

Document received in CERN as
PRIVATE COMMUNICATION
not to be quoted or copied without author's permission

CERN LIBRARIES, GENEVA



CM-P00100601

IRRADIATION DE L'HYPOPHYSE AVEC DES PROTONS DE 1000 MeV

B.A. Komnov, D.A. Ulitovskij

(Tsentral'nyij Nauchno-Issledovatel'skij Rentgeno-radiologkcheskij
Institut Ministerstva Zdravookhraneniya SSSR, Kafedra Nervnykh
Boleznej Voenno-Meditsinskoj Akademii im. S.M. Kirova, Leningrad)

Meditsinskaya Radiologiya 20, No. 7, 48-52, 1975

Traduit au CERN par F. Quanquin

(Original: russe)

Révisé par N. Mouravieff

(CERN Trans. Int. 76-2)

Genève

Août 1976

Selon les données de la littérature consacrée à cette question, l'irradiation thérapeutique de l'hypophyse avec des particules lourdes chargées a été pratiquée pour le traitement de la glande mammaire, des formes aiguës de diabète, des adénomes éosinophiles, basophiles et chromophobes de l'hypophyse, du cancer de la prostate, de l'exophtalmie maligne et d'autres affections. Au total, le nombre d'observations de ce genre dépasse le millier (Koehler; Linfoot et al.; Stenson). La littérature étrangère reconnaît l'utilité de cette méthode thérapeutique.

Ces derniers temps, de nouvelles données ont été publiées sur la méthodologie de l'irradiation par des protons de 200 MeV, sur les champs de dose ainsi produits ainsi que sur les réactions du cerveau de petits animaux de laboratoire (E.I. Minakova et al.; M.F. Lomanov et .; S.I. Blokhin et al.).

Les protons de 1000 MeV n'ont pas été utilisés pour l'hypophysectomie. Ce qui vient d'être exposé nous conduit nécessairement à évaluer la possibilité d'une action sur l'hypophyse de l'irradiation de la région sellaire avec un faisceau de protons de 1000 MeV.

L'étude a porté sur 26 chiens bâtards pesant entre 8 et 34 kg. Ces animaux ont été irradiés par un faisceau étroit de protons de 1000 MeV (zone du "plateau" du secteur haute énergie de la courbe de Bragg) produit au synchro-cyclotron de l'Institut de Physique nucléaire de Leningrad. La méthode stéréotaxique pendulaire a été adoptée (B.A. Konnov et al.). Les angles d'oscillation du dispositif destiné à maintenir la tête ont été fixés à $\pm 27^\circ$, et ceux du banc d'irradiation à $\pm 40^\circ$. La précision du centrage atteignait ± 1 mm. Le contrôle du centrage du faisceau a été réalisé par radiographie.

On a choisi pour champ d'entrée la région temporale gauche et opté pour les paramètres suivants: surface du champ d'entrée: $3,5 \times 4,5 \text{ mm}^2$ (largeur à mi-hauteur des distributions d'intensité radiales); intensité de la dose: $\sim 300 \text{ rad/min.}$ (flux de l'ordre de 10^8 protons/sec.); irradiation mono-énergétique et fortement fractionnée; dose dans l'hypophyse: 12 000 et 18 000 rad dans le premier cas et $6000 \times 3 = 18 000 \text{ rad}$ dans le second. Des paramètres satisfaisants ont été atteints pour le champ de dose (fig.1, a, b). Chez les chiens ayant une tête de taille moyenne, le rapport entre la dose en profondeur et la dose superficielle s'est établi à 50:1. L'isodose 20% passait à 12 mm du maximum de dose sur la trajectoire du faisceau, et l'isodose 50% à 5-6 mm.

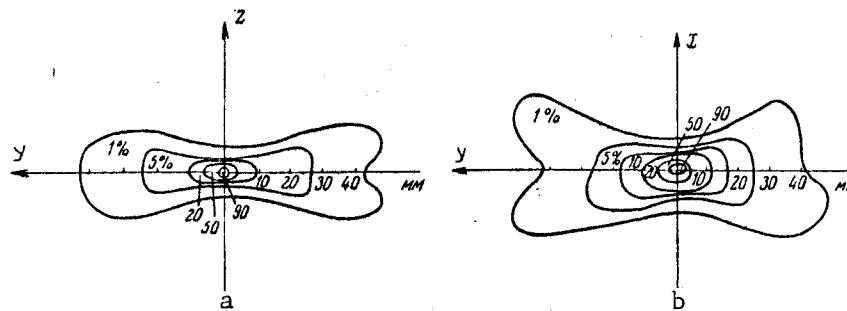


Fig. 1 Champ de dose créé lors de l'irradiation de l'hypophyse avec des protons de 1000 MeV selon la méthode pendulaire.

a - coupe verticale ; b - coupe horizontale.

Les animaux ont été tués par injection intraveineuse de listenon à la dose de 100 mg dans 5 ml de solution, produisant un effet rapide analogue à celui du curare. A la dissection on a étudié et dressé constat de l'état de la peau, des muscles, des os, des enveloppes du cerveau, du tissu cérébral, des nerfs crâniens et de l'hypophyse. Le matériau soumis à l'expérimentation a été fixé dans

la formaline et inclus dans la celloïdine. La coloration et le traitement préparatoire ont été réalisés à l'hématoxyline-éosine, selon les méthodes de Nissl, van Gizon, Vaigert et Gros-Bilshovsky. Les foyers de destruction des tissus ont été mesurés.

Le jour de l'irradiation et les deux à trois jours suivants, l'état des sujets était celui habituellement constaté chez les chiens après une narcose (injection de metamisil, morphine, promédol et aminazine) et aussi après fixation de la tête et du tronc: somnolence, atonie, inappétence, vomissements répétés, cyanose de la langue (qui au cours des premières vingt quatre heures est restée oedémateuse et sortie pour ne rentrer dans la cavité buccale que le jour suivant). On peut manifestement considérer une partie des symptômes mentionnés ci-dessus comme la réaction initiale à l'irradiation. Par la suite, les symptômes énumérés ont disparu.

L'observation dynamique a permis de constater l'absence d'oestrus chez un animal, la perte de l'instinct sexuel chez deux, l'arrêt de l'excrétion d'oestrogènes et de corticostéroïdes chez une série d'animaux; une polyphagie se changeant en anorexie, chez trois, une consommation confinant à la cachexie chez quatre; une adipose à un stade peu avancé chez un nombre important de sujets. Aucune perturbation clinique visible ne s'est manifestée chez de nombreux autres animaux.

Dans la zone irradiée, le poil était dense et lisse. La peau sur sa face interne ne se distinguait ni par sa couleur ni par son aspect d'autres secteurs. A l'examen microscopique l'épiderme s'est révélé normal, constitué à la surface de cellules cornées et en profondeur de cellules cubiques et prismatiques. Les couches papil-

laire et réticulaire du derme ne présentait aucune particularité. Les bulbes, follicules et papilles pileux étaient normaux. Les muscles masticateurs situés dans la zone irradiée avaient un aspect, un volume et une couleur normaux (à l'exception d'un seul cas d'atrophie diffuse et de dégénérescence fibreuse). Au microscope, on découvrait des fibres musculaires en bon état avec des stries perpendiculaires bien visibles et des noyaux nombreux de forme ovale. Les ramifications des fibrilles nerveuses de la peau et des muscles (imprégnées d'argent et traitées selon la méthode de Vaigert) étaient fines et ne présentaient aucune concentration de cytoplasme (et à fortiori) aucune fragmentation. Chez trois chiens, les enveloppes cérébrales présentaient de petites commissures ne coïncidant pas exactement avec la zone irradiée. Enfin, le dos de la selle turcique d'un seul animal avait une couleur sombre inhabituelle, phénomène lié, apparemment, à l'irradiation. Dans tous les autres cas, la selle turcique avait un aspect normal. (Fig.2)



Fig.2 Selle turcique d'un chien, deux mois après irradiation de l'hypophyse avec des protons à la dose de 18 000 rad (en trois séances)

Après une irradiation réalisée en centrant le faisceau sur l'hypophyse, on a décelé chez deux animaux une nécrose dans la région temporale. Ces deux cas, survenus pendant la période de mise au point de la méthode d'irradiation, résultent d'un centrage imprécis du faisceau de protons; ils revêtent naturellement, une extrême importance du point de vue clinique. Le foyer se situait au niveau de l'hypophyse, à une distance de 10 mm dans un cas, et de 5 mm dans l'autre, à gauche de celle-ci à la base du cerveau; il était de forme un peu étirée (selon la trajectoire du faisceau) et nettement délimité. Les dimensions de la tache focale visible de l'extérieur étaient dans un cas de 5 x 3 mm (fig. 3) et moindres dans l'autre. En ce qui concerne les cellules nerveuses, on découvrait dans la zone nécrosée diverses variantes de modifications importantes et de liquéfaction, ainsi que des cellules fantômes. Les éléments gliaux étaient également en état de désagrégation. De même que lors de l'examen macroscopique, on constatait l'existence d'une délimitation nette avec le tissu normal. Dans un des cas étudiés, on a noté la présence d'éléments de dégénérescence dans le nerf oculomoteur gauche, situé à proximité du foyer.

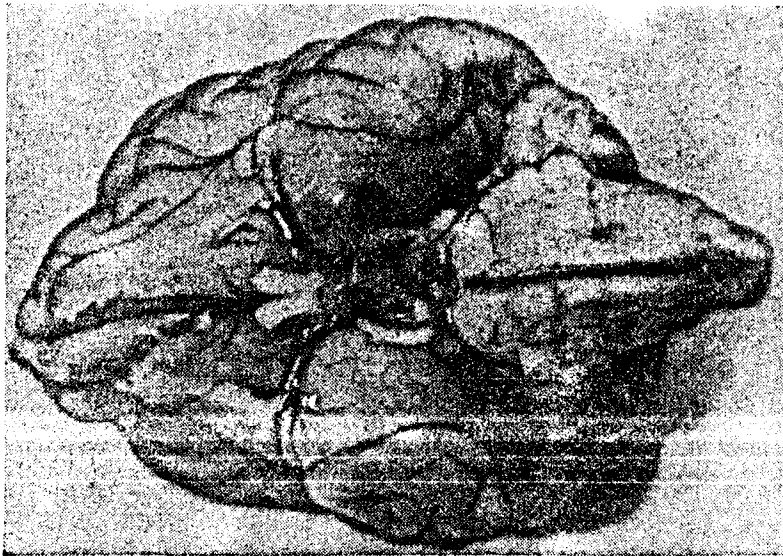


Fig.3 Foyer de nécrose à la base de la partie temporale gauche du cerveau, au 51ème jour après irradiation avec des protons à la dose de 18 000 rad.

Dans les autres cas, où le centre du foyer d'irradiation correspondait exactement à l'hypophyse, c'est seulement sur cette dernière que des modifications ont été observées. Elle présentait des zones d'un rouge-brun, un aspect bigarré et dans un cas des protubérances semblables à des bulles; elle était molle, flasque, de dimensions réduites ou "déprimée" en son centre (fig. 4). Au centre de la neurohypophyse on observait des zones d'aspect homogène et de couleur rose (après teinture à l'hémotoxyline-éosine), dépourvues d'éléments cellulaires et représentant des portions de tissu nécrosé. Autour d'elles, on notait des concentrations d'éléments fibreux homogènes. Dans l'adénohypophyse on décelait des zones d' "émiettement" apparent de la préparation (qui en réalité était exclu par suite de l'inclusion de celle-ci dans la celloïdine), représentant manifestement, elles aussi, des régions nécrosées. En divers points du tissu glandulaire, les vaisseaux étaient nettement élargis et remplis d'erythrocytes, certains étant entourés d'infiltrations leucocytaires; cependant que dans certaines zones voisines, le tissu glandulaire revêtait un aspect normal. Dans les cas où on n'a pas réussi à déceler dans l'hypophyse de foyers nécrotiques manifestes, l'attention a été attirée par une augmentation nette de cavités qui ne se présentent normalement chez le chien que sous la forme d'étroites fentes: repli du troisième ventricule et éléments résiduels de la poche de Rathke. L'hypophyse s'était changée en une sorte de cavité à parois minces, ce qui témoigne des processus diffus de dégénérescence et d'atrophie de son parenchyme. Ainsi, les altérations morphologiques de l'hypophyse, tout en présentant une homogénéité incontestable, étaient jusqu'à un certain point polymorphes (fig. 5).

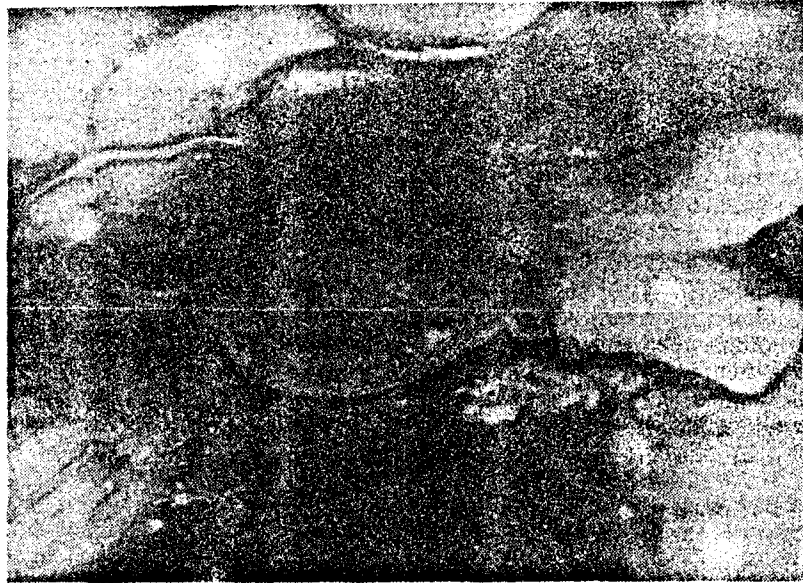


Fig.4 "Dépression" au centre de l'hypophyse d'un chien, deux mois après son irradiation avec des protons à la dose de 18 000 rad (en 3 séances).



Fig. 5 Foyers de nécrose dans l'hypophyse d'un chien, 10 mois et 4 jours après irradiation avec des protons à la dose de 12 000 rad. (Teinture à l'hématoxyline-éosine)

Si on résume les données obtenues au cours de l'expérience sur des animaux, on peut dresser quelques constatations. L'irradiation par des protons de 1000 MeV selon la méthode pendulaire, dans l'éventail de doses considéré, provoque une nécrose du tissu nerveux ou glandulaire dans la zone de focalisation du rayonnement.

Des complications apparaissent seulement lorsque les conditions d'irradiation sont troublées, - déplacement de l'objectif par rapport au faisceau de protons - et s'éliminent quand le rayonnement et l'objectif sont centrés normalement.

Certaines complications peuvent se manifester sous la forme d'apparition de foyers de nécrose dans la partie temporale, d'une dégénérescence du nerf cérébro-cranien situé dans la zone d'irradiation et d'une altération de l'épithélium ou des parois de la selle turcique.

Bibliographie

- S.I. Blokhin, V.M. Breev, Ya.L. Kleinbok et al. Champs de dose dus à l'irradiation convergente par un faisceau de protons. Med. Radiol.1974, N^o7, 50-56.
- B.A. Konnov, A.A. Volkov, M.A. Malevich et al. Méthodologie de l'irradiation stéréotaxique de l'hypophyse et autres parties du cerveau par des protons. Med. Radiol.1969, N^o 10, 53-63.
- M.F. Lomanov, Ya.L. Kleinbok, L.M. Pavlonskij et al. Conditions physiques et techniques de l'irradiation de cibles intracrâniennes par un faisceau étroit de protons de 200 MeV. Med. Radio. 1974, N^o7, 56-62.
- E.I. Minakova, Ya.L. Kleinbok, M.F. Lomanov et al. Irradiation de formations intracrâniennes chez de petits animaux par un faisceau étroit de protons de haute énergie. Med. Radio., 1973, N^o2, 29-35.

14-2-1975