# APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES EN MÉDECINE NUCLÉAIRE

1ère journée de L'ANMNL
28 Avril 2018

Dr R. DRAHMOUNE Centre d'Imagerie Fonctionnelle d'Alger - CIFA

# Principe de la Radiothérapie Métabolique

- La radiothérapie métabolique utilise le rayonnement ionisant (RI) émis par les radioéléments pour détruire des cellules cibles de tissus pathologiques

- Elle s'applique principalement au traitement des cancers

- L'isotope le plus utilisé reste l'Iode131

➢ **Provoquer une irradiation localisée des tissus à détruire: en amenant au plus prés de ces tissus une énergie**

# Effets Biologiques des RI

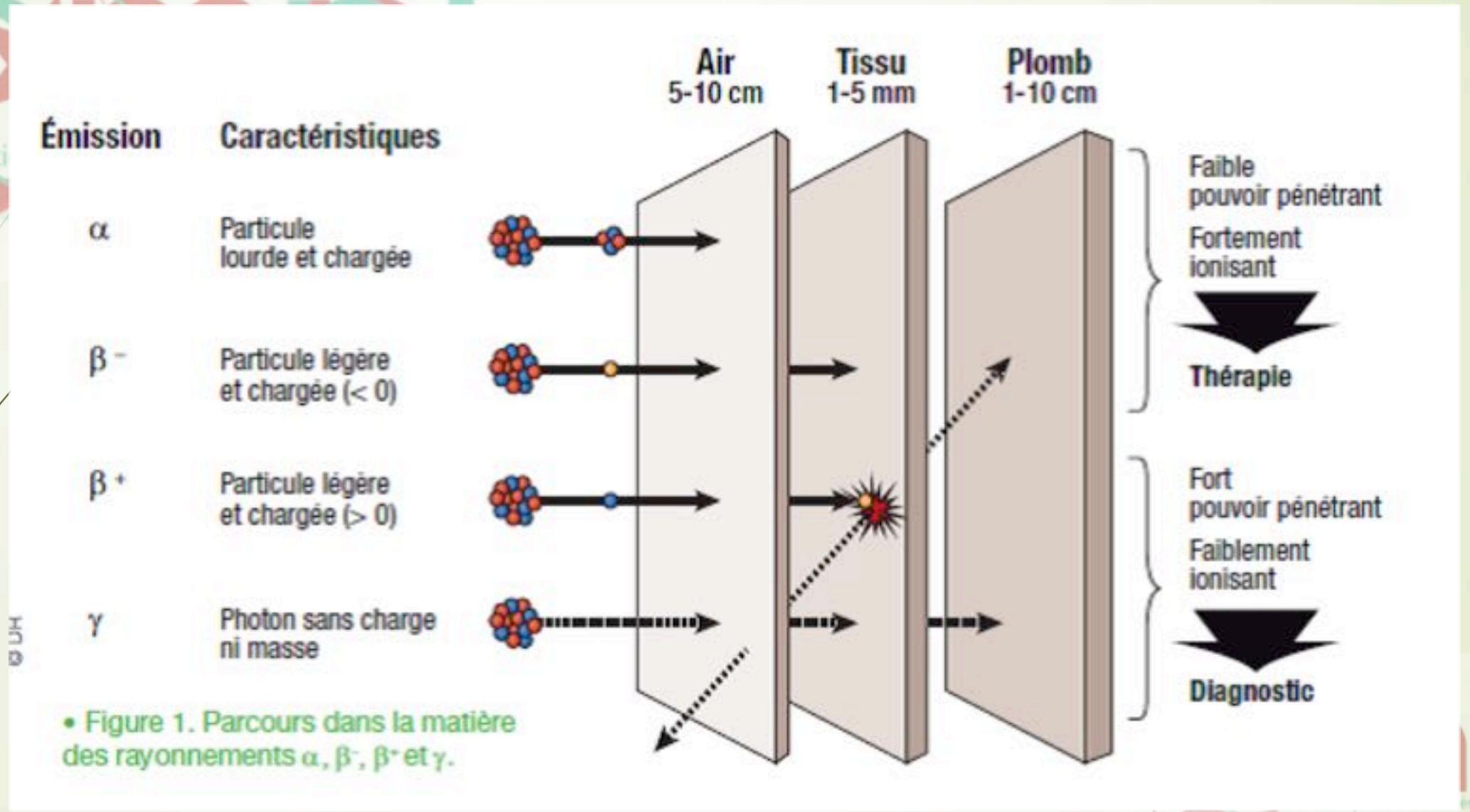
Ils résultent du transfert d'énergie à la matière

- Actions sur les systèmes enzymatiques
- Actions sur l'ADN:

  - **Rupture d'une ou des deux brins d'ADN**
  - **Altération des bases**
  - **Altération des sucres**
  - **Modification de la structures de la molécule d'ADN (Conséquences chromosomiques):**

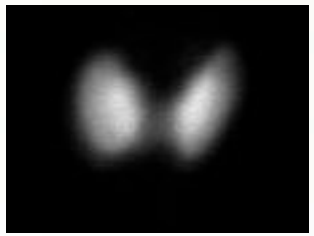
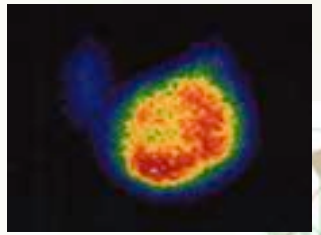
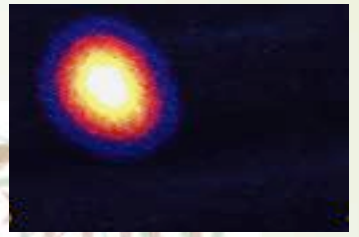
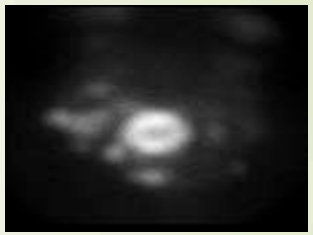
**Effets cellulaires d'une irradiation:**

- **mort cellulaire immédiate ou différée**
- **Altération des fonctions cellulaires**




• Figure 1. Parcours dans la matière des rayonnements α, β⁻, β⁺ et γ.

# Pathologie Thyroïdienne Bénigne hyperthyroïdies

- Principes thérapeutiques :

  * TTT médical (ATS) long allant jusqu'à 2 ans

    ➔ un taux de rechute de 50% des cas

  * Chirurgie (thyroïdectomie totale ou subtotale)

    ➔ risque de la chirurgie et hypothyroïdie certaine

  * IRAthérapie

- Administration facile
- Faible coût
- Hypothyroïdie parfois tardive

# Pathologie Thyroïdienne Bénigne

- Objectifs du TTT par Iode131 :

  - éradique l'hyperthyroïdie
  - éviter les récidives
  - éviter l'hypothyroïdie

- Dose absorbée par le tissu thyroïdien nécessaire à l'efficacité du TTT :

  - 50 à 200 Gy pour la Maladie de Basedow (200 à 600 MBq)
  - 300 à 400 Gy pour l'adénome toxique (370-740 MBq)

Calcul de dose à administrer:
- dépend de l'intensité de la fixation ,et du V3
- dépend de l'homogénéité de fixation

# Pathologie Thyroïdienne Bénigne

## Avantages :

- Traitement non invasif, administré en ambulatoire
- Efficacité : 80-97% à la 1ére cure
- Préparation simple, avec un coût relativement raisonnable

## Effets secondaires :

- Pas d'allergie à l'iode
- Phénomènes inflammatoires(thyroïdite, sialadénite) et nausées: rares
- Pas de preuve d'augmentation de fréquence des leucémies, de cancers solides, de diminution de la fertilité ou de d'augmentation des fréquence des anomalies congénitales dans la descendance

# Pathologie Thyroïdienne Bénigne

## CI absolues :

- Grossesse (test de grossesse++, pas de grossesse dans les 06mois suivants)
- Allaitement: arrêt 6 à12 semaines avant le ttt à l'iode,
- Suspicion de cancer thyroïdien associé(cytologie de tout nodule suspect)

## CI Relatives :

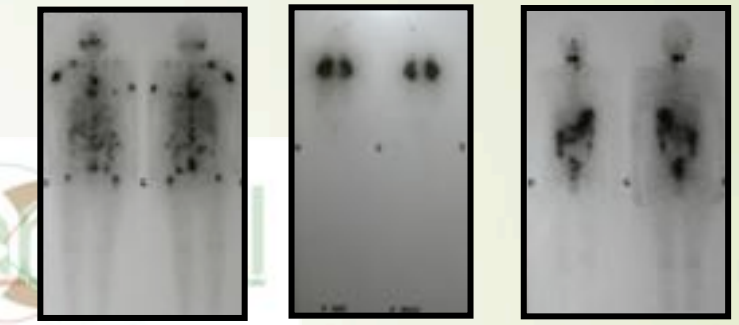
- Hyperthyroïdie sévère: à contrôler avant IRAthérapie
- Ophtalmopathie évolutive
- Goitre volumineux (>80g) ou compressif avec sténose trachéale
- Fixation thyroïdienne < 5%
- Insuffisance rénale et Incontinence urinaire (règles de radioprotection et recueille des urines)

# Pathologie Thyroïdienne Bénigne

## Risques de l'iode131 :

- Risque théorique génétique
- Aggravation précoce et transitoire de l'hyperthyroïdie par effet de destruction des cellules thyroïdiennes et libération des stocks d'hormones thyroïdiennes
- Majoration d'une orbithopathie préexistante(Maladie de Basedow et peut être prévenue par une corticothérapie)
- Hypothyroïdie
  - Précoce, par inertie thyréotrope pouvant être réversible
  - Tardive, irréversible➔ surveillance du bilan thyroïdien **INDISPONSABLE**

# Cancers Différenciés de la Thyroïde



Le cancer thyroïdien (CT) est le plus fréquent des cancers des glandes endocrines et représente 1% des cancers dans le monde.

Son incidence est en progression continue depuis plus de 30 ans et concerne essentiellement différencié de souche folliculaire (CDT) : le type papillaire.

Cette progression est liée probablement à un meilleur dépistage des micro-carcinomes papillaires.

# Cancers Différenciés de la Thyroïde

- **Le traitement des CDT repose sur le trépied suivant:**

1. Thyroïdectomie chirurgicale totale et exérèse des chaînes ganglionnaires.
2. Traitement par l'iode 131.
3. Traitement par hormone thyroïdienne à dose substitutive & frénatrice

# Cancers Différenciés de la Thyroïde

**Thyroïdectomie Totale**

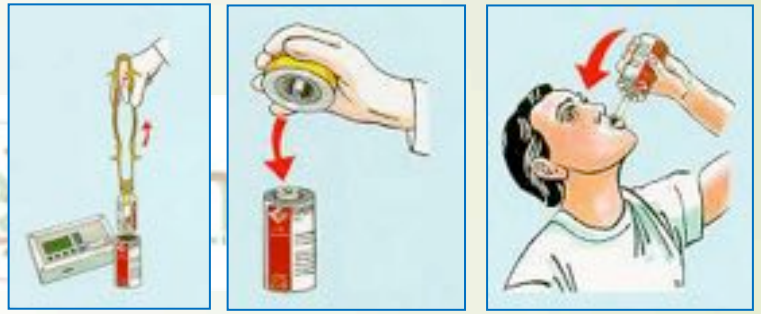
**IRATHÉRAPIE Formelle**

## Ancien Concept

La totalisation isotopique était systématique après la totalisation chirurgicale

***Carte Blanche***

# Cancers Différenciés de la Thyroïde



## Objectifs de l'IRA :

- ✓ L'ablation du tissu thyroïdien résiduel normal

- ✓ Le traitement des foyers tumoraux microscopiques restant après la chirurgie est susceptible de diminuer le taux de rechute et éventuellement le taux de mortalité

- ✓ La réalisation d'une cartographie des lésions par le BPT

# Cancers Différenciés de la Thyroïde

**L'IRAthérapie permet :**

- D'identifier les formes à haut risque, dépister précocement les récidives et les traiter de manière optimale.

- De ne pas imposer aux patients porteurs de formes de bon pronostic des traitements lourds alors que le taux de récidive est faible.

**Stratification du Risque**

# Cancers Différenciés de la Thyroïde

## Stratification initiale :

| Préopératoire | Peropératoire | Postopératoire |
|---|---|---|
| Clinique | Extension | CRA |
| Radiologique | Qualité de la Cx | Génétique |
| Biologique | Atteinte gg | Tg sérique |
| Isotopique | Atteinte des Stres | Ac AntiTg |
| Cyto-histologique | Complications | US |

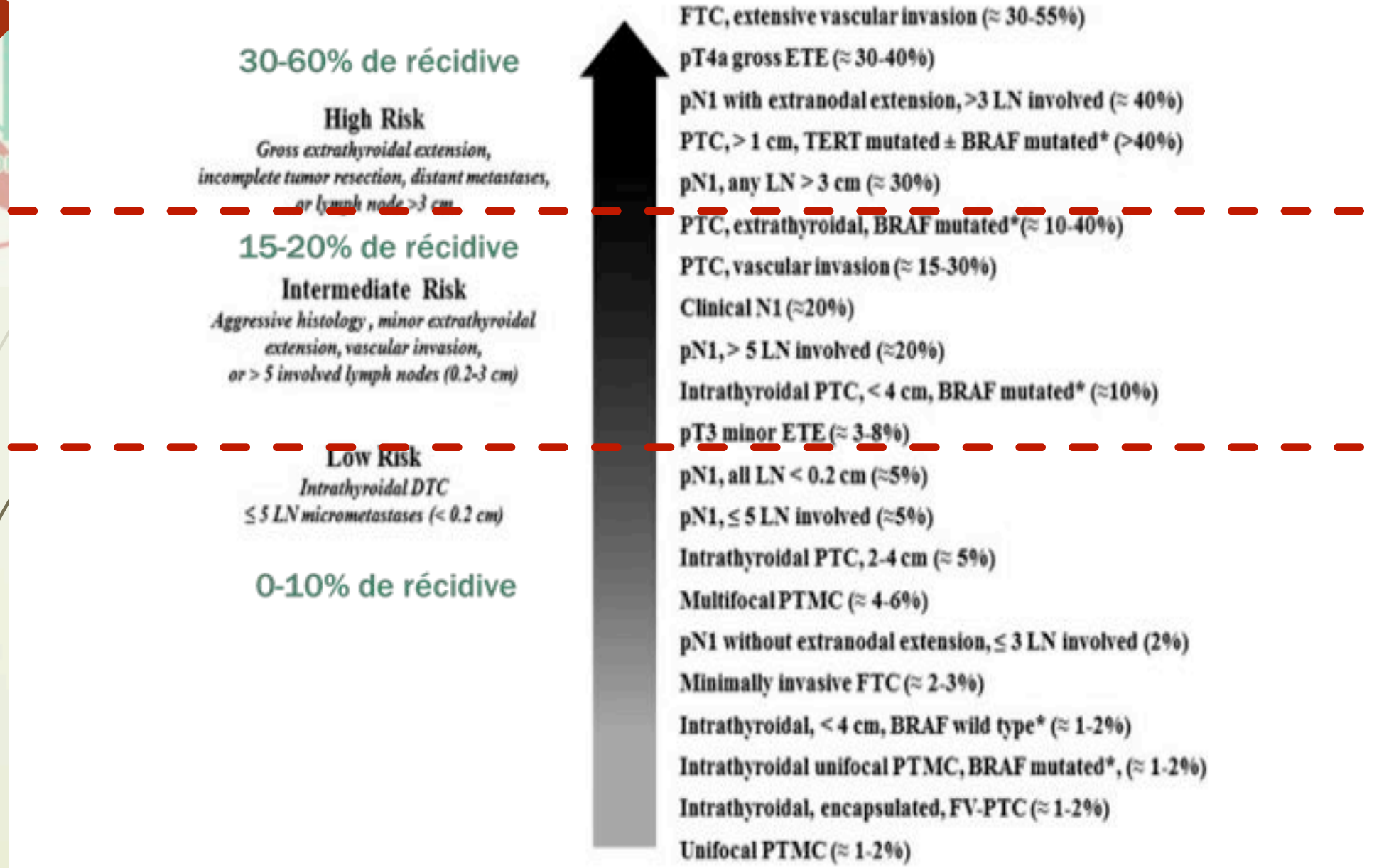
**Multitude de système de Staging**

| | | | |
|---|---|---|---|
| TNM/AJCC | MACIS | AGES | AMES |
| UAB/MDACC | EORTC | MSKCC | NTCTCS |
| Clinical Class | OSU | Munster | Noguchi |

**MACIS**

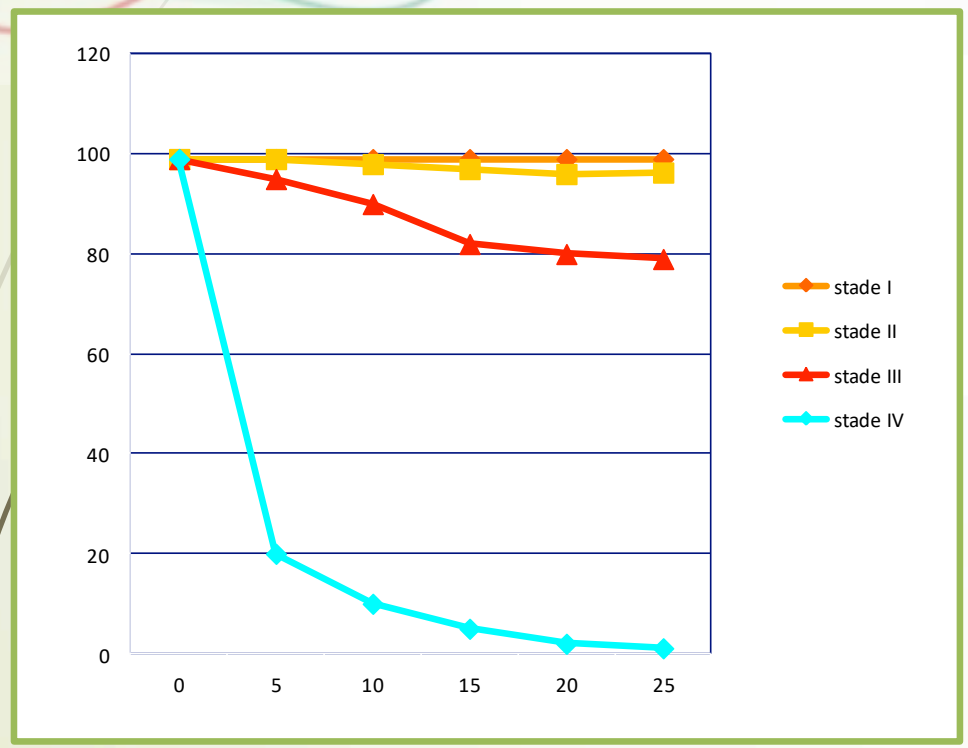
# Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)



# Cancers Différenciés de la Thyroïde

## Évolution en fonction du stade




Jukkola, ERC 2004

| MACIS |
|---|
| Score= 3,1 ( si âge <40ans) ou 0,08x âge (si âge >40ans) |
| +0,3 x taille Tm (diamètre maximum cm) |
| +1 (si chirurgie incomplète) |
| +1 (si localement invasif) |
| +3 (si mets ) |
| **Survie à 20 ans / scores MACIS** |
| **<6 = 99%** |
| **6-6,99= 89%** |
| **7-7,99 = 56%** |
| **> 8= 24%** |

# Cancers Différenciés de la Thyroïde

## Principes de PEC après Chirurgie :

**Le traitement est adapté :**

Au risque de rechute

- FAIBLE RISQUE : T1 ou T2, N0, M0
- HAUT RISQUE : T3 ou T4,tout T, N1 ou M1

À la survie globale

CDT: > 90% à 20 ans *(Hundahl, Cancer 1998)*

# Cancers Différenciés de la Thyroïde

Consensus SFE 2007, Recommandations ATA 2009

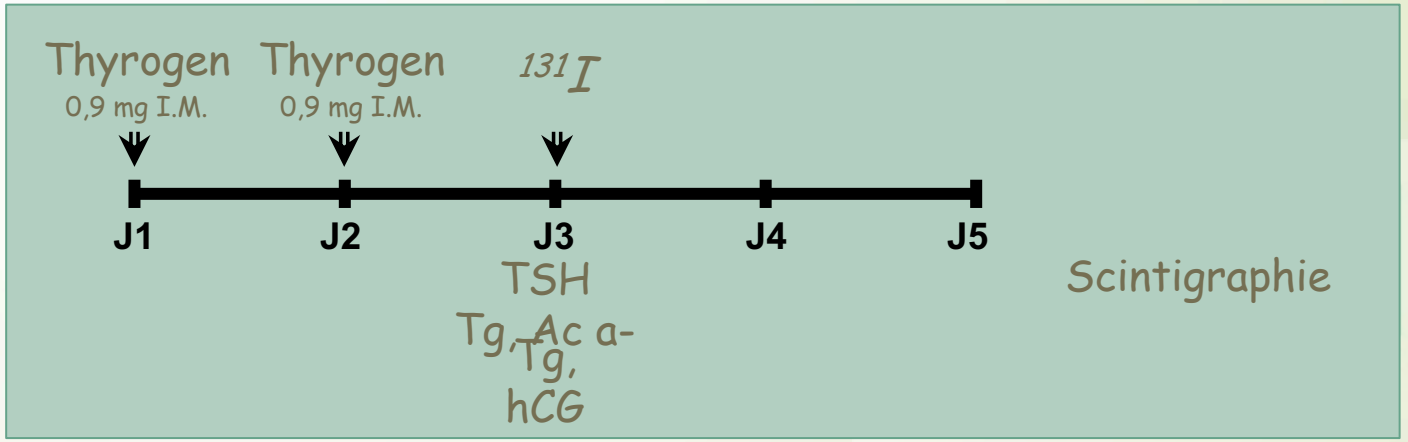
| TFR | FR | HR |
| --- | --- | --- |
| <1 cm | T1 >1 cm | T3, T4 |
| N0, M0 | T2 | N1, M1 |
| chirurgie complète | Nx… | chirurgie incomplète |
| **Pas d'indication** | **Indication probable** | **Indication formelle** |

# Cancers Différenciés de la Thyroïde

Sevrage : possible quel que soit le stade
le plus souvent dose fixe : 100 mCi

Thyrogen : Initialement restreint aux cancers à FR de rechute

- Extension d'AMM 2010: tous stades, sauf métastase à distance connue (M1) 100 mCi (pour l'AMM européenne)



# Cancers Différenciés de la Thyroïde

**Examen clinique**

palpation cervicale +++

**Bilan Thyroïdien**

vérifier que la dose de L-Thyroxine est adaptée

objectif du TTT : TSH basse (< 0.1 mU/l)

FT3 normale (éviter l'hyperthyroïdie iatrogène)

**Dosage de THYROGLOBULINE**

- doit être **indétectable** après chirurgie complète et dose d'iode
- son augmentation indique la présence de tissu thyroïdien et justifie des examens complémentaires (écho, TDM, ...)
- toujours couplé à une recherche d'anticorps anti Tg (interférence dans le dosage)

**3 mois après la totalisation**

# Cancers Différenciés de la Thyroïde

**Valeur diagnostique pour la détection des Récidives**

Sevrage vs rTSH

Scintigraphie vs Échographie

En pratique … intérêt de la scintigraphie si **haut risque**

**gros résidu**

**Ac anti-Tg +**

| | rTSH-Tg + écho | rTSH-Tg + WBS |
|---|---|---|
| Sensibilité | 96.3% | 92.7% |
| Spécificité | 99.5% | 99% |

3 mois après la totalisation

# Cancers Différenciés de la Thyroïde
## Métastases

**Traitements successifs:**

- *en cas de persistance de la fixation de l'$^{131}I$ sur la scintigraphie post-thérapeutique*
- *LT4 à dose suppressive entre 2 traitements*




Nbre doses / IRA > 600 mCi

Progression de métastases iodo-fixantes

Métastases non iodo-fixantes

**CANCER REFRACTAIRE**

**Métastases**

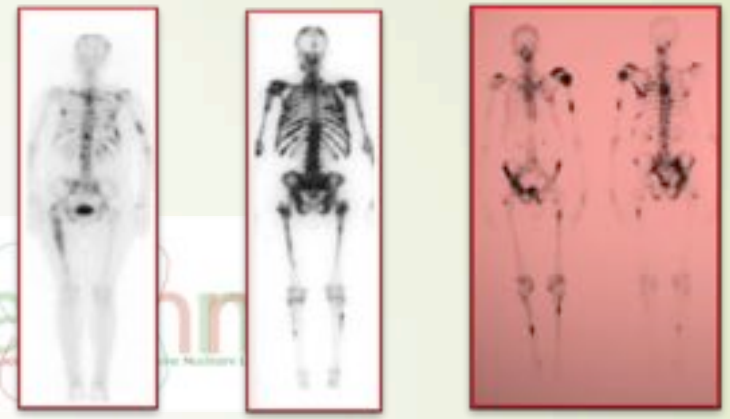
# Cancers Différenciés de la Thyroïde

L'IRAthérapie reste une arme INCONTOURNABLE dans la stratégie de prise en charge des CDT

Son indication est formelle dans les CDT à HR et chez les métastatiques Radiosensibles à l'Iode

Elle reste discutable et adaptée à la chirurgie même dans les FR de rechute, pour l'amélioration à la fois de la qualité du suivi à court et moyen terme et la diminution significative du RR des Récidives et des Métastases à distance

# RTM des Algies Osseuses



- Les métastases osseuses sont des complications sévères et communes des pathologies cancéreuses à un stade avancé
- les douleurs invalidantes et une dégradation sévère de la qualité de vie sont présentes chez 2/3 des patients
- Dans les cancers mammaires ou prostatiques, la présence de métastases osseuses douloureuses ; témoigne du caractère évolué de la maladie, mais reste compatible avec une survie de longue durée

# RTM des Algies Osseuses

Tableau II: Complications des métastases osseuses.[15]

| | |
|---|---|
| Chirurgie orthopédique | 3-8% |
| Compression médullaire | 3-8% |
| Douleur osseuse | 60-80% |
| Fractures pathologiques | 10-30% |
| Hypercalcémie | 10-30% |
| Insuffisance médullaire | < 10% |
| Radiothérapie | 20-30% |

| | Incidence des métastases osseuses | Lytiques | Condensantes |
|---|---|---|---|
| Myélome multiple | 70-95% | Maximum ↑ | ↓ |
| Rein | 20-25% | | |
| Thyroïde | 60% | | |
| Poumon | 30-40% | | |
| Sein | 65-75% | | |
| Prostate | 65-75% | Minimum | |

| Tumeur primaire | Incidence des métastases osseuses (%) | Survie médiane (mois) |
|---|---|---|
| Prostate | 65-75 | 40 |
| Sein | Jusqu'à 85 | 24 |
| Poumon | 30-40 | < 6 |
| Rein | 20-25 | 6 |
| Thyroïde | Jusqu'à 60 | 48 |
| Myélome multiple | 95-100 | 20 |
| Mélanome | 14-45 | 20 |

La prise en charge de la douleur liée aux métastases osseuses constitue un problème majeur en pratique oncologique et nécessite une APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

# RTM des Algies Osseuses

## Traitement médical et RTE antalgique :







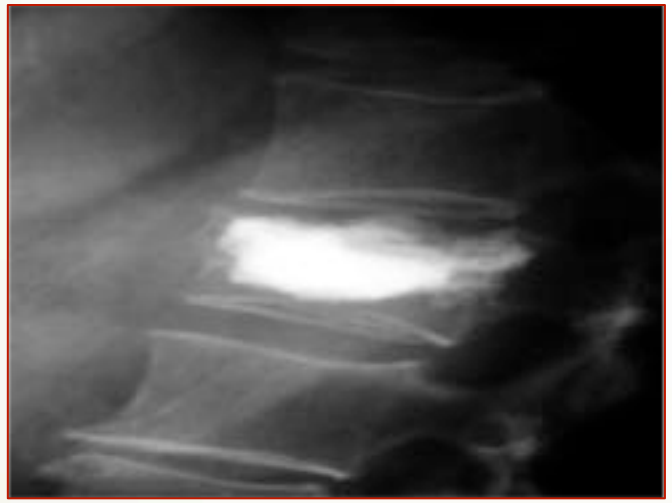




# RTM des Algies Osseuses

**Traitement chirurgical :**

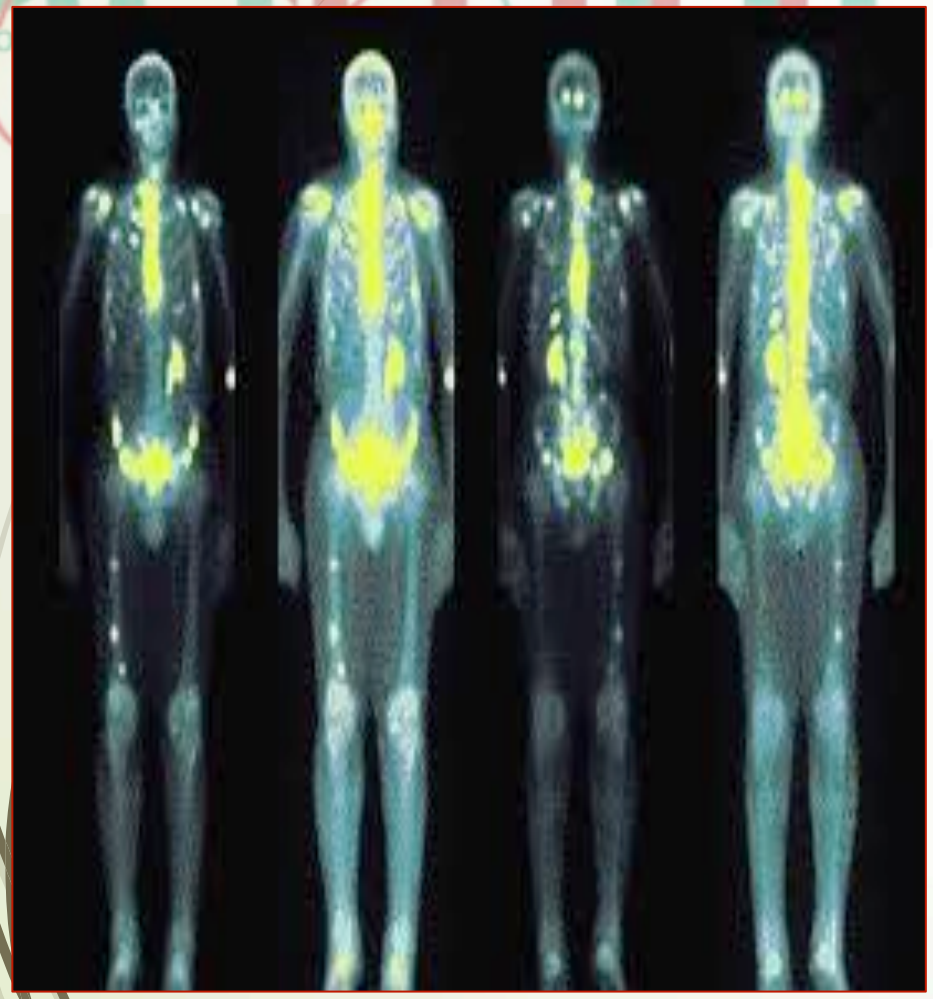


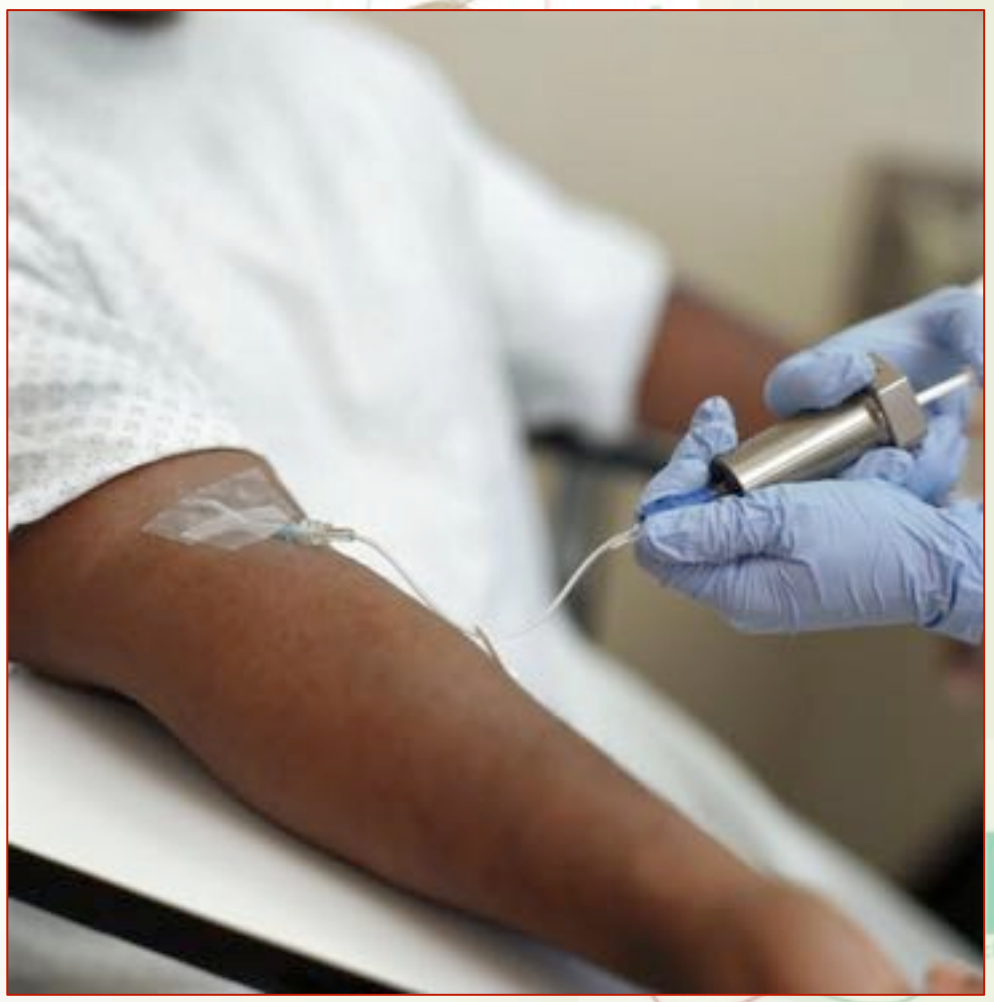




# RTM des Algies Osseuses

**Traitement métabolique radioactif :**





# RTM des Algies Osseuses

## Critères d'inclusion :

- L'hyperfixation des lésions osseuses confirmé à la scintigraphie osseuse aux Diphosphonates
- Biologie: GB supérieur à 4000/mm$^3$
  Plaquettes supérieur à 100 000/mm$^3$
  Fonction rénale correcte

## Critères d'exclusion :

- Incontinence urinaire
- Compression médullaire (RMN systématique)
- Fracture pathologique (RX si signes d'appel)

# RTM des Algies Osseuses

## Evaluation clinique de l'efficacité :

- L'intensité de la douleur ou 0 signifie aucune douleur et 10 la douleur la plus intense possible

(Score EVA)

- La performance physique avant et après RM

(Score de KARNOFSKI)

- La consommation d'antalgiques en précisant le type selon la classification en 3 paliers de l'OMS

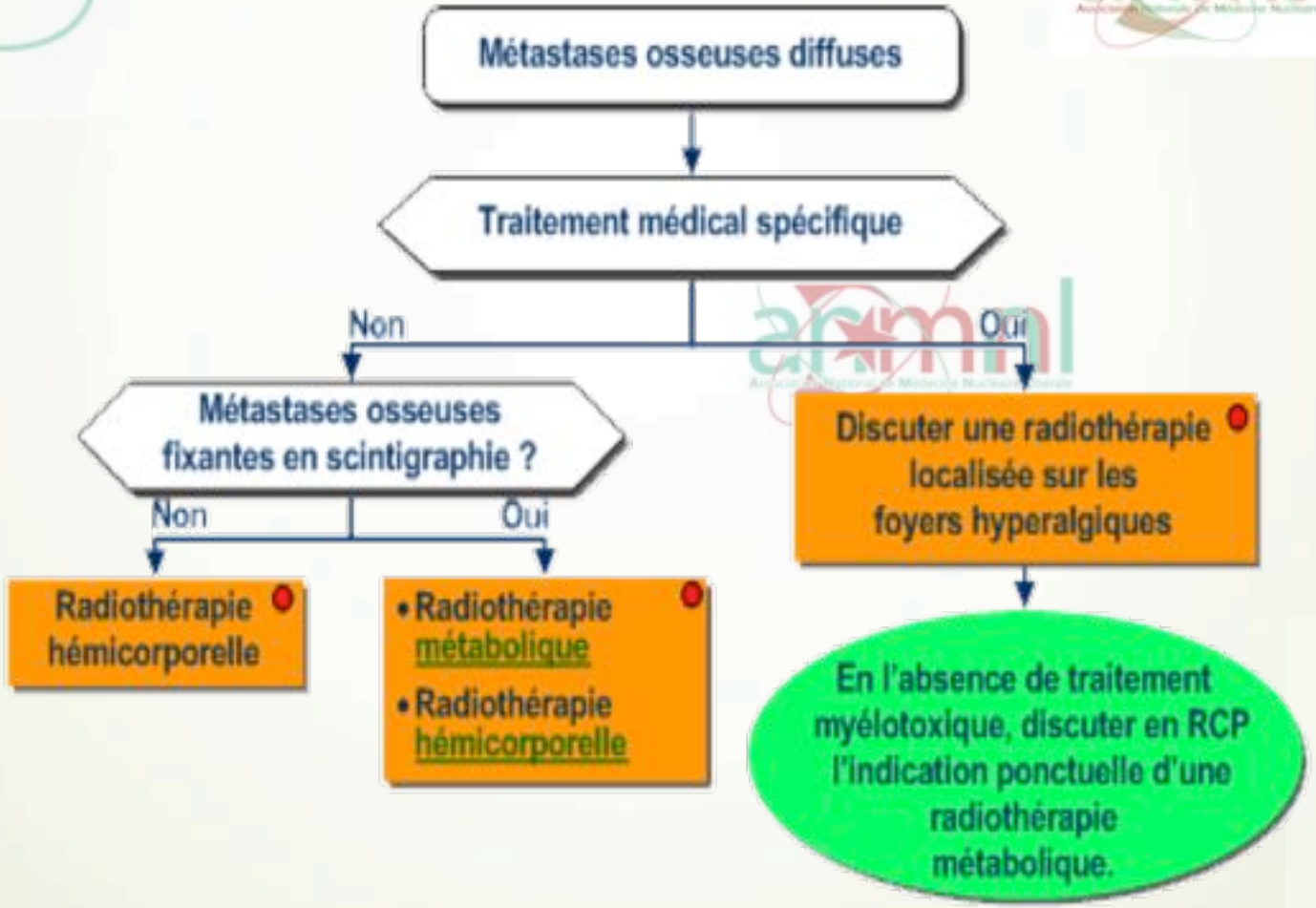
# RTM des Algies Osseuses

**Résultats :**

- La radiothérapie interne vectorisée a permis de réduire les douleurs osseuses chez 85 % des patients avec une disparition complète de la douleur chez 15 % des patients
- Chez les patients répondeurs, les analgésiques classiques ont pu être diminués chez 70-77 % et supprimés dans 23% des cas
- La durée médiane de la sédation de la douleur est de 4 à 6 mois.
- Il n'ya pas de différence significative en terme d'efficacité entre les deux traitements($^{153}$Sm- EDTMP vs $^{89}$SrCl) .
- La réponse était meilleure et plus rapide chez les patients qui présentaient un nombre limité de lésion P/P à ceux qui présentaient une OMD

# RTM des Algies Osseuses

## Place de la RM dans la prise en charge des métastases osseuses hyperalgiques



# RTM des Algies Osseuses

- La RM au $^{153}$Sm-EDTMP est une modalité simple, relativement bien tolérée et efficace pour le traitement de la douleur des métastases osseuses multiples
- La prise en charge de la douleur doit être multidisciplinaire pour obtenir de meilleurs résultats, avec identification précoce des patients à haut risque de développer des métastases osseuses
- La combinaison de RM , BP et chimiothérapie concomitante semblerait améliorer la survie tout en gardant un niveau de toxicité acceptable
- Le cout +/- important constitue une des principes limitations de son utilisation, mais il doit être relativisé par rapport au coût global de la maladie métastatique




**Perspectives :**

Xofigo (223Radium)

# Alphathérapies ciblées.

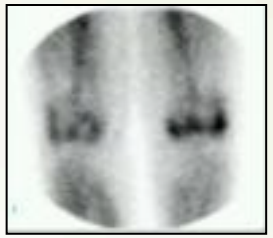
- On s'intéresse également aujourd'hui à des thérapies ciblées utilisant des émetteurs alpha. Elles présentent divers avantages :

  l'énergie des particules alpha sont beaucoup plus élevées que celles des électrons bêta ; leur pouvoir ionisant est environ 1000 fois supérieur

  La totalité de l'énergie d'une particule alpha sera déposée sur une distance de 100 µm (microns), alors que l'énergie d'un bêta le sera sur une distance de 2 à 3mm.

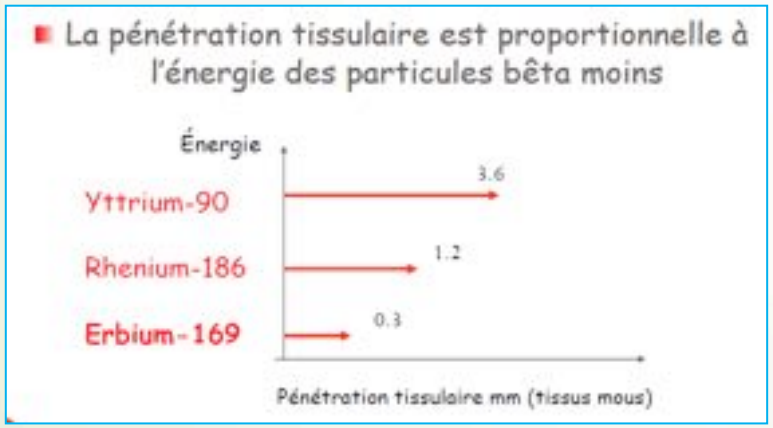
- les cellules cancéreuses seront particulièrement vulnérables aux particules alpha qui les traversent, au point que la destruction d'une cellule cancéreuse peut résulter de l'action d'une seule particule alpha. Cette plus grande efficacité permet de diminuer la quantité injectée.

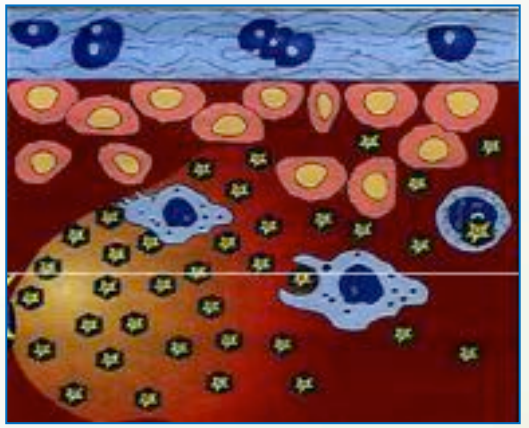
# Radiosynoviorthèse

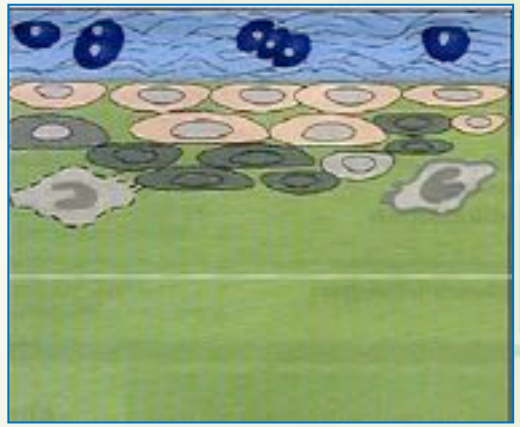




- Radiosynoviorthèse (injection d'une substance radioactive dans l'articulation sous contrôle radiologique), Traitement des affections inflammatoires, telles polyarthrite rhumatoïde (inflammation de la synoviale)
- Les substances radioactives utilisées pour la synoviorthèse ayant une faible profondeur d'action, elles ne sont utilisées que dans les cas légers. Les cas graves, sans destruction articulaire trop avancée, constituent l'indication à la synovectomie.



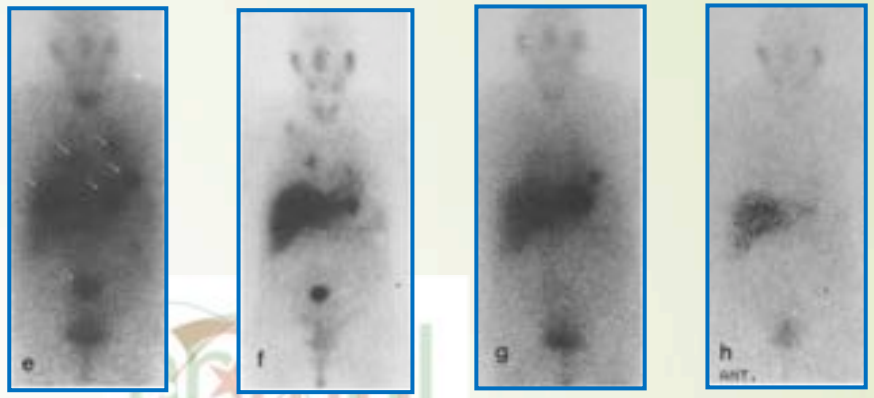





# Radiosynoviorthèse

| | Yttrium 90 | Rhénium 186 | Erbium 169 |
|---|---|---|---|
| ½ physique | 2,7 J | 3,7 J | 9,5J |
| Rayonnement | β | β et γ :137 Kev 9% | β et γ : 80 Kev |
| Parcours: Max<br>Moyen | 11,0<br>3,6 | 3,7<br>1,2 | 1,0<br>0,3 |
| Présentation | Citrate ou silicate 10nm | Sulfide 5-10nm | Citrate 10nm |
| Articulations | Grosse:<br>Genou | Moyenne:<br>Épaule Coude Poignet<br>Cheville Hanche tarse | Petites :<br>MCP MTP<br>PIP DIP |

# RTM par la mIBG




**MIBG-131I Méta-iodo-benzyl-guanidine :**

- Dérivé de la Guanétidine
- Précurseur des catécholamines (noradrénaline)
- Captée par les terminaisons adrénergiques et les dérivés de la crête neurale MIBG-131I ou 123I très bon traceur pour le bilan d'extension des tumeurs dérivées de la crête neurale

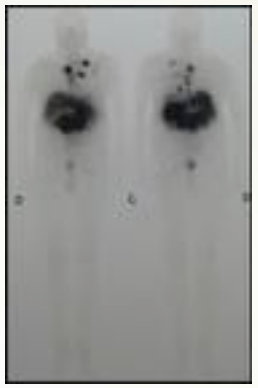
Paragangliome
Neuroblastome
Phéochromocytome

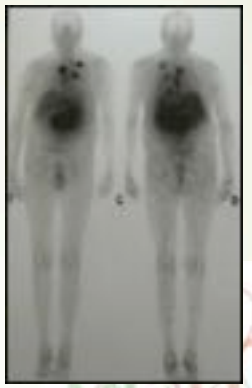
# RTM par la mIBG

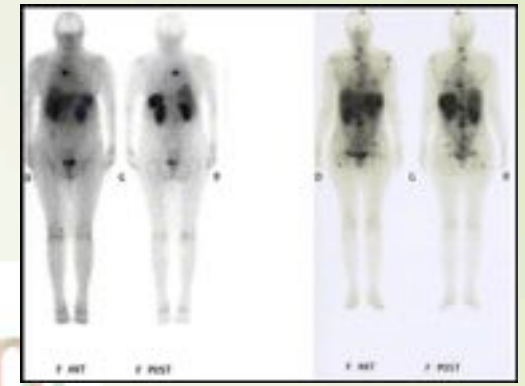
**MIBG-131I Traitement palliatif :**

- Le plus souvent efficacité anti-tumorale
- Efficacité sur les symptômes anti-secrétoire (baisse TA)
- Antalgique Dose thérapeutique de 100 à 150 mCi de MIBG-131I forfaitaire renouvelable En milieu hospitalier Après blocage de la thyroïde par Lugol fort Surveillance FNS (surtout si métastases osseuses)

# Traitement des TNE





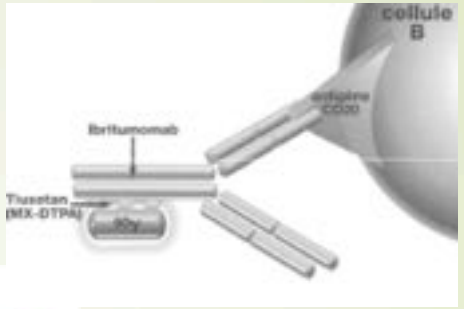


- Les tumeurs endocrines traitées par Octreoscan radiomarqué In 111 émetteur gamma et électron Auger période physique 2.8 jours marquage facile mais faible rayon d'action (10 microns)
- Alternative en cas d'échec des traitements conventionnels
- Bonne tolérance Efficacité limitée réponse clinique 2/3 cas réponse biologique 2/3 à 3/4 cas réponse tumorale faible

# Traitement des TNE

- Les tumeurs endocrines sont actuellement traitées par d'autres analogues de la somatostatine Octréotide, de meilleure affinité pour les récepteurs liaison plus prolongée au récepteur Utilisation d'autres radio-isotopes émetteurs bêta plus large rayon d'action Yttrium90 Emetteur beta pur Pas de problème de radioprotection …
- mais pas d'image (résolution)
- Toxicité rénale et hémato Lutétium177 Emetteur beta/gamma
- 38% de réponses objectives

# Radio-Immunothérapie




- Utilisation d'un radiopharmaceutique obtenu en couplant un anticorps monoclonal avec un isotope radioactif émetteur β
- Pourraient être encourageants, en particulier dans le traitement des lymphomes
- Ciblage et irradiation spécifique certaines tumeurs
- 2002 : Première AMM pour un anticorps monoclonal anti-CD20 marqué à l'Yttrium 90 (ZEVALIN®)
- Ce médicament est indiqué dans le traitement des LMNH CD20+ de type folliculaire
- Chez l'adulte en rechute ou réfractaire aux autres traitements

# RADIOPROTECTION

- La radioprotection du patient et de son entourage : est optimisée par la bonne transmission des règles de radioprotection (écrites et verbales)

  La radioprotection du personnel : des précautions devront être prises (préparation du RP en hotte plombée, tablier plombé, protège seringue) obligatoire

  Administration : local plombé, paravent.

  Après administration : recueille des urines  et excréments

# conclusion

- Les  applications thérapeutiques en médecine nucléaire sont relativement larges

  Dominées par l'utilisation de l'iode  131 en pathologies endocriniennes dans notre contexte

  L'efficacité thérapeutique dépondrait de la bonne sélection des patients et de leur suivi

  L'importance des consignes de radioprotection du patient  et de son entourage

# Merci

