

**DOSIMETRIE PERSONNALISEE EN RADIOTHERAPIE INTERNE
A L'AIDE DE FANTOMES VOXELISES**

S. Chiavassa, M. Bardiès, S. Martin et I. Aubineau-Lanièce

**Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, IRSN/DPHD/SDOS/LEMDI
BP 17, F-92 262 Fontenay-aux-Roses Cedex, contact : sophie.chiavassa@irsn.fr**

Résumé

En médecine nucléaire, les études dosimétriques sont le plus souvent réalisées à partir du formalisme du MIRD, ce qui conduit en pratique à considérer un fantôme mathématique anthropomorphe pour représenter le patient. Ce type d'approche présente toutefois l'inconvénient d'être peu réaliste du fait de la considérable simplification de la forme des organes et de l'absence de prise en compte des variations morphologiques présentées par les patients. Le formalisme du MIRD - et plus généralement les approches basées sur des fantômes anthropomorphiques – sont toutefois largement utilisées dans le cadre d'applications diagnostiques, où la détermination d'un ordre de grandeur de la dose délivrée s'avère suffisante. L'utilisation de radiopharmaceutiques à visée thérapeutique impose la réalisation d'études dosimétriques personnalisées, c'est à dire prenant en considération non seulement l'activité fixée, au cours du temps, dans les différents organes et tissus du patient (y compris les cibles tumorales éventuelles) mais encore la morphologie propre à chaque patient. Celle ci peut être déterminée par l'acquisition d'un scanner corps entier, lors de la réalisation du protocole thérapeutique. On effectue ainsi un échantillonnage du corps de chaque patient, en éléments cubiques appelés voxels. Grâce au développement toujours croissant de la puissance des ordinateurs, il est alors possible de simuler la propagation et le dépôt d'énergie des radiations au sein du patient, et de déterminer les doses délivrées lors du traitement.

Le but de cette communication est de présenter un Outil d'Evaluation de la Dose Interne Personnalisée (EDIPE) qui associe un code de Monte Carlo à une représentation voxélisée du patient pour une évaluation dosimétrique personnalisée en radiothérapie vectorisée. Les développements réalisés pour accéder à une dosimétrie corps entier à l'échelle tissulaire en un temps de calcul raisonnable (≈ 1 jour) ainsi que certaines fonctionnalités du logiciel sont exposées.

Introduction

La médecine nucléaire est une technique d'imagerie médicale qui permet l'étude du métabolisme de nombreux organes grâce à l'injection de produits radiopharmaceutiques émetteurs gamma. De plus, l'utilisation d'isotopes radioactifs émetteurs de particules chargées (α , β - ou électrons Auger) permet des applications thérapeutiques. La thérapie en médecine nucléaire est appelée radiothérapie vectorisée. Elle utilise des sources non scellées pour irradier les tumeurs ou organes ciblés par

l'intermédiaire de vecteurs. Selon la nature du vecteur, on distingue la radiothérapie métabolique utilisant des radiopharmaceutiques qui participent au métabolisme des cellules de l'organe cible (iode 131) et la radioimmunothérapie qui utilise des anticorps qui se fixent aux antigènes présents à la surface des cellules tumorales [Chatal JF., 1994]. Les avancées récentes, notamment dans le domaine de la radioimmunothérapie, entraînent l'augmentation des essais cliniques de thérapie [Chatal JF. et al., 1999]. Cela entraîne la nécessité de développer des outils d'évaluation dosimétrique apportant la précision nécessaire à un traitement thérapeutique efficace et garantissant la protection des tissus sains des patients [Bardiès M. et al, 2000].

L'évaluation dosimétrique se base sur l'utilisation de la répartition spatiale de l'activité cumulée présente dans les différentes régions de l'organisme, elle-même déterminée par imagerie scintigraphique quantitative avec une résolution actuelle de l'ordre du centimètre [Siegel JA., 1999; Delpon G., 2002]. Cependant, les techniques utilisées ne permettent pas aujourd'hui la réalisation d'études dosimétriques réellement personnalisées. Ces techniques se basent sur le formalisme du MIRD (Medical Internal Radiation Dose) [Loevinger R et al., 1988] et consistent à estimer la dose moyenne à l'organe à partir de fantômes mathématiques standard [Fischer HL. et al, 1967 ; Snyder WS. et al, 1969]. Ces techniques, adéquates pour les applications diagnostiques, se révèlent insuffisantes pour les applications thérapeutiques. En effet, non seulement le modèle est approximatif de par la considérable simplification de la forme des organes, mais en plus, il ne permet pas la prise en compte des tumeurs présentes dans le corps du patient. L'estimation de la dose reçue par les tumeurs est généralement effectuée en déterminant les masses tumorales par imagerie scanner, et seule la contribution bêta est prise en compte en partant de l'hypothèse que l'énergie émise est absorbée localement. Ce type d'approche ne peut conduire – dans le meilleur des cas – qu'à une estimation grossière des doses délivrées lors du traitement, ce qui va à l'encontre des directives Européennes concernant l'utilisation des radiations ionisantes à des fins thérapeutiques (Directive Euratom 97/43). Il est donc nécessaire de développer des méthodes de calcul permettant d'affiner le calcul des doses délivrées en prenant en compte les caractéristiques spécifiques de chaque patient.

Grâce au développement toujours croissant de la puissance des ordinateurs, quelques équipes ont récemment réalisé des fantômes numériques par échantillonnage en éléments cubiques (appelés voxels) d'un corps imagé à partir de techniques tomodesitométriques, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou scanner (CT) [Zubal 1994, Hickman 1997, Petoussi-Henß 1998, Xu 2000]. Certains de ces fantômes voxels, associés à des codes de Monte Carlo, ont été utilisés pour l'évaluation de données dosimétriques dans le domaine médical [Hartmann 1997, Yoriyaz 2000]. Des études comparables ont été réalisées au sein du Laboratoire d'Evaluation et de Modélisation de la Dose Interne de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire et ont abouti à la création d'un outil, baptisé OEDIPE pour « Outil d'Evaluation de la Dose Interne Personnalisée » [Borrisov N., 2002].

Cette communication présente, tout d'abord, le principe sur lequel est basé GEDIPE. Sont alors exposés dans les paragraphes suivants, les développements et études réalisés afin qu'EDIPE permette une dosimétrie personnalisée compatible avec les essais cliniques de radiothérapie vectorisée, c'est à dire concernant la dosimétrie corps entier à l'échelle tissulaire et l'optimisation du temps de calcul. Enfin, certaines fonctionnalités d'EDIPE sont abordées telles que la segmentation semi-automatique d'images scanner et la visualisation 3D.

Principe du logiciel GEDIPE

GEDIPE est une IHM (Interface Homme-Machine), développé en langage PV-Wave®, qui permet d'associer un fantôme numérique au code de transport des particules de type Monte Carlo, en l'occurrence MCNP (Monte Carlo N-Particles) (cf. figure 1) en générant de façon automatique le fichier d'entrée MCNP. Celui-ci comporte trois types de données, celles relatives à la géométrie (composition du tissu et densité associés à chaque voxel), au matériel source (nature, spectre d'émission, position quantitative dans les différents tissus), à la nature du résultat souhaité (en l'occurrence le dépôt d'énergie ou la dose). Concernant les données d'entrée, elles sont respectivement obtenues à partir d'images scanners segmentées et d'images scintigraphiques. MCNP permet de simuler le transport à travers les tissus des particules électroniques et photoniques de 1 keV à 1 GeV. Les résultats requis (ou *tallies* en langage MCNP) consistent, d'une part, en la valeur moyenne de dose au niveau des différents organes et en la valeur de dose associée à chaque voxel. GEDIPE offre une visualisation automatique de la répartition spatiale de dose au sein des différents tissus sous forme de courbes d'iso débit de dose et affiche les valeurs de dose moyenne associées aux différents organes.

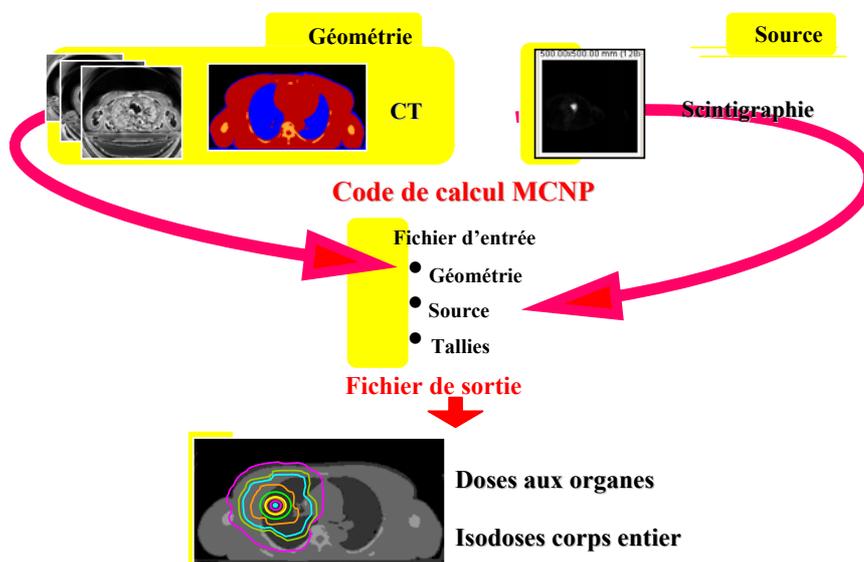


Figure 1 : Structure de l'outil de dosimétrie personnalisée constitué de l'interface graphique GEDIPE et du code MCNP.

Adaptation d'Edipe pour accéder à une dosimétrie corps entier à l'échelle tissulaire

Pour déterminer la répartition spatiale de dose sur le corps entier à l'échelle tissulaire et prendre en compte la composante électronique des rayonnements dont le libre parcours moyen est de quelques millimètres, EDIPE doit considérer un échantillonnage sub-millimétrique de l'ensemble d'un corps adulte tel que généralement proposé par les images scanners (0,2 mm x 0,2 mm x 0,5 mm). Cela conduit à des fantômes d'une taille de l'ordre de quelques millions de voxels.

Or, le code de Monte Carlo MCNP est limité à 100 000 volumes élémentaires, appelés cellules. Considérant une description classique de la géométrie, chaque cellule est définie indépendamment des autres, soit par l'utilisation d'un volume prédéfini appelé *macrobody*, soit comme l'intersection ou la réunion de différentes surfaces. Modéliser la géométrie d'un fantôme par une description classique suppose de faire correspondre une cellule MCNP à chaque voxel de données anatomiques segmentées. Etant donné la limite intrinsèque au code MCNP (100 000 cellules) et le nombre de cellules nécessaires à la description classique d'un fantôme corps entier (quelques millions de cellules), EDIPE ne peut par cette procédure réaliser une dosimétrie à l'échelle tissulaire que sur une région restreinte, ou sur une région plus étendue avec une résolution spatiale dégradée.

Afin de réduire le nombre de cellules nécessaires à la modélisation géométrique d'un fantôme, deux fonctionnalités particulières communes à l'ensemble des versions de MCNP et MCNPX, appelées respectivement *lattice* (pour réseau) et *repeated structures* (pour structures répétées), ont été utilisées. La fonctionnalité *repeated structures* permet de définir un motif en regroupant plusieurs cellules dans un même *univers* auquel est associé un numéro. Pour représenter ce motif au sein d'une géométrie, une cellule doit être remplie de l'*univers* associé au motif. Nous avons défini dans notre application autant de motifs qu'il y a de densités différentes dans le fantôme ; ainsi chaque motif correspond à un voxel élémentaire d'une densité donnée. Ces différents voxels élémentaires remplissent un réseau créé à partir de la fonctionnalité *lattice* et correspondant à la matrice du fantôme. Par cette procédure, le nombre de cellules (telles que définies par MCNP) est drastiquement réduit, passant de quelques millions à typiquement une à deux dizaines suivant le nombre de tissus segmentés. L'agencement des voxels élémentaires est réalisé de façon automatique par le logiciel EDIPE au travers d'une procédure écrite en langage PV-Wave.

Optimisation des temps de calcul MCNP

Les temps de calculs MCNP dépendent non seulement du nombre de voxels décrivant le fantôme (la dose étant calculée dans chaque voxel), mais également de la version du code utilisé et du format choisi pour l'écriture des résultats (*tallies*). Pour information, le calcul de dose par la version MCNPX2.4 utilisant la procédure décrite précédemment (*repeated structures* et *lattice*) pour un fantôme de seulement 100 000 voxels et considérant 1 million d'histoires requiert un temps CPU de l'ordre de quatre jours sur une station Compaq ES40, conduisant à des temps CPU astronomiques et irraisonnables pour un fantôme corps entier de plusieurs millions de voxels. Une étude spécifique à

l'optimisation des temps de calcul a donc été réalisée en considérant, d'une part, deux versions de MCNPX à savoir MCNPX2.4 et MCNPX2.5c¹ et, d'autre part, trois types de format de *tallies* (cf. figure 2).

Le format désigné ici par classique rend compte d'une description classique de la géométrie (sans utilisation des structures répétées) et ne peut donc, par principe, aller au-delà de 100 000 voxels. Le format *mesh tally*, utilisable quel que soit le format de la géométrie, consiste à superposer au fantôme une grille indépendante de la géométrie dans laquelle seront définis les résultats. Enfin, le format *lattice tally* n'est utilisable par principe qu'avec un format de description *lattice* pour la géométrie puisqu'il considère ce même réseau pour les résultats. Comme l'illustre la figure 2 pour laquelle un million d'histoires a été tiré pour chaque simulation, la version MCNPX2.5c¹ associée au format *lattice tally* est le plus optimal et permet d'envisager des temps de calcul CPU de l'ordre d'un jour pour des fantômes de quelques millions de voxels

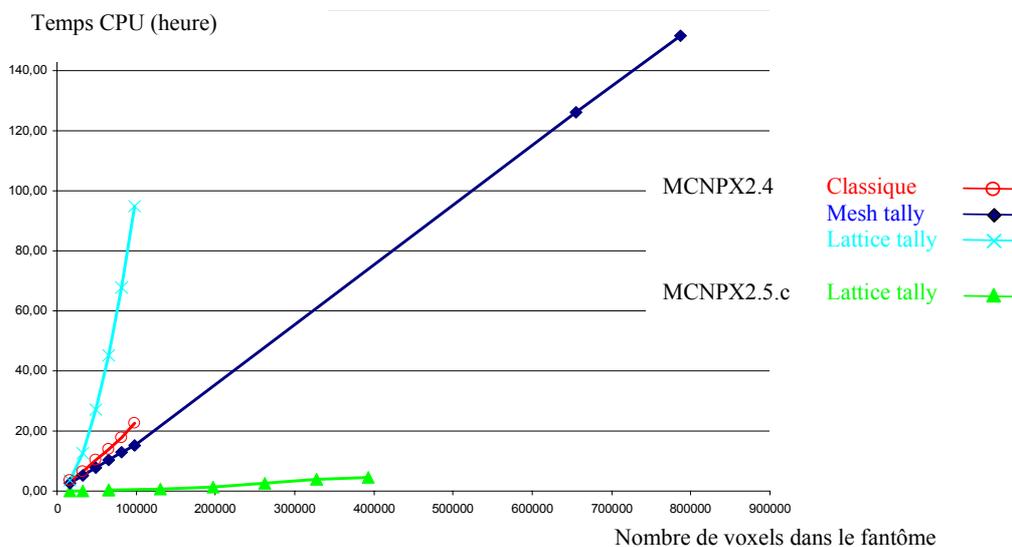


Figure 2 : Etude des temps de calcul CPU (exprimés en heure) obtenus pour différentes versions du code MCNPX et différents formats en fonction du nombre de voxels décrivant les fantômes.

Nouvelles fonctionnalités d' EDIPE

- Segmentation semi-automatique pour les images scanner

Pour notre application, l'information anatomique provient exclusivement de l'imagerie scanner qui fait partie de façon systématique du protocole de suivi des patients traités en radiothérapie interne. Hounsfield a établi une échelle reliant un indice, (dit de Hounsfield) au coefficient d'absorption linéaire du matériau traversé par les rayons X et par là même à la nature du matériau (cf. figure 3). Les images scanners étant constituées de niveaux de gris correspondant aux indices de Hounsfield, il est

¹ La version MCNPX2.5c utilisée était agrémentée d'un module d'accélération de la procédure *lattice* et en cela se rapprochait de la version MCNPX2.5d.

donc possible d'identifier les matériaux en fonction de leur couleur. Utilisant ce principe, un outil de segmentation semi-automatique a été développé. Du fait de la résolution spatiale attendue des données scintigraphiques (de l'ordre du centimètre) et des applications envisagées, la segmentation semi-automatique tient compte des quatre tissus suivants : l'air, les os, les poumons et le reste du corps sous l'appellation de tissus mous. Une segmentation plus fine concernant des organes sources ou cibles spécifiques (comme par exemple le foie, les reins, la thyroïde, ...) peut être réalisée par contourage manuel au sein du logiciel d'Edipe.

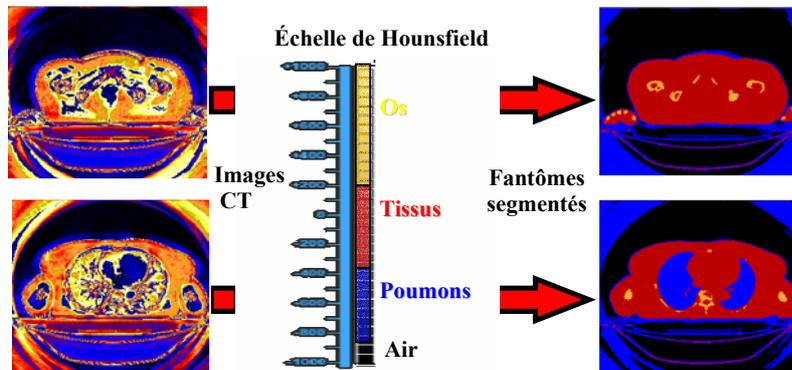


Figure 3 :
Segmentation semi-automatique à partir de l'échelle de Hounsfield.

La figure 3 illustre le principe et les résultats de l'outil de segmentation développé, appliqué ici à des coupes transversales d'un torse et présentées avant corrections manuelles. Les images de droite obtenues à l'issue de cette segmentation sont tout à fait satisfaisantes. En effet, les os du bassin (têtes fémorales et pelvis) et des doigts (image du haut) ainsi que les poumons (image du bas) sont parfaitement délimités. Néanmoins, une couche associée au tissu pulmonaire apparaît à la périphérie du torse, qui correspond à une moyenne des indices de Hounsfield associés à l'air et aux tissus mous. Afin de corriger ce type d'artefacts, des outils manuels de retouche (gommage, changement de couleurs) sont mis à la disposition de l'utilisateur dans l'interface EDIPE.

- Visualisation 3D

La figure 4 illustre l'outil de visualisation en 3 dimensions développé en langage VTK (OpenGL) au sein du logiciel EDIPE. Cet outil permet à l'utilisateur d'opérer des rotations sur le fantôme et d'en afficher en totalité ou parties les matériaux en modes plein ou filaire.

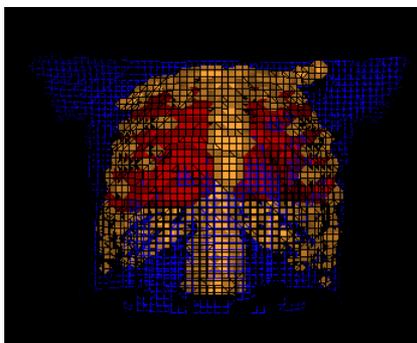


Figure 4 : Visualisation 3D d'un fantôme torse segmenté. Les tissus mous apparaissent en mode filaire, les os et les poumons en mode plein.

Conclusions et perspectives

EDIPE permet désormais de réaliser une dosimétrie corps entier à l'échelle tissulaire en des temps raisonnables (de l'ordre de un jour). Il évalue les doses moyennes aux organes critiques et permet une visualisation automatique des iso débits de dose (exprimés en $\text{mGy}\cdot\text{h}^{-1}$ par kBq) superposées à l'anatomie. EDIPE est, par ailleurs, plus convivial de par l'ajout de nouvelles fonctionnalités telles que la segmentation semi-automatique et la visualisation 3D.

Une étude des techniques de biaisage proposées par le code MCNPX est envisagée pour réduire encore les temps de calcul. Par ailleurs, deux études de validation d'EDIPE pour le calcul de dose sont programmées, consistant, d'une part, en une confrontation des résultats avec un code de calcul Monte Carlo différent, et d'autre part, à des mesures de dose dans un fantôme physique rempli des détecteurs thermoluminescents. Après validation, le logiciel EDIPE sera intégré à des études dosimétriques sur patients lors d'essais cliniques.

Références bibliographiques :

- Bardiès M. et Pihet P.** Current Pharmaceutical Design. 6: 1469-1502; **2000**.
- Borissov N., Franck D., de Carlan L. et Laval L.** Health Phys. 83(2):272-279; **2002**.
- Chatal JF.** Médecine Nucléaire Imagerie fonctionnelle et métabolique 18:279-82 ; **1994**.
- Chatal JF. et Hoefnagel C.A.** Radionuclide therapy. Lancet. 354(9182):p. 931-5; **1999**.
- Delpon G.** Thèse, Université de Toulouse III, Toulouse ; **2002**.
- Fisher H. L., Snyder W. S.** . ORNL-4168:245-257; **1967**.
- Hartmann Siantar CL et al.** LLNL Report No. UCRL-JC-126732; **1997**.
- Hickman DP, Firpo M.** UCRL-MA-118455; **1997**.
- Loevinger R, Budinger TF, et Watson EE.** . New York : Society of Nuclear Medicine; **1988**.
- Petoussi-Henss N, Zankl M.** Rad. Prot. Dos. 79(1/4), 415-418; **1998**.
- Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, Robertson JS, Howell RW, Wessels BW, Fisher DR, Weber DA, et Brill AB.** J Nucl Med, 40: 37s-61s; **1999**.
- Snyder W. S., Ford M. R., Warner, G. G., Fisher H. L.** Medical internal Radiation Dose Committee Pamphlet n°5, Revised; **1969**.
- Xu XG, Chao TC, Bozkurt A.** Health Phys. 78(5):476-486; **2000**.
- Yoriyaz, H. and dos Santos, A., Stabin, M.G., Cabezas, R.** Med. Phys. 27(7); **2000**.
- Zubal IG, Harrell CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi G, Hoffer PB.** Med. Phys.; 21(2):299-302; **1994**.