

## **PREMIERE MISE EN PLACE EN FRANCE DU REPERAGE DE LESIONS MAMMAIRES INFRACLINIQUES NON PALPABLES PAR GRAIN D'IODE 125 RADIOACTIF : RADIOPROTECTION TRAVAILLEURS ET PATIENTS**

**Catherine DEJEAN<sup>1</sup>, Christopher HOOG<sup>2</sup>, Pierre-Malick KOULIBALY<sup>2</sup>, Jacques DARCOURT<sup>2</sup>, Emmanuel BARRANGER<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Service compétent en radioprotection, <sup>2</sup> Pôle Imagerie, <sup>3</sup> Pôle de Chirurgie Oncologique générale, gynécologique et sénologique Centre ANTOINE-LACASSAGNE  
33 avenue de Valombrose, 06 189 Nice Cedex 2  
catherine.dejean@nice.unicancer.fr

La mise en place du dépistage organisé du cancer du sein a permis le diagnostic de lésions cancéreuses de petites tailles non palpables au stade infra-clinique. Pour assurer l'exérèse chirurgicale d'une telle lésion, le chirurgien a besoin d'un repère préalablement placé sous contrôle radiologique (échographie ou mammographie stéréotaxique). La pièce opératoire, incluant le repère, est ensuite envoyée en anatomopathologie pour analyse.

La technique « gold standard » consiste à implanter un guide métallique (harpon) depuis la lésion jusqu'à la peau, ce qui présente des contraintes en termes de confort patient, de précision du geste (risque de déplacement, désinsertion ou rupture) et d'organisation inter-services (24h de délai entre le repérage en radiologie, l'injection pour le GS en MN et le geste au bloc opératoire).

Dans le cadre d'un essai clinique, le Centre Antoine-Lacassagne est le seul centre français à être autorisé à proposer une technique de repérage alternative à l'aide d'un grain d'iode radioactif (<sup>125</sup>I) implanté dans la tumeur. Les deux techniques ont d'ores et déjà été comparées dans la littérature en faveur du grain d'iode qui permet de répondre aux inconvénients du harpon, notamment en termes de confort patient, de migration du repère et de souplesse d'organisation médicale (délai de 10 jours entre la pause du grain et la chirurgie) (Fung, 2017).

L'emploi d'un grain d'iode 125 introduisant la question de la radioprotection travailleur et patient, une réflexion pluridisciplinaire a été menée pour justifier du bénéfice apporté par cette technique de repérage au regard du risque lié à l'utilisation d'une source scellée radioactive. Il s'est notamment agi de considérer le caractère faiblement radioactif de la source (<10MBq) et le fait que cette technique est pratiquée en routine clinique au Etats-Unis et au Pays-Bas.

Le grain d'iode utilisé est un grain IsoSeed® I25.S06 de la société BEBIG-Eckert&Ziegler. Chaque source est composée d'une céramique enrichie d'une liaison d'iode 125 contenant un marqueur radiographique sous forme d'un fil d'or. Le tout est encapsulée dans une capsule cylindrique en titane soudée au laser (Ø0,8 mm\*4,5 mm).

L'<sup>125</sup>I a une demi-vie de 59,41 jours. La filiation de l'<sup>125</sup>I se fait sous forme de <sup>125</sup>Te (100%) (capture électronique et conversion interne) en état excité. Celui-ci se désintègre par émission gamma pour revenir dans son état fondamental. Il s'agit d'un émetteur X (raie principale 27 keV) et gamma (raie principale 35 keV) ; les électrons émis sont auto-absorbés par la capsule en titane.

La démarche mise en place a donc consisté en plusieurs étapes :

- Une analyse des postes de travail fondée sur les risques théoriques en fonction de la

- nature des rayonnements, des modes d'exposition afin de quantifier la dose annuelle et les modalités de suivi.
- Une évaluation de la dose déposée dans la patiente d'une part via l'utilisation d'un logiciel de curiethérapie et d'autre part par un calcul manuel selon le formalisme du TG-43.
- Si les deux points précédents étaient acceptables, la rédaction d'un essai clinique comparant les deux techniques et son dépôt auprès de l'ANSM et du CPP pour validation. En parallèle dépôt d'une demande d'autorisation auprès de l'ASN.

Les études dosimétriques menées dans le cadre de la radioprotection patient et travailleur ont utilisé les conditions les plus défavorables, à savoir un grain de 10MBq, une implantation à un cm de profondeur et une durée d'implant de 10 jours. Cette profondeur entre la source et la surface du sein a été considérée comme la plus péjorative, notamment pour le calcul de la dose reçue aux extrémités lors du pansement ou de la mammographie de contrôle. Il est cependant à noter qu'en pratique, cette profondeur est généralement d'au moins deux centimètres.

En termes de radioprotection travailleur, le risque considéré est l'exposition externe, évalué par la dose corps entier (Defficace), extrémités (Déquivalente) et cristallin (Déquivalente) pour les différentes catégories professionnelles intervenant en routine clinique dans le processus de prise en charge de la pathologie (médecin radiologue, manipulateur, chirurgien, infirmier IBODE, anatomopathologiste).

Le physicien médical et la personne compétente en radioprotection (PCR) interagissent avec les sources de manière ponctuelle en dehors du contexte clinique. Ainsi, le physicien assure la mise en place d'un point de vue technique, réalise des campagnes d'optimisation et encadre des projets de recherche scientifiques. La PCR s'occupe de la réception, gestion et du départ des sources (conformément à la législation en vigueur, toutes les sources sont renvoyées au fournisseur selon l'engagement de reprise).

Deux risques spécifiques ont été analysés :

- Une contamination sous forme de poussière d'iode 125 en cas de section du grain, il peut y avoir. Cependant, compte tenu de la constitution de l'enveloppe externe en titane, cette section est classée comme improbable avec l'utilisation d'un bistouri électrique.
- La chute et/ou la perte du grain, toute manipulation du grain se faisant avec des pinces (pas de contact direct entre l'opérateur et le grain). Ce risque a particulièrement focalisé notre attention, notamment en termes de procédures et dans le cadre des formations de sensibilisation.

Le tableau suivant présente les résultats de l'étude de poste pour l'utilisation théorique d'une source de 10MBq. Les extrémités sont considérées à 50cm du corps ; la distance entre la source et les extrémités est de 10cm qu'une pince ou une aiguille soient utilisées. Dans une hypothèse pessimiste, une distance de 50cm a été considérée entre la source et le cristallin.

	Dose en $\mu\text{Sv}$ pour 1 source de 10MBq			Tâches
	Corps entier	Cristallin	Extrémités	
Radiologue	0.069	0.069	2.01	Préparation et insertion
Manipulateur	0.012	0.012	0.12	Pansement, mammographie
Chirurgien	0.081	0.081	0.182	Tumorectomie
IBODE	0.011	0.33	0.011	Cliché et transport pièce
Anatomopathologiste	0.159	0.159	17.4	Mesures, encrage, récupération

Tableau 1 : dose en  $\mu\text{Sv}$  reçue par chaque catégorie professionnelle lors de l'utilisation d'un grain de 10MBq

Les études de poste concernant le physicien médical et la PCR mettent en avant une

exposition identique avec une dose efficace corps entier de  $0.05\mu\text{Sv}$ , une dose équivalente cristallin et extrémités de  $1.3\mu\text{Sv}$ .

Dans le cadre de l'essai clinique, une fréquence d'une cinquantaine d'implants par an est prévue. Or, d'après cette analyse théorique, il faudrait plus de 1000 implants par an et par opérateur pour atteindre des niveaux de dose annuels significatifs (en prenant en compte les autres sources d'irradiation). Il n'y a donc aucune contre-indication de radioprotection liée à cette technique pour le personnel classé ou non.

En termes de radioprotection patient, le débit de dose à la surface du sein de la patiente est calculé selon le TG-43 (Rivard, 2007) utilisé dans le cadre de la curiethérapie. Dans les conditions les plus défavorables (grain de 10MBq à un cm de profondeur), le débit de dose à la peau est de  $3.6\mu\text{Sv/h}$ . La répartition de dose a été en parallèle calculée dans un logiciel commercial VariSeed 8.0 (Varian). Les résultats sont du même ordre de grandeur.

La dose déposée dans le sein de la patiente par un grain de 10MBq implanté pendant 10 jours calculée selon le formalisme TG-43 est de  $70.7\text{cGy}$  à 1 cm et  $61.2\text{cGy}$  à 2 cm de la source. Il est à noter que la dose en radiothérapie externe prescrite généralement dans ce cas est de  $6600\text{cGy}$  et que la zone de tumorectomie est, par définition, enlevée lors de l'opération.

Ces deux premières étapes ont justifié la demande de mise en place de l'essai clinique « IODINEBREAST: REPERAGE PREOPERATOIRE DES CANCERS MAMMAIRES INFRA-CLINIQUES : REPERAGE ISOTOPIQUE PAR GRAIN D'IODE 125 VERSUS REPERAGE STANDARD PAR GUIDE METALLIQUE, ESSAI PROSPECTIF RANDOMISE ».

En parallèle, une demande d'autorisation auprès de la division de Marseille de l'ASN a été déposée comprenant les pièces justificatives exigées. Les autorisations ANSM, CPP et ASN obtenues, la première patiente a été incluse le 29 août 2016.

Sur deux ans, 84 sources ont été implantées dans 84 patientes. L'activité moyenne est de  $6.9\pm 2.1\text{MBq}$  ; la durée d'implantation  $3.3\pm 2.3$  jours. Dans le cadre de la prise en charge en ambulatoire de certaines patientes, l'implant peut se faire juste avant la prise en charge opératoire.

Une campagne de mesures par radiamètre (Victoreen) a été réalisée. Les résultats obtenus corroborent l'évaluation théorique, notamment au niveau de la surface du sein.

En parallèle, une étude dosimétrique de 2 sessions de 3 mois ont été mises en place. Ainsi, chaque radiologue, chirurgien et anatomopathologiste ont porté des détecteurs OSL (adapté pour une énergie supérieure à 15keV, seuil minimal de détection  $0.05\text{mSv}$ ) au niveau de la poitrine et des dosibagues TLD (fluorure de lithium, adapté pour une énergie supérieure à 15keV, seuil minimal de détection  $0.1\text{mSv}$ ) au niveau du doigt directeur. Le seuil de détection n'ayant été atteint pour aucun opérateur sur les deux sessions, l'étude a été reconduite sur deux nouvelles sessions trimestrielles en affectant cette fois un dosimètre collectif pour chaque catégorie professionnelle.

Malgré un volume patient plus important, les seuils de détection n'ont pas été atteints lors de la deuxième étude. Ces résultats concordent avec l'étude de poste, 58 implants sur trois mois étant théoriquement nécessaires pour atteindre la dose minimale de détection pour les extrémités pour la catégorie la plus exposée, à savoir les anatomopathologistes. De plus, il est à noter que les activités utilisées sont inférieures dans la majorité des cas aux 10MBq de l'estimation pour l'étude de poste puisqu'il s'agit de l'activité commandée, qui ensuite décroît jusqu'à 5MBq (limite inférieure d'utilisation due à la durée de la stérilisation des cartouches contenant les sources).

Compte tenu de l'utilisation d'une source scellée associée à un débit à 5 cm du grain inférieur à 5 $\mu$ Sv/h, la pièce où est implanté la source, que ce soit sous contrôle échographique ou mammographie stéréotaxique est classée zone surveillée.

En moyenne, la dose absorbée dans le sein de la patiente pour un grain d'activité moyenne 6.9MBq et pour une durée moyenne de 3.3 jours est de 16.1cGy à un cm et 13.9 à 2 cm. Cette dose absorbée est adaptée à la radioprotection du patient.

L'utilisation d'une technique employant la radioactivité en lieu et place d'une technique non irradiante peut être vue comme une régression mais la mise en place pour la première fois en France de cette technique a mis en avant des résultats conformes aux prévisions que ce soit au niveau de la radioprotection des travailleurs comme des patients. L'utilisation d'une source scellée de faible activité (inférieure à 10MBq) pour le repérage de lésion non palpable peut donc se faire en sécurité pour les opérateurs : les doses reçues sont inférieures aux seuils de report des détecteurs pour une dizaine d'implants par trimestre.

La validation de cette démarche en termes de radioprotection des travailleurs et des patientes est la première étape avant les résultats de l'essai clinique. L'analyse intermédiaire montre la non infériorité de la technique. En termes de praticité, l'utilisation d'une source scellée rencontre l'adhésion des chirurgiens.

*(Rivard, 2007)*

*Rivard MJ, Butler WM, DeWerd LA, Huq MS, Ibbott GS, Meigooni AS. Supplement to the 2004 update of the AAPM Task Group No. 43 Report. Med Phys. 2007 Jun;34(6):2187-205. Erratum in: Med Phys. 2010 May;37(5):2396*

*(Fung, 2017)*

*Fung F, Cornacchi S, Reedijk M, Hodgson N, Goldsmith C et al. Breast cancer recurrence following radioguided seed localization and standard wire localization of nonpalpable invasive and in situ breast cancers: 5-Year follow-up from a randomized controlled trial. The American Journal of Surgery. 2017; 213:798-804*