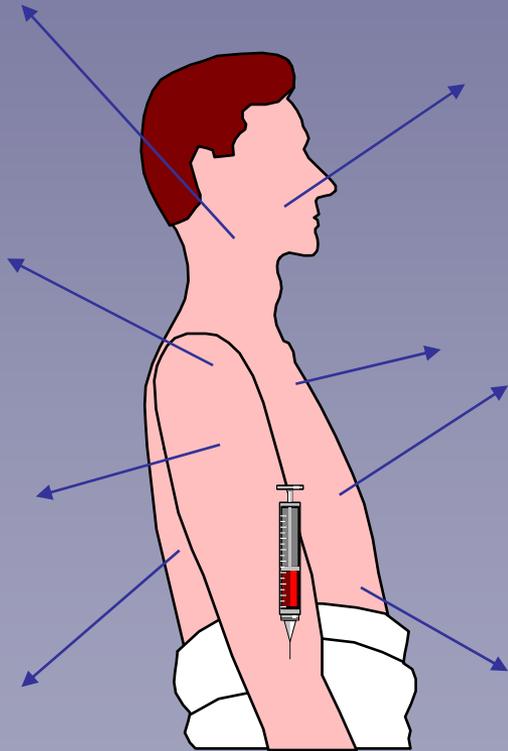

MESURES OPERATIONNELLES EN MEDECINE NUCLEAIRE

Isabelle Gardin
Physicienne médicale, PCR



Principe de la médecine nucléaire

Administration d'un radiopharmaceutique *in-vivo*

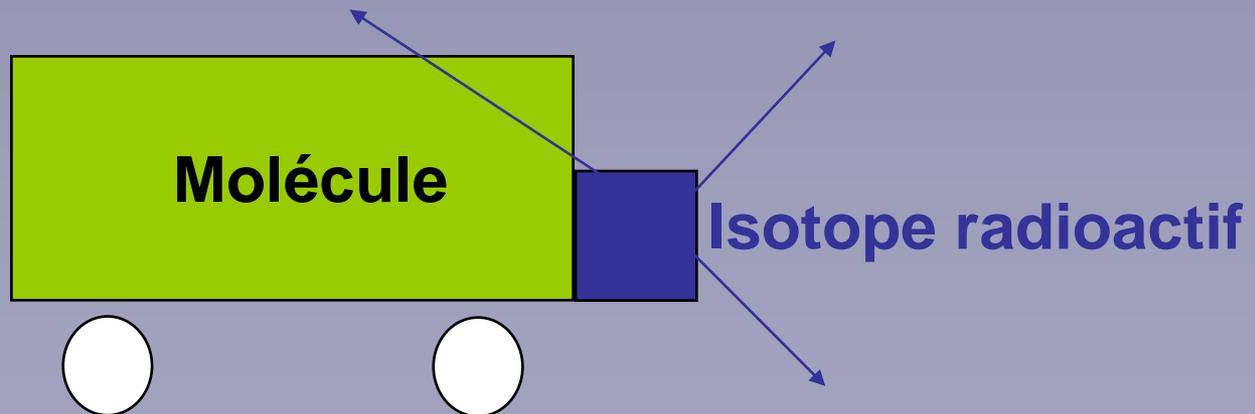


Émission de :

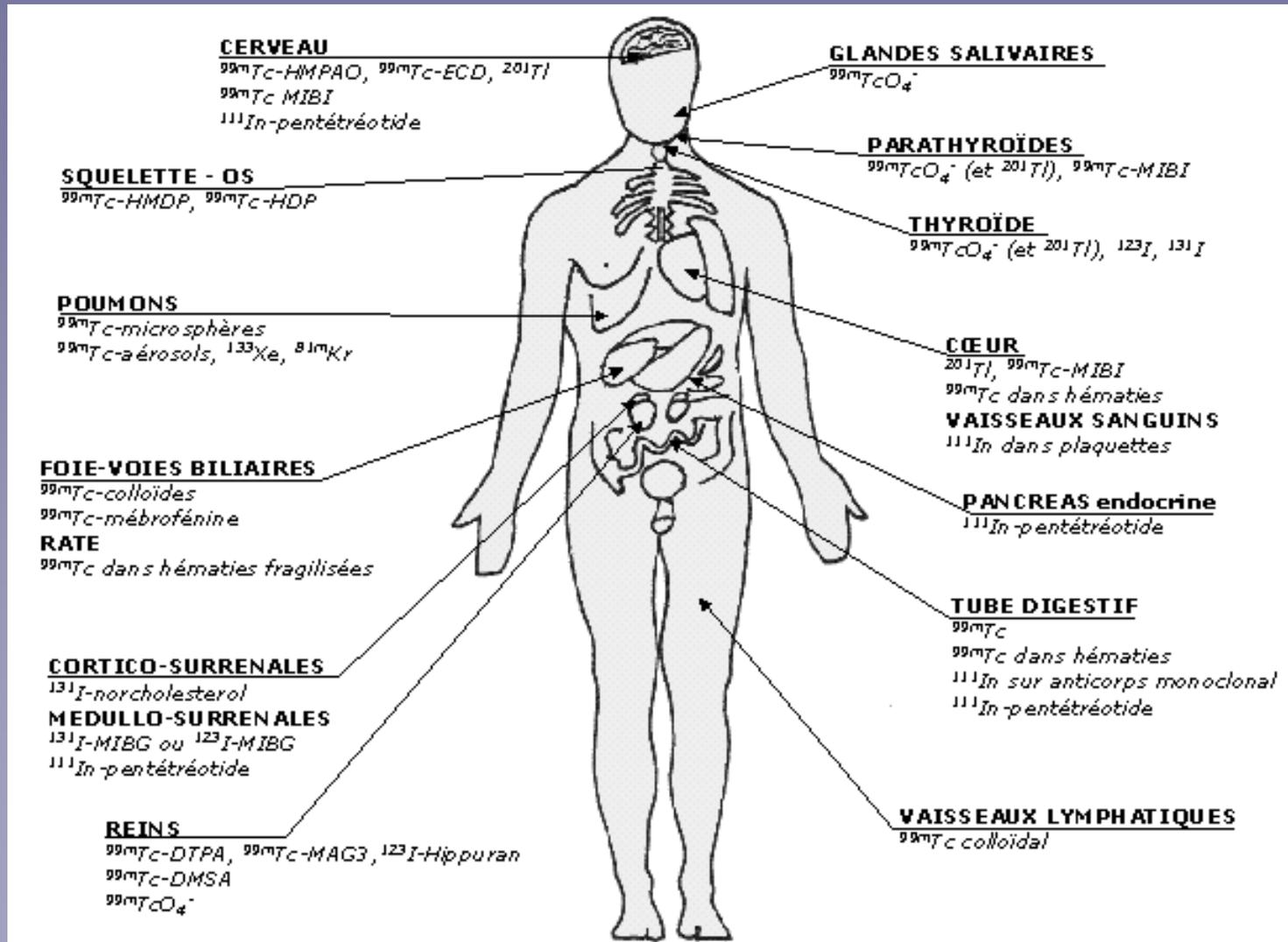
- Photons γ : imagerie monophotonique (scintigraphie planaire et tomographie (TEMP))
- Électrons : e^- , β^- radiothérapie vectorisée
- Positons β^+ : Imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP)

Principe de la médecine nucléaire

- Le radiopharmaceutique (ou radiotraceur)
 - ✓ La molécule vectrice ou traceur : présente les propriétés fonctionnelles recherchées. Il est considéré comme un médicament
 - ✓ Le radio-isotope : détection du signal (imagerie) ou thérapie

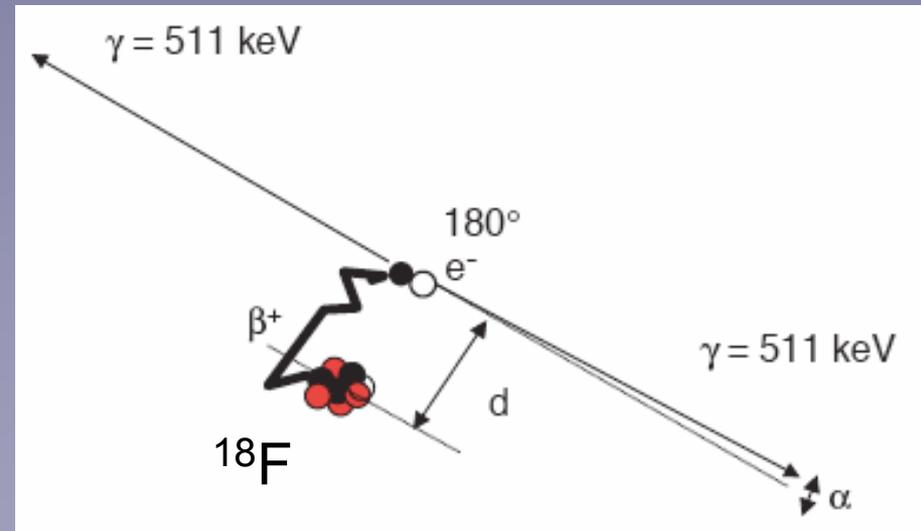


Principe de la médecine nucléaire



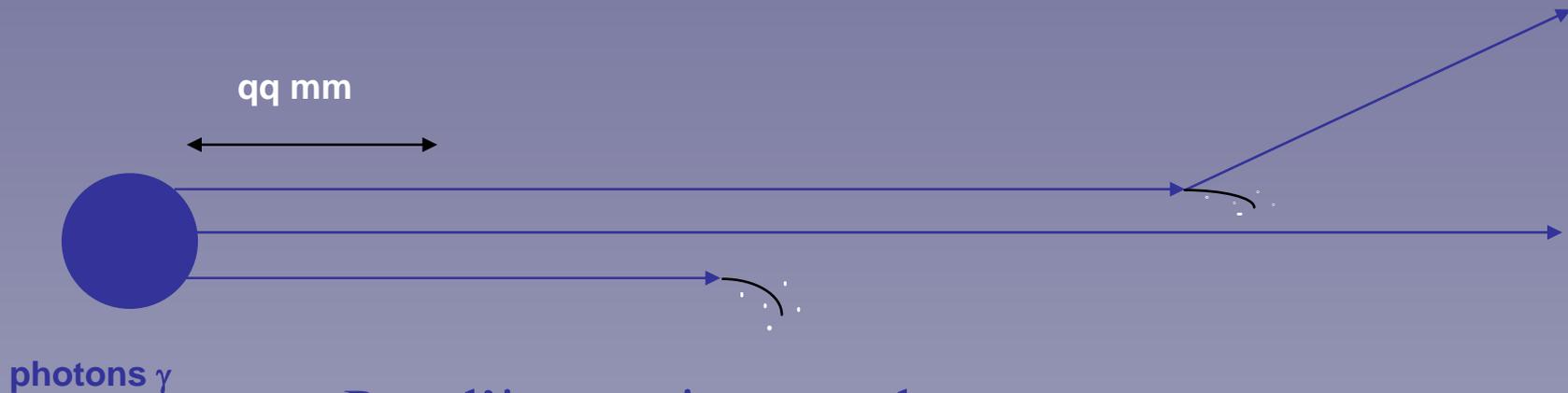
Principe de la médecine nucléaire

- Imagerie TEP (^{18}F -FDG)
 - Désintégration du ^{18}F par émission d'un positon – Anti-matière de l'électron
 - Annihilation du positon avec un e^- pour donner l'émission de 2 photons γ de 511 keV



Principe de la médecine nucléaire

Interactions avec la matière : Cas des photons



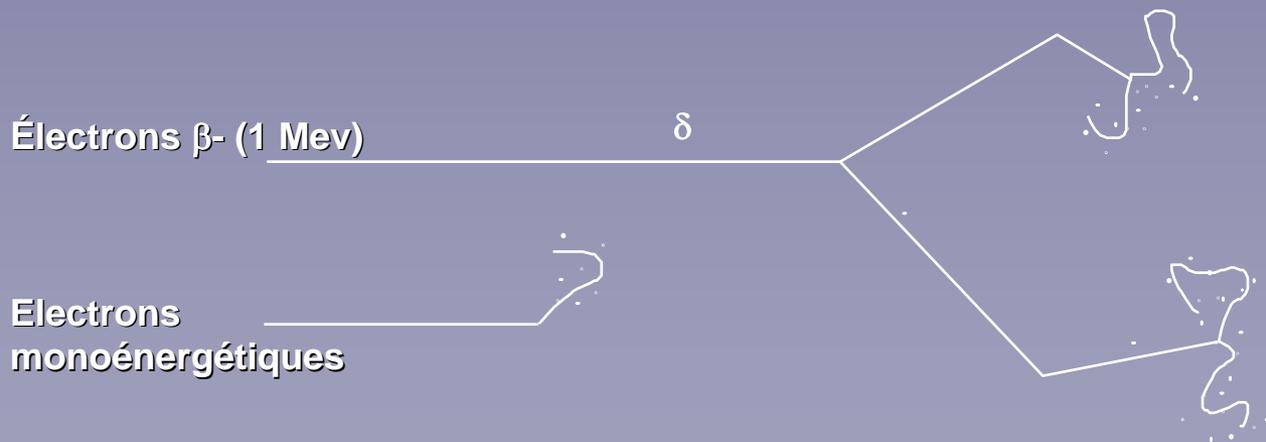
Peu d'interaction avec la
matière - Traverse bien les tissus

Peuvent être détectés par des détecteurs de
photons (Gamma-caméra – TEPscan)
Dépôt d'énergie faible dans le patient

Principe de la médecine nucléaire

Interactions avec la matière : Cas des électrons et des positons

qq mm



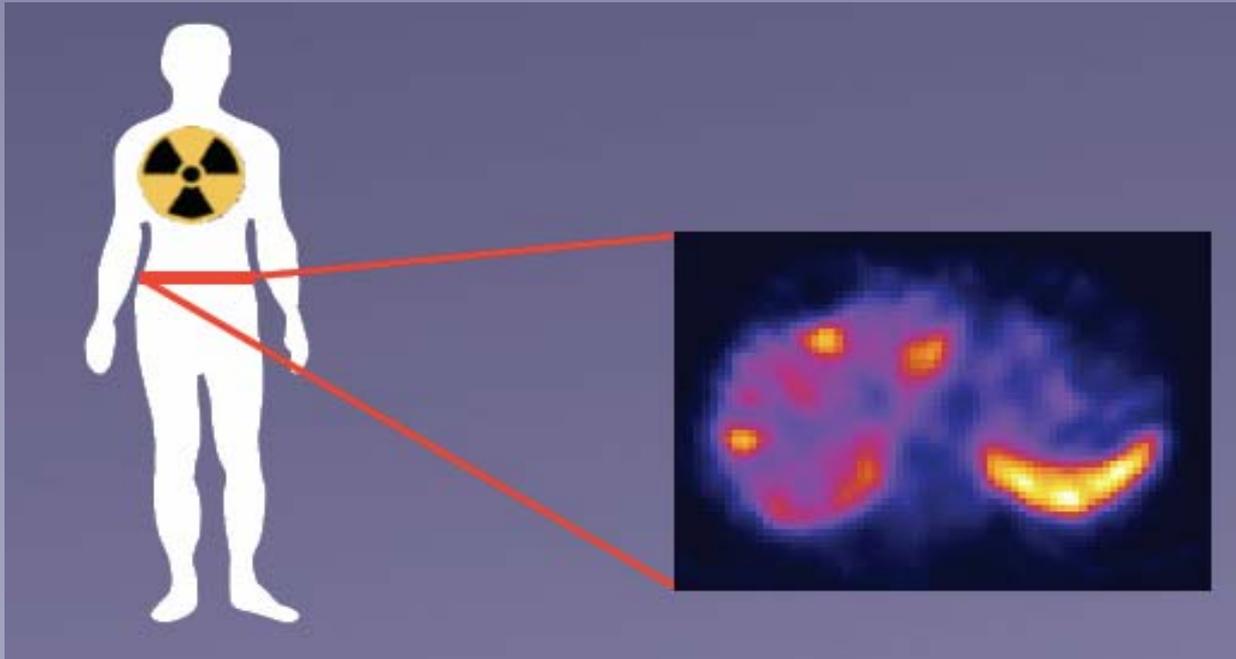
Beaucoup d'interaction avec la matière –
Très vite arrêté

Principe de la médecine nucléaire

- Photons : Peu d'interactions avec la matière - Traversent bien les tissus biologiques – Intéressant pour l'**Imagerie** – Faible irradiation du patient
- Particules chargées : Très forte interaction avec les tissus – Forte irradiation in situ – **Radiothérapie vectorisée (émetteurs β^-)**

Détermination de la dose absorbée

- Exemple du ZEVALIN :
 - ✓ Anticorps anti-CD20 : Traitement des lymphomes non-hodgkinien : Zevalin marqué à l'yttrium 90
 - ✓ Dosimétrie faite avec du zevalin marqué à l'indium 111



Coupe TEMP
située au
niveau du
foie et de la
rate

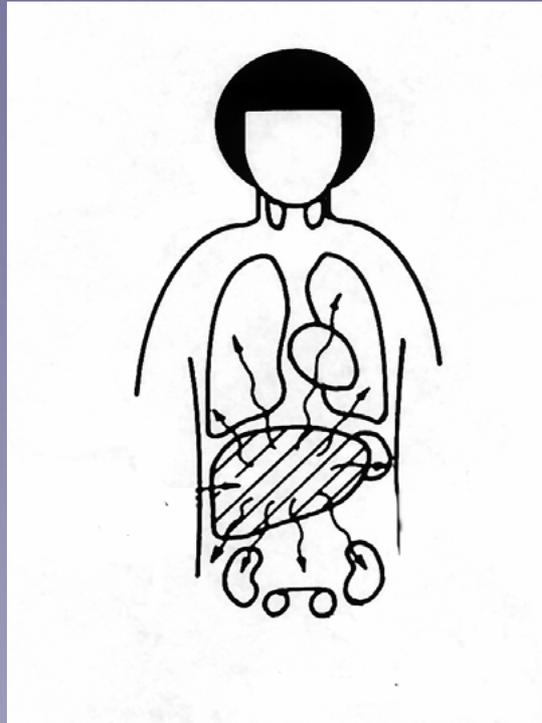
Détermination de la dose absorbée



$$\bar{D}(\text{cible} \leftarrow \text{source}) = \tilde{A}(\text{source}) \times S(\text{cible} \leftarrow \text{source})$$

- \tilde{A} Activité cumulée dans la source h (Bq.s)
- S Dose absorbée dans la cible k par unité d'activité cumulée dans la source h (Gy/Bq.s)

Détermination de la dose absorbée



Sources et cibles

Organes, tissus, tumeurs, voxels, cellules

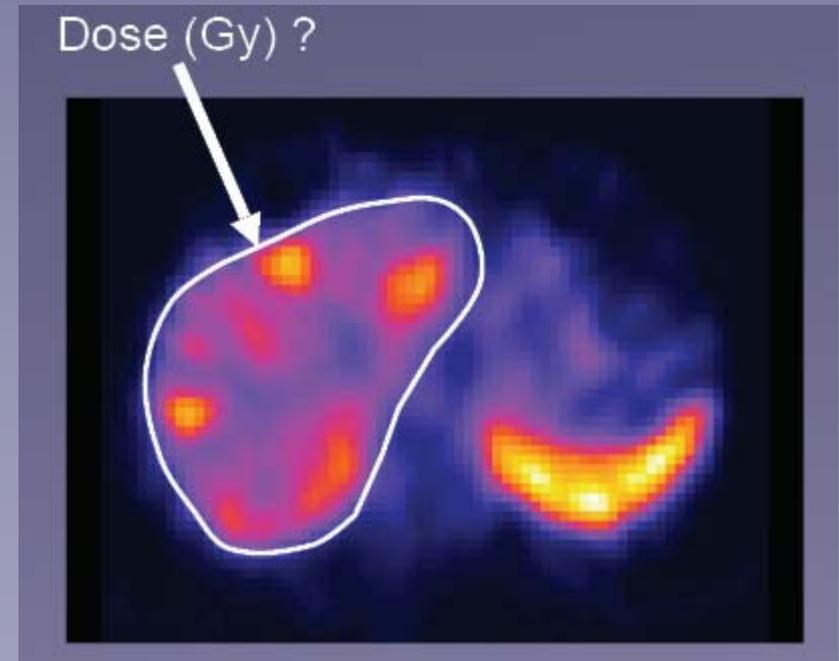
Détermination de la dose absorbée

$$\bar{D}(k) = \sum_h \tilde{A}_h \times S(k \leftarrow h)$$

- Qu'est-ce que l'activité cumulée ?
 - ✓ Correspond au nombre de désintégrations dans l'organe source pendant toute l'irradiation
 - ✓ Paramètre biologique
 - ✓ Dépend de la pharmaco-cinétique du traceur

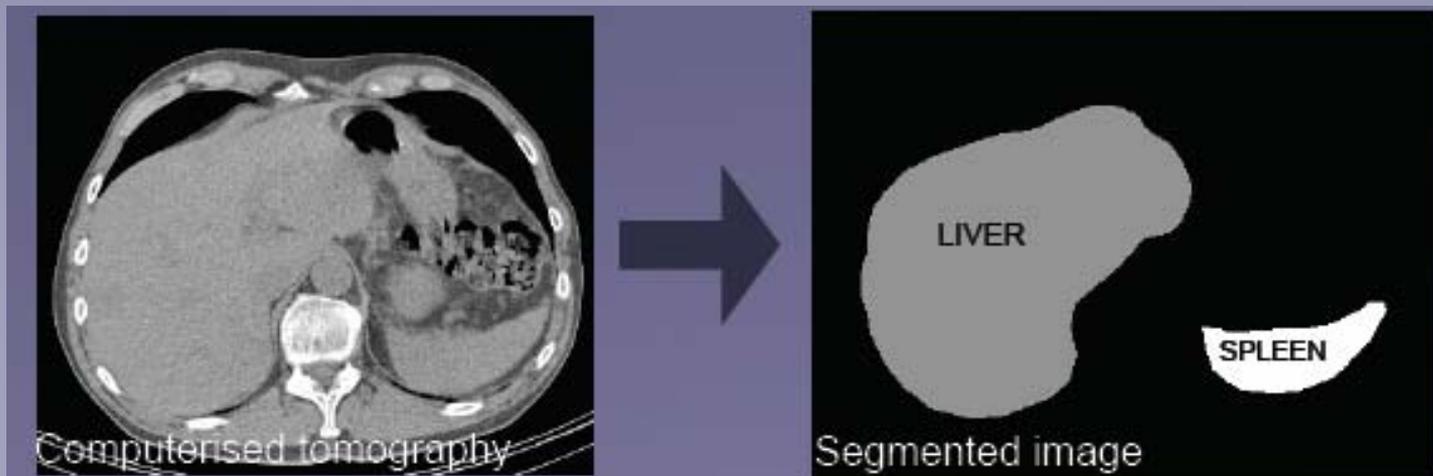
Détermination de la dose absorbée

- Comment déterminer l'activité cumulée ?
 - ✓ Nécessité de délimiter les organes source
 - ✓ Sur les images scintigraphiques :
Difficiles – Source d'erreur importante



Détermination de la dose absorbée

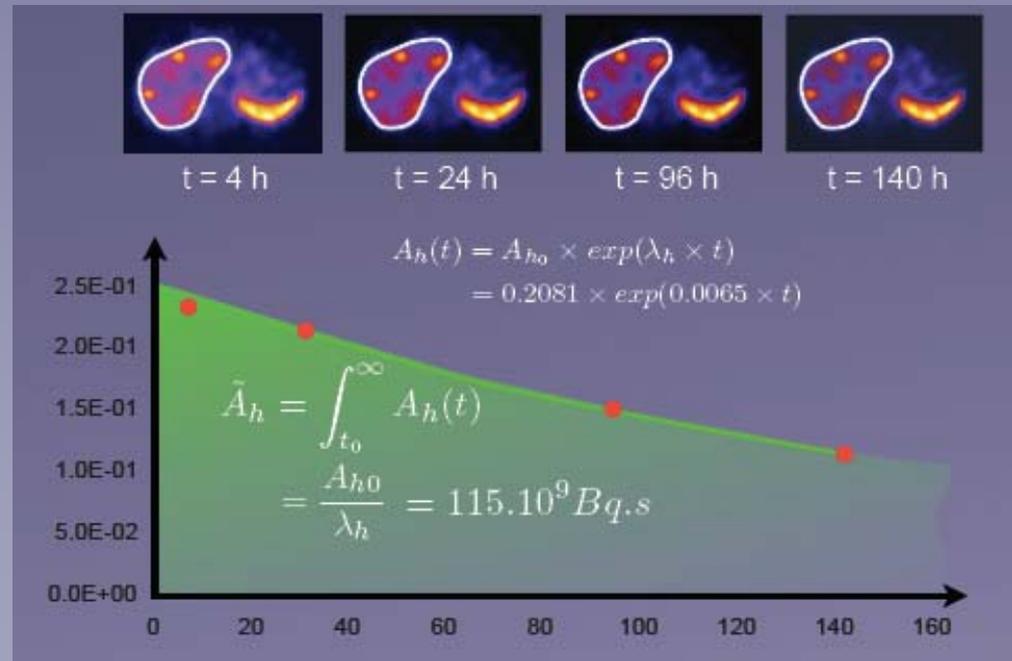
- Comment déterminer l'activité cumulée ?
 - ✓ Nécessité de délimiter les organes source
 - ✓ Images CT (scanner) ou IRM du patient : Long, fastidieux, nécessité d'avoir un recalage précis entre les différents modalités d'imagerie – Facilité par les appareil TEMP/CT



Détermination de la dose absorbée

$$\bar{D}(k) = \sum_h \tilde{A}_h \times S(k \leftarrow h)$$

- Comment déterminer l'activité cumulée ?
 - ✓ Mesure de l'activité présente dans les organes au cours du temps par imagerie planaire ou tomographique



Détermination de la dose absorbée

- Précision attendue sur la mesure de l'activité cumulée ?
 - ✓ Les gamma-caméras sont de très mauvais appareils de mesure
 - ✓ Diffusé
 - ✓ Atténuation
 - ✓ Pénétration septale
 - ✓ Effet de volume partiel
 - ✓ Méthodes de correction possibles, mais difficiles à mettre en œuvre et d'importants biais quantitatifs subsistent

Détermination de la dose absorbée

- Précision attendue sur la mesure de l'activité cumulée ?

- ✓ Exemple du ZEVALIN

- ✓ He et al. Med Phys 2009

- ✓ Méthodes de correction très sophistiquées

n=49 fantômes numériques	Poumons	Moelle osseuse
Planaire ss correction	230 ± 65	448 ± 184
TEMP avec correction	-4,5 ± 7,2	-9,2 ± 7,4

- ✓ Assié et al. IEEE Trans Nucl Sc 2009 : Précision $\leq \pm 20\%$

- ✓ Méthodes de correction plus proches des possibilités cliniques

Détermination de la dose absorbée

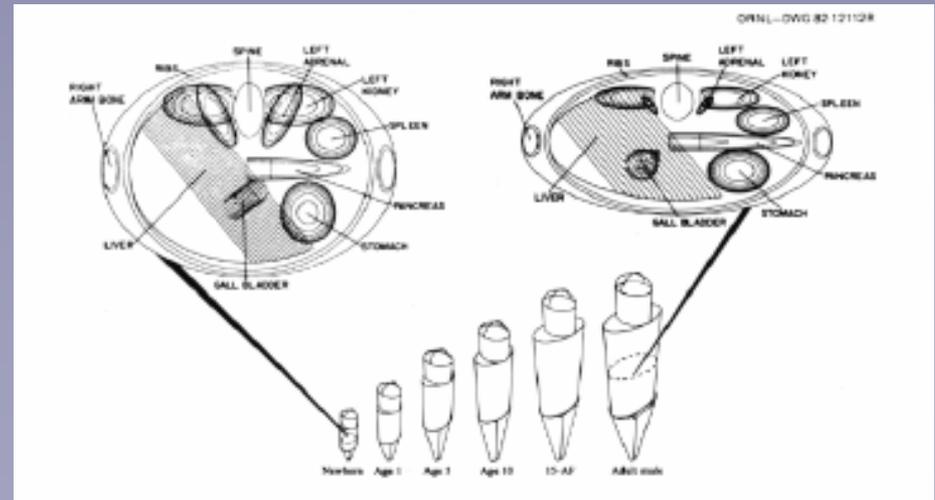
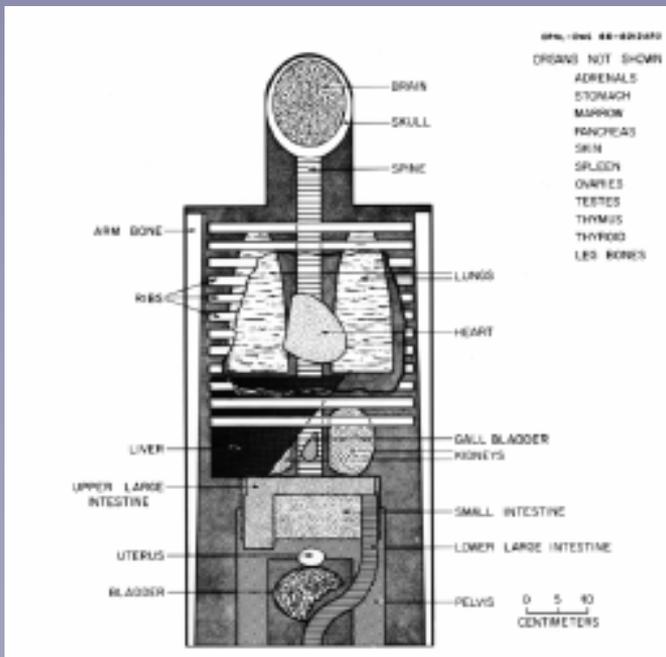
$$\bar{D}(k) = \sum_h \tilde{A}_h \times S(k \leftarrow h)$$

$$S(\text{cible} \leftarrow \text{source}) = \frac{1}{m_{\text{cible}}} \sum_i n_i E_i \varphi_i (\text{cible} \leftarrow \text{source})$$

- Comment calculer S ?
 - ✓ n_i et E_i correspondent au nombre et à l'énergie de la $i^{\text{ème}}$ émission
 - ✓ φ_i correspond à la fraction de l'énergie émise par la source qui est absorbée dans la cible

Détermination de la dose absorbée

- Comment calculer S ?
 - ✓ Par simulation Monte Carlo sur les modèles anthropomorphiques du MIRD (Medical Internal Committee)
 - ✓ Simulation de l'homme, la femme et l'enfant de 15 ans, le nouveau né, l'enfant de 1, 5 et 10 ans
 - ✓ La femme enceinte : 3, 6 et 9 mois



Détermination de la dose absorbée

- Comment calculer S ?
 - ✓ Par simulation Monte Carlo sur les modèles anthropomorphiques du MIRD
 - ✓ Valeurs de S publiées dans le Pamphlet 11 du MIRD pour 117 radionucléides (Snyder *et al.* JNM 1975)
 - ☺ Facile d'utilisation
 - ☹ La morphologie du patient est généralement très éloignée du modèle
 - ✓ Logiciel OLINDA (M. Stabin *et al.* Health Phys 2003)
 - ✓ Prise en compte de la masse des organes des patients pour les valeurs de S du Pamphlet 11 pour la dose auto-absorbée, mais pas possible pour les contributions à distance

Détermination de la dose absorbée

- Comment calculer S ?
 - ✓ Directement à l'échelle du voxel sur les images TEMP
 - ✓ Par méthodes analytiques :
 - ✓ 3D-ID : Sgouros *et al.* JNM 1990
 - ✓ Problème de prise en compte des hétérogénéités des densités tissulaires, mais temps de calcul rapide
 - ✓ Par méthodes Monte-Carlo :
 - ✓ Précis mais au détriment de temps de calcul rédhibitoires en routine clinique
 - ✓ Œdipe : Chiavassa *et al* Canc Biother Radiophar 2005
 - ✓ 3D-RD : Prideaux *et al* JNM 2007
 - ✓ Par convolution de facteurs S calculé en amont
 - ✓ VoxelDose : Gardin *et al* Canc Biother Radiophar 2003
 - ✓ Problème de prise en compte des hétérogénéités des densités tissulaires, mais temps de calcul immédiat

Détermination de la dose absorbée

- Conclusion
 - ✓ Erreur dans cette détermination très importante
 - ✓ Au mieux de l'ordre de $\pm 20\%$ par quelques équipes dans des conditions cliniques
 - ✓ Encore du domaine de la recherche en raison des difficultés de quantification de l'activité
 - ✓ Comparaison avec la radiothérapie externe
 - ✓ Précision dosimétrique $\leq 5\%$
 - ✓ Relation dose-efficacité thérapeutique très forte

Aspects opérationnels

- Distinction complète entre les applications diagnostiques et thérapeutiques
- Diagnostic
 - ✓ Principe de précaution sur des effets non prouvés
 - ✓ On cherche à évaluer un détriment **aux populations** bénéficiant d'un examen
- Radiothérapie vectorisée
 - ✓ Recherche
 - ✓ d'efficacité thérapeutique **individualisée**
 - ✓ Limitation des effets secondaires

Aspects opérationnels

- Diagnostic

- ✓ Évaluation dosimétrique et de la dose efficace avant toute demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un nouveau radiopharmaceutique réalisée :
 - ✓ Sur un nombre limité de patients lors des études cliniques de phases I, II et III.
 - ✓ Données dosimétriques standardisées disponibles pour tout radiotraceur selon les différents modèles du comité du MIRD (fiche produit)

Aspects opérationnels

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHYSIQUE MÉDICALE

Groupe de Travail
« Dosimétrie des explorations diagnostiques en Médecine Nucléaire »

DOSIMÉTRIE DES EXPLORATIONS DIAGNOSTIQUES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

RAPPORT S.F.P.M. N° 19-2001

Société Française de Physique Médicale
Institut Curie - 26 rue d'Ulm 75248 Paris cedex 05
Site internet: <http://www.sfp.m.asso.fr>

2-FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE (FDG)

^{18}F

Injection intra-veineuse

DOSE ABSORBÉE PAR UNITÉ D'ACTIVITÉ ADMINISTRÉE

($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)

Organes	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Paroi vésicale	160	210	280	320	590
Myocarde	62	81	120	200	350
Cerveau	28	28	30	34	48
Ovaires	15	20	30	44	82
Testicules	12	16	26	38	73
Utérus	21	26	39	55	100
Dose efficace ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	19	25	37	51	95

Aspects opérationnels

- RT vectorisée
 - ✓ Calcul dosimétrique très peu précis
 - ✓ On a du mal à établir une relation dose-efficacité thérapeutique fiable
 - ✓ Le seul traitement à longtemps été le traitement du cancer de la thyroïde : activité unique de 4000 MBq d'iodure (^{131}I) de sodium avec de très bons résultats thérapeutiques

⇒ La dosimétrie n'est pas faite en routine clinique

Aspects opérationnels

- RT vectorisée

- ✓ Traitements selon activité standardisée

- ✓ Unique : ^{131}I – Cancer de la thyroïde 4000 MBq

- ✓ En fonction du poids et de la numération sanguine :

- ✓ Zevalin : 15 MBq/kg d' ^{90}Y - Maximum de 1,2 GBq
Plaquettes $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$

- ✓ Polynucléaires neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$

- ✓ D_{foie} [1,3 – 2,6] Gy, D_{rate} [0,30 – 2,6] Gy (n=6)

Assié *et al.* Cancer Biother Radiophar 2008

Conclusion

- Calcul de l'exposition du patient très peu précis
- Diagnostic
 - ✓ Estimation grossière à partir d'une population
 - ✓ Dose efficace dépend du sexe, de l'âge et de l'activité administrée
 - ✓ Toujours disponible dans la fiche produit du radiopharmaceutique
- RT vectorisée
 - ✓ Activité administrée standardisée
 - ✓ Pas d'estimation dosimétrique individualisée
 - ✓ Domaine de recherche actif