

30. ASPECTS DE RADIOPROTECTION LIES A DE NOUVEAUX PROTOCOLES DE RADIOTHERAPIE INTERNE PAR L'YTTRIUM 90

AUBERT Bernard*, GUILABERT Nadine^o, LAMON Annick* et RICARD Marcel*

***Service de Physique et ^oService de Médecine Nucléaire, Institut Gustave-Roussy, Villejuif**

Introduction

Dans le cadre des applications thérapeutiques en médecine nucléaire de nouveaux protocoles ont été proposés ces derniers mois sur la base de radiopharmaceutiques¹ marqués à l'yttrium 90. En effet, les caractéristiques physiques de ce radionucléide le rendent particulièrement attractif pour les applications de radiothérapie interne. C'est un émetteur bêta d'énergie maximale ($E_{\beta_{\max}}$) de 2,284 MeV avec 100 % d'émission, et une demi-vie de 64,1 heures. A cette énergie, le parcours maximal des particules bêta est de 9 m dans l'air et de 11 mm dans l'eau. Le R_{90} , qui correspond, dans l'eau, au rayon de la sphère dans laquelle 90 % de l'énergie émise est déposée, est de 5,3 mm. Les activités mises en œuvre par patient dépendent du protocole et sont comprises entre $\approx 1,2$ GBq et $\approx 4,4$ GBq.

En dehors de quelques applications peu répandues utilisant également les émetteurs bêta comme l'erbium 169 ($E_{\beta_{\max}} \approx 0,35$ MeV) ou le rhénium 186 ($E_{\beta_{\max}} \approx 1$ MeV), l'iode 131 ($E_{\beta_{\max}} \approx 0,6$ MeV) reste le radionucléide de référence dans le domaine de la radiothérapie métabolique. Celui-ci étant utilisé depuis plus de 50 ans pour le traitement des affections thyroïdiennes, les mesures de radioprotection lors de son utilisation sont bien connues et appliquées, d'autant plus qu'étant également émetteur gamma ($E_{\gamma \text{ principale}} \approx 0,365$ MeV) les dispositions vis-à-vis de ce rayonnement suffisent largement pour le rayonnement bêta. Cela explique peut-être pourquoi les produits marqués au ^{90}Y n'ont pas fait l'objet d'études préliminaires approfondies concernant la radioprotection. En effet, les utilisateurs, de même que les fournisseurs, s'appuient généralement sur des notions générales concernant les émetteurs bêta : a) 10 mm de PMMA suffisent à arrêter tout rayonnement bêta, et b) une protection en PMMA est préférable à une protection en plomb (ou matériau plus atténuant) en raison du rayonnement de freinage moins important.

Matériel et méthode

Au début des protocoles cliniques, ou avant leur mise en œuvre, nous avons procédé à une étude systématique de l'exposition des différents intervenants, ainsi que de l'efficacité du matériel de protection disponible. Pour cela chaque opérateur était muni d'un dosimètre électronique² en complément de son film dosimètre et de dosimètres thermoluminescents³ placés à l'extrémité du pouce

¹ OCTREOTHER, Mallinckrodt et ZEVALIN, Schering

² DOSICARD, Eurisys mesures

³ Pastilles de GR 200

et de l'index de chacune des mains. Des mesures avec un débitmètre à chambre d'ionisation⁴ ont également été effectuées tout au long de la procédure puis pendant l'hospitalisation des patients.

Le protocole OCTREOTHER nécessite une phase de préparation du flacon contenant la solution radioactive (4440 MBq dans 86 ml) et un branchement de tubulure sur le patient. Pour les mains, la phase critique se situait lors de la manipulation de tubulure remplie de ⁹⁰Y quand on respectait le protocole initialement prévu. Une première démarche a donc consisté à modifier ce protocole afin de supprimer cette phase, et de ne manipuler, si possible, que des tubulures « froides ».

Le protocole ZEVALIN nécessite une préparation avant injection plus importante, il est donc essentiel de disposer de protège-seringues et d'écrans adaptés. Nous avons comparé le matériel proposé par le fournisseur, protège-seringue en PMMA de 5 mm d'épaisseur et protège-flacon en PMMA de 10 mm d'épaisseur, avec le matériel habituellement utilisé dans le service, protège-seringue en tungstène et protège-flacon en verre au plomb utilisé pour les préparations à base de ^{99m}Tc. L'exposition de l'opérateur a été mesurée selon la même procédure que précédemment.

Résultats

Le bilan après 13 traitements à l'OCTREOTHER montre que : 1) l'exposition à la poitrine pour la personne la plus impliquée (préparation du flacon, mise en place des tubulures et gestion des déchets radioactifs) est comprise entre 4 et 22 μ Sv/injection, et, 2) l'exposition des doigts est passée de plus de 20 mSv à moins de 5 mSv après la mise en place des tubulures « froides ». Durant la phase d'injection, près de la pompe d'injection du ⁹⁰Y, on a pu mesurer des débits pouvant atteindre au niveau de la position de l'opérateur 700 à 1000 μ Sv/h, puis pendant l'hospitalisation, au pied du lit, \approx 20 μ Sv/h. Une fois l'injection réalisée le personnel soignant est soumis à l'exposition du rayonnement de freinage produit dans le patient. La figure 1 présente le spectre mesuré au moyen d'une sonde NaI(Tl)⁵ auprès d'un patient le lendemain de l'injection de 4440 MBq. On peut constater la richesse de ce spectre en basses énergies, aussi le port d'un tablier de protection équivalent à 0,5 mm de plomb (utilisé classiquement en radiologie) a permis de réduire d'un facteur \approx 45 l'exposition de l'infirmière assurant les soins pendant la durée de l'hospitalisation (2 jours).

Pour le protocole ZEVALIN les résultats obtenus montrent que : a) l'exposition des doigts pourrait s'élever à plusieurs dizaines de mSv par préparation sans protection, b) l'exposition des doigts est inférieure au mSv avec protection et, c) que le protège-flacon en verre au plomb est très efficace (facteur \approx 500). En ce qui concerne les protège-seringues, la figure 2 présente le spectre obtenu pour chacun des matériaux utilisés. L'intégrale du spectre, qui rend compte de l'efficacité de chacun d'eux, montre une efficacité environ 7 fois meilleure pour le tungstène par rapport au PMMA.

⁴ BABYLINE, Eurisys mesures et RAM DA 2000, Rotem

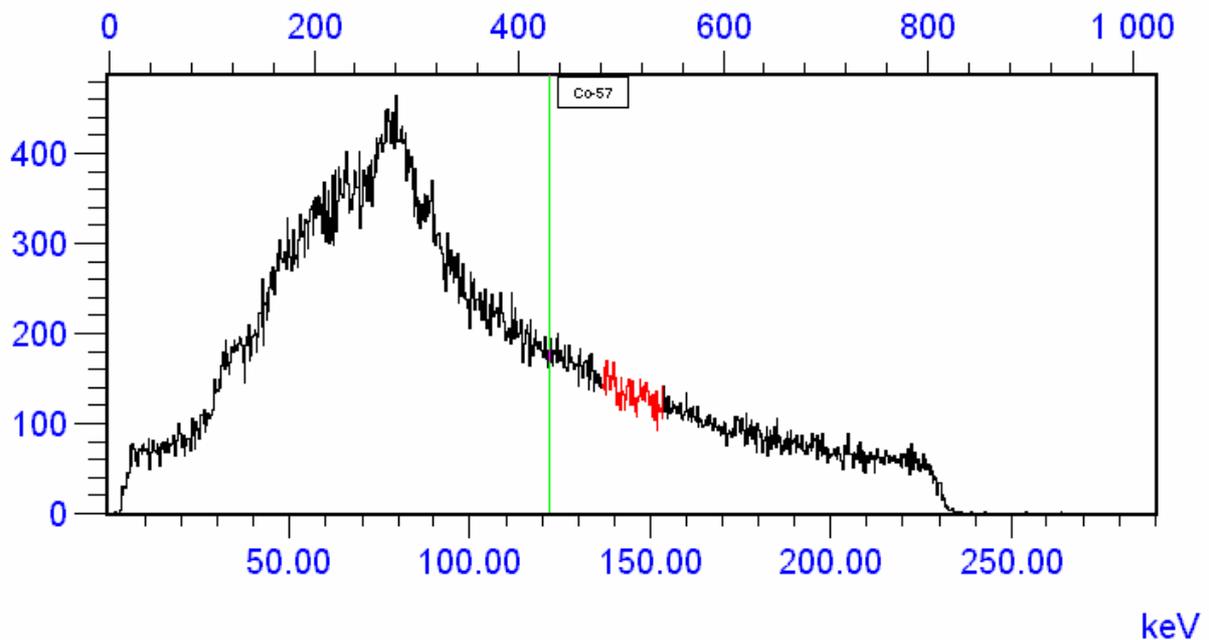
⁵ nanoSPEC, ARIES

Conclusion

Cette étude de radioprotection suite à la mise en œuvre de nouveaux protocoles de radiothérapie par sources radioactives non scellées de ^{90}Y a confirmé :

- la nécessité d'études de poste préalablement au démarrage de tout nouveau protocole clinique ;
- l'intérêt de dosimètres complémentaires aux points les plus exposés (doigts) ;
- l'intérêt de la dosimétrie opérationnelle dans ce type de situation pour l'information « en direct » de l'opérateur ;
- la nécessité de dosimètres électroniques adaptés à la situation, c'est-à-dire sensibles au rayonnement bêta pour cette étude ;
- l'apport d'une culture de radioprotection dans un établissement où les moyens humains et matériels sont disponibles.

Figure 1 : Spectre de rayonnement de freinage sur patient mesuré le lendemain de l'injection de 4440 MBq de ^{90}Y



(débit d'exposition au pied du lit 1,5 à 2 $\mu\text{Sv/h}$).

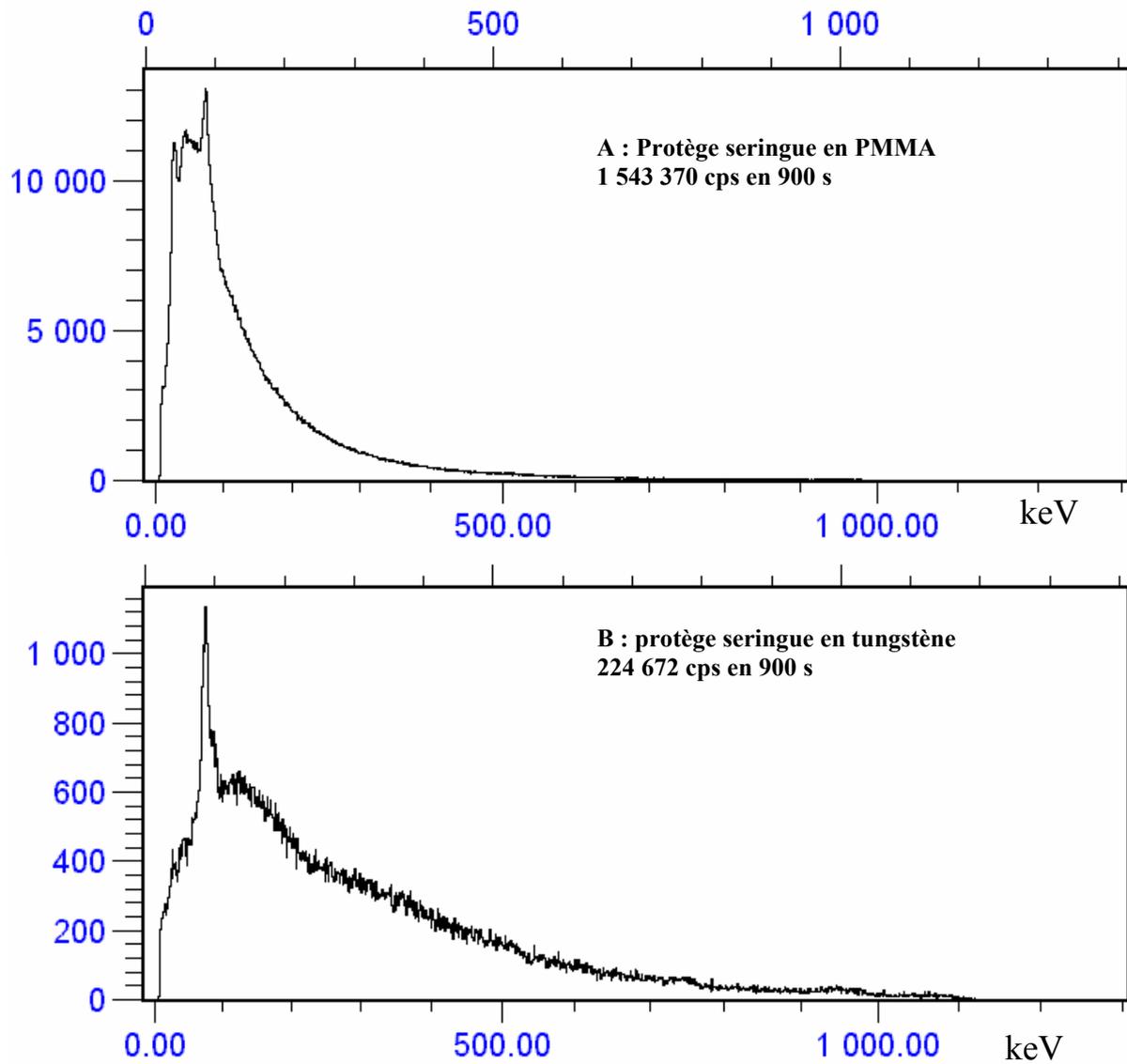


Figure 2 : Spectres mesurés avec une seringue de ^{90}Y dans un protège seringue de PMMA (A) et de tungstène (B). L'intégrale sous la courbe reflète l'efficacité de chacun d'eux (on notera le pic vers 80 keV correspondant à la raie X du plomb du collimateur de la sonde).

Aspects de radioprotection liés à de nouveaux protocoles de radiothérapie interne par l'yttrium 90

AUBERT Bernard, GUILABERT Nadine^o, LAMON Annick*
et RICARD Marcel**

**Service de Physique et ^oService de Médecine Nucléaire
Institut Gustave-Roussy, Villejuif*

Introduction

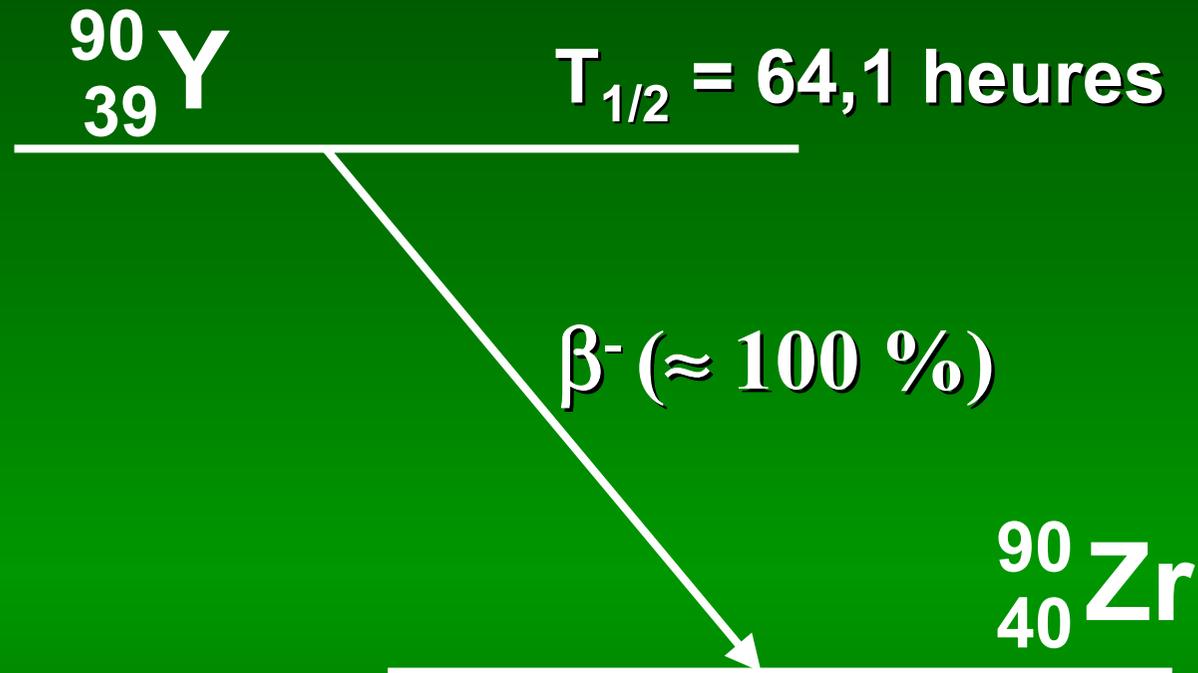
Dans le cadre d'essais cliniques thérapeutiques en médecine nucléaire, de nouveaux protocoles ont été proposés récemment sur la base de radiopharmaceutiques marqués à l'yttrium 90 :

- **Octréother[°] (analogue de la somatostatine) chez des sujets porteurs de tumeurs neuro-endocrines.**
- **Zevalin* pour le traitement par radio immunothérapie des lymphomes non-Hodgkiniens.**

[°] *Mallinckrodt*

* *Schering*

Yttrium 90



$$E_{\beta} \text{ max} = 2,284 \text{ MeV}$$

$$E_{\beta} \text{ moy} = 0,942 \text{ MeV}$$

$$R_{\text{max}} (\text{air}) : 9 \text{ m}$$

$$R_{\text{max}} (\text{eau}) : 11 \text{ mm}$$

$$R_{90} (\text{eau}) : 5 \text{ mm}$$

Introduction

iode 131 : émetteur bêta ($E_{\beta} \text{max} \approx 0,6 \text{ MeV}$) utilisé depuis plus de 50 ans pour le traitement des affections thyroïdiennes et émetteur gamma ($E_{\gamma} \text{principale} = 0,365 \text{ MeV}$) :

⇒ Mesures de radioprotection bien connues même pour des activités élevées ($\approx 8 \text{ GBq}$).

Autres émetteurs bêta utilisés :

- erbium 169 ($E_{\beta} \text{max} \approx 0,35 \text{ MeV}$)
- rhénium 186 ($E_{\beta} \text{max} \approx 1 \text{ MeV}$)

⇒ Applications peu répandues avec de faibles activités ($\approx 0,1 \text{ GBq}$).

But de l'étude

Notions de radioprotection autour des émetteurs bêtas très générales :

- 10 mm de PMMA suffisent à arrêter tout rayonnement bêta,
- le PMMA est préférable au plomb (ou au tungstène) car il produit moins de rayonnement de freinage.

Étude systématique des situations d'exposition lors du démarrage des protocoles cliniques à l'yttrium 90 par :

- l'analyse des procédures,
- le choix du matériel de radioprotection,
- une surveillance dosimétrique complémentaire.

Yttrium - 90

Période : 2,7 jours

⁹⁰₃₉Y

Principales émissions	E (keV)	%	E (keV)	%	E (keV)	%	Omis (%)	Radiotoxicité
Gamma ou X								Modérée Groupe 3
Bêta (E max)	523	<1	2284	100			0	
Electron								
Alpha								

EXPOSITION EXTERNE pour une activité de 37 MBq (1 cSv/h = 1 rem/h)

Source nue à 30 cm

Flacon en verre type "pénicilline" à 1 mètre

Bécher en verre type "50 ml" au contact

Seringue en plastique type "5 ml" au contact

Bêta electron - peau: 0,40 cSv/h

Gamma, X, profondeur: 0 cSv/h

Flacon en verre: 2,6.10⁻¹ cSv/h*

Bécher en verre: 0,52 cSv/h*

Seringue en plastique: 160 cSv/h*

*Attention ! Cette valeur ne tient pas compte du fait que le verre est un matériau qui peut être irradié par toutes activités.

Contamination externe de la peau

Homogène 37 kBq/cm²

Une goutte (1/20 ml) 37 kBq

7,5 cSv/h

5,0 cSv/h

PROTECTIONS

Emissions Bêta / Electron	Verre (mm)	4,9
Absorption totale	Plastique (mm)	9,2
Emissions Gamma / X	Plomb (cm)	
Atténuation d'un facteur 10	Acier (cm)	

DÉTECTION et LIMITES de contamination surfacique

Sonde(s) préconisée(s)		LPC	80 Bq/cm ²
alpha	bêta	LPCF	700 Bq/cm ²
	++		

EXPOSITION INTERNE **

Dose engagée à l'Organisme Entier: 2,3.10⁻⁹ Sv/Bq inhalé

Dose engagée aux Poumons (Organe le plus exposé): 9,3.10⁻⁹ Sv/Bq inhalé

Excrétion Urinaire (% de l'activité inhalée)

?	jour 1
?	jour 3
?	jour 7

Rétention au Corps Entier (% de l'activité inhalée)

?	jour 10
?	jour 100
?	jour 1000

LDCA: 9.10³ Bq/m³

LAI inhalation: 2.10⁷ Bq

LAI ingestion: 2.10⁷ Bq

ACTIVITES MAXIMALES MANIPULABLES (Bq) ***

FORME PHYSICO-CHIMIQUE	f	Zone surveillée		Zone contrôlée		
		paillasse	sorbonne	paillasse	sorbonne	boîte à gants
Tous les composés	0,01	7.10 ⁵	7.10 ⁶	2.10 ⁶	2.10 ⁷	2.10 ⁷

f: facteur de pondération qui tient compte de la volatilité du produit.
 ** Les résultats d'analyse peuvent différer selon l'individu, leur interprétation est du seul domaine MEDICAL (voir texte).
 *** Activités limitées au régime de "DECLARATION" en ICPE, sous réserve de respecter les LIMITES D'EXPOSITION EXTERNE.

Flacon en verre type "pénicilline" à 1 mètre

100 cm

2,6.10⁻¹ cSv/h*

70 μSv.h⁻¹.GBq⁻¹

Seringue en plastique type "5 ml" au contact

160 cSv/h*

43 Sv.h⁻¹.GBq⁻¹

PROTECTIONS

Emissions Bêta / Electron	Verre (mm)	4,9
Absorption totale	Plastique (mm)	9,2

Dosimétrie complémentaire

Pastilles TLD



Dosimètre
électronique

Protocole « Octréother »

- solution de 5,4 GBq (145 mCi) de ^{90}Y dans 86 mL



- contrôle de l'activité par mesure à l'activimètre



- mise en place dans le container d'injection

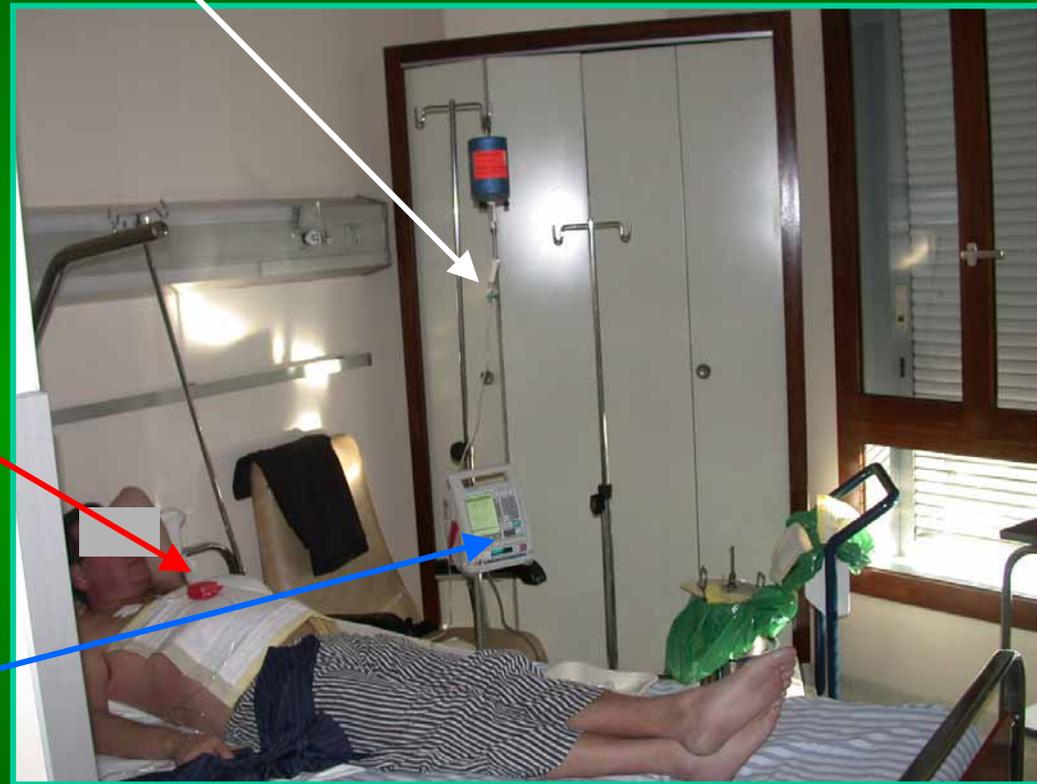


Protocole « Octréother »

- mise en place et purge de la tubulure

- connexion à la voie d'injection (V.V.C.)

- mise en place de la tubulure dans la pompe



- injection de 4,44 GBq (120 mCi) par perfusion en 12-15 minutes

Protocole « Octréother »

- surveillance de l'injection
- récupération du flacon et de la tubulure et gestion des déchets radioactifs
- surveillance et soins auprès du patient pendant 2 jours



Protocole « Octréother »

Mesure d'exposition avec chambre d'ionisation

Avant l'injection :

- au contact (point de mesure à ≈ 5 cm) du container de livraison et du container d'injection : jusqu'à $300 \mu\text{Sv/h}$.
- à 1 m des containers : ≈ 2 à $3 \mu\text{Sv/h}$



Après l'injection

- à 1 m du patient : ≈ 30 à $40 \mu\text{Sv/h}$
- près de la 2^{ème} pompe (acides aminés) gérée par l'infirmière : $\approx 120 \mu\text{Sv/h}$

Protocole « Octréother »

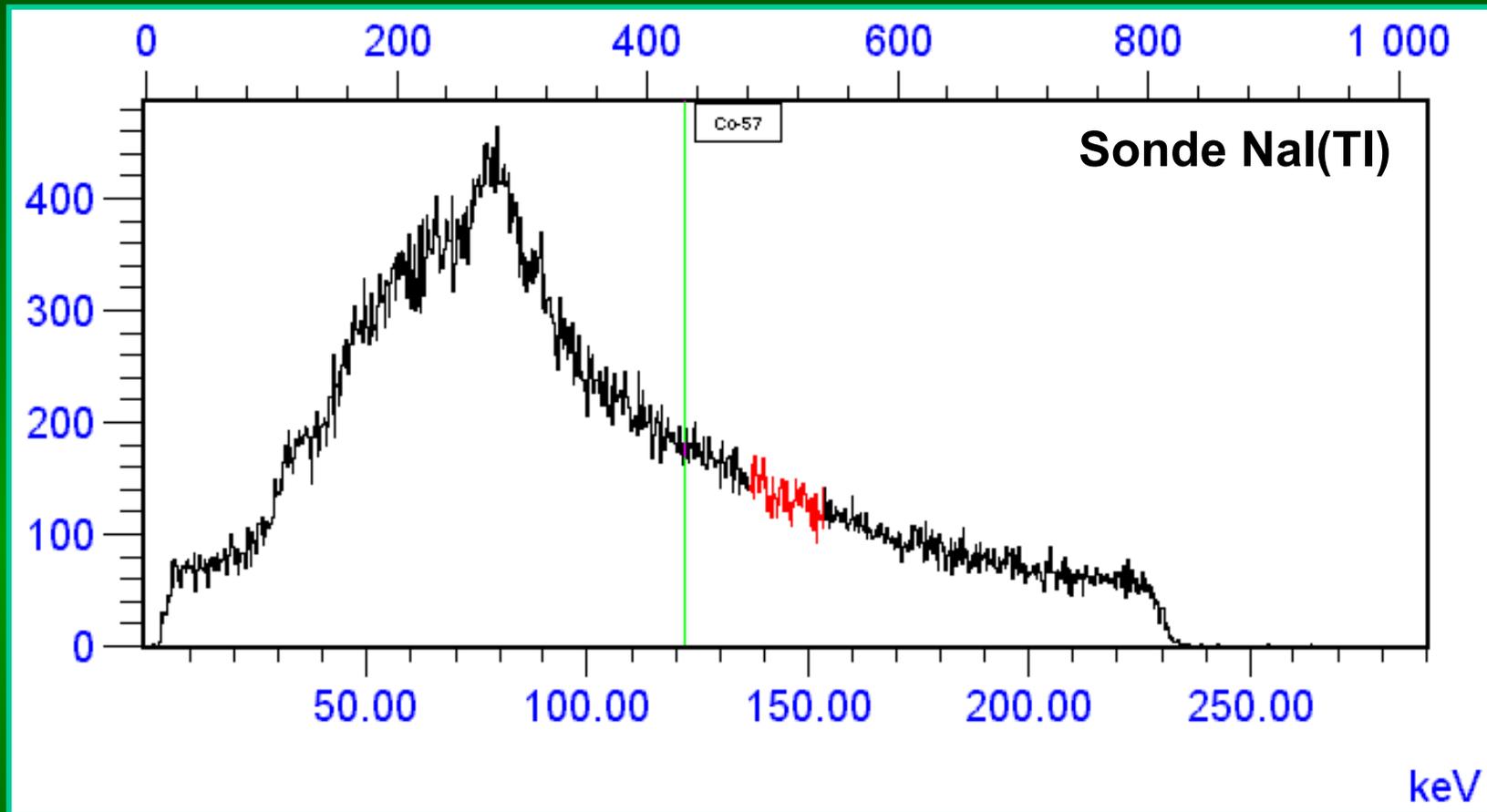
Exposition des extrémités en mSv/injection
mesure par TLD - valeur moyenne (écart type)

Localisation	pouce droit	index droit	pouce gauche	index gauche
Manipulatrice 1^{ère} injection	18,00	23,50	14,00	14,50

Mise en place de la purge "à froid"

Manipulatrice (15 inject.)	2,81 (2,13)	2,36 (2,58)	2,12 (0,74)	1,6 (0,74)
Infirmière (15 inject.)	0,40 (0,56)	0,28 (0,50)	0,42 (0,58)	0,20 (0,32)

Protocole « Octréother » »



Spectre de rayonnement de freinage sur patient mesuré le lendemain de l'injection de 4,44 GBq de ^{90}Y (débit d'exposition au pied du lit 1,5 à 2 $\mu\text{Sv/h}$).

Protocole « Octréother™ »

Compte tenu du spectre de rayonnement de freinage riche en basses énergies (max vers 80 keV et plus de photons > 300 keV), le port d'un tablier de protection (0,5 mm équivalent de Pb) est efficace.

Mesures à la chambre d'ionisation (RAM DA 2000)

	Sans tablier	Avec tablier
	(μSv/h)	
Patient 1 (à 50 cm)	360	4,8
Patient 2 (à 65 cm)	59,1	1,0

Protocole « Zevalin »

- Préparation du radiopharmaceutique.
- Injection de 1,11 GBq (30 mCi) par pousse seringue en 10 minutes.
- Surveillance de l'injection.
- Récupération du flacon et de la tubulure et gestion des déchets radioactifs.
- Surveillance et soins auprès du patient pendant 2 jours.

Protocole « Zevalin »

Préparation du radiopharmaceutique

- Solution de 1,85 GBq (50 mCi) de ^{90}Y dans 2 mL.
- Contrôle de l'activité par mesure à l'activimètre.
- Prélèvement du ^{90}Y de son flacon de livraison.
- Transfert dans le flacon de préparation.
- Prélèvement dans la seringue d'injection.



Protocole « Zevalin »

Protection du protège flacon en verre au plomb



"Chaussette" en PMMA et
parois en verre au plomb

Au contact : $\approx 70 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{GBq}^{-1}$

Protocole « Zevalin »

Protège seringues proposés

Tungstène
≥ 5 mm



PMMA
5 et 10 mm

Protocole « Zevalin »

Efficacité des protège seringues - mesure par TLD

	Étude IGR	Étude ZIMMER*
Contact seringue ($mSv.h^{-1}.MBq^{-1}$)	5,5	11,2
Contact protège seringue ($\mu Sv.h^{-1}.MBq^{-1}$)		
PMMA-5 mm	16	PMMA 2,8
PMMA-10 mm	2,7	PMMA/Pb 1,7
Tungstène-5 mm	1,4	Tungstène 2,4

* Zimmer et al., abstract n° 164, J.N.M. abstract book, may 2002

Conclusions

Cette étude de radioprotection concernant la manipulation de sources non scellées de ^{90}Y a confirmé :

- la nécessité d'études de poste préalablement au démarrage de tout nouveau protocole clinique,
- l'intérêt de dosimètres complémentaires aux points les plus exposés (doigts),
- l'intérêt de la dosimétrie opérationnelle dans ce type de situation pour l'information en temps réel de l'opérateur,

Conclusions

- la nécessité de dosimètres électroniques adaptés à la situation, c'est-à-dire sensibles au rayonnement bêta,
- la nécessité de sensibiliser l'industriel à ces pratiques afin d'informer, avant de démarrer l'étude, l'ensemble des utilisateurs,
- l'apport d'une culture de radioprotection dans un établissement où les moyens humains et matériels sont disponibles.