

SIRT: Radiothérapie Interne Sélective

Radioprotection des patients

BERNARDINI Michela¹, PETITGUILLAUME Alice²,
FRANCK Didier² et DESBRÉE Aurélie²

¹ Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France

² IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire,
Fontenay-Aux-Roses, France



RADIOTHÉRAPIE INTERNE SÉLECTIVE (SIRT)

ÉTAPES DU TRAITEMENT

CALCULS DOSIMÉTRIQUES

CRITÈRES D'INCLUSION

VÉRIFICATION ET SUIVI

RÉSULTATS ET PERSPECTIVES

- Les cancers hépatiques primaires sont la 2^{ème} cause de mort par cancer dans le monde.
- Le foie est l'endroit le plus commun de développement métastatique et la survie à long terme dépend principalement de l'extension métastatique.
- Actuellement plusieurs traitements palliatifs existent pour les tumeurs inopérables :
 - *radiothérapie conformationnelle ;*
 - *radiothérapie interne par microsphères d'Y-90 ;*
 - *chimiothérapie par infusion en artère hépatique ;*
 - *chimio - embolisation transartérielle ;*
 - *ablation à radiofréquence ;*
 - *les combinaisons de ces traitements.*

Rappels physiques et caractéristiques des microsphères d' ^{90}Y

	^{90}Y
émissions	β^- pur
énergie	max 2,3 MeV moy 0,94 MeV
demie vie	64,1 h
parcours dans l'eau	max 11 mm moy 2,4 mm
R_{90} dans l'eau*	5,3 mm

*correspond, dans l'eau, au rayon de la sphère dans laquelle 90 % de l'énergie émise est déposée

➤ L'injection du produit est pratiquée par voie artérielle après embolisation en radiologie interventionnelle

➤ 94% des radiations est délivrée en 11 j

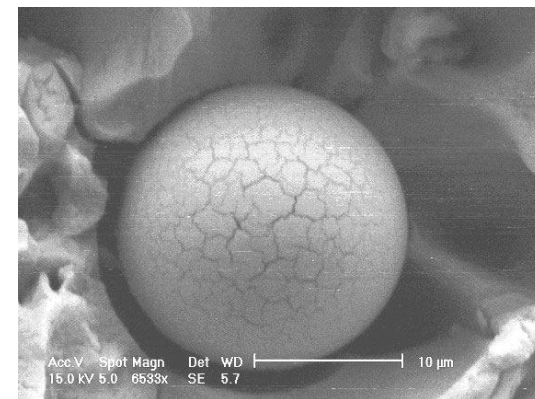
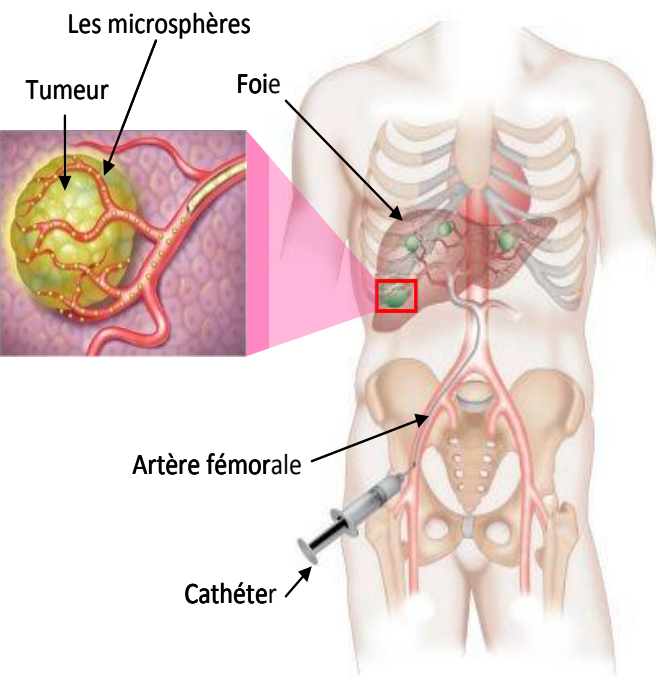


Image microélectronique d'une Sir-sphère (R Murphy et al, 2006)

	SIR-spheres	TheraSpheres
constructeur	SIRTEX (Australie)	NORDION (Canada)
matériel	resine	verre
diamètre	20-60 μm	20-30 μm
gravité spécifique	1,6 g / ml	3,6 g /ml
nombre de microsphères / 3 GBq	40 à 80 millions	1,2 millions
activité / sphere	50 Bq	2500 Bq

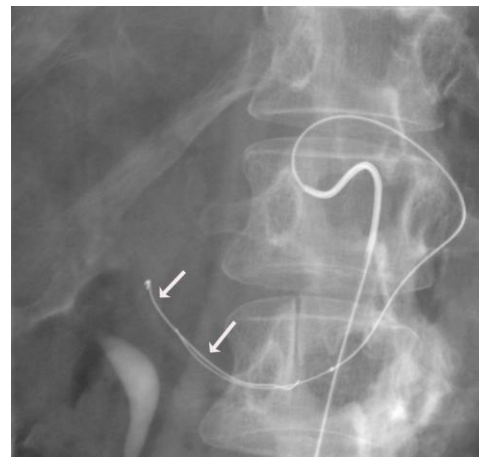


- *Cathétérisation transfémorale sous guidage fluoroscopique*
- *Injection de ^{90}Y -microsphères dans l'artère hépatique*
- *Injection lobaire ou « foie total »*

➤ Comment la *sélectivité* est-elle possible?

- les microsphères sont injectées dans l'artère hépatique qui irrigue de façon presque exclusive les tumeurs hépatiques
- l'artère portale irrigue le foie sain
- les vaisseaux qui peuvent irriguer d'autres régions sont embolisés (artère gastro-intestinale...)

Image angiographique
avec pose de micro-coil
(R Murphy et al, 2006)



Exemple d'embolisation
de l'artère gastrique
droite
(R Murphy et al, 2006)

PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

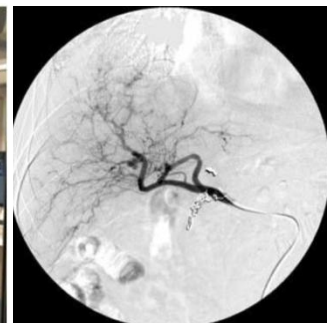
PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA



PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



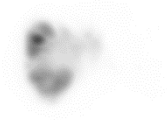
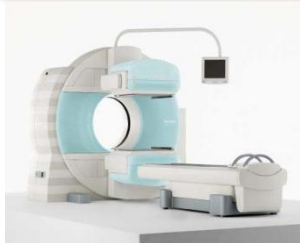
EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA

Même jour



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)



PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



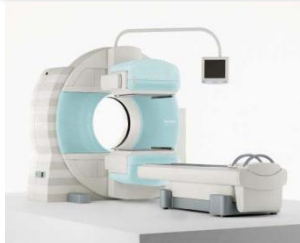
EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA

Même jour



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)



DÉTECTION DE FIXATIONS EXTRA-HÉPATIQUES
POTENTIELLES (POUMONS, SYSTÈME GASTRIQUE, ...)

EVALUATION DU DIFFÉRENTIEL DE FIXATION
FOIE SAIN / TUMEUR

PRESCRIPTION D'ACTIVITÉ

< 4 semaines

PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



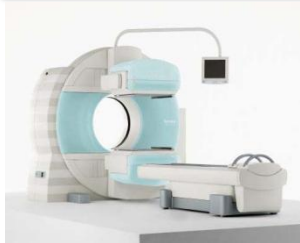
EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA

Même jour



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)



DÉTECTION DE FIXATIONS EXTRA-HÉPATIQUES
POTENTIELLES (POUMONS, SYSTÈME GASTRIQUE, ...)

EVALUATION DU DIFFÉRENTIEL DE FIXATION
FOIE SAIN / TUMEUR

PRESCRIPTION D'ACTIVITÉ

< 4 semaines

PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



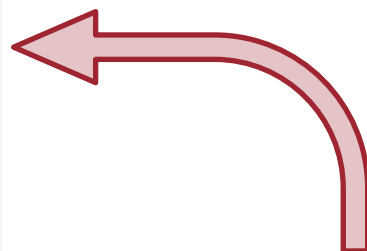
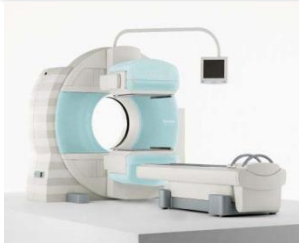
EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA

Même jour



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)



DÉTECTION DE FIXATIONS EXTRA-HÉPATIQUES
POTENTIELLES (POUMONS, SYSTÈME GASTRIQUE, ...)

EVALUATION DU DIFFÉRENTIEL DE FIXATION
FOIE SAIN / TUMEUR

PRESCRIPTION D'ACTIVITÉ

< 4 semaines

PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



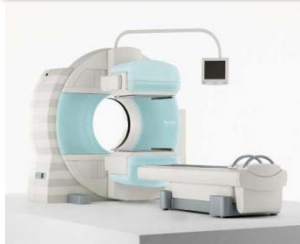
EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA

Même jour



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)



DÉTECTION DE FIXATIONS EXTRA-HÉPATIQUES
POTENTIELLES (POUMONS, SYSTÈME GASTRIQUE, ...)

EVALUATION DU DIFFÉRENTIEL DE FIXATION
FOIE SAIN / TUMEUR

PRESCRIPTION D'ACTIVITÉ

< 4 semaines

PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



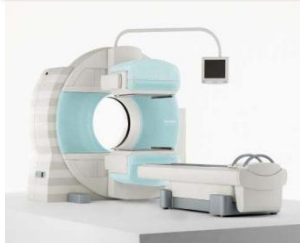
EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA

Même jour



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)



DÉTECTION DE FIXATIONS EXTRA-HÉPATIQUES
POTENTIELLES (POUMONS, SYSTÈME GASTRIQUE, ...)

EVALUATION DU DIFFÉRENTIEL DE FIXATION
FOIE SAIN / TUMEUR

PRESCRIPTION D'ACTIVITÉ

< 4 semaines

PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



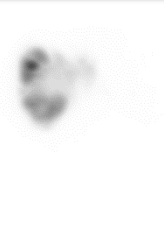
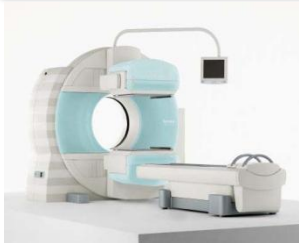
EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA

Même jour



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)



DÉTECTION DE FIXATIONS EXTRA-HÉPATIQUES
POTENTIELLES (POUMONS, SYSTÈME GASTRIQUE, ...)

EVALUATION DU DIFFÉRENTIEL DE FIXATION
FOIE SAIN / TUMEUR

PRESCRIPTION D'ACTIVITÉ

< 4 semaines

TRAITEMENT

Injection des ^{90}Y -microsphères



PATIENT ELIGIBLE POUR LA SIRT

2 - 4 semaines



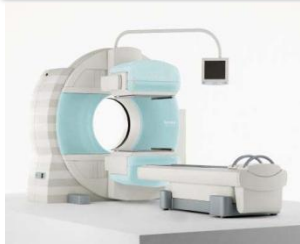
EVALUATION
RADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

- 1) Angiographie
- 2) Injection de ^{99m}Tc -MAA

Même jour



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)

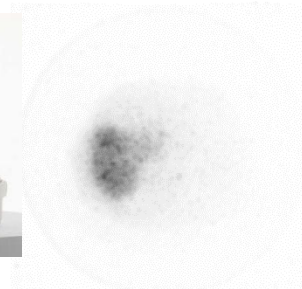


DÉTECTION DE FIXATIONS EXTRA-HÉPATIQUES
POTENTIELLES (POUMONS, SYSTÈME GASTRIQUE, ...)

EVALUATION DU DIFFÉRENTIEL DE FIXATION
FOIE SAIN / TUMEUR

PRESCRIPTION D'ACTIVITÉ

< 4 semaines



Scintigraphie planaire corps entier
Acquisition TEMP/TDM du foie (3D)
ou si possible TEP/TDM du foie

Même jour



TRAITEMENT

Injection des ^{90}Y -microsphères

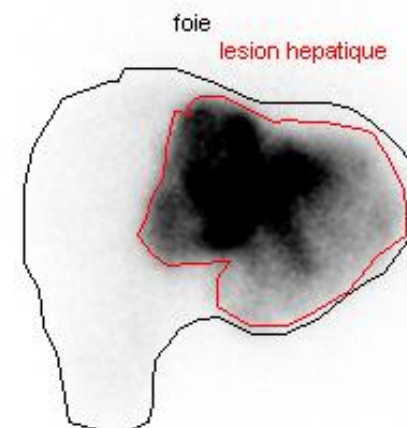
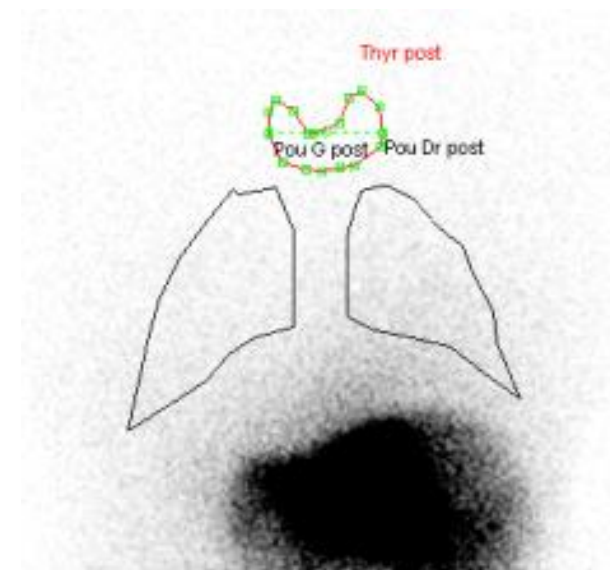


Images d'évaluation (pré-implantation) : évaluation et calcul de la fixation pulmonaire

➤ Les images scintigraphiques pulmonaires et abdominales permettent le calcul de la fixation pulmonaire et la vérification de l'absence de fixation extra-hépatique (contre-indication majeur au traitement SIRT)

➤ L'image de la thyroïde et des glandes salivaires permet de détecter une éventuelle migration de Tc-99m libre

- *Injection des MAA marqués au ^{99m}Tc (entre 100 et 150 MBq)*
- *Images planaires ANT et POST avec poumons et foie visibles : calcul de la moyenne géométrique*



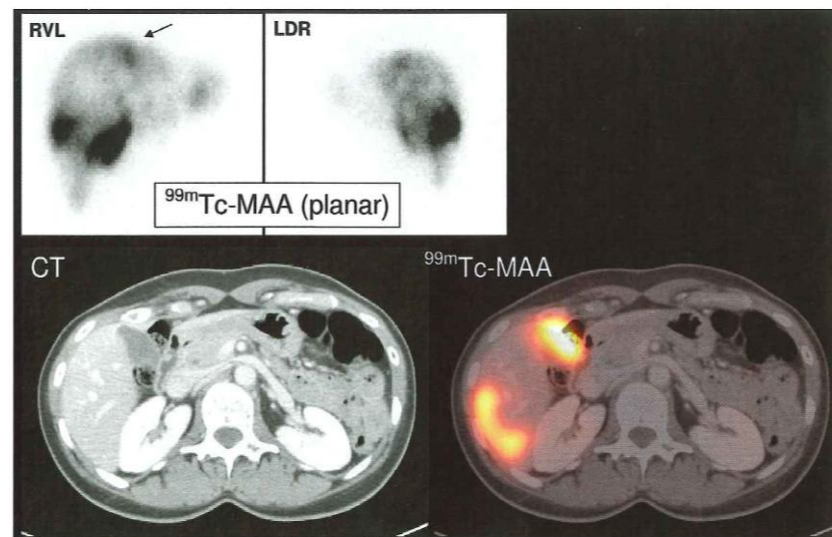
Images scintigraphiques pour le calcul de la fixation pulmonaire (Service d'Imagerie, HEGP 2009)

Images d'évaluation (pré-implantation): calcul du rapport T/N et vérification des fixations extra-hépatiques

➤ L'image TEMP/TDM abdominale permet de

- vérifier l'absence de fixation extra hépatique grâce à une meilleure localisation anatomique des fixations au niveau abdominal par rapport au CE planaire
- procéder aux calculs dosimétriques grâce à la détermination du rapport T/N : fixation des lésions tumorales par rapport au foie sain (utilisé dans le « modèle à partition »)

Pour ce calcul, il est important d'avoir à disposition les images diagnostiques afin de définir la corrélation lésions/points fixants (recalage avec le scanner)



Corrélation entre différentes méthodes d'imagerie pour la SIRT (W Koch et al, 2008)

Problématique : *Quelle activité doit être injectée au patient ?*

Problématique : *Quelle activité doit être injectée au patient ?*

=> 3 MÉTHODES DE CALCUL DISPONIBLES EN CLINIQUE

Méthode empirique

Méthode BSA

Modèle à partition

3 régions : Poumons, Foie sain et Tumeur

Méthode empirique

Méthode BSA

Modèle à partition

3 régions : Poumons, Foie sain et Tumeur

~~Méthode empirique~~

Méthode BSA

Modèle à partition

3 régions : Poumons, Foie sain et Tumeur

~~Méthode empirique~~

Méthode BSA

Modèle à partition

3 régions : Poumons, Foie sain et Tumeur

~~Méthode empirique~~

Méthode BSA

Modèle à partition

3 régions : Poumons, Foie sain et Tumeur

$BSA \equiv \text{Body Surface Area} : \quad BSA(m^2) = 0,20247 \times Taille^{0,725} \times Poids^{0,425}$

$$\text{Activité (GBq)} = \left[(BSA - 0,2) + \frac{V_{tumeur}}{V_{foie}} \right] +$$

~~Méthode empirique~~

Méthode BSA

Modèle à partition

3 régions : Poumons, Foie sain et Tumeur

$BSA \equiv \text{Body Surface Area} : \quad BSA(m^2) = 0,20247 \times Taille^{0,725} \times Poids^{0,425}$

$$Activité (GBq) = \left[(BSA - 0,2) + \frac{V_{tumeur}}{V_{foie}} \right] +$$

LSF (%)	Diminution d'activité (%)
<10	aucune
10-20	20
15-20	40
>20	pas de traitement

~~Méthode empirique~~

Méthode BSA

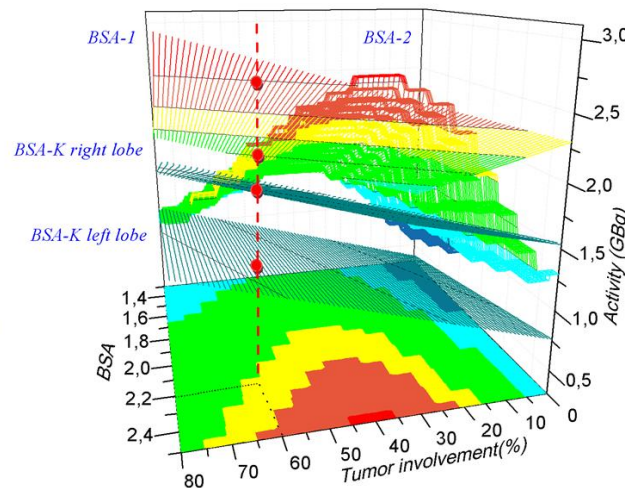
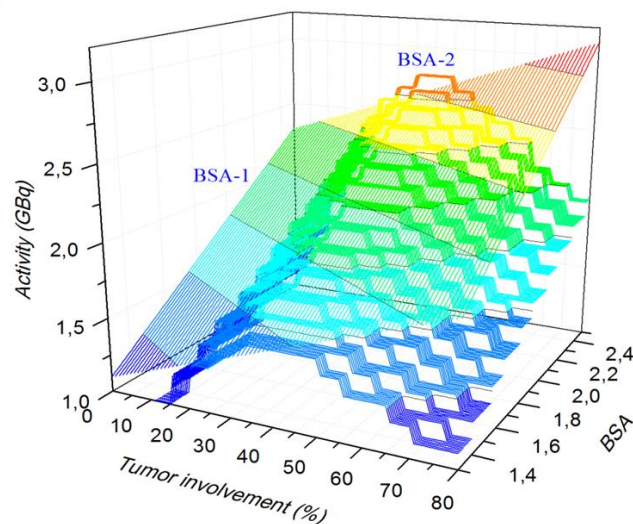
Modèle à partition

3 régions : Poumons, Foie sain et Tumeur

$BSA \equiv \text{Body Surface Area} : BSA(m^2) = 0,20247 \times Taille^{0,725} \times Poids^{0,425}$

$$\text{Activité (GBq)} = \left[(BSA - 0,2) + \frac{V_{tumeur}}{V_{foie}} \right] +$$

LSF (%)	Diminution d'activité (%)
<10	aucune
10-20	20
15-20	40
>20	pas de traitement



Bernardini et al, Physica Medica: European Journal of Medical Physics, 2014, sous presse

~~Méthode empirique~~

Méthode BSA

Modèle à partition

- La dose est calculée selon le formalisme du MIRD (*Medical Internal Dose Committee*)

$$\text{Dose au Tissue (Gy)} = \frac{49670 \text{ (Gy/GBq/g)} \times \text{Activité totale dans l'organe ou tissu (GBq)}}{\text{Masse de l'organe ou tissu (g)}}$$

On considère la *différence de fixation* entre *le foie sain* et *les lésions tumorales*

2 critères limitants sur la dose absorbée aux organes à risque :

$$D_{\text{Poumons}} < 30 \text{ Gy} \quad \& \quad D_{\text{Foie sain}} < 30 \text{ Gy} \quad (\text{HEGP})$$

~~Méthode empirique~~

Méthode BSA

Modèle à partition

- La dose est calculée selon le formalisme du MIRD (*Medical Internal Dose Committee*)

$$\text{Dose au Tissu (Gy)} = \frac{49670 \text{ (Gy/GBq/g)} \times \text{Activité totale dans l'organe ou tissu (GBq)}}{\text{Masse de l'organe ou tissu (g)}}$$

On considère la *différence de fixation* entre *le foie sain* et *les lésions tumorales*

2 critères limitants sur la dose absorbée aux organes à risque :

$$D_{\text{Poumons}} < 30 \text{ Gy} \quad \& \quad D_{\text{Foie sain}} < 30 \text{ Gy} \quad (\text{HEGP})$$

L'activité la plus faible entre $\text{Max } A_{\text{totale}}$ (poumons) et $\text{Max } A_{\text{totale}}$ (foie sain) est sélectionnée comme limite

~~Méthode empirique~~

Méthode BSA

Modèle à partition

➤ La dose est calculée selon le formalisme du MIRD (*Medical Internal Dose Committee*)

$$\text{Dose au Tissue (Gy)} = \frac{49670 \text{ (Gy/GBq/g)} \times \text{Activité totale dans l'organe ou tissu (GBq)}}{\text{Masse de l'organe ou tissu (g)}}$$

On considère la *différence de fixation* entre *le foie sain* et *les lésions tumorales*
2 critères limitants sur la dose absorbée aux organes à risque :

$$D_{\text{Poumons}} < 30 \text{ Gy} \quad \& \quad D_{\text{Foie sain}} < 30 \text{ Gy} \quad (\text{HEGP})$$

L'activité la plus faible entre $\text{Max } A_{\text{totale}}$ (poumons) et $\text{Max } A_{\text{totale}}$ (foie sain) est sélectionnée comme limite

Remarques:

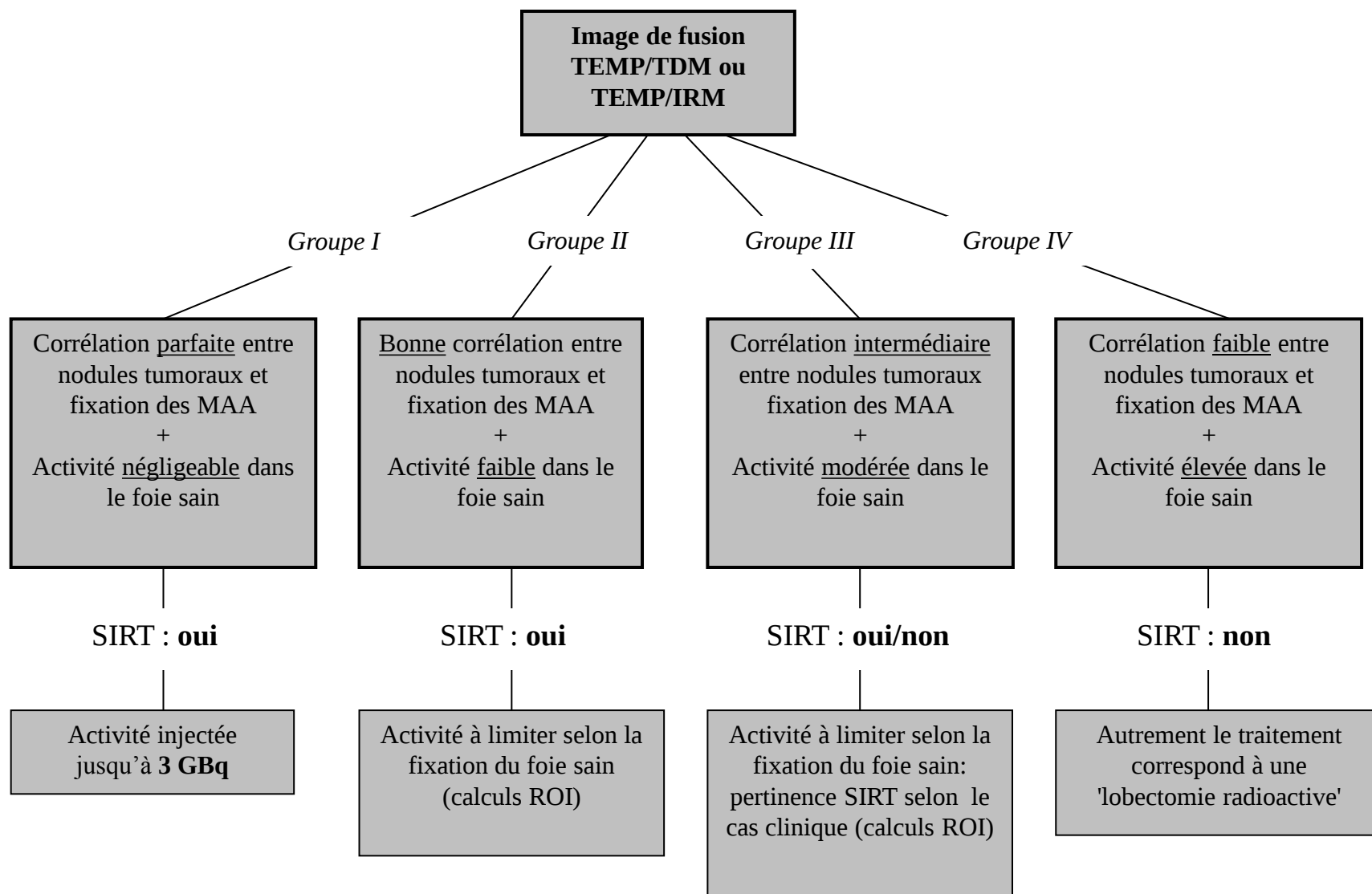


- L'activité à injecter doit prendre en compte la fixation pulmonaire et l'activité résiduelle après injection
- La fixation pulmonaire est surévaluée de 65% en moyenne sans correction d'atténuation (Bernardini et al, *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 2014, sous presse)

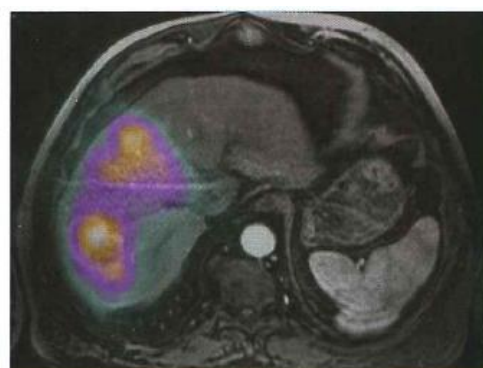
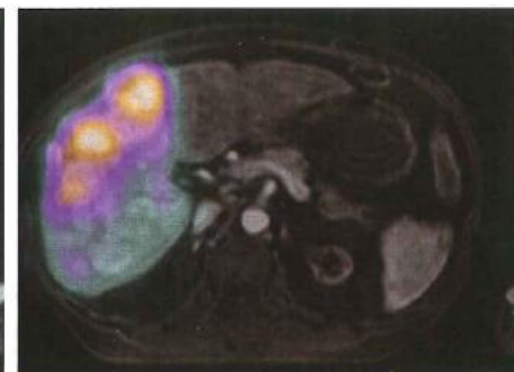
- Comment discriminer les patients candidats au traitement SIRT des patients qui ne peuvent pas en bénéficier?
- Quel degré de *sélectivité* aura la thérapie par irradiation interne?
- *Les patients candidats à la SIRT sont repartis en **4 groupes** selon l'analyse des images anatomiques et fonctionnelles, ainsi que leur fusion*
- *Selon le groupe, le choix du traitement est plus ou moins indiqué et l'activité injectée est modulée par les calculs dosimétriques*



Coupe axiale mettant en évidence une fixation importante des vésicules biliaires (JF Boan et al, 2008)

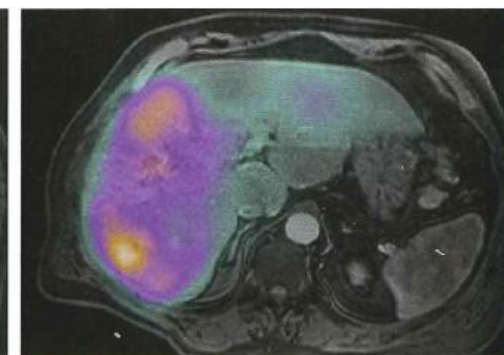
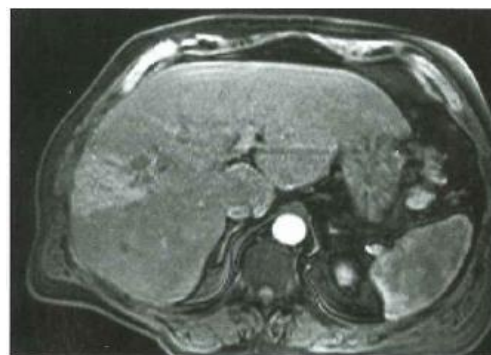


Exemple de Groupe II : patient avec maladie diffuse dans le lobe droit. L'image de fusion montre une fixation importante des MAA dans quelques lésions tandis qu'une fixation modérée est présente dans le reste des lésions et dans le foie sain



Exemple de Groupe III : patient avec nodule métastatique dans le lobe droit. L'image de fusion montre une fixation élevée des MAA dans le nodule mais aussi dans une partie saine du foie. Les calculs dosimétriques permettent d'évaluer les effets secondaires hépatiques et l'opportunité de la SIRT (+++) *décision multidisciplinaire*)

Exemple de Groupe IV : patient avec lésion dans le lobe droit. Une forte fixation est observée dans une grande partie du foie sain tandis qu'elle est faible dans la tumeur: SIRT contre-indiquée. La probabilité d'effets secondaires est très élevée et l'effet thérapeutique risque d'être sous optimal.



- Dans ces cas, il est important de répéter la phase d'évaluation pour optimiser la distribution des MAA afin d'obtenir l'effet thérapeutique désiré avec le minimum d'effets secondaires
- Avec ces types de problèmes pendant l'évaluation, la coopération et la communication entre les différents services impliqués dans le traitement est essentielle !
- Pour résumer, l'imagerie multimodalité dans le cadre du traitement SIRT permet de
 - Détecter (et corriger si possible) la fixation pulmonaire et extra hépatique de façon à éviter l'irradiation des tissus non ciblés
 - Exclure les patients qui présentent un haut risque de toxicité et une faible probabilité de bénéfice
 - Evaluer le réel bénéfice du traitement SIRT dans les cas de non-corrélation entre l'image morphologique et de fixation

Images de vérification (post-implantation)

➤ Après l'implantation des microsphères d' ^{90}Y , l'image TEMP/TDM abdominale ou TEP/TDM permet de contrôler si l'implant a été réalisé correctement et de prévoir rapidement des contremesures médicamenteuses dans le cas où une fixation extra-hépatique est détectée

➤ Aspects pratiques

- *il n'y a pas de contrainte temporelle pour l'acquisition des images, à prévoir avant le départ du patient*
- *image de qualité dégradée, quantification impossible*

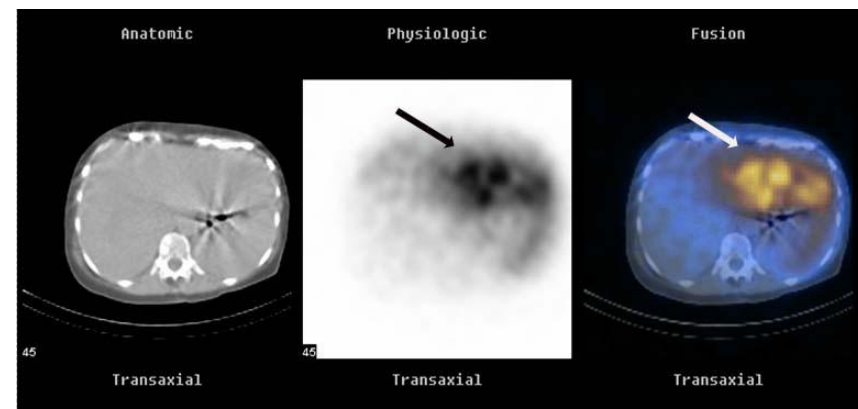


Image Bremsstrahlung, 24 h après injection de 884,3 MBq de microsphères d' ^{90}Y (R Murthy et al, 2006)

^{90}Y TOF-PET

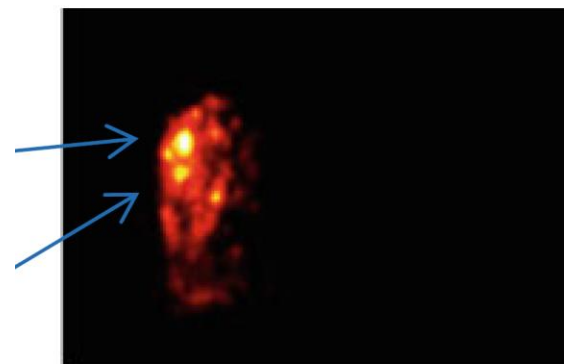
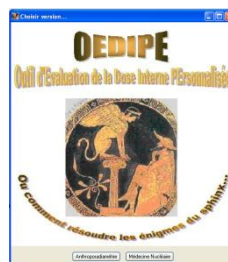
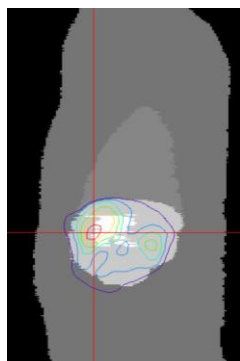
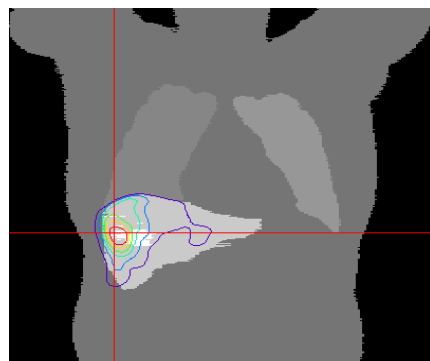
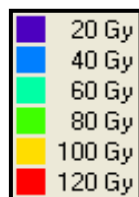
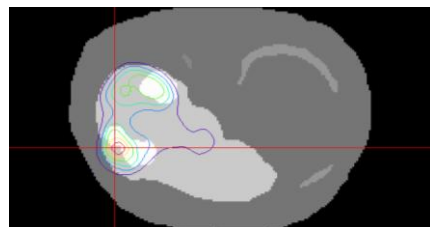


Image coronale TEP/TDM (Walrand et al, 2011)

CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

- Importance de réaliser une dosimétrie personnalisée
- Le modèle à partition prenant en compte la différence de fixation entre foie sain et lésions tumorales, cette méthode doit être préférée aux méthodes BSA pour l'activité à injecter au patient
- Importance de l'établissement des limites de toxicité pour ce type de traitement (30 Gy au foie sain? Sur quel volume? Avec quel degré d'hétérogénéité?...)

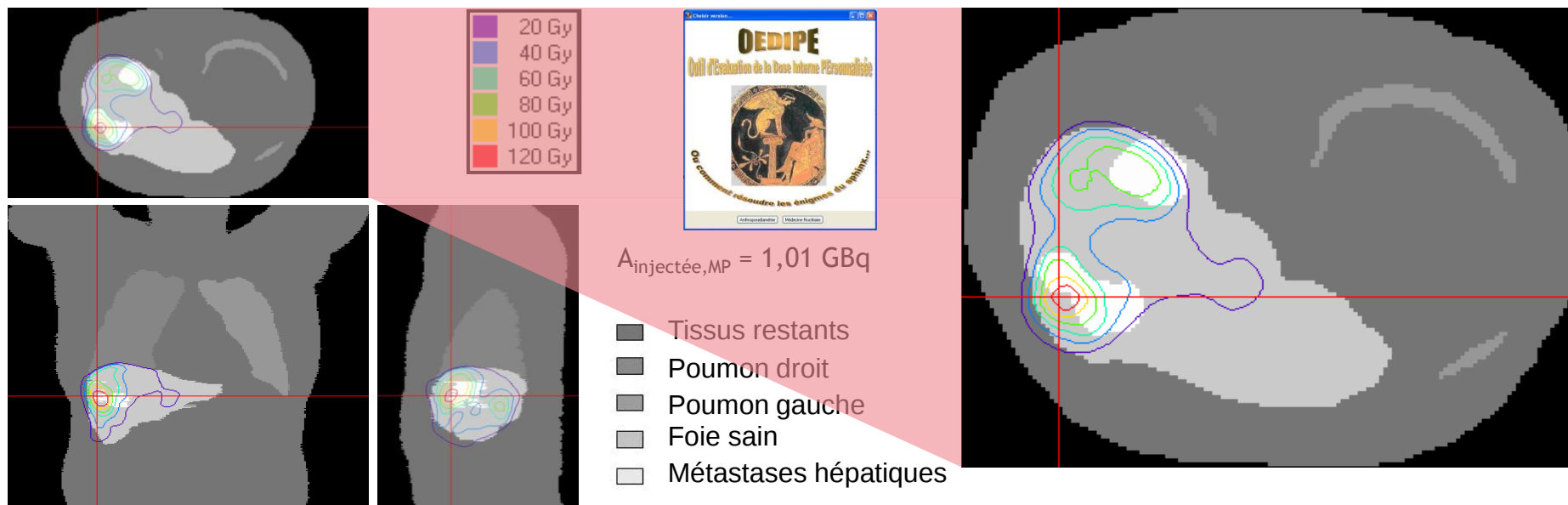
DOSIMÉTRIE MONTE CARLO PERSONNALISÉE (PMCD) & PLANIFICATION DE TRAITEMENT EN SIRT



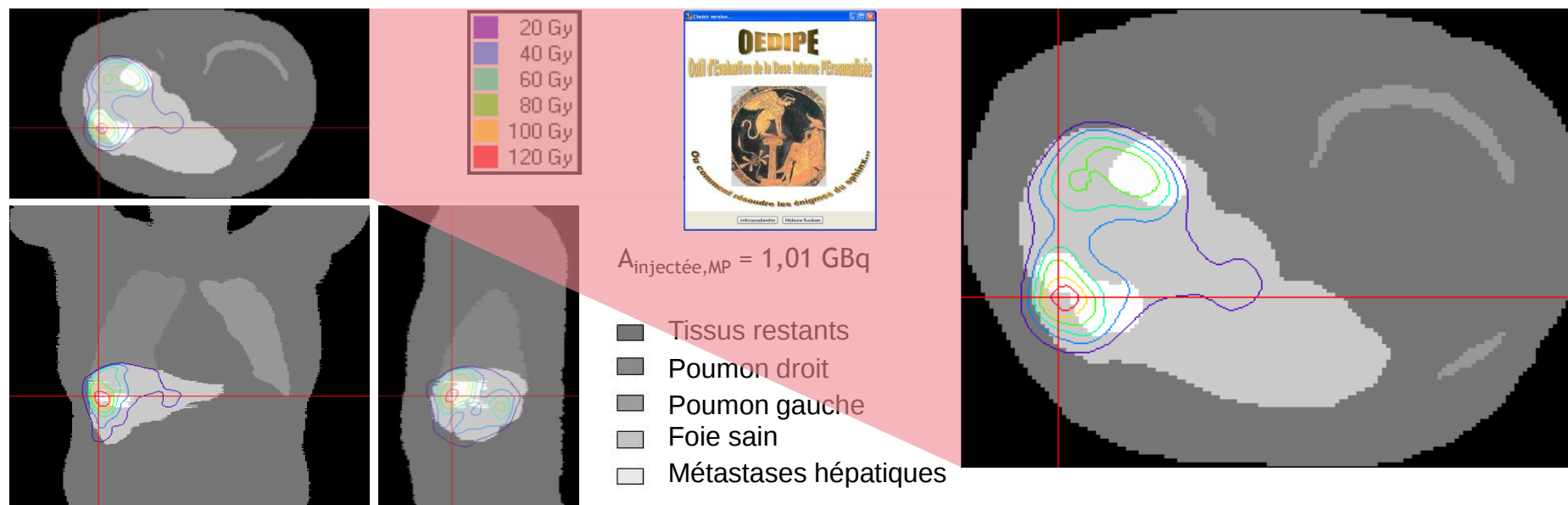
$A_{\text{injectée,MP}} = 1,01 \text{ GBq}$

- Tissus restants
- Poumon droit
- Poumon gauche
- Foie sain
- Métastases hépatiques

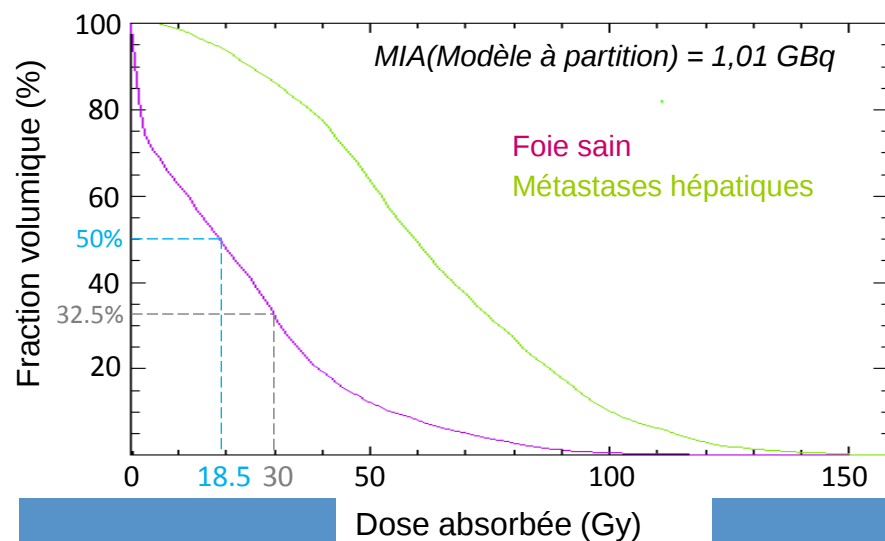
DOSIMÉTRIE MONTE CARLO PERSONNALISÉE (PMCD) & PLANIFICATION DE TRAITEMENT EN SIRT



DOSIMÉTRIE MONTE CARLO PERSONNALISÉE (PMCD) & PLANIFICATION DE TRAITEMENT EN SIRT



Histogramme Dose Volume



OBJECTIF

Aller plus loin dans la planification de traitement en SIRT à partir d'une dosimétrie 3D et de l'utilisation de critères sur les histogrammes dose-volume.

Au vu de la complexité et du nombre d'étapes pour la réalisation du traitement SIRT aux microsphères d' ^{90}Y , pour sa réussite, la COLLABORATION INTERDISCIPLINAIRE est indispensable

MERCI POUR VOTRE ATTENTION