



Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la planification et l'évaluation des traitements de radiothérapie interne: développement et application à la radiothérapie interne sélective (SIRT)

Alice Petitguillaume

► To cite this version:

Alice Petitguillaume. Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la planification et l'évaluation des traitements de radiothérapie interne: développement et application à la radiothérapie interne sélective (SIRT). Autre [cond-mat.other]. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT: 2014PA112190 . tel-01081595

HAL Id: tel-01081595

<https://theses.hal.science/tel-01081595>

Submitted on 10 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 517 :
PARTICULES, NOYAUX ET COSMOS

Laboratoire : IRSN/PRP-HOM/SDI/LEDI - 92260 Fontenay-aux-Roses

THÈSE DE DOCTORAT

PHYSIQUE

par

Alice PETITGUILLAUME

Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la
planification et l'évaluation des traitements de
radiothérapie interne : développement et application
à la radiothérapie interne sélective (SIRT)

Date de soutenance : 25/09/2014

Composition du jury :

Directeur de thèse :	Didier FRANCK	Chef de laboratoire (IRSN, LEDI)
Rapporteurs :	Etienne GARIN Loïc De CARLAN	Médecin nucléaire (CRLCC Eugène Marquis) Chef de service (CEA-LIST, LNHB)
Examineurs :	Elias KHAN Jean-François CHATAL Marcel RICARD	Professeur (Université Paris Sud, IPN) Conseiller scientifique (Université de Nantes) Physicien médical (Institut Gustave Roussy)
Membres invités :	Claire De LABRIOLLE-VAYLET Aurélie DESBRÉE	Chef de service (Hôpital Trousseau) Ingénieur-chercheur (IRSN, LEDI)

REMERCIEMENTS

Ce chapitre de ma vie ne pourrait être clôturé sans prendre le temps d'adresser de chaleureux remerciements à toutes les personnes qui ont rendu l'aboutissement de ce projet possible.

Je remercie Mme Jocelyne AIGUEPERSE, directrice du Pôle de Radioprotection de l'Homme, Mme Michèle AGARANDE, chef du Service de Dosimétrie Interne, et Mme Valérie RENAUD-SALIS, adjointe au chef du Service de Dosimétrie Interne, pour m'avoir donné l'occasion de réaliser ces travaux de thèse au sein de l'IRSN.

Je remercie également M. Philippe SCHWEMLING de l'Université Paris Diderot et M. Elias KHAN de l'Université Paris Sud pour m'avoir acceptée dans l'école doctorale « Particules, Noyaux, Cosmos » dont ils sont responsables.

Je remercie très chaleureusement M. Didier FRANCK, chef du Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (LEDI), pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, pour avoir mis à disposition tous les moyens nécessaires à la réalisation et à la diffusion de ces travaux ainsi qu'à ma formation de jeune chercheur, pour avoir dirigé ces recherches ainsi que pour m'avoir soutenue au cours de ces trois années. Je remercie très sincèrement Mme Claire de LABRIOLLE-VAYLET, chef du service de médecine nucléaire de l'hôpital Trousseau, pour avoir co-dirigé ces recherches, pour ses conseils scientifiques et son soutien au cours des différentes phases de ce doctorat.

Je suis extrêmement reconnaissante à M. Loïc de CARLAN, chef de service du Laboratoire National Henri Becquerel, et à M. Etienne GARIN, médecin nucléaire du CRLCC Eugène Marquis, de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être rapporteur de ces travaux de thèse. Je tiens à les remercier pour le temps qu'ils ont consacré à cette tâche et pour la pertinence de leurs commentaires et corrections sur ce manuscrit. Je tiens à remercier très sincèrement M. Elias KHAN, professeur à l'Institut de Physique Nucléaire de l'Université Paris Sud, M. Jean-François CHATAL, professeur émérite de l'Université de Nantes, et M. Marcel RICARD, physicien médical à l'Institut Gustave Roussy, pour s'être intéressés à mes travaux et avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Je remercie très chaleureusement tous les membres du jury pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ces travaux et pour leurs commentaires éclairés qui me seront des plus utiles pour la suite de ma vie professionnelle.

La réalisation et l'aboutissement de ces travaux n'auraient pas été possibles sans l'encadrement plus qu'exemplaire de ma tutrice, Mme Aurélie DESBRÉE. Tout ce que je pourrais écrire ne saurait être suffisant pour témoigner de l'importance qu'ont représenté son engagement, son encadrement et son soutien au cours de ces trois dernières années. Je tiens à la remercier pour m'avoir offert cette opportunité, pour m'avoir laissé toute l'autonomie et la liberté dont j'avais besoin tout en étant toujours présente. Avancer de manière autonome en étant assurée d'avoir de l'aide, des conseils et du soutien en cas de besoin est le climat idéal pour avancer sereinement dans ses travaux. J'ai eu la chance de travailler dans un tel climat donc merci infiniment ! Je la remercie pour la confiance qu'elle m'a témoigné au cours de ces trois années, pour ses conseils éclairés toujours délivrés au bon moment, pour ses préparations et son soutien avant les congrès, pour ses relectures méticuleuses et toujours pertinentes des articles et chapitres de ce manuscrit, pour son écoute quand à ma propre perception des choses et pour tant d'autres choses que je ne pourrais citer de manière exhaustive. Ce fut une chance de travailler avec une

personne aussi passionnée et présentant toutes ces qualités humaines et professionnelles. Merci pour cette magnifique opportunité et ce superbe exemple de professionnalisme et d'encadrement.

Ces travaux n'auraient également pas été possibles sans la contribution de Mme Michela BERNARDINI, physicienne médicale du service de médecine nucléaire de l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP). Je la remercie très chaleureusement pour la permanence de son implication et de son dynamisme. Je n'oublierai jamais nos discussions passionnées ainsi que ces nombreuses heures passées à préparer et réaliser des expériences à l'HEGP. Je ne saurais comment la remercier pour sa volonté constante de faire avancer les choses malgré la charge de travail additionnelle que cela peut représenter en plus de la pratique clinique. Merci pour ce très bel exemple de passion, d'engagement et de professionnalisme. Ce fut un immense plaisir de travailler avec une personne aussi volontaire et humaine. Enfin, je tiens à la remercier pour son soutien moral tout au long de ses trois années, notamment dans les moments difficiles.

Je tiens également à remercier les personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et qui m'ont permis de mener à bien ces travaux :

- Mme Corinne SMADJA, radiopharmacienne du service de médecine nucléaire de l'hôpital européen Georges Pompidou,
- M. Jim O'DOHERTY, physicien médical en TEP au King's College et au Guy's & St Thomas Hospital de Londres,
- Mme Charlotte ROBERT, maître de conférence des universités à l'Institut Gustave Roussy,
- M. Luc ZIMMER, responsable de la plateforme Animage au CERMEP de Lyon,
- Mme Caroline BOUILLLOT, technicienne de la plateforme Animage au CERMEP de Lyon,
- M. Florent CACHIN, responsable du service de médecine nucléaire du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand, et
- Mme Elodie JOUBERTON, assistant-ingénieur au Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand.

Un grand merci à tous les membres du LEDI pour le cadre chaleureux et amical qu'ils m'ont offert pendant ces trois années. Cela m'a permis de réaliser ces travaux dans une atmosphère agréable. Je leur souhaite le meilleur pour la suite et espère les recroiser à l'avenir. Un merci tout particulier à M. David BROGGIO, ingénieur-chercheur au LEDI, qui m'a accueilli et accepté dans son bureau pendant trois ans. Je n'oublierai pas nos discussions scientifiques improvisées sur de nombreux sujets et je lui promets d'apprendre à taper moins fort sur mon clavier ! Merci d'avoir supporté ce « doux » bruit, notamment pendant la rédaction. Un immense merci à Alexandra MOIGNIER, doctorante au LEDI. Nous avons vécu ces trois années simultanément et cette thèse n'aurait pas été la même sans elle. Nos échanges qu'ils portent sur des aspects scientifiques ou sur notre vécu de doctorantes m'ont permis de surmonter les difficultés rencontrées au cours de ces trois ans. Cette rencontre s'est aujourd'hui concrétisée en une belle et durable amitié et j'en suis heureuse. Enfin, un grand merci à tous mes autres collègues que je n'ai pas encore cités, Mme Cécile CHALLETON DE VATHAIRE, M. Eric BLANCHARDON, Mme Estelle DAVESNE et M. Raphaël BO pour leur accueil, leur gentillesse, leur disponibilité, leur intérêt scientifique et leurs remarques toujours pertinentes et enrichissantes lors des réunions internes. Un grand merci également aux différents stagiaires qui ont participé à la vie du LEDI au cours de ces trois dernières années. Je remercie tout particulièrement Célian MICHEL, Vincent CAILLET, Céline BERTHOLD et Nadia BENABDHALLAH, que j'ai encadré ou co-encadré avec Mme Aurélie DESBRÉE, pour leur enthousiasme à faire progresser certains aspects de ces travaux de recherche.

Je remercie également Mme Françoise GRIGNON et Mme Juliette AMBROISE pour leur aide et leur disponibilité pour les démarches administratives. Enfin un grand merci à nos collègues du Laboratoire de Radiochimie (LRC). Notre appartenance à un même service, nos discussions aux détours des couloirs et leur soutien tant scientifique que personnel resteront gravés dans ma mémoire. Je tiens également à remercier nos collègues du Laboratoire de Dosimétrie des Rayonnements Ionisants (LDRI). Merci à Mme Christelle HUET pour son aide et sa disponibilité, notamment pour la gestion et la résolution des problèmes liés aux clusters de calcul. Merci à Jad Farah, Cyril MOIGNIER et Morgane DOS SANTOS pour les discussions diverses et variées que nous avons partagé aux détours des couloirs, aux journées des thèses ou en bien d'autres occasions. Merci à Marion BAUMANN pour m'avoir « attirée » aux entraînements de volley-ball de l'association sportive de l'IRSN et du CEA où j'y ai rencontré des personnes fort sympathiques.

Je ne saurai faire une liste exhaustive de toutes les personnes qui ont contribué à mon évolution personnelle dans mon entourage. Un immense merci à tous mes amis pour leur amitié et leur soutien depuis de si nombreuses années. Merci de m'avoir accepté tel que j'étais et de m'avoir accompagné depuis que nous nous connaissons. Un grand merci à mes « plus vieux » amis, Nathalie, Noémie, Cloé, Olivier, Nicolas, Camille, Lucie, Isabelle, Elisabeth, Aditi, Niresh et tant d'autres qui se reconnaîtront. Je les remercie d'avoir toujours été présents pour moi tout au long de ces années, et tout particulièrement ces derniers mois. Leur amitié a contribué à façonner la personne que je suis devenue à cette étape de ma vie tant professionnelle que personnelle. Merci à tous ! Un immense merci également aux amis de ma famille qui me connaissent pour la plupart depuis toujours : Kiki, Jean, Christiane, Francine, Alain, Rosine, Jean-Claude, Nicole, Florence, René, Michou, Patrick, Yveline. Je remercie également très chaleureusement mes grand-parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines pour leur soutien et leurs encouragements permanents. Enfin, je remercie du fond du coeur ma grande sœur Bérengère pour avoir toujours été là pour moi. Son soutien inconditionnel, malgré nos différences de caractère et nos désaccords, joue un rôle majeur dans ma vie et savoir qu'elle sera là pour moi quelle que soit la situation me permet d'avancer sereinement dans la vie. Enfin, mes plus grands remerciements vont à mes parents. Je les remercie de m'avoir permis de grandir et de me construire au sein d'un véritable cocon tout en me permettant et en me poussant à découvrir le vaste monde. Pouvoir prendre son indépendance et partir à l'aventure en étant sûre de la présence rassurante de sa famille est le plus beau des cadeaux. Je les remercie de m'avoir donné tant d'opportunités que ce soit en termes de voyages ou d'études. Je les remercie de tout mon cœur d'être toujours là pour moi malgré mes velléités d'indépendance et d'autonomie ! Je ne serai pas où je suis aujourd'hui sans eux. Cette thèse leur est dédiée ainsi qu'à ma sœur, mes proches et mes amis. Je leur souhaite à tous le meilleur.

GLOSSAIRE

BED : Dose biologique efficace (Biological Effective Dose)

BSA : Surface corporelle (Body Surface Area)

CCIH : Cholangiocarcinome intra-hépatique

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CIPR : Commission internationale de protection radiologique

EBRT : Radiothérapie externe (External Beam Radiation Therapy)

EUD (ou EUBED) : Dose biologique efficace équivalente uniforme (Equivalent Uniform Dose)

FD : Foie droit

FG : Foie gauche

FT : Foie total

HBV : Histogramme BED-volume

HDV : Histogramme dose-volume

HEGP : Hôpital européen Georges Pompidou

IDL : Interactive Data Language

IGR : Institut Gustave Roussy

INCa : Institut national du cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

LB : Fixation pulmonaire (Lung Breakthrough)

LEDI : Laboratoire d'évaluation de la dose interne

LL : Poumon gauche (Left Lung)

MCNPX : Monte Carlo N-Particle eXtended

MH : Métastases hépatiques

MIA : Activité maximale injectable (Maximal Injectable Activity)

MIRD : Medical internal radiation dose

NTCP : Probabilité de complication des tissus sains (Normal Tissue Complication Probability)

NTL : Foie non tumoral ou foie sain (Non Tumoral Liver)

OAR : Organe à risque

OEDIPE : Outil d'évaluation de la dose interne personnalisée

PMCD : Dosimétrie Monte Carlo personnalisée (Personalized Monte Carlo Dosimetry)

RBE : Efficacité biologique relative (Relative Biological Effectiveness)

RIV : Radiothérapie interne vectorisée

RL : Poumon droit (Right Lung)

ROI : Région d'intérêt (Region Of Interest)

RT : Tissus restants (Remaining Tissues)

SIRT : Radiothérapie interne sélective (Selective Internal Radiation Therapy)

TAC : Courbe temps-activité (Time-Activity Curve)

TB : Envahissement tumoral (Tumor Burden)

^{99m}Tc -MAA : Macro-agrégats d'albumine humaine chargés au ^{99m}Tc

TCP : Probabilité de contrôle tumoral (Tumor Control Probability)

TDM : Tomodensitométrie

TEL : Transfert d'énergie linéique

TEMP : Tomographie par émission mono-photonique

TEP : Tomographie par émission de positons

TL : Lésions hépatiques (Tumoral Liver)

T/N : Différentiel de fixation entre les lésions hépatiques et le foie sain

VDK : Voxel-dose kernel

TABLE DES MATIERES

Introduction Générale	1
Chapitre I : Etat de l'art de la dosimétrie et de la planification de traitement en Radiothérapie Interne.....	7
1. Introduction.....	9
2. Médecine nucléaire : historique, principe et applications	9
2.1. Principe général de la médecine nucléaire	9
2.2. Aspects réglementaires de la radioprotection des patients	10
2.3. Applications diagnostiques.....	11
2.4. Applications thérapeutiques	13
2.5. Etat de l'art de la planification de traitement en RIV	15
3. Etat de l'art de la dosimétrie interne en médecine nucléaire.....	17
3.1. Principes généraux de la dosimétrie interne : le formalisme du MIRD.....	17
3.2. Aspects géométriques : description de l'anatomie	19
3.3. Quantification de la distribution d'activité.....	21
3.4. Modélisation de la biocinétique et distribution d'activité cumulée	26
3.5. Calcul des dépôts d'énergie.....	29
4. Notions de radiobiologie pour la planification et l'évaluation de traitements par irradiation.....	33
4.1. Irradiation et effets biologiques	33
4.2. Irradiation et effets déterministes	35
4.3. Interprétation et modélisation des courbes de survie	41
4.4. Utilisation clinique des grandeurs radiobiologiques	47
5. Conclusion	48
Bibliographie.....	49
Chapitre II : Le logiciel OEDIPE : Outil d'Evaluation de la Dose Interne Personnalisée	59
1. Introduction.....	61
2. Historique et principe général du logiciel OEDIPE.....	61
3. Définition des données d'entrée	64
3.1. Définition de l'anatomie.....	64
3.2. Définition de la distribution d'activité cumulée	65
3.3. Choix des paramètres de la simulation	67
4. Génération du fichier d'entrée MCNPX.....	68
4.1. Code de calcul MCNPX pour la dosimétrie interne	68

4.2.	Description du fichier d'entrée généré par OEDIPE	69
5.	Analyse des résultats Monte Carlo	70
5.1.	Doses absorbées moyennes aux ROI.....	71
5.2.	Distribution des doses absorbées.....	71
5.3.	Distribution des doses biologiques efficaces (BED).....	72
5.4.	Histogrammes dose-volume et BED-volume.....	73
5.5.	Dose Biologique Efficace Equivalente Uniforme (EUD).....	75
6.	Outils d'optimisation de la planification de traitement	76
6.1.	Paramètres du plan de traitement	77
6.2.	Dosimétrie optimale pour le plan de traitement	78
7.	Conclusion	79
	Bibliographie.....	81
	Chapitre III : Développement de la dosimétrie Monte Carlo personnalisée (PMCD) en SIRT	83
1.	Introduction.....	85
2.	Le foie et ses pathologies	86
2.1.	Le foie	86
2.2.	Les pathologies hépatiques	86
2.3.	Les traitements des cancers hépatiques	88
3.	La Radiothérapie Interne Sélective (SIRT) : principe et applications.....	93
3.1.	Principe général de la SIRT	93
3.2.	Etapas du traitement en SIRT	97
4.	Etat de l'art du calcul de l'activité à injecter et de la dosimétrie en SIRT	101
4.1.	Fraction de fixation pulmonaire – Définition et détermination.....	101
4.2.	Planification de traitement pour les TheraSpheres®.....	102
4.3.	Planification de traitement pour les SIR-Spheres®.....	102
4.4.	Etat de l'art de la dosimétrie en SIRT	108
4.5.	Conclusion	109
5.	Dosimétrie Monte Carlo Personnalisée (PMCD)	110
5.1.	Echantillon de patients étudié et protocole clinique	110
5.2.	Fantômes voxelisés personnalisés.....	111
5.3.	Matrices sources d'activité cumulée personnalisées.....	114
5.4.	Dosimétrie Monte Carlo	116
6.	Comparaison des méthodes et facteurs d'influence.....	122

6.1.	Dosimétrie MIRD	122
6.2.	Comparaison de la PMCD et de la dosimétrie MIRD.....	124
6.3.	Influence de la masse volumique des matériaux sur les doses absorbées moyennes	125
6.4.	Influence de l'hétérogénéité de l'activité et des tirs croisés.....	127
7.	Conclusion	131
	Bibliographie.....	133
Chapitre IV : Apport de la PMCD pour l'optimisation de la planification de traitement en SIRT		141
1.	Introduction.....	143
2.	Distribution des doses absorbées et planification de traitement.....	144
2.1.	Choix des critères de tolérance	144
2.2.	Optimisation de la prescription d'activité	145
2.3.	Doses absorbées moyennes pour les activités optimales	151
2.4.	Conclusion	154
3.	Distribution des doses biologiques efficaces (BED) et Dose Equivalente Uniforme (EUD).....	155
3.1.	Calcul des distributions des BED pour les activités optimales	155
3.2.	Courbes isoBED.....	155
3.3.	Histogrammes BED-volume.....	157
3.4.	BED moyennes et EUD.....	158
3.5.	Conclusion	164
4.	Radiobiologie et planification de traitement	164
4.1.	Planification de traitement avec critères de tolérance sur les BED moyennes	165
4.2.	Apport du fractionnement pour la planification de traitement en SIRT	166
5.	Conclusion	173
	Bibliographie.....	175
Chapitre V : Apport de la PMCD pour l'évaluation post-traitement en SIRT		179
1.	Introduction.....	181
2.	Evaluation dosimétrique à partir des distributions pré-traitement.....	181
2.1.	Activités injectées aux patients	182
2.2.	Doses absorbées moyennes	183
2.3.	BED moyennes et EUD_{TL}	190
2.4.	Relations dose-toxicité et dose-réponse	193
2.5.	Conclusion	195

3. Evaluation dosimétrique à partir des distributions post-traitement : problématique, étude préliminaire et perspectives	195
3.1. Etat de l'art de la reconstruction tomographique en TEMP	197
3.2. Reconstruction des TEMP- ⁹⁰ Y avec GATE : problématique et méthodologie	201
3.3. Reconstruction des TEMP- ⁹⁰ Y avec GATE : études préliminaires et perspectives.....	204
4. Conclusion	205
Bibliographie.....	207
Conclusion Générale.....	213
Annexes	221
Annexe 1 : Synthèse des caractéristiques globales des fantômes voxelisés personnalisés créés avec le logiciel OEDIPE pour les applications SIRT.....	223
Annexe 2 : Prescriptions d'activité résultant de l'utilisation des méthodes cliniques pour les 24 évaluations aux ^{99m} Tc-MAA étudiées	225
Annexe 3 : Activités maximales injectables recommandées par le modèle à partition et la dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour les 24 évaluations aux ^{99m} Tc-MAA étudiées	227
Annexe 4 : Activités maximales injectables recommandées par la PMCD pour un critère de tolérance sur la BED moyenne au foie sain et des protocoles fractionnés.....	229
Annexe 5 : Activités maximales injectables et BED moyennes aux lésions obtenues pour des protocoles fractionnés avec des délais inter-fractions et des répartitions d'activité variables.....	231
Annexe 6 : Histogrammes dose-volume obtenus pour les 16 traitements SIRT étudiés.....	233
Annexe 7 : Histogrammes BED-volume obtenus pour les 16 traitements SIRT étudiés	237
Annexe 8 : Modélisation de la gamma-caméra <i>Infinia Hawkeye 4</i> (GE) sous GATE	241
Annexe 9 : Protocole de mesure des performances de l' <i>Infinia Hawkeye 4</i>	245
Annexe 10 : Acquisitions TEMP d'un fantôme NEMA	249
Annexe 11 : Développement d'un outil d'analyse quantitative des reconstructions	251
Liste des figures	257
Liste des tableaux	263
Publications	265
Communications orales	265
Communications affichées	266
Résumé	267
Abstract.....	268

INTRODUCTION GENERALE



En 2012, l'agence internationale pour la recherche sur le cancer (IARC) a fait état de plus de 14 millions de nouveaux cas de cancers diagnostiqués et plus de 8 millions de morts par cancer dans le monde. Le diagnostic et le traitement des cancers ont fortement évolué au cours des dernières décennies, grâce notamment à l'amélioration du bilan d'extension initial et de l'apparition de nouvelles thérapies. Au sein de cette évolution, la médecine nucléaire joue un rôle croissant.

La médecine nucléaire consiste à administrer un radiopharmaceutique, c'est-à-dire un isotope radioactif éventuellement couplé à un vecteur se fixant sur des cibles biologiques déterminées, dans un but diagnostique ou thérapeutique. Dans le premier cas, le rayonnement gamma est utilisé pour visualiser la distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme au cours du temps en vue d'établir un diagnostic. Dans le second cas, le rayonnement beta ou alpha est mis à profit pour détruire les cellules visées par le radiopharmaceutique ; on parle alors de radiothérapies internes vectorisées (RIV). Limitées majoritairement à l'utilisation de l'iode-131 pour le traitement des pathologies thyroïdiennes pendant plusieurs décennies, les RIV sont en plein essor depuis une vingtaine d'années grâce au développement de vecteurs originaux combinés à différents isotopes radioactifs. Le principe des RIV étant de cibler certaines cellules de manière spécifique en fonction de leurs caractéristiques génétiques, biologiques ou métaboliques, différents types de vecteurs sont utilisés, tels que des anticorps monoclonaux, des peptides, des hormones ou des microsphères. Chaque radiopharmaceutique est donc développé pour un type de pathologies donné avec pour objectif une sélectivité optimale qui permette de limiter au maximum les toxicités liées à la thérapie. A l'heure actuelle, ces nouvelles thérapies suscitent donc d'importants espoirs thérapeutiques pour de nombreuses pathologies.

Comme dans le cas de la radiothérapie externe, le mode d'action des RIV est lié à l'irradiation des tissus et aux effets déterministes qui en découlent. Ces derniers, principalement liés à la mort cellulaire induite par l'irradiation, augmentent avec la dose absorbée délivrée aux tissus, c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de masse. Les résultats cliniques issus de la radiothérapie externe ont clairement mis en évidence l'existence d'une corrélation entre la dose absorbée et les effets biologiques, que ce soit en termes de réponse ou de toxicité. L'existence de cette corrélation est le principe de base de l'optimisation des plans de traitement en radiothérapie externe qui consiste à ajuster les paramètres physiques de l'irradiation (position et intensité des faisceaux, collimation, ...) afin de délivrer une dose absorbée maximale aux régions ciblées tout en minimisant les doses absorbées délivrées aux tissus non ciblés et en garantissant que ces dernières restent inférieures aux seuils de tolérance à l'irradiation de ces tissus. En ce qui concerne les RIV, la majorité des traitements est précédée d'une étape d'évaluation qui consiste à injecter une activité faible du radiopharmaceutique thérapeutique ou d'un radiopharmaceutique de substitution permettant l'acquisition d'une imagerie d'émission (TEMP ou TEP). Cependant, malgré la disponibilité de ces données d'évaluation, aucune dosimétrie n'est, en général, prise en compte pour la planification des traitements en RIV alors même que, d'une part, la distribution du radiopharmaceutique est fortement dépendante du patient et de la topologie des lésions tumorales et, d'autre part, les doses absorbées délivrées dépendent de son anatomie. Ainsi, l'élaboration des essais cliniques pour les RIV est basée sur le même principe que pour les traitements de chimiothérapie et consiste généralement à administrer la même activité à tous les patients, éventuellement ajustée en fonction de leur poids et de leur taille, en augmentant celle-ci par palier jusqu'à l'apparition des premières toxicités majeures. Outre le fait que cette approche ne respecte pas le principe d'optimisation fixé par les législations européenne (directive européenne 2013/59/EURATOM) et française (décret 2003-462 du code de la santé publique) pour les

utilisations de rayonnements ionisants à visée thérapeutique, elle peut conduire à l'inefficacité des traitements du fait d'activités injectées trop faibles.

L'évaluation dosimétrique des RIV est un problème complexe. Néanmoins, toutes les études rétrospectives menées au cours de ces dernières années pour rechercher une corrélation entre les doses absorbées délivrées et les effets biologiques constatés en RIV ont été concluantes et ce, avec des méthodes dosimétriques simples ou plus sophistiquées selon les cas. Les effets biologiques d'une irradiation peuvent dépendre d'autres paramètres tels que la radiosensibilité, la vitesse de réparation cellulaire ou la vitesse de repopulation des tissus, l'efficacité biologique relative du rayonnement ou encore le débit de dose. Le modèle linéaire-quadratique, développé dans les années 1980, permet de tenir compte de ces paramètres pour estimer la fraction de cellules survivant à l'irradiation qui est quantifiée indirectement grâce à la notion de dose biologique efficace. En radiothérapie externe, cette dernière notion est le fondement même de l'élaboration des protocoles fractionnés, utilisés afin d'augmenter le contrôle tumoral pour un même niveau de toxicité grâce aux différences de radiosensibilité entre les tissus sains et tumoraux. Ainsi, la dose biologique efficace peut permettre de rendre compte des effets biologiques induits par les RIV grâce à la prise en compte des paramètres physiques de l'irradiation, tels que le débit de dose ou l'efficacité relative du rayonnement, et des paramètres radiobiologiques spécifiques aux différents tissus. Pour certains types de RIV, des études rétrospectives ont ainsi mis en évidence des corrélations plus pertinentes lorsque les doses biologiques efficaces sont utilisées.

Une estimation la plus personnalisée possible des distributions tridimensionnelles des doses absorbées et des doses biologiques efficaces délivrées au cours des traitements de RIV est donc indispensable à la fois pour établir les relations dose/effet liées à ces traitements, en termes de toxicité et de réponse tumorale, et pour optimiser leur planification. A l'heure actuelle, le formalisme permettant de définir les doses absorbées et doses biologiques efficaces en médecine nucléaire, en général, et en RIV, en particulier, est parfaitement établi. De plus, différentes techniques existent pour définir les différents aspects à prendre en compte, tels que la description de l'anatomie du patient, la description quantitative de la distribution spatiale de l'activité, la biocinétique propre au patient ou la simulation des dépôts d'énergie ; ces différents points faisant l'objet de nombreuses recherches de par le monde. Cependant, rares sont les applications de ces techniques pour la dosimétrie des RIV et aucun logiciel intégré permettant de tenir compte de tous ces paramètres simultanément n'est disponible à ce jour en clinique.

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse était donc de développer une méthode de dosimétrie personnalisée applicable aux RIV et reposant sur des calculs Monte Carlo directs ; ces derniers sont en effet la méthode de référence pour la simulation du transport des particules et l'estimation des dépôts d'énergie dans la matière. La méthode à mettre au point, qui devait reposer sur l'utilisation du logiciel OEDIPE, développé au Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (LEDI) de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), devait permettre de calculer la distribution tridimensionnelle des doses absorbées en fonction de l'anatomie du patient, définie à l'aide d'images TDM ou IRM, et de la distribution tridimensionnelle de l'activité spécifique au patient, définie à partir de données d'émission TEMP ou TEP. De plus, un module de radiobiologie devait être implémenté dans le logiciel OEDIPE afin de calculer la distribution tridimensionnelle des doses biologiques efficaces en fonction de paramètres radiobiologiques donnés. Enfin, des outils d'optimisation de la planification de traitement permettant de calculer l'activité maximale injectable au patient en fonction d'un protocole d'administration donné (fractionné ou non) et de critères de tolérance définis à partir des distributions des doses absorbées ou

des doses biologiques efficaces devaient être intégrés au logiciel OEDIPE. Dans le cadre d'une collaboration avec le service de médecine nucléaire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), cette méthode devait alors être appliquée à la radiothérapie interne sélective (SIRT) afin de démontrer la faisabilité et l'intérêt d'une dosimétrie précise et personnalisée pour l'optimisation de la planification et l'évaluation de traitements en RIV.

Tout d'abord, le chapitre I est consacré à la présentation d'un état de l'art des principes de la médecine nucléaire, de ses applications et des aspects réglementaires liés à la réalisation de ces actes médicaux. Le formalisme et les méthodes existant à l'heure actuelle pour les calculs dosimétriques en médecine nucléaire sont ensuite présentés. La dernière partie de ce chapitre porte sur un état de l'art des notions de radiobiologie et du modèle linéaire-quadratique ainsi que de l'utilisation de ces concepts pour l'optimisation de la planification et l'évaluation de traitements basés sur une irradiation des tissus.

Le logiciel OEDIPE est ensuite présenté dans le chapitre II. Après un bref historique, ses différentes fonctionnalités sont présentées en vue de décrire l'ensemble des options disponibles dans la version d'origine ainsi que les développements apportés au cours de cette thèse.

La méthode développée au cours de cette thèse a été appliquée à la radiothérapie interne sélective (SIRT). La méthodologie, les résultats et les discussions en découlant sont présentés dans les chapitres III, IV et V.

Tout d'abord, le chapitre III est consacré à une description de la SIRT et des méthodes de planification de traitement disponibles actuellement en clinique ainsi qu'à la description de la méthodologie utilisée pour réaliser des évaluations dosimétriques personnalisées en SIRT à partir des données d'évaluation obtenues avant le traitement. Les résultats obtenus sont alors présentés et comparés aux estimations dosimétriques obtenues avec les méthodes classiques utilisées en clinique.

Le chapitre IV est ensuite consacré à une optimisation de la planification de traitement en SIRT basée sur des critères de tolérance définis sur les doses absorbées ou les doses biologiques efficaces, sur des critères de tolérance moyens ou volumiques et sur des protocoles fractionnés ou non fractionnés.

Enfin, le chapitre V est consacré à l'estimation des doses absorbées et des doses biologiques efficaces délivrées lors des traitements. Ces grandeurs sont tout d'abord estimées à partir de la distribution d'activité pré-traitement. En vue de pouvoir calculer ces grandeurs à partir de la distribution d'activité post-traitement, une étude visant à améliorer la reconstruction des imageries TEMP du rayonnement de freinage de l'yttrium-90, à l'aide de la plateforme de simulation GATE, est finalement présentée.

CHAPITRE



*Etat de l'art de la dosimétrie et
de la planification de traitement
en Radiothérapie Interne*

1. Introduction

La médecine nucléaire est une discipline médicale qui consiste à administrer au patient un isotope radioactif éventuellement couplé à un vecteur lui permettant de se fixer sur des cibles biologiques déterminées. Pendant plusieurs décennies, les applications de médecine nucléaire reposaient en grande majorité sur l'utilisation de l'iode-131 pour le diagnostic et le traitement des pathologies thyroïdiennes. A partir de la fin des années 1970, le développement de nouveaux radiopharmaceutiques combinant des vecteurs originaux à différents radionucléides a permis d'importantes avancées tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Actuellement, le développement de nouveaux radiopharmaceutiques à visée thérapeutique est en plein essor et suscite d'importants espoirs thérapeutiques pour de nombreuses pathologies.

Pour les applications thérapeutiques, malgré le ciblage préférentiel des lésions pathologiques visées, une fraction du radiopharmaceutique peut se fixer au sein de tissus non ciblés par le traitement, entraînant une irradiation de ces tissus. L'évaluation des doses absorbées délivrées à ces tissus et des effets biologiques associés est donc indispensable afin de s'assurer que le rapport entre les risques liés à l'irradiation des tissus non ciblés et les bénéfices liés au traitement demeure en faveur de ce dernier, ces évaluations devant idéalement être effectuées de la manière la plus personnalisée possible. Ainsi, ces évaluations peuvent permettre d'optimiser le protocole d'administration du radiopharmaceutique en vue de maximiser l'efficacité du traitement tout en limitant l'irradiation des organes à risque.

Après une présentation de la médecine nucléaire en général et de ses applications thérapeutiques en particulier, une partie importante de ce chapitre s'attachera à présenter le formalisme sur lequel est basée la dosimétrie interne ainsi qu'un état de l'art des différentes méthodes disponibles à ce jour. La dernière partie du chapitre sera ensuite consacrée à un état de l'art de la modélisation des effets biologiques induits par une irradiation et à son intérêt pour l'optimisation de la planification et l'évaluation des radiothérapies internes.

2. Médecine nucléaire : historique, principe et applications

Dès 1923, George Von Hevesy (prix Nobel de chimie en 1943) introduit le concept de traceur radioactif en caractérisant la distribution du plomb-212 au sein d'un végétal [1]. Cependant, les isotopes radioactifs disponibles à l'état naturel n'intervenant pas dans les phénomènes physiologiques humains, il faudra attendre la découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie en 1934 (prix Nobel de chimie en 1935) pour pouvoir envisager l'utilisation à des fins médicales d'isotopes radioactifs. La création d'isotopes radioactifs adaptés à une utilisation médicale a alors conduit à l'émergence d'une nouvelle discipline médicale : la médecine nucléaire.

2.1. Principe général de la médecine nucléaire

La médecine nucléaire regroupe l'ensemble des utilisations, à visée médicale, de radionucléides sous forme de sources non scellées. Outre certains isotopes radioactifs, comme par exemple l'iode-131 (^{131}I), le phosphore-32 (^{32}P) ou le strontium-89 (^{89}Sr), qui sont directement métabolisés par l'organisme et peuvent donc être utilisés seuls, la plupart des radionucléides est utilisée en combinaison avec un vecteur permettant un ciblage spécifique d'une cible biologique. Les produits administrés lors d'actes de médecine nucléaire, qui ont un statut de médicament (loi 92-1279 de décembre 1992), sont appelés radiopharmaceutiques.

Différents types de vecteurs peuvent être utilisés en fonction du métabolisme, de la fonction cellulaire ou de la zone anatomique visée. L'isotope radioactif peut être fixé sur une molécule dont le métabolisme est connu comme, par exemple, une molécule simple, un médicament, une cellule de l'organisme, une hormone ou un anticorps. Une molécule dont la forme physique a été modifiée (colloïde, micro- ou macro-agrégats, gaz ...) peut également être utilisée comme vecteur.

Les actes de médecine nucléaire sont pratiqués dans un but diagnostique ou thérapeutique. Pour les applications diagnostiques, le rayonnement émis par le radionucléide est utilisé pour décrire la distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme au cours du temps, que ce soit par imagerie ou par prélèvement (urinaire, sanguin, biopsie, ...). Pour les applications thérapeutiques, le rayonnement émis par le radionucléide est mis à profit pour détruire les cellules visées par le radiopharmaceutique.

Jusqu'au début des années 2000, les radiopharmaceutiques utilisés en clinique étaient majoritairement marqués au technétium-99m (^{99m}Tc) pour les applications diagnostiques et à l'iode-131 (^{131}I) pour les applications diagnostiques et thérapeutiques [2]. Dans une moindre mesure, l'iode-123 et l'indium-111 étaient également utilisés pour les applications diagnostiques tandis que le strontium-89, le samarium-153 et le phosphore-32 l'étaient pour les applications thérapeutiques. Au cours de la dernière décennie de nombreux radiopharmaceutiques, utilisant ces mêmes isotopes ou des isotopes différents, sont arrivés en clinique pour diverses applications, tant diagnostiques que thérapeutiques. Après un aperçu des aspects réglementaires liés à l'utilisation de radiopharmaceutiques, les paragraphes 2.3 et 2.4 ont pour objectif de donner un aperçu des évolutions de la médecine nucléaire diagnostique et thérapeutique au fil des décennies ainsi que de présenter un état de l'art de la planification de traitement pour les applications thérapeutiques (§ 2.5).

2.2. Aspects réglementaires de la radioprotection des patients

Les radiopharmaceutiques injectés au patient entraînent une irradiation des tissus. Du fait de leurs effets biologiques potentiels à court, moyen ou long terme, l'utilisation de rayonnements ionisants à des fins médicales, qu'ils soient externes ou internes, nécessite un cadrage réglementaire. Pour cela, les recommandations de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) sont le résultat d'un consensus international sur les normes de radioprotection à appliquer. Pour les applications médicales, les principes fondateurs de la radioprotection sont la justification et l'optimisation. De plus, contrairement à la réglementation visant la radioprotection des travailleurs exposés à des rayonnements ionisants, aucune limitation réglementaire des doses n'est imposée pour les applications médicales dans la mesure où l'intérêt et la survie du patient prime sur les risques potentiels d'irradiation.

Ces principes de justification et d'optimisation sont clairement exposés dans la directive européenne 2013/59/EURATOM qui fixe les bases relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants. Cette directive remplace, depuis décembre 2013, la directive européenne 97/43/EURATOM ; les principes de justification et d'optimisation concernant les expositions aux rayonnements ionisants à des fins médicales restent cependant les mêmes dans cette nouvelle directive. En France, le décret 2003-462 du code de la santé publique est la transcription française de la directive 97/43/EURATOM, la nouvelle directive n'ayant pas encore été traduite au niveau du droit français.

Ainsi, en ce qui concerne la justification, les expositions aux rayonnements ionisants à des fins médicales, que ce soit à visée diagnostique ou thérapeutique, doivent présenter un « *avantage net suffisant* » pour le

patient et la société « *en tenant compte de l'efficacité, des avantages et des risques que présentent d'autres techniques disponibles visant le même objectif mais n'impliquant aucune exposition ou une exposition moindre aux rayonnements ionisants* ». Le rapport bénéfices/risques doit donc être évalué au cas par cas.

En outre, concernant le principe d'optimisation, une distinction nette est faite entre les applications à visée diagnostique et celles à visée thérapeutique. En effet, pour les actes à visée diagnostique, le principe d'optimisation vise à ce que les doses délivrées au cours de ces actes soient maintenues « *au niveau le plus faible qu'il soit raisonnable d'atteindre tout en permettant d'obtenir l'information médicale requise, compte tenu des facteurs économiques et sociétaux* ». En comparaison, pour les actes à visée thérapeutique, les doses absorbées délivrées étant beaucoup plus élevées que pour les applications diagnostiques, le principe d'optimisation est exposé dans les termes suivants : « *les expositions des volumes cibles sont programmées au cas par cas et leur mise en œuvre est contrôlée de manière appropriée, en tenant compte du fait que les doses pour les volumes et tissus autres que ceux de la cible sont maintenues au niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre tout en étant conformes à l'objectif radiothérapeutique de l'exposition* ». Ces directives soulignent donc clairement l'importance du calcul des doses absorbées délivrées aux tissus ciblés et non ciblés par la thérapie et ce, avec une approche personnalisée ; cette approche permet ainsi de combiner à la fois les aspects de radioprotection du patient et d'optimisation de l'efficacité du traitement.

2.3. Applications diagnostiques

Les applications diagnostiques de médecine nucléaire visent l'établissement d'un diagnostic précoce pour une pathologie donnée, grâce à l'obtention d'une image décrivant la biodistribution du radiopharmaceutique dans l'organisme. Contrairement aux autres techniques d'imagerie telles que la tomодensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui donnent des informations anatomiques, l'imagerie obtenue en médecine nucléaire apporte des informations fonctionnelles et métaboliques sur les tissus ciblés par le radiopharmaceutique.

La naissance de la médecine nucléaire diagnostique date de 1938 avec la première utilisation d' ^{131}I pour le diagnostic de pathologies thyroïdiennes, le tropisme thyroïdien de l'iode étant particulièrement favorable. A cette époque, une cartographie de la fixation thyroïdienne pouvait être obtenue à l'aide de comptages de radioactivité réalisés point par point avec des compteurs Geiger-Müller et nécessitait environ 45 minutes [3]. En 1939, la découverte du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ par E. Segré et G.T. Seaborg ouvre la voie à des applications diagnostiques extrêmement diversifiées. En effet, cet isotope radioactif a la particularité de pouvoir être attaché à de nombreuses molécules ainsi que d'être un émetteur de rayons gammas (140 keV) avec une période radioactive de 6 heures parfaitement adaptée à l'imagerie [3].

Au cours des décennies suivantes, les évolutions que connaît la médecine nucléaire sont principalement d'ordre technique et concernent essentiellement la détection des rayonnements émis au cours des transitions nucléaires [3]. Dans les années 1950, les compteurs Geiger-Müller sont remplacés par des détecteurs à scintillation constitués d'un cristal d'iodure de sodium activé au thallium (NaI(Tl)) couplé à un photomultiplicateur et à une électronique d'amplification et de comptage ; on parle alors de scintigraphie. Ce détecteur sera ensuite utilisé en balayage pour obtenir une image bidimensionnelle de la distribution d'activité au sein de l'organe investigué. Au début des années 1960, la commercialisation des caméras de Anger (technologie mise au point par Hal Anger autour des années 1953) est décisive pour la médecine nucléaire. En effet, leur détecteur est composé d'un cristal d'iodure de sodium de grande dimension,

couvrant le champ entier de l'exploration, couplé optiquement à une matrice de photomultiplicateurs permettant de détecter les photons de scintillation et de déterminer à la fois leur localisation et leur énergie. Cette évolution majeure dans les techniques de détection, appelée scintigraphie planaire, a ainsi permis de répondre au but premier de la médecine nucléaire ; à savoir suivre le fonctionnement d'un organe ou détecter des anomalies de biodistribution en vue d'établir un diagnostic. Le développement de la caméra d'Anger, optimisée pour la détection du rayonnement gamma du ^{99m}Tc , a permis l'essor de l'utilisation de cet isotope radioactif en milieu clinique.

Le développement de la tomographie assistée par ordinateur dans les années 1970 et son application pour la tomodensitométrie (TDM) va alors permettre de dépasser la principale limite de la scintigraphie planaire, à savoir l'impossibilité de dissocier deux fixations distinctes dans le cas d'organes superposés [3]. L'application du principe de tomographie aux gamma-caméras et les progrès de l'informatique vont ainsi donner naissance à la tomographie par émission mono-photonique (TEMP) qui permet une description tridimensionnelle de la distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme. Cette technique sera détaillée plus avant au paragraphe 3.3.1.1. Les performances de ces gamma-caméras ont depuis fortement progressé, du fait notamment de l'amélioration des procédés de fabrication des cristaux d'iodure de sodium et des photomultiplicateurs. D'autres types de cristaux scintillants ont été étudiés (BGO, BaF₂, LSO, GSO, ...) mais le NaI(Tl) reste toujours, à l'heure actuelle, le cristal de référence pour les gamma-caméras. Enfin, les progrès récents en physique du solide ont conduit à l'utilisation de matériaux semi-conducteurs en remplacement des scintillateurs afin de dépasser leurs inconvénients, notamment en termes de résolution. Très récemment, des systèmes utilisant du tellure de cadmium de zinc (CZT) ont ainsi fait leur apparition pour l'imagerie cardiaque [3].

La médecine nucléaire diagnostique a connu une deuxième révolution au début des années 1970 avec le développement de la caméra à positons puis de la tomographie par émission de positons (TEP) [3]. Cette technique consiste à détecter en coïncidence les photons γ d'annihilation (511 keV) émis lorsque le positon, émis par le radionucléide, se combine avec un électron du milieu après un parcours très faible du positon dans le milieu. L'association de détecteurs et d'une électronique appropriés avec un algorithme de reconstruction permet de reconstituer la répartition du radiopharmaceutique dans un plan de coupe. Des progrès techniques ont ensuite rapidement conduit au développement d'anneaux complets de détecteurs permettant d'explorer simultanément une épaisseur d'environ 15 cm. Plus récemment, les progrès réalisés dans le domaine de l'électronique et de l'informatique ont conduit à l'apparition des TEP dits « temps de vol », qui permettent de relocaliser plus précisément l'origine des photons d'annihilation et donc d'améliorer la résolution spatiale de cette technique [3]. Cette technique sera détaillée plus avant au paragraphe 3.3.1.2.

Dans les années 2000, l'apparition de systèmes hybrides (TEMP/TDM ou TEP/TDM), c'est-à-dire des systèmes couplant un système d'acquisition fonctionnel (TEMP ou TEP) à un scanner à rayons X (TDM), a été synonyme d'une nouvelle avancée en médecine nucléaire. En effet, ces systèmes permettent de superposer les informations anatomiques et fonctionnelles, et donc de localiser l'emplacement exact des foyers de fixation anormaux, apportant ainsi des informations complémentaires essentielles pour l'établissement d'un diagnostic précis.

A l'heure actuelle, les principaux isotopes radioactifs émetteurs de rayonnement γ utilisés pour les actes diagnostiques de médecine nucléaire sont le technétium-99m, l'iode-123 (l'iode-131 n'étant plus utilisé pour le diagnostic en France), et le thallium-201. L'indium-111 est également utilisé mais moins

fréquemment [4]. Pour les émetteurs de positons, seul le fluor-18 est couramment utilisé en routine clinique pour les applications diagnostiques ; d'autres isotopes radioactifs, tels que l'azote-13, le carbone-11, le gallium-68, l'iode-124, l'oxygène-15, le rubidium-82m, le technétium-94m et l'yttrium-86, sont pour l'instant essentiellement utilisés en recherche [4].

Les indications cliniques pour lesquelles sont utilisés ces isotopes radioactifs sont extrêmement diversifiées. Parmi les examens les plus souvent pratiqués en médecine nucléaire diagnostique [5], on retrouve notamment :

- la scintigraphie du squelette (^{99m}Tc -MDP/HMDP/DPD),
- la scintigraphie pulmonaire de perfusion (^{99m}Tc -microsphères/macro-agrégats),
- la scintigraphie de la glande thyroïde (^{123}I ou ^{99m}Tc -pertechnétate de sodium),
- la tomoscintigraphie myocardique avec épreuve d'effort et/ou stimulation pharmacologique (^{99m}Tc -MIBI/Tétrofosmine ou ^{201}Tl -Chlorure),
- la scintigraphie des cavités cardiaques pour mesurer la fraction d'éjection du ventricule gauche à l'équilibre (^{99m}Tc -pyrophosphate/érythrocytes),
- la scintigraphie rénale dynamique (^{99m}Tc -MAG3 ou ^{99m}Tc -DTPA),
- la tomoscintigraphie cérébrale de perfusion (^{99m}Tc -ECD ou ^{99m}Tc -HMPAO), et
- la tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG pour la détection des régions consommatrices de glucose, comme par exemple de nombreuses lésions tumorales.

Une enquête, portant sur les examens de médecine nucléaire pratiqués en 2012, a été menée par la société française de médecine nucléaire (SFMN). Environ 1 100 000 examens par imagerie TEMP et 236 000 examens par imagerie TEP ont été recensés. D'après cette étude, les investigations menées par imagerie TEMP concernaient :

- les os à 45% (^{99m}Tc),
- le cœur à 25% (^{99m}Tc ou ^{201}Tl),
- le système endocrinien à 9% (^{123}I),
- les poumons à 6% (^{99m}Tc),
- le cerveau à 4% (^{99m}Tc ou ^{123}I),
- la recherche de ganglions sentinelles à 5% (^{99m}Tc),
- les reins à 2% (^{99m}Tc), et
- d'autres régions anatomiques diverses à hauteur de 4% (^{99m}Tc).

2.4. Applications thérapeutiques

Les applications thérapeutiques de médecine nucléaire visent la destruction des cellules ciblées. L'efficacité de ce type de thérapie dépend des caractéristiques physiques (période radioactive, types d'émission, ...) et biologiques (fixation, distribution spatiale, cinétique d'élimination, ...) du radiopharmaceutique. En effet, la fixation du radiopharmaceutique doit être élevée, rapide et durable sur les cellules cancéreuses tandis qu'elle doit être la plus faible et la plus courte possible au niveau des tissus sains. La période physique de l'isotope radioactif doit donc être cohérente avec la cinétique de fixation et d'élimination du vecteur sur les cellules cibles. D'une part, une période physique trop courte conduira à une irradiation non spécifique, c'est-à-dire des tissus sains, élevée avant que les cellules cibles aient pu être atteintes. D'autre part, une période physique trop longue entraînera une irradiation spécifique, c'est-à-dire des cellules cibles, trop faible.

2.4.1. Historique de la médecine nucléaire thérapeutique

Les premières applications thérapeutiques en médecine nucléaire datent de 1941 avec le premier cas rapporté d'un traitement de l'hyperthyroïdisme à l'aide d' ^{131}I . L'utilisation d' ^{131}I pour cette indication a été ensuite approfondie à partir de 1946 grâce à la disponibilité des réacteurs nucléaires du projet Manhattan pour la production d'isotopes radioactifs à visée médicale. Pendant plusieurs décennies, du fait de l'absence de vecteurs et de radionucléides plus adéquats, les applications thérapeutiques de médecine nucléaire se sont alors limitées principalement au traitement des pathologies thyroïdiennes et des métastases microscopiques et disséminées avec de l' ^{131}I [6]. Dans les années 1970, la MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine) marquée à l' ^{131}I pour le traitement de tumeurs rares, telles que les phéochromocytomes malins et les paragangliomes, ouvre la voie à l'introduction clinique de nouvelles radiothérapies internes [6-7]. Le développement de celles-ci s'est ensuite poursuivi avec l'introduction de nouveaux radiopharmaceutiques pour le traitement de différentes pathologies malignes [2]. Aujourd'hui, le terme « Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) » regroupe l'ensemble des applications thérapeutiques de médecine nucléaire¹. Au sein de ce groupe de thérapie, on peut alors utiliser une classification en fonction du type de vecteur utilisé (anticorps monoclonaux, peptides, microsphères, ...) ; on parle ainsi de radio-immuno-thérapie, de radiothérapie peptidique ou de radiothérapie interne sélective. Aujourd'hui, de nombreuses études (de phase I ou II) démontrent leur efficacité clinique [6]. Cependant, leur diffusion large en clinique est ralentie par la nécessité de réaliser des essais cliniques de phase III dans la perspective de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui nécessite l'implication de sociétés pharmaceutiques.

2.4.2. Situation actuelle de la médecine nucléaire thérapeutique

A l'heure actuelle, les RIV font partie de l'arsenal thérapeutique disponible pour un certain nombre de pathologies et sont associées dans certains protocoles à d'autres types de traitement (résection chirurgicale, radiothérapie externe, chimiothérapie, ...). Ce paragraphe a pour objectif de décrire les différentes RIV disponibles à l'heure actuelle en clinique.

L'administration d' ^{131}I pour le traitement des pathologies thyroïdiennes représente toujours la grande majorité des actes de radiothérapie en médecine nucléaire ; 90% des actes de RIV pratiqués en France concernent les cancers thyroïdiens et l'hyperthyroïdie. En outre, l' ^{131}I -MIBG est toujours utilisé pour le traitement des neuroblastomes, des phéochromocytomes malins, des tumeurs carcinoïdes, des paragangliomes et des cancers thyroïdiens métastatiques ou des récidives de cancers thyroïdiens médullaires [7-8]. Les indications des autres RIV disponibles aujourd'hui en clinique sont principalement les lymphomes non-hodgkiniens folliculaires, les cancers hépatiques, les tumeurs neuroendocrines, les synovites articulaires et le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses [8]. Ainsi, l' ^{131}I -tositumomab (BexxarTM) et le ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (ZevalinTM) sont utilisés pour le traitement des lymphomes non-hodgkiniens folliculaires ; le premier est autorisé uniquement aux Etats-Unis alors que le second est autorisé à la fois aux Etats-Unis et en Europe. Les radiosynovectomies ou radiosynoviorthèses pour le traitement des synovites articulaires sont maintenant pratiquées pour l'ensemble des articulations à l'aide de différents radiopharmaceutiques, tels que l' ^{90}Y -silicate, l' ^{90}Y -citrate, le ^{186}Re -sulfide, le ^{32}P -phosphate chromique ou l' ^{169}Er -citrate. En ce qui concerne le traitement palliatif des douleurs liées aux

¹ En théorie, certains radionucléides, comme par exemple l' ^{131}I , le ^{32}P ou le ^{89}Sr , lorsqu'ils sont utilisés seuls ne font pas partie de la catégorie des radiothérapies internes vectorisées mais font partie des radiothérapies métaboliques. Par souci de simplicité, il est fait le choix dans ce manuscrit d'inclure ces radiothérapies métaboliques sous le terme plus général de radiothérapies internes vectorisées.

métastases osseuses, on retrouve le ^{32}P -phosphate de sodium, le ^{186}Re -etidronate, le ^{89}Sr , le ^{89}Sr -chlorure (MetastronTM), le ^{153}Sm -EDTMP (QuadrametTM), le ^{186}Re -(Sn)-HEDP ou le ^{188}Re -(Sn)-HEDP ; leur utilisation dépend du type de métastases osseuses traitées (myéloprolifératives ou ostéoblastiques, par exemple). De plus, le ^{223}Ra -dichlorure (XofigoTM), développé depuis une dizaine d'années, a reçu une autorisation de mise sur le marché en novembre 2013 pour le traitement des métastases osseuses des cancers de la prostate. Pour le traitement des tumeurs neuroendocrines, plusieurs radiopharmaceutiques basés sur des DOTA-peptides qui ciblent les récepteurs de somatostatines sont disponibles (^{111}In -DTPA-octreotide, ^{90}Y -DOTATOC/DOTATATE/DOTANOC, ^{177}Lu -octreotate, ^{177}Lu -DOTATATE). Pour le moment, seul l' ^{111}In -DTPA-octreotide a reçu une autorisation temporaire d'utilisation et des essais cliniques sont en cours pour l'utilisation de l' ^{177}Lu -octreotate et du ^{177}Lu -DOTATATE. Pour le traitement des cancers hépatiques par RIV, deux radiopharmaceutiques sont disponibles, à savoir le ^{131}I -lipiodol et les ^{90}Y -microsphères. Enfin, les recherches actuelles portent sur l'utilisation d'autres isotopes radioactifs potentiellement intéressants pour la RIV, tels que l'holmium-166, le plomb-212, l'astate-211, le bismuth-213, l'or-198 ou l'or-199 [8].

2.5. Etat de l'art de la planification de traitement en RIV

Depuis l'apparition des premières applications de médecine nucléaire à visée thérapeutique, les essais cliniques sont mis en œuvre selon la même approche que celle utilisée pour les essais cliniques en chimiothérapie [9]. Des activités standards sont administrées et augmentées progressivement d'un groupe de patients à l'autre jusqu'à l'apparition des premières toxicités majeures. L'activité à administrer aux patients est alors déduite de ces résultats moyens et éventuellement ajustée en fonction du poids du patient. Cette approche, basée sur les résultats obtenus pour les groupes de patients les moins résistants, peut donc s'avérer inefficace du fait d'activités injectées trop faibles.

Du fait du tropisme thyroïdien très favorable de l' ^{131}I , cette méthodologie a conduit à une bonne efficacité des traitements des pathologies thyroïdiennes s'accompagnant d'une toxicité faible ou nulle. Cependant, le ciblage des cellules cancéreuses par les nouveaux radiopharmaceutiques est beaucoup plus complexe. La distribution spatiale et les cinétiques de fixation et d'élimination de ces derniers sont ainsi fortement dépendantes du patient [8]. Du fait que les effets biologiques, à la fois en termes de toxicité et d'efficacité, sont essentiellement dépendants des doses absorbées aux tissus plutôt que de l'activité administrée [8], l'utilisation de techniques permettant un calcul des doses absorbées délivrées aux tissus est indispensable. Comme il l'a été évoqué au paragraphe 2.2, le calcul des doses absorbées aux tissus ciblés et non ciblés par la thérapie est recommandé au cas par cas pour les expositions aux rayonnements ionisants à visée thérapeutique. Ainsi, en radiothérapie externe, afin de répondre à ces objectifs, les plans de traitement (positionnement des faisceaux, intensité, collimation, ...) sont optimisés afin de délivrer la dose prescrite au volume cible tout en respectant des doses limites aux tissus sains présents dans le champ d'irradiation. La Figure 1 donne un exemple des calculs de distributions des doses absorbées réalisés pour la planification de traitement en radiothérapie externe.

En comparaison avec la radiothérapie externe, l'impossibilité de maîtriser la fixation du radiopharmaceutique après son injection constitue un défi majeur pour la planification de traitement en RIV. En effet, la prédiction des doses absorbées délivrées aux tissus nécessite une connaissance *a priori* de la distribution du radiopharmaceutique lors du traitement. Pour cela, l'injection d'une activité faible du radiopharmaceutique thérapeutique ou d'un radiopharmaceutique similaire (dit d'évaluation) marqué avec un isotope radioactif permettant l'acquisition d'une imagerie d'émission (TEMP ou TEP) et ayant les mêmes propriétés de fixation que le radiopharmaceutique thérapeutique est réalisée pour la majorité des RIV. Cette étape sera appelée évaluation ou évaluation pré-traitement dans la suite de ce manuscrit.

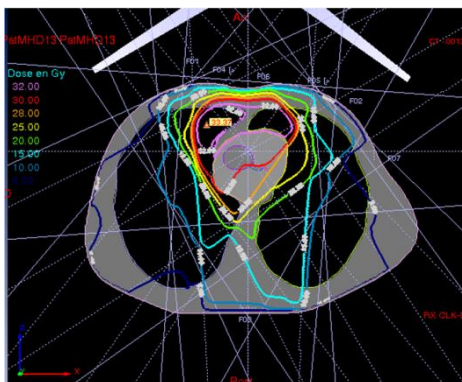


Figure 1 : Exemple de courbes isodoses superposées à l'anatomie obtenues sur une coupe axiale pour la planification d'un traitement de cancer du sein par radiothérapie externe. Cette planification avait notamment pour but d'estimer la dose absorbée au niveau du cœur, situé en partie dans le champ d'irradiation.

Malgré les défis majeurs qui accompagnent cette étape d'évaluation (injection, acquisition d'une imagerie d'émission, quantification de l'activité, ...), celle-ci constitue une approche indispensable pour un calcul prédictif personnalisé des doses absorbées en RIV, d'autant plus que les progrès technologiques de ces deux dernières décennies, tant en termes d'imagerie que de calculs, rendent envisageables des estimations tridimensionnelles personnalisées de la distribution des doses absorbées. En outre, malgré les défis à relever pour effectuer des estimations dosimétriques en RIV, un nombre grandissant d'études utilisant des méthodes plus ou moins complexes apportent des preuves sur la relation entre les doses absorbées délivrées et les effets biologiques [10-16]. Seules des estimations dosimétriques personnalisées pourront assurer que l'irradiation des tissus sains non visés par la thérapie ne conduise pas à des toxicités inacceptables, tout en permettant une optimisation de la planification des traitements grâce au calcul de l'activité maximale potentiellement injectable au patient en fonction de critères de tolérance des tissus sains. Enfin, on peut également noter, qu'au-delà de la planification de traitement, l'estimation dosimétrique est également importante pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. Ainsi, dans les cas où une imagerie d'émission peut être réalisée après le traitement, l'estimation des doses absorbées réellement délivrées par le traitement est intéressante à la fois pour valider le caractère prédictif de la dosimétrie pré-traitement et pour chercher des corrélations entre les doses absorbées et les effets biologiques (toxicité et réponse). De plus, les critères de tolérance des tissus sains utilisés actuellement sont souvent issus des résultats cliniques obtenus en radiothérapie externe alors même que le mode d'irradiation est différent, notamment en termes de débit de dose. Une estimation personnalisée précise des doses absorbées délivrées en RIV est donc cruciale en vue d'établir des critères de tolérance des tissus sains qui soient robustes et spécifiques à chaque type de RIV et qui puissent être utilisés pour l'optimisation de la planification de traitement.

Dans ce contexte général, le paragraphe suivant présente donc un état de l'art du formalisme utilisé pour la dosimétrie interne, des techniques disponibles pour décrire les différents paramètres (anatomie, distribution spatiale d'activité, cinétique de fixation et d'élimination du radiopharmaceutique, ...) ainsi que les méthodes et outils permettant d'estimer les dépôts d'énergie dans les tissus.

3. Etat de l'art de la dosimétrie interne en médecine nucléaire

L'estimation des doses absorbées en médecine nucléaire dépend de plusieurs facteurs, à savoir l'activité administrée, la distribution spatiale et temporelle de l'activité dans le corps du patient, l'anatomie du patient et les caractéristiques (type, fréquence et énergie) des radiations émises. La dosimétrie des radiopharmaceutiques a commencé à être formalisée dès les années 1920 pour les applications de radioprotection [17]. Les formules établies par Marinelli *et al.* [18], présentées en 1948, ont ensuite été approfondies par Loevinger pour aboutir au formalisme du Comité du MIRD (Medical Internal Radiation Dose) en 1968 [19]. Depuis, ce comité, composé de médecins et de physiciens, est une référence essentielle dans le domaine de la dosimétrie des radiopharmaceutiques. Le comité du MIRD, dont l'objectif est l'estimation des doses absorbées lors de l'administration de radiopharmaceutiques, publie des rapports, appelés pamphlets. Le pamphlet n°1 [19], publié en 1968, pose le formalisme du MIRD, qui sera présenté dans le paragraphe 3.1, en définissant les différentes grandeurs relatives à la dosimétrie des radiopharmaceutiques. On peut également noter que le formalisme adopté par la CIPR pour définir les grandeurs d'intérêt en dosimétrie interne est équivalent au formalisme du MIRD ; une correspondance entre les deux terminologies a été établie par le pamphlet n°21 du MIRD en 2009 [20]. La majorité des pamphlets suivants a été principalement conçue pour des applications diagnostiques et repose sur des modèles simplifiés qui sont acceptables pour les applications diagnostiques du fait des faibles doses délivrées. Depuis quelques d'années, certains pamphlets, tels que les pamphlets n°20 [11], n°22 [21], n°23 [22] et n°24 [23], concernent plus particulièrement les applications thérapeutiques de médecine nucléaire.

3.1. Principes généraux de la dosimétrie interne : le formalisme du MIRD

La dosimétrie interne consiste à calculer la dose absorbée, c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de masse, déposée dans des volumes cibles par les radiations émises dans des volumes sources au cours du temps. Les paragraphes suivants décrivent le formalisme développé pour estimer des dépôts d'énergie dans la matière.

3.1.1. Dose absorbée moyenne pour une radiation monoénergétique

Considérons une radiation d'énergie E_0 émise en un point O et E l'énergie déposée par cette radiation dans un volume dV situé à une distance x du point O. On peut alors définir la fraction absorbée (grandeur sans dimension) par l'équation $\phi(x, E_0) = \frac{E}{E_0}$ et la fraction absorbée massique (SAF) par $\Phi(x, E_0) = \frac{\phi(x, E_0)}{dm}$, exprimée en kg^{-1} et où dm est la masse du volume dV en kg.

La dose absorbée, définie comme l'énergie déposée par unité de masse et exprimée en Gy (J/kg), est alors définie par l'équation 1.1.

$$D = \frac{E}{dm} = \frac{\phi(x, E_0) \cdot E_0}{dm} = \Phi(x, E_0) \cdot E_0 \quad (1.1)$$

Cette définition peut être généralisée pour considérer des volumes, à la fois pour la source et la cible. Ainsi, si l'on considère un volume source r_s et un volume cible r_T , la dose absorbée moyenne délivrée dans le volume cible r_T par la source r_s est définie par l'équation 1.2, où $\phi(r_T \leftarrow r_s, E_0, t)$ est la fraction d'énergie E_0 émise par la source r_s à l'instant t et déposée dans la cible r_T , $\Phi(r_T \leftarrow r_s, E_0, t)$ est la fraction massique d'énergie E_0 émise par la source r_s à l'instant t et déposée dans la cible r_T et $M(r_T, t)$ est la masse de la source r_T à l'instant t .

$$D(r_T, t) = \frac{E}{M(r_T, t)} = \frac{\phi(r_T \leftarrow r_S, E_0, t) \cdot E_0}{M(r_T, t)} = \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_0, t) \cdot E_0 \quad (1.2)$$

Dans le cas où le volume cible et le volume source sont identiques, on parlera alors d'auto-absorption. Dans le cas contraire, on parlera de tir croisé du volume source r_S vers le volume cible r_T .

3.1.2. Débit de dose absorbée moyen pour un radiopharmaceutique

Dans le cas d'un radiopharmaceutique, le nombre de radiations ou de particules émises par la source varie au cours du temps, du fait de la décroissance physique du radionucléide et de la cinétique de fixation et d'élimination du radiopharmaceutique. Afin d'en tenir compte, la notion de débit de dose absorbée moyen est donc introduite.

Ainsi, dans le cas d'un radionucléide n'émettant qu'un seul type de rayonnement d'énergie E_0 , le débit de dose absorbée moyen dans la cible r_T en provenance de la source r_S à un temps t , $\dot{D}(r_T, t)$, est défini par l'équation 1.3, où $A(r_S, t)$ est le nombre de transitions nucléaires dans la source r_S à l'instant t .

$$\dot{D}(r_T, t) = A(r_S, t) \cdot E_0 \cdot \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_0, t) \quad (1.3)$$

Cependant, la plupart des radionucléides émettent différents types de particules. On peut alors définir la grandeur Δ , correspondant à l'énergie totale émise par transition nucléaire, par $\Delta = \sum_i \Delta_i = \sum_i Y_i E_i$, où i représente un type de particule, E_i son énergie et Y_i le nombre de particules de type i émis par transition nucléaire ; Δ_i correspond donc à l'énergie moyenne pour les particules de type i émise par transition nucléaire, exprimée en J/(Bq.s).

Le débit de dose absorbée moyen pour un radionucléide émettant plusieurs types de particules est alors égal à la somme des débits de dose absorbée moyens liés à chaque type de particules. L'équation 1.3 peut ainsi être généralisée pour obtenir l'équation 1.4.

$$\dot{D}(r_T, t) = A(r_S, t) \cdot \sum_i Y_i E_i \cdot \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) \quad (1.4)$$

3.1.3. Dose absorbée moyenne pour un radiopharmaceutique

La dose absorbée moyenne, $D(r_T, T_D)$ exprimée en Gy, délivrée par le radiopharmaceutique dans la cible r_T en provenant de la source r_S peut alors être obtenue par intégration de l'équation 1.4 en fonction du temps sur la durée de l'irradiation T_D . On obtient alors l'équation 1.5.

$$D(r_T, T_D) = \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t) dt = \int_0^{T_D} A(r_S, t) \cdot \sum_i Y_i E_i \cdot \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) dt \quad (1.5)$$

Dans l'équation 1.5, le terme $\sum_i Y_i E_i \cdot \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$, appelé facteur S du volume source r_S vers le volume source r_T , est noté $S(r_T \leftarrow r_S, t)$. Cette grandeur correspond à la dose absorbée dans le volume cible r_T à l'instant t par unité d'activité présente dans le volume source r_S et dépend de la géométrie et des caractéristiques physiques propres au radionucléide. La dose absorbée moyenne est alors définie par l'équation 1.6.

$$D(r_T, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S, t) dt \quad (1.6)$$

Dans le cas de plusieurs volumes sources, une sommation des contributions en provenance de chaque volume source permettra d'obtenir la dose absorbée totale délivrée au volume cible r_T .

3.1.4. Equation simplifiée

Dans la majorité des cas, il est possible de considérer que les masses et les positions respectives des volumes sources et cibles restent constantes pendant l'irradiation. Ceci implique que la dépendance en temps du facteur S peut être négligée. On peut alors introduire la notion d'activité cumulée de la source r_s sur la durée d'irradiation T_D définie par $\tilde{A}(r_s, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_s, t) dt$ et qui dépend de la cinétique de fixation et d'élimination du radiopharmaceutique. La dose absorbée moyenne délivrée au volume cible r_T en provenance des volumes source r_s est alors définie par l'équation 1.7.

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_s} \tilde{A}(r_s, T_D) \cdot S(r_T \leftarrow r_s) \quad (1.7)$$

Les doses absorbées délivrées aux organes ou tissus d'un patient au cours d'une irradiation ne pouvant pas être mesurées expérimentalement, différentes techniques existent pour caractériser, de manière plus ou moins précise, les différents termes intervenant dans l'équation 1.7. Dans cette équation, le terme $S(r_T \leftarrow r_s)$ est lié à la géométrie du problème, c'est-à-dire l'anatomie du patient, et au parcours des particules dans la matière, à savoir les tissus. Les méthodes disponibles pour décrire l'anatomie du patient et simuler le transport des particules dans les tissus seront présentées au paragraphe 3.2 et 3.5, respectivement. De plus, le terme $\tilde{A}(r_s, T_D)$ est lié à la distribution spatiale de l'activité au cours du temps dans le corps du patient. Le paragraphe 3.3 sera donc consacré aux méthodes permettant de caractériser la distribution de l'activité dans le corps du patient à un instant donné. Les méthodes disponibles pour dériver la distribution de l'activité cumulée dans le corps du patient à partir des données obtenues à différents temps seront présentées au paragraphe 3.4.

3.2. Aspects géométriques : description de l'anatomie

La description de l'anatomie du patient, représentée dans les années 1950 par une sphère (modèle initial de référence de l'ICRU²), a fortement évolué au cours des décennies pour aller vers plus de réalisme et de personnalisation. Ces évolutions ont été rendues possibles grâce aux progrès réalisés en informatique et en imagerie ainsi qu'à l'évolution de la puissance de calcul des ordinateurs. Les paragraphes suivants décrivent les différents types de modèles, appelés fantômes, développés au fil des décennies pour la modélisation de l'anatomie en dosimétrie interne.

3.2.1. Fantômes mathématiques

Les premiers modèles anatomiques anthropomorphes, appelés fantômes « mathématiques » ou « analytiques », ont été développés pour les applications de radioprotection en médecine nucléaire diagnostique. Ces fantômes représentent le corps humain sous forme de régions définies à partir d'équations mathématiques.

Le premier fantôme mathématique, développé par Snyder à l'ORNL (Oak Ridge National Laboratory) à la fin des années 1950, n'était constitué que d'un cylindre de 60 cm de hauteur et 30 cm de diamètre représentant le torse d'un homme adulte. En 1969, un fantôme hermaphrodite a ensuite été développé par Fisher et Snyder [24] à partir des caractéristiques de l'homme adulte de référence. 22 organes étaient modélisés à partir de géométries simples et de trois types de tissus (squelette, poumons et tissus mous). Ce fantôme a ensuite été amélioré en 1978 [25]. Cette version améliorée est généralement appelée « fantôme du MIRD » du fait de son utilisation par le comité du MIRD pour le calcul des fractions absorbées pour des sources monoénergétiques de photons.

² ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements

Aujourd'hui, les fantômes mathématiques les plus utilisés en médecine nucléaire sont ceux de Cristy et Eckerman [26]. Ces six modèles, présentés en 1980, sont hermaphrodites et représentent un adulte (Figure 2, gauche), un nouveau-né et des enfants de 1, 5, 10 et 15 ans. La femme adulte est généralement représentée par le modèle de l'enfant de 15 ans. Enfin, en 1995, Stabin *et al.* ont complété cette série de fantômes mathématiques en créant un modèle supplémentaire pour la femme adulte ainsi que trois modèles pour la femme enceinte de 3, 6 et 9 mois [27].

Du fait de leur définition à partir d'équations, ces fantômes sont très flexibles. Cependant, leur représentation de l'anatomie humaine est peu réaliste.

3.2.2. Fantômes voxelisés

Grâce à l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs et aux progrès réalisés en imagerie, une nouvelle classe de fantômes, appelés fantômes « voxelisés », a été développée à partir des années 1980. Ces fantômes sont des modèles numériques tridimensionnels composés d'éléments de volume parallélépipédiques, appelés voxels pour VOLUME X ELEMENTS (par analogie aux pixels – PICTURE X ELEMENTS – définis en deux dimensions). Ils sont créés à partir d'images obtenues par tomodensitométrie (TDM) ou par imagerie à résonance magnétique (IRM) dont le format pixelisé est tout particulièrement adapté. La résolution du fantôme est dépendante de la résolution des images anatomiques utilisées et le regroupement des voxels par paquets permet de représenter différents organes de l'anatomie ; il s'agit de l'étape de segmentation. Depuis les années 1980, de nombreux fantômes voxelisés ont été créés à travers le monde [28]. Ce type de fantôme permettant une description plus réaliste de l'anatomie humaine, deux fantômes voxelisés ont été adoptés comme référence par la CIPR en 2007 [29] ; le fantôme représentant l'homme adulte est présenté en Figure 2 (centre).

Tous les fantômes voxelisés existants [28] ont été créés pour représenter des anatomies standards pouvant être considérées pour estimer les doses absorbées délivrées en médecine nucléaire. Cette approche est acceptable pour les applications de médecine nucléaire à visée diagnostique dans la mesure où les activités administrées sont faibles. Cependant, pour les applications de médecine nucléaire à visée thérapeutique, l'utilisation d'une géométrie standard n'est pas satisfaisante du fait des fortes activités administrées et de la grande variabilité de l'anatomie d'un patient à l'autre. Grâce aux progrès techniques de ces dernières années, il est aujourd'hui envisageable de créer des fantômes voxelisés personnalisés à partir d'images TDM ou IRM du patient. En particulier, la création de fantômes voxelisés personnalisés à l'aide du logiciel OEDIPE sera développée au chapitre II.

3.2.3. Fantômes hybrides

Au début des années 2000, une nouvelle classe de fantômes est apparue : les fantômes hybrides. Ces fantômes reposent sur des méthodes de modélisation des formes à base de mailles polygonales (MESH) ou de surfaces tridimensionnelles lisses, dites splines, telles que les NURBS. Ces méthodes de modélisation permettent de combiner les avantages respectifs des fantômes mathématiques et voxelisés, à savoir la flexibilité et le réalisme. Par exemple, le fantôme NCAT [31], qui a été développé en 2002 par l'université de Caroline du Nord, permet de prendre en compte le mouvement respiratoire pour l'imagerie cardiaque. De plus, une librairie de fantômes adultes et pédiatriques, qui seront prochainement adoptés comme fantômes de référence par la CIPR, a été développée par l'équipe de W. Bolch de l'Université de Floride [30,32] ; le fantôme pour l'homme adulte est présenté en Figure 2 (droite). On peut également citer une librairie de 25 fantômes d'homme adulte, couvrant un panel d'une grande variété de tailles et de poids caractéristiques du type caucasien, développée par Broggio *et al.* à l'Institut de Radioprotection et

de Sûreté Nucléaire (IRSN) [33]. Enfin, de nombreux autres laboratoires ont développé leurs propres fantômes hybrides.

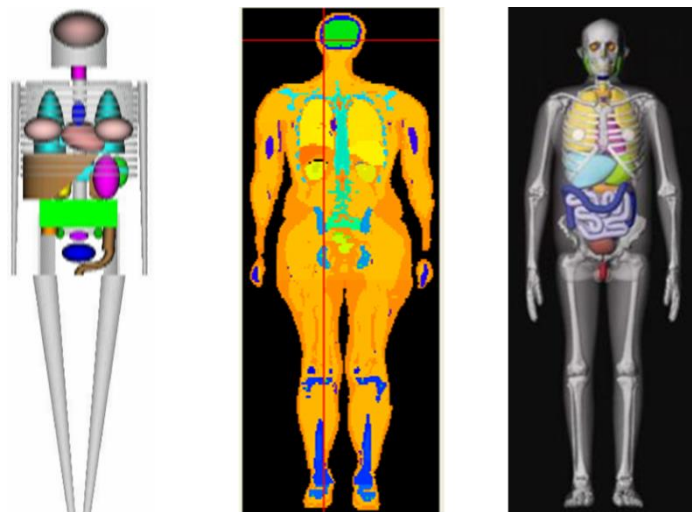


Figure 2 : Exemples de fantômes développés pour représenter l'homme adulte : fantôme mathématique de Cristy et Eckerman [26] (gauche), fantôme voxelisé de référence de la CIPR 110 [29] (centre) et fantôme hybride développé par l'Université de Floride [30] (droite).

3.3. Quantification de la distribution d'activité

La dosimétrie en médecine nucléaire nécessite la connaissance de l'activité présente dans les tissus au cours du temps. Selon les cas, celle-ci peut être déterminée à différentes échelles (organes ou voxels par exemple) et de manière plus ou moins précise. Ce paragraphe a pour objectif de présenter les différentes techniques existant à l'heure actuelle pour caractériser et quantifier la distribution de l'activité dans le corps du patient à un instant donné. Les paragraphes 3.3.1 et 3.3.2 décriront respectivement les techniques avec et sans imagerie. De plus, la distribution de l'activité dans le corps du patient variant au cours du temps, le paragraphe 3.4 présentera ensuite certaines méthodes permettant de modéliser cette évolution au cours du temps et d'en déduire l'activité cumulée nécessaire au calcul des doses absorbées délivrées aux tissus.

3.3.1. Méthodes avec imagerie scintigraphique

Comme déjà évoqué au paragraphe 2.3, la distribution spatiale de l'activité dans le corps du patient peut être déterminée à l'aide de techniques d'imagerie si des photons ayant une énergie suffisamment élevée pour sortir du corps du patient sont émis lors des transitions nucléaires ou lors de l'interaction des particules émises par le radionucléide avec les tissus. Selon le type de radionucléide utilisé, deux techniques de détection existent, à savoir la détection d'émissions mono-photoniques, par scintigraphie planaire ou tomographie d'émission monophotonique (TEMP), et la détection d'émissions de positons, par tomographie à émission de positons (TEP). Ces deux techniques de détection seront décrites aux paragraphes 3.3.1.1 et 3.3.1.2, respectivement. On peut noter que, dans les deux cas, la détection des photons qui sortent du corps du patient est réalisée grâce à l'utilisation de cristaux à scintillation (NaI(Tl) en général) couplés à des photomultiplicateurs. Ces techniques diffèrent cependant au niveau de l'architecture des détecteurs, du mode d'acquisition et du traitement électronique des événements détectés.

3.3.1.1. Détection des émissions mono-photoniques

La détection des photons émis par les isotopes radioactifs émetteurs γ est réalisée à l'aide d'une gamma-caméra qui fonctionne sur le même principe que la caméra d'Anger (cf. § 2.3). A l'heure actuelle, les gamma-caméras sont généralement constituées de deux têtes d'acquisition diamétralement opposées constituées d'un collimateur, d'un cristal de scintillation, d'un couplage optique, d'une grille de photomultiplicateurs (PM), d'une électronique associée et d'un blindage. Le collimateur, constitué de trous séparés par des parois (septas) en plomb ou tungstène, permet de ne comptabiliser que les photons qui arrivent perpendiculairement sur la tête de détection. Différents types de collimateurs existent (forme, profondeur et orientation des trous variables) et le choix du collimateur dépend de l'application. Le cristal de scintillation permet de convertir l'énergie des photons incidents en photons appartenant aux domaines visible ou ultra-violet qui sont alors convertis en électrons par la photocathode. Ces derniers sont alors amplifiés par les PM et l'électronique d'acquisition associée permet de traiter les signaux détectés afin notamment de localiser l'origine des photons détectés. La Figure 3 (A et B) présente le principe général de fonctionnement d'une tête d'acquisition de gamma-caméra et un exemple de gamma-caméra.

Afin de quantifier et localiser au mieux la distribution de l'activité, il est souhaitable de ne détecter que les photons primaires émis parallèlement aux trous du collimateur. Cependant, plusieurs phénomènes perturbent cette détection. On peut citer, par exemple :

- l'absorption des photons dans le patient, qui augmente avec la profondeur de la source dans le corps du patient et influe donc sur la quantification de l'activité,
- la diffusion des photons dans le patient (les photons diffusés qui parviennent parallèlement aux trous du collimateur peuvent être comptabilisés et considérés comme des photons primaires provenant d'une localisation différente de celle du photon primaire),
- la pénétration septale à travers le collimateur, qui entraîne une localisation erronée du photon primaire,
- la variation de la résolution spatiale de la caméra en fonction de la profondeur de l'émission,
- l'effet de volume partiel,
- le bruit de fond,
- et le temps mort de l'électronique de comptage, qui peut entraîner une sous-estimation de l'activité si le débit de photons incidents sur le détecteur est trop élevé.

Ces différents facteurs, notamment l'absorption et la diffusion, doivent être corrigés pour obtenir une quantification satisfaisante de l'activité dans le corps du patient. Les gamma-caméras permettent une analyse du spectre en énergie des photons incidents dans la mesure où l'énergie de ces derniers peut être déterminée au niveau de l'électronique d'acquisition. Une fenêtre spectrométrique de comptage adaptée au radionucléide est donc utilisée pour éliminer la majorité des photons diffusés ; il s'agit de la collimation électronique. De plus, à l'heure actuelle, la majorité des systèmes hybrides (TEMP/TDM) intègre des corrections à partir de cartes d'atténuation et de diffusion établies à partir des données TDM. Certaines des méthodes utilisées pour corriger ces phénomènes perturbant la détection seront présentées plus en détails au chapitre V.

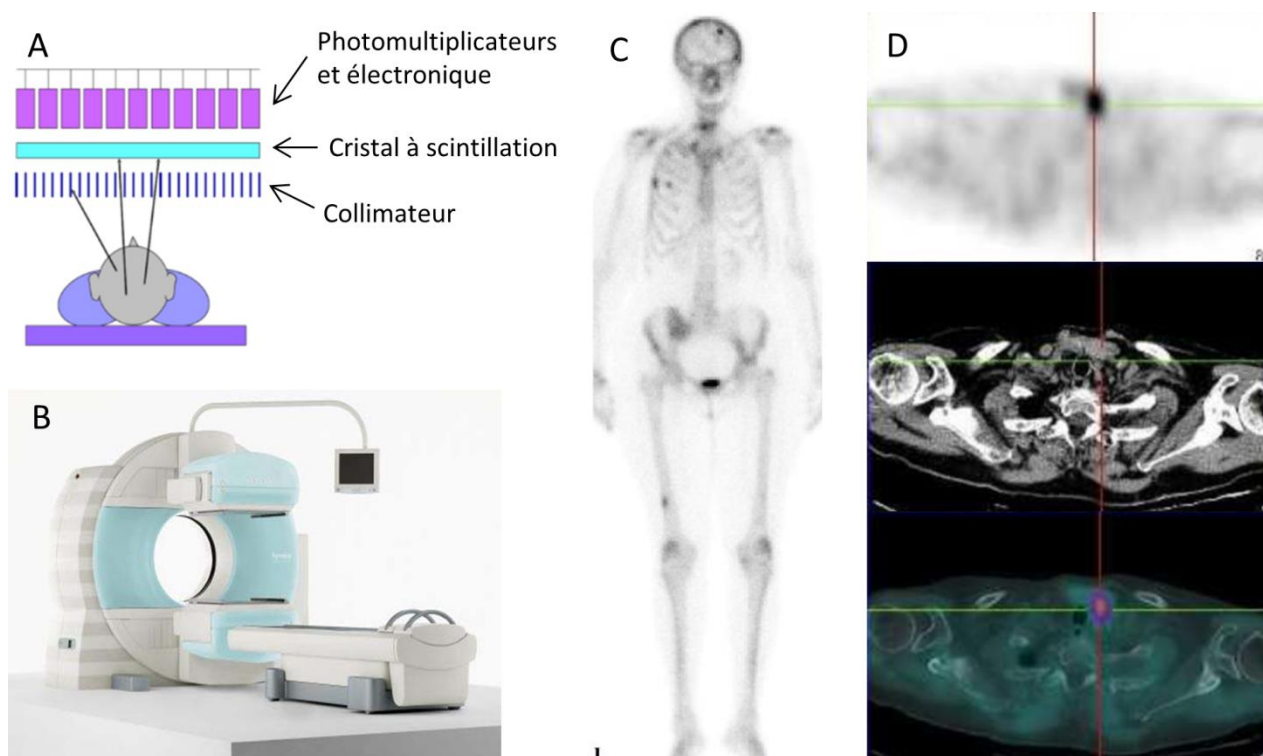


Figure 3 : (A) Principe général de fonctionnement d'une tête d'acquisition de gamma-caméra, (B) exemple de gamma-caméra, (C) vue antérieure d'une scintigraphie osseuse réalisée pour la détection de métastases avant un traitement par chimiothérapie [34] et (D) vues axiales d'une acquisition TEMP/TDM après injection de ^{99m}Tc -MIBI : image fonctionnelle (haut), image tomodensitométrique (centre) et fusion des images fonctionnelle et tomodensitométrique (bas).

Scintigraphie planaire

Les scintigraphies planaires corps entier, c'est-à-dire l'acquisition d'images planaires incluant la totalité du corps du patient, sont le moyen le plus simple et le plus rapide pour quantifier l'activité en tenant compte de l'ensemble des fixations présentes dans le corps du patient. Dans la majorité des cas, deux images sont acquises, par balayage ou par pas successifs³. Ces images correspondent généralement aux projections antérieure et postérieure de la distribution de l'activité et la quantification de l'activité est alors réalisée à partir de la moyenne géométrique des fixations sur les deux images afin de s'affranchir de la profondeur de la source dans le corps du patient. Un exemple de vue antérieure obtenue lors d'une scintigraphie planaire corps entier est présenté en Figure 3 (C).

Tomographie d'émission mono-photonique (TEMP)

Le principal inconvénient des scintigraphies planaires est l'impossibilité d'évaluer indépendamment les fixations présentes dans deux organes superposés. Afin de contourner ce problème, les gamma-caméras peuvent être utilisées en mode tomographique. Cette technique consiste à acquérir des projections planaires sous différentes incidences en faisant tourner les têtes d'acquisition autour du patient. L'utilisation d'un algorithme de reconstruction permet alors de reconstituer la distribution tridimensionnelle de l'activité dans le corps du patient. Les images TEMP obtenues se présentent alors

³ Lors d'une acquisition en mode balayage, les têtes d'acquisition de la gamma-caméra se déplacent à vitesse constante selon l'axe de la table et parcourent la totalité du corps du patient. Lors d'une acquisition par pas successifs, les têtes d'acquisition sont statiques pendant plusieurs minutes et plusieurs positions sont nécessaires pour obtenir une acquisition corps entier du patient.

sous forme de coupes transversales décrivant la distribution d'activité tridimensionnelle. La Figure 3 (D) présente un exemple de coupe TEMP obtenu après injection de ^{99m}Tc -MIBI ainsi que la coupe TDM associée et la fusion des coupes TEMP et TDM. La résolution des images TEMP n'est que de l'ordre du cm. Cependant, la distribution de l'activité dans les organes et les lésions étant généralement hétérogène, la description tridimensionnelle de cette distribution fournie par la TEMP apporte des informations essentielles en termes de quantification de l'activité à l'échelle des organes et des voxels. Enfin, pour les applications de RIV, cette description de l'activité à l'échelle des voxels permet d'envisager la réalisation d'évaluations dosimétriques combinant des géométries (cf. § 3.2.2) et des fixations définies, de manière personnalisée, à l'échelle des voxels.

3.3.1.2. Détection des émissions de positons

Les techniques d'imagerie permettant de décrire la distribution des isotopes radioactifs émetteurs de positons reposent sur la détection des photons d'annihilation émis lors de l'interaction du positon émis par le radionucléide avec un électron du milieu ; ces photons γ sont émis simultanément avec une énergie de 511 keV et dans des directions diamétralement opposées (cf. § 2.3). Le parcours du positon dans les tissus étant très court, ces photons sont émis à une distance faible (de l'ordre de 0,6 mm pour le ^{18}F) de la localisation d'origine du positon. Ces photons d'annihilation sont détectés à l'aide d'un tomographe à émission de positons (TEP).

Le système d'acquisition d'un TEP est composé d'une couronne de détecteurs individuels positionnée autour du patient. Une électronique d'acquisition permet alors d'identifier les photons d'annihilation en coïncidence, c'est-à-dire détectés par deux détecteurs dans un intervalle de temps inférieur à une durée prédéfinie, appelée « fenêtre de coïncidence », généralement comprise entre 5 et 20 nanosecondes. Le point d'émission de ces photons est alors situé sur la ligne joignant les deux détecteurs, appelée « ligne de réponse » (LOR). Un algorithme de reconstruction permet alors de reconstituer la distribution tridimensionnelle de l'activité à partir de l'ensemble des événements détectés. De plus, les algorithmes implémentés dans les dernières générations de TEP, dits « temps de vol » (TOF – Time-Of-Flight) permettent de tenir compte du délai entre la détection des deux photons d'annihilation en coïncidence ; ce délai est alors utilisé pour localiser plus précisément le point d'émission sur la ligne de réponse. La Figure 4 présente un schéma général de l'architecture de détecteurs (A), le principe de la détection des photons en coïncidence (B), un exemple de caméra TEP (C) ainsi qu'un exemple d'images obtenues après injection de ^{18}F -FDG (D).

L'imagerie TEP se caractérise par une meilleure sensibilité et une meilleure résolution spatiale que la TEMP. Néanmoins, comme pour la détection de photons à l'aide de gamma-caméras, la quantification de l'activité est limitée par un certain nombre de phénomènes qui doivent être corrigés. On retrouve notamment des limitations liées aux interactions rayonnement-matière, telles que l'absorption et la diffusion Compton des photons dans le corps du patient. Il existe également des limitations liées d'une part, au dispositif d'imagerie (résolution spatiale limitée, coïncidences fortuites, bruit de mesure, temps mort de l'électronique de comptage, ...) et, d'autre part, aux algorithmes de reconstruction tomographique permettant de relocaliser les événements primaires à partir des coïncidences détectées. De plus, les systèmes hybrides TEP/TDM permettent de définir des cartes d'atténuation et de diffusion pouvant être utilisées pour corriger les images. A ce jour, les problématiques de quantification en TEP restent un axe de recherche important. Enfin, l'imagerie TEP est d'un apport considérable pour la réalisation d'évaluations dosimétriques à l'échelle du voxel en RIV.

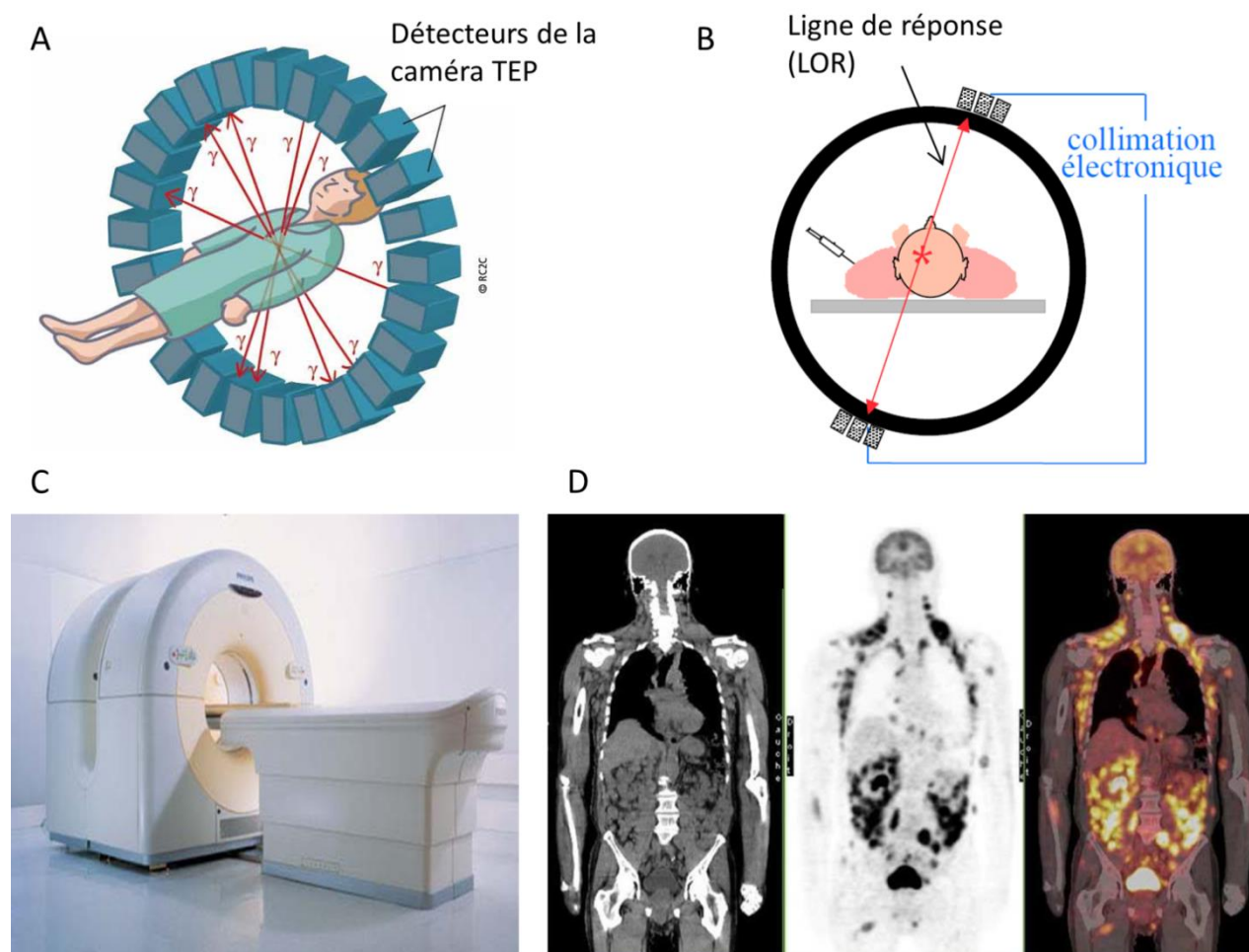


Figure 4 : (A) Schéma général de l'architecture des détecteurs, (B) principe de détection des photons en coïncidence par l'anneau de détecteurs, (C) exemple de tomographe à émission de positon et (D) vues coronales d'une acquisition TEP/TDM après injection de ^{18}F -FDG : image tomodensitométrique (gauche), image fonctionnelle (centre) et fusion des images fonctionnelle et tomodensitométrique (droite).

3.3.2. Méthodes sans imagerie

Plusieurs autres techniques, qui ne relèvent pas de l'imagerie, peuvent être utilisées en vue d'une quantification de l'activité, à savoir les méthodes de comptage externe, les prélèvements sanguins, les biopsies et la collecte des excréta.

En ce qui concerne les méthodes de comptage externe, elles consistent à mesurer le rayonnement émis par le patient à l'aide d'un détecteur de type Geiger-Müller ou d'une sonde à iodure de sodium (NaI(Tl)) ; une mesure réalisée juste après l'injection (avant que le patient n'ait uriné) peut alors permettre d'étalonner la réponse du détecteur. La quantification de l'activité dans un organe avec ce type de mesures n'est possible que dans le cas d'une fixation très localisée, comme dans le cas des traitements thyroïdiens à base d' ^{131}I par exemple. Un suivi de la fixation corps entier peut également être réalisé avec ces méthodes qui peuvent être complémentaires des méthodes d'imagerie [13,35].

Des prélèvements sanguins espacés dans le temps peuvent être effectués afin de quantifier la concentration d'activité présente dans le sang en vue d'évaluer la dose absorbée délivrée à la moelle osseuse. Ces prélèvements sont mesurés dans des activimètres constitués de chambres d'ionisation à puits pressurisés.

Des biopsies peuvent également être réalisées lorsque les tumeurs sont petites et accessibles afin, par exemple, de valider des mesures réalisées avec d'autres techniques.

La collecte des excréta permet d'estimer l'activité totale dans le corps du patient au cours du temps. Cette collecte est essentielle dans les cas où l'activité est trop forte pour permettre la réalisation de sessions d'imagerie, du fait notamment de la saturation de l'électronique de comptage des gamma-caméras au cours des premiers jours suivant certains traitements. De plus, ces résultats peuvent permettre une vérification de l'activité corps entier estimée par imagerie.

Pour conclure, les méthodes par imagerie tridimensionnelle (TEMP ou TEP) offrent une description précise de la distribution spatiale de l'activité dans le corps du patient. Cependant, en termes d'application clinique, ces examens sont beaucoup plus longs que les autres techniques de quantification de l'activité et le temps d'acquisition est d'autant plus long que la région à étudier est grande. Ainsi, une combinaison de ces différentes techniques est généralement adoptée afin de quantifier la distribution d'activité de manière optimale tout en s'assurant que le protocole défini soit supportable pour le patient et réalisable d'un point de vue clinique.

3.4. Modélisation de la biocinétique et distribution d'activité cumulée

La fixation du radiopharmaceutique dans l'organisme évolue au cours du temps du fait de la décroissance physique du radionucléide et de l'élimination biologique (hépatique, rénale, pulmonaire, ...) du radiopharmaceutique. Cependant, la distribution spatiale du radiopharmaceutique dans le corps du patient ne peut pas être connue à tout instant. Afin d'estimer l'évolution de ces fixations au cours du temps et d'en déduire l'activité cumulée de chaque source nécessaire aux calculs dosimétriques, il est donc nécessaire de quantifier cette distribution à différents temps, à l'aide d'une ou plusieurs techniques présentées au paragraphe 3.3, et d'utiliser ensuite un modèle pour en déduire la cinétique de fixation et d'élimination du radiopharmaceutique. On peut noter que des cinétiques standards ont été publiées par la CIPR pour la plupart des radiopharmaceutiques diagnostiques [36-38]. Cependant, la biocinétique pouvant être très variable d'un individu à l'autre, il est indispensable de la déterminer au cas par cas pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique.

3.4.1. Courbes activité/temps (TAC)

L'activité cumulée dans un volume (voxel, tissu, organe, ...) correspond au nombre total de désintégrations ayant lieu dans ce volume pendant un intervalle de temps donné et est déterminée à partir de l'intégration de la courbe activité/temps (TAC – Time Activity Curve) qui définit l'activité présente dans le volume à un instant t . La Figure 5 (gauche) présente un exemple théorique type de TAC obtenue en médecine nucléaire ; deux phases principales pouvant être distinguées : la phase de distribution, qui correspond à la phase de fixation du radiopharmaceutique dans le volume d'intérêt et la phase d'élimination, qui correspond à sa disparition progressive de ce volume.

En pratique, les TAC sont établies à partir de plusieurs mesures (imagerie, prélèvements sanguins, ...) espacées dans le temps, le choix de l'échantillonnage temporel étant primordial pour une description pertinente de la cinétique dans le volume considéré. De manière générale, la phase de distribution étant beaucoup plus rapide que la phase d'élimination, l'échantillonnage temporel utilisé en pratique est tel que seule la phase d'élimination est caractérisée. La Figure 5 (droite) présente un exemple type des TAC obtenues en pratique clinique.

3.4.2. Calcul de l'activité cumulée

Une fois obtenue une TAC pour un volume donné, le calcul de l'activité cumulée dans ce volume pour un intervalle de temps donné nécessite l'intégration de la TAC sur cet intervalle de temps. Des méthodes d'intégration plus ou moins complexes peuvent être utilisées. Cependant, les processus biologiques étant généralement supposés suivre des lois exponentielles, les méthodes les plus courantes sont des régressions mono- ou bi-exponentielles, la méthode des trapèzes étant parfois utilisée en première approche. Il est intéressant de noter que les approches mono- ou bi-exponentielles sont cohérentes avec les théories compartimentales (à un ou deux compartiments) utilisées en pharmacocinétique.

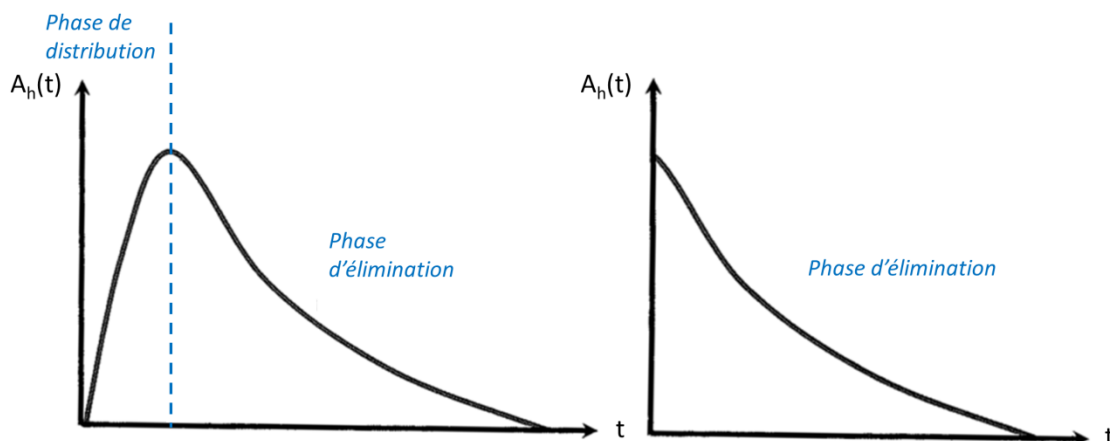


Figure 5 : Exemples types de courbes activité/temps (TAC) obtenues en médecine nucléaire : exemple théorique⁴ avec une phase de distribution et une phase d'élimination du radiopharmaceutique (gauche) et exemple de TAC obtenue en clinique⁵ du fait d'un échantillonnage long par rapport à la durée de la phase de distribution du radiopharmaceutique (droite).

En théorie, il est possible d'établir une TAC pour n'importe quel type de volume (le volume sanguin, un organe, un sous-compartiment d'un organe, un voxel, ...). Cependant, en pratique, du fait des limitations inhérentes à l'échantillonnage temporel et aux techniques de quantification de l'activité (cf. § 3.3), les TAC sont établies à l'échelle des organes ou de sous-compartiments de certains organes ; le choix de ces volumes peut par ailleurs être déduit des études pharmacocinétiques conduisant à l'établissement de modèles compartimentaux décrivant les transferts biologiques existant entre les différentes zones anatomiques du corps. On peut citer par exemple, le cas des reins pour lesquels l'étude de leur fonctionnement a conduit à leur description à l'aide de douze compartiments [39].

En médecine nucléaire, l'activité cumulée est généralement calculée entre le moment de l'administration du radiopharmaceutique et un temps suffisamment long pour tenir compte de la totalité des désintégrations émanant de l'activité présente dans le corps du patient au cours du traitement. Etant donné l'élimination biologique du radiopharmaceutique et l'ordre de grandeur des périodes de décroissance radioactive des radionucléides utilisés en médecine nucléaire thérapeutique, l'élimination du radiopharmaceutique peut être considérée comme totale à un certain moment de la vie du patient. Un temps infini est donc considéré dans la majorité des cas pour l'intégration des courbes TAC.

⁴ La phase de distribution est beaucoup plus courte que la phase d'élimination. En pratique, la TAC est donc caractérisée par une pente beaucoup plus abrupte que celle représentée sur cet exemple.

⁵ En pratique, la phase de distribution est généralement négligée et le premier point de mesure est considéré comme la valeur initiale de la courbe.

Modèle mono-exponentiel

Une première approche possible pour modéliser la phase d'élimination de la TAC pour une source r_s donnée consiste à utiliser un modèle mono-exponentiel. Ce modèle revient à considérer un volume source contenant une activité $A(r_s, 0)$ à l'instant 0 et pour lequel la disparition de l'activité suit une loi exponentielle. Ce modèle conduit donc à l'introduction de la notion de période effective T_{eff} , qui caractérise la combinaison des deux phénomènes concourant à la disparition du radiopharmaceutique, à savoir son élimination biologique et la décroissance physique du radionucléide. Des modèles exponentiels sont utilisés pour caractériser ces deux phénomènes ; les périodes physique (T_{phys}) et biologique (T_{biol}) sont alors introduites. L'activité à un instant t est alors définie par l'équation 1.8 ci-dessous, où $\lambda_i = \frac{\ln(2)}{T_i}$, et la relation entre les différentes périodes est caractérisée par l'équation 1.9.

$$A(r_s, t) = A(r_s, 0) \times e^{-\lambda_{biol} \times t} \times e^{-\lambda_{phys} \times t} = A(r_s, 0) \times e^{-\lambda_{eff} \times t} \quad (1.8)$$

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{biol}} \quad (1.9)$$

L'activité cumulée à partir du moment de l'administration, et jusqu'à l'infini, est alors calculée à l'aide de l'équation 1.10 ci-dessous.

$$\tilde{A}(r_s) = \int_0^{\infty} A(r_s, t) dt = A(r_s, 0) \times \frac{T_{eff}}{\ln(2)} \quad (1.10)$$

On peut noter que la période effective est donc toujours inférieure ou égale aux périodes physique et biologique et qu'elle varie d'un organe ou sous-compartiment à l'autre en fonction de leur métabolisme. Ce dernier point rend d'autant plus difficile le choix d'un échantillonnage temporel optimal pour l'établissement des TAC. En effet, l'échantillonnage temporel ne pouvant, dans la majorité des cas, être optimal pour l'ensemble des organes, l'analyse de la littérature existante et des études préliminaires sont donc essentielles pour définir le protocole d'échantillonnage le plus adapté, notamment au niveau des organes à risque.

De plus, du point de vue de l'élaboration d'un radiopharmaceutique à visée thérapeutique, la période effective de celui-ci doit être longue dans la tumeur et courte dans les tissus sains. Un des critères permettant de choisir le radionucléide le plus approprié pour un vecteur donné est donc d'avoir une période physique entre 1,5 et 3 fois plus longue que le temps nécessaire au vecteur pour atteindre le maximum du différentiel de fixation entre la tumeur et les tissus sains [40].

Modèle bi-exponentiel

Outre la régression mono-exponentielle, la décomposition des TAC peut également être effectuée sous forme d'une série de fonctions exponentielles. Les modèles bi-exponentiels, qui consistent à considérer une phase d'élimination rapide du radiopharmaceutique suivie d'une phase d'élimination lente sont les plus couramment utilisés en pratique. L'activité à un instant t est alors décrite par l'équation 1.11, où $\lambda_{biol,R}$ et $\lambda_{biol,L}$ sont les constantes de décroissance biologique associées aux exponentielles rapide et lente, respectivement, pour la source r_s .

$$A(r_s, t) = A_R(r_s, 0) \times e^{-(\lambda_{phys} + \lambda_{biol,R}) \times t} + A_L(r_s, 0) \times e^{-(\lambda_{phys} + \lambda_{biol,L}) \times t} \quad (1.11)$$

L'activité cumulée dans la source r_s à partir du moment de l'administration, et jusqu'à l'infini, est alors calculée à l'aide de l'équation 1.12, où $T_{\text{eff},R}$ et $T_{\text{eff},L}$ sont les périodes associées respectivement aux exponentielles rapide et lente et sont définies par $T_i = \frac{\ln(2)}{\lambda_i}$.

$$\tilde{A}(r_s) = \int_0^\infty A(r_s, t) dt = \frac{1}{\ln(2)} \times [A_R(r_s, 0) \times T_{\text{eff},R} + A_L(r_s, 0) \times T_{\text{eff},L}] \quad (1.12)$$

3.4.3. Logiciels dédiés à la modélisation de la biocinétique

Plusieurs logiciels peuvent être utilisés pour calculer l'activité cumulée dans des régions d'intérêt à partir des TAC. Certains d'entre eux, tels qu'Excel® (Microsoft Office) ou CurveExpert Professional® peuvent être utilisés pour des régressions linéaires ou non linéaires sans pour autant être dédiés aux applications de pharmacocinétiques. Des logiciels dédiés aux applications de pharmacocinétiques sont également disponibles pour réaliser des régressions linéaires et non linéaires et analyser les données. On peut citer, par exemple, Monolix® (Lixoft, France), développé à la suite d'une décennie de recherche conduite par l'INRIA (Institut National de la Recherche en Informatique et Automatique), Graphpad Prism® (GraphPad Software, USA), développé à l'origine pour les biologistes en école de médecine et les entreprises pharmaceutiques, ou encore SAAM II® (The Epsilon Group, USA), permettant la mise au point de modèles compartimentaux pour les systèmes biologiques, métaboliques et pharmaceutiques. Enfin, Glatting *et al.* développent depuis quelques années un logiciel dédié aux applications de RIV, baptisé NUKFIT [41-42]. Ce logiciel utilise un algorithme permettant de choisir le meilleur modèle de régression parmi un ensemble de fonctions prédéfinies en fonction d'un modèle d'erreur et du critère d'information de Akaike (AIC – Akaike information Criterion) [43] dont la pertinence pour déterminer la meilleure régression a été démontrée [44].

3.4.4. Limitations et perspectives

L'estimation de l'activité cumulée en médecine nucléaire est complexe et dépend de nombreux paramètres, tels que la quantification de l'activité à différents temps, l'échantillonnage temporel de ces mesures et le modèle de régression utilisé pour calculer l'activité cumulée. Au-delà des limitations inhérentes aux techniques de quantification de l'activité, le nombre de points de mesure est limité en pratique par la faisabilité clinique des examens. Ces limitations nécessitent donc des études préliminaires poussées visant à définir le protocole d'examens le plus adéquat, réalisable en routine clinique, qui permette d'estimer l'activité cumulée dans chaque région anatomique d'intérêt avec le plus de précision possible.

A l'heure actuelle, les modélisations de la biocinétique sont généralement réalisées à l'échelle des organes, ou éventuellement à l'échelle de sous-compartiments anatomiques. Cette approche suppose donc que la fixation de l'activité dans ces compartiments évolue au cours du temps de manière homogène spatialement. Cependant, le potentiel lié aux techniques d'imagerie d'émission tridimensionnelle (TEMP ou TEP) laisse entrevoir la possibilité de caractériser l'évolution de la fixation à une échelle plus fine, comme par exemple à l'échelle des voxels ou de groupes de voxels.

3.5. Calcul des dépôts d'énergie

Une fois définies la géométrie (i.e. l'anatomie) et la distribution spatiale de l'activité cumulée dans cette géométrie, la dernière étape nécessaire à l'obtention d'une estimation des doses absorbées délivrées dans la géométrie par cette distribution d'activité est l'estimation des dépôts d'énergie. Cette estimation peut être réalisée en calculant directement l'énergie déposée en chaque point de la géométrie par la

simulation du transport des particules dans la géométrie pour la distribution d'activité donnée (§ 3.5.1) ou en utilisant des facteurs S (cf. § 3.1.4), calculés au préalable pour la géométrie et le radionucléide considérés (§ 3.5.2). Selon la complexité du problème en termes de géométrie et de transport des particules, plusieurs méthodes existent pour simuler le transport des particules dans la géométrie. Dans certains cas simples, comme par exemple dans le cas d'une géométrie de densité homogène et quand la fonction de transfert de l'énergie est connue, des méthodes analytiques peuvent être utilisées. Pour les cas plus complexes, les deux méthodes les plus courantes sont les simulations Monte Carlo et l'utilisation de dose-point kernels (DPK) [45-47]. Ce paragraphe a donc pour objectif de présenter le principe général de ces deux méthodes et de leur utilisation pour les calculs de facteurs S à l'échelle tissulaire ou à l'échelle des voxels. Enfin, les différents logiciels actuellement disponibles seront présentés brièvement.

3.5.1. Simulation du transport des particules

3.5.1.1. Méthodes Monte Carlo directes

Les méthodes Monte Carlo sont utilisées pour résoudre des problèmes complexes reposant sur des phénomènes régis par des lois statistiques et pour lesquels les solutions analytiques ou numériques s'avèrent insuffisantes. Par l'intermédiaire d'une méthode statistique, elles permettent de simuler les processus stochastiques en les décrivant par des lois de probabilité échantillonnées à partir de nombres aléatoires équidistribués ; l'incertitude du calcul est alors liée au nombre de tirages de nombres aléatoires effectués et aux modèles physiques utilisés.

La nature stochastique des processus d'émission et de transport des particules dans la matière rend les méthodes Monte Carlo parfaitement adaptées pour l'estimation des dépôts d'énergie dans une géométrie. Chaque particule émise, ainsi que les autres particules qu'elle engendre, sont suivies depuis leur création jusqu'à leur disparition. Une « histoire » correspond alors à la simulation du transport d'une particule et de celles qu'elle engendre avant sa disparition. Les méthodes Monte Carlo reposent donc sur une modélisation explicite de l'émission de particules, du transport des particules et de la comptabilité des dépôts d'énergie et ce, quelle que soit la géométrie ; cette dernière peut être simple ou complexe, de milieu homogène ou hétérogène. L'échantillonnage aléatoire se fait alors sur les paramètres d'interaction (par exemple, la nature de l'interaction, le type de particule créée et son énergie ou encore le transfert d'énergie) et les distributions de probabilité sont définies par les sections efficaces d'interaction des particules avec les matériaux constituant la géométrie.

Les principes de la méthode Monte Carlo et les premières applications en physique médicale datent du début des années 1960 [48]. Son utilisation dans le domaine de la physique médicale s'est depuis généralisée [47,49-51], du fait notamment de l'accroissement des performances des ordinateurs. Différents codes de calcul sont disponibles pour les simulations Monte Carlo du transport des particules. On peut notamment citer les codes MCNP(X) (Monte Carlo N-Particle (eXtended)) [52], EGS (Electron-Gamma Shower) [53], GEANT (GEometry And Tracking) [54], TRIPOLI [55] ou PENELOPE (PENetration and Energy Loss of Positrons and Electrons) [56]. Le code de calcul MCNP(X) est développé et maintenu par le LANL (Los Alamos National Laboratory, Etats-Unis) depuis 1977. Son utilisation pour les applications de physique médicale est établie depuis de nombreuses années et il est utilisé pour de nombreux travaux effectués au Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (IRSN). De plus, MCNPX est utilisé régulièrement en association avec le logiciel de dosimétrie interne personnalisée (OEDIPE) développé au laboratoire (cf. chapitre II). Jusqu'à récemment, la principale limitation des calculs Monte Carlo pour l'estimation des doses absorbées était liée au temps de calcul nécessaire pour les simulations. Les progrès techniques de

ces dernières années ont cependant permis de réduire considérablement les temps de calcul, ce qui rend dorénavant envisageable l'implémentation des codes Monte Carlo en routine clinique. Du fait des temps de calcul prohibitifs nécessités jusqu'à récemment pour les simulations Monte Carlo, d'autres méthodes ont été mises au point pour estimer les dépôts d'énergie dans la matière. Le paragraphe 3.5.1.2 présente la méthode la plus utilisée en clinique pour la dosimétrie interne, à savoir la méthode des dose-point kernels.

3.5.1.2. Dose-Point Kernel (DPK)

Un dose-point kernel (DPK) représente la fonction de transfert de l'énergie pour un point source isotrope situé dans un milieu homogène infini. Il définit ainsi la dose absorbée moyenne délivrée à une distance radiale donnée par transition nucléaire issue de la source ponctuelle isotrope [46]. Les DPK sont définis pour des électrons, des photons, des sources monoénergétiques ou des radionucléides à partir de mesures expérimentales ou de calculs (analytiques ou Monte Carlo). Pour une distribution hétérogène de l'activité, le calcul de la distribution de la dose absorbée dans le milieu repose alors sur le principe de superposition [57], c'est-à-dire si la fonction de transfert de l'énergie est connue d'un point à un autre, n'importe quel volume source peut être considéré comme une juxtaposition de sources ponctuelles ; l'énergie absorbée dans un volume est alors la somme des énergies déposées pour chacune des sources ponctuelles. La distribution de la dose absorbée est donc obtenue par convolution de la distribution tridimensionnelle d'activité par le DPK. Cette convolution étant extrêmement chronophage, des méthodes par transformations de Fourier (FFT – Fast Fourier Transforms) ou de Hartley (FHT – Fast Hartley Transforms) sont souvent utilisées [57-60]. Pour la dosimétrie interne en médecine nucléaire, le principal avantage de cette méthode est sa rapidité. Cependant, le corps humain étant une géométrie complexe constituée de différentes densités, l'hypothèse d'un milieu de composition homogène sur laquelle elle repose est une limitation importante. L'utilisation des DPK pour l'estimation des doses absorbées ne permet donc pas de prendre en compte les interfaces entre milieux de densités différentes, comme par exemple les interfaces avec les poumons ou les os. Certaines études ont ainsi montré que l'utilisation de DPK définis pour des milieux homogènes peut introduire des erreurs significatives sur l'estimation des distributions de doses absorbées dans les milieux hétérogènes [61].

3.5.2. *Calculs des facteurs S*

Les méthodes Monte Carlo et par dose-point kernel présentées au paragraphe 3.5.1 peuvent être utilisées pour calculer directement la distribution des doses absorbées pour une géométrie et une distribution d'activité cumulée données. En outre, elles peuvent être utilisées pour calculer les facteurs S nécessaires à l'application de l'équation simplifiée du formalisme du MIRD (cf. § 3.1.4) ; ceux-ci définissent la dose absorbée déposée dans une région cible en provenance d'une région source par unité d'activité cumulée pour une géométrie et un type d'émission donnés. Les facteurs S sont généralement calculés à une échelle macroscopique (organe ou sous-compartiment d'un organe) ou à l'échelle des voxels ; ces deux approches sont donc présentées dans ce paragraphe.

3.5.2.1. A l'échelle macroscopique

A la fin des années 1970, l'activité cumulée étant principalement définie à partir de données planaires, les estimations des doses absorbées étaient principalement effectuées à l'échelle des organes en considérant des distributions d'activité intra-organe homogènes. Le formalisme du MIRD (cf. § 3.1.4) était donc appliqué à l'échelle des organes et les facteurs S étaient calculés pour des géométries standards (cf. § 3.2) [25,61]. Cette méthode est toujours utilisée à l'heure actuelle pour les applications diagnostiques ; une

correction des doses absorbées est éventuellement apportée en fonction des caractéristiques physiques du patient (poids, taille, ...). L'introduction des TEP et TEMP à la fin des années 1970 a ensuite permis de caractériser la distribution de l'activité à l'échelle de sous-compartiments de certains organes comme, par exemple, le cerveau [63], le cœur [64-65] ou les reins [66-68]. Le formalisme du MIRD est alors appliqué en considérant des distributions d'activité et des densités homogènes dans ces sous-compartiments.

3.5.2.2. A l'échelle du voxel

La description de la distribution d'activité *in vivo* à l'aide d'imageries TEP et TEMP étant par nature définie à l'échelle du voxel, la notion de facteurs S à l'échelle du voxel a été développée à la fin des années 1990. En outre, la distribution spatiale de l'activité dans les tissus étant hétérogène, cette approche est particulièrement intéressante pour la dosimétrie des RIV [46].

La méthode des voxel-dose kernels (VDK) est une variante de la méthode des dose-point kernels [46]. Un VDK représente la fonction de transfert de l'énergie pour un voxel source isotrope situé dans un milieu homogène infini et est défini pour un certain nombre de voxels cibles localisés autour du voxel source. Un VDK peut donc être vu comme un DPK échantillonné. A condition que le VDK soit défini à la même échelle que la distribution tridimensionnelle d'activité cumulée, la distribution des doses absorbées à l'échelle des voxels est obtenue par convolution de la distribution d'activité cumulée par le VDK. De plus, comme pour les DPK, les VDK peuvent être définis à partir de mesures expérimentales ou de calculs Monte Carlo. Des VDK ont notamment été calculés avec le code Monte Carlo EGS pour plusieurs radionucléides (^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I), et pour des voxels cubiques de 3 ou 6 mm de côté [46]. Les VDK devant être définis pour une taille de voxels identique à ceux définissant la distribution d'activité, une nouvelle méthodologie a été proposée par Dieudonné *et al.* [69-70] afin de calculer des VDK pour n'importe quelle taille et forme de voxels. Cette méthodologie consiste à calculer les VDK pour des voxels aux bonnes dimensions à partir de valeurs calculées pour un échantillonnage plus fin. Enfin, de même que pour les DPK, la principale limitation de cette approche est liée à l'hypothèse d'un milieu de composition homogène.

3.5.3. Logiciels dédiés au calcul de la dose absorbée en médecine nucléaire

Afin de faciliter le calcul des doses absorbées, plusieurs logiciels ont été développés. Ces logiciels permettent d'associer des géométries mathématiques ou voxelisées, standards ou personnalisées à des estimations des dépôts d'énergie basés sur des méthodes analytiques, des voxel-dose kernels ou des calculs Monte Carlo. Pour les approches standards, c'est-à-dire qui utilisent des géométries standards et des facteurs S définis à l'échelle des organes ou sous-compartiments, on peut citer par exemple les logiciels MIRDose [71], MABDOSE [72-73], OLINDA [74] et DOSE3D [75-77]. De même, plusieurs logiciels ont été développés pour permettre de réaliser des calculs dosimétriques à partir d'une géométrie personnalisée. Parmi les logiciels utilisant une approche par voxel-dose kernels, on peut notamment citer le logiciel VoxelDose [78]. De plus, parmi les logiciels utilisant une approche par calculs Monte Carlo, on peut citer le logiciel SIMDOSE [79] et le logiciel 3D-ID [51]. Enfin, le logiciel OEDIPE [80-81] développé au Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne de l'IRSN depuis le début des années 2000 permet de réaliser des calculs Monte Carlo avec le code de calcul MCNPX à partir de fantômes voxelisés et de distributions d'activité définies sous forme de sources homogènes ou hétérogènes. La description du logiciel OEDIPE et des récents développements apportés fera l'objet du chapitre II.

4. Notions de radiobiologie pour la planification et l'évaluation de traitements par irradiation

Dès la fin des années 1920, les observations faites par Regaud [82] et Coutard [83] lors de traitements de radiothérapie externe ont mis en évidence que la notion de dose absorbée peut ne pas suffire à prédire l'effet biologique d'une irradiation sur les tissus. Par la suite, ces observations ont mené au développement du fractionnement de la dose en radiothérapie externe qui permet, en délivrant la dose absorbée par petites fractions espacées dans le temps, d'augmenter la dose totale délivrée aux tissus ciblés tout en limitant les effets secondaires au niveau des tissus sains [84].

Dans les années 1970, les avancées réalisées dans le domaine de la radiobiologie [85] et le développement de modèles, tels que le modèle linéaire-quadratique, ont apporté une approche rationnelle [86] des effets biologiques induits par une irradiation. Les expériences *in vitro* et *in vivo* réalisées dans le domaine de la radiobiologie ont démontré, qu'outre la dose absorbée totale délivrée aux tissus, de nombreux paramètres influent sur la réponse biologique des tissus à l'irradiation. Les principaux paramètres d'influence identifiés étaient le débit de dose absorbée, le degré d'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées et cinq facteurs radiobiologiques, « the 5 Rs of radiobiology », à savoir la radiosensibilité, la réparation cellulaire, le repeuplement cellulaire, la réoxygénation et la redistribution du cycle cellulaire [85,87-89].

Dans le cas des RIV, la distribution de l'activité est hétérogène et l'irradiation des tissus est caractérisée par un débit de dose faible, continu et décroissant. Dans un premier temps, les évaluations dosimétriques à l'échelle du voxel, obtenues par méthode Monte Carlo ou voxel-dose kernels, permettent de rendre compte du degré d'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées. Une analyse plus fine des doses absorbées délivrées au niveau des tissus sains et des tissus ciblés est ainsi possible grâce à l'obtention de courbes isodoses superposées à l'anatomie et d'histogrammes dose-volume (HDV), ces derniers étant des représentations bidimensionnelles de la distribution des doses absorbées au sein d'une région d'intérêt (ROI) segmentée au préalable. Domaine de recherche important, la radiobiologie vise donc, dans un second temps, à établir un modèle dose-réponse permettant d'expliquer les résultats expérimentaux et cliniques. Afin de rendre compte des effets biologiques en allant plus loin que la notion de dose absorbée, le modèle linéaire-quadratique, qui est le modèle le plus utilisé pour décrire les relations dose-effet, permet de définir des grandeurs radiobiologiques dérivées à partir de la distribution des débits de doses absorbées, telles que la dose biologique efficace (BED) et la dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD). Les paragraphes suivants s'attacheront donc à décrire les interactions entre les rayonnements ionisants et les tissus, les facteurs qui influent sur les effets biologiques induits par une irradiation ainsi que le modèle linéaire-quadratique.

4.1. Irradiation et effets biologiques

4.1.1. Interactions rayonnement/matière

L'effet biologique des rayonnements ionisants découle d'actions radiochimiques directes ou indirectes des rayonnements sur les cellules [90] ; ces actions interviennent dans un délai très court ($< 10^{-5}$ s) après l'irradiation. Dans le cas d'une action directe, une molécule de la cellule est ionisée sous l'action du rayonnement. Fortement instable, cette molécule va retourner à son état de stabilité en expulsant de l'énergie par fluorescence ou par rupture de liaison, ce qui entraîne la destruction ou l'altération de l'activité biochimique de la cellule. Dans le cas d'une action indirecte, le rayonnement ionisant amplifie la

radiolyse de l'eau⁶ augmentant ainsi la création de radicaux libres. Ceux-ci, fortement réactifs, vont alors s'attaquer à tous les constituants de la cellule. Ces deux modes d'action sont illustrés par la Figure 6 (gauche) dans le cas de l'endommagement d'une molécule d'ADN.

4.1.2. Lésions cellulaires radio-induites

L'effet biologique des rayonnements ionisants sur un tissu va alors dépendre de la survie ou de la mort des cellules endommagées [91] ; l'issue dépend du type de lésions générées par l'irradiation. Chaque composante de la cellule, c'est-à-dire le cytoplasme avec ses organites, la membrane cytoplasmique et le noyau, peut être endommagée. On parle alors de lésions cytoplasmiques, de lésions membranaires et de lésions nucléaires. Ces lésions ne sont pas spécifiques à l'action des rayonnements ionisants mais apparaissent également de manière naturelle. Cependant, leur incidence augmente avec l'exposition aux rayonnements ionisants et une irradiation plus ou moins importante selon le type de lésions sera nécessaire pour entraîner la mort cellulaire [92]. La mort cellulaire radio-induite étant principalement due aux lésions nucléaires [88], seul ce type de lésions sera détaillé. Ces lésions sont des lésions aux molécules d'ADN des chromosomes ; l'ADN est donc la cible la plus critique lors d'une irradiation. Il existe différents types de lésions nucléaires, présentés en Figure 6 (droite), à savoir les cassures simple-brin, les cassures double-brin, les altérations des bases, les pontages intra-ADN ou les liaisons avec des protéines [90,92].

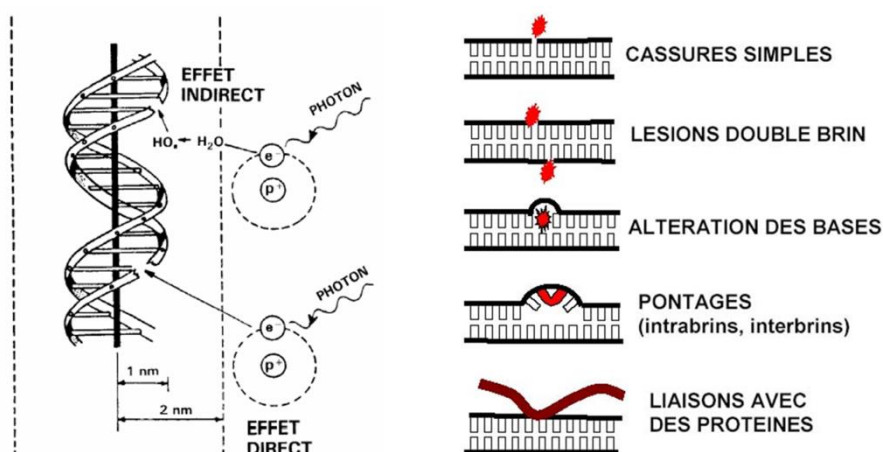


Figure 6 : Illustration des effets direct et indirect d'un rayonnement ionisant sur une molécule d'ADN (gauche) et des cinq principaux types de lésions à l'ADN (droite).

4.1.3. Mécanismes de réparation et effets biologiques

Que la cause originelle de la lésion soit naturelle ou radio-induite, des mécanismes de réparation peuvent permettre d'éliminer les lésions nucléaires et de reconstituer la structure de l'ADN [90,93-95]. Cependant, cette réparation de l'ADN peut être fidèle ou fautive ; les réparations fautives sont d'autant plus fréquentes lorsque la dose ou le débit de dose sont élevés du fait de la saturation des mécanismes de réparation fidèles. Dans le cas d'une réparation fidèle, la cellule est de nouveau parfaitement viable. Au contraire, une réparation fautive entraîne une mutation de la cellule ; celle-ci peut alors être à l'origine d'effets stochastiques à long terme si la cellule survit, ou entraîner une mort différée de la cellule si celle-ci n'est plus en capacité de se diviser ou est éliminée par le système immunitaire [94]. Les cassures simple-brin et l'altération des bases sont en général réparées fidèlement à l'inverse des cassures double-brin qui entraînent dans la majorité des cas une réparation fautive. La Figure 7 résume les différentes issues

⁶ Décomposition chimique des molécules d'eau sous l'action des rayonnements ionisants.

possibles suite à l'apparition de lésions à l'ADN et l'intervention des mécanismes de réparation de l'ADN, à savoir l'absence d'effet biologique, l'apparition d'effets déterministes à court ou moyen terme ou l'apparition d'effets stochastiques à long terme. Dans le cadre des RIV, les effets déterministes sont les effets biologiques visés par l'irradiation au niveau des lésions et à limiter au maximum au niveau des organes à risque. Seuls les effets déterministes seront donc décrits en détails dans le paragraphe 4.2.

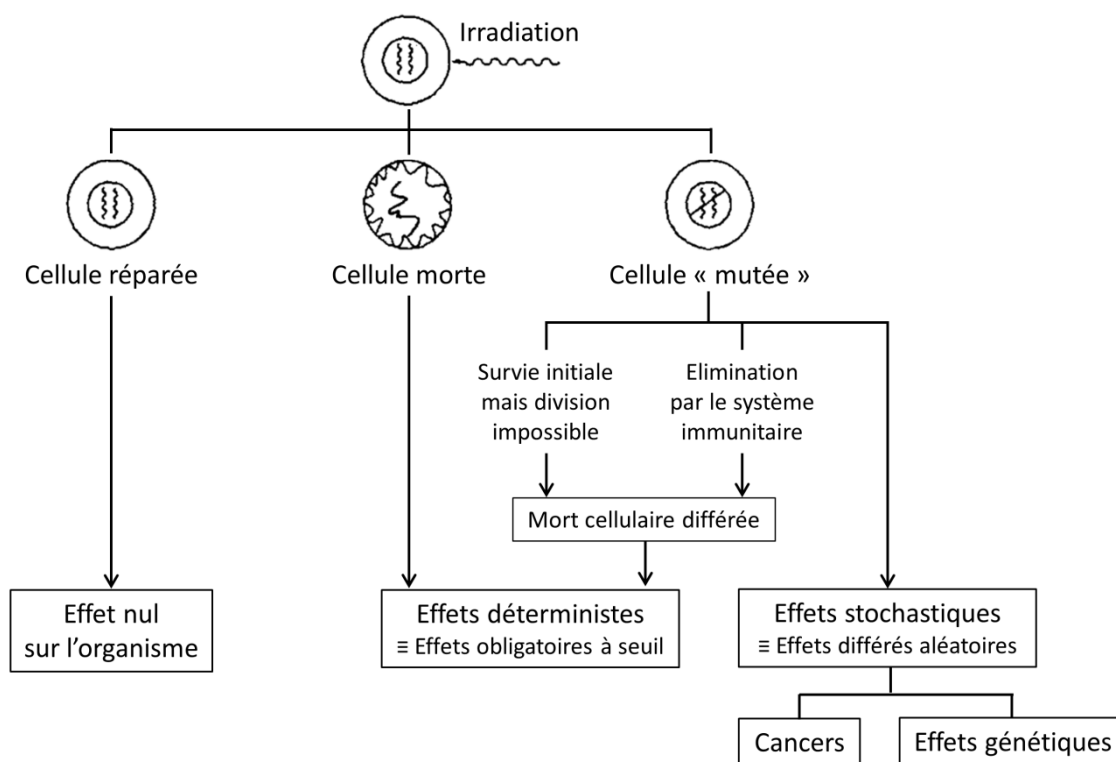


Figure 7 : Différents types d'effets biologiques possibles suite à l'induction de lésions nucléaires et l'intervention des mécanismes de réparation cellulaire.

4.2. Irradiation et effets déterministes

4.2.1. Généralités

Les effets déterministes sont liés à la mort cellulaire. Ils apparaissent pour de fortes doses et leur sévérité est proportionnelle à la dose ; on parle alors d'« effet seuil ». Trois mécanismes différents, intervenant plus ou moins longtemps après l'irradiation, peuvent entraîner la mort cellulaire à la suite de lésions létales à l'ADN : la mort cellulaire immédiate, la mort mitotique ou la mort par apoptose. La mort cellulaire immédiate n'est pas le mécanisme de mort prépondérant et intervient pour de très fortes doses (> 100 Gy), excepté pour les lymphocytes et ovocytes qui sont beaucoup plus radiosensibles. Il s'agit d'une mort par nécrose et fonte cellulaire entraînant d'importantes inflammations. La mort mitotique est due à la perte de la capacité de division cellulaire. Les cellules en fin de vie ne peuvent plus se diviser et ne sont pas remplacées, ce qui entraîne l'extinction de la lignée cellulaire. Ces effets déterministes se manifestent donc plus ou moins rapidement selon la vitesse de prolifération du tissu. Enfin, la mort par apoptose est une mort programmée correspondant à un mécanisme de contrôle de la cancérisation [94].

A l'échelle des tissus ou des organes, les effets biologiques dépendent de l'organisation tissulaire, du volume irradié et du débit de dose [92]. Les tissus sont donc divisés en deux groupes : les tissus compartimentaux, comme la moelle osseuse, et les tissus non compartimentaux, comme le foie. Les tissus

compartimentaux sont constitués de plusieurs compartiments disposés en « série » : le compartiment souche contenant des cellules indifférenciées très radiosensibles, le compartiment de maturation dans lequel les cellules sont moyennement radiosensibles et le compartiment fonctionnel contenant des cellules différenciées peu radiosensibles. En cas d'irradiation, les cellules souches sont donc fortement endommagées et le délai d'apparition du déficit fonctionnel dépend de la durée de vie des cellules différenciées [92]. Les tissus non compartimentaux ne contiennent pas de cellules souches et chaque cellule peut, en cas de besoin, se diviser pour remplacer une cellule mourante dans son voisinage. L'irradiation entraîne donc une diminution progressive de ces cellules qui est tolérée jusqu'à un certain seuil. Une mort mitotique massive conduisant potentiellement à la défaillance de l'organe se déclenche lorsque ce seuil est dépassé [92].

La sévérité de l'atteinte d'un organe dépend également du volume irradié. Deux types d'organes peuvent être distingués : les organes en ligne et les organes en parallèle [89]. Pour les organes en ligne (tout particulièrement la moelle épinière et le tube digestif), une altération d'une partie de l'organe peut entraîner la défaillance de celui-ci. Au contraire, pour les organes en parallèle (principalement le foie, les reins et les poumons), composés d'unités fonctionnelles indépendantes, seule l'atteinte d'un certain nombre d'entre elles conduit au dysfonctionnement de l'ensemble de l'organe [92,96].

Du fait de l'existence de mécanismes de réparation cellulaire et du repeuplement cellulaire, le débit de dose a également un impact important sur l'effet biologique découlant de l'irradiation d'un tissu ou d'un organe. Ce point sera développé au paragraphe 4.2.2.3.

4.2.2. Fraction et courbes de survie

4.2.2.1. Fraction de survie et effet biologique

L'impact d'une irradiation sur une population de cellules est quantifié grâce à la notion de fraction de survie (sf – survival fraction), qui correspond à la proportion de cellules survivant à une irradiation donnée au sein de la population exposée. La notion d'effet biologique E est alors définie par $E = -\ln(sf)$ [97].

4.2.2.2. Courbes de survie expérimentales

L'évolution de la fraction de survie et de l'effet biologique en fonction de la dose absorbée a été étudiée à l'aide d'expériences *in vitro*. Celles-ci consistent à irradier une population de cellules, issues d'une lignée cellulaire donnée, en délivrant une dose absorbée donnée en un temps très court et ce, pour différentes valeurs de doses absorbées. Des courbes de survie, qui décrivent l'effet biologique en fonction de la dose absorbée (sur une échelle linéaire-linéaire) ou la fraction de survie en fonction de la dose absorbée (sur une échelle linéaire-logarithmique), sont alors obtenues. Les allures de courbe communément obtenues sont présentées en Figure 8. Les courbes de survie exponentielles (Figure 8, gauche) sont obtenues pour des rayonnements à transfert d'énergie linéique (TEL) élevé et les courbes de survie à épaulement (Figure 8, droite) sont obtenues pour des rayonnements à TEL faible [88,90,92].

4.2.2.3. Facteurs influant sur la survie cellulaire

Le type de cellule

Quel que soit le type de cellule considéré, les courbes de survie pour des rayonnements à TEL élevé sont toutes des courbes de survie exponentielles, seule la pente à l'origine différant d'un type de cellule à

l'autre. De même, dans le cas d'une irradiation par des rayonnements à faible TEL, les courbes de survie sont toutes à épaulement quel que soit le type de cellule considéré. Cependant, la pente à l'origine, la forme de l'épaulement et la pente de la partie distale diffèrent d'un type de cellule à l'autre (Figure 9) ; ce qui illustre le caractère plus ou moins radiosensibles des différents types de cellules [88,90].

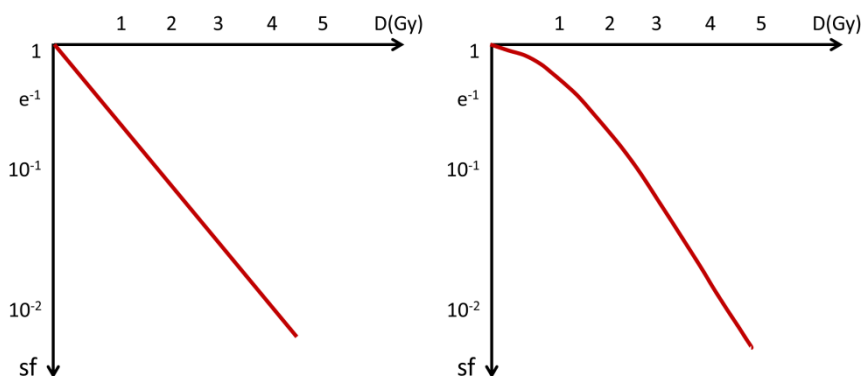


Figure 8 : Exemples de courbes de survie exponentielle (gauche) et à épaulement (droite).

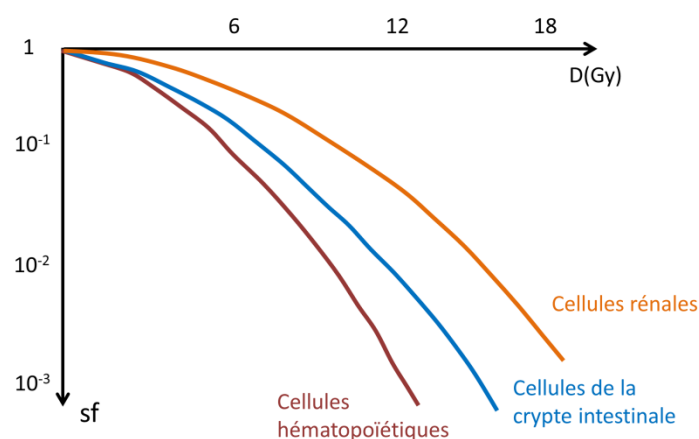


Figure 9 : Illustration de l'influence du type de cellule sur l'allure de la courbe de survie.

Le fractionnement de la dose et le débit de dose

Pour un type de cellule donné, les courbes de survie cellulaire permettent de connaître la fraction de survie pour une dose donnée D dans le cas où celle-ci est administrée en un temps très court, c'est-à-dire à haut débit. Cependant, des expériences *in vitro* [82-83] ont mis en évidence que, pour des radiations à faible TEL, si une population de cellules est exposée à la même dose totale D mais administrée en plusieurs fractions espacées dans le temps, la fraction de survie est plus importante.

Ceci s'explique par l'existence de mécanismes de réparation cellulaire et de repeuplement cellulaire. Tout d'abord, dans le cas d'une irradiation en deux fractions temporellement éloignées, les cellules survivantes touchées de manière sublétalement par la première fraction ont le temps d'être réparées. La deuxième fraction opère donc sur une population ayant retrouvé l'intégralité de sa capacité de réparation diminuant donc l'effet de l'irradiation comparée à l'administration de la même dose totale en une seule fois. De plus, les cellules viables restantes après irradiation ont gardé leur capacité à se diviser et vont donc contribuer au repeuplement cellulaire. Selon la vitesse de prolifération des cellules et la durée laissée entre deux fractions, cet effet sera donc plus ou moins marqué.

La Figure 10 et la Figure 11 illustrent l'effet du fractionnement de la dose (méthode consistant à délivrer la dose totale en plusieurs fractions espacées dans le temps, chaque fraction étant elle-même délivrée à très haut débit, « instantanément ») en comparant le cas d'une administration de 4 Gy en une seule fois à une administration de 4 Gy en 2 fractions de 2 Gy. La Figure 10 illustre le cas de cellules à prolifération lente pour lesquelles le repeuplement ayant lieu entre deux fractions est quasi inexistant. La Figure 11 illustre le cas de cellules à prolifération rapide pour lesquelles le repeuplement est à prendre en compte. Dans les deux cas, la réparation cellulaire des lésions sublétales est complète avant l'administration de la fraction suivante.

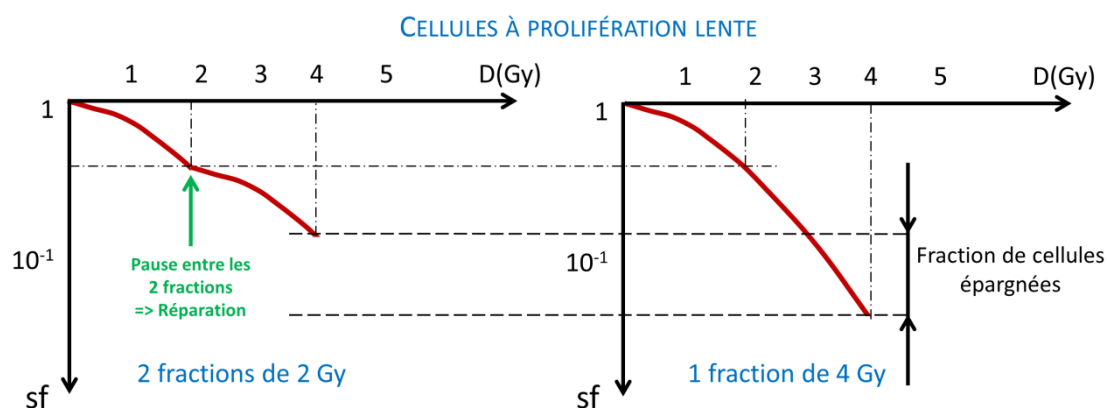


Figure 10 : Influence du fractionnement de la dose sur la fraction de survie pour des cellules à prolifération lente : dose absorbée totale administrée en 2 fractions de 2 Gy (gauche) et dose absorbée totale administrée en une fraction de 4 Gy (droite).

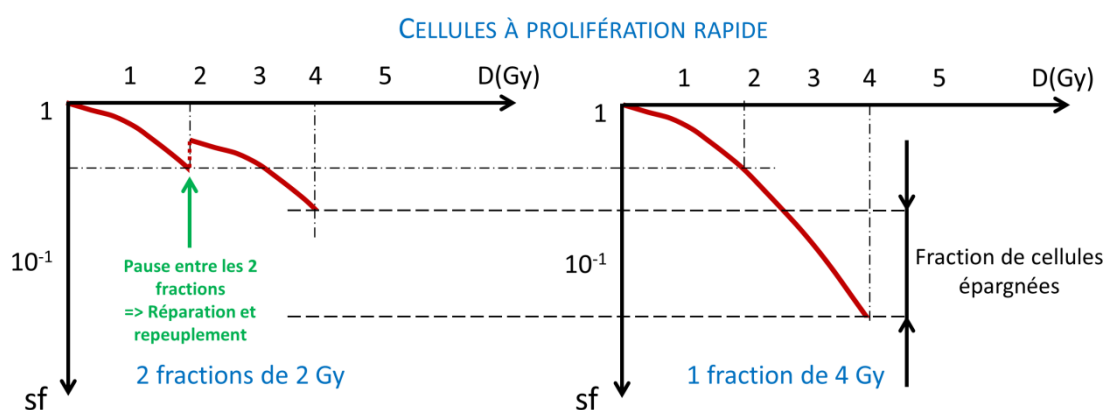


Figure 11 : Influence du fractionnement de la dose sur la fraction de survie pour des cellules à prolifération rapide : dose absorbée totale administrée en 2 fractions de 2 Gy (gauche) et dose absorbée totale administrée en une fraction de 4 Gy (droite).

Ce phénomène, détaillé précédemment dans le cas particulier du fractionnement de la dose, existe également dans le cas d'une dose délivrée à faible débit, comme par exemple dans le cas d'une source interne dont l'activité décroît au cours du temps. En effet, l'effet biologique de la dose totale délivrée par la source au cours du temps sera plus faible que dans le cas de la même dose délivrée en une fraction « instantanée », c'est-à-dire à très haut débit.

Le type de rayonnement

Le fait d'obtenir des courbes de survie de type exponentiel pour des rayonnements à TEL élevé et des courbes de survie à épaulement pour des rayonnements à TEL faible laisse déjà transparaître que le type de rayonnement a une influence sur la survie cellulaire et donc sur l'effet biologique. Les résultats montrent en effet que selon le type de rayonnement utilisé, la courbe de survie sera exponentielle ou à épaulement et pourra être plus ou moins abrupte. La Figure 12 (gauche) illustre ce phénomène dans le cas d'une irradiation par un rayonnement gamma et par des neutrons. Ces deux courbes de survie sont à épaulement. Cependant, la courbe de survie des neutrons est beaucoup plus abrupte que celle obtenue pour une irradiation gamma. Ceci s'explique par le fait que plus le TEL d'une radiation est élevé plus la radiation est efficace dans la production de lésions létales au noyau pour une dose donnée.

Une valeur de TEL unique étant difficile à déterminer pour un radionucléide, du fait que les radiations émises par celui-ci ne sont pas de manière générale monoénergétiques, la notion d'efficacité biologique relative (RBE – Relative Biological Effectiveness) d'un rayonnement a été introduite [98-99]. Cette notion est définie par la relation $RBE = \frac{D_{ref}}{D_{test}}$, où D_{ref} est la dose requise conduisant à un effet biologique donné pour la radiation de référence et D_{test} est la dose requise pour obtenir le même effet biologique pour la radiation testée. Les rayons X d'énergie 250 keV étaient conventionnellement pris comme référence. Aujourd'hui, il est courant de prendre le rayonnement γ du cobalt-60 comme rayonnement de référence. En outre, le RBE d'un type de radiations n'est pas une constante. En effet, dans la mesure où il dépend de l'effet final considéré, le RBE dépend à la fois de la dose absorbée délivrée et du tissu. La Figure 12 (droite) illustre la dépendance du RBE par rapport à la dose absorbée.

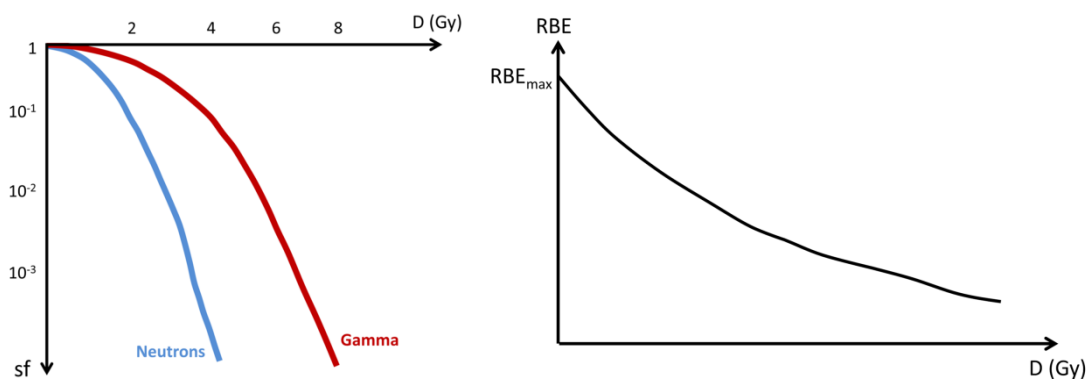


Figure 12 : Illustration de l'influence du type de rayonnement sur l'allure de la courbe de survie d'un type de cellule donné (gauche) et de l'évolution du RBE en fonction de la dose absorbée (droite).

L'oxygénation

La présence d'oxygène dans l'environnement cellulaire accroît fortement la réponse à l'irradiation [100] ; ce phénomène est appelé « effet oxygène » [90]. Cet effet s'explique par la production des composés, extrêmement toxiques, $\dot{R}O_2$ (R étant un radical libre) et H_2O_2 lors de la réaction entre les molécules d'oxygène et les radicaux libres générés par l'irradiation. La Figure 13 illustre l'effet oxygène pour une population de cellule donnée. Dans la mesure où l'oxygène réagit avec les radicaux libres, l'influence de l'oxygène repose sur l'augmentation des lésions indirectes. Cette influence est donc plus faible pour les rayonnements à TEL élevé. Les deux courbes seront donc plus proches pour des rayonnements à TEL élevé (Figure 13, gauche) que pour des rayonnements à TEL faible (Figure 13, droite).

Enfin, les radicaux libres ayant une durée de vie très courte (10^{-5} s), l'effet oxygène n'existe que si l'oxygène se trouve dans l'environnement cellulaire au moment de l'irradiation. Ceci explique le caractère radio-résistant de l'intérieur de certaines tumeurs dont le centre n'est pas ou très peu approvisionné en oxygène. Les cellules situées aux abords directs des zones nécrotiques sont donc susceptibles de recevoir suffisamment d'oxygène pour survivre mais trop peu pour être radiosensibles. Enfin, dans le cas d'un effondrement d'une tumeur, il est possible que le centre devienne au final radiosensible du fait du rapprochement de l'approvisionnement en oxygène.

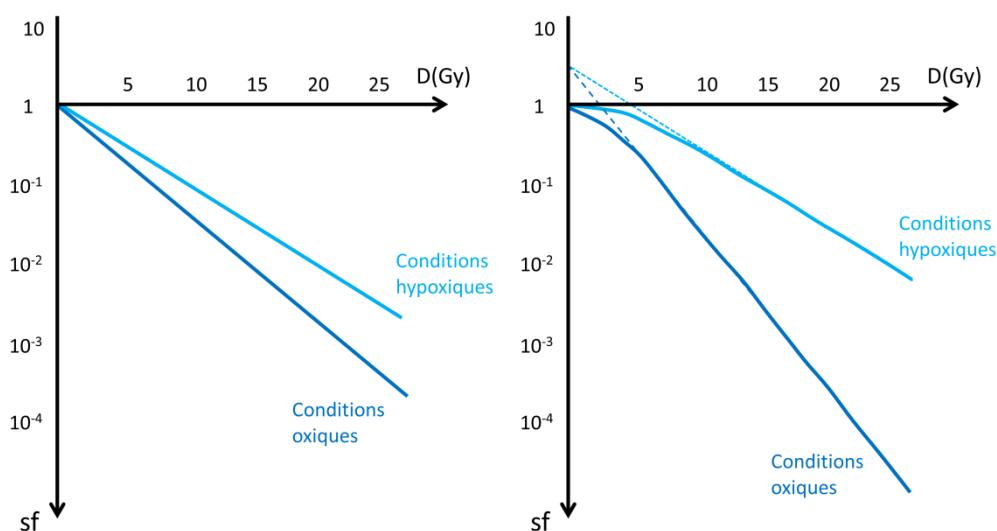


Figure 13 : Illustration de l'influence des conditions d'oxygénation pour un type de cellule donné pour des rayonnements à TEL élevé (gauche) et à TEL faible (droite).

La redistribution du cycle cellulaire

Les données expérimentales montrent que la radiosensibilité des cellules dépend également du stade du cycle cellulaire [85-86,101]. La Figure 14 décrit les différentes phases du cycle cellulaire. La radiosensibilité est maximale au début de la phase S et pendant les phases G_2 et M. Elle est minimale à la fin de la phase S et pendant la phase G_1 .

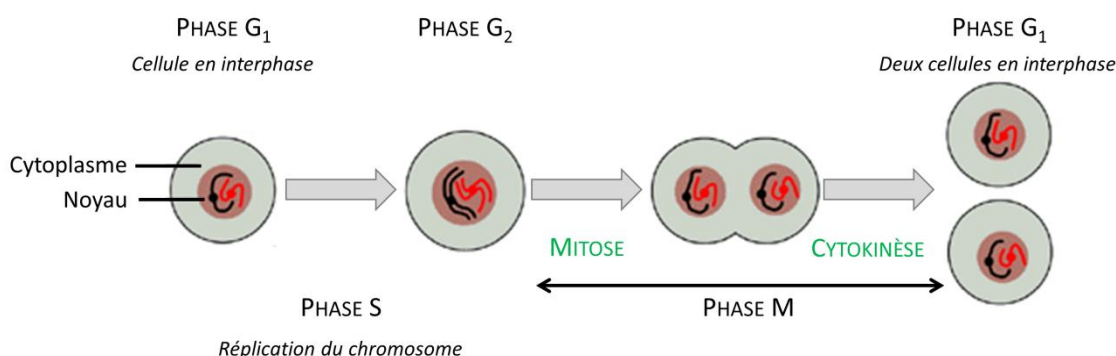


Figure 14 : Description des stades du cycle cellulaire⁷.

⁷ La mitose correspond aux événements chromosomiques de la division cellulaire et la cytokinèse correspond à l'étape de division de la cellule en deux nouvelles cellules indépendantes.

4.3. Interprétation et modélisation des courbes de survie

Au fil des décennies, plusieurs modèles ont été développés en vue d'interpréter les courbes de survie obtenues grâce aux expériences *in vitro* (Figure 8) et de prédire les effets déterministes induits par une irradiation donnée. Les paragraphes suivants ont pour objectif de présenter deux de ces modèles : le modèle balistique et le modèle linéaire-quadratique.

4.3.1. Le modèle balistique

Ce modèle repose sur l'idée que chaque cellule porte des cibles qui doivent être touchées pour entraîner la mort cellulaire [102-104]. Dans le cas de la courbe de survie exponentielle, le modèle balistique correspond à un modèle simple selon lequel les cellules sont porteuses d'une cible unique qui, si elle est atteinte, provoque systématiquement la mort cellulaire. Les cellules touchées meurent tandis que les autres restent intactes. La variation du nombre de cellules survivantes (dN) est donc proportionnelle à la dose délivrée (dD) et au nombre de cellules (N). On obtient alors $dN = -\alpha N dD$, où α est une constante de proportionnalité. L'intégration de cette relation permet alors de définir le nombre de cellules survivantes pour une dose délivrée D par $N(D) = N_0 \cdot e^{-\alpha D}$. L'effet biologique en découlant est alors défini par $E = -\ln(sf) = \alpha D$. Ceci semble cohérent avec le fait que les rayonnements à TEL élevé provoquent principalement des cassures double-brin qui sont létales à coup sûr.

Dans le cas de la courbe de survie à épaulement, le modèle balistique introduit l'idée que dans certains cas, l'atteinte d'une cible unique suffit à entraîner la mort cellulaire (notion de lésion létale) mais que dans d'autres cas, l'atteinte de plusieurs cibles est nécessaire pour causer la mort cellulaire (notion de lésion sublétale). A titre d'exemple, considérons le cas où il faut deux lésions sublétales pour causer la mort de la cellule. Le nombre de cellules mortellement touchées ($-dN$) sera alors proportionnel au carré de la dose délivrée (dD^2) et au nombre de cellules initial (N). On aura alors $dN = -\beta N dD^2$. Par intégration, on obtient $N(D) = N_0 \cdot e^{-\alpha D - \beta D^2}$ et $E = \alpha D + \beta D^2$. Ceci semble cohérent avec le fait que les rayonnements à TEL faible provoquent à la fois des cassures double-brin qui sont létales à coup sûr et des cassures simple-brin et altérations des bases qui individuellement ne conduisent pas à la mort cellulaire mais combinées entre elles sur une même cellule peuvent alors entraîner la mort de la cellule.

4.3.2. Le modèle linéaire-quadratique

A l'heure actuelle, le modèle de référence est le modèle linéaire-quadratique (LQ-model) [105-107]. Dérivé dans un premier temps pour modéliser les courbes de survie expérimentales obtenues pour des irradiations externes délivrées en un temps très court, ce modèle a ensuite été généralisé au cas d'irradiations externes fractionnées [105-106] puis au cas d'irradiations internes par curiethérapie ou RIV [97,108-110]. Ce paragraphe a pour objectif de présenter ce modèle, les paramètres radiobiologiques qu'il fait intervenir ainsi que les grandeurs radiobiologiques introduites au cours des dernières décennies qui permettent de rendre compte de l'efficacité biologique d'un régime d'irradiation donné.

4.3.2.1. Notion d'efficacité relative par unité de dose absorbée (RE)

Le modèle linéaire-quadratique est basé sur le modèle balistique à deux cibles, présenté au paragraphe 4.3.1, dans la mesure où celui-ci permet une modélisation satisfaisante des courbes de survie obtenues pour des irradiations externes délivrées en un temps très court.

Ainsi, pour une irradiation externe délivrant une dose absorbée donnée en un temps très court, la fraction de survie est définie par la relation $sf = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$, où D est la dose absorbée en Gy et, α et β sont des

constantes spécifiques aux types de cellules considérés ; α et β sont appelées, respectivement, radiosensibilités par unité de dose et par unité de dose au carré et sont déterminées à partir de courbes de survie expérimentales ou de données cliniques (cf. § 4.4). Graphiquement, la constante α correspond à la pente à l'origine de la courbe de survie à épaule tracée en échelle linéaire-logarithmique. Deux processus distincts sont considérés pour décrire cette relation. Le premier processus, décrit par le terme αD , se caractérise par l'endommagement de deux cibles critiques au sein de la même cellule au cours du même événement d'irradiation (dommage de type A), conduisant ainsi à la mort de la cellule. Pour le deuxième processus, décrit par le terme βD^2 , l'atteinte des deux cibles critiques se produit au cours d'événements d'irradiation distincts (dommage de type B). L'effet biologique est alors défini par la relation $E = -\ln(sf) = \alpha D + \beta D^2$. La grandeur α étant constante pour un type de cellules donné, la grandeur E/α est donc égale au produit de la dose absorbée par un terme, appelé efficacité relative par unité de dose (RE), qui dépend de la dose absorbée et du rapport α/β . Cette relation est explicitée par l'équation 1.13 dans le cas d'une irradiation externe délivrée en un temps très court.

$$\frac{E}{\alpha} = D \left[1 + D \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right] = D \cdot RE \quad (1.13)$$

Le rapport α/β est l'un des paramètres déterminants de l'effet biologique induit par l'irradiation. Il correspond à la dose absorbée totale pour laquelle les deux composantes de mort cellulaire (αD et βD^2) sont égales ; ce point est illustré en Figure 15 (gauche) pour l'exemple de courbe de survie pour un tissu à effet précoce. En fonction de l'ordre de grandeur du rapport α/β , on distingue deux groupes de tissus : les tissus à effets tardifs et les tissus à effets précoces ; les tumeurs sont incluses dans ces derniers. Les tissus à effets tardifs sont caractérisés par un rapport α/β faible et leur courbe de survie se caractérise par un épaulement relativement plat et une partie distale de forte pente (cf. Figure 15, gauche). Pour ce type de tissus, cela signifie que, pour des doses absorbées supérieures au rapport α/β , et donc relativement faibles, la composante βD^2 sera plus importante que la composante αD , c'est-à-dire que les dommages sublétaux seront plus nombreux que les dommages létaux. La mort cellulaire interviendra donc à plus long terme du fait de réparations fautive de ces dommages sublétaux. A l'inverse, les tissus à effets précoces sont caractérisés par un rapport α/β élevé et leur courbe de survie se caractérise par un épaulement moins marqué et une partie distale avec une pente plus faible (cf. Figure 15, gauche) que les tissus à effets tardifs. Pour des doses absorbées identiques, les dommages létaux (composante αD) seront donc beaucoup plus nombreux pour ces tissus que pour les tissus à effets tardifs, ce qui implique une incidence de morts cellulaires à court terme beaucoup plus élevée. De plus, la pente à l'origine des courbes de survie des tissus à effets tardifs étant plus faible que celle des courbes de survie des tissus à effets précoces, les tissus à effets tardifs sont moins radiosensibles à faible dose que les tissus à effets précoces tandis qu'ils sont plus radiosensibles à forte dose (Figure 15, gauche).

Le fait que les tumeurs soient des tissus à effets précoces permet d'expliquer l'efficacité du fractionnement de la dose, qui permet de tirer profit des différences de radiosensibilité entre les tissus sains à effets tardifs et les tissus cancéreux. La Figure 15 illustre le bénéfice thérapeutique découlant d'un fractionnement de la dose (droite) comparé à une fraction unique (gauche). Les tissus sains sont plus épargnés que la tumeur lorsque la dose est fractionnée ; ce qui permet donc d'augmenter la dose absorbée à la tumeur tout en préservant mieux les tissus sains.

D'après le modèle linéaire-quadratique, l'effet biologique découlant de chacune des fractions E_N est donné par la relation $E_N = \alpha D_N + \beta D_N^2$. De plus, la réparation des dommages sublétaux induits par

chaque fraction étant complète avant la délivrance de la fraction suivante, l'effet biologique global du protocole complet est égal à $E = N \times E_N = N(\alpha D_N + \beta D_N^2)$. La grandeur E/α est de nouveau égale au produit de la dose absorbée totale par un terme dépendant de la dose absorbée totale et du rapport α/β . Cette relation est explicitée par l'équation 1.14.

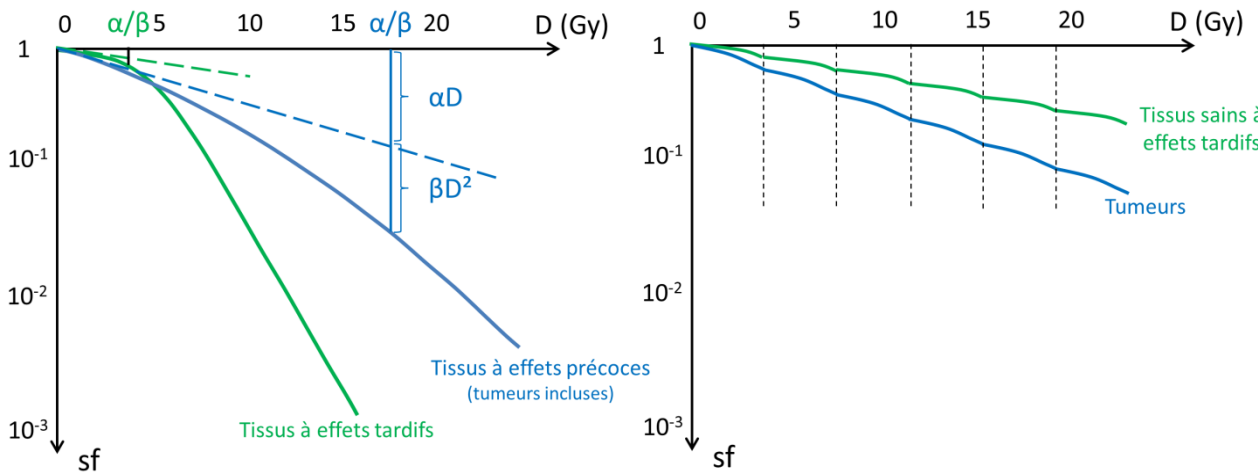


Figure 15 : Courbes de survie des tissus sains à effets tardifs et des tissus cancéreux dans le cas d'une irradiation délivrée en une seule fraction (gauche) et d'une irradiation délivrée en six fractions suffisamment espacées dans le temps pour permettre une réparation totale des dommages sublétaux (droite).

$$\frac{E}{\alpha} = N \cdot D_N \left[1 + D_N \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right] = D \cdot RE \quad (1.14)$$

A ce stade, si l'on reconsidère l'interprétation du modèle linéaire-quadratique par le modèle balistique à deux cibles, le nombre de lésions de type A dans le cas d'une fraction unique D (respectivement de N fractions D_N) est égal à αD (respectivement à αD_N) et le nombre de lésions de type B dans le cas d'une fraction unique (respectivement de N fractions D_N) est égal à βD^2 (respectivement à βD_N^2). L'expression de l'efficacité relative par unité de dose (RE) a donc été généralisée et est définie par l'équation 1.15, où N_α et N_β sont, respectivement, les nombres de dommages de type A et B induits par la dose absorbée totale délivrée lors du traitement [97].

$$RE = 1 + \frac{N_\beta}{N_\alpha} \quad (1.15)$$

L'équation 1.15 est la définition générale de la notion d'efficacité relative par unité de dose. Elle peut être dérivée pour n'importe quel type d'irradiation (curiethérapie, RIV) grâce au calcul des probabilités d'apparition des dommages de type A et B en fonction des paramètres de l'irradiation (débit de dose, durée de l'irradiation, ...).

4.3.2.2. Notion de Dose Biologique Efficace (BED)

La notion de dose biologique efficace (BED), également appelée par le passé « dose de tolérance extrapolée » (ETD - extrapolated tolerance dose) ou « dose de réponse extrapolée » (ERD – Extrapolated Response Dose) [97,105], correspond à la grandeur E/α et est équivalente à la dose absorbée totale requise pour un effet biologique donné dans le cas d'un traitement délivré en une infinité de fractions

infinitésimales. La définition générale de la BED est décrite par l'équation 1.16, où D est la dose absorbée totale délivrée au cours de l'irradiation et RE est l'efficacité relative par unité de dose absorbée.

$$BED = \frac{E}{\alpha} = D \cdot RE \quad (1.16)$$

Son intérêt réside dans le fait qu'elle permet d'estimer les effets biologiques d'une irradiation en tenant compte de l'influence du type de radiation, du débit de dose ainsi que de la radiosensibilité et de la vitesse de réparation des dommages sublétaux spécifiques à chaque type de tissu. Ainsi, la BED permet de comparer tous les types d'irradiation (radiothérapie externe fractionnée ou non, curiethérapie, RIV, ...) d'un point de vue des effets biologiques sur les tissus sains et cancéreux.

Cette équation a été dérivée par R.G. Dale [97] dans le cas d'irradiations à débit de dose constant pendant une durée T (équation 1.17), d'irradiations par une source décroissante pendant une durée T (équation 1.18) ou pendant une durée infinie (équation 1.19) ; les deux derniers cas correspondent en pratique aux cas de la curiethérapie et des RIV. Il est important de noter que les équations 1.17, 1.18 et 1.19 ont été obtenues en faisant l'hypothèse que les mécanismes de réparation cellulaire suivent une loi exponentielle caractérisée par une constante de réparation cellulaire (μ) ou la période associée (T_p) ; ces deux grandeurs étant reliées par la relation $\mu = \frac{\ln(2)}{T_p}$. Enfin, dans le cas des équations 1.18 et 1.19, la source est supposée suivre une loi de décroissance exponentielle définie par la constante de décroissance λ . De plus, dans ces équations, R correspond au débit de dose (équation 1.17), R_0 correspond au débit de dose initial (équations 1.18 et 1.19) et T correspond à la durée totale de l'irradiation.

$$BED = R \cdot T \times \left\{ 1 + \frac{2R}{\mu} \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \left[1 - \frac{1}{\mu T} (1 - e^{-\mu T}) \right] \right\} \quad (1.17)$$

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} (1 - e^{-\lambda T}) \times \left\{ 1 + \frac{2R_0\lambda}{\mu - \lambda} \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \frac{1}{1 - e^{-\lambda T}} \left[\frac{1}{2\lambda} (1 - e^{-2\lambda T}) - \frac{1}{\mu + \lambda} (1 - e^{-T(\mu + \lambda)}) \right] \right\} \quad (1.18)$$

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} \times \left\{ 1 + \frac{R_0}{\mu + \lambda} \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right\} \quad (1.19)$$

La dose absorbée (D) et la dose biologique efficace (BED) étant toutes deux exprimées en grays (Gy), une nouvelle notation a été introduite pour la BED afin d'éviter toute confusion entre les deux notions [106]. La BED dépendant du paramètre α/β , la valeur de celui-ci est accolée à l'unité. Ainsi, par exemple, si la BED est calculée pour un rapport α/β égal à 10 Gy, elle sera exprimée en Gy_{10} .

4.3.2.3. Notion de Dose Biologique Efficace Equivalente Uniforme (EUD)

Un dernier point influant sur la réponse des tissus à l'irradiation est la non-uniformité spatiale de la dose absorbée et/ou de la BED [110-113] qui peut être particulièrement importante dans le cas des RIV. Cet aspect a des conséquences importantes à la fois en termes de contrôle tumoral et de radioprotection des organes à risque [114].

En effet, considérons tout d'abord l'impact potentiel de cette non-uniformité sur le contrôle tumoral. A titre d'exemple, prenons le cas d'une tumeur recevant une BED moyenne de 120 Gy_{10} . Si la distribution de la BED est homogène spatialement, toutes les cellules cancéreuses auront été détruites et le traitement aura donc réussi. A l'inverse, si 50% de la tumeur reçoit une BED moyenne de 240 Gy_{10} tandis que le reste

de la tumeur reçoit une BED de 0 Gy₁₀ alors les cellules clonogéniques⁸ présentes dans la portion de la tumeur recevant une BED de 0 Gy₁₀ ne seront pas détruites et continueront à se multiplier. Le traitement aura alors échoué. Cet exemple montre donc que si la distribution spatiale de la BED est hétérogène au niveau de la tumeur, la valeur moyenne de la BED ne suffit pas à prédire l'issue du traitement.

En ce qui concerne l'impact de la non-uniformité de la distribution de la BED pour les organes à risque, il dépend du type d'organe. En effet, dans le cas d'un organe à risque fonctionnant en ligne (cf. § 4.2.1), si la distribution de la BED est fortement hétérogène, une fraction de l'organe recevra potentiellement une dose supérieure à la dose de tolérance entraînant alors une défaillance de l'organe alors même que la BED moyenne reste dans des limites acceptables. Pour ce type d'organe, il ne suffit donc pas de connaître la valeur de la BED moyenne pour prévoir et prévenir les réactions aiguës et les effets à long terme. A l'inverse, dans le cas d'un organe à risque fonctionnant en parallèle (cf. § 4.2.1), une forte valeur de la BED sur une fraction de cet organe n'entraînera pas nécessairement défaillance de l'organe à condition qu'une partie suffisante de l'organe soit laissée intacte et en état d'assurer les fonctions de celui-ci. Dans ce cas précis, la prise en compte de l'hétérogénéité spatiale de la BED peut donc autoriser une escalade de dose en toute sécurité et donc une optimisation du traitement.

Dans un premier temps, la non-uniformité de la distribution des BED peut être analysée à partir des courbes isoBED et des histogrammes BED-volume (BVH). En outre, afin de pouvoir quantifier l'impact de cette non-uniformité sur les effets biologiques, la notion de dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD ou EUBED) associée à une distribution de BED hétérogène a été introduite [111]. Cette grandeur correspond à la valeur uniforme de BED qui produirait la même fraction de survie que la distribution hétérogène considérée. L'EUD peut être calculée à partir de la distribution des BED grâce à l'équation 1.20 [110], où α est la radiosensibilité par unité de dose en Gy⁻¹, Ψ est la BED en Gy _{α/β} et $P(\Psi)$ est la fonction de densité de probabilité de la BED.

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \ln\left(\int_0^\infty P(\Psi) e^{-\alpha\Psi} d\Psi\right) \quad (1.20)$$

Ainsi, si la distribution des BED est homogène, l'EUD sera égale à la BED. Dans le cas d'une distribution des BED hétérogène, l'EUD sera inférieure à la BED moyenne de la distribution. En outre, la perte d'efficacité de la distribution liée à son hétérogénéité, c'est-à-dire l'écart entre l'EUD et la BED moyenne de la distribution, sera d'autant plus important que la distribution des BED est hétérogène. Enfin, pour un même degré d'hétérogénéité de la distribution, cette perte d'efficacité sera d'autant plus importante que la BED moyenne de la distribution est élevée [110].

La BED et l'EUD étant toutes deux exprimées en grays (Gy), une nouvelle notation est introduite dans ce manuscrit afin d'éviter toute confusion entre les deux notions. Cette notation repose sur le même concept que celle introduite pour la BED au paragraphe 4.3.2.2. L'EUD dépendant à la fois du paramètre α/β (par l'intermédiaire de la BED) et du paramètre α , les valeurs de ces deux paramètres sont accolées à l'unité. Ainsi, par exemple, si l'EUD est calculée à partir d'une distribution des BED calculée avec un rapport α/β égal à 10 Gy et une valeur de α égale à 0,35 Gy⁻¹, elle sera exprimée en Gy_{10-3,5}.

⁸ Cellules capables de générer des cellules plus différenciées et/ou de se reproduire elles-mêmes.

4.3.2.4. Intégration d'autres paramètres

Les équations présentées dans ce paragraphe correspondent à une version simple du modèle linéaire-quadratique qui permet de tenir compte du débit de dose, de la durée de l'irradiation ainsi que des radiosensibilités et des constantes de réparations des dommages sublétaux spécifiques aux différents types de cellules ou tissus [97,106,108,115-116]. Cependant, des modèles plus complexes existent pour décrire certains phénomènes, tels que la réparation cellulaire, ou l'hétérogénéité des tissus tumoraux en termes de radiosensibilité. En outre, un modèle linéaire-quadratique plus complexe pourrait être utilisé afin de prendre en compte d'autres paramètres d'influence. Les paragraphes suivants ont donc pour objectif de souligner brièvement les différents points sur lesquels il est possible d'apporter des modifications au modèle linéaire-quadratique pour modéliser de manière plus précise les effets biologiques relevés en pratique clinique [117-118].

Tout d'abord, les équations présentées dans le paragraphe 4.3.2.2 reposent sur l'hypothèse que les mécanismes de réparation des dommages sublétaux suivent une loi exponentielle simple. Certaines études [119-120] ont conduit à l'élaboration de modèles plus complexes pour la description de ces mécanismes de réparation [121] qui peuvent donc être intégrés dans la dérivation des grandeurs radiobiologiques. En outre, ces équations décrivent le comportement de populations uniformes de cellules et suppose donc que la radiosensibilité des lésions tumorales est uniforme sur l'ensemble du volume tumoral. Certaines études montrent cependant que les tumeurs sont hétérogènes du point de vue de leurs propriétés biologiques [122], ce qui peut avoir une influence notable sur l'efficacité de l'irradiation [123]. Des modélisations ont ainsi été proposées pour tenir compte de ces variations dans le calcul des grandeurs radiobiologiques [124].

D'autres paramètres, tels que le repeuplement cellulaire, la redistribution du cycle cellulaire, l'oxygénation, l'angiogenèse⁹ ou les changements volumiques des lésions au cours de l'irradiation, peuvent également avoir un impact notable sur les effets biologiques induits par l'irradiation. Des modèles ont été développés pour modéliser certains de ces phénomènes et peuvent également être intégrés dans la dérivation des grandeurs radiobiologiques [99,108-109,125-129].

Les valeurs des paramètres radiobiologiques utilisés dans ces modèles (α , β , μ , ...) sont aujourd'hui définies en déterminant les valeurs optimales permettant de modéliser les résultats cliniques constatés pour un groupe de patients (cf. § 4.4). Ces valeurs ne sont donc pas nécessairement pertinentes d'un point de vue de chacun des processus biologiques mais permettent une modélisation adéquate des résultats cliniques [124,130]. Cependant, cette approche est issue d'une moyenne sur une population donnée et ne rend donc pas compte des paramètres radiobiologiques propres à chaque individu. En pratique, les 5% d'individus les plus radiosensibles d'une population définissent donc les limites de doses qui peuvent être délivrées en radiothérapie [130]. Les techniques développées pour déterminer ces paramètres pour chaque individu [130] laissent envisager pour l'avenir la possibilité de définir des modèles radiobiologiques plus personnalisés en vue d'une individualisation toujours plus grande de la stratégie thérapeutique [117]. Ainsi, la connaissance de la radiosensibilité propre à un individu pourrait permettre, d'une part, de choisir entre une approche thérapeutique irradiante ou non irradiante et, d'autre part, d'optimiser au mieux l'irradiation pour une efficacité maximale du traitement [117].

⁹ Processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Il peut s'agir d'un processus normal, lors du développement embryonnaire notamment, ou d'un processus pathologique dans le cas de la croissance des tumeurs malignes ou du développement des métastases.

Pour finir, certains essais cliniques montrent que l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie conduit à un meilleur contrôle tumoral [131]. Une modélisation des effets biologiques liés aux effets cytotoxiques de la chimiothérapie combinée à la modélisation des effets biologiques liés à l'irradiation pourrait permettre dans le futur d'évaluer les effets biologiques globaux résultants de ces traitements combinés [131].

4.4. Utilisation clinique des grandeurs radiobiologiques

En radiothérapie externe, la tendance est aujourd'hui à la réduction du nombre de fractions en raison de contraintes organisationnelles et économiques. L'utilisation du modèle linéaire-quadratique est donc d'un grand intérêt pour définir le protocole de fractionnement conduisant au meilleur compromis entre l'ensemble des contraintes existantes [86]. Les grandeurs radiobiologiques, telles que la BED et l'EUD, peuvent être utilisées en radiothérapie externe pour l'optimisation de la planification de traitement grâce, par exemple, au choix du fractionnement ou de la position des faisceaux, et ce, de manière individualisée [117]. De la même manière, ces grandeurs peuvent être utilisées pour l'optimisation de la planification de traitement dans le cadre d'autres thérapies irradiantes, telles que la curiethérapie ou la RIV. Enfin, certaines études récentes ont pour objectif de prendre en compte un nombre croissant de paramètres radiobiologiques, comme par exemple l'hétérogénéité spatiale du niveau d'oxygénation au niveau des régions tumorales, grâce à l'apport de l'imagerie fonctionnelle [132].

La BED et l'EUD sont également utilisées pour évaluer le niveau potentiel de toxicité et de contrôle tumoral liés à une irradiation, que ce soit en radiothérapie externe, en curiethérapie ou en RIV [89,133-145]. Pour cela, l'une des approches les plus courantes est l'établissement de modèles de probabilité de complication aux tissus sains (NTCP – Normal Tissue Complication Probability) ou de probabilité de contrôle tumoral (TCP – Tumor Control Probability). Cette approche consiste à relier les doses absorbées, les BED ou les EUD aux réponses cliniques relevées pour un groupe de patients en termes de toxicité ou de réponse au traitement. L'établissement des courbes TCP ou NTCP requiert alors la détermination des valeurs optimales à donner aux paramètres radiobiologiques du modèle [124,134,146].

Les grandeurs radiobiologiques sont également d'un grand intérêt pour comparer ou combiner différents types de traitement. En effet, les différentes modalités permettant de traiter des pathologies par irradiation (radiothérapie externe, curiethérapie, RIV, ...) conduisent à des profils d'irradiation très différents du point de vue du débit de dose ou de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées. D'une part, l'utilisation de la BED et de l'EUD peut donc permettre de comparer ces traitements du point de vue des effets biologiques de façon à choisir la modalité conduisant au meilleur rapport bénéfices/risques. Certaines études ont ainsi montré que le choix de la modalité de traitement avait plus d'impact sur l'efficacité thérapeutique que l'optimisation d'un protocole de fractionnement de radiothérapie externe [147]. D'autre part, la BED et l'EUD sont des grandeurs additives et peuvent donc être utilisées dans le cadre de stratégies thérapeutiques combinant plusieurs traitements de modalités différentes tout en garantissant que les toxicités induites par l'irradiation totale délivrée au patient restent à un niveau acceptable [148-149]. De plus, certains tissus, comme la peau ou le système gastro-intestinal, récupèrent en partie au cours du temps après une irradiation alors que d'autres ne récupèrent pas, comme les reins ou le cœur [150]. Il est donc essentiel de considérer des grandeurs radiobiologiques dans le cas où le patient doit être traité de nouveau pour des raisons curatives ou palliatives [150-152].

Du fait de l'absence d'outils intégrés disponibles en clinique pour le calcul de ces grandeurs en RIV, les BED aux ROI sont parfois calculées à partir de la dose absorbée moyenne sans tenir compte de

l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées [10,140]. Certaines équipes ont cependant développé en interne leurs propres outils pour calculer la distribution des BED à l'échelle du voxel et en déduire l'EUD [153] ; à l'heure actuelle ces outils restent cependant principalement utilisés en recherche.

5. Conclusion

Les évolutions technologiques récentes tant dans le domaine de l'imagerie médicale que dans celui de l'informatique rendent possible la réalisation d'évaluations dosimétriques de plus en plus précises dans le domaine de la médecine nucléaire. Il est important de noter que la personnalisation de ces estimations est essentielle dans le cadre des applications de médecine nucléaire à visée thérapeutique. Cependant, les outils disponibles pour réaliser des calculs de doses absorbées personnalisés à l'aide de méthodes Monte Carlo ou dose-point kernels restent des outils de recherche. Dans ce cadre, l'objectif de ces travaux de thèse était d'utiliser le logiciel OEDIPE, développé au laboratoire, afin de mettre au point une méthode de dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour l'évaluation dosimétrique et l'optimisation de la planification des radiothérapies internes vectorisées. Afin de répondre à ces objectifs, des développements, applicables à tout type de radiothérapie interne vectorisée, ont été apportés au logiciel OEDIPE. De plus, dans le cadre d'une collaboration avec l'Hôpital Européen Georges Pompidou, la méthodologie et les outils développés ont été utilisés pour une application à la radiothérapie interne sélective ; thérapie utilisée pour les traitements des cancers primaires et secondaires du foie. De ce fait, la description du logiciel OEDIPE et des développements apportés aux cours de ces travaux de thèse font l'objet du chapitre suivant tandis que l'application à la radiothérapie interne sélective fera l'objet des chapitres III, IV et V.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Hevesy G.** The absorption and translocation of lead by plants: A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the change of substance in plants. *The biochemical journal*. 1923, Vol. 17, 4-5, pp. 439-445.
2. **Aubert B., Chatal J.F.** Radioprotection associée aux nouvelles évolutions, diagnostiques et thérapeutiques, en médecine nucléaire. *Radioprotection*. 2006, Vol. 41, 1, pp. 33-50.
3. **Swiniarski R.** *La médecine nucléaire - Etat actuel - Situation en France*. s.l. : IN2P3, 2002.
4. **Zimmermann R.** *La médecine nucléaire - La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie*. s.l. : EDP Sciences, 2006. ISBN : 2-86883-865-0.
5. **Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN).** Les niveaux de référence diagnostiques en médecine nucléaire. *IRSN - Niveaux de référence diagnostiques*. [Online] [Cited: 05 27, 2014.] <http://nrd.irsna.fr/index.php?page=medecine>.
6. **Chatal J.F.** *Radiothérapie moléculaire : Hier, aujourd'hui ... Et demain ?* s.l. : GIP Arronax - Université de Nantes. <http://www.asso-lard.eu/uploads/nantes/r%C3%A9sum%C3%A9s/Jean%E2%80%90Fran%C3%A7ois%20Chatal.pdf>.
7. **Vuillez J.P.** Radiothérapie métabolique : état et perspectives. *Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*. 2005, Vol. 29, 4, pp. 247-256.
8. **European Association of Nuclear Medicine (EANM).** *Radionuclide Metabolic Therapy - Clinical aspects, dosimetry and imaging*. [ed.] Veloso Jeronimo V., Hogg P. Pestean C. s.l. : EANM, 2013. ISBN : 978-3-902785-08-4.
9. **Glattig G., Bardiès M., Lassmann M.** Treatment planning in molecular radiotherapy. *Z. Med Phys*. 2013, Vol. 23, 4, pp. 262-269.
10. **Barone R., Borson-Chazot F., Valkema R., Walrand S., Chauvin F., Gogou L., Kvols L.K., Krenning E.P., Jamar F., Pauwels S.** Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with ⁹⁰Y-DOTATOC: Relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med*. 2005, Vol. 46, pp. 99S-106S.
11. **Wessels B.W., Konijnenberg M.W., Dale R.G., Breitz H.B., Cremonesi M., Meredith R.F., Green A.J., Bouchet L.G., Brill A.B., Bolch W.E., Sgouros G., Thomas S.R.** MIRD Pamphlet No. 20: The effect of model assumptions on kidney dosimetry and response - Implications for radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2008, Vol. 49, pp. 1884-1899.
12. **Becker S., Laffont S., Vitry F., Rolland Y., Lecloirec J., Boucher E., Raoul J.L., Herry J.Y., Bourguet P., Garin E.** Dosimetric evaluation and therapeutic response to internal radiation therapy of hepatocarcinomas using iodine-131-labelled lipiodol. *Nucl Med Comm*. 2008, Vol. 29, pp.815-825.
13. **Buckley S.E., Chittenden S.J., Saran F.H., Meller S.T., Flux G.D.** Whole-body dosimetry for individualized treatment planning of ¹³¹I-MIBG radionuclide therapy for neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2009, Vol. 50, 9, pp. 1518-1524.
14. **Flux G.D., Haq M., Chittenden S.J., Buckley S., Hindorf C., Newbold K., Harmer C.L.** A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009, Vol. 37, pp. 270-275.

15. **Ferrer L., Kraeber-Bodéré F., Bodet-Milin C., Rousseau C., Le Gouill S., Wegener W.A., Goldenberg D.M., Bardiès M.** Three methods assessing red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy. *Cancer*. 2010, Vol. 116, pp. 1093-1100.
16. **Lassmann M., Chiesa C., Flux G., Bardiès M.** EANM dosimetry committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010, Vol. 38, 1, pp. 192-200.
17. **International Commission on Radiation Units and Measurements.** *Methods of assessment of absorbed dose in clinical use of radionuclides*. Washington : s.n., 1979. ICRU Report 32.
18. **Marinelli L., Quimby E., Hine G.** Dosage determination with radioactive isotopes. II Practical considerations in therapy and protection. *Am J Roent. and Radium Ther.* 1948, Vol. 59, pp. 260-280.
19. **Loevinger R., Berman M.** A schema for absorbed-dose calculations for biologically-distributed radionuclides. *J Nucl Med*. 1968, Vol. 9, pp. 7-14.
20. **Bolch W., Eckerman K.F., Sgouros G., Thomas S.R.** MIRD Pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry - Standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. 2009, Vol. 50, pp. 477-484.
21. **Sgouros G., Roeske J.C., McDevitt M.R., Palm S., Allen B.J., Fisher D.R., Brill A.B., Song H., Howell R.W., Akabani G.** MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2010, Vol. 51, pp. 311-328.
22. **Dewaraja Y.K., Frey E.C., Sgouros G., Brill A.B., Roberson P., Zanzonico P.B., Ljungberg M.** MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012, Vol. 53, pp. 1310-1325.
23. **Dewaraja Y.K., Ljungberg M., Green A.J., Zanzonico P.B., Frey E.C., SNMMI MIRD Committee, Bolch W.E., Brill A.B., Dunphy M., Fisher D.R., Howell R.W., Meredith R.F., Sgouros G., Wessels B.W.** MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med*. 2013, Vol. 54, pp. 2182-2188.
24. **Snyder W.S., Ford M.R., Warner G.G., Fisher H.L.Jr.** MIRD Pamphlet No. 5: Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. *J. Nucl Med*. 1969, Vol. 10.
25. **Snyder W.S., Ford M.R., Warner G.G.** Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom, MIRD Pamphlet No. 5 (Revised). *Society of Nuclear Medicine*. 1978.
26. **Cristy M.** *Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose*. Oak Ridge National Laboratory. 1980. ORNL/NUREG/TM-367.
27. **Stabin M.G., Watson E.E., Cristy M., Ryman J.C., Eckerman K.F., Davis J.L., Marshall D., Gehlen M.K.** *Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and the end of each trimester of pregnancy*. Oak Ridge National Laboratory. 1995. ORNL/TM-12907.
28. **Xu X.G., Eckerman K.F.** *Handbook of anatomical models for radiation dosimetry*. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering. s.l. : CRC Press, 2010.
29. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms*. Ann. ICRP. s.l. : Elsevier, 2009. Vol. 39.
30. **Lee C., Lodwick D., Hurtado J., Pafundi D., Williams J.L., Bolch W.E.** The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry. *Phys. Med. Biol.* 2010, Vol. 55, pp. 339-363.

31. **Segars W.P., Tsui B.M.W.** Study of the efficacy of respiratory gating in myocardial SPECT using the new 4-D NCAT phantom. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2001, Vol. 3, pp. 1536-1539.
32. **Lee C., Lodwick D., Hasenauer D., Williams J.L., Lee C., Bolch W.E.** Hybrid computational phantoms of the male and female newborn patient: NURBS-based whole-body models. *Phys. Med. Biol.* 2007, Vol. 52, pp. 3309-3333.
33. **Broggio D., Beurrier J., Bremaud M., Desbrée A., Farah J., Huet C., Franck D.** Construction of an extended library of adult male 3D models: rationale and results. *Phys Med Biol.* 2011, Vol. 56, pp. 7659-7692.
34. **Cachin F., Kelly A., Maublant J.** Evaluation de la réponse thérapeutique en cancérologie : place de l'imagerie isotopique. *Bulletin du cancer*. 2006, Vol. 93, 12, pp. 1191-1199.
35. **Buckley S.E., Saran F.H., Gaze M.N., Chittenden S., Partridge M., Lancaster D., Pearson A., Flux G.D.** Dosimetry for fractionated ^{131}I -MIBG therapies in patients with primary resistant high-risk neuroblastoma: Preliminary results. *Cancer Biother & Radiopharm.* 2007, Vol. 22, 1, pp. 105-112.
36. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 53: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*. Ann. ICRP. s.l. : Pergamon Press, 1988. Vol. 18.
37. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 80: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals (Addendum to ICRP Publication 53)*. Ann. ICRP. s.l. : Pergamon, 1998. Vol. 28.
38. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 106: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53*. Ann. ICRP. s.l. : Elsevier, 2008. Vol. 38.
39. **Bouchet L.G., Bolch W.E., Blanco H.P., Wessels B.W., Siegel J.A., Rajon D.A., Clairand I., Sgouros G.** MIRD Pamphlet No. 19: absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependent multiregion models of the kidney. *J Nucl. Med.* 2003, Vol. 44, 7, pp. 1113-1147.
40. **Yorke E.D., Beaumier P.L., Wessels B.W., Fritsberg A.R., Morgan A.C.** Optimal antibody-radionuclide combinations for clinical radioimmunotherapy: a predictive model based on mouse pharmacokinetics. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B.* 1991, Vol. 18, 8, pp. 827-835.
41. **Kletting P., Kull T., Reske S.N., Glatting G.** Comparing time activity curves using the Akaike information criterion. *Phys. Med. Biol.* 2009, Vol. 54, pp. N501-N507.
42. **Kletting P., Schimmel S., Kestler H.A., Hänscheid H., Luster M., Fernandez M., Bröer J.H., Nosske D., Lassmann M., Glatting G.** Molecular radiotherapy: The NUKFIT software for calculating the time-integrated activity coefficient. *Med. Phys.* 2013, Vol. 40, 10.
43. **Akaike H.** Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. [ed.] B.N. Petrov and F. Casaki. *Second international symposium on information theory*. Budapest: Akademiai Kiado, 1973. pp. 267-281.
44. **Burnham K.P., Anderson D.R.** *Model selection and multimodel interference - A practical information-theoretic approach*. s.l. : Springer, 2002.
45. **Bardiès M., Pihet P.** Dosimetry and microdosimetry of targeted radiotherapy. *Cur. Pharma. design.* 1996, Vol. 6, pp. 1941-1955.

46. **Bolch W.E., Bouchet L.G., Robertson J.S., Wessels B.W., Siegel J.A., Howell R.W., Erdi A.K., Aydogan B., Costes S., Watson E.E.** MIRD Pamphlet No. 17: The dosimetry of nonuniform activity distributions - Radionuclide S values at the voxel level. *J Nucl Med.* 1999, Vol. 40, pp. 11S-36S.
47. **Zaidi H., Sgouros G.** *Therapeutic applications of Monte Carlo calculations in nuclear medicine.* London : Institute of Physics Publishing, 2002.
48. **Berger M.J.** Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. [ed.] Fernbach S., Rotenberg M. Alder B. *Methods in computational physics Vol. 1.* New York : Academic Press, 1963, pp. 135-215.
49. **Raesside D.E.** Monte Carlo principles and applications. *Phys. Med. Biol.* 1976, Vol. 21, 2, pp. 181-197.
50. **Andreo P.** Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Phys. Med. Biol.* 1991, Vol. 36, 7, pp. 861-920.
51. **Furhang E.E., Chui C.S., Sgouros G.** A Monte Carlo approach to patient-specific dosimetry. *Med Phys.* 1996, Vol. 23, pp. 1523-1529.
52. **Briesmeister J.F.** *MCNPTM - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4B.* Los Alamos National Laboratory. Los Alamos, NM : s.n., 1997. Report LA-12625-M.
53. **Nelson W.R., Hirayama H., Rogers D.W.O.** *The EGS4 Code System.* Stanford Linear Accelerator Center. Stanford : s.n., 1985. SLAC-265.
54. **Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire (CERN).** *Geant4.* [Online] juin 06, 2014. [Cited: juin 17, 2014.] <http://geant4.cern.ch/>.
55. **Both J.P., Mazzolo A., Petit O., Penelieu Y., Roesslinger B.** *TRIPOLI 4.3 User Manual for version 4.3 of the TRIPOLI 4 Monte Carlo method particle transport computer code.* CEA/Saclay. 2003. CEA-R-6044.
56. **Salvat F., Fernandez-Varea J.M., Sempau J.** PENELOPE - A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. *Workshop Proceedings.* 2003. ISBN 92-64-02145-0.
57. **Erdi A.K., Yorke E.D., Loew M.H., Erdi Y.E., Sarfaraz M., Wessels B.W.** Use of the fast Hartley transform for three-dimensional dose calculation in radionuclide therapy. *Med. Phys.* 1998, Vol. 11, pp. 2226-2233.
58. **Giap H.B., Macey D.J., Podoloff D.A.** Development of a SPECT-based three-dimensional treatment planning system for radioimmunotherapy. *J Nucl Med.* 1995, Vol. 36, pp. 1885-1894.
59. **Akabani G., Hawkins W.G., Eckblade M.B., Lechner P.K.** Patient-specific dosimetry using quantitative SPECT imaging and three-dimensional discrete fourier transform convolution. *J Nucl Med.* 1997, Vol. 38, pp. 308-314.
60. **Erdi A.K., Loew M., Yorke E.D., Wessels B.W.** Use of the Hartley transform for efficient 3D convolution in calculations of radiation dose. *Proceedings of the sixteenth annual IEEE-EMBS conference.* Baltimore, MD, 1994. pp. 639-640.
61. **Kwok C.S., Irfan M., Woo M.K., Prestwich W.V.** Effect of tissue inhomogeneity on beta dose distribution of P-32. *Med Phys.* 1987, Vol. 14, pp. 98-104.
62. **Snyder W.S., Ford M.R., Warner G.G., Watson S.B.** MIRD Pamphlet No. 11: "S." absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *Society of Nuclear Medicine.* 1975.

63. **Bouchet L.G., Bolch W.E., Weber D.A., Atkins H.L., Poston J.W.** MIRD Pamphlet No. 15: radionuclide S values in a revised dosimetric model of the adult head and brain. *J Nucl Med.* 1998, Vol. 40, 3, pp. 62S-101S.
64. **Coffey J.L., Watson E.E.** S-values for selected radionuclides and organs with the heart wall and heart contents as source organs. [ed.] Schlafke-Stelson A.T., Coffey J.L., Cloutier R.J. Watson E.E. *Third international radiopharmaceutical dosimetry symposium.* Rockville, MD : United States Department of Health & Human Services, 1981. pp. 563-594. FDA 81-8166.
65. **Coffey J.L., Cristy M., Warner G.G.** MIRD Pamphlet No. 13: specific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in the heart chambers and heart wall of a heterogeneous phantom. *J Nucl Med.* 1981, Vol. 22, pp. 65-71.
66. **Blanco P., Bouchet L.G., Rajon D., Bolch W.E.** Considerations of suborgan dosimetry within the 1997 versions of the MIRD mathematical phantoms. [ed.] Aletti P. Gieger D. *World congress on medical physics and biomedical engineering.* Nice, France : International Federation for Medical & Biological Engineering, 1997. p. 1118.
67. **Bolch W.E., Blanco P., Bouchet L.G.** Electron absorbed fractions for use under the MIRD schema within the ORNL mathematical models of pediatric patients. *J Nucl Med.* 1997, Vol. 38, p. 225P.
68. **McAfee J.G.** Problems in evaluating the radiation dose for radionuclides excreted by the kidneys. [ed.] Edwards C.L., Snyder W.S. Cloutier R.J. *Medical radionuclides: radiation dose and effects.* Oak Ridge, TN : United States Atomic Energy Commission, 1969. pp. 271-294.
69. **Dieudonné A., Zhang P., Vannooenberghe P., Gardin I.** Semiautomated thoracic and abdominal computed tomography segmentation using the belief functions theory: application to 3D internal dosimetry. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* 2007, Vol. 22, 2, pp. 275-280.
70. **Assié K., Dieudonné A., Gardin I., Buvat I., Tilly H., Vera P.** Comparison between 2D and 3D dosimetry protocols in ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* 2008, Vol. 23, 1, pp. 53-64.
71. **Stabin M.G.** MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med.* 1996, Vol. 37, pp. 538-546.
72. **Johnson T.K., McClure D., McCourt S.** MABDOSE. I: characterization of a general purpose dose estimation code. *Med Phys.* 1999, Vol. 26, pp. 1389-1395.
73. **Johnson T.K., McClure D., McCourt S.** MABDOSE. II: validation of a general purpose dose estimation code. *Med Phys.* 1999, Vol. 26, pp. 1396-1403.
74. **Stabin M.G., Sparks R.B., Crowe E.** OLINDA/EXM: The second-generation computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med.* 2005, Vol. 46, pp. 1023-1027.
75. **Clairand I.** *Développement de nouveaux modèles physiques dédiés à la dosimétrie interne par l'utilisation du code Monte Carlo EGS4.* Toulouse, France : Thèse, Université Paul Sabatier, 1999.
76. **Clairand I., Ricard M., Gouriou J., Di Paola M., Aubert B.** DOSE3D: EGS4 Monte Carlo code-based software for internal radionuclide dosimetry. *J Nucl Med.* 1999, Vol. 40, pp. 1517-1523.
77. **Clairand I., Bouchet L.G., Ricard M., Durigon M., Di Paola M., Aubert B.** Improvement of internal dose calculations using mathematical models of different adult heights. *Phys Med Biol.* 2000, Vol. 45, pp. 2771-2785.

78. **Gardin I., Bouchet L.G., Assié K., Caron J., Lisbona A., Ferrer L., Bolch W.E.** Voxeldose: a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2003, Vol. 18, 1, pp. 109-115.
79. **Ljungberg M., Sjogreen K., Liu X., Frey E., Dewaraja Y., Strand S.E.** A 3-dimensional absorbed dose calculation method based on quantitative SPECT for radionuclide therapy: evaluation for (131)I using Monte Carlo simulation. *J Nucl Med*. 2002, Vol. 43, 8, pp. 1101-1109.
80. **de Carlan L., Aubineau-Lanièce I., Lemosquet A., Borissov N., Jourdain J.R., Jeanbourquin D., Le Guen B., Franck D.** Application of new imaging and calculation techniques to activity and dose assessment in the case of a ¹⁰⁶Ru contaminated wound. *Radiation Protection Dosimetry*. 2003, Vol. 105, 1-4, pp. 219-223.
81. **Chiavassa S., Aubineau-Lanièce I., Bitar A., Lisbona A., Barbet J., Franck D., Jourdain J R and Bardiès M.** Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (OEDIPE) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Phys. Med. Biol.* 2006, 51, pp. 601-616.
82. **Regaud C.** Principes du traitement des épithéliomas épidermoïdes par les radiations. Application aux épidermoïdes de la peau et de la bouche. *J Radiol Electrol*. 1927, Vol. 7, p. 297.
83. **Coutard H.** Principles of x-ray therapy of malignant disease. *Lancet*. 1934, Vol. 2, 1.
84. **The Royal College of Radiologists.** Fractionation in radiotherapy: A brief history. [book auth.] Board of Faculty of Clinical Oncology. *Radiotherapy Dose-Fractionation*. 2006, pp. 10-13.
85. **Withers H.R.** The 4 R's of radiotherapy. [ed.] Adler H. Lett T.J. *Advances in radiation biology*. New York : Academic Press, 1975, Vol. 5, p. 241.
86. **Jones B., Morgan D.A.** Radiotherapy fractionation. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology*. London : The British Institute of Radiology, 2007, 4, pp. 51-78.
87. **Steel G.G., McMillan T.J., Peacock J.H.** Letter to the editor - The 5Rs of Radiobiology. *Int J Radiat Biol*. 1989, Vol. 56, 6, pp. 1045-1048.
88. **Hall E.J.** Review of essential and topical radiobiology. [ed.] Jones B. Dale R. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology*. London : The British Institute of Radiology, 2007, 2, pp. 12-34.
89. **Strigari L., Benassi M., Chiesa C., Cremonesi M., Bodei L., D'Andrea M.** Dosimetry in nuclear medicine therapy: radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011, Vol. 55, pp. 205-221.
90. **Pouget J.P., Navarro-Teulon I., Bardiès M., Chouin N., Cartron G., Pèleguin A., Azria D.** Clinical radioimmunotherapy - the role of radiobiology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011, Vol. 8, pp. 720-734.
91. **United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR).** *UNSCEAR 2000 REPORT Vol. II - Sources and effects of ionizing radiation*. 2000. Report to the general assembly. <http://www.unscear.org/docs/reports/gareport.pdf>.
92. **Hindié E.** *Radiobiologie, Radiopathologie, Radioprotection*. Service de médecine nucléaire, Hôpital Saint-Louis. Paris : s.n. Présentation de cours. <http://clement.ad.free.fr/fac/biophysique/coursradiobio.pdf>
93. **Chadwick K.H., Leenhouts H.P.** A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol*. 1973, Vol. 18, pp. 78-87.
94. **United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR).** *UNSCEAR 2000 REPORT Vol. II - Sources and effects of ionizing radiation*. 2000. ANNEX F: DNA repair and mutagenesis. <http://www.unscear.org/docs/reports/annexf.pdf>.

95. **Ward J.F.** DNA lesions produced by ionizing radiation. Locally multiplying damaged sites. [ed.] Painter R.B. Wallace Williams P.C. *Ionizing Radiation Damage to DNA. Molecular Aspects*. New York : Wiley-Liss, 1990.
96. **Schraub S., Noël G.** *Module 10 Cancérologie Oncohématologie : Radiothérapie des cancers*. Cancérologie clinique onco-hématologie, Faculté de médecine de Strasbourg. 2005-2006. Polycopié de cours. http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/cancero/module10_item141E.pdf.
97. **Dale R.G.** The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol*. 1985, Vol. 58, pp. 515-528.
98. **Ling C.C., Li W.X., Anderson L.L.** The relative biological effectiveness of I-125 and Pd-103. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995, Vol. 32, 2, pp. 373-378.
99. **Dale R.G., Jones B.** The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999, Vol. 43, 3, pp. 639-645.
100. **Gray L.H., Conger A.D., Ebert M., Hornsey S., Scott O.C.A.** The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol*. 1953, Vol. 26, pp. 638-648.
101. **Sinclair W.K., Morton R.A.** X-ray sensitivity during the cell generation cycle of cultures Chinese hamster cells. *Radiat Res*. 1966, Vol. 26, pp. 450-474.
102. **Almquist K.J., Banks H.T.** A theoretical computational method for determining optimal treatment schedules in fractionated radiotherapy. *Math Biosci*. 1976, Vol. 29, pp. 159-179.
103. **Alper T.** *Cellular radiobiology*. Cambridge : Cambridge University Press, 1979.
104. **Swan G.W.** *Lecture notes in biomathematics: Optimisation of human cancer radiotherapy*. Berlin : Springer, 1981.
105. **Barendsen G.W.** Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1982, Vol. 8, pp. 1981-1997.
106. **Fowler J.F.** The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. 1989, Vol. 62, pp. 679-694.
107. **Joiner M.C., Bentzen S.M.** Time-dose relationships: the linear quadratic approach. [ed.] Steel C.G. *Basic clinical radiobiology*. London : Edward Arnold, 2002, pp. 55-64.
108. **Dale R.G.** Radiobiological assessment of permanent implants using tumour repopulation factors in the linear-quadratic model. *Br J Radiol*. 1989, Vol. 62, pp. 241-244.
109. **Dale R.G., Jones B., Coles I.P.** Effect of tumour shrinkage on the biological effectiveness of permanent brachytherapy implants. *Br J Radiol*. 1994, Vol. 67, pp. 639-645.
110. **O'Donoghue J.A.** Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 1999, Vol. 40, 8, pp. 1337-1341.
111. **Niemierko A.** Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*. 1997, Vol. 24, pp. 103-110.
112. **Humm J.L., Cobb L.M.** Nonuniformity of tumor dose in radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 1990, Vol. 31, 1, pp. 75-83.

113. **Roberson P.L., Buchsbaum D.J.** Reconciliation of tumor dose response to external beam radiotherapy versus radioimmunotherapy with ¹³¹I-iodine-labeled antibody for a colon cancer model. *Cancer Res.* 1995, Vol. 55, pp. 5811s-5816s.
114. **Kalogioanni E., Flux G.D., Malaroda A.** The use of BED and EUD concepts in heterogeneous radioactivity distributions on a multicellular scale for targeted radionuclide therapy. *Cancer Biotherapy & Radiopharm.* 2007, Vol. 22, 1, pp. 143-150.
115. **Thames H.D.** An incomplete repair model for survival after fractionated and continuous radiation. *Int J Radiat Biol.* 1985, Vol. 47, pp. 319-339.
116. **Jones B., Dale R.G., Deehan C., Hopkins K.I., Morgan D.A.L.** The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol.* 2001, Vol. 13, pp. 71-81.
117. **Jones B., Dale R.G.** The discipline of mathematical modelling. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology.* London : The British Institute of Radiology, 2007, 1, pp. 1-11.
118. **Withers H.R.** Radiation biology and treatment options in radiation oncology. *Cancer Res.* 1999, Vol. 59, pp. 1676s-1684s.
119. **Ang K.K., Jiang G.L., Guttenberger R., Thames H.D., Stephens L.C., Smith C.D., Feng Y.** Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules. *Radiother Oncol.* 1992, Vol. 25, pp. 287-294.
120. **Denham J.W., Hamilton C.S., Simpson S.A., O'Brien M.Y., Ostwald P.M.** Acute reaction parameters for human oropharyngeal mucosa. *Radiother Oncol.* 1995, Vol. 35, pp. 129-137.
121. **Dale R.G., Fowler J.F.** Radiation repair mechanisms. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology.* London : The British Institute of Radiology, 2007, 6, pp. 96-112.
122. **Sheer D.** Chromosomes and cancer. [ed.] Teich N.M. Franks L.M. *Cellular and molecular biology of cancer.* Oxford : OUP, 1996, Vol. 10, pp. 202-229.
123. **West C.M., Davidson S.E., Elyan S.A.G., Swindell R., Roberts S.A., Orton C.J., Coyle C.A., Valentine H., Wilks D.P., Hunter R.D., Hendry J.H.** The intrinsic radiosensitivity of normal and tumour cells. *Int J Radiat Biol.* 1998, Vol. 73, pp. 409-414.
124. **Roberts S.A., Hendry J.H.** Inter-tumour heterogeneity and tumour control. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology.* London : The British Institute of Radiology, 2007, 10, pp. 169-195.
125. **Dale R.G., Jones B., Sinclair J.A.** Dose equivalents of tumour repopulation during radiotherapy: the potential for confusion. *Br J Radiol.* 2000, Vol. 73, pp. 892-894.
126. **Antipas V., Dale R.G., Coles I.P.** A theoretical investigation into the role of tumour radiosensitivity, clonogen repopulation, tumour shrinkage and radionuclide RBE in permanent brachytherapy implants of ¹²⁵I and ¹⁰³Pd. *Phys Med Biol.* 2001, Vol. 46, pp. 2557-2569.
127. **Jones B., Dale R.G.** Repopulation effects. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology.* London : The British Institute of Radiology, 2007, 5, pp. 79-95.
128. **Dale R.G., Deehan C.** Brachytherapy. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology.* London : The British Institute of Radiology, 2007, pp. 113-137.

129. **Jones B., Carabe-Fernandez A., Dale R.G.** The oxygen effect. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology*. London : The British Institute of Radiology, 2007, pp. 138-157.
130. **West C.M.L.** Radiotherapy predictive assays. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology*. London : The British Insitute of Radiology, 2007, 3, pp. 35-50.
131. **Jones B., Hopkins K.I.** Chemotherapy and other adjuvant therapies. [ed.] Jones B. Dale R.G. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology*. London : The British Institute of Radiology, 2007, 13, pp. 234-245.
132. **Nioutsikou E., Partridge M., Bedford J.L., Webb S.** Prediction of radiation-induced normal tissue complications in radiotherapy using fonctional image data. *Phys Med Biol*. 2005, Vol. 50, pp. 1035-1046.
133. **Xu Z.Y., Liang S.X., Zhu J., Zhu X.D., Zhao J.D., Lu H.J., Yang Y.L., Chen L., Wang A.Y., Fu X.L., Jiang G.L.** Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006, Vol. 65, 1, pp. 189-195.
134. **Keall P.J., Webb S.** Optimum parameters in a model for tumour control probability, including interpatient heterogeneity: evaluation of the log-normal distribution. *Phys Med Biol*. 2007, Vol. 53, pp. 291-302.
135. **Tai A., Erickson B., Khater K.A., Li X.A.** Estimate of radiobiologic parameters from clinical data for biologically based treatment planning for liver irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008, Vol. 70, 3, pp. 900-907.
136. **Tai A., Erickson B., Li X.A.** Extrapolation of normal tissue complication probability for different fractionations in liver irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009, Vol. 74, 1, pp. 283-289.
137. **Ling C.C.** Permanent implants using Au-198, Pd-103 and I-125: radiobiological considerations based on the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992, Vol. 23, pp. 81-87.
138. **Yaes R.J.** Late normal tissue injury from permanent interstitial implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001, Vol. 49, 4, pp. 1163-1169.
139. **Dale R.G.** Use of the linear-quadratic radiobiological model for quantifying kidney response in targeted radiotherapy. *Cancer Biother and Radiopharm*. 2004, Vol. 19, 3, pp. 363-369.
140. **Cremonesi M., Ferrari M., Bartolomei M., Orsi F., Bonomo G., Arico D., Mallia A., De Cicco C., Pedrolì G., Paganelli G.** Radioembolisation with ^{90}Y -microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008, Vol. 35, pp. 2088-2096.
141. **Strigari L., Sciuto R., Rea S., Carpanese L., Pizzi G., Soriani A., Iaccarino G., Benassi M., Ettore G.M., Maini C.L.** Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -SIR Spheres: Radiobiologic considerations. *J Nucl Med*. 2010, Vol. 51, pp. 1377-1385.
142. **Calderon C.F., Gonzalez J.J., Quesada W., Alfonso R., Rizo O.** Validating activity prescription schemes in radionuclide therapy based on TCP and NTCP indexes calculation. [ed.] International Atomic Energy Agency (IAEA). *International Symposium on Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry*. Vienna : s.n., 2010. Paper No 349.
143. **Wessels B.W., Di Dia A.G., Zheng Y., Cremonesi M.** Isoeffective dose specification of normal liver during radioembolization using ^{90}Y microspheres. [ed.] International Atomic Energy Agency (IAEA). *International Symposium on Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry*. Vienna : s.n., 2010. Paper No 227.

144. **Gonzalez J., Calderon C., Alfonso R., Diaz Rizo O., Baum R.P.** Inverse treatment planning for targeted radionuclide therapy. [ed.] International Atomic Energy Agency (IAEA). *International Symposium on Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry*. Vienna : s.n., 2010. Paper No 167.
145. **Strigari L., Konijnenberg M., Chiesa C., Bardiès M., Du Y., Sjögreen Gleisner K., Lassmann M., Flux G.** The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014, Vol. Publication en ligne : 11/06/2014.
146. **Zhu J.** *Modèles prédictifs de toxicité en radiothérapie par modulation d'intensité*. Laboratoire de Traitement de l'Image et du Signal (LTSI), INSERM. s.l. : Université de Rennes 1, 2013. Manuscrit de thèse.
147. **Jones B., Dale R.G.** Radiobiological modelling and clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000, Vol. 48, pp. 259-265.
148. **Bodey R.K., Flux G.D., Evans P.M.** Combining dosimetry for targeted radionuclide and external beam therapies using the biologically effective dose. *Cancer Biother and Radiopharm*. 2003, Vol. 18, 1, pp. 89-97.
149. **Bodey R.K., Evans P.M., Flux G.D.** Application of the linear-quadratic model to combined modality radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004, Vol. 59, 1, pp. 228-241.
150. **Nieder C., Milas L., Ang K.K.** Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol*. 2000, Vol. 10, pp. 200-209.
151. **Grosu A.L., Andratschke N., Nieder C., Molls M.** Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002, Vol. 52, pp. 1288-1292.
152. **Nieder C., Grosu A.L., Andratschke N.H., Molls M.** Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006, Vol. 69, pp. 795-803.
153. **Sgouros G., Hobbs R.F., Atkins F.B., Van Nostrand D., Ladenson P.W., Wahl R.L.** Three-dimensional radiobiological dosimetry (3D-RD) with 124-I PET for 131-I therapy of thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011, Vol. 38, pp. S41-S47.

CHAPITRE II

*Le logiciel OEDIPE :
Outil d'Evaluation de la
Dose Interne Personnalisée*

1. Introduction

Pour de nombreuses applications, les codes de calcul Monte Carlo sont devenus la référence pour la simulation numérique du transport des particules dans la matière. Leur utilisation pour l'estimation de l'énergie déposée dans les tissus au cours d'une irradiation, externe ou interne, est devenue incontournable. Pour les applications de dosimétrie interne, les avancées technologiques récentes en imagerie tridimensionnelle, tant structurelle que fonctionnelle, permettent d'améliorer la précision de ces estimations grâce à des descriptions de plus en plus précises et personnalisées de l'anatomie et de la distribution de l'activité dans le corps du patient. En outre, l'optimisation des codes Monte Carlo et l'augmentation des capacités de calcul permettent à terme d'envisager l'utilisation de telles méthodes pour des applications de routine clinique en médecine nucléaire.

Dans l'optique d'aller vers une personnalisation de plus en plus poussée de la dosimétrie dans le domaine des applications de médecine nucléaire à visée thérapeutique, le développement du logiciel OEDIPE¹⁰ a été poursuivi au cours de ces travaux de thèse. Ce logiciel permet de réaliser des calculs Monte Carlo directs à l'aide du code de calcul MCNPX à partir d'une géométrie et d'une distribution d'activité cumulée données. Au cours des années, le logiciel OEDIPE a été développé et utilisé pour diverses applications, allant de l'étalonnage de détecteurs en anthroporadiométrie à l'estimation des doses absorbées en médecine nucléaire ou à la suite de contaminations internes. L'un des objectifs de cette thèse était de poursuivre le développement du logiciel OEDIPE pour permettre, d'une part, la réalisation de dosimétries de plus en plus personnalisées dans le cadre de radiothérapies internes vectorisées (RIV) et, d'autre part, l'utilisation de ces dosimétries pour l'optimisation de la planification de ces traitements. De plus, en vue d'une future utilisation du logiciel OEDIPE en clinique, ce développement devait être réalisé pour aboutir à une automatisation maximale des différentes étapes de la méthodologie.

Après un bref historique du logiciel OEDIPE présenté au début de ce chapitre, une description des fonctionnalités du logiciel OEDIPE sera ensuite présentée en soulignant les développements apportés au cours de ces travaux de thèse. L'utilisation de ces nouveaux outils dans le cadre de la radiothérapie interne sélective (SIRT) fera l'objet des chapitres suivants.

2. Historique et principe général du logiciel OEDIPE

Le développement du logiciel OEDIPE a été initié au début des années 2000 au sein du Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (LEDI) de l'IRSN. La version initiale, appelée ANTHROPO et développée sous environnement PV-WAVE, était dédiée à l'étalonnage de détecteurs en anthroporadiométrie [1-2]. Elle permettait de générer des fichiers d'entrée au code de calcul MCNP4 (Monte Carlo N-Particle version 4) à partir d'une géométrie voxelisée, pouvant être définie à partir d'images TDM ou IRM, d'une source radioactive et d'un détecteur. Cette version était également utilisée pour le calcul personnalisé des doses absorbées délivrées aux tissus dans le cas de contaminations internes. Des courbes isodébit de dose superposées à l'anatomie ont ainsi été obtenues dans le cas d'une contamination au ¹⁰⁶Ru [3].

Par la suite, en collaboration avec l'unité INSERM 601 et en parallèle des développements réalisés pour les applications de mesures *in vivo*, de nouveaux développements ont été réalisés pour son utilisation dans le cadre de la dosimétrie en médecine nucléaire. Outre la création d'un fantôme voxelisé (cf. chapitre I, §

¹⁰ Le logiciel OEDIPE (acronyme pour « Outil d'évaluation de la Dose Interne PErsonnalisée ») est développé au Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (LEDI) de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) depuis le début des années 2000 dans le domaine de la dosimétrie interne.

3.2.2) à partir de données TDM ou IRM du patient, déjà opérationnelle dans la version précédente, cette version permettait de définir la distribution d'activité cumulée (cf. chapitre I, § 3.4) sous forme de sources homogènes aux organes [4] ou d'une distribution hétérogène d'activité cumulée définie, en externe, à partir de données TEMP [5]. De plus, en complément de la visualisation de la distribution des doses absorbées sous forme de courbes isodoses superposées au fantôme voxelisé, une interface permettant d'afficher les histogrammes dose-volume cumulés (HDV) avait été développée. Des modifications avaient également été apportées, d'une part, pour utiliser le code de calcul MCNPX (Monte Carlo N-Particle eXtended) à la place de MCNP4 et, d'autre part, pour décrire la géométrie dans le fichier d'entrée MCNPX sous forme de structures répétées ; ce qui permettait d'augmenter le nombre de voxels définissant la géométrie.

A compter de 2005, un portage du logiciel de l'environnement PV-WAVE vers un environnement IDL® (Interactive Data Language, ITT Visual Information Solutions, Boulder, Colorado) a été réalisé. Une version combinant les deux versions du logiciel, dédiées respectivement à l'anthroporadiométrie et à la médecine nucléaire, a alors été mise au point. Des améliorations ont ensuite permis de réduire considérablement les temps de traitement des données et d'affichage des interfaces ainsi que d'ajouter sur celles-ci des outils de visualisation. A ce stade, le logiciel permettait donc de créer un fantôme voxelisé par seuillage ou par segmentation sous Isogray® (Dosisoft, France), de définir la distribution d'activité cumulée sous forme de sources homogènes aux organes ou en chargeant une matrice source hétérogène d'activité cumulée définie en externe ainsi que de générer le fichier d'entrée correspondant pour le code de calcul MCNPX. Des interfaces performantes permettaient alors, à l'issue des calculs Monte Carlo, de charger la distribution des doses absorbées aux voxels pour la visualiser sous forme de courbes isodoses superposées au fantôme voxelisé et d'histogrammes dose-volume pour chacune des régions d'intérêt (ROI) segmentées. L'interface graphique de démarrage et le menu principal du logiciel sont présentés, respectivement, en Figure 16 et Figure 17.

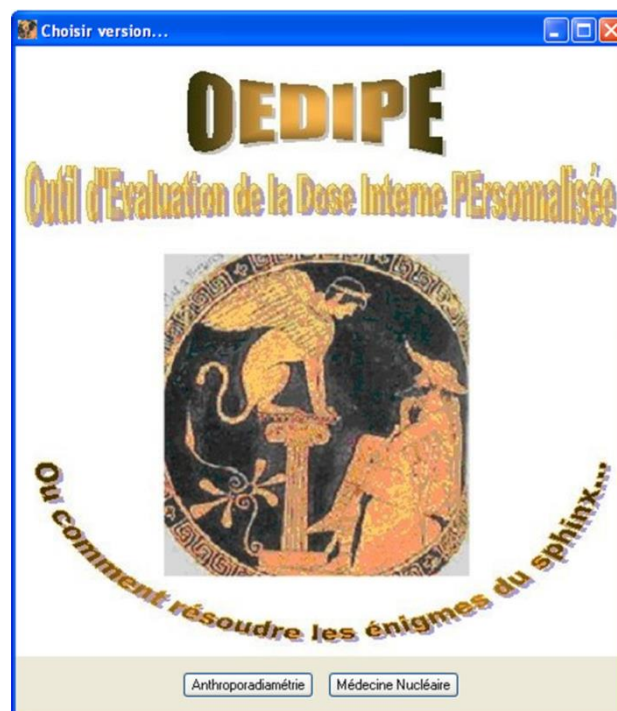


Figure 16 : Interface de démarrage du logiciel OEDIPE permettant de choisir entre la version d'anthroporadiométrie et celle de médecine nucléaire.

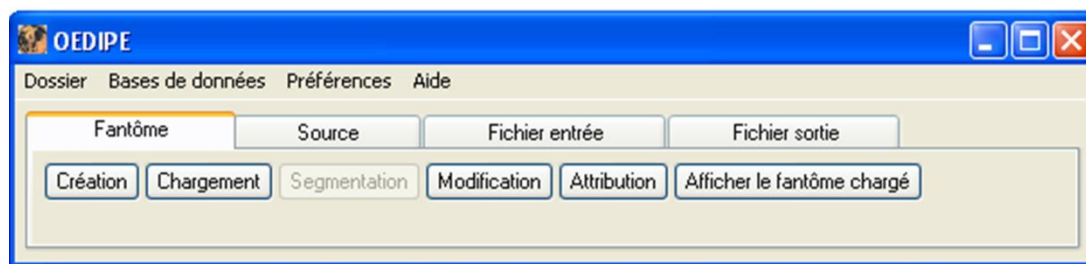


Figure 17: Menu principal du logiciel OEDIPE permettant d'accéder aux quatre onglets principaux d'OEDIPE : définition du fantôme voxelisé, définition de la distribution d'activité cumulée, génération du fichier d'entrée MCNPX et analyse du fichier de sortie MCNPX.

Afin de répondre aux objectifs de ce sujet de thèse en termes de personnalisation de la dosimétrie et de la planification des RIV ainsi qu'en termes d'application du modèle linéaire-quadratique en RIV, le développement du logiciel OEDIPE a été poursuivi au cours de ces travaux. L'optimisation de certaines fonctionnalités et interfaces du logiciel a été poursuivie et des développements ont ensuite permis d'intégrer de nouveaux modules et outils. En ce qui concerne la définition de la géométrie, il est aujourd'hui possible de créer des fantômes voxelisés à partir de contours créés sur d'autres logiciels de segmentation et exportés sous différents formats. De plus, la définition de la distribution d'activité à un instant donné peut maintenant être réalisée par importation directe d'images d'émission (TEMP ou TEP) recalées ou par recalage des images d'émission sur le fantôme voxelisé. De plus, la biocinétique à prendre en compte pour chaque région du fantôme voxelisé dans le calcul de la distribution d'activité cumulée peut être définie à partir de données biocinétiques définies au préalable en externe ou par une modélisation à partir d'images d'émission à différents temps réalisée avec OEDIPE. Concernant l'analyse des résultats de la simulation Monte Carlo, l'interface d'affichage des HDV a été optimisée et des outils d'optimisation de la planification de traitement ont été ajoutés. Ces derniers permettent de calculer l'activité maximale injectable (MIA) respectant des critères de tolérance aux organes à risque, définis sur les doses moyennes, les fractions dose-volume ou les doses maximales. De plus, un module « Radiobiologie » a été ajouté pour le calcul de la dose biologique efficace (BED) à l'échelle du voxel à partir de la distribution des doses absorbées. Ce module fournit une interface de visualisation des courbes isoBED superposées au fantôme voxelisé, les histogrammes BED-volume (HBV) ainsi que les BED moyennes et les doses biologiques efficaces équivalentes uniformes (EUD) aux ROI. Enfin, d'autres outils d'optimisation ont été développés pour permettre le calcul de la MIA pour des protocoles fractionnés en fonction de critères de tolérance définis sur les BED moyennes, les fractions BED-volume ou les BED maximales.

La Figure 18 présente le principe général de l'utilisation du logiciel OEDIPE pour la dosimétrie personnalisée dans le cadre d'applications de médecine nucléaire, tant d'un point de vue des doses absorbées que des doses biologiques efficaces. Les paragraphes suivants ont pour objectif de décrire les fonctionnalités du logiciel OEDIPE qui permettent de réaliser chaque étape d'une dosimétrie Monte Carlo personnalisée, à savoir la définition des données d'entrée (géométrie voxelisée décrivant l'anatomie du patient, distribution d'activité cumulée spécifique au patient, caractéristiques physiques du radionucléide et paramètres de la simulation), la génération du fichier d'entrée au code de calcul MCNPX, l'analyse des résultats en termes de doses absorbées et de doses biologiques efficaces ainsi que les outils d'optimisation de la planification de traitement. Les développements apportés au cours de cette thèse ont été réalisés sur les étapes de cette méthodologie présentées en vert sur la Figure 18.

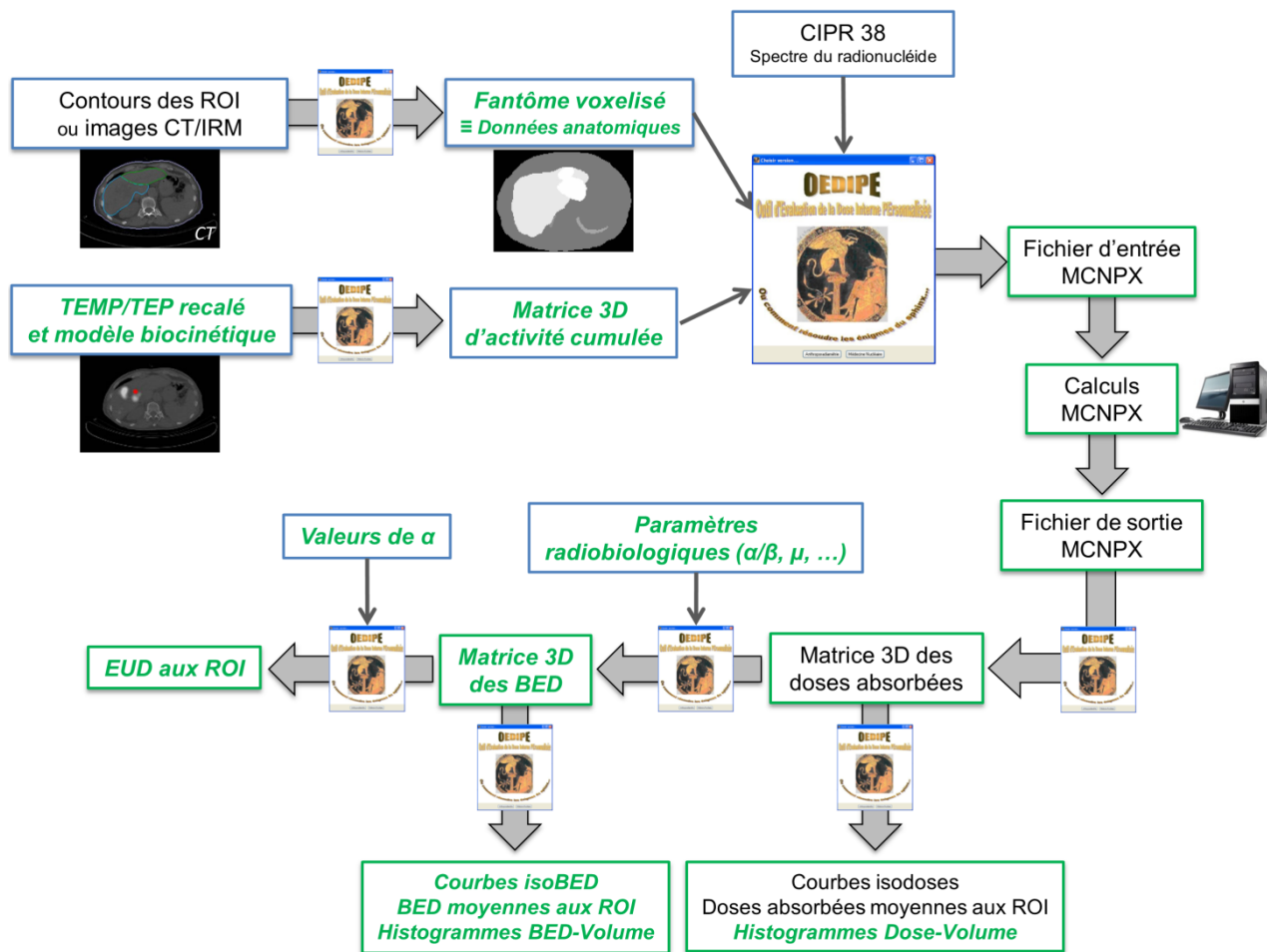


Figure 18 : Principe général de l'utilisation du logiciel OEDIPE pour les applications de médecine nucléaire.

3. Définition des données d'entrée

3.1. Définition de l'anatomie

La géométrie à considérer pour les simulations Monte Carlo est une description tridimensionnelle de l'anatomie du patient et est définie à l'aide d'un fantôme voxelisé (cf. chapitre I, § 3.2.2). Ce dernier correspond à une matrice tridimensionnelle de voxels différenciés les uns des autres selon la ROI à laquelle ils appartiennent et le matériau les constituant. Le détail de l'onglet « Fantôme » de l'interface principale d'OEDIPE est présentée en Figure 17.

D'une part, des fantômes voxelisés préexistants, comme, par exemple, les derniers fantômes voxelisés de référence de la CIPR [6], peuvent être chargés pour définir l'anatomie. D'autre part, des fantômes voxelisés spécifiques peuvent être créés de différentes manières à partir des images anatomiques (TDM ou IRM) du patient. Pour cela, la première technique repose sur une segmentation automatique par seuillage des niveaux de gris des images anatomiques. Par ailleurs, une deuxième technique consiste à utiliser des contours définissant les ROI tracés sur les images anatomiques du patient avec un logiciel externe. Les fichiers décrivant ces contours sont alors importés directement dans OEDIPE pour créer un fantôme voxelisé spécifique au patient. Par le passé, cette dernière option était uniquement disponible pour des contours segmentés à l'aide du logiciel Isogray® (Dosisoft, Cachan, France). Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis de rendre cette option possible pour des fichiers de contours exportés

sous des formats différents à partir d'autres logiciels de segmentation. Le logiciel OEDIPE permet aujourd'hui d'exploiter des fichiers au format .aql (Aquilab®) et RTSTRUCT. Ce dernier type de fichier est par ailleurs un format d'exportation utilisé par un nombre grandissant de logiciels de segmentation (Isogray®, Hermes®, Pinnacle®, Integrated Registration®, ...).

Une fois créé ou chargé, le fantôme peut être modifié à l'aide de différents outils. Il existe notamment un outil d'élimination de l'air permettant de réduire la taille du fantôme en supprimant les zones périphériques ne contenant pas d'information anatomique utile. De plus, des outils de redimensionnement et de fusion de ROI peuvent également permettre de réduire la taille du fantôme ou le nombre de ROI selon les besoins de l'étude réalisée. Enfin, des outils permettent d'apporter des modifications à certaines structures si cela est jugé nécessaire par l'utilisateur.

Pour finir, des matériaux, définis en termes de densité et de composition élémentaire, peuvent être attribués à chaque ROI. Ces matériaux sont sélectionnés à partir d'une base de données contenue dans OEDIPE qui peut être modifiée ou complétée par l'utilisateur selon ses besoins. La Figure 19 présente des exemples de fantômes voxelisés créés avec OEDIPE.

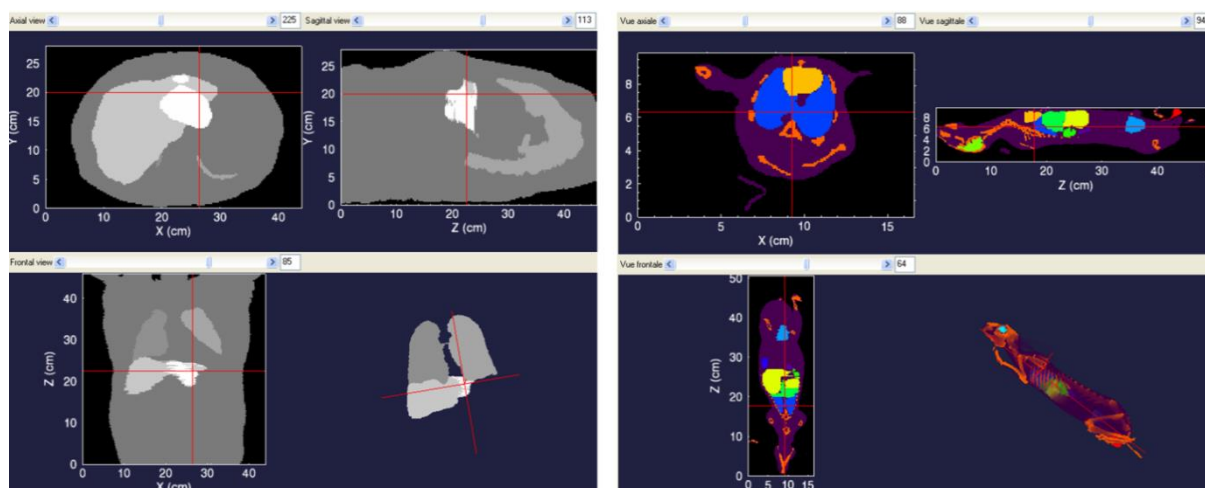


Figure 19 : Exemples de fantômes voxelisés créés avec OEDIPE : fantôme voxelisé personnalisé de la région thorax-abdomen d'un patient (gauche) et fantôme voxelisé corps entier d'un lapin (droite).

3.2. Définition de la distribution d'activité cumulée

La distribution d'activité cumulée à considérer dans les simulations Monte Carlo doit être définie en termes de propriétés physiques des radionucléides considérés et de localisation spatiale au sein de la géométrie.

3.2.1. Propriétés physiques des radionucléides

Afin de définir les propriétés physiques des radionucléides à considérer pour la génération du fichier d'entrée au code de calcul MCNPX, une base de données est disponible dans le logiciel OEDIPE. Celle-ci contient, pour tous les radionucléides, les données de décroissance nucléaire publiées dans la publication 38 de la CIPR [7].¹¹

¹¹ A l'heure actuelle, l'utilisation des données de décroissance nucléaire publiées dans la publication 107 de la CIPR nécessite une modification manuelle du fichier d'entrée MCNPX (cf. § 4.2.4). Des modifications pourront être apportées ultérieurement pour les intégrer de manière automatique.

3.2.2. Localisation spatiale de l'activité

La localisation spatiale de l'activité cumulée au sein de la géométrie peut être définie comme un ensemble de sources homogènes localisées dans des ROI spécifiques ou comme une distribution tridimensionnelle hétérogène. L'onglet « Source » de l'interface principale d'OEDIPE est présenté en Figure 20.

3.2.2.1. Distribution d'activité cumulée homogène

La distribution spatiale de l'activité cumulée peut être définie sous forme de distributions homogènes dans certaines ROI. Pour cela, la définition d'une source nécessite uniquement d'identifier la ROI contenant la source, son activité cumulée et le radionucléide. Selon les applications, il est ensuite possible de définir plusieurs sources homogènes.

3.2.2.2. Distribution d'activité cumulée hétérogène

Une distribution tridimensionnelle d'activité cumulée hétérogène est définie sous la forme d'une matrice tridimensionnelle de mêmes dimensions et résolutions que le fantôme voxelisé considéré. Cette matrice sera appelée par la suite « matrice source ». Dans la version d'OEDIPE disponible au début de ces travaux, cette matrice source devait être générée à l'aide de procédures externes avant d'être importée dans OEDIPE sous la forme d'un fichier texte. Afin de répondre aux objectifs de personnalisation de la dosimétrie et d'automatisation du logiciel OEDIPE, plusieurs développements ont été effectués. Dans un premier temps, OEDIPE a été automatisé afin d'exploiter directement les données d'émission (TEMP ou TEP), importées au format DICOM, pour générer une matrice source d'activité cumulée. En fonction de l'application, cette dernière peut alors être générée avec ou sans biocinétique (cf. chapitre I, § 3.3 et 3.4). Les détails de l'onglet « source » dans cette dernière version du logiciel sont présentés en Figure 20 pour la génération d'une matrice source d'activité cumulée sans biocinétique. On peut noter que dans les deux cas, la possibilité d'importer une matrice source d'activité cumulée générée avec des procédures externes a été conservée. Les paragraphes suivants présenteront les fonctionnalités implémentées pour générer des matrices sources d'activité cumulée sans et avec biocinétique.

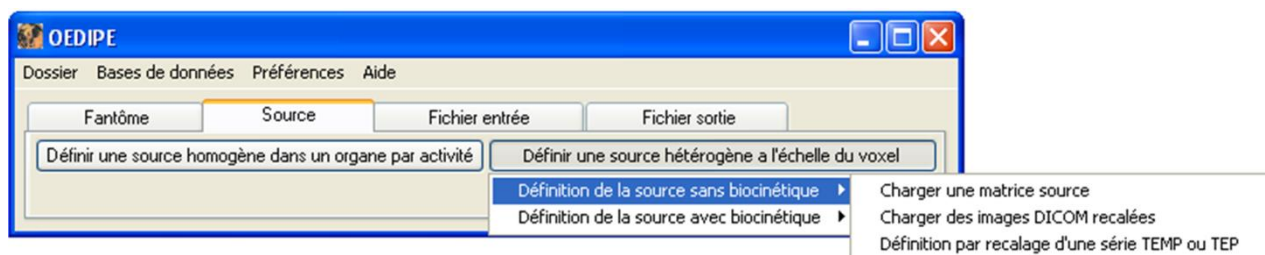


Figure 20 : Onglet « Source » de l'interface principale d'OEDIPE avec le détail des options disponibles pour définir une matrice source hétérogène sans biocinétique.

Distribution d'activité cumulée sans biocinétique

Tout d'abord, le nombre de désintégrations dans chaque voxel de la géométrie doit être défini à partir de données d'émission (TEMP ou TEP). Pour cela, deux techniques sont possibles. D'une part, les données d'émission peuvent être recalées sur les images anatomiques utilisées pour la segmentation à l'aide d'un logiciel de recalage externe. Ces images recalées peuvent alors être importées directement dans OEDIPE au format DICOM pour générer une matrice décrivant les nombres d'événements détectés par voxel. D'autre part, les données d'émission peuvent être recalées sur les images anatomiques de segmentation avec le module de recalage développé dans le logiciel OEDIPE, qui permet le recalage rigide d'exams

TEMP/TDM ou TEP/TDM sur des images TDM ou IRM. Les données recalées sous OEDIPE sont alors utilisées pour générer la matrice décrivant les nombres d'événements détectés dans chaque voxel du fantôme.

Pour finir, l'utilisateur doit ensuite sélectionner le radionucléide dans la base de données et saisir l'activité dans le champ de vue ou un facteur de conversion pour les données d'émission utilisées. Ces deux dernières informations permettent, alors de convertir les nombres d'événements détectés en activité cumulée à l'infini.

Distribution d'activité cumulée avec biocinétique

Dans le paragraphe 3.2.2.1, la matrice source d'activité cumulée est définie en considérant uniquement la décroissance radioactive sans prise en compte d'une éventuelle biocinétique du radiopharmaceutique. De nouveaux outils ont donc été développés pour générer une matrice source d'activité cumulée définie à partir de l'hétérogénéité de distribution issue des données d'émission à un instant t donné et de la biocinétique spécifique à chaque ROI du fantôme.

Cette dernière peut être définie de différentes manières. Tout d'abord, il est possible d'utiliser des biocinétiques standards ou modélisées à l'aide d'un logiciel externe (cf. chapitre I, § 3.4.3). Pour cela, les équations résultant de la modélisation de ces biocinétiques ou les activités cumulées dérivées de cette modélisation peuvent être renseignées par l'utilisateur. De plus, un nouveau module a été implémenté dans OEDIPE pour permettre de modéliser la biocinétique spécifique de chacune des ROI à partir de données d'émission à différents temps. Pour cela, après recalage (en externe ou dans OEDIPE) sur le fantôme voxelisé des données d'émission aux différents temps, le nombre d'événements détectés total dans chaque ROI est calculé par OEDIPE pour définir les courbes temps-activité (cf. chapitre I, § 3.4.1). Pour chaque ROI indépendamment, une régression mono- ou bi-exponentielle est alors réalisée pour modéliser la biocinétique de la ROI.

Une fois définies les biocinétiques propres à chaque ROI, que ce soit par saisie directe des paramètres biocinétiques ou par modélisation avec OEDIPE, une matrice source d'activité est générée à partir de la distribution spatiale de l'activité définie à l'aide de données d'émission (TEMP ou TEP). Dans le cas d'une saisie directe des paramètres biocinétiques, l'utilisateur devra charger, au format DICOM, les données d'émission à un instant t donné qu'il désire utiliser. Dans le cas d'une modélisation de la biocinétique avec OEDIPE, l'utilisateur pourra choisir, parmi les données d'émission aux différents temps utilisées pour la modélisation biocinétique, la série de données d'émission à utiliser. Une matrice source d'activité cumulée est alors générée à partir de cette matrice source d'activité en tenant compte des activités cumulées propres à chaque ROI du fantôme.

Pour finir, quel que soit l'option utilisée pour créer la matrice source d'activité cumulée, une interface permet alors de visualiser cette matrice source superposée au fantôme voxelisé. Un outil, disponible depuis cette interface, permet ensuite à l'utilisateur de supprimer l'activité dans certaines ROI en fonction des objectifs de son étude.

3.3. Choix des paramètres de la simulation

Après avoir défini l'anatomie (§ 3.1) et la distribution d'activité cumulée (§ 3.2), l'utilisateur doit choisir le type de résultat qu'il souhaite obtenir à l'issue de la simulation Monte Carlo, à savoir des doses absorbées moyennes aux ROI ou des doses absorbées aux voxels et le nombre d'histoires à simuler au cours des

calculs Monte Carlo. Ces choix sont faits à partir de l'onglet « Fichier d'entrée » de l'interface principale d'OEDIPE, dont les détails sont présentés en Figure 21. A l'issue de cette étape, le fichier d'entrée au code de calcul MCNPX tenant compte de l'ensemble des données d'entrée définies aux étapes précédentes est généré. Le contenu de ce fichier est détaillé par le paragraphe suivant.

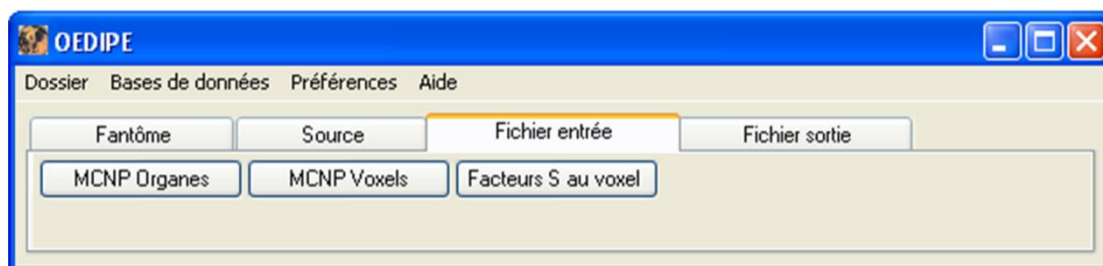


Figure 21 : Détails de l'onglet « Fichier d'entrée » de l'interface principale d'OEDIPE.

4. Génération du fichier d'entrée MCNPX

4.1. Code de calcul MCNPX pour la dosimétrie interne

L'ensemble des caractéristiques d'une simulation Monte Carlo est décrit dans un fichier d'entrée. A l'origine, l'écriture de ces fichiers d'entrée avec le logiciel OEDIPE avait été validée pour les codes de calcul MCNP4b et MCNP4c pour des applications d'anthroporadiométrie et de dosimétrie personnalisée dans des cas de contamination interne [1-3]. De plus, la faisabilité d'une méthode dosimétrique basée sur une géométrie voxelisée avec le code MCNP4b avait été démontrée pour une application de médecine nucléaire [8]. Cependant, l'applicabilité de cette méthode pour des cas concrets cliniques était limitée par les temps de calculs prohibitifs requis pour ces simulations.

Le code Monte Carlo MCNPX est une extension majeure du code MCNP. Il s'agit d'un code généraliste utilisé dans de nombreux domaines de la physique nucléaire et développé depuis 1994 par le LANL (Los Alamos National Laboratory, New Mexico, Etats-Unis). Le passage de MCNP4 à MCNPX, réalisé au cours du travail de thèse de S. Chiavassa [5], a été motivé par la possibilité, avec MCNPX, de simuler tous les types de particules, contrairement à ce qui était possible avec MCNP à cette époque. De plus, contrairement à MCNP, MCNPX permettait de simuler plusieurs types de particules dans un même problème ; ce point étant particulièrement intéressant pour les applications de médecine nucléaire pour lesquelles les radionucléides utilisés émettent généralement plusieurs types de particules.

Le fichier d'entrée du code de calcul MCNPX permet de décrire l'ensemble des caractéristiques de la simulation Monte Carlo à l'aide de différentes « cartes » portant sur le transport des particules, la géométrie, les matériaux et sections efficaces, la source, les résultats souhaités et les paramètres de la simulation. La manière la plus adéquate de décrire ces différents aspects pour des applications de médecine nucléaire a fait l'objet du travail de thèse de S. Chiavassa [5] qui visait notamment à optimiser les temps de calcul MCNPX requis pour ces simulations¹² pour ensuite adapter et valider le logiciel OEDIPE pour ces applications [4]. Le paragraphe suivant a donc pour objectif de décrire les options retenues pour la génération du fichier d'entrée MCNPX à l'aide du logiciel OEDIPE.

¹² Un dialogue avait notamment été établi avec les développeurs du code MCNPX (LANL) en vue d'optimiser le code de calcul MCNPX du point de vue de l'initialisation de la géométrie et de l'algorithme de calcul proprement dit.

4.2. Description du fichier d'entrée généré par OEDIPE

4.2.1. Géométrie

Un fantôme voxelisé personnalisé est défini comme une matrice tridimensionnelle de voxels, de forme et dimensions similaires, auxquels est associé un matériau donné. La méthode la plus classique sous MCNPX consiste à définir chaque voxel par un parallélépipède rectangle de dimensions données (structure « rpp »). Cependant, cette méthode limite à 99 999 le nombre de voxels décrivant la géométrie, ce qui est rédhibitoire pour décrire un fantôme voxelisé personnalisé qui peut comptabiliser plusieurs millions de voxels. Ainsi, afin de pouvoir utiliser des géométries voxelisées personnalisées comportant un nombre élevé de voxels, un autre format, appelé « structures répétées », a été adopté pour décrire la géométrie [5]. Cette méthode consiste à définir dans un premier temps une cellule élémentaire (correspondant à un voxel) pour chacune des ROI. Ces cellules élémentaires sont alors utilisées pour remplir un réseau parallélépipédique de dimensions égales à celles de la géométrie finale ; les voxels appartenant à une même ROI et se trouvant accolés dans la géométrie étant définis par paquets.

4.2.2. Matériaux et sections efficaces

La base de données « matériaux » d'OEDIPE définit un matériau à partir de sa densité et de sa composition élémentaire ; cette dernière devant être décrite en termes de fraction massique de chaque constituant. Une fois la géométrie définie, ces données sont donc utilisées avec la carte matériaux (MAT) de MCNPX qui permet de décrire la composition élémentaire des matériaux remplissant les cellules ainsi que de préciser les sections efficaces à utiliser pour les différents types de particules dans les simulations.

4.2.3. Transport des particules

Jusqu'à récemment, les radionucléides les plus utilisés en RIV étaient des émetteurs β ; certains, comme I^{131} étant également des émetteurs de photons X et γ . Le logiciel OEDIPE a donc été validé pour la génération de fichiers d'entrée visant la simulation du transport des photons et des électrons. Ce travail de thèse ne portant pas sur la dosimétrie des émetteurs α , nous ne nous intéresserons qu'au transport des photons et électrons.

Le transport des photons, qui ne subissent qu'un nombre restreint d'interactions dans la matière, est traité événement par événement par MCNPX. Le mode physique détaillé qui, en plus de l'effet photoélectrique, la production de paire et l'effet Compton, traite la diffusion Thomson et l'émission de photons de fluorescence après absorption photoélectrique, a été adopté. Par défaut, ce mode est utilisé pour les photons d'énergie inférieure à 100 MeV¹³. De plus, le parcours des électrons secondaires pouvant être supérieur à la résolution spatiale des géométries voxelisées utilisées (de l'ordre du millimètre), le mode photons/électrons (mode p e) a été utilisé pour simuler le transport des électrons secondaires.

MCNPX étant un code de classe I d'après la classification de Berger [9], le transport des électrons, qui subissent un nombre considérable d'interactions dans la matière, n'est pas traité événement par événement mais par une méthode d'histoire condensée [9]. L'histoire de chaque électron est alors divisée en plusieurs étapes ; l'énergie perdue au cours de chaque étape étant calculée à partir du pouvoir de ralentissement total et le changement de direction étant échantillonné suivant une méthode de diffusion multiple. Concernant le calcul de la diffusion angulaire à partir de la théorie de Goudsmit-Saunderson [5], une étude approfondie [5], menée pour certains radionucléides d'intérêt en RIV, à savoir I^{131} et $I^{90}Y$, a

¹³ Valeur par défaut de l'option EMCPF de la carte PHYS : p.

permis de démontrer que le nombre de sous-étapes fixé par défaut dans le code MCNPX est satisfaisant pour des calculs dosimétriques. Enfin, le processus de ralentissement des électrons étant aléatoire, la longueur de leur parcours varie. Cette fluctuation statistique des pertes d'énergie de la particule chargée est couramment appelé « straggling ». Des études ayant démontré sa supériorité par rapport à l'option par défaut dans MCNPX [11-12], l'algorithme ITS a été adopté pour gérer ces fluctuations statistiques.

4.2.4. Source

La forme et la localisation d'une source ainsi que le type de particules émises, leur énergie et leur probabilité d'émission sont définies dans le fichier d'entrée à l'aide de la carte SDEF. OEDIPE permet de définir des sources homogènes à l'échelle d'une ROI ou à l'échelle des voxels. Les propriétés physiques du radionucléide sélectionné par l'utilisateur, issues de la publication 38 de la CIPR [7], sont alors récupérées à partir de la base de données d'OEDIPE pour être écrites au bon format dans le fichier d'entrée MCNPX. On peut noter que le code de calcul MCNPX permet de définir, dans la même simulation, plusieurs types de particules ainsi que des émissions non monoénergétiques¹⁴.

4.2.5. Résultats souhaités

Les résultats souhaités à l'issue de la simulation Monte Carlo sont spécifiés à l'aide d'un tally qui permet de définir la grandeur d'intérêt et la région où elle doit être calculée. Pour les applications de dosimétrie, les tallies d'intérêt sont les tallies F6 et *F8 qui permettent de calculer respectivement la dose absorbée (en MeV/g) et le dépôt d'énergie (en MeV). Dans OEDIPE, les tallies *F8 et F6 sont utilisés respectivement pour des sources homogènes et une matrice source hétérogène. De plus, pour les simulations « Doses aux voxels », c'est-à-dire celles pour lesquelles les doses absorbées aux voxels sont attendues, le format de « lattice tally », qui est parfaitement adapté à la définition d'une géométrie au format de structures répétées, a été adopté [5].

4.2.6. Paramètres de la simulation

Pour finir, les paramètres de la simulation, c'est-à-dire le nombre d'histoires à suivre au cours de la simulation et les modalités de sauvegarde des données, sont définis à l'aide des cartes NPS et PRDMP. Dans le cas des simulations « Doses aux organes », c'est-à-dire celles pour lesquelles seules les doses moyennes aux organes sont attendues, le fichier de sortie généré par défaut à la fin de la simulation est directement exploité par OEDIPE pour extraire les résultats de la simulation. Cependant, pour les simulations « Doses aux voxels », pour lesquelles le calcul de la dose absorbée dans plusieurs millions de voxels est attendu, ce fichier de sortie peut être d'une taille très importante. Un fichier MCTAL, de taille réduite, ne contenant que les résultats finaux de la simulation est donc également généré à la fin des simulations « Doses aux voxels ».

5. Analyse des résultats Monte Carlo

Une fois les calculs Monte Carlo terminés, l'analyse des fichiers de sortie obtenus à la fin des simulations peut se faire à l'aide du logiciel OEDIPE. Les paragraphes 5.1 et 5.2 ont pour objectif de décrire les outils permettant d'analyser les résultats des simulations Monte Carlo en termes de doses absorbées. Ces outils étaient opérationnels dans la version d'OEDIPE disponible au début de ces travaux. De nouveaux modules ont été ajoutés au logiciel OEDIPE pour calculer les grandeurs radiobiologiques dérivées du modèle

¹⁴ Ceci est possible à l'aide du mot-clé PAR de la carte SDEF en définissant les différentes émissions sous forme d'une distribution décrivant les énergies et les probabilités d'émission.

linéaire-quadratique qui permettent de rendre compte des effets biologiques découlant d'une irradiation, telles que la dose biologique efficace (BED) et la dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD) (cf. chapitre I, § 4.3.2). Les paragraphes suivants ont pour objectif de décrire les développements apportés au logiciel pour calculer la distribution des BED (§ 5.3), pour optimiser l'interface d'affichage des histogrammes dose-volume et BED-volume (§ 5.4) et pour calculer l'EUD aux ROI (§ 5.5).

5.1. Doses absorbées moyennes aux ROI

Pour les simulations « Doses aux organes », l'analyse du fichier de sortie généré par défaut par MCNPX entraîne l'affichage de l'interface de visualisation des résultats présentée en Figure 22 qui renseigne sur les doses absorbées moyennes délivrées à chacune des ROI de la géométrie.



Air	: 1.56559E+000
Tissus_mous	: 7.04191E+000
Poumons	: 2.38329E+002
Rein_gauche	: 1.71095E+002
Rein_droit	: 8.43425E+001
Rate	: 3.52409E+002
Oeil_gauche	: 6.07732E+002
Oeil_droit	: 5.52817E+002
Cerveau	: 1.81955E+002
Coeur	: 4.66141E+001
Foie	: 4.21459E+002
Vessie	: 2.08573E+003
Estomac	: 2.18612E+002

Figure 22 : Interface de visualisation des doses absorbées moyennes aux ROI pour les simulations « Doses aux organes ».

5.2. Distribution des doses absorbées

Pour les simulations « Doses aux voxels », le chargement d'un fichier MCTAL dans OEDIPE permet l'extraction et le traitement des résultats de doses absorbées aux voxels. On peut noter que cette distribution tridimensionnelle des doses absorbées peut être obtenue pour des sources définies de manière homogène dans certaines ROI (cf. § 3.2.2.1) ou par une matrice source hétérogène définie à l'échelle du voxel (cf. § 3.2.2.2).

Une fois la distribution des doses absorbées extraite, une interface, appelée « 3D viewer » et présentée en Figure 23, est générée pour afficher des courbes isodoses superposées au fantôme voxelisé ainsi que les doses absorbées moyennes aux ROI. Des outils de contrôle sont également disponibles sur cette interface pour, par exemple, choisir le nombre et la valeur des courbes isodoses, afficher des courbes remplies ou vides, ajuster leur lissage ou définir leur niveau de transparence. Enfin, le bouton « Affichage des erreurs relatives » permet d'afficher les erreurs statistiques issues de la simulation MCNPX pour chacun des voxels. Le traitement du fichier de sortie MCTAL et l'affichage des courbes isodoses à proprement parlé n'ont pas été modifiés au cours de ces travaux. Certains boutons de contrôle ont cependant été ajoutés en lien avec les développements des modules de radiobiologie (cf. § 5.3 et 5.5).

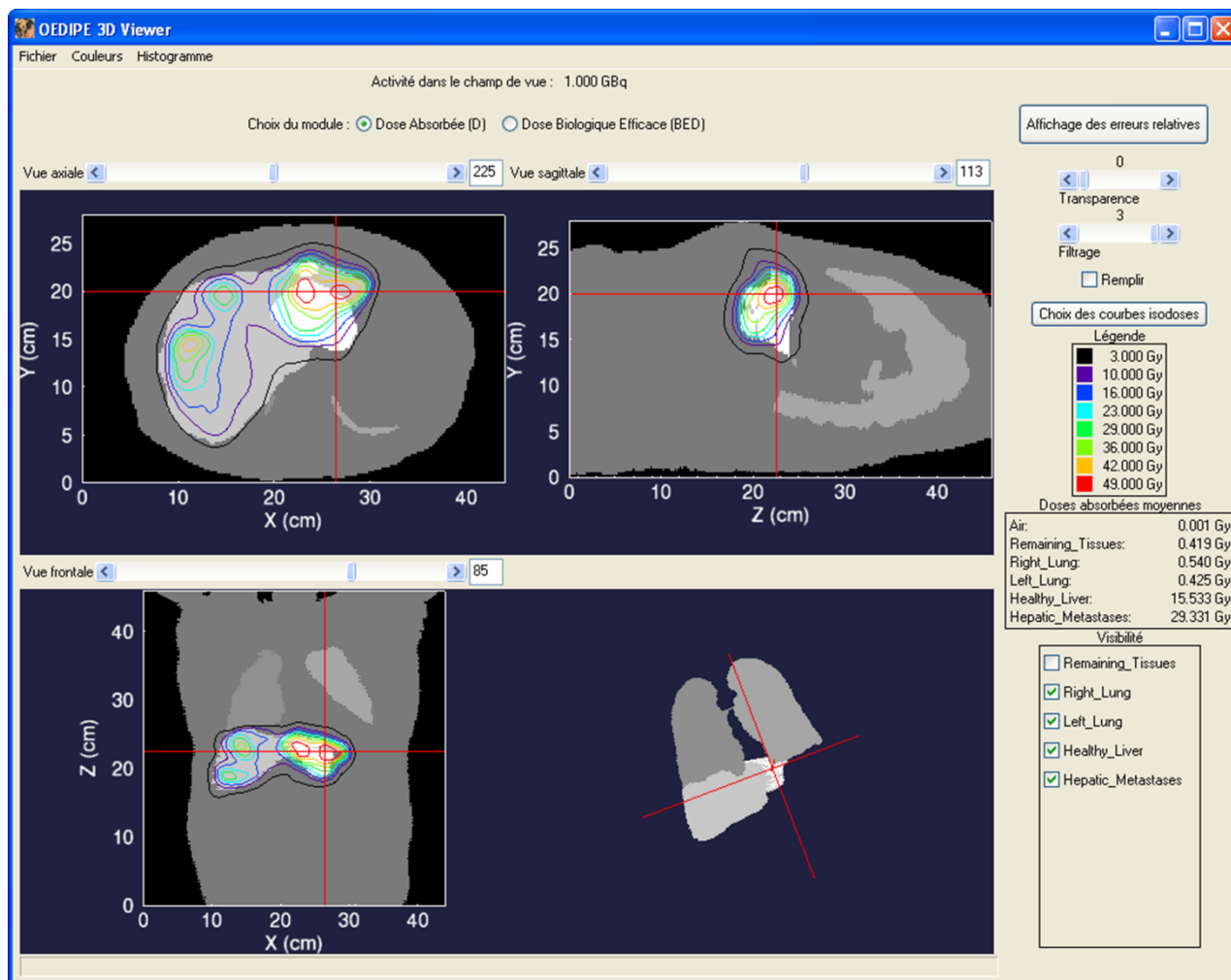


Figure 23 : Interface « 3D viewer », avec ses outils de contrôle, permettant l'affichage des courbes isodoses superposées au fantôme voxelisé et les doses absorbées moyennes aux ROI.

5.3. Distribution des doses biologiques efficaces (BED)

A partir de l'interface « 3D viewer », l'utilisateur peut basculer vers le module de radiobiologie, développé au cours de ces travaux, à l'aide du bouton « Dose Biologique Efficace (BED) » (Figure 23). A l'heure actuelle, la distribution des BED à l'échelle du voxel peut être calculée pour une irradiation continue par une source décroissante sans élimination du radiopharmaceutique ; la décroissance de la source n'étant donc liée qu'à la décroissance radioactive. De plus, une modélisation des dommages sublétaux (cf. chapitre I, § 4.1.3) à l'aide d'une décroissance mono-exponentielle a été considérée.

En sélectionnant le module de radiobiologie à partir de cette interface, l'utilisateur est amené à saisir, pour chaque ROI, des paramètres radiobiologiques spécifiques à chaque tissu, tels que le rapport α/β et la constante de réparation des dommages sublétaux (T_p). La Figure 24 présente l'interface de saisie de ces paramètres radiobiologiques. La distribution des BED peut alors être calculée à partir de la distribution des doses absorbées en utilisant les équations 2.1 ou 2.2 selon que l'utilisateur veuille définir une durée d'irradiation spécifique ou considérer une durée de traitement infinie, c'est-à-dire tant que l'activité est présente dans le corps du patient (cf. chapitre I, § 4.3.2.2). Il peut être noté que, si la durée d'irradiation T dans l'équation 2.1 est supérieure à 10 fois la période de décroissance radioactive, l'équation 2.1 peut être approximée par l'équation 2.2. Dans ces équations, D est la dose absorbée en Gy, λ est la constante

de décroissance radioactive en s^{-1} , μ est la constante de réparation cellulaire en s^{-1} définie par $\mu = \ln(2)/T_p$, α est la radiosensibilité par unité de dose absorbée en Gy^{-1} , β est la radiosensibilité par unité de dose au carré en Gy^{-2} et T est la durée de l'irradiation en s.

$$BED_T = D \times \left[1 + \frac{2D\lambda^2}{\mu-\lambda} \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \times \frac{\frac{1}{2\lambda}[1-e^{-2\lambda T}] - \frac{1}{\mu+\lambda}[1-e^{-T(\mu+\lambda)}]}{1-e^{-\lambda T}} \right] \quad (2.1)$$

$$BED_\infty = D \times \left[1 + \frac{D\lambda}{\mu+\lambda} \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right] \quad (2.2)$$

L'interface « 3D viewer » est alors actualisée pour afficher les courbes isoBED superposées au fantôme voxelisé avec les BED moyennes aux ROI à la place des courbes isodoses. La Figure 25 présente les courbes isoBED obtenues pour la distribution des doses présentée en Figure 23 en considérant des valeurs standards pour les paramètres radiobiologiques [13], à savoir $\alpha/\beta = 10$ Gy et $T_p=1,5$ h pour les lésions hépatiques (en blanc sur le fantôme voxelisé), et $\alpha/\beta = 2,5$ Gy et $T_p=2,5$ h pour les tissus sains.

	Rapport a/b (Gy)	Constante Tp (h)
Remaining_Tissues	2.50000	2.50000
Right_Lung	2.50000	2.50000
Left_Lung	2.50000	2.50000
Healthy_Liver	2.50000	2.50000
Hepatic_Metastases	2.50000	2.50000

Figure 24 : Interface de saisie des paramètres radiobiologiques spécifiques à chaque ROI pour le calcul de la distribution des BED à l'échelle du voxel.

5.4. Histogrammes dose-volume et BED-volume

En outre, une distribution de dose (dose absorbée ou BED) tridimensionnelle peut également être décrite à l'aide d'histogrammes dose-volume ou BED-volume cumulés (HDV ou HBV, respectivement). Ces histogrammes sont associés à une ROI donnée et renseignent, pour une dose D donnée, sur la fraction volumique de la ROI recevant une dose supérieure à D . Ces histogrammes cumulés sont communément utilisés en radiothérapie externe pour décrire, à l'aide d'une représentation bidimensionnelle, l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées (D) ou des doses biologiques efficaces (BED).

La génération des HDV à partir de la distribution tridimensionnelle des doses absorbées était déjà possible dans la version initiale d'OEDIPE. Au cours de ces travaux, des modifications ont été apportées pour optimiser l'interface de visualisation des histogrammes et permettre le calcul des HBV lorsque la distribution des BED a été calculée.

Selon la grandeur affichée sur le « 3D viewer » (D ou BED), les HDV ou HBV cumulés peuvent donc être obtenus pour chaque ROI du fantôme voxelisé à partir du menu « Histogramme » de l'interface (Figure 23 et Figure 25). Ces histogrammes sont alors affichés sur une nouvelle interface, présentée en Figure 26. De plus, les doses absorbées ou BED moyennes, minimales et maximales sont également affichées sur cette interface pour l'ensemble des ROI.

Par défaut, lors de l'ouverture de l'interface, les histogrammes cumulés de la totalité des ROI sont affichés avec la dose (D ou BED) absolue sur l'axe des abscisses et la fraction volumique, c'est-à-dire en grandeur relative, sur l'axe des ordonnées. Des outils ont été ajoutés pour permettre à l'utilisateur de sélectionner les ROI pour lesquelles il souhaite l'affichage des histogrammes et de choisir s'il souhaite l'affichage des histogrammes avec des grandeurs relatives ou absolues sur les axes. De plus, le format du graphe et les intitulés peuvent être modifiés par l'utilisateur. Des options de sauvegarde sont également disponibles à partir du menu « Fichier ». Ces options permettent de sauvegarder les graphes actifs sur l'interface aux formats image classiques (.png, .jpeg, .tif, ...) et un fichier texte contenant les valeurs de doses (D ou BED) moyennes, minimales et maximales aux ROI sélectionnées.

Enfin, des outils de calcul, disponibles à la fois pour la dose absorbée et la BED, ont été implémentés pour permettre à l'utilisateur d'obtenir, pour la ROI sélectionnée, la fraction volumique de la ROI recevant une dose donnée ou la dose reçue par une fraction volumique donnée.

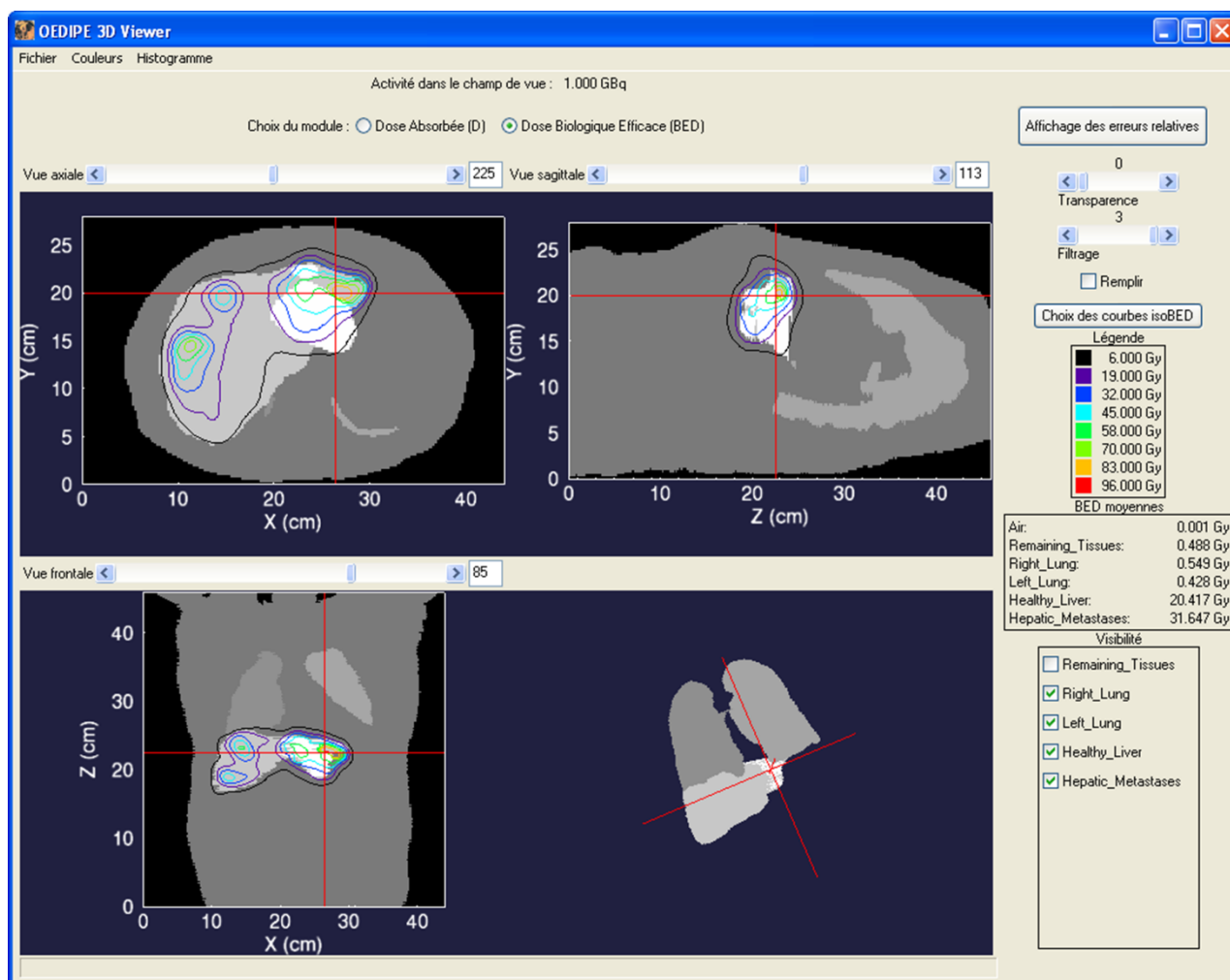


Figure 25 : Interface « 3D viewer » permettant l'affichage des courbes isoBED superposées au fantôme voxelisé et les BED moyennes aux ROI.

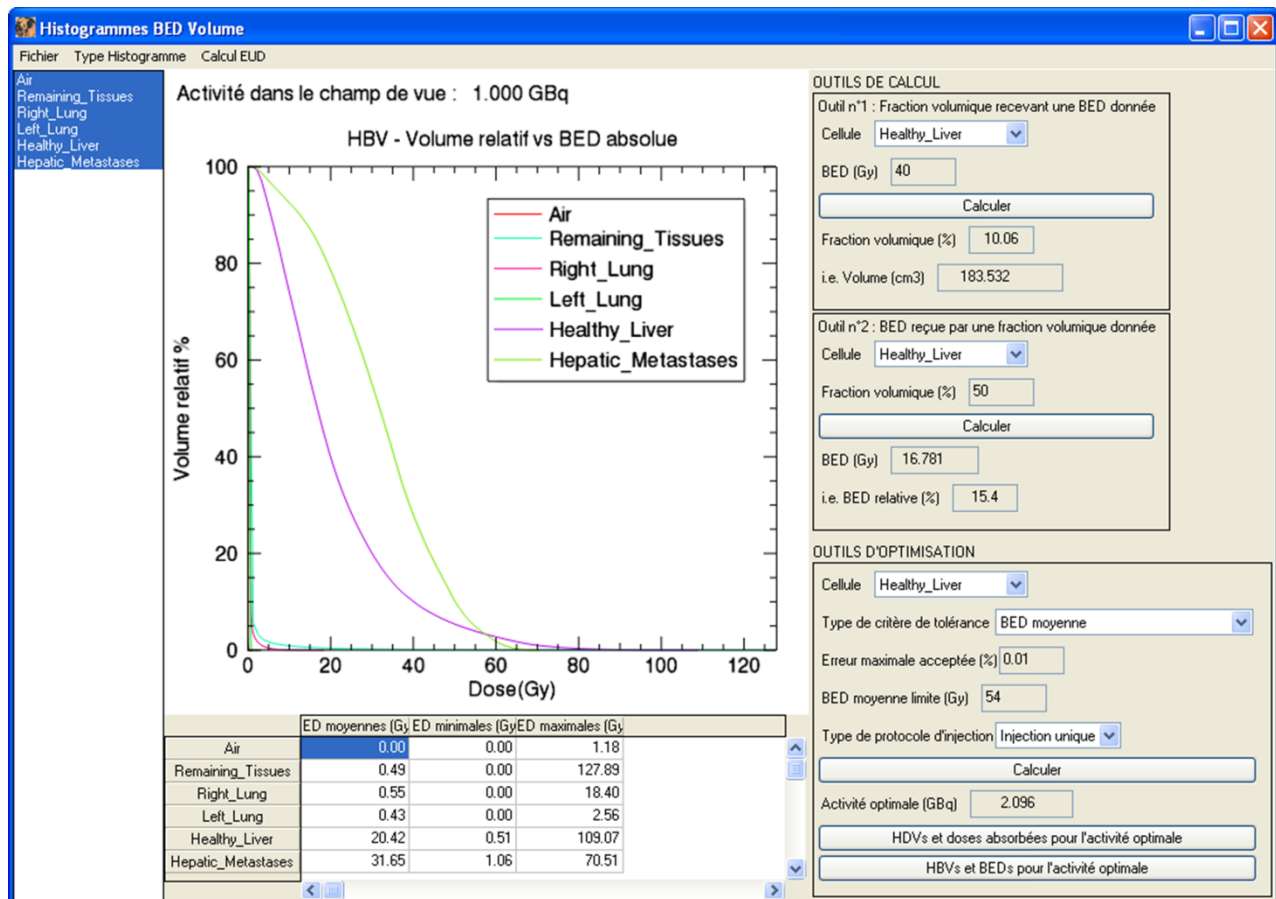


Figure 26 : Interface « Histogramme », avec ses outils de contrôle et de calcul, pour l'affichage des histogrammes dose-volume (HDV) ou BED-volume (HBV). L'exemple présenté est celui de l'affichage des HBV.

5.5. Dose Biologique Efficace Equivalente Uniforme (EUD)

La notion de dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD) associée à une distribution de BED hétérogène est définie comme la valeur uniforme de BED qui produirait la même fraction de survie que la distribution hétérogène considérée (cf. chapitre I, § 4.3.2.3). Une fois la distribution des BED calculée à partir de la distribution des doses absorbées, le calcul de l'EUD permet donc de comparer des distributions hétérogènes à une distribution homogène qui conduirait aux mêmes effets biologiques. L'EUD est calculée à partir de la distribution des BED grâce à l'équation 2.3, où α est la radiosensibilité par unité de dose en Gy^{-1} , Ψ est la BED en $\text{Gy}_{\alpha/\beta}$ et $P(\Psi)$ est la fonction de densité de probabilité de la BED [14].

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \ln \left(\int_0^{\infty} P(\Psi) e^{-\alpha \Psi} d\Psi \right) \quad (2.3)$$

L'EUD peut être calculée avec OEDIPE à partir de l'interface « Histogramme » lorsque le module de radiobiologie est actif, c'est-à-dire lorsque les histogrammes affichés sont les HBV. Une interface, présentée en Figure 27 (gauche), permet alors à l'utilisateur de saisir la valeur de α pour chacune des ROI

du fantôme. Pour chaque ROI, un HBV différentiel¹⁵ est alors calculé à partir du HBV cumulé sauvegardé en mémoire. Cet HBV différentiel est alors normalisé de façon à ce que l'aire sous la courbe soit égale à 1 avant d'être échantillonné sur 100 fenêtres de largeur constante sur l'intervalle $[0; BED_{\max}(ROI)]$. Cet histogramme définit ainsi la fonction de densité de probabilité $P(\Psi)$ associée à la ROI. L'EUD est alors calculée à partir de l'équation 2.3 par l'intermédiaire d'une approximation de l'intégrale par la méthode des trapèzes appliquée sur les 100 fenêtres d'échantillonnage du HBV différentiel normalisé. Les valeurs d'EUD calculées pour l'ensemble des ROI sont ensuite affichées sur l'interface présentée en Figure 27 (droite).



Figure 27 : Interface de saisie de la radiosensibilité par unité de dose, α , spécifique à chaque ROI pour le calcul de l'EUD (gauche) et interface de visualisation des EUD délivrées aux ROI (droite).

6. Outils d'optimisation de la planification de traitement

En radiothérapie externe, la planification de traitement consiste à ajuster la position des faisceaux, leur forme, leur intensité et la durée d'irradiation pour permettre une irradiation la plus homogène et la plus élevée possible au niveau de la tumeur tout en minimisant l'irradiation des organes à risque (OAR). Pour ces derniers, des critères de tolérance sur les doses à ne pas dépasser doivent en outre être respectés. De plus, l'utilisation des grandeurs radiobiologiques est à la base de l'optimisation des protocoles de fractionnement en radiothérapie externe. En RIV, le traitement est généralement précédé d'une injection d'évaluation suivie d'une imagerie d'émission (TEMP ou TEP), couplée à une imagerie anatomique (TDM ou IRM), qui permet de définir la distribution spatiale du radiopharmaceutique spécifique au patient. L'activité à injecter au patient peut donc être calculée en fonction d'une estimation des doses absorbées et des doses biologiques efficaces qui seraient délivrées lors du traitement, établie à partir des informations issues de l'évaluation pré-traitement.

Des outils d'optimisation de la planification de traitement ont donc été développés dans le logiciel OEDIPE. Tout d'abord, ils permettent de calculer, pour une distribution d'activité donnée, l'activité maximale qu'il serait possible d'injecter au patient tout en respectant des critères de tolérance aux OAR définis par l'utilisateur. De plus, le développement du module de radiobiologie permet de calculer cette activité maximale injectable (MIA) pour des protocoles fractionnés. En outre, au-delà du calcul de l'activité maximale respectant des critères de tolérance aux OAR, l'élaboration du protocole fractionné, en termes

¹⁵ Si l'intervalle des BED $[BED_{\min}; BED_{\max}]$ délivrées à une ROI est divisé en un certain nombre d'intervalles élémentaires, l'histogramme différentiel de la ROI définit en ordonnées les fractions volumiques de la ROI recevant des BED comprises entre les bornes de ces intervalles élémentaires.

de nombre de fractions, de répartition de l'activité totale entre les fractions et des délais inter-fractions, a un impact direct sur le contrôle tumoral. Des outils supplémentaires ont donc été développés pour calculer la nouvelle distribution des doses absorbées et des BED qui seraient délivrées pour l'activité optimale et le fractionnement considéré. Les paragraphes suivants décrivent ces outils d'optimisation, accessibles depuis l'interface « Histogramme » du logiciel OEDIPE (Figure 26).

6.1. Paramètres du plan de traitement

A ce stade, la distribution d'activité cumulée étant fixée lors de la définition de la source pour l'écriture du fichier d'entrée MCNPX, les paramètres modifiables pour l'optimisation du plan de traitement sont donc les critères de tolérance aux OAR et le protocole de fractionnement. Deux exemples de l'utilisation de ces outils d'optimisation sont présentés en Figure 28.

6.1.1. Critères de tolérance aux OAR

Que ce soit pour les outils d'optimisation sur la dose absorbée ou la BED, un critère de tolérance pour une ROI peut être défini sur la dose (D ou BED) moyenne reçue par la ROI, la fraction volumique de la ROI recevant une dose donnée ou la dose maximale délivrée à la ROI après sélection de la ROI par l'utilisateur parmi l'ensemble des ROI du fantôme. Les critères de tolérance sont définis sur les doses absorbées lorsque l'interface « Histogramme » sert à afficher les HDV (Figure 28, gauche) et sur les BED lorsque l'interface sert à afficher les HBV (Figure 28, droite).

Les critères de tolérance définis sur une fraction volumique ont un intérêt pour les organes dits « en parallèle » (cf. chapitre I, § 4.2.1), comme le foie et les poumons par exemple [15]. En effet, si seule une certaine fraction de l'organe reçoit des doses importantes, la fonction de l'organe sera assurée par la partie de l'organe ayant été peu irradiée. A l'inverse, les critères de tolérance définis sur la dose maximale auront un intérêt pour les organes dits « en ligne » (cf. chapitre I, § 4.2.1), comme par exemple la moelle épinière [15], dans la mesure où, pour ce type d'organe, une dose trop élevée délivrée à une infime partie de l'organe entraînera la défaillance de celui-ci.

6.1.2. Fractionnement

Pour les critères de tolérance définis sur les BED (i.e. lorsque les HBV sont affichés sur l'interface « Histogramme »), l'utilisateur peut choisir entre un protocole à injection unique ou un protocole fractionné. Pour les critères de tolérance définis sur les doses absorbées (i.e. lorsque les HDV sont affichés sur l'interface « Histogramme »), un protocole à injection unique est considéré par défaut pour les outils d'optimisation. La Figure 28 (gauche) présente un exemple de définition d'un critère de tolérance sur la fraction volumique du foie sain recevant une certaine dose absorbée.

S'il choisit d'utiliser un protocole fractionné, l'utilisateur sera alors amené à définir le nombre de fractions ainsi que la répartition de l'activité totale entre les fractions. Il pourra alors choisir entre un protocole pour lequel les délais inter-fractions sont considérés, par défaut, supérieurs à 10 fois la période de décroissance radioactive ou définir des délais inter-fractions spécifiques. La Figure 28 (droite) présente un exemple de définition d'un critère de tolérance sur la BED moyenne au foie sain avec un protocole fractionné défini par 3 fractions, une répartition inégale de l'activité entre les fractions et des délais inter-fractions variables.

Dans la mesure où la BED n'est pas proportionnelle à l'activité injectée, un algorithme de dichotomie est utilisé pour le calcul de la MIA lorsque le critère de tolérance est défini sur la distribution des BED. Cet

l'algorithme termine lorsque le critère de tolérance est vérifié avec une erreur inférieure à l'erreur maximale saisie par l'utilisateur (Figure 28, droite).

OUTILS D'OPTIMISATION (Gauche)

Cellule: Healthy_Liver

Type de critère de tolérance: Dose absorbée reçue par une fraction volumique

Dose absorbée limite (Gy): 30

Fraction volumique (%): 50

Calculer

Activité optimale (GBq): 2.161

HDVs et doses absorbées pour l'activité optimale

OUTILS D'OPTIMISATION (Droite)

Cellule: Healthy_Liver

Type de critère de tolérance: BED moyenne

Erreur maximale acceptée (%): 0.01

BED moyenne limite (Gy): 54

Type de protocole d'injection: Multi-injections

Nombre de cycles: 3

Définir les cycles

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
Fraction de l'activité totale (%)	25	50	25
Délai avant la fraction suivante (h)	72	48	-

Calculer

Activité optimale totale (GBq): 2.497

HDVs et doses absorbées pour l'activité optimale

HBVs et BEDs pour l'activité optimale

Figure 28 : Exemples d'utilisation des outils d'optimisation de l'interface « Histogramme » : calcul de la MIA pour un critère de tolérance défini sur la fraction volumique de foie sain recevant une dose absorbée donnée (le protocole d'injection est, par défaut, à injection unique) (gauche) et calcul de la MIA pour un critère de tolérance défini sur la BED moyenne au foie sain, une erreur maximale de 0,01% sur le critère de tolérance et un protocole fractionné avec 3 fractions, une répartition inégale de l'activité entre les fractions et des délais inter-fractions de 72 h et 48 h (droite).

6.2. Dosimétrie optimale pour le plan de traitement

Une fois la MIA calculée, les boutons « HDVs et doses absorbées pour l'activité optimale » et « HBVs et BEDs pour l'activité optimale » permettent d'obtenir la dosimétrie, en termes de doses absorbées ou de BED, qui serait délivrée au patient si la MIA était injectée en suivant le protocole d'injection défini. Selon le bouton utilisé, cette dosimétrie est décrite avec des HDV et les doses absorbées moyennes, minimales et maximales ou avec les HBV et les BED moyennes, minimales et maximales. Une nouvelle interface, implémentée sur le même modèle que l'interface « Histogramme » et disposant donc des mêmes outils de contrôle et de calcul, est utilisée pour l'affichage de ces résultats. Enfin, les EUD aux ROI peuvent être calculées à partir de cette interface. L'EUD étant une grandeur additive, l'EUD totale pour les protocoles fractionnés est égale à la somme des EUD délivrées par chacune des fractions individuellement. La dosimétrie optimale en termes de doses absorbées obtenue pour les paramètres d'optimisation définis en Figure 28 (gauche) est présentée en Figure 29.

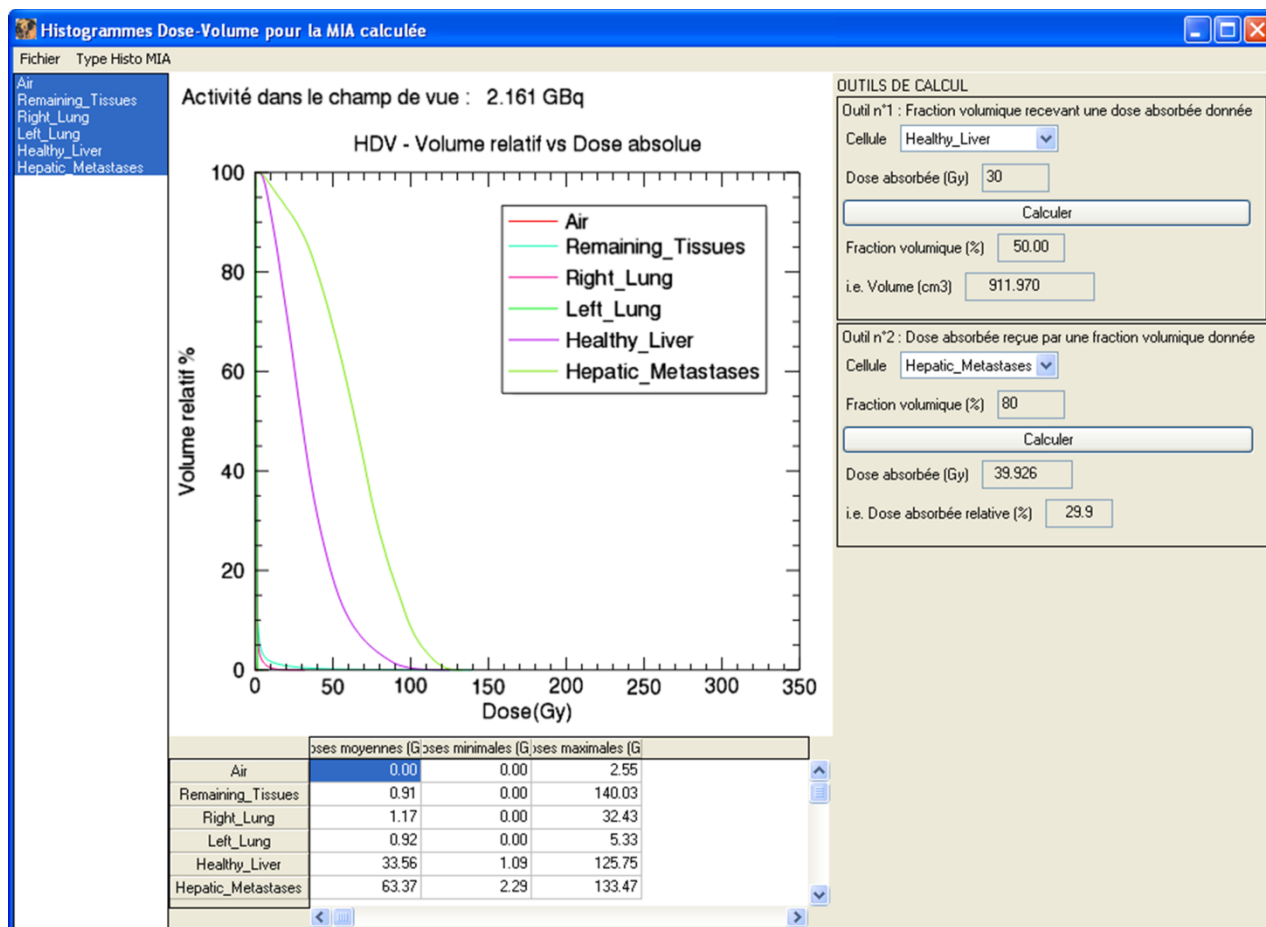


Figure 29 : Interface permettant d'afficher les résultats pour l'activité optimale en termes de doses absorbées obtenus pour un critère de tolérance défini sur la fraction volumique de foie sain recevant une dose absorbée donnée (Figure 28, gauche).

7. Conclusion

Dans sa version actuelle, le logiciel OEDIPE est une interface ergonomique suffisamment automatisée pour la réalisation en clinique de dosimétries Monte Carlo personnalisées dans le cadre d'applications thérapeutiques de médecine nucléaire. En effet, il permet de générer des fichiers d'entrée au code de calcul MCNPX sans que des connaissances préalables sur ce dernier soient nécessaires. Les fichiers d'entrée générés sont optimisés du point de vue des temps de calcul qui varient de quelques heures à quelques jours en fonction des applications.

Pour les radiothérapies internes vectorisées, cette dosimétrie avancée peut être utilisée à la fois pour la planification de traitement et l'évaluation de l'efficacité du traitement. Plusieurs options sont disponibles pour définir l'anatomie et la distribution tridimensionnelle de l'activité cumulée nécessaires à l'estimation de la distribution des doses absorbées à l'aide de calculs Monte Carlo directs. Outre l'automatisation de la définition de l'anatomie et de l'hétérogénéité de distribution de l'activité spécifiques au patient, un nouveau module a été développé pour prendre en compte la biocinétique propre au patient, qui peut donc être définie sous forme d'un modèle prédéfini ou modélisée avec OEDIPE à partir de données d'émission (TEMP ou TEP) à différents temps. De plus, pour aller plus loin que la notion de dose absorbée, un nouveau module a été implémenté pour calculer la distribution de la dose biologique efficace (BED) et la dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD) aux ROI. Enfin, des outils d'optimisation ont été

développés, comme aide à l'optimisation de la planification de traitement. Ces outils permettent de calculer l'activité maximale injectable (MIA) pouvant être injectée au patient tout en respectant des critères de tolérance aux organes à risque. Associés à des critères de tolérance définis sur la BED, ces outils peuvent être utilisés pour l'élaboration de traitements fractionnés et leur évaluation en termes de BED moyennes et d'EUD aux organes à risque et lésions tumorales.

Les développements apportés au logiciel OEDIPE au cours de ces travaux ont été utilisés pour une application à la radiothérapie interne sélective (SIRT). La mise en œuvre d'une dosimétrie Monte Carlo personnalisée dans le contexte de la SIRT fera l'objet du chapitre III. Son utilisation pour l'optimisation de la planification de traitement et l'évaluation du traitement fera l'objet des chapitres IV et V, respectivement.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Franck D., Laval L., Borissov N., Guillerme P., Bordy J.M.** Development of voxelised numerical phantoms using MCNP Monte Carlo code: Application to in vivo measurement. *Radioprotection*. 2001, Vol. 36, 1, pp. 77-86.
2. **Borisov N., Franck D., de Carlan L., Laval L.** A new graphical user interface for fast construction of computation phantoms and MCNP calculations: application to calibration of in vivo measurement systems. *Health Phys*. 2002, Vol. 83, 2, pp. 272-279.
3. **de Carlan L., Aubineau-Lanière I., Lemosquet A., Borissov N., Jourdain J.R., Jeanbourquin D., Le Guen B., Franck D.** Application of new imaging and calculation techniques to activity and dose assessment in the case of a ^{106}Ru contaminated wound. *Radiation Protection Dosimetry*. 2003, Vol. 105, 1-4, pp. 219-223.
4. **Chiavassa S., Aubineau-Lanière I., Bitar A., Lisbona A., Barbet J., Franck D., Jourdain J.R. and Bardiès M.** Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (OEDIPE) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Phys. Med. Biol.* 2006, 51, pp. 601-616.
5. **Chiavassa S.** *Développement d'un outil dosimétrique personnalisé pour la radioprotection en contamination interne et la radiothérapie vectorisée en médecine nucléaire.* IRSN/DRPH/SDI/LEDI - Unité 601 INSERM, Université Paul Sabatier de Toulouse. 2005. Thèse.
6. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms.* Ann. ICRP. s.l. : Elsevier, 2009. Vol. 39.
7. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 38: Radionuclide transformations - Energy and intensity of emissions.* [ed.] Pergamon. 1983. Vols. 11-13.
8. **Yoriyaz H., Stabin M.G., dos Santos A.** Monte Carlo MCNP-4B-based absorbed dose distribution estimates for patient-specific dosimetry. *J Nucl Med*. 2001, Vol. 42, 4, pp. 662-669.
9. **Berger M.J.** Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. [ed.] Fernbach S., Rotenberg M. Alder B. *Methods in computational physics Vol. 1.* New York : Academic Press, 1963, pp. 135-215.
10. **Goudsmit S., Saunderson J.L.** Multiple scattering of electrons. *Phys Rev*. 1940, Vol. 57, pp. 24-29.
11. **Reynaert N., Palmans H., Thierens H.** Reynaert N., Palmans H., Thierens H. *Med Phys*. 2002, Vol. 29, pp. 2446-2454.
12. **Schaart D.R., Jansen J.T.M., Zoetelief J., De Leege P.F.A.** A comparison of MCNP4C electron transport with ITS 3.0 and experiment at incident energies between 100 keV and 20 MeV: influence of voxel size, substeps and energy indexing algorithm. *Phys Med Biol*. 2002, Vol. 47, pp. 1459-1484.
13. **Cremonesi M., Ferrari M., Bartolomei M., Orsi F., Bonomo G., Arico D., Mallia A., De Cicco C., Pedrolì G., Paganelli G.** Radioembolisation with ^{90}Y -microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008, Vol. 35, pp. 2088-2096.
14. **O'Donoghue J.A.** Implications of Nonuniform Tumor Doses for Radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 1999, Vol. 40, 8, pp. 1337-1341.
15. **Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO).** *Guide des procédures de radiothérapie externe.* 2007. http://www.sfro.org/sfro_pro/media/pdf/guide_procedure_radiotherapie_2007.pdf.

CHAPITRE III

*Développement de la dosimétrie
Monte Carlo personnalisée
(PMCD) en SIRT*

1. Introduction

Chaque année, les cancers hépatiques, qu'ils soient primaires ou secondaires, sont à l'origine de plusieurs centaines de milliers de morts dans le monde, du fait notamment de leur mauvais pronostic. L'arsenal thérapeutique disponible à l'heure actuelle pour la prise en charge de ces pathologies est varié. L'ablation chirurgicale et la transplantation hépatique, dont l'efficacité en termes de curabilité a été démontrée, ne sont cependant envisageables que pour 15 à 20% des patients [1-2]. D'autres thérapies, reposant sur différents types d'action thérapeutique, font actuellement l'objet d'essais cliniques ou sont en cours de développement.

La radiothérapie interne sélective (SIRT), qui consiste en l'injection intra-artérielle de microsphères marquées à l' ^{90}Y , fait partie de cet arsenal thérapeutique depuis le début des années 1990 en Australie et depuis les années 2000 en Europe. Malgré des résultats cliniques prometteurs en termes de réponse, il n'existe pas encore de consensus en ce qui concerne les relations dose/réponse et dose/toxicité pour cette thérapie. Plusieurs études rétrospectives ont été réalisées pour déterminer la dose absorbée minimale à la tumeur conduisant à une réponse tumorale. Cependant, les méthodes dosimétriques utilisées sont variables d'une étude à l'autre et reposent sur des approximations plus ou moins importantes. En outre, malgré la réalisation d'une évaluation pré-traitement¹⁶ à l'aide de macro-agrégats d'albumine humaine marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA), la détermination de l'activité à injecter au patient dans les essais cliniques repose uniquement sur des critères anatomiques et une estimation de la fixation pulmonaire. Sans estimation prédictive des doses absorbées aux tissus non ciblés par la thérapie, ces traitements vont donc à l'encontre des recommandations de la directive 2013/59 du conseil de l'union européenne pour les applications thérapeutiques de médecine nucléaire.

Dans ce cadre, une collaboration entre le service de médecine nucléaire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) et le laboratoire d'évaluation de la dose interne (LEDI) de l'IRSN a été mise en place en 2010 en vue de développer une méthode de dosimétrie personnalisée pour la thérapie SIRT. Dans un premier temps, les développements apportés au logiciel OEDIPE au cours de ce travail de thèse ont permis de réaliser une dosimétrie Monte Carlo personnalisée (PMCD) pré-traitement à partir des données cliniques obtenus pour 24 évaluations aux $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA réalisées à l'HEGP avant des traitements SIRT. Ces dosimétries pré-traitement tiennent compte de l'anatomie du patient, à la fois en termes de géométrie et d'hétérogénéité des tissus, mais aussi de la distribution tridimensionnelle de l'activité spécifique au patient et des tirs croisés.

La première partie de ce chapitre présentera un état de l'art portant sur les pathologies hépatiques, sur les différents traitements envisageables, sur une description détaillée de la SIRT ainsi que sur les méthodes de planification proposées actuellement en clinique pour cette thérapie. Ce chapitre s'attachera ensuite à présenter la méthodologie de dosimétrie Monte Carlo personnalisée mise au point pour cette application et les résultats dosimétriques obtenus. L'apport de ces dosimétries Monte Carlo personnalisées pour la planification de traitement fera l'objet du chapitre IV.

¹⁶ Etape consistant à injecter une activité faible du radiopharmaceutique thérapeutique ou d'un radiopharmaceutique similaire (dit d'évaluation) marqué avec un isotope radioactif permettant l'acquisition d'une imagerie d'émission (TEMP ou TEP) et ayant les mêmes propriétés de fixation que le radiopharmaceutique thérapeutique. Le terme d'évaluation est aussi utilisé pour désigner cette étape d'évaluation pré-traitement.

2. Le foie et ses pathologies

2.1. Le foie

Organe situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, le foie est le plus volumineux des viscères humains (1800 g et 1400 g en moyenne pour les hommes et les femmes, respectivement [3]) et assure des fonctions vitales pour l'organisme [3-5], telles que le métabolisme des glucides et des lipides, la synthèse de la majorité des protéines sanguines (albumine, globines et facteurs de coagulation), ou encore, la production de la bile qui intervient dans la digestion des graisses dans l'intestin grêle [5]. De plus, le foie dégrade certaines substances toxiques pour l'organisme, comme, par exemple, l'ammoniac produit par le colon, l'hémoglobine issue de la destruction des globules rouges par la rate, l'alcool ingéré ou une partie des principes actifs des médicaments [5]. En outre, le foie est, avec plus de 10% du volume sanguin total du corps humain, l'un des organes les plus densément vascularisés [4]. Son apport en sang est assuré par deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique, issue de l'aorte, et la veine porte, formée par la confluence de veines provenant du système digestif [4]. Le drainage du sang hors du foie est assuré par un réseau de veines convergeant vers trois veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure [4].

2.2. Les pathologies hépatiques

Le foie possède une certaine capacité de régénération mais peut être sujet à de nombreuses pathologies : hépatites (alcoolique, virales, médicamenteuses, fulminante), stéatose, fibrose, cirrhose, hémochromatose, cancers primaires ou secondaires, ... [6]. Ces pathologies sont détaillées dans les paragraphes suivants.

2.2.1. La fibrose et la cirrhose hépatique

La fibrose hépatique apparaît lorsque les cellules endommagées par une maladie hépatique chronique sont remplacées par un tissu cicatriciel [7] qui entoure alors des amas de cellules hépatiques. En se régénérant, celles-ci créent des nodules de régénération qui déstructurent l'architecture hépatique et contrarient son bon fonctionnement. Si ces lésions ne sont pas trop sévères (fibrose de stade F1 à F3) et si la cause de la maladie hépatique chronique est traitée, la fibrose peut régresser et le foie peut retrouver une structure normale. A l'inverse, si les agressions des cellules hépatiques continuent, la fibrose va progresser jusqu'au stade F4, c'est-à-dire jusqu'à la cirrhose qui se caractérise par une destruction progressive et irréductible des cellules hépatiques. Parmi les maladies hépatiques chroniques étant à l'origine de l'apparition d'une fibrose et/ou d'une cirrhose, on retrouve l'hépatite alcoolique, les hépatites virales (hépatites A, B, C, Delta et E), les maladies auto-immunes (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive) et les maladies de surcharges (l'hémochromatose liée à une surcharge en fer et la Maladie de Wilson liée à une surcharge en cuivre). Enfin, outre les complications apparaissant en présence d'une cirrhose (hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, jaunisse, ascite, œdèmes des membres inférieurs, encéphalopathie, ...), la cirrhose prédispose à la survenue d'un carcinome hépatocellulaire, l'un des cancers hépatiques primitifs.

2.2.2. Les cancers hépatiques primaires

Il existe cinq types de cancers hépatiques primitifs, qui se distinguent selon la nature des cellules à partir desquelles ils se développent. En 2012, 782 000 nouveaux cas de cancers hépatiques primaires ont été recensés dans le monde, ce qui représente 5,6% des nouveaux cas de cancer recensés [8] dont 70% sont des hommes. Les cancers hépatiques sont ainsi les 5^{ème} et 9^{ème} cancers les plus fréquents pour les hommes et les femmes, respectivement, et leur incidence varie fortement d'une région à l'autre du monde. En

termes de mortalité, ils étaient, avec 746 000 décès recensés en 2012, la 2^{ème} cause de mort par cancer dans le monde. Du fait du faible pronostic associé, le taux de mortalité était de 92% dans les pays les plus développés et de 96% dans les pays les moins développés. En Europe, la France avait, en 2012, la 4^{ème} plus forte incidence de cancers hépatiques (9,5/100 000 personnes avec 8 332 nouveaux cas recensés en 2012) et la 6^{ème} plus forte mortalité par cancer hépatique (8,5/100 000 personnes avec 8 050 morts recensés en 2012) [9].

Le cancer primitif le plus courant, qui représente près de 90% des cas de cancers hépatiques primitifs, est le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou hépatocarcinome [10]. Il se développe à partir des hépatocytes¹⁷ et survient dans 90% des cas sur un foie présentant une cirrhose, quelle que soit l'origine de cette dernière [10]. Les toxines sont un deuxième facteur de risque, notamment dans les pays en développement où certains aliments sont contaminés par des moisissures produisant des aflatoxines¹⁸ [11].

Le deuxième cancer hépatique primitif le plus courant est le cholangiocarcinome intra-hépatique qui se développe à partir des cellules épithéliales des canaux biliaires intra-hépatiques (cholangiocytes) [12]. Beaucoup moins fréquents que les cholangiocarcinomes extra-hépatiques ou de la vésicule biliaire, ils représentent près de 10% des tumeurs primitives du foie [11]. Son incidence semble avoir augmentée mondialement de 4% par an de 1992 à 2000 mais reste cependant inférieure à 1/100 000 habitants [12]. Les causes et facteurs de risques favorisant l'apparition de ces cancers sont divers, allant des maladies chroniques du foie aux maladies inflammatoires biliaires (cholangite sclérosante, lithiase intra-hépatique) en passant par des parasitoses du foie [11-13]. Leur prévalence varie selon les pays mais leur fréquence est plus élevée en Asie en raison *a priori* de parasitoses endémiques de ces régions.

Les trois derniers types de cancers primitifs du foie, à savoir les angiosarcomes hépatiques, les carcinomes fibrolamellaires et l'hépatoblastome de l'enfant, beaucoup plus rares, se développent généralement sur foie sain et deviennent symptomatiques tardivement [14]. Très rares, les angiosarcomes hépatiques représentent environ 2% des cancers hépatiques primitifs et se développent à partir des cellules endothéliales¹⁹ des sinusoides²⁰ suite à l'exposition à des produits toxiques [11,14]. Leur évolution est rapidement fatale et la médiane de survie associée est de 6 mois [11,14]. Les carcinomes fibrolamellaires se développent comme les CHC à partir des hépatocytes mais sont environ 500 fois moins fréquents [11]. Cependant, ils surviennent chez des sujets jeunes (âge moyen 23 ans) et représentent 30% des tumeurs malignes hépatiques chez les patients âgés de moins de 20 ans [15]. Enfin, l'hépatoblastome de l'enfant est la tumeur maligne primitive du foie la plus courante dans cette tranche d'âge [16]. Elle atteint surtout l'enfant de moins de 3 ans et représente environ 1% des tumeurs pédiatriques avec une incidence annuelle de 1,5 par million d'enfants âgés de moins de 15 ans [17].

2.2.3. Les cancers hépatiques secondaires

Du fait de son apport sanguin, à la fois d'origine artérielle et veineuse, et de son rôle de filtration, le foie est un organe où toutes les tumeurs primaires peuvent métastaser²¹ ; on parle alors de métastases

¹⁷ Type de cellules du foie. Environ 80% des cellules du foie sont des hépatocytes.

¹⁸ Substances cancérogènes.

¹⁹ Cellules constituant la couche interne d'un vaisseau sanguin.

²⁰ Capillaires hautement perméables où le sang circule.

²¹ Développement de tumeurs dans un organe suite à la dissémination de cellules cancéreuses provenant d'une tumeur primaire située dans un autre organe.

hépatiques. L'approvisionnement étant assuré aux trois-quarts par la veine porte, le foie est le lieu le plus fréquent de développement de métastases d'origine digestive. Ainsi, entre 40 et 50% des patients atteints d'un cancer colorectal (en 2012, 3^{ème} et 5^{ème} cancer en termes d'incidence et de mortalité respectivement dans le monde [8]) vont développer des métastases hépatiques et, dans 15 à 20% des cas, les métastases sont déjà présentes au moment du diagnostic [18]. Des métastases hépatiques suite à des cancers du sein, de l'estomac ou du pancréas sont également fréquentes ; les métastases de cancers primaires du foie, des poumons, des reins ou des ovaires sont plus rares mais existent. Du fait de l'incidence des cancers primaires pouvant entraîner le développement de métastases hépatiques et de la fréquence d'apparition de ces dernières, l'incidence des métastases hépatiques est donc largement supérieure à l'incidence des cancers primaires hépatiques. De plus, la survie médiane des patients présentant des métastases hépatiques de cancer colorectal est estimée à 6 mois avec ou sans traitement de la tumeur primitive [18] et les métastases hépatiques de cancer du sein présentent également un danger vital pour la patiente [19]. Les métastases hépatiques constituent donc le facteur pronostique prédominant, ce qui rend leur traitement indispensable pour l'allongement de la vie ou la survie du patient.

2.3. Les traitements des cancers hépatiques

Différentes options existent pour le traitement des cancers hépatiques primaires ou secondaires. Ces traitements reposent sur différentes stratégies, à savoir l'ablation, le ciblage moléculaire, le traitement local intra-artériel ou la radiothérapie externe conformationnelle. La stratégie thérapeutique adoptée pour un patient repose en général sur l'utilisation de plusieurs techniques. La radiothérapie externe conformationnelle est fortement limitée par la faible tolérance du foie à l'irradiation externe. Cette stratégie thérapeutique fait l'objet d'études mais n'est pas recommandée à l'heure actuelle pour le traitement des CHC et des métastases hépatiques [10]. Les paragraphes suivants décrivent les principales thérapies utilisées ou en cours de développement actuellement.

2.3.1. Les thérapies par ablation

La résection chirurgicale, la transplantation hépatique et les techniques d'ablation locale sont, à l'heure actuelle, les seuls traitements considérés comme curatifs mais ne sont malheureusement possibles que pour une minorité de patients.

Du fait du potentiel de régénération du foie, l'ablation de près de 70% du foie est possible à condition que le tissu restant soit non tumoral et bien vascularisé [18]. De plus, la résection chirurgicale²² doit être complète, avec une marge de sécurité de 1 cm pour éviter toute récurrence [10] ; elle est le traitement de première ligne pour le traitement des CHC mais n'est recommandée que pour des lésions uniques et des patients ayant une fonction hépatique préservée [10]. Concernant les métastases hépatiques, la résection chirurgicale est le seul traitement pour lequel il a été démontré qu'il conduit à une amélioration de la survie à long terme ; le taux de survie à 5 ans est compris entre 37% et 58% pour les métastases de cancers colorectaux [18] et entre 20% et 61% pour les métastases hépatiques de cancers du sein [19-20]. La résectabilité des métastases dépend de nombreux facteurs, comme par exemple de facteurs généraux sur la condition du patient et le stade du cancer primitif, le nombre, la taille et la localisation des métastases ou l'existence de métastases extra-hépatiques [18]. La résection des métastases devant être complète pour être justifiée, seuls 20% des patients atteints de métastases hépatiques sont éligibles pour une résection chirurgicale. De plus, l'apport de la résection chirurgicale des métastases hépatiques de

²² Ablation de l'ensemble des lésions hépatiques par voie chirurgicale.

cancer colorectal est bien établie dans la littérature scientifique mais moins certaine pour les autres sites de tumeurs primaires [1,21-22].

La transplantation hépatique est considérée comme traitement de première ligne pour les patients atteints de CHC avec une seule lésion de moins de 5 cm ou un maximum de 3 lésions de moins de 3 cm qui ne sont pas éligibles pour une résection chirurgicale [10]. Une transplantation hépatique de donneur vivant peut également être une option alternative pour les patients dont le temps d'attente avant transplantation excède 6-7 mois [10].

Les techniques d'ablation locale reposent sur une destruction chimique ou thermique des lésions. L'injection percutanée d'éthanol (PEI) au sein de la lésion entraîne une nécrose de celle-ci par coagulation [10]. Les autres techniques d'ablation locale reposent sur une destruction thermique des lésions, par la chaleur (radiofréquence, micro-ondes, laser) ou par le froid (cryothérapie) [1]. L'énergie thermique ou l'éthanol sont délivrés localement sous contrôle échographique ou tomodensitométrique [1,10]. Pour le traitement des CHC, l'ablation par radiofréquence (RFA) et la PEI sont les traitements standards pour les patients non éligibles pour la résection chirurgicale répondant à certains critères (cf. Figure 30) [10] ; les données disponibles à l'heure actuelle ne sont cependant pas suffisantes pour envisager le remplacement de la résection chirurgicale par la RFA en tant que traitement de première ligne. De plus, dans le cas de métastases de cancer colorectal, une étude a montré des taux de réussite similaire pour l'ablation par radiofréquence et la résection chirurgicale et une augmentation de la médiane de survie lorsque la radiofréquence est utilisée en première intention plutôt qu'en recours [23]. En ce qui concerne l'ablation par micro-ondes et par injection d'éthanol, les résultats actuels ne permettent pas de conclure sur leur efficacité pour le traitement des métastases hépatiques [24-25]. A l'heure actuelle, les techniques d'ablation par micro-ondes, laser ou cryothérapie font l'objet d'investigations qui nécessitent la conduite d'essais cliniques randomisés [10].

Enfin, de nouvelles techniques sont actuellement en cours de développement, telles que l'électroporation irréversible ou l'ablation par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) [10]. Pour le traitement des métastases, ces approches sont ainsi utilisées pour des lésions non résecables mais qui restent accessibles et de petite taille [1,18].

2.3.2. Les thérapies moléculaires ciblées

En termes de thérapies moléculaires ciblées administrées de manière systémique²³, le sorafenib (ou NexavarTM) est le premier et unique produit dont le bénéfice a été démontré pour l'allongement de la survie des patients présentant un CHC avancé et est donc recommandé pour ces patients lorsque la fonction hépatique est bien préservée [10]. Le mode d'action du sorafenib repose sur l'inhibition de différents types de kinases²⁴ exprimées par certaines tumeurs malignes, dont les tumeurs hépatiques. Comparée à d'autres stratégies thérapeutiques, cette approche ciblée était donc très innovante pour le traitement des cancers hépatiques. Le sorafenib est actuellement testé en tant que thérapie adjuvante²⁵ après résection locale ou complète pour les CHC de stade précoce ou en combinaison avec une chimioembolisation pour les CHC de stade avancé ainsi qu'en traitement de première ligne pour les CHC de stade intermédiaire [10]. Le traitement des métastases hépatiques par sorafenib fait également l'objet

²³ Administration de la thérapie par voie sanguine, généralement en intraveineuse (IV), permettant ainsi sa distribution dans la totalité du corps.

²⁴ Catégorie d'enzymes catalysant la phosphorylation par l'ajout d'un ion phosphate à une molécule cible (protéine, sucre, lipide, ...).

²⁵ Thérapie administrée pour augmenter ou stimuler les effets positifs d'une autre forme de traitement.

d'essais cliniques [26]. Outre le sorafenib, environ 56 produits font actuellement l'objet d'essais cliniques de phase II ou III [10].

D'autres thérapies systémiques, de type chimiothérapie, hormonothérapie ou immunothérapie, ont conduit à des résultats non concluants ou négatifs et ne sont donc pas, à l'heure actuelle, recommandés pour le traitement des CHC. Des essais cliniques sont cependant en cours pour des protocoles combinant plusieurs types de thérapies, comme par exemple, l'association d'une chimiothérapie au sorafenib [10]. Dans le cas des métastases hépatiques du cancer du sein, certaines chimiothérapies et hormonothérapies permettent un allongement de la survie mais la survie à 5 ans est quasiment nulle [19]. L'utilisation d'une chimiothérapie administrée avant et après une résection chirurgicale a permis de réduire d'un quart le risque de récurrence chez un groupe de patient traités pour des métastases hépatiques de cancer colorectal [18,27].

2.3.3. Les thérapies locales intra-artérielles

Les particularités anatomiques et vasculaires du foie ont permis la mise au point de thérapies locales administrées par cathétérisation transfémorale via l'artère hépatique ou ses branches. En effet, les tumeurs, primitives ou secondaires, étant principalement vascularisées par l'artère hépatique alors que la partie saine du foie l'est principalement par la veine porte, l'administration de l'agent thérapeutique à la tumeur par voie artérielle peut être réalisée de manière plus sélective [10,28] ; ce point sera détaillé plus avant dans le paragraphe 3.1.3. Parmi ces techniques, détaillées dans les paragraphes suivants, on retrouve la chimiothérapie intra-artérielle, la chimio-lipiodolisation, la chimioembolisation conventionnelle (TACE), la chimioembolisation par « Drug Eluting Beads » (TACE-BED) et la radioembolisation [10,28-29].

La chimiothérapie intra-artérielle consiste à positionner un cathéter afin d'administrer la chimiothérapie de manière plus sélective à la tumeur ; le cathéter, positionné par chirurgie ou voie percutanée est laissé en place pour permettre une administration répétée de la chimiothérapie [28]. La chimio-lipiodolisation consiste en l'administration, par voie artérielle, d'une émulsion de chimiothérapie mélangée à du lipiodol²⁶. Du fait des résultats cliniques obtenus jusqu'à présent, ces deux techniques ne sont pas recommandées pour le traitement des CHC [10]. Pour le traitement des métastases hépatiques, les données préliminaires sur la chimiothérapie intra-artérielle sont encourageantes, notamment pour les patients dont la maladie est à la limite de la résécabilité [28]. Du fait du fort taux de réponse tumorale associé à ces thérapies, plusieurs études ont ainsi montré la possibilité de réséquer les lésions chez certains patients après l'administration de chimiothérapies intra-artérielles. Ces résultats sont cependant à confirmer à partir d'essais cliniques randomisés [28].

La chimioembolisation conventionnelle (TACE) consiste en l'administration intra-artérielle d'une chimiothérapie émulsionnée au lipiodol suivie d'une embolisation des vaisseaux nourriciers de la tumeur avec des éponges biologiques provoquant un effet cytotoxique²⁷ et ischémique²⁸. La TACE-BED est une technique plus récente reposant sur le même principe mais pour laquelle l'embolisation et l'administration de la chimiothérapie sont simultanées. Cette technique consiste à injecter des « Drug

²⁶ Molécule se fixant préférentiellement aux cellules cancéreuses.

²⁷ La cytotoxicité correspond à la propriété d'un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

²⁸ L'ischémie correspond à la diminution de l'apport sanguin artériel à un tissu, entraînant une baisse de l'oxygénation du tissu en-dessous de ses besoins et perturbant sa fonction.

Eluting Beads » (DEB) par voie intra-artérielle ; les DEB sont des microsphères contenant le produit cytotoxique, calibrées pour emboliser les vaisseaux tumoraux et délivrer la chimiothérapie de manière contrôlée sur une période d'une semaine [10]. La TACE est actuellement le traitement de première ligne pour les CHC de stade intermédiaire (lésions multi-nodulaires non résecables) mais n'est pas recommandée en cas de maladie hépatique décompensatoire²⁹, de défaillance hépatique avancée ou d'invasion extra-hépatique [10]. Un essai de phase II a montré des taux de réponse similaires pour la TACE et la TACE-BED avec cependant moins d'effets secondaires systémiques pour la TACE-BED dans le traitement des CHC [10]. Pour le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal, un protocole de TACE-BED, appelé DEBIRI (DC-Beads® + l'irritonecan), est actuellement en cours [28]. Les données cliniques sont encore limitées mais un essai clinique randomisé de phase III a permis de montrer une survie médiane de 22 mois pour le protocole DEBIRI contre 15 mois pour le groupe ayant reçu une chimiothérapie en intraveineuse par FOLFIRI³⁰ [28].

Enfin, plusieurs techniques de radioembolisation existent. Ces techniques consistent en une injection intra-artérielle de substances radioactives. Le développement de la radioembolisation a débuté avec l'utilisation du lipiodol marqué à l'¹³¹I dont le rayonnement β est exploité à des fins thérapeutiques. Les premiers essais cliniques conduits avec cette technique dans les années 1990 ont conduit à des résultats prometteurs. Tout d'abord, un essai clinique randomisé, reporté par Raoul *et al.* [30], a été mené pour comparer l'injection intra-artérielle de ¹³¹I-lipiodol à des traitements palliatifs pour des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires de stade I ou II (classification d'Okuda³¹) avec thrombose de la veine porte. Cet essai clinique a mis en évidence une augmentation de la survie globale et une excellente tolérance à cette thérapie. Un deuxième essai clinique randomisé, reporté par Raoul *et al.* [32], a ensuite été conduit pour comparer l'injection intra-artérielle de ¹³¹I-lipiodol à la chimioembolisation conventionnelle pour des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires de stade I ou II (classification d'Okuda) sans thrombose de la veine porte. Cet essai clinique a mis en évidence des survies et des réponses tumorales équivalentes pour les deux traitements avec néanmoins une tolérance significativement meilleure pour l'injection intra-artérielle de ¹³¹I-lipiodol. Un troisième essai clinique randomisé, reporté par Lau *et al.* [33], a permis d'évaluer l'apport d'une injection intra-artérielle de ¹³¹I-lipiodol administrée après une résection chirurgicale dans le cas de carcinomes hépatocellulaires. Cet essai clinique a montré que l'administration d'une injection intra-artérielle de ¹³¹I-lipiodol en thérapie adjuvante après résection chirurgicale permettait de réduire significativement le taux de récurrence et d'augmenter la survie sans récurrence ainsi que la survie globale. Enfin, un essai clinique randomisé récent a montré une meilleure réduction du taux de récurrence suite à un traitement curatif de CHC avec une injection intra-hépatique d'¹³¹I-lipiodol par rapport à une injection de lipiodol non radioactif ; aucune amélioration de la survie globale n'a cependant été constatée dans cette étude [34]. Néanmoins, la période radioactive longue et l'émission gamma de haute énergie de l'¹³¹I nécessitent l'isolation du patient pour une longue période et limitent l'activité pouvant être administrée du fait de l'irradiation non négligeable des organes environnants [35]. Ainsi, dans la mesure où le ¹⁸⁸Re a une période radioactive plus courte et une émission γ de plus faible énergie que l'¹³¹I, l'injection de ¹⁸⁸Re-HDD/lipiodol a également été investiguée pour le traitement des CHC [35]. A l'heure actuelle, la radioembolisation par microsphères chargées à l'⁹⁰Y, qui sera détaillée dans le paragraphe 3, est la technique de radioembolisation la plus

²⁹ Le phénomène de décompensation correspond à une dégradation, souvent brutale, d'un organe ou d'un organisme qui était jusqu'alors maintenu en équilibre par des mécanismes de compensation qui empêchaient la survenue de ce dérèglement.

³⁰ Type de chimiothérapie utilisée pour le traitement des cancers colorectaux.

³¹ Système de classification des carcinomes hépatocellulaires proposé par Okuda *et al.* en 1985 [31].

pratiquée [10]. Cependant, malgré de nombreuses études cliniques ayant conduit à des résultats prometteurs [36-39], aucun essai clinique randomisé n'a pour l'instant permis d'évaluer son efficacité en comparaison, par exemple, à la chimioembolisation ou au sorafenib pour la prise en charge des patients avec CHC de stade intermédiaire ou avancé, respectivement [10]. De même dans le traitement des métastases hépatiques, des études comparatives sont nécessaires pour évaluer son efficacité par rapport aux autres thérapies. On peut cependant noter que des essais cliniques visant à répondre à ce type de questions sont en cours d'analyse ou d'inclusion.

2.3.4. Synthèse, conclusions et perspectives

En conclusion, le choix du traitement à adopter pour la grande majorité des patients qui ne peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale ou d'une transplantation hépatique est complexe. En ce qui concerne la prise en charge des CHC, la Figure 30 présente le système de classification BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) qui définit la stratégie thérapeutique à adopter pour la prise en charge des CHC selon l'état général du patient, sa fonction hépatique et le stade de sa pathologie [10].

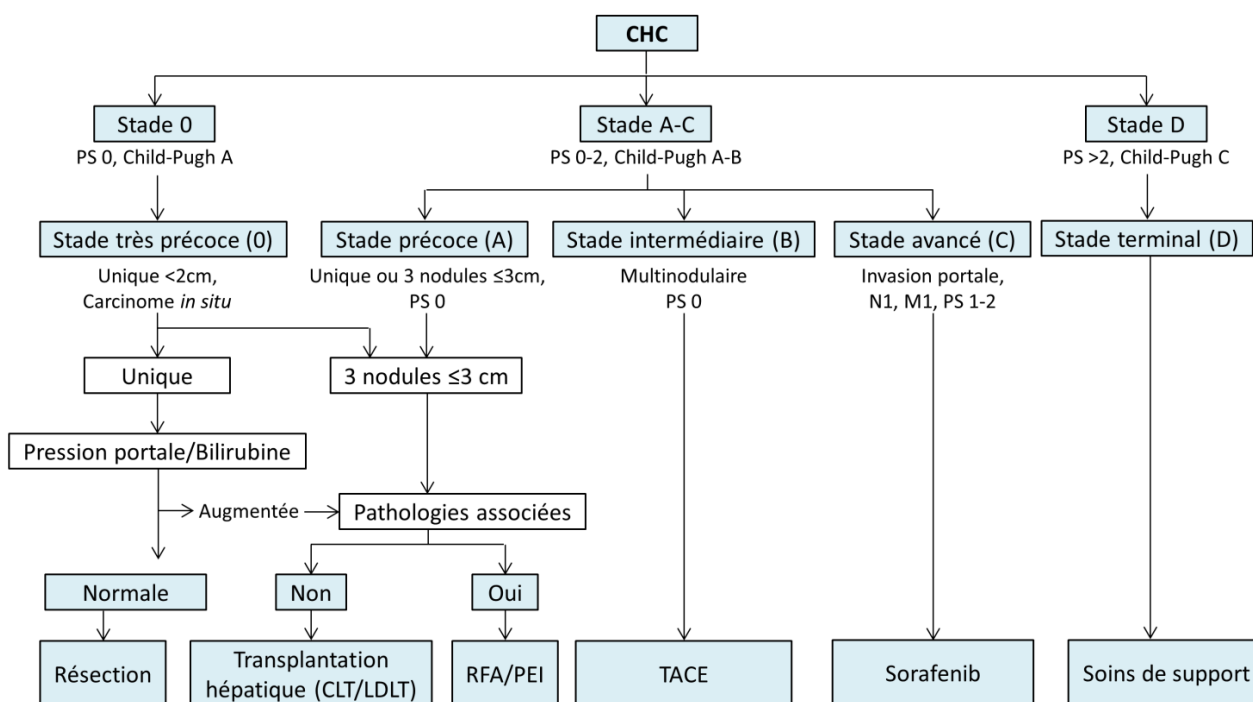


Figure 30 : Système de classification BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) pour la prise en charge des CHC – Schéma traduit de l'anglais [10].

Le système de classification BCLC divise les patients atteints de CHC en 5 groupes (0, A, B, C et D) en fonction du stade de la tumeur, évalué à partir du nombre et de la taille des lésions, de l'invasion vasculaire et de l'étendue du cancer (N1 : présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux, M1 : présence de métastases à distance), de la fonction hépatique, évaluée à partir du score de Child Pugh (A, B ou C en fonction du pronostic associé à la pathologie hépatique chronique et évalué en fonction de mesures biologiques) [40], et de l'état général du patient, évalué à partir de l'ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, compris entre 0 à 5) [41]. Le système de classification BCLC recommande ensuite un traitement pour chaque groupe de patients en tenant également compte d'autres facteurs de risque, tels que le niveau de bilirubine, l'hypertension portale ou de pathologies associées. CLT : Transplantation hépatique de donneur décédé (Cadaveric Liver Transplantation), LDLT : Transplantation hépatique de donneur vivant (Living donor liver transplantation).

Pour les nouvelles thérapies, développées ces dernières décennies, les résultats cliniques actuels et les comparaisons avec les autres thérapies sont insuffisants pour permettre leur recommandation en tant que traitements de première ou seconde ligne. De nombreux essais cliniques permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance ou de comparer différentes thérapies ont été réalisés ou sont encore en cours

pour faire avancer la prise en charge des cancers hépatiques [42]. Ainsi, à l'heure actuelle, 78 essais cliniques ont été recensés en France par l'Institut National du Cancer (INCa) ; 51 essais sont clos à l'inclusion, 26 sont en cours d'inclusion et 1 essai est à venir. Les CHC, les métastases hépatiques, les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, le carcinome fibrolamellaire et l'hépatoblastome sont respectivement concernés par 37, 10, 7, 1 et 2 essais [42]. Les résultats de ces essais cliniques apporteront des informations précieuses pour l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancers hépatiques.

3. La Radiothérapie Interne Sélective (SIRT) : principe et applications

La radiothérapie interne sélective (Selective Internal Radiation Therapy – SIRT) ou radioembolisation par microsphères chargées à l'Yttrium-90 (^{90}Y), introduite en pratique clinique en Australie dans les années 90, est une thérapie alternative dans le traitement des tumeurs hépatiques non résecables les plus courantes, qu'elles soient primaires ou secondaires. Utilisée majoritairement dans un but palliatif, elle est parfois utilisée pour réduire la taille des lésions avant d'envisager une résection chirurgicale ou une transplantation hépatique ou pour allonger la survie du patient. Cette partie vise à décrire le principe général de cette thérapie, les caractéristiques des microsphères et de l' ^{90}Y , les différentes phases de planification et de réalisation du traitement ainsi que quelques résultats, issus de la littérature, sur l'efficacité clinique de cette thérapie.

3.1. Principe général de la SIRT

La SIRT consiste en l'implantation dans le tissu hépatique de microsphères chargées à l' ^{90}Y [10]. L'implantation des microsphères, dont le diamètre est calibré pour qu'elles parviennent jusqu'aux capillaires, est réalisée via l'artère hépatique par cathétérisation transfémorale sous guidage fluoroscopique [43]. Piégées dans les capillaires, les microsphères permettent alors une irradiation locale des tissus environnants par désintégration β^- de l' ^{90}Y . La Figure 31 illustre le principe général de la SIRT. Les microsphères utilisées, l'efficacité et le caractère sélectif de cette thérapie et les étapes du traitement sont détaillés dans les paragraphes suivants.

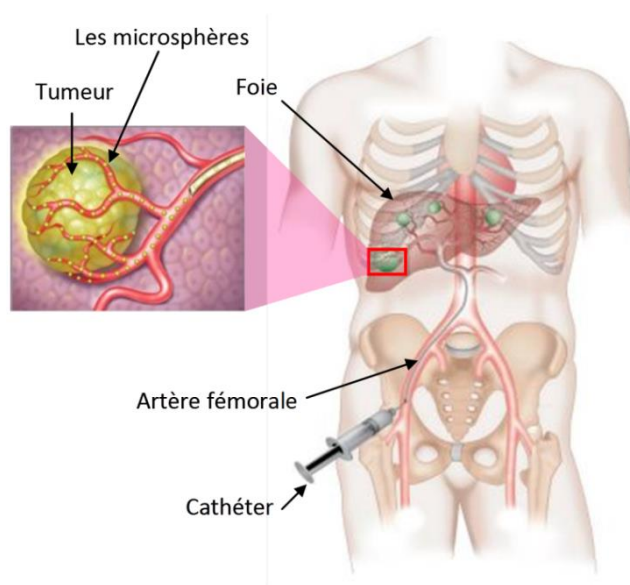


Figure 31 : Principe de l'injection de ^{90}Y -microsphères par cathétérisation transfémorale pour le ciblage des lésions hépatiques.

3.1.1. Microsphères chargées à l'Yttrium-90

L'yttrium, de symbole Y, est un élément chimique de numéro atomique 90 classé parmi les terres rares dont le seul isotope stable est l' ^{89}Y . L' ^{90}Y est le produit de la désintégration β^- du strontium-90 ($^{90}_{38}\text{Sr}$) et se désintègre à son tour en zirconium-90 ($^{90}_{40}\text{Zr}$) par désintégration β^- . Pour les applications médicales, l'yttrium-90 est obtenu par séparation chimique du strontium-90, lui-même produit de fission des atomes d'uranium dans les réacteurs nucléaires [44]. La période radioactive $T_{1/2}$ de l' ^{90}Y est de 64,1 heures [45]. Son énergie de désintégration maximale est de 2,28 MeV et son énergie de désintégration moyenne est de 0,93 MeV [45]. Dans l'air, ses parcours moyen et maximal sont de 3,7 cm et 9,6 cm, respectivement tandis qu'ils sont de 2,5 mm et 11 mm, respectivement, dans un tissu [46]. Le rayon de la sphère dans laquelle 90% de l'énergie émise est déposée est de 5,3 mm.

En général, l' ^{90}Y est considéré comme un émetteur β « pur » et son rayonnement de freinage est traditionnellement détecté par imagerie TEMP (cf. chapitre I, § 3.3.1.1). Cependant, en 1955, K. Ford a mis en évidence que la décroissance de ce radionucléide possède une branche mineure vers le premier état excité 0^+ du zirconium-90 à 1,76 MeV ; cette transition est alors suivie par une production de paire β^+/β^- . Cette dernière est caractérisée par un très faible rapport d'embranchement (environ 32 désintégrations sur un million) [47] ; celui-ci a été récemment quantifié plus précisément par Selwyn *et al.* [48]. Depuis quelques années, cette émission de positons est donc exploitée pour décrire la distribution de l' ^{90}Y par imagerie TEP [49-51] (cf. chapitre I, § 3.3.1.2).

A l'heure actuelle, deux types de microsphères marquées à l' ^{90}Y sont commercialisées : les TheraSpheres® et les SIR-Spheres®. Les TheraSpheres [52], produites par l'entreprise NORDION, ont été autorisées aux Etats-Unis en décembre 1999 par la FDA (Food and Drug Administration) et ont reçu un marquage CE en tant que dispositif implantable en Europe en juin 2006. Elles sont constituées d'un verre insoluble contenant de l' ^{90}Y et leur diamètre moyen est compris entre 20 et 30 μm . L'activité moyenne par microsphère est d'environ 2500 Bq. Elles sont livrées en suspension dans de l'eau stérile et produites pour six activités différentes au moment de l'étalonnage (3, 5, 7, 10, 15 et 20 GBq). Un flacon de 3 GBq contient donc approximativement 1,2 million de TheraSpheres® au moment de l'étalonnage. Les SIR-Spheres® [46], produites par l'entreprise SIRTEX, ont été autorisées aux Etats-Unis par la FDA en mars 2002 et ont reçu un marquage CE en tant que dispositif implantable en Europe en octobre 2002. Elles sont constituées d'une résine biocompatible en surface de laquelle est fixé l' ^{90}Y . Leur diamètre est compris entre 20 et 60 μm ; un diamètre maximal de 60 μm assure que toutes les microsphères vont pouvoir atteindre les capillaires des tissus tumoraux et un diamètre minimal de 20 μm assure que les microsphères ne passeront pas du système artériel au système veineux via le système vasculaire tumoral. L'activité moyenne par microsphère est d'environ 50 Bq et elles sont livrées en suspension dans de l'eau stérile avec une activité de 3 GBq $\pm$ 10% [46] au moment de l'étalonnage. Un flacon de 3 GBq contient donc approximativement 60 millions de Sir-Spheres® au moment de l'étalonnage.

3.1.2. Efficacité clinique de la SIRT

De nombreuses études cliniques, prospectives et rétrospectives [36,38-39,53-60], ont mis en évidence des taux de réponse et de survie après thérapie SIRT encourageants et des profils de toxicité acceptables, à la fois pour le traitement des métastases hépatiques et des cancers primaires. Une survie globale de 17,2 mois après SIRT chez les patients de Child-Pugh A a ainsi été mise en évidence dans l'étude rétrospective de Salem *et al.* sur 291 patients traités pour des CHC [37]. Des taux élevés de réponse après SIRT ont été également reportés pour des patients porteurs de métastases hépatiques d'origine neuroendocrinienne

[39,60], colorectale [59-60] ou autre [60]. Certaines études ont également reporté des cas de régression tumorale suffisante pour permettre une résection chirurgicale après thérapie SIRT [61]. En termes de toxicité, les effets secondaires aigus³² généralement reportés sont principalement la fatigue, la fièvre, la nausée, des douleurs abdominales, des ulcères ou une perturbation du bilan hépatique [28,62]. Les effets secondaires à long terme³³, communément appelés RILD (Radiation-Induced Liver Disease), peuvent apparaître au niveau hépatique (fibrose, cirrhose, ascites, hypertension portale, varices, ...) ou pulmonaire (pneumonie radique). On peut cependant noter que l'apparition d'une pneumonie radique est exceptionnelle [63] et que les complications gastro-intestinales ont une incidence relativement faible [64].

Malgré la quantité importante de données cliniques, la connaissance de l'efficacité de la SIRT et des toxicités associées est cependant pénalisée par l'absence d'études cliniques regroupant un grand nombre de patients jusqu'à la fin des années 2000. Une première synthèse [62], réalisée par un groupe indépendant d'experts (Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium – REBOC), présente des recommandations pour le traitement des patients par thérapie SIRT basées sur une synthèse de l'ensemble des résultats cliniques reportés ainsi que pour la conduite d'essais cliniques de grande ampleur pour l'évaluation de la SIRT seule ou combinée à d'autres thérapies. Ce groupe d'experts conclut notamment qu'il existe suffisamment de preuves attestant de la sécurité et de l'efficacité des thérapies SIRT pour le traitement des cancers hépatiques primaires et secondaires mais que son rôle au sein de l'ensemble des thérapies doit être évalué.

Dans la majorité de ces études cliniques, la SIRT était utilisée en dernière ligne de traitements [65-67]. Cependant, certaines études ont mis en évidence, l'apport potentiel de la SIRT en combinaison avec d'autres thérapies en première ligne de traitement [53-54]. Ces constatations, faites sur des études randomisées de faible effectif, ont conduit au lancement de deux essais cliniques (SIRFLOX et FOXFIRE) multicentriques, randomisés et de grande ampleur pour étudier un traitement par FOLFOX³⁴ combiné ou non à une SIRT (SIR-Spheres®) de première intention pour les métastases hépatiques de cancer colorectal. L'essai clinique SIRFLOX est aujourd'hui clos à l'inclusion et les résultats sont attendus pour 2018. En outre, l'essai clinique FOXFIRE est toujours ouvert à l'inclusion.

Ces dernières années, de nombreux autres essais cliniques ont été lancés dans différentes régions du monde à la fois pour les SIR-Spheres® et pour les TheraSpheres® avec différents objectifs. Par exemple, certains ont pour objectif d'évaluer la thérapie seule ou combinée pour certaines catégories de pathologies et de patients tandis que d'autres visent à étudier son apport en association avec d'autres thérapies de première ou deuxième ligne de traitement (sorafenib, FOLFOX6m, ...). Ainsi, on peut répertorier 18 essais cliniques (5 pour les cancers primaires et 13 pour les cancers secondaires) en cours pour les SIR-Spheres® [68] et 40 essais cliniques en cours pour les TheraSpheres® [26].

3.1.3. Sélectivité de la SIRT

Comme il l'a été évoqué au paragraphe 2.3.3, le caractère sélectif des thérapies locales intra-artérielles comme la SIRT repose sur les particularités vasculaires du foie et des lésions hépatiques [43]. Tout d'abord, les tumeurs étant principalement vascularisées par l'artère hépatique alors que le foie sain l'est principalement par la veine porte, le positionnement du cathéter dans l'artère hépatique pour l'injection des microsphères permet de délivrer une concentration plus importante de microsphères dans les lésions

³² i.e. apparaissant dans les 30 jours suivant le traitement.

³³ i.e. apparaissant entre 30 et 90 jours après le traitement.

³⁴ Type de chimiothérapie utilisée pour le traitement des cancers colorectaux.

que dans le foie sain [28]. De plus, l'artère hépatique, la veine porte et leur canal biliaire se divisant au fur et à mesure de leur cheminement dans le foie, celui-ci peut être divisé en plusieurs portions, indépendantes les unes des autres en termes de vascularisation [69]. Cette caractéristique particulière du foie autorise le traitement ou l'ablation de portions du foie sans compromettre le fonctionnement du foie restant, on parle alors d'organe « en parallèle » (cf. chapitre I, § 4.2.1) [70].

La segmentation hépatique fondée sur la vascularisation interne du foie a été formalisée par Couinaud en 1957, introduisant alors les notions de foie droit et gauche ainsi que de segments [69]. Le foie est donc divisé en foie droit et foie gauche par la veine hépatique médiane (VHM). Ces deux parties sont ensuite divisées par les veines hépatiques droite (VHD) et gauche (VHG) respectivement pour définir des secteurs, eux-mêmes divisés en deux (excepté le secteur médian gauche) pour définir les segments II à VIII. Le segment I, également appelé lobe de Spiegel ou lobe caudé, correspond à la partie du foie située en avant de la veine cave. Le foie droit est ainsi composé des segments V à VIII alors que le foie gauche est composé des segments II à IV. Le lobe caudé, ayant la particularité d'être vascularisé par des ramifications des veines porte gauche et droite, appartient à la fois au foie droit et au foie gauche. La Figure 32 présente une vue éclatée du foie décrivant la segmentation hépatique ainsi que l'origine usuelle des artères hépatiques gauche et droite constituant la vascularisation artérielle du foie (76% des cas). L'artère hépatique gauche se divise, en général, en trois branches secondaires destinées au segment IV, au lobe de Spiegel (segment I) et au lobe gauche (segments II et III). L'artère hépatique droite se divise habituellement en deux branches secondaires, la branche antérieure alimentant les segments V et VIII et la branche postérieure alimentant les segments VI et VII.

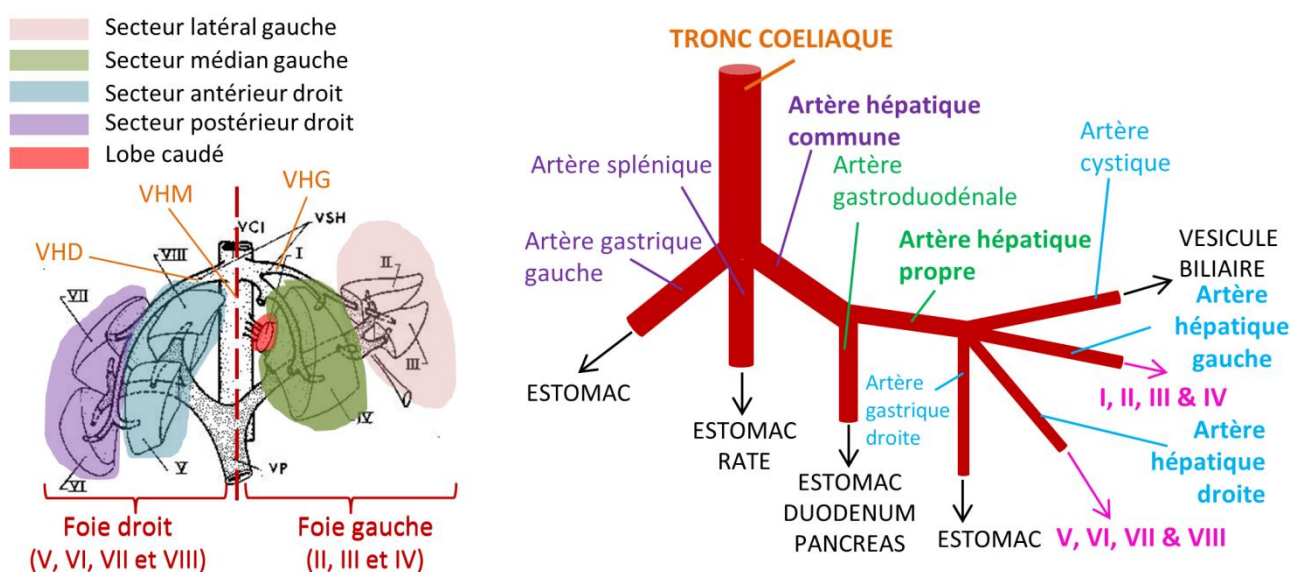


Figure 32 : A gauche : vue antérieure éclatée du foie décrivant la segmentation hépatique (VP : Veine Porte, VCI : Veine Cave Inférieure, VSH : Veine sub-hépatique, VHD : Veine hépatique droite, VHM : Veine hépatique médiane, VHG : Veine hépatique gauche). A droite : vue postérieure de l'origine usuelle des artères hépatiques à partir du tronc coeliaque (première branche majeure de l'aorte abdominale).

Selon la localisation des tumeurs hépatiques, la spécificité de la vascularisation hépatique permet donc, grâce à un positionnement adéquat du cathéter, de réaliser l'injection des microsphères dans la totalité

du foie, dans le foie droit ou gauche, à l'échelle d'un lobe³⁵ ou au niveau d'un ou plusieurs segments [71]. Certaines études cliniques ont également porté sur un traitement multi-cycles, consistant à réaliser plusieurs injections de microsphères au patient à quelques semaines ou mois d'intervalle sur des parties identiques ou différentes du foie [72].

Les CHC étant des tumeurs hypervascularisées, bien délimitées et dont la vascularisation est relativement bien dissociée de celle du foie sain, une bonne sélectivité peut être atteinte avec la SIRT. Dans le cas des métastases hépatiques, qui sont généralement multiples et diffuses, et dans le cas des cholangiocarcinomes, qui sont des tumeurs hypovascularisées, il est plus difficile de délivrer les microsphères aux lésions de manière sélective.

3.2. Etapes du traitement en SIRT

Même si elle constitue une alternative intéressante pour les patients atteints de tumeurs hépatiques ne pouvant pas bénéficier d'une ablation chirurgicale ou d'une transplantation hépatique, la SIRT n'est pas applicable à tous les patients et nécessite une planification soignée. Seule cette planification peut permettre, d'une part, d'assurer la radioprotection des organes à risques (OAR) et d'autre part, de permettre une optimisation du traitement. La suite de ce paragraphe a donc pour objectif de présenter les conditions d'éligibilité du patient à une thérapie SIRT ainsi que les différentes étapes nécessaires à la planification du traitement et à son évaluation.

3.2.1. Etat général du patient – Conditions d'éligibilité

Dans le cas d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), les patients éligibles pour la thérapie SIRT sont ceux présentant une pathologie exclusivement hépatique ou à dominante hépatique, des comorbidités³⁶ minimales et une fonction hépatique normale [43]. Ces patients possèdent en général des antécédents de cirrhose ou d'autres séquelles selon la gravité de la pathologie et peuvent avoir eu un ou plusieurs traitements affectant la fonction hépatique. Il est donc indispensable d'estimer le degré d'atteinte hépatique avant d'opter pour la thérapie SIRT afin d'éviter une insuffisance hépatique après le traitement. Si un traitement segmenté est possible, il est parfois envisageable de traiter le patient malgré une fonction hépatique réduite afin d'en tirer un bénéfice thérapeutique. La détermination du stade clinique du CHC, à l'aide du système développé par Okuda *et al.* (1985) ou à l'aide d'autres systèmes de détermination du stade clinique (Cancer of the Italian Liver Program, Child-Pugh ou Barcelona Clinic Liver Cancer), est également importante.

Dans le cas de métastases hépatiques, il est important de prendre en compte l'historique d'une éventuelle chimiothérapie et d'une éventuelle altération chirurgicale du système vasculaire due au placement d'une pompe d'injection. La détermination du stade de la maladie est également nécessaire. Cependant, l'indicateur le plus fiable pour déterminer la capacité du patient à supporter la thérapie est la valeur de l'ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) [43]. Celui-ci est en général plus élevé pour les patients présentant des métastases hépatiques que pour les patients atteints d'un CHC. Les patients présentant un ECOG PS entre 0 et 2 peuvent être proposés pour une thérapie SIRT. Pour les

³⁵ La notion de lobe est liée à une description anatomique morphologique du foie. Le lobe droit est situé à droite de la vésicule biliaire, le lobe carré est la partie centrale antérieure, le lobe gauche est situé à gauche du ligament falciforme et le lobe de Spiegel (ou lobe caudé) est la partie centrale postérieure. Le lobe gauche est constitué des segments II et III alors que le lobe droit est constitué des segments IV à VIII.

³⁶ Existence concomitante d'affections ou de facteurs non directement liés à la maladie mais qui ont des conséquences sur les chances de survie du malade.

autres, le risque d'une insuffisance hépatique intervenant rapidement après le traitement et la mortalité suite au traitement sont importants. Pour ces patients, l'évaluation clinique doit donc être très soigneuse afin d'évaluer le rapport bénéfices/risques lié au traitement.

Que ce soit pour des patients atteints d'un CHC ou présentant des métastases hépatiques, la décision d'opter pour une thérapie SIRT est prise lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) regroupant l'oncologie médicale, l'oncologie chirurgicale, l'oncologie radiologique, la médecine nucléaire et la radiologie interventionnelle [43,62]. Cette RCP permet une évaluation globale des risques et bénéfices pour le patient à partir des données cliniques disponibles.

3.2.2. Examens d'évaluation pour la planification de traitement

Si, lors de la RCP, un consensus est atteint en faveur d'un traitement du patient à l'aide de la thérapie SIRT, plusieurs étapes supplémentaires, détaillées dans la suite de ce paragraphe, sont nécessaires afin d'obtenir l'ensemble des informations nécessaires à la planification du traitement.

Cartographie anatomique des lésions. Un examen de qualité diagnostique (TDM injectée et, si possible, IRM) est réalisé afin de dresser une cartographie anatomique précise de la tumeur. Ces images doivent être réalisées moins d'un mois avant l'injection des microsphères. Si possible, une acquisition TEP/TDM après injection de ^{18}F -FDG est également réalisée afin d'apporter des informations métaboliques complémentaires.

Cartographie vasculaire hépatique. La vascularisation hépatique peut présenter d'importantes variations d'un patient à l'autre. Une angiographie artérielle est donc réalisée [43] en vue de cartographier la vascularisation hépatique du patient et d'identifier les vaisseaux alimentant les lésions tumorales. Cette angiographie permet ainsi de déterminer la meilleure stratégie d'injection entre un traitement du foie total, lobaire ou segmentaire. Enfin, si nécessaire, des embolisations prophylactiques³⁷ sont réalisées sur certains vaisseaux, dont l'embranchement est situé en aval du point d'injection prévu, afin de prévenir tout flux extra-hépatique (notamment gastro-intestinal) lors du traitement [57-58,61].

Evaluation aux $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Une fois l'angiographie et les embolisations prophylactiques terminées, des macro-agrégats d'albumine humaine chargés au Technétium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA) ayant un diamètre équivalent à celui des microsphères sont injectés dans les mêmes conditions que celles prévues pour le traitement afin de simuler la future implantation des microsphères. Une fois les $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA injectés, une scintigraphie planaire corps entier et une acquisition TEMP/TDM de la région abdominale centrée sur le foie sont réalisées afin de visualiser leur biodistribution. L'étape d'injection intra-artérielle des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA suivie de la scintigraphie et de la TEMP sera appelée par la suite « SPHERE 1 ». Les données d'émission (scintigraphie et TEMP) ainsi obtenues permettent d'évaluer la fraction de fixation pulmonaire (Lung Breakthrough – LB)³⁸, due à l'existence potentielle de shunts artério-veineux, et de détecter d'éventuelles fixations extra-hépatiques dans d'autres régions anatomiques. Si la fixation pulmonaire est suffisamment faible pour ne pas être une contre-indication au traitement, elle sera prise en compte dans le calcul de l'activité de microsphères à injecter (§ 4.3.1 et § 4.3.3). En outre, des fixations extra-hépatiques dans d'autres régions anatomiques sont une contre-indication au traitement. De nouvelles embolisations prophylactiques suivie d'une nouvelle injection de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA doivent donc être réalisées afin d'éviter ces

³⁷ Embolisations préventives.

³⁸ Fraction de l'activité qui se fixe dans les poumons du fait de l'existence possible de shunt artério-veineux au niveau hépatique.

fixations extra-hépatiques. Il est important de noter que, dans le cas d'un traitement multi-cycles ou segmentaire, cette étape d'évaluation aux ^{99m}Tc -MAA est à refaire entre chaque injection de microsphères dans la mesure où le système vasculaire peut être modifié par les traitements précédents ; la fraction de fixation pulmonaire peut donc également varier d'une injection à l'autre [43]. Enfin, le ciblage des lésions tumorales par les ^{99m}Tc -MAA est étudié à partir des images TEMP fusionnées aux images TDM [73]. Dans le cas d'un ciblage peu satisfaisant, de nouvelles injections de ^{99m}Tc -MAA peuvent être réalisées afin de trouver la position du cathéter et la méthode d'injection qui fournissent un ciblage optimal. La Figure 33 présente les différentes configurations possibles selon le niveau de spécificité ainsi que la décision qui en découle concernant la poursuite ou non du traitement [73-74].

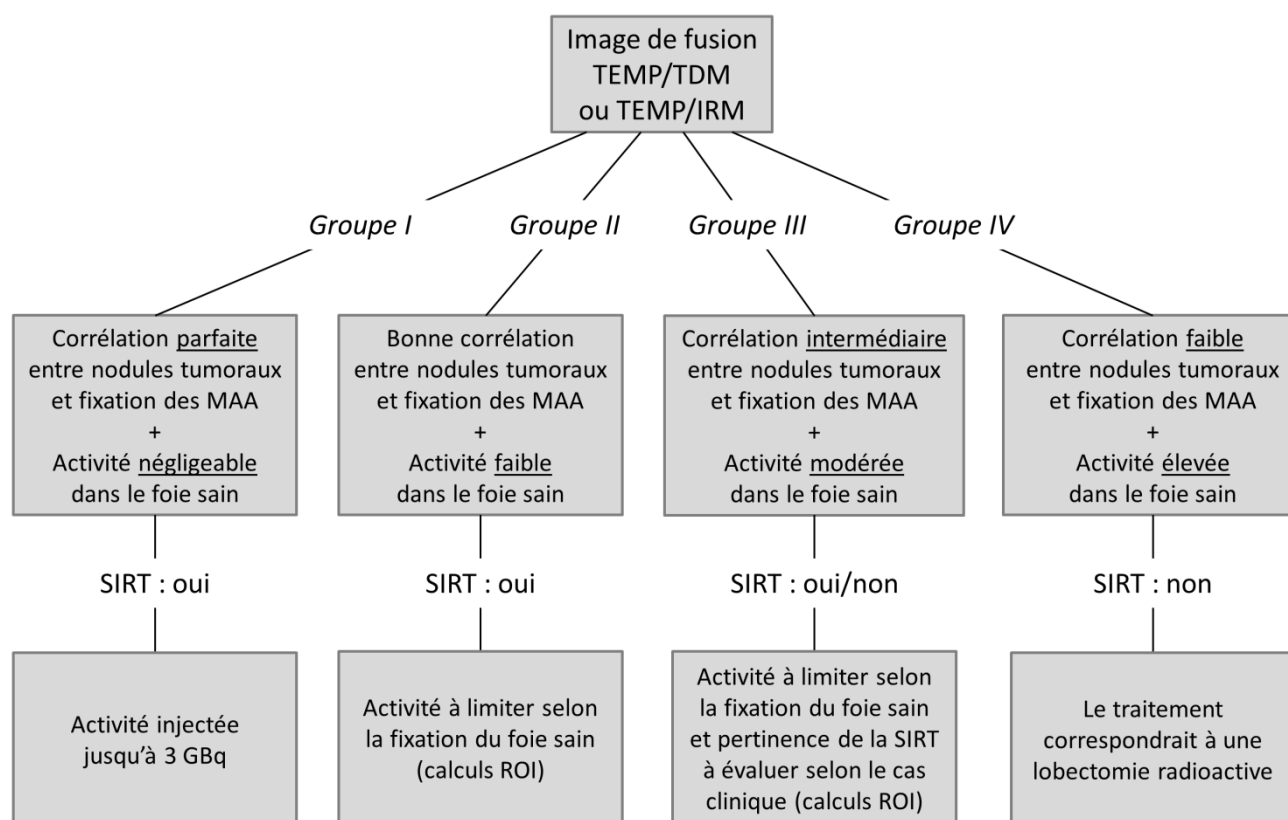


Figure 33 : Schéma récapitulatif pour le calcul de l'activité à injecter en SIRT selon la corrélation entre les lésions tumorales et la fixation des ^{99m}Tc -MAA d'après Bernardini et al. [74].

Prescription de l'activité à injecter. Si les conclusions de l'étape SPHERE 1 aboutissent à la poursuite du traitement, la dernière étape est la détermination de l'activité à injecter au patient et l'estimation des doses absorbées aux organes qui en découleraient. Les différentes méthodes possibles pour calculer cette activité à injecter et estimer les doses absorbées aux organes sont décrites en détails au paragraphe 0.

Traitement et contrôle qualité. Si toutes les étapes décrites précédemment ont conduit à la poursuite du traitement, les microsphères chargées à l' ^{90}Y sont injectées au patient dans les mêmes conditions que les ^{99m}Tc -MAA injectés à l'étape SPHERE 1. Une scintigraphie corps entier et une acquisition TEMP/TDM de la région abdominale sont réalisées à la suite de l'injection des microsphères afin de contrôler l'implantation de celles-ci par détection du rayonnement de freinage de l' ^{90}Y (cf. § 3.1.1). Cette étape sera appelée par la suite « SPHERE 2 ». Un délai maximum de 4 semaines est à respecter entre les étapes SPHERE 1 et SPHERE 2 de manière à prévenir toutes dégradations conséquentes des embolisations prophylactiques et une

évolution notable de la pathologie. On peut également noter que depuis quelques années, lorsqu'une caméra TEP « Temps de vol » est disponible, une acquisition TEP/TDM centrée sur le foie peut être réalisée après l'injection des ^{90}Y -microsphères (cf. § 3.1.1).

La Figure 34 synthétise les différentes étapes de la procédure, de la réunion de concertation pluridisciplinaire au traitement SIRT, et donne une estimation des délais entre chacune des principales étapes.

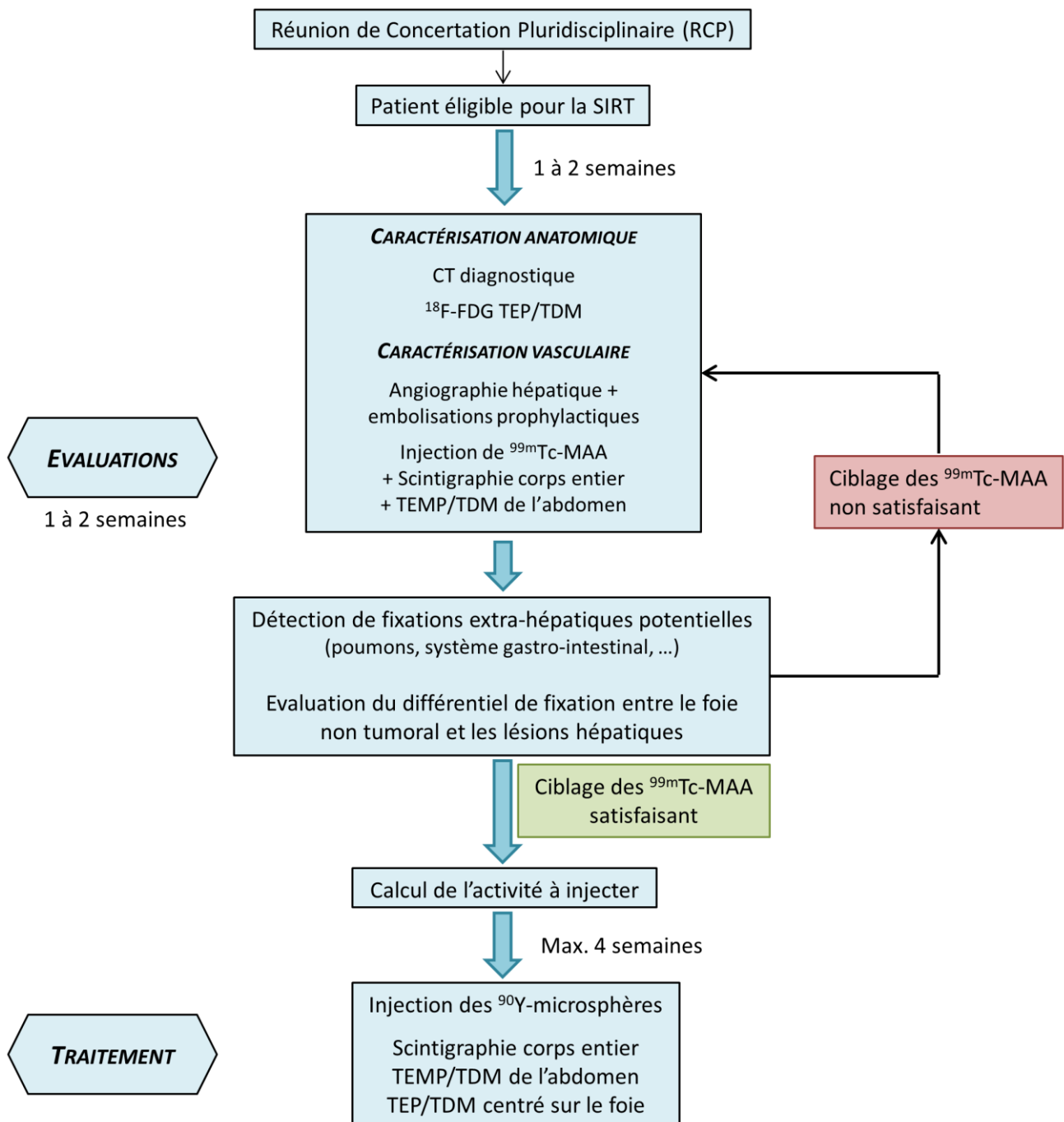


Figure 34 : Schéma récapitulant les différentes phases d'un traitement SIRT.

4. Etat de l'art du calcul de l'activité à injecter et de la dosimétrie en SIRT

Plusieurs méthodes ont été proposées par les fournisseurs de microsphères pour le calcul de l'activité à injecter au patient à l'issue de l'étape SPHERE 1. De plus, malgré le caractère irradiant de la SIRT, certaines de ces méthodes reposent uniquement sur des critères anatomiques et sur l'estimation de la fixation pulmonaire sans tenir compte des doses absorbées potentiellement délivrées aux tissus.

Dans un premier temps, ce paragraphe présentera les méthodes utilisées en pratique clinique pour le calcul de l'activité à injecter. La méthode proposée par NORDION sera décrite brièvement tandis que les trois méthodes proposées par SIRTEX seront décrites plus en détails dans la mesure où les données cliniques exploitées dans cette étude proviennent de traitements réalisés à l'aide de microsphères de type SIR-Spheres®. Dans un second temps, la méthode dosimétrique préconisée par les fournisseurs de microsphères pour estimer les doses absorbées délivrées aux tissus en fonction de l'activité réellement injectée sera présentée.

Différentes régions d'intérêt (ROI) seront considérées dans la suite de ce manuscrit. On peut donc noter que la notation TL (Tumoral Liver) fera référence aux lésions hépatiques, la notation NTL (Non-Tumoral Liver) sera associée au foie non tumoral, aussi appelé foie sain, et le terme « foie » correspondra à la totalité du foie (lésions hépatiques et foie non tumoral). De même, dans les cas où seul un lobe hépatique sera considéré, la notation TL-Lobe fera référence aux lésions hépatiques situées dans le lobe considéré, la notation NTL-Lobe correspondra au foie non tumoral du lobe considéré et le terme « lobe » sera associé à la totalité du lobe (lésions hépatiques et foie non tumoral).

4.1. Fraction de fixation pulmonaire – Définition et détermination

Quel que soit le type de microsphères utilisé, les méthodes standards proposées pour calculer l'activité à injecter au patient font intervenir la fraction de fixation pulmonaire, noté LB (Lung Breakthrough). Celle-ci, exprimée en pourcentage, est définie par $LB = \frac{A_{\text{poumons}}}{A_{\text{poumons}} + A_{\text{foie}}}$, où A_{poumons} et A_{foie} sont les activités présentes dans les poumons et le foie, respectivement [75]. On peut noter que cette définition de LB suppose l'absence d'autres fixations extra-hépatiques ; cette formule est donc à adapter dans le cas contraire.

Afin d'estimer la LB, la quantification de A_{poumons} et A_{foie} est réalisée à partir des images scintigraphiques corps entier, antérieure et postérieure, acquises lors de l'étape SPHERE 1 après l'injection des ^{99m}Tc -MAA. Le nombre d'événements détectés total provenant d'une ROI (N_{ROI}) est calculé en utilisant la moyenne géométrique ($N_{\text{ROI}} = \sqrt{N_{\text{ROI,ant}} \cdot N_{\text{ROI,post}}}$) des nombres d'événements détectés provenant de cette ROI dans les images antérieure ($N_{\text{ROI,ant}}$) et postérieure ($N_{\text{ROI,post}}$). Les activités présentes dans les poumons et le foie sain sont alors définies, respectivement par : $A_{\text{poumons}} = \frac{N_{\text{poumons}}}{N_{\text{poumons}} + N_{\text{foie}}} \times A_{\text{injectée}}$ et $A_{\text{foie}} = \frac{N_{\text{foie}}}{N_{\text{poumons}} + N_{\text{foie}}} \times A_{\text{injectée}}$, où $A_{\text{injectée}}$ est l'activité totale injectée au patient. La LB peut donc être calculée à l'aide de l'équation 3.1.

$$LB = \frac{N_{\text{poumons}}}{N_{\text{poumons}} + N_{\text{foie}}} = \frac{\sqrt{N_{\text{poumons,ant}} \times N_{\text{poumons,post}}}}{\sqrt{N_{\text{poumons,ant}} \times N_{\text{poumons,post}} + \sqrt{N_{\text{foie,ant}} \times N_{\text{foie,post}}}}} \quad (3.1)$$

4.2. Planification de traitement pour les TheraSpheres®

NORDION propose une unique méthode de planification de traitement pour l'administration des TheraSpheres [52]. Cette méthode consiste à calculer l'activité à injecter pour délivrer une dose absorbée moyenne au foie (tumeur et foie sain) comprise entre 80 et 150 Gy. De manière générale, les patients avec cirrhose seront traités avec une dose absorbée moyenne comprise entre 80 et 100 Gy et les patients ne présentant pas de cirrhose seront traités avec une dose absorbée moyenne comprise entre 100 et 150 Gy.

La formule recommandée par NORDION pour calculer l'activité à injecter ($A_{injectée}$, exprimée en GBq) est $A_{injectée} = \frac{D_{foie} \times m_{foie}}{50}$, où D_{foie} est la dose absorbée moyenne que l'on veut délivrer au foie en Gy, m_{foie} est la masse du foie en kg et le facteur 50 correspond à une estimation de la dose absorbée par unité de masse et par unité d'activité d' ^{90}Y ; une table est par ailleurs fournie par NORDION pour tenir compte de la décroissance radioactive lors de la commande de l'activité. Cette formule ne tient pas compte de la LB pour calculer l'activité à injecter. Cependant, en aucun cas, l'activité présente dans les poumons ($A_{poumons} = LB \times A_{injectée}$) ne doit excéder 0,61 GBq [52] ; cette limite correspond à une dose absorbée moyenne aux poumons inférieure à 30 Gy si l'on considère comme approximation une masse de 1000 g pour les poumons (cf. § 4.4). De plus, dans le cas d'un traitement lobaire, NORDION recommande de calculer l'activité en considérant la masse du foie ciblé³⁹ et non pas la masse du foie total. La prescription d'une dose absorbée au foie est donc plutôt à comprendre comme une prescription de dose absorbée au volume ciblé.

De plus, la LB n'est pas prise en compte dans le calcul de cette activité, impliquant donc que la dose absorbée délivrée au foie sera potentiellement inférieure à la prescription. Salem *et al.* [43] ont ainsi proposé une modification de la méthode permettant de prendre en compte la LB ; l'activité à injecter est alors calculée à partir de l'équation $A_{injectée} = \frac{D_{foie} \times m_{foie}}{50 \times (1 - LB)}$.

4.3. Planification de traitement pour les SIR-Spheres®

4.3.1. La méthode empirique

Première méthode de planification proposée par SIRTEX pour l'utilisation de microsphères SIR-Spheres®, la méthode empirique permet de calculer l'activité à injecter en fonction de la taille de la tumeur dans le foie. Cette méthode repose donc sur une estimation de l'envahissement tumoral global du foie (TB_{global} – tumor burden), définie comme le pourcentage de volume hépatique remplacé par des lésions tumorales et calculé à l'aide de l'équation $TB_{global} (\%) = 100 \times \frac{V_{TL}}{V_{TL} + V_{NTL}}$, où V_{TL} et V_{NTL} sont, respectivement, les volumes totaux des lésions hépatiques et du foie sain, évalués à partir des données TDM de l'examen TDM injecté réalisé en amont (cf. § 3.2.2). L'activité recommandée à injecter au patient est alors déterminée à l'aide du Tableau 1 avant d'être éventuellement réduite en fonction de la fixation pulmonaire dans les proportions détaillées dans le Tableau 2.

L'application de cette méthode de planification de traitement nécessite donc uniquement l'estimation des volumes totaux de la tumeur et du foie sain, à partir des images de la TDM injectée haute résolution, et de la fixation pulmonaire, à partir des images scintigraphiques obtenues à l'étape SPHERE 1.

³⁹ Le volume ciblé peut être, selon la stratégie d'injection adoptée, le volume d'un lobe ou d'un ou plusieurs segments. Il s'agit donc du volume perfusé par les ^{99m}Tc -MAA ou les ^{90}Y -microsphères et non pas du volume des lésions hépatiques à traiter.

Envahissement tumoral du foie – TB (%)	Activité recommandée (GBq)
> 50	3,0
25-50	2,5
< 25	2,0

Tableau 1 : Activité à injecter recommandée par SIRTEX en fonction de l'envahissement tumoral global du foie.

Fraction de fixation pulmonaire – LB (%)	Réduction de l'activité (%)
< 10%	Aucune réduction
10-15%	20%
15-20%	40%
≥ 20%	Pas de traitement

Tableau 2 : Réduction de l'activité à considérer en fonction de la fraction de fixation pulmonaire (LB).

4.3.2. Les méthodes BSA

La méthode de surface corporelle ou méthode BSA (Body Surface Area) a été initialement proposée par SIRTEX comme un ajustement de la méthode empirique permettant de tenir compte du volume du foie du patient. Cet ajustement fait intervenir la surface corporelle (BSA), qui est supposée corrélée au volume du foie du patient [76]. Celle-ci, exprimée en m², est définie par $BSA = 0,20247 \times T^{0.725} \times P^{0.425}$, où T et P sont respectivement la taille, exprimée en m, et le poids, exprimé en kg, du patient. Le calcul de l'activité à injecter à partir de la BSA a évolué au cours du temps. Les paragraphes suivants décrivent les trois variantes de cette méthode qui ont été proposées par SIRTEX.

4.3.2.1. La méthode BSA-1

La méthode BSA d'origine, appelée ici BSA-1, consiste à calculer l'activité à injecter (A_{BSA-1}), exprimée en GBq, à l'aide de l'équation 3.2 ci-dessous [46] qui fait intervenir la BSA, exprimée en m², et l'envahissement tumoral global du foie (TB_{global}), défini à partir des volumes de la tumeur (V_{TL}) et du foie sain (V_{NTL}) dans le foie entier.

$$A_{BSA-1} = (BSA - 0,2) + TB_{global} = (BSA - 0,2) + \frac{V_{TL}}{V_{TL} + V_{NTL}} \quad (3.2)$$

L'activité recommandée par cette méthode est généralement comprise entre 1,3 et 2,5 GBq [43]. Cette activité est éventuellement réduite en fonction de la LB (définie au § 4.1) dans des proportions détaillées dans le Tableau 2.

L'équation 3.2 donne l'activité à administrer dans le cas d'un traitement du foie entier. Dans le cas d'un traitement lobaire ou segmentaire, elle doit être ajustée proportionnellement au volume ciblé en la multipliant par la fraction $V_{ciblé}/V_{foie}$, où $V_{ciblé}$ correspond au volume de foie ciblé par les microsphères⁴⁰ et V_{foie} correspond au volume du foie entier [46].

Outre l'estimation de la fixation pulmonaire, l'application de cette méthode nécessite uniquement la connaissance de la taille et du poids du patient ainsi que l'estimation des volumes totaux de la tumeur et

⁴⁰ Comme pour les TheraSpheres®, le volume ciblé correspond ici aussi au volume perfusé par les ^{99m}Tc-MAA ou les ⁹⁰Y-microsphères et non pas au volume des lésions hépatiques à traiter.

du foie sain à partir des images de la TDM injectée haute résolution. Dans le cas des traitements lobaires ou segmentaire, elle nécessite également l'estimation du volume ciblé par les microsphères.

4.3.2.2. La méthode BSA-2

Cette méthode a été proposée par SIRTEX dans le cadre de l'essai clinique SIRFLOX [77] qui a pour objectif l'évaluation de l'association des SIR-Spheres® et d'une chimiothérapie FOLFOX comparée à la chimiothérapie FOLFOX seule pour le traitement des métastases hépatiques non résecables de cancer colorectal. Aucune équation décrivant le calcul de l'activité à injecter n'est disponible mais celle-ci est définie à l'aide de trois abaques ; chaque abaque s'appliquant en fonction de l'importance de la fraction de fixation pulmonaire : 0%-10%, 11%-15% et 16%-20% (le traitement n'est pas autorisé pour LB>20%). Chaque abaque donne l'activité à injecter en fonction de la BSA et de l'envahissement tumoral global du foie (TB_{global}) [46,74] ; ces deux grandeurs sont définies de la même manière que dans les paragraphes précédents.

Le graphe 3D de la Figure 35 [74] illustre la comparaison des activités recommandées, pour une LB inférieure à 10%, par les méthodes BSA-1 et BSA-2 en fonction de l'envahissement tumoral global (TB_{global}) et de la BSA. Ce graphe montre que les activités recommandées par la méthode BSA-2 sont presque toujours inférieures à celle recommandées par la méthode BSA-1 et que la différence est particulièrement importante pour les valeurs extrêmes d'envahissement tumoral.

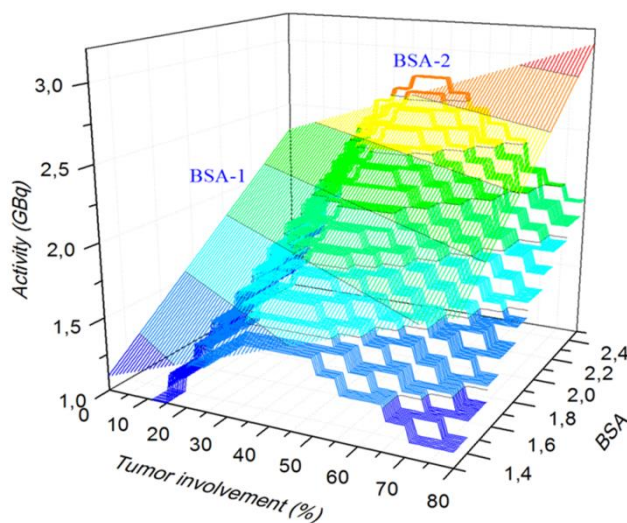


Figure 35 : Représentation tridimensionnelle de l'activité recommandée par les méthodes BSA-1 et BSA-2 pour une LB inférieure à 10% en fonction de la valeur de la BSA et de l'envahissement tumoral total [74].

4.3.2.3. La méthode BSA-K

Cette méthode a été proposée par SIRTEX [78] pour le calcul de l'activité à injecter dans le cadre de l'essai clinique SARAH qui a pour but de comparer la SIRT au sorafenib pour le traitement des patients ayant un CHC avancé avec ou sans thrombose de la veine porte. Cette méthode est une correction de la méthode BSA-1 à appliquer pour les traitements lobaires qui consiste à utiliser l'envahissement tumoral du lobe ($TB_{lobaire}$) plutôt que l'envahissement tumoral global du foie (TB_{global}) et à multiplier ensuite par le facteur V_{lobe}/V_{foie} . L'activité à injecter (A_{BSA-K}), exprimée en GBq, est calculée à partir de l'équation 3.3 ci-dessous, où la BSA est exprimée en m^2 , $V_{TL,lobe}$ est le volume des lésions dans le lobe ciblé, V_{lobe} est le volume total

du lobe ciblé et V_{foie} est le volume total du foie [27,79]. On peut noter que l'utilisation de cette formule pour un traitement foie total revient effectivement à l'application de la méthode BSA-1.

$$A_{BSA-K} = \left[(BSA - 0,2) + \frac{V_{TL,lobe}}{V_{lobe}} \right] \times \frac{V_{lobe}}{V_{foie}} \quad (3.3)$$

4.3.3. Le modèle à partition

Le modèle à partition est la seule méthode de planification proposée en SIRT qui soit basée sur des critères dosimétriques. Les calculs de doses absorbées utilisés dans ce modèle sont basés sur le formalisme du comité du MIRD (Medical Internal Radiation Dose) [76] et la planification de traitement consiste alors à injecter l'activité maximale garantissant le maintien des doses absorbées moyennes reçues par les organes à risque (c'est-à-dire les poumons et le foie sain) à un niveau acceptable en termes de radioprotection du patient [46]. Le choix des valeurs de doses absorbées moyennes limites à considérer en SIRT pour le foie sain et les poumons sera discuté au chapitre IV.

Le modèle à partition repose sur la considération de trois compartiments : les poumons, le foie sain et la tumeur [46]. Ces trois compartiments doivent donc être clairement identifiés au niveau anatomique. Du fait de leur densité, les poumons sont clairement identifiables sur les images TDM. Afin d'identifier le foie sain et la tumeur, les coupes d'une TDM injectée haute résolution sont utilisées. Cette identification est plutôt aisée dans le cas d'un CHC (en général caractérisé par une tumeur large et unique aux bords bien délimités) mais est, en règle générale, plus complexe dans le cas des métastases hépatiques du fait de leur caractère multiple et diffus. Une fois ces compartiments identifiés, une estimation de leur volume et masse respectifs peut être obtenue.

Afin d'estimer les doses absorbées moyennes délivrées aux différents compartiments, le modèle à partition suppose que l'activité est distribuée de manière homogène dans chaque compartiment et que l'énergie est déposée intégralement dans le compartiment (c'est-à-dire que les facteurs S sont tous considérés égaux à 1). Ces hypothèses associées aux propriétés physiques de l' ^{90}Y , conduisent à l'utilisation de l'équation 3.4 [46,75] pour l'estimation de la dose absorbée moyenne délivrée dans une ROI.

$$D_{ROI} = \frac{49670 \times A_{ROI}}{m_{ROI}} \quad (3.4)$$

où D_{ROI} est la dose absorbée moyenne délivrée à la ROI en Gy, A_{ROI} est l'activité présente dans la ROI en GBq, m_{ROI} est la masse de la ROI en g et le facteur 49 670 est une estimation de la dose absorbée par unité de masse et par unité d'activité d' ^{90}Y [46,75]. Une masse volumique de $0,3 \text{ g/cm}^3$ est préconisée pour les poumons (une masse de 1000 g devant être utilisée si le volume des poumons ne peut être estimé à partir d'un examen TDM) et de 1 g/cm^3 est à considérer pour le foie sain et les lésions hépatiques.

Il est alors nécessaire de quantifier l'activité dans chacune des ROI (poumons, foie sain et lésions) ; l'intégralité de l'activité injectée est par ailleurs supposée être localisée dans ces trois compartiments. L'activité présente dans les poumons est déterminée à partir des images scintigraphiques corps entier selon la même méthode que celle décrite au paragraphe 4.1.

La différence de fixation de l'activité entre la tumeur et le foie sain est quantifiée à l'aide de la notion de rapport T/N ; celui-ci est le rapport des concentrations d'activité dans la tumeur et le foie sain et est défini

par $\frac{T}{N} = \frac{A_{TL}/m_{TL}}{A_{NTL}/m_{NTL}}$, où A_{ROI} est l'activité présente dans la ROI (TL ou NTL) et m_{ROI} est la masse de la ROI. Les activités dans la tumeur et le foie sain sont déterminées à partir de la scintigraphie corps entier ou des images TEMP acquises après l'injection des ^{99m}Tc -MAA (SPHERE 1) [46,76]. Ainsi pour une activité donnée injectée au patient ($A_{injectée}$), les activités dans les poumons, le foie sain et la tumeur sont définies par les équations 3.5, 3.6 et 3.7, respectivement [46].

$$A_{poumons} = \frac{N_{poumons}}{N_{poumons} + N_{foie}} \times A_{injectée} = LB \times A_{injectée} \quad (3.5)$$

$$A_{NTL} = \frac{N_{NTL}}{N_{poumons} + N_{NTL} + N_{TL}} \times A_{injectée} = \frac{1-LB}{1 + \frac{T}{N} \times \frac{m_{TL}}{m_{NTL}}} \times A_{injectée} \quad (3.6)$$

$$A_{TL} = \frac{1-LB}{1 + \frac{N}{T} \times \frac{m_{NTL}}{m_{TL}}} \times A_{injectée} \quad (3.7)$$

Enfin, l'activité maximale injectable (MIA – Maximal Injectable Activity) est définie comme l'activité qui, si elle était injectée au patient, entraînerait des doses absorbées moyennes aux poumons et au foie sain égales aux doses de tolérance choisies. La MIA est alors égale à la plus faible valeur entre $MIA_{poumons}$ et MIA_{NTL} ; ces deux dernières sont, respectivement, les activités qui donneraient des doses absorbées moyennes égales aux critères de tolérance choisis pour les poumons ($D_{poumons,max}$) et le foie sain ($D_{NTL,max}$), respectivement. La combinaison des équations 3.4, 3.6 et 3.7 permet alors de dériver les équations 3.8 et 3.9 pour le calcul des activités $MIA_{poumons}$ et MIA_{NTL} [46], où les doses absorbées moyennes maximales sont exprimées en Gy, les masses en g et les activités en GBq.

$$MIA_{poumons} = \frac{D_{poumons,max} \times m_{poumons} \times \frac{1}{LB}}{49670} \quad (3.8)$$

$$MIA_{foie\ sain} = \frac{D_{NTL,max} \times [m_{NTL} + \frac{T}{N} \times m_{TL}]}{49670 \times [1-LB]} \quad (3.9)$$

Pour garantir la radioprotection simultanée des poumons et du foie sain, l'activité prescrite devra donc être inférieure ou égale à la MIA. On peut noter que l'activité injectée pourra être également diminuée en fonction d'autres critères cliniques, tels qu'une fonction hépatique réduite, un foie cirrhotique ou l'état général du patient.

4.3.4. Statut clinique des méthodes de planification SIRTEx

Les résultats cliniques obtenus pour les patients traités à l'aide de SIR-Spheres® avec une planification de traitement basé sur la méthode empirique ou la méthode BSA-1 montrent un profil de toxicité plus favorable lorsque la méthode BSA-1 est utilisée et ce, pour des taux de réponse et de survie similaires par rapport à l'utilisation de la méthode empirique [62]. Ces premières constatations ont donc amené le groupe d'expert indépendant REBOC à recommander l'utilisation de la méthode BSA-1 pour la prescription de l'activité à injecter [62].

Une étude multicentrique rétrospective menée par Kennedy *et al.* [58], portant sur 680 traitements administrés à 515 patients avec des microsphères SIR-Spheres, a été réalisée afin d'identifier les paramètres prédictifs des effets secondaires tardifs sévères (RILD), en s'intéressant notamment à l'aspect de planification de traitement. Sur les 28 cas de RILD reportés, 21 cas concernaient des patients pour

lesquels la planification de traitement avait été réalisée à l'aide de la méthode empirique. D'après cette étude l'utilisation de la méthode BSA-1 pour la prescription de l'activité augmente la sûreté du traitement pour le patient et était donc la méthode ayant la plus faible incidence de RILD disponible à cette époque. Cependant, il est important de noter que pour 98% des 500 traitements dont la planification était basée sur la méthode BSA-1, l'activité prescrite par le médecin était inférieure à la recommandation de la méthode BSA-1 ; cette diminution de l'activité s'explique par une inquiétude quant à la tolérance hépatique du fait de rapports T/N peu favorables. Il apparaît donc dans cette étude que la méthode BSA-1 conduit à une très faible incidence de RILD lorsqu'elle est modulée par des considérations dosimétriques.

Ces résultats inciteraient donc à appliquer préférentiellement le modèle à partition pour la planification de traitement en SIRT. Cependant, son application n'est envisagée à l'heure actuelle que dans le cas de lésions discrètes bien délimitées ; ce qui en pratique restreint fortement son application au niveau clinique. La stratégie à adopter pour la planification de traitement en SIRT a ainsi été synthétisée par Lau *et al.* [76], l'algorithme proposé dans cette publication est présenté Figure 36. De plus, la méthode de calcul du rapport T/N recommandée repose sur un seuillage des scintigraphies planaires de l'étape SPHERE 1 (^{99m}Tc -MAA) ; la composante tumorale correspond donc au nombre d'événements détectés moyen dans la région de plus fort signal et la composante normale correspond aux régions du foie recevant peu de ^{99m}Tc -MAA. Selon le niveau de sélectivité de la thérapie, ces volumes ne sont donc pas nécessairement corrélés avec les volumes anatomiques réels des lésions et du foie sain, rendant cette approche acceptable seulement pour les cas où la sélectivité de la thérapie est élevée.

Malgré le fait que les recommandations actuelles limitent l'usage du modèle à partition à des lésions discrètes bien délimitées [76], l'équipe du service de médecine nucléaire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) a développé une méthode permettant son application pour la totalité des patients traités en SIRT. Tout d'abord, les volumes du foie et des lésions utilisés sont ceux segmentés par les radiologues pour le calcul de l'envahissement tumoral. Ceci permet de considérer des volumes corrélés à l'anatomie réelle de ces deux régions, quelle que soit la pathologie et la configuration des lésions. Le rapport T/N est ensuite évalué à partir de la fusion des coupes de la TDM injectée haute résolution et des coupes TEMP acquises à l'étape SPHERE 1. Pour cela, des ROI sont définies par l'équipe de médecine nucléaire (médecins et radiophysicien) de façon à être représentatives de la fixation moyenne de l'activité dans la tumeur et le foie sain ; le rapport T/N est alors calculé à partir des nombres d'événements détectés relevés modulés par les surfaces des ROI.

Pour tous les patients, qu'ils soient inclus ou non dans un essai clinique, cette méthode a été utilisée en parallèle des méthodes BSA lors de la planification des traitements SIRT à l'HEGP ; l'activité de la méthode BSA était administrée dans le cadre des essais cliniques et celle du modèle à partition était administrée pour les patients hors essai clinique. Une étude rétrospective comparant les trois méthodes BSA et le modèle à partition pour la totalité des patients traités à l'HEGP [74] a permis de montrer la grande variabilité de l'activité recommandée en fonction de la méthode BSA utilisée. De plus, il ressort de cette étude que, en fonction du patient et du degré de sélectivité, ces activités peuvent être inférieures ou supérieures à l'activité recommandée par le modèle à partition. Les activités recommandées par les méthodes BSA peuvent donc entraîner une dose absorbée moyenne au foie sain supérieure au critère de tolérance ; celui-ci était fixé à 30 Gy par l'équipe de l'HEGP. Enfin, le report de deux cas cliniques représentatifs dans cette étude confirme l'intérêt de cette application du modèle à partition pour la planification de traitement. En effet, cette étude reporte le cas d'un patient ayant présenté une insuffisance hépatique suite à l'injection de l'activité recommandée par la méthode BSA-2 du fait de son

inclusion dans un essai clinique alors même que cette activité était deux fois plus importante que celle recommandée par le modèle à partition. A l'inverse, dans le cas d'un patient hors protocole pour lequel l'activité recommandée par le modèle à partition était deux fois plus importante que celle recommandée par la méthode BSA-1, l'injection de l'activité recommandée par le modèle à partition a permis une augmentation de la dose à la tumeur sans entraîner de complications hépatiques.

Cette étude montre donc que l'application du modèle à partition, à partir des volumes segmentés par les radiologues et d'une estimation du rapport T/N à partir de la TEMP de l'étape SPHERE 1, est possible pour tous les types de pathologie et apporte des informations utiles pour la sécurité et l'optimisation des traitements SIRT.

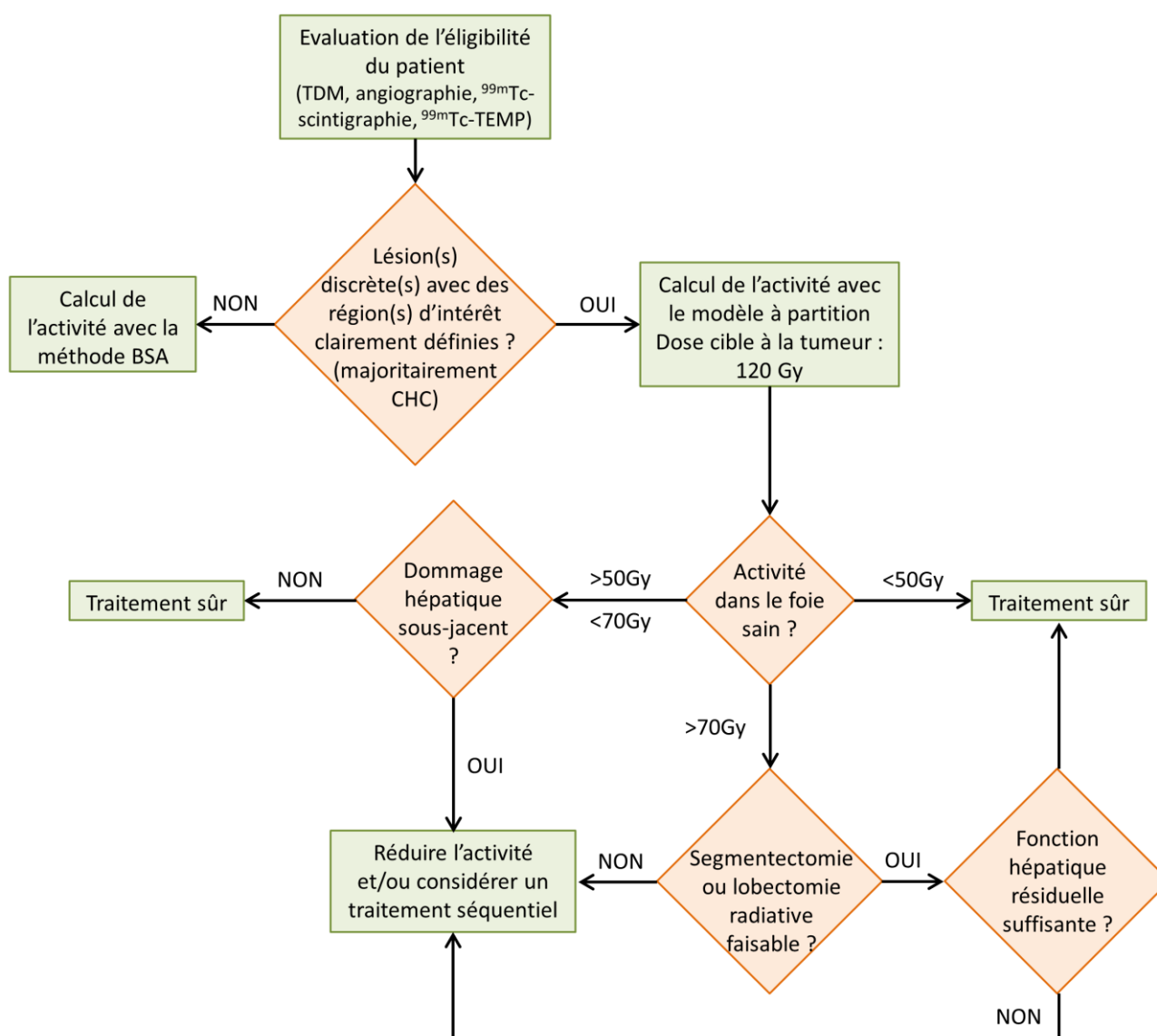


Figure 36 : Algorithme de calcul d'activité en SIRT recommandé par Lau et al. [76] – Schéma traduit de l'anglais.

4.4. Etat de l'art de la dosimétrie en SIRT

La méthode dosimétrique la plus élaborée proposée par les fournisseurs de microsphères repose sur le formalisme du MIRD, de manière similaire au principe utilisé pour développer le modèle à partition. Cette

méthode sera appelée « dosimétrie MIRD » dans la suite de ce manuscrit. Cette évaluation dosimétrique consiste à considérer trois compartiments, une répartition de l'activité entre les compartiments décrite par la LB et le rapport T/N et des facteurs S égaux à 1 pour les trois compartiments ; les doses absorbées moyennes aux poumons, au foie sain et à la tumeur sont alors définies par les équations 3.10, 3.11 et 3.12, respectivement, où les doses absorbées moyennes (D_{ROI}) sont exprimées en Gy, les masses des ROI (m_{ROI}) en g et l'activité injectée ($A_{injectée}$) en GBq. De plus, une masse volumique de 0,3 g/cm³ est préconisée pour les poumons (une masse de 1000 g devant être utilisée si le volume des poumons ne peut être estimé à partir de coupes TDM) et de 1 g/cm³ est à considérer pour le foie sain et les lésions hépatiques. Enfin, étant donné qu'à la fin de l'injection une fraction des microsphères reste nécessairement dans la seringue et le cathéter, l'estimation de cette activité résiduelle ($A_{résiduelle}$) est recommandée pour le calcul de la valeur d'activité injectée à utiliser dans les équations 3.10, 3.11 et 3.12.

$$D_{poumons} = \frac{49670 \times LB}{m_{poumons}} \times A_{injectée} \quad (3.10)$$

$$D_{NTL} = \frac{49670 \times [1-LB]}{m_{NTL} + \frac{T}{N} \times m_{TL}} \times A_{injectée} \quad (3.11)$$

$$D_{TL} = \frac{49670 \times [1-LB]}{m_{TL} + \frac{N}{T} \times m_{NTL}} \times A_{injectée} \quad (3.12)$$

On peut noter ici que l'application de ces équations pour l'estimation des doses absorbées moyennes aux trois compartiments considérés dépend directement de l'estimation des volumes des ROI, de la LB et du rapport T/N ; leur estimation de la manière la plus précise possible est donc indispensable à la fois pour la planification de traitement à l'aide du modèle à partition et pour l'estimation des doses absorbées moyennes délivrées en vue d'une évaluation du traitement. De plus, une estimation de la LB et du rapport T/N à partir des acquisitions TEMP ou TEP acquises après l'injection des ⁹⁰Y-microsphères donnera une estimation des doses absorbées réellement délivrées au cours du traitement.

4.5. Conclusion

Comme évoqué précédemment (cf. chapitre I, § 2.5), les effets biologiques d'une irradiation en RIV sont corrélés aux doses absorbées plutôt qu'à l'activité injectée. Ce point est supporté par plusieurs études dosimétriques récentes plus ou moins complexes, réalisées pour différentes RIV [80-86]. Cependant, la planification de traitement en SIRT utilisée dans les essais cliniques est toujours basée sur les méthodes BSA qui ne tiennent pas compte du différentiel de fixation entre les lésions et le foie sain ainsi que des doses absorbées moyennes au foie sain et aux poumons. La méthode utilisée à l'HEGP pour l'application du modèle à partition a l'avantage de considérer des volumes et un rapport T/N défini de façon à coïncider avec la configuration réelle des lésions et du foie sain. Cependant, la méthode utilisée pour estimer le rapport T/N repose sur l'utilisation d'un nombre limité de ROI dont le placement est subjectif. De plus, le formalisme du MIRD utilisé dans le modèle à partition ne tient pas compte de l'hétérogénéité de la distribution d'activité ainsi que du tir croisé entre les différents compartiments. Afin de dépasser ces limitations, inhérentes au modèle à partition, le logiciel OEDIPE a été utilisé pour réaliser, à partir des données anatomiques et d'émission de l'étape SPHERE 1, des dosimétries Monte Carlo personnalisées pour un échantillon de patients traités à l'HEGP avec des microsphères de type SIR-Spheres®.

5. Dosimétrie Monte Carlo Personnalisée (PMCD)

La SIRT a été utilisée pour le traitement des cancers hépatiques à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) dès 2009, ce qui fait de celui-ci l'un des premiers centres français à avoir utilisé cette thérapie. Dès 2010, une collaboration a vu le jour entre le service de médecine nucléaire de l'HEGP et le Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (LEDI) en vue de répondre à certains questionnements sur les évaluations dosimétriques pré- et post-traitement ainsi que sur la planification de traitement découlant de la dosimétrie pré-traitement. Les codes de calcul Monte Carlo étant la référence pour la simulation du transport des particules dans la matière, une méthodologie, basée sur l'utilisation du logiciel OEDIPE (cf. chapitre II) et appelée PMCD (Personalized Monte Carlo Dosimetry), a été développée aux cours de ces travaux de thèse pour permettre la réalisation de dosimétries Monte Carlo personnalisées dans le contexte de la SIRT.

Comme il l'a été décrit au chapitre II (cf. chapitre II, Figure 18), le logiciel OEDIPE permet de réaliser des calculs Monte Carlo à partir de la définition d'un fantôme voxelisé et d'une distribution d'activité hétérogène. Après une description de l'échantillon de données cliniques utilisé dans cette étude (§ 5.1), les paragraphes 5.2 et 5.3 s'attacheront à décrire la méthode utilisée pour générer, à partir des données cliniques disponibles en SIRT, les fantômes voxelisés et les distributions d'activité cumulée hétérogène personnalisés nécessaires aux calculs Monte Carlo. Les résultats obtenus en termes de distributions des doses absorbées pour cet échantillon de données seront ensuite présentés au paragraphe 5.4 avant d'être comparés aux résultats obtenus avec la dosimétrie MIRD (cf. § 4.4). Cette comparaison, présentée au paragraphe 6, permettra d'évaluer l'impact des différentes approximations sur laquelle repose la dosimétrie MIRD.

5.1. Echantillon de patients étudié et protocole clinique

Cette étude a été menée rétrospectivement à partir de données cliniques, déjà disponibles, obtenues pour 18 traitements (SPHERE 2) réalisés à l'HEGP depuis 2009 ; dix d'entre eux concernaient des métastases hépatiques (MH) d'origine colorectale ou endocrine, six concernaient un carcinome hépatocellulaire (CHC) et deux concernaient un cholangiocarcinome intra-hépatique (CCIH). On peut noter que, parmi les patients traités dans cet échantillon, trois ont reçus deux traitements espacés de quelques mois. L'anatomie hépatique ayant pu considérablement évoluer dans cet intervalle de temps, le choix a été fait dans cette étude de considérer ces traitements comme des traitements dispensés à des patients différents (cf. Tableau 3).

Afin d'obtenir les informations anatomiques propres à chaque patient, les données d'une TDM haute-résolution incluant le thorax et l'abdomen ont été recueillies pour chaque patient. Pour douze patients, une seule évaluation SPHERE 1 aux ^{99m}Tc -MAA (Pulmocis®, Cisbio International) a été réalisée avant le traitement aux ^{90}Y -microsphères (SPHERE 2). Pour les six autres patients (4 MH, 2 CHC), deux évaluations SPHERE 1 ont été réalisées successivement, avec ou sans embolisations prophylactiques supplémentaires, avant le traitement. Au total, 24 évaluations ont donc été analysées dans cette étude. Selon la stratégie thérapeutique envisagée, les injections de ^{99m}Tc -MAA ont été faites dans le foie total (FT) ou dans une partie du foie seulement (foie droit ou foie gauche) ; la dernière évaluation est alors suivie, dans un délai moyen de 15 jours, par le traitement SIRT proprement dit avec l'injection de ^{90}Y -microsphères de type SIR-Spheres® (Sirtex Medical Limited, Australia). Le Tableau 3 synthétise les caractéristiques des traitements analysés dans cette étude en termes de pathologies ainsi qu'en termes de nombre et de type d'évaluations.

Pour ces 24 évaluations, les données de la scintigraphie corps entier et de la TEMP/TDM de la région abdominale acquis après l'injection des ^{99m}Tc -MAA ont été récupérées pour décrire la distribution de l'activité dans les poumons, le foie et l'abdomen. Selon le protocole clinique en cours à l'HEGP pour l'étape SPHERE 1, ces examens ont été effectués dans l'heure suivant l'injection des ^{99m}Tc -MAA sur une gamma-caméra hybride Infinia-Hawkeye (GE Healthcare) équipée d'un collimateur basse énergie haute résolution (LEHR – Low Energy High Resolution). L'acquisition TDM (120 kV ; 2,5 mA) a été réalisée en mode axial avec une épaisseur de coupe de 5 mm. Pour l'acquisition TEMP de la région abdominale, 60 projections de 30 secondes et de taille 128 x 128 ont été acquises avec une fenêtre d'énergie à 140 keV $\pm$ 10%. Les coupes TEMP ont finalement été reconstruites à l'aide d'un algorithme de reconstruction clinique de type OSEM avec 10 sous-groupes et 3 itérations, un préfiltre de type Butterworth (0,44 ; 10), un post-filtre de type Hann (0,56) et une correction d'atténuation basée sur l'acquisition TDM. La résolution des coupes TEMP reconstruites étaient de 4,42 mm selon les trois axes.

Patient	Pathologie	Evaluations SPHERE 1		
		Numéro	Type	Intitulé
P1	MH	E1	FT	S1_1
P1	MH	E2	FT	S1_2
P2	MH	E3	FT	S1_1
P3	MH	E4	FT	S1_2
P4	MH	E5	FT	S1
P5	MH	E6	FD	S1
P6	MH	E7	FD	S1
P7*	MH	E8	FD	S1
P8	MH	E9	FD	S1_2
P9	MH	E10	FD	S1
P2	MH	E11	FG	S1_2
P3	MH	E12	FG	S1_1
P10*	MH	E13	FG	S1
P8	MH	E14	FG	S1_1
P11*	CCIH	E15	FD	S1
P12*	CCIH	E16	FG	S1
P13*	CHC	E17	FT	S1_1
P14	CHC	E18	FT	S1_1
P15	CHC	E19	FT	S1
P16	CHC	E20	FD	S1
P17*	CHC	E21	FD	S1
P13*	CHC	E22	FD	S1_2
P18	CHC	E23	FD	S1
P14	CHC	E24	FD	S1_2

Tableau 3 : Synthèse des évaluations SPHERE 1 utilisées dans cette étude.

*Traitements successifs d'un même patient (P7, P11 et P17 antérieurs à P10, P12 et P13, respectivement), MH : métastases hépatiques, CCIH : cholangiocarcinome intra-hépatique, CHC : carcinome hépatocellulaire. FT : Injection dans le foie total, FD : Injection dans le foie droit uniquement, FG : Injection dans le foie gauche uniquement. S1_i : i^{ème} évaluation SPHERE 1 du patient, S1 : Evaluation SPHERE 1 pour les patients n'ayant eu qu'une seule évaluation.

5.2. Fantômes voxelisés personnalisés

Afin d'obtenir une évaluation des doses absorbées la plus précise possible, un modèle anatomique tridimensionnel spécifique au patient, appelé fantôme voxelisé personnalisé, a été créé pour chacun d'entre eux à partir d'un examen TDM haute résolution. Pour la SIRT, il était ainsi nécessaire d'avoir une TDM de qualité suffisante pour effectuer une segmentation des régions d'intérêt (ROI) et incluant à la fois le thorax et l'abdomen.

5.2.1. Segmentation des régions d'intérêt

Pour la majorité des patients, deux types d'examens TDM remplissant les conditions requises étaient disponibles, à savoir un examen TDM injecté haute résolution et l'acquisition TDM de l'examen ^{18}F -FDG TEP/TDM. Lorsqu'il était disponible, ce dernier a été utilisé. Ce choix était motivé par le fait que, contrairement aux examens TDM injecté haute résolution, un examen TEP/TDM est effectué dans les mêmes conditions respiratoires que les examens TEMP/TDM, à savoir en respiration libre, ce qui est ensuite un avantage pour faciliter le recalage de l'examen TEMP/TDM de l'étape SPHERE 1 sur le fantôme voxelisé (cf. § 5.3.1). Pour quelques cas particuliers, aucun examen ^{18}F -FDG n'ayant pu être réalisé, l'examen TDM injecté haute résolution a été utilisé pour la création du fantôme voxelisé. L'examen TDM utilisé à cette étape sera par la suite appelé « TDM de segmentation ». On peut noter que dans tous les cas, la TDM de segmentation correspondait à une acquisition effectuée en 512 x 512.

Afin de pouvoir tenir compte de la totalité des fixations potentielles au niveau des poumons et de l'abdomen, les coupes TDM incluant la région allant du haut des poumons au bas des reins ont été sélectionnées pour chaque patient et importées dans le module d'imagerie IMAgo du logiciel Isogray (Dosisoft, Cachan, France). Le contour externe du patient, le poumon droit, le poumon gauche, le foie et les lésions hépatiques ont été segmentés semi automatiquement pour la totalité des patients. On peut noter que la totalité du foie et des lésions hépatiques a été segmentée, quel que soit le type de traitement envisagé (FT, FD ou FG). La Figure 37 présente une capture d'écran de la segmentation réalisée sous Isogray pour le patient P2.

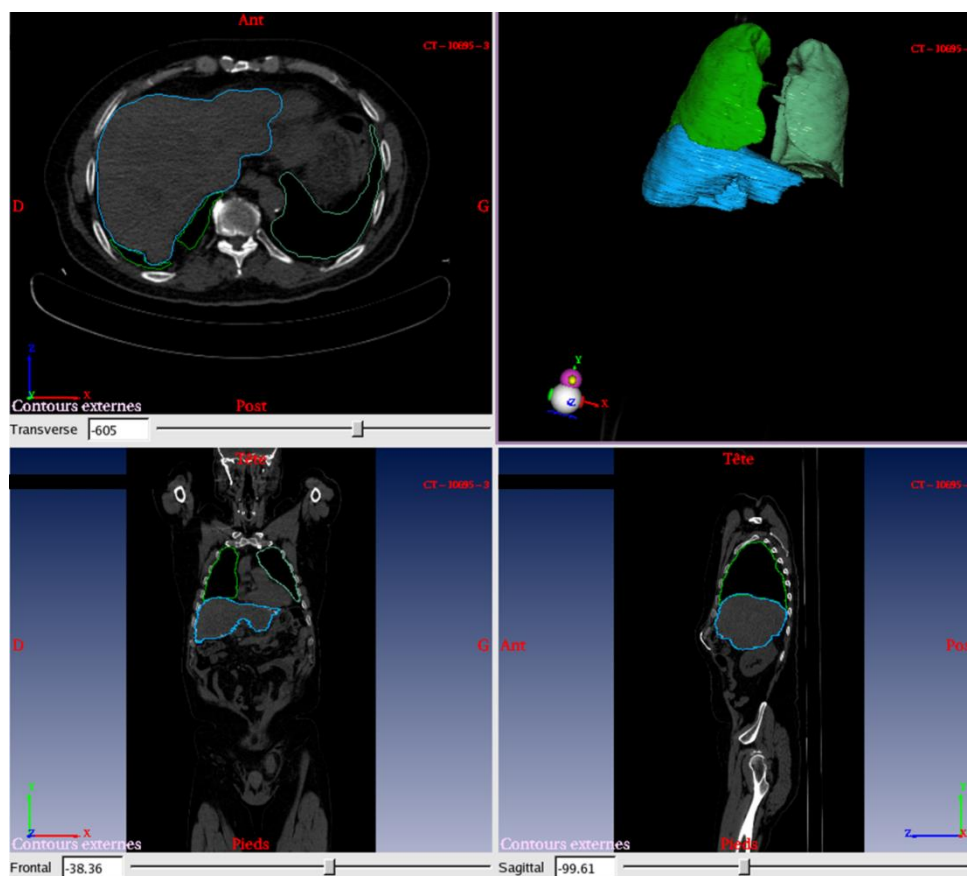


Figure 37 : Capture d'écran du logiciel Isogray après la segmentation des ROI pour le patient P2. Quadrant supérieur gauche : vue axiale, quadrant inférieur gauche : vue frontale, quadrant inférieur droit : vue sagittale, quadrant supérieur droit : reconstruction 3D des ROI.

5.2.2. Création des fantômes voxelisés personnalisés

Pour chaque patient, le fichier d'exportation des contours, obtenu en sortie du logiciel Isogray, a ensuite été importé dans le logiciel OEDIPE pour créer un fantôme voxelisé personnalisé. Pour cela, l'option « Dosigray » de l'onglet « Fantôme/Création » (cf. chapitre II, § 3.1) a été utilisée. Le fantôme obtenu est donc constitué de la totalité des ROI segmentées sur la TDM de segmentation ; celles-ci correspondent donc aux ROI utilisées dans le modèle à partition. On peut noter que dans les fantômes voxelisés créés par OEDIPE pour les applications SIRT, le foie est divisé en deux ROI, à savoir le foie sain et la tumeur, et que la ROI finale délimitée par les contours externes correspond au corps entier du patient à l'exclusion des organes segmentés, cette région étant donc appelée par la suite « Tissus restants ». Les abréviations TL, NTL, RL, LL et RT seront utilisées par la suite pour désigner les lésions hépatiques, le foie sain, le poumon droit, le poumon gauche et les tissus restants, respectivement. De plus, ces fantômes ont été créés en 256 x 256 et ont donc une résolution deux fois plus faible que la TDM de segmentation, ce choix reposant sur un compromis entre l'espace mémoire occupé par les fantômes et leur résolution (cf. § 5.4.5). L'option d'élimination de l'air disponible dans OEDIPE (cf. chapitre II, § 3.1) a ensuite été utilisée pour réduire la taille des fantômes au seul volume utile (une ROI « Air », réduite au minimum, existant toujours dans les fantômes). Une synthèse des caractéristiques des fantômes est présentée en Annexe 1.

La base de matériaux d'OEDIPE a été modifiée pour ajouter des matériaux spécifiques définis à partir des densités et compositions élémentaires issues des publications 89 et 110 de la CIPR [3,87] et un matériau a ensuite été attribué à chaque ROI. Pour cette étude, la densité des lésions hépatiques a été supposée identique à celle du foie sain. Les caractéristiques des matériaux utilisés sont reportées dans le Tableau 4.

Le volume et la masse de chaque ROI ont finalement été évalués à partir du nombre de voxels constituant chaque ROI, de la résolution des fantômes et de la densité des matériaux attribués aux ROI. L'envahissement tumoral global du foie (TB) a alors pu être calculé pour chaque patient à partir de l'équation $TB = \frac{V_{TL}}{V_{TL} + V_{NTL}}$, où V_{TL} et V_{NTL} sont les volumes des lésions hépatiques et du foie sain, respectivement⁴¹. Les résultats obtenus pour V_{NTL} , V_{TL} et TB sont reportés dans le Tableau 5.

	Fraction massique (%)							
	Homme				Femme			
	Air	Poumons	Foie sain & Tumeur	Tissus restants	Air	Poumons	Foie sain & Tumeur	Tissus restants
H	-	10,2	10,2	11,4	-	10,2	10,2	11,4
C	0,012	10,9	13	58,8	0,012	10,9	13,1	58,9
N	75,5268	3,3	3,1	0,8	75,5268	3,3	3,1	0,7
O	23,1781	74,5	72,5	28,7	23,1781	74,5	72,4	28,7
Na	-	0,15	0,2	0,1	-	0,15	0,2	0,1
P	-	0,15	0,2	-	-	0,15	0,2	-
S	-	0,24	0,3	0,1	-	0,25	0,3	0,1
Cl	-	0,3	0,2	0,1	-	0,3	0,2	0,1
K	-	0,2	0,3	-	-	0,2	0,3	-
Ar	1,2827	-	-	-	1,2827	-	-	-
Fe	-	0,06	-	-	-	0,05	-	-
Densité	0,001205	0,779	1,05	0,95	0,001205	0,752	1,05	0,95

Tableau 4 : Compositions élémentaires et densités des matériaux utilisées pour les fantômes voxelisés des patients traités par SIRT.

⁴¹ Les densités des lésions hépatiques et du foie sain ayant été supposé identiques, l'envahissement tumoral peut être calculé à partir des volumes ou des masses indifféremment.

5.3. Matrices sources d'activité cumulée personnalisées

L'énergie déposée dans les tissus au cours de l'irradiation est directement corrélée à la distribution de l'activité dans les tissus au cours du temps. Dans le cas de la SIRT, les microsphères ne sont pas éliminées par l'organisme et restent donc implantées dans les tissus pendant toute la durée du traitement. L'examen TEMP de l'abdomen et la scintigraphie corps entier acquis après l'injection des ^{99m}Tc -MAA permettent donc une description personnalisée de la distribution des macro-agrégats dans le corps du patient. Ce paragraphe a pour objectif de décrire la méthode utilisée dans cette étude pour définir la distribution de l'activité dans le fantôme voxelisé personnalisé du patient.

5.3.1. Recalage des TEMP ^{99m}Tc -MAA sur la TDM de segmentation

Afin d'exploiter les données tridimensionnelles de la TEMP disponibles pour la zone abdominale, c'est-à-dire pour une zone allant du bas des poumons au bas des reins, l'examen TEMP acquis après l'injection des ^{99m}Tc -MAA a été recalé sur la TDM de segmentation à l'aide du logiciel Volumetrix (GE Healthcare). Pour cela, un recalage rigide faisant intervenir à la fois des translations et des rotations a été utilisé pour superposer la TDM de la TEMP/TDM à la TDM de segmentation ; le recalage a été particulièrement soigné au niveau du foie et des lésions. Une fois le recalage satisfaisant, les séries de coupes TDM et TEMP recalées étaient disponibles au format DICOM. De plus, les coupes TEMP recalées étaient de la même taille et résolution que la TEMP d'origine, à savoir en 128 x 128 et en 4,42 x 4,42 mm, respectivement, avec une épaisseur de coupe correspondant à celle de la TDM de segmentation.

5.3.2. Génération de la matrice source brute

Après chargement du fantôme voxelisé personnalisé, les coupes TEMP recalées ont ensuite été importées dans OEDIPE pour définir une source hétérogène à l'échelle du voxel et générer une première matrice source, dite « brute », décrivant l'hétérogénéité issue des données TEMP du patient. Pour cela, l'outil « Définition de la source sans biocinétique/Charger des images DICOM recalées » (cf. chapitre II, § 3.2.2.2) a été utilisé.

La matrice source générée à cette étape est une matrice tridimensionnelle décrivant le nombre d'événements détectés par voxel obtenu à partir des données TEMP recalées. Les fantômes étant en 256 x 256 alors que la TEMP recalé est en 128 x 128, un quart du nombre d'événements détectés a été attribué aux voxels correspondants du fantôme. Les événements détectés éventuellement présents dans la ROI « Air »⁴² n'ayant aucune réalité physique ont été supprimés dans cette matrice source. Enfin, l'option « Elimination de l'air » ayant été appliquée à tous les fantômes après leur création, le même découpage a été appliqué à la matrice source. Celle-ci a donc les mêmes dimensions que le fantôme voxelisé personnalisé et décrit l'hétérogénéité de répartition de l'activité dans la région abdominale du fantôme.

5.3.3. Prise en compte de la fixation pulmonaire

Les poumons n'étant pas inclus intégralement dans le champ d'acquisition de la TEMP, la distribution tridimensionnelle de l'activité dans les poumons n'est pas connue. Cependant, afin de tenir compte de cette fixation, la scintigraphie corps entier réalisée dans le même temps a été utilisée pour quantifier la fraction de l'activité présente dans les poumons. L'hypothèse d'une distribution homogène de cette activité dans les poumons a alors été faite dans cette étude.

⁴² Il s'agit ici de l'air entourant le corps du patient.

La fraction de fixation pulmonaire (LB) évaluée en clinique par la radiophysicienne du service de médecine nucléaire à partir de la scintigraphie corps entier des ^{99m}Tc -MAA a été utilisée. Cependant, une méthode différente de celle recommandée par SIRTEX (§ 4.1) a été utilisée afin de tenir compte de la différence d'atténuation des tissus au niveau des poumons et du foie. La LB a donc été calculée à partir de la formule

$$LB = \frac{N_{\text{Poumons}} e^{\frac{dl}{2}(\mu_{\text{Poumons}} - \mu_{\text{Foie}})}}{N_{\text{Poumons}} e^{\frac{dl}{2}(\mu_{\text{Poumons}} - \mu_{\text{Foie}})} + N_{\text{Foie}}}, \text{ où } dl \text{ est l'épaisseur des poumons, } N_{\text{ROI}} \text{ est le nombre}$$

d'événements détectés dans une ROI – calculé à partir de la moyenne géométrique des nombres d'événements détectés dans la ROI sur les images scintigraphiques antérieure et postérieure – et μ_{Poumons} et μ_{Foie} sont les coefficients d'atténuation linéique des poumons et du foie, respectivement. Pour cette étude, des valeurs standards pour la correction d'atténuation en TEMP ^{99m}Tc ont été considérées : $dl = 20$ cm, $\mu_{\text{poumons}} = 0,04 \text{ cm}^{-1}$ et $\mu_{\text{foie}} = 0,15 \text{ cm}^{-1}$ [88]. Les valeurs de LB utilisées dans cette étude sont reportées dans le Tableau 5.

Une nouvelle matrice source, générée à partir de la matrice source brute (décrite au § 5.3.2), a donc été créée à l'aide d'une procédure externe programmée à l'aide du langage IDL. Cette procédure a permis de supprimer les événements détectés dans les poumons avant d'ajouter un nombre d'événements détectés identique dans tous les voxels des poumons tel que la somme des événements détectés aux poumons corresponde à la LB, compte tenu du nombre d'événements détectés dans le foie.

Pathologie	Injection	Patient	Evaluation	Volumes des ROI (cm ³)				TB (%)	LB (%)
				RL	LL	NTL	TL		
MH	FT	P1	E1	2899	2539	1972	601	23	2,16
		P1	E2	2899	2539	1972	601	23	2,23
		P2	E3	1767	1637	1824	218	11	2,36
		P3	E4	2558	2299	1257	1363	52	7,22
		P4	E5	1902	1538	1162	63	5	0,00
	FD	P5	E6	2211	2121	1626	436	21	0,00
		P6	E7	1523	1100	1001	692	41	0,00
		P7	E8	1587	1603	2362	2749	54	3,56
		P8	E9	2386	1900	1427	44	3	1,20
		P9	E10	2530	2203	1278	97	7	3,16
	FG	P2	E11	1767	1637	1824	218	11	3,53
		P3	E12	2558	2299	1257	1363	52	4,99
		P10	E13	2505	2771	3010	2536	46	3,50
		P8	E14	2386	1900	1427	44	3	0,73
CCIH	FD	P11	E15	2342	2295	1984	1446	42	2,33
	FG	P12	E16	3574	3531	2318	530	19	0,47
CHC	FT	P13	E17	3489	2770	1429	19	1	1,47
		P14	E18	1532	1164	1300	148	10	1,86
		P15	E19	3252	2810	1214	13	1	2,08
		P16	E20	2164	1743	1078	311	22	5,38
	FD	P17	E21	1982	1619	1794	22	1	1,02
		P13	E22	3489	2770	1429	19	1	1,65
		P18	E23	2707	2162	2366	62	3	1,16
		P14	E24	1532	1164	1300	148	10	7,82

Tableau 5 : Volumes des ROI des fantômes voxelisés (RL : poumon droit, LL : poumon gauche, NTL : foie sain, TL : lésions hépatiques), envahissement tumoral global du foie (TB) et fraction de fixation pulmonaire (LB) pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées en fonction du type de traitement réalisé (FT, FD, FG) et de la pathologie (MH, CCIH, CHC).

FT : injection dans le foie total, FD : injection dans le foie droit uniquement, FG : injection dans le foie gauche uniquement, MH : métastases hépatiques, CCIH : cholangiocarcinome intra-hépatique, CHC : carcinome hépatocellulaire.

5.3.4. Génération de la matrice source d'activité cumulée normalisée

La matrice source obtenue à l'issue de la procédure décrite au paragraphe 5.3.3 décrit donc l'hétérogénéité de la distribution de l'activité au sein du fantôme voxelisé, obtenue à partir de l'acquisition TEMP et en faisant l'hypothèse d'une distribution homogène dans les poumons correspondant à la valeur de la LB obtenue à partir de la scintigraphie corps entier. Du fait de l'absence de fixation en dehors de ces zones du thorax et de l'abdomen dans le cas des thérapies SIRT (vérifiable sur la scintigraphie corps entier), il est possible de considérer que cette matrice source décrit la distribution de l'intégralité de l'activité injectée au patient et ce, à l'échelle des voxels du fantôme personnalisé.

De plus, lors du traitement proprement dit, les microsphères ne sont pas éliminées biologiquement et restent implantées dans les tissus. Il est donc légitime, dans l'optique de réaliser une dosimétrie prédictive de l'irradiation des tissus lors d'un traitement par ^{90}Y -microsphères, de considérer que la distribution de l'activité est invariante au cours du temps. Cette matrice source a donc été normalisée pour définir, dans chaque voxel, le nombre de désintégrations cumulé, exprimé en MBq.s, intégré à l'infini pour une activité injectée de 1 GBq. Pour cela, la période effective des microsphères a été considérée égale à la période radioactive de l' ^{90}Y ($T_{1/2} = 64,1 \text{ h}$).

5.4. Dosimétrie Monte Carlo

5.4.1. Calculs Monte Carlo

Une fois le fantôme voxelisé personnalisé et la matrice source d'activité cumulée normalisée créés pour chaque patient et chaque évaluation, le logiciel OEDIPE a été utilisé pour générer les fichiers d'entrée au code de calcul MCNPX nécessaire pour réaliser l'évaluation dosimétrique pré-traitement à partir des données disponibles pour chaque évaluation SPHERE 1. Pour cela, après le chargement du fantôme voxelisé et de la matrice source SPHERE 1 adéquats, le spectre de l' ^{90}Y a été sélectionné et le fichier d'entrée a été créé à l'aide de l'onglet « Facteurs S aux voxels » (cf. chapitre II, § 3.3) pour une activité dans le champ de vue de 1 GBq et un nombre d'histoires à simuler de 100 millions. Le fichier d'entrée a ensuite été modifié manuellement pour remplacer le spectre de la CIPR 38 par celui de la CIPR 107 [45].

Les calculs Monte Carlo ont été effectués à l'aide de la version 2.6c du code MCNPX sur un nœud d'Opteron quad core (avec une CPU de 2,70 GHz et 16 Go de RAM) ; chaque calcul a nécessité environ 67 heures de calcul pour la simulation de 100 millions d'histoires.

A la fin des calculs, le fichier de sortie MCNPX a été importé dans OEDIPE pour l'extraction et l'analyse des résultats à l'aide de l'onglet « Sortie/Doses aux voxels » (cf. chapitre II, § 5). Les analyses réalisées sont détaillées dans les paragraphes suivants (5.4.2 à 5.4.4).

5.4.2. Courbes isodoses

Pour chaque évaluation SPHERE 1, les courbes isodoses superposées au fantôme voxelisé personnalisé, qui découleraient d'une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y répartie selon la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$, ont été obtenues à l'aide de l'interface 3D viewer d'OEDIPE. La Figure 38 présente un exemple de courbes isodoses obtenues pour l'évaluation E3. On peut constater sur cette figure que les isodoses les plus élevées (45, 50 et 55 Gy) sont principalement localisées au niveau des lésions hépatiques mais que des isodoses de forte intensité (jusqu'à 45 Gy) sont également localisées au niveau du foie sain, confirmant ainsi l'importance d'une évaluation dosimétrique précise pour les traitements SIRT.

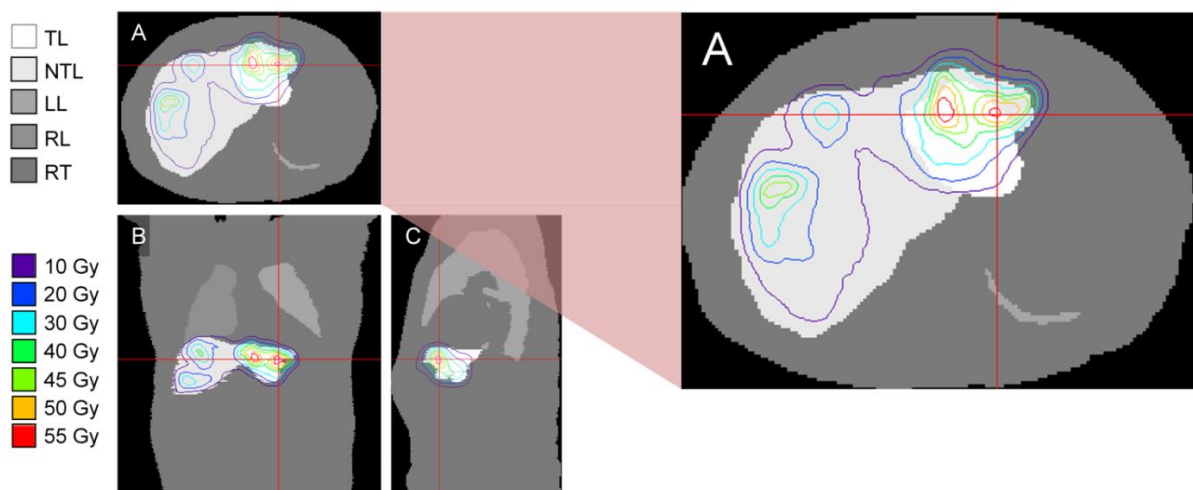


Figure 38 : Exemples de vues axiale (A), coronale (B) et sagittale (C) des courbes isodoses superposées au fantôme voxelisé personnalisé obtenues pour l'évaluation E3 avec une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y (TL : foie tumoral, NTL : foie sain, LL : poumon gauche, RL : poumon droit, RT : tissus restants).

5.4.3. Histogrammes dose-volume

Les histogrammes dose-volume (HDV) des lésions hépatiques et des trois OAR (NTL, RL et LL) ont alors été calculés pour chaque évaluation à l'aide de l'onglet « Histogramme » disponible sur l'interface 3D viewer (cf. chapitre II, § 5.4). Des exemples caractéristiques d'HDV obtenus pour une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y sont présentés en Figure 39.

Tout d'abord, il est possible de constater sur ces exemples que les HDV des lésions hépatiques (TL) sont clairement décalés vers des doses absorbées plus élevées que ceux du foie sain (NTL), confirmant ainsi le caractère sélectif du traitement. De plus, comme attendu, le HDV du foie sain a une allure différente en fonction du type de traitement effectué (Figure 39A : FT, Figure 39B : FD, Figure 39C : FG)⁴³. En effet, la chute des histogrammes constatée pour les faibles valeurs de doses absorbées est plus abrupte pour les traitements FD et FG que pour les traitements FT. Cette différence est liée au volume de foie sain non ciblé dans les traitements FD et FG. Enfin, l'allure des HDV obtenus pour les poumons montre qu'une large fraction des poumons reçoit des doses absorbées négligeables pour une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y .

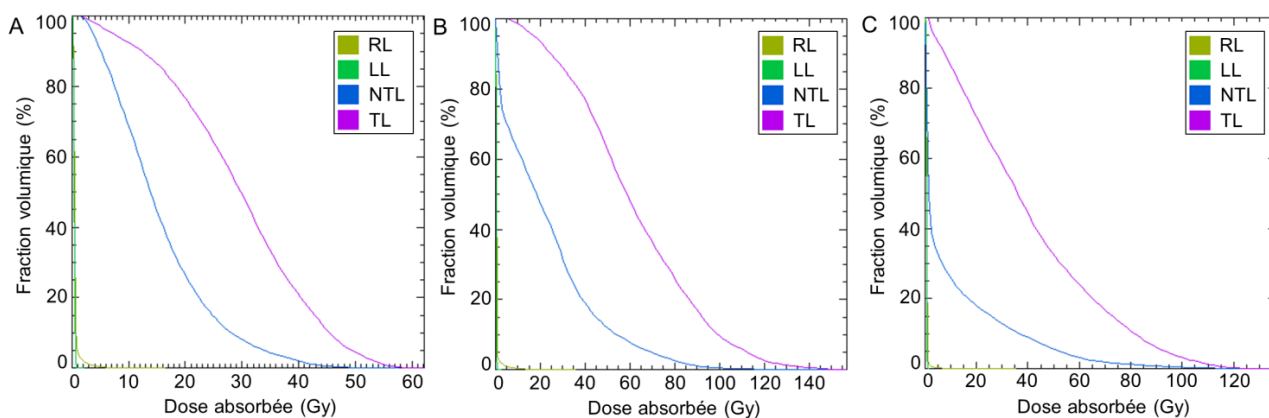


Figure 39 : Histogrammes dose-volume des poumons droit (RL) et gauche (LL), du foie sain (NTL) et des lésions hépatiques (TL) obtenus pour les évaluations E3 (A), E10 (B) et E11 (C) pour une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y .

⁴³ FT : traitement du foie total, FD : traitement du foie droit, FG : traitement du foie gauche

5.4.4. Doses absorbées moyennes, minimales et maximales

Les doses absorbées moyennes, minimales et maximales pour chaque ROI des fantômes voxelisés, obtenues à partir de l'interface « Histogramme » (cf. chapitre II, § 5.4) pour une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y sont reportées dans le Tableau 6 pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées. Plusieurs remarques peuvent être faites à partir de ces résultats.

Tout d'abord, en ce qui concerne les doses absorbées moyennes aux poumons, on peut constater que, pour une activité de 1 GBq d' ^{90}Y , les valeurs restent faibles pour toutes les évaluations. En effet, ces valeurs sont inférieures à 2 Gy avec une moyenne de $0,5 \pm 0,4$ Gy et $0,4 \pm 0,4$ Gy pour les poumons droit et gauche, respectivement. Cependant, on peut également constater localement des doses absorbées élevées. En effet, pour les évaluations E15, E20 ou E5, des doses maximales d'environ 82, 55 et 54 Gy, respectivement, peuvent être relevées pour les poumons. Pour ces évaluations, l'analyse des courbes isodoses permet de constater que ces fortes doses absorbées sont localisées au niveau du bas du poumon droit, ce qui s'explique par l'irradiation en tir croisé due à une forte fixation de $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ au niveau de l'apex du foie (partie haute du foie droit). Les poumons étant des organes fonctionnant en parallèle [70], l'utilisation des isodoses et des histogrammes dose-volume pourra donc permettre de vérifier que la fraction des poumons recevant des doses absorbées élevées reste suffisamment faible pour éviter l'apparition de pneumopathies radiques. Ce point est d'autant plus important que la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ dans les poumons a été supposée homogène dans cette étude. La validité de cette hypothèse n'ayant pas été démontrée cliniquement, il est possible que les doses absorbées dans la partie basse des poumons soient en réalité plus importantes si les microsphères se fixent majoritairement dans cette zone. L'obtention de données d'émission permettant de décrire la distribution spatiale de la fixation pulmonaire des $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ est donc nécessaire pour valider ou invalider cette hypothèse.

En ce qui concerne les doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques pour une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y , on constate des valeurs très variables d'une évaluation à l'autre comprises entre 5,6 et 29,0 Gy pour le foie sain et entre 6,7 et 108,7 Gy pour les lésions hépatiques. Ainsi, la variabilité de la dose absorbée moyenne au foie sain dans l'échantillon étudié, montre l'importance de l'évaluation dosimétrique pour l'optimisation de la planification de traitement, que ce soit dans un but de radioprotection des organes à risque ou d'augmentation de l'efficacité de la thérapie. On peut également constater que pour certaines évaluations, la dose absorbée moyenne au foie sain est supérieure (E1 et E2 par exemple), du même ordre de grandeur (E7, E13 et E19 par exemple) ou nettement supérieure (E4, E11 et E22 par exemple) à celle des lésions hépatiques. Ce dernier point confirme le fait que la SIRT peut être plus ou moins sélective en fonction du patient et du type d'injection réalisée. Cet aspect sera étudié plus avant au chapitre IV dans un contexte d'optimisation de la planification de traitement.

5.4.5. Sources d'incertitude

Plusieurs sources d'incertitude impactant l'évaluation de la distribution des doses absorbées peuvent être relevées. La majorité de ces sources d'incertitude, comme par exemple la segmentation des régions d'intérêt, la résolution des images TEMP ou le recalage d'images, sont liées à la précision des données d'entrée utilisées et ne sont donc pas spécifiques à la méthode de dosimétrie Monte Carlo personnalisée développée dans ce travail de thèse. Cependant, l'étape de voxelisation réalisée dans le logiciel OEDIPE introduit une source d'incertitude plus spécifique à cette méthode. Ce paragraphe a pour objectif de décrire brièvement ces sources d'incertitude et certaines des méthodes qui existent actuellement pour réduire leur impact sur les estimations des doses absorbées.

Pathologie	Injection	Evaluation	Doses absorbées moyennes, minimales et maximales (Gy)				
			RL	LL	NTL	TL	RT
MH	FT	E1	0,4 [0-2,3x10 ¹]	0,3 [0-1,9]	15,9 [0-1,7x10 ²]	10,4 [0-6,3x10 ¹]	0,3 [0-7,3x10 ¹]
		E2	0,4 [0-2,5x10 ¹]	0,3 [0-1,1]	14,1 [0-6,3x10 ¹]	12,5 [0-5,7x10 ¹]	0,4 [0-3,7x10 ¹]
		E3	0,5 [0-1,6x10 ¹]	0,4 [0-2,1]	15,5 [0,5-5,8x10 ¹]	29,3 [0,9-6,2x10 ¹]	0,4 [0-6,5x10 ¹]
		E4	1,0 [0,1-8,6]	0,9 [0,1-2,1]	7,6 [0-1,4x10 ²]	21,8 [0-1,5x10 ²]	0,3 [0-4,0x10 ¹]
		E5	0,3 [0-5,4x10 ¹]	0,0 [0-7,1]	26,7 [0-1,5x10 ²]	59,5 [3,5-1,7x10 ²]	0,6 [0-9,5x10 ¹]
	FD	E6	0,1 [0-3,0x10 ¹]	0,0 [0-1,1]	17,3 [0-1,3x10 ²]	27,7 [0,1-1,3x10 ²]	0,4 [0-5,7x10 ¹]
		E7	0,5 [0-4,1x10 ¹]	0,0 [0-1,0]	22,5 [0-8,2x10 ¹]	22,9 [0-8,2x10 ¹]	0,4 [0-6,7x10 ¹]
		E8	0,8 [0,1-1,1x10 ¹]	0,7 [0-1,3]	5,6 [0-2,7x10 ¹]	9,6 [0-3,4x10 ¹]	0,4 [0-2,1x10 ¹]
		E9	0,3 [0-2,0x10 ¹]	0,2 [0-1,9]	23,7 [0-1,3x10 ²]	24,8 [2,7-1,3x10 ²]	0,9 [0-1,1x10 ²]
		E10	0,6 [0-3,6x10 ¹]	0,4 [0-2,6]	23,1 [0-1,5x10 ²]	61,6 [2,9-1,6x10 ²]	0,4 [0-7,2x10 ¹]
	FG	E11	0,7 [0-3,5x10 ¹]	0,6 [0-1,5]	10,3 [0-1,4x10 ²]	40,5 [0,7-1,3x10 ²]	0,7 [0-1,8x10 ²]
		E12	0,7 [0-7,4]	0,6 [0-2,8]	7,9 [0-2,9x10 ²]	22,2 [0-3,5x10 ²]	0,3 [0-5,5x10 ¹]
		E13	0,4 [0-1,4]	0,4 [0-7,7]	6,1 [0-6,1x10 ¹]	6,7 [0-6,1x10 ¹]	0,8 [0-6,4x10 ¹]
		E14	0,3 [0-4,1x10 ¹]	0,1 [0-8,5]	24,4 [0-1,7x10 ²]	47,9 [0-1,2x10 ²]	0,7 [0-1,3x10 ²]
CCIH	FD	E15	0,5 [0-8,2x10 ¹]	0,3 [0-1,0]	9,3 [0-1,8x10 ²]	15,1 [0-1,8x10 ²]	0,3 [0-6,3x10 ¹]
	FG	E16	0,1 [0-2,8x10 ¹]	0,0 [0-4,8]	7,8 [0-1,4x10 ²]	37,0 [0-1,7x10 ²]	0,3 [0-9,9x10 ¹]
CHC	FT	E17	0,3 [0-2,2x10 ¹]	0,1 [0-2,5]	22,0 [0,3-7,6x10 ¹]	54,1 [1,0x10 ¹ -7,8x10 ¹]	0,7 [0-5,8x10 ¹]
		E18	0,6 [0-1,8x10 ¹]	0,4 [0-1,1]	21,3 [0,3-1,3x10 ²]	31,7 [9,2-1,3x10 ²]	0,6 [0-5,4x10 ¹]
		E19	0,4 [0-3,4x10 ¹]	0,2 [0-1,9]	29,0 [0,2-7,8x10 ¹]	30,7 [0-3,2x10 ¹]	0,5 [0-6,4x10 ¹]
	FD	E20	1,2 [0,1-5,5x10 ¹]	0,8 [0,1-1,9]	11,3 [0-1,2x10 ²]	73,8 [4,3-1,3x10 ²]	0,6 [0-7,6x10 ¹]
		E21	0,3 [0-1,0x10 ¹]	0,2 [0-1,2]	19,2 [0-1,4x10 ²]	64,3 [0-1,2x10 ²]	0,6 [0-1,6x10 ²]
		E22	0,4 [0-3,5x10 ¹]	0,2 [0-1,0]	22,7 [0-1,8x10 ²]	108,6 [1,4-1,9x10 ²]	0,6 [0-1,7x10 ²]
		E23	0,4 [0-5,6x10 ¹]	0,1 [0-8,4x10 ¹]	12,3 [0-2,1x10 ²]	90,9 [2,5x10 ¹ -2,0x10 ²]	0,4 [0-1,3x10 ²]
		E24	1,9 [0,3-4,0x10 ¹]	1,7 [0,2-3,1]	18,7 [0-2,0x10 ²]	75,8 [4,3-2,9x10 ²]	0,4 [0-7,6x10 ¹]

Tableau 6 : Doses absorbées moyennes et intervalle des doses aux voxels ([minimum-maximum]) obtenues pour les ROI des fantômes voxelisés personnalisés pour une activité injectée de 1 GBq d⁹⁰Y avec la distribution des ^{99m}Tc-MAA.

RL : poumon droit, LL : poumon gauche, NTL : foie sain, TL : lésions hépatiques, RT : tissus restants.

FT : injection dans le foie total, FD : injection dans le foie droit uniquement, FG : injection dans le foie gauche uniquement.

5.4.5.1. Incertitudes liées aux données d'entrée

Premièrement, la segmentation des régions d'intérêt, qui est généralement réalisée manuellement, est plus ou moins dépendante de l'opérateur. Des algorithmes d'aide à la segmentation (par seuillage simple, seuillage adaptatif ou relatif, par croissance de région, par dilatation ou érosion, ...) sont cependant développés dans le domaine du traitement d'image. De plus, l'utilisation de certains radiopharmaceutiques à visée diagnostique peut permettre de discriminer les régions pathologiques des régions non pathologiques. Par exemple, dans le cadre de traitements SIRT, une acquisition TEMP obtenue après injection de sulfure-colloïde marqué au ^{99m}Tc a été utilisée par Lam *et al.* pour segmenter les lésions hépatiques et le foie sain fonctionnel [89].

Deuxièmement, la qualité des images TEMP est limitée par la résolution spatiale des gamma-caméras et peut être fortement dépendante de la méthode de reconstruction utilisée. Cependant, de nombreux travaux de recherche [90-95] portent sur l'amélioration des corrections à apporter (atténuation, diffusion, effet de volume partiel, ...) ainsi que sur les algorithmes de reconstruction des images TEMP (^{99m}Tc). L'utilisation d'images TEMP avec un meilleur niveau de quantification pourraient donc permettre de réduire cette source d'incertitude.

Troisièmement, le recalage des images TEMP (^{99m}Tc -MAA) sur l'examen TDM utilisé pour la segmentation des régions d'intérêt peut avoir un impact sur l'évaluation du rapport T/N utilisé dans le formalisme du MIRD (cf. § 4.4) ou la définition de la matrice source tridimensionnelle d'activité cumulée utilisée dans la dosimétrie Monte Carlo personnalisée (cf. § 5.3.1). Dans cette étude, des recalages rigides faisant intervenir à la fois des translations et des rotations selon les trois dimensions ont été effectués manuellement et validés uniquement à partir d'un critère visuel. Plusieurs recalages ont été effectués par un opérateur différent pour les évaluations E5 (n=3) et E8 (n=2). Une comparaison simple de ces recalages a été faite en comparant les nombres d'événements détectés totaux dans le foie sain et les lésions hépatiques. Pour l'évaluation E5, l'écart-type, exprimé en pourcentage de la moyenne des trois recalages, était de 2,0 % et 2,5 % pour le foie sain et les lésions, respectivement. Pour l'évaluation E8, cet écart-type était de 1,8 % et 0,02 % pour le foie sain et les lésions, respectivement. Ainsi, même si cette étude comparative n'est pas suffisante pour réellement quantifier cette source d'incertitude, elle permet d'être relativement rassuré sur la reproductibilité de l'utilisation d'un recalage rigide, ne serait-ce qu'à l'échelle macroscopique. En outre, l'existence et le développement, par certaines équipes de recherche d'algorithmes de recalage rigide plus performants reposant sur des fonctions de similarité (minimisation de la distance entre points de repère, fonction de similarité quadratique, minimisation de la dispersion de l'histogramme conjoint, ...) [96] ou l'utilisation d'algorithmes de recalage non rigide laisse entrevoir la possibilité de réduire cette source d'incertitude à l'avenir [96-97].

5.4.5.2. Incertitudes liées à la voxelisation

L'étape de voxelisation réalisée dans le logiciel OEDIPE pour créer le fantôme voxelisé à partir des contours des ROI introduit une source d'incertitude plus spécifique à la dosimétrie Monte Carlo personnalisée développée dans ce travail de thèse. Afin d'évaluer l'impact de cette voxelisation, une comparaison des volumes des ROI donnés par Isogray, à partir de la reconstruction 3D des ROI, et des volumes des ROI dans les fantômes voxelisés a été réalisée pour un échantillon de patients (P2, P3, P6, P8 et P9). Pour cela, des fantômes voxelisés supplémentaires en 512 x 512 et 128 x 128 ont été créés. Le graphe de la Figure 40 montre une synthèse des différences relatives obtenues entre les volumes des ROI dans les fantômes et les volumes calculés par Isogray. On peut constater que pour le foie sain et les

poumons, le choix de fantômes voxelisés créés en 256 x 256 entraîne des différences relatives sur les volumes inférieures à 10%. Cependant, on constate que les différences relatives de volume pour les lésions hépatiques peuvent être relativement importantes (de l'ordre de 10-20%), ce qui s'explique par le fait que les lésions hépatiques sont souvent multiples, chaque lésion étant de faible volume et donc plus sensible à la voxelisation que les autres organes.

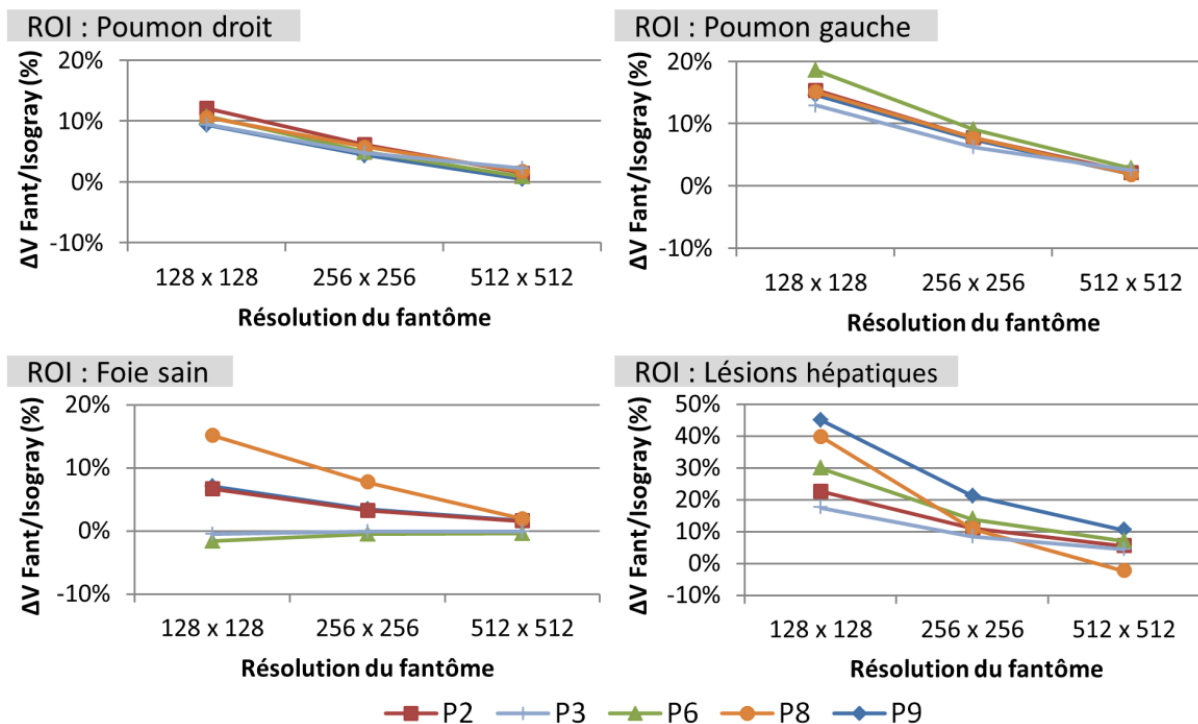


Figure 40 : Différences relatives entre les volumes des ROI des fantômes voxelisés et d'Isogray en fonction de la résolution du fantôme pour les patients P2, P3, P6, P8 et P9.

Une amélioration de la méthode de voxelisation a été apportée au cours de ces travaux de thèse. En effet, des approximations avaient dûes être faites dans la voxelisation à partir de fichiers au format Dosigray (cf. chapitre II, § 3.1) ; format qui a été utilisé pour créer les fantômes voxelisés de cette étude (cf. § 5.2.2). Ces approximations ont pu être supprimées lors du développement de la voxelisation à partir de fichiers au format RTSTRUCT. Afin d'illustrer cette amélioration de la voxelisation, un fantôme voxelisé a été créé à partir d'un fichier de contours au format RTSTRUCT pour le patient P1. La Figure 41 illustre l'apport de cette amélioration sur le volume des ROI par rapport aux volumes calculés par Isogray. On peut constater qu'avec cette nouvelle méthode de voxelisation, les volumes des ROI dans les fantômes sont beaucoup plus proches des volumes calculés par Isogray, ce qui est particulièrement notable pour les lésions hépatiques. Cette nouvelle fonctionnalité d'OEDIPE, basée sur le format de fichier le plus courant à l'heure actuelle pour l'exportation de contours en routine clinique, est donc plus performante en termes de voxelisation.

5.4.6. Conclusion

La méthode de dosimétrie Monte Carlo personnalisée détaillée dans le paragraphe 0 a été appliquée à partir des 24 évaluations SPHERE 1 de l'échantillon étudié. Elle a ainsi permis d'obtenir une estimation de la distribution tridimensionnelle des doses absorbées tenant compte de la morphologie et de la distribution d'activité propre au patient ; la précision de ces dosimétries est cependant dépendante des mêmes sources d'incertitude liées aux données d'entrée que les autres méthodes dosimétriques.

L'évaluation générale de l'impact de ces sources d'incertitude sur les résultats dosimétriques fait actuellement l'objet de projets européens de type metroMRT.

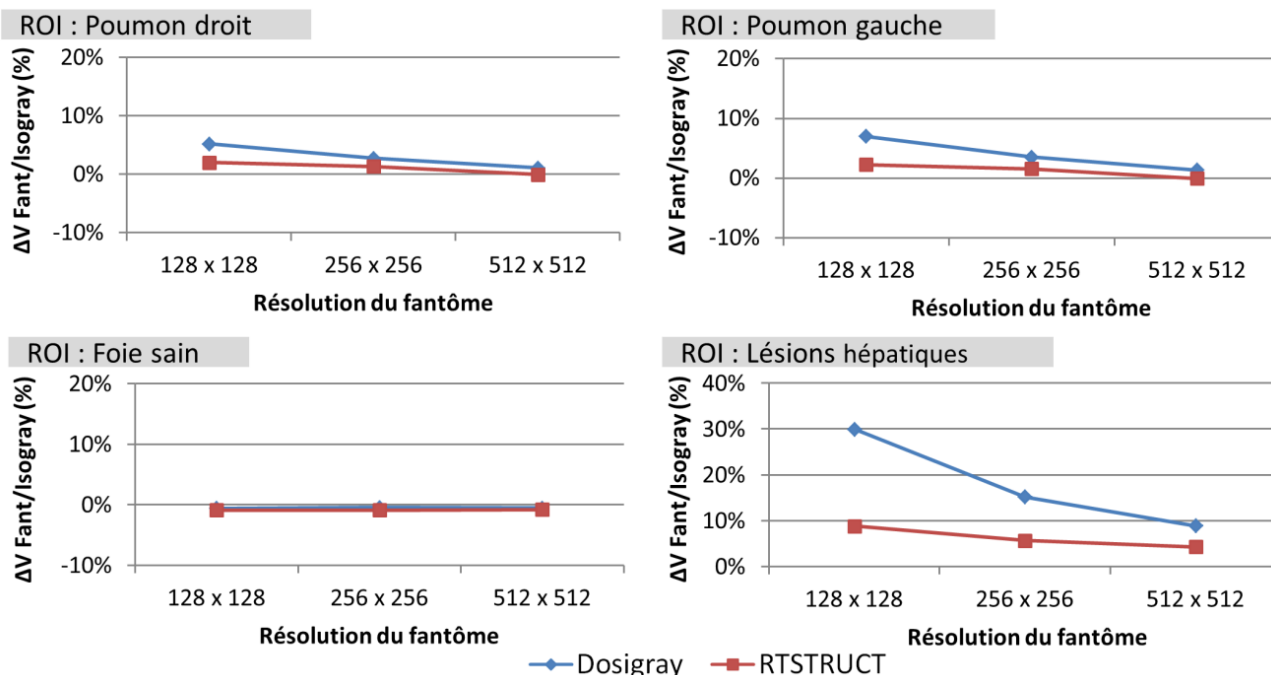


Figure 41 : Différences relatives entre les volumes des ROI des fantômes voxelisés du patient P1 et des volumes d'Isogray en fonction du format utilisé pour la création du fantôme voxelisé (Dosigray ou RTSTRUCT).

6. Comparaison des méthodes et facteurs d'influence

La dosimétrie Monte Carlo personnalisée apporte plus d'informations que la dosimétrie MIRD (cf. § 4.4) en ce qui concerne notamment la caractérisation de la distribution tridimensionnelles des doses absorbées. Cependant, la méthode dosimétrique la plus accessible à l'heure actuelle en clinique est la dosimétrie MIRD [75] et les critères de tolérance utilisée pour la planification de traitement sont principalement basés sur les doses absorbées moyennes. Afin d'évaluer les limitations liées à l'utilisation de la dosimétrie MIRD pour l'estimation des doses absorbées moyennes, les fantômes voxelisés personnalisés et les matrices source ont été utilisés pour déterminer les grandeurs nécessaires à son application, telles que les volumes des ROI et le rapport T/N (cf. § 0). Dans un premier temps, la méthodologie utilisée et les résultats obtenus avec la dosimétrie MIRD pour l'échantillon étudié seront présentés au paragraphe 6.1. Dans un deuxième temps, ces résultats seront comparés aux résultats obtenus avec la PMCD (§ 6.2) et les facteurs pouvant expliquer les différences constatées (hétérogénéité de l'activité, tirs croisés, ...) seront investigués (§ 6.3 et 6.4).

6.1. Dosimétrie MIRD

L'application du formalisme du MIRD [75] pour estimer les doses absorbées moyennes aux poumons, au foie sain et aux lésions à partir de la distribution des ^{99m}Tc -MAA nécessite la détermination des volumes des ROI et du rapport T/N (cf. § 4.4). Les paragraphes suivants présentent la méthode adoptée et les résultats obtenus pour les estimations des doses absorbées aux ROI avec la dosimétrie MIRD.

6.1.1. Répartition des ^{99m}Tc -MAA entre les ROI

L'activité cumulée dans chaque ROI a été calculée, à l'aide d'une procédure externe programmée en IDL, à partir des fantômes voxelisés et des matrices sources d'activité cumulée normalisées générées pour chaque patient et chaque évaluation SPHERE 1. Le Tableau 7 présente une synthèse des résultats obtenus.

6.1.2. Rapports T/N-3D et volumes des ROI

Le rapport T/N-3D, tel que défini au § 4.3.3, a été calculé à partir des activités cumulées au foie sain et à la tumeur (Tableau 7) et des volumes de ces mêmes ROI (Tableau 5)⁴⁴. Ce rapport T/N, appelé par la suite T/N-3D, tient donc compte des événements détectés dans la totalité du foie sain et de la tumeur. Les résultats obtenus pour le rapport T/N-3D sont reportés dans le Tableau 7 pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.

Pathologie	Injection	Patient	Evaluation	Fraction de l'activité cumulée dans la ROI (%)				Rapport T/N-3D	
				RL	NTL	TL	RT		
MH	FT	P1	E1	1,2	0,65	66,9	13,2	17,8	0,65
		P1	E2	1,2	0,88	59,2	15,9	22,7	0,88
		P2	E3	1,2	1,89	60,1	13,6	23,9	1,89
		P3	E4	3,8	2,90	20,1	63,1	9,6	2,90
		P4	E5	0,0	2,23	66,3	8,0	25,7	2,23
	FD	P5	E6	0,0	1,61	59,6	25,7	14,7	1,61
		P6	E7	0,0	1,01	48,4	33,7	18,0	1,01
		P7	E8	1,8	1,73	27,9	56,2	12,4	1,73
		P8	E9	0,7	1,06	71,8	2,3	24,7	1,06
		P9	E10	1,7	2,66	63,0	12,8	21,1	2,66
	FG	P2	E11	1,8	3,91	39,9	18,7	37,9	3,91
		P3	E12	2,6	2,84	20,9	64,2	10,0	2,84
		P10	E13	1,7	1,10	39,0	36,2	21,3	1,10
		P8	E14	0,4	1,95	74,3	4,5	20,5	1,95
CCIH	FD	P11	E15	1,2	1,64	39,0	46,5	12,2	1,64
	FG	P12	E16	0,2	4,77	38,1	41,5	19,9	4,77
CHC	FT	P13	E17	0,8	2,47	66,9	2,2	29,5	2,47
		P14	E18	1,1	1,49	58,9	10,0	29,3	1,49
		P15	E19	1,1	1,05	75,3	0,8	21,8	1,05
	FD	P16	E20	3,0	6,57	26,0	49,3	19,4	6,57
		P17	E21	0,6	3,38	73,0	3,0	23,0	3,38
		P13	E22	0,9	4,80	69,1	4,4	24,9	4,80
		P18	E23	0,6	7,36	62,0	11,9	24,9	7,36
		P14	E24	4,4	4,09	51,4	24,0	16,8	4,09

Tableau 7 : Répartition des ^{99m}Tc -MAA entre les ROIs des fantômes voxelisés pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées et rapport T/N-3D obtenus pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.

6.1.3. Doses absorbées moyennes aux ROI

Les doses absorbées moyennes aux poumons (RL et LL), au foie sain (NTL) et aux lésions hépatiques (TL), calculées selon la dosimétrie MIRD (cf. § 4.4), pour une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y sont présentées dans le Tableau 8. Ces doses ont été calculées à partir des volumes des ROI, des LB et des T/N-3D reportés dans le Tableau 5.

⁴⁴ Les densités des lésions hépatiques et du foie sain ayant été supposé identiques, le rapport des masses est égal au rapport des volumes.

Pathologie	Injection	Evaluation	Masses des ROI pour le MIRD (g)				Doses absorbées moyennes (Gy)		
			RL	LL	NTL	TL	RL & LL*	NTL	TL
MH	FT	E1	870	762	1972	601	0,66	20,57	13,37
		E2	870	762	1972	601	0,68	19,42	17,09
		E3	530	491	1824	218	1,15	21,68	40,98
		E4	768	690	1257	1363	2,46	8,84	25,65
		E5	571	462	1162	63	0,00	38,12	85,01
	FD	E6	663	636	1626	436	0,00	21,34	34,36
		E7	457	330	1001	692	0,00	29,23	29,52
		E8	476	481	2362	2749	1,85	6,73	11,64
		E9	716	570	1427	44	0,46	33,31	35,30
		E10	759	661	1278	97	1,11	31,30	83,27
	FG	E11	530	491	1824	218	1,72	17,89	69,96
		E12	768	690	1257	1363	1,70	9,20	26,13
		E13	751	831	3010	2536	1,10	8,26	9,09
		E14	716	570	1427	44	0,28	32,60	63,57
CCIH	FD	E15	703	688	1984	1446	0,83	11,14	18,27
	FG	E16	1072	1059	2318	530	0,11	10,20	48,68
CHC	FT	E17	1047	831	1429	19	0,39	33,17	81,92
		E18	460	349	1300	148	1,15	32,06	47,78
		E19	976	843	1214	13	0,57	39,64	41,62
	FD	E20	649	523	1078	311	2,28	15,04	98,84
		E21	595	486	1794	22	0,47	26,31	88,93
		E22	1047	831	1429	19	0,44	32,15	154,32
		E23	812	649	2366	62	0,39	17,40	128,05
		E24	460	349	1300	148	4,80	24,03	98,30

Tableau 8 : Synthèse des masses des ROI utilisées dans la dosimétrie MIRD et des doses absorbées moyennes aux poumons, au foie sain et aux lésions hépatiques estimées par la dosimétrie MIRD.

*La fixation étant homogène dans les poumons, les doses absorbées moyennes aux deux poumons sont identiques.

6.2. Comparaison de la PMCD et de la dosimétrie MIRD

Les doses absorbées moyennes aux ROI obtenues avec la dosimétrie MIRD ($D_{ROI,MIRD}$, Tableau 8) ont été comparées à celles obtenues avec la dosimétrie Monte Carlo ($D_{ROI,PMCD}$, Tableau 6) en calculant la différence relative définie par $\Delta D_{ROI} = \frac{D_{ROI,MIRD} - D_{ROI,PMCD}}{D_{ROI,PMCD}}$. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 9.

Premièrement, la dosimétrie MIRD suppose l'absence de fixation dans les tissus restants⁴⁵ ce qui implique que la dose absorbée moyenne reçue par cette ROI est systématiquement sous-estimée par cette méthode par rapport aux estimations obtenues avec la PMCD. La dose absorbée moyenne aux tissus restants, calculée avec la PMCD, est de l'ordre de $0,5 \pm 0,2$ Gy (Tableau 6). Cependant, ces valeurs faibles cachent la forte hétérogénéité de la distribution des doses absorbées dans cette ROI qui pourrait être décrite par l'analyse des courbes isodoses ou des histogrammes dose-volume. On relève, par exemple, des doses absorbées maximales aux tissus restants de l'ordre de 180 et 170 Gy pour les évaluations E11 et E22, respectivement (Tableau 6). Ces doses sont localisées à proximité du foie et peuvent s'expliquer à la fois par le tir croisé en provenance du foie et des poumons ou par des fixations extra-hépatiques, comme par exemple à la vésicule biliaire ou à l'estomac. Il peut donc être important de tenir compte de ces dépôts d'énergie aux organes situés à proximité du foie et d'identifier leur origine.

⁴⁵ Il s'agit de la ROI du fantôme voxelisé incluant l'ensemble de l'anatomie décrite par le fantôme (thorax et abdomen) à l'exclusion des poumons, du foie sain et des lésions hépatiques (cf. § 5.2.2).

Deuxièmement, en ce qui concerne les évaluations E5, E6 et E7, on peut constater que la dosimétrie MIRD sous-estime les doses absorbées moyennes aux poumons à hauteur de 100 %. Ceci s'explique par le fait que la LB étant négligeable pour ces évaluations, la dosimétrie MIRD considère des doses absorbées nulles aux poumons alors que la dosimétrie PMCD tient compte des tirs croisés aux poumons en provenance des autres ROI. Pour toutes les autres évaluations, on constate cependant une surestimation des doses absorbées aux poumons par la méthode MIRD, cette surestimation étant particulièrement importante pour le poumon gauche.

Troisièmement, pour chaque évaluation, les différences constatées sont du même ordre de grandeur pour les doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques. Pour ces 24 évaluations, la dosimétrie MIRD surestime systématiquement la dose absorbée moyenne. En effet, cette surestimation varie, selon l'évaluation, de 16% à 74% pour le foie sain et de 18% à 73% pour les lésions tumorales.

Pathologie	Injection	Patient	Evaluation	$\Delta D_{RL}(\%)$	$\Delta D_{LL}(\%)$	$\Delta D_{NTL}(\%)$	$\Delta D_{TL}(\%)$
MH	FT	P1	E1	83	157	29	29
		P1	E2	73	161	38	36
		P2	E3	112	169	40	40
		P3	E4	158	170	16	18
		P4	E5	-100	-100	43	43
	FD	P5	E6	-100	-100	23	24
		P6	E7	-100	-100	30	29
		P7	E8	126	171	21	21
		P8	E9	67	171	41	42
		P9	E10	94	172	35	35
	FG	P2	E11	149	173	74	73
		P3	E12	160	168	17	18
		P10	E13	173	161	34	35
		P8	E14	8	145	33	33
CCIH	FD	P11	E15	81	173	20	21
	FG	P12	E16	59	149	31	32
CHC	FT	P13	E17	54	165	51	51
		P14	E18	92	177	50	51
		P15	E19	31	168	37	36
	FD	P16	E20	97	172	33	34
		P17	E21	73	181	37	38
		P13	E22	22	169	42	42
		P18	E23	9	168	42	41
		P14	E24	151	180	28	30

Tableau 9 : Différences relatives pour les doses absorbées moyennes aux ROI obtenues avec la dosimétrie MIRD et la dosimétrie Monte Carlo pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.

Les simulations complémentaires et analyses détaillées dans les paragraphes suivants ont pour objectif d'identifier les facteurs à l'origine de ces différences.

6.3. Influence de la masse volumique des matériaux sur les doses absorbées moyennes

Le premier facteur pouvant avoir un impact sur l'estimation des doses absorbées moyennes aux ROI est la masse volumique des matériaux. En effet, la dosimétrie MIRD fait l'hypothèse d'une masse volumique de 1 g/cm³ pour le foie sain et les lésions et de 0,3 g/cm³ pour les poumons alors que les masses volumiques issues de la CIPR 110 ont été utilisées pour la dosimétrie PMCD, à savoir 1,05 g/cm³ pour le foie sain et les lésions et 0,779 g/cm³ ou 0,752 g/cm³ pour les poumons, selon le genre du patient. Les masses

volumiques considérées pour le foie sain et les lésions sont relativement proches. Cependant, les masses volumiques considérées pour les poumons sont très différentes ; ceci s'explique par la prise en compte du sang contenu dans les poumons pour la définition du matériau « Poumon » dans la dosimétrie PMCD.

La dosimétrie MIRD a donc été appliquée en considérant les mêmes masses volumiques que celles utilisées dans la PMCD, ce qui revient donc à utiliser les masses des ROI dans les fantômes voxelisés personnalisés dans l'équation 3.4. Le Tableau 10 présente une synthèse des résultats obtenus en termes de doses absorbées moyennes et de différences par rapport à la dosimétrie Monte Carlo.

Pathologie	Injection	Evaluation	Doses absorbées moyennes (Gy) Formalisme du MIRD corrigé			Différences relatives avec la dosimétrie Monte Carlo (%)			
			D_{RL+LL}^*	D_{NTL}	D_{TL}	$\Delta D_{RL}(\%)$	$\Delta D_{LL}(\%)$	$\Delta D_{NTL}(\%)$	$\Delta D_{TL}(\%)$
MH	FT	E1	0,26	19,59	12,73	-27	2	23	23
		E2	0,27	18,50	16,28	-31	4	32	30
		E3	0,44	20,65	39,03	-18	4	33	33
		E4	0,95	8,42	24,43	-1	4	11	12
		E5	0,00	36,30	80,96	-100	-100	36	36
	FD	E6	0,00	20,32	32,72	-100	-100	18	18
		E7	0,00	27,84	28,12	-100	-100	24	23
		E8	0,71	6,41	11,09	-13	4	15	15
		E9	0,18	31,72	33,62	-36	4	34	35
		E10	0,43	29,81	79,30	-25	5	29	29
	FG	E11	0,66	17,04	66,63	-4	5	65	65
		E12	0,66	8,76	24,89	0	3	11	12
		E13	0,42	7,87	8,66	5	0	28	29
		E14	0,11	31,05	60,55	-59	-6	27	27
CCIH	FD	E15	0,32	10,61	17,40	-30	5	14	15
	FG	E16	0,04	9,72	46,36	-39	-4	25	25
CHC	FT	E17	0,17	30,62	146,97	-41	2	43	44
		E18	0,44	30,54	45,50	-26	7	43	44
		E19	0,22	37,75	39,64	-50	3	30	29
	FD	E20	0,88	14,33	94,14	-24	5	26	27
		E21	0,18	25,06	84,70	-33	8	31	32
		E22	0,15	31,58	78,01	-53	4	35	35
		E23	0,15	16,57	121,96	-58	3	35	34
		E24	1,85	22,89	93,62	-3	8	22	24

Tableau 10 : Doses absorbées moyennes aux ROI pour la dosimétrie MIRD après correction des masses volumiques des tissus et différences relatives par rapport à la dosimétrie Monte Carlo pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.

*La fixation étant homogène dans les poumons, les doses absorbées moyennes aux deux poumons sont identiques.

La comparaison du Tableau 9 et du Tableau 10 montre que cette correction des masses volumiques des tissus dans la dosimétrie MIRD a, comme prévu, un fort impact sur les doses absorbées moyennes aux poumons, excepté pour les évaluations E5, E6 et E7, pour lesquelles la dosimétrie MIRD considère une dose absorbée nulle du fait de l'absence de fixation pulmonaire (LB = 0%, Tableau 5). Concernant le poumon droit, la dose absorbée était fortement surestimée par la dosimétrie MIRD classique mais est sous-estimée, pour la majorité des évaluations, par cette dosimétrie MIRD corrigée de la masse volumique. En effet, pour le poumon droit, ces différences relatives varient de -59% à 5%. Concernant le poumon gauche, cette correction a permis de réduire considérablement les différences relatives avec la dosimétrie Monte Carlo jusqu'à des valeurs comprises entre -6% et 8%.

En ce qui concerne les doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions, l'augmentation de la masse volumique entraîne une diminution de la dose absorbée moyenne. Celles-ci étant toutes surestimées par la dosimétrie MIRD, les différences relatives entre la dosimétrie MIRD corrigée et la dosimétrie PMCD sont donc plus faibles pour toutes les évaluations ; une diminution comprise entre 6 et 8 points⁴⁶ est ainsi constatée pour ces 24 évaluations.

Une fois les masses volumiques corrigées dans la dosimétrie MIRD, les différences entre les deux méthodes peuvent potentiellement venir de la pertinence du facteur de dose absorbée utilisé dans la dosimétrie MIRD (49 670 Gy/GBq/g) par rapport à la simulation du transport des particules à partir du spectre de l'⁹⁰Y issu de la CIPR 107, de la prise en compte de l'hétérogénéité de la distribution d'activité, de l'activité dans la ROI « Tissus restants » ou encore des tirs croisés entre les ROI. Les paragraphes suivants s'intéressent à l'influence de ces différents paramètres sur l'estimation des doses absorbées moyennes aux ROI.

6.4. Influence de l'hétérogénéité de l'activité et des tirs croisés

Deux séries de simulations Monte Carlo supplémentaires ont été réalisées afin d'évaluer l'impact de la prise en compte de l'hétérogénéité de la distribution de l'activité et des tirs croisés sur l'évaluation des doses absorbées moyennes aux ROI.

La première série est constituée de trois fichiers d'entrée MCNPX générés à partir du fantôme voxelisé et de la matrice source d'activité cumulée hétérogène en supprimant les désintégrations dans toutes les ROI excepté l'une d'entre elles (foie sain, tumeur ou tissus restants)⁴⁷ alors que la deuxième série est constituée de quatre fichiers MCNPX générés à partir du fantôme voxelisé avec une source homogène dans une des ROI (foie sain, tumeur, poumons ou tissus restants), d'activité cumulée égale à celle de la source hétérogène correspondante. De même que pour les simulations initiales (cf. § 5.4.1), le spectre ⁹⁰Y de la CIPR 107 a été utilisé et 100 millions d'histoires ont été simulées. Ces simulations ont été réalisées uniquement pour les évaluations E1 à E14, c'est-à-dire pour les évaluations des patients ayant été traités pour des métastases hépatiques. Les fichiers de sortie ont ensuite été analysés avec OEDIPE pour obtenir les doses absorbées moyennes aux ROI des fantômes voxelisés.

6.4.1. Impact de l'hétérogénéité de l'activité

L'impact de l'hétérogénéité de la distribution d'activité sur l'estimation des doses absorbées moyennes aux ROI a été évalué en comparant les résultats obtenus pour les deux séries de simulations Monte Carlo. Les différences relatives⁴⁸ obtenues sont présentées dans la partie gauche du Tableau 11.

En ce qui concerne les poumons, on constate des différences comprises entre -42% et 59% pour le poumon droit et entre 1% et 29% pour le poumon gauche⁴⁹. Il est important de rappeler que dans le cas des résultats obtenus pour des sources hétérogènes, la distribution de l'activité dans les poumons est en réalité homogène en raison de l'absence de données tridimensionnelles pour la distribution de l'activité dans les poumons. Les différences constatées entre les dosimétries Monte Carlo avec sources homogènes

⁴⁶ Une diminution de 6 points correspond, par exemple, à un pourcentage passant de 36% à 30%.

⁴⁷ La distribution d'activité dans les poumons ayant été supposée homogène dans toute cette étude, aucun fichier n'a été généré pour les poumons dans cette première série.

⁴⁸ Les doses absorbées moyennes calculées avec les sources hétérogènes sont prises comme référence.

⁴⁹ Les différences relatives constatées pour les évaluations E5, E6 et E7 sont très importantes du fait des valeurs extrêmement faibles des doses absorbées moyennes au poumon gauche pour ces évaluations, en raison notamment de l'absence de fixation pulmonaire. Ces évaluations sont donc exclues de la comparaison.

et sources hétérogènes pour les doses absorbées moyennes aux poumons sont donc uniquement dues au fait de considérer des sources homogènes dans le foie sain, les lésions et les tissus restants. Cette hypothèse a donc une influence notable sur les tirs croisés aux poumons en provenance de ces régions.

Concernant les doses absorbées au foie sain (NTL) et aux lésions hépatiques (TL), on constate des différences comprises entre -5% et 9% pour le foie sain et entre -11% et 4% pour les lésions hépatiques.

Pathologie	Injection	Evaluation	Différences relatives (%) entre des dosimétries Monte Carlo avec sources homogènes ou hétérogènes					Différences relatives (%) entre une dosimétrie Monte Carlo avec sources hétérogènes et une dosimétrie basée sur des facteurs S égaux à 1				
			ΔD_{RL}	ΔD_{LL}	ΔD_{NTL}	ΔD_{TL}	ΔD_{RT}	ΔD_{RL}	ΔD_{LL}	ΔD_{NTL}	ΔD_{TL}	ΔD_{RT}
MH	FT	E1	4%	5%	-5%	4%	12%	-26%	4%	1%	0%	-2%
		E2	-5%	7%	-3%	-1%	8%	-31%	5%	1%	0%	-2%
		E3	3%	4%	-3%	-7%	8%	-18%	4%	1%	1%	-3%
		E4	2%	1%	9%	-6%	19%	-1%	4%	-1%	0%	-5%
		E5	-42%	243%	-3%	-11%	11%	-100%	-100%	1%	1%	-1%
	FD	E6	59%	1250%	-1%	-6%	12%	-100%	-100%	0%	1%	-3%
		E7	-40%	680%	-3%	-1%	13%	-100%	-100%	2%	1%	-2%
		E8	-20%	2%	1%	-3%	10%	-26%	5%	1%	0%	-3%
		E9	33%	29%	-3%	0%	6%	-35%	5%	1%	2%	-3%
		E10	-2%	5%	-2%	-10%	10%	-25%	5%	1%	1%	-3%
	FG	E11	7%	5%	-1%	-9%	3%	-4%	5%	1%	0%	-2%
		E12	6%	2%	9%	-7%	19%	0%	3%	0%	0%	-4%
		E13	23%	6%	-3%	-1%	3%	5%	1%	0%	0%	-3%
		E14	17%	27%	-3%	-11%	8%	-58%	-5%	1%	1%	-3%

Tableau 11 : Différences relatives sur l'estimation des doses absorbées moyennes entre la dosimétrie Monte Carlo avec distribution hétérogène de l'activité et la dosimétrie Monte Carlo avec sources homogènes ou avec l'hypothèse de facteurs S égaux à 1 (point décrit au § 6.4.3).

6.4.2. Contributions de l'auto-absorption et des tirs croisés

Pour chaque évaluation et chaque ROI, l'analyse de la série de simulations avec sources hétérogènes a permis de quantifier les contributions respectives de l'auto-absorption dans la ROI et des tirs croisés en provenance des autres ROI. La Figure 42 présente des graphes de synthèse des résultats trouvés, chaque graphe correspondant à un organe cible donné.

L'analyse de la Figure 42 permet de constater que la dose absorbée moyenne reçue par le poumon gauche est principalement due à de l'auto-absorption et aux tirs croisés en provenance du poumon droit alors que les tirs croisés en provenance du foie sain, des lésions et des tissus restants sont non négligeables dans la dose absorbée moyenne au poumon droit. Par exemple, les tirs croisés en provenance du foie sain représentent 46% de la dose absorbée au poumon droit pour l'évaluation E14. De plus, l'influence de ces tirs croisés est variable d'une évaluation à l'autre. En ce qui concerne l'irradiation des tissus restants, l'auto-absorption contribue à hauteur de $92\% \pm 1\%$ et la contribution du tir croisé en provenance du foie sain est de l'ordre de $6\% \pm 2\%$. De plus, en ce qui concerne l'irradiation du foie sain et des lésions hépatiques, la contribution de l'auto-absorption est de l'ordre de $92\% \pm 5\%$ et de $88\% \pm 6\%$ pour le foie sain et les lésions hépatiques, respectivement. Pour le foie sain, le tir croisé ayant le plus d'influence est celui en provenance des lésions hépatiques avec une contribution de l'ordre de $6\% \pm 5\%$. Pour les lésions hépatiques, le tir croisé le plus élevé est celui en provenance du foie sain avec une contribution de l'ordre de $11\% \pm 6\%$.

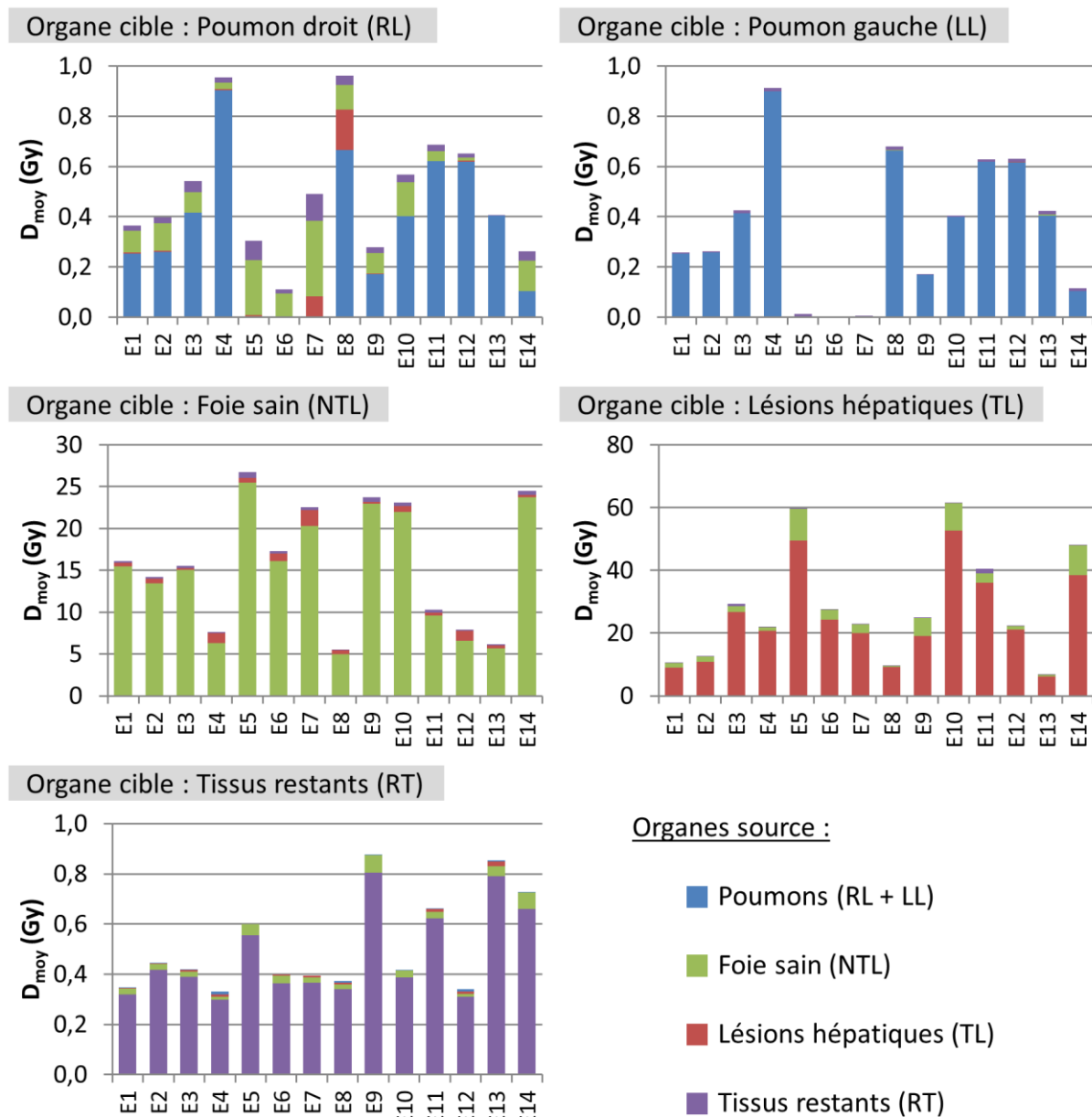


Figure 42 : Contributions de l'auto-absorption et des tirs croisés dans l'estimation des doses absorbées moyennes obtenues pour une activité injectée de 1 GBq avec les distributions d'activité hétérogènes des évaluations E1 à E14.

6.4.3. Impact de l'hypothèse d'absence de tirs croisés

L'une des hypothèses de la dosimétrie MIRD est de considérer l'absence de tirs croisés entre les ROI, c'est-à-dire que la totalité de l'énergie émise par l'activité présente dans une ROI est déposée dans cette ROI et que les facteurs S sont donc tous considérés égaux à 1 (cf. chapitre I, § 3.1). Afin d'évaluer l'impact de cette hypothèse sur l'estimation des doses absorbées moyennes, l'énergie déposée dans les tissus (toutes ROI cibles confondues) par les particules émises depuis chaque ROI source a été calculée puis divisée par la masse de l'organe source. Les différences relatives entre ces résultats et ceux obtenus par dosimétrie Monte Carlo avec sources hétérogènes sont présentées dans la partie droite du Tableau 11.

En ce qui concerne les doses absorbées moyennes aux poumons, on constate que, pour ces 14 évaluations, les différences peuvent être importantes. En effet, l'hypothèse d'un facteur S égal à 1 pour

chaque ROI conduit à des différences comprises entre -58% et 5% pour le poumon droit et entre -5% et 5% pour le poumon gauche⁵⁰ par rapport à la dosimétrie Monte Carlo hétérogène.

En ce qui concerne les doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques, cette comparaison conduit à des différences inférieures à 2% pour le foie sain et les lésions hépatiques. La notion de dose absorbée moyenne étant une notion macroscopique, ce résultat peut s'expliquer par une compensation des tirs croisés entre le foie sain et les lésions. On peut remarquer ici que, alors même que la dosimétrie MIRD (cf. § 4.4, [75]) repose sur la même hypothèse de facteurs S égaux à 1, les différences sur les doses absorbées moyennes sont beaucoup plus importantes entre la dosimétrie MIRD et la dosimétrie Monte Carlo hétérogène (Tableau 9 et Tableau 10). Ceci s'explique par le fait que la dosimétrie MIRD considère que les seules régions contenant de l'activité sont les poumons, le foie sain et la tumeur. Ceci a pour conséquence que les activités calculées à partir de la fixation pulmonaire (LB) et du différentiel de fixation entre les lésions et le foie sain (rapport T/N) sont surestimées. Ces résultats montrent donc que l'hypothèse de dépôt local de l'énergie est une première approche dosimétrique valable pour estimer les doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques en routine clinique à condition que la quantification de l'activité dans ces ROI soit précise et tienne compte de l'ensemble des fixations extra-hépatiques. En revanche, l'hypothèse d'un dépôt local de l'énergie dans chacun des voxels pourrait introduire des différences notables au niveau de la distribution tridimensionnelle de la dose absorbée dans la mesure où le parcours maximal de l'⁹⁰Y est de l'ordre de 11 mm, c'est-à-dire environ quatre fois plus grand que la résolution des fantômes voxelisés.

La réalisation d'une dosimétrie basée sur des activités cumulées aux ROI (déterminées à partir des données scintigraphiques ou TEMP) associées à un calcul préalable de facteurs S spécifiques au patient (calculés à partir du fantôme voxelisé personnalisé pour des sources homogènes) pourrait être intéressante pour une personnalisation de la dosimétrie plus aisée à mettre en œuvre en clinique. De plus, un avantage supplémentaire pourrait être l'utilisation des mêmes facteurs S avec différentes activités cumulées dans le cas d'évaluations aux ^{99m}Tc-MAA multiples ou pour l'évaluation dosimétrique post-traitement avec des activités cumulées déterminées à partir de la distribution des ⁹⁰Y-microsphères. Cependant, la comparaison des deux parties du Tableau 11, montre que cette approche n'est pas satisfaisante pour la SIRT. En effet, cette méthode induit des différences plus importantes sur la détermination des doses absorbées moyennes aux ROI que l'hypothèse de facteurs S égaux à 1. Le fait que, pour ces 14 évaluations, l'hypothèse de facteurs S égaux à 1 pour chaque ROI aboutisse à des résultats plus satisfaisants qu'un calcul Monte Carlo avec distribution homogène de l'activité dans les ROI peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, les microsphères étant généralement localisées plutôt dans la partie intérieure du foie, les tirs croisés vers l'extérieur du foie sont limités. De plus, les tirs croisés entre les lésions hépatiques et le foie sain semblent se compenser.

Du point de vue de l'estimation des doses absorbées moyennes, il ressort donc de ces 14 études que l'hypothèse de facteurs S égaux à 1 associée à un facteur de dose absorbée par unité de masse et d'activité de 49670 Gy/GBq/g [75] et utilisée avec des activités quantifiées précisément pour chaque ROI est une première approche acceptable en clinique pour l'estimation des doses absorbées au foie sain et aux lésions. Cependant, en ce qui concerne les doses absorbées moyennes aux poumons, la comparaison avec les résultats des calculs Monte Carlo montre que cette hypothèse peut introduire des erreurs

⁵⁰ Les doses absorbées moyennes aux poumons pour les évaluations E5, E6 et E7 ne sont pas inclus dans la comparaison du fait de l'absence de fixation pulmonaire.

importantes. En outre, le foie étant un organe fonctionnant en parallèle⁵¹ [70] et le contrôle tumoral étant fortement lié au degré d'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées au niveau des lésions, la réalisation d'une dosimétrie tridimensionnelle conserve son intérêt pour une optimisation des traitements basée sur des critères volumiques au foie sain et pour la prédiction de la réponse tumorale.

7. Conclusion

Les développements apportés au logiciel OEDIPE au cours de ces travaux ont été utilisés pour développer, en collaboration avec l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), une méthode de dosimétrie Monte Carlo personnalisée applicable à la radiothérapie interne sélective (SIRT). Cette méthode a ainsi été utilisée à partir de données cliniques obtenues pour 24 évaluations pré-traitement aux ^{99m}Tc-MAA réalisées à l'HEGP. Des estimations des distributions tridimensionnelles des doses absorbées par calculs Monte Carlo ont donc été obtenues à partir de l'anatomie et de la distribution tridimensionnelle de l'activité cumulée spécifiques au patient en tenant compte des tirs croisés et de l'hétérogénéité de densité des tissus à l'interface entre les poumons et les tissus mous. De plus, la comparaison des résultats obtenus avec les estimations de doses absorbées moyennes obtenues avec la dosimétrie MIRD utilisée en clinique a mis en évidence l'importance d'une estimation précise des activités présentes dans chaque région pour le calcul des doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques. Concernant cet aspect, l'utilisation de fantômes voxelisés personnalisés associés aux matrices source d'activité cumulée générée avec OEDIPE peut permettre d'évaluer la répartition des événements détectés entre les ROI de manière précise. En outre, cette comparaison a également démontré que la prise en compte des tirs croisés est particulièrement importante pour l'estimation des doses absorbées aux poumons. Enfin, le calcul des doses absorbées à l'échelle du voxel permet d'obtenir des informations précieuses sur l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées, qui peut alors être visualisée sous forme d'isodoses superposées à l'anatomie ou d'histogrammes dose-volume. En clinique, la distribution des ^{99m}Tc-MAA étant en premier lieu utilisée pour calculer l'activité à injecter au patient, le chapitre suivant traitera de l'apport de cette dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour l'optimisation des traitements SIRT, à la fois grâce à l'utilisation de critères de tolérance définis sur des critères volumiques plutôt que sur des doses absorbées moyennes et à l'aide de considérations radiobiologiques permettant d'étudier l'apport potentiel de protocoles fractionnés en SIRT.

⁵¹ Une irradiation hétérogène d'un organe en parallèle garantissant qu'une fraction suffisante de l'organe ne reçoit pas une dose absorbée trop importante n'entraînera pas de défaillance fonctionnelle de celui-ci.

BIBLIOGRAPHIE

1. Métastases hépatiques / Traitements / Chirurgie. *Oncologie Digestive Québec*. [En ligne] [Citation : 10 05 2014.] <http://www.oncologiedigestive.com/type-de-cancer/metastases-hepatiques/traitements/chirurgie>.
2. **Belghiti J., Kianmanesh R.** Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB J.* 2005, Vol. 7, 1, pp. 42-49.
3. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 89: Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values*. Ann. ICRP. s.l. : Pergamon, 2002, Vol. 32, 3-4.
4. **Mony C., Pr Castaing D.** Le foie et les voies biliaires : Anatomie. *Centre Hépato-Biliaire - Hôpital Brousse - Villejuif*. [En ligne] 15 mai 2012. [Citation : 10 mai 2014.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/foieEtMaladies/anatomiedufoie/index.phtml>.
5. **Mony C., Duclos-Vallée J.C.** Les fonctions du foie. *Centre Hépato-Biliaire - Hôpital Brousse - Villejuif*. [En ligne] 15 mai 2012. [Citation : 10 mai 2014.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/foieEtMaladies/fonctionshepatiques/index.phtml>.
6. **Centre Hépato-Biliaire - Hôpital Brousse - Villejuif.** Les maladies du foie et des voies biliaires. [En ligne] 15 mai 2012. [Citation : 10 mai 2014.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/foieEtMaladies/index.phtml>.
7. **Duclos-Vallée J.C.** Fibrose et cirrhose hépatique. *Centre hépato-biliaire - Hôpital Brousse - Villejuif*. [En ligne] 19 juin 20012. [Citation : 10 mai 2014.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/foieEtMaladies/maladies/cirrhose/index.phtml>.
8. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** Cancer Fact Sheets. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. [En ligne] [Citation : 10 mai 2014.] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
9. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** Country factsheets - France. *EUCAN - European Cancer Observatory*. [En ligne] [Citation : 10 mai 2014.] <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=250>.
10. **European Association for the Study of the Liver (EASL), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EASL-EORTC Clinical practical guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. 2012, Vol. 56, pp. 908-943.
11. **Matthieu D.** *Les cancers primitifs du foie*. Hôpital Henri Mondor. Créteil : s.n., 1996. <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/DIGESTIF/9DG.html>.
12. **Vibert E.** Le cholangiocarcinome intra-hépatique. *Centre Hépato-biliaire - Hôpital Brousse - Villejuif*. [En ligne] 16 avril 2014. [Citation : 10 mai 2014.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/foieEtMaladies/maladies/cholangiocarcinome/cholangiocarcinomeIntraHepatique/index.phtml>.
13. **Watanapa P., Watanapa W.B.** Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2002, Vol. 89, 8, pp. 962-970.
14. **Boudjema K.** *Tumeurs primitives malignes rares du foie*. Département de chirurgie viscérale, Hôpital Pontchaillou. Rennes : s.n. <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC1018.pdf>.

15. **Meriggi F.** Thérapie chirurgicale du carcinome hépatique fibrolamellaire. *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*. 2010, Vol. 10, 3, pp. 9-13.
16. **Pariente D., Husson B.** *Masses hépatiques de l'enfant*. Service de radiologie pédiatrique, Fédération de pédiatrie - CHU de Bicêtre. 2001. <http://www.sfip-radiopédiatrie.org/SFIPoldpages/EPUTRO01/PARTRO01.HTM>.
17. **Orphanet.** Hépatoblastome. [En ligne] 2004. [Citation : 10 05 2014.] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=449.
18. **Benkabbou A., Vibert E.** Les métastases hépatiques de cancers collorectaux. *Centre Hépato-biliaire - Hôpital Brousse - Villejuif*. [En ligne] 15 mai 2012. [Citation : 10 mai 2014.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/foieEtMaladies/maladies/metastaseCancerColorectal/index.phtml>.
19. **Paule B.** Les métastases hépatiques des cancers du sein. *Centre Hépato-biliaire - Hôpital Brousse - Villejuif*. [En ligne] 15 mai 2012. [Citation : 10 mai 2014.]
20. **Adam R., Aloia T., Krissat J., Bralet M.P., Paule B., Giacchetti S., Delvart V., Azoulay D., Bismuth H., Castaing D.** Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg*. 2006, Vol. 244, pp. 897-908.
21. **Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., Garden O.J., Poston G.J., Rees M.** Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006, Vol. 94, 7, pp. 982-999.
22. **Garden O.J., Rees M., Poston G.J., Mirza D., Saunders M., Ledermann J., Primrose J.N., Parks R.W.** Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *GUT*. 2006, Vol. 55, Suppl 3, pp. iii1-iii8.
23. **De Baere T.** Traitement des métastases hépatiques par radiofréquence. *Cancer/Radiothérapie*. 2012, Vol. 16, pp. 339-343.
24. **Bala M.M., Riemsma R.P., Wolff R., Kleijnen J.** Microwave coagulation for liver metastases. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013, Vol. 10, CD010163.
25. **Riemsma R.P., Bala M.M., Wolff R., Kleijnen J.** Percutaneous ethanol injection for liver metastases. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013, Vol. 5, CD008717.
26. **U.S. National Institutes of Health.** *ClinicalTrials.gov*. [En ligne] [Citation : 12 05 2014.] <http://clinicaltrials.gov/>.
27. **Assistance Publique Hôpitaux de Paris.** Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux par association de chirurgie et de chimiothérapie. [En ligne] [Citation : 10 05 2014.] <http://www.aphp.fr/offredesoins/la-cancerologie-a-lap-hp/lexcellence-au-quotidien-dans-nos-hopitaux/traitement-des-metastases-hepatiques-des-cancers-colorectaux-par-association-de-chirurgie-de-chimiotherapie/>.
28. **Dubreuil O., Taïeb J.** *Traitements intra-artériels des métastases hépatiques du cancer colorectal*. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie. 2013. <http://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/traitements-intra-artériels-des-metastases-hepatiques-du-cancer-colorectal/>.
29. **Chevallier M.** *Traitement par imagerie interventionnelle des métastases hépatiques du cancer colorectal*. Euro Cancer - Société Française du Cancer. 2013. http://www.eurocancer.com/Media/slides/2013/28_20130626_1400_Salle_343_CHEVALLIER_Patrick_343/CHEVALLIER_Patrick_20130626_1400_Salle_343.pdf.

30. **Raoul J.L., Guyader D., Bretagne J.F., Duvauferrier R., Bourguet P., Bekhechi D., Deugnier Y.M., Gosselin M.** Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med.* 1994, Vol. 35, pp. 1782-1787.
31. **Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H., Nakajima Y., Ohnishi K.** Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985, Vol. 56, 4, pp. 918-928.
32. **Raoul J.L., Guyader D., Bretagne J.F., Heautot J.F., Duvauferrier R., Bourguet P., Bekhechi D., Deugnier Y.M., Gosselin M.** Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997, Vol. 26, pp. 1156-1161.
33. **Lau W.Y., Leung T.W.T., Ho S.K.W., Chan M., Machin D., Lau J., Chan A.T.C., Yeo W., Mok T.S.K., Yu S.C.H., Leung N.W.Y., Johnson P.J.** Adjuvant intra-arterial lipiodol-iodine-131 for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet.* 1999, Vol. 353, pp. 797-801.
34. **Dumortier J., Decullier E., Hilleret M.N., Bin-Dorel S., Valette P.J., Boillot O., Partensky C., Letoublon C., Ducerf C., Leroy V., Vuillez J.P., Borson-Chazot F.** Adjuvant intraarterial lipiodol or ¹³¹I-lipiodol after curative treatment of hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *J Nucl Med.* 2014, Vol. 55, 6, pp. 877-883.
35. **De Ruyck K., Lambert B., Bacher K., Gemmel F., De Vos F., Vral A., de Ridder L., Dierckx R.A., Thierens H.** Biologic dosimetry of ¹⁸⁸Re-HDD/Lipiodol versus ¹³¹I-Lipiodol therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med.* 2004, Vol. 45, pp. 612-618.
36. **Stubbs S.A., Cannan R.J., Mitchell A.W.** Selective internal radiation therapy with Yttrium-90 microspheres for extensive colorectal cancer metastases. *J Gastrointest urg.* 2001, Vol. 5, pp. 294-302.
37. **Salem R., Lewandoski J., Mulcahy M.F., Riaz A., Ryu R.K., Ibrahim S., Atassi B., Baker T., Gates V., Miller F.H., Sato K.T., Wang E., Gupta R., Benson A.B., Newman S.B., Omary R.A., Abecassis M., Kulik L.** Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* 2010, Vol. 138, 1, pp. 52-64.
38. **Sharma R.A., Van Hazel G.A., Morgan B., Berry D.P., Blanshard K., Price D., Bower G., Shannon J.A., Gibbs P., Steward W.P.** Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using Yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *Clin Oncol.* 2007, Vol. 25, pp. 1099-1106.
39. **Kennedy A.S., Dezarn W., Mc Neillie P., Coldwell D., Nutting C., Carter D., Murthy R., Rose S., Warner R.R., Liu D., Palmedo H., Overton C., Jones B., Salem R.** Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin ⁹⁰Y microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol.* 2008, Vol. 31, pp. 271-279.
40. **Haute Autorité de Santé (HAS).** Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. 2006. www.has-sante.fr.
41. **Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).** ECOG Performance Status. *Eastern Cooperative Oncology Group.* [En ligne] 27 juillet 2006. [Citation : 02 juin 2014.] http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.
42. **Institut National du Cancer (INCa).** Répartition anatomique des essais cliniques. *Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie.* [En ligne] [Citation : 12 05 2014.] <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/repartition-anatomique-des-essais-cliniques>.

43. **Salem R., Thurston K.G.** Radioembolization with 90-Yttrium microspheres: A state-of-the-Art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies - Part 1: Technical and methodologic considerations. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. August 2006, Vol. 17, 8.
44. **Wike J.S., Guyer C.E., Ramey D.W., Phillips B.P.** Chemistry for commercial scale production of yttrium-90 for medical research. *Int J Rad Appl Instrum A*. 1990, Vol. 41, 9, pp. 861-865.
45. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 107: Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations*. Oxford : Elsevier, 2008.
46. **SIRTEX.** *SIR-Spheres microspheres - Training program - Physicians and institutions*.
47. **Ford K.** Predicted 0+ level of Zr90. *Phys Rev*. 1955, pp. 98-1516.
48. **Selwyn R.G., Nickles R.J., Thomadsen B.R., De Werd L.A., Micka J.A.** A new internal pair production branching ratio of ⁹⁰Y: the development of a non-destructive assay for ⁹⁰Y and ⁹⁰Sr. *Appl. Radiat. Isot.* 2007, Vol. 65, pp. 318-327.
49. **Lhommel R.** Feasibility of ⁹⁰Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010, Vol. 37, pp. 1654-1662.
50. **Gates V.L., Esmail A.A.H., Marshall K., Spies S., Salem R.** Internal pair production of 90Y permits hepatic localization of microspheres using routine PET: Proof of concept. *J Nucl Med*. 2011, Vol. 52, pp. 72-76.
51. **D'Arienzo M.** Emission of beta+ particles via internal pair production in the 0+ - 0+ transition of ⁹⁰Zr: Historical background and current applications in nuclear medicine imaging. *Atoms*. 2013, Vol. 1, pp. 2-12.
52. **NORDION.** *Package insert - TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres*.
53. **Gray B., Van Hazel G., Hope M., Burton M., Moroz P., Anderson J., Gebiski V.** Randomized trial of SIR-spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases. *Ann Oncol*. 2001, Vol. 12, pp. 1711-1720.
54. **Van Hazel G., Blackwell A., Anderson J., Price D., Moroz P., Bower G., Cardaci G., Gray B.** Randomized phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2004, Vol. 88, pp. 78-85.
55. **Gulec S.A., Hall, M., Atkinson H., Mesoloras G., Pennington K.** Efficacy of ⁹⁰Y adiomicrospheres and chemotherapy combination treatment in patients with colorectal cancer liver metastases [abstract]. *J Nucl Med*. 2008, Vol. 49 (suppl 1), p. 103P.
56. **Kennedy A., Coldwell D., Nutting C., Murthy R., Wertman D.E. Jr, Loehr S.P., Overton C., Meranze S., Niedzwiecki J., Sailer S.** Resin Y-90 microsphere brachytherapy or unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006, Vol. 65, pp. 412-425.
57. **Salem R., Lewandowski R.J., Atassi B., Gordon S.C., Gates V.L., Barakat O., Sergie Z., Wong C.Y., Thurston K.G.** Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of ⁹⁰Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response and survival. *J Vasc Interv Radiol*. 2005, Vol. 16, pp. 1627-1639.
58. **Kennedy A.S., McNeillie P., Dezarn W.A., Nutting C., Sangro B., Wertman D., Garafalo M., Liu D., Coldwell D., Savin M., Jakobs T., Rose S., Warner R., Carter D., Sapareto S., Nag S., Gulec S., Calkins A., Gates V.L., Salem R.** Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin ⁹⁰Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009, Vol. 74, pp. 1494-1500.

59. **Lewandowski R.J., Thurston K.G., Goin J.E., Wong C.Y., Gates V.L., Van Buskirk M., Geschwind J.F., Salem R.** ⁹⁰Y microspheres (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. *J Vasc Interv Radiol.* 2005, Vol. 16, pp. 1641-1651.
60. **Sato K.T., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F., Atassi B., Ryu R.K., Gates V.L., Nemcek A.A. Jr, Barakat O., Benson A. 3rd, Mandal R., Talamonti M., Wong C.Y., Miller F.H., Newman S.B., Shaw J.M., Thurston K.G., Omary R.A., Salem R.** Unresectable Chemorefractory liver metastases: radioembolization with ⁹⁰Y microspheres - safety, efficacy and survival. *Radiology.* 2008, Vol. 247, 2, pp. 507-515.
61. **Lau W.Y., Leung W.T., Chan M., Ho R., Johnson P.J., Li A.K.C.** Selective internal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90-Yttrium microspheres. *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys.* 1998, Vol. 40, 3, pp. 583-592.
62. **Kennedy A., Nag S., Salem R., Murthy R., McEwan A.J., Nutting C., Benson A., Espat J., Bilbao J.I., Sharma R.A., Thomas J.P., Coldwell D.** Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007, Vol. 68, 1, pp. 13-23.
63. **Salem R., Parikh P., Atassi B., Lewandowski R.J., Ryu R.K., Sato K.T., Gates V.L., Ibrahim S., Mulcahy M.F., Kulik L., Liu D.M., Riaz A., Omary R.A., Kennedy A.S.** Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol.* 2008, Vol. 31, pp. 431-438.
64. **Naymagon S., Warner R.R., Patel K., Harpaz N., Machac J., Weintraub J.L., Kim M.K.** Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumours: an institutional experience and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2010, Vol. 55, pp. 2450-2458.
65. **Lim L., Gibbs P., Yip D., Shapiro J.D., Dowling R., Smith D., Little A., Bailey W., Liechtenstein M.** A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer.* 2005, Vol. 132, 5.
66. **Cosimelli M., Golfieri R., Cagol P.P., Carpanese L., Sciuto R., Maini C.L., Mancini R., Sperduti I., Pizzi G., Diodoro M.G., Perrone M., Giampalma E., Angelelli B., Fiore F., Lastoria S., Bacchetti S., Gasperini D., Geatti O., Izzo F., Italian society of locoregional therapies in oncology (SITILIO)** Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br. J. Cancer.* 2010, Vol. 103, pp. 324-331.
67. **Hendlisz A., Van den Eynde M., Peeters M., Maleux G., Lambert B., Vannoote J., De Keukeleire K., Verslype C., Defreyne L., Van Cutsem E., Delatte P., Delaunoit T., Personeni N., Paesmans M., Van Laethem J.L., Flamen P.** Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with Yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010, Vol. 28, 23, pp. 3687-3694.
68. **SIRTEX.** Ongoing Clinical Trials. *SIRTEX.* [En ligne] [Citation : 15 05 2014.] <http://www.sirtex.com/ap/clinicians/ongoing-clinical-studies/>.
69. **Vilgrain, V.** Radioanatomie du foie et des voies biliaires. *med. univ-rennes1.* [En ligne] [Citation : octobre 19 2011.] <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/RADIOANATOMIE/012.html>.
70. **Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO).** *Guide des procédures de radiothérapie externe.* 2007. http://www.sfro.org/sfro_pro/media/pdf/guide_procedure_radiotherapie_2007.pdf.

71. **Riaz A., Gates V.L., Atassi B., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F., Ryu R.K., Sato K.T., Baker T., Kulik L., Gupta R., Abecassis M., Benson A.B. 3rd, Omary R., Millender L., Kennedy A., Salem R.** Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011, Vol. 79, 1, pp. 163-171.
72. **Cremonesi M., Ferrari M., Bartolomei M. Orsi F., Bonomo G., Arico D., Mallia A., De Cicco C., Pedrolì G., Paganelli G.** Radioembolisation with ⁹⁰Y-microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008, Vol. 35, pp. 2088-2096.
73. **Boan J.F., Valero M., Arbizu J.** Improving treatment design by image fusion techniques. [auteur du livre] Reiser M.F. Bilbao J.I. [éd.] M. Knauth, K. Sartor A.L. Baert. *Liver embolization with ⁹⁰Y microspheres.* s.l. : Medical Radiology, Diagnostic Imaging, 2008.
74. **Bernardini M., Smadja C., Faraggi M., Orio S., Petitguillaume A., Desbrée A., Ghazzar N.** Selective liver internal radiation with ⁹⁰Y resin microspheres: comparison between pre-treatment planning calculation methods. *Physica Medica.* 2014.
75. **Gulec S.A., Mesoloras G., Stabin M.** Dosimetric Techniques in ⁹⁰Y-Microsphere Therapy of Liver Cancer: The MIRD Equations for Dose Calculations. *The Journal of Nuclear Medicine.* 2006, Vol. 47, 7, pp. 1209-1211.
76. **Lau W.Y., Kennedy A.S., Kim Y.H., Lai H.K., Lee R.C., Leung T.W.T, Liu C.S., Salem R., Sangro B., Shuter B., Wang S.C.** Patient Selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012, Vol. 82, 1, pp. 401-407.
77. **SIRTEX.** FOLFOX plus SIR-Spheres microspheres versus FOLFOX alone in patients with liver mets from primary colorectal cancer (SIRFLOX). [En ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00724503>.
78. **Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP).** SARAH - Protocole v5-0. 2013. P101103 – IDRCB 2011-A00043-38.
79. **Kennedy A.S., Salem R.** Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer J.* 2010, Vol. 16, 2, pp. 163-175.
80. **Barone R., Borson-Chazot F., Valkema R., Walrand S., Chauvin F., Gogou L., Kvols L.K., Krenning E.P., Jamar F., Pauwels S.** Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with ⁹⁰Y-DOTATOC: Relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med.* 2005, Vol. 46, pp. 99S-106S.
81. **Wessels B.W., Konijnenberg M.W., Dale R.G., Breitz H.B., Cremonesi M., Meredith R.F., Green A.J., Bouchet L.G., Brill A.B., Bolch W.E., Sgouros G., Thomas S.R.** MIRD Pamphlet No. 20: The effect of model assumptions on kidney dosimetry and response - Implications for radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2008, Vol. 49, pp. 1884-1899.
82. **Buckley S.E., Chittenden S.J., Saran F.H., Meller S.T., Flux G.D.** Whole-body dosimetry for individualized treatment planning of ¹³¹I-MIBG radionuclide therapy for neuroblastoma. *J Nucl Med.* 2009, Vol. 50, pp. 1518-1524.
83. **Flux G.D., Haq M., Chittenden S.J., Buckley S., Hindorf C., Newbold K., Harmer C.L.** A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009, Vol. 37, pp. 270-275.
84. **Ferrer L., Kraeber-Bodéré F., Bodet-Milin C., Rousseau C., Le Gouill S., Wegener W.A., Goldenberg D.M., Bardiès M.** Three methods assessing red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy. *Cancer.* 2010, Vol. 116, pp. 1093-1100.

85. **Lassmann M., Chiesa C., Flux G., Bardiès M.** EANM dosimetry committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010, Vol. 38, 1, pp. 192-200.
86. **Strigari L., Konijnenberg M., Chiesa C., Bardiès M., Du Y., Sjögreen Gleisner K., Lassmann M., Flux G.** The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014, Vol. Publication en ligne : 11/06/2014.
87. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms*. Ann. ICRP. s.l. : Elsevier, 2009. Vol. 39.
88. **Buvat I.** Quantification en tomographie d'émission. [En ligne] 2004. [Citation : 20 05 2014.] <http://www.guillemet.org/irene/coursem/creteil.pdf>.
89. **Lam M.G.E.H., Goris M.L., Iagaru A.H., Mittra E.S., Louie J.D., Sze D.Y.** Prognostic utility of ^{90}Y radioembolization dosimetry based on fusion $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colloid SPECT. *J Nucl Med*. 2013, Vol. 54, pp. 2055-2061.
90. **Xiao J., de Wit T.C., Staelens S.G., Beekman F.J.** Evaluation of 3D Monte Carlo-based scatter correction for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ cardiac perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2006, Vol. 47, 10, pp. 1662-1669.
91. **Sheehy N., Tetrault T.A., Zurkowski D., Vija A.H., Fahey F.H., Treves S.T.** Pediatric $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA SPECT performed by using iterative reconstruction with isotropic resolution recovery: Improved image quality and reduced radiopharmaceutical activity. *Radiology*. Vol. 251, 2, pp. 511-516.
92. **Kappadath S.C.** Effects of voxel size and iterative reconstruction parameters on the spatial resolution of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ SPECT/CT. *J Appl Clin Med Phys*. 2011, Vol. 12, 4, pp. 210-220.
93. **Elschot M., Nijssen J.F.W., Dam A.J., de Jong H.W.A.M.** Quantitative evaluation of scintillation camera imaging characteristics of isotopes used in liver radioembolization. *PLoS ONE*. 2011, Vol. 6, 11, p. e26174.
94. **Yan Z., Lu Y., Wen J., Li C.** Super resolution SPECT reconstruction with non-uniform attenuation. *Computers in Biology and Medicine*. 2012, Vol. 42, pp. 651-656.
95. **Knoll P., Kotalova D., Köchle G., Kuzelka I., Minear G., Mirzaei S., Samal M., Zadrzil L., Bergmann H.** Comparison of advanced iterative reconstruction methods for SPECT/CT. *Z. Med Phys*. 2012, Vol. 22, pp. 58-69.
96. **Bloch I.** *Recalage d'images 2D et 3D*. Paris, France : Ecole Nationale Supérieure des Télécommunications - CNRS UMR 5141 LTCI. <http://www.tsi.enst.fr/~bloch>.
97. **Acosta O., Fripp J., Doré V., Bourgeat P., Favreau J.M., Chételat G., Rueda A., Villemagne V.L., Szeke C., Ames D., Ellis K.A., Martins R.N., Masters C.L., Rowe C.C., Bonner E., Gris F., Xiao D., Raniga P., Barra V., Salvado O.** Cortical surface mapping using topology correction, partial flattening and 3D shape context-based non-rigid registration for use in quantifying atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods*. 2012, Vol. 205, 1, pp. 96-109.

CHAPITRE IV

*Apport de la PMCD pour
l'optimisation de la planification
de traitement en SIRT*

1. Introduction

Comme évoqué au chapitre précédent, plusieurs méthodes sont proposées par SIRTEX pour déterminer l'activité à administrer au patient dans le cadre de traitements SIRT à l'aide de ^{90}Y -microsphères de type SIR-Spheres®. A l'heure actuelle, les méthodes utilisées pour les essais cliniques sont les méthodes BSA qui reposent sur la fixation pulmonaire et les caractéristiques physiques du patient, à savoir son poids, sa taille et l'envahissement tumoral global. En outre, le modèle à partition est utilisé par certains centres pour les patients non inclus dans des essais cliniques. Il s'agit du seul modèle actuellement disponible en clinique qui prenne en compte le différentiel de fixation entre le foie sain et les lésions, défini à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA obtenue lors de l'étape d'évaluation pré-traitement, ainsi que des critères de tolérance à l'irradiation pour les organes à risque (OAR). Du fait de leurs structures différentes, des interrogations subsistent en ce qui concerne la capacité des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA à simuler la biodistribution des ^{90}Y -microsphères. Cependant, au-delà du degré de similarité des distributions d'activité à l'échelle du voxel, certaines études, qui reposent sur des méthodologies plus ou moins complexes, semblent confirmer le caractère prédictif des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA en termes de toxicité et de réponse tumorale pour les SIR-Spheres® [1-2]. Ces résultats confirment donc l'intérêt d'une planification des traitements SIRT basée sur les doses absorbées, estimées à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, qui seraient délivrées aux tissus. Cette approche peut donc permettre d'optimiser les traitements SIRT en maximisant les doses absorbées délivrées aux lésions hépatiques tout en préservant au mieux les OAR.

La prescription d'activité découlant du modèle à partition repose sur l'utilisation de critères de tolérance définis sur les doses absorbées moyennes aux OAR, à savoir les poumons et le foie sain dans le cadre de la SIRT. Cependant, ces organes fonctionnent en parallèle, c'est-à-dire qu'une fraction de l'organe peut recevoir des doses absorbées significatives sans entraîner de défaillance de celui-ci à condition qu'une fraction suffisante de l'organe soit préservée. Les distributions tridimensionnelles des doses absorbées peuvent donc être utilisées pour prescrire une activité basée sur des critères de tolérance définis sur des fractions volumiques. Les distributions tridimensionnelles des doses absorbées ayant été obtenues pour 24 évaluations aux $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (cf. chapitre III), le logiciel OEDIPE a été utilisé pour calculer l'activité maximale qui pourrait être injectée au patient en fonction de critères de tolérance aux OAR définis sur les doses absorbées moyennes ou sur des fractions volumiques recevant une certaine dose absorbée. Ces résultats ont alors été comparés aux prescriptions d'activité découlant des méthodes BSA et du modèle à partition.

Pour aller plus loin dans l'évaluation des effets biologiques qui découleraient de l'injection des activités prescrites par les différentes méthodes de planification de traitement étudiées, les distributions tridimensionnelles des doses biologiques efficaces (BED) et les doses biologiques efficaces équivalentes uniformes (EUD) délivrées aux lésions ont ensuite été calculées pour ces 24 évaluations. De plus, la BED peut être utilisée pour comparer les effets biologiques induits par une RIV à ceux qui seraient délivrés par d'autres thérapies (radiothérapie externe, curiethérapie, ...). Une planification de traitement basée sur des critères de tolérance aux OAR, définis à partir du retour d'expérience clinique de la radiothérapie externe, a donc été réalisée. Enfin, la prise en compte, par l'intermédiaire du calcul de la BED, des radiosensibilités et des vitesses de réparation des tissus sains et tumoraux étant à l'origine de l'introduction du fractionnement en radiothérapie externe, l'apport potentiel de protocoles fractionnés pour l'optimisation de la planification de traitement en SIRT a été étudiée.

2. Distribution des doses absorbées et planification de traitement

Le modèle à partition, seule méthode actuellement disponible en clinique permettant de calculer l'activité à injecter en fonction de l'irradiation des OAR, est basée sur des critères de tolérance définis sur les doses absorbées moyennes. Dans un premier temps, le logiciel OEDIPE a donc été utilisé pour évaluer l'apport potentiel de la dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour l'optimisation de la planification de traitement en SIRT à partir de critères de tolérance définis sur la distribution des doses absorbées. Après une brève présentation des critères de tolérance choisis dans cette étude, les résultats obtenus seront présentés et comparés aux prescriptions d'activité recommandées par les méthodes de planification de traitement utilisées actuellement en clinique pour la SIRT.

2.1. Choix des critères de tolérance

Dans cette étude, l'activité maximale injectable (MIA) a été définie comme l'activité maximale qui pourrait être injectée au patient tout en garantissant le respect de critères de tolérance des OAR en termes d'irradiation. En pratique, l'activité injectée au patient dépendra également d'autres aspects cliniques, tels qu'une fonction hépatique réduite, un foie cirrhotique ou l'état général du patient.

2.1.1. Critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes

A ce jour, il n'existe aucun consensus sur les doses absorbées limites acceptables pour les OAR (foie sain et poumons) dans le cadre des thérapies SIRT. En ce qui concerne le foie sain, la majorité des rapports sur ce sujet se basaient initialement sur des analyses histologiques et des méthodes empiriques [3-5]. En 2010, Strigari *et al.* ont mis en évidence l'existence d'une relation dose-toxicité chez un groupe de patients présentant des métastases hépatiques traités à l'aide de microsphères de type SIR-Spheres® [6]. Plusieurs études récentes, qui seront discutées plus avant dans le chapitre V, ont également mis en évidence des relations dose-réponse et dose-toxicité [2,7-9]. Cependant, outre le fait que ces relations dose-effet ont été établies avec différentes méthodes dosimétriques, elles dépendent de nombreux paramètres, tels que par exemple le type de microsphères utilisé, le type et le stade de la pathologie, l'existence éventuelle d'une pathologie hépatique sous-jacente ou encore l'existence d'une thrombose de la veine porte [10-12]. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour aboutir à un consensus ; des relations dose-effet devront certainement être définies pour chaque type de microsphères et des groupes de patients homogènes, c'est-à-dire présentant des caractéristiques cliniques similaires [11,13].

En première approche, les critères de tolérance aux OAR sont généralement définis sur les doses absorbées moyennes. Ainsi, en ce qui concerne le foie sain, des doses absorbées moyennes allant jusqu'à 80 Gy ont été acceptées par quelques auteurs [3,14-15]. D'autres études ont ensuite entraîné la diminution de cette limite de 60 Gy à 30 Gy par certaines équipes [16]. En ce qui concerne la pratique clinique à l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), après une étude des toxicités reportées dans la littérature pour les thérapies SIRT avec des SIR-Spheres® [3,17], les doses absorbées moyennes maximales pour les poumons et le foie sain (NTL) ont été fixées à 30 Gy ($D_{\text{moy,NTL}} \leq 30 \text{ Gy}$ et $D_{\text{moy,Poumons}} \leq 30 \text{ Gy}$) ; ces seuils ont cependant été choisis en gardant à l'esprit qu'ils nécessitent d'être affinés grâce à la conduite d'études dosimétriques robustes et la recherche de corrélations entre les distributions de dose absorbée et les toxicités pour les thérapies SIRT. L'objectif étant de comparer l'apport de la dosimétrie Monte Carlo personnalisée par rapport à la méthode recommandée par SIRTEX pour les calculs de doses absorbées moyennes en SIRT (cf. chapitre III, § 4.4), les critères utilisés en routine clinique à l'HEGP ont été utilisés pour cette étude rétrospective.

2.1.2. Critères de tolérance sur les fractions volumiques

Du fait que les poumons et le foie sain sont des organes fonctionnant en parallèle [18], une certaine fraction de l'organe peut être fortement irradiée sans entraîner de défaillance de l'organe, à condition qu'une fraction suffisante de l'organe soit préservée [19-20]. Cette caractéristique serait une des raisons permettant d'expliquer l'apparente tolérance à l'irradiation élevée du foie constatée en SIRT [7-9,11,19,21-22]. Ceci implique que des critères de tolérance plus spécifiques, définis en fonction de la distribution volumique de la dose absorbée, peuvent être considérés. Pour cela, les histogrammes dose-volume, qui permettent une représentation bidimensionnelle de la distribution volumique de la dose absorbée, sont un outil potentiel pour planifier les traitements SIRT à partir de critères de tolérance définis sur les fractions volumiques.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le potentiel de ce type de critère pour l'optimisation de la planification des traitements SIRT. Cependant, aucun critère de tolérance sur les fractions volumiques n'ayant été établi à ce jour pour les thérapies SIRT, des critères théoriques, déduits du retour d'expérience du suivi thérapeutique en radiothérapie externe (EBRT), ont été utilisés dans cette étude [18]. Pour le foie sain, le critère de tolérance choisi est donc que la fraction volumique du foie sain recevant une dose absorbée supérieure à 30 Gy doit rester inférieure à 50 % ($V_{30\text{Gy,NTL}} \leq 50\%$) [18]. Pour les poumons, le critère de tolérance choisi est défini à partir de deux conditions devant être vérifiées simultanément [18], à savoir que les fractions volumiques des poumons recevant une dose absorbée supérieure à 20 Gy et 30 Gy doivent rester inférieures à 35 % ($V_{20\text{Gy,Poumons}} \leq 35\%$) et 20 % ($V_{30\text{Gy,Poumons}} \leq 20\%$), respectivement.

Il est intéressant de noter que certaines études récentes ont apporté des informations supplémentaires sur la tolérance du foie à l'irradiation, exprimées en termes de fractions volumiques recevant une certaine dose absorbée [2,9]. Ces études seront évoquées plus en détails dans le chapitre V. La planification des traitements SIRT bénéficiera de la poursuite de ces études visant la recherche de relations dose-effet définis en termes de fractions volumiques.

2.2. Optimisation de la prescription d'activité

Pour chacune des 24 évaluations étudiées, les outils d'optimisation développés dans le logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.1.1) ont été utilisés afin de calculer la MIA pour les critères de tolérance basés sur les doses absorbées moyennes ($MIA_{\text{PMCD,Dmoy}}$) ou les histogrammes dose-volumes ($MIA_{\text{PMCD,DVH}}$) des OAR (cf. § 2.1). De plus, afin de comparer ces résultats aux prescriptions d'activité recommandées par les méthodes cliniques, les caractéristiques anatomiques, les fractions de fixation pulmonaire et les rapports T/N-3D⁵² (cf. chapitre III, Tableau 5) obtenus à partir des fantômes voxelisés personnalisés et des matrices sources d'activité cumulée ont été utilisés pour appliquer la méthode BSA-1, la méthode BSA-2 et le modèle à partition. A noter que pour les traitements des foies droit (FD) et gauche (FG), un facteur de 2/3 et 1/3 respectivement a été appliqué dans les méthodes BSA-1 et BSA-2 afin de tenir compte du volume traité (cf. chapitre III, § 4.3.2.1 et § 4.3.2.2) ; cette approximation des volumes traités a dû être utilisée dans cette étude dans la mesure où seul le foie entier a été segmenté. Pour la même raison, la méthode BSA-K n'a pas pu être appliquée. Les valeurs numériques obtenues en termes de prescription d'activité avec ces cinq méthodes sont reportées en Annexe 2 et en Annexe 3.

2.2.1. Comparaison inter-patients des caractéristiques anatomiques, de la LB et du rapport T/N-3D

Les caractéristiques anatomiques du patient et le différentiel de fixation entre le foie sain et les lésions hépatiques (rapport T/N-3D), utilisés dans certaines méthodes de planification proposées en clinique,

⁵² Différentiel de fixation entre les lésions hépatiques et le foie sain calculé à partir des nombres d'événements détectés totaux dans chacune des ROI obtenus à l'aide des fantômes voxelisés et des matrices sources personnalisés.

peuvent être déterminés à partir des fantômes voxelisés personnalisés associés aux matrices sources d'activité cumulée personnalisées. Avant de comparer les activités recommandées par les différentes méthodes de planification de traitement en SIRT, ce paragraphe a pour objectif d'analyser les relations pouvant exister entre ces grandeurs et d'évaluer la pertinence des hypothèses sur lesquelles reposent certaines de ces méthodes de planification.

Premièrement, les caractéristiques anatomiques des patients (chapitre III, Tableau 5) montrent que les volumes des foies des patients étudiés étaient majoritairement supérieurs aux volumes de référence pour les hommes et les femmes [23] et que la variabilité inter-patients était importante. Ce constat est donc cohérent avec l'évolution de la planification de traitement du modèle empirique aux méthodes BSA pour la prise en compte du volume du foie du patient dans le calcul de l'activité (cf. chapitre III, § 4.3.2). Cependant, l'élaboration des méthodes BSA repose sur l'hypothèse qu'il existe une corrélation entre le volume du foie et la surface corporelle. La Figure 43 (gauche), qui présente les volumes des foies entiers, évalués à partir des fantômes voxelisés personnalisés, en fonction de la surface corporelle, montre qu'il n'existe pas de corrélation entre ces deux grandeurs. De même, aucune corrélation n'a pu être trouvée entre le rapport T/N-3D et l'envahissement tumoral global ou le type de traitement⁵³ (FT, FD ou FG) (Figure 43, centre). Ce point est cohérent avec certaines publications qui soulignent l'influence de la vascularisation hépatique sur le différentiel de fixation entre le foie sain et les lésions [3].

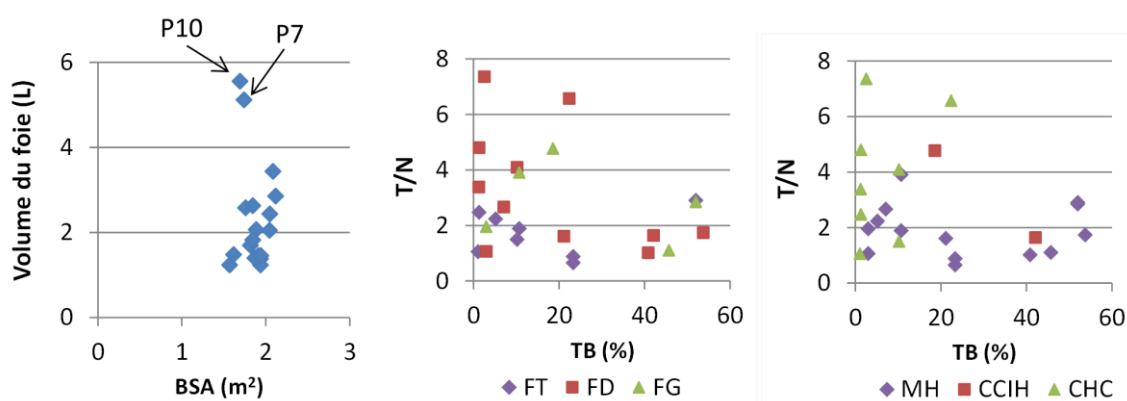


Figure 43 : Graphes de synthèse présentant (gauche) le volume du foie entier en fonction de la surface corporelle, (centre) le rapport T/N-3D en fonction de l'envahissement tumoral global selon le mode d'injection utilisé (FT, FD ou FG) et (droite) le rapport T/N-3D en fonction de l'envahissement tumoral global selon le type de pathologie traitée (MH, CCIH ou CHC).

Deuxièmement, la Figure 43 (droite) présente le rapport T/N-3D en fonction de l'envahissement tumoral global (TB) et du type de pathologies⁵⁴ (MH, CCIH ou CHC). Il apparaît sur ce graphe que, comparé aux CHC, les MH et les CCIH sont en général caractérisés par des envahissements tumoraux plus élevés et des rapports T/N-3D plus faibles. Ce constat est cohérent avec le fait que les caractéristiques vasculaires des CHC permettent un meilleur ciblage des lésions [3]. De plus, dans le cas des CHC, on peut constater (cf. chapitre III, Tableau 5) que les traitements du foie droit permettent d'obtenir des T/N-3D plus élevés. Ceci est notamment souligné par les évaluations des patients P13 et P14 pour lesquelles une évaluation foie total (E17 et E18, respectivement) et une évaluation foie droit (E22 et E24, respectivement) ont été analysées.

⁵³ FT : injection dans le foie total, FD : injection dans le foie droit, FG : injection dans le foie gauche

⁵⁴ MH : Métastases hépatiques, CCIH : Cholangiocarcinome intra-hépatique, CHC : Carcinome hépatocellulaire

Troisièmement, pour les patients ayant eu deux évaluations successives aux ^{99m}Tc -MAA (P1, P2, P3, P8, P13 et P14), on peut constater que la fixation pulmonaire (LB) varie d'une évaluation à l'autre et qu'il ne semble pas exister de tendance à l'augmentation ou la diminution de la LB selon le type de traitement envisagé (chapitre III, Tableau 5). Par exemple, le passage d'un traitement FT à un traitement FD entraîne une augmentation de la LB dans le cas du patient P2 mais entraîne une diminution de la LB dans le cas du patient P3.

En conclusion, ces résultats montrent clairement la complexité du ciblage des lésions hépatiques par l'injection intra-artérielle de ^{99m}Tc -MAA dont le degré de sélectivité ne peut être évalué uniquement à partir des caractéristiques anatomiques du patient telles que l'envahissement tumoral global ou le volume du foie. La fixation pulmonaire et le différentiel de fixation entre le foie sain et les lésions doivent donc être pris en compte dans le calcul de l'activité à injecter. Ces premières constatations laissent entrevoir l'intérêt de méthodes, telles que le modèle à partition ou la dosimétrie Monte Carlo personnalisée, du point de vue de la radioprotection des OAR et de l'optimisation du traitement.

2.2.2. Activités recommandées par les méthodes cliniques

Les résultats obtenus pour les recommandations d'activité avec les méthodes cliniques, à savoir la méthode BSA-1, la méthode BSA-2 et le modèle à partition, sont présentés par le graphe de la Figure 44.

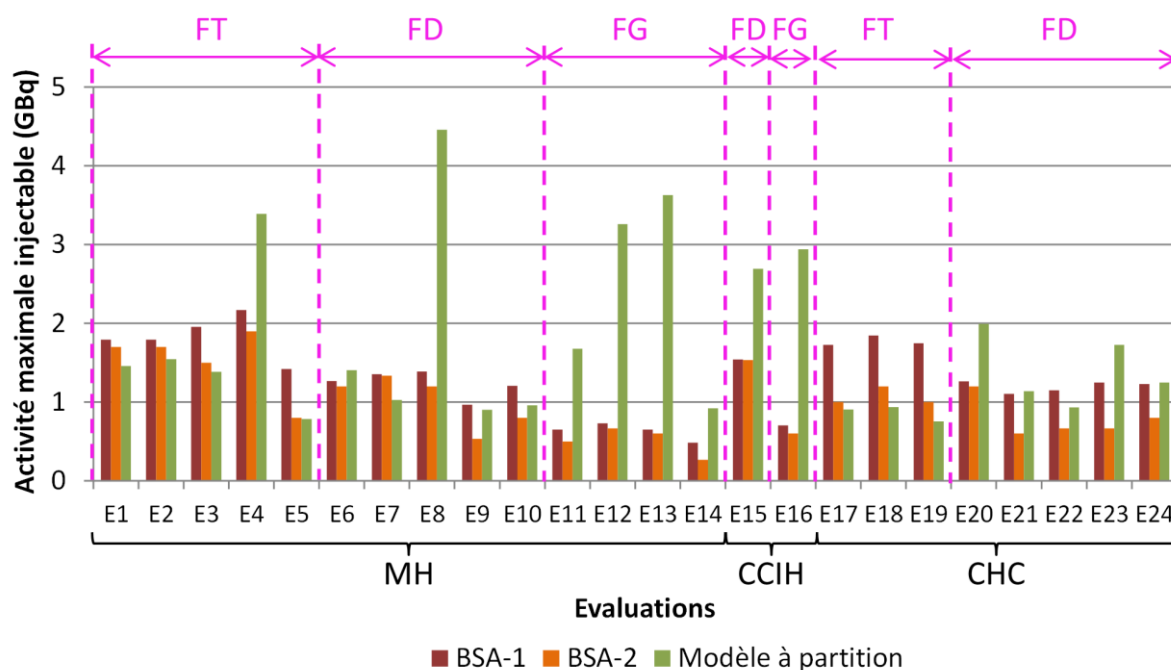


Figure 44 : Graphe de synthèse des activités maximales injectables obtenues pour les 24 évaluations étudiées avec les méthodes BSA-1, BSA-2 et le modèle à partition avec des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes.

Cette figure montre que les activités prescrites par la méthode BSA-2 sont toujours inférieures à celles recommandées par la méthode BSA-1. On peut également noter que la différence entre ces deux recommandations dépend fortement de l'évaluation. Pour ces 24 évaluations, la réduction de l'activité introduite par la méthode BSA-2 est de $24\% \pm 17\%$ en moyenne avec des différences comprises entre 0% et 47%. D'autre part, la comparaison des méthodes BSA-1 et BSA-2 avec les prescriptions d'activité issues de l'application du modèle à partition, qui sont basées sur des doses absorbées limites aux organes à risque, montre clairement que les prescriptions des méthodes BSA ne sont pas corrélées à la dosimétrie des organes

à risque. Du point de vue de la radioprotection des OAR, on peut ainsi constater que dans un certain nombre de cas (11/24 et 8/24 pour la BSA-1 et la BSA-2, respectivement), l'activité recommandée par les méthodes BSA est nettement supérieure à celle préconisée par le modèle à partition. Cette surestimation de la MIA par les méthodes BSA peut donc entraîner une sur-irradiation des OAR allant jusqu'à 131 % et 32 % pour la BSA-1 et la BSA-2, respectivement (évaluation E19). Les configurations où les prescriptions d'activité par les méthodes BSA sont inférieures à celle du modèle à partition sont satisfaisantes d'un point de vue de la radioprotection des OAR mais ne le sont pas du point de vue de l'efficacité du traitement. Ainsi, pour la majorité des évaluations (13/24 et 16/24 pour la BSA-1 et la BSA-2, respectivement), l'utilisation du modèle à partition permet d'envisager une augmentation de l'activité injectée, et donc de la dose absorbée moyenne à la tumeur, de l'ordre de $44\% \pm 28\%$ et de $57\% \pm 21\%$ par rapport à la BSA-1 et la BSA-2, respectivement. Ces conclusions appuient donc le fait qu'il est primordial de tenir compte des doses absorbées aux OAR, tout particulièrement au foie sain, lors du calcul de l'activité à injecter pour les traitements SIRT, à la fois pour la radioprotection des OAR et pour l'optimisation de l'efficacité du traitement.

2.2.3. Activités recommandées par la PMCD

L'importance de la dosimétrie pour la planification de traitement en SIRT étant établie, la Figure 45 présente la comparaison des résultats obtenus en termes de MIA avec le modèle à partition et la PMCD.

La Figure 45 illustre l'impact de la méthode dosimétrique et du type de critère de tolérance utilisé sur le calcul de l'activité à injecter. De manière générale, on peut constater que, pour les 24 évaluations étudiées, la MIA augmente avec la précision de la dosimétrie et la sophistication des critères de tolérance utilisés.

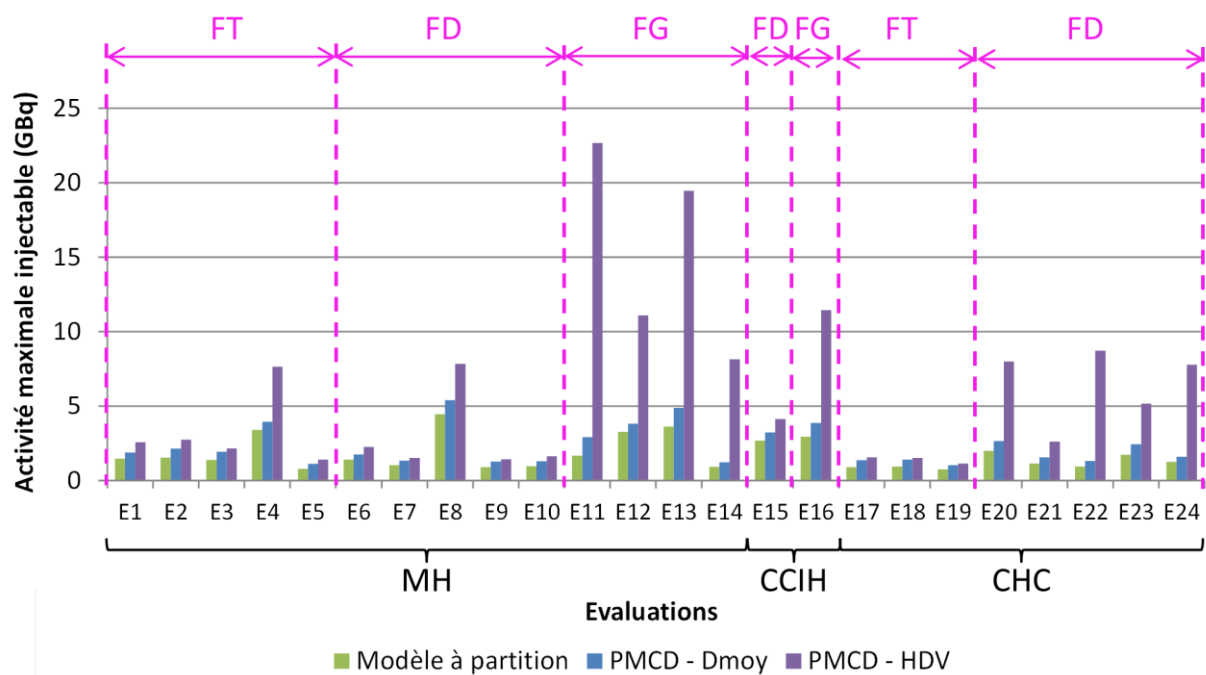


Figure 45 : Graphe de synthèse des activités maximales injectables obtenues pour les 24 évaluations étudiées avec le modèle à partition avec des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes, la PMCD avec des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes (PMCD- D_{moy}) et la PMCD avec des critères de tolérance sur les histogrammes dose-volume (PMCD-HDV).

Premièrement, l'influence de la méthode dosimétrique sur la prescription d'activité est illustrée par la comparaison des MIA obtenues avec le modèle à partition et la PMCD basée sur des critères de tolérance sur

les doses absorbées moyennes ($PMCD-D_{moy}$). Ainsi, pour cet échantillon d'évaluations, la MIA calculée par la PMCD est supérieure à celle recommandée par le modèle à partition. Ceci confirme le fait que les critères de tolérance sont respectés par les recommandations du modèle à partition ; ce dernier est donc conservateur. Ainsi, le rapport entre les MIA recommandées par la $PMCD-D_{moy}$ et le modèle à partition est, en moyenne sur l'ensemble des évaluations, de $1,35 \pm 0,12$ avec des valeurs comprises entre 1,16 et 1,74. La PMCD, qui tient compte du tir croisé, de l'hétérogénéité de fixation et des fixations extra-hépatiques autres que la fraction de fixation pulmonaire, peut donc contribuer à l'optimisation des traitements SIRT tout en respectant les critères de tolérance aux OAR.

Deuxièmement, l'intérêt des HDV pour l'optimisation et la personnalisation des traitements SIRT est souligné par la comparaison des $MIA_{PMCD,D_{moy}}$ et des $MIA_{PMCD,HDV}$. En effet, pour toutes les évaluations, les MIA estimées à partir des critères de tolérance sur les HDV sont plus élevées et plus dispersées que celles estimées à partir des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes. Sur l'ensemble des 24 évaluations, les $MIA_{PMCD,D_{moy}}$ varient entre 1,03 et 5,39 GBq avec une moyenne de $2,31 \pm 1,26$ GBq tandis que celles définies à partir des HDV varient entre 1,14 et 22,7 GBq avec une moyenne de $6,03 \pm 5,71$ GBq.

Pour les patients atteints de MH et CCIH, le rapport de la $MIA_{PMCD,HDV}$ et de la $MIA_{PMCD,D_{moy}}$ varie entre 1,12 et 1,94 avec une moyenne de $1,32 \pm 0,23$ pour les évaluations du foie total (FT) et du foie droit (FD) et entre 2,91 et 7,79 avec une moyenne de $4,85 \pm 2,23$ pour les évaluations du foie gauche (FG). En ce qui concerne les activités recommandées pour les évaluations FT ou FD (soit 11 évaluations) – à l'exception des évaluations E4, E8 et E15 qui sont des cas particuliers –, les $MIA_{PMCD,HDV}$ varient entre 1,41 et 2,75 GBq ; un ordre de grandeur standard en pratique clinique. Pour les évaluations E4, E8 et E15, les trois méthodes recommandent des activités plus élevées que pour les autres évaluations FT et FD. Cette différence peut s'expliquer par des volumes hépatiques et des envahissements tumoraux élevés chez ces patients. En ce qui concerne les évaluations FG (soit 5 évaluations), les $MIA_{PMCD,HDV}$ varient entre 8,13 et 22,7 GBq. Ces valeurs élevées s'expliquent par le fait que, le foie gauche représentant environ 1/3 du volume du foie total, l'activité injectée peut être augmentée de manière significative tout en respectant le critère $V_{30Gy} < 50\%$. De plus, les deux valeurs les plus élevées ont été obtenues pour des patients avec un envahissement tumoral global faible et des lésions localisées principalement dans le foie gauche. Cependant, si injectées, ces activités conduiraient certainement à une lobectomie gauche dans la mesure où l'activité qui se fixerait dans le foie sain du lobe gauche serait très élevée [7,24]. La dose absorbée délivrée pourrait alors induire la nécrose de cette partie du foie sain. Si la lobectomie n'est pas l'objectif recherché, un critère de tolérance défini sur le foie gauche plutôt que sur le foie total pourrait être considéré pour prévenir cette lobectomie.

Pour les patients atteints de CHC, le rapport de la $MIA_{PMCD,HDV}$ et de la $MIA_{PMCD,D_{moy}}$ varie entre 1,08 et 6,60 avec une moyenne de $2,70 \pm 2,03$ pour les évaluations du foie total (FT) et du foie droit (FD) ; aucune évaluation du foie gauche n'a pu être intégrée pour les CHC dans cette étude. On constate une variabilité des rapports entre la $MIA_{PMCD,HDV}$ et la $MIA_{PMCD,D_{moy}}$ plus importante pour les CHC que pour les MH et CCIH, alors même que les valeurs de $MIA_{PMCD,D_{moy}}$ sont du même ordre de grandeur (comprises entre 1,03 et 2,35 GBq). De plus, on peut constater que le rapport entre la $MIA_{PMCD,HDV}$ et la $MIA_{PMCD,D_{moy}}$ est plus élevé pour les évaluations du foie droit (E20 à E24) que pour les évaluations du foie total (E17 à E19). Ceci peut s'expliquer par la préservation du foie gauche lors des injections du foie droit qui permet donc le respect du critère de tolérance $V_{30Gy} < 50\%$ pour des activités plus élevées. Enfin, pour les évaluations du FD, le rapport entre la $MIA_{PMCD,HDV}$ et la $MIA_{PMCD,D_{moy}}$ est plus élevé pour les CHC (entre 2,29 et 9,34) que pour les MH (entre 1,47 et 1,76) ; ce qui peut s'expliquer par les caractéristiques vasculaires des CHC. En effet, dans le cas des CHC, le ciblage des lésions est généralement plus facile et la région du foie sain recevant des ^{99m}Tc -MAA se limite

principalement aux régions périphériques des lésions ; ce qui peut être confirmé par l'analyse des courbes isodoses obtenues pour ces évaluations.

Troisièmement, l'apport global de la PMCD comparé au modèle à partition est illustré par la comparaison de la $MIA_{PMCD,HDV}$ et de la MIA recommandée par le modèle à partition. Ainsi, en combinant un calcul des doses absorbées précis à l'échelle du voxel avec des critères de tolérance définis sur la distribution dose-volume, la PMCD pourrait permettre une augmentation d'au moins 47% de l'activité injectée et pourrait donc être d'un grand intérêt pour une optimisation personnalisée de la planification de traitement en SIRT.

2.2.4. Influence du nombre d'histoires simulées

Les résultats présentés au paragraphe 2.2.3 ont été obtenus pour 100 millions d'histoires simulées. La MIA étant la grandeur d'intérêt pour la planification de traitement, une étude complémentaire a ensuite été réalisée afin d'évaluer le nombre minimum d'histoires nécessaires pour obtenir une certaine précision sur sa détermination.

Des calculs Monte Carlo additionnels ont été effectués pour 1, 10, 25 et 50 millions d'histoires à partir des fichiers d'entrée disponibles pour les évaluations E1 à E14. Les MIA obtenues à partir des calculs avec 100 millions d'histoires ayant été choisies comme référence, l'écart relatif (ER) sur la détermination de la MIA pour une simulation avec n millions d'histoires (MIA_{nM}) comparée à la référence (MIA_{100M}) a été défini par $ER_{MIA} = \frac{|MIA_{100M} - MIA_{nM}|}{MIA_{100M}}$. La Figure 46 présente des graphes de synthèse des écarts relatifs obtenus pour ces 14 évaluations.

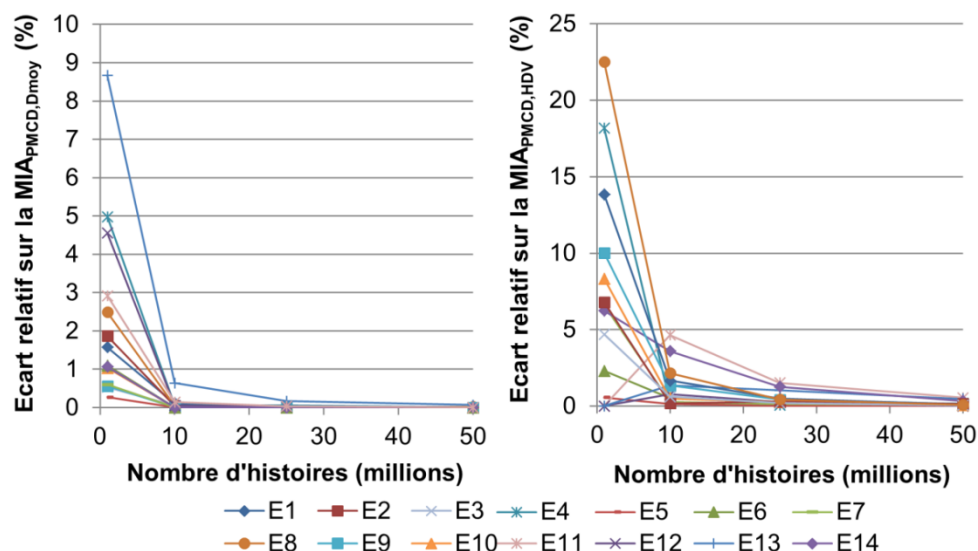


Figure 46 : Ecarts relatifs sur la détermination de la MIA, pour des critères de tolérance basés sur (A) les doses absorbées moyennes et (B) les histogrammes dose-volume, en fonction du nombre d'histoires simulées dans les calculs MCNPX pour les évaluations E1 à E14.

Pour les simulations avec 10 millions d'histoires, qui ont nécessité 7h de calcul, les écarts relatifs sont inférieurs à 0,6 % pour les MIA basées sur des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes ($MIA_{PMCD,Dmoy}$) et à 4,6 % pour les MIA basées sur des critères de tolérance sur les histogrammes dose-volume ($MIA_{PMCD,HDV}$). De plus, pour les simulations avec 25 millions d'histoires, qui ont nécessité 17h de calcul, les écarts relatifs sont inférieurs à 0,2 % pour les $MIA_{PMCD,Dmoy}$ et à 1,5 % pour les $MIA_{PMCD,HDV}$. Enfin, les écarts relatifs se stabilisent pour des simulations avec des nombres d'histoires supérieurs à 25 millions. Le délai entre l'évaluation aux ^{99m}Tc -MAA (SPHERE 1) et le traitement avec les ^{90}Y -microsphères (SPHERE 2) étant de

l'ordre de 15 jours, ces temps de calcul sont donc parfaitement acceptables pour une implémentation clinique. On peut également noter que ces temps de calcul correspondent à l'utilisation d'un seul nœud Opteron quad core. Une implémentation clinique est donc d'autant plus envisageable en raison, d'une part, des capacités informatiques croissantes des centres hospitaliers et, d'autre part, de la possibilité de réduire les temps de calcul en les parallélisant sur plusieurs nœuds ou en les effectuant à l'aide de GPU (Graphics Processing Unit).

2.3. Doses absorbées moyennes pour les activités optimales

Dans la mesure où la PMCD est la méthode la plus précise pour estimer les doses absorbées aux ROI, les nouveaux outils développés dans le logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.2) ont finalement été utilisés pour calculer les distributions de doses absorbées qui seraient délivrées si les cinq valeurs de MIA, calculées au paragraphe 2.2, étaient injectées au patient. Les doses absorbées moyennes qui seraient délivrées aux poumons, au foie sain et à la tumeur sont reportés dans le Tableau 12.

2.3.1. Doses absorbées moyennes au foie sain

Tout d'abord, on peut constater que les doses absorbées moyennes au foie sain varient entre 4,0 et 50,8 Gy et entre 3,7 et 30,0 Gy pour les MIA recommandées par les méthodes BSA-1 et BSA-2, confirmant une fois de plus que ces méthodes ne sont pas corrélées avec la dose absorbée au foie sain.

Pour les MIA recommandées par le modèle à partition, les doses absorbées moyennes sont plus faibles que le critère de tolérance de 30 Gy quel que soit le type d'injection considéré (FT, FD ou FG), confirmant ainsi le caractère conservateur du modèle à partition. Concernant les doses absorbées moyennes au foie sain délivrées pour les $MIA_{PMCD,Dmoy}$, on peut constater qu'elles sont toutes égales à 30,0 Gy, ce qui reflète le fait que, pour ces 24 évaluations, l'irradiation du foie sain était plus restrictive que l'irradiation des poumons.

Pour les $MIA_{PMCD,HDV}$, la dose absorbée moyenne au foie sain varie de 32,50 Gy à 233,6 Gy. Ces valeurs, qui sont toutes supérieures au critère de tolérance sur la dose absorbée moyenne au foie sain, illustrent la limitation de ce type de critère qui ne tient pas compte du fonctionnement en parallèle du foie et des poumons. Les doses absorbées moyennes au foie sain délivrées pour les évaluations du foie gauche (de 87,4 à 233,6 Gy) ou certaines évaluations du foie droit en CHC (90,6 Gy pour E20, 145,5 Gy pour E24 ou 197,9 Gy pour E22 par exemple) peuvent paraître extrêmement élevées par rapport aux autres évaluations et au critère de tolérance sur la dose absorbée moyenne. Cependant, dans la mesure où une large fraction volumique du foie est épargnée par les traitements lobaires, la dose absorbée moyenne n'est pas représentative de la réelle irradiation du foie sain. En effet, pour les traitements lobaires, le critère de tolérance sur le foie sain ($V_{30Gy} < 50\%$) est vérifié, même pour des valeurs de doses absorbées moyennes très élevées.

On peut également constater que les doses absorbées moyennes délivrées pour les activités recommandées par les méthodes BSA sont inférieures à celles délivrées pour les $MIA_{PMCD,HDV}$ dans la majorité des cas (21/24) pour la BSA-1 et pour toutes les évaluations pour la BSA-2. Ce constat est relativement rassurant quant au caractère conservateur des méthodes BSA et peut expliquer le peu de toxicité rapportée dans la littérature lorsque les méthodes BSA sont utilisées [25], ceci étant d'autant plus vrai que celles-ci sont dans la majorité des cas modulées en fonction du différentiel de fixation. Cependant, il est possible de constater que la prescription de la méthode BSA-1 dépasse celle de la PMCD basée sur des critères de tolérance sur les HDV de 21% et 53%, respectivement, dans le cas des évaluations E18 et E19 ; ce qui peut conduire à une irradiation du foie sain ne préservant pas une fraction volumique suffisante du foie pour maintenir la fonction hépatique.

Pathologie	Injection	Evaluation	Doses absorbées moyennes aux ROI (Gy)																			
			MIA(BSA-1)				MIA(BSA-2)				MIA(PM-D _{moy})				MIA(PMCD-D _{moy})				MIA(PMCD-HDV)			
			RL	LL	NTL	TL	RL	LL	NTL	TL	RL	LL	NTL	TL	RL	LL	NTL	TL	RL	LL	NTL	TL
H	FT	E1	0,6	0,5	28,6	18,6	0,6	0,4	27,1	17,6	0,5	0,4	23,3	15,1	0,7	0,5	30,0	19,5	0,9	0,7	41,0	26,6
		E2	0,7	0,5	25,2	22,5	0,7	0,4	23,9	21,3	0,6	0,4	21,7	19,4	0,8	0,6	30,0	26,8	1,1	0,7	38,6	34,5
		E3	1,1	0,8	30,3	57,3	0,8	0,6	23,3	44,0	0,7	0,6	21,5	40,6	1,0	0,8	30,0	56,6	1,2	0,9	33,5	63,3
		E4	2,1	2,0	16,5	47,3	1,8	1,7	14,4	41,5	3,2	3,1	25,8	74,0	3,8	3,6	30,0	86,2	7,3	7,0	58,1	167,0
		E5	0,4	0,0	38,0	84,6	0,2	0,0	21,4	47,6	0,2	0,0	21,0	46,9	0,3	0,0	30,0	66,9	0,4	0,0	37,7	83,9
	FD	E6	0,1	0,0	21,9	35,0	0,1	0,0	20,7	33,2	0,2	0,0	24,3	38,9	0,2	0,0	30,0	48,1	0,2	0,0	39,1	62,6
		E7	0,7	0,0	30,4	30,9	0,7	0,0	30,0	30,5	0,5	0,0	23,1	23,5	0,7	0,0	30,0	30,5	0,7	0,0	34,1	34,6
		E8	1,1	0,9	7,7	13,4	1,0	0,8	6,7	11,6	3,6	3,0	24,8	43,0	4,4	3,7	30,0	52,0	6,4	5,3	43,5	75,5
		E9	0,3	0,2	22,9	24,0	0,1	0,1	12,6	13,3	0,3	0,2	21,3	22,4	0,4	0,2	30,0	31,5	0,4	0,2	33,6	35,3
		E10	0,7	0,5	27,9	74,2	0,5	0,3	18,5	49,3	0,5	0,4	22,2	59,0	0,7	0,5	30,0	79,9	0,9	0,7	37,8	100,6
	FG	E11	0,4	0,4	6,7	26,4	0,3	0,3	5,2	20,3	1,2	1,1	17,3	67,9	2,0	1,8	30,0	117,9	15,6	14,3	233,6	917,9
		E12	0,5	0,5	5,8	16,2	0,4	0,4	5,3	14,8	2,1	2,1	25,7	72,5	2,5	2,4	30,0	84,6	7,2	7,0	87,4	246,5
		E13	0,3	0,3	4,0	4,4	0,2	0,3	3,7	4,0	1,5	1,5	22,3	24,4	2,0	2,1	30,0	32,8	7,8	8,2	119,6	130,9
		E14	0,1	0,1	11,8	23,1	0,1	0,0	6,5	12,8	0,2	0,1	22,5	44,0	0,3	0,1	30,0	58,8	2,1	0,9	198,6	389,2
CCIH	FD	E15	0,7	0,5	14,3	23,2	0,7	0,5	14,2	23,2	1,2	0,8	25,0	40,7	1,5	1,0	30,0	48,9	1,9	1,3	38,4	62,5
	FG	E16	0,0	0,0	5,4	25,9	0,0	0,0	4,7	22,2	0,2	0,1	22,8	108,8	0,3	0,2	30,0	143,0	0,8	0,5	88,9	423,7
CHC	FT	E17	0,4	0,3	38,0	93,3	0,3	0,1	22,0	54,1	0,2	0,1	19,9	49,0	0,3	0,2	30,0	73,8	0,4	0,2	34,5	84,8
		E18	1,1	0,8	39,4	58,4	0,7	0,5	25,6	38,0	0,6	0,4	20,0	29,6	0,8	0,6	30,0	44,5	0,9	0,6	32,5	48,2
		E19	0,8	0,4	50,8	53,6	0,4	0,2	29,0	30,7	0,3	0,2	22,0	23,2	0,4	0,2	30,0	31,7	0,5	0,2	33,0	34,9
	FD	E20	1,5	1,1	14,3	93,3	1,4	1,0	13,6	88,6	2,3	1,7	22,6	147,2	3,1	2,2	30,0	195,4	9,3	6,7	90,6	590,1
		E21	0,3	0,2	21,2	71,1	0,2	0,1	11,5	38,6	0,3	0,2	21,9	73,3	0,4	0,3	30,0	100,5	0,7	0,4	50,2	168,1
		E22	0,4	0,2	26,1	124,8	0,2	0,1	15,1	72,4	0,3	0,2	21,2	101,3	0,5	0,2	30,0	143,4	3,1	1,4	197,9	946,3
		E23	0,5	0,2	15,3	113,5	0,2	0,1	8,2	60,6	0,6	0,3	21,1	156,7	0,9	0,4	30,0	222,3	1,9	0,8	63,4	470,0
		E24	2,4	2,1	23,0	93,2	1,5	1,4	15,0	60,6	2,4	2,1	23,4	94,6	3,1	2,8	30,0	121,6	14,9	13,3	145,5	589,4

Tableau 12 : Doses absorbées moyennes qui seraient délivrées aux ROI si les activités recommandées par les différentes méthodes de prescription d'activité étaient injectées au patient.

2.3.2. Doses absorbées moyennes aux poumons

Les doses absorbées moyennes aux poumons n'excèdent pas 4,4 Gy pour les MIA calculées à partir de critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes ($MIA_{PM,Dmoy}$ et $MIA_{PMCD,Dmoy}$). Pour les MIA calculées à partir de critères de tolérance sur les HDV, les doses absorbées moyennes aux poumons varient entre 0,3 et 15,6 Gy pour le poumon droit et peuvent atteindre 14,3 Gy pour le poumon gauche. Par conséquent, même si dans cette étude l'irradiation des poumons n'était pas le critère limitant pour la prescription d'activité, les doses absorbées moyennes aux poumons pourraient être significatives pour certaines évaluations. De plus, la contribution des tirs croisés en provenance des autres ROI sur les doses absorbées moyennes aux poumons peut paraître négligeable. Cependant, il est important de rappeler que, dans la mesure où la distribution tridimensionnelle de l'activité dans les poumons est inconnue, nous avons émis l'hypothèse d'une distribution homogène de la fraction pulmonaire. La Figure 47 qui présente les HDV obtenus pour l'évaluation E4, qui est caractérisée par une LB élevée (7,22 %), avec une activité injectée correspondant à la $MIA_{PMCD,Dmoy}$, montre que, du fait du tir croisé en provenance des autres ROI, la dose maximale aux poumons atteint 34 Gy et que 5% du volume pulmonaire reçoit une dose supérieure à 5,0 Gy. Ainsi, si en réalité la fixation pulmonaire est hétérogène et concentrée dans la partie basse des poumons, des doses bien plus élevées pourraient être atteintes localement dans les poumons.

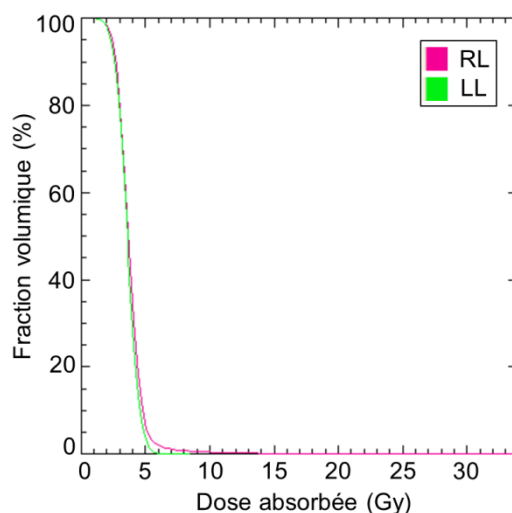


Figure 47 : Histogrammes dose-volume des poumons droit (RL) et gauche (LL) pour l'évaluation E4 avec une activité injectée de 3,95 GBq correspondant à la $MIA_{PMCD,Dmoy}$.

2.3.3. Doses absorbées moyennes aux lésions hépatiques

Les doses absorbées moyennes délivrées aux lésions tumorales pour les MIA recommandées par le modèle à partition varient entre 15,1 et 157 Gy tandis qu'elles varient entre 19,5 et 222 Gy pour les $MIA_{PMCD,Dmoy}$. Une variabilité assez importante est observée quel que soit le type d'injection réalisée. On peut également constater des doses absorbées moyennes aux lésions plus importantes pour les CHC, avec une moyenne de $87,4 \pm 44,2$ Gy, que pour les MH pour lesquelles la moyenne est de $58,6 \pm 28,2$ Gy. Enfin, pour les $MIA_{PMCD,HDV}$, les doses absorbées moyennes varient entre 26,7 et 946 Gy. Ainsi, les critères de tolérance définis sur les HDV pourraient permettre de délivrer des doses absorbées à la tumeur plus élevées tout en préservant la fonction des OAR.

Les graphes de la Figure 48 présentent les doses absorbées moyennes à la tumeur en fonction du rapport T/N-3D et du type de pathologies pour les MIA recommandées par le modèle à partition (gauche), la PMCD- D_{moy} (centre) et la PMCD-HDV (droite). Ils illustrent le potentiel des différentes méthodes de planification en

termes de contrôle tumoral. Tout d'abord, le modèle à partition et la PMCD- D_{moy} conduisent à une relation linéaire entre la dose absorbée moyenne aux lésions (D_{TL}) et le rapport T/N-3D (Figure 48, gauche et centre) ; les doses absorbées moyennes aux lésions sont en outre plus importantes pour la PMCD- D_{moy} que pour le modèle à partition. Ces relations linéaires sont cohérentes avec le fait que l'activité est calculée dans ces méthodes en fonction d'une dose absorbée limite au foie sain, qui est elle-même proportionnelle à la dose absorbée moyenne aux lésions par l'intermédiaire du rapport T/N-3D. De plus, le troisième graphe (Figure 48, droite) montre que la PMCD-HDV permet de délivrer des doses absorbées moyennes aux lésions plus élevées et ce, de manière spécifique.

Enfin, en tant que représentations de la distribution des doses absorbées, les courbes isodoses et les HDV pourraient être utilisés pour prédire la réponse au traitement de manière plus détaillée. En effet, les courbes isodoses peuvent permettre d'identifier les lésions fortement ou faiblement irradiées tandis que les HDV et les doses absorbées moyennes, minimales et maximales pourraient être calculés pour chaque lésion indépendamment ou pour des sous-compartiments des lésions, en distinguant par exemple les zones hypervascularisées des zones nécrotiques qui pourraient être plus radiorésistantes en raison de conditions hypoxiques.

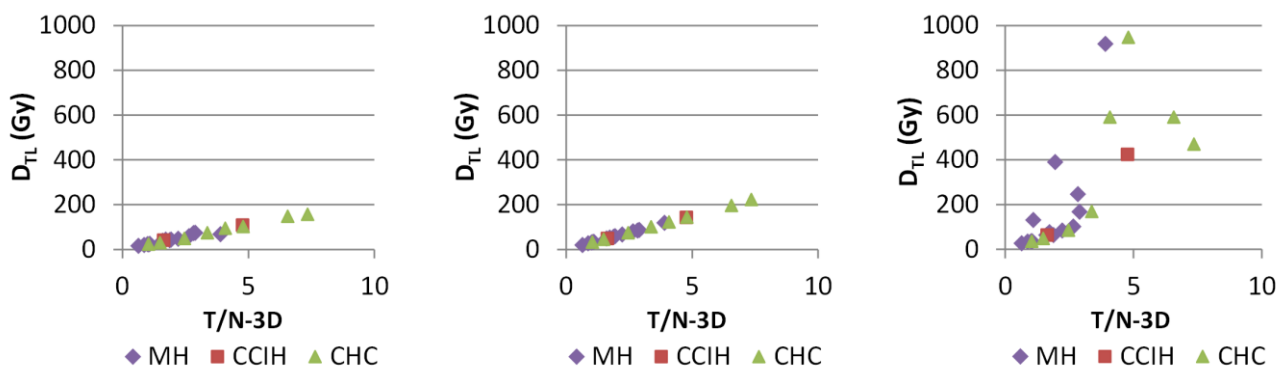


Figure 48 : Doses absorbées moyennes aux lésions hépatiques en fonction du rapport T/N-3D et du type de pathologie pour les activités recommandées par le modèle à partition (gauche), la PMCD- D_{moy} (centre) et la PMCD-HDV (droite).

2.4. Conclusion

Grâce aux développements réalisés au cours de ces travaux, le logiciel OEDIPE peut aujourd'hui être utilisé comme un système de planification de traitement basé sur une estimation dosimétrique tridimensionnelle. Cette première étude portant sur l'optimisation de la planification de traitement en SIRT a confirmé le caractère aléatoire des prescriptions issues des méthodes BSA qui ne tiennent compte ni du différentiel de fixation entre le foie sain et les lésions ni des doses absorbées délivrées aux OAR. Il a également été montré que la PMCD utilisée avec des critères de tolérance définis sur les doses absorbées moyennes ou les histogrammes dose-volume pourrait permettre d'optimiser la prescription d'activité d'une part, à l'aide d'une dosimétrie plus précise et, d'autre part, à partir de critères définis sur les fractions volumiques qui permettent de tirer profit du fonctionnement en parallèle des poumons et du foie sain. Néanmoins, les effets biologiques d'une irradiation, en termes de toxicité et de réponse, pourraient ne pas être parfaitement corrélés à la dose absorbée. Les paragraphes suivants traitent donc de l'utilisation dans le cadre de cette application à la SIRT des notions de dose biologique efficace et de dose biologique efficace équivalente uniforme définies dans le chapitre I. Ceci permettra, d'une part, d'évaluer ces différentes prescriptions d'un point de vue biologique (cf. § 3) et, d'autre part, d'étudier l'apport potentiel de la radiobiologie pour l'optimisation de la planification de traitement en SIRT (cf. § 4).

3. Distribution des doses biologiques efficaces (BED) et Dose Equivalente Uniforme (EUD)

Comme introduit dans le chapitre I, les effets découlant d'une irradiation dépendent de nombreux facteurs, tels que la dose absorbée, le débit de dose, le temps d'irradiation, l'efficacité du rayonnement, les radiosensibilités des tissus ou encore la réparation cellulaire. Afin d'aller plus loin que la notion de dose absorbée, le modèle linéaire-quadratique propose un formalisme permettant, via le calcul de la dose biologique efficace (BED), de tenir compte des conditions d'irradiation et des différences entre les différents types de cellules. La BED permet de quantifier la fraction de survie cellulaire et peut donc être corrélée aux effets biologiques, caractérisés à la fois en termes de réponse et de toxicité. De plus, le caractère hétérogène des distributions des doses absorbées en RIV peut également avoir un impact important sur le contrôle tumoral. Cet impact peut être pris en compte à l'aide de la dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD), qui est donc intéressante pour prédire le contrôle tumoral potentiel de la distribution des doses absorbées considérée. Afin d'évaluer les effets biologiques qui découleraient de l'administration des MIA recommandées par les méthodes de planification clinique et la PMCD (cf. § 2.2), les distributions des BED correspondantes ont donc été calculées pour ces activités et pour une activité de 1 GBq. Les résultats obtenus sont présentés dans la suite de ce paragraphe.

3.1. Calcul des distributions des BED pour les activités optimales

Les distributions tridimensionnelles de la dose biologique efficace ont été calculées à l'aide du logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.2) pour les 24 évaluations SPHERE 1 exploitées dans ces travaux et ce, pour les activités recommandées par les cinq méthodes de planification de traitement présentées au paragraphe 2.2. Pour cela, des valeurs standards ont été utilisées pour les constantes radiobiologiques des différents tissus [26], à savoir $\alpha/\beta = 10$ Gy et $T_p = 1,5$ h pour les lésions hépatiques, et $\alpha/\beta = 2,5$ Gy et $T_p = 2,5$ h pour les tissus sains ; α/β est le rapport des radiosensibilités par unité de dose absorbée et par unité de dose absorbée au carré et T_p est la période de réparation des dommages sublétaux. Il est important de noter ici que ces valeurs de paramètres radiobiologiques n'ont pas été évaluées spécifiquement pour la SIRT, aucune valeur n'ayant été dérivée à ce jour à partir de données cliniques issues de thérapies SIRT. Cependant, ces valeurs ont été utilisées dans le cadre de la SIRT dans les études reportées par Strigari *et al.* [6] et Cremonesi *et al.* [26]. Cette étude a donc été réalisée en considérant ces valeurs mais d'autres valeurs pourraient à l'avenir s'avérer plus pertinentes pour décrire les effets biologiques liés aux thérapies SIRT.

3.2. Courbes isoBED

Pour chaque évaluation SPHERE 1, les courbes isoBED superposées au fantôme voxelisé personnalisé, associées à la distribution d'activité définie à partir de l'injection des $^{99m}\text{Tc-MAA}$, ont été obtenues pour une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y ainsi que pour les activités recommandées par les méthodes de planification cliniques et par la PMCD avec critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes ou les HDV.

La Figure 49 présente un exemple de courbes isodoses (gauche) et isoBED (droite) obtenues pour l'évaluation E3 pour une activité de 1 GBq d' ^{90}Y ; les valeurs des courbes isoBED correspondent aux valeurs des courbes isodoses pour un même effet biologique sur le foie sain, c'est-à-dire que la relation entre la dose absorbée (D) et la BED est $BED = D \times \left[1 + \frac{D\lambda}{\mu + \lambda} \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right]$ avec $\alpha/\beta = 2,5$ Gy $^{-1}$ et $T_p = \ln(2)/\mu = 2,5$ h (cf. chapitre I, § 4.3.2.2). La comparaison des courbes isodoses et isoBED sur cette figure montre que les points chauds ne sont pas localisés aux mêmes endroits selon si on considère les doses absorbées ou les BED. En effet, on peut constater sur la vue axiale que la courbe isodose de plus forte intensité (49 Gy) est localisée sur une partie des lésions hépatiques et sur le foie sain tandis que la courbe isoBED correspondante (85 Gy $_{2,5}$ ou Gy $_{10}$) est localisée uniquement dans le foie sain. Ce phénomène a un impact direct sur l'interprétation des points

chauds en RIV. En effet, pour les valeurs de paramètres radiobiologiques considérés dans cette étude (cf. § 3.1), ce résultat fait apparaître que l'existence d'un point chaud sur la distribution des doses absorbées ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit d'une zone où les effets biologiques induits par l'irradiation seront les plus importants. Du fait des différences de radiosensibilité des tissus, le calcul des distributions tridimensionnelles des BED pourrait donc être d'un grand intérêt pour la prédiction des effets biologiques en RIV. Des études cliniques seront par la suite nécessaires pour déterminer si la prescription d'activité doit reposer sur des critères de tolérance basés sur les doses absorbées moyennes, les doses biologiques efficaces ou une combinaison de ces deux grandeurs.

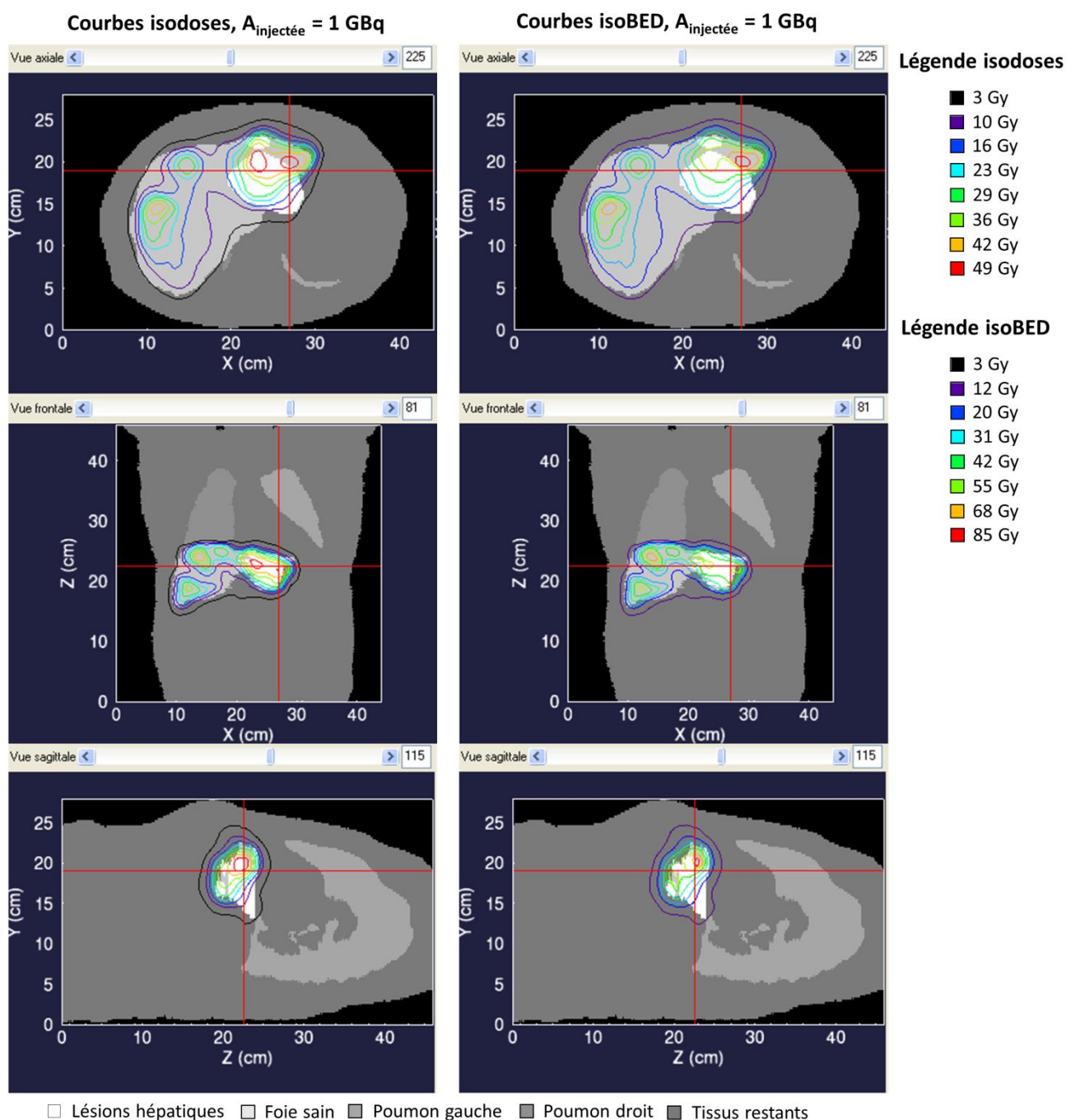


Figure 49 : Exemples de vues axiales (haut), frontales (centre) et sagittales (droite) des courbes isodoses (gauche) et isoBED (droite) superposées au fantôme voxelisé personnalisé obtenues pour l'évaluation E3 pour une activité injectée de 1 GBq d' ^{90}Y .

De plus, la BED n'est pas proportionnelle à la dose absorbée et à l'activité injectée. Ceci implique que l'allure des courbes isoBED pour une activité donnée ne peut pas être extrapolée à partir des courbes isoBED obtenues pour une activité injectée de 1 GBq par un simple facteur de proportionnalité. Un outil permettant de calculer les courbes isoBED pour une activité donnée est donc indispensable. La Figure 50 illustre l'évolution des courbes isoBED pour des activités de 1 GBq (gauche) et 1,931 GBq (droite) d' ^{90}Y obtenues avec le logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 5.3) pour l'évaluation E3. Afin de faciliter la comparaison des deux distributions de BED, les valeurs des courbes isoBED sur cette figure ont été fixées à 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 55% et 65% de la valeur maximale de chacune des distributions. On peut ainsi constater que les isoBED correspondant à un pourcentage donné de la BED maximale ont des formes différentes en fonction de l'activité injectée.

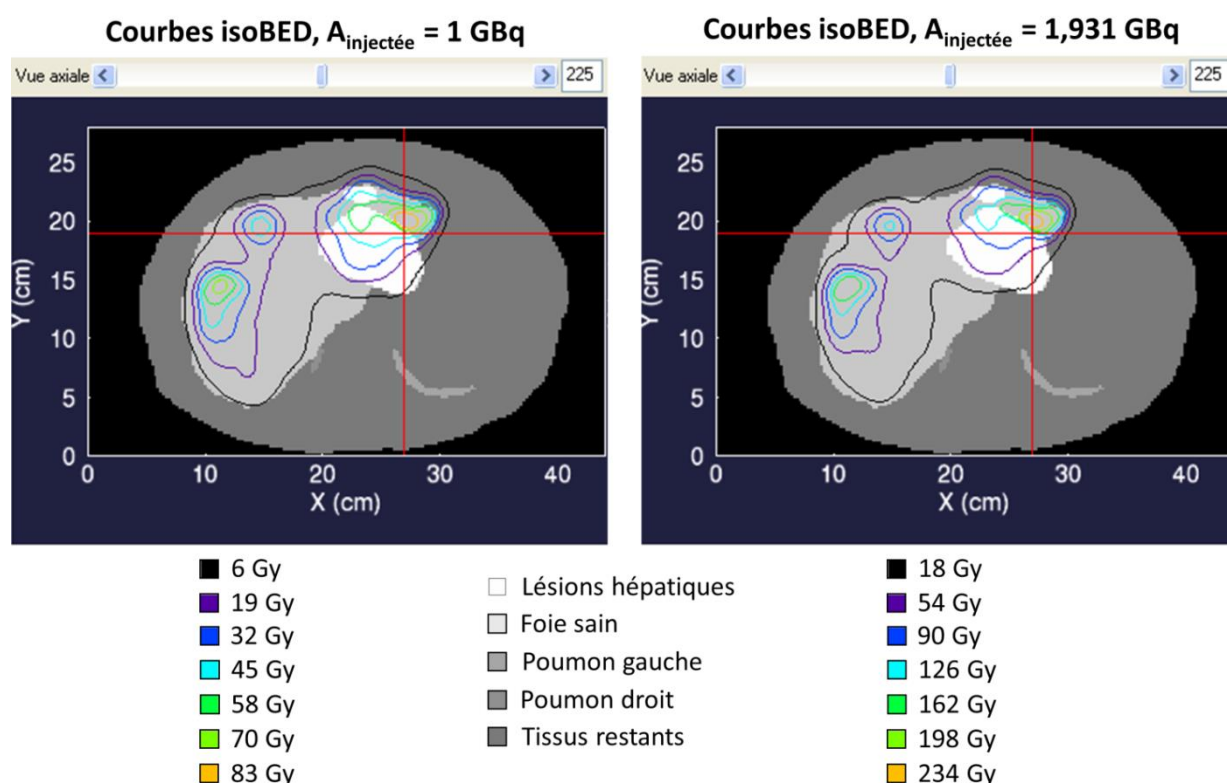


Figure 50 : Exemples de vues axiales des courbes isoBED superposées au fantôme voxelisé personnalisé obtenues pour l'évaluation E3 pour une activité de 1 GBq (gauche) et 1,931 GBq (droite) d' ^{90}Y ; 1,931 GBq correspond à l'activité recommandée par la PMCD avec critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes.

3.3. Histogrammes BED-volume

Les histogrammes BED-volume (HBV) des lésions hépatiques et des trois OAR (NTL, RL et LL)⁵⁵ ont alors été calculés pour chaque évaluation à l'aide du logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 5.4) et ce, pour les différentes valeurs de MIA recommandées par les méthodes cliniques de planification de traitement et la PMCD. La Figure 51 présente les HBV obtenus pour l'évaluation E3 et E10 pour des activités injectées correspondant aux prescriptions du modèle à partition (2^{ème} colonne), de la PMCD-D_{moy} (3^{ème} colonne) et de la PMCD-HDV (4^{ème} colonne). A titre de comparaison, les HDV obtenus pour une activité injectée correspondant aux prescriptions du modèle à partition sont également présentés en Figure 51 (1^{ère} colonne).

⁵⁵ NTL : foie non tumoral ou foie sain, RL : poumon droit, LL : poumon gauche

La comparaison des HDV et des HBV obtenus pour les activités recommandées par le modèle à partition (1^{ère} et 2^{ème} colonne, respectivement) illustre le fait que la BED n'est pas proportionnelle à la dose absorbée et augmente d'autant plus que la dose absorbée est élevée. Ceci entraîne donc un étirement des HBV pour les valeurs élevées en comparaison aux HDV. De plus, on peut constater pour ces deux évaluations que l'écart entre les HBV du foie sain et des lésions hépatiques est plus faible que celui existant entre les HDV. Ceci est d'autant plus marquant pour les valeurs de doses absorbées et de BED élevées. La sélectivité d'un traitement étant évaluée à partir de l'écart entre les histogrammes des lésions tumorales et les histogrammes des tissus sains, cela implique qu'en termes d'effets biologiques (quantifiés à l'aide de la BED), la sélectivité serait moindre que ne le laisse supposer la distribution des doses absorbées. Enfin, la Figure 51 illustre l'évolution des histogrammes BED-volume du foie sain et des lésions hépatiques avec l'augmentation de l'activité injectée (2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} colonnes) et montre que l'écart entre les HBV des lésions tumorales et du foie sain augmente avec l'activité.

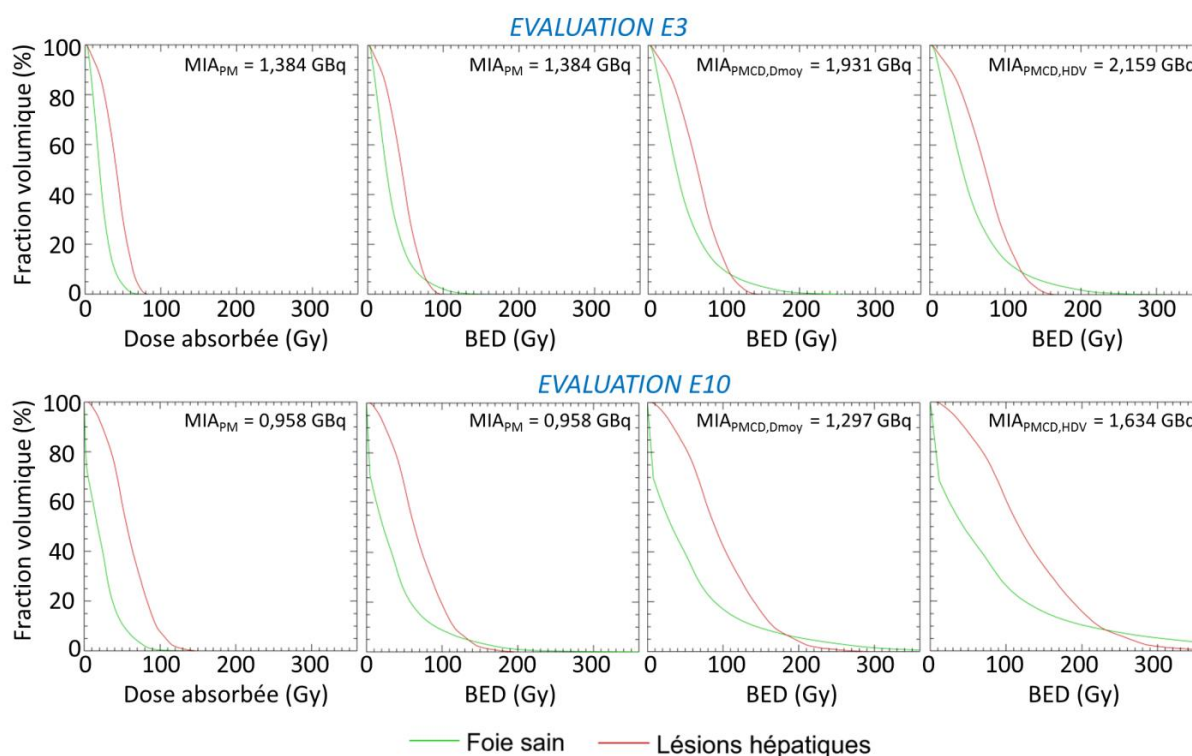


Figure 51 : Histogrammes obtenus pour le foie sain et les lésions hépatiques pour les évaluations E3 (haut) et E10 (bas) pour une activité injectée d' ^{90}Y correspondant à la recommandation du modèle à partition (1^{ère} colonne : HDV et 2^{ème} colonne : HBV), de la PMCD- D_{moy} (3^{ème} colonne : HBV) et la PMCD-HDV (4^{ème} colonne : HBV).

3.4. BED moyennes et EUD

Les BED moyennes, minimales et maximales pour chaque ROI des fantômes ont été obtenues avec le logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.2) pour les cinq valeurs de MIA recommandées par les méthodes de planification étudiées (cf. § 2.2). De plus, l'EUD délivrée aux lésions hépatiques (EUD_{TL}) a été calculée (cf. chapitre II, § 5.5) pour toutes les évaluations en considérant une valeur standard pour la radiosensibilité par unité de dose absorbée des lésions tumorales, à savoir $\alpha=0,35 \text{ Gy}^{-1}$ [27]. Les BED moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques ainsi que l' EUD_{TL} sont reportées dans le Tableau 13. De même que pour les valeurs des paramètres radiobiologiques α/β et T_p (cf. § 3.1), aucune valeur de la radiosensibilité par unité de dose α pour les tumeurs hépatiques n'est disponible dans la littérature. Cette étude a donc été réalisée en considérant cette valeur mais une autre valeur pourrait à l'avenir s'avérer plus pertinente pour décrire la réponse tumorale des lésions hépatiques liée aux thérapies SIRT.

Pathologie	Injection	Evaluation	MIA(BSA-1)			MIA(BSA-2)			MIA(MP-Dmoy)			MIA(PMCD-Dmoy)			MIA(PMCD-HDV)		
			BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}	BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}	BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}	BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}	BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}
H	FT	E1	54,8	20,7	4,0	50,6	19,5	3,9	40,5	16,5	3,6	58,8	21,8	4,1	94,7	31,0	4,8
		E2	41,5	24,4	5,6	38,5	23,0	5,5	33,8	20,8	5,4	53,0	29,5	5,9	76,7	38,9	6,4
		E3	49,0	66,2	15,8	34,3	49,2	14,2	30,8	45,0	13,8	48,2	65,3	15,7	56,3	74,1	16,5
		E4	28,3	58,9	6,9	23,6	50,4	6,5	54,9	102,5	9,3	69,4	124,8	10,6	206,3	312,1	23,4
		E5	71,5	105,0	21,7	32,0	54,1	16,4	31,3	53,1	16,3	50,9	79,6	19,3	70,7	104,0	21,6
	FD	E6	34,1	39,2	11,5	31,7	37,0	11,3	39,4	44,1	12,0	53,0	56,0	13,0	78,1	76,1	14,4
		E7	52,2	34,0	8,9	51,2	33,5	8,8	35,7	25,2	7,9	51,2	33,5	8,8	61,4	38,5	9,3
		E8	9,5	14,0	5,2	8,0	12,0	5,0	43,1	49,1	6,9	56,8	60,9	7,3	100,1	94,3	8,2
		E9	35,5	26,3	10,8	16,5	14,0	7,0	32,4	24,4	10,3	51,9	35,5	13,2	61,1	40,3	14,2
		E10	50,5	89,5	20,4	28,5	56,0	16,9	36,4	68,6	18,4	56,2	97,6	21,1	79,4	128,7	23,6
	FG	E11	9,6	28,7	8,3	6,8	21,6	7,5	36,3	83,4	11,5	87,3	164,5	13,3	3707,8	3747,3	126,4
		E12	8,1	18,5	4,0	7,2	16,8	3,8	73,2	118,5	22,1	94,8	147,4	28,3	637,7	779,8	192,8
		E13	4,9	4,6	1,1	4,4	4,2	1,1	49,3	30,2	2,7	78,8	43,4	3,5	895,5	298,1	22,9
		E14	17,9	24,9	4,3	8,4	13,3	4,0	44,4	50,5	4,7	69,1	70,2	5,0	1915,3	892,7	19,4
CCIH	FD	E15	19,6	25,4	6,2	19,5	25,3	6,1	41,4	47,2	9,0	53,7	58,3	10,7	77,1	77,9	14,0
	FG	E16	8,0	28,5	8,1	6,5	24,1	7,6	66,9	153,5	14,2	106,2	220,3	16,6	758,2	1102,6	61,4
CHC	FT	E17	68,1	114,6	34,5	32,1	61,3	24,1	28,2	54,8	22,7	48,8	87,1	29,3	59,3	102,3	32,3
		E18	71,1	69,2	16,6	39,0	42,5	16,7	28,1	32,4	12,2	48,4	50,8	14,7	54,1	55,5	15,2
		E19	100,8	61,2	29,5	45,4	33,2	19,4	31,4	24,7	15,7	47,5	34,4	19,9	54,1	38,1	21,4
	FD	E20	23,4	115,7	27,7	21,8	108,9	27,1	45,3	203,3	34,5	70,0	294,1	37,6	455,6	1490,5	75,9
		E21	38,2	84,4	9,1	16,5	42,5	8,6	39,9	87,4	9,2	63,9	127,1	9,7	145,0	242,6	11,0
		E22	54,2	163,8	11,1	24,6	85,6	10,3	39,7	127,0	10,7	67,2	195,0	11,4	1817,7	3193,8	48,0
		E23	30,4	148,1	49,3	12,5	70,5	29,7	49,9	222,6	64,5	88,0	355,1	87,4	322,5	1063,3	181,1
		E24	50,0	121,6	22,5	26,4	72,6	18,4	51,1	123,8	22,6	75,9	169,8	25,0	1224,6	1724,3	82,1

Tableau 13 : BED moyennes au foie sain, BED moyennes aux lésions hépatiques et EUD aux lésions hépatiques qui seraient délivrées pour une activité injectée d⁹⁰Y égale à la MIA_{BSA-1}, la MIA_{BSA-2}, la MIA_{PM,Dmoy}, la MIA_{PMCD,Dmoy} et la MIA_{PMCD,DVH} pour l'ensemble des évaluations SPHERE 1 étudiées.

3.4.1. BED moyennes au foie sain

Les valeurs de BED moyennes au foie sain pour les MIA recommandées par le modèle à partition et la PMCD- D_{moy} sont en moyenne de $41,8 \text{ Gy}_{2,5} \pm 27\%$ et $64,5 \text{ Gy}_{2,5} \pm 26\%$, respectivement⁵⁶. Le fait que la BED moyenne dépende de l'évaluation alors même que les MIA ont été calculées en considérant un critère de tolérance au foie sain défini sur la dose absorbée moyenne montre l'impact de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées sur les effets biologiques. Le calcul de la distribution des BED à partir de la distribution hétérogène des doses absorbées est donc intéressant du point de vue de l'évaluation des effets biologiques potentiels. De plus, l'analyse du Tableau 13 montre une variabilité nettement plus importante des BED moyennes au foie sain pour les activités recommandées par les méthodes BSA ($38,8 \text{ Gy}_{2,5} \pm 63\%$ et $24,4 \text{ Gy}_{2,5} \pm 59\%$ pour les méthodes BSA-1 et BSA-2, respectivement) que pour le modèle à partition et la PMCD- D_{moy} . Pour les valeurs de paramètres radiobiologiques considérés dans cette étude, ces résultats montrent donc que les prescriptions d'activité à partir des méthodes BSA seraient beaucoup moins corrélées à la fraction de survie, et donc aux effets biologiques, que les prescriptions d'activité du modèle à partition et de la PMCD- D_{moy} .

La notion de BED étant appropriée pour comparer différents types d'irradiation, il est possible de comparer ces valeurs de BED moyennes au foie sain aux valeurs de tolérance déduites de l'analyse des toxicités après irradiation externe du foie. Ainsi, le retour d'expérience clinique en radiothérapie externe fractionnée a conduit à l'établissement de critères de tolérance définis sur la BED moyenne au foie sain [26] en fonction de l'ordre de grandeur du volume de foie irradié (volume total, 2/3 ou 1/3 du volume) et selon le niveau de risque accepté (5% ou 50% de risque d'hépatite sévère ou d'insuffisance hépatique à 5 ans). La Figure 52 présente ces critères de tolérance ainsi que les doses absorbées moyennes associées pour un traitement de radiothérapie externe administré suivant un protocole de fractionnement standard de 2 Gy/fraction.

Table 1 Non-tumoral liver, for severe hepatitis or liver failure, and correspondent BED, as derived by EBRT experience

Type of irradiation by EBRT	$TD_{5/5}$, EBRT (Gy) ^a	BED $TD_{5/5}$, EBRT (Gy) ^b	$TD_{50/5}$, EBRT (Gy) ^a	BED $TD_{50/5}$, EBRT (Gy) ^b
Total liver irradiation	30	54	40	72
2/3 liver irradiation	35	63	45	80
1/3 liver irradiation	50	90	55	98

The considerations in this study, applied to global radioembolisation treatments, can be easily adapted to lobar radioembolisation treatments, being in this latter case the TD values for two thirds and one third of EBRT liver irradiation (instead of total liver irradiation) possible values to compare with.

^a $TD_{5/5}$ and $TD_{50/5}$: tolerance dose associated to 5% and 50% of probability to cause severe hepatitis/liver failure within 5 years [16]. The values of $TD_{5/5}$ and $TD_{50/5}$ are reported for EBRT irradiation of total liver, two thirds of the liver, one third of the liver at the standard irradiation scheme of 2 Gy/fraction [16].

^b BED values were calculated for EBRT by Eq. 2, considering the standard irradiation of 2 Gy/fraction [16] and α/β of 2.5 Gy for the non-tumoral liver [15].

Figure 52 : Critères de tolérance définis sur la BED moyenne au foie sain issus du retour d'expérience clinique de la radiothérapie externe [26].

Pour l'ensemble des évaluations, les activités recommandées par le modèle à partition conduisent à des valeurs de BED moyennes au foie sain ($BED_{\text{moy,NTL}}$) inférieures au critère de tolérance le plus restrictif, c'est-à-dire pour un niveau de risque de 5% à 5 ans ; ce qui une fois de plus confirme le caractère conservateur du modèle à partition d'un point de vue de la radioprotection des organes à risque et laisse entrevoir la possibilité d'une augmentation de l'activité basée sur des données radiobiologiques. En ce qui concerne les activités recommandées par la PMCD- D_{moy} , qui sont plus élevées que celles recommandées par le modèle à

⁵⁶ Les valeurs présentées ici sont la moyenne des valeurs et l'écart-type des valeurs exprimées en pourcentage de la moyenne des valeurs.

partition, on constate que pour 15 cas sur 24 (5 FT, 7 FD et 3 FG), la $BED_{moy,NTL}$ résultante reste en-dessous du critère de tolérance le plus restrictif (risque de 5% à 5 ans) et que pour 7 cas sur 24 (3 FT, 3 FD et 1 FG), la $BED_{moy,NTL}$ est comprise entre les deux critères de tolérance ; elle est cependant supérieure au critère de tolérance le moins restrictif (risque de 50% à 5 ans) pour deux évaluations (1 FD et 1 FG). Une optimisation de la prescription d'activité grâce à l'utilisation d'un critère de tolérance défini sur la BED moyenne au foie sain pourrait donc être intéressante à la fois du point de vue de la radioprotection des OAR (9 cas sur 24 dans cette étude) et du point de vue de l'optimisation de l'efficacité du traitement (15 cas sur 24 dans cette étude). Cet aspect sera détaillé plus avant au paragraphe 4.1

3.4.2. BED moyennes et EUD aux lésions hépatiques

La BED moyenne et l'EUD délivrées aux lésions hépatiques ($BED_{moy,TL}$ et EUD_{TL}) peuvent être d'un grand intérêt pour évaluer l'efficacité potentielle du traitement.

Premièrement, plus la $BED_{moy,TL}$ et l' EUD_{TL} sont élevées, plus le traitement sera efficace du point de vue du contrôle tumoral. L'analyse du Tableau 13 montre que, pour toutes les méthodes de planification utilisées dans cette étude, les valeurs de $BED_{moy,TL}$ et EUD_{TL} sont extrêmement variables d'une évaluation à l'autre. Pour les activités recommandées par le modèle à partition par exemple, la $BED_{moy,TL}$ varie entre 16,5 et 222,6 Gy_{10} avec une moyenne de $75,4 Gy_{10} \pm 76 \%$ tandis que l' EUD_{TL} varie entre 2,7 et 64,5 $Gy_{10-0,35}$ avec une moyenne de $15 Gy_{10-0,35} \pm 85 \%$. Cette grande variabilité, tant sur $BED_{moy,TL}$ que sur EUD_{TL} , montre que l'efficacité du traitement sera donc très variable d'une évaluation à l'autre.

Deuxièmement, l' EUD_{TL} permet de rendre compte de l'impact de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées et des BED sur le contrôle tumoral (cf. chapitre I, § 4.3.2.3). En effet, dans le cas d'une distribution très hétérogène des doses absorbées, et donc des BED, certaines zones des lésions peuvent être sous-irradiées tandis que d'autres reçoivent une dose supérieure à la dose seuil nécessaire pour induire une mort cellulaire ; la dose supplémentaire délivrée au-delà de ce seuil n'est donc pas utile en termes d'efficacité du traitement. L'écart entre $BED_{moy,TL}$ et EUD_{TL} , qui par définition est inférieure à $BED_{moy,TL}$, est d'autant plus important que la distribution des BED est hétérogène (cf. chapitre I, § 4.3.2.3). Le rapport entre $BED_{moy,TL}$ et EUD_{TL} est donc un indicateur de l'efficacité de la distribution des BED en termes de contrôle tumoral. En effet, le rapport $\frac{EUD_{TL}}{BED_{moy,TL}}$ sera égal à 1 pour une distribution homogène des doses absorbées, et donc des BED, et se rapprochera de 0 pour des hétérogénéités de plus en plus fortes. Les distributions des doses absorbées délivrées en SIRT étant hétérogènes, le rapport entre l' EUD_{TL} et la $BED_{moy,TL}$, obtenues pour les activités recommandées par le modèle à partition, la PMCD- D_{moy} et la PMCD-HDV, a été calculé pour les 24 évaluations incluses dans cette étude. Les résultats obtenus sont présentés par le graphe de la Figure 53. Tout d'abord, on peut constater que ce rapport est très variable d'une évaluation à l'autre, témoignant ainsi des divers degrés d'hétérogénéité des distributions de dose pour ces 24 évaluations. L'analyse des HBV permet de confirmer ce dernier point. En effet, considérons deux cas extrêmes obtenus pour des évaluations du foie total, à savoir E4 ($EUD_{TL}/BED_{moy,TL} < 0,1$) et E19 ($EUD_{TL}/BED_{moy,TL} > 0,5$). L'analyse des HBV (Figure 54) permet de vérifier le fait que dans le cas de l'évaluation E4, la distribution des BED est beaucoup plus hétérogène que dans le cas de l'évaluation E19. De plus, le graphe de la Figure 45 montrait que la MIA augmente lorsqu'on passe du modèle à partition à la PMCD- D_{moy} puis à la PMCD-HDV. Cependant, dans le même temps, on peut constater sur le graphe de la Figure 53, une diminution du rapport entre EUD_{TL} et $BED_{moy,TL}$, c'est-à-dire que l'augmentation de l'activité injectée entraîne une augmentation de l' EUD_{TL} mais une diminution de l'efficacité relative de la distribution des BED du fait de son caractère hétérogène. Ceci peut s'expliquer par le fait que, la BED étant d'autant plus élevée que la dose absorbée est élevée (cf. chapitre I, § 4.3.2.2), l'augmentation de l'activité injectée entraîne une augmentation de la dispersion des

valeurs de BED et donc, une plus forte hétérogénéité, préjudiciable du point de vue du contrôle tumoral. Ce phénomène sera détaillé plus avant dans le paragraphe 4 dans le cadre d'une planification de traitement basée sur des protocoles fractionnés.

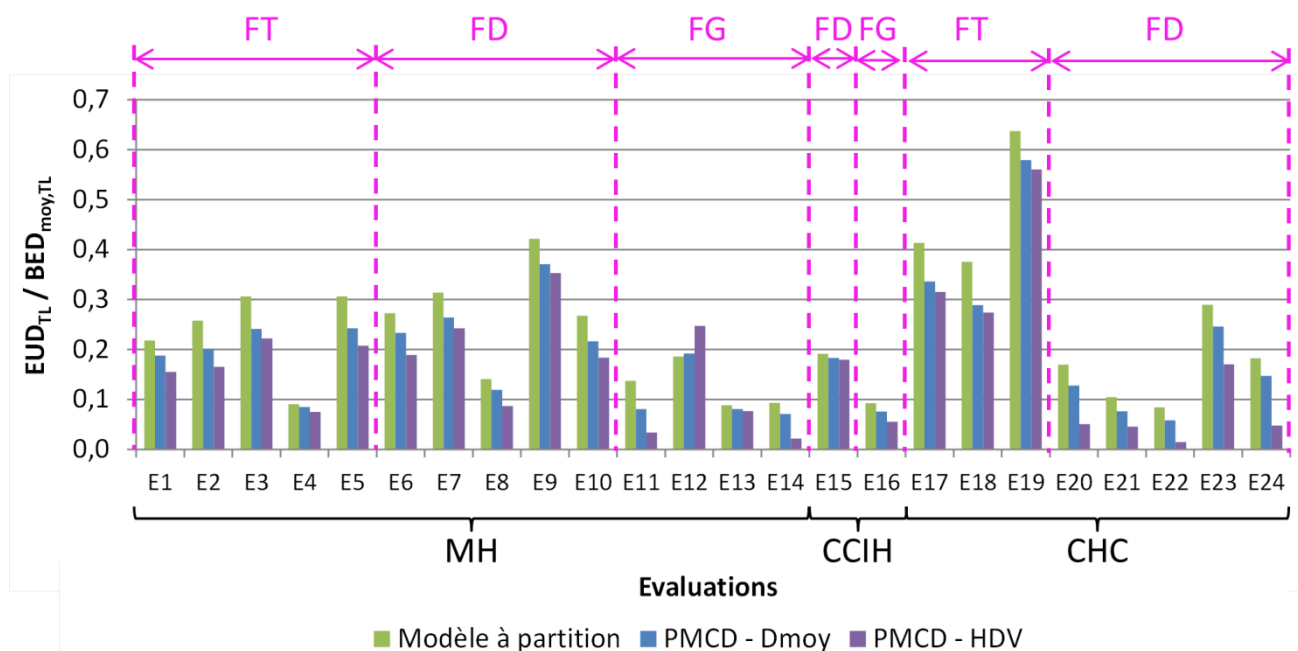


Figure 53: Rapport entre l'EUD et la BED moyenne délivrées aux lésions hépatiques pour les activités recommandées par le modèle à partition, la PMCD- D_{moy} et la PMCD-HDV pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.

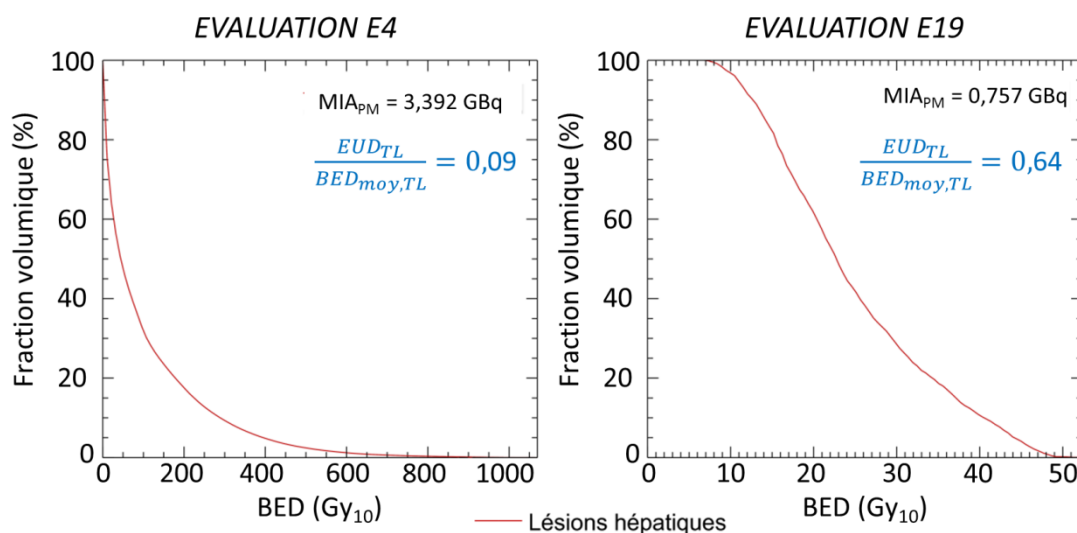


Figure 54: HBV des lésions hépatiques obtenus pour les évaluations E4 (gauche) et E19 (droite) pour les activités recommandées par le modèle à partition illustrant les différents degrés d'hétérogénéité des distributions de la BED pour ces deux évaluations.

Troisièmement, dans le cas où plusieurs évaluations SPHERE 1 ont été réalisées pour un même patient (P1, P2, P3, P8, P13 et P14), le critère généralement utilisé pour choisir la meilleure évaluation est le rapport T/N. Cependant, celui-ci est une grandeur macroscopique qui ne rend pas compte de l'hétérogénéité de la fixation dans les lésions ; un T/N élevé ne garantit donc pas *a priori* un contrôle tumoral optimal. Dans ce

cadre, l'EUD_{TL} peut donc être utilisée pour comparer deux évaluations en termes de probabilité de contrôle tumoral. Le modèle à partition étant la seule méthode clinique actuellement disponible basée sur des critères de tolérance sur les doses absorbées, la Figure 55 présente la valeur de l'EUD_{TL} obtenue pour la MIA recommandée par ce modèle en fonction du rapport T/N-3D et ce pour chacun des patients ayant eu deux évaluations aux ^{99m}Tc-MAA.

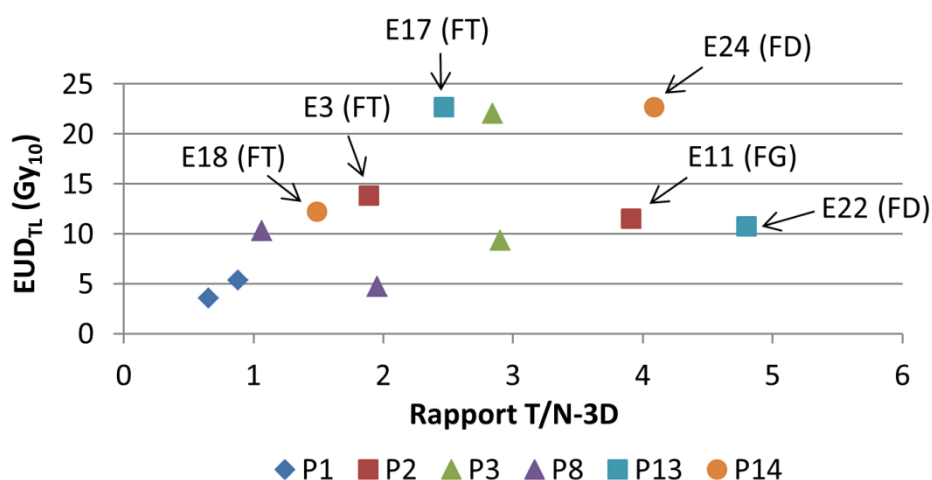


Figure 55 : EUD aux lésions hépatiques en fonction du rapport T/N-3D pour les évaluations des patients ayant eu deux évaluations aux ^{99m}Tc-MAA avant le traitement SIRT.

Le premier constat pouvant être établi à partir de la Figure 55 est qu'une augmentation du rapport T/N n'entraînerait pas nécessairement une augmentation de l'EUD_{TL} et ne se concrétiserait donc pas nécessairement par un meilleur contrôle tumoral pour les valeurs de paramètres radiobiologiques considérés dans cette étude. Il est alors possible d'analyser chaque cas séparément afin de déterminer l'origine potentielle de ces différences. A titre d'exemple, une analyse des cas des patients P2, P13 et P14 est présentée dans la suite de ce paragraphe.

Dans le cas du patient P2, les lésions hépatiques sont localisées uniquement dans le foie gauche. Cependant, alors même que le rapport T/N-3D est plus élevé pour l'évaluation du foie gauche (E11), l'EUD_{TL} est plus faible que celle obtenue pour l'évaluation du foie total (E3). L'utilisation du critère de tolérance sur la dose moyenne au foie sain, que ce soit avec le modèle à partition ou la PMCD-D_{moy}, amènerait donc dans ce cas à préférer une injection du foie total alors même que les lésions sont situées uniquement dans le foie gauche. Il est cependant intéressant de noter que pour les MIA recommandées par la PMCD basée sur les HDV (Tableau 13, 5^{ème} colonne), l'EUD_{TL} obtenue pour l'évaluation du foie gauche (126,4 Gy_{10-3,5}) est nettement plus élevée que celle de l'évaluation du foie total (16,5 Gy_{10-3,5}). Au-delà des critères de tolérance aux OAR, le calcul de l'EUD_{TL} pourrait donc s'avérer d'un grand intérêt pour le choix du type de traitement à réaliser pour optimiser le contrôle tumoral en allant au-delà du simple rapport T/N.

Dans le cas du patient P13, les lésions hépatiques sont localisées dans la totalité du foie avec cependant une légère prédominance dans le foie droit. Le rapport T/N-3D est plus élevé pour l'évaluation du foie droit (E22) que pour l'évaluation du foie total (E17). Cependant, si le modèle à partition est utilisé pour la prescription d'activité, il s'avère que l'injection du foie total (E17) permet d'obtenir une EUD_{TL} nettement plus élevée (22,7 Gy_{10-3,5} pour E17 contre 10,7 Gy_{10-3,5} pour E22) ; ce qui est cohérent avec le fait qu'un traitement du foie total peut permettre de cibler l'ensemble des lésions en vue d'augmenter l'EUD_{TL}. On peut également constater que pour la prescription d'activité à l'aide de la PMCD-HDV (Tableau 13, 5^{ème} colonne),

l'évaluation du foie droit (E22) permet un meilleur contrôle tumoral (48,0 Gy_{10-3,5} pour E17 contre 32,3 Gy_{10-3,5} pour E22) malgré le fait que certaines lésions ne sont alors pas ciblées. Ce dernier cas souligne donc encore une fois l'intérêt potentiel du calcul de l'EUD_{TL} pour le choix du type de traitement à réaliser et ce, en fonction du type de critère de tolérance utilisé.

Dans le cas du patient P14, les lésions hépatiques sont localisées uniquement dans le foie droit. On peut constater pour ce patient que l'évaluation du foie droit (E24) est caractérisée par un rapport T/N-3D et une EUD_{TL} nettement plus élevés que l'évaluation du foie total (E18) et ce, à la fois pour la MIA recommandée par le modèle à partition (Figure 55) et celle recommandée par la PMCD-HDV (Tableau 13, 5^{ème} colonne). Ainsi, à l'inverse des patients P2 et P13, l'évaluation ciblant la partie du foie contenant l'ensemble des lésions (foie droit) et associé au meilleur rapport T/N-3D est la meilleure option pour ce patient du point de vue du contrôle tumoral quels que soient la méthode dosimétrique utilisée et le type de critère de tolérance considéré.

L'analyse de ces trois cas montre que, du fait du caractère hétérogène de la distribution des ^{99m}Tc-MAA et des ⁹⁰Y-microsphères en SIRT, de nombreux paramètres peuvent avoir un impact sur le contrôle tumoral potentiel du futur traitement. Au-delà de la radioprotection des OAR, le calcul de la distribution des BED et de l'EUD aux lésions hépatiques pourrait donc apporter des informations complémentaires utiles pour le choix du meilleur type d'injection à réaliser en vue d'optimiser le contrôle tumoral.

3.5. Conclusion

L'analyse des distributions tridimensionnelles de la BED pour ces 24 évaluations SPHERE 1 a permis de mettre en évidence que les critères de tolérance définis sur la distribution des doses absorbées pourraient ne pas être complètement pertinents dans certains cas d'un point de vue des effets biologiques. Ceci pouvant s'expliquer par le fait que les RIV, et la SIRT en particulier, se caractérisent par une irradiation continue à débit de dose décroissant et une forte hétérogénéité des distributions d'activité et de doses absorbées. De plus, en permettant de tenir compte de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées, le calcul de l'EUD aux lésions hépatiques pourrait permettre de sélectionner le mode d'injection permettant un contrôle tumoral optimal. Enfin, la BED permettant de comparer différents types de traitement (radiothérapie externe, curiethérapie, RIV, ...), des critères de tolérance définis sur la distribution des BED à partir du retour d'expérience de la radiothérapie externe pourraient être utilisés pour l'optimisation de la planification de traitement. La BED pourrait également être utilisée pour définir des protocoles de fractionnement de la dose, dont l'intérêt en termes de contrôle tumoral a été démontré au cours de ces dernières décennies en radiothérapie externe. Le paragraphe suivant présente donc une étude théorique portant sur l'optimisation de la planification de traitement en SIRT à partir des distributions des BED et l'utilisation de protocoles fractionnés.

4. Radiobiologie et planification de traitement

Les résultats du paragraphe 3 ont mis en évidence que les méthodes de planification de traitement basées sur des critères de tolérance définis sur les doses absorbées pourraient conduire à des effets biologiques différents d'une évaluation à l'autre. La notion de dose biologique efficace (BED) permettant de rendre compte plus précisément des caractéristiques propres aux RIV (faible débit de dose, hétérogénéité de la fixation, ...) et de comparer celles-ci à d'autres types de thérapie, l'apport potentiel d'une planification de traitement basée sur des critères de tolérance aux OAR définis sur la distribution des BED peut donc être évalué. Aucun critère de tolérance défini sur les histogrammes BED-volume n'ayant été établi pour

l'irradiation externe du foie, seul un critère de tolérance sur la BED moyenne au foie sain sera considéré dans cette étude.

De plus, la prise en compte des radiosensibilités et des vitesses de réparation des tissus sains et tumoraux par l'intermédiaire du calcul de la BED est à l'origine de l'introduction du fractionnement en radiothérapie externe ; le délai entre les fractions est généralement choisi suffisamment long pour permettre une réparation totale des dommages sublétaux. Les résultats d'une planification de traitement à l'aide de protocoles fractionnés seront donc présentés afin d'étudier le potentiel de ceux-ci en termes d'optimisation des traitements SIRT. Dans un premier temps, les résultats pour des protocoles fractionnés avec des fractions égales et un intervalle de temps suffisamment long entre les fractions pour permettre une réparation totale des dommages sublétaux seront présentés pour l'ensemble des évaluations (cf. § 4.2.1). Dans un second temps, les résultats obtenus avec des protocoles fractionnés caractérisés par différents délais et répartition d'activité inter-fractions seront présentés pour l'évaluation E3 (cf. § 4.2.2).

4.1. Planification de traitement avec critères de tolérance sur les BED moyennes

4.1.1. Activités maximales injectables

Pour chacune des 24 évaluations étudiées, les outils d'optimisation développés dans le logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.1.1), ont été utilisés afin de calculer l'activité maximale injectable (MIA) pour un critère de tolérance basé sur la BED moyenne au foie sain. Le même critère a été utilisé pour toutes les évaluations, à savoir $BED_{moy,NTL} = 54 \text{ Gy}_{2,5}$. Ce critère correspond à un risque d'hépatite sévère ou défaillance hépatique de 5% à 5 ans pour une irradiation complète du foie (Figure 52). Le graphe de la Figure 56 présente les résultats obtenus pour les MIA calculées avec la PMCD en fonction de critères de tolérance définis sur les doses absorbées moyennes ou les BED moyennes au foie sain. Les valeurs numériques obtenues pour ces deux méthodes sont reportées en Annexe 4.

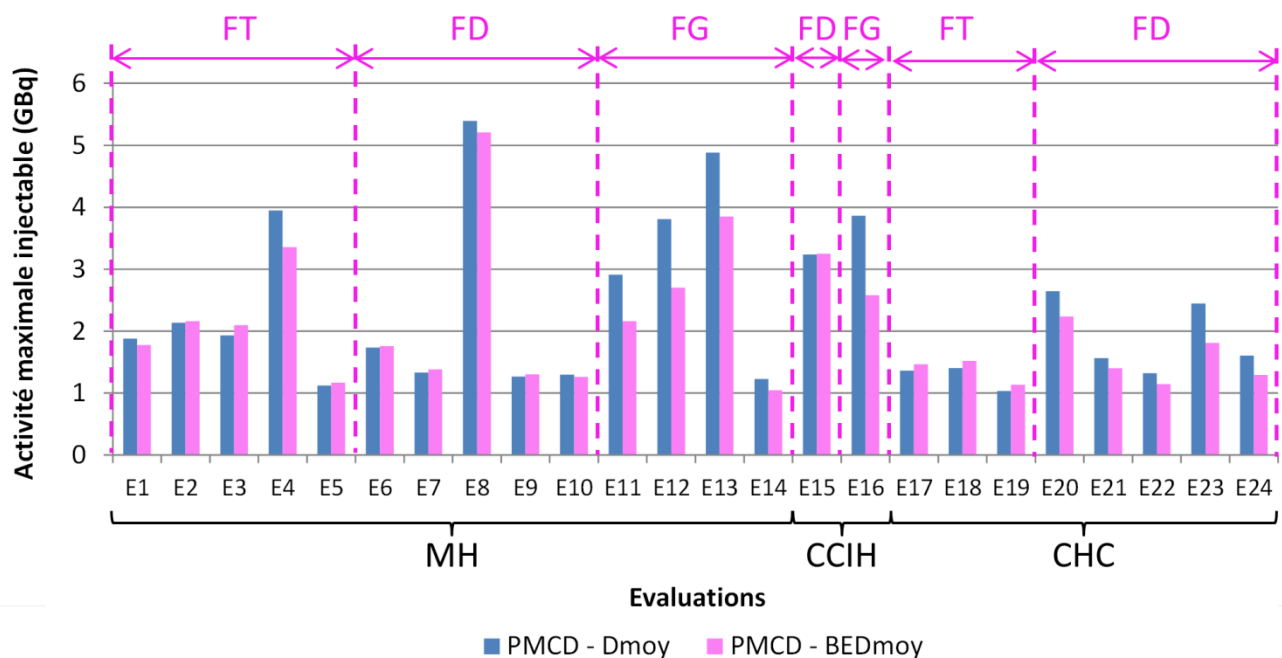


Figure 56 : Graphe de synthèse des activités maximales injectables obtenues pour les 24 évaluations étudiées avec la PMCD pour des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes ou sur les BED moyennes.

Comme le laissait présager les résultats obtenus au paragraphe 3.4 (Tableau 13), la Figure 56 montre que l'utilisation d'un critère de tolérance pour le foie sain défini sur la BED moyenne entraîne un ajustement, à la hausse ou à la baisse selon l'évaluation considérée, de la prescription d'activité. La différence relative⁵⁷ entre les prescriptions d'activité basées sur des critères de tolérance définis sur les doses absorbées ou les BED moyennes est en moyenne de $-8\% \pm 13\%$ avec des valeurs comprises entre -33% et $+10\%$.

4.1.2. BED moyennes et EUD

Les BED moyennes, minimales et maximales pour chaque ROI des fantômes voxelisés ont été obtenues à l'aide du logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.2) pour la MIA calculée avec un critère de tolérance sur la BED moyenne au foie sain de $54 \text{ Gy}_{2,5}$ (cf. § 4.1.1). De plus, l'EUD délivrée aux lésions hépatiques (EUD_{TL}) a été calculée pour toutes les évaluations en considérant une valeur standard pour la radiosensibilité par unité de dose absorbée des lésions tumorales, à savoir $\alpha=0,35 \text{ Gy}^{-1}$ [27]. Les BED moyennes au foie sain ($\text{BED}_{\text{moy,NTL}}$) et aux lésions hépatiques ($\text{BED}_{\text{moy,TL}}$) ainsi que l' EUD_{TL} sont reportées dans la 1^{ère} colonne du Tableau 14.

En termes de contrôle tumoral, la $\text{BED}_{\text{moy,TL}}$ est en moyenne de $89,1 \text{ Gy}_{2,5} \pm 66\%$ avec des valeurs comprises entre $20,5 \text{ Gy}_{2,5}$ et $237,4 \text{ Gy}_{2,5}$ et l' EUD_{TL} est en moyenne de $16,4 \text{ Gy}_{10-0,35} \pm 83\%$ avec des valeurs comprises entre $2,8 \text{ Gy}_{10-0,35}$ et $67,5 \text{ Gy}_{10-0,35}$. La grande variabilité des $\text{BED}_{\text{moy,TL}}$ et EUD_{TL} qu'il serait possible de délivrer en considérant un critère de tolérance sur la BED moyenne au foie sain montre comme attendu que le potentiel de contrôle tumoral lié à une thérapie SIRT dépend très fortement du patient et de la stratégie d'injection adoptée (FT, FD ou FG).

4.2. Apport du fractionnement pour la planification de traitement en SIRT

4.2.1. Fractionnement avec délais inter-fractions longs

Afin d'évaluer l'apport potentiel de protocoles fractionnés en SIRT, des protocoles à 2, 3 et 4 fractions ont été étudiés pour un critère de tolérance défini sur la BED moyenne au foie sain de $54 \text{ Gy}_{2,5}$ et comparés à un protocole à une seule fraction (cf. § 4.1). Les outils développés dans OEDIPE ont été utilisés pour calculer les MIA associées à ces protocoles et les distributions de la BED qui découleraient de l'administration de ces MIA selon le protocole fractionné défini.

4.2.1.1. Activités maximales injectables

Les outils d'optimisation développés dans OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.1.2) ont été utilisés pour calculer la MIA totale qui pourrait être administrée au patient dans le cadre de protocoles fractionnés à 2, 3 ou 4 fractions. Pour ces protocoles, la MIA totale était répartie uniformément entre les fractions⁵⁸ et l'hypothèse de délais inter-fractions suffisamment longs pour pouvoir considérer une réparation complète des dommages sublétaux avant l'administration d'une nouvelle fraction était faite. Par conséquent, les délais inter-fractions étaient considérés supérieurs à 10 fois la période radioactive de l' ^{90}Y , c'est-à-dire au moins quatre semaines. Les distributions des BED ont donc été calculées à l'aide de l'équation 2.2 présentée au chapitre II (cf. § 5.3) en considérant les mêmes paramètres radiobiologiques qu'au paragraphe 3.1. Les MIA ont alors été déterminées pour le critère de tolérance $\text{BED}_{\text{moy,NTL}} = 54 \text{ Gy}_{2,5}$. Le graphe de la Figure 57 et l'Annexe 4 présentent les résultats obtenus pour les 24 évaluations étudiées.

⁵⁷ La $\text{MIA}_{\text{PMCD,Dmoy}}$ est prise comme référence pour le calcul des différences relatives.

⁵⁸ Répartition (1/2 ; 1/2), (1/3 ; 1/3 ; 1/3) et (1/4 ; 1/4 ; 1/4 ; 1/4) entre les fractions pour les protocoles à deux, trois et quatre fractions, respectivement.

Pathologie	Injection	Evaluation	MIA(PMCD-BED _{moy}) 1 fraction			MIA(PMCD-BED _{moy}) 2 fractions			MIA(PMCD-BED _{moy}) 3 fractions			MIA(PMCD-BED _{moy}) 4 fractions		
			BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}	BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}	BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}	BED _{NTL,moy}	BED _{TL,moy}	EUD _{TL}
H	FT	E1	54,0	20,5	4,0	54,0	24,1	6,2	54,0	26,2	8,0	54,0	27,5	9,5
		E2	54,0	29,9	6,0	54,0	34,8	10,1	54,0	37,5	13,6	54,0	39,3	16,6
		E3	54,0	71,7	16,3	54,0	80,5	26,5	54,0	85,1	35,0	54,0	88,0	42,2
		E4	54,0	101,2	9,2	54,0	113,1	13,6	54,0	120,2	17,6	54,0	125,0	21,3
		E5	54,0	83,4	19,7	54,0	93,7	30,8	54,0	99,2	39,5	54,0	102,8	46,9
	FD	E6	54,0	56,8	13,1	54,0	64,8	21,4	54,0	69,2	27,7	54,0	72,0	32,6
		E7	54,0	34,9	9,0	54,0	40,4	14,1	54,0	43,4	18,8	54,0	45,3	22,3
		E8	54,0	58,5	7,2	54,0	67,5	12,8	54,0	72,5	17,8	54,0	75,8	22,5
		E9	54,0	36,7	13,4	54,0	42,1	18,6	54,0	45,1	22,0	54,0	47,0	24,6
		E10	54,0	94,5	20,8	54,0	107,1	33,2	54,0	114,2	43,1	54,0	118,9	51,4
	FG	E11	54,0	113,4	12,3	54,0	132,4	21,6	54,0	144,0	29,5	54,0	152,2	36,6
		E12	54,0	91,7	16,5	54,0	102,8	18,0	54,0	109,7	19,9	54,0	114,6	21,8
		E13	54,0	32,4	2,8	54,0	37,9	4,0	54,0	41,2	5,1	54,0	43,5	6,1
		E14	54,0	58,4	4,8	54,0	69,0	8,9	54,0	75,2	12,8	54,0	79,4	16,6
CCIH	FD	E15	54,0	58,5	10,7	54,0	66,4	14,2	54,0	70,7	17,8	54,0	73,5	21,2
	FG	E16	54,0	129,9	13,4	54,0	151,6	22,6	54,0	165,4	30,7	54,0	175,3	37,9
CHC	FT	E17	54,0	94,7	30,8	54,0	105,6	44,4	54,0	111,4	55,6	54,0	115,1	65,4
		E18	54,0	55,5	15,2	54,0	62,6	24,0	54,0	66,4	30,6	54,0	68,8	35,8
		E19	54,0	38,0	21,3	54,0	43,6	28,8	54,0	46,5	33,5	54,0	48,4	36,9
	FD	E20	54,0	235,9	35,6	54,0	261,4	58,2	54,0	276,5	75,8	54,0	286,8	90,8
		E21	54,0	111,3	9,5	54,0	127,6	17,8	54,0	137,0	25,9	53,9	143,3	34,0
		E22	54,0	163,2	11,1	54,0	184,7	20,7	54,0	197,4	30,3	54,0	205,9	39,9
		E23	54,0	237,4	67,5	54,0	268,4	92,2	54,0	287,6	110,1	54,0	301,1	124,1
		E24	54,0	129,4	23,0	54,0	148,0	37,1	54,0	159,2	47,9	54,0	167,0	56,8

Tableau 14 : Résultats obtenus pour l'ensemble des évaluations SPHERE 1 étudiées concernant les BED moyennes au foie sain, BED moyennes aux lésions hépatiques et EUD aux lésions hépatiques qui seraient délivrées pour une activité injectée d⁹⁰Y correspondant à la MIA_{PMCD,BEDmoy} pour des protocoles fractionnés à 1, 2, 3 ou 4 fractions d'activité égale et des délais inter-fractions supérieurs à 28 jours.

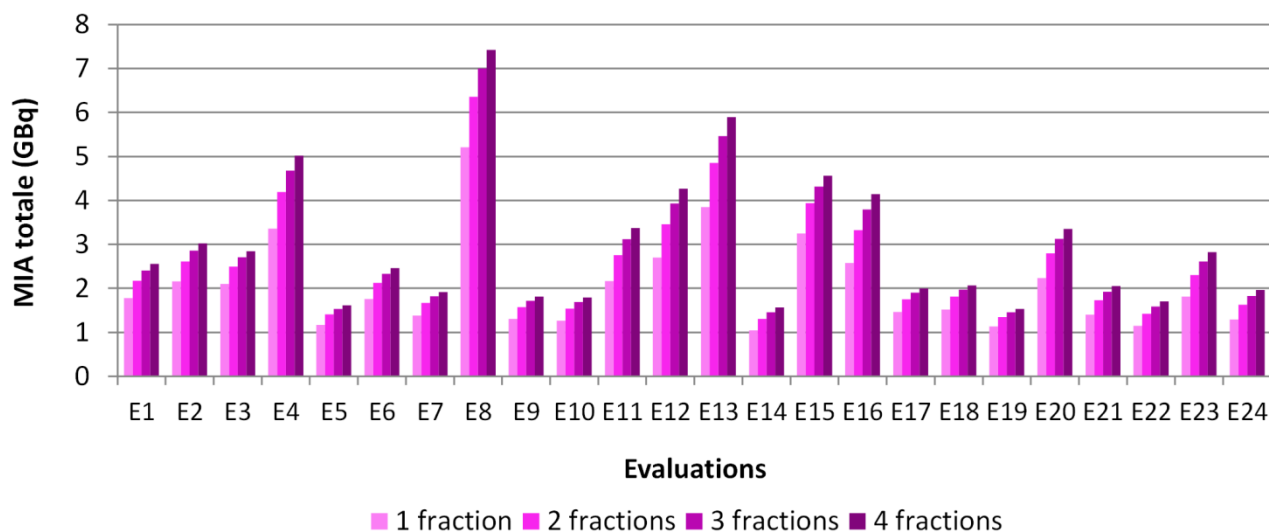


Figure 57: Graphe de synthèse des activités maximales injectables totales obtenues pour les 24 évaluations étudiées pour des protocoles fractionnés constitués de 1 à 4 fractions égales en considérant un critère de tolérance défini sur la dose absorbée moyenne au foie sain de 54 Gy_{2,5}.

L'analyse de la Figure 57 montre que le fait d'augmenter le nombre de fractions permet d'augmenter l'activité totale potentiellement injectable au patient pour un même critère de tolérance sur la BED moyenne au foie sain et donc, un même niveau de toxicité. Ceci confirme que le fractionnement de la dose pourrait permettre de tirer profit du fait que le foie sain soit moins radiosensible que les lésions hépatiques à faible dose (cf. chapitre I, § 4.3.2.1) en vue d'augmenter le contrôle tumoral tout en préservant au mieux les organes à risque.

Le pourcentage d'augmentation de la MIA d'un protocole à l'autre a été calculé pour quantifier la valeur ajoutée de chaque fraction additionnelle. Les résultats obtenus sont présentés en Figure 58.

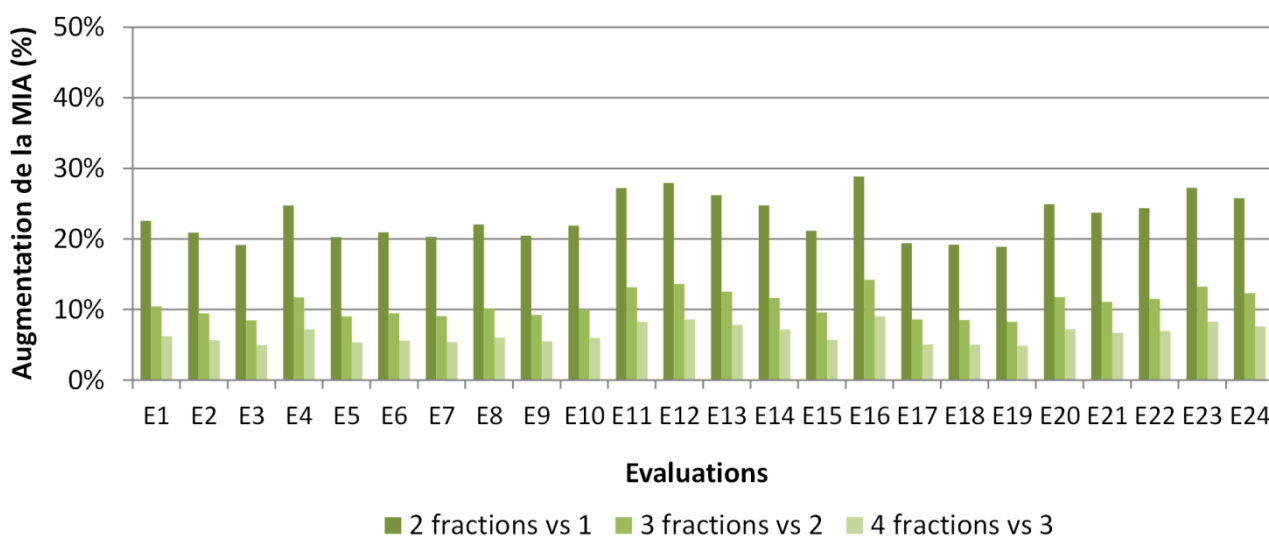


Figure 58: Augmentations de la MIA induites par chaque fraction additionnelle pour les 24 évaluations étudiées.

En moyenne, ajouter une deuxième fraction par rapport à une injection unique permet d'augmenter la MIA de $23\% \pm 3\%$. De plus, ajouter une troisième fraction par rapport à un protocole à deux fractions permet d'augmenter la MIA de $11\% \pm 2\%$. Enfin, ajouter une quatrième fraction par rapport à un protocole à trois fractions permet d'augmenter la MIA de $6\% \pm 1\%$. On peut donc constater que l'ampleur de l'augmentation de la MIA diminue avec le nombre de fractions. Compte tenu des risques pour le patient et des coûts associés à tout acte médical supplémentaire, ces informations pourraient donc être utiles pour évaluer le rapport bénéfices/risques associé à chacun de ces protocoles fractionnés.

4.2.1.2. BED moyennes et EUD

Afin de quantifier l'apport potentiel de ces protocoles fractionnés en termes d'effets biologiques, les outils développés dans le logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.2) ont ensuite été utilisés pour calculer les distributions des BED qui seraient délivrées si ces MIA étaient administrées au patient selon ces protocoles fractionnés.

Les courbes isoBED et les BVH associés à ces protocoles fractionnés ont été obtenus pour les 24 évaluations étudiées. Afin d'illustrer l'apport du fractionnement en termes de bénéfice thérapeutique, le graphe de la Figure 59 présente les histogrammes BED-volume du foie sain et des lésions hépatiques obtenus pour l'évaluation E22 pour les quatre protocoles étudiés. On peut constater que l'HBV du foie sain ne varie globalement pas avec l'augmentation du nombre de fractions tandis que chaque fraction additionnelle entraîne une translation de l'HBV des lésions hépatiques vers des valeurs de BED plus élevées. Le gain thérapeutique correspond à l'écart entre l'histogramme du foie sain et celui des lésions hépatiques. Cet exemple confirme donc que chaque fraction additionnelle permettrait d'augmenter le gain thérapeutique pour un même niveau de toxicité au niveau du foie sain.

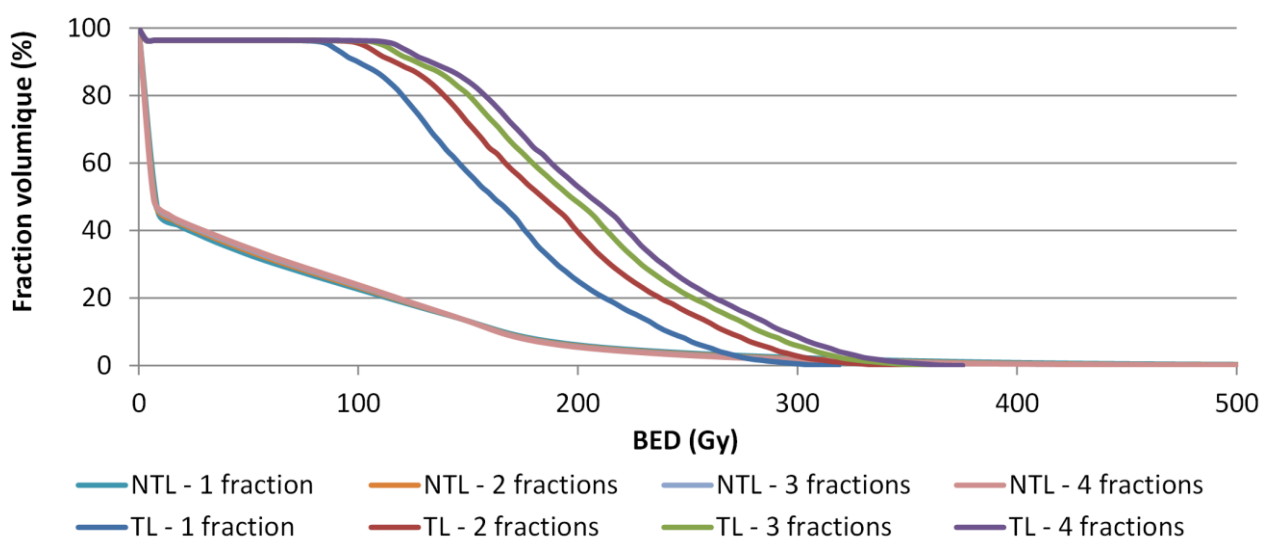


Figure 59 : Histogrammes BED-volume du foie sain (NTL) et des lésions hépatiques (TL) pour des protocoles fractionnés avec 1, 2, 3 ou 4 fractions égales et des délais inter-fractions supérieurs à 28 jours pour l'évaluation E22.

Les BED moyennes au foie sain ($BED_{\text{moy,NTL}}$) et aux lésions hépatiques ($BED_{\text{moy,TL}}$) ainsi que l'EUD aux lésions hépatiques⁵⁹ (EUD_{TL}) ont été calculées et sont reportées dans le Tableau 14 (2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} colonnes). Le

⁵⁹ Comme pour les résultats présentés au paragraphe 3.4, une valeur de $0,35 \text{ Gy}^{-1}$ a été considérée pour le calcul de l' EUD_{TL} .

pourcentage d'augmentation de la $BED_{moy,TL}$ et de l' EUD_{TL} d'un protocole à l'autre a également été calculé pour quantifier la valeur ajoutée de chaque fraction additionnelle. Les graphes de la Figure 60 présentent ces résultats pour l'ensemble des évaluations étudiées. En moyenne, ajouter une deuxième fraction par rapport à une injection unique permet d'augmenter la $BED_{moy,TL}$ de $14\% \pm 2\%$ et l' EUD_{TL} de $57\% \pm 19\%$. Ajouter une troisième fraction par rapport à un protocole à deux fractions permet d'augmenter la $BED_{moy,TL}$ de $7\% \pm 1\%$ et l' EUD_{TL} de $30\% \pm 9\%$. Enfin, ajouter une quatrième fraction par rapport à un protocole à trois fractions permet d'augmenter la $BED_{moy,TL}$ de $4\% \pm 1\%$ et l' EUD_{TL} de $20\% \pm 6\%$. Ces résultats montrent l'intérêt potentiel des grandeurs radiobiologiques, telles que la BED et l' EUD , pour l'élaboration de protocoles fractionnés. En effet, ils montrent que plus le nombre de fractions est grand, plus la MIA totale, la $BED_{moy,TL}$ et l' EUD_{TL} sont élevées et donc, plus le contrôle tumoral serait élevé, et ce, avec le même niveau de toxicité au foie sain.

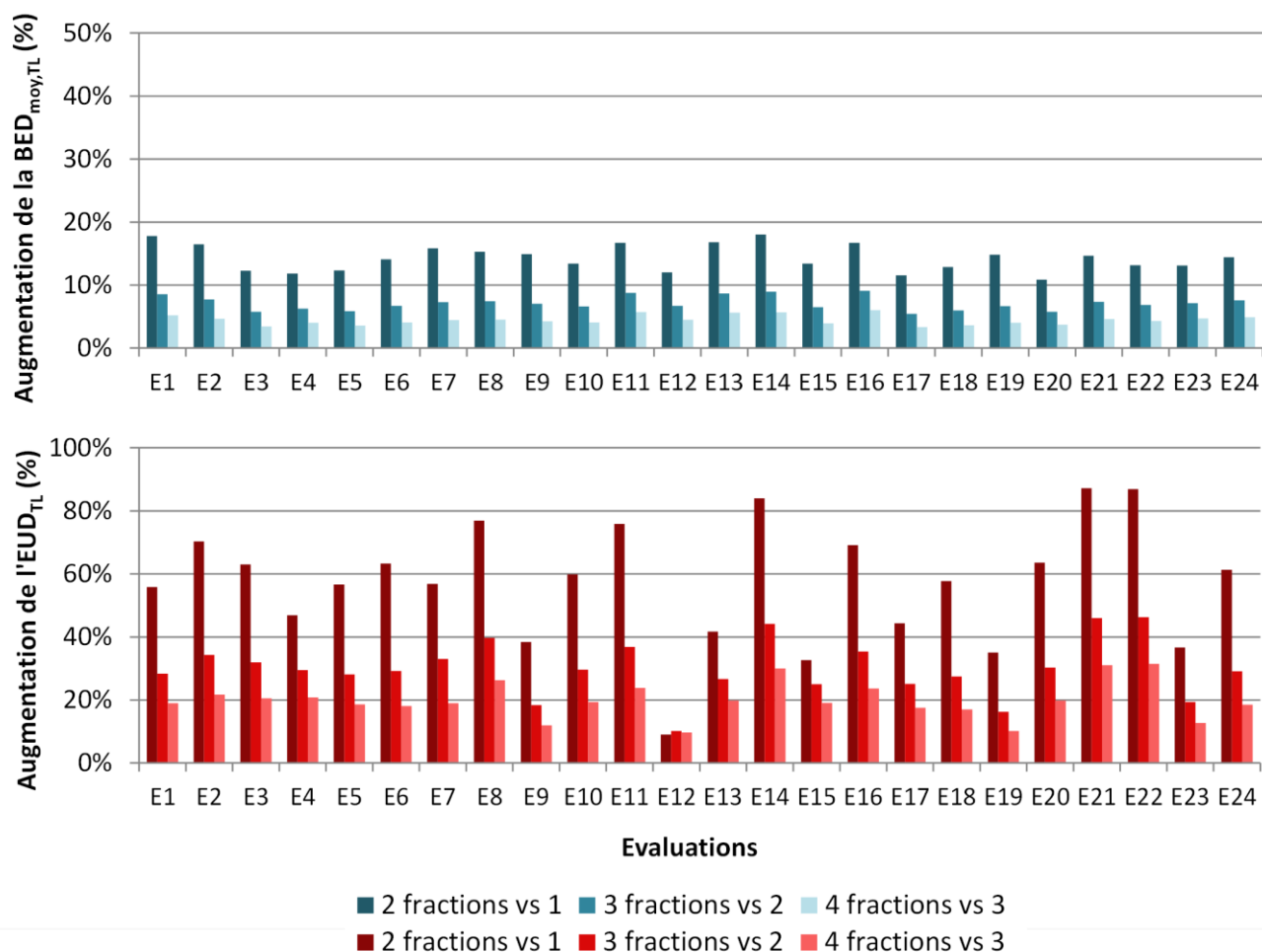


Figure 60 : Augmentations de la $BED_{moy,TL}$ et de l' EUD_{TL} induites par chaque fraction additionnelle pour les 24 évaluations étudiées.

Pour ces quatre protocoles fractionnés, les résultats obtenus pour la $BED_{moy,TL}$ et l' EUD_{TL} (Figure 60) montrent que, dans la majorité des cas, la deuxième fraction a plus de valeur ajoutée que la troisième et la quatrième fraction.

Premièrement, l'évaluation E12 semble être une exception en ce qui concerne l'augmentation de l' EUD_{TL} avec chaque fraction additionnelle. En effet, cette augmentation est beaucoup plus faible que pour les autres évaluations et semble constante alors qu'elle diminue pour les autres évaluations pour chaque

fraction additionnelle. L'analyse d'un HBV associé à cette évaluation (Figure 61) montre que la distribution des BED est très fortement hétérogène et qu'une fraction volumique très importante des lésions reçoit des valeurs de BED situées dans la partie basse de l'intervalle des BED. D'après la définition de la BED (cf. chapitre I, § 4.3.2.2), une augmentation de l'activité entraîne une augmentation de la BED d'autant plus forte que celle-ci est élevée. Pour la distribution des BED de l'évaluation E12, une augmentation de l'activité n'a que très peu d'impact sur la majorité des valeurs de BED, ce qui explique cette faible et quasi-constante augmentation de l'EUD_{TL}.

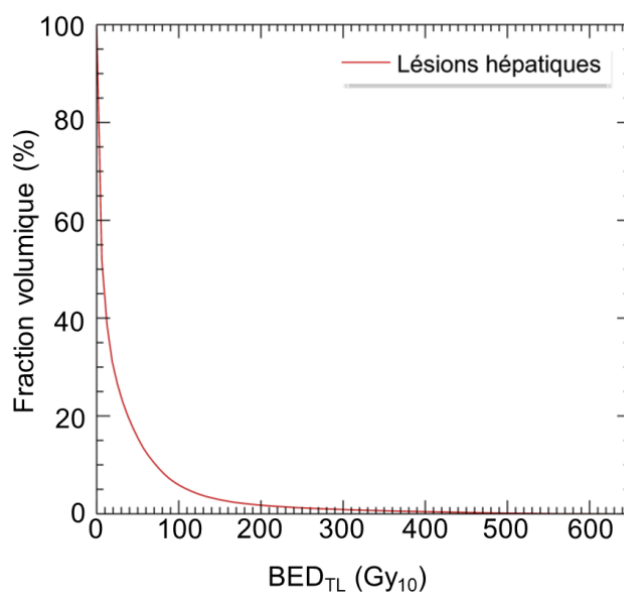


Figure 61 : BED-volume histogramme des lésions hépatiques obtenu pour l'évaluation E12 et une activité injectée d' ^{90}Y de 1 GBq.

Deuxièmement, pour les autres évaluations, l'EUD_{TL} apporte des informations précieuses pour évaluer le bénéfice potentiel de chaque fraction additionnelle en termes de contrôle tumoral. L'augmentation limitée de la BED_{moy,TL} introduite pour la troisième fraction ($7\% \pm 1\%$ en moyenne) pourrait inciter à choisir un protocole à deux fractions. Cependant, dans le même temps, l'augmentation de l'EUD_{TL} induite par cette troisième fraction reste significative ($30\% \pm 9\%$). Par conséquent, une troisième fraction pourrait avoir un intérêt notable, en termes de contrôle tumoral, malgré les risques additionnels liés à la multiplication des actes médicaux pour le patient et les coûts associés. Le calcul de l'EUD_{TL} pour chaque évaluation peut donc être intéressant pour l'élaboration de protocoles fractionnés.

En conséquence, ces grandeurs n'étant pas proportionnelles à l'activité injectée et à la dose absorbée, le module de radiobiologie développé dans la dernière version du logiciel OEDIPE est donc utile pour calculer la MIA associée à un critère de tolérance défini sur les BED moyennes aux organes à risque pour des protocoles fractionnés ainsi que la distribution des BED et l'EUD aux lésions hépatiques qui en découleraient. Ces outils d'optimisation pourraient donc aider les physiciens et les médecins à trouver le meilleur compromis entre le contrôle tumoral, les toxicités aux organes à risque et la faisabilité pratique du protocole de traitement. Cependant, au-delà de la pertinence des valeurs des paramètres radiobiologiques utilisés dans cette étude, cette méthodologie suppose que la distribution d'activité soit identique d'une fraction à l'autre, ce qui pourrait être inadéquat pour des délais inter-fractions importants du fait notamment des changements de vascularisation tissulaire, des volumes des ROI et des phénomènes de nécrose des lésions au cours du temps. De nouvelles évaluations aux $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA réalisées

entre les fractions pourraient donc être utilisées pour redéfinir la distribution de l'activité. Les calculs de doses absorbées et de BED pourraient alors être affinés au fur et à mesure du traitement et être utilisés pour ajuster l'activité à administrer au cours des fractions suivantes.

4.2.2. Impact du délai inter-fractions et de la répartition de l'activité entre fractions

Une étude complémentaire a été réalisée en vue d'étudier l'impact potentiel des délais inter-fractions et de la répartition de l'activité entre les fractions sur l'optimisation de la planification de traitement. L'évaluation E3, qui est un exemple représentatif en termes d'envahissement tumoral et de rapport T/N-3D, a été choisie pour cette étude.

Des protocoles fractionnés à deux fractions ont été définis⁶⁰. Douze délais inter-fractions différents (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 15, 21 et 28 jours) et quatre répartitions d'activité entre les deux fractions, à savoir $(1/3 - 2/3)$, $(1/2 - 1/2)$, $(2/3 - 1/3)$ et $(3/4 - 1/4)$, ont été considérés. L'équation permettant de calculer la distribution des BED pour une durée d'irradiation (T) donnée (chapitre II, équation 2.1) a été utilisée⁶¹ et les outils d'optimisation développés dans OEDIPE (cf. chapitre II, § 6.1.2) ont alors permis de calculer la MIA associée au critère de tolérance $BED_{moy,NTL} = 54 \text{ Gy}_{2,5}$. De plus, en vue de quantifier l'apport potentiel de ces protocoles fractionnés en termes d'effets biologiques, le logiciel OEDIPE a ensuite été utilisé pour calculer les distributions des BED qui seraient délivrées si ces MIA étaient administrées au patient selon ces protocoles fractionnés (cf. chapitre II, § 6.2). Les courbes isoBED, les BVH et les BED moyennes aux ROI associés à ces protocoles fractionnés ont été obtenus. Les valeurs numériques obtenues en termes de MIA et de $BED_{moy,TL}$ pour ces protocoles fractionnés sont reportées en Annexe 5. De plus, les graphes de la Figure 62 présentent la MIA et la $BED_{moy,TL}$ en fonction du délai inter-fractions ; chaque courbe correspond à une répartition donnée de l'activité entre les deux fractions.

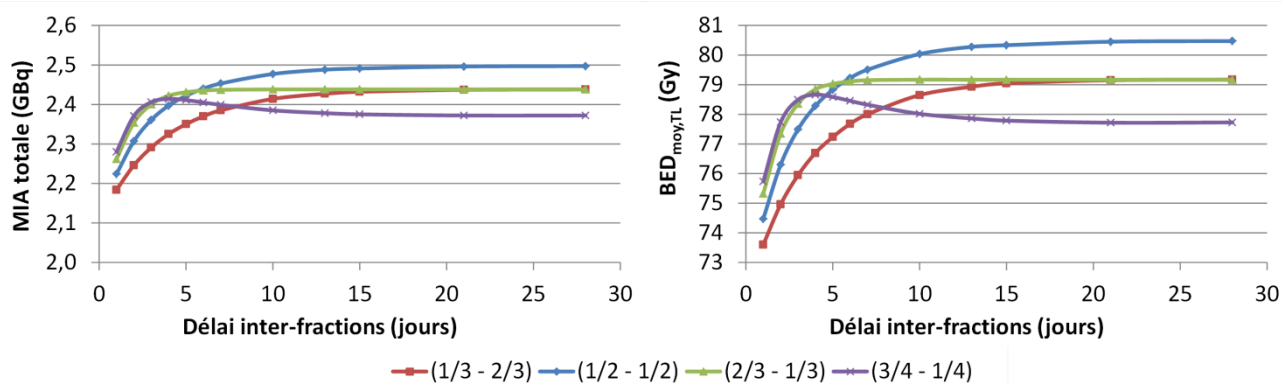


Figure 62 : Valeurs de MIA (gauche) et $BED_{moy,TL}$ associées (droite), en fonction du délai inter-fractions, obtenues pour l'évaluation E3 et des protocoles fractionnés à deux fractions. Chaque courbe correspond à une répartition donnée de la MIA entre les deux fractions ; la notation $(A1 - A2)$ correspond à un protocole où une première injection d'activité $A1$, réalisée à l'instant zéro, est suivie, après un délai inter-fractions reporté en abscisse, par une deuxième injection d'activité $A2$.

Chaque courbe de la Figure 62 présente une phase transitoire pour les délais inter-fractions inférieurs à 15 jours suivie d'une phase asymptotique convergeant vers la valeur obtenue lorsque la distribution des BED est calculée en considérant une durée d'irradiation infinie (chapitre II, équation 2.1). On constate en effet

⁶⁰ Des protocoles à deux fractions, plutôt qu'à trois fractions, ont été choisis dans cette étude complémentaire dans la mesure où l'utilisation de deux traitements successifs est assez fréquente dans certains centres.

⁶¹ Les mêmes paramètres radiobiologiques qu'au paragraphe 3.1 ont été utilisés.

que, pour la répartition de l'activité entre les fractions ($1/2 - 1/2$), on retrouve les valeurs présentées au paragraphe 4.2.1 pour le protocole fractionné à deux fractions. La répartition optimale de l'activité entre les deux fractions dépend du délai inter-fraction. En effet, la répartition ($3/4 - 1/4$) est optimale pour des délais inter-fractions inférieurs à 4 jours, la répartition ($2/3 - 1/3$) est optimale pour des délais inter-fractions compris entre 4 et 6 jours et la répartition ($1/2 - 1/2$) est optimale pour des délais inter-fractions supérieurs à 6 jours. Cependant, comparé à un protocole fractionné à deux fractions avec un délai inter-fractions d'au moins 10 fois la période radioactive (cf. § 4.2.1), le fait de raccourcir le délai inter-fraction entraîne une diminution de la MIA et de la $BED_{\text{moy,TL}}$. Pour l'évaluation E3, les diminutions de la MIA et la $BED_{\text{moy,TL}}$ vont jusqu'à 8,7% et 5,9%, respectivement, comparé aux valeurs asymptotiques de la répartition ($1/2 - 1/2$)⁶². De plus, pour la $BED_{\text{moy,TL}}$, ces différences sont inférieures à 2,5 % pour des délais inter-fractions supérieurs à 3 jours.

Considérer des délais inter-fractions plus courts pourrait garantir une meilleure similarité des distributions d'activité entre les fractions. Cependant, même si cette tendance nécessiterait d'être confirmée par une étude similaire pour d'autres évaluations, les résultats obtenus pour l'évaluation E3 montrent que le fait de raccourcir les délais inter-fractions et de répartir l'activité de manière inégale entre les fractions conduit à une diminution de la MIA et de la $BED_{\text{moy,TL}}$. Néanmoins, pour cette évaluation, des protocoles à deux fractions avec des délais inter-fractions plus courts resteraient plus intéressants qu'une injection unique. En effet, pour l'évaluation E3, l'utilisation d'un protocole à deux fractions permet une augmentation de la MIA et de la $BED_{\text{moy,TL}}$ d'au moins 8,8% et 5,7%, respectivement, comparé à une injection unique. Cette augmentation est minimale pour un délai inter-fractions de 24h mais atteint 9,5% et 10,9% pour la $BED_{\text{moy,TL}}$ pour des délais inter-fractions supérieurs à 3 et 7 jours, respectivement. De plus, l'intérêt d'un raccourcissement des délais inter-fractions pourrait être accentué par la prise en compte d'une constante de repopulation pour les différentes ROI dans le calcul de la distribution des BED [28]. Le nombre de fractions et les délais inter-fractions optimaux, qui maintiendraient un débit de dose absorbée suffisamment élevé pour compenser la repopulation des cellules cancéreuses, pourraient être déterminés avec des outils d'optimisation. Ce développement potentiel pourrait être particulièrement intéressant pour les tumeurs à développement rapide.

5. Conclusion

L'application des nouvelles fonctionnalités du logiciel OEDIPE dans le contexte de la SIRT a permis de démontrer la faisabilité d'une optimisation de la planification de traitement pour les radiothérapies internes vectorisées (RIV), basée sur le calcul des distributions des doses absorbées et des doses biologiques efficaces, le calcul de la dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD) et l'élaboration de protocoles fractionnés ou non.

Premièrement, le calcul de la distribution des doses biologiques efficaces (BED) et des EUD aux lésions hépatiques (EUD_{TL}) pour des activités calculées à partir de critères de tolérance définis à partir de la distribution des doses absorbées a mis en évidence l'intérêt de ces grandeurs radiobiologiques, utilisées pour modéliser les effets biologiques en SIRT, et en RIV de manière générale. Tout d'abord, du fait des différences de radiosensibilité et de vitesse de réparation cellulaire entre les tissus sains et tumoraux, la localisation des points chauds de la distribution des doses absorbées pourrait différer de la localisation des points chauds de la distribution des BED. De plus, lorsque l'activité à injecter est calculée à partir d'un

⁶² Différence relative entre la valeur du plateau asymptotique et la valeur obtenue pour un délai d'un jour et une répartition ($1/3 - 2/3$) de l'activité entre les fractions (1^{er} point de la courbe rouge sur les deux graphes de la Figure 62).

critère de tolérance sur la dose absorbée moyenne au foie sain, les effets biologiques au foie sain, évalués par la BED moyenne au foie sain, sont variables d'une évaluation à l'autre du fait de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées. Enfin, la comparaison de la BED moyenne et de l'EUD aux lésions hépatiques montre qu'en raison de son hétérogénéité, l'efficacité de la distribution des doses absorbées en termes de contrôle tumoral potentiel est très variable d'une évaluation à l'autre. Une planification de traitement basée sur des critères de tolérance définis sur la distribution des BED pourrait être nécessaire pour optimiser les traitements tout en prévenant les toxicités aux organes à risque en RIV.

Deuxièmement, l'utilisation de protocoles fractionnés en SIRT, et en RIV de manière générale, pourrait permettre d'augmenter significativement l'activité injectée, et donc le contrôle tumoral, tout en maintenant un même niveau de toxicité aux organes à risque. Cependant, du fait de la complexité technique de la SIRT, il pourrait s'avérer difficile d'augmenter significativement le nombre de fractions ou de raccourcir les délais inter-fractions pour cette thérapie. Néanmoins, il est courant dans certains centres de délivrer deux traitements espacés de quelques mois. Il serait donc intéressant de réaliser à la fois des estimations précises des doses délivrées par la première fraction et une dosimétrie pré-traitement précise à partir de la seconde évaluation aux ^{99m}Tc -MAA en vue d'optimiser l'activité injectée lors de la seconde fraction.

Par ailleurs, en termes de contrôle des toxicités et d'évaluation de l'efficacité du traitement, certaines études ont démontré que la possibilité de calculer la distribution des BED et l'EUD est d'un grand intérêt pour l'établissement de relations dose-effet robustes, que ce soit pour la SIRT ou pour d'autres RIV. Pour cela, des valeurs de paramètres radiobiologiques spécifiques à la thérapie considérée devront être dérivés à partir de données cliniques. Dans la mesure où l'établissement de ces relations dose-effet nécessite la connaissance des doses (dose absorbée, BED et EUD) réellement délivrées lors du traitement, une étude portant sur la dosimétrie post-traitement en SIRT pour ce même échantillon de patients est présentée dans le chapitre suivant.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Flamen P., Venderlinden B., Delatte P., Ghanem G., Ameye L., Van Den Eynde M., Hendlisz A.** Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol.* 2008, Vol. 53, pp. 6591-6603.
2. **Lam M.G.E.H., Goris M.L., Iagaru A.H., Mittra E.S., Louie J.D., Sze D.Y.** Prognostic utility of ^{90}Y radioembolization dosimetry based on fusion $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colloid SPECT. *J Nucl Med.* 2013, Vol. 54, pp. 2055-2061.
3. **Salem R., Thurston K.G.** Radioembolization with 90-Yttrium microspheres: A state-of-the-Art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies - Part 1: Technical and methodologic considerations. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* August 2006, Vol. 17, 8.
4. **Kennedy A.S., Nutting C., Coldwell D., Gaiser J., Drachenberg C.** Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004, Vol. 60, pp. 1552-1563.
5. **Stubbs R.S., O'Brien I., Correia M.M.** Selective internal radiation therapy with ^{90}Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg.* 2006, Vol. 76, pp. 696-703.
6. **Strigari L., Sciuto R., Rea S., Carpanese L., Pizzi G., Soriani A., Iaccarino G., Benassi M., Ettorre G.M., Maini C.L.** Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -SIR Spheres: Radiobiologic considerations. *J Nucl Med.* 2010, Vol. 51, pp. 1377-1385.
7. **Riaz A., Gates V., Atassi B., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F., Ryu R.K., Sato K.T., Baker T., Kulik L., Gupta R., Abecassis M., Benson A.B., Omary R., Millender L., Kennedy A., Salem R.** Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2011, Vol. 79, 1, pp. 163-171.
8. **Chiesa C., Mira M., Maccauro M., Romito R., Spreafico C., Sposito C., Bhoori S., Morosi C., Pellizzari S., Negri A., Civelli E., Lanocita R., Camerini T., Bampo C., Carrara M., Seregni E., Marchiano A., Mazzaferro V., Bombardieri E.** A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with ^{90}Y glass microspheres. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012, Vol. 56, pp. 503-508.
9. **Garin E., Lenoir L., Edeline J., Laffont S., Mesbah H., Porée P., Sulpice L., Boudjema K., Mesbah M., Guillygomarc'h A., Quehen E., Pracht M., Raoul J.L., Clement B., Rolland Y., Boucher E.** Boosted selective internal radiation therapy with ^{90}Y -loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013, Vol. 40, pp. 1057-1068.
10. **Sangro B., Gil-Alzugaray B., Rodriguez J., Sola I., Martinez-Cuesta A., Viudez A., Chopitea A., Inarrairaegui M., Arbizu J., Bilbao J.I.** Liver disease induced by radioembolization of liver tumors. *Cancer.* 2008, Vol. 112, 7, pp. 1538-1546.
11. **Chiesa C., Maccauro M., Romito R., Spreafico C., Pellizzari S., Negri A., Sposito C., Morosi C., Civelli E., Lanocita R., Camerini T., Bampo C., Bhoori S., Seregni E., Marchiano A., Mazzaferro V., Bombardieri E.** Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with ^{90}Y microspheres: the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011, Vol. 55, 168-197.

12. **Garin E., Lenoir L., Rolland Y., Edeline J., Mesbah H., Laffont S., Porée P., Clement B., Raoul J.L., Boucher E.** Dosimetry based on ^{99m}Tc -macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ^{90}Y -loaded glass microspheres: Preliminary results. *J Nucl Med.* 2012, Vol. 53, pp. 255-263.
13. **Chiesa C., Lambert B., Maccauro M., Ezziddin S., Ahmadzadehfar H., Dieudonné A., Cremonesi M., Konijnenberg M., Lassmann M., Pettinato C., Strigari L., Venderlinden B., Crippa F., Flamen P., Garin E.** Pretreatment dosimetry in HCC radioembolization with ^{90}Y glass microspheres cannot be invalidated with a bare visual evaluation of ^{99m}Tc -MAA uptake of colorectal metastases treated with resin microspheres. *J Nucl Med.* 2014, Vol. Publié en ligne.
14. **Campbell A.M., Bailey I.H., A Burton M.A.** Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol.* 2001, Vol. 46, pp. 487-498.
15. **Lau W.Y., Leung W.T., Ho S., Leung N.W., Chan M., Lin J., Metreweli C., Johnson P., Li A.K.** Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer.* 1994, Vol. 70, 5, pp. 994-999.
16. **Koch W., Tatsch K.** Nuclear Medicine Procedures for Treatment Evaluations. [ed.] Reiser M.F. Bilbao J.I. *Liver radioembolization with ^{90}Y -microspheres.* Medical Radiology, Diagnostic imaging. 2008, pp. 75-91.
17. **Inarrairaegui M., Sangro B.** Results in hepatocellular carcinoma. [ed.] Reiser M.F. Bilbao J.I. *Liver radioembolisation with ^{90}Y microspheres.* Medical radiology, Diagnostic imaging. 2008, pp. 107-124.
18. **Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO).** *Guide des procédures de radiothérapie externe.* 2007. http://www.sfro.org/sfro_pro/media/pdf/guide_procedure_radiotherapie_2007.pdf.
19. **Bolch W.E., Bouchet L.G., Robertson J.S., Wessels B.W., Siegel J.A., Howell R.W., Erdi A.K., Aydogan B., Costes S., Watson E.E.** MIRD Pamphlet No. 17: The dosimetry of nonuniform activity distributions - Radionuclide S values at the voxel level. *J Nucl Med.* 1999, Vol. 40, pp. 11S-36S.
20. **Lawrence T.S., Ten Haken R.K., Kessler M.L., Robertson J.M., Lyman J.T., Lavigne M.L., Brown M.B., DuRoss D.J., Andrews J.C., Ensminger W.D., Lichter A.S.** The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992, Vol. 23, pp. 781-788.
21. **Roberson P.L., Ten Haken R.K., McShan D.L., McKeever P.E., Ensminger W.D.** Three-dimensional tumor dosimetry for hepatic yttrium-90-microsphere therapy. *J Nucl Med.* 1992, Vol. 33, pp. 735-738.
22. **Sarfaraz M., Kennedy A.S., Lodge M.A., Li X.A., Wu X., Yu C.X.** Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma. *Med Phys.* 2004, Vol. 31, 9, pp. 2449-2453.
23. **International Commission for Radiation Protection (ICRP).** *ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms.* Ann. ICRP. s.l. : Elsevier, 2009. Vol. 39.
24. **Kao Y.H., Hock Tan A.E., Burgmans M.C., Irani F.G., Khoo L.S., Gong Lo R.H., Tay K.H., Tan B.S., Hoe Chow P.K., Eng Ng D.C., Whatt Goh A.S.** Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective ^{90}Y radioembolization. *J Nucl Med.* 2012, Vol. 53, 4, pp. 559-566.
25. **Kennedy A.S., McNeillie P., Dezarn W.A., Nutting C., Sangro B., Wertman D., Garafalo M., Liu D., Coldwell D., Savin M., Jakobs T., Rose S., Warner R., Carter D., Sapareto S., Nag S., Gulec S., Calkins A., Gates V.L., Salem R.** Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin ^{90}Y -microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, Vol. 74, 5, pp. 1494-1500.

26. **Cremonesi M., Ferrari M., Bartolomei M., Orsi F., Bonomo G., Arico D., Mallia A., De Cicco C., Pedrolì G., Paganelli G.** Radioembolisation with ^{90}Y -microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008, Vol. 35, pp. 2088-2096.
27. **O'Donoghue J.A.** Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 1999, Vol. 40, pp. 1337-1341.
28. **Dale R.G.** Radiobiological assessment of permanent implants using tumour repopulation factors in the linear-quadratic model. *Br J Radiol*. 1989, Vol. 62, pp. 241-244.

CHAPITRE V

*Apport de la PMCD
pour l'évaluation
post-traitement en SIRT*

1. Introduction

Comme présenté au chapitre IV, la réalisation d'une dosimétrie personnalisée à partir des données obtenues lors des évaluations pré-traitement permet d'optimiser la planification de traitement en RIV afin de maximiser les effets biologiques aux lésions tumorales tout en maintenant les toxicités à un niveau acceptable. Cependant, une planification de traitement basée sur des critères de tolérance aux organes à risque nécessite l'établissement de relations dose-effet, à la fois en termes de toxicité et de réponse. Pour cela, les doses réellement délivrées lors du traitement, que ce soit en termes de dose absorbée, de dose biologique efficace (BED) ou de dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD), doivent être estimées à partir des activités injectées aux patients ; cette problématique fait donc l'objet de ce chapitre. En RIV, les doses délivrées pour l'activité réellement injectée peuvent être estimées à partir de la distribution d'activité pré- ou post-traitement. Elles sont généralement estimées dans un premier temps à partir de la distribution pré-traitement. Néanmoins, les distributions d'activité pré- et post-traitement pouvant être différentes, les effets biologiques induits par l'irradiation pourraient être mieux corrélés à une dosimétrie établie à partir de la distribution post-traitement. Lorsque cette dernière peut être déterminée, une dosimétrie tridimensionnelle personnalisée établie à partir de cette distribution pourra donc être utilisée dans un second temps pour l'établissement de relations dose-effet robustes.

Dans le cas de la radiothérapie interne sélective (SIRT), l' ^{90}Y n'émettant pas de rayonnement gamma, la caractérisation de la distribution post-traitement des ^{90}Y -microsphères par imagerie est complexe. Ainsi, le rayonnement de freinage de l' ^{90}Y est traditionnellement détecté à l'aide d'une gamma-caméra ; une scintigraphie corps entier et une TEMP de la région abdominale sont généralement réalisées. De plus, depuis quelques années, des études ont démontré la faisabilité clinique d'une imagerie TEP pour décrire la distribution tridimensionnelle des ^{90}Y -microsphères [1-6]. Cependant, du fait des difficultés de quantification associées à l'imagerie de l' ^{90}Y , la majorité des études visant l'établissement de relations dose-effet en SIRT repose sur des estimations dosimétriques établies à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA obtenue lors de l'évaluation pré-traitement.

Dans le cadre de la collaboration avec l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP) sur la thérapie SIRT, la méthode de dosimétrie Monte Carlo personnalisée a été utilisée pour calculer les distributions de doses réellement délivrées aux patients au cours des traitements. Dans un premier temps, les résultats obtenus à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA pour les activités réellement injectées aux patients seront présentés et comparés aux résultats publiés par d'autres équipes. Par ailleurs, l'utilisation de la TEP pour l'imagerie de l' ^{90}Y étant très récente et nécessitant la disponibilité d'une TEP « temps de vol », seules des scintigraphies corps entier et des TEMP étaient disponibles pour les traitements étudiés dans ces travaux. Du fait de l'absence d'algorithmes adaptés à l' ^{90}Y pour la reconstruction des TEMP en clinique, ces données d'émission n'étaient pas exploitables pour réaliser une dosimétrie tridimensionnelle personnalisée. Une étude préliminaire a donc été initiée en vue d'améliorer la quantification et la reconstruction des TEMP- ^{90}Y disponibles pour l'échantillon de patients étudiés. La suite de ce chapitre présentera donc la méthodologie mise au point pour répondre à cette problématique et les travaux réalisés à ce jour.

2. Evaluation dosimétrique à partir des distributions pré-traitement

Du fait de leur structure différente, des interrogations subsistent en ce qui concerne la capacité des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA à simuler la biodistribution des ^{90}Y -microsphères. Wondergem *et al.* ont notamment montré pour 39

patients traités avec des SIR-Spheres® une faible corrélation entre la distribution des ^{99m}Tc -MAA et la distribution des ^{90}Y -microsphères [7]. Cependant, des études récentes, qui reposent sur des estimations plus ou moins complexes des doses absorbées délivrées, ont apporté la confirmation du caractère prédictif des doses absorbées estimées à partir de la distribution des ^{99m}Tc -MAA en termes de toxicité et de réponse tumorale [8-12]. Etant donné les problèmes de quantification liés à l'imagerie de l' ^{90}Y , il est donc pertinent en première approche d'estimer les doses (doses absorbées, BED⁶³ et EUD⁶⁴) délivrées lors d'un traitement SIRT à partir de la distribution des ^{99m}Tc -MAA obtenue lors de l'étape d'évaluation. La suite de ce paragraphe a pour objectif de présenter les résultats dosimétriques obtenus en considérant les activités réellement injectées lors des traitements pour l'échantillon de patients étudiés dans ces travaux. Ces résultats seront ensuite comparés aux résultats publiés par d'autres équipes.

2.1. Activités injectées aux patients

Lors d'un traitement SIRT, l'activité réellement injectée au patient peut être différente de l'activité prescrite du fait, par exemple, de la diminution de l'activité au moment de la prescription en raison de considérations cliniques sur l'état général du patient, de l'impossibilité d'administrer la totalité de l'activité prescrite en raison du caractère potentiellement embolique des SIR-Spheres® [13] ou encore de l'activité résiduelle dans le dispositif d'injection. Les activités réellement injectées lors des traitements étudiés dans ces travaux sont présentés dans le Tableau 15. A titre indicatif, la méthode utilisée en clinique pour la planification du traitement est également reportée dans le Tableau 15. Sur les 18 traitements dont les 24 évaluations pré-traitement ont été exploitées dans ces travaux (cf. chapitre III, § 5.1), seuls 16 traitements sont analysés, les activités injectées lors du traitement pour les patients P6 et P15 n'ayant pas pu être récupérées.

En moyenne sur ces 16 patients, l'activité injectée était de $1,4 \pm 0,9$ GBq avec une médiane de 1,2 GBq et des valeurs comprises entre 0,4 GBq et 3,6 GBq. De plus, l'activité injectée était en moyenne de $1,6 \pm 0,9$ GBq avec des valeurs comprises entre 0,4 et 3,6 GBq pour les métastases et de $1,0 \pm 0,6$ GBq avec des valeurs comprises entre 0,4 et 1,8 pour les CHC. Ces valeurs sont du même ordre de grandeur que les valeurs reportées par plusieurs équipes pour des traitements SIRT à l'aide de microsphères de type SIR-Spheres®. En effet, en ce qui concerne les planifications de traitement basées sur la méthode BSA-1, Strigari *et al.* reportent des activités injectées comprises entre 1,00 et 2,26 GBq avec une médiane de 1,73 GBq pour des traitements du foie total chez des patients présentant des CHC [14]. De plus, toujours pour une planification de traitement basée sur la méthode BSA-1 mais pour des patients présentant des métastases hépatiques, Flamen *et al.* reportent des activités injectées comprises entre 1,33 et 2,04 GBq avec une moyenne de 1,69 GBq pour un échantillon de 10 patients [15] et Lam *et al.* reportent des activités injectées comprises entre 0,97 et 2,33 GBq avec une moyenne de 1,69 GBq pour un échantillon de 25 patients [11]. Enfin, pour une planification de traitement basée sur le modèle à partition avec une dose absorbée moyenne au foie sain de 40 Gy, Cremonesi *et al.* reportent des activités injectées comprises entre 0,9 et 3,2 GBq avec une médiane de 1,7 GBq pour des patients présentant des métastases hépatiques [16]. En outre, il est intéressant de noter que les activités injectées reportées par certaines études pour des traitements réalisés avec des microsphères de type TheraSpheres® sont globalement plus élevées. Par exemple, Lambert *et al.* reportent des activités injectées comprises entre 0,73 et 3,99 GBq avec une moyenne de 2,17 GBq pour 43 patients présentant des CHC [17] et Garin *et al.* reportent des activités injectées comprises entre 1,2 et 7,5 GBq avec une moyenne de $2,9 \pm 1,4$ GBq pour

⁶³ Dose Biologique Efficace (cf. chapitre I, § 4.3.2.2).

⁶⁴ Dose Biologique Efficace Equivalent Uniforme (cf. chapitre I, § 4.3.2.3).

36 patients présentant des CHC [18]. Cette différence entre les activités injectées pour des microsphères de type SIR-Spheres® ou TheraSpheres® a été investiguée plus en détails dans une étude rétrospective consistant à calculer, pour deux groupes de patients traités avec l'un des deux types de microsphères, l'activité qui aurait été recommandée si l'autre type de microsphères avait été utilisé [19]. Cette étude a montré que, pour les patients traités avec des TheraSpheres®, l'activité recommandée était en moyenne 38% plus élevée que l'activité qui aurait été injectée si des SIR-Spheres® avaient été utilisées. Inversement, pour les patients traités avec des SIR-Spheres®, l'activité recommandée était en moyenne 53% plus faible que l'activité qui aurait été injectée si des TheraSpheres® avaient été utilisées.

Pathologie	Injection	Patient	Evaluation	Méthode	$A_{injectée}$ (GBq)	D_{moy} (Gy)				BED_{moy}		EUD_{TL} (Gy _{10-3,5})
						RL	LL	NTL	TL	NTL (Gy _{2,5})	TL (Gy ₁₀)	
MH	FT	P1	E2	BSA-1	1,8	0,7	0,5	25,6	22,8	42,3	24,8	5,6
		P3	E4	MP	2,0	1,9	1,8	15,0	43,2	24,9	52,9	6,6
		P4	E5	BSA-1	1,0	0,3	0,0	26,8	59,7	43,4	69,8	18,3
	FD	P5	E6	MP	1,3	0,1	0,0	22,3	35,7	35,0	40,1	11,6
		P7	E8	MP	3,6	2,9	2,4	19,9	34,4	31,6	38,3	6,6
		P9	E10	MP	0,7	0,4	0,3	16,5	43,8	24,4	49,2	16,0
	FG	P2	E11	BSA-1	1,8	1,3	1,1	18,8	73,7	41,2	92,0	11,7
		P10	E13	BSA-1	2,0	0,8	0,9	12,5	13,7	21,0	15,5	1,8
CCIH	FD	P11	E15	MP	2,5	1,1	0,8	23,1	37,6	37,1	43,2	8,5
		P12	E16	BSA-1	1,0	0,1	0,0	7,8	37,1	12,9	42,3	9,4
	FD	P16	E20	MP	1,2	1,4	1,0	13,4	87,1	21,3	106,6	26,8
		P17	E21	BSA-1	0,9	0,3	0,2	18,0	60,5	30,3	70,1	9,0
CHC	FD	P13	E22	BSA-1	0,6	0,2	0,1	13,6	64,8	21,2	75,3	10,2
		P18	E23	MP	1,8	0,7	0,3	22,6	167,2	55,4	242,4	68,5
		P14	E24	MP	0,4	0,7	0,6	6,7	27,2	9,0	29,6	11,9

Tableau 15 : Activités injectées aux patients lors des traitements SIRT et résultats dosimétriques associés en termes de doses absorbées moyennes⁶⁵ aux poumons droit (RL) et gauche (LL), au foie sain (NTL) et aux lésions hépatiques (TL), de BED moyennes⁶⁶ au foie sain et aux lésions hépatiques ainsi qu'en termes d'EUD aux lésions hépatiques (EUD_{TL}).

2.2. Doses absorbées moyennes

Le logiciel OEDIPE a ensuite été utilisé pour calculer les distributions de doses absorbées associées à ces activités injectées et en déduire les histogrammes dose-volume (HDV) ainsi que les doses absorbées moyennes, minimales et maximales. Les HDV obtenus pour les poumons, le foie sain et les lésions hépatiques sont reportés en Annexe 6. Les doses absorbées moyennes (D_{moy}) aux poumons (RL et LL), au foie sain (NTL) et aux lésions hépatiques (TL) sont reportées dans le Tableau 15. Les paragraphes suivants ont pour objectif d'analyser ces résultats et de les comparer aux valeurs publiées par d'autres études. Cette comparaison est cependant complexe du fait des différences d'une étude à l'autre en ce qui concerne, d'une part, les paramètres, tels que par exemple la pathologie, le stade de la pathologie ou encore le type de microsphères, et d'autre part, les méthodes dosimétriques utilisées [20].

En ce qui concerne les méthodes utilisées pour l'estimation des dépôts d'énergie dans les études reportées dans la littérature pour la SIRT, on retrouve principalement l'application de la formule dérivée à

⁶⁵ Ces résultats sont décrits et analysés au paragraphe 2.2.

⁶⁶ Ces résultats, ainsi que ceux concernant l' EUD_{TL} , sont décrits et analysés au paragraphe 2.3.

partir du formalisme du MIRD à l'échelle des ROI (cf. chapitre III, § 4.4), l'hypothèse de dépôt local, qui revient à appliquer la formule dérivée du formalisme du MIRD à l'échelle de chaque voxel à partir de la distribution des ^{99m}Tc -MAA, la convolution par voxel-dose kernels (VDK) (cf. chapitre I, § 3.5.2.2) et les calculs Monte Carlo directs (cf. chapitre I, § 3.5.1.1). L'analyse menée dans le chapitre III a montré que les doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions estimées à partir de la dosimétrie MIRD étaient proches des estimations obtenues avec des calculs Monte Carlo à condition que la quantification de l'activité dans chaque ROI soit précise et tienne compte des fixations extra-hépatiques autres que la fixation pulmonaire. En ce qui concerne la dosimétrie tridimensionnelle par VDK, une étude de Dieudonné *et al.* [21] comparant des calculs Monte Carlo directs à la dosimétrie par VDK développée par la même équipe a mis en évidence des différences inférieures à 1,7% sur les doses absorbées moyennes au niveau de l'abdomen dans le cas d'un patient traité par SIRT. De plus, dans cette étude, l'ajout d'une méthode de correction de masse volumique à la dosimétrie par VDK permettait de réduire ces différences jusqu'à des valeurs inférieures à 0,8%. Afin de comparer les résultats obtenus par calculs Monte Carlo obtenus pour l'échantillon de patients étudiés dans ces travaux à des calculs par convolution avec des VDK, des VDK de $11 \times 11 \times 11$ voxels, de même résolution que chacun des fantômes voxelisés personnalisés et pour la masse volumique considérée pour le foie (foie sain et lésions) ont été calculés avec le code de calcul MCNPX et validés par comparaison avec les résultats publiés par Lanconelli *et al.* [22]. Les distributions de doses absorbées ont alors été calculées par convolution des VDK avec les matrices sources d'activité cumulée personnalisées (cf. chapitre III, § 5.3) à l'aide d'une procédure développée en IDL (Interactive Data Language). Une seconde procédure développée en IDL a alors été utilisée pour calculer les doses absorbées moyennes aux ROI à partir de la distribution des doses absorbées et des fantômes voxelisés personnalisés. Les différences relatives sur les doses absorbées moyennes calculées par convolution ou par calculs Monte Carlo obtenues pour les 24 évaluations pré-traitement étudiées dans ces travaux (cf. chapitre III, § 5.4) étaient en moyenne de $1,11\% \pm 0,53\%$ avec des valeurs comprises entre 0,22% et 2,11% pour le foie sain et de $1,31\% \pm 0,85\%$ avec des valeurs comprises entre 0,12% et 2,62% pour les lésions tumorales. Ces résultats sont donc cohérents avec les différences reportées par Dieudonné *et al.* [21].

Ces comparaisons montrent que les différentes méthodes d'estimation des dépôts d'énergie donnent des résultats équivalents en ce qui concerne les doses absorbées moyennes délivrées au niveau de l'abdomen. Les différences qui seront constatées dans les paragraphes suivants avec les doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions tumorales reportées dans la littérature seront donc probablement principalement dues aux autres paramètres, tels que par exemple la pathologie, le type de microsphères, l'activité injectée, la méthode de segmentation des ROI ou encore la méthode de quantification de l'activité dans les ROI.

2.2.1. Doses absorbées moyennes aux poumons

Contrairement à la formule dérivée du formalisme du MIRD et à la convolution par voxel-dose kernels, les méthodes Monte Carlo, telles que la PMCD, tiennent compte des tirs croisés aux interfaces entre milieux de densités différentes comme, par exemple, entre les poumons et l'abdomen.

En moyenne sur les 16 traitements étudiés, la dose absorbée moyenne est de $0,8 \text{ Gy} \pm 0,8 \text{ Gy}$ et de $0,6 \text{ Gy} \pm 0,7 \text{ Gy}$ pour les poumons droit et gauche, respectivement ; les valeurs sont comprises entre 0,1 Gy et 2,9 Gy pour le poumon droit et entre 0 Gy et 2,4 Gy pour le poumon gauche avec une médiane de 0,7 Gy et 0,4 Gy, respectivement. Les doses absorbées moyennes aux poumons étaient donc faibles pour ces traitements. Il est important de rappeler que ces doses absorbées moyennes ont été calculées, d'une part, en faisant l'hypothèse d'une distribution homogène de l'activité dans les poumons évaluée à partir de la

scintigraphie corps entier, comme pour le modèle à partition et, d'autre part, en tenant compte des tirs croisés entre les poumons et les tissus environnants, notamment le foie sain et les lésions hépatiques.

Dans la littérature, pour des traitements avec des microsphères de type SIR-Spheres®, deux études peuvent être considérées pour une comparaison des doses absorbées moyennes aux poumons calculées à partir de la distribution des ^{99m}Tc -MAA. Premièrement, Lau *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode empirique et l'application d'une dosimétrie MIRD (cf. chapitre III, § 4.4), des doses absorbées moyennes aux poumons allant jusqu'à 23,8 Gy avec une médiane de 5,6 Gy pour un échantillon de 56 patients présentant des CHC ayant reçu un seul traitement [23]. Deuxièmement, Kao *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec le modèle à partition basé sur un compromis entre les doses absorbées à la tumeur et au foie sain et l'application d'une dosimétrie MIRD (cf. chapitre III, § 4.4), des doses absorbées moyennes aux poumons comprises entre 1,3 Gy et 7,3 Gy avec une médiane de 2 Gy pour un échantillon de 10 patients traités pour des CHC présentant une fixation pulmonaire (LB) comprise entre 4,3% et 9,0% avec une médiane de 5,4% de l'activité injectée [24]. Les doses absorbées moyennes aux poumons obtenues dans notre étude sont donc globalement inférieures aux valeurs reportées dans la littérature pour des traitements de CHC à l'aide de SIR-Spheres®. Si l'on émet l'hypothèse que, dans ces études, la fixation pulmonaire (LB) a été évaluée selon la méthode proposée par SIRTEX, ces différences plus faibles dans notre étude pourraient s'expliquer en partie par la correction d'atténuation et la masse volumique des poumons utilisées (cf. chapitre III, § 5.2). En effet, la correction d'atténuation qui permet de tenir compte des différences d'atténuation entre les poumons et les tissus mous sur la scintigraphie corps entier entraîne une réduction de la LB de l'ordre de 67% [25] et la masse volumique des poumons utilisée dans notre étude, qui tient compte du sang présent dans les poumons, est plus élevée que celle que proposée par SIRTEX.

2.2.2. Doses absorbées moyennes au foie sain

Les doses absorbées moyennes au foie sain ($D_{\text{moy,NTL}}$) sont en moyenne de $17,0 \pm 6,2$ Gy, avec des valeurs comprises entre 6,7 Gy et 26,8 Gy. Toutes ces valeurs sont donc inférieures au critère de tolérance considéré à l'HEGP pour le foie sain et ce, même pour les activités prescrites à partir de la méthode BSA. Ce résultat est cohérent avec ceux obtenus lors de la comparaison des méthodes BSA, du modèle à partition et de la PMCD avec critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes (cf. chapitre IV, § 2.3) à savoir que les méthodes BSA conduisent dans la majorité des cas à une activité inférieure à celle recommandée par la PMCD- D_{moy} .

Une analyse plus détaillée montre que les $D_{\text{moy,NTL}}$ semblent globalement plus élevées pour les traitements du foie total que pour les traitements du foie droit ou gauche. En effet, elles sont en moyenne de $22,5 \text{ Gy} \pm 6,5$ Gy pour les traitements du foie total et de $15,8 \text{ Gy} \pm 5,6$ Gy pour les traitements du foie droit ou gauche ; cette conclusion est cependant limitée par le faible échantillon de traitements du foie total ($n=3$). Enfin, on peut également constater des $D_{\text{moy,NTL}}$ globalement plus faibles pour les traitements du foie gauche, avec une moyenne de $12,2 \text{ Gy} \pm 4,8$ Gy, que pour les traitements du foie droit, avec une moyenne de $17,3 \text{ Gy} \pm 5,4$ Gy. Il apparaît également que ces doses semblent plus élevées pour les traitements des métastases que pour les traitements des CHC ; les $D_{\text{moy,NTL}}$ sont comprises entre 9,8 et 26,8 Gy avec une moyenne de $18,6 \text{ Gy} \pm 5,7$ Gy et une médiane de 18,8 Gy pour les métastases alors qu'elles sont comprises entre 6,7 Gy et 22,6 Gy avec une moyenne de $14,9 \text{ Gy} \pm 5,9$ Gy et une médiane de 13,6 Gy pour les CHC.

Pour le traitement de métastases hépatiques avec des SIR-Spheres®, trois études reportées dans la littérature peuvent être considérées pour les $D_{\text{moy,NTL}}$ délivrées et calculées à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Premièrement, Flamen *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode BSA-1 et une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TEP après injection de ^{18}F -FDG et une hypothèse de dépôt local de l'énergie dans chaque voxel, des $D_{\text{moy,NTL}}$ comprises entre 22 Gy et 33 Gy avec une moyenne de 27 Gy pour des envahissements tumoraux compris entre 16% et 45% et ce, pour un échantillon de 8 patients [15]. Deuxièmement, Kennedy *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode BSA-1 et une dosimétrie tridimensionnelle par voxel-dose kernels (cf. chapitre I, § 3.5.2.2) basée sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TDM, des $D_{\text{moy,NTL}}$ comprises entre 22,8 Gy et 32,4 Gy avec une médiane de 27,6 Gy pour un échantillon de 50 patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale ou neuroendocrine [26]. Troisièmement, Lam *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode BSA-1 et une dosimétrie MIRD basée sur une segmentation des lésions et du foie sain fonctionnel à partir d'une acquisition TEMP acquise après injection de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfure colloïde, des $D_{\text{moy,NTL}}$ comprises entre 11,9 Gy et 41,6 Gy avec une moyenne de 27,9 Gy pour un échantillon de 25 patients présentant des métastases hépatiques dans les deux lobes et traités avec une seule injection de SIR-Spheres® dans le foie entier [11]. A titre de comparaison pour les traitements de métastases hépatiques planifiés avec la méthode BSA-1 (P1, P2, P4 et P10), les valeurs obtenues dans notre étude pour $D_{\text{moy,NTL}}$ sont comprises entre 12,5 Gy et 26,8 Gy. De plus, les deux valeurs les plus élevées, à savoir 25,6 Gy et 26,8 Gy, ont été obtenues pour les traitements du foie total tandis que les deux valeurs les plus faibles, à savoir 12,5 Gy et 18,8 Gy ont été obtenues pour les traitements du foie gauche pour lesquelles l'activité calculée avec la méthode BSA-1 est modulée à l'aide du rapport des volumes du foie traité et du foie total. On peut constater que les valeurs obtenues pour les traitements du foie total sont du même ordre de grandeur que les valeurs reportées par Flamen *et al.* [15], Kennedy *et al.* [26] et Lam *et al.* [11] bien qu'il ne soit pas précisé dans les études de Flamen *et al.* et Kennedy *et al.* s'il s'agit de traitements du foie total ou d'une fraction du foie.

Pour le traitement de CHC avec des SIR-Spheres®, deux études reportées dans la littérature peuvent être considérées pour les $D_{\text{moy,NTL}}$ délivrées et calculées à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Premièrement, Lau *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode empirique comprises entre 0,8 GBq et 5,0 GBq et une dosimétrie basée sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TDM et l'application de la dosimétrie MIRD (cf. chapitre III, § 4.4), des $D_{\text{moy,NTL}}$ comprises entre 25 Gy et 136 Gy avec une médiane de 52 Gy pour un échantillon de 56 patients ayant reçu un seul traitement [23]. Deuxièmement, Kao *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec le modèle à partition basé sur un compromis entre les doses absorbées à la tumeur et au foie sain et l'application d'une dosimétrie MIRD (cf. chapitre III, § 4.4), des $D_{\text{moy,NTL}}$ comprises entre 22 Gy et 33 Gy avec une médiane de 27 Gy pour un échantillon de 10 patients [24] ; les activités injectées ne sont pas précisées dans cette étude. A titre de comparaison pour les traitements de CHC, les valeurs obtenues dans notre étude pour $D_{\text{moy,NTL}}$ sont comprises entre 6,7 Gy et 22,6 Gy. Ces valeurs sont nettement inférieures aux valeurs reportées par Lau *et al.* [23] et légèrement inférieures à celles reportées par Kao *et al.* [24], ce qui pourrait principalement s'expliquer par le fait que des méthodes de planification différentes ont été utilisées dans chacune des études conduisant à des activités plus ou moins élevées.

Pour le traitement de CHC avec des TheraSpheres®, trois études reportées dans la littérature peuvent être considérées pour les $D_{\text{moy,NTL}}$ délivrées et calculées à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA.

Premièrement, Sarfaraz *et al.* reportent, pour un patient traité avec une activité injectée de 4,5 GBq calculée avec la méthode recommandée par NORDION (cf. chapitre III, § 0) et une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TDM et une méthode de voxel-dose kernels (cf. chapitre I, § 3.5.2.2), une $D_{\text{moy,NTL}}$ de 58 Gy [27]. Deuxièmement, Dieudonné *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode recommandée par NORDION et une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une segmentation des lésions par seuillage adaptatif du TEMP acquis après injection des $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ et une méthode de voxel-dose kernels, des $D_{\text{moy,NTL}}$ comprises entre 13,7 Gy et 144 Gy avec une moyenne de $50,1 \text{ Gy} \pm 36,0 \text{ Gy}$ pour un échantillon de 10 patients traités avec des activités comprises entre 1,32 GBq et 7,51 GBq [28]. De plus, dans cette étude, Dieudonné *et al.* reportent les valeurs obtenues pour la fraction volumique du foie sain recevant une dose absorbée supérieure à 80 Gy ($V_{80\text{Gy}}$) et la dose absorbée maximale reçue par les 25% du foie sain les moins irradiés ($D_{25\%}$). Troisièmement, Garin *et al.* reportent, pour une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une segmentation par seuillage adaptatif du TEMP acquis après injection des $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ et la dosimétrie MIRD (cf. chapitre III, § 4.4), des doses absorbées moyennes au foie sain injecté (HILD – Healthy Injected Liver Dose) comprises entre 19,6 Gy et 166,6 Gy avec une moyenne de $79,9 \text{ Gy} \pm 39,6 \text{ Gy}$ pour un échantillon de 36 patients traités avec des activités comprises entre 1,2 GBq et 7,5 GBq avec une moyenne de $2,9 \text{ GBq} \pm 1,4 \text{ GBq}$ [18]. Il est important de noter que, suite à l'identification d'une valeur seuil de dose absorbée aux lésions permettant d'obtenir une réponse tumorale (cf § 2.4), l'activité injectée a été augmentée pour 4 patients dans cet échantillon. Cette intensification du traitement pour certains patients a ensuite été poursuivie par l'équipe de Garin *et al.* [12]. A titre de comparaison pour les traitements de CHC, les valeurs obtenues dans notre étude pour $D_{\text{moy,NTL}}$ sont comprises entre 6,7 Gy et 22,6 Gy. Ces valeurs sont nettement inférieures aux valeurs reportées par Sarfaraz *et al.* [27], Dieudonné *et al.* [28] et Garin *et al.* [18]. Outre des différences sur les rapports T/N, ces différences peuvent s'expliquer par les activités injectées nettement plus importantes reportées par ces équipes par rapport aux activités injectées aux patients analysés dans nos travaux. De plus, les différences constatées avec les résultats reportés par Dieudonné *et al.* [28] et Garin *et al.* [18] pourraient également s'expliquer par les techniques de segmentation utilisées dans chacune des études. Enfin, il est important de noter que dans l'étude de Garin *et al.* [18], les doses absorbées reportées sont les doses absorbées moyennes au foie sain injecté et non pas au foie sain total comme dans nos travaux. Ceci peut donc expliquer que les doses absorbées moyennes au foie sain reportées par Garin *et al.* [18] soient nettement plus élevées ; il serait donc nécessaire de connaître les volumes du foie injecté et non injecté pour réaliser une comparaison pertinente des résultats.

2.2.3. Doses absorbées moyennes aux lésions hépatiques

En ce qui concerne les doses absorbées moyennes aux lésions tumorales ($D_{\text{moy,TL}}$), les résultats font apparaître une variabilité élevée pour cet échantillon de 16 traitements quel que soit le type de traitement (FT, FD ou FG) ; les valeurs sont comprises entre 13,7 Gy et 167,2 Gy avec une moyenne de $51,7 \text{ Gy} \pm 36,9 \text{ Gy}$ et une médiane de 40,4 Gy (Tableau 15). Les $D_{\text{moy,TL}}$ sont comprises entre 27,2 Gy et 167,2 Gy avec une moyenne de $81,4 \text{ Gy} \pm 52,6 \text{ Gy}$ et une médiane de 64,8 Gy pour les CHC tandis qu'elles sont comprises entre 13,7 Gy et 73,7 Gy avec une moyenne de $38,5 \text{ Gy} \pm 19,4 \text{ Gy}$ et une médiane de 35,7 Gy pour les métastases hépatiques. Les $D_{\text{moy,TL}}$ sont donc globalement plus élevées pour les CHC que pour les métastases et les CCIH alors même que les activités injectées sont du même ordre de grandeur ou inférieures pour les CHC. Ceci s'explique par le fait que les rapports T/N (cf. chapitre III, Tableau 5) sont globalement plus élevés pour les CHC.

Pour le traitement de métastases hépatiques avec des SIR-Spheres®, quatre études reportées dans la littérature peuvent être considérées pour les $D_{\text{moy,TL}}$ délivrées et calculées à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Premièrement, Flamen *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode BSA-1 et une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TEP après injection de ^{18}F -FDG et une hypothèse de dépôt local de l'énergie dans chaque voxel, des $D_{\text{moy,TL}}$ comprises entre 1 Gy et 110 Gy avec une moyenne de 37 ± 25 Gy et une médiane de 34 Gy pour des envahissements tumoraux compris entre 16% et 45% et ce, pour un échantillon de 8 patients [15]. Deuxièmement, Kennedy *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode BSA-1 et une dosimétrie tridimensionnelle par voxel-dose kernels (cf. chapitre I, § 3.5.2.2) basée sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TDM, des $D_{\text{moy,TL}}$ comprises entre 35,7 Gy et 46,8 Gy avec une médiane de 41,2 Gy pour un échantillon de 50 patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale ou neuroendocrine [26]. Troisièmement, Lam *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode BSA-1 et une dosimétrie MIRD basée sur une segmentation des lésions et du foie sain fonctionnel à partir d'une acquisition TEMP acquise après injection de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfure colloïde, des $D_{\text{moy,TL}}$ comprises entre 11,3 Gy et 105,7 Gy avec une moyenne de 44,2 Gy pour des envahissements tumoraux compris entre 5% et 60% et ce, pour un échantillon de 25 patients présentant des métastases hépatiques dans les deux lobes et traités avec une seule injection de SIR-Spheres® dans le foie entier [11]. Quatrièmement, Cremonesi *et al.* reportent, pour des activités injectées basées sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TDM et le modèle à partition appliqué avec une dose absorbée moyenne limite au foie sain de 40 Gy, des $D_{\text{moy,TL}}$ comprises entre 65 et 235 Gy avec une médiane de 130 Gy pour un échantillon de 20 patients présentant des rapports T/N compris entre 1,6 et 5,9 avec une médiane de 3,4 [16]. A titre de comparaison pour les traitements de métastases hépatiques planifiés avec la méthode BSA-1 (P1, P2, P4 et P10), les valeurs obtenues dans notre étude pour $D_{\text{moy,TL}}$ sont comprises entre 13,7 Gy et 73,7 Gy. Les deux valeurs les plus élevées, à savoir 59,7 Gy et 73,7 Gy, ont été obtenues pour les traitements avec les rapports T/N-3D les plus élevés, à savoir 2,23 et 3,91 respectivement (cf. chapitre III, Tableau 5) tandis que les deux valeurs les plus faibles, à savoir 13,7 Gy et 22,8 Gy ont été obtenues pour des rapports T/N-3D de 1,10 et 0,88, respectivement. Ces valeurs sont donc comparables aux valeurs reportées dans les études de Flamen *et al.* [15], Kennedy *et al.* [26] et Lam *et al.* [11] pour des prescriptions d'activité avec la méthode BSA-1. De plus, pour les traitements de métastases hépatiques planifiés avec le modèle à partition (P3, P5, P7, P8 et P9), les valeurs obtenues dans notre étude pour $D_{\text{moy,TL}}$ sont comprises entre 19,1 Gy et 43,8 Gy. Ces valeurs sont donc inférieures à celles reportées par Cremonesi *et al.* [16]. Une première explication est que le critère de tolérance utilisé dans l'étude de Cremonesi *et al.* est plus élevé que le critère de tolérance considéré dans notre étude (40 Gy versus 30 Gy). De plus, les rapports T/N reportés par Cremonesi *et al.* sont plus élevés que les rapports T/N-3D obtenus dans notre étude qui sont compris entre 1,61 et 2,90 avec une médiane de 1,95 pour ces cinq traitements.

Pour le traitement de CHC avec des SIR-Spheres®, deux études reportées dans la littérature peuvent être considérées pour les $D_{\text{moy,TL}}$ délivrées et calculées à partir de la distribution des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Premièrement, Lau *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode empirique comprises entre 0,8 GBq et 5,0 GBq et une dosimétrie basée sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TDM et l'application de la dosimétrie MIRD (cf. chapitre III, § 4.4), des $D_{\text{moy,TL}}$ comprises entre 83 Gy et 748 Gy avec une médiane de 225 Gy pour un échantillon de 56 patients ayant reçu un seul traitement avec des rapports T/N compris entre 2,06 et 18,7 et une médiane de 4,11 [23]. Deuxièmement, Kao *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec le modèle à partition basé sur un compromis entre

les doses absorbées à la tumeur et au foie sain et l'application d'une dosimétrie MIRD (cf. chapitre III, § 4.4), des $D_{\text{moy,TL}}$ comprises entre 105 Gy et 146 Gy avec une médiane de 106 Gy pour un échantillon de 10 patients avec des rapports T/N⁶⁷ compris entre 4,1 et 6,7 et une médiane de 5,4 [24] ; les activités injectées ne sont pas précisées dans cette étude.. A titre de comparaison pour les traitements de CHC, les valeurs obtenues dans notre étude pour $D_{\text{moy,TL}}$ sont comprises entre 27,2 Gy et 167,2 Gy pour des rapports T/N compris 3,38 et 7,36 avec une médiane de 4,80. Ces valeurs sont nettement inférieures aux valeurs reportées par Lau *et al.* [23] et légèrement inférieures à celles reportées par Kao *et al.* [24], ce qui pourrait principalement s'expliquer par le fait que des méthodes de planification différentes ont été utilisées dans chacune des études conduisant à des activités plus ou moins élevées.

Pour le traitement de CHC avec des TheraSpheres®, trois études reportées dans la littérature peuvent être considérées pour les $D_{\text{moy,TL}}$ délivrées et calculées à partir de la distribution des ^{99m}Tc-MAA. Premièrement, Sarfaraz *et al.* reportent, pour un patient traité avec une activité injectée de 4,5 GBq calculée avec la méthode recommandée par NORDION (cf. chapitre III, § 0) et une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TDM et une méthode de voxel-dose kernels (cf. chapitre I, § 3.5.2.2), une $D_{\text{moy,TL}}$ de 163 Gy. Deuxièmement, Dieudonné *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec la méthode recommandée par NORDION et une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une segmentation des lésions par seuillage adaptatif du TEMP acquis après injection des ^{99m}Tc-MAA et une méthode de voxel-dose kernels, des $D_{\text{moy,TL}}$ comprises entre 244 Gy et 1190 Gy avec une moyenne de 416 Gy $\pm$ 263 Gy pour un échantillon de 10 patients traités avec des activités comprises entre 1,32 GBq et 7,51 GBq [28]. Troisièmement, Garin *et al.* reportent, pour une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une segmentation par seuillage adaptatif du TEMP acquis après injection des ^{99m}Tc-MAA et la dosimétrie MIRD (cf. chapitre III, § 4.4), des doses absorbées moyennes aux lésions injectées comprises entre 30,0 Gy et 591,1 Gy avec une moyenne de 264,4 Gy $\pm$ 134,5 Gy pour un échantillon de 36 patients traités avec des activités comprises entre 1,2 GBq et 7,5 GBq avec une moyenne de 2,9 GBq $\pm$ 1,4 GBq [18]. A titre de comparaison pour les traitements de CHC, les valeurs obtenues dans notre étude pour $D_{\text{moy,TL}}$ sont comprises entre 27,2 Gy et 167,2 Gy pour des rapports T/N compris 3,38 et 7,36 avec une médiane de 4,80. Ces valeurs sont en majorité inférieures aux valeurs reportées par Sarfaraz *et al.* [27], Dieudonné *et al.* [28] et Garin *et al.* [18]. Comme pour les doses absorbées au foie sain, outre des différences sur les rapports T/N, ces différences peuvent s'expliquer par les activités injectées nettement plus importantes reportées par ces équipes par rapport aux activités injectées aux patients analysés dans nos travaux. De plus, les différences constatées avec les résultats reportés par Dieudonné *et al.* [28] et Garin *et al.* [18] pourraient également s'expliquer par les techniques de segmentation utilisées dans chacune des études. En effet, le volume tumoral considéré dans ces études est le volume tumoral hyper-vascularisé, ce qui exclut les éventuelles zones nécrotiques. A l'inverse, la segmentation sur examen TDM réalisée dans notre étude a été faite en incluant les zones nécrotiques dans la ROI caractérisant les lésions hépatiques. Une segmentation des sous-régions des lésions tumorales pourrait donc apporter des informations supplémentaires et faciliter la comparaison des résultats obtenus dans les différentes études.

⁶⁷ Les rapports T/N reportés dans cette étude concernent des volumes cibles de planification, c'est-à-dire qu'il s'agit de rapports T/N entre le foie sain perfusé et les lésions perfusées et non pas entre la totalité du foie sain et des lésions comme dans notre étude.

2.2.4. Synthèse

La comparaison des résultats obtenus dans ces travaux aux résultats des études dosimétriques reportées dans la littérature pour la thérapie SIRT met en évidence la complexité, à l'heure actuelle, de ce type de comparaison. En effet, du fait de nombreuses différences de méthodologie entre les études auxquelles s'ajoutent des différences sur le type de pathologies et de microsphères, la comparaison des résultats ne peut être faite qu'en termes d'ordre de grandeur. A première vue, il semblerait que les estimations dosimétriques soient relativement cohérentes d'une étude à l'autre. Si l'on considère par exemple les résultats reportés par Cremonesi *et al.* [16] dont la méthodologie est relativement proche de celle utilisée dans ces travaux (segmentation des lésions à partir d'un examen TDM, prescription d'activité avec le modèle à partition et dosimétrie MIRD), on constate que les doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques sont du même ordre de grandeur. Cependant, une étude approfondie, menée dans un cadre collaboratif, en vue d'appliquer les différentes méthodes dosimétriques reportées dans la littérature sur un même échantillon de données cliniques serait d'un grand intérêt pour identifier l'origine réelle des différences constatées.

2.3. BED moyennes et EUD_{TL}

Pour les 16 traitements étudiés dans ces travaux, les distributions tridimensionnelles de la dose biologique efficace (BED) ont ensuite été calculées à l'aide du logiciel OEDIPE (cf. chapitre II, § 5.3) pour les activités injectées reportées dans le Tableau 15. Pour cela, les mêmes valeurs standards qu'au chapitre IV (cf. § 3.1) ont été utilisées pour les constantes radiobiologiques des différents tissus [16], à savoir $\alpha/\beta = 10$ Gy et $T_p = 1,5$ h pour les lésions hépatiques, et $\alpha/\beta = 2,5$ Gy et $T_p = 2,5$ h pour les tissus sains. Les histogrammes BED-volume (BVH) ainsi que les BED moyennes, minimales et maximales aux poumons, au foie sain et aux lésions hépatiques ont alors été obtenus avec le logiciel OEDIPE et la dose biologique efficace équivalente uniforme délivrée aux lésions hépatiques (EUD_{TL}) a été calculée en considérant la même valeur standard qu'au chapitre IV (cf. § 3.4.1) pour la radiosensibilité par unité de dose absorbée des lésions tumorales, à savoir $\alpha = 0,35$ Gy⁻¹ [29]. Les HBV obtenus pour les poumons, le foie sain et les lésions hépatiques sont reportés en Annexe 7. Les BED moyennes au foie sain (BED_{moy,NL}) et aux lésions hépatiques (BED_{moy,TL}) ainsi que l'EUD_{TL} sont reportées dans le Tableau 15.

Les BED moyennes au foie sain (BED_{moy,NL}) sont en moyenne de $29,1 \pm 12,8$ Gy, avec des valeurs comprises entre 9,0 Gy et 55,4 Gy. Toutes ces valeurs, excepté pour le patient P18, sont donc inférieures au critère de tolérance utilisé au chapitre IV pour le foie sain (BED_{moy,NL} = 54 Gy_{2,5}) et ce, même pour les activités prescrites à partir de la méthode BSA. Cependant, comme il l'a été évoqué (cf. chapitre IV, § 3.4), la pertinence de ce critère de tolérance pour la SIRT reste à établir à partir de résultats cliniques. Une synthèse de résultats récemment reportés dans la littérature en ce qui concerne l'établissement de relations dose-effet en SIRT sera présentée au paragraphe 2.4. Cependant, si on considère ce critère de tolérance à titre d'exemple, on peut conclure que, dans la majorité des cas, l'activité injectée au patient aurait pu être augmentée ou qu'un nouveau traitement pourrait être éventuellement envisagé pour certains patients. De plus, les BED_{moy,NL} semblent globalement plus élevées pour les traitements du foie total que pour les traitements du foie droit ou gauche. En effet, elles sont en moyenne de $36,9 \text{ Gy} \pm 10,4$ Gy pour les traitements du foie total et de $27,2 \text{ Gy} \pm 12,9$ Gy pour les traitements du foie droit ou gauche ; cette conclusion est cependant limitée par le faible échantillon de traitements du foie total (n=3). Enfin, on peut également constater des BED_{moy,NL} globalement plus faibles pour les traitements du foie gauche, avec une moyenne de $22,2 \text{ Gy} \pm 13,1$ Gy, que pour les traitements du foie droit, avec une moyenne de $29,5 \text{ Gy} \pm 13,0$ Gy. Il apparaît également que ces doses semblent légèrement plus élevées pour les

traitements des métastases que pour les traitements des CHC ; les $BED_{moy,NTL}$ sont comprises entre 13,9 et 43,4 Gy avec une moyenne de $30,9 \text{ Gy} \pm 10,5 \text{ Gy}$ et une médiane de 31,6 Gy pour les métastases alors qu'elles sont comprises entre 9,0 Gy et 55,4 Gy avec une moyenne de $27,4 \text{ Gy} \pm 17,4 \text{ Gy}$ et une médiane de 21,3 Gy pour les CHC. Les activités injectées étant du même ordre de grandeur pour les CHC et les métastases, ceci peut s'expliquer par le fait que les rapports T/N-3D sont globalement plus faibles pour les métastases.

En ce qui concerne les BED moyennes aux lésions tumorales ($BED_{moy,TL}$), les résultats font apparaître une variabilité élevée pour cet échantillon de 16 traitements quel que soit le type de traitement (FT, FD ou FG) ; les valeurs sont comprises entre $15,5 \text{ Gy}_{10}$ et $242,4 \text{ Gy}_{10}$ avec une moyenne de $63,6 \text{ Gy}_{10} \pm 54,2 \text{ Gy}_{10}$ et une médiane de $46,2 \text{ Gy}_{10}$. Les $BED_{moy,TL}$ sont comprises entre $29,6 \text{ Gy}_{10}$ et $242,4 \text{ Gy}_{10}$ avec une moyenne de $104,8 \text{ Gy}_{10} \pm 81,6 \text{ Gy}_{10}$ et une médiane de $75,3 \text{ Gy}_{10}$ pour les CHC tandis qu'elles sont comprises entre $15,5 \text{ Gy}_{10}$ et $92,0 \text{ Gy}_{10}$ avec une moyenne de $44,8 \text{ Gy}_{10} \pm 24,6 \text{ Gy}_{10}$ et une médiane de $40,1 \text{ Gy}_{10}$ pour les métastases hépatiques. Ces valeurs sont donc globalement plus élevées pour les CHC que pour les métastases alors même que les activités injectées sont du même ordre de grandeur ou inférieures pour les CHC. Ceci s'explique par le fait que les rapports T/N (cf. chapitre III, Tableau 5) sont globalement plus élevés pour les CHC.

Dans la littérature, une étude a reporté des valeurs de BED aux lésions hépatiques dans le cadre de traitements SIRT évaluées à partir de la distribution des ^{99m}Tc -MAA. Cette étude, publiée par Cremonesi *et al.* [16], portait sur des traitements de métastases hépatiques à l'aide de microsphères de type SIR-Spheres®. Il est important de noter que les calculs réalisés dans notre étude ont été faits en considérant les mêmes paramètres radiobiologiques. La principale différence entre cette étude et nos travaux réside dans le fait que nous avons calculé la distribution des BED à l'échelle du voxel pour en déduire les BED moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques tandis que les BED moyennes reportées dans l'étude de Cremonesi *et al.* ont été calculées directement à partir de la dose absorbée moyenne aux ROI sans tenir compte, par conséquent, de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées. Ainsi, Cremonesi *et al.* reportent, pour des activités injectées calculées avec le modèle à partition basé sur une segmentation des lésions à partir d'un examen TDM associée à une dose absorbée moyenne au foie sain de 40 Gy (i.e. une BED moyenne au foie sain de $64 \text{ Gy}_{2,5}$), des $BED_{moy,TL}$ comprises approximativement⁶⁸ entre 75 Gy_{10} et 360 Gy_{10} avec une médiane d'environ 170 Gy_{10} pour un échantillon de 20 patients présentant des rapports T/N compris entre 1,6 et 5,9 avec une médiane de 3,4 [16]. A titre de comparaison, les valeurs obtenues dans notre étude pour les traitements de métastases hépatiques planifiés avec le modèle à partition (P3, P5, P7, P8 et P9) sont comprises entre $20,4 \text{ Gy}_{10}$ et $52,9 \text{ Gy}_{10}$. Ces valeurs sont donc inférieures à celles reportées par Cremonesi *et al.* [16]. Comme pour les $D_{moy,TL}$ (cf. § 2.2.3), cette différence peut s'expliquer par le choix du critère de tolérance et par les différences de rapports T/N entre les échantillons de patients utilisés dans chacune des études. De plus, comme il l'a été évoqué précédemment, une méthode de calcul différente a été utilisée pour l'évaluation des BED moyennes dans les deux études, ce qui pourrait expliquer certaines différences. Enfin, les résultats présentés au paragraphe 2.2.2 montrent que les doses absorbées moyennes délivrées au foie sain pour l'échantillon de patients étudiés dans ces travaux sont en réalité nettement inférieures à 30 Gy, ce qui signifie que ces activités injectées sont nettement plus faibles que celles utilisées dans l'étude de Cremonesi *et al.* [16].

⁶⁸ Ces valeurs sont approximatives dans la mesure où elles ont été évaluées visuellement à partir du graphe reporté dans l'article de Cremonesi *et al.* [16].

Une analyse plus détaillée des résultats présentés dans le Tableau 15 montre que la sélectivité du traitement, quantifiée à partir du rapport des doses délivrées à la tumeur et au foie sain, est plus faible en termes de BED qu'en termes de dose absorbée. Ceci s'explique par le fait que, dans le cas des traitements SIRT, la distribution des doses absorbées est hétérogène. Ainsi, pour cet échantillon de patients, les rapports entre les doses absorbées moyennes aux lésions hépatiques et au foie sain sont compris entre 0,89 et 7,41 avec une moyenne de $3,22 \pm 1,91$; ces valeurs correspondent approximativement au rapport T/N et ne dépendent pas de l'activité injectée dans la mesure où les doses absorbées sont proportionnelles à l'activité injectée. A l'inverse, du fait de sa définition, la BED n'est pas directement proportionnelle à l'activité injectée (cf. chapitre I, § 4.3.2.2). Le rapport entre les BED moyennes aux lésions hépatiques et au foie sain dépend donc de l'activité injectée. Pour l'échantillon de patients considéré dans cette étude, les rapports entre les BED moyennes aux lésions hépatiques et au foie sain pour les activités injectées sont compris entre 0,59 et 5,00 avec une moyenne de $2,26 \pm 1,31$. Dans la mesure où la BED est utilisée pour modéliser les effets biologiques découlant de l'irradiation, le degré de sélectivité de la thérapie, en termes d'effets biologiques, serait donc évalué de manière plus précise avec le rapport des BED moyennes aux lésions et au foie sain plutôt qu'avec le rapport des doses absorbées aux lésions et au foie sain.

En ce qui concerne les EUD_{TL} ⁶⁹, les résultats font apparaître une variabilité élevée pour cet échantillon de 16 traitements quel que soit le type de traitement (FT, FD ou FG) ; les valeurs sont comprises entre 1,8 Gy_{10-3,5} et 68,5 Gy_{10-3,5} avec une moyenne de $14,2 \text{ Gy}_{10-3,5} \pm 15,7 \text{ Gy}_{10-3,5}$ et une médiane de 9,8 Gy_{10-3,5} (Tableau 15). Les EUD_{TL} sont comprises entre 9,0 Gy_{10-3,5} et 68,5 Gy_{10-3,5} avec une moyenne de $25,3 \text{ Gy}_{10-3,5} \pm 25,2 \text{ Gy}_{10-3,5}$ et une médiane de 11,9 Gy_{10-3,5} pour les CHC tandis qu'elles sont comprises entre 1,8 Gy_{10-3,5} et 18,3 Gy_{10-3,5} avec une moyenne de $9,2 \text{ Gy}_{10-3,5} \pm 5,6 \text{ Gy}_{10-3,5}$ et une médiane de 6,6 Gy_{10-3,5} pour les métastases hépatiques. Ces valeurs sont donc globalement plus élevées pour les CHC que pour les métastases et les CCIH alors même que les activités injectées sont du même ordre de grandeur ou inférieures pour les CHC. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les rapports T/N-3D sont plus élevés pour les CHC que pour les métastases et les CCIH ou potentiellement par une plus faible hétérogénéité des distributions de doses absorbées pour les CHC. L'impact de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées sur le contrôle tumoral et sur l'efficacité de la distribution peut être évalué à partir du rapport entre l' EUD_{TL} et la $BED_{moy,TL}$ (cf. chapitre IV, § 3.4). Pour cet échantillon de patients et les activités injectées lors des traitements, les rapports $EUD_{TL}/BED_{moy,TL}$ sont faibles avec des valeurs comprises entre 0,12 et 0,40, une moyenne de $0,22 \pm 0,08$ et une médiane de 0,21. Le degré d'hétérogénéité des distributions de BED délivrées au cours de ces traitements était donc pénalisant en termes de contrôle tumoral. De plus, les rapports $EUD_{TL}/BED_{moy,TL}$ étaient en moyenne de $0,21 \pm 0,08$ avec des valeurs comprises entre 0,12 et 0,33 et une médiane de 0,20 pour les métastases et de $0,24 \pm 0,11$ avec des valeurs comprises entre 0,13 et 0,40 et une médiane de 0,25 pour les CHC. Ces résultats montrent que les rapports $EUD_{TL}/BED_{moy,TL}$ sont sensiblement plus importants pour les CHC que pour les métastases, ce qui tendrait à confirmer que les EUD_{TL} sont globalement plus élevées pour les CHC en raison de rapports T/N plus élevés et de distributions plus homogènes. Enfin, ces valeurs d' EUD_{TL} peuvent paraître très faibles pour la majorité des patients (médiane de 9,8 Gy_{10-3,5}). Cela est lié au fait que, dans cette étude, la totalité des lésions hépatiques a été segmentée, indépendamment du type de traitement réalisé (FT, FD ou FG), ce qui implique dans certains cas une hétérogénéité importante de la distribution des doses absorbées du fait du non ciblage de certaines lésions. Il serait donc intéressant à l'avenir de segmenter les lésions d'un même patient

⁶⁹ Dose Biologique efficace Equivalente Uniforme aux lésions hépatiques.

indépendamment les unes des autres de manière à pouvoir calculer l'EUD_{TL} délivrée à chacune des lésions. Ces informations seraient précieuses pour évaluer la réponse thérapeutique de chaque lésion.

2.4. Relations dose-toxicité et dose-réponse

La recherche de relations dose-effet, que ce soit en termes de réponse tumorale ou de toxicité, n'a pas été conduite au cours de ces travaux. Cependant, les doses absorbées moyennes, les BED moyennes, l'EUD_{TL} ou encore des résultats volumiques, tels que le volume recevant une dose D (V_D) ou la dose maximale reçue par la fraction x du volume la moins irradiée ($D_{x\%}$), pourraient être utilisés pour établir des relations dose-effet.

Depuis la fin des années 2000, un certain nombre d'études reportées dans la littérature ont apporté des éléments de réponse en ce qui concernent les relations dose-effet en SIRT. Chiesa *et al.* ont proposé une synthèse des différents résultats reportés à la fois pour les SIR-Spheres® ou pour les TheraSpheres® [20]. Il ressort de cette étude qu'une unique relation dose-effet ne doit pas être recherchée en SIRT dans la mesure où les effets de celle-ci dépendent de nombreux facteurs, tels que le type de microsphères, le type et le stade de la pathologie, la présence ou non d'une maladie hépatique sous-jacente, l'existence ou non d'une thrombose de la veine porte ou encore l'état plus ou moins hypoxique des lésions. Des relations dose-effet doivent donc être recherchées pour des groupes de patients homogènes en termes de pathologie et d'état clinique général et pour chaque type de microsphères. Cependant, au-delà de ces différences, ces études montrent clairement l'existence de relations dose-effet en SIRT et ce, pour des doses absorbées calculées à partir de la distribution des ^{99m}Tc-MAA, confirmant ainsi la pertinence de la planification de traitement à partir de ces estimations de doses. La suite de ce paragraphe a pour objectif de présenter certaines des conclusions reportées dans la littérature.

Premièrement, en ce qui concerne la tolérance des poumons à l'irradiation en SIRT, Ho *et al.* ont établi pour les SIR-Spheres® une dose absorbée moyenne limite de 30 Gy dans le cas d'une unique administration et de 50 Gy dans le cas d'administrations multiples ; cette dose limite a été calculée à partir de cinq cas de pneumonie radique en considérant une valeur de fixation pulmonaire non corrigée pour l'atténuation [30]. Pour les TheraSpheres®, Salem *et al.* reportent des doses absorbées moyennes aux poumons supérieures à 30 Gy pour 58 patients sur 403 et uniquement dix cas de toxicité de grade 1 parmi les 53 patients ayant été suivi par imagerie pulmonaire [31]. De plus, Goin *et al.* reportent le seul cas de mort par pneumonie radique ; ce patient avait reçu une dose absorbée moyenne aux poumons de 56 Gy et présentait une maladie pulmonaire chronique [32]. Il est important de noter ici que les doses absorbées moyennes aux poumons reportées dans la littérature ont été calculées à partir de fixations pulmonaires estimées sans correction d'atténuation. L'utilisation d'estimations corrigées pour l'atténuation et de la BED serait donc nécessaire en vue de comparer la tolérance des poumons à l'irradiation en SIRT aux résultats obtenus en radiothérapie externe [20].

Deuxièmement, plusieurs études ont apporté des éléments concernant la tolérance du foie sain à l'irradiation en SIRT. Pour ce qui est des traitements avec des microsphères de type SIR-Spheres®, trois études peuvent être considérées. Sangro *et al.* ont reporté qu'une dose absorbée seuil au foie sain de 40 Gy permettait de distinguer les patients ayant présenté des pathologies hépatiques liées à la SIRT (REILD – RadioEmbolization-Induced Liver Disease)⁷⁰ de ceux n'en ayant pas présentés ; ce résultat étant valable pour l'échantillon de patients analysés dans cette étude qui regroupait des patients avec diverses

⁷⁰ Ensemble de complications liées à la radioembolisation (SIRT) définis et analysés par Sangro *et al.* [9].

pathologies [8]. De plus, les patients n'ayant pas eu de chimiothérapie avant la SIRT n'ont pas développé de REILD dans cet échantillon [8]. Par la suite, Cremonesi *et al.* n'ont reporté aucune toxicité pour des patients présentant des métastases hépatiques traités avec des activités injectées calculées avec le modèle à partition en considérant une dose absorbée moyenne au foie sain de 40 Gy [16]. Enfin, une corrélation significative entre la dose absorbée moyenne au foie sain fonctionnel et les toxicités hépatiques a été récemment mise en évidence par Lam *et al.* pour des traitements de métastases avec des SIR-Spheres® ; cette étude a montré une augmentation de 50% de trois enzymes hépatiques, synonyme d'une toxicité hépatique biochimique, pour des doses absorbées moyennes supérieures à 24,5 Gy [11]. Pour ce qui est des traitements avec des microsphères de type TheraSpheres®, deux études peuvent être considérées comme exemple. Young *et al.* ont conduit une étude d'escalade de dose pour le traitement des CHC et ont mis en évidence des niveaux de tolérance du foie sain différents selon le stade du CHC [33]. Chiesa *et al.* ont dérivé, à partir d'un échantillon de 52 patients présentant des CHC, des modèles NTCP pour différents Child-Pugh (cf. chapitre III, Figure 30) [10]. A titre d'exemple, cette équipe a reporté un risque de décompensation hépatique de 14 % associé à une dose absorbée moyenne au foie sain de 70 Gy pour les patients de Child-Pugh A5 pour des traitements administrés 3,75 jours après réception des microsphères. En outre, de manière générale, ces études mettent en évidence une tolérance hépatique à l'irradiation plus faible pour les CHC que pour les métastases, ce qui peut s'expliquer par la présence d'un terrain cirrhotique chez la majorité des patients atteints de CHC [20]. Enfin, un certain nombre d'études a confirmé la possibilité de tirer avantage du fonctionnement en parallèle du foie [9,12,20,24,34-35]. En effet, Rhee *et al.* ont été les premiers à utiliser une approche « super-sélective » pour l'injection de TheraSpheres® chez des patients présentant des CHC, montrant ainsi la possibilité d'irradier fortement une partie du foie (en moyenne 348 Gy $\pm$ 204 Gy aux segments traités) tout en ayant une faible toxicité hépatique [34]. Cette approche a ensuite été approfondie par l'équipe de Riaz *et al.* pour des TheraSpheres, montrant une faible incidence de toxicité associée à un taux de réponse locale très élevé [9]. Plus récemment, dans le cadre d'une intensification de traitement en TheraSpheres® basée sur l'obtention d'une dose absorbée moyenne aux lésions suffisamment élevée, Garin *et al.* ont identifié un système robuste d'évaluation des toxicités en SIRT et l'importance de la combinaison de la dose absorbée moyenne au foie sain injecté et de la réserve hépatique pour la prédiction des toxicités hépatiques [12]. Enfin, Kao *et al.* ont reporté le cas d'un traitement de CHC avec des microsphères de type SIR-Spheres® réalisé avec l'intention de réaliser une lobectomie du lobe gauche [24]. Ce traitement a permis de délivrer une dose absorbée moyenne de 93 Gy et 27 Gy au lobe gauche et au lobe droit, respectivement, et a conduit à une atrophie du lobe gauche et une bonne réponse tumorale tandis que le lobe droit restait stable.

Troisièmement, des études, publiées au cours de ces dernières années, ont mis en évidence des relations dose-réponse tumorale et ont parfois permis de définir des valeurs seuil de dose absorbée moyenne aux lésions hépatiques pour l'obtention d'une réponse tumorale. Deux études peuvent par exemple être évoquées dans le cas de traitements avec des SIR-Sphères. Flamen *et al.* ont évalué la réponse tumorale à partir d'un examen ¹⁸F-FDG en quantifiant le changement du niveau de glycolyse de chaque lésion (TLG – Total Lesion Glycolysis) pour 10 patients présentant des métastases [15]. La répartition des lésions étudiées en deux sous-groupes selon si le changement de TLG était inférieur ou supérieur à 50% a alors mis en évidence une corrélation significative avec les doses absorbées moyennes aux lésions. Pour un échantillon de 25 patients avec des métastases, Lam *et al.* ont évalué la réponse tumorale avec le critère

RECIST 1.1⁷¹ [36] et ont mis en évidence une différence significative sur la dose absorbée moyenne à la tumeur entre le groupe de patients ayant répondu au traitement ($82,7 \text{ Gy} \pm 23,9 \text{ Gy}$) et le groupe de patients n'ayant pas répondu au traitement ($31,0 \text{ Gy} \pm 10,9 \text{ Gy}$) [11]. De plus, cette étude a démontré que la dose absorbée moyenne aux lésions hépatiques était prédictive de la survie [11]. En ce qui concerne le traitement des CHC avec des TheraSpheres®, l'étude de Garin *et al.* a mis en évidence l'existence d'une valeur seuil à 205 Gy pour la dose absorbée moyenne aux lésions hyper-vascularisées permettant d'obtenir une réponse tumorale ainsi que l'existence d'une corrélation entre la dose absorbée moyenne aux lésions et la survie globale [18]. De plus, cette étude reporte le cas de trois patients avec des thromboses de la veine porte s'étant vu proposer une hépatectomie ou une transplantation hépatique suite au traitement SIRT, ce qui est crucial étant donné que ces patients sont généralement considérés comme incurables. Les résultats de cette étude ont ensuite été confirmés à partir d'un échantillon plus large [12].

2.5. Conclusion

Malgré le fait que les méthodes dosimétriques et de nombreux paramètres diffèrent d'une étude à l'autre, plusieurs études ont démontré l'existence de corrélations entre les doses absorbées estimées à partir de la distribution des ^{99m}Tc -MAA et les effets biologiques, que ce soit en termes de toxicité, de réponse ou de survie. Ceci confirme donc l'intérêt des méthodes de planification de traitement basées sur les doses absorbées estimées à partir de la distribution pré-traitement pour l'optimisation des traitements SIRT. Cependant, dans l'état actuel des choses, l'origine des différences entre les relations dose-effet reportées dans la littérature pour la SIRT ne peut être déterminée avec certitude du fait des différences de méthodologie et de données cliniques utilisées d'une étude à l'autre. Il serait donc extrêmement intéressant qu'une étude rétrospective, basée sur une collaboration entre équipes, soit menée en vue d'appliquer les différentes méthodologies sur un même échantillon de patients. Cette étude permettrait d'identifier les facteurs qui ont le plus d'impact sur les estimations dosimétriques et d'établir des relations dose-effet qui soient transposables d'une méthodologie à l'autre et donc utilisables par les différentes équipes en fonction des moyens disponibles pour les calculs dosimétriques. Par ailleurs, les distributions d'activité cumulée pré- et post-traitement pouvant être différentes, une estimation des doses absorbées délivrées obtenue à partir de la distribution d'activité post-traitement pourrait permettre d'aller plus loin dans l'établissement des relations dose-effet en SIRT. Cependant, du fait des difficultés de quantification liées à l'imagerie de ^{90}Y , les reconstructions des acquisitions TEMP- ^{90}Y disponibles pour l'échantillon de patients étudiés dans ces travaux n'étaient pas suffisamment quantitatives pour permettre de réaliser une dosimétrie tridimensionnelle personnalisée. Le paragraphe 3 présente donc la problématique liée à la dosimétrie post-traitement en SIRT ainsi que l'étude préliminaire initiée pour améliorer la reconstruction tomographique des TEMP- ^{90}Y .

3. Evaluation dosimétrique à partir des distributions post-traitement : problématique, étude préliminaire et perspectives

En radiothérapie interne vectorisée (RIV), la distribution post-traitement peut différer de la distribution pré-traitement pour diverses raisons telles que, par exemple, une modification de la position du cathéter dans le cas de la SIRT ou une saturation des cibles biologiques visées dans le cas d'une radioimmunothérapie. Ainsi, quel que soit le degré prédictif de l'évaluation pré-traitement, la connaissance de la distribution spatiale post-traitement est essentielle pour deux raisons principales. Tout

⁷¹ Critère permettant d'évaluer la réponse tumorale.

d'abord, elle constitue un contrôle qualité du traitement, permettant ainsi de vérifier la distribution réelle de l'activité et d'anticiper toute toxicité aigüe en cas de problèmes survenus lors du traitement. De plus, elle permet d'estimer les doses absorbées réellement délivrées lors du traitement. Celles-ci peuvent, d'une part, être comparées aux estimations obtenues à partir de la distribution pré-traitement afin d'évaluer dans quelle mesure l'évaluation pré-traitement est prédictive du traitement proprement dit et, d'autre part, être utilisées pour établir des relations dose-effet robustes.

Dans le cas de la SIRT, la distribution post-traitement des ^{90}Y -microsphères peut être évaluée par imagerie TEMP ou TEP. L'imagerie TEMP de ^{90}Y est extrêmement complexe du fait qu'elle repose sur la détection du rayonnement de freinage (ou rayonnement Bremsstrahlung) des particules beta émises par ^{90}Y . En effet, le faible rendement et la nature continue du spectre du Bremsstrahlung de ^{90}Y limitent sa précision quantitative. De plus, l'absence de pic dans le spectre du rayonnement Bremsstrahlung rend inutilisable les méthodes simples de correction de l'atténuation et de la diffusion [37] et la pénétration des photons de haute énergie à travers les septas du collimateur entraîne une perte supplémentaire de contraste dans les images. Compte tenu de la complexité et de l'imprécision des TEMP- ^{90}Y , le développement récent de l'imagerie TEP- ^{90}Y a suscité d'importants espoirs pour la réalisation d'évaluations post-thérapeutiques en SIRT. Cependant, l'acquisition d'une TEP- ^{90}Y nécessite la disponibilité d'une caméra TEP de dernière génération de type « temps de vol » avec des cristaux LYSO⁷² [38-39], ce qui peut constituer une limitation pour une implémentation de routine dans le cadre des traitements SIRT. En outre, des études récentes, qui seront évoquées plus en détails au paragraphe 3.2, ont démontré que l'implémentation de corrections avancées pendant la reconstruction tomographique des TEMP- ^{90}Y permet d'améliorer significativement la précision quantitative des TEMP- ^{90}Y au point d'en faire une alternative pertinente à la TEP- ^{90}Y [40-44]. Enfin, la problématique de la quantification en TEMP pour les radionucléides utilisés en thérapie a été tout particulièrement abordée dans le Pamphlet No.23 du comité du MIRD [45]. Un pamphlet consacré aux recommandations de bonne pratique pour la quantification des TEMP- ^{90}Y utilisés pour la dosimétrie post-traitement est annoncé pour bientôt.

Ces dernières années, des études reportées dans la littérature ont permis d'établir des corrélations entre les doses absorbées estimées à partir de la distribution des ^{90}Y -microsphères et les effets biologiques découlant d'un traitement SIRT. Par exemple, l'étude de Strigari *et al.* est la première étude ayant établi des modèles NTCP (Normal Tissue Complication Probability) et TCP (Tumour Control Probability) à partir de distributions d'activité définies à l'aide de données TEMP- ^{90}Y dans le cas de traitements de CHC avec des SIR-Spheres®, à la fois en termes de doses absorbées et de BED moyennes [14]. Plus récemment, Kappadath *et al.* ont calculé les distributions de doses absorbées et de BED découlant des distributions d'activité définies à l'aide d'acquisitions TEMP- ^{90}Y pour un échantillon de 14 patients traités pour des CHC [46]. Cette étude a mis en évidence des corrélations entre la réponse, évaluée à partir du critère de l'EASL⁷³, et les distributions des doses absorbées et des BED décrites à partir des doses (dose absorbée ou BED) moyennes et des doses reçues par 50%, 70% et 90% du volume des lésions. Enfin, deux études basées sur une distribution d'activité définie à partir d'acquisitions TEP- ^{90}Y ont été reportées récemment dans la littérature. Tout d'abord, D'Arienzo *et al.* ont reporté une étude de cas réalisée pour une patiente traitée pour des métastases hépatiques avec des SIR-Spheres® [47]. Dans cette étude, une dosimétrie tridimensionnelle basée sur une méthode par voxel-dose kernels a été réalisée et la comparaison avec les

⁷² Lutetium yttrium oxyorthosilicate

⁷³ Critères permettant d'évaluer la réponse tumorale définis par l'association européenne pour l'étude du foie (EASL – European Association for the Study of the Liver).

observations cliniques post-thérapeutique a mis en évidence une rémission complète des régions tumorales ayant reçu des doses absorbées importantes tandis que les métastases progressaient dans les autres régions. Par ailleurs, Kao *et al.* [6] ont reporté une étude portant sur 23 patients traités pour des CHC avec des SIR-Spheres®. Outre la mise en évidence de corrélations entre la distribution des doses absorbées et les effets biologiques à la fois en termes de réponse et de toxicité, cette étude a démontré une très bonne corrélation entre les doses absorbées estimées à partir de l'étape pré-traitement et les doses absorbées délivrées estimées à partir d'acquisitions TEP-⁹⁰Y.

Dans le cadre de nos travaux sur la SIRT en collaboration avec l'HEGP, les données post-traitement disponibles pour cet échantillon de patients étaient une scintigraphie corps entier et un examen TEMP/TDM. Cependant, ces examens étant utilisés en routine clinique uniquement pour vérifier la fixation intra-hépatique des microsphères et l'absence de fixations extra-hépatiques, les reconstructions des acquisitions TEMP n'étaient pas suffisamment quantitatives pour une dosimétrie tridimensionnelle personnalisée. En collaboration avec l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), une étude a donc été initiée en vue d'améliorer la reconstruction tomographique de ces examens. Après un bref état de l'art des méthodes de reconstruction tomographique et de correction des phénomènes perturbant la quantification en TEMP, l'approche adoptée pour améliorer la reconstruction des TEMP-⁹⁰Y acquis sur la gamma-caméra de l'HEGP sera présentée. L'état d'avancement des études préliminaires et les perspectives liées à cette problématique seront finalement exposés.

3.1. Etat de l'art de la reconstruction tomographique en TEMP

3.1.1. Problématique générale

Comme déjà évoqué au chapitre I (cf. § 3.3), lors d'un examen TEMP, les têtes d'acquisition de la gamma-caméra tournent autour du patient pour acquérir des projections bidimensionnelles de la distribution d'activité sous différents angles. Une fois ces projections acquises, il est alors nécessaire d'utiliser des algorithmes de reconstruction tomographique pour remonter à la distribution tridimensionnelle de l'activité dans le corps du patient ; ces algorithmes incluent ou non des corrections des phénomènes perturbant la détection, tels que par exemple l'atténuation, la diffusion, la non-stationnarité de la résolution spatiale ou la fonction de réponse du détecteur.

La Figure 63 illustre le principe de la reconstruction tomographique dans le cas d'une coupe perpendiculaire à l'axe de rotation de la gamma-caméra contenant une source radioactive. La distribution de cette source est définie dans le repère cartésien fixe (O,x,y) par la fonction $f(x,y)$. Sur chaque projection bidimensionnelle acquise par la gamma-caméra, une ligne de projection correspondra à la coupe considérée. Pour la projection acquise à un angle θ par rapport à l'axe x, la ligne de réponse sera une fonction $p(u,\theta)$ qui en tout point de coordonnées u de cette ligne de projection fera correspondre la somme des activités situées sur l'axe v perpendiculaire à l'axe u . Les projections monodimensionnelles $p(u,\theta)$ sous l'incidence θ sont alors reliées à la distribution de l'activité $f(x,y)$ par l'équation 5.1.

$$p(u, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) dv = \int_{-\infty}^{\infty} f(u \cos(\theta) - v \sin(\theta), u \sin(\theta) + v \cos(\theta)) dv \quad (5.1)$$

La reconstruction tomographique est donc un problème inverse qui consiste à estimer la distribution d'activité f à partir des projections p acquises sous différentes incidences. Ce problème est dit « mal posé » car une solution f à la fois unique et stable n'existe pas et ce, pour deux raisons principales. La première raison est qu'un nombre infini de projections est nécessaire pour une inversion analytique

exacte de ce problème conduisant à une solution unique [48] ; en pratique, 60 ou 120 projections sont généralement acquises. La deuxième raison est la présence de bruit de mesure de nature poissonnienne dans les projections acquises.

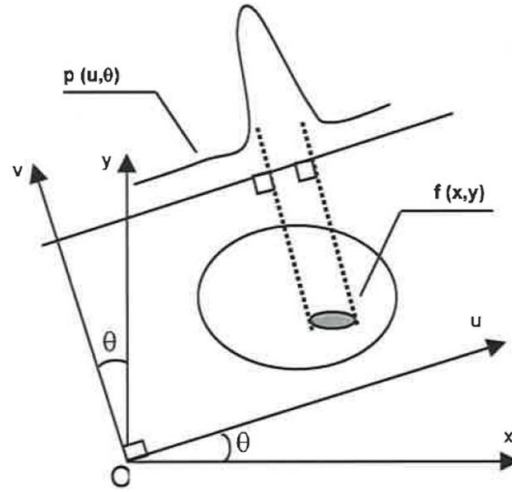


Figure 63 : Projection monodimensionnelle $p(u, \theta)$ de la distribution d'activité $f(x, y)$ sous l'incidence θ [49].

3.1.2. Méthodes de reconstruction tomographique en TEMP

3.1.2.1. Principe général

Les algorithmes de reconstruction sont algébriques ou itératifs. Les méthodes algébriques, dont la plus courante est la rétroprojection filtrée (FBP – Filtered Back Projection), reposent sur une inversion analytique du problème et supposent pour cela que les données soient continues. A l'inverse, les méthodes itératives traitent le problème sous forme discrète à partir des données échantillonnées. Pour cela, les projections sont décrites sous la forme d'un vecteur $\mathcal{P}$ appelé projecteur et de dimensions $P \times N^2$, où P est le nombre de projections et $N \times N$ est le nombre de pixels dans chaque projection, et la distribution d'activité est décrite par un vecteur $\mathcal{F}$ de dimensions V^3 , où V est le nombre de coupes axiales reconstruites, ces coupes étant elles-mêmes composées de $V \times V$ voxels. La relation entre les deux vecteurs est alors définie par l'équation 5.2, où p_i et f_j sont les composantes des vecteurs $\mathcal{P}$ et $\mathcal{F}$, respectivement, ε_i représente le bruit statistique dans le pixel de projection i et R_{ij} sont les composantes d'un vecteur R appelé projecteur de dimensions $(P \times N^2, V^3)$. R_{ij} représente la probabilité qu'un photon émis dans le voxel source j soit détecté dans le pixel de projection i . Les corrections des effets physiques qui perturbent la détection peuvent être intégrées dans le projecteur (cf. § 3.1.3).

$$p_i = \sum_j R_{ij} f_j + \varepsilon_i \quad (5.2)$$

En raison de sa taille importante, l'inversion du projecteur se fait alors de manière itérative. A chaque itération, la distribution d'activité f^n est calculée à partir de la distribution d'activité f^{n-1} estimée à l'itération précédente. Pour cela, les projections calculées à partir de f^{n-1} sont comparées aux projections acquises et la différence est utilisée pour calculer un facteur de correction appliqué pour calculer la distribution f^n . Les algorithmes itératifs sont classés en trois catégories :

- les méthodes algébriques itératives, telles que par exemple la méthode ART (Algebraic Reconstruction Technique), la méthode SIRT (Simultaneous Iterative Reconstruction Technique), la méthode de descente ou la méthode des gradients, qui reconstruisent les projections en résolvant un ensemble d'équations linéaires définies par l'équation 5.2,

- les algorithmes de rétroprojection filtrée itératifs, qui reposent sur l'algorithme FBP, et
- les méthodes statistiques itératives, telles que par exemple la méthode MLEM (Maximum Likelihood Expectation-Maximisation) et la méthode OSEM (Ordered-Subsets Expectation-Maximisation), qui prennent en compte la nature statistique des données acquises [49].

Les algorithmes les plus couramment disponibles sur les consoles cliniques sont la FBP et les algorithmes MLEM et OSEM. Les algorithmes MLEM et OSEM étant plus performants que la FBP [45], seuls ces algorithmes seront détaillés par la suite.

3.1.2.2. Les méthodes MLEM et OSEM

La méthode MLEM a été développée pour la reconstruction tomographique des acquisitions TEMP par Miller *et al.* [50]. Cette méthode prend en compte le fait que la désintégration nucléaire et le bruit de mesure sont des processus stochastiques suivant des lois de Poisson. A chaque itération, la probabilité que la distribution f génère les projections mesurées est évaluée à partir de la fonction de log-vraisemblance définie par l'équation 5.3. L'algorithme MLEM consiste alors à maximiser cette fonction de vraisemblance.

$$\ln(L(f)) = \sum_j \{ -\sum_i R_{ij} f_j + p_j \ln(\sum_i R_{ij} f_j) - \ln(p_j!) \} \quad (5.3)$$

L'estimée f^{n+1} est alors définie par l'équation 5.4 où $f_i^{(n)}$ est l'estimée du pixel i de la distribution f après la $n^{\text{ème}}$ itération, p_j est la valeur du pixel de projection j , R_{ij} est la composante du projecteur pour le voxel source j et le pixel de projection i , $\sum_j R_{ij} p_j$ représente la rétroprojection du vecteur de projection p et $\sum_i R_{ij} f_i^{(n)}$ représente la projection de l'estimée de la distribution $f_i^{(n)}$.

$$f_i^{(n+1)} = f_i^{(n)} \frac{1}{\sum_i R_{ij}} \sum_j R_{ij} \frac{p_j}{\sum_i R_{ij} f_i^{(n)}} \quad (5.4)$$

La méthode MLEM possède trois propriétés intéressantes : (1) elle conserve le nombre total d'événements à chaque itération, (2) si un pixel a une valeur nulle initialement, celle-ci reste nulle, (3) si l'estimée initiale de la distribution est positive, toutes les distributions estimées aux itérations suivantes sont positives. De plus, la méthode MLEM a l'avantage de permettre l'intégration des corrections des phénomènes physiques dans le projecteur. Cependant, elle présente deux inconvénients majeurs, à savoir sa lenteur de convergence et son instabilité à partir d'un grand nombre d'itérations dans le cas de données bruitées. Pour éviter une amplification excessive du bruit, la première solution est de prédéfinir un nombre d'itérations. Dans ce cas, le risque principal est d'arrêter l'algorithme avant sa convergence. Une deuxième solution est d'utiliser des méthodes de régularisation qui reposent sur l'introduction de contraintes sur la distribution d'activité, comme par exemple sur le niveau de bruit maximal accepté.

Pour pallier la lenteur de convergence de l'algorithme MLEM, plusieurs méthodes ont été développées pour accélérer la convergence [51-52]. On peut notamment citer les algorithmes OSEM (Ordered-Subsets Expectation Maximization) et DS-EM (Dual Matrix Ordered Subsets). L'algorithme OSEM est le plus couramment utilisé en clinique et a été utilisé dans ces travaux. Le principe de la méthode OSEM est de regrouper les projections en sous-groupes, ordonnés de façon à ce qu'ils contiennent le maximum d'informations, avant de leur appliquer la méthode MLEM. La distribution estimée à la $n^{\text{ème}}$ itération avec le premier sous-groupe est utilisée pour initialiser l'algorithme MLEM appliqué au deuxième sous-groupe et ainsi de suite, ce qui permet d'accélérer la convergence d'un facteur approximativement égal au nombre de sous-groupes par rapport à un algorithme MLEM classique.

3.1.3. Corrections des phénomènes perturbant la détection en TEMP

Comme évoqué précédemment, un certain nombre de phénomènes perturbent la détection et la quantification en TEMP. Les phénomènes ayant le plus d'impact sont l'atténuation et la diffusion au sein du patient, l'effet de volume partiel, la non-stationnarité de la résolution spatiale et les mouvements cardiaques, respiratoires ou fortuits. Un certain nombre de méthodes a été développé au fil des années pour corriger ces phénomènes. La suite de ce paragraphe a pour objectif de donner un aperçu des différentes méthodes développées jusqu'à présent ; des informations plus détaillées ainsi que les références associées pourront être trouvées dans différentes travaux [49,53-55].

En ce qui concerne la correction d'atténuation, on peut dans un premier temps citer certaines méthodes analytiques de correction d'atténuation sur les projections acquises ou les coupes reconstruites, telles que la méthode de la moyenne géométrique ou de la moyenne arithmétique des projections opposées, la méthode de Bellini ou encore la méthode de Chang. Ces méthodes reposent sur l'hypothèse d'une uniformité du milieu atténuant, ce qui limite donc leur efficacité en pratique. Un certain nombre de méthodes de correction effectuées pendant la reconstruction itérative ont également été mises au point. Ces méthodes reposent sur l'utilisation d'une carte d'atténuation du patient qui peut être obtenue par exemple à partir d'une acquisition tomographique par transmission ou d'une acquisition tomodensitométrique. Les méthodes de correction d'atténuation itératives les plus couramment utilisées en clinique sont la méthode de Chang itérative ou les méthodes modélisant l'atténuation dans le projecteur d'un algorithme itératif.

En ce qui concerne la correction de la diffusion, deux stratégies sont globalement employées. La première stratégie consiste à éliminer les photons diffusés pendant ou après l'acquisition des projections. Une correction de la diffusion pendant l'acquisition est possible en choisissant une fenêtre asymétrique décalée vers les hautes énergies lors de l'acquisition ; l'efficacité de détection est cependant réduite avec cette méthode. En ce qui concerne les méthodes de correction possibles après l'acquisition, elles consistent à estimer la distribution spatiale des photons diffusés afin de les éliminer des données acquises. Cette estimation peut par exemple être réalisée en utilisant les photons détectés dans la fenêtre 20% du photopic, à partir d'une fenêtre secondaire (méthode de Jaszczak), par approximation spectrale, par déconvolution spatiale stationnaire, par déconvolution spatiale non stationnaire à partir de fenêtres multiples ou avec des fonctions de déconvolution déterminées à partir de simulations Monte Carlo ou encore par analyse spectrale. La deuxième stratégie consiste à repositionner les photons diffusés, c'est-à-dire à déterminer leur lieu d'émission réel, pendant les reconstructions. Une première méthode consiste à prendre en compte une correction de la diffusion en même temps que la correction d'atténuation en intégrant une fonction de rehaussement qui peut être estimée expérimentalement ou par simulations Monte Carlo. D'autres méthodes consistant à modéliser la diffusion dans le projecteur d'un algorithme itératif ont également été développées, tel que par exemple la méthode SDSE (slab-derived scatter estimation), une méthode basée sur les formules de Klein-Nishina ou encore la méthode ESSE (Effective Scatter Source Estimation). A l'heure actuelle, seules les méthodes les plus simples sont disponibles sur les systèmes commerciaux, la plus utilisée étant la méthode de Jaszczak. Les méthodes consistant à modéliser la fonction de réponse du diffusé dans le projecteur d'un algorithme de reconstruction itératif conduisent à une meilleure quantification et à un meilleur rapport signal-sur-bruit que les méthodes reposant sur la soustraction des photons diffusés. De plus, seule la méthode consistant à modéliser la fonction de réponse du diffusé dans le projecteur par simulations Monte Carlo permet une correction précise, au prix cependant d'importants temps de calcul.

En ce qui concerne la correction de la résolution spatiale, elle peut être effectuée par filtrage non stationnaire des projections avant reconstruction ou à l'aide d'une modélisation de la fonction de réponse non stationnaire dans le projecteur d'un algorithme de reconstruction itératif. Il n'y a cependant pas de consensus à l'heure actuelle sur la meilleure méthode de correction de la résolution spatiale [53]. De plus, assez peu de travaux portent sur la correction de l'effet de volume partiel en TEMP. Deux stratégies sont cependant investiguées : l'utilisation de coefficients de recouvrement en fonction de la taille de la structure d'intérêt ou l'inversion d'une matrice de contamination croisée [53]. Enfin, en ce qui concerne la correction des mouvements cardiaques et respiratoires, des travaux sont en cours pour utiliser des méthodes de synchronisation à l'électrocardiogramme ou aux mouvements respiratoires [53].

En pratique, des corrections d'atténuation modélisées dans un algorithme de reconstruction itératif sont de plus en plus disponibles sur les systèmes commerciaux, des corrections de la diffusion sont disponibles mais peu utilisées et les corrections de volume partiel et de mouvements ne sont pas disponibles en clinique [53]. Enfin, la méthode de correction la plus précise reste la modélisation des différents phénomènes physiques à corriger dans le projecteur d'un algorithme de reconstruction itératif à l'aide de simulations Monte Carlo [53].

3.2. Reconstruction des TEMP-⁹⁰Y avec GATE : problématique et méthodologie

Les travaux sur la SIRT réalisés en collaboration avec l'HEGP étant rétrospectifs, l'optimisation du protocole d'acquisition des TEMP-⁹⁰Y n'était pas envisageable pour l'échantillon de traitements étudiés. Le seul axe exploitable pour améliorer la quantification des examens TEMP-⁹⁰Y disponibles se situait donc au niveau de la reconstruction tomographique et des corrections des phénomènes perturbant la détection. De plus, les méthodes de correction nécessitant des acquisitions dans d'autres fenêtres d'énergie n'étaient également pas accessibles pour cette étude et aucune correction spécifique à l'⁹⁰Y n'était disponible au niveau des logiciels cliniques de reconstruction tomographique disponibles à l'HEGP.

Ces dernières années, plusieurs études portant sur la reconstruction tomographique des TEMP-⁹⁰Y ont été publiées. Dans le cadre de radioimmunothérapies au Zevalin®, Minarik *et al.* ont tout d'abord démontré la faisabilité clinique d'une méthode de reconstruction des TEMP-⁹⁰Y incluant des corrections de l'atténuation, de la diffusion et de la réponse du collimateur et du détecteur basées sur des modèles, dont les paramètres étaient définis à partir de simulations Monte Carlo à l'aide du logiciel SIMIND [40-41]. Rong *et al.* ont ensuite démontré que la quantification de l'activité des TEMP-⁹⁰Y pouvait être améliorée par la modélisation de l'atténuation, de la diffusion et de la réponse du collimateur et du détecteur sous forme de kernels précalculés par simulations Monte Carlo et utilisés pendant la reconstruction [42]. Plus récemment, Elschot *et al.* ont démontré, en intégrant un simulateur Monte Carlo adapté à l'⁹⁰Y dans un algorithme de reconstruction statistique pour corriger de l'atténuation et de la diffusion, que la précision quantitative des TEMP-⁹⁰Y peut être significativement améliorée à l'aide de cette méthode [43-44]. Ces études confirment l'intérêt de l'implémentation de corrections avancées des phénomènes perturbant la détection en TEMP-⁹⁰Y et l'avantage des simulations Monte Carlo pour cette problématique. En effet, comme déjà évoqué, la méthode la plus précise pour corriger les phénomènes physiques perturbant la quantification en TEMP est la modélisation de ces phénomènes dans le projecteur d'un algorithme de reconstruction itératif à l'aide de simulations Monte Carlo. Cette modélisation est l'une des applications possibles de la plateforme GATE, qui permet de modéliser une gamma-caméra afin de simuler l'ensemble des phénomènes physiques en œuvre lors de l'acquisition de projections et d'en déduire un projecteur utilisable dans un algorithme de reconstruction itératif [56-59]. Après une présentation de la plateforme

GATE, les paragraphes suivants seront consacrés à la méthodologie envisagée pour améliorer la reconstruction des TEMP-⁹⁰Y disponibles dans le cadre des traitements SIRT exploités dans ces travaux, à la description des études préliminaires déjà réalisées et aux perspectives à court terme relatives à cette problématique.

3.2.1. Présentation de la plateforme GATE

Comme déjà évoqué, les simulations Monte Carlo sont aujourd'hui utilisées pour résoudre de nombreux problèmes en imagerie scintigraphique. Au début des années 2000, un état des lieux des codes disponibles pour les applications d'imagerie tomographique en médecine nucléaire a permis d'identifier la nécessité du développement d'une plateforme dédiée qui soit à la fois flexible, fiable en termes de modélisation de la physique, validée et maintenue au cours du temps. A cette époque, deux types de code de calculs Monte Carlo étaient disponibles pour les applications d'imagerie nucléaire : les codes génériques, tels que EGS4, GEANT, MCNP ou ITS (cf. chapitre I, § 3.5.1.1), et les codes spécifiquement développés pour la TEMP et la TEP, tels que SIMIND, SimSET, SimSPECT ou PETSIM [60-61]. Les codes génériques avaient l'avantage d'être fiables, de reposer sur des modèles bien validés de physique, de proposer des outils de construction de géométries et de visualisation efficaces. Cependant, la modélisation de gamma-caméras et de caméras TEP pour la simulation d'acquisitions TEMP ou TEP restait complexe. A l'inverse, les codes spécifiquement dédiés à la TEMP et à la TEP étaient limités par le manque de flexibilité, de validation, de précision et de maintenance [61]. Enfin, aucun code disponible ne permettait de gérer dans les simulations les processus dépendants du temps tels que la biocinétique du radiopharmaceutique ou le mouvement de la table et des têtes d'acquisition. Cet état de fait a conduit à la définition d'un cahier des charges et à la création de la collaboration OpenGATE dans le but de créer une plateforme simple d'utilisation permettant la modélisation de géométries complexes et la simulation de configurations d'imagerie variées tout en incluant les modèles physiques robustes des codes de calcul génériques [56-57].

GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission), développée conjointement depuis 2001 par un groupement de laboratoires principalement européens, est donc une plateforme de simulation Monte Carlo dédiée à la simulation d'applications en TEMP et en TEP [58-59]. Cette plateforme permet de modéliser une gamma-caméra afin de simuler l'ensemble des phénomènes physiques en œuvre lors d'une acquisition d'images d'émission. Ces simulations peuvent alors être utilisées pour optimiser la technologie utilisée, comme par exemple un collimateur, pour optimiser un protocole d'acquisition ou pour améliorer la reconstruction tomographique en intégrant des corrections. GATE est basée sur le code de calcul Monte Carlo GEANT4, développé depuis 1994 par l'organisation européenne pour la recherche nucléaire (CERN) et codée en C++. L'architecture de GATE, qui a été décrite en détails dans la littérature [58,62], repose sur différentes couches : la couche centrale, la couche d'applications et la couche utilisateur. La couche centrale et la couche d'applications, développées par la collaboration OpenGATE, définissent les caractéristiques et fonctions générales de GATE. La couche centrale, qui inclut l'ensemble des bibliothèques de GEANT4, définit les mécanismes disponibles dans GATE. Ces mécanismes, définis sous forme de classes, incluent la construction de la géométrie, les modèles physiques d'interaction, le générateur d'événements primaires, la gestion de la visualisation et l'horloge virtuelle permettant la gestion des phénomènes dépendant du temps. La couche d'applications définit ensuite, à partir de ces classes de base, des classes d'objet ou de processus plus spécifiques. La couche utilisateur permet ensuite de définir les paramètres d'une simulation à l'aide de commandes écrites sous forme de scripts ce qui permet à l'utilisateur de pouvoir modéliser une gamma-caméra sans avoir à coder en C++. Enfin, le code

source de GATE étant libre d'accès, il est toujours possible à l'utilisateur de définir de nouvelles classes au niveau de la couche d'applications pour répondre à des besoins spécifiques.

3.2.2.Méthodologie adoptée

L'objectif final est d'utiliser un modèle de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP développé sous GATE pour améliorer la reconstruction tomographique des acquisitions TEMP-⁹⁰Y réalisées à l'HEGP après un traitement SIRT. Pour cela, la première étape est de modéliser la gamma-caméra sous GATE et de valider le modèle créé en comparant les mesures expérimentales des performances de la gamma-caméra (spectre en énergie, sensibilité et résolution spatiale) aux estimations de ces mêmes grandeurs obtenues par simulations des expériences sous GATE. Une fois le modèle de gamma-caméra validé, la deuxième étape consiste à utiliser GATE pour définir un projecteur spécifique au patient qui tienne compte de l'ensemble des interactions des particules émises avec le corps du patient ainsi qu'avec les différents éléments de la gamma-caméra. Pour cela, les images TDM de l'examen TEMP/TDM disponible sont utilisées pour décrire l'anatomie du patient sous forme d'un fantôme voxelisé qui est ensuite intégré à la modélisation GATE. Une source d'activité homogène est alors définie dans le fantôme voxelisé et les projections associées à cette configuration de source radioactive sont simulées avec GATE. Le projecteur est ensuite calculé à partir des résultats de ces simulations afin de définir la probabilité qu'un pixel de détection i détecte une particule émise dans le voxel j du fantôme voxelisé (cf. § 3.1.2.1). La troisième et dernière étape consiste alors à utiliser ce projecteur dans un algorithme de reconstruction itératif, de type MLEM ou OSEM, afin de reconstruire les examens TEMP en tenant compte des différents phénomènes perturbant la quantification. La Figure 64 illustre le principe général de cette méthodologie. Les études préliminaires réalisées en vue de mettre en œuvre cette méthodologie et les perspectives à court terme sont présentées au paragraphe 3.3.

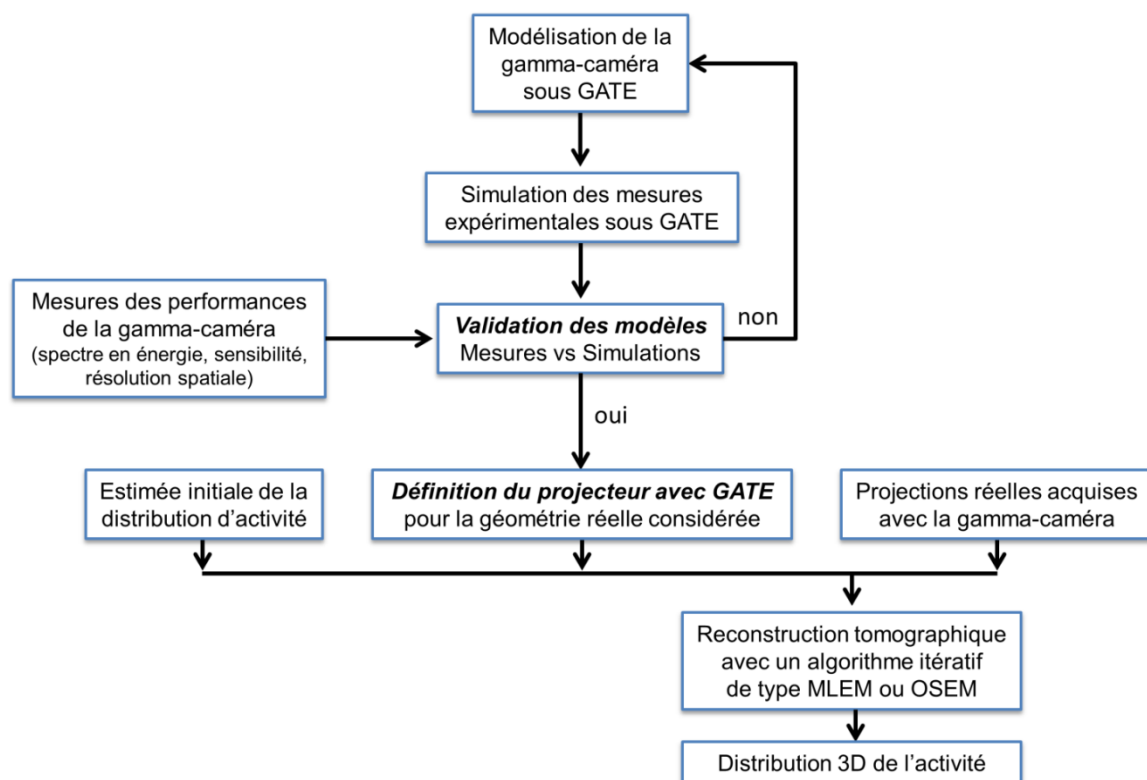


Figure 64 : Principe général de la méthodologie basée sur GATE pour améliorer la reconstruction tomographique des examens TEMP-⁹⁰Y acquis à l'HEGP dans le cadre des traitements SIRT.

3.3. Reconstruction des TEMP-⁹⁰Y avec GATE : études préliminaires et perspectives

La mise en œuvre de la méthodologie décrite au paragraphe 3.2 pour l'amélioration de la reconstruction tomographique des TEMP-⁹⁰Y disponibles pour l'échantillon de patients traités par SIRT à l'HEGP a été initiée en collaboration avec l'HEGP au cours de ces travaux de thèse. Ce paragraphe a pour objectif de décrire les études préliminaires réalisées à ce jour et les perspectives à moyen terme concernant cette étude.

3.3.1. Création et validation des modèles de gamma-caméra

Comme déjà évoqué, la première étape consiste à créer sous GATE un modèle de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* de l'HEGP utilisée pour l'acquisition des TEMP-⁹⁰Y après les traitements SIRT et de valider ce modèle en comparant les mesures expérimentales des performances de la gamma-caméra aux résultats obtenus lors de la simulation des mêmes expériences avec le modèle GATE.

Il est important de noter qu'une validation spécifique doit être réalisée pour chaque radionucléide. Nous avons donc décidé de valider le modèle de la gamma-caméra pour le ^{99m}Tc et l'⁹⁰Y dans la mesure où une validation du modèle pour le ^{99m}Tc peut être comparée aux résultats publiés dans la littérature pour d'autres modèles de gamma-caméras. A l'HEGP, les acquisitions TEMP pour la détection du ^{99m}Tc et l'⁹⁰Y étant réalisées avec un collimateur différent (LEHR et MEGP, respectivement), deux modèles de gamma-caméra ont été créés à partir des caractéristiques renseignées dans les documentations techniques fournies par le constructeur. Enfin, la modélisation des collimateurs pouvant être une source potentielle d'erreurs, un modèle sans collimateur (configuration intrinsèque) a également été créé. La méthode suivie pour créer ces modèles de gamma-caméra sous GATE est décrite en Annexe 8.

En vue de valider ces modèles, des expériences ont été réalisées afin de caractériser le spectre en énergie, la sensibilité et la résolution spatiale de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP. Ces expériences ont été réalisées en s'inspirant des recommandations de la société française de physique médicale (SFPM) pour le contrôle qualité et la mesure des performances des gamma-caméras [63]. Dans un premier temps, ces expériences ont été réalisées avec une solution de ^{99m}Tc pour les trois configurations (LEHR, MEGP et intrinsèque) ; la configuration MEGP a été utilisée pour valider la modélisation du collimateur MEGP indépendamment de l'⁹⁰Y. Dans un deuxième temps, les mêmes expériences ont été réalisées avec une solution d'⁹⁰Y et un collimateur MEGP. Les protocoles mis en place pour ces expériences sont décrits en Annexe 9 pour le ^{99m}Tc et l'⁹⁰Y. Un stage de master a ensuite été consacré à la simulation de ces expériences à partir des modèles de gamma-caméra créés sous GATE. A l'heure actuelle, la validation des modèles étant en cours de finalisation, ces résultats ne sont pas présentés dans ce manuscrit.

3.3.2. Projecteurs personnalisés et algorithme de reconstruction itératifs

Une fois les modèles de gamma-caméra validés pour le ^{99m}Tc et l'⁹⁰Y, l'étape suivante consiste à utiliser une simulation GATE pour générer le projecteur associé à l'anatomie d'un patient et à utiliser ensuite ce projecteur dans un algorithme de reconstruction itératif pour reconstruire des projections réelles acquises pour le patient considéré. Le développement des procédures informatiques permettant de définir le projecteur associé à une géométrie à partir des fichiers de sortie générés par GATE à la fin de la simulation Monte Carlo et d'un algorithme de reconstruction itératif de type MLEM intégrant ces projecteurs a été initié dans le cadre d'une collaboration avec l'Institut Gustave Roussy (IGR) [64].

Par ailleurs, des acquisitions sur fantôme NEMA⁷⁴ ont été réalisées avec des solutions de ^{99m}Tc et d' ^{90}Y afin de pouvoir tester ces différentes étapes avant leur utilisation pour la reconstruction de données cliniques. En effet, ces expériences, pour lesquelles la géométrie et la distribution d'activité sont connues, permettront de valider l'étape de génération du projecteur et son utilisation dans l'algorithme de reconstruction itératif développé. Le protocole expérimental suivi pour les acquisitions sur fantôme NEMA est présenté en Annexe 10. En outre, afin de comparer quantitativement les différentes reconstructions qui seront obtenues et de quantifier l'amélioration apportée par cette méthode, un outil d'analyse a été développé sous IDL (Interactive Data Language). Cet outil permet de quantifier, d'une part, le coefficient de recouvrement de contraste⁷⁵ de chacune des six sphères du fantôme NEMA en utilisant les mêmes ROI pour chaque reconstruction et, d'autre part, de tracer les profils d'activité à travers les sphères selon les axes x, y et z. De plus, 24 reconstructions tomographiques, dont celle correspondant au protocole standard utilisé à l'HEGP, ont été réalisées à l'aide du logiciel clinique à partir d'une des acquisitions TEMP- ^{90}Y du fantôme NEMA. Ces reconstructions ont ensuite été utilisées pour tester cet outil ; les tests réalisés sont détaillés en Annexe 11. Enfin, les valeurs du coefficient de recouvrement de contraste et les profils obtenus pour la reconstruction réalisée avec le protocole standard utilisé à l'HEGP pourront servir de référence pour l'estimation de l'amélioration introduite par la méthode de reconstruction tomographique des TEMP- ^{90}Y basée sur l'utilisation de la plateforme GATE initiée au cours de ces travaux.

4. Conclusion

L'évaluation post-thérapeutique et l'établissement de relations dose-effet nécessite l'estimation des doses réellement délivrées lors d'une RIV. Dans un premier temps, la PMCD a donc été utilisée pour calculer, à partir de la distribution pré-traitement des ^{99m}Tc -MAA, la distribution des doses absorbées et les grandeurs radiobiologiques découlant des activités réellement injectées aux patients lors des traitements SIRT dont les données ont été analysées rétrospectivement dans ces travaux. En raison de nombreuses différences méthodologiques d'une étude à l'autre, la comparaison des valeurs obtenues avec les résultats reportés par d'autres équipes dans la littérature n'a pu être faite qu'en termes d'ordre de grandeur. Néanmoins, plusieurs études ont clairement montré l'existence de corrélations entre les doses absorbées estimées à partir de la distribution d'activité pré-traitement et les effets biologiques des traitements SIRT. Il ressort également de ces études que les relations dose-effet doivent être recherchées pour chaque type de microsphères et pour des groupes de patients et de pathologies homogènes. Aujourd'hui, la réalisation d'une étude collaborative visant l'application des différentes méthodes reportées dans la littérature sur un même échantillon de données cliniques serait d'un grand intérêt. Elle permettrait d'une part, d'identifier avec certitude les facteurs qui ont le plus d'impact sur les estimations dosimétriques et, d'autre part, d'établir des relations dose-effet qui soient transposables d'une méthodologie à l'autre et donc utilisables par les différentes équipes, en fonction des moyens disponibles.

Par ailleurs, les distributions d'activité cumulée pré- et post-traitement pouvant être différentes, une estimation des doses absorbées délivrées obtenue à partir de la distribution d'activité post-traitement pourrait permettre, dans un deuxième temps, d'aller plus loin dans l'établissement des relations dose-effet en SIRT. Cependant, du fait des problèmes de quantification liés à l'imagerie de l' ^{90}Y , les reconstructions des acquisitions TEMP- ^{90}Y disponibles pour l'échantillon de patients étudiés dans ces

⁷⁴ Cylindre droit avec une section de forme anthropomorphe dans lequel six sphères creuses peuvent être positionnées.

⁷⁵ Le coefficient de recouvrement de contraste, défini en Annexe 11, est le rapport du contraste mesuré sur les images par le contraste expérimental.

travaux n'étaient pas suffisamment quantitatives pour réaliser une dosimétrie tridimensionnelle personnalisée. Une étude préliminaire, reposant sur l'utilisation de la plateforme de simulation GATE, a donc été initiée en vue d'améliorer la reconstruction tomographique des acquisitions TEMP- ^{90}Y réalisées à l'HEGP. Les expériences permettant de mesurer les performances de la gamma-caméra Infinia Hawkeye 4 de l'HEGP en vue de valider les modèles créés sous GATE ont été réalisées. La validation des modèles est en cours de finalisation dans le cadre d'un stage de master. De plus, des acquisitions sur fantôme NEMA ont été réalisées avec des solutions de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et d' ^{90}Y afin de pouvoir tester les outils développés pour des acquisitions obtenues à partir d'une géométrie et d'une distribution d'activité connues. Les modèles créés sous GATE seront donc utilisés pour définir des projecteurs spécifiques au fantôme NEMA qui seront alors intégrés dans un algorithme de reconstruction itératif de type MLEM développé en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy. Cette étude sera ensuite poursuivie pour reconstruire les acquisitions TEMP- ^{90}Y cliniques à l'aide de l'algorithme de reconstruction itératif développé dans lequel aura été intégré un projecteur spécifique à chaque patient. Enfin, des dosimétries Monte Carlo personnalisées post-traitement pourront être obtenues à l'aide du logiciel OEDIPE à partir de ces reconstructions améliorées des TEMP- ^{90}Y pour les 18 traitements SIRT de l'échantillon étudié dans ces travaux. Ces dosimétries pourront alors être comparées à celles obtenues à partir des distributions pré-traitement et utilisées pour établir des relations dose-effet à partir des observations cliniques post-traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Lhommel R., van Elmbt L., Goffette P., van den Eynde M., Jamar F., Pauwels S., Walrand S.** Feasibility of ^{90}Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010, Vol. 37, 9, pp. 1654-1662.
2. **Walrand S., Flux G.D., Konijnenberg M. W., Valkema R., Krenning E.P., Lhommel R., Pauwels S., Jamar F.** Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: ^{86}Y or ^{90}Y imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011, Vol. 38, Suppl 1, pp. S57-S68.
3. **Gates V.L., Esmail A.A., Marshall K., Spies S., Salem R.** Internal pair production of ^{90}Y permits hepatic localization of microspheres using routine PET: proof of concept. *J Nucl Med*. 2011, Vol. 52, 1, pp. 72-76.
4. **Carlier T., Eugène T., Bodet-Milin C., Garin E., Ansquer C., Rousseau C., Ferrer L., Barbet J., Schoenahl F., Kraeber-Bodéré F.** Assessment of acquisition protocols for routine imaging of Y-90 using PET/CT. *EJNMMI Res*. 2013, Vol. 3, 1, p. 11.
5. **Goedicke A., Berker Y., Verburg V.A., Behrendt F.F., Winz O., Mottaghy F.M.** Study-parameter impact in quantitative 90-yttrium PET imaging for radioembolization treatment monitoring and dosimetry. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013, Vol. 32, 3, pp. 485-492.
6. **Kao Y.H., Steinberg J.D., Tay Y.S., Lim G.K., Yan J., Townsend D.W., Budgeon C.A., Boucek J.A., Francis R.J., Cheo T.S., Burgmans M.C., Irani F.G., Lo R.H., Tay K.H., Tan B.S., Chow P.K.H., Satchithanatham S., Tan A.E., Ng D.C., Goh A.S.** Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*. 2013, Vol. 3, 1, p. 57.
7. **Wundergem M., Smits M.L.J., Elschot M., de Jong H.W.A.M., Verkooijen H.M., van den Bosch M.A.A.J., Nijssen J.F.W., Lam M.G.E.H.** $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of ^{90}Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med*. 2013, Vol. 54, pp. 1294-1301.
8. **Sangro B., Gil-Alzugaray B., Rodriguez J., Sola I., Martinez-Cuesta A., Viudez A., Chopitea A., Inarrairaegui M., Arbizu J., Bilbao J.I.** Liver disease induced by radioembolization of liver tumors. *Cancer*. 2008, Vol. 112, 7, pp. 1538-1546.
9. **Riaz A., Gates V., Atassi B., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F., Ryu R.K., Sato K.T., Baker T., Kulik L., Gupta R., Abecassis M., Benson A.B., Omary R., Millender L., Kennedy A., Salem R.** Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2011, Vol. 79, 1, pp. 163-171.
10. **Chiesa C., Mira M., Maccauro M., Romito R., Spreafico C., Sposito C., Bhoori S., Morosi C., Pellizzari S., Negri A., Civelli E., Lanocita R., Camerini T., Bampo C., Carrara M., Seregni E., Marchiano A., Mazzaferro V., Bombardieri E.** A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with ^{90}Y glass microspheres. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012, Vol. 56, pp. 503-508.
11. **Lam M.G.E.H., Goris M.L., Iagaru A.H., Mittra E.S., Louie J.D., Sze D.Y.** Prognostic utility of ^{90}Y radioembolization dosimetry based on fusion $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colloid SPECT. *J Nucl Med*. 2013, Vol. 54, pp. 2055-2061.
12. **Garin E., Lenoir L., Edeline J., Laffont S., Mesbah H., Porée P., Sulpice L., Boudjema K., Mesbah M., Guillygomarc'h A., Quehen E., Pracht M., Raoul J.L., Clement B., Rolland Y., Boucher E.** Boosted selective internal radiation therapy with ^{90}Y -loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma

patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013, Vol. 40, pp. 1057-1068.

13. **Kennedy A., Nag S., Salem R., Murthy R., McEwan A.J., Nutting C., Benson A., Espat J., Bilbao J.I., Sharma R.A., Thomas J.P., Coldwell D.** Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007, Vol. 68, 1, pp. 13-23.

14. **Strigari L., Sciuto R., Rea S., Carpanese L., Pizzi G., Soriani A., Iaccarino G., Benassi M., Ettore G.M., Maini C.L.** Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -SIR Spheres: Radiobiologic considerations. *J Nucl Med*. 2010, Vol. 51, pp. 1377-1385.

15. **Flamen P., Venderlinden B., Delatte P., Ghanem G., Ameye L., Van Den Eynde M., Hendlisz A.** Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol*. 2008, Vol. 53, pp. 6591-6603.

16. **Cremonesi M., Ferrari M., Bartolomei M., Orsi F., Bonomo G., Arico D., Mallia A., De Cicco C., Pedrolì G., Paganelli G.** Radioembolisation with ^{90}Y -microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008, Vol. 35, pp. 2088-2096.

17. **Lambert B., Sturm E., Mertens J., Oltendreiter R., Smeets P., Troisi R., Van Vlierberghe H., Defreyne L.** Intra-arterial treatment with ^{90}Y microspheres for hepatocellular carcinoma: 4 years experience at the Ghent University Hospital. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011, Vol. 38, pp. 2117-2124.

18. **Garin E., Lenoir L., Rolland Y., Edeline J., Mesbah H., Laffont S., Porée P., Clement B., Raoul J.L., Boucher E.** Dosimetry based on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ^{90}Y -loaded glass microspheres: Preliminary results. *J Nucl Med*. 2012, Vol. 53, pp. 255-263.

19. **Srinivas S.M.** *Radiation dosimetry and outcomes in Y-90 microsphere therapy*. Annual meeting, Saint-Louis : SNMMI, 2014. 10 juin 2014.

20. **Chiesa C., Maccauro M., Romito R., Spreafico C., Pellizzari S., Negri A., Sposito C., Morosi C., Civelli E., Lanocita R., Camerini T., Bampo C., Bhoori S., Seregni E., Marchiano A., Mazzaferro V., Bombardieri E.** Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with ^{90}Y microspheres: the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011, Vol. 55, 168-197.

21. **Dieudonné A., Hobbs R.F., Lebtahi R., Maurel F., Baechler S., Wahl R.L., Boubaker A., Le Guludec D., Sgouros G., Gardin I.** Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med*. 2013, Vol. 54, 2, pp. 236-243.

22. **Lanconelli N., Pacilio M., Lo Meo S., Botta F., Di Dia A., Torres Aroche L.A., Coca Pérez M.A., Cremonesi M.** A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Phys Med Biol*. 2012, Vol. 57, pp. 517-533.

23. **Lau W.Y., Ho S., Leung T.W.T., Chan M., Ho R., Johnson P.J., Li A.K.C.** Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90-yttrium microspheres. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1998, Vol. 40, 3, pp. 583-592.

24. **Kao Y.H., Hock Tan A.E., Burgmans M.C., Irani F.G., Khoo L.S., Gong Lo R.H., Tay K.H., Tan B.S., Hoe Chow P.K., Eng Ng D.C., Whatt Goh A.S.** Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-

specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective ^{90}Y radioembolization. *J Nucl Med*. 2012, Vol. 53, 4, pp. 559-566.

25. **Bernardini M., Smadja C., Faraggi M., Orio S., Petitguillaume A., Desbrée A., Ghazzar N.** Selective liver internal radiation with ^{90}Y resin microspheres: comparison between pre-treatment planning calculation methods. *Physica Medica*. 2014.

26. **Kennedy A., Dezarn W., Weiss A.** Patient specific 3D image-based radiation dose estimates for ^{90}Y microsphere hepatic radioembolization in metastatic tumors. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2011, Vol. 2, 1, pp. 1-8.

27. **Sarfaraz M., Kennedy A.S., Lodge M.A., Li X.A., Wu X., Yu C.X.** Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma. *Med Phys*. 2004, Vol. 31, 9, pp. 2449-2453.

28. **Dieudonné A., Garin E., Laffont S., Rolland Y., Lebtahi R., Leguludec D., Gardin I.** Clinical feasibility of fast 3-dimensional dosimetry of the liver for treatment planning of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -microspheres. *J Nucl Med*. 2011, Vol. 52, 12, pp. 1930-1937.

29. **O'Donoghue J.A.** Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 1999, Vol. 40, pp. 1337-1341.

30. **Ho S., Lau W.Y., Leung T.W.T., Chan M. Johnson P.J., Li A.K.C.** Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med*. 1997, Vol. 24, pp. 293-298.

31. **Salem R., Parikh P., Atassi B., Lewandowski R.J., Ryu R.K., Sato K.T., Gates V.L., Ibrahim S., Mulcahy M.F., Kulik L., Liu D.M., Riaz A., Omary R.A., Kennedy A.S.** Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intraarterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Onc*. 2008, Vol. 31, pp. 431-438.

32. **Goin J.E., Salem R., Carr B.I., Dancy J.E., Soulen M.C., Geschwind J.F.H., Goin K., Van Buskirk M., Thurston K.** Treatment of unresectable hepatocellular with intrahepatic yttrium-90 microspheres: a risk-stratification analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2005, Vol. 16, pp. 195-203.

33. **Young J.Y., Rhee T.K., Atassi B., Gates V.L., Kulik L., Mulcahy M.F., Larson A.C., Ryu R.K., Sato K.T., Lewandowski R.J., Omary R.A., Salem R.** Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2007, Vol. 18, pp. 1375-1382.

34. **Rhee T.K., Omary R.A., Gates V., Mounajjed T., Larson A.C., Barakat O., Sato K.T., Mulcahy M., Gordon S., Lewandowski R.J., Salem R.** The effect of catheter-direct CT angiography on yttrium-90 radioembolization treatment of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2005, Vol. 16, pp. 1085-1091.

35. **Di Dia A., Botta F., Cremonesi M., Ferrari M., Bartolomei M., Orsi F., Bonomo G., De Cicco C., Bodei L., Pedrolì G., Bartolotta A., Paganelli G.** Dosimetric evaluation in ^{90}Y microspheres treatment of liver metastasis: comparison of planar standard 3D dosimetry and voxel dosimetry methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010, Vol. 37, Suppl 2, pp. S292-OP536.

36. **Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancy J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J.** New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009, Vol. 45, pp. 228-247.

37. **Elschot M., Nijssen J.F.W., Dam A.J., de Jong H.W.A.M.** Quantitative evaluation of scintillation camera imaging characteristics of isotopes used in liver radioembolization. *PLoS ONE*. 2011, Vol. 6, p. e26174.
38. **Willowson K., Forwood N., Jakoby B.W., Smith A.M., Bailey D.L.** Quantitative Y-90 image reconstruction in PET. *Med Phys*. 2012, Vol. 39, pp. 7153-7159.
39. **van Elmbt L., Vandenberghe S., Walrand S., Pauwels S., Jamar F.** Comparison of yttrium-90 quantitative imaging by TOF and non-TOF PET in phantom of liver selective internal radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2011, Vol. 56, 21, pp. 6759-6777.
40. **Minarik D., Sjögreen-Gleisner K., Ljungberg M.** Evaluation of quantitative ^{90}Y SPECT based on experimental phantom studies. *Phys Med Biol*. 2008, Vol. 53, pp. 5689-5703.
41. **Minarik D., Sjögreen-Gleisner K., Linden O., Wingardh K., Tennvall J., Strand S.E., Ljungberg M.** 90Y Bremsstrahlung imaging for absorbed-dose assessment in high-dose radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 2010, Vol. 51, pp. 1974-1978.
42. **Rong X., Ljungberg M., Rault E., Vandenberghe S., Frey E.C.** Development and evaluation of an improved quantitative Y-90 Bremsstrahlung SPECT method. *Med Phys*. 2012, Vol. 39, pp. 2346-2358.
43. **Elschot M., Lam M.G.E.H., van den Bosch M.A.A.J., Viergever M.A., de Jong H.W.A.M.** Quantitative Monte Carlo-based ^{90}Y SPECT reconstruction. *J Nucl Med*. 2013, Vol. 54, 9, pp. 1557-1563.
44. **Elschot M., Vermolen B.J., Lam M.G., de Keizer B., van den Bosch M.A., de Jong H.W.** Quantitative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization. *PLoS One*. 2013, Vol. 8, 2, p. e55742.
45. **Dewaraja Y.K., Frey E.C., Sgouros G., Brill A.B., Roberson P., Zanzonico P.B., Ljungberg M.** MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012, Vol. 53, pp. 1310-1325.
46. **Kappadath S., Mikell J., Mourtada F., Mahvash A.** *Voxel-based dosimetry and radiobiological modeling of HCC tumor response after ^{90}Y microsphere therapy*. Saint-Louis : s.n., 2014. SNMMI Annual meeting. p. #503.
47. **D'Arienzo M., Filippi L., Chiaramida P., Chiacchiararelli L., Cianni R., Salvatori R., Scopinaro F., Bagni O.** Absorbed dose to lesion and clinical outcome after liver radioembolization with ^{90}Y microspheres: a case report of PET-based dosimetry. *Ann Nucl Med*. 2013, Vol. 27, pp. 676-680.
48. **Radon J. (1917).** On the determination of functions from their integral values along certain manifolds (traduction anglaise de 1986). *IEEE Trans Med Imaging*. 1986, Vol. 5, 4, pp. 170-176.
49. **Lazaro D.** *Validation de la plateforme de simulation GATE en tomographie d'émission monophotonique et application au développement d'un algorithme de reconstruction 3D complète*. Laboratoire de Physique Corpusculaire (CNRS/IN2P3), Université Blaise Pascal. Aubière : s.n., 2003. Manuscrit de thèse. D.U. 1440.
50. **Miller M.I., Snyder D.L., Miller T.R.** Maximum-likelihood reconstruction for Single-Photon Emission Computed-Tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1985, Vols. NS-32, pp. 769-778.
51. **Hudson H.M., Larkin R.S.** Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994, Vol. 13, pp. 601-609.
52. **Kamphuis C., Beekman F.J., Vierveger M.A., van Rijk P.P.** Dual Matrix Ordered Subset reconstruction for accelerated 3D scatter correction in SPECT. *Eur J Nucl Med*. 1998, Vol. 37, p. 62P.

53. **Buvat I.** *Quantification en tomographie d'émission monophotonique (SPECT)*. Paris : U678 INSERM, 2005. <http://www.guillemet.org/irene>.
54. **Assié K.** *Calculs dosimétriques en radiothérapie métabolique à partir de données acquises en tomographie d'émission monophotonique : application au traitement des lymphomes non-hodgkiniens par Zevalin(R) marqué à l'yttrium-90*. Université Paris XI. Orsay : s.n., 2005. Manuscrit de thèse. DU 7892.
55. **El Bitar Z.** *Optimisation et validation d'un algorithme de reconstruction 3D en tomographie d'émission monophotonique à l'aide de la plateforme de simulation GATE*. Laboratoire de Physique Corpusculaire (CNRS/IN2P3), Université Blaise Pascal. Aubière : s.n., 2006. Manuscrit de thèse. DU 1704.
56. **Strul D.** *Preliminary specifications of a Geant4-based framework for nuclear medicine simulations*. University of Lausanne. 2001. ClearPET Technical Report.
57. **Strul D.** *Specification of a Geant4-based nuclear medicine simulation framework*. Université de Lausanne. 2001. ClearPET Technical report.
58. **Strul D., Santin G., Lazaro D., Breton V., Morel C.** GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission): a PET/SPECT general purpose simulation platform. *Nucl Phys B (Proc. Suppl.)*. 2003, Vol. 125C, pp. 75-79.
59. **Jan S., Santin G., Strul D., Staelens S., Assié K., Autret D., Avner S., Barbier R., Bardiès M., Bloomfield P.M., Brasse D., Breton V., Bruyndonckx P., Buvat I., Chatziioannou A.F., Choi Y., Chung Y.H., Contat C., Donnarieix D., Ferrer L., Glick S.J., Groiselle C.J., Guez D., Honore P.F., Kerhoas-Cavata S., Kirov A.S., Kohli V., Koole M., Krieguer M., van der Laan D.J., Lamare F., Largeron G., Lartizien C., Lazaro D., Maas M.C., Maigne L., Mayet F., Melot F., Merheb C., Pennachio E., Perez J., Pietrzyk U., Rannou F.R., Rey M., Schaart D.R., Schmittlein C.R., Simon L., Song T.Y., Vieira J.M., Visvikis D., Van de Walle R., Wieërs E., Morel C.** GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*. 2004, Vol. 49, pp. 4543-4561.
60. **Zaidi H.** Relevance of accurate Monte Carlo modeling in nuclear medicine imaging. *Med Phys*. 1999, Vol. 26, pp. 574-608.
61. **Buvat I., Castiglioni I.** Monte Carlo simulations in SPECT and PET. *Q J Nucl Med*. 2002, Vol. 46, pp. 48-61.
62. **Santin G., Strul D., Lazaro D., Breton V., Morel C.** GATE, a GEANT4-based simulation platform for PET integrating movement and time management. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2003, Vol. 50, pp. 1516-1521.
63. **Société Française de Physique Médicale (SFPM).** *Contrôle de qualité et mesure des performances des gamma caméras*. 2012. Rapport SFPM n°28.
64. **Robert C.** *Optimisation de l'architecture HiSens, une nouvelle architecture de gamma-caméra CdZnTe haute sensibilité pour l'imagerie clinique*. Université Paris-Sud 11. Orsay : s.n., 2010. Manuscrit de thèse. n° d'ordre 9930.

CONCLUSION GENERALE

Grâce au développement de vecteurs originaux combinés à différents isotopes radioactifs, les applications diagnostiques et thérapeutiques de médecine nucléaire jouent un rôle croissant dans la prise en charge de nombreuses pathologies. Comme dans le cas de la radiothérapie externe, le mode d'action des radiothérapies internes vectorisées (RIV) est lié à l'irradiation des tissus et aux effets déterministes qui en découlent. Cependant, malgré l'existence incontestable d'une corrélation entre la distribution des doses absorbées et les effets biologiques, l'évaluation dosimétrique des RIV, que ce soit pour la planification du traitement ou son évaluation en termes de toxicité et de réponse thérapeutique n'est pas systématique. Cet état de fait peut s'expliquer en partie par l'adoption pour les essais cliniques d'une approche standard d'escalade de dose, similaire à celle utilisée pour les chimiothérapies, alors même que les techniques d'imagerie scintigraphique offrent l'opportunité d'évaluer avant l'administration du traitement la distribution du radiopharmaceutique. Ainsi, le principe d'optimisation au cas par cas fixé par les législations européenne (directive européenne 2013/59/EURATOM) et française (décret 2003-462 du code de la santé publique) pour les utilisations de rayonnements ionisants à visée thérapeutique n'est pas respecté, ce qui peut conduire pour certains patients à l'inefficacité des traitements du fait d'activités injectées trop faibles. Une estimation la plus personnalisée possible des distributions tridimensionnelles des doses absorbées et des doses biologiques efficaces délivrées au cours des traitements de RIV est donc indispensable pour établir les relations dose/effet liées à ces traitements ainsi que pour optimiser leur planification. Cette approche est nécessaire pour démontrer l'efficacité des RIV et évaluer, en fonction du patient, si le traitement sera bénéfique ou non.

L'évaluation dosimétrique des RIV est un problème complexe faisant intervenir de nombreux paramètres qui doivent être définis de la manière la plus personnalisée possible, tels que l'anatomie du patient, la distribution tridimensionnelle de l'activité ou encore la cinétique de distribution et d'élimination du radiopharmaceutique. Par ailleurs, les effets biologiques induits par l'irradiation peuvent également dépendre d'autres paramètres tels que le débit de dose, l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées, les radiosensibilités des différents tissus irradiés ou encore leurs vitesses de réparation et de repopulation. Le formalisme et les technologies permettant, d'une part, de définir les différents paramètres à prendre en compte et, d'autre part, de modéliser les dépôts d'énergie dans les tissus ou les effets biologiques existent. Certaines équipes ont ainsi mené des études rétrospectives visant l'établissement de relations dose-effet en RIV. Il est intéressant de noter que toutes ces études, qui sont basées sur des méthodes dosimétriques plus ou moins complexes, ont abouti à des résultats probants. Cependant, aucun logiciel intégré incluant simultanément tous les paramètres à prendre en compte n'est disponible à ce jour sur les systèmes commerciaux, ce qui peut expliquer en partie le fait que l'évaluation dosimétrique en RIV ne soit pas systématique en clinique contrairement aux pratiques de radiothérapie externe.

Dans ce contexte, une méthode de dosimétrie tridimensionnelle personnalisée basée sur des calculs Monte Carlo directs a été développée au cours de ces travaux. Cette méthode, appelée « dosimétrie Monte Carlo personnalisée » ou PMCD, repose sur l'utilisation du logiciel OEDIPE, développé au Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne (LEDI) de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) depuis le début des années 2000. OEDIPE permet de générer des fichiers d'entrée au code de calcul Monte Carlo MCNPX à partir d'un fantôme voxelisé décrivant l'anatomie, d'une matrice source définissant la distribution d'activité cumulée à l'échelle du voxel et des propriétés physiques des matériaux et du radionucléide considérés. Au cours de ces travaux, le développement du logiciel OEDIPE a été poursuivi. Ainsi, la description des fonctionnalités du logiciel OEDIPE à l'issue de ces travaux a fait l'objet du chapitre

II. Les premiers développements, nécessaires à la mise au point de la PMCD, ont permis, d'une part, d'optimiser la création des fantômes voxelisés personnalisés à partir de différents formats de fichiers définissant les contours des régions d'intérêt (ROI) sur des images TDM ou IRM du patient et, d'autre part, d'automatiser la définition de la distribution tridimensionnelle de l'activité à partir d'images TEMP ou TEP importées au format DICOM. De plus, de nouvelles fonctionnalités ont été développées pour prendre en compte la biocinétique propre au patient, qui peut être définie sous forme d'un modèle prédéfini ou modélisée avec OEDIPE à partir de données d'émission (TEMP ou TEP) à différents temps. Par ailleurs, pour aller plus loin que la notion de dose absorbée, un nouveau module a été implémenté pour calculer la distribution de la dose biologique efficace (BED) et la dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD) aux ROI, qui sont des grandeurs définies par le modèle linéaire-quadratique pour rendre compte des effets biologiques induits par une irradiation. Enfin, des outils d'optimisation ont été développés, comme aide à la planification de traitement. Ces outils permettent de calculer l'activité maximale injectable (MIA) pouvant être injectée au patient tout en respectant des critères de tolérance aux organes à risque définis par l'utilisateur. Associés à des critères de tolérance définis sur la BED, ces outils peuvent être utilisés pour l'élaboration de traitements fractionnés et leur évaluation en termes de BED moyennes et d'EUD aux organes à risque et aux régions cibles. Dans sa version actuelle, le logiciel OEDIPE est donc une interface ergonomique suffisamment automatisée pour la réalisation en clinique de dosimétries Monte Carlo personnalisées dans le cadre d'applications thérapeutiques de médecine nucléaire.

Après le développement des nouvelles fonctionnalités du logiciel OEDIPE, la faisabilité d'une dosimétrie Monte Carlo personnalisée en pratique clinique pour les RIV et son apport potentiel pour la planification et l'évaluation de traitement a été évaluée dans le cadre d'une collaboration avec le service de médecine nucléaire de l'hôpital européen Georges Pompidou (HEGP). Cette étude portait sur la radiothérapie interne sélective (SIRT) qui est utilisée pour le traitement, par injection intra-artérielle de ^{90}Y -microsphères, des cancers hépatiques.

Dans un premier temps, une méthode de dosimétrie Monte Carlo personnalisée applicable à la radiothérapie interne sélective (SIRT) a été développée et appliquée à partir des données cliniques obtenues pour 24 évaluations pré-traitement aux $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA réalisées à l'HEGP. Des estimations des distributions tridimensionnelles des doses absorbées par calculs Monte Carlo directs ont été calculées à partir de l'anatomie et de la distribution tridimensionnelle de l'activité cumulée spécifiques au patient en tenant compte des tirs croisés et de l'hétérogénéité de densité des tissus à l'interface entre les poumons et les tissus mous. Ces résultats ont été présentés et analysés au chapitre III.

La comparaison des résultats obtenus avec les estimations de doses absorbées moyennes obtenues avec la méthode dosimétrique utilisée en clinique a mis en évidence l'importance d'une estimation précise des activités présentes dans chaque région pour le calcul des doses absorbées moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques. Concernant cet aspect, l'utilisation de fantômes voxelisés personnalisés associés aux matrices source d'activité cumulée générée avec OEDIPE a permis d'évaluer de manière précise la répartition des événements détectés entre les ROI. En outre, cette comparaison a également démontré que la prise en compte des tirs croisés est particulièrement importante pour l'estimation des doses absorbées aux poumons. Enfin, le calcul des doses absorbées à l'échelle du voxel permet d'obtenir des informations précieuses sur l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées, qui peut alors être visualisée sous forme d'isodoses superposées à l'anatomie ou d'histogrammes dose-volume.

Il est tout de même important de noter que les distributions de doses absorbées calculées dans cette étude sont dépendantes d'un certain nombre d'incertitudes non spécifiques à cette méthode. Les

avancées dans d'autres domaines de recherche, tels que par exemple la correction pendant la reconstruction tomographique des phénomènes perturbant la détection des photons par les gamma-caméras, le recalage d'images ou la segmentation des ROI, permettront à l'avenir de réduire ces sources d'incertitude grâce à l'utilisation de données d'entrée plus précises.

Dans un deuxième temps, l'apport potentiel de la PMCD et des grandeurs radiobiologiques (distribution des BED et EUD aux ROI) pour la planification de traitement en SIRT a été investigué. Cette étude, présentée au chapitre IV, a permis de démontrer la faisabilité d'une personnalisation de la planification de traitement pour les radiothérapies internes vectorisées (RIV) qui peut être plus ou moins poussée en fonction de la méthode dosimétrique utilisée et du type de critères de tolérance considérés (sur les doses moyennes ou les histogrammes dose-volume). Une personnalisation de la planification de traitement basée sur l'utilisation de critères de tolérance définis à partir des distributions des doses absorbées et des doses biologiques efficaces (BED), le calcul de la dose biologique efficace équivalente uniforme (EUD) ou l'élaboration de protocoles fractionnés ou non a ainsi été étudiée.

L'étude réalisée en vue d'optimiser la planification de traitement en SIRT à partir de critères de tolérance définis sur la distribution des doses absorbées a confirmé le caractère aléatoire des prescriptions issues des méthodes BSA utilisées en clinique qui ne tiennent compte ni du différentiel de fixation entre le foie sain et les lésions ni des doses absorbées délivrées aux OAR. Il a également été montré que la PMCD utilisée avec des critères de tolérance définis sur les doses absorbées moyennes ou les histogrammes dose-volume pourrait permettre d'optimiser la prescription d'activité d'une part, à l'aide d'une dosimétrie plus précise et, d'autre part, à partir de critères définis sur les fractions volumiques qui permettent de tirer profit du fonctionnement en parallèle des poumons et du foie sain.

Par ailleurs, le calcul de la distribution des BED et des EUD aux lésions hépatiques pour des activités calculées à partir de critères de tolérance définis sur la distribution des doses absorbées a ensuite mis en évidence l'intérêt de ces grandeurs radiobiologiques, utilisées pour modéliser les effets biologiques en SIRT, et en RIV de manière générale.

Tout d'abord, lorsque l'activité à injecter est optimisée au cas par cas à partir d'un critère de tolérance sur la dose absorbée moyenne au foie sain, les effets biologiques au foie sain, évalués par la BED moyenne au foie sain, sont variables d'une évaluation pré-traitement à l'autre du fait de l'hétérogénéité de la distribution des doses absorbées. Une planification de traitement basée sur des critères de tolérance définis sur la distribution des BED pourrait donc être nécessaire en RIV pour aller plus loin dans l'optimisation des traitements tout en prévenant les toxicités aux organes à risque.

De plus, la comparaison de la BED moyenne et de l'EUD aux lésions hépatiques montre qu'en raison de son hétérogénéité, l'efficacité de la distribution des doses absorbées en termes de contrôle tumoral potentiel est très variable d'une évaluation à l'autre. L'identification, à partir de données cliniques, d'une valeur seuil de l'EUD aux lésions hépatiques permettant d'induire une réponse thérapeutique pourrait donc permettre d'identifier les patients pour lesquels le traitement sera bénéfique et de rechercher une autre solution thérapeutique pour les patients qui ne bénéficieraient pas du traitement.

Par ailleurs, du fait des différences de radiosensibilité et de vitesse de réparation cellulaire entre les tissus sains et tumoraux, la localisation des points chauds de la distribution des doses absorbées pourrait différer de la localisation des points chauds de la distribution des BED.

Enfin, l'utilisation de protocoles fractionnés en SIRT, et en RIV de manière générale, pourrait permettre d'augmenter significativement l'activité injectée, et donc le contrôle tumoral, tout en maintenant un même niveau de toxicité aux organes à risque. Cependant, du fait des changements de métabolisme et de vascularisation au cours du temps et notamment à la suite d'une irradiation, une évaluation des doses

délivrées par les premières fractions et une évaluation dosimétrique pré-traitement de la fraction suivante seraient nécessaires en pratique pour optimiser l'activité à injecter au patient à chaque fraction.

Il est important de noter que cette étude a été réalisée en considérant des valeurs de paramètres radiobiologiques qui sont standards dans la littérature mais n'ont pas été dérivés à partir de données cliniques obtenues en SIRT. De même, certains critères de tolérance utilisés dans cette étude ne découlent pas de relations dose-effet dérivées pour la SIRT. Pour ce qui est de l'optimisation de la planification de traitement à partir de critères de tolérance sur les fractions volumiques ou sur la BED moyenne ou pour ce qui est de l'évaluation des effets biologiques, cette étude est donc essentiellement une preuve de concept. Cependant, le logiciel OEDIPE a été développé de manière à permettre à l'utilisateur de choisir les paramètres radiobiologiques et les critères de tolérance qu'il souhaite utiliser. Il pourrait donc être utilisé pour identifier, à partir des effets constatés en clinique, les paramètres radiobiologiques et les critères de tolérance les plus pertinents pour la planification et l'évaluation des traitements SIRT ou d'autres RIV.

Dans un troisième temps, l'établissement de relations dose-effet nécessite l'estimation des doses réellement délivrées lors du traitement ; cet aspect a donc fait l'objet du chapitre V.

Tout d'abord, la PMCD a été utilisée pour calculer, à partir de la distribution pré-traitement des ^{99m}Tc -MAA, la distribution des doses absorbées et les grandeurs radiobiologiques découlant des activités réellement injectées aux patients dont les données ont été analysées rétrospectivement dans cette étude. Ces valeurs ont ensuite été comparées aux valeurs reportées dans la littérature. En raison de nombreuses différences méthodologiques d'une étude à l'autre, cette comparaison ne peut être réalisée qu'en termes d'ordre de grandeur. Cependant, plusieurs études ont clairement montré l'existence de corrélations entre les doses absorbées estimées à partir de la distribution d'activité pré-traitement et les effets biologiques des traitements SIRT. Il ressort également de ces études que les relations dose-effet doivent être recherchées pour chaque type de microsphères et pour des groupes de patients et de pathologies homogènes. Aujourd'hui, la réalisation d'une étude collaborative visant l'application des différentes méthodes reportées dans la littérature sur un même échantillon de données cliniques serait d'un grand intérêt. Elle permettrait d'une part, d'identifier avec certitude les facteurs qui ont le plus d'impact sur les estimations dosimétriques et, d'autre part, d'établir des relations dose-effet qui soient transposables d'une méthodologie à l'autre et donc utilisables par les différentes équipes, en fonction des moyens disponibles.

Par ailleurs, les distributions d'activité cumulée pré- et post-traitement pouvant être différentes, une estimation des doses absorbées délivrées obtenue à partir de la distribution d'activité post-traitement pourrait permettre d'aller plus loin dans l'établissement des relations dose-effet en SIRT. Cependant, du fait des problèmes de quantification liés à l'imagerie de l' ^{90}Y , les reconstructions des acquisitions TEMP- ^{90}Y disponibles pour l'échantillon de patients étudiés dans ces travaux n'étaient pas suffisamment quantitatives pour réaliser une dosimétrie tridimensionnelle personnalisée. Une étude préliminaire, reposant sur l'utilisation de la plateforme de simulation GATE, a donc été initiée en vue d'améliorer la reconstruction tomographique des acquisitions TEMP- ^{90}Y réalisées à l'HEGP. Cette étude sera poursuivie afin de reconstruire ces acquisitions à l'aide d'un algorithme de reconstruction itératif incluant un projecteur spécifique à chaque patient.

A l'avenir, la PMCD pourra donc être utilisée sur un échantillon plus large de patients à partir des distributions d'activité pré- ou post-traitement. Ceci permettrait d'établir des relations dose-effet en SIRT et d'en déduire des critères de tolérance aux organes à risque ainsi que des valeurs de dose seuils nécessaires pour obtenir un contrôle thérapeutique à la fois en termes de doses absorbées et de doses

biologiques efficaces ; des valeurs de paramètres radiobiologiques pertinents en SIRT pourraient également être identifiées en fonction des groupes de patients, de la pathologie et du type de microsphères.

Dans sa version actuelle, le logiciel OEDIPE permet donc de réaliser des évaluations dosimétriques tridimensionnelles personnalisées basées sur des calculs Monte Carlo directs en RIV et ce, à la fois en termes de doses absorbées et de doses biologiques efficaces. Ces évaluations étant dépendantes de la précision des données d'entrée, la méthodologie, basée sur la plateforme GATE, mise en place pour l'amélioration de la reconstruction tomographique des TEMP-⁹⁰Y pourra être généralisée pour des radionucléides utilisés dans d'autres RIV. Par ailleurs, cette méthodologie pourra également permettre d'optimiser les protocoles d'acquisition. Une fois les estimations dosimétriques obtenues, la comparaison de ces valeurs aux résultats cliniques pourra permettre à l'avenir d'établir des relations dose-effet en RIV, d'identifier les paramètres radiobiologiques les plus pertinents pour chaque type de RIV et d'exploiter ces informations pour optimiser les traitements. Le module de modélisation de la biocinétique développé dans le logiciel OEDIPE n'a pas été exploité dans ces travaux. En effet, dans le cas particulier de la SIRT, les microsphères restent implantées dans les tissus et les estimations dosimétriques reposent sur l'hypothèse raisonnable que la distribution d'activité peut être décrite par une unique imagerie scintigraphique tridimensionnelle. Dans le cas d'autres RIV, une modélisation de la biocinétique spécifique à chaque patient étant indispensable, les outils de modélisation développés dans le logiciel OEDIPE pourront être utilisés. La PMCD, associée au logiciel OEDIPE, peut donc être utilisée pour les thérapies existantes, pour les thérapies en phase d'essais cliniques mais aussi pour l'évaluation préclinique de radiopharmaceutiques en phase de développement.

Par ailleurs, le développement du logiciel OEDIPE pourra être poursuivi. Dans un premier temps, la modélisation de la biocinétique spécifique au patient pourra être prise en compte dans le calcul des grandeurs radiobiologiques. Dans un second temps, des variantes plus complexes du modèle linéaire-quadratique pour la modélisation des effets biologiques pourront être intégrées afin, par exemple, de prendre en compte le degré d'hypoxie, la vitesse de repopulation des tissus ou encore les changements de volume tumoraux au cours du traitement. Pour ce dernier aspect, les avancées dans le domaine de l'imagerie multimodale et de la radiobiologie seront donc précieuses.

ANNEXES



ANNEXE 1 : SYNTHÈSE DES CARACTÉRISTIQUES GLOBALES DES FANTÔMES VOXELISÉS PERSONNALISÉS CRÉÉS AVEC LE LOGICIEL OEDIPE POUR LES APPLICATIONS SIRT

Patient	Résolution (mm)			Nombre de voxels			Volume d'un voxel (mm ³)	Nombre total de voxels
	Axe X	Axe Y	Axe Z	Axe X	Axe Y	Axe Z		
P1	1,40625	1,40625	2,5	254	192	245	4,94385	11 948 160
P2	2,34375	2,34375	1	188	119	460	5,49316	10 291 120
P3	2,34375	2,34375	1	173	106	456	5,49316	8 362 128
P4	2,34375	2,34375	1	169	96	522	5,49316	8 468 928
P5	2,34375	2,34375	1	180	103	430	5,49316	7 972 200
P6	2,34375	2,34375	1	195	119	400	5,49316	9 282 000
P7	1,953125	1,953125	3,2700195	207	118	149	12,4741344	3 639 474
P8	2,34375	2,34375	1	159	99	425	5,49316	6 689 925
P9	2,34375	2,34375	1	208	118	440	5,49316	10 799 360
P10	1,546875	1,546875	1,25	240	168	337	2,991028	13 587 840
P11	2,34375	2,34375	1	192	118	419	5,49316	9 492 864
P12	1,953125	1,953125	1,5	252	159	314	5,722046	12 581 352
P13	1,5546875	1,5546875	2	254	191	205	4,8341064	9 945 370
P14	2,34375	2,34375	1	189	111	430	5,49316	9 020 970
P15	1,5078125	1,5078125	2,5	255	195	158	5,6837463	7 856 550
P16	2,34375	2,34375	1	164	106	387	5,49316	6 727 608
P17	1,4023438	1,4023438	1	255	192	376	1,9665681	18 408 960
P18	1,6328125	1,6328125	2,5	255	201	186	6,6651917	9 533 430

Tableau 16 : Caractéristiques globales des fantômes voxelisés personnalisés créés avec le logiciel OEDIPE pour les applications SIRT

ANNEXE 2 : PRESCRIPTIONS D'ACTIVITE RESULTANT DE L'UTILISATION DES METHODES CLINIQUES POUR LES 24 EVALUATIONS AUX ^{99m}Tc-MAA ETUDIEES

Pathologie	Injection	Evaluation	MIA (GBq)			$\frac{MIA_{BSA-2}}{MIA_{BSA-1}}$	$\frac{MIA_{BSA-1}}{MIA_{PM,D_{moy}}}$	$\frac{MIA_{BSA-2}}{MIA_{PM,D_{moy}}}$
			BSA-1	BSA-2	PM-D _{moy}			
MH	FT	E1	1,79	1,70	1,46	0,95	1,23	1,17
		E2	1,79	1,70	1,54	0,95	1,16	1,10
		E3	1,95	1,50	1,38	0,77	1,41	1,08
		E4	2,17	1,90	3,39	0,88	0,64	0,56
		E5	1,42	0,80	0,79	0,56	1,81	1,02
	FD	E6	1,26	1,20	1,41	0,95	0,90	0,85
		E7	1,35	1,33	1,03	0,99	1,32	1,30
		E8	1,39	1,20	4,46	0,87	0,31	0,27
		E9	0,97	0,53	0,90	0,55	1,07	0,59
		E10	1,21	0,80	0,96	0,66	1,26	0,83
	FG	E11	0,65	0,50	1,68	0,77	0,39	0,30
		E12	0,73	0,67	3,26	0,91	0,22	0,20
		E13	0,65	0,60	3,63	0,92	0,18	0,17
		E14	0,48	0,27	0,92	0,55	0,52	0,29
CCIH	FD	E15	1,54	1,53	2,69	1,00	0,57	0,57
	FG	E16	0,70	0,60	2,94	0,86	0,24	0,20
CHC	FT	E17	1,72	1,00	0,90	0,58	1,91	1,11
		E18	1,84	1,20	0,94	0,65	1,97	1,28
		E19	1,75	1,00	0,76	0,57	2,31	1,32
	FD	E20	1,26	1,20	1,99	0,95	0,63	0,60
		E21	1,11	0,60	1,14	0,54	0,97	0,53
		E22	1,15	0,67	0,93	0,58	1,23	0,71
		E23	1,25	0,67	1,72	0,53	0,72	0,39
		E24	1,23	0,80	1,25	0,65	0,99	0,64

Tableau 17 : Résultats obtenus et comparaison des activités prescrites par la méthode BSA-1, la méthode BSA-2 et le modèle à partition pour les 24 évaluations aux ^{99m}Tc-MAA étudiées.

ANNEXE 3 : ACTIVITES MAXIMALES INJECTABLES RECOMMANDEES PAR LE MODELE A PARTITION ET LA DOSIMETRIE MONTE CARLO PERSONNALISEE POUR LES 24 EVALUATIONS AUX ^{99m}Tc-MAA ETUDIEES

Pathologie	Injection	Evaluation	MIA (GBq)			$\frac{MIA_{PMCD,D_{moy}}}{MIA_{PM,D_{moy}}}$	$\frac{MIA_{PMCD,HDV}}{MIA_{PMCD,D_{moy}}}$	$\frac{MIA_{PMCD,HDV}}{MIA_{PM,D_{moy}}}$
			PM-D _{moy}	PMCD-D _{moy}	PMCD-HDV			
MH	FT	E1	1,46	1,88	2,57	1,29	1,37	1,76
		E2	1,54	2,13	2,75	1,38	1,29	1,78
		E3	1,38	1,93	2,16	1,40	1,12	1,56
		E4	3,39	3,95	7,65	1,16	1,94	2,26
		E5	0,79	1,12	1,41	1,43	1,26	1,79
	FD	E6	1,41	1,74	2,26	1,23	1,30	1,61
		E7	1,03	1,33	1,51	1,30	1,14	1,47
		E8	4,46	5,39	7,83	1,21	1,45	1,76
		E9	0,90	1,27	1,42	1,41	1,12	1,58
		E10	0,96	1,30	1,63	1,35	1,26	1,70
	FG	E11	1,68	2,91	22,66	1,74	7,79	13,52
		E12	3,26	3,81	11,09	1,17	2,91	3,40
		E13	3,63	4,88	19,46	1,34	3,99	5,36
		E14	0,92	1,23	8,13	1,33	6,62	8,84
CCIH	FD	E15	2,69	3,24	4,14	1,20	1,28	1,54
	FG	E16	2,94	3,87	11,45	1,31	2,96	3,90
CHC	FT	E17	0,90	1,36	1,57	1,51	1,15	1,73
		E18	0,94	1,41	1,52	1,50	1,08	1,63
		E19	0,76	1,03	1,14	1,36	1,10	1,50
	FD	E20	1,99	2,65	7,99	1,33	3,02	4,01
		E21	1,14	1,56	2,62	1,37	1,67	2,29
		E22	0,93	1,32	8,72	1,42	6,60	9,34
		E23	1,72	2,45	5,17	1,42	2,11	3,00
		E24	1,25	1,60	7,78	1,29	4,85	6,23

Tableau 18 : Résultats obtenus pour les 24 évaluations étudiées et comparaison des activités maximales injectables pour le modèle à partition basé sur des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes, la PMCD basée sur des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes et la PMCD basée sur des critères de tolérance sur les histogrammes dose-volume.

ANNEXE 4 : ACTIVITES MAXIMALES INJECTABLES RECOMMANDEES PAR LA PMCD POUR UN CRITERE DE TOLERANCE SUR LA BED MOYENNE AU FOIE SAIN ET DES PROTOCOLES FRACTIONNES

Pathologie	Injection	Evaluation	MIA (GBq)					$MIA_{PMCD,BED_{moy},1F}$	$MIA_{PMCD,BED_{moy},2F}$	$MIA_{PMCD,BED_{moy},3F}$	$MIA_{PMCD,BED_{moy},4F}$
			$PMCD-D_{moy}$ 1 fraction	$PMCD-BED_{moy}$ 1 fraction	$PMCD-BED_{moy}$ 2 fractions	$PMCD-BED_{moy}$ 3 fractions	$PMCD-BED_{moy}$ 4 fractions	$MIA_{PMCD,D_{moy}}$	$MIA_{PMCD,BED_{moy},1F}$	$MIA_{PMCD,BED_{moy},1F}$	$MIA_{PMCD,BED_{moy},1F}$
MH	FT	E1	1,88	1,78	2,18	2,40	2,55	0,94	1,23	1,35	1,44
		E2	2,13	2,16	2,61	2,86	3,02	1,01	1,21	1,32	1,40
		E3	1,93	2,10	2,50	2,71	2,84	1,09	1,19	1,29	1,36
		E4	3,95	3,36	4,19	4,68	5,02	0,85	1,25	1,39	1,49
		E5	1,12	1,17	1,41	1,53	1,62	1,04	1,20	1,31	1,38
	FD	E6	1,74	1,76	2,13	2,33	2,46	1,01	1,21	1,32	1,40
		E7	1,33	1,38	1,67	1,82	1,91	1,04	1,20	1,31	1,38
		E8	5,39	5,21	6,36	7,00	7,42	0,97	1,22	1,34	1,43
		E9	1,27	1,31	1,57	1,72	1,81	1,03	1,20	1,32	1,39
		E10	1,30	1,26	1,54	1,69	1,79	0,97	1,22	1,34	1,42
	FG	E11	2,91	2,16	2,75	3,12	3,37	0,74	1,27	1,44	1,56
		E12	3,81	2,70	3,46	3,93	4,27	0,71	1,28	1,45	1,58
		E13	4,88	3,85	4,86	5,47	5,89	0,79	1,26	1,42	1,53
		E14	1,23	1,05	1,31	1,46	1,56	0,85	1,25	1,39	1,49
CCIH	FD	E15	3,24	3,25	3,94	4,31	4,56	1,00	1,21	1,33	1,40
	FG	E16	3,87	2,58	3,32	3,80	4,14	0,67	1,29	1,47	1,60
CHC	FT	E17	1,36	1,47	1,75	1,90	2,00	1,07	1,19	1,30	1,36
		E18	1,41	1,52	1,81	1,97	2,07	1,08	1,19	1,29	1,36
		E19	1,03	1,13	1,35	1,46	1,53	1,10	1,19	1,29	1,35
	FD	E20	2,65	2,24	2,80	3,12	3,35	0,85	1,25	1,40	1,50
		E21	1,56	1,40	1,73	1,92	2,05	0,90	1,24	1,37	1,47
		E22	1,32	1,15	1,43	1,59	1,70	0,87	1,24	1,39	1,48
		E23	2,45	1,81	2,31	2,61	2,83	0,74	1,27	1,44	1,56
		E24	1,60	1,29	1,63	1,83	1,97	0,81	1,26	1,41	1,52

Tableau 19 : Résultats obtenus pour les 24 évaluations étudiées et comparaison des activités maximales injectables calculées avec la PMCD pour un critère de tolérance sur les doses absorbées moyennes (1^{ère} colonne) et pour un critère de tolérance sur les BED moyennes et des protocoles fractionnés (colonnes 2 à 5). Dans la partie droite du tableau, $MIA_{PMCD,BED_{moy},NF}$ correspond à la MIA calculée avec la PMCD pour un critère de tolérance sur les BED moyennes et un protocole fractionné à N fractions égales et des délais inter-fractions longs.

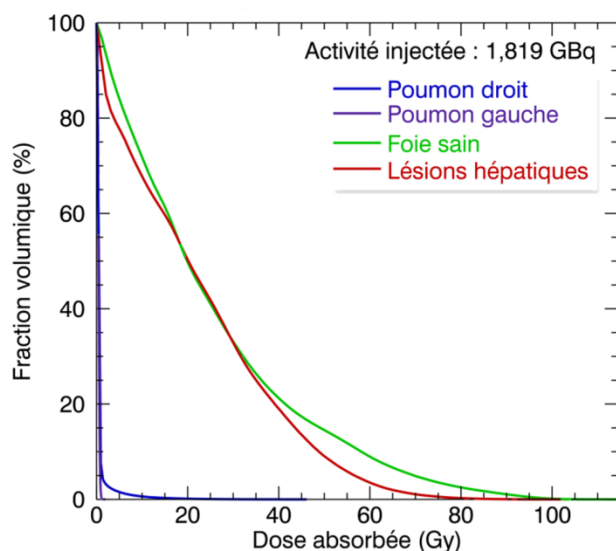
ANNEXE 5 : ACTIVITES MAXIMALES INJECTABLES ET BED MOYENNES AUX LESIONS OBTENUES POUR DES PROTOCOLES FRACTIONNES AVEC DES DELAIS INTER-FRACTIONS ET DES REPARTITIONS D'ACTIVITE VARIABLES

Délais inter-fractions (jours)	MIA totale (GBq)				BED _{moy,TL} totale (Gy ₁₀)			
	(1/3 ; 2/3)	(1/2 ; 1/2)	(2/3 ; 1/3)	(3/4 ; 1/4)	(1/3 ; 2/3)	(1/2 ; 1/2)	(2/3 ; 1/3)	(3/4 ; 1/4)
1	2,18	2,22	2,26	2,28	73,6	74,5	75,3	75,7
2	2,25	2,31	2,35	2,37	75,0	76,3	77,3	77,7
3	2,29	2,36	2,40	2,41	75,9	77,5	78,4	78,5
4	2,33	2,40	2,42	2,41	76,7	78,3	78,8	78,7
5	2,35	2,42	2,43	2,41	77,2	78,8	79,0	78,6
6	2,37	2,44	2,44	2,41	77,7	79,2	79,1	78,5
7	2,39	2,45	2,44	2,40	78,0	79,5	79,2	78,3
10	2,41	2,48	2,44	2,39	78,6	80,0	79,2	78,0
13	2,43	2,49	2,44	2,38	78,9	80,3	79,2	77,9
15	2,43	2,49	2,44	2,38	79,0	80,3	79,2	77,8
21	2,44	2,50	2,44	2,37	79,2	80,5	79,2	77,7
28	2,44	2,50	2,44	2,37	79,2	80,5	79,2	77,7

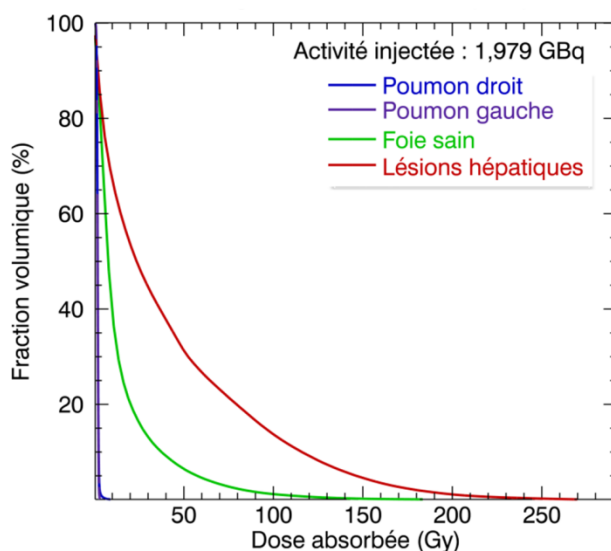
Tableau 20 : Résultats obtenus pour l'évaluation E3, en termes d'activité maximale injectable et de dose biologique efficace aux lésions hépatiques, pour des protocoles fractionnés à deux fractions avec des délais et des répartitions d'activité inter-fractions variables.

ANNEXE 6 : HISTOGRAMMES DOSE-VOLUME OBTENUS POUR LES 16 TRAITEMENTS SIRT ETUDIES

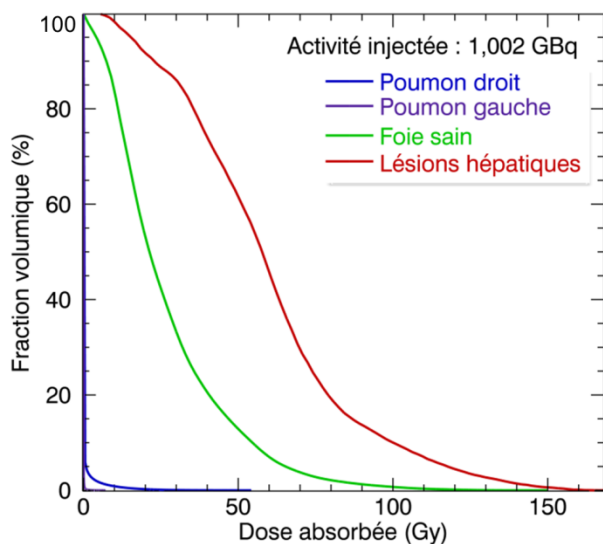
Patient P1 – Evaluation E2



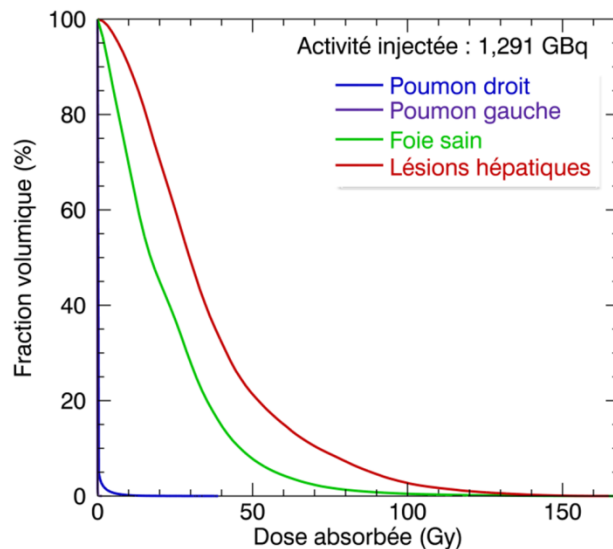
Patient P3 – Evaluation E4



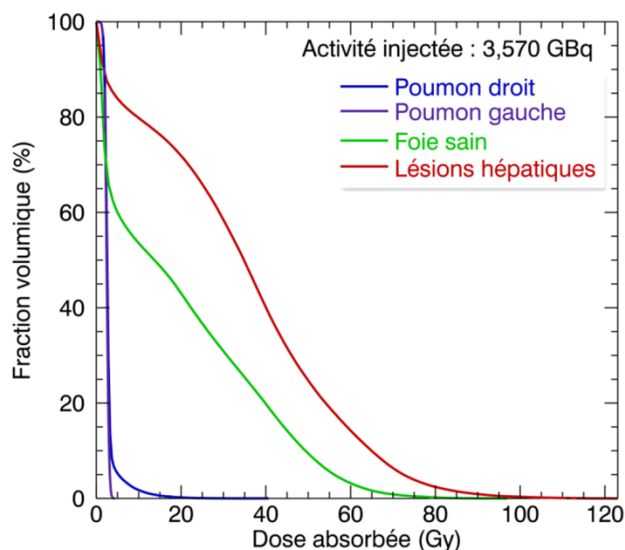
Patient P4 – Evaluation E5



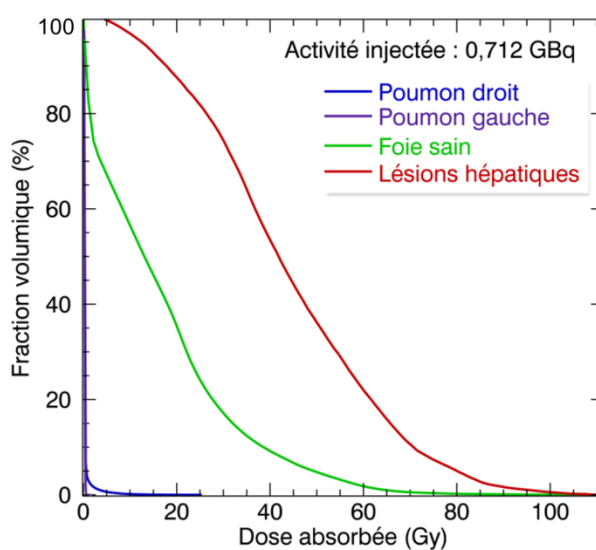
Patient P5 – Evaluation E6



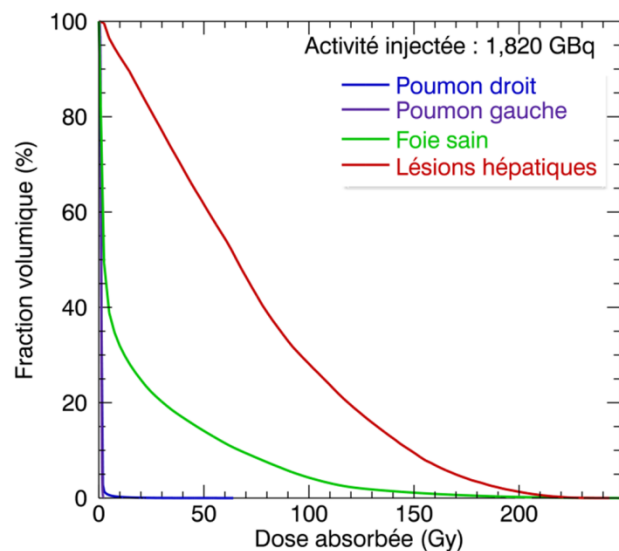
Patient P7 – Evaluation E8



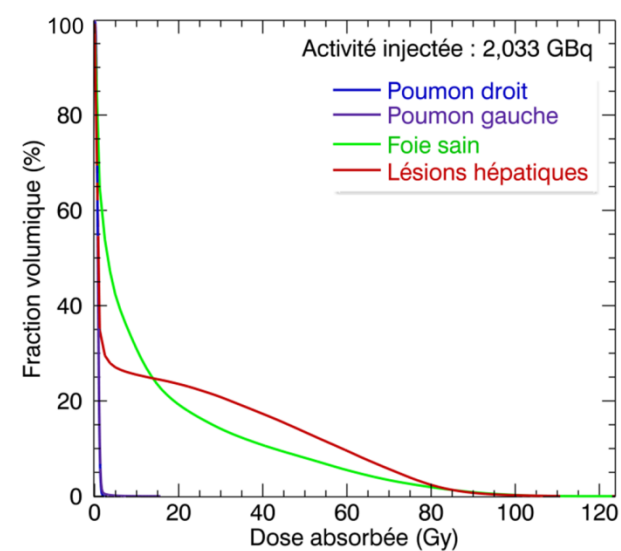
Patient P9 – Evaluation E10



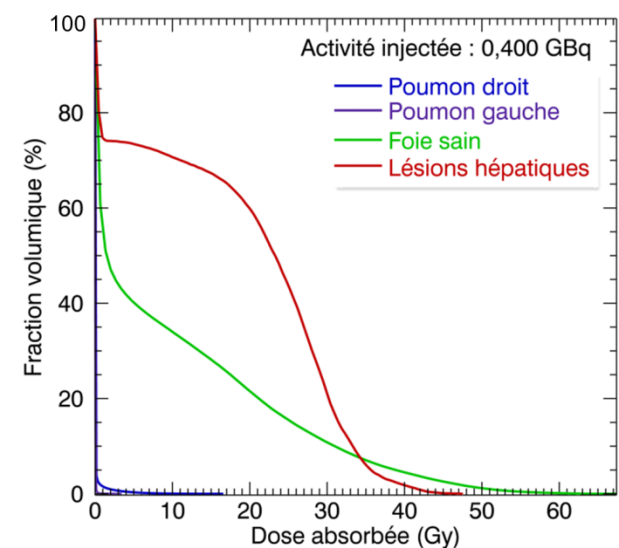
Patient P2 – Evaluation E11



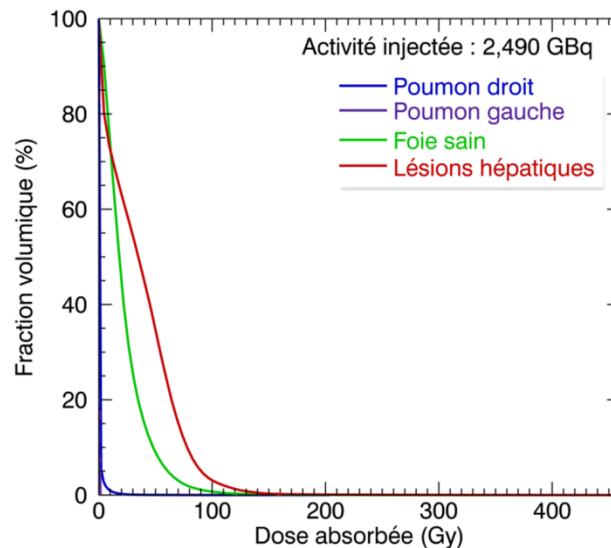
Patient P10 – Evaluation E13



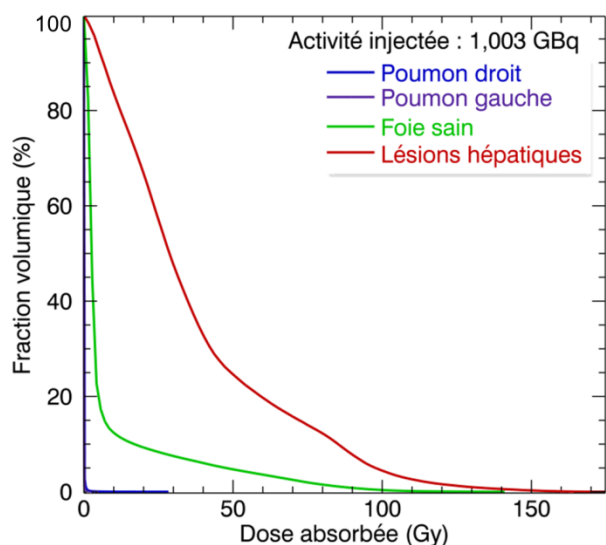
Patient P8 – Evaluation E14



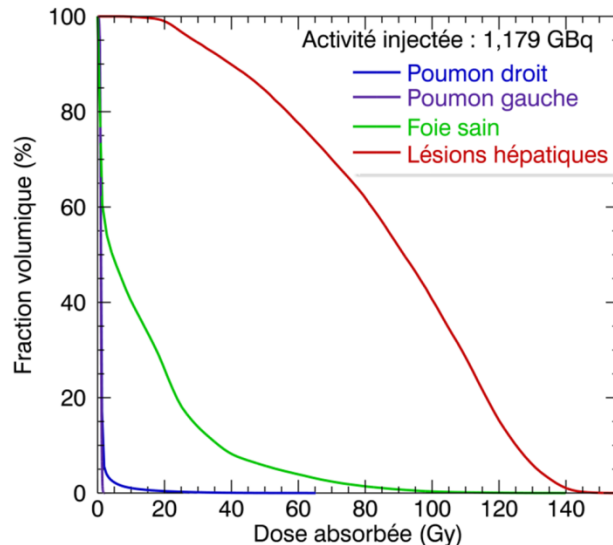
Patient P11 – Evaluation E15



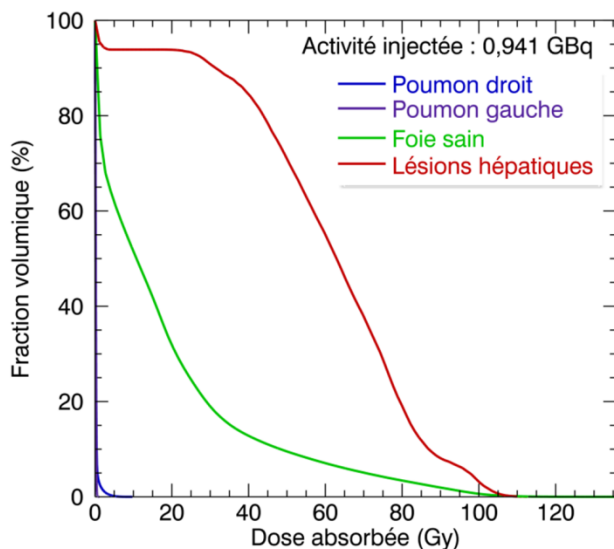
Patient P12 – Evaluation E16



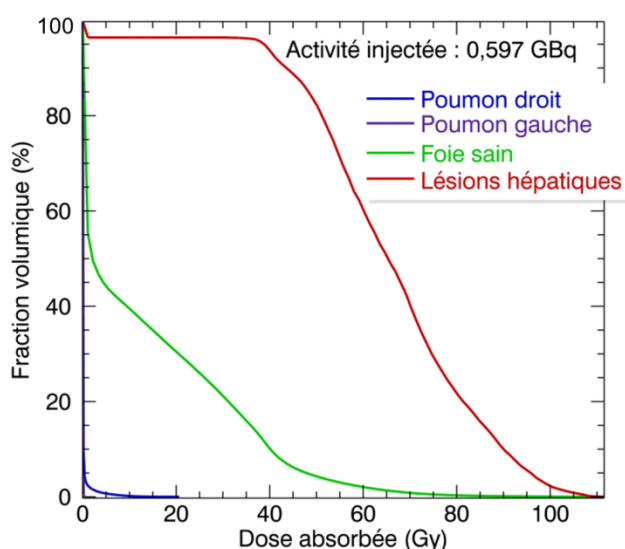
Patient P16 – Evaluation E20



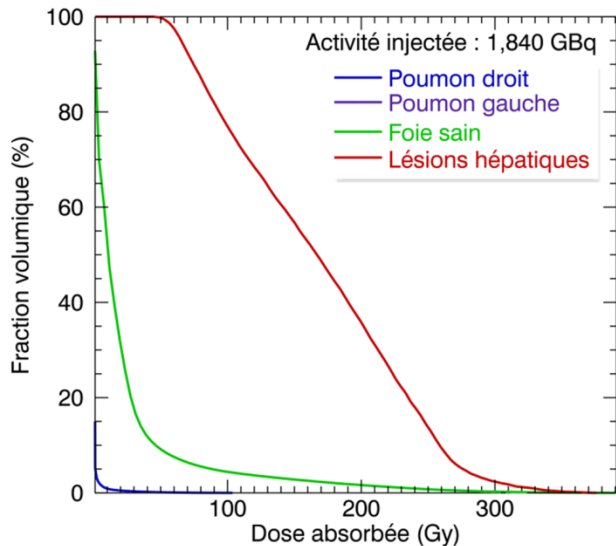
Patient P17 – Evaluation E21



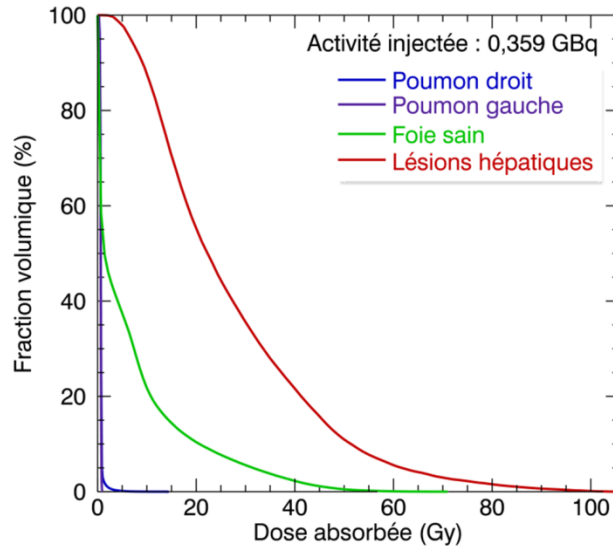
Patient P13 – Evaluation E22



Patient P18 – Evaluation E23

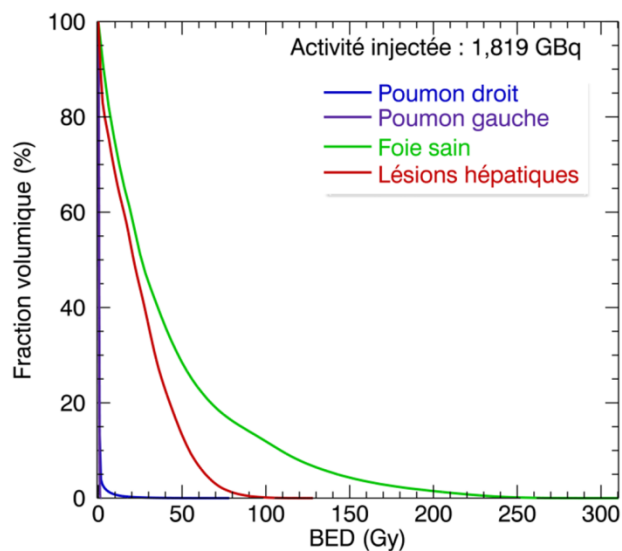


Patient P14 – Evaluation E24

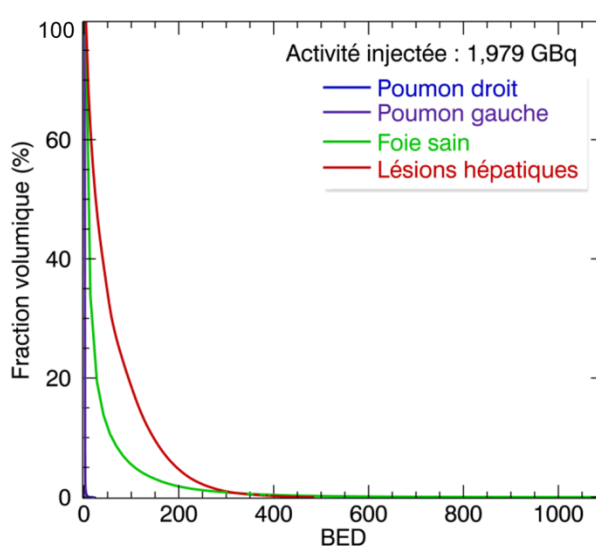


ANNEXE 7 : HISTOGRAMMES BED-VOLUME OBTENUS POUR LES 16 TRAITEMENTS SIRT ETUDIES

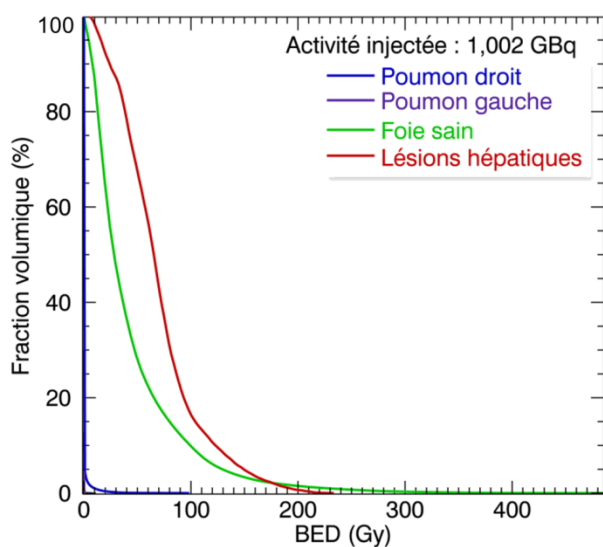
Patient P1 – Evaluation E2



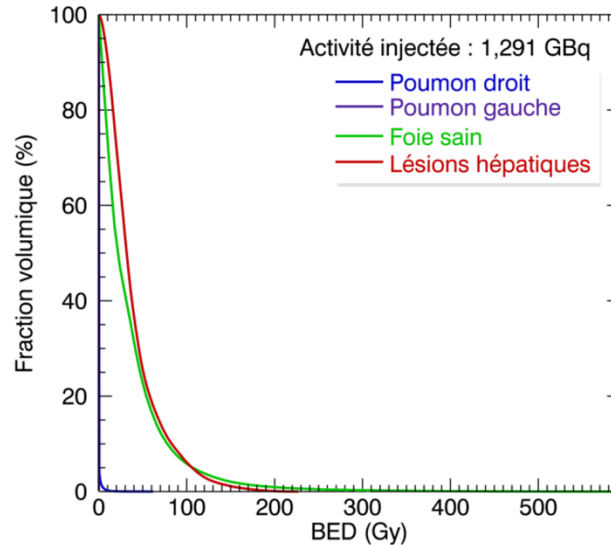
Patient P3 – Evaluation E4



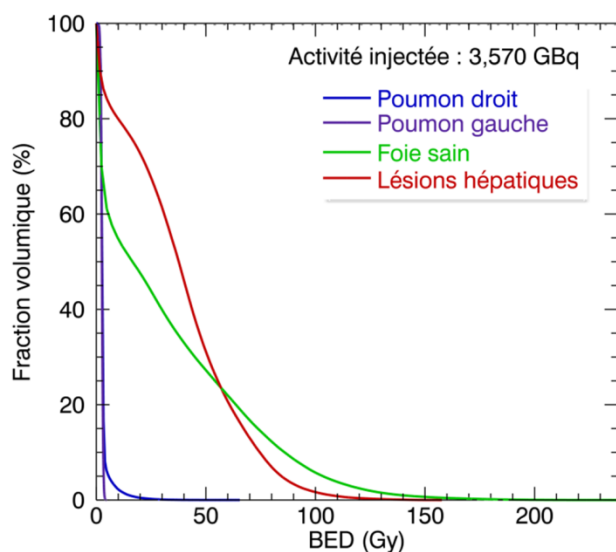
Patient P4 – Evaluation E5



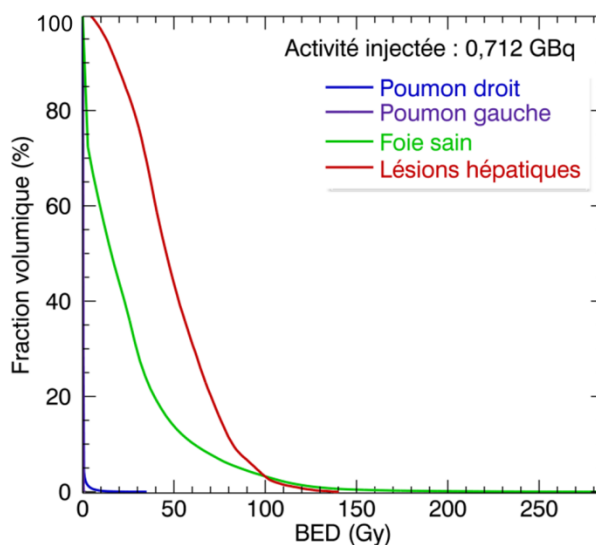
Patient P5 – Evaluation E6



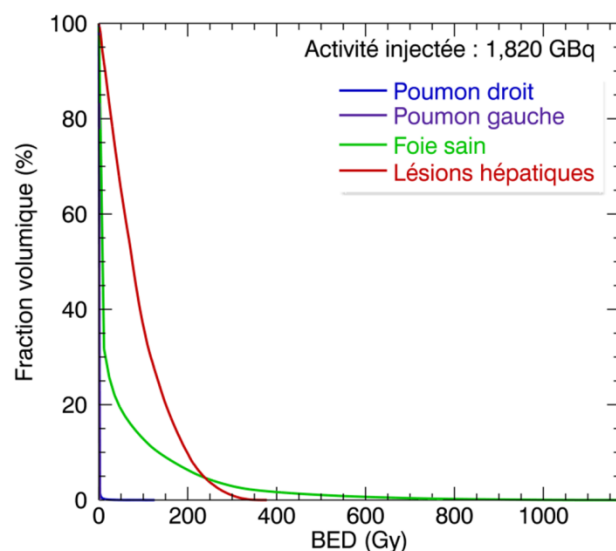
Patient P7 – Evaluation E8



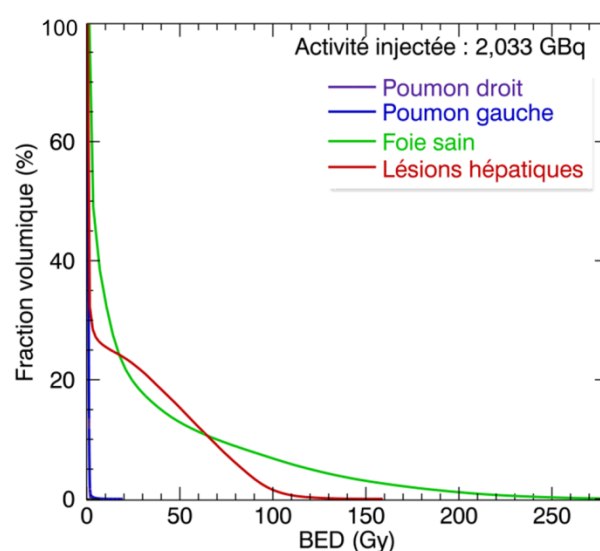
Patient P9 – Evaluation E10



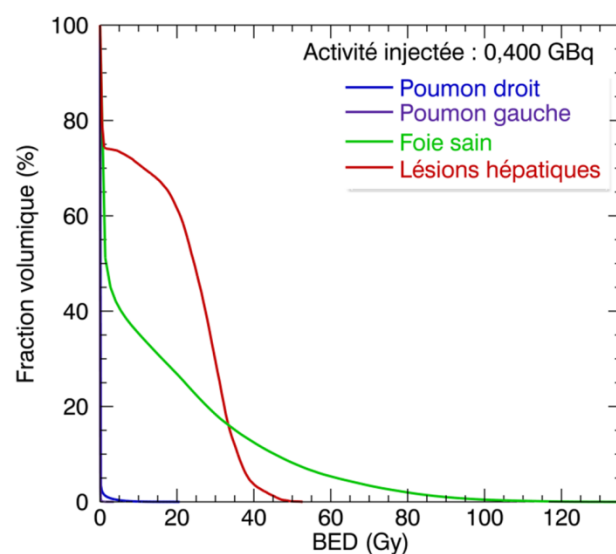
Patient P2 – Evaluation E11



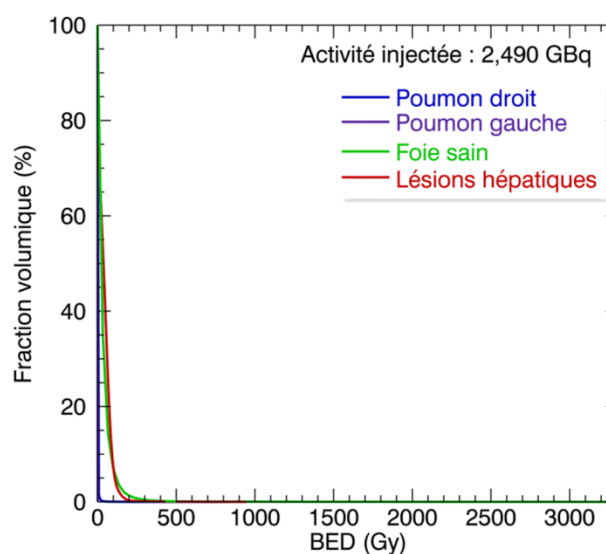
Patient P10 – Evaluation E13



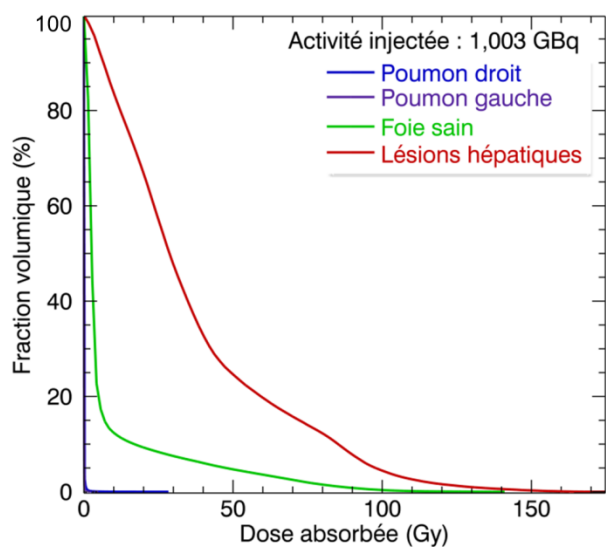
Patient P8 – Evaluation E14



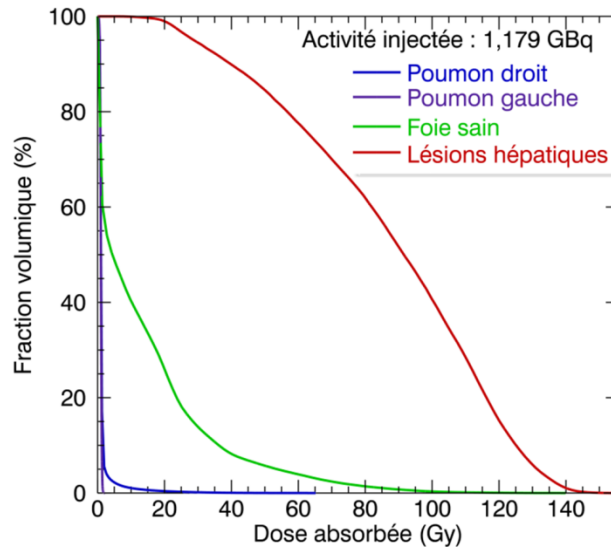
Patient P11 – Evaluation E15



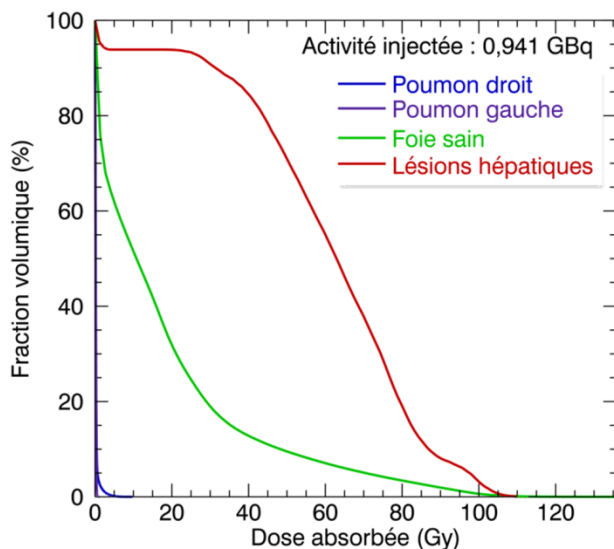
Patient P12 – Evaluation E16



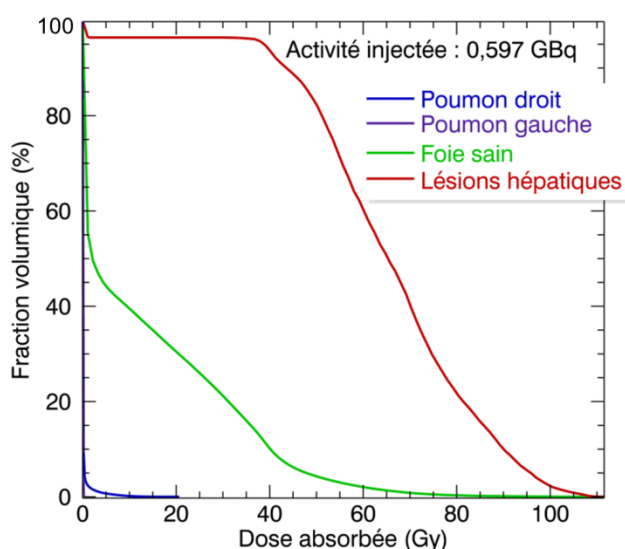
Patient P16 – Evaluation E20



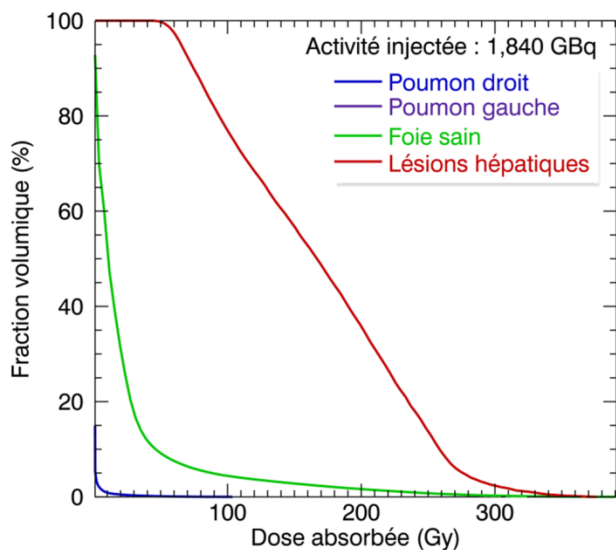
Patient P17 – Evaluation E21



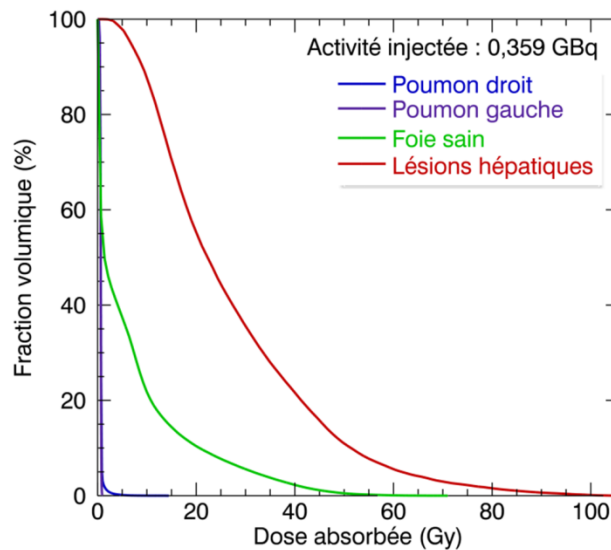
Patient P13 – Evaluation E22



Patient P18 – Evaluation E23



Patient P14 – Evaluation E24



ANNEXE 8 : MODELISATION DE LA GAMMA-CAMERA *INFINIA HAWKEYE 4* (GE) sous GATE

Comme expliqué au paragraphe 3.3.1 du chapitre V, trois géométries modélisant les têtes d'acquisition de l'*Infinia Hawkeye 4* de l'HEGP, utilisée pour les acquisitions TEMP-⁹⁰Y réalisées après les traitements SIRT, ont été créées sous GATE : le modèle G_Intrin qui décrit la gamma-caméra sans collimateur, le modèle G_LEHR qui décrit la gamma-caméra équipée d'un collimateur LEHR et le modèle G_MEGP qui décrit la gamma-caméra équipée d'un collimateur MEGP.

1. Caractéristiques techniques de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE)

L'*Infinia Hawkeye 4* est une gamma caméra double tête fabriquée par la compagnie General Electric (USA). Chaque détecteur est constitué d'un cristal d'iodure de sodium dopé au thallium (NaI(Tl)) de 0,95 cm d'épaisseur pour une surface de 54 cm x 40 cm et d'un ensemble de tubes photomultiplicateurs (PMTs). Les collimateurs LEHR et MEGP sont des collimateurs parallèles à trous hexagonaux (Figure 65) dont les dimensions sont détaillées dans le Tableau 21.

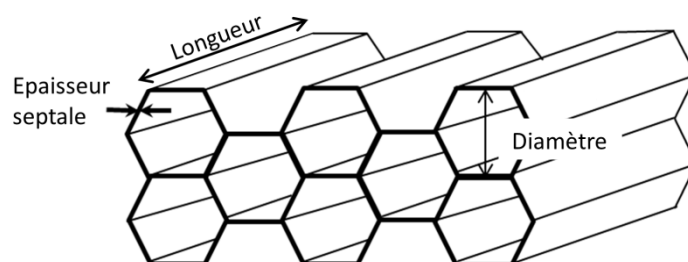


Figure 65 : Schéma illustrant la forme des trous hexagonaux parallèles d'un collimateur.

	LEHR	MEGP
Diamètre	1,5 mm	3,0 mm
Epaisseur septale	0,20 mm	1,05 mm
Longueur	35 mm	58 mm
Nombre total de trous	86 300	15 210

Tableau 21 : Caractéristiques des collimateurs LEHR et MEGP de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) [1].

2. Création des modèles G_Intrin, G_LEHR et G_MEGP

La construction d'une géométrie avec GATE s'opère sur le même principe qu'avec GEANT4, c'est-à-dire en imbriquant des volumes les uns dans les autres. Le volume père, le *World*, est fourni par défaut. Il s'agit d'un espace prédéfini avec un référentiel fixe dans lequel le modèle est créé et où les simulations Monte Carlo auront lieu. A l'intérieur de ce volume, les volumes *daughter* sont définis par la donnée de leur type (cylindre, sphère, ellipse, ...) et de leurs caractéristiques (dimensions, positions, ...). Les caractéristiques physiques des matériaux constituant ces volumes sont définies à partir d'une base de données fournie dans GATE (Gatematerials.db) qui contient les propriétés d'un grand nombre de matériaux courants en imagerie médicale et qui peut être modifiée si nécessaire pour rajouter des matériaux. La suite de ce paragraphe décrit la méthodologie utilisée pour créer le modèle G_LEHR. La méthodologie suivie pour

créer les modèles G_MEGP et G_Intrin était similaire mais avec les dimensions propres au collimateur MEGP ou à la plaque de protection utilisée en configuration intrinsèque.

Pour commencer, un volume père *Head_LEHR*, défini dans le repère cartésien fixe (O,x,y,z) par un parallélépipède rectangle de dimensions 10 cm x 60 cm x 70 cm d'air a été créé pour modéliser une tête d'acquisition du modèle G_LEHR. Quatre volumes *daughter* ont ensuite été créés à l'intérieur de ce volume *Head_LEHR* afin de modéliser le blindage, le collimateur, le cristal et le compartiment arrière. Premièrement, le blindage a été créé dans le volume *Shielding* défini à l'intérieur du volume *Head_LEHR* par un parallélépipède de dimensions 10 cm x 60 cm x 70 cm. Le matériau « plomb » existant dans la base de matériaux de GATE lui a été attribué. Deuxièmement, le collimateur LEHR a été créé dans le volume *CollimLEHR* défini à l'intérieur du volume *TEMP_LEHR* par un parallélépipède de dimensions 3,5 cm x 40 cm x 54 cm. Des hexagones remplis d'air ont ensuite été créés pour définir les trous hexagonaux parallèles du collimateur LEHR. Pour cela, un premier hexagone droit de longueur 3,5 cm selon l'axe x et de rayon 0,075 cm a été créé en lui attribuant le matériau « air » de la base de matériaux de GATE. Cet hexagone a ensuite été dupliqué pour créer un premier réseau de trous hexagonaux parallèles orientés selon l'axe x et disposés en carré (réseau bleu, Figure 66). Ce même réseau a alors été reproduit une seconde fois (réseau orange, Figure 66) après une translation dans le plan (y,z) pour créer le réseau final de trous hexagonaux constituant le collimateur LEHR. Les hexagones remplis d'air étant créés dans un volume en plomb (*Shielding*), les septas du collimateur sont donc en plomb. Le collimateur final du modèle G_LEHR est constitué de 85 644 trous hexagonaux parallèles ; le collimateur final du modèle G_MEGP est quant à lui constitué de 15 092 trous. Troisièmement, le cristal a été créé avec le volume *Cristal* à l'aide d'un parallélépipède de dimensions 0,95 cm x 54 cm x 40 cm défini à l'intérieur du volume *Head_LEHR* et positionné à l'arrière du volume *CollimLEHR*. Un nouveau matériau a été créé dans la base de matériaux de GATE pour définir le NaI(Tl) ; une teneur en thallium de 0,4% a été utilisée [2]. Quatrièmement, les PMT et l'électronique associée ont été modélisés par un volume *Compartiment* à l'aide d'un parallélépipède de dimensions 5,0 cm x 50 cm x 64 cm défini à l'intérieur du volume *Head_LEHR* et positionné à l'arrière du volume *Cristal*. Le matériau « verre » de la base de matériaux de GATE lui a ensuite été attribué. Ce volume *Head_LEHR* a ensuite été dupliqué afin de créer la deuxième tête d'acquisition de la gamma-caméra dans le modèle G_LEHR. La Figure 67 montre la géométrie créée sous GATE pour l'une des têtes d'acquisition du modèle G_LEHR.

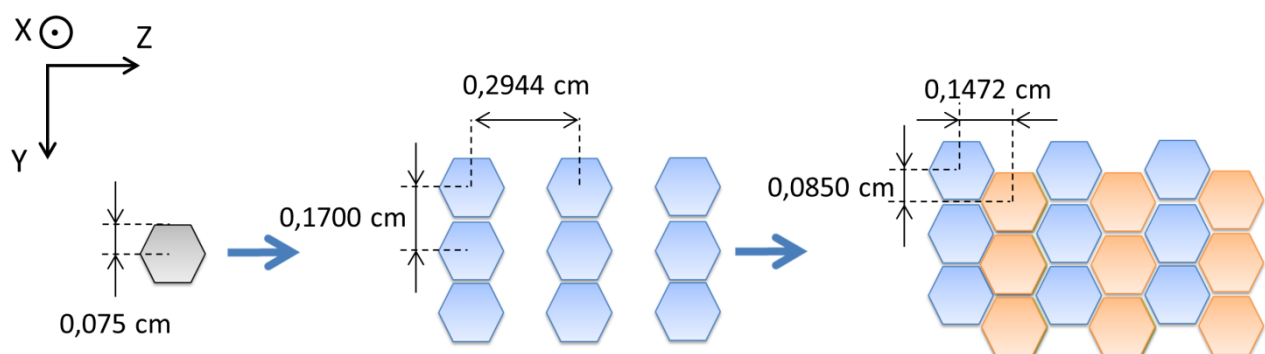


Figure 66 : Illustration de la méthodologie suivie pour définir le réseau de trous hexagonaux parallèles constituant le collimateur d'une tête d'acquisition du modèle G_LEHR.

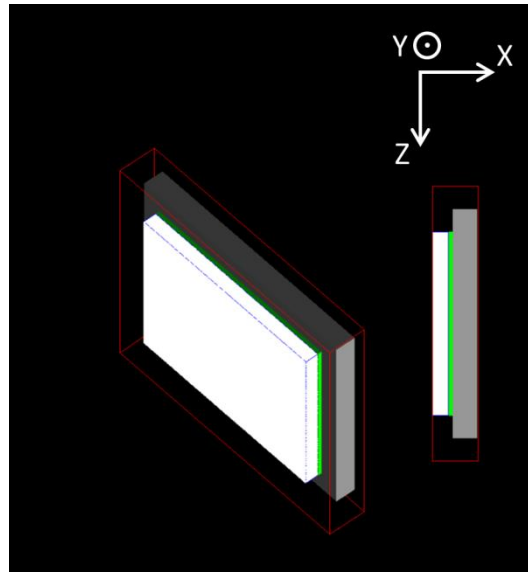


Figure 67 : Vue inclinée (gauche) et de profil (droite) de la géométrie créée sous GATE pour une tête d'acquisition du modèle G_LEHR. Le collimateur (blanc) est positionné devant le cristal (vert) et le compartiment arrière (gris). Le contour rouge correspond au blindage en plomb mis en transparence pour laisser apparaître la géométrie interne.

Bibliographie:

- [1] **GE Healthcare.** *Infinia(R) - 3/8" or 1" free-geometry dual-detector cameras - Optional Hawkeye(R) hybrid NM/CT.* 2006. Product data - Release 2.5.
- [2] **Hill R., Collinson A.J.L.** The effect on the scintillation efficiency of NaI(Tl) of changes in the thallium concentration and strain: I. Experimental. *Br J Appl Phys.* 1966, Vol. 17, p. 1377.

ANNEXE 9 : PROTOCOLE DE MESURE DES PERFORMANCES DE L'*INFINIA HAWKEYE 4*

En vue de valider les modèles créés sous GATE pour modéliser l'*Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP, des expériences ont été réalisées pour mesurer les performances de la gamma-caméra en termes de spectre en énergie, de sensibilité et de résolution spatiale pour le ^{99m}Tc et l' ^{90}Y . Cette annexe a donc pour objectif de décrire le protocole expérimental utilisé pour les différentes acquisitions réalisées au cours de ces travaux.

1. Mesure des performances de l'*Infinia Hawkeye 4* (GE) pour le ^{99m}Tc

1.1. Spectre en énergie dans l'air

Le spectre en énergie pour le ^{99m}Tc de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP a été mesuré expérimentalement en configuration intrinsèque et avec les collimateurs LEHR et MEGP. Pour cela, une seringue de 1 mL contenant une source de diamètre et de longueur égaux à 5 mm contenant une solution de ^{99m}Tc a été positionnée à égale distance des deux têtes d'acquisition ; la distance entre la surface de la seringue et la surface des têtes d'acquisition était de 11,5 cm pour les mesures avec les collimateurs LEHR et MEGP et de 12,9 cm pour les mesures en intrinsèque. L'activité de la source était de 118,5 MBq pour les mesures avec des collimateurs LEHR, de 166,3 MBq pour les mesures avec des collimateurs MEGP et de 65,0 MBq pour les mesures en intrinsèque. Une activité plus faible a été utilisée pour les mesures en intrinsèque de manière à éviter la zone de temps mort paralysable de la gamma-caméra. Pour chaque configuration (intrinsèque, LEHR et MEGP), des acquisitions planaires de 120 secondes ont été réalisées pour 45 fenêtres d'énergie dans l'intervalle [38,5 keV ; 182,8 keV]. De plus, pour chaque configuration, une mesure du bruit de fond a été réalisée pour la fenêtre d'énergie [38,5 keV ; 182,8 keV].

Un programme implémenté en IDL (Interactive Data Language) a ensuite été utilisé pour exploiter les fichiers DICOM des 46 acquisitions réalisées pour chaque configuration. Ce programme a permis d'une part, d'extraire le nombre d'événements détectés dans chaque fenêtre ainsi que l'horaire d'acquisition et, d'autre part, de corriger les données en tenant compte du bruit de fond et de la décroissance radioactive du ^{99m}Tc .

1.2. Sensibilité dans l'air

La sensibilité correspond au nombre de particules détectées ($N_{\text{détectées}}$) par rapport au nombre de particules primaires émises par une source ($N_{\text{émises}}$) et est définie par $S = \frac{N_{\text{détectées}}}{N_{\text{émises}}}$. La sensibilité de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP pour le ^{99m}Tc a été mesurée à l'aide d'une boîte de Petri carrée de 12 cm de côté remplie avec une épaisseur de 5 mm d'une solution contenant 103,3 MBq de ^{99m}Tc . Des acquisitions planaires ont alors été réalisées avec les collimateurs LEHR et MEGP pour trois distances différentes entre le fond de la boîte de Petri et la surface de chacune des têtes d'acquisition (1,00 cm, 13,65 cm et 26,3 cm) avec une fenêtre d'énergie standard de 140 keV $\pm$ 10%. Les durées de chaque acquisition étaient de 9 minutes pour les acquisitions avec collimateur LEHR et de 10 minutes pour les acquisitions avec collimateur MEGP ; la durée a été augmentée pour les acquisitions avec le collimateur MEGP afin d'avoir une statistique équivalente étant donné la décroissance de la source de

^{99m}Tc au fur et à mesure de l'expérience. Pour chaque configuration, une mesure du bruit de fond a été réalisée.

Un programme implémenté en IDL a ensuite été utilisé pour exploiter les fichiers DICOM des 3 acquisitions réalisées pour chaque configuration. Ce programme a permis d'une part, d'extraire le nombre d'événements détectés par chaque tête aux différentes distances ainsi que l'horaire d'acquisition et, d'autre part, de corriger les données en tenant compte du bruit de fond et de la décroissance radioactive du ^{99m}Tc .

1.3. Résolution spatiale planaire dans l'air

La résolution spatiale représente la taille de la plus petite structure qui puisse être restituée par la gamma-caméra. Elle est mesurée pour un collimateur donné, à une distance donnée du collimateur et au moyen d'une source radioactive linéaire ou ponctuelle. Des acquisitions planaires sont réalisées et des profils sont tracés à travers la source pour définir des fonctions de dispersion linéaires. La résolution spatiale est alors quantifiée à partir de la largeur à mi-hauteur de ces fonctions de dispersion linéaires.

La résolution spatiale de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP pour le ^{99m}Tc a été mesurée à l'aide de trois sources ponctuelles créées à l'extrémité de tubes à hématocrite à l'aide d'une solution de ^{99m}Tc de concentration 2,3 GBq/mL. Les tubes à hématocrite ont alors été fixés sur un support en polystyrène pour positionner les trois sources ponctuelles tel que décrit par la Figure 68 (gauche). Le support en polystyrène a ensuite été positionné sur la table de la gamma-caméra de manière à ce que la source centrale soit centrée dans le champ de vue de la gamma-caméra. Des acquisitions planaires ont alors été réalisées avec les collimateurs LEHR et MEGP pour trois distances différentes entre le plan des trois sources ponctuelles et la surface de chacune des têtes d'acquisition (10,2 cm, 15,0 cm et 20,0 cm) avec une fenêtre d'énergie standard de 140 keV $\pm$ 10%. Les acquisitions étaient arrêtées automatiquement par le système lorsque le nombre d'événements détectés avait atteint 200 kcps. Pour chaque configuration, une mesure du bruit de fond a été réalisée.

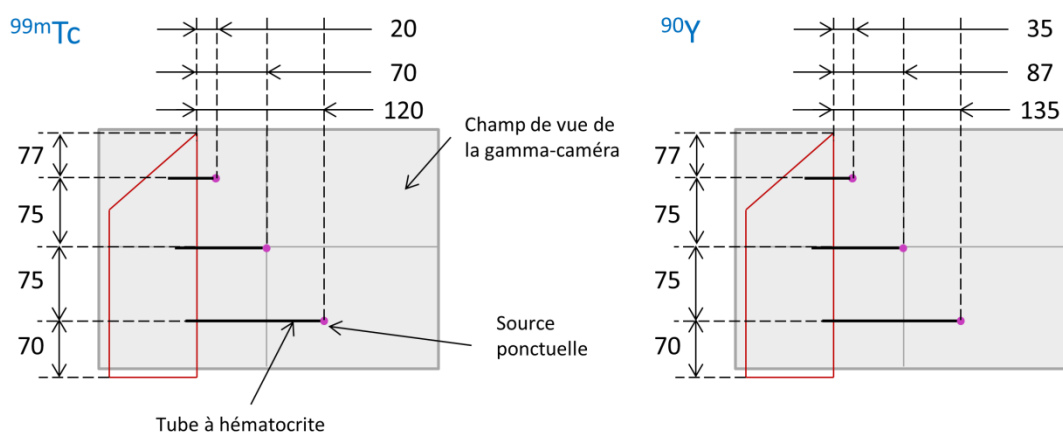


Figure 68 : Vue de dessus du positionnement des trois sources ponctuelles de ^{99m}Tc (gauche) et d' ^{90}Y (droite) utilisées pour la mesure de la résolution spatiale de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP. Les distances indiquées sur la figure sont en millimètres.

Un programme implémenté en IDL a ensuite été utilisé pour exploiter les fichiers DICOM des 3 acquisitions réalisées pour chaque configuration. Ce programme a permis :

- d'extraire le nombre d'événements détectés dans chaque pixel des projections acquises par les deux têtes d'acquisition,
- de corriger les projections pour la décroissance radioactive et le bruit de fond,
- de tracer les profils à travers les sources ponctuelles,
- de déterminer les paramètres de la gaussienne optimale pour chacune des fonctions de dispersion obtenues et,
- d'en déduire la résolution spatiale de la gamma-caméra en trois points du champ de vue et pour trois distances source-collimateur.

2. Mesure des performances de l'*Infinia Hawkeye 4* (GE) pour l' ^{90}Y

2.1. Spectre en énergie dans l'air

Le spectre en énergie de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP pour l' ^{90}Y a été mesuré expérimentalement avec le collimateur MEGP à l'aide d'une seringue de 1 mL contenant une solution de chlorure d' ^{90}Y . La source ainsi constituée était cylindrique et mesurait 5 mm de diamètre et 28 mm de longueur. L'activité de la source, 15 minutes avant la première acquisition, était de 724,24 MBq.

La seringue a été positionnée à égale distance des deux têtes d'acquisition avec une distance entre la surface de la seringue et la surface des têtes d'acquisition de 11,5 cm. Des acquisitions planaires de 60 secondes ont été réalisées pour 43 fenêtres d'énergie dans l'intervalle [12 keV ; 450 keV] et une mesure du bruit de fond a été réalisée dans cette fenêtre d'énergie. Les fichiers DICOM des 43 acquisitions ont alors été exploités avec la procédure IDL décrite au paragraphe 1.1 en corrigeant les données pour tenir compte du bruit de fond et de la décroissance radioactive de l' ^{90}Y .

2.2. Sensibilité dans l'air

La sensibilité de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP pour l' ^{90}Y a été mesurée expérimentalement avec le collimateur MEGP à l'aide de la seringue préparée pour la mesure du spectre en énergie (cf. § 2.1).

La seringue a été positionnée entre les deux têtes d'acquisition et des acquisitions planaires de 5 minutes ont alors été réalisées pour trois distances différentes entre l'axe de la seringue et la surface de chacune des têtes d'acquisition (5,0 cm, 11,5 cm et 14,7 cm) avec les fenêtres d'acquisition du protocole standard utilisé à l'HEGP pour l'acquisition des TEMP- ^{90}Y , à savoir 70 keV $\pm$ 15% et 167 keV $\pm$ 10%. Les fichiers DICOM ont alors été exploités avec la procédure IDL décrite au paragraphe 1.2 pour calculer la sensibilité de chaque tête d'acquisition aux différentes distances en corrigeant les données pour tenir compte du bruit de fond et de la décroissance radioactive de l' ^{90}Y .

2.3. Résolution spatiale planaire dans l'air

La résolution spatiale de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE) de l'HEGP pour l' ^{90}Y a été mesurée de la même manière que pour le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (cf. § 1.3). Les trois sources ponctuelles ont donc été créées à l'extrémité de tubes à hématocrite à l'aide d'une solution de chlorure d' ^{90}Y de concentration 2,0 GBq/mL. Les tubes à hématocrite ont alors été fixés sur un support en polystyrène pour positionner les trois sources ponctuelles tel que décrit par la Figure 68 (droite). Le support en polystyrène a ensuite été positionné sur

la table de la gamma-caméra. Après avoir positionné le support sur la table de la gamma-caméra de manière à ce que la source centrale soit centrée dans le champ de vue de la gamma-caméra, des acquisitions planaires ont été réalisées avec le collimateur MEGP pour trois distances différentes entre le plan des trois sources ponctuelles et la surface de chacune des têtes d'acquisition (10 cm, 15 cm et 20 cm). Pour chaque acquisition, les fenêtres d'acquisition du protocole standard utilisé à l'HEGP pour l'acquisition des TEMP-⁹⁰Y, à savoir $70 \text{ keV} \pm 15\%$ et $167 \text{ keV} \pm 10\%$. Les acquisitions étaient arrêtées automatiquement par le système lorsque le nombre d'événements détectés par chacune des têtes d'acquisition était au minimum de 30 kcps dans chacune des fenêtres d'acquisition. Enfin, une mesure du bruit de fond a été réalisée pour chaque fenêtre d'acquisition. La résolution spatiale de la gamma-caméra a alors été calculée à l'aide de la procédure IDL décrite au paragraphe 1.3 pour les trois sources ponctuelles et les trois distances source-collimateur.

ANNEXE 10 : ACQUISITIONS TEMP D'UN FANTÔME NEMA

Un fantôme NEMA a été utilisé pour modéliser, à l'aide d'une solution de ^{99m}Tc ou de chlorure d' ^{90}Y , des différentiels de fixation (ou rapports T/N) différents ; les sphères creuses représentaient les lésions tumorales tandis que le fond du fantôme représentait le foie sain. Les concentrations d'activité utilisées pour le remplissage du fantôme sont résumées Tableau 22 pour les acquisitions TEMP- ^{99m}Tc et TEMP- ^{90}Y . Pour chaque expérience, le fantôme NEMA a ensuite été placé à l'isocentre de la gamma-caméra.

Expérience		# T1	# Y1	# Y2	# Y3	# Y4	# Y5	# Y6
Radionucléide		^{99m} Tc	⁹⁰ Y					
Concentration d'activité au moment de l'acquisition (MBq/mL)	Sphères	0,287	5,00	2,28	2,22	1,11	0,55	1,18
	Fond	0,058	-	-	0,068	0,057	0,057	0,207
	Rapport T/N	4,95	∞	∞	32,6	19,5	9,6	5,7

Tableau 22 : Concentrations d'activité dans les sphères et le fond du fantôme NEMA au moment des acquisitions TEMP- ^{99m}Tc ou TEMP- ^{90}Y et rapports T/N correspondants.

Pour l'acquisition TEMP- ^{99m}Tc du fantôme NEMA (expérience T1), le protocole d'acquisition standard utilisé pour l'étape SPHERE 1 des traitements SIRT, c'est-à-dire après l'injection des ^{99m}Tc -MAA, a été adopté. Cette acquisition a donc été réalisée sur la gamma-caméra hybride *Infinia Hawkeye 4* (GE Healthcare) de l'HEGP équipée d'un collimateur LEHR (Low Energy High Resolution). L'acquisition TDM (120 kV ; 2,5 mA) a été réalisée en mode axiale avec une épaisseur de coupe de 5 mm. Pour l'acquisition TEMP, 60 projections de 30 secondes et de 128 x 128 pixels ont été acquises dans la fenêtre d'énergie 140 keV $\pm$ 10% avec une orbite « au plus proche du fantôme ».

Pour toutes les acquisitions TEMP- ^{90}Y du fantôme NEMA (expériences Y1 à Y6), le protocole d'acquisition utilisé pour l'étape SPHERE 2 des traitements SIRT, c'est-à-dire après l'injection des ^{90}Y -microsphères, a été adopté. Ces dernières ont donc été réalisées sur la gamma-caméra hybride *Infinia Hawkeye 4* (GE Healthcare) de l'HEGP équipée d'un collimateur MEGP (Medium Energy General Purpose). L'acquisition TDM (120 kV ; 2,5 mA) a été réalisée en mode axiale avec une épaisseur de coupe de 5 mm. Pour l'acquisition TEMP, 60 projections de 30 secondes et de 128 x 128 pixels ont été acquises avec deux fenêtres d'énergie à 70 keV $\pm$ 15% et 167 keV $\pm$ 10% (protocole SPHERE 2 standard) et avec uniquement une fenêtre d'énergie à 70 keV $\pm$ 15%. La rotation des têtes d'acquisition était effectuée en mode « au plus proche du fantôme ». La Figure 69 présente une photo prise au cours d'une des expériences et un exemple de projection obtenue pour l'acquisition #3 avec un rapport T/N de 32,6.

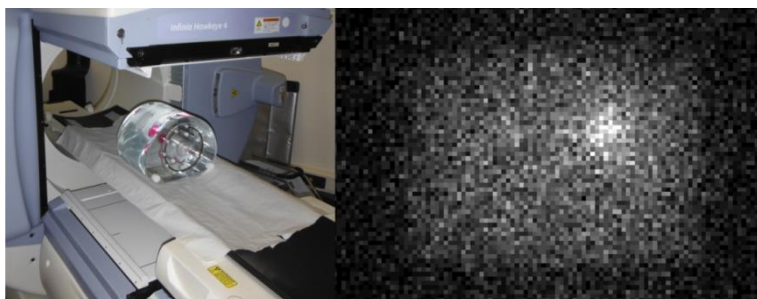


Figure 69 : Fantôme positionné sur la table de la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (GE Healthcare) de l'HEGP (gauche) et projection acquise à un angle de 234° pour le fantôme NEMA avec un rapport T/N de 32,6 pour de l' ^{90}Y (expérience Y3) et deux fenêtres d'énergie (70 keV $\pm$ 15% et 167 keV $\pm$ 10%).

ANNEXE 11 : DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL D'ANALYSE QUANTITATIVE DES RECONSTRUCTIONS

L'analyse quantitative et la comparaison de différentes reconstructions se font traditionnellement à l'aide du calcul du rapport T/N à partir des nombres d'événements détectés dans des régions d'intérêt (ROI) bidimensionnelles localisées dans les sphères et le fond [1], et à l'aide de profils tracés à travers les sphères selon trois directions ; ces profils décrivent l'évolution du nombre d'événements détectés le long de lignes traversant les sphères. Afin de pouvoir comparer différentes reconstructions, un outil a donc été implémenté sous IDL (Interactive Data Language) pour pouvoir calculer ces grandeurs de manière identique pour chaque reconstruction. Cet outil a été testé à partir de 24 reconstructions de l'acquisition TEMP-⁹⁰Y de l'expérience Y3 obtenue pour une fenêtre d'énergie à 70 keV $\pm$ 15% (cf. Annexe 10). Ces reconstructions ont été effectuées à l'aide du logiciel *General SPECT* (GE) disponible à l'HEGP, malgré l'absence de corrections spécifiques à l'⁹⁰Y sur ce logiciel clinique. Après une description des paramètres de reconstruction utilisés, cette annexe sera consacrée à une description de la méthodologie suivie pour développer et tester cet outil de quantification des reconstructions TEMP.

1. Paramètres de reconstruction tomographique utilisés

Le protocole standard utilisé à l'HEGP pour la reconstruction tomographique des TEMP-⁹⁰Y est basé sur l'utilisation de l'algorithme OSEM proposé par le logiciel *General SPECT* avec 4 itérations, 10 sous-groupes, des filtres pré- et post-reconstruction de type Butterworth caractérisés par une fréquence de coupure de 0,4, un ordre de 10 et des corrections de l'atténuation et de la diffusion ; la correction de l'atténuation est basée sur une carte d'atténuation définie à partir de l'acquisition TDM avec les paramètres du thallium⁷⁶. Dans un premier temps, ces paramètres de reconstruction ont donc été adoptés (Tableau 23, reconstruction #8). Dans un second temps, certains paramètres de reconstruction ont été modifiés pour générer 23 reconstructions supplémentaires ; les paramètres utilisés sont détaillés dans le Tableau 23.

2. Méthodologie d'analyse des reconstructions

L'objectif de cette étude préliminaire était de développer un outil permettant d'analyser chaque reconstruction de manière automatique et robuste en utilisant toujours les mêmes ROI et profils traversant les sphères selon les axes x, y et z (cf. Figure 70, gauche). La taille des ROI, que ce soit dans les sphères ou le fond, et leur localisation dans le fond peuvent avoir un impact significatif sur la valeur du rapport T/N. Le développement de cet outil a donc été l'occasion d'exporter les nombres d'événements détectés pour des ROI bidimensionnelles (appelées par la suite ROI_2D) de différentes tailles, à la fois à l'intérieur des sphères et dans le fond du fantôme, et pour différentes localisations en ce qui concerne les ROI prises dans le fond du fantôme NEMA (cf. Figure 70, droite). Concernant la localisation des ROI dans le fond, les localisations 1 à 5 (en rouge sur la Figure 70, droite) sont celles utilisées en clinique de façon courante alors que les localisations 6 à 11 (en bleu sur la Figure 70, droite) ont été choisies dans cette étude pour évaluer la qualité de la reconstruction à partir de ROI situées à proximité des sphères, dans la mesure où il y aura potentiellement plus d'événements détectés mal relocalisés dans cette zone du fantôme. Enfin, l'utilisation de ROI bidimensionnelles peut également introduire un biais dans le calcul du

⁷⁶ Une étude préliminaire réalisée par la physicienne médicale du service de médecine nucléaire de l'HEGP lui avait permis de déterminer, qu'étant donné l'absence de paramètres spécifiques à l'⁹⁰Y, les paramètres du thallium étaient les plus adéquats pour les corrections implémentées dans l'algorithme OSEM.

rapport T/N. L'outil d'analyse implémenté sous IDL a donc été développé pour permettre d'extraire les mêmes grandeurs d'intérêt pour des ROI tridimensionnelles, appelées par la suite ROI_3D ; les mêmes localisations que pour les ROI_2D ont été utilisées pour les ROI_3D.

Acquisition	Correction d'atténuation	Correction de la diffusion	Paramètres OSEM	
			Nombre d'itérations	Nombre de sous-groupes
# 1	Oui	Non	2	10
# 2			3	
# 3			4	
# 4			10	
# 5			20	
# 6	Oui	Oui	2	
# 7			3	
# 8			4	
# 9			5	
# 10			6	
# 11			8	
# 12			10	
# 13			15	
# 14			20	
# 15	Non	Non	2	
# 16			3	
# 17			4	
# 18			10	
# 19	Non	Oui	20	
# 20			2	
# 21			3	
# 22			4	
# 23			10	
# 24			20	

Tableau 23 : Paramètres des 24 reconstructions effectuées avec le logiciel General SPECT pour l'acquisition TEMP-⁹⁰Y du fantôme NEMA avec un rapport T/N de 32,6 et une fenêtre d'énergie à 70 keV ± 15%. Toutes ces reconstructions ont été faites avec des filtres pré- et post-reconstruction Butterworth (0,4-10).

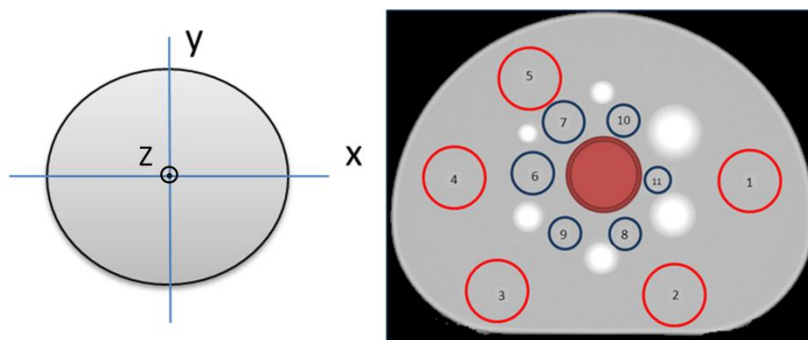


Figure 70 : Représentation des profils en x et y à travers l'une des sphères du fantôme (gauche) et schéma représentant une coupe du fantôme NEMA, avec l'insert poumon, localisée au niveau du centre des sphères et les localisations des différentes ROI étudiées dans le fond du fantôme (droite).

La qualité d'une reconstruction peut alors être quantifiée à l'aide du coefficient de recouvrement de contraste (CRC) qui est une grandeur sans dimension définie par $CRC = \frac{T/N_{mesuré}}{T/N_{expérimental}}$. Ce coefficient permet d'évaluer l'écart entre le rapport T/N mesuré, c'est-à-dire calculé à partir des nombres d'événements détectés dans les ROI tracées sur les images reconstruites, et le rapport T/N expérimental, c'est-à-dire le rapport T/N calculé à partir des concentrations d'activité introduites dans les sphères et le

fond du fantôme. Le CRC est donc égal à 100 % si la reconstruction effectuée permet de retrouver la valeur du rapport T/N expérimental de manière exacte.

L'ensemble des données exportées pour les 24 reconstructions réalisées (Tableau 23) a été analysé pour déterminer la méthode de calcul (taille et localisation des ROI, ROI_2D ou ROI_3D) permettant de comparer les reconstructions de la manière la plus robuste possible.

2.1. Choix du diamètre de la ROI interne

Le choix du diamètre de la ROI localisée dans une sphère peut avoir un impact notable sur l'estimation du rapport T/N et du CRC. Afin d'étudier la variabilité du rapport T/N et du CRC liée à ce choix, ces grandeurs ont été calculées pour différentes tailles de ROI à l'intérieur des sphères en gardant à chaque fois la même ROI dans le fond. Pour chaque reconstruction et chaque sphère, la valeur calculée avec une ROI de diamètre égal au diamètre interne de la sphère (i.e. la sphère entière) a été prise comme référence. Pour les autres diamètres de ROI, la différence relative par rapport à cette valeur de référence a été calculée. Les résultats obtenus pour les six sphères et les 24 reconstructions sont présentés en Figure 71.

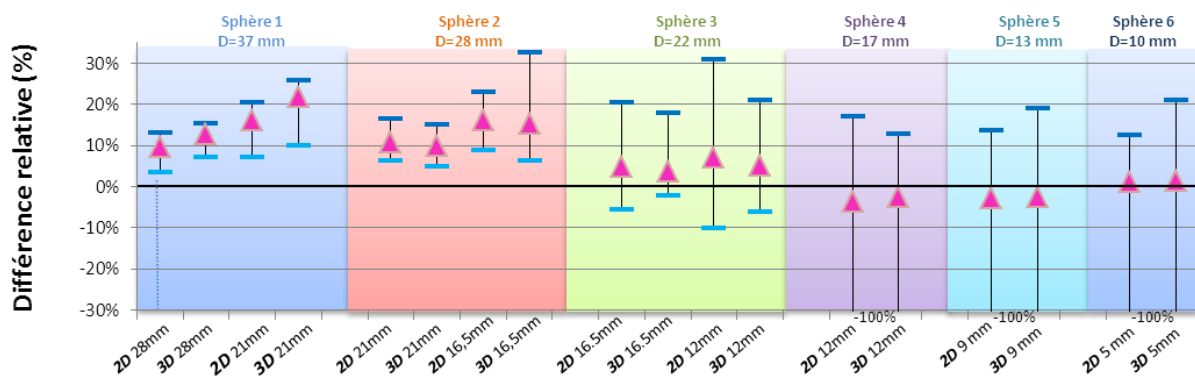


Figure 71 : Différences relatives entre le rapport T/N (ou le CRC)⁷⁷ calculé avec une ROI de diamètre inférieur au diamètre interne de la sphère et celui calculé avec une ROI de diamètre égal au diamètre interne de la sphère. Chaque zone colorée correspond à l'une des sphères du fantôme NEMA. Le diamètre de la ROI localisée dans la sphère et le type de ROI (2D ou 3D) sont renseignés au niveau de l'axe des abscisses. Sur le graphe, les triangles représentent la médiane des différences relatives sur l'ensemble des 24 reconstructions étudiées et les barres correspondent aux valeurs minimales et maximales parmi les 24 reconstructions.

Pour les trois plus grandes sphères (1 à 3), la diminution du diamètre de la ROI localisée dans la sphère entraîne une augmentation du rapport T/N et du CRC, ce qui témoigne de l'hétérogénéité de la distribution à l'intérieur des sphères dans les coupes reconstruites malgré une distribution homogène dans les sphères du fantôme. De plus, l'utilisation des ROI_2D ou des ROI_3D entraîne peu de différence pour ces trois sphères. Pour les trois plus petites sphères (4 à 6), malgré des différences relatives médianes proches de zéro, le graphe de la Figure 71 montre une importante variabilité de ces différences relatives parmi les 24 reconstructions. Cela signifie que l'utilisation d'une ROI de diamètre inférieur au diamètre interne de la sphère peut entraîner des différences très importantes sur l'estimation du rapport T/N et du CRC. Ces fortes variabilités liées au diamètre de la ROI localisée à l'intérieur des sphères témoignent donc de l'hétérogénéité de la distribution d'activité reconstruite à l'intérieur des sphères et ce pour l'ensemble des reconstructions et les six sphères du fantôme. Des rapports T/N calculés en utilisant

⁷⁷ Le rapport T/N et le CRC étant proportionnels, les différences relatives sont les mêmes pour ces deux grandeurs.

des ROI de diamètre égal au diamètre interne des sphères ont donc été considérés dans la suite de cette étude de manière à ne pas calculer des rapports T/N plus élevés de manière artificielle.

2.2. Choix de la localisation de la ROI dans le fond du fantôme

Pour chaque reconstruction, le rapport T/N et le CRC ont été calculés en considérant onze localisations différentes pour la ROI localisée dans le fond du fantôme (Figure 70, droite). Le diamètre de cette dernière a été pris égal au diamètre interne de la plus grande sphère, soit 37 mm, pour les localisations situées en périphérie du fantôme (1 à 5) et le plus grand possible sans toucher les sphères pour les localisations situées vers le centre du fantôme (6 à 11). De plus, ces grandeurs ont été calculées pour des ROI_2D et pour des ROI_3D. Pour chaque reconstruction, l'ensemble des valeurs obtenues a alors été séparé en quatre sous-groupes selon la localisation de la ROI située dans le fond du fantôme (périphérique ou centrale) et selon le type de ROI utilisé (ROI_2D ou ROI_3D). Pour chaque sous-groupe, l'écart entre la valeur maximale et la valeur minimale du CRC a été calculé afin d'évaluer l'impact de la localisation de la ROI située dans le fond du fantôme et de l'utilisation de ROI bidimensionnelles ou tridimensionnelles. Les résultats obtenus pour la reconstruction n°8, qui correspond au protocole de reconstruction standard utilisé à l'HEGP et dont les résultats sont représentatifs des résultats obtenus pour l'ensemble des reconstructions étudiées, sont présentés Figure 72.

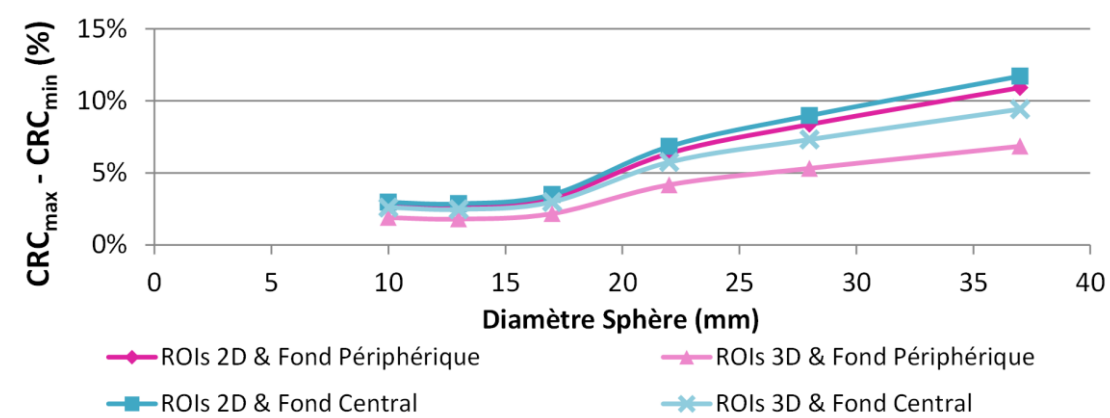


Figure 72 : Ecart entre la valeur minimale et maximale du CRC calculé pour différentes localisations de la ROI située dans le fond du fantôme pour les six sphères du fantôme NEMA obtenus pour la reconstruction n°8. L'écart pour les cinq localisations situées en périphérie du fantôme (1 à 5) est reporté en rouge tandis que l'écart pour les 6 localisations situées dans la partie centrale du fantôme est reporté en bleu. Les couleurs foncées correspondent à l'utilisation de ROI_2D tandis que les couleurs claires correspondent à l'utilisation de ROI_3D.

L'analyse de la Figure 72 fait apparaître deux tendances. Premièrement, l'utilisation de ROI bidimensionnelles (couleurs foncées) entraîne des différences plus importantes que l'utilisation de ROI tridimensionnelles (couleur claires). Deuxièmement, cette figure montre, qu'indépendamment du diamètre des ROI situées dans le fond du fantôme, l'écart entre les valeurs extrêmes du CRC est plus faible lorsque la ROI située dans le fond du fantôme est localisée en périphérie du fantôme (en rouge) que dans la partie centrale (en bleu). Ces écarts s'expliquent par l'hétérogénéité de l'activité dans le fond du fantôme sur les images reconstruites qui est d'autant plus importante dans le centre du fantôme.

Afin de limiter l'impact de cette hétérogénéité sur le calcul des rapports T/N, plusieurs ROI situées dans le fond du fantôme ont été moyennées pour évaluer la fixation dans le fond du fantôme. Pour chaque

reconstruction et chaque sphère du fantôme NEMA, le rapport T/N et le CRC ont donc été calculés de quatre manières différentes en fonction de la ROI considérée pour le fond (moyenne des cinq ROI périphériques ou moyenne des six ROI centrales) et le type de ROI (2D ou 3D). Dans tous les cas, les ROI situées à l'intérieur des sphères ont été prises avec un diamètre égal au diamètre interne des sphères. Les valeurs du CRC obtenues pour la reconstruction n°8 pour chacune des sphères du fantôme NEMA et ces quatre méthodes de calcul sont présentées en Figure 73.

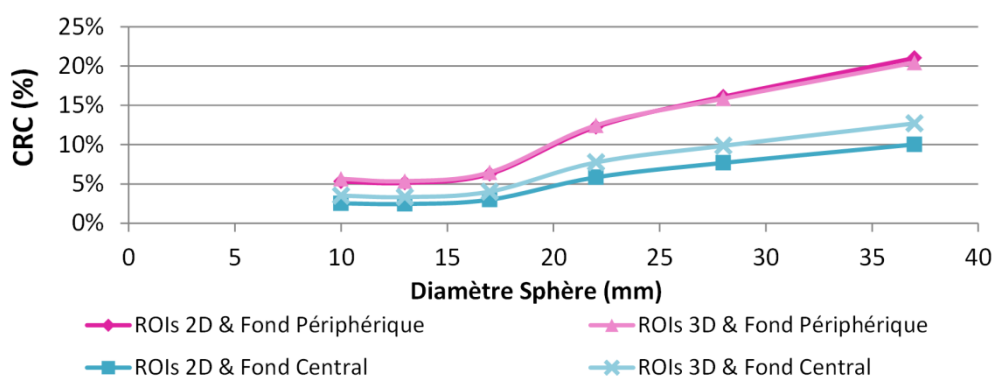


Figure 73 : Valeurs du CRC obtenus pour la reconstruction n°8 en fonction du diamètre interne de la sphère. Les courbes roses et bleues correspondent aux CRC calculés à partir de la moyenne des ROI périphériques et centrales, respectivement. Les couleurs claires et foncées correspondent aux CRC calculés à partir de ROI_3D et de ROI_2D, respectivement.

En ce qui concerne l'impact de l'utilisation de ROI_2D ou de ROI_3D, l'analyse de la Figure 73 montre des différences négligeables pour les CRC calculés à partir de ROI situées en périphérie (en rose) mais des différences notables pour les CRC calculés à partir de ROI situées dans la partie centrale du fantôme (en bleu). Pour les localisations centrales des ROI situées dans le fond du fantôme (en bleu), les CRC calculés avec des ROI_3D sont plus élevés que ceux calculés avec des ROI_2D, ce qui implique que l'utilisation de ROI_3D permet un meilleur recouvrement de contraste. Enfin, pour la plus grande sphère (diamètre de 37 mm), l'utilisation de ROI_3D situées en périphérie donne un CRC de l'ordre de 20 % tandis que l'utilisation de ROI_3D situées dans la partie centrale du fantôme donne un CRC de l'ordre de 13 % ; le choix de ROI en périphérie permet donc *a priori* un meilleur recouvrement de contraste. Cependant, la différence significative entre ces deux valeurs démontre également que la reconstruction n'est pas optimale dans la mesure où le nombre d'événements détectés dans la zone centrale du fantôme est plus important du fait de la proximité des sphères ; ceci témoigne d'une mauvaise relocalisation d'un certain nombre d'événements détectés dans la partie centrale du fantôme. Il sera donc nécessaire de calculer ces deux valeurs de CRC pour chaque reconstruction de manière à vérifier la qualité de la reconstruction à proximité et à distance des sphères. Par ailleurs, il est intéressant de noter que les CRC obtenus pour la reconstruction #8 sont du même ordre de grandeur que ceux reportés par Elschot *et al.* [1].

2.3. Conclusion

Afin de comparer les reconstructions qui seront réalisées à l'aide de la méthode de reconstruction tomographique basée sur l'utilisation d'un algorithme de reconstruction itératif intégrant un projecteur spécifique généré avec la plateforme GATE (cf. chapitre V, § 3.2) dont le développement a été initié au cours de ces travaux, deux valeurs de CRC pourront donc être calculées avec l'outil développé en utilisant des ROI tridimensionnelles pour les six sphères du fantôme NEMA. En effet, une première valeur du CRC

sera calculée en considérant la moyenne des ROI localisées en périphérie dans le fond du fantôme et une deuxième valeur du CRC sera calculée en considérant la moyenne des ROI localisées dans la partie centrale du fantôme. Enfin, les ROI localisées au niveau des sphères seront d'un diamètre égal au diamètre interne de chacune des sphères.

Bibliographie : [1] **Elschot M., Nijsen J.F.W., Dam A.J., de Jong H.W.A.M.** Quantitative evaluation of scintillation camera imaging characteristics of isotopes used in liver radioembolization. *PLoS ONE*. 2011, Vol. 6, p. e26174.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple de courbes isodoses superposées à l'anatomie obtenues sur une coupe axiale pour la planification d'un traitement de cancer du sein par radiothérapie externe. Cette planification avait notamment pour but d'estimer la dose absorbée au niveau du cœur, situé en partie dans le champ d'irradiation.....	16
Figure 2 : Exemples de fantômes développés pour représenter l'homme adulte : fantôme mathématique de Cristy et Eckerman [26] (gauche), fantôme voxelisé de référence de la CIPR 110 [29] (centre) et fantôme hybride développé par l'Université de Floride [30] (droite).....	21
Figure 3 : (A) Principe général de fonctionnement d'une tête d'acquisition de gamma-caméra, (B) exemple de gamma-caméra, (C) vue antérieure d'une scintigraphie osseuse réalisée pour la détection de métastases avant un traitement par chimiothérapie [34] et (D) vues axiales d'une acquisition TEMP/TDM après injection de ^{99m}Tc -MIBI : image fonctionnelle (haut), image tomomodensitométrique (centre) et fusion des images fonctionnelle et tomomodensitométrique (bas).....	23
Figure 4 : (A) Schéma général de l'architecture des détecteurs, (B) principe de détection des photons en coïncidence par l'anneau de détecteurs, (C) exemple de tomographe à émission de positon et (D) vues coronales d'une acquisition TEP/TDM après injection de ^{18}F -FDG : image tomomodensitométrique (gauche), image fonctionnelle (centre) et fusion des images fonctionnelle et tomomodensitométrique (droite).....	25
Figure 5 : Exemples types de courbes activité/temps (TAC) obtenues en médecine nucléaire : exemple théorique avec une phase de distribution et une phase d'élimination du radiopharmaceutique (gauche) et exemple de TAC obtenue en clinique du fait d'un échantillonnage long par rapport à la durée de la phase de distribution du radiopharmaceutique (droite).....	27
Figure 6 : Illustration des effets direct et indirect d'un rayonnement ionisant sur une molécule d'ADN (gauche) et des cinq principaux types de lésions à l'ADN (droite).....	34
Figure 7 : Différents types d'effets biologiques possibles suite à l'induction de lésions nucléaires et l'intervention des mécanismes de réparation cellulaire.....	35
Figure 8 : Exemples de courbes de survie exponentielle (gauche) et à épaulement (droite).....	37
Figure 9 : Illustration de l'influence du type de cellule sur l'allure de la courbe de survie.....	37
Figure 10 : Influence du fractionnement de la dose sur la fraction de survie pour des cellules à prolifération lente : dose absorbée totale administrée en 2 fractions de 2 Gy (gauche) et dose absorbée totale administrée en une fraction de 4 Gy (droite).	38
Figure 11 : Influence du fractionnement de la dose sur la fraction de survie pour des cellules à prolifération rapide : dose absorbée totale administrée en 2 fractions de 2 Gy (gauche) et dose absorbée totale administrée en une fraction de 4 Gy (droite).	38
Figure 12 : Illustration de l'influence du type de rayonnement sur l'allure de la courbe de survie d'un type de cellule donné (gauche) et de l'évolution du RBE en fonction de la dose absorbée (droite).....	39
Figure 13 : Illustration de l'influence des conditions d'oxygénation pour un type de cellule donné pour des rayonnements à TEL élevé (gauche) et à TEL faible (droite).	40
Figure 14 : Description des stades du cycle cellulaire.....	40
Figure 15 : Courbes de survie des tissus sains à effets tardifs et des tissus cancéreux dans le cas d'une irradiation délivrée en une seule fraction (gauche) et d'une irradiation délivrée en six fractions suffisamment espacées dans le temps pour permettre une réparation totale des dommages sublétaux (droite).....	43

Figure 16 : Interface de démarrage du logiciel OEDIPE permettant de choisir entre la version d'anthroporadiométrie et celle de médecine nucléaire.	62
Figure 17 : Menu principal du logiciel OEDIPE permettant d'accéder aux quatre onglets principaux d'OEDIPE : définition du fantôme voxelisé, définition de la distribution d'activité cumulée, génération du fichier d'entrée MCNPX et analyse du fichier de sortie MCNPX.	63
Figure 18 : Principe général de l'utilisation du logiciel OEDIPE pour les applications de médecine nucléaire.	64
Figure 19 : Exemples de fantômes voxelisés créés avec OEDIPE : fantôme voxelisé personnalisé de la région thorax-abdomen d'un patient (gauche) et fantôme voxelisé corps entier d'un lapin (droite).	65
Figure 20 : Onglet « Source » de l'interface principale d'OEDIPE avec le détail des options disponibles pour définir une matrice source hétérogène sans biocinétique.	66
Figure 21 : Détails de l'onglet « Fichier d'entrée » de l'interface principale d'OEDIPE.	68
Figure 22 : Interface de visualisation des doses absorbées moyennes aux ROI pour les simulations « Doses aux organes ».	71
Figure 23 : Interface « 3D viewer », avec ses outils de contrôle, permettant l'affichage des courbes isodoses superposées au fantôme voxelisé et les doses absorbées moyennes aux ROI.	72
Figure 24 : Interface de saisie des paramètres radiobiologiques spécifiques à chaque ROI pour le calcul de la distribution des BED à l'échelle du voxel.	73
Figure 25 : Interface « 3D viewer » permettant l'affichage des courbes isoBED superposées au fantôme voxelisé et les BED moyennes aux ROI.	74
Figure 26 : Interface « Histogramme », avec ses outils de contrôle et de calcul, pour l'affichage des histogrammes dose-volume (HDV) ou BED-volume (HBV). L'exemple présenté est celui de l'affichage des HBV.	75
Figure 27 : Interface de saisie de la radiosensibilité par unité de dose, α , spécifique à chaque ROI pour le calcul de l'EUD (gauche) et interface de visualisation des EUD délivrées aux ROI (droite).	76
Figure 28 : Exemples d'utilisation des outils d'optimisation de l'interface « Histogramme » : calcul de la MIA pour un critère de tolérance défini sur la fraction volumique de foie sain recevant une dose absorbée donnée (le protocole d'injection est, par défaut, à injection unique) (gauche) et calcul de la MIA pour un critère de tolérance défini sur la BED moyenne au foie sain, une erreur maximale de 0,01% sur le critère de tolérance et un protocole fractionné avec 3 fractions, une répartition inégale de l'activité entre les fractions et des délais inter-fractions de 72 h et 48 h (droite).	78
Figure 29 : Interface permettant d'afficher les résultats pour l'activité optimale en termes de doses absorbées obtenus pour un critère de tolérance défini sur la fraction volumique de foie sain recevant une dose absorbée donnée (Figure 28, gauche).	79
Figure 30 : Système de classification BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) pour la prise en charge des CHC – Schéma traduit de l'anglais [10].	92
Figure 31 : Principe de l'injection de ^{90}Y -microsphères par cathétérisation transfémorale pour le ciblage des lésions hépatiques.	93
Figure 32 : A gauche : vue antérieure éclatée du foie décrivant la segmentation hépatique (VP : Veine Porte, VCI : Veine Cave Inférieure, VSH : Veine sub-hépatique, VHD : Veine hépatique droite, VHM : Veine hépatique médiane, VHG : Veine hépatique gauche). A droite : vue postérieure de l'origine usuelle des artères hépatiques à partir du tronc cœliaque (première branche majeure de l'aorte abdominale).	96
Figure 33 : Schéma récapitulatif pour le calcul de l'activité à injecter en SIRT selon la corrélation entre les lésions tumorales et la fixation des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA d'après Bernardini et al. [74].	99
Figure 34 : Schéma récapitulant les différentes phases d'un traitement SIRT.	100

Figure 35 : Représentation tridimensionnelle de l'activité recommandée par les méthodes BSA-1 et BSA-2 pour une LB inférieure à 10% en fonction de la valeur de la BSA et de l'envahissement tumoral total [74].	104
Figure 36 : Algorithme de calcul d'activité en SIRT recommandé par Lau et al. [76] – Schéma traduit de l'anglais.	108
Figure 37 : Capture d'écran du logiciel Isogray après la segmentation des ROI pour le patient P2. Quadrant supérieur gauche : vue axiale, quadrant inférieur gauche : vue frontale, quadrant inférieur droit : vue sagittale, quadrant supérieur droit : reconstruction 3D des ROI.	112
Figure 38 : Exemples de vues axiale (A), coronale (B) et sagittale (C) des courbes isodopes superposées au fantôme voxelisé personnalisé obtenues pour l'évaluation E3 avec une activité injectée de 1 GBq d' ⁹⁰ Y (TL : foie tumoral, NTL : foie sain, LL : poumon gauche, RL : poumon droit, RT : tissus restants).	117
Figure 39 : Histogrammes dose-volume des poumons droit (RL) et gauche (LL), du foie sain (NTL) et des lésions hépatiques (TL) obtenus pour les évaluations E3 (A), E10 (B) et E11 (C) pour une activité injectée de 1 GBq d' ⁹⁰ Y.	117
Figure 40 : Différences relatives entre les volumes des ROI des fantômes voxelisés et d'Isogray en fonction de la résolution du fantôme pour les patients P2, P3, P6, P8 et P9.	121
Figure 41 : Différences relatives entre les volumes des ROI des fantômes voxelisés du patient P1 et des volumes d'Isogray en fonction du format utilisé pour la création du fantôme voxelisé (Dosigray ou RTSTRUCT).	122
Figure 42 : Contributions de l'auto-absorption et des tirs croisés dans l'estimation des doses absorbées moyennes obtenues pour une activité injectée de 1 GBq avec les distributions d'activité hétérogènes des évaluations E1 à E14.	129
Figure 43 : Graphes de synthèse présentant (gauche) le volume du foie entier en fonction de la surface corporelle, (centre) le rapport T/N-3D en fonction de l'envahissement tumoral global selon le mode d'injection utilisé (FT, FD ou FG) et (droite) le rapport T/N-3D en fonction de l'envahissement tumoral global selon le type de pathologie traitée (MH, CCIH ou CHC).	146
Figure 44 : Graphe de synthèse des activités maximales injectables obtenues pour les 24 évaluations étudiées avec les méthodes BSA-1, BSA-2 et le modèle à partition avec des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes.	147
Figure 45 : Graphe de synthèse des activités maximales injectables obtenues pour les 24 évaluations étudiées avec le modèle à partition avec des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes, la PMCD avec des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes (PMCD-D _{moy}) et la PMCD avec des critères de tolérance sur les histogrammes dose-volume (PMCD-HDV).	148
Figure 46 : Ecart relatifs sur la détermination de la MIA, pour des critères de tolérance basés sur (A) les doses absorbées moyennes et (B) les histogrammes dose-volume, en fonction du nombre d'histoires simulées dans les calculs MCNPX pour les évaluations E1 à E14.	150
Figure 47 : Histogrammes dose-volume des poumons droit (RL) et gauche (LL) pour l'évaluation E4 avec une activité injectée de 3,95 GBq correspondant à la MIA _{PMCD,D_{moy}} .	153
Figure 48 : Doses absorbées moyennes aux lésions hépatiques en fonction du rapport T/N-3D et du type de pathologie pour les activités recommandées par le modèle à partition (gauche), la PMCD-D _{moy} (centre) et la PMCD-HDV (droite).	154
Figure 49 : Exemples de vues axiales (haut), frontales (centre) et sagittales (droite) des courbes isodopes (gauche) et isoBED (droite) superposées au fantôme voxelisé personnalisé obtenues pour l'évaluation E3 pour une activité injectée de 1 GBq d' ⁹⁰ Y.	156

Figure 50 : Exemples de vues axiales des courbes isoBED superposées au fantôme voxelisé personnalisé obtenues pour l'évaluation E3 pour une activité de 1 GBq (gauche) et 1,931 GBq (droite) d' ^{90}Y ; 1,931 GBq correspond à l'activité recommandée par la PMCD avec critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes.	157
Figure 51 : Histogrammes obtenus pour le foie sain et les lésions hépatiques pour les évaluations E3 (haut) et E10 (bas) pour une activité injectée d' ^{90}Y correspondant à la recommandation du modèle à partition (1 ^{ère} colonne : HDV et 2 ^{ème} colonne : HBV), de la PMCD-D _{moy} (3 ^{ème} colonne : HBV) et la PMCD-HDV (4 ^{ème} colonne : HBV).	158
Figure 52 : Critères de tolérance définis sur la BED moyenne au foie sain issus du retour d'expérience clinique de la radiothérapie externe [26].	160
Figure 53 : Rapport entre l'EUD et la BED moyenne délivrées aux lésions hépatiques pour les activités recommandées par le modèle à partition, la PMCD-D _{moy} et la PMCD-HDV pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.	162
Figure 54 : HBV des lésions hépatiques obtenus pour les évaluations E4 (gauche) et E19 (droite) pour les activités recommandées par le modèle à partition illustrant les différents degrés d'hétérogénéité des distributions de la BED pour ces deux évaluations.	162
Figure 55 : EUD aux lésions hépatiques en fonction du rapport T/N-3D pour les évaluations des patients ayant eu deux évaluations aux $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA avant le traitement SIRT.	163
Figure 56 : Graphe de synthèse des activités maximales injectables obtenues pour les 24 évaluations étudiées avec la PMCD pour des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes ou sur les BED moyennes.	165
Figure 57 : Graphe de synthèse des activités maximales injectables totales obtenues pour les 24 évaluations étudiées pour des protocoles fractionnés constitués de 1 à 4 fractions égales en considérant un critère de tolérance défini sur la dose absorbée moyenne au foie sain de 54 Gy _{2,5}	168
Figure 58 : Augmentations de la MIA induites par chaque fraction additionnelle pour les 24 évaluations étudiées.	168
Figure 59 : Histogrammes BED-volume du foie sain (NTL) et des lésions hépatiques (TL) pour des protocoles fractionnés avec 1, 2, 3 ou 4 fractions égales et des délais inter-fractions supérieurs à 28 jours pour l'évaluation E22.	169
Figure 60 : Augmentations de la BED _{moy,TL} et de l'EUD _{TL} induites par chaque fraction additionnelle pour les 24 évaluations étudiées.	170
Figure 61 : BED-volume histogramme des lésions hépatiques obtenu pour l'évaluation E12 et une activité injectée d' ^{90}Y de 1 GBq.	171
Figure 62 : Valeurs de MIA (gauche) et BED _{moy,TL} associées (droite), en fonction du délai inter-fractions, obtenues pour l'évaluation E3 et des protocoles fractionnés à deux fractions. Chaque courbe correspond à une répartition donnée de la MIA entre les deux fractions ; la notation (A1 – A2) correspond à un protocole où une première injection d'activité A1, réalisée à l'instant zéro, est suivie, après un délai inter-fractions reporté en abscisse, par une deuxième injection d'activité A2.	172
Figure 63 : Projection monodimensionnelle p(u,Θ) de la distribution d'activité f(x,y) sous l'incidence Θ [49].	198
Figure 64 : Principe général de la méthodologie basée sur GATE pour améliorer la reconstruction tomographique des examens TEMP- ^{90}Y acquis à l'HEGP dans le cadre des traitements SIRT.	203
Figure 65 : Schéma illustrant la forme des trous hexagonaux parallèles d'un collimateur.	241
Figure 66 : Illustration de la méthodologie suivie pour définir le réseau de trous hexagonaux parallèles constituant le collimateur d'une tête d'acquisition du modèle G_LEHR.	242

Figure 67 : Vue inclinée (gauche) et de profil (droite) de la géométrie créée sous GATE pour une tête d'acquisition du modèle G_LEHR. Le collimateur (blanc) est positionné devant le cristal (vert) et le compartiment arrière (gris). Le contour rouge correspond au blindage en plomb mis en transparence pour laisser apparaître la géométrie interne.	243
Figure 68 : Vue de dessus du positionnement des trois sources ponctuelles de ^{99m}Tc (gauche) et d' ^{90}Y (droite) utilisées pour la mesure de la résolution spatiale de la gamma-caméra Infinia Hawkeye 4 (GE) de l'HEGP. Les distances indiquées sur la figure sont en millimètres.	246
Figure 69 : Fantôme positionné sur la table de la gamma-caméra Infinia Hawkeye 4 (GE Healthcare) de l'HEGP (gauche) et projection acquise à un angle de 234° pour le fantôme NEMA avec un rapport T/N de 32,6 pour de l' ^{90}Y (expérience Y3) et deux fenêtres d'énergie ($70 \text{ keV} \pm 15\%$ et $167 \text{ keV} \pm 10\%$).	249
Figure 70 : Représentation des profils en x et y à travers l'une des sphères du fantôme (gauche) et schéma représentant une coupe du fantôme NEMA, avec l'insert poumon, localisée au niveau du centre des sphères et les localisations des différentes ROI étudiées dans le fond du fantôme (droite).	252
Figure 71 : Différences relatives entre le rapport T/N (ou le CRC) calculé avec une ROI de diamètre inférieur au diamètre interne de la sphère et celui calculé avec une ROI de diamètre égal au diamètre interne de la sphère. Chaque zone colorée correspond à l'une des sphères du fantôme NEMA. Le diamètre de la ROI localisée dans la sphère et le type de ROI (2D ou 3D) sont renseignés au niveau de l'axe des abscisses. Sur le graphe, les triangles représentent la médiane des différences relatives sur l'ensemble des 24 reconstructions étudiées et les barres correspondent aux valeurs minimales et maximales parmi les 24 reconstructions.	253
Figure 72 : Ecart entre la valeur minimale et maximale du CRC calculé pour différentes localisations de la ROI située dans le fond du fantôme pour les six sphères du fantôme NEMA obtenus pour la reconstruction n°8. L'écart pour les cinq localisations situées en périphérie du fantôme (1 à 5) est reporté en rouge tandis que l'écart pour les 6 localisations situées dans la partie centrale du fantôme est reporté en bleu. Les couleurs foncées correspondent à l'utilisation de ROI_2D tandis que les couleurs claires correspondent à l'utilisation de ROI_3D.	254
Figure 73 : Valeurs du CRC obtenus pour la reconstruction n°8 en fonction du diamètre interne de la sphère. Les courbes roses et bleues correspondent aux CRC calculés à partir de la moyenne des ROI périphériques et centrales, respectivement. Les couleurs claires et foncées correspondent aux CRC calculés à partir de ROI_3D et de ROI_2D, respectivement.	255

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Activité à injecter recommandée par SIRTEX en fonction de l'envahissement tumoral global du foie.....	103
Tableau 2 : Réduction de l'activité à considérer en fonction de la fraction de fixation pulmonaire (LB)...	103
Tableau 3 : Synthèse des évaluations SPHERE 1 utilisées dans cette étude.	111
Tableau 4 : Compositions élémentaires et densités des matériaux utilisées pour les fantômes voxelisés des patients traités par SIRT.	113
Tableau 5 : Volumes des ROI des fantômes voxelisés (RL : poumon droit, LL : poumon gauche, NTL : foie sain, TL : lésions hépatiques), envahissement tumoral global du foie (TB) et fraction de fixation pulmonaire (LB) pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées en fonction du type de traitement réalisé (FT, FD, FG) et de la pathologie (MH, CCIH, CHC).	115
Tableau 6 : Doses absorbées moyennes et intervalle des doses aux voxels ([minimum-maximum]) obtenues pour les ROI des fantômes voxelisés personnalisés pour une activité injectée de 1 GBq d' ⁹⁰ Y avec la distribution des ^{99m} Tc-MAA.	119
Tableau 7 : Répartition des ^{99m} Tc-MAA entre les ROIs des fantômes voxelisés pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées et rapport T/N-3D obtenus pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.	123
Tableau 8 : Synthèse des masses des ROI utilisées dans la dosimétrie MIRD et des doses absorbées moyennes aux poumons, au foie sain et aux lésions hépatiques estimées par la dosimétrie MIRD.	124
Tableau 9 : Différences relatives pour les doses absorbées moyennes aux ROI obtenues avec la dosimétrie MIRD et la dosimétrie Monte Carlo pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.	125
Tableau 10 : Doses absorbées moyennes aux ROI pour la dosimétrie MIRD après correction des masses volumiques des tissus et différences relatives par rapport à la dosimétrie Monte Carlo pour les 24 évaluations SPHERE 1 étudiées.	126
Tableau 11 : Différences relatives sur l'estimation des doses absorbées moyennes entre la dosimétrie Monte Carlo avec distribution hétérogène de l'activité et la dosimétrie Monte Carlo avec sources homogènes ou avec l'hypothèse de facteurs S égaux à 1 (point décrit au § 6.4.3).....	128
Tableau 12 : Doses absorbées moyennes qui seraient délivrées aux ROI si les activités recommandées par les différentes méthodes de prescription d'activité étaient injectées au patient.	152
Tableau 13 : BED moyennes au foie sain, BED moyennes aux lésions hépatiques et EUD aux lésions hépatiques qui seraient délivrées pour une activité injectée d' ⁹⁰ Y égale à la MIA _{BSA-1} , la MIA _{BSA-2} , la MIA _{PM,Dmoy} , la MIA _{PMCD,Dmoy} et la MIA _{PMCD,DVH} pour l'ensemble des évaluations SPHERE 1 étudiées.	159
Tableau 14 : Résultats obtenus pour l'ensemble des évaluations SPHERE 1 étudiées concernant les BED moyennes au foie sain, BED moyennes aux lésions hépatiques et EUD aux lésions hépatiques qui seraient délivrées pour une activité injectée d' ⁹⁰ Y correspondant à la MIA _{PMCD,BEDmoy} pour des protocoles fractionnés à 1, 2, 3 ou 4 fractions d'activité égale et des délais inter-fractions supérieurs à 28 jours.	167
Tableau 15 : Activités injectées aux patients lors des traitements SIRT et résultats dosimétriques associés en termes de doses absorbées moyennes aux poumons droit (RL) et gauche (LL), au foie sain (NTL) et aux lésions hépatiques (TL), de BED moyennes au foie sain et aux lésions hépatiques ainsi qu'en termes d'EUD aux lésions hépatiques (EUD _{TL}).	183
Tableau 16 : Caractéristiques globales des fantômes voxelisés personnalisés créés avec le logiciel OEDIPE pour les applications SIRT.....	223
Tableau 17 : Résultats obtenus et comparaison des activités prescrites par la méthode BSA-1, la méthode BSA-2 et le modèle à partition pour les 24 évaluations aux ^{99m} Tc-MAA étudiées.	225

Tableau 18 : Résultats obtenus pour les 24 évaluations étudiées et comparaison des activités maximales injectables pour le modèle à partition basé sur des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes, la PMCD basée sur des critères de tolérance sur les doses absorbées moyennes et la PMCD basée sur des critères de tolérance sur les histogrammes dose-volume.	227
Tableau 19 : Résultats obtenus pour les 24 évaluations étudiées et comparaison des activités maximales injectables calculées avec la PMCD pour un critère de tolérance sur les doses absorbées moyennes (1 ^{ère} colonne) et pour un critère de tolérance sur les BED moyennes et des protocoles fractionnés (colonnes 2 à 5). Dans la partie droite du tableau, $MIA_{PMCD, BED_{moy}, NF}$ correspond à la MIA calculée avec la PMCD pour un critère de tolérance sur les BED moyennes et un protocole fractionné à N fractions égales et des délais inter-fractions longs.	229
Tableau 20 : Résultats obtenus pour l'évaluation E3, en termes d'activité maximale injectable et de dose biologique efficace aux lésions hépatiques, pour des protocoles fractionnés à deux fractions avec des délais et des répartitions d'activité inter-fractions variables.....	231
Tableau 21 : Caractéristiques des collimateurs LEHR et MEGP de la gamma-caméra Infinia Hawkeye 4 (GE) [1].	241
Tableau 22 : Concentrations d'activité dans les sphères et le fond du fantôme NEMA au moment des acquisitions TEMP- ^{99m} Tc ou TEMP- ⁹⁰ Y et rapports T/N correspondants.....	249
Tableau 23 : Paramètres des 24 reconstructions effectuées avec le logiciel General SPECT pour l'acquisition TEMP- ⁹⁰ Y du fantôme NEMA avec un rapport T/N de 32,6 et une fenêtre d'énergie à 70 keV ± 15%. Toutes ces reconstructions ont été faites avec des filtres pré- et post-reconstruction Butterworth (0,4-10).	252

PUBLICATIONS

A. Petitguillaume, M. Bernardini, A. Desbrée. Personalized dosimetry in ^{90}Y microspheres therapy of liver cancer using the OEDIPE software and SPECT-CT images. *Proceeding. IRPA 13*, Glasgow, Ecosse, 13-17 mai 2012.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, A. Desbrée. Monte Carlo Treatment planning in nuclear medicine: application in ^{90}Y microspheres therapy of liver cancer. *Proceeding. International Conference on Radiation Protection in Medicine (IAEA)*. Bonn, Allemagne, 3-7 décembre 2012.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, L. Hadid, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. Three-dimensional personalized Monte Carlo Dosimetry in ^{90}Y -microspheres therapy of hepatic metastases: non tumoral liver and lungs radiation protection considerations and treatment optimization. *J Nucl Med*. 2014, 55, pp. 1-9.

J. O' Doherty, R. Clauss, J. Scuffham, A. Khan, A. Petitguillaume, A. Desbrée. Three Dosimetry models of Lipoma Arborescens Treated by ^{90}Y Synovectomy. *Med Phys*. 2014, 41, publié en ligne le 9 avril 2014.

M. Bernardini, C. Smadja, M. Faraggi, S. Orio, A. Petitguillaume, A. Desbrée, N. Ghazzar. Liver Selective Internal Radiation Therapy with ^{90}Y resin microspheres: comparison between pre-treatment activity calculation methods. *Physica Medica (EJMP)*. Publié en ligne le 9 juin 2014.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, D. Broggio, C. de Labriolle Vaylet, D. Franck and A. Desbrée. OEDIPE, a software for personalized Monte Carlo dosimetry and treatment planning optimization in nuclear medicine: absorbed dose and biological effective dose considerations. *Radioprotection*. Soumis en avril 2014. Accepté.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, D. Broggio, C. de Labriolle Vaylet, D. Franck and A. Desbrée. Fractionation protocol design for treatment planning optimization in SIRT using the OEDIPE software. *Radioprotection*. Soumis en avril 2014. Accepté.

COMMUNICATIONS ORALES

A. Petitguillaume, M. Bernardini, A. Desbrée. Personalized dosimetry in ^{90}Y microspheres therapy of liver cancer using the OEDIPE software and SPECT-CT images. IRPA 13, Glasgow, Ecosse, 13-17 mai 2012.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. 3D personalized Monte Carlo dosimetry (PMCD) in ^{90}Y -microspheres therapy: absorbed dose and Biological Effective Dose considerations. International workshop "Radiobiology applied to oncology". Lesponne, France, 3-6 avril 2013.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. Planification de traitement en médecine nucléaire par simulation Monte Carlo : Application à la thérapie du cancer du foie par microsphères chargées à l' ^{90}Y . Journées des Laboratoires Associées de Radiophysique et de Dosimétrie. Nice, France, 3-4 juin 2013.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la planification des traitements de cancers hépatiques avec des ^{90}Y -microsphères. Journées scientifiques de la SFPM. Nice, France, 5-7 juin 2013.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. 3D Personalized Monte Carlo Dosimetry in ^{90}Y -microspheres therapies of primary and secondary hepatic cancers: absorbed dose and biological effective dose considerations. EANM 2013, Lyon, France, 19-23 octobre 2013.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. 3D Personalized Monte Carlo Dosimetry for treatment planning in ^{90}Y -microspheres therapy: absorbed dose and biological effective dose considerations. ICRT 2013, Manille, Philippines, 17-21 novembre 2013.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. Optimisation de la planification de traitement en médecine nucléaire par dosimétrie Monte Carlo personnalisée : application à la thérapie SIRT. 5^{èmes} journées scientifiques francophones. Codes de calcul en radioprotection, radiophysique et dosimétrie. Paris, France, 25-26 mars 2014.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. Optimization of treatment planning using 3D personalized Monte Carlo dosimetry: application to ^{90}Y -microspheres therapy. 2nd MetroMRT scientific workshop. Paris, France, 21-22 mai 2014.

M. Bernardini, A. Petitguillaume, D. Franck, **A. Desbrée**. SIRT : Radiothérapie Interne Sélective – Radioprotection des patients. Séminaire de médecine nucléaire. ASN d'Orléans. Orléans, France, 4 juin 2014.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. 3D personalized Monte Carlo dosimetry for treatment planning optimization in SIRT. SNMMI annual meeting. Saint-Louis, Etats-Unis, 7-12 juin 2014.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, **A. Desbrée**. Optimization of treatment planning using 3D personalized Monte Carlo dosimetry: application to the selective internal radiation therapy. IRPA 2014. Genève, Suisse, 23-27 juin 2014.

COMMUNICATIONS AFFICHEES

A. Petitguillaume, M. Bernardini, **A. Desbrée**. Monte Carlo Treatment planning in nuclear medicine: application in Y-90 microspheres therapy of liver cancer. International Conference on Radiation Protection in Medicine (IAEA). Bonn, Allemagne, 3-7 décembre 2012.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, **A. Desbrée**. Dosimétrie Monte Carlo personnalisée appliquée au traitement du cancer du foie par injection de ^{90}Y -microsphères. Congrès National de Radioprotection (SFRP), Bordeaux, France, 11-13 juin 2013.

A. Petitguillaume, M. Bernardini, C. Michel, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck, A. Desbrée. 3D Personalized Monte Carlo Dosimetry in ^{90}Y -microspheres therapies of primary and secondary hepatic cancers: absorbed dose and biological effective dose considerations. 55th Annual Meeting & Exhibition – AAPM, Indianapolis, Etats-Unis, 4-8 août 2013.

RESUME

Techniques médicales en plein essor suscitant d'importants espoirs thérapeutiques, les radiothérapies internes vectorisées (RIV) consistent à administrer un radiopharmaceutique pour traiter sélectivement les tumeurs. A l'heure actuelle, l'activité injectée au patient est généralement standardisée. Cependant, afin d'établir des relations dose-effet robustes et d'optimiser le traitement en préservant au mieux les tissus sains, une dosimétrie personnalisée doit être réalisée, à l'image des pratiques cliniques existant en radiothérapie externe. Dans ce cadre, l'objectif de la thèse était de développer, à l'aide du logiciel OEDIPE, une méthode de dosimétrie personnalisée reposant sur des calculs Monte Carlo directs. La méthode mise au point permet de calculer la distribution tridimensionnelle des doses absorbées en fonction de l'anatomie du patient, définie à l'aide d'images TDM ou IRM, ainsi que de la biodistribution de l'activité spécifique au patient, définie à partir de données d'émission TEMP ou TEP. Des aspects radiobiologiques, tels que les différences de radiosensibilité et de vitesse de réparation entre les tissus sains et les lésions tumorales, ont également été intégrés par l'intermédiaire du modèle linéaire-quadratique. Cette méthode a été appliquée à la radiothérapie interne sélective (SIRT) qui consiste à injecter des ^{90}Y -microsphères pour traiter sélectivement les cancers hépatiques inopérables. Les distributions des doses absorbées et doses biologiques efficaces (BED) ainsi que les doses biologiques efficaces équivalentes uniformes (EUD) aux lésions hépatiques ont été calculées à partir des distributions d'activité de l'étape d'évaluation aux $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA pour 18 patients traités à l'hôpital européen Georges Pompidou. Ces résultats ont été comparés aux méthodes classiques utilisées en clinique et l'intérêt d'une dosimétrie précise et personnalisée pour la planification de traitement a été étudié. D'une part, la possibilité d'augmenter l'activité de manière personnalisée a été mise en évidence par le calcul de l'activité maximale injectable au patient en fonction de critères de tolérance donnés aux organes à risque. D'autre part, l'utilisation des grandeurs radiobiologiques a également permis d'évaluer l'apport potentiel de protocoles fractionnés en SIRT. L'outil développé peut donc être utilisé comme aide à l'optimisation des plans de traitement. En outre, une étude a été initiée en vue d'améliorer la reconstruction des données post-traitement de la TEMP- ^{90}Y . L'évaluation à partir de ces données des doses délivrées lors du traitement pourra permettre, d'une part, de prédire le contrôle tumoral et d'anticiper le risque de toxicité aux tissus sains et, d'autre part, d'établir des relations dose-effet précises pour ces traitements.

ABSTRACT

Medical techniques in full expansion arousing high therapeutic expectations, targeted radionuclide therapies (TRT) consist of administering a radiopharmaceutical to selectively treat tumors. Nowadays, the activity injected to the patient is generally standardized. However, in order to establish robust dose-effect relationships and to optimize treatments while sparing healthy tissues at best, a personalized dosimetry must be performed, just like actual clinical practice in external beam radiotherapy. In that context, this PhD main objective was to develop, using the OEDIPE software, a methodology for personalized dosimetry based on direct Monte Carlo calculations. The developed method enables to calculate the tridimensional distribution of absorbed doses depending on the patient anatomy, defined from CT or MRI data, and on the patient-specific activity biodistribution, defined from SPECT or PET data. Radiobiological aspects, such as differences in radiosensitivities and repair time constants between tumoral and healthy tissues, have also been integrated through the linear-quadratic model. This methodology has been applied to the selective internal radiation therapy (SIRT) which consists in the injection of ^{90}Y -microspheres to selectively treat unresectable hepatic cancers. Distributions of absorbed doses and biologically effective doses (BED) along with the equivalent uniform biologically effective doses (EUD) to hepatic lesions have been calculated from $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA activity distributions obtained during the evaluation step for 18 patients treated at hôpital européen Georges Pompidou. Those results have been compared to classical methods used in clinics and the interest of accurate and personalized dosimetry for treatment planning has been investigated. On the one hand, the possibility to increase the activity in a personalized way has been highlighted with the calculation of the maximal activity that could be injected to the patient while meeting tolerance criteria on organs at risk. On the other hand, the use of radiobiological quantities has also enabled to evaluate the potential added value of fractionated protocols in SIRT. The developed tool can thus be used as a help for the optimization of treatment plans. Moreover, a study has been initiated to improve the reconstruction of post-treatment data from ^{90}Y -SPECT. The estimation from those data of doses delivered during treatment could allow to predict tumoral control and to anticipate healthy tissues toxicity as well as to establish precise dose-effect relationships for those treatments.