée sans pour autant endommager les tissus sains, il est donc nécessaire d'utiliser de nombreux points d'entrée, c'est-à-dire d'irradier la tumeur en utilisant de multiples faisceaux. Cette

technique a pour effet non pas de réduire la dose intégrale, mais de la distribuer sur un volume plus étendu. Les techniques modernes d'IMRT (radiothérapie par modulation d'intensité) utilisent jusqu'à 10 points d'entrée. Des collimateurs multilames spéciaux sont utilisés pour moduler l'intensité et

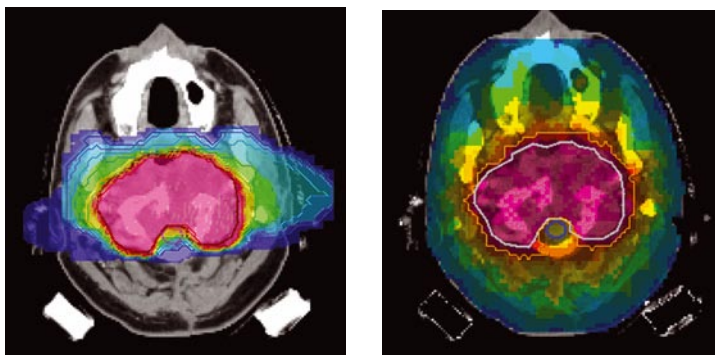


Fig. 4 : Comparaison entre une irradiation par ions carbone (à gauche) et par photons (à droite). Pour l'IMRT par photons, neuf points d'entrée sont utilisés, et la dose s'étend sur les tissus sains. Avec la thérapie par ions carbone, le recours à seulement deux points d'entrée permet de limiter les effets néfastes sur les tissus sains, par rapport à l'IMRT.

Si l'IMRT garantit, en règle générale, une excellente distribution de dose dans la tumeur, en revanche, elle communique aux tissus sains une dose intégrale élevée.

**Seuls les faisceaux d'ions lourds permettent de réduire de manière significative l'irradiation des tissus sains car ils présentent des interactions physiques différentes de celles des photons et assurent, par là-même, une meilleure distribution de dose en profondeur.**

Les thérapies actuelles recourent à des ions d'hydrogène léger (protons) ou à des ions carbone, plus lourds. Ces particules sont produites dans une source d'ions, puis accélérées et finalement bombardées sur le volume cible à une vitesse pouvant atteindre la moitié de la vitesse de la lumière, afin d'atteindre la profondeur souhaitée dans le corps du patient. Un faisceau ordinaire envoie 1 à 10 millions d'ions carbone par seconde, et 100 fois plus de particules lorsqu'il s'agit de protons.



## Ions

Les ions utilisés sont des atomes chargés positivement, c'est-à-dire des atomes auxquels on a retiré un ou plusieurs électrons. Au quotidien, les ions se retrouvent, par exemple, dans les tubes fluorescents, dans lesquels quelques électrons accélérés par un champ électrique génèrent, suite à des collisions, de nouvelles paires électron-ion. Ce processus entraîne un rayonnement ultraviolet qui, associé au phosphore déposé sur le verre du tube, produit une lumière visible. Pour le traitement des tumeurs, les ions sont également produits dans une source d'ions avant d'être injectés dans l'accélérateur.

**En raison de leur charge, les ions interagissent principalement avec les électrons des tissus traversés. Plus la vitesse de départ des particules est élevée, plus ces interactions sont brèves et moins les tissus absorbent d'énergie. Cependant, à mesure que la profondeur augmente, les ions ralentissent, les interactions durent plus longtemps et les tissus absorbent davantage d'énergie. C'est pourquoi la dose la plus élevée, appelée « pic de Bragg », est délivrée en fin de parcours, après quoi les ions reviennent au repos et la dose redevient nulle. Cet enchaînement permet d'obtenir une distribution optimale de la dose en profondeur puisqu'une valeur minimale est délivrée aux tissus sains situés au niveau du point d'entrée et une valeur maximale est appliquée à la tumeur.**

Les avantages des ions lourds au regard de la radiothérapie conventionnelle en termes de distribution de dose en profondeur ont été découverts en 1946 par R. Wilson, qui a analysé à l'aide du cyclotron de Berkeley les profils de dose en profondeur des faisceaux de protons et d'ions carbone. Cependant, il s'est écoulé près de 10 ans entre la première publication scientifique sur le sujet et le premier traitement par hadronthérapie. Durant cette période, le laboratoire LBL de Berkeley a développé, en collaboration avec le laboratoire du cyclotron d'Harvard et l'hôpital MGH de Boston, des procédés simples mais très efficaces pour adapter précisément la valeur du pic de Bragg au volume cible.

Il s'agissait, dans un premier temps, d'élargir latéralement le faisceau à l'aide d'un film diffusant jusqu'à ce qu'il atteigne la taille du volume cible, puis d'en moduler le parcours à l'aide de filtres en peigne et de compensateurs spécifiques au patient jusqu'à ce que l'ensemble du volume cible soit ir-

radié conformément au pic de Bragg. Ces opérations permettaient d'appliquer au volume cible une dose supérieure sans augmenter l'irradiation des tissus sains, voire en la réduisant par rapport à la photonthérapie conventionnelle. Ce procédé, qui s'est avéré décisif à l'époque pour le traitement tumeurs profondes, est encore employé aujourd'hui dans la plupart des centres.

#### Hadronthérapie avec modulation d'intensité à l'aide de la technique du balayage actif

Les ions sont des particules chargées pouvant être rapidement déviées à l'aide de champs magnétiques. Il est donc possible de remplacer les systèmes de modulation passifs par des systèmes actifs faisant appel, d'une part, à des champs magnétiques pour dévier latéralement le faisceau

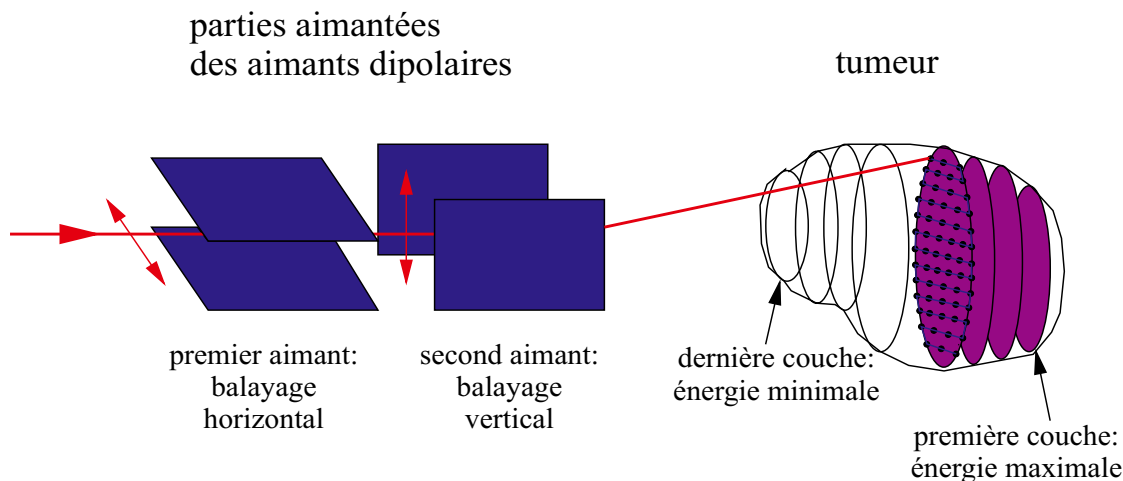


Fig. 5 : La tumeur est divisée en coupes. On superpose à chaque « coupe isoénergétique » une grille de pixels pour laquelle la quantité de particules a été calculée au préalable. Au cours de l'irradiation, le faisceau est guidé par le système magnétique de ligne et de pixel en pixel (Figure 7).

et d'autre part, à l'accélérateur pour moduler sa profondeur en modifiant l'énergie transmise. En application clinique, le volume cible est divisé en couches de même énergie ionique, résultant des énergies différentes produites par le synchrotron.

Pour l'irradiation, une grille de pixels est superposée à chaque couche et le faisceau circule de ligne en ligne et de pixel en pixel.

Lors de l'irradiation, à hauteur du pic de Bragg,



Fig. 6 : Le principe du balayage actif repose sur la même technique que les faisceaux d'électrons des téléviseurs. L'image ci-dessus est une reproduction de la célèbre photographie d'Albert Einstein réalisée au moyen d'un dispositif de balayage actif du GSI utilisé comme « téléviseur à ions ». Elle a été créée par l'intermédiaire d'un faisceau d'ions carbone d'une énergie de 430 MeV/u d'un diamètre de 1,7 mm (FWHM, largeur à mi-hauteur). Elle est composée de 105 x 120 pixels remplis de  $1,5 \times 10^{10}$  particules délivrées en 80 déversements (de 5 s chacun) par l'accélérateur. Taille de l'image originale : 15 cm x 18 cm.

des couches les plus profondes, et donc les plus éloignées, les couches les plus proches sont partiellement irradiées, ce qui se traduit par une distribution inhomogène des particules sur chacune des couches. Ceci doit être corrigé.

En outre, la planification des traitements par ions lourds doit prendre en compte la variation de l'efficacité biologique relative (EBR). Au final, l'irrégularité de la répartition des particules sur chaque coupe est encore plus marquée – cependant, ceci est nécessaire en vue d'assurer une distribution homogène de l'effet biologique sur l'ensemble du volume de la tumeur.

**La technique de balayage mise en œuvre repose sur le même principe que l'affichage d'une image sur un téléviseur au moyen d'un faisceau d'électrons. L'image est divisée en lignes et en points (pixels), et le faisceau est modulé en intensité et dirigé de pixel en pixel (Figure 6).**

De plus, le système de traitement de la tumeur permet de produire une « image » en 3 dimensions. En faisant varier l'énergie du faisceau, les « images » peuvent être mises en relief, offrant une représentation 3D du volume cible. Grâce à la thérapie par ions avec modulation d'intensité, même les organes sensibles partiellement ou totalement enveloppés par une tumeur, comme c'est souvent le cas au niveau du tronc cérébral, à la base du crâne, peuvent être épargnés. En effet, avec le balayage actif, ils reçoivent une dose nettement réduite : par exemple, dans le cas d'une tumeur au tronc cérébral, la dose appliquée peut être très inférieure à la limite de tolérance des tissus de cette zone.

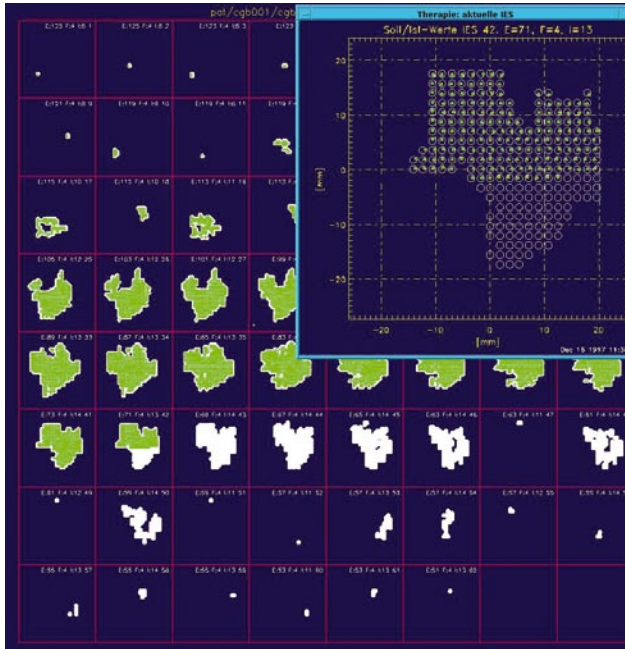


Fig. 7 : Coupes isoénergétiques d'une tumeur. Le volume cible a été divisé en 60 couches, et chacune d'entre elles a été recouverte d'une grille composée de 10 000 pixels. L'encadré situé en haut à droite est un agrandissement de l'une de ces coupes. Les cercles représentent la position prévue du faisceau et les points verts, le centre du faisceau effectivement appliqué. Étant donné que le faisceau a un diamètre d'environ 6 mm, son action s'étend généralement sur un rayon de plus de 3 pixels autour du point visé.

Lorsqu'un organe sensible tel que le tronc cérébral est partiellement ou totalement recouvert d'une tumeur, il est essentiel d'éviter que les particules le traversent. Pour y parvenir, il faut déterminer plusieurs points d'entrée et mettre en œuvre des algorithmes de planification de traitement avancés. Dans la pratique clinique, deux ou trois points d'entrée suffisent à préserver de façon optimale les tissus sains.

Cependant, pour obtenir un effet biologique global homogène, il faut parfois appliquer aux différents points d'entrée des doses très hétérogènes.

**L'hadronthérapie avec modulation d'intensité (IMPT) permet de rapprocher de façon optimale le volume effectivement irradié du volume ciblé et de préserver au maximum les structures sensibles, même lorsqu'elles sont situées à l'intérieur du volume cible.**

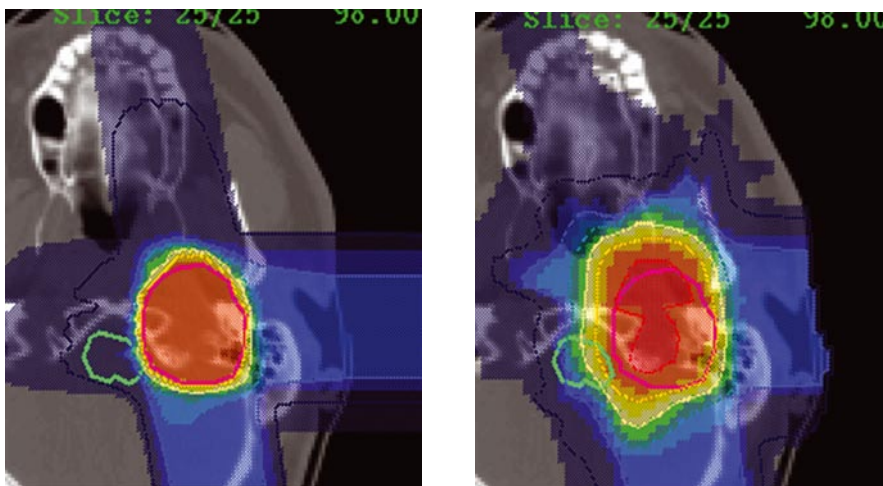


Fig. 8 : Comparaison entre une planification de traitement par ions carbone (à gauche) et par protons (à droite). Avec les ions carbone, le gradient de dose est très fort, ce qui permet d'appliquer une dose élevée sur une zone très proche du tronc cérébral, un organe sensible (ici mis en évidence par un contour vert, en bas à gauche). En outre, la planification du traitement par protons a été réalisée à l'aide d'un système passif, ce qui implique une conformation moins satisfaisante au volume cible.

Dans de nombreux cas, l'un des paramètres essentiels de la planification du traitement réside dans le gradient de dose entre le volume cible et les organes sensibles. La Figure 8 représente deux planifications de traitement, l'une par ions carbone (c'est celle-ci qui a été retenue), l'autre par protons.

Les deux distributions de dose ont été planifiées à l'aide du même système et sur la base des mêmes données patient. Sur la quasi totalité des profondeurs de pénétration, les ions carbone montrent un gradient de dose trois fois plus élevé : ils permettent donc d'appliquer aux tumeurs proches d'organes sensibles des doses plus importantes, offrant par là-même un taux de récurrence tumorale très bas.

**La précision élevée des faisceaux d'ions carbone et la faible dose appliquée au niveau des points d'entrée permettent d'accroître la dose reçue par la tumeur sans augmenter les effets secondaires pour les tissus sains. Ainsi, les tumeurs radiorésistantes peuvent être détruites et le patient, guéri.**

## Qualité de la mise en œuvre des faisceaux

**Pour irradier le patient dans des conditions de sécurité optimales, il convient de connaître parfaitement la géométrie de l'irradiation à effectuer et de positionner minutieusement le patient (Figure 9).**

Le diagnostic des tumeurs fait appel à des procédures telles que la tomodensitométrie ou la résonance magnétique nucléaire (Imagerie par Résonance Magnétique, IRM). Lorsqu'il s'agit de définir la taille et la position de la tumeur, la tomodensitométrie s'avère souvent suffisante. En revanche, l'IRM se prête mieux à la détection des cellules tumorales actives, c'est pourquoi elle est utilisée pour délimiter le volume cible à traiter. À partir de données tomodensitométriques exprimées en unités Hounsfield, il est également possible de calculer, sans produit de contraste, la densité des différents tissus – un paramètre utilisé pour déterminer le parcours des faisceaux d'ions carbone.



Fig. 9 : Préparation d'un patient.

## Les doses en radiothérapie

On appelle « dose » la quantité d'énergie par kilogramme absorbée par le corps d'un patient. Elle s'exprime en gray : 1 Gy = 1 joule / kg

Généralement, la dose quotidienne est d'environ 2 Gy, et la dose totale délivrée au cours d'un traitement se situe entre 60 et 70 Gy. Il s'agit de valeurs plutôt faibles au regard des autres énergies : par exemple, une dose de 2 Gy n'accroît la température que de quelques millièmes de degrés, un écart nettement inférieur à ceux que subit le corps humain pendant son cycle quotidien. Ainsi, le rayonnement ionisant n'a aucun effet thermique, mais détruit directement les liaisons chimiques et endommage fortement le système biologique : par exemple, si l'ADN est touché, toutes les informations génétiques présentes localement sont éliminées.

Pour l'irradiation en elle-même, il est essentiel que le faisceau soit projeté sur le volume cible avec une extrême précision.

Un écart de 1 ou 2 mm entraîne la destruction de tissus sains et, bien plus grave, risque de laisser en vie une partie des cellules de la tumeur – des cellules qui déclenchent, très rapidement, une récurrence tumorale.

Pour garantir la précision des irradiations, la clinique radiologique d'Heidelberg fabrique pour chaque patient un masque en plastique thermoformé (Figure 10). Le masque du patient est fixé à la table d'examen, le patient est positionné, puis le masque est attaché, ce qui permet un alignement précis. Ensuite, sous contrôle radiologique, on vérifie que la précision requise (1 mm pour la tête et 2 à 3 mm le long de la colonne vertébrale et dans la région pelvienne) est respectée. En raison du mouvement respiratoire et des battements du cœur, les zones thoracique et abdominale ne peuvent pas être immobilisées de façon satisfaisante car,

même en présence de dispositifs de contention externes, le volume cible peut bouger. Nous aborderons un peu plus bas les possibilités de traitement des tumeurs mobiles.

**Pour la plupart des patients, le masque de contention constitue l'élément le plus angoissant de la thérapie par ions lourds. Il enserre**

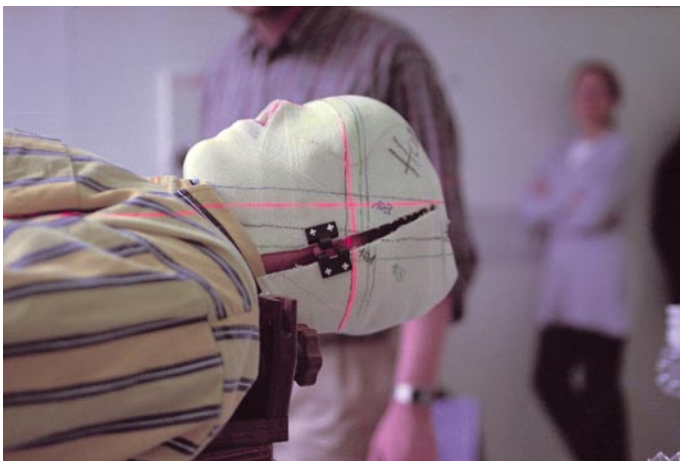


Fig. 10 : Immobilisation de la tête dans un masque en plastique thermoformé.

fermement la tête et n'autorise aucun mouvement, le but étant de garantir un positionnement très précis du volume cible. Associée à l'étroitesse du masque, cette immobilisation provoque chez certains patients un sentiment de vulnérabilité, notamment au cours de la première séance d'irradiation, qui s'avère souvent extrêmement stressante.

Après quelques séances, le patient s'habitue à la rigidité du masque. Cependant, la procédure d'immobilisation demeure la phase la plus désagréable du traitement. Les patients ne peuvent pas ressentir l'action des faisceaux dans leur corps, même s'il arrive parfois qu'ils aperçoivent des flashes lumineux lorsque le dispositif optique est proche du volume cible. Il s'agit de l'« effet phosphène », également bien connu dans le domaine de

la recherche spatiale puisqu'il se produit lorsque des rayons cosmiques affectent les nerfs optiques ou la rétine des astronautes. Ce phénomène très faible ne se produit que dans l'obscurité complète.

Bien que l'immobilisation du patient suffise à garantir une irradiation précise, sa position est, en outre, vérifiée par le biais d'au moins deux radiographies du volume cible sur lesquelles on contrôle les composantes corporelles significatives, par exemple les os. En cas de déviation supérieure à 1 mm, le patient est repositionné et l'équipe médicale procède de nouveau à tous les contrôles.

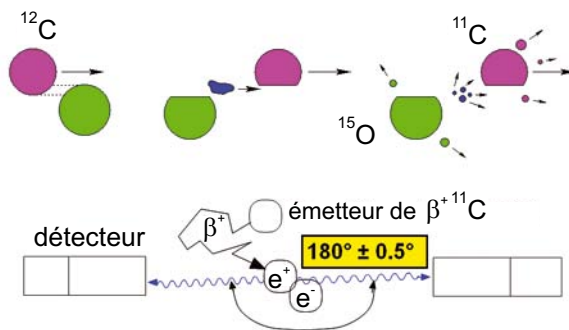


Fig. 11 : Une collision entre un noyau de carbone et un atome du tissu peut produire un isotope de carbone instable, émetteur de positons ( $\beta^+$ ). L'annihilation des positons génère deux rayons gamma que des détecteurs permettent d'observer depuis l'extérieur : ainsi, il est possible de visualiser le parcours d'un faisceau d'ions carbone dans le corps d'un patient.

## Le contrôle par TEP

**À toutes ces précautions de sécurité déterminantes en termes d'assurance qualité, l'irradiation par faisceaux d'ions ajoute, pour la première fois, la possibilité de visualiser et de contrôler le faisceau dans le corps du patient.**

Lorsqu'un faisceau d'ions traverse les tissus d'un patient, des réactions nucléaires se produisent, entraînant la transformation d'une petite partie du faisceau primaire en fragments plus légers (Figure 11). Les fragments présentant des numéros atomiques inférieurs, c'est-à-dire les éléments situés entre l'hydrogène et le carbone, ont un parcours plus long que celui du faisceau primaire d'ions carbone, formant une longue « queue de distribution » au delà du volume cible (Figure 3). Cependant, parmi ces réactions nucléaires, certaines n'entraînent la perte que d'un ou deux neutrons : dans ce cas, le numéro atomique ne change pas et des isotopes de carbone apparaissent (carbone 10, carbone 11). Instables, ces isotopes se désagrègent très vite puisqu'ils se caractérisent par des demi-vies de 19 secondes et 20 minutes, durées à l'issue desquelles sont émis, respectivement, un positon et un neutrino. Le neutrino quitte, un peu plus tard, le corps du patient. Les isotopes  $^{10}\text{C}$  et  $^{11}\text{C}$  s'arrêtent quasiment au même endroit que le faisceau primaire stable, puis se désagrègent. À l'aide d'une caméra TEP, c'est-à-dire conçue pour la tomographie à émission de positons, il est possible, grâce aux deux rayons gamma générés, de suivre la désagrégation des positons depuis l'extérieur du corps du patient (Figure 12). Ainsi, cette méthode permet de mesurer le parcours du faisceau primaire dans le corps du patient sans lui administrer de dose supplémentaire. La précision du procédé atteint actuellement 2 mm.

Développé par le centre de recherche de Dresde-Rossendorf, le contrôle par TEP s'avère essentiel pour les irradiations susceptibles d'affecter des organes sensibles en cas d'irradiation au-delà du volume cible. Il permet également de détecter les modifications, même minimes, de la zone irradiée. Par exemple, de nombreux patients subissent une intervention chirurgicale avant l'irradiation. Or, le volume des tissus gonflés suite à une opération diminue lentement au cours de la radiothérapie. L'intervention entraîne, en outre, la formation de vacuoles pouvant se remplir d'eau ou de mucus. Avec le contrôle par TEP, ces évolutions modifiant la géométrie du volume cible et nuisant à la précision de l'irradiation peuvent être mesurées cha-



Fig. 12 : Patient positionné face à la fenêtre de sortie des faisceaux, juste avant une irradiation. L'équipement radiologique est remonté au plafond et les deux blocs de la caméra TEP sont placés au-dessus et au-dessous de la tête du patient.

que jour. Si des déviations trop importantes sont constatées, la planification du traitement doit être réétablie sur la base d'un nouvel examen tomodensitométrique

**Au GSI, le contrôle par TEP, qui permet de visualiser le déroulement de l'irradiation dans le corps du patient, est mis en œuvre lors de toutes les séances de traitement. Les données recueillies peuvent être exploitées pour accroître la précision de l'irradiation. De plus, cette méthode fournit des réponses à la question du devenir des ions carbone dans le corps du patient.**

Le contrôle par TEP a notamment révélé que les ions carbone se liaient à un élément omniprésent dans le corps, l'oxygène, pour former du  $\text{CO}_2$ . Au cours d'un cycle respiratoire ordinaire, le  $\text{CO}_2$  est rejeté via les poumons. La demi-vie biologique du carbone, c'est-à-dire l'absorption du carbone 12 pour former du  $\text{CO}_2$ , dure environ 100 secondes, soit nettement moins longtemps que sa demi-vie physique, 20 minutes. Ainsi, l'affaiblissement du signal TEP mesuré reflète le processus de recyclage biologique de l'oxygène.

Cependant, le transport des molécules de  $\text{CO}_2$  est tributaire du flux sanguin du tissu concerné : les tissus présentant un flux sanguin normal évacuent rapidement les  $^{11}\text{C}$ , et les tissus présentant un flux sanguin réduit les conservent plus longtemps. La TEP permet d'analyser ce processus d'élimination du carbone et de déterminer le flux sanguin dans le tissu, fournissant ainsi des informations sur la

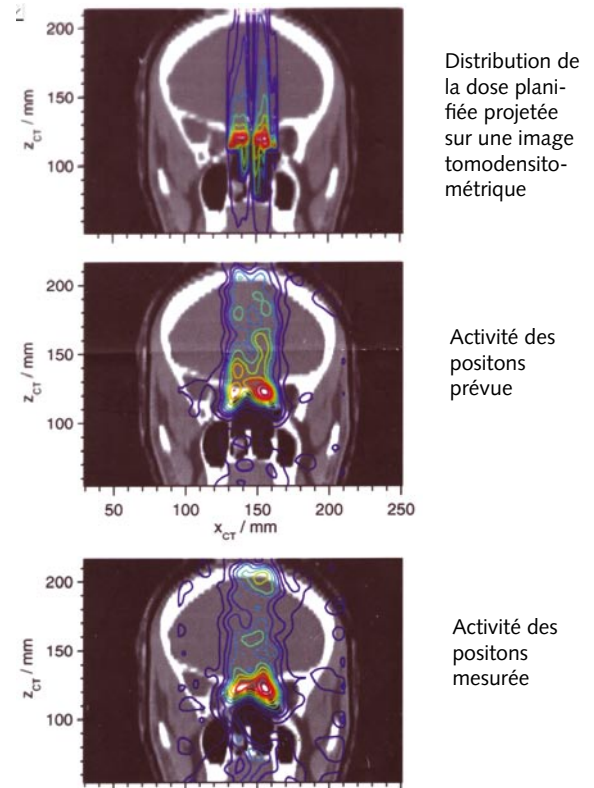


Fig. 13 : Ces images permettent de comparer la distribution de la dose, la distribution attendue et la distribution mesurée. On peut constater qu'aucune zone sensible, par exemple le tronc cérébral, n'a été touchée.

réaction des tissus à l'irradiation. Cependant, la nature et l'intérêt de ces informations étant encore inconnues, nous ne savons pas si elles sont exploitables dans le cadre d'une optimisation de la procédure d'irradiation. C'est la recherche qui répondra, dans le futur, à cette question.

## Tumeurs mobiles : l'influence du mouvement respiratoire

**Dans le cadre d'une irradiation à l'aide de la technique du balayage actif, les patients doivent être positionnés avec une précision millimétrique, puis immobilisés, afin d'irradier le volume cible conformément à la planification. En raison du mouvement respiratoire et des battements du cœur, même en présence de dispositifs de contention externes, les tumeurs situées dans les zones thoracique et pelvienne bougent.**

Deux techniques sont couramment proposées pour le traitement des volumes cibles mobiles localisés au niveau du thorax : la synchronisation de l'irradiation et du mouvement respiratoire (gating) et la répétition de l'irradiation (multipainting).

Le gating consiste à surveiller le cycle respiratoire et à n'irradier la tumeur que lorsque les poumons sont vides, c'est-à-dire pendant l'expiration, soit 15 à 20 % du temps. Étant donné qu'aucune irradiation ne peut avoir lieu en dehors de cette courte phase, le gating allonge la durée du traitement et en accroît le coût. La seconde technique, le multipainting, consiste à irradier plusieurs fois le même volume. Elle permet d'atteindre une homogénéité supérieure à l'irradiation simple, mais requiert,

pour ce faire, un nombre de passages important. De plus, le synchrotron met en œuvre un faisceau pulsé, par conséquent la périodicité du balayage peut interférer avec la fréquence respiratoire. Même lorsque l'irradiation est répétée plusieurs fois, on constate des disparités supérieures à 5 %, ce qui n'est pas tolérable dans le cadre d'une thérapie. En outre, en augmentant la répétition, on allonge encore la durée du traitement. Avec cette technique, on perd les gradients de dose élevés en bordure du volume irradié : la plupart des gradients sont déterminés par l'amplitude et peuvent atteindre quelques centimètres. Le volume de traitement doit donc être étendu aux tissus sains. Par exemple, pour une tumeur au poumon de  $1 \text{ cm}^3$ , le volume de traitement doit être étendu à plus de  $30 \text{ cm}^3$  pour une amplitude respiratoire totale d'environ 3 cm.

L'élaboration d'un système de correction rapide utilisant le balayage actif constitue une hypothèse très prometteuse en vue de préserver la précision et l'homogénéité du rayonnement en présence d'un volume cible mobile.

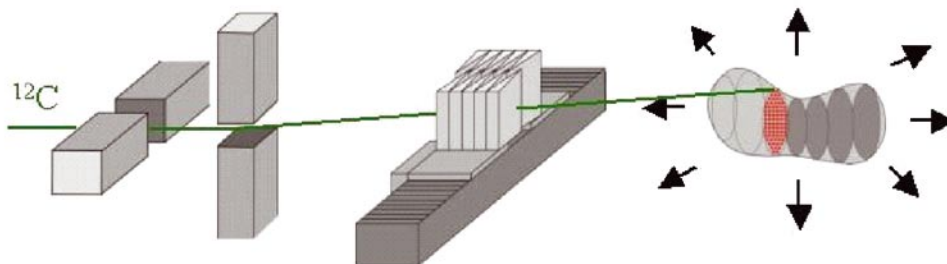


Fig. 14 : La respiration fait bouger la tumeur. Le traitement des tumeurs mobiles exige une correction de l'orientation latérale et de la profondeur de pénétration du faisceau. L'orientation latérale peut être corrigée à l'aide d'un scanner, et un système de double clavette relié à un moteur linéaire a été spécialement conçu pour corriger la profondeur. Lorsque les deux clavettes se rapprochent l'une de l'autre, l'absorbeur s'épaissit et le faisceau se raccourcit.

Dans la zone thoracique, les organes se déplacent à environ 3 cm/s avec une amplitude maximale de 2 à 3 cm. Le système de balayage magnétique affiche, quant à lui, une vitesse d'environ 10 m/sec dans le corps du patient – le balayage est donc 300 fois plus rapide que les organes. La correction à distance de l'orientation latérale du faisceau ne pose donc pas de problème. Pour adapter la profondeur du faisceau, il faudrait modifier rapidement – en moins d'une milliseconde – l'énergie délivrée par l'accélérateur, mais ceci n'est pas encore réalisable. C'est pourquoi on a élaboré un dispositif passif rapide. Ce système à double clavette en plexiglas génère une perte d'énergie : montées sur un moteur linéaire, les deux clavettes peuvent être rapprochées très rapidement l'une de l'autre, modifiant par là-même l'épaisseur de l'absorbeur et donc, le parcours résiduel du faisceau.

Des expériences ont démontré que ce système, associé au dispositif de balayage actif, pouvait permettre d'atteindre la vitesse de correction à distance nécessaire au traitement des tumeurs mobiles (Figure 15). Cependant, avant d'en faire bénéficier les patients, il faudra y associer un système de commande qui transmettra au système de correction les données relatives aux mouvements des organes. Il faudra, en outre, intégrer à la planification de traitement les différentes phases de mouvement requises par le système de commande. Ces ajouts à la thérapie existante comptent actuellement parmi les principales préoccupations du GSI en termes d'avancées techniques. Ces développements sont assurés par le centre de recherche sur le cancer et le service de radiologie de l'université d'Heidelberg, en collaboration avec Siemens Medical Solutions.



Fig. 15 : Distribution de dose dans une sphère de 5 cm de diamètre immergée dans de l'eau. La sphère de gauche ne bouge pas, et celle du centre simule un mouvement respiratoire sans correction par balayage. La sphère de droite, qui a subi une correction à distance, reflète parfaitement l'état de la sphère statique.



## Bases biologiques de la thérapie par ions lourds

### Qualité du rayonnement et efficacité biologique relative (EBR)

Pour une même dose physique, le rayonnement peut avoir un effet biologique différent en fonction de sa qualité. En radiothérapie, on distingue les rayonnements à faible densité d'ionisation (tels que les électrons, les rayons gamma et les rayons X, souvent appelés photons) des rayonnements à forte densité d'ionisation (neutrons, particules alpha et ions lourds). Une dose identique de rayonnements faiblement ionisants entraîne le même effet biologique. Il en va autrement pour les ions lourds : les effets biologiques peuvent différer selon l'énergie et le numéro atomique des ions. Le long de leur trajectoire, les ions laissent des traces d'électrons et des traces d'ionisation dont la dose peut atteindre localement quelques milliers de grays. Entre ces traces, de vastes zones du noyau ne sont pas atteintes par le faisceau (Figure 20). Les dommages induits par ce type de traces sont souvent irréparables, et l'action biologique ne correspond plus à la dose macroscopique, mais dépend également de la qualité du rayonnement. C'est dans le but de prendre en compte ces différences que l'on a introduit la notion d'efficacité biologique relative (EBR).

L'efficacité biologique relative est d'abord un facteur L'EBR est d'abord un facteur empirique et peut être obtenue à partir de données mesurées, en calculant le rapport de la dose de rayons X à la dose d'ions produisant un même effet biologique. Dans le cadre de la thérapie par ions lourds, le GSI a développé une théorie de calcul de l'EBR, un modèle mathématique baptisé LEM (*Local Effect Model*, modèle d'effet local).

### Expériences liées à l'efficacité biologique

En matière de traitement des tumeurs, les ions lourds, tels que les ions carbone, affichent un meilleur profil de dose en profondeur que les protons. Cependant, l'avantage des ions carbone réside dans leur efficacité biologique accrue en fin de parcours. Ainsi l'efficacité biologique relative (EBR) peu élevée au niveau du point d'entrée, combinée à la faible dose appliquée, se traduit pour les tissus sains par des dommages moindres et plus facilement réparables. L'un des objectifs majeurs du développement de la thérapie par ions lourds au GSI était d'optimiser la différence d'efficacité biologique entre le point d'entrée et la tumeur.

L'ancienne thérapie par ions lourds, mise en œuvre à Berkeley, visait à optimiser les effets absolus dans la tumeur tout en acceptant des effets secondaires plus importants dans les tissus sains. C'est pourquoi on a d'abord eu recours aux ions argon, puis aux ions néon, qui offrent un taux de contrôle tumoral élevé, mais entraînent de nombreux effets secondaires.

La réponse clinique apportée par les faisceaux d'ions lourds peut s'expliquer par le biais d'expériences sur les cellules : les cellules irradiées par des ions carbone à différentes profondeurs dans de l'eau (« fantôme » simulant les tissus) présentent une survie cellulaire différente de celle résultant d'expériences réalisées avec des rayonnements faiblement ionisants, tels que les photons (Figure 16, 2<sup>e</sup> graphique). La survie cellulaire

mesurée au point d'entrée est plus ou moins identique, qu'il s'agisse d'ions carbone ou de photons. En revanche, au niveau du pic de Bragg, elle est beaucoup plus faible avec les ions carbone (courbe rouge) et équivaut au dépôt d'une dose environ 3 fois plus élevée. Ceci correspond à une efficacité biologique relative égale à 3 (EBR = 3) (Figure 16, 3<sup>e</sup> graphique).

La Figure 16 montre que l'EBR au point d'entrée est proche de 1,5 et atteint en fin de parcours (à proximité et au niveau du pic de Bragg) une valeur maximale d'environ 3,5.

L'EBR se comporte de la même manière pour tous les ions. Mais pour les protons, la plage de valeurs d'une EBR élevée est limitée aux derniers micromètres du parcours, ce qui signifie que les valeurs d'EBR élevées se situent uniquement dans les couches les plus profondes, au pic de Bragg.

Par conséquent, en application clinique, les valeurs d'EBR légèrement élevées des protons ne sont pas significatives pour la thérapie et sont prises en compte selon un facteur global de 10 – 15 %, (EBR entre 1,10 et 1,15). Pour les ions très lourds, tels que les ions argon, l'EBR commence à augmenter dès le point d'entrée, d'où l'apparition d'effets secondaires indésirables dans les tissus sains.

S'agissant des ions carbone, l'accroissement de l'EBR ne survient que dans les 2 derniers centimètres. Cette section finale du parcours peut être utilisée cliniquement afin de détruire les cellules tumorales dans le volume cible.

La différence d'EBR s'explique par la structure microscopique des traces des particules et leurs interactions avec l'ADN.

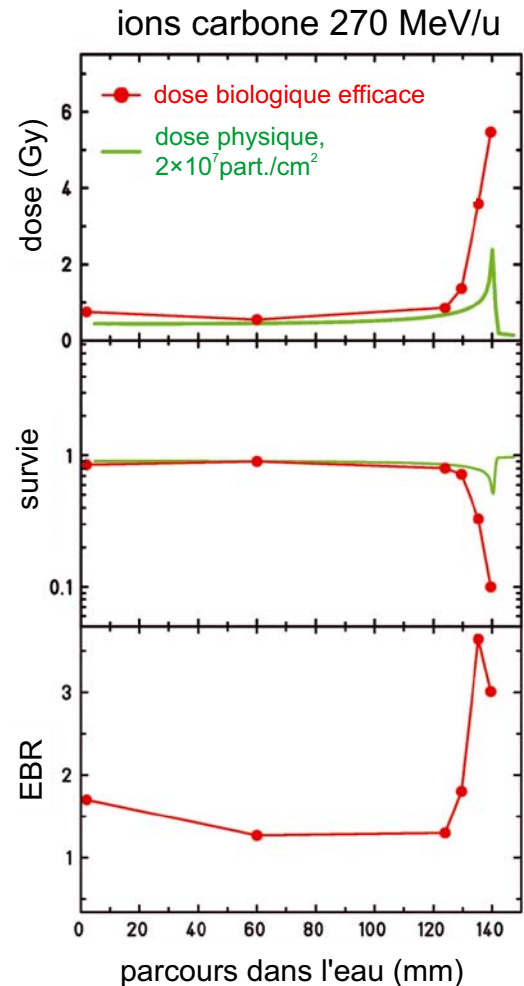


Fig. 16 : Comparaison de la dose, de la survie cellulaire et de l'efficacité biologique relative (EBR) en fonction de la profondeur de pénétration après irradiation par faisceau d'ions carbone. Le 1<sup>er</sup> graphique compare la dose physique absorbée, c'est-à-dire la courbe de Bragg (en vert) avec la dose biologique efficace (DBE) (en rouge). La DBE se calcule en multipliant la dose absorbée par l'EBR (3<sup>e</sup> graphique). L'EBR est déterminée par comparaison de la survie attendue en fonction de la sensibilité aux photons (2<sup>e</sup> graphique, courbe verte) avec la survie mesurée (en rouge).

## Explication microscopique de l'EBR

Lors du ralentissement des ions lourds, des énergies comprises entre une dizaine et quelques centaines d'électrons-volts (eV) sont transférées aux électrons des tissus. Ces énergies sont faibles comparées à l'énergie totale du faisceau d'ions carbone, de l'ordre de plusieurs centaines de millions d'électrons-volts (MeV), mais élevées par rapport à l'énergie de liaison des électrons, qui équivaut à quelques eV seulement. Par conséquent, les électrons sont libérés : ils se séparent des atomes (= ionisation). Ils sont alors chargés d'énergies cinétiques élevées, dont ils se défont via des excitations et des ionisations secondaires. Ces dernières détruisent les composés chimiques et, par conséquent, des molécules biologiquement importantes. La cible principale du rayonnement ionisant dans la cellule est la molécule d'ADN, qui contient toutes les informations génétiques. Un système de réparation très efficace protège l'intégrité de l'ADN, essentielle à la survie de la cellule et de l'ensemble de l'organisme.

Au quotidien, tous les tissus subissent des lésions de l'ADN. L'altération des bases, les cassures « simple brin » et la plupart des cassures « double brin » sont réparées de manière rapide et fiable. Il en va de même pour la plupart des lésions provoquées par le rayonnement ionisant. La réparation n'échoue que si une densité d'ionisation locale élevée entraîne des lésions de l'ADN très proches les unes des autres (lésions groupées). Dans ce cas, les cellules perdent leur capacité à se diviser (mort clonogénique) ou s'autodétruisent (mort apoptotique). Pour les rayonnements à faible densité d'ionisation, une telle densité d'ionisation ne peut être atteinte que par augmentation de la dose totale.

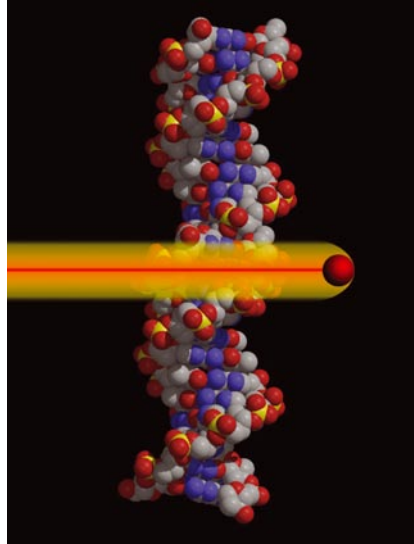


Fig. 17 : Représentation schématique d'une molécule d'ADN traversée par les particules.

**Pour les ions carbone, ces densités d'ionisation locale élevées se produisent au centre de chaque trace, lorsque la perte d'énergie des particules dépasse 100 keV par micromètre.**

La Figure 18 compare les traces de protons et d'ions carbone avec une molécule d'ADN représentée de façon schématique. Pour les protons, la perte



d'énergie est faible et les événements ionisants sont éloignés les uns des autres. Les lésions de l'ADN sont donc réparables.

Pour les ions carbone, la densité d'ionisation en fin de parcours est élevée : il est probable que l'ADN subira des lésions groupées.

protons dans H<sub>2</sub>O ions carbone dans H<sub>2</sub>O

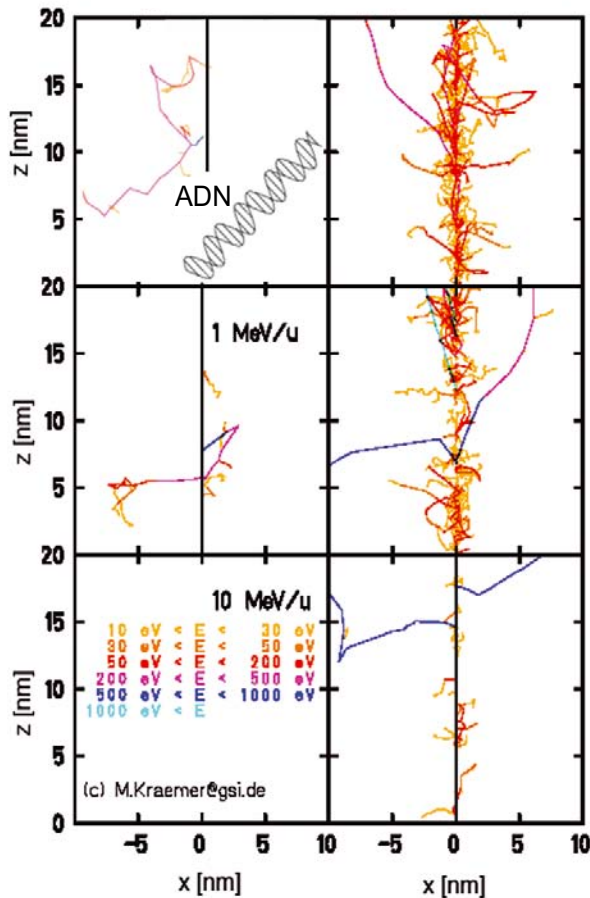


Fig. 18 : Comparaison des structures des traces de protons et d'ions carbone avec une molécule d'ADN représentée de façon schématique. Les graphiques montrent des sections de traces de dépôts effectués en amont, au niveau et en aval du pic de Bragg. Les électrons qui causent les dommages biologiques partent de la trajectoire de l'ion primaire. S'il s'agit d'un ion carbone, des lésions groupées irréparables et entraînant la mort de la cellule peuvent apparaître.

L'induction de ces lésions complexes de l'ADN rend le système de réparation inefficace, et, après de nombreuses tentatives de réparation, les cellules meurent. Cela vaut également pour les cellules présentant une très grande capacité de réparation, et donc une résistance à la radiothérapie élevée car, en raison de la densité locale élevée des dommages, leur capacité de réparation est insuffisante et leur probabilité de survie après irradiation par ions lourds est considérablement réduite. Par conséquent, les cultures cellulaires résistantes aux rayonnements à faible densité d'ionisation affichent la plus forte augmentation de radiosensibilité, c'est-à-dire les valeurs d'EBR les plus élevées, si elles sont irradiées par des ions carbone. Ce comportement des cultures cellulaires peut être directement transposé aux tissus et aux tumeurs des patients.

Lors des essais cliniques menés au GSI, des tumeurs à faible croissance et particulièrement radio-résistantes ont été irradiées par des ions carbone. Il en est ressorti une régression rapide des tumeurs à des doses physiques faibles, résultat d'une efficacité biologique relative très élevée.



Dans les expériences de survie, l'inactivation cellulaire est mesurée en fonction de la dose de rayons X. Les cellules radio-résistantes présentent des courbes de survie à épaulement normal : à faibles doses, la radiosensibilité est réduite car la plupart des dommages peuvent être réparés ; à des doses plus élevées, la sensibilité augmente et les courbes dose-effet suivent une pente descendante plus accentuée. Le comportement non linéaire (l'épaulement) d'une courbe de survie s'exprime mathématiquement par la fonction suivante :

$$S(\text{survie}) = e^{-(\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2)}$$

Le coefficient  $\alpha$  représente la fraction linéaire correspondant à la pente à très faibles doses et indique les premiers dommages irréparables. Le coefficient  $\beta$  décrit la partie quadratique, soit l'influence de la réparation, qui s'avère importante pour les doses plus élevées. Par conséquent, le rapport  $\alpha/\beta$  mesure la capacité de réparation. Les cellules ou les tissus à haute capacité de réparation révèlent un épaulement large et un faible rapport  $\alpha/\beta$  (entre 1 et 3 Gy), tandis que les cellules à faible capacité de réparation affichent un rapport  $\alpha/\beta$  élevé (proche de 10 Gy).

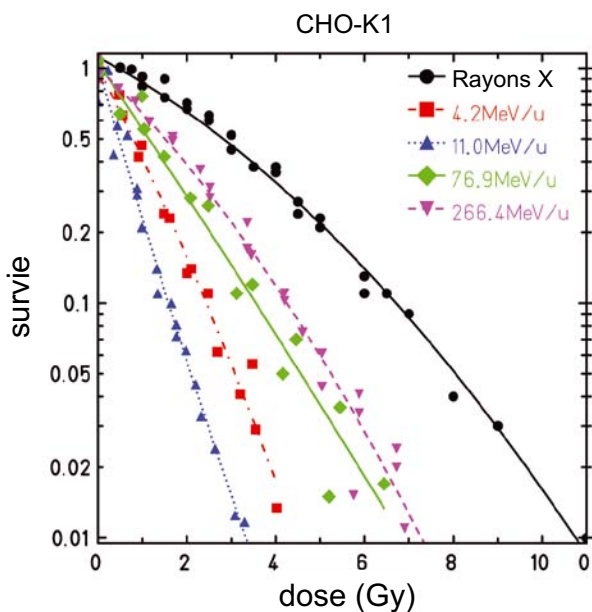


Fig. 19 : Survie cellulaire en fonction de la dose de rayons X ou d'ions carbone absorbée. Pour les énergies faibles, en fin de parcours des ions carbone, les courbes de survie deviennent plus pentues, ce qui indique une efficacité accrue des particules.

**Pour l'application clinique des ions carbone, les tumeurs radio-résistantes ayant un faible rapport  $\alpha/\beta$  constituent les meilleures candidates.**

Il peut s'agir, par exemple, de chondromes, de chondrosarcomes, de méningiomes et, parmi les tumeurs les plus répandues, de cancers de la prostate et de cancers du poumon non à petites cellules.

## Calcul de l'efficacité biologique relative (EBR)

L'EBR est un facteur complexe qui dépend de nombreux paramètres, tels que la dose, l'énergie des particules et le numéro atomique. Sur le plan biologique, elle dépend également de la capacité de réparation et de la taille des noyaux cellulaires des tissus affectés.

Pour planifier correctement le traitement, tous ces rapports doivent être pris en compte dans le calcul des valeurs d'EBR locales. Ceci est d'une importance capitale lorsque le faisceau est appliqué par balayage car la composition du champ d'irradiation et, par conséquent, l'EBR, sont différentes pour chaque pixel. Au GSI, le modèle d'effet local (LEM) a été développé pour calculer les valeurs d'EBR exactes dans le champ d'irradiation. Grâce à ce modèle, l'action des particules peut être calculée sur la base des données mesurées. L'EBR élevée s'explique par la forme du dépôt d'énergie des ions, différente de celle des rayonnements à faible densité d'ionisation. Si l'on compare la distribution de la dose dans des sous-régions du noyau cellulaire, c'est-à-dire à l'échelle submicrométrique, on constate que l'énergie déposée par les photons est distribuée de manière relativement homogène, tandis que pour les ions, la dose est concentrée dans les traces de chaque impact de

particule. Avec des ions de faible énergie, une fraction importante du noyau cellulaire n'est pas du tout couverte. De plus, la distribution à l'intérieur des traces des particules n'est pas homogène : très élevée au centre de la trace, la dose décroît vers les bords selon une loi en  $\frac{1}{r^2}$  (où r correspond à la distance depuis le centre). Cette loi couvre plusieurs ordres de grandeur, puisque la dose est de plusieurs kilo-Grays (kGy) au centre de la trace et de moins d'un Gray (Gy) au bord. Mais au centre de la trace, en deçà de quelques nanomètres, la distribution de dose radiale présente un sommet plat.

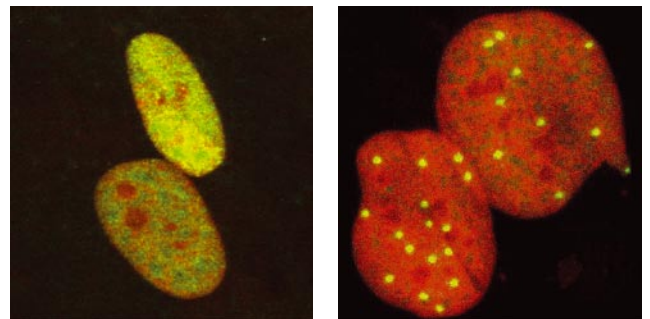
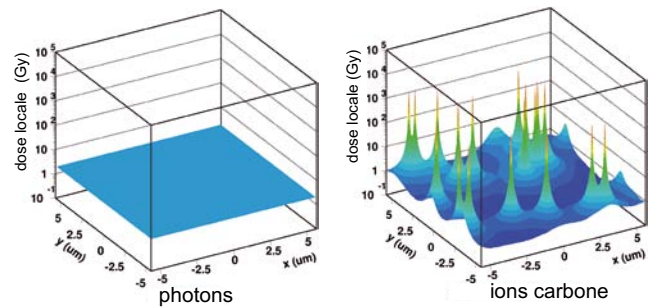


Fig. 20 : Comparaison du dépôt d'énergie par des particules lourdes (carbone) et des rayons X (photons) à l'échelle submicrométrique dans le noyau cellulaire. Dans le cas des rayons X, la distribution de la dose est homogène. En revanche, les particules lourdes ne frappent pas l'ensemble du noyau, et la dose est concentrée dans leurs traces, qui se comportent comme des pics. La répartition des lésions de l'ADN suit le même schéma : avec les rayons X, les lésions (en jaune) sont uniformément réparties sur le noyau cellulaire, tandis qu'avec les ions, elles sont concentrées aux endroits où les particules ont traversé le noyau. Les zones touchées par des doses aussi élevées échappent au système de réparation de l'ADN.

## Modèle d'effet local (LEM)

Le principe de base du modèle LEM est de mettre en rapport la distribution non homogène de la dose dans les traces des particules avec la courbe dose-effet non linéaire des photons de manière à pouvoir calculer l'efficacité des particules.

Dans ce calcul, le noyau cellulaire est soumis à une densité de particules correspondant à la dose macroscopique (Figure 21). Les paramètres physiques, tels que le numéro atomique et l'énergie des particules, déterminent la distribution de dose radiale à l'intérieur des traces des particules et la dose absolue. En fonction des distributions de dose radiale, une distribution de dose inhomogène sur l'ensemble du noyau cellulaire se produit. La distribution de dose inhomogène est alors divisée entre les régions submicrométriques, dans lesquelles la variation de dose est faible comparée à la valeur absolue de la dose. Pour chacune de ces petites régions, le nombre de lésions est calculé en fonction de la courbe dose-effet des photons et pondéré selon la taille totale du noyau cellulaire. La somme des lésions à l'intérieur d'un noyau cellulaire est nommée  $N$ . D'après la loi statistique de Poisson, la survie peut être calculée comme suit :  $S = \exp(-N)$ . On peut en déduire, à partir de plusieurs doses différentes, une courbe dose-effet. L'EBR est ensuite calculée par comparaison avec la courbe dose-effet des rayons X. Le principal paramètre biologique de ce calcul est la forme (l'épaulement) de la courbe, soit le rapport  $\alpha/\beta$ . Les calculs réalisés grâce au modèle LEM sont en bon accord avec les données expérimentales et montrent une corrélation réciproque entre des valeurs d'EBR élevées et un faible rapport  $\alpha/\beta$ .

La validité du modèle LEM a été confirmée par de nombreuses expériences sur les cellules et les animaux. Parallèlement, les prévisions du modèle LEM ont également été vérifiées sur des systèmes non biologiques, tels que des détecteurs thermoluminescents (DTL) et des émulsions photographiques, qui répondent aux rayonnements à faible densité d'ionisation par une courbe dose-effet non linéaire. Le modèle LEM permet, en règle générale, de calculer la courbe dose-effet des particules pour n'importe quel système dès lors que la courbe dose-effet des photons est connue.

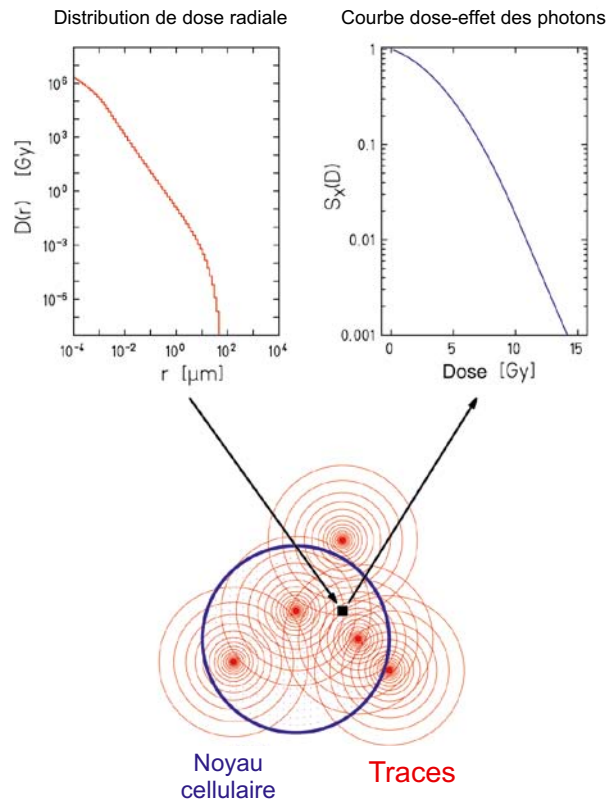


Fig. 21 : Principes du modèle d'effet local LEM (voir texte).



Du fait de son caractère général, le modèle LEM peut être utilisé en vue d'une optimisation biologique de la planification du traitement. Sur chaque partie du champ d'irradiation, l'EBR peut être calculée pixel par pixel, ce qui induit d'importantes variations de l'EBR sur le volume de traitement en fonction de la radiorésistance de la tumeur ou des autres tissus et de la dose locale – ce calcul peut être pris en compte dans la planification du traitement. Toutefois, le modèle LEM n'intègre aucun paramètre temporel. En cas d'irradiation prolongée, de nombreuses lésions sont réparées et le modèle surestime l'effet biologique au niveau du point d'entrée. Cela signifie que les tissus correspondants sont en réalité moins affectés par le rayonnement que ce que prévoyait la planification du traitement.

#### Comparaison avec la microdosimétrie

Les radio-oncologues qui ont l'habitude d'utiliser des faisceaux de neutrons proposent de calculer l'EBR des doses physiques à l'aide de fonctions de réponse microdosimétrique. L'opération est en principe réalisable, mais très complexe. Tout d'abord, les fonctions de réponse ne sont pas connues – mais elles pourraient être mesurées pour chaque tumeur. Ensuite, elles dépendent du numéro atomique et de l'énergie des particules. Par conséquent, pour un champ d'irradiation complexe, il conviendrait de mesurer de nombreuses fonctions de réponse. De plus, ces fonctions dépendent également de la dose. La quantité de fonctions de réponse devrait donc être augmentée en fonction du nombre de doses possibles. Sans discuter ici de la possibilité de mesurer toutes ces données, il apparaît que la méthode microdosimétrique ne permet pas de résumer les données à un simple rapport, ce que fait le modèle LEM. Au contraire, il faudrait définir des rapports pour tous les points du volume cible. Sur le plan pratique, le calcul microdosimétrique de l'EBR est donc impossible à intégrer dans la documentation et la planification des traitements par ions lourds car elle exige des efforts bien trop conséquents. Pour appuyer ce constat, ajoutons que la microdosimétrie n'a pas permis, à ce jour, de prévoir une courbe de survie unique lors d'expériences *in vitro*.



## Optimisation biologique de la planification du traitement à l'aide des valeurs d'EBR

Le principal avantage de l'utilisation thérapeutique d'ions plus lourds, tels que les ions carbone, réside dans leur efficacité biologique relative (EBR) élevée. Seuls les ions lourds permettent d'annihiler la capacité de réparation des cellules tumorales résistantes. Cependant, les valeurs d'EBR doivent être correctement intégrées à la planification du traitement. Comme expliqué précédemment, l'EBR est une fonction complexe découlant de nombreux paramètres physiques et biologiques, qui ne peut pas être déterminée à partir d'un facteur global pour un type de tumeur donné.

Grâce au récent progrès des connaissances et à la possibilité d'utiliser des ordinateurs plus puissants et plus rapides, les physiciens médicaux sont désormais en mesure de calculer des distributions d'EBR complexes à n'importe quel point du champ d'irradiation. Au tout début de l'hadronthérapie, à Berkeley, ils devaient se baser sur des approximations. Avec le développement de nouvelles thérapies, la planification des traitements par ions lourds a peu à peu été améliorée. Mais dans le cas de la protonthérapie, cette amélioration n'a pas été aussi importante.

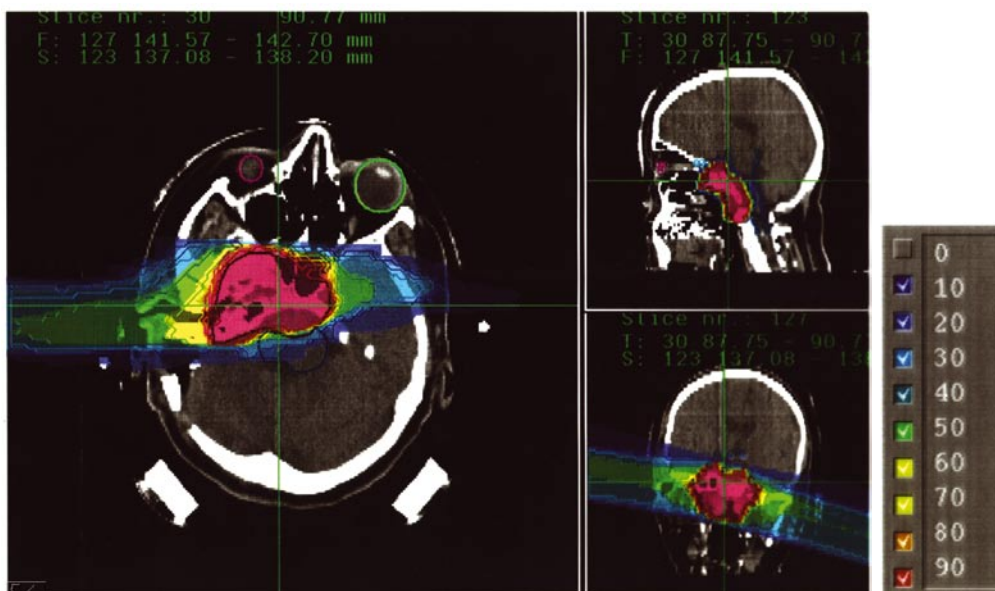


Fig. 22 : Planification du traitement par ions carbone en trois dimensions pour un patient présentant une grosse tumeur à la base du crâne. La dose peut être ciblée exactement sur la tumeur. Les tissus sains, tels que les globes oculaires, les nerfs optiques, le chiasma optique et le tronc cérébral, sont en grande partie épargnés.

## Protons

Pour les protons, l'EBR augmente uniquement sur les dernières fractions de millimètre du parcours. Cela a été démontré par des expériences sur des cellules réalisées suite au démarrage d'essais cliniques portant sur l'utilisation de faisceaux de protons. À des fins d'utilisation clinique, l'EBR a été déterminée pour des volumes plus étendus, et une augmentation de 10 – 20 % a été constatée. Par conséquent, lors de la planification du traitement par protonthérapie, la dose physique absorbée est multipliée par le facteur global d'EBR = 1,1 à 1,2. Cette dose est alors appelée dose biologique efficace et exprimée en Gy (Gray Equivalent). Pour les irradiations conformationnelles utilisant un système de balayage actif, cette approximation ne s'avère pas toujours appropriée. Dans ce cas, il conviendrait d'inclure les variations de l'EBR, au minimum, dans la partie proximale de la planification.

### Ions lourds

L'EBR des ions lourds, tels que les ions carbone, est beaucoup plus élevée et varie davantage sur une section plus longue du parcours. L'ensemble de la procédure de planification doit en tenir compte. Une expérience, illustrée à la Figure 23, permet de comprendre les rapports entre l'EBR et les paramètres physiques. Dans le cas d'un volume tumoral étendu, l'EBR augmente vers la partie distale, c'est-à-dire en fin de parcours, car la dose déposée par les ions augmente au niveau du pic de Bragg. En revanche, la dose est plus faible dans la partie proximale du volume cible, correspondant à la région du plateau, et, par conséquent, l'EBR est moindre. Pour obtenir un effet biologique homogène sur l'ensemble de la tumeur, la dose phy-

sique doit être diminuée dans la partie distale. Ceci est illustré à la Figure 23 pour tous les niveaux de dose. Si l'on compare l'EBR et les courbes de survie, il apparaît que l'EBR dépend fortement de la dose : une dose élevée entraîne une EBR faible et inversement.

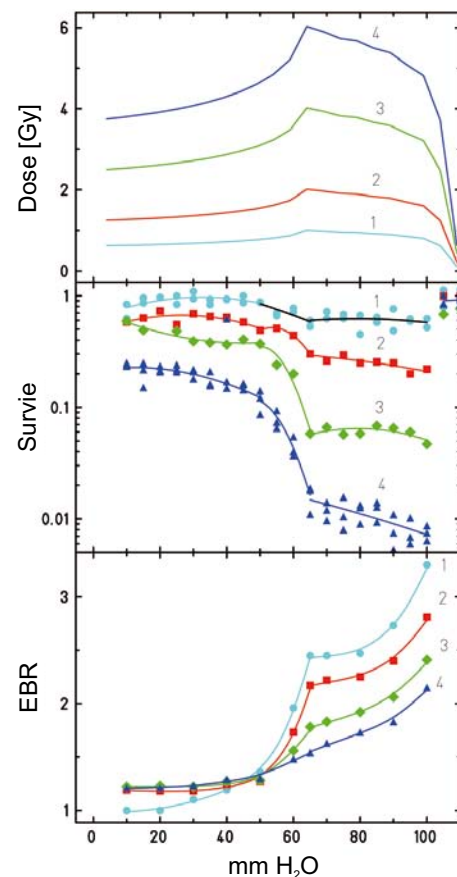
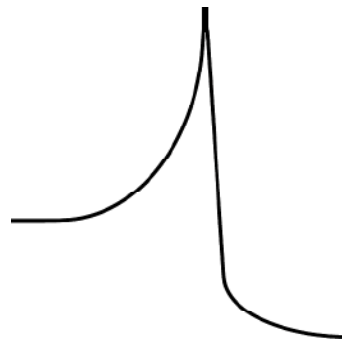


Fig. 23 : Comparaison des valeurs d'EBR mesurées dans un volume étendu en fonction de la profondeur de pénétration et de la dose. Un volume tumoral simulé a été exposé à différentes doses (1<sup>er</sup> graphique). La dose a été modulée de sorte que la mort cellulaire soit homogène dans l'ensemble du volume (2<sup>e</sup> graphique). L'EBR a été déterminée à partir de la survie cellulaire mesurée (3<sup>e</sup> graphique). Les résultats montrent que l'EBR augmente avec la profondeur et qu'elle est plus élevée lorsque la dose d'ions est faible.

# Association pour la promotion du traitement des tumeurs par ions lourds



## Déclaration de constitution – 25 novembre 1997

Les faisceaux d'ions lourds permettent de déposer sur les tumeurs, avec une précision extrême, des doses élevées et très efficaces d'un point de vue biologique. Ils constituent une solution idéale pour le traitement des tumeurs radiorésistantes et inopérables tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants.

L'objectif de l'association est de promouvoir et d'accompagner les activités du projet de recherche de « traitement des tumeurs par ions lourds » du GSI pour, au final, développer et améliorer la conception d'une unité de thérapie par ions lourds de pointe afin de soigner des patients souffrant de tumeurs. L'association a donc pour objets les points suivants :

- Recherche physique et biologique pour l'élaboration de l'unité de thérapie par ions lourds.
- Construction et exploitation de zones d'irradiation au GSI/SIS.
- Recherche et développement sur le système d'application du faisceau.
- Amélioration du système de balayage actif du GSI et mise en œuvre de ce système en présence d'organes mobiles.
- Expériences biophysiques.
- Conception d'unités de thérapie de pointe dotées d'accélérateurs à usage médical.
- Conférences scientifiques, publications et mise à disposition d'informations pour la communauté scientifique et le public concernant les thérapies par faisceaux d'ions et leurs applications.
- Promotion de la formation des jeunes scientifiques.
- Attribution de récompenses aux jeunes scientifiques (Prix Christoph Schmelzer).

Toutes ces activités sont à but non lucratif.

**Pour devenir membre ou recevoir des informations supplémentaires, adressez-vous à  
Helmut Zeitträger. E-mail : [H.Zeittraeger@gsi.de](mailto:H.Zeittraeger@gsi.de)  
Site Web : [www.gsi.de/informationen/verein-tuthe/](http://www.gsi.de/informationen/verein-tuthe/)**

# Le HIT, Centre de thérapie par rayonnement ionisant d'Heidelberg



La salle du bras isocentrique pendant l'assemblage de ce dernier.



Le synchrotron. Les aimants dipolaires (rouges) situés de part et d'autre guident le faisceau dans son cycle tandis que les quadrupôles (jaunes) prennent en charge sa focalisation.

Salle de traitement avec, au sol, le robot « patient » et, au plafond, le robot « imagerie ». Le premier accueille la table d'examen et amène le patient face à la fenêtre de sortie du faisceau, et le second renferme un tube à rayons X et un amplificateur de luminance qui effectuent une rotation autour du patient et vérifient sa position au regard des coordonnées du traitement.



Pupitre de commande de l'installation du HIT.

Photographies reproduites avec l'aimable autorisation du HIT et du CHU d'Heidelberg  
<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Heidelberger-Ionenstrahlen-Therapie-HIT.1165.0.html>

# Prix Christoph Schmelzer

1999 - 2007



- 1999 Dr. Caterina Brusasco, Université de Kassel  
Dr. Kathrin Lauckner, Université technique de Dresde
- 2000 Dr. Claudia Fournier, Université technique de Darmstadt  
Dr. Marco Pullia, Université Claude Bernard, Lyon
- 2001 Dr. Akifumi Fukumura, Université de Tohoku/Chiba, Japon  
Dr. Konstanze Gunzert, Université technique de Darmstadt
- 2002 Yvonne Borgiel, Université technique de Darmstadt
- 2003 Dr. Nina Tilly, Institut Karolinska et Université de Stockholm, Suède

- 2004 Dr. Sven Oliver Grözinger, Université technique de Darmstadt
- 2005 Dr. Katia Parodi, Centre de recherche de Dresde-Rossendorf/  
Université technique de Dresde
- 2006 Dr. Sairos Safai, École polytechnique fédérale de Zurich  
Carola Gübitz, Université technique de Darmstadt  
Cläre Hanna Freiin von Neubeck, Université de Darmstadt
- 2007 Dr. Katarzyna Psonka, Jagellonian Université de Krakau  
Dr. Florian Sommerer, Université technique de Vienna

Le prix « Christoph Schmelzer », du nom du premier directeur scientifique du GSI, est remis chaque année à de jeunes scientifiques se distinguant par des thèses de master ou de doctorat particulièrement brillantes dans le domaine du traitement des tumeurs par ions lourds. Sur les photographies ci-dessus, les lauréats en compagnie du président de l'Association pour la promotion du traitement des tumeurs par ions lourds leur ayant remis leur certificat (1999, M. Niewodniczanski ; puis Stephan von der Heyde et le vice-président, M. Zeitraeger ou M. Jaeger, 2004).

Le chapitre précédent a montré que l'EBR dépend fortement de la capacité de réparation des cellules des tissus affectés. De manière générale, les cellules radiorésistantes ayant un faible rapport  $\alpha/\beta$  sur la courbe dose-effet des rayons X affichent des valeurs d'EBR extrêmement élevées. Dans le cadre de la planification des traitements par ions lourds, les rapports entre l'EBR et la dose, l'énergie et le numéro atomique des particules, ainsi que la capacité de réparation des cellules, doivent être scrupuleusement pris en compte. Pour ce faire, différentes stratégies ont été adoptées en fonction des thérapies.

### La stratégie de Berkeley (1975 – 1993)

Dans le cadre de la thérapie expérimentale développée à Berkeley, le faisceau d'ions a été adapté au volume cible à l'aide d'éléments passifs – fentes, ouvertures, modulateurs de parcours et compensateurs (Figure 24). Les modulateurs ont été équipés de filtres en peigne faisant office d'absorbeurs, en forme de dents de scie. L'absorption au niveau de la section large des « dents » correspond au parcours du faisceau dans la partie proximale du volume cible, et l'absorption au niveau de la section fine au parcours du faisceau dans la partie distale. Lorsque le filtre en peigne est déplacé très rapidement sur la zone irradiée, le faisceau est modulé en profondeur au niveau de chaque position. La transition

entre la section large et la section fine des dents détermine la fréquence des différents parcours et, par conséquent, la forme de la décroissance de la dose à une plus grande profondeur. Pour une forme donnée du filtre, la pondération de l'EBR en profondeur est donc fixe. Elle ne peut être modifiée ni en fonction du patient, ni en fonction du fractionnement. Pour les filtres utilisés à Berkeley, les distributions de dose en profondeur et les valeurs absolues de l'EBR ont été ajustées par rapport aux résultats d'expériences *in vitro* réalisées sur des cellules humaines T1, indépendamment du type de tumeur à irradier et du fractionnement. L'analyse des données cliniques a dévoilé, dans certains cas,

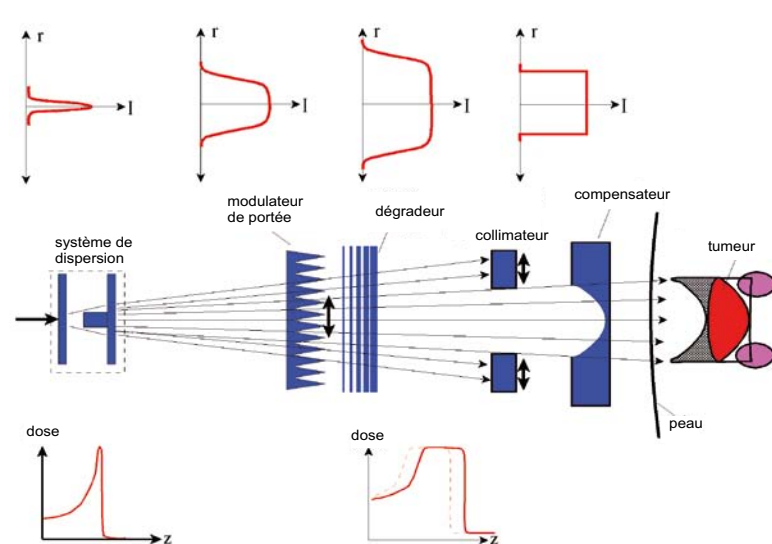


Fig. 24 : Les systèmes passifs de mise en forme du faisceau ont deux fonctions : disperser latéralement le faisceau dans le volume tumoral et en moduler la profondeur. Pour ce qui est de la dispersion latérale, des jeux de films absorbants sont utilisés pour étaler la dose de façon homogène sur le volume cible. Les contours sont alors définis par des ouvertures. La modulation de la profondeur se révèle plus complexe car l'EBR doit être adaptée. Par conséquent, la forme des dents du filtre en peigne détermine la distribution de la dose en profondeur. Des compensateurs placés devant le patient peuvent être utilisés pour mettre en forme la chute distale.

une réaction de la tumeur différente des valeurs prévues. Les valeurs absolues de l'EBR et la dose physique ont été modifiées en conséquence, mais la forme de la distribution de dose en profondeur n'a pas pu être corrigée.

Dans le cadre de la thérapie de Berkeley, de nombreux filtres en peigne différents ont été utilisés pour différentes profondeurs et extensions tu-

morales et pour différents rapports de l'EBR. Mais les systèmes de filtres mécaniques n'ont pas permis de corriger les profils de dose en profondeur en fonction de la radiorésistance des tissus. Cette correction aurait nécessité davantage de jeux d'absorbeurs spécifiques aux tumeurs. Ces problèmes de dose biologique efficace ont été mesurés et discutés lors d'expériences sur les cellules.

### La stratégie de Chiba (depuis 1993)

Conçu « à l'apogée » de la thérapie par ions néon de Berkeley, l'accélérateur médical d'ions lourds (HIMAC) de Chiba a représenté un transfert de technologie de la Californie au Japon. De ce fait, le concept d'origine et de nombreux détails techniques étaient identiques à ceux du système de Berkeley. Pour des raisons historiques, l'accélérateur de Chiba consiste en un synchrotron à deux anneaux où tous les ions, du carbone à l'argon, peuvent être accélérés à une énergie maximale de 800 MeV/

u. Ce choix de particules a été déterminé par l'expérience de Berkeley. Au départ, un système d'éléments passifs était également utilisé, remplacé ensuite par un système semi-actif, dans lequel la dispersion latérale du faisceau est assurée par un système de déviation magnétique. Des filtres en peigne sont utilisés pour la modulation de la profondeur. Comme à Berkeley, la variation de l'EBR est intégrée à la planification du traitement.

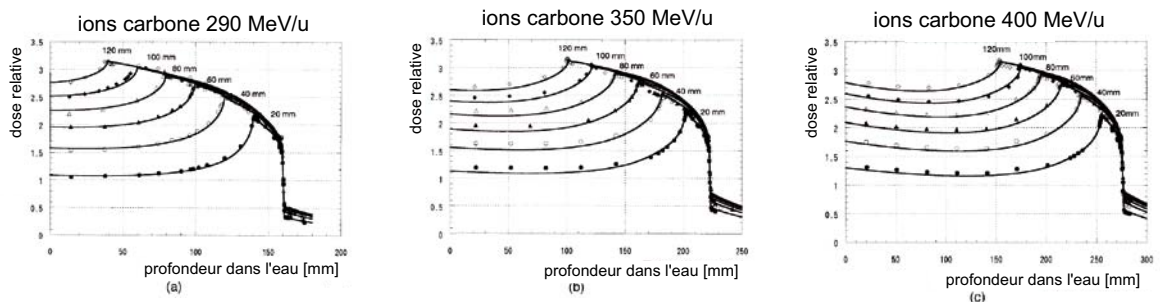


Fig. 25 : Profils de dose en profondeur de la dose physique pour différentes énergies d'ions carbone primaires. À partir de cellules de glandes salivaires humaines, la forme de la courbe d'EBR en profondeur a été mesurée et transposée à une courbe d'absorption pour différentes énergies. Pour chacune de ces énergies, un filtre en peigne spécifique a été développé (largeur de chaque SOBP (SOBP, *spread out Bragg Peak*) indiquée sur les graphiques). Ces filtres ont été utilisés pour toutes les irradiations, indépendamment de l'histologie tumorale et du fractionnement.

Les valeurs d'EBR ont été calculées lors d'expériences portant sur des cellules issues des glandes salivaires humaines (cellules HSG). La dose a été corrigée (et vérifiée par des expériences) afin d'obtenir un pic de Bragg étalé (SOBP, *spread out Bragg Peak*). Toutefois, les valeurs absolues de l'EBR de ces mesures in vitro n'ont pas été utilisées pour transposer les données d'EBR à une application clinique, mais ont été comparées aux données cliniques résultant de l'utilisation de neutrons.

Les expériences sur les cellules HSG ont montré qu'au milieu du SOBP, les ions carbone affichaient les mêmes valeurs d'EBR que les neutrons. Il en a été conclu que les valeurs d'EBR issues d'expériences cliniques à partir de neutrons pouvaient être transposées à la thérapie par ions carbone.

Comme illustré à la Figure 25, la valeur d'EBR était de 1,6 au milieu d'un SOBP de 3 cm pour les cellules HSG irradiées par ions carbone. La même valeur a été obtenue avec des neutrons lors d'une expérience sur des cellules HSG à un transfert linéique d'énergie de  $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Pour l'application clinique des faisceaux d'ions carbone, les données des neutrons présentant une valeur d'EBR de 3 sont également utilisées pour les ions carbone au milieu d'un SOBP de 3 cm.

Dans un champ d'irradiation produit par un absorbeur passif, l'EBR dépend uniquement de la profondeur et ne connaît aucune variation latérale. La méthode utilisée à Chiba convient donc très bien aux systèmes passifs. L'expérience clinique est en accord avec la planification du traitement et de très bons résultats cliniques ont été obtenus à Chiba.



### La stratégie de Darmstadt (depuis 1997)

À la différence des stratégies développées à Berkeley et Chiba, le GSI n'a pas eu recours à des éléments passifs de mise en forme du faisceau pour son système d'irradiation conformationnelle. Ce système a pour but d'adapter l'intensité du faisceau à chaque patient et à chaque point du volume irradié. Grâce à l'hadronthérapie avec modulation d'intensité (IMPT), il est possible d'adapter la distribution de dose à la forme complexe d'un volume cible et à tous les plans de traitement sans avoir à mettre en œuvre des équipements spécifiques au patient, tels que des ouvertures et des absorbeurs.

Le modèle d'effet local LEM permet de calculer l'EBR locale à chaque pixel pour tout champ d'irradiation. Cela suppose que l'on connaisse non seulement la dose locale pour chaque zone du volume, mais aussi les paramètres physiques du champ d'irradiation, c'est-à-dire le spectre d'énergie des ions carbone primaires et de leurs fragments.

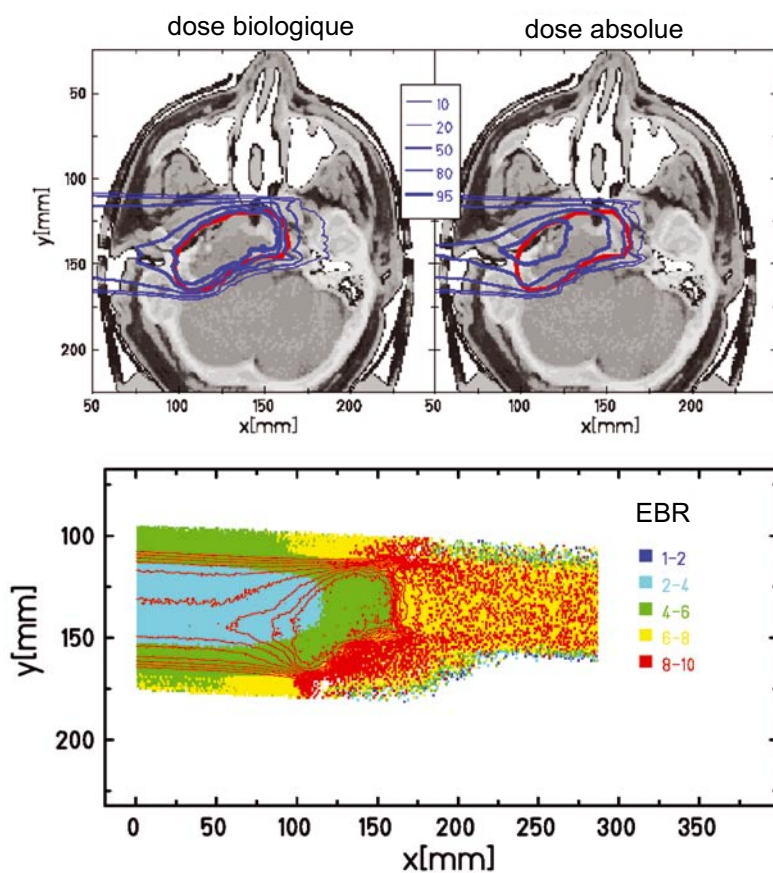
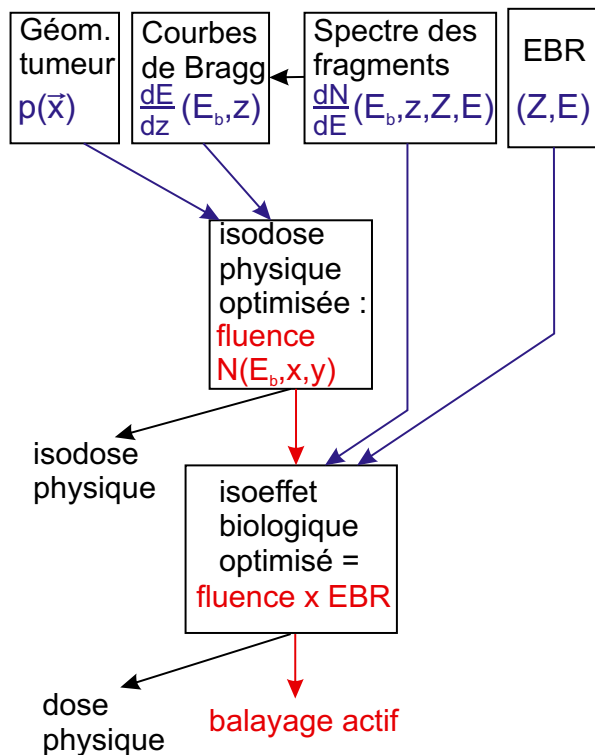


Fig. 26 : Distribution de la dose biologique, de la dose physique et de l'EBR dans un plan de traitement. La dose biologique efficace (en haut à gauche) correspond à la dose physique (en haut à droite) multipliée par l'efficacité biologique relative (en bas).

## Optimisation physique du plan de traitement

La planification du traitement débute par une procédure de planification purement physique, comme en radiothérapie conventionnelle : le médecin procède au contournage du volume cible et définit les points d'entrée pour chaque coupe tomographique de manière à préserver les structures sensibles, telles que le tronc cérébral, puis il détermine l'orientation du faisceau à l'aide d'une image du volume cible « vu de la source » (technique BEV, Beam's Eye View). En revanche, à la différence de la radiothérapie conventionnelle, c'est la coupe la plus distale du volume cible qui est d'abord optimisée.



On prescrit pour cette coupe distale une dose d'ions dont l'énergie produite à cet endroit du parcours correspond au pic de Bragg. La contribution de ces ions à la dose des coupes les plus proximales est calculée et soustraite de la dose proximale prescrite. On prescrit ensuite la dose de la deuxième coupe distale en réduisant l'énergie du faisceau en fonction de la profondeur du pic de Bragg correspondant, puis on soustrait cette dose de celle des coupes proximales. La même procédure est répétée jusqu'à ce que l'ensemble du volume cible soit couvert. Une optimisation supplémentaire du volume total doit alors être effectuée car la fragmentation nucléaire entraîne la dispersion d'une petite partie de la dose vers l'avant, ce qui affecte la coupe précédente (Figure 27). Lors de cette procédure d'optimisation physique, il est important de conserver les informations liées à la distribution des ions primaires de différentes énergies et à celle des fragments correspondants, car l'EBR dépend de ces paramètres.

Fig. 27 : Représentation schématique de la planification du traitement. Première étape (procédure purement physique) : optimisation de la dose physique. Deuxième étape : calcul de l'efficacité biologique relative (EBR) pour chaque pixel du volume cible et optimisation de la dose biologique efficace. Troisième étape, après itérations, calcul des données de commande du système de balayage actif.

## Optimisation biologique

La deuxième étape, plus longue, consiste à optimiser la dose biologique efficace. Pour chaque petite partie (voxel) du volume cible, l'EBR réelle est calculée – les valeurs d'EBR des ions carbone des différentes énergies du champ d'irradiation et de leurs fragments sont calculées séparément. Il est donc important que, lors de l'étape précédente d'optimisation physique, les fractions de dose soient optimisées et que leur origine, c'est-à-dire l'intégralité du champ d'irradiation de chaque voxel, reste connue.

Une fois les valeurs d'EBR locales calculées, la dose biologique efficace (DBE) est calculée point par point :

$$DBE = EBR \cdot Dose$$

La distribution de la DBE excède la dose physique planifiée. Il est clair que les valeurs d'EBR les plus élevées dépassent le volume cible (Figure 26). Ces valeurs élevées (ici jusqu'à 10) s'expliquent par le fait que l'EBR dépend de la dose. L'EBR augmente à mesure que la dose décroît et atteint la limite spécifique au tissu. Au-delà de la partie distale du volume cible, la dose est très faible et l'EBR est donc très élevée. Toutefois, au vu de la distribution de DBE (Figure 26, en haut à droite), il est évident que la multiplication de la dose physique faible par les valeurs d'EBR élevées donne toujours des valeurs de DBE basses et, par conséquent, de faibles probabilités d'inactivation et de forts gradients de dose. En outre, la routine clinique recourt généralement à deux champs opposés. Ainsi, la dose distale d'un côté correspond au point d'entrée de l'autre côté, et les valeurs d'EBR élevées d'un côté sont partiellement compensées par les valeurs d'EBR du côté opposé.

La distribution de l'EBR dans le volume cible et la distribution de la DBE qui en résulte sont très importantes pour la planification du traitement. À l'issue de la première étape de calcul, les valeurs de DBE obtenues sont supérieures à la dose prescrite. La couverture du volume cible par les particules est donc progressivement réduite en fonction du recalcul point par point de l'EBR jusqu'à ce que la nouvelle distribution de DBE corresponde à

la dose nominale prescrite par le médecin. La Figure 26 met en évidence la distribution de la dose absorbée, de l'EBR et de la dose biologique efficace pour un champ unique optimisé.

La Figure 29 compare les plans de traitement d'un même cas clinique selon des modalités différentes. Il en ressort que les ions carbone offrent la meilleure distribution lorsqu'ils sont délivrés par un système de balayage actif.

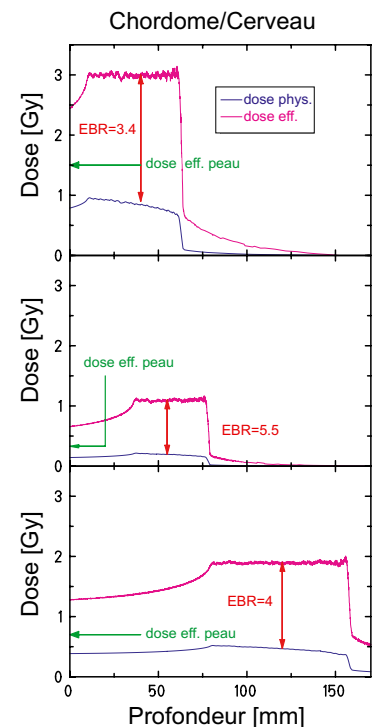


Fig. 28 : Comparaison des plans de traitement de trois patients présentant la même histologie tumorale. Les tumeurs étaient situées à des profondeurs différentes et ont été irradiées avec des doses différentes (champ unique optimisé). La dose physique, la dose biologique efficace (DBE) et l'EBR au centre du volume cible sont présentées. Selon la profondeur et la valeur de la dose, l'EBR varie, et ce, même si l'histologie tumorale est identique. Cela montre que l'EBR n'est pas un paramètre fixe, mais qu'elle doit être calculée au cas par cas. Un effet similaire se produit pour la DBE au niveau de la peau (flèche) : la dose efficace délivrée à la peau est très différente de la dose efficace délivrée à la tumeur, bien que la dose physique soit identique.

Dans ces procédures d'optimisation, la dose tumeur est maximisée. Il est également possible de définir des limites de tolérance pour les organes à risque. Ainsi, la dose physique déposée dans ces organes peut être pondérée par l'EBR, généralement très différente pour les organes à risque, de manière à obtenir une dose biologique efficace minimale. Toutefois, en règle générale, la maximisation de la dose efficace dans le volume cible s'avère suffisante.

Ces procédures permettent une distribution de DBE optimale sur l'ensemble du champ d'irradiation : dose maximale à la tumeur et dose minimale aux organes à risque, lesquels sont souvent entièrement épargnés.

Tous les patients du GSI ont été traités selon cette procédure de planification. Le très bon contrôle tumoral et les effets secondaires minimaux dans les tissus sains justifient le recours à cette

procédure compliquée.

Du fait du rapport existant entre l'EBR et la dose, il paraît évident que distribuer la dose sur un nombre excessif de points d'entrée n'est pas efficace. Puisque l'EBR augmente avec la diminution de la dose, l'effet de préservation n'est pas proportionnel à la réduction de la dose. De plus, les fluences de particules très faibles sont difficiles à surveiller dans les chambres d'ionisation et chambres à fils.

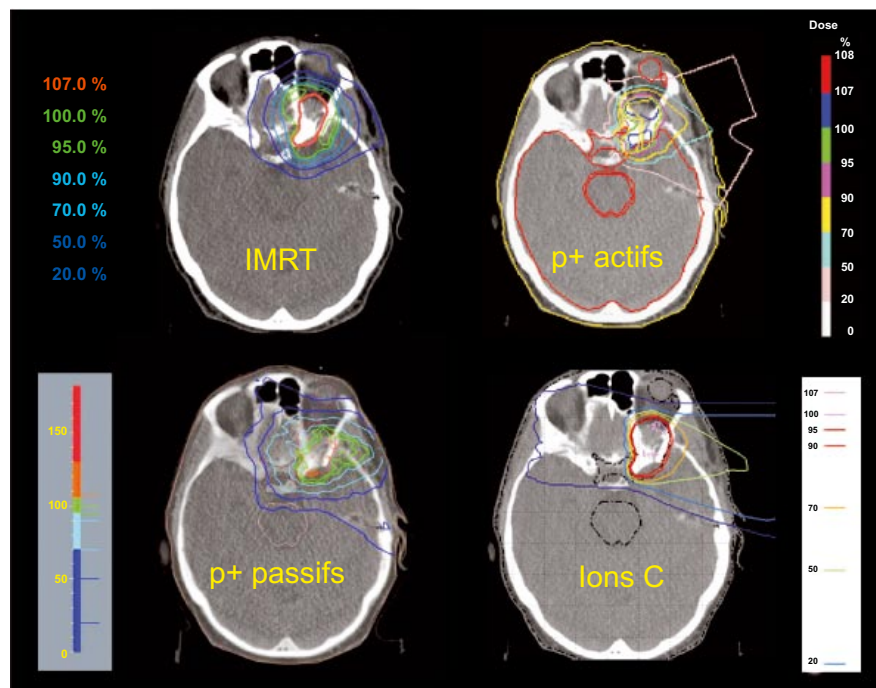


Fig. 29 : Comparaison des distributions de dose planifiées pour un carcinome dans la partie antérieure de la tête. En haut à gauche : radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) utilisant des photons de haute énergie. En bas à gauche : application de protons passive. En haut à droite : application de protons active. En bas à droite : application active d'ions carbone permettant d'obtenir la meilleure distribution de dose. (Figures fournies par M. Krengli, CNAO, Italie)

## Documentation du traitement

En raison de l'hétérogénéité de la distribution de la dose physique absorbée, sa prescription médicale et la documentation de l'irradiation s'avèrent plus compliquées avec la thérapie par ions lourds.

Avec les traitements conventionnels, la dose est étroitement liée à l'effet biologique souhaité, par conséquent, sa prescription et sa documentation sont très simples. Avec la protonthérapie et, auparavant, la neutronthérapie, l'accroissement de l'efficacité biologique évoluait suivant un facteur constant sur l'ensemble du volume irradié. Ainsi, pour documenter la dose biologique efficace, la dose physique absorbée était multipliée par une valeur d'EBR fixe – environ 1,15 pour les protons et 3 pour les neutrons. Avec la thérapie par ions lourds, cette approximation n'est pas acceptable : en effet, étant donné que l'EBR dépend de la distribution des particules et de la dose, elle n'est pas uniforme sur l'ensemble du volume cible. Par conséquent, pour un même type de tumeur, différentes valeurs d'EBR devront être mises en œuvre, en fonction de la taille et de la position de la tumeur ou encore du fractionnement établi pour le patient.

Il s'agit là d'un point essentiel : en matière de thérapie par ions lourds, le médecin ne peut en aucun cas se fonder sur des précédents pour déterminer la valeur absolue de l'EBR applicable à un patient. En effet, lorsqu'il est confronté à une nouvelle tumeur présentant une histologie similaire à celle de l'un de ses patients, mais une taille et une position différente, il ne peut réutiliser les anciennes

valeurs d'EBR. En revanche, il est tout à fait en mesure d'évaluer la réponse tumorale, par le biais de la radiorésistance, qui s'exprime sous forme de rapports  $\alpha/\beta$ . Ceux-ci permettent de calculer, grâce au modèle d'effet local LEM, les valeurs d'EBR pour la prochaine irradiation. Ainsi, pour documenter les irradiations, il convient de définir au préalable la dose biologique efficace (DBE) souhaitée. Il faut, en outre, documenter la distribution de la dose physique et la radiosensibilité (exprimée sous forme de rapport  $\alpha/\beta$ ) pour le rayonnement à faible densité d'ionisation correspondant. Ces données permettent de reconstituer à la fois la planification de traitement et le traitement réel.



## Mise en œuvre technique de l'unité de thérapie du GSI

La mise en œuvre de l'unité de traitement des tumeurs du GSI a débuté en 1993 avec la construction de la zone d'irradiation blindée (salle de traitement) et la mise en place des lignes de transport des faisceaux, ainsi que du système de balayage et de surveillance. Parallèlement, les modifications nécessaires ont été apportées à l'accélérateur et au système de commande.

De plus, un nouveau système d'assurance qualité a été développé et expérimenté. Ensuite, tout le système de commande de l'accélérateur a dû être adapté à la nouvelle tâche. Alors que les tests physiques consistaient à optimiser manuellement le réglage du faisceau et à laisser l'accélérateur fonctionner pendant de longues périodes (plusieurs jours, voire plusieurs semaines) sans modifier les paramètres, la nou-

velle thérapie exigeait une stratégie totalement différente : chaque modification de la quantité d'énergie devait s'effectuer d'une seconde sur l'autre, d'une impulsion à l'autre, sans que la qualité du faisceau se dégrade. Enfin, il fallait s'assurer qu'aucun paramètre de l'accélérateur ne puisse être modifié, ni par d'autres utilisateurs, ni depuis l'extérieur, au cours d'une séance de traitement. En décembre 1997, l'unité de thérapie du GSI soignait son premier patient.

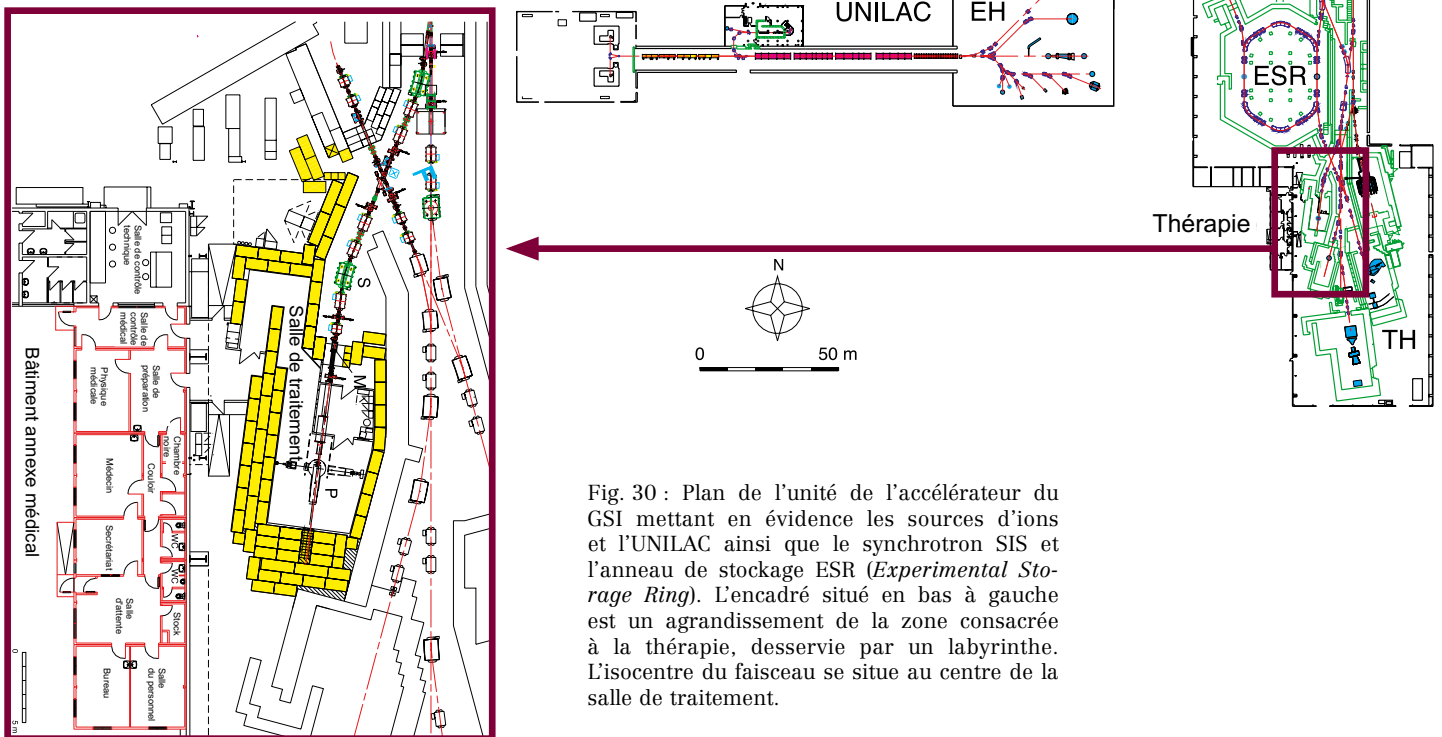


Fig. 30 : Plan de l'unité de l'accélérateur du GSI mettant en évidence les sources d'ions et l'UNILAC ainsi que le synchrotron SIS et l'anneau de stockage ESR (*Experimental Storage Ring*). L'encadré situé en bas à gauche est un agrandissement de la zone consacrée à la thérapie, desservie par un labyrinthe. L'isocentre du faisceau se situe au centre de la salle de traitement.

Dans le nouveau système de commande, la gamme d'énergie utilisable dans le cadre de la thérapie (80 à 430 MeV/u, soit les doses nécessaires pour irradier 2 à 30 cm de tissus) est divisée en 255 intervalles pouvant être sollicités dans n'importe quel ordre. Il est également possible de moduler le diamètre du faisceau sur 7 pas compris entre 2,5 et 10 millimètres, ainsi que son intensité sur 15 pas compris entre  $2 \cdot 10^6$  et  $2 \cdot 10^8$  particules par impulsion. L'adaptabilité du système constitue un préalable indispensable à la sécurité des traitements, mais aussi à leur rapidité, un critère important pour limiter la durée d'immobilisation du patient.

En outre, l'infrastructure est dotée d'une salle d'attente pour les patients, de salles de réunion pour les médecins et d'ordinateurs pour le système TEP et le système de commande du traitement.

**Toutes les commandes du dispositif de balayage actif et de l'accélérateur sont réunies dans une salle de commande technique (TKR, Figure 31) dont les ordinateurs renferment les données du patient, c'est-à-dire les données de commande des dispositifs de balayage actif, et d'où le processus d'irradiation est commandé et surveillé. Pour ce faire, des coupes de la tumeur sont représentées à l'écran du TOM (*Therapy Online Monitor*, moniteur de traitement à distance). La coupe en cours d'irradiation s'affiche en détail (Figure 7).**

Toutes les 100 microsecondes, soit 10 000 fois par seconde, les dispositifs de surveillance placés en face du patient mesurent la position du faisceau et la comparent aux données de la planification. Encore plus fréquemment – 10 fois plus souvent, l'intensité du faisceau est contrôlée dans les chambres d'ionisation. En cas de déviation de la dose dans un pixel supérieure à 5 %, l'irradiation s'interrompt et l'erreur s'affiche. Les autres anomalies possibles bénéficient également d'un système qui stoppe l'irradiation en l'espace d'une demi-milliseconde et signale l'erreur à l'écran. S'il s'agit d'une erreur n'affectant pas la qualité de l'ensemble de l'irradiation, l'application de la dose reprend à partir du pixel où elle s'est interrompue.



Fig. 31 : Tableau de commande de la salle de commande de l'unité de thérapie (TKR). Au centre, l'écran de commande principal.

La console de la salle de commande permet également de voir le patient et de lui parler, par exemple pour l'informer de l'avancement de l'irradiation (Figure 31). Plus le patient est habitué à la procédure de préparation de la séance d'irradiation, moins celle-ci prend de temps. Quant à la séance en elle-même, elle ne dure que quelques minutes.

Au GSI, pour irradier un patient, on l'immobilise sur une table d'examen avec un masque. Sa position est contrôlée à l'aide de deux radiographies obtenues grâce à trois appareils associés à des processeurs d'images. Montés au plafond, juste au-dessus de la zone d'irradiation, ils peuvent être rapprochés du patient (Figure 12). En cas de déviation supérieure à 1 mm, le patient est repositionné. Une fois ces réglages effectués, la table d'examen est placée face au faisceau, conformé-

ment à l'angle planifié, et les appareils de radiographie remontent au plafond. Avant le début de l'irradiation, la caméra TEP, composée de deux blocs renfermant chacun 32 détecteurs à scintillation, se met en place. Elle sert à mesurer la désagrégation des émetteurs de positons, essentiellement des atomes  $^{11}\text{C}$ , dont on déduit le parcours du faisceau dans le corps du patient. Les images tomographiques sont reconstruites après chaque fraction irradiée.

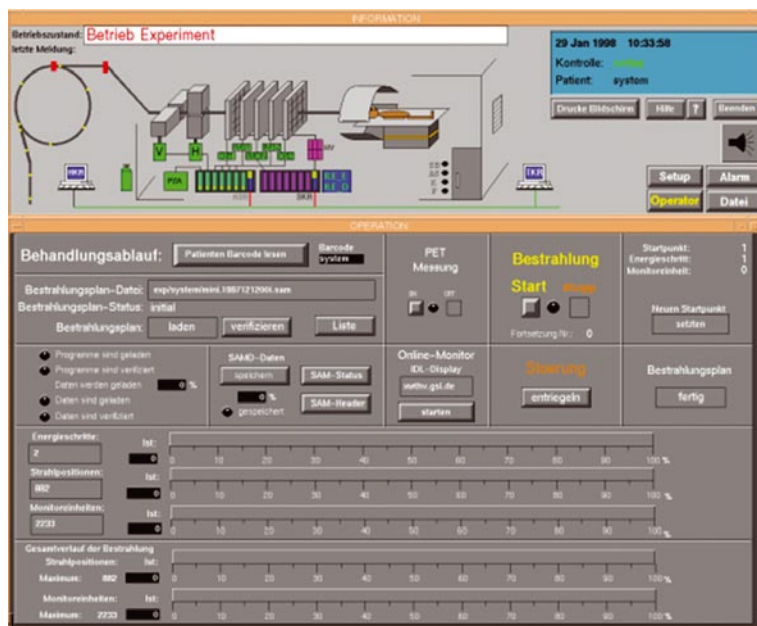
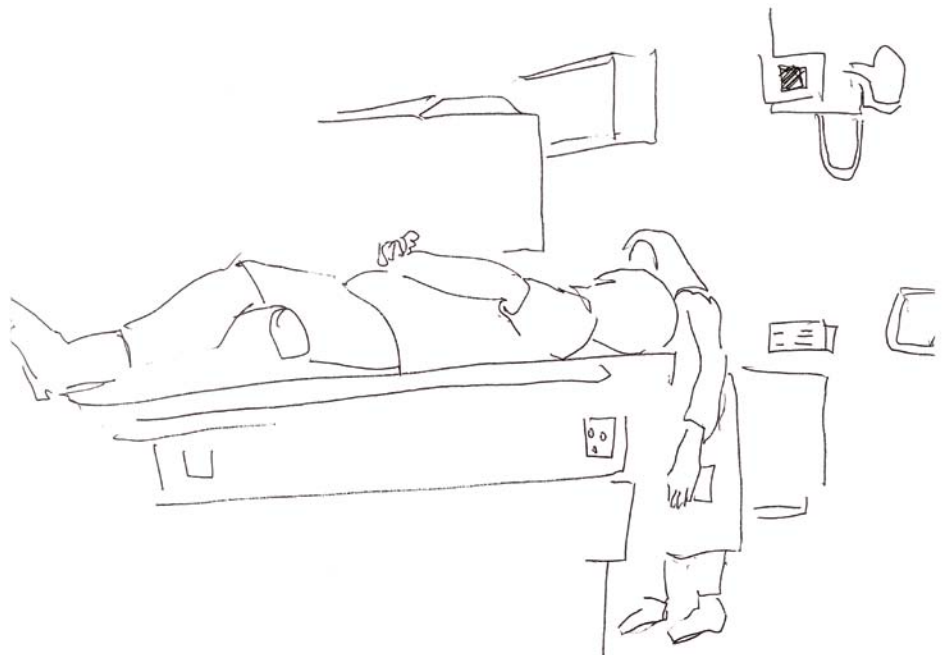


Fig. 32 : L'écran de commande principal fournit, dans sa partie supérieure, une représentation schématique du parcours du faisceau (synchrotron, ligne de transport, système de balayage actif), du système de commande et du patient (allongé sur la table d'examen et recouvert par le système TEP). La partie inférieure contient l'interface permettant de gérer la planification du traitement ainsi que des informations sur l'avancement de l'irradiation.

Trois chambres d'ionisation et deux chambres à fils de détection sont intégrées à la fenêtre de sortie dans le but de contrôler à distance la position du faisceau primaire. Les chambres d'ionisation sont interrogées toutes les 12 microsecondes et les chambres à fils, toutes les 100 microsecondes. Les données qu'elles génèrent sont envoyées au système de commande et au moniteur de traitement à distance (TOM, Figure 7). Enfin, chaque salle de traitement est pourvue de plusieurs systèmes laser servant au positionnement du patient. Si le système de commande du faisceau à distance joue un rôle crucial dans la qualité de l'irradiation, la rapidité des moniteurs est, quant à elle, déterminante pour la durée d'exposition du patient.

**Les concepteurs de l'unité de thérapie ont veillé à créer un environnement confortable pour le patient, qui ne perçoit pas l'ampleur du dispositif technique nécessaire à l'irradiation.**



## Déroulement d'un traitement

### Diagnostic et planification

La responsabilité médicale du projet pilote de l'unité de thérapie du GSI revient à la clinique radiologique universitaire d'Heidelberg, qui examine tous les patients et génère les images diagnostiques nécessaires. Il s'agit habituellement d'images tomодensitométriques et IRM, des techniques qui permettent de déterminer la taille et la position de la tumeur et de caractériser sa fonctionnalité.

Avant le traitement par irradiation, nombreux sont les patients qui subissent une intervention chirurgicale visant à l'ablation d'une grande partie de la

tumeur primaire. Ensuite, le médecin délimite le volume cible sur les coupes tomодensitométriques de la tumeur résiduelle, repère les organes sensibles et définit les points d'entrée du faisceau.

Pour pouvoir calculer le parcours des particules, les différentes densités des tissus traversés doivent être prises en compte dans la planification du traitement. Pour ce faire, on fait appel aux valeurs en Gray (densités en unités Hounsfield) d'une image tomодensitométrique calibrée acquise sans produit de contraste (cependant, pour les images tomодensitométriques établies à des fins de diagnostic, l'utilisation d'un produit de contraste demeure indispensable). Ces densités sont converties en grandeurs de perte d'énergie des ions carbone et exploitées lors de la planification.

Ensuite, un physicien médical du centre de recherche contre le cancer d'Heidelberg se base sur ces données pour établir le plan de traitement, qui est, dans un premier temps, optimisé uniquement au regard de la dose physique, c'est-à-dire sans prendre en compte l'efficacité biologique. La planification de la dose physique permet d'évaluer de façon très satisfaisante la géométrie du volume cible à irradier et la dose délivrée aux organes sensibles.

Après l'optimisation physique, le plan est transmis au GSI, qui calcule les valeurs d'EBR et optimise la dose biologique efficace (DBE) pour chaque voxel du volume cible.

La procédure d'optimisation est répétée jusqu'à ce que la dose souhaitée pour le volume cible soit atteinte. Pour pouvoir mettre en œuvre cette distribution optimisée, on calcule également les données de commande destinées au dispositif de balayage actif.

Avant l'irradiation, les données de commande sont toujours vérifiées : le champ d'irradiation est généré dans un fantôme d'eau et les zones critiques, c'est-à-dire celles où se dessinent les gradients de dose à proximité du tronc cérébral, sont observées à l'aide de chambres d'ionisation spécifiques. Leur position sur le volume cible est d'abord convertie pour obtenir l'équivalent de la distribution de densité inhomogène du patient en termes de distribution de densité d'un fantôme d'eau. Cet équivalent modifie la taille du volume cible, mais conserve les contours des zones qui pourraient être touchées en cas de débordement de l'irradiation, ce qui permet de les examiner. Les données de commande du dispositif de balayage actif ne peuvent être utilisées qu'après avoir été contrôlées avec succès.

Ainsi, les infrastructures d'Heidelberg se chargent du diagnostic et de la planification physique, tandis que la planification biologique, la vérification de la planification et le traitement incombent au GSI de Darmstadt. Le nouveau centre HIT d'Heidelberg améliorera ce processus en prenant en charge toutes les étapes.

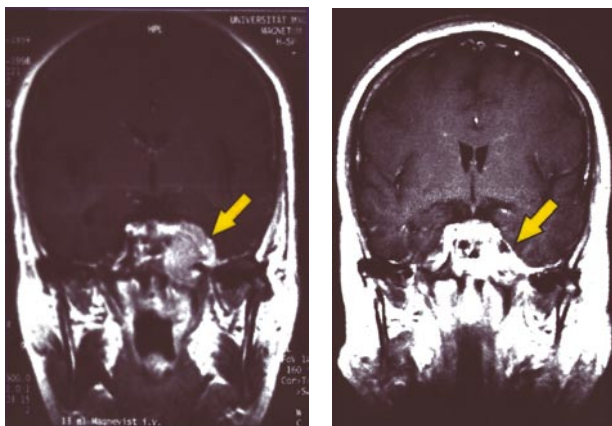


Fig. 33 : Images tomодensitométriques avant une thérapie par ions carbone (à gauche) et 6 semaines plus tard (à droite). Dans de nombreux cas, la tumeur et les symptômes secondaires de la maladie disparaissent en quelques semaines (Figure 34).

## Logistique de la procédure de traitement et assurance qualité

**La principale vocation du GSI réside dans la recherche fondamentale. C'est pourquoi les installations d'irradiation ne sont consacrées à la thérapie que 20 % de l'année, en trois sessions de quatre semaines. Chaque session permet de soigner 12 à 16 patients. Un traitement s'effectue en 20 fois, sur 20 jours successifs, y compris le week-end.**

Avant chaque session, on procède à une préparation de 4 à 5 jours au cours de laquelle les paramètres de l'accélérateur et du système de balayage actif sont vérifiés. Cette étape est fastidieuse, mais indispensable : en effet, les accélérateurs du GSI sont utilisés entre les sessions de traitement pour des expériences très diverses, et le système d'accélération du GSI est constamment en développement. Lorsque des accélérateurs entièrement dédiés à la thérapie sont utilisés pour le traitement régulier de patients, la phase d'assurance qualité peut être raccourcie.

Parmi les principales mesures d'assurance qualité figure la vérification des fonctions de l'accélérateur. On vérifie l'absence d'ions étrangers dans le faisceau d'ions carbone, l'adéquation entre les pas de l'énergie et de l'intensité et les valeurs nominales figurant dans la planification de traitement ainsi que l'indépendance de la taille du faisceau vis-à-vis de ses autres paramètres.

En ce qui concerne le système de balayage actif, les principaux critères d'assurance qualité concernent la position du faisceau, la parallaxe, la taille et la stabilité des points du faisceau dans la zone cible, ainsi que la précision des dispositifs de surveillance de l'intensité et du positionnement, d'une part, pour la qualité du faisceau et, d'autre part, pour celle des modèles d'étalonnage établis par le système de balayage.

Ces paramètres sont ajustés au début de chaque session de traitement. Certaines procédures sont également répétées chaque matin, avant les irradiations. Enfin, il convient de vérifier le positionnement du patient par rapport à l'isocentre défini dans les coordonnées de la pièce.

Pour l'irradiation, le patient est immobilisé à l'aide d'un masque conçu sur mesure et ajusté à l'aide du système laser, en fonction des coordonnées de la salle de traitement. Ces réglages, et notamment le positionnement du masque, sont contrôlés par le biais de deux radiographies correspondant à des vues perpendiculaires du patient. En cas de déviation supérieure à 1 mm au niveau de la tête et à 2 mm au niveau du corps, le patient est repositionné. Ceci se produit rarement, si ce n'est lors des premières séances de traitement, lorsque le patient n'est pas habitué au système. Au bout d'un ou deux jours, les patients connaissent la procédure, sont moins angoissés et restent détendus, ce qui réduit le risque de défaut d'alignement.

Une fois les réglages effectués, la table d'examen est placée conformément à l'angle de traitement et la caméra TEP est amenée près du patient. L'irradiation peut alors commencer. L'irradiation d'un champ, c'est-à-dire d'un côté du volume cible, requiert 3 à 5 minutes (le système optimisé du centre HIT permettra de réduire cette durée). Ensuite, la table d'examen est placée conformément au deuxième angle planifié, et une nouvelle irradiation est réalisée. Il est très rare que 3 champs d'irradiation soient nécessaires.



Les différentes coupes du volume cible s'affichent dans la salle de commande technique pendant l'irradiation. En outre, la zone en cours de traitement apparaît en détail, pixel par pixel (Figure 7). L'irradiation est intégralement automatisée en raison de la vitesse élevée du système de balayage, 10 m/s, qui ne permet aucune intervention manuelle. En effet, le temps de réaction d'un être humain atteint, au mieux, l'ordre du dixième de seconde, ce qui générerait un écart de plus d'un mètre, sans commune mesure avec la limite de tolérance.

Les dispositifs de surveillance du système de commande mesurent la position du faisceau toutes les 100 microsecondes, soit 10 000 fois par seconde, et 1000 fois plus rapidement que ne le ferait une commande manuelle. Si une irradiation dépasse la limite de tolérance en termes d'intensité, 5 % par pixel, quelques millisecondes suffisent à arrêter le faisceau au niveau du système d'extraction du synchrotron. Le statut de l'erreur s'affiche sur le tableau de commande, et c'est alors au médecin et à son assistant de décider si l'erreur constatée au niveau d'un des 10 000 pixels justifie, ou non, l'interruption de l'irradiation. Dans la plupart des cas, ils choisissent de poursuivre la séance en reprenant l'irradiation à partir du pixel où elle s'est interrompue. L'irradiation est également stoppée si l'accélérateur présente un dysfonctionnement. En outre, le faisceau peut, à tout moment, être arrêté manuellement. En cas de problème grave au niveau de l'accélérateur nécessitant une réparation, le traitement du patient doit être suspendu pendant plusieurs heures. Cependant, la plupart des séances d'irradiation se déroulent sans aucune interruption.

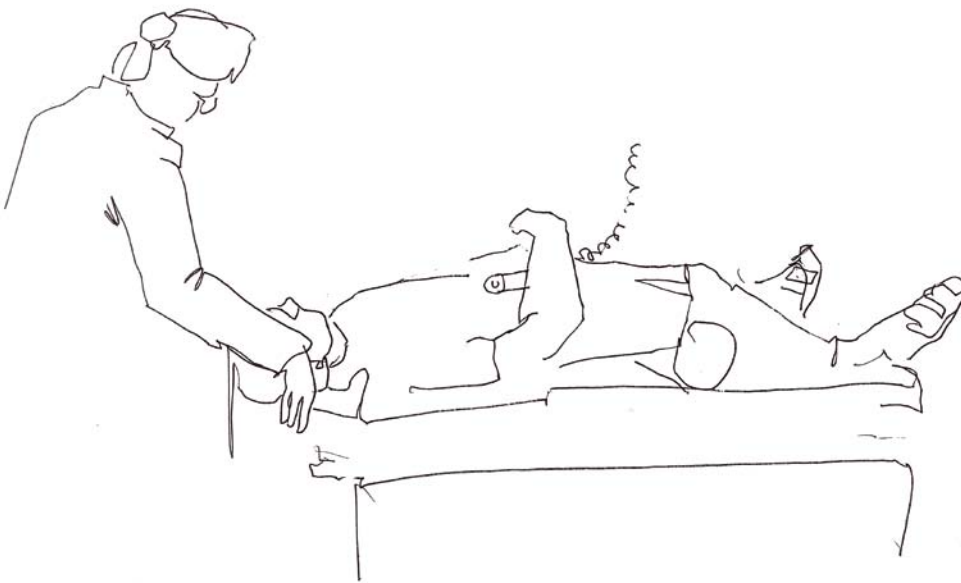
D'après les observations effectuées à l'unité de thérapie du GSI, à ce jour, l'accélérateur d'ions lourds garantit la même fiabilité (plus de 95 %) que les accélérateurs linéaires d'électrons hospitaliers. La quasi totalité des irradiations réalisées au GSI se sont déroulées sans interruption. Dans un système intégré en milieu hospitalier, spécifiquement optimisé pour l'hadronthérapie et moins complexe que l'accélérateur du GSI, le taux d'interruption devrait être encore plus bas.



À l'issue de la séance, le patient est libéré du dispositif de contention et peut quitter la zone d'irradiation. Chaque jour, jusqu'à 15 patients présentant au moins 2 champs peuvent être soignés. Toutefois, au GSI, la majeure partie du temps n'est pas consacrée à l'irradiation en elle-même, mais à l'immobilisation et au positionnement du patient.

En milieu hospitalier, 3 à 4 salles d'irradiation seront exploitées simultanément. L'immobilisation du patient s'effectuera, au moins partiellement, en dehors de la salle de traitement, mais sera toujours contrôlée dans cette salle au moyen de radiographies ou d'échographies. En effet, la rapidité du traitement dépend davantage de la durée de la préparation du patient que du temps d'irradiation. L'optimisation du temps de traitement ne se résume pas à l'aspect économique, mais vise également à réduire au minimum l'immobilisation, très inconfortable pour le patient.

Grâce à l'amélioration des méthodes de préparation du patient et à la mise en œuvre de 3 à 4 salles de traitement, une unité hospitalière pourra, chaque année, traiter 1500 à 2000 patients par 20 séances d'irradiation chacun.



## Résultats cliniques

Entre décembre 1997 et juillet 2008, plus de 440 patients ont bénéficié de la thérapie par faisceaux d'ions carbone au GSI. Les résultats de ces irradiations peuvent faire l'objet de différentes analyses.

Les informations les plus importantes sont la précision des effets de l'irradiation, le taux de contrôle tumoral et le taux de survie.

**Dans la comparaison ci-après, seuls les deux premiers points sont réellement pris en compte car nous ne bénéficions pas d'un recul suffisant pour évaluer le taux de survie. En outre, le taux de contrôle tumoral constitue le principal facteur dans le cadre de la comparaison des différentes méthodes de conformation.**

Le succès de la thérapie par ions lourds est essentiellement dû au fait qu'il s'agit d'un traitement ciblé à l'extrême : or, plus une thérapie est ciblée, plus elle est efficace. Le nombre et l'importance des effets secondaires jouent également un rôle essentiel puisque les doses ne peuvent être augmentées que dans la mesure où les effets secondaires prévisibles le permettent.

**Les effets secondaires sont fortement liés à la dose maximale et intégrale déposée dans les tissus sains. L'application de doses élevées à des points précis détruit les tissus et les organes sains au même titre que les tumeurs. À l'opposé, le dépôt d'une dose intégrale importante, mais inférieure au niveau permettant la destruction des cellules, favorise l'incidence de tumeurs secondaires. Comme nous l'avons expliqué plus haut, la thérapie par ions lourds permet de distribuer la dose, et donc la dose biologique efficace, beaucoup plus précisément que les traitements conventionnels ou même l'IMRT.**

Les effets secondaires semblent également moins importants, même si certaines hypothèses prévoyaient que la thérapie par ions lourds présenterait davantage de séquelles, par exemple une incidence supérieure de tumeurs secondaires. Il est trop tôt pour fournir une réponse médicale définitive à cette question, mais nous pouvons déjà établir certaines projections.



Fig. 34 : Cette patiente présentait une paralysie sévère du côté droit du visage résultant d'une tumeur intracrânienne. Six semaines après l'irradiation par ions lourds, ces symptômes ont disparu.

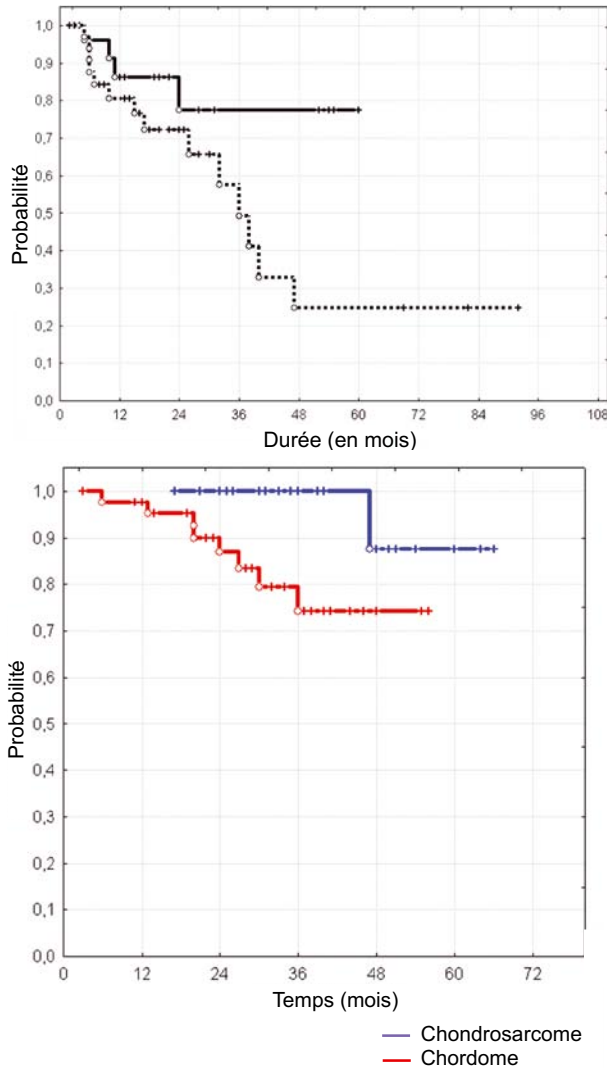


Fig. 35 : En haut : taux de contrôle tumoral local de patients souffrant de carcinomes avancés de la glande salivaire. 29 patients ont été soignés au moyen de l'IMRT par photons croisée avec un « boost » d'ions carbone (courbe supérieure). La courbe inférieure représente les résultats de 35 patients soignés uniquement par IMRT. Le boost d'ions carbone fait grimper le taux de contrôle tumoral après 60 mois d'environ 25 % à 75 %.

En bas : taux de contrôle tumoral local de 44 patients atteints de chordomes (courbe inférieure) et de 23 patients souffrant de chondrosarcomes (courbe supérieure).

La période de latence des tumeurs secondaires s'élève à plusieurs années. Cependant, les expériences radiobiologiques sur les cellules mesurant leur transformation, c'est-à-dire l'induction de cellules cancéreuses par les faisceaux d'ions carbone, sont beaucoup plus rapides et ne montrent pas d'accroissement important de l'EBR au niveau du point d'entrée. On a également pensé que les faisceaux d'ions carbone entraîneraient une production accrue de neutrons susceptible de générer de très graves séquelles. Or, au cours d'une irradiation par faisceaux d'ions carbone, la dose déposée par les neutrons rapides dans les tissus sains est inférieure à 1 % de la dose déposée dans le volume cible, soit un niveau comparable à celui obtenu lors d'une protonthérapie mettant en œuvre la technique du balayage, mais nettement inférieur à celui constaté lors d'une protonthérapie basée sur une méthode de dispersion passive. En effet, le dispositif de balayage actif limite la production de neutrons car il permet d'éviter de positionner devant le patient des collimateurs ou des compensateurs, des équipements ayant pour effet de communiquer au patient une grande quantité de ces particules.

**Par conséquent, on suppose que la thérapie par ions lourds provoquera moins de séquelles sur les tissus sains que les traitements conventionnels.**

Le second critère est le taux de contrôle tumoral, c'est-à-dire le fait de n'observer aucune croissance de la tumeur jusqu'à 5 années après le traitement. Le GSI n'a pas pris en charge suffisamment de patients pour établir des constats statistiquement re-

cevables sur le taux de contrôle tumoral à 5 ans. Cependant, chez les 152 patients soignés au cours des 5 premières années, les résultats se sont avérés très positifs (Figure 35).

Ces patients souffrant de tumeurs à croissance lente et donc, radiorésistantes, tels que le chordome, le chondrosarcome et les tumeurs malignes de la glande salivaire, ont été soumis à des traitements par irradiations. Étant donné qu'il est très facile d'immobiliser la tête à l'aide d'un masque, l'unité de thérapie a commencé par traiter des tumeurs situées à la base du crâne, en dépit de la gé-

ométrie très complexe de la tête, qui présente des densités très diverses en des endroits très rapprochés – os, tissus mous, vacuoles, etc. Le masque de contention a ainsi permis d'atteindre une précision suffisante, égale ou inférieure à 1 mm. Une première étude portant sur des patients soignés au GSI a établi un taux de contrôle tumoral de 74 % après 5 ans pour les chordomes, et même de 87 % sur 23 patients souffrant de chondrosarcomes (Figure 35). Le NIRS, au Japon, a accueilli davantage de patients que le GSI. Ses résultats sont présentés avec ceux du GSI dans le tableau page 50.

Ces données montrent, en règle générale, un meilleur contrôle tumoral chez les patients soignés par ions carbone. Pour les patients soignés au GSI, la précision de l'irradiation à l'aide du dispositif de balayage actif a entraîné, en outre, une incidence d'effets secondaires beaucoup plus faible que les traitements conventionnels.



Indication	Objet de l'évaluation	Résultats de la thérapie par photons	Résultats de la thérapie par ions au NIRS	Résultats de la thérapie par ions au GSI
Carcinome du nasopharynx (état avancé)	Survie à 5 ans	40 - 50 %	63 %	
Chordome	Taux de contrôle local	30 - 50 %	65 %	70 %
Chondrosarcome	Taux de contrôle local	33 %	88 %	89 %
Glioblastome	Durée moyenne de survie	12 mois	16 mois	
Mélanome choroïdien	Survie à 5 ans	95 %	Préservation de la vue à 96 %	
Tumeur des sinus paranasaux	Taux de contrôle local	21 %	63 %	
Carcinome pancréatique	Durée moyenne de survie	6,5 mois	7,8 mois	
Tumeur du foie	Survie à 5 ans	23 %	100 %	
Tumeur de la glande salivaire	Taux de contrôle local	24 - 28 %	61 %	77.5 %
Carcinome des tissus mous	Survie à 5 ans	31 - 75 %	52 - 83 %	

### Situation internationale

Les premières thérapies par ions ont été menées à bien à Berkeley avec des faisceaux de protons (1954) et d'hélium (1958). Dès 1975, ce même laboratoire testait également les ions lourds avec des faisceaux d'argon. En effet, des expériences radiobiologiques avaient démontré que ce type de particules pouvait détruire les tumeurs hypoxiques radiorésistantes. Cependant, au vu des importants effets secondaires de la thérapie par ions argon sur les tissus sains, seuls quelques patients ont été irradiés selon cette méthode. De même, les irradiations par ions silicium ont été abandonnées en raison d'effets secondaires considérables. Finalement, les effets secondaires des ions néon, plus légers, ont été jugés acceptables, et environ 420 patients ont bénéficié de ce traitement à Berkeley. Les thérapies ont pris fin en 1993 avec

l'arrêt de l'exploitation de l'accélérateur de Berkeley.

En 1994, le NIRS (*National Institute of Radiological Sciences*), situé à Chiba, au Japon, démarrait la mise en œuvre de la thérapie par ions carbone. À ce jour, environ 2500 patients y ont bénéficié de traitements très efficaces. En 1997, le GSI se lançait à son tour dans ce type de thérapie en collaboration avec le centre de recherche contre le cancer et le département de radio-oncologie de l'université d'Heidelberg et le centre de recherche de Dresde-Rossendorf. L'unité de thérapie de Darmstadt dispose, avec son système d'application actif, d'un avantage majeur lui permettant de réaliser des irradiations d'une conformation exceptionnelle.

Les taux de contrôle tumoral et d'effets secondaires très satisfaisants obtenus par les structures de Chiba et de Darmstadt ont motivé le lancement d'autres projets de thérapie par ions carbone, par exemple à Hyogo, au Japon, où une unité de protonthérapie et de thérapie par ions carbone a vu le jour en 2002. Dans ce même pays, à Gunma, un troisième centre est en cours de construction.

En 1992, le projet TERA démarre en Italie. D'abord orienté sur l'hadronthérapie, c'est-à-dire sur des traitements mettant en œuvre tous les hadrons (protons, neutrons, pions et ions lourds), il est rapidement recentré et limité à la protonthérapie et à la thérapie par ions carbone. En 2004, le gouvernement italien finance la construction de l'unité. On fonde alors le CNAO (*Centro Nazionale Adroterapia Oncologica*, Centre national d'hadronthérapie oncologique) dans le but de développer et d'exploiter le projet, également accompagné par la fondation TERA par son action en matière de recherche. De son côté, l'Autriche démarre, elle aussi, son projet d'unité de protonthérapie et de thérapie par ions carbone, Med-AUSTRON. À l'origine, cette initiative était associée à une source de neutrons de spallation et ne devait utiliser qu'un seul synchrotron RCS (*Rapid Cycling Synchrotron*, synchrotron à cycles rapides). Cependant, on a rapidement constaté que la mise en place de deux accélérateurs, l'un pour la thérapie et l'autre pour la production de neutrons, s'avérerait plus rentable. Le projet Med-AUSTRON s'est donc doté de son propre système d'accélération et s'est poursuivi séparément à l'issue du projet de spallation. Le gouvernement a décidé la construction d'une unité de thérapie en janvier 2005 et, dès le printemps 2007, la Basse-Autriche a investi 120 mil-

lions d'euros dans sa construction.

En 1995, sous la tutelle de l'organisation européenne pour la recherche nucléaire basée à Genève, le CERN, plusieurs instituts européens entament une collaboration dans le cadre d'une étude sur un équipement médical à protons et à ions baptisée PIMMS (*Proton Ion Medical Machine Study*). Cette initiative avait pour objectif l'établissement d'une structure européenne fournissant des modules à l'intention de tous les projets nationaux d'Europe. Au même moment, le GSI réalisait la conception de l'unité de thérapie HICAT d'Heidelberg.

Le PIMMS et l'intérêt croissant des différents projets ont donné naissance à ENLIGHT (*European Network for Light Ion Therapy*, réseau européen de recherche sur la thérapie par ions légers), un projet chapeauté par l'ESTRO (*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, société européenne de radiologie thérapeutique et d'oncologie) à Bruxelles, au siège de l'Union européenne.

L'année 1982 marque le lancement des ateliers HCP-BM (*Heavy Charged Particles in Biology and Medicine*, particules lourdes en biologie et en médecine), des plateformes de discussion destinées à ENLIGHT et au développement de la thérapie par ions lourds. Ces ateliers prennent aujourd'hui la forme de conférences telles que l'IBIBAM (*Ion beams in Biology and Medicine*, faisceaux d'ions en biologie et en médecine), qui s'est tenue à Heidelberg en septembre 2007.

La construction de l'unité de thérapie par ions lourds de la clinique d'Heidelberg a démarré en 2003. À Pa-

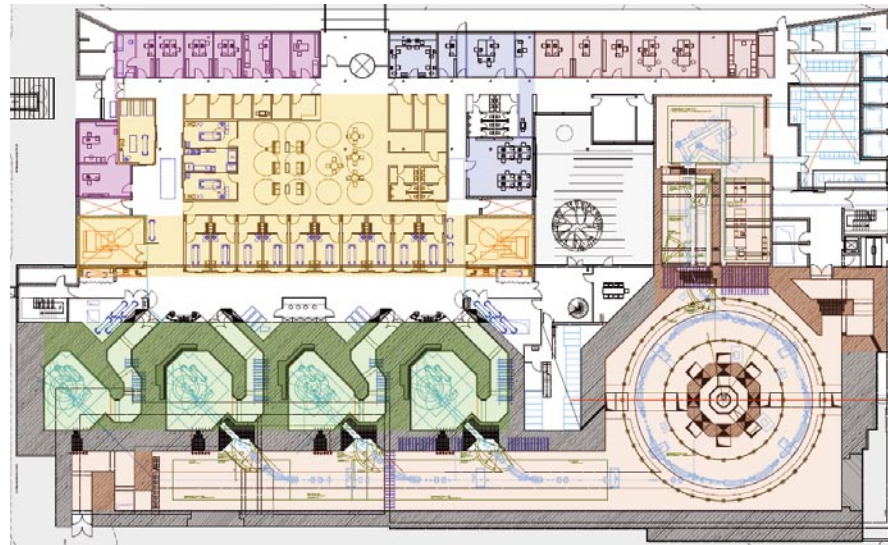


Fig. 36 : Plan de l'unité de thérapie par ions lourds de la société Rhön Klinikum AG, à Marburg. La source d'ions et le synchrotron (à droite) produisent le faisceau pour trois zones d'irradiation ayant un faisceau horizontal fixe, comme au GSI. Dans la quatrième salle de traitement, complètement à gauche, le faisceau est injecté à 45°, ce qui permet d'ajouter des points d'entrée. Les salles de traitement apparaissent en vert. La zone réservée aux patients (en jaune) renferme des salles d'examen et d'immobilisation et deux salles de tomodensitométrie (à gauche et à droite). Les salles des médecins (en violet) et des physiciens médicaux (en bleu) sont situées tout en haut. À leur droite s'alignent les laboratoires radiobiologiques et les salles réservées aux radiobiologistes (en rose). L'installation de Marburg sera construite et exploitée par Siemens Medical Solutions.

via, près de Milan, la première pierre de l'unité italienne, le CNAO, a été posée en 2005. Le lancement de son exploitation médicale est prévu pour 2008. En mai 2005, le gouvernement français a débloqué des fonds pour la conception du projet ETOILE à Lyon.

En 2007, un groupe de cliniques privées, Rhön-Klinikum AG (RKA), initie un second projet à Marburg, en Allemagne (Figure 35). L'investissement concédé dans cette unité de thérapie par faisceaux d'ions faisait partie du plan de développement dressé par RKA dans le cadre du rachat du CHU de Giessen/Marburg. Au cours des cinq prochaines années, 5 unités seront construites en Europe. D'autres pays du monde portent également un intérêt grandissant à ces thérapies – les besoins étant estimés à 1 unité pour 10 millions d'habitants, les initiatives actuelles ne seront pas

suffisantes. Au final, le nombre d'unités de thérapie dépendra essentiellement de l'efficacité clinique des ions lourds au regard de celle des installations de protonthérapie, qui affichent des coûts d'investissement 30 % inférieurs.

Comme pour tout système médical de grande ampleur, la généralisation de la méthode dépendra donc de son succès. Au niveau européen, c'est Siemens Medical Solutions qui a acquis les savoir-faire et les brevets du GSI. Les sociétés IBA (*Ion Beam Application*, Belgique), ACCEL (Allemagne) et Mitsubishi (Japon) proposent également des unités de thérapie par ions lourds.

L'intérêt prononcé de ces sociétés reflète l'excellent potentiel du marché de la thérapie par ions lourds et offre à de nombreux patients un espoir de voir augmenter leurs chances de guérison.

## Sommaire

Préface .....	2
Mentions légales.....	2
Traitement des tumeurs par ions lourds .....	3
Bases physiques de la thérapie par ions lourds .....	7
Bases biologiques de la thérapie par ions lourds .....	19
Optimisation physique du plan de traitement .....	33
Optimisation biologique .....	34
Mise en œuvre technique de l'unité de thérapie du GSI .....	37
Résultats cliniques .....	47
Autres documents .....	53
Références et remerciements .....	54

## Références générales:

Amaldi U., Kraft G.: Recent applications of Synchrotrons in cancer therapy with Carbon Ions.

*europhysics news*, Vol. 36, No. 4, pp.114-118, 2005

Schulz-Ertner D. et al.: Results of Carbon Ion Radiotherapy in 152 Patients.

*Int. J. Radiation Onc. Biol. Phys.*, Vol. 58, No. 2, pp. 631-640, 2004

Nikoghosyan A., Schulz-Ertner D., et al.: Evaluation of Therapeutic Potential of Heavy Ion Therapy for Patients with locally advanced Prostate Cancer.

*Int. J. Radiation Onc. Biol. Phys.*, Vol. 58, No. 1, pp. 89-97, 2004

Kraft G.: Tumor Therapy with Heavy Charged Particles.

*Progress in Part. and Nucl. Phys.*, 45, pp. S473-S544, 2000

## Remerciements

Le traitement de tumeurs par ions lourds au GSI a été rendu possible par le travail commun de scientifiques et d'ingénieurs du GSI de Darmstadt, du centre de recherche de Dresde-Rossendorf, du centre allemand de recherche contre le cancer et du département de radio-oncologie de l'université d'Heidelberg. Je souhaite adresser mes remerciements à toutes les personnes qui ont mis leur enthousiasme au service de la mise en place et l'exploitation de l'unité de thérapie. Je remercie tout particulièrement Mme Schulz-Ertner, du centre de radiothérapie d'Heidelberg, ainsi que Messieurs Schardt, Scholz et Zeitträger, pour leurs relectures et leurs précieuses suggestions. Merci également à Mme Knorr pour la mise en page et à Angela Phalen-Weiss pour l'élaboration

du manuscrit. Les photographies ont été réalisées par Gabi Otto et Achim Zschau, et les magnifiques dessins sont l'œuvre de Sofia Greff. Je souhaite également remercier l'Association pour la promotion du traitement des tumeurs par ions lourds et Siemens Medical Solutions pour l'impression de la présente publication.

Merci encore à Angela Phalen-Weiss et Svetlana Ktitareva pour l'adaptation de la nouvelle version anglaise.

Mes remerciements vont également aux Dr Claudia Fournier, Prof Jacques Balosso et Sylvie Molin pour les corrections de la version française.

Enfin, merci à toutes les personnes et à toutes les institutions qui nous ont fourni les figures :

H.Brand	Figure 7, 32
J. Debus	Figure 33, 34
W. Enghardt	Figure 13
S. Grözinger	Figure 14, 15
K. Gunzert-Marx	Figure 11
O. Jäkel	Figure 2, 4, 8, 22
M. Krämer	Figure 18, 26, 27
M. Krenkli	Figure 29
D. Schulz-Ertner	Figure 35, 36
M. Scholz	Figure 20a, 21
G. Taucher-Scholz	Figure 20b
U. Weber	Figure 3, 5, 6, 24
W. K.-Weyrather	Figure 16, 19, 23, 28
<i>NIRS, Chiba</i>	Figure 25
<i>Rhön Klinikum AG, Marburg</i>	Figure 37
<i>CHU d'Heidelberg</i>	Figure 38, 39 et photos du HIT

Merci à nos partenaires :

**Canberra Eurisys GmbH**  
Rüsselsheim

**Eckelmann AG**  
Wiesbaden

**Jäger Elektrotechnik**  
Eppstein

**Metronom Automation GmbH**  
Mainz

**PINK GmbH**  
Vakuumtechnik  
Wertheim

**SIEMENS AG**  
Medical Solutions  
Erlangen

**Thales Suisse SA**  
Turgi, Schweiz

**HSE HEAG**  
Südhessische Energie AG/  
ENTEKA, Darmstadt

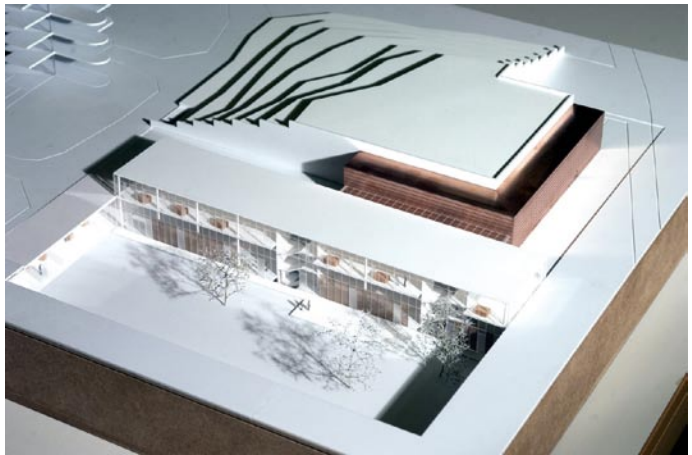


Fig. 37 : Maquette de l'installation d'hadronthérapie du HIT : devant se trouve l'entrée devant et au centre la partie du bâtiment où se situe la gantry qui détermine la hauteur du bâtiment.

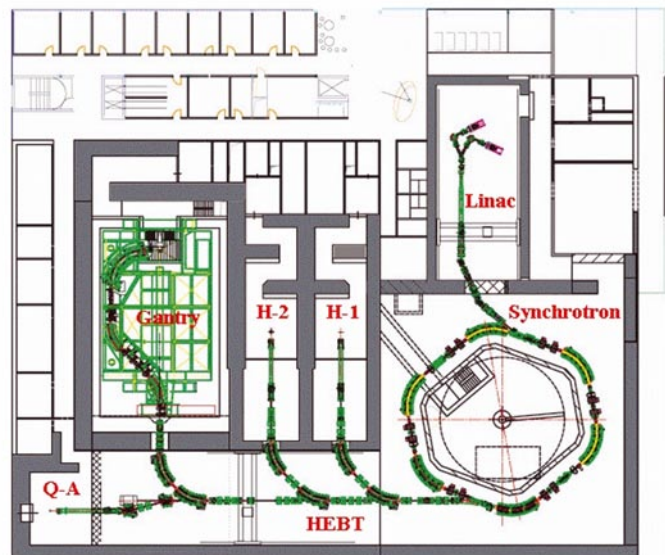


Fig. 38 : Plan de l'installation du HIT mettant en évidence la source d'ions et le synchrotron, à partir desquels le faisceau est amené vers les deux zones médicales, avec le faisceau horizontal fixe, et vers la salle équipée d'une gantry.

[www.klinikum.uni-heidelberg.de/  
Heidelberger-Ionenstrahlen-Therapie-HIT.  
1165.0.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Heidelberger-Ionenstrahlen-Therapie-HIT.1165.0.html)

