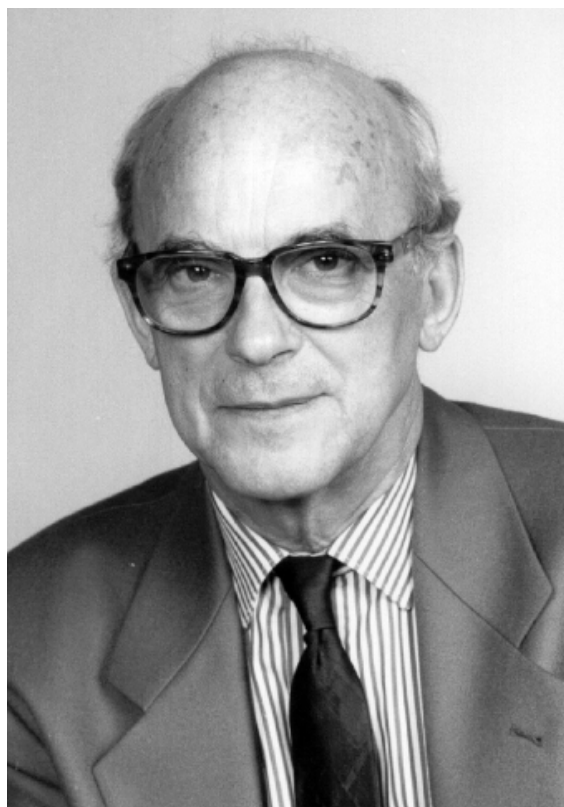


LA RADIOTHÉRAPIE

Du radium aux accélérateurs linéaires et ions lourds dans le traitement du cancer: apport de l'UCL

par André Wambersie (1930 - professeur émérite 1995)



Pourquoi avoir choisi la radiothérapie ?

Mon choix pour la radiothérapie a été influencé en partie par mes études au collège d'Ath, où notre professeur de mathématiques avait réussi à enthousiasmer ses élèves. J'ai donc présenté l'examen d'entrée aux Ecoles Spéciales d'Ingénieur Civil de l'UCL et, après les deux années de candidature, je me suis inscrit en Faculté de médecine. Au cours de mes études, j'ai pu fréquenter, comme étudiant chercheur, le laboratoire du Pr Ch. de Duve, où le Pr Jacques Berthet m'initia à la rigueur scientifique.

À la fin des études de médecine, au moment de choisir une spécialité, je voulais m'orienter vers celle qui permettrait d'exploiter pleinement ma formation antérieure en mathématique et physique. La radiothérapie semblait donc un choix logique et le Pr Joseph Maisin m'accepta dans son service.

J'ai eu le privilège de pouvoir passer quatre ans à l'Institut Gustave-Roussy (IGR) à Villejuif (Paris) pour y compléter ma formation et préparer ma thèse

d'agrégation * sous la direction du Pr Maurice Tubiana, en étroite collaboration avec les Prs Jean et Andrée Dutreix. L'IGR était à l'époque une des étoiles montantes de la radiothérapie et a atteint depuis une réputation internationale.

À l'époque de mon retour à l'UCL, à la fin des années 60, la radiothérapie était en pleine mutation partout dans le monde, avec la généralisation du cobalt-60, des béatrons et accélérateurs linéaires. De plus, l'introduction de l'informatique et de la radiobiologie en clinique cancérologique a fondamentalement modifié l'approche médicale et la manière de penser les problèmes de radiothérapie.

J'ai pu vivre ainsi, à l'Institut du Cancer de Louvain puis aux cliniques Saint-Luc, l'arrivée du cobalt, du béatron, des accélérateurs linéaires avec tout ce que cela comportait comme défis et comme opportunités.

Mon défi le plus important a été de mettre en œuvre la thérapie par neutrons rapides au cyclotron de Louvain-la-Neuve. D'une part, il était une sorte d'aboutissement logique de nos recherches en radiobiologie, et tenait compte des espoirs que cette nouvelle technique suscitait en cancérologie. D'autre part, le cyclotron de Louvain-la-Neuve, dont les caractéristiques avaient été soigneusement spécifiées par le Pr P. Macq, était à l'époque un des accélérateurs les mieux adaptés aux exigences cliniques de la neutronthérapie. Dans ces conditions, le "risque" d'ignorer l'option de la neutronthérapie était, en conscience, plus grand que celui de relever le défi.

Le premier malade a été traité par *neutrons* en 1978, dans des conditions techniques comparables ou meilleures que les références de l'époque.

De plus, en 1993, en parallèle avec la neutronthérapie, une étude pilote de *protonthérapie* débutait au cyclotron de Louvain-la-Neuve.

Dès mes débuts en radiothérapie, j'ai réalisé combien il était important d'harmoniser à l'échelle internationale (et à fortiori nationale !) les définitions de concepts, grandeurs et unités. Il est en effet important que les mêmes traitements soient décrits dans les mêmes termes dans les différents centres et, d'autre part, qu'une dose, rapportée ou publiée, corresponde à la même quantité de rayonnement. Cette harmonisation/ normalisation est essentielle pour tout échange valable d'information.

En 1969, j'entrais à l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) dont le rôle est précisément d'uniformiser la terminologie et les grandeurs/unités. Le but final est de permettre un meilleur échange

* Contribution à l'étude de l'efficacité biologique relative des faisceaux de photons et d'électrons de 20 MeV du béatron. Journal Belge de Radiologie – Monographie N° 1 – p. 135 - Bruxelles 1967. NLM Unique ID:

d'informations en radiothérapie et d'harmoniser les réglementations en radioprotection. C'est l'ICRU qui, du point de vue des unités, a fait remplacer les anciennes unités, röntgen, rad, rem et curie, par les nouvelles unités, gray, sievert et becquerel, lesquelles sont compatibles avec le système international d'unités (SI). J'ai été élu vice-président de l'ICRU en 1993 et j'en assume la présidence depuis 1997.

Les autres collaborations internationales les plus marquantes ont été pour moi, l'IAEA (International Atomic Energy Agency) à Vienne, le programme de Radioprotection de la Commission Européenne, le Groupe de Neutronthérapie de l'EORTC, l'Université de Ohio aux USA et le programme d'hadronthérapie Med-AUSTRON à Vienne.

Ces collaborations peuvent se poursuivre au-delà de l'éméritat et contribuer, j'en l'espère, à la réputation de l'UCL et des cliniques universitaires Saint-Luc.

Cet article décrit l'évolution des techniques radiothérapiques appliquées aux cliniques universitaires Saint-Luc. La cancérologie étant essentiellement multidisciplinaire, des collègues ont rappelé dans ce livre certains autres aspects de son développement.

Bref rappel historique

La radiothérapie est née avec la découverte des rayons X par W.K. Röntgen en 1895 et celle du radium par Marie Curie en 1898.

Les médecins qui avaient accès à ces découvertes ont très vite observé que les rayonnements X et gamma produisaient des effets sur les tissus vivants et, en particulier, avaient la propriété de faire régresser les tumeurs cancéreuses et, dans certains cas, de les stériliser.

C'était le début de la radiothérapie.

La radiothérapie, comme d'autres disciplines médicales ayant un volet technique important, a souffert durant très longtemps des possibilités limitées de la technologie et de la physique. Il a fallu attendre les années 50 pour que le radiothérapeute dispose de méthodes d'irradiation sélectives et précises grâce à l'introduction des rayonnements de haute énergie.

Avant cette époque, la radiothérapie était limitée dans ses applications par la difficulté de pouvoir irradier de manière homogène, et à dose suffisante, la tumeur sans irradier exagérément les tissus sains qui l'entourent.

Deux techniques d'irradiation étaient disponibles : les rayons gamma du radium et les rayons X produits à partir de différences de potentiel (« voltage ») pouvant atteindre 200 kV (kilovolt).

Les rayons X de cette énergie avaient un trop faible pouvoir de pénétration dans les tissus et ne permettaient pas d'irradier de manière satisfaisante des tumeurs situées à plus de 5 cm en profondeur. Leurs indications étaient donc essentiellement limitées aux tumeurs de la peau, du sein, certaines tumeurs ORL, et aux traitements palliatifs et antalgiques. L'augmentation de la différence de potentiel, au-delà de 200 kV, améliorait quelque peu la situation, mais la technologie des tubes à rayons X ne permettait pas de dépasser 400 kV. Des appareils de 400 kV ont été en fonctionnement à l'UCL.

L'autre technique était la "curiethérapie" ou "brachythérapie" au radium. La poudre de radium était contenue dans des tubes ou aiguilles de platine, scellés avec soin et de manière étanche, pour prévenir tout risque de contamination radioactive. Les tubes de radium étaient insérés dans les cavités utérines et vaginales pour traiter les cancers du col. Les aiguilles étaient implantées au sein même des tumeurs, comme celles de la peau ou de la langue [1] (Fig.1).

Les indications de la brachythérapie au radium étaient donc limitées aux tumeurs accessibles et de petites dimensions.

Ulérieurement, grâce au remplacement des aiguilles de radium par les fils d'iridium-192, les conditions d'application de la brachythérapie se sont totalement transformées, améliorant à la fois son efficacité et la tolérance au traitement. Dans cette optique, nous avons collaboré au développement du "Système de Paris" pour la curiethérapie avec le Pr Andrée Dutreix de Villejuif [2]. Par ailleurs, aux cliniques Saint-Luc, le Pr J.J. Battermann de Utrecht a assuré les applications de brachythérapie (Fig.2), de 1989 à 1995, dans le cadre d'une fructueuse collaboration.

Les applications de brachythérapie au radium étaient devenues courantes avant les années 40. Toutefois, l'Institut du Cancer de l'UCL a pu durant longtemps appliquer le radium également en irradiation externe ("télé-curie-thérapie"). En effet, des quantités importantes de radium ont pu être rassemblées, grâce à la collaboration étroite du Pr Joseph Maisin avec l'Union Minière du Haut Katanga. Ainsi, le service de radiothérapie de l'UCL disposait non seulement d'une "bombe" de 15 grammes de radium qui convenait bien aux applications ORL (Fig.3), mais aussi d'une "bombe" de 50 grammes de radium pour le traitement de tumeurs plus profondes. C'était à l'époque la plus grosse source de radium utilisée en radiothérapie externe ; seule une autre source de charge voisine était utilisée au Memorial Hospital à New York. Compte tenu de la faible radioactivité spécifique du radium, les temps de traitements étaient longs (environ une heure), ce qui imposait d'irradier les malades jour et nuit. Par ailleurs, ces longues durées d'irradiation n'étaient pas confortables et ne permettaient pas toujours de garantir la précision des traitements.

La situation s'est complètement transformée à la fin des années 50/début des années 60 avec l'arrivée des rayonnements "de haute énergie".

La radiothérapie moderne et l'arrivée des rayonnements de haute énergie

Les rayonnements "de haute énergie" sont ceux dont l'énergie dépasse 1 MeV (million d'électron-volt). Ils sont émis par des appareils ("bombes") de cobalt-60, des bétatrons ou des accélérateurs linéaires.

Grâce à ces nouveaux équipements, il devenait désormais possible d'irradier correctement tous les types de tumeurs même les plus profondes. Le bénéfice était vite évident et les résultats cliniques se modifièrent complètement (Tableau I).

À partir de ce moment, les progrès de la radiothérapie ont été constants jusqu'à ce jour, comme le montrent les rapports des différents centres et des organisations nationales et internationales. Ils sont dus, en grande partie, au développement simultané de la dosimétrie physique, de l'imagerie, de la technologie des accélérateurs et à l'introduction des contrôles de qualité. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des cancers et de leur mode d'évolution, ainsi que l'analyse critique des résultats obtenus grâce aux diverses modalités thérapeutiques ont également contribué de manière significative à l'amélioration de l'efficacité de la radiothérapie.

En ce qui concerne la Belgique, l'Institut Interuniversitaire des Sciences Nucléaires (IISN) a permis à l'Institut du Cancer de Louvain de s'équiper d'une bombe de cobalt-60, en 1959, et d'un bétatron Brown Boveri de 35 MeV, en 1964, comme il l'a fait pour les trois autres centres anticancéreux belges de l'époque.

À son arrivée aux cliniques Saint-Luc en 1978, l'équipe de radiothérapie disposait de l'équipement de radiothérapie le plus moderne et le plus complet pour l'époque : un accélérateur linéaire "Saturne" de 20 MeV, une bombe au cobalt-60 Siemens de dernière génération, un simulateur de radiothérapie et un système de calcul ("treatment planning") SIDOS-U1, le plus performant à l'époque. Quelques années plus tard, un deuxième accélérateur linéaire de 10 MeV, bien adapté au traitement des tumeurs ORL, a permis d'augmenter la capacité de traitement du service.

L'équipe de radiothérapie de l'UCL a contribué à l'étude des propriétés dosimétriques, radiobiologiques et cliniques des faisceaux d'électrons [3] (Fig.4). Elle a été une des premières à recourir à l'informatique, en dosimétrie clinique, grâce à une fructueuse collaboration avec le Pr J. Meinguet du Centre de Calcul de Heverlee. Les doses délivrées aux patients étaient calculées par

ordinateur dès 1967. Par ailleurs, nous avons mis au point un prototype de simulateur de radiothérapie (avec la firme MECASERTO de Paris) afin de vérifier avec précision par radioscopie/graphie l'exactitude de la position des faisceaux de rayons. Enfin, nous avons été les premiers à réaliser des intercomparaisons dosimétriques par FeSO_4 [4]. Celles-ci se sont poursuivies dans le cadre de développements de contrôles de qualité plus complets au niveau national et international.

Mon élection à l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) en 1969, comme Président en 1997, a permis à plusieurs membres de l'UCL de participer aux travaux de l'ICRU:

- Stefaan Vynckier, d'abord comme Consultant du comité "Clinical proton dosimetry-Part I : Beam production, beam delivery and measurement of absorbed dose" (Rapport #59, publié en 1998); puis comme Membre du comité "Dosimetry of beta rays and low energy photons for brachytherapy with sealed sources";
- Jean-Pierre Meulders comme Membre du comité "Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection" (Rapport #63, publié en 2000) ;
- Vincent Grégoire, comme Membre du comité "Volume and dose specification in conformal radiation therapy".

L'équipe de radiothérapie de l'UCL a toujours orienté ses travaux dans les domaines où se rejoignent, d'une part, les données physiques et dosimétriques et, d'autre part, les effets biologiques et cliniques. Cette orientation devait tout naturellement conduire à l'utilisation de nouveaux types de rayonnements quand l'occasion en fut donnée avec la mise en œuvre du cyclotron de Louvain-la-Neuve en 1972.

Vers de nouveaux types de rayonnements

Malgré les progrès techniques constants de la radiothérapie "conventionnelle" par photons de haute énergie, sa plus grande précision et sa meilleure fiabilité, ses limites commencent à se dessiner, en partie liées simplement à la physique des faisceaux de photons. Différentes approches sont utilisées aujourd'hui pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie : par exemple, adapter, individuellement pour chaque malade, le nombre de séances et la dose, associer les rayons à des drogues radiosensibilisatrices pour les cellules cancéreuses (ou radioprotectrices pour les tissus sains).

Une autre approche particulièrement prometteuse est la mise en œuvre de nouveaux types de rayonnements. Dans cette optique, on peut identifier trois voies possibles :

- les faisceaux de neutrons rapides,
- les faisceaux de protons et
- les faisceaux d'ions lourds.

La contribution de l'UCL, et la nôtre en particulier, a été très importante dans chacun de ces domaines.

1. Les neutrons rapides

Les bases radiobiologiques

Parmi les rayonnements "non-classiques", les neutrons rapides furent les premiers à être utilisés en clinique.

L'introduction des neutrons se justifiait à partir d'arguments radiobiologiques développés dès les années 50-60, mais qui n'ont jamais été démentis par des observations radiobiologiques plus récentes. On peut résumer ces arguments comme suit.

Les neutrons rapides sont des rayonnements à Transfert d'Energie Linéaire (TEL) élevé ; ils sont spécifiquement efficaces contre :

- les cellules hypoxiques (mal oxygénées), résistantes aux rayons X, et qui se trouvent, en proportion variable, dans toutes les tumeurs cancéreuses ;
- les cellules se trouvant dans certaines phases du cycle cellulaire résistantes aux rayons X (p.ex., phase S) ;
- les cellules cancéreuses douées d'un grand pouvoir de réparation.

En ce qui concerne les résultats cliniques, les neutrons se sont montrés supérieurs aux photons pour plusieurs types de tumeurs parmi lesquels les cancers des glandes salivaires et de la prostate. Il s'agit de résultats statistiquement prouvés, qui ne peuvent plus être remis en question (Tableau II). Il est intéressant de noter que les tumeurs répondant bien aux neutrons en clinique sont précisément celles attendues à partir des données radiobiologiques : tumeurs à croissance lente, bien différenciées, mal oxygénées.

La neutronthérapie à Louvain-la-Neuve

À l'UCL, la construction du cyclotron de Louvain-la-Neuve, en 1972, offrait aux radiothérapeutes une belle occasion de pouvoir entreprendre un programme de neutronthérapie des cancers dans les meilleures conditions. Le cyclotron isochrone "CYCLONE" pouvait accélérer des deutons à 50 MeV et des protons à environ 90 MeV. Il se situait parmi les cyclotrons les plus performants au monde pour les applications thérapeutiques (Fig.5). De plus son

énergie variable permettait de simuler les faisceaux utilisés dans tous les autres centres. Ceci présentait un intérêt évident du point de vue de la recherche radiobiologique et dosimétrique, lequel a été largement exploité.

Cet audacieux programme ne pouvait réussir qu'avec la collaboration enthousiaste des équipes de Louvain-la-Neuve : le Pr P. Macq, à l'époque Directeur du Centre de Recherche du Cyclotron, les ingénieurs Y. Jongen et G. Ryckewaert et le Pr J.P. Meulders de l'Unité de Physique Nucléaire.

L'UCL a joué un rôle moteur dans le développement de la neutronthérapie en Europe. Nous avons été Président du Neutron Therapy Group de l'EORTC, de 1981 à 1987, puis Secrétaire Scientifique de ce groupe. Stefaan Vynckier a assumé la Présidence du groupe de dosimétrie.

Le premier malade a été traité en 1978 et , au total 1 895 malades ont été traités au premier janvier 2000. Il s'agissait pour une large part de malades atteints de cancer de la prostate : cette localisation est en effet reconnue comme une des meilleures indications de la neutronthérapie. Un recrutement aussi important a été possible grâce à une fructueuse collaboration avec le Pr P. Van Cangh. Le Centre de neutronthérapie était ouvert à tous les patients et à toute collaboration interuniversitaire et internationale. Il a participé à des études dans le cadre de l'EORTC et du RTOG (USA).

Malheureusement, le coût élevé du fonctionnement, l'absence de remboursement spécial de la part de la Sécurité Sociale et le prix des travaux de modernisation indispensables après plus de 20 ans de fonctionnement n'ont pas permis de poursuivre la neutronthérapie à Louvain-la-Neuve au-delà de l'an 2000.

Les recherches nécessaires pour l'application efficace et sûre des neutrons ont conduit à plusieurs thèses de doctorat ou d'agrégation : G. Laublin (sc-biologie-UCL,1981), J. Gueulette (sc-biologie-Toulouse, 1982), J. Van Dam (agrég-KUL,1984), P. Pihet (sc-physique-UCL,1989), P. Scalliet (agrég-KUL, 1991), M. Beauduin (agrég-UCL, 1993).

En ce qui concerne l'évolution de la neutronthérapie dans le monde, des améliorations techniques importantes ont été apportées dans certains centres comme Seattle, Detroit, Cape Town. Les traitements y sont effectués aujourd'hui dans les mêmes conditions de sélectivité physique et de fiabilité qu'avec les accélérateurs linéaires les plus modernes. Par contre, certains centres ont été fermés pour des raisons techniques, de coût ou de recrutement.

Les développements techniques récents en photonthérapie visant à optimiser les distributions de la dose peuvent être adaptés à la neutronthérapie: par exemple, l'utilisation d'un collimateur variable multilames (Fig.5), la thérapie conformationnelle ou l'IMRT (intensity modulated radiation therapy). Des

études dans cette direction sont en cours, en particulier à Detroit. La thérapie par capture neutronique, comme adjuvant à la neutronthérapie, ouvre de nouvelles perspectives, mais son efficacité doit encore être confirmée.

Les avantages "radiobiologiques" des neutrons liés à leur TEL élevé se retrouvent avec les faisceaux d'ions lourds (voir section 3). Toute l'expérience accumulée avec les neutrons dans les domaines techniques, radiobiologique et clinique pourra donc contribuer au développement plus rapide et plus sûr de la thérapie par ions lourds.

2. Les faisceaux de protons

Les protons pour une meilleure sélectivité physique

Les caractéristiques physiques des faisceaux de protons leur donnent un avantage spécifique par rapport aux photons. Lorsqu'ils pénètrent dans les tissus, les protons déposent une grande partie de leur énergie à une profondeur donnée, au niveau du "pic de Bragg". La profondeur du pic de Bragg dans les tissus dépend de l'énergie et peut donc être ajustée en fonction de la profondeur de la tumeur à irradier (Fig.6). Au-delà, la dose décroît de manière abrupte, ce qui protège totalement les structures saines qui se trouvent derrière la tumeur. La distribution de la dose est donc quasi optimale avec les faisceaux de protons (Fig.7).

Sur le plan radiobiologique, les protons produisent, à dose égale, les mêmes effets biologiques que les photons. Aucun bénéfice n'est donc à attendre du point de vue de l'amélioration de "l'effet radiobiologique différentiel". Le bénéfice des protons est lié uniquement à leur meilleure sélectivité physique (ou "balistique").

Les indications cliniques des faisceaux de protons découlent de leurs caractéristiques physiques. Il s'agit de tumeurs radiorésistantes situées au voisinage ou au contact de structures saines critiques radiosensibles :

- certaines tumeurs cérébrales,
- tumeurs de la base du crâne,
- tumeurs proches de, ou accolées à la moelle épinière,
- mélanomes de la choroïde,
- tumeurs de l'enfant, surtout neurologiques [5][6] (Fig.8).

Certaines tumeurs pourraient bénéficier des protons pour une partie du traitement ("boost").

L'excellente sélectivité physique des faisceaux de protons implique une parfaite immobilisation des malades et une grande précision dosimétrique. De même les volumes à irradier doivent pouvoir être visualisés et délimités avec

exactitude : ceci devient possible aujourd'hui grâce aux méthodes modernes d'imagerie médicale.

Enfin, une connaissance de plus en plus complète de l'évolution naturelle des cancers et de leurs voies de dissémination est essentielle afin de pouvoir tirer parti au maximum de l'excellente sélectivité physique des protons.

La protonthérapie à Louvain-la-Neuve : une étude pilote

Le cyclotron de Louvain-la-Neuve permet d'accélérer des protons à une énergie de 90 MeV pour laquelle le pic de Bragg se situe à une profondeur de 6 cm. La protonthérapie de tumeurs situées à moins de 6 cm était donc possible et, dans cette optique, une deuxième salle de traitement a été aménagée au cyclotron de Louvain-la-Neuve en 1991. Elle était équipée d'un faisceau horizontal.

Une étude pilote a été réalisée de 1991 à 1993. Elle a porté sur 21 malades, surtout des enfants, présentant des petites tumeurs, essentiellement du système nerveux central et de l'œil. Ces tumeurs constituent les meilleures indications pour les faisceaux de protons.

Cette étude pilote, bien que ne portant que sur un nombre limité de malades, a permis de vérifier la fiabilité des techniques et la cohésion des équipes médicales et physiques. La poursuite de la protonthérapie, sur une plus grande échelle à Louvain-la-Neuve, aurait nécessité d'importants aménagements des locaux et des lignes de faisceaux. Ces travaux n'ont pas pu être effectués.

Par ailleurs, cette étude pilote a montré que la mise en œuvre d'un large programme de protonthérapie, auquel participeraient les différents centres universitaires belges, était une option réaliste tant sur le plan médical que technique. L'équipe de l'UCL, vu son expérience et son caractère multidisciplinaire, aurait pu y jouer un rôle moteur. Nous y reviendrons.

3. Les ions lourds

Intérêt des ions lourds en cancérologie

L'idée qui a conduit à envisager l'application thérapeutique des ions lourds est la possibilité de combiner les avantages de la *sélectivité balistique* des protons et les avantages de l'*effet différentiel radiobiologique* des neutrons (pour certains types de tumeurs).

Les faisceaux d'ions lourds présentent les caractéristiques suivantes :

(1) une sélectivité physique équivalente ou même (selon certains critères) supérieure à celles des faisceaux de protons (voir figure 7). La courbe de rendement en profondeur, pour les ions lourds, présente un "plateau initial" puis,

en profondeur, un pic de Bragg qui peut être étalé, comme pour les protons, pour couvrir la totalité de la tumeur.

(2) un important effet radiobiologique différentiel. Lorsque les ions lourds pénètrent dans les tissus, ils sont progressivement ralentis et leur TEL augmente. La tumeur située au niveau du pic de Bragg étalé est donc exposée à un rayonnement à TEL élevé, tandis que les tissus sains situés au niveau du plateau initial sont exposés à un rayonnement à TEL faible.

Cette différence de TEL entraîne trois conséquences que l'on peut exploiter :

- a) les rayonnements à TEL élevé ont une Efficacité Biologique Relative (EBR) plus grande (c'est-à-dire que, à dose égale, l'effet biologique est plus marqué).
- b) les rayonnements à TEL élevé sont particulièrement efficaces contre les cellules cancéreuses hypoxiques ou se trouvant dans une phase résistante du cycle cellulaire (voir plus haut les neutrons).
- c) au cours d'un traitement fractionné, les lésions sublétales produites par des rayonnements à TEL faible se réparent entre les séances, mais les lésions produites par des rayonnements à TEL élevé ne se réparent pas.

On peut conclure schématiquement en disant que, la différence entre les « doses biologiques » est plus marquée (donc plus avantageuse) que la différence entre les « doses physiques », si on compare leurs valeurs au niveau du pic de Bragg étalé (où se trouve la tumeur) et au niveau du plateau initial où ne se trouvent que les tissus sains (Fig.9).

L'application thérapeutique des ions lourds pose des problèmes en raison de son coût et de la complexité de l'équipement. En effet, pour accélérer des ions carbone-12 à des profondeurs dans les tissus de 14, 17, 20 et 30 cm, il faut accélérer les ions à des énergies respectivement égales à 270, 300, 330 et 430 MeV par nucléon.

Les ions néon ont été utilisés en clinique à Berkeley, en Californie (Tableau II). Les ions carbone sont utilisés à Chiba au Japon (1994) et au GSI-Darmstadt en Allemagne (1997).

En Europe, l'intérêt de la création d'un centre de traitement par ions lourds a été reconnue, par plusieurs équipes, dès le début des années 80. Toutefois, il paraissait évident, à l'époque, qu'un tel projet ne pouvait se concevoir qu'à l'échelle européenne. En plus de l'argument du coût, la complexité technique et les problèmes radiobiologiques à résoudre nécessitaient d'importantes recherches pour appliquer les ions lourds de manière efficace et en toute sécurité.

Le projet EULIMA

La Commission Européenne était donc incontournable. Les premiers contacts furent très encourageants et une étude de faisabilité fut financée. Le projet EULIMA (EUropean Light Ion Medical Accelerator) était lancé. En janvier 1991, la Belgique avait présenté la candidature de Bruxelles pour l'implantation d'EULIMA. L'hôpital militaire, avec son infrastructure moderne, sa situation centrale (pour l'Europe) et ses connexions multiples et faciles, représentait une option crédible. De plus, la proximité de quatre hôpitaux universitaires (KUL, UCL, ULB, VUB) apportait toute la compétence médicale et la logistique hospitalière nécessaire. L'expérience acquise dans les domaines physiques, radiobiologiques et médicaux par les équipes de l'UCL pouvait constituer un atout majeur supplémentaire. Enfin, le projet EULIMA se situait parfaitement dans le cadre du "Centre Médical d'Excellence" proposé à l'époque par le Pr J.J. Haxhe, directeur médical des cliniques universitaires Saint-Luc. Ce centre d'excellence devait regrouper les quatre hôpitaux universitaires mentionnés plus haut. La présence d'EULIMA lui aurait procuré un support concret appréciable, d'autant plus qu'EULIMA aurait pu attirer des équipes de qualité, et devenir ainsi une amorce à la constitution de groupes multidisciplinaires européens.

Après plusieurs années de travail, le programme EULIMA très complet a pu être défini, impliquant les différents aspects médicaux, techniques et socio-économiques. Différents centres y ont collaboré : pour la France, le Centre Anti-Cancéreux Antoine Lacassagne à Nice et le CAC de Lyon, pour la Suisse, le CERN à Genève, pour l'Allemagne, le GSI-Darmstadt, pour le Royaume-Uni le centre de Clatterbridge/Liverpool, et pour la Belgique les équipes de l'UCL avec le Pr Jean-Pierre Meulders, de l'Unité de Physique Nucléaire, le Dr Guido Ryckevaert, ingénieur en chef du cyclotron de Louvain-la Neuve et nous-même.

Le projet EULIMA, dont la valeur fut reconnue par les groupes d'experts mis sur pied successivement par la CE, fut présenté à la communauté scientifique et médicale internationale au Workshop de Nice en 1988 [7]. Malheureusement, la situation se détériora rapidement au moment du choix de l'emplacement d'EULIMA et les rivalités nationales et personnelles mirent un point final à ce projet qui était peut-être, pour l'époque, un peu "prématuré".

EULIMA, comme phénix, renâit de ses cendres

Une dizaine d'années après la "mort" du projet EULIMA initial, l'idée resurgit et actuellement, en Europe, cinq projets se trouvent à différents stades d'avancement : le projet d'Heidelberg en Allemagne, Med-AUSTRON en Autriche, le projet Rhône-Alpes en France, TERA en Italie et le projet suédois

de Stockholm. Nous sommes impliqués dans le projet Med-AUSTRON en assurant la coordination du Groupe d'Experts Internationaux.

Les cinq projets reprennent, dans une large mesure, les idées et les lignes directrices d'EULIMA, tant sur le plan de la justification globale du projet, que sur le plan de la technique, de l'épidémiologie et des bases radiobiologiques. Les arguments radiobiologiques qui étaient avancés pour justifier EULIMA restent dans l'ensemble tout à fait valables aujourd'hui et n'ont pas été contredits par des observations radiobiologiques plus récentes. Ce fait est reconnu par les responsables des cinq projets européens et apparaît dans les "livres blancs" respectifs. Il est donc raisonnable de penser que dans quelques années, la thérapie par faisceaux d'ions lourds, aura gagné sa place parmi l'arsenal de la radiothérapie moderne.

Dans la perspective de ces nouveaux projets européens, on peut espérer que l'accès des malades belges aux traitements par ions lourds pourra être garanti, chaque fois que l'indication clinique s'imposera, même s'il fallait s'adresser à un centre étranger.

En conclusion: Un avenir pour la protonthérapie en Belgique ?

Le problème du traitement des cancers par la protonthérapie se pose en Belgique de manière toute particulière. En effet, sur le campus de Louvain-la-Neuve, à quelques dizaines de mètres du cyclotron de l'UCL et à l'initiative de l'UCL et de la région Wallonne, la firme IBA (Ion Beam Applications) a été créée en 1986 et s'est rapidement développée.

Le directeur d'IBA, Yves Jongen, dont le dynamisme est largement reconnu, était d'ailleurs l'ingénieur du cyclotron de l'UCL et, à ce titre, a activement collaboré au programme de neutronthérapie, comme nous l'avons mentionné plus haut.

En protonthérapie, la plupart des données cliniques, et les données les plus fiables dont nous disposons, proviennent du Massachusetts General Hospital (MGH) à Boston et de l'Université de Harvard. Le "vieux" cyclotron de l'institut de physique de Harvard a été utilisé durant de longues années (dès 1961, et 8 747 malades ont été traités au 1^{er} janvier 2001), et adapté aux exigences cliniques pour permettre d'obtenir les merveilleux résultats qui sont universellement reconnus, en particulier pour les tumeurs de l'œil et de la base du crâne. Les résultats de cette étude pilote ont justifié la création d'un Centre de Protonthérapie (Northeast Proton Therapy Center, NPTC), au sein même de l'hôpital, et un appel d'offre a été lancé pour la construction de l'accélérateur. La firme IBA a obtenu le marché en 1994. L'équipe de radiothérapie de l'UCL avait contribué à préciser les contraintes "médicales" de la machine.

À partir de ce succès, IBA devenait la première firme au monde à pouvoir livrer "clef-sur-porte" une installation de protonthérapie. Un contrat avec la firme américaine TENET, signé en 1998 à l'hôtel Hilton à Bruxelles, devait mobiliser la grande presse et la télévision belge. L'avenir d'IBA s'annonçait prometteur dans le domaine de la protonthérapie. Toutefois, la question qui revenait avec insistance était de comprendre pourquoi, alors qu'une firme belge mettait au point et exportait un équipement de pointe dans le traitement du cancer, des malades belges pour lesquels cette technique était indiquée devaient se rendre aux USA, souvent à grands frais.

En réalité, différents projets de protonthérapie ont vu le jour en Belgique. Après l'échec du projet d'Anvers, un projet fédéral/national reprenait en quelque sorte les grandes lignes du projet EULIMA tel que l'avait envisagé le Pr J.J. Haxhe. Une installation de protonthérapie aurait pu être installée à l'hôpital militaire, impliquant la collaboration de tous les centres universitaires belges. L'hôpital militaire fournirait les bâtiments et surfaces nécessaires, en plus d'une cinquantaine de lits. Ce projet s'est avéré non-viable dans le contexte politique et communautaire de l'époque. Un projet alternatif devait regrouper les centres universitaires francophones. Ce projet avait la faveur de la Région Wallonne (qui avait subventionné IBA à ses débuts) et du FRSM: il n'a pas abouti.

Dans les deux hypothèses, les équipes médicales de Saint-Luc et les équipes de physiciens et d'ingénieurs de Louvain-la-Neuve étaient prêtes à collaborer de toutes leurs forces : elles avaient acquis une expérience certaine grâce aux programmes de neutron- et protonthérapie. Par ailleurs, la proximité d'IBA était un atout majeur à la fois pour IBA ("vitrine") mais aussi pour les équipes médicales.

Indépendamment des arguments politiques sous-jacents mais rarement exprimés, deux objections majeures ont été formulées contre les différents projets de protonthérapie.

Le premier argument est d'ordre financier. Une installation de protonthérapie coûte environ dix fois le prix d'un accélérateur linéaire moderne. Cette différence dans les coûts d'investissement doit être pondérée par deux facteurs. Tout d'abord, la durée de vie d'un cyclotron est de loin supérieure (5 à 10 fois) à celle des accélérateurs linéaires. Ensuite, un cyclotron peut "alimenter" ou "desservir" plusieurs salles de traitement en déviant le faisceau par un jeu d'aimants (une sorte de "time sharing"). Dans ces conditions, le problème est de pouvoir recruter, par an, un nombre suffisant de malades pour lesquels les protons apportent un bénéfice significatif. Ceci nécessite la collaboration de

plusieurs centres universitaires (ou autres), mais implique des problèmes politiques qui deviennent vite contraignants.

Le deuxième argument consiste à dire que les progrès accomplis récemment en radiothérapie conventionnelle rendent inutiles les faisceaux de protons. Cet argument ne résiste pas à deux évidences. En effet, malgré les progrès réalisés, la radiothérapie est, malheureusement, loin d'être efficace dans tous les cas, tant en ce qui concerne les contrôles tumoraux que les effets secondaires/complications. Par ailleurs, toutes les avancées techniques en radiothérapie conventionnelle peuvent s'appliquer aux protons, comme la thérapie conformationnelle et l'IMRT mentionnés plus haut. La supériorité d'un faisceau de protons par rapport à un faisceau de photons, illustrée à la figure 7, reste une donnée physique qui se maintient quels que soient les modalités d'application et les plans de traitement.

En conclusion, la création d'un centre de protonthérapie en Belgique (à l'échelle fédérale ou communautaire ?) reste un défi raisonnable sur le plan financier et pleinement justifié du point de vue médical. Par ailleurs, en ce qui concerne les ions lourds (ions carbone), les projets de création de cinq centres en Europe, à des distances acceptables de chez nous, devraient permettre aux malades qui pourraient en bénéficier de manière significative (environ 20 %) d'y avoir accès, du moins pour une partie de leur traitement, dans de bonnes conditions de sécurité et de confort.

Et pour terminer....

Les progrès réalisés durant ces 20 dernières années avec les photons (accélérateurs linéaires de dernière génération) sont importants et ne peuvent être contestés. Ils résultent, pour une grande part, du développement de l'informatique qui permet d'optimiser le nombre, la forme et l'orientation des faisceaux. Toutefois, les limites de la technique commencent à apparaître : elles sont liées à l'atténuation (quasi) exponentielle des faisceaux de photons dans les tissus (Fig. 7). Dans ces conditions, les possibilités nouvelles offertes par les rayonnements "non-classiques" - comme les neutrons, protons, ions lourds - doivent être gardées présentes à l'esprit.

L'application clinique, en toute sécurité, de ces nouveaux types de rayonnements est exigeante : elle requiert une grande motivation et beaucoup d'énergie, en plus de la nécessité de rechercher toujours des moyens de financement supplémentaires. En outre, une collaboration pluridisciplinaire, continue et confiante, avec les ingénieurs, physiciens et radiobiologistes est indispensable : elle est source d'enrichissement pour tous.

Le souhait que vous voudrions formuler à la fin de cet article est que la jeune et dynamique équipe, en charge de la Radiothérapie-Oncologie aux cliniques Saint-Luc, reste attentive aux nouveaux développements dans le domaine des rayonnements « non-classiques », garde des contacts étroits avec les centres étrangers, ou même participe à des programmes de recherche communs. Ceci devrait finalement contribuer à garantir à nos malades qui en auraient besoin l'accès à ces nouvelles techniques dans les meilleures conditions d'efficacité, de sécurité et d'environnement.

Dion – Valmont, mai 2001

Tableau I

Type de cancer	Survie avant 1955 (200 kV)	Survie 1970 (hautes énergies)
Maladie de Hodgkin	30 - 35	70 - 75
Col utérin	35 - 45	55 - 65
Amygdale	25 - 30	40 - 50
Nasopharynx	20 - 25	45 - 50
Prostate	5 - 15	55 - 60
Vessie	0 - 5	25 - 35
Ovaire	15 - 20	50 - 60
Rétinoblastome	30 - 40	80 - 85
Séminome du testicule	65 - 70	90 - 95
Cancer embryonnaire du testicule	20 - 25	55 - 70

Amélioration de la survie de différents groupes de malades cancéreux après l'introduction des rayonnements de haute énergie.

Colonne 2 : survies obtenues avec les rayons X de 200 kV (avant 1955).

Colonne 3: survies obtenues après l'introduction des rayonnements de haute énergie, cobalt-60, béta-trons, accélérateurs linéaires. Les résultats présentés sont ceux de 1970. Depuis cette date, des améliorations sont continuellement observées, mais les progrès sont plus lents.

(extrait de "Conquest of Cancer", rapport d'une commission d'experts du Sénat des USA, 1970).

Tableau II
Résultats cliniques obtenus avec les rayonnements à TEL élevés : ions lourds (néon) et neutrons rapides.

Types de tumeurs	Taux de contrôle local	
	ions néons	neutrons
Glandes salivaires (photons)	80 % (28 %)	67 % (24 %)
Sinus maxillaire (photons)	63 % (21 %)	67 %
Ganglions ORL fixés (photons)		69 % (55 %)
Sarcomes (photons)	45 % (28 %)	53 (38 %)%
Prostates (photons)	100 % (60 - 70 %)	77 % (31 %)

Les taux de contrôle local présentés ici, pour les ions néon et les neutrons, sont des moyennes publiées pour des tumeurs localement étendues, inopérables et/ou récidivantes. À titre de comparaison, les valeurs (..) sont les valeurs obtenues, avec les photons, pour des séries les plus semblables possibles. Par ailleurs des études randomisées ont démontré la supériorité des neutrons (par rapport aux photons) pour les glandes salivaires (RTOG/MRC) et les prostates (RTOG77-04 et NTCWG85-23).

Références :

- [1] Wambersie A., Problèmes pratiques de dosimétrie en thérapie interstitielle. Thèse de Doctorat Spécial en Electroradiologie, Section Radio-Radium-Thérapie et Isotopes, UCL, 1962.
- [2] Dutreix A., Marinello G., Wambersie A., Dosimétrie en curiethérapie, Masson, Paris, 1982.
- [3] Wambersie A., Contribution à l'étude de l'efficacité biologique relative des faisceaux de photons et d'électrons de 20 MeV du béatatron, Thèse Agrég. Ens. Sup., UCL, 1967.
- [4] Wambersie A., Dutreix A., Prignot M., Résultats d'une intercomparaison intercentres de l'étalonnage des dosimètres pour le cobalt-60 au moyen de FeSO₄, J. Radiologie Electrolgie, 54, 835-839, 1973.
- [5] Wambersie A., V.Grégoire, J.M.Brucher, Potential clinical gain of proton (and heavy ion) beams for brain tumors in children, International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics, 22, 275-286, 1992.
- [6] H.Engels, H.G.Menzel, P.Pihet, A.Wambersie, Risk assessment for cancer induction after low- and high-LET therapeutic irradiation, Strahlentherapie und Onkologie, 175, Suppl. II, 47-51, 1999.

[7] A.Wambersie, P.Chauvel, G.Gademann, J.P.Gérard, R.Sealy, EULIMA, Socio-economic study, pp.2-39, in Final Report-EULIMA, Part 1: General feasibility study, Commission of the European Communities (CEC), Concerted Action: Cancer Treatment with Light Ions in Europe, CEC, rue de la Loi, 200, 1049 Bruxelles, 1992.



Figure 1

Curiethérapie interstitielle traditionnelle par radium. Implantation de 14 aiguilles de 1 milligramme de radium pour traiter un cancer localisé du bord gauche de la langue. La curiethérapie était très efficace pour les tumeurs accessibles et de petite taille. Les aiguilles étaient laissées en place durant 4 jours. Une sonde gastrique permettait l'alimentation. Ce traitement au moyen de grosses aiguilles de radium rigides était souvent pénible pour le malade. Actuellement, l'utilisation de fils souples d'iridium-192 a fortement amélioré le confort du malade. (A. Wambersie, Thèse Electroradiologie, 1962)

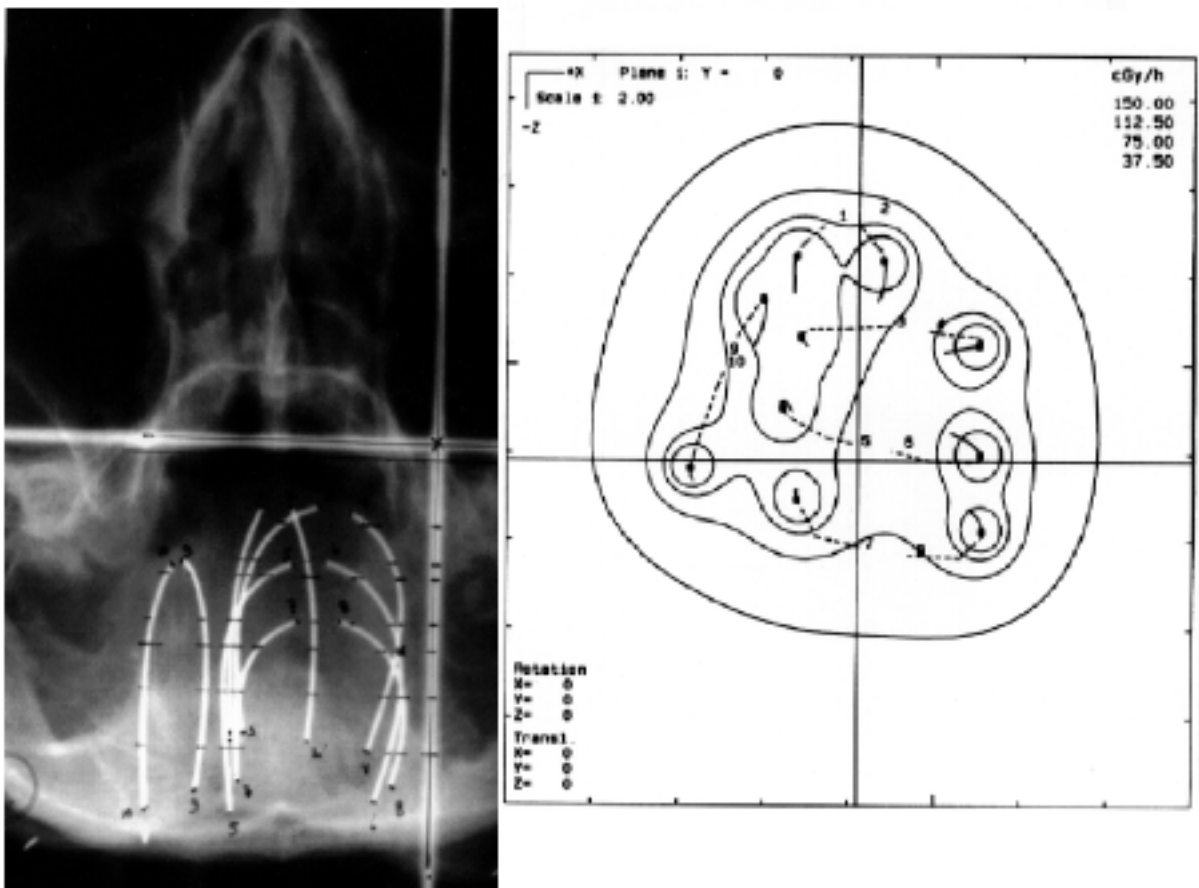


Figure 2

Brachythérapie d'une tumeur de la langue au moyen de 5 fils ("boucles") d'iridium-192 (à gauche). Les fils ont une activité de 68 MBq par cm. La réduction des diamètres des sources de 1,65 mm pour le radium à 0.5 mm pour l'iridium, et surtout le remplacement d'aiguilles de radium rigides par des fils souples rendent le traitement beaucoup plus confortable pour le malade. Par ailleurs, les doses peuvent être calculées avec précision.

La figure de droite montre la distribution de dose calculée dans le plan central de l'application. Les courbes correspondent à 37, 75, 112 et 150 gray par heure; les traces des fils sont indiquées.

(A.Wambersie et J.J.Battermann, Principles and practice of brachytherapy, Arnold, London, 2001)



Figure 3

Irradiation d'une tumeur du larynx, dans les années 50, au moyen d'une "bombe" de radium de 15 grammes à l'Institut du Cancer à Louvain (le terme bombe désigne un *réceptacle* et non un *engin explosif*). En raison de la faible activité spécifique du radium, l'appareil était placé presque au contact du patient. Un rétro-pointeur facilitait l'orientation précise du faisceau. Le temps d'irradiation était long (souvent une heure) et des moyens de contention assez simples étaient utilisés à l'époque.

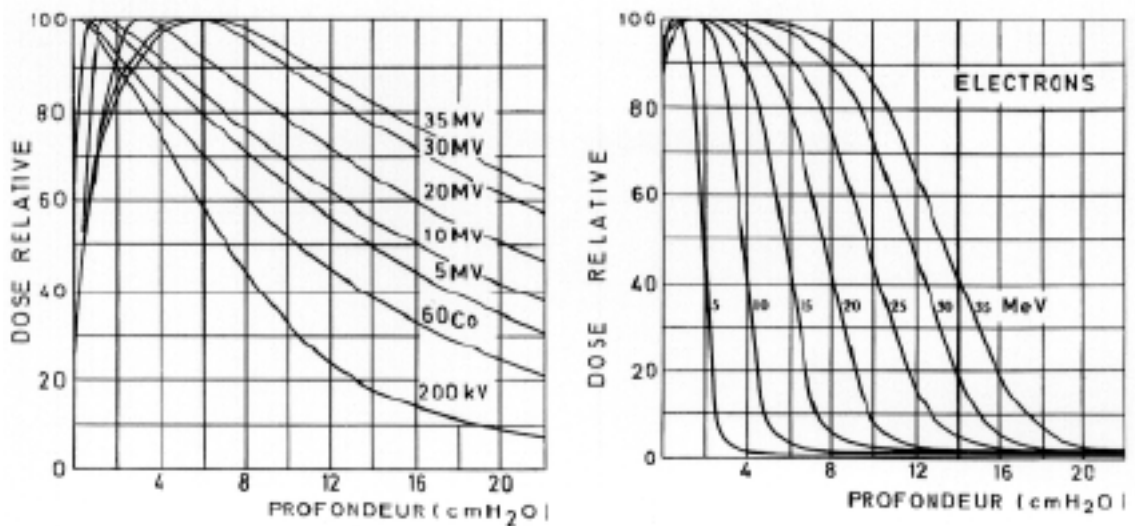


Figure 4

Variation de la dose en profondeur dans les tissus pour des faisceaux de photons (à gauche) et d'électrons (à droite) en fonction de l'énergie. Données obtenues pour le béta-tron Brown Boveri à l'Institut du Cancer de Louvain. Pour les photons, la dose en profondeur augmente avec l'énergie. Des énergies au moins égales à celles du cobalt-60 sont nécessaires pour une thérapie efficace (>70 % de la dose à 5 cm). Par ailleurs, la peau et les tissus sous-cutanés sont mieux protégés aux hautes énergies, ce qui rend possible une intervention chirurgicale qui s'imposerait ultérieurement.

Pour les électrons (particules chargées), la pénétration en profondeur est limitée et peut être réglée en ajustant l'énergie. Le recours aux électrons permet d'éviter les tissus sains situés plus profondément, en aval de la tumeur. (A. Wambersie, Thèse, 1967)

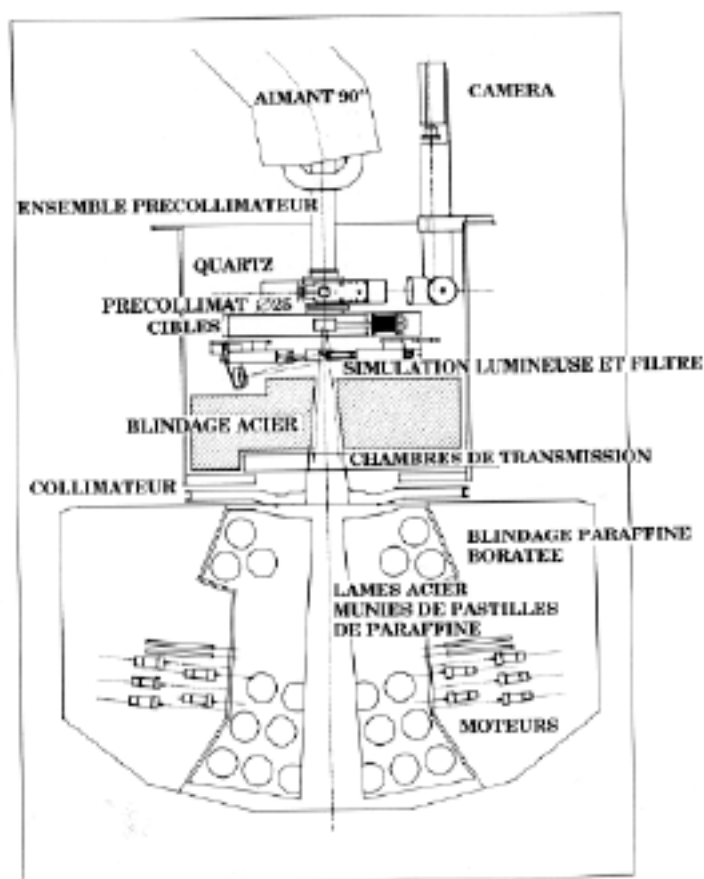
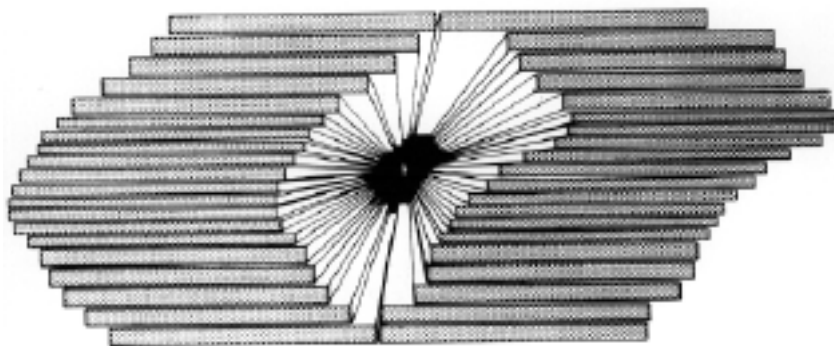


Figure 5

La neutronthérapie au cyclotron CYCLONE à Louvain-la Neuve. En haut, principe du collimateur variable multi-lames. Deux jeux de 22 lames, mobiles individuellement, focalisées sur la source, permettent d'obtenir des faisceaux dont la section est adaptée à la forme et à la taille de la tumeur à traiter. Le principe du collimateur multi-lames a été développé initialement pour la neutronthérapie; il a ensuite été appliqué à la thérapie classique par photons.

En bas, le collimateur variable multi-lames, un des plus performants au monde, a été entièrement conçu et construit à l'atelier du cyclotron à Louvain-la Neuve. Le projet a bénéficié de l'aide du FRSM et de Télévie. Les protons sont déviés vers le bas grâce à un aimant à 90°. Ils bombardent une cible de béryllium pour donner naissance à un faisceau vertical de neutrons qui pénètre entre les lames du collimateur. Les lames, en acier, contiennent des pastilles de paraffine boratée pour absorber les neutrons lents.

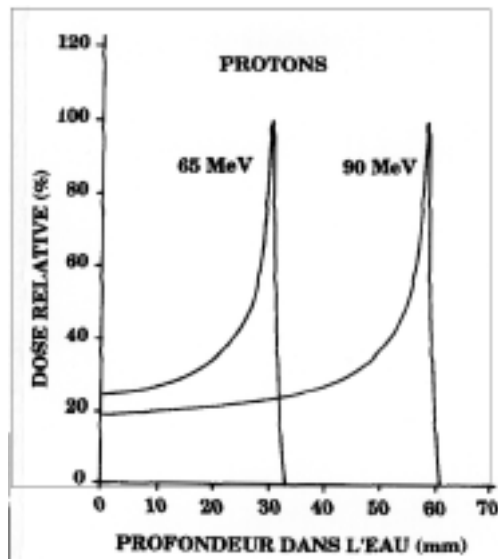


Figure 6

Le faisceau de protons au cyclotron de Louvain-la-Neuve. Courbes de rendement en profondeur pour des énergies de 65 et 90 MeV. La dose est maximale au niveau du pic de Bragg dont la profondeur peut être ajustée en fonction de l'énergie. Pour les applications de radiothérapie, le pic de Bragg doit être "étalé" pour couvrir toute la profondeur occupée par la tumeur (voir figure 7). Ceci peut se faire techniquement soit en modulant l'énergie du cyclotron, soit en interposant un "dégradeur d'énergie" (sorte d'hélice d'épaisseur variable lancée à grande vitesse).

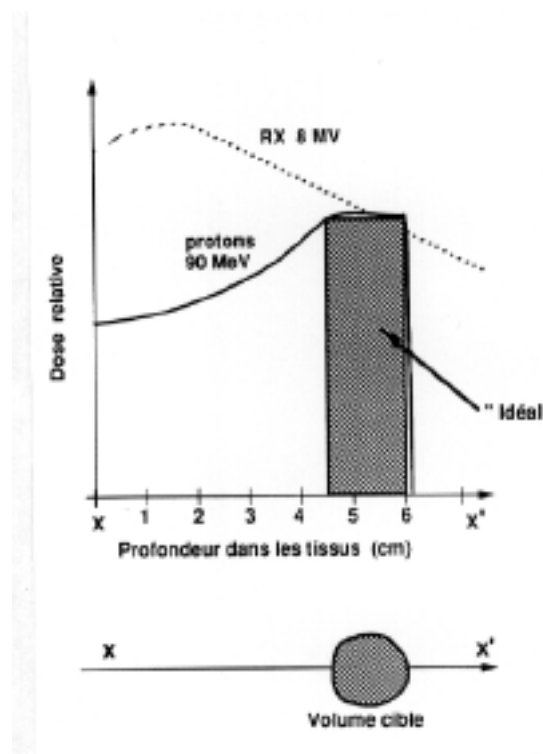


Figure 7

Distribution "idéale" de la dose et distributions réalisables avec des protons de 90 MeV et des photons. Le pic de Bragg du faisceau de protons est étalé sur une épaisseur de 1,5 cm (=épaisseur de la tumeur). Les tissus sains situés en amont sont partiellement protégés et les tissus situés en aval le sont totalement. La distribution de la dose se rapproche de la distribution idéale (en hachuré). La variation de la dose en profondeur pour un faisceau de photons de 8 MV (accélérateur linéaire) est présentée en trait interrompu. Les tissus sains situés en amont et en aval de la tumeur reçoivent des doses importantes, ce qui impose l'utilisation de plusieurs faisceaux se recoupant au niveau de la tumeur (technique "des feux croisés").

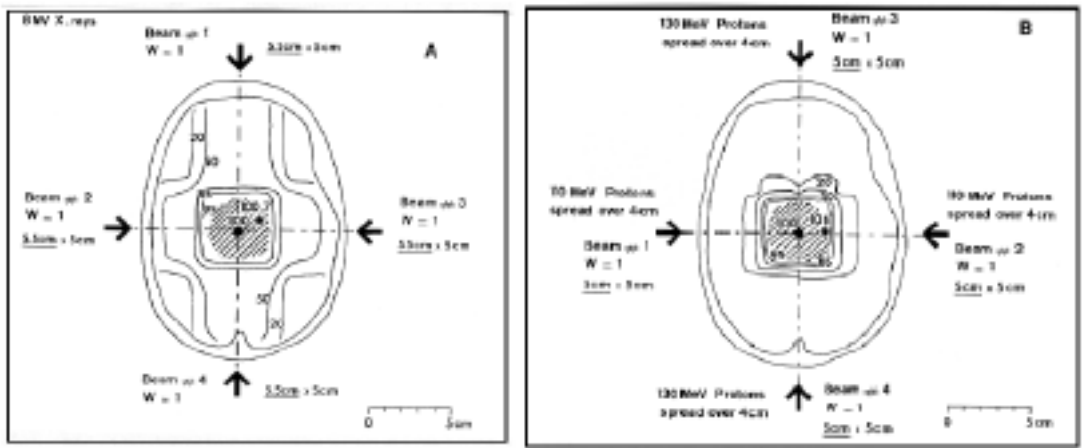


Figure 8

Traitement d'une tumeur située à la base du crâne. Il s'agit d'un volumineux crano-pharyngiome supra-sellaire chez un enfant de 3 ans.

Comparaison des distributions de dose pour une irradiation par photons de 8 MV (A, à gauche) et par protons de 130 MeV (B, à droite). La tumeur ("volume-cible") est représentée en hachuré. Dans les deux cas, on utilise une combinaison de 4 faisceaux orthogonaux. Les doses sont exprimées en pourcentage de la dose obtenue au centre de la tumeur à l'intersection des 4 faisceaux (=100%).

Les doses aux hémisphères cérébraux sont nettement réduites avec les protons. Les risques d'altération des facultés mentales de l'enfant, consécutifs au traitement, dépendent nettement de la dose mais aussi des volumes de tissu cérébral irradié [5].

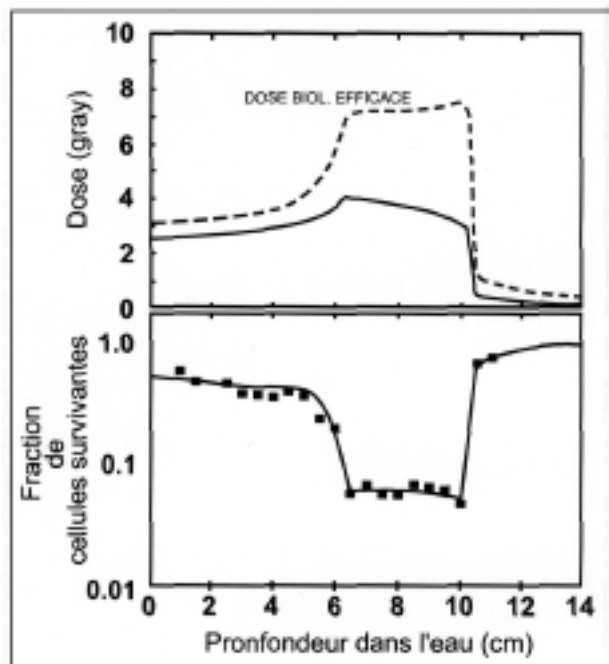


Figure 9

En haut, variation de la dose ("physique") et de la dose pondérée par l'efficacité biologique ("dose biologiquement efficace", en pointillé) dans un faisceau d'ions carbone-12. La courbe de rendement en profondeur physique est semblable à celle des protons (Figure 6). Cependant, lorsque l'on pondère la dose par l'efficacité biologique relative (EBR) des ions carbone, la courbe de rendement en profondeur devient nettement plus avantageuse (pointillé), car l'effet biologique au niveau du pic de Bragg étalé est plus marqué. Cet avantage radiobiologique est illustré à la partie inférieure de la figure, où des cellules de mammifères en culture sont irradiées, en couche mince, à différentes profondeurs. Le taux de survie cellulaire diminue nettement (rapport 1 à 10) au niveau du pic de Bragg étalé comparé au plateau initial.