

UTILISATION DES CODES DE MONTE CARLO EN DOSIMETRIE INTERNE

M. Ricard, J. Coulot

Service de Physique, Institut Gustave-Roussy

39 Rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex

Introduction

Par opposition à la dosimétrie externe qui concerne l'irradiation des organismes vivants au moyen d'une source de rayonnement placée à distance de la cible, la dosimétrie interne concerne des sources incorporées à l'intérieur du corps humain. Cette discipline contribue donc, par le calcul et/ou la mesure, à déterminer les dépôts d'énergie dans un organisme vivant suite à l'administration accidentelle ou médicale d'une substance radioactive. Dans le cas d'une contamination accidentelle le but de la reconstitution dosimétrique est de permettre une estimation du risque immédiat encouru par le sujet. Dans le cas d'une utilisation médicale, les données dosimétriques sont utilisées dans un but de radioprotection ou de dosimétrie clinique. Dans tous les cas, il est nécessaire de disposer de méthodes de référence afin de connaître la dose absorbée liée à l'incorporation du produit radioactif. Pour répondre à ces différentes exigences, il est d'usage de considérer trois niveaux de structures différents : le niveau de l'organe en radioprotection, et les niveaux cellulaire et tissulaire pour les applications en radiothérapie métabolique.²

A l'échelle de l'organe, il s'agit de déterminer une dose moyenne lorsque l'activité administrée au patient est connue. Le calcul est généralement effectué en utilisant la méthodologie proposée par le comité du MIRD (Medical Internal Radiation Dose) qui repose sur l'utilisation de la fraction absorbée (5). Cette grandeur représente, pour une quantité d'énergie donnée émise par une source radioactive, la proportion d'énergie reçue par une cible. Cependant, ce concept nécessite de fixer un grand nombre de paramètres physiques et géométriques. Les paramètres physiques correspondent aux propriétés du radionucléide (type et énergie des émissions radioactives). Les paramètres géométriques décrivent les fantômes anthropomorphiques (6). Pour prendre en compte les mécanismes biologiques de fixation et d'élimination de la radioactivité dans les organes, on utilise l'activité cumulée (\tilde{A}). Cette grandeur correspond, pour une région donnée, à l'intégrale sous la courbe de l'évolution de la radioactivité au cours du temps. Dès l'introduction de cette méthode de calcul, il est apparu intéressant d'utiliser les méthodes de Monte Carlo afin de tenir compte d'une part de la complexité des modèles géométriques et d'autre part des différentes émissions des radionucléides (7).

Aux niveaux cellulaires et tissulaires, la nécessité de disposer de données dosimétriques réalistes est d'autant plus importante que le champ de la radiothérapie métabolique s'étend à l'utilisation de nouvelles molécules radioactives (1). Dans ce cadre, les radiopharmaceutiques administrés au patient exploitent généralement les propriétés des radionucléides émetteurs bêta. Ce type de radioactivité confère une bonne efficacité locale mais impose de connaître la distribution spatiale de la molécule avec une bonne précision, car les gradients d'énergie déposée dus aux particules chargées directement ionisantes sont très importants. Quand les estimations de doses absorbées sont effectuées sans intégrer cet aspect, les résultats peuvent devenir difficilement exploitables (2). Les méthodes de Monte Carlo constituent une excellente alternative à ces problématiques. Elles permettent de calculer certaines données de base (3) qui, associées aux variations locales de fixation du radiopharmaceutique, sont utilisées pour évaluer la distribution de dose absorbée (4).

Dosimétrie à l'échelle macroscopique

Comme il a été dit précédemment cette méthode est particulièrement populaire dès que l'on s'intéresse à la détermination des dépôts d'énergie au niveau des organes. Cette vision est toutefois réductrice, puisque le concept de fraction absorbée peut facilement être généralisé à n'importe quelle échelle. Dans son principe il s'agit de déterminer pour un couple source-cible (r_h , r_k) donné la fraction de l'énergie reçue par la cible et préalablement émise par la source comme le précise la **figure 1**.

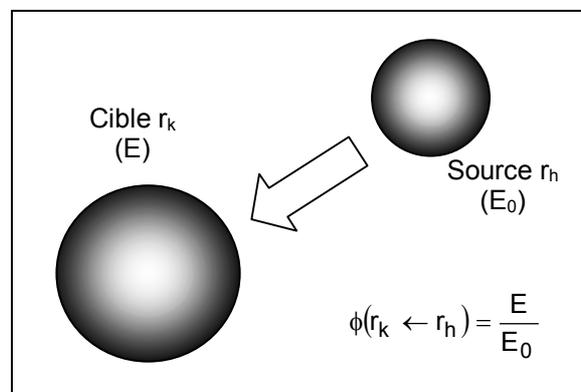


Figure 1 : Principe de la fraction absorbée

Ce concept permet, pour une géométrie donnée, de tenir compte des caractéristiques physiques des radionucléides. En particulier, lors de l'émission de particules chargées (e^- , e^+), il est possible de considérer les émissions mono énergétiques et celles émises suivant un spectre continu. Du point de vue géométrique, il est également très flexible car il ne connaît pas de limites hormis celles inhérentes à la complexité de modélisation de certaines structures biologiques. A l'échelle de l'organe, la seule restriction à considérer est la distribution du radionucléide dans la source. En effet, ce modèle ne permet pas de prendre en compte l'hétérogénéité de fixation, la distribution du radionucléide est donc

toujours supposée uniforme pour une source donnée. En dosimétrie interne, on utilise plutôt une donnée dérivée de la fraction absorbée, le facteur $S(r_k \leftarrow r_h)$. Les valeurs de ce paramètre sont tabulées pour un grand nombre de radionucléides et de combinaisons géométriques qui vont de la sphère à des descriptions anthropomorphiques. Mathématiquement, il intervient dans l'équation généralisée du MIRD de la façon suivante :

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A}_h \sum_i \Delta_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h) / m_k$$

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h) \text{ avec } S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Delta_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h) / m_k \text{ et } m_k \text{ masse de la cible (kg)}$$

$$\text{où } \tilde{A} \text{ en MBq} \times \text{s} ; \Delta \text{ en J} \times \text{MBq}^{-1} \times \text{s}^{-1} \text{ et } S \text{ en Gy} \times \text{MBq}^{-1} \times \text{s}^{-1}$$

Associée à des descriptions mathématiques de fantômes anthropomorphiques (8), cette méthodologie permet de disposer de données particulièrement utiles dont l'aboutissement d'un point de vue pratique est incontestablement le logiciel MIRDOSE3 (9). Compte tenu des modèles géométriques (**figure 2**) développés pour modéliser le corps humain dans différentes situations de poids et de taille, les méthodes de Monte Carlo se sont très vite imposées comme un outil de choix pour calculer les fractions absorbées. Les premiers codes développés dans ce sens à l'ORNL (10) n'étaient capables de simuler que le transport des photons, considérant l'énergie des particules chargées déposée au point d'émission. Malgré les améliorations apportées aux modèles géométriques et l'utilisation du code ETRAN (11) cette hypothèse sera longtemps conservée.

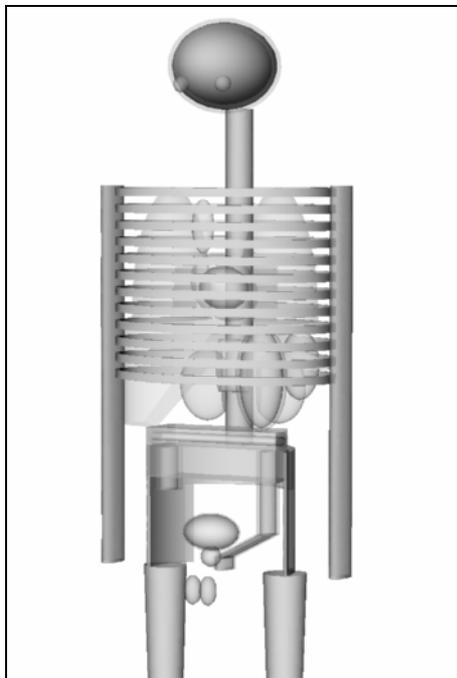


Figure 2 : Modélisation mathématique du fantôme anthropomorphique utilisé pour représenter un homme adulte (1m70 – 74 Kg). Cette représentation utilise la géométrie combinatoire pour décrire les différentes régions de l'organisme, pour faciliter la visualisation l'enveloppe corporelle n'est pas montrée.

Les données publiées par le MIRD utilisent ces méthodes pour calculer les facteurs S, qui sont ensuite employés dans les estimations dosimétriques. Les seules exceptions concernent les organes creux, comme la paroi de la vessie par exemple, pour lesquels une solution analytique a été recherchée (8).

C'est au cours de ces dernières années que l'utilisation des codes de Monte Carlo a le plus contribué à l'évolution du modèle du MIRD. Bouchet *et al.* (12) a proposé des facteurs S pour une nouvelle description de la boîte crânienne et de son contenu, il utilisait pour cela le code EGS4-PRESTA. Toujours au moyen de ce code de calcul, Clairand *et al.* a introduit la possibilité de simuler la présence de fixations comme les ganglions tumoraux (13). D'autres modifications ont également été apportées comme la possibilité de mieux tenir compte des variations morphologiques rencontrées dans la population adulte (14). Dans ce travail le code EGS4-PRESTA a été associé aux possibilités de description liées à l'utilisation de la géométrie combinatoire issue du code MORSE (15) qui associe des objets géométriques élémentaires (sphère, cylindre, ellipse, etc.) pour élaborer des structures plus complexes. Ces travaux ont marqué une étape importante dans l'application des codes de calcul à la dosimétrie interne, mais ils ne présentent réellement un intérêt que du point de vue de la radioprotection. En effet, malgré les raffinements apportés, les représentations de l'organisme restent assez éloignées de la réalité. Par ailleurs, comme cela a déjà été dit, il n'est pas possible de prendre en compte l'hétérogénéité de fixation du radiopharmaceutique, ce qui représente une simplification assez grossière au regard des données fournies à l'heure actuelle par les anatomopathologistes. Le développement de l'utilisation de nouvelles molécules marquées avec un fort potentiel thérapeutique (peptides, anticorps monoclonaux), pose avec une acuité particulière la question de la validité des modèles développés autour de l'homme de référence (Reference Man) (6). La possibilité de disposer de données individuelles pour chaque patient, d'un point de vue morphologique (scanner X) et fonctionnel (tomographie par simple photon ou par émission de positons), a permis d'envisager des calculs « personnalisés » à l'image de la dosimétrie en radiothérapie externe. Pour cela des équipes (16, 17) ont introduit la notion de « S voxel ». Cette technique suppose que la radioactivité n'est plus contenue de façon homogène dans un organe, mais dans le plus petit élément qu'il est possible d'obtenir en utilisant une technique d'imagerie tomographique, le voxel. On voit que cette méthode permet d'introduire une certaine hétérogénéité de fixation du radiopharmaceutique même si à l'intérieur de chaque voxel la distribution reste uniforme. Ces facteurs S particuliers sont déterminés par le calcul en simulant par Monte Carlo les dépôts d'énergie dans tous les voxels présents dans le voisinage de la source radioactive. En associant les valeurs de ces facteurs avec la distribution radioactive déterminée par tomographie quantitative il est alors possible de calculer la distribution de dose absorbée à l'intérieur d'un organe. Il existe cependant des limitations, liées principalement aux problèmes habituels de quantification en médecine nucléaire (correction de diffusion, effet de volume partiel, modélisation de la réponse du collimateur, etc.), qui restreignent la portée clinique de ces estimations. Néanmoins, cette approche constitue une avancée significative puisqu'elle permet une prise en compte de la variabilité de l'énergie absorbée d'une région d'un organe à une autre. Le programme « Voxeldose » (18) est la concrétisation de cette méthode où les dépôts d'énergie sont calculés par convolution entre les valeurs des « S voxel » et le contenu radioactif de chaque voxel. Une autre approche a été développée par les concepteurs du logiciel MABDOSE (19-20) qui comme Voxeldose utilise des données obtenues par tomographie d'émission quantitative mais

qui procède ensuite par simulations Monte Carlo basées sur le code ALGAM67 en faisant l'hypothèse que l'énergie des rayonnements non pénétrants (électrons, rayonnements bêta, photons < 10 keV et particules alpha) est absorbée localement.

Méthodes analytiques en dosimétrie interne

Le concept de « Dose Point Kernel » est souvent évoqué en dosimétrie interne. Il consiste à étudier la distribution de dose absorbée autour d'une source ponctuelle de photons ou d'électrons dans un milieu infini homogène. C'est un concept théorique qui présente un grand nombre d'avantages. Il peut être utilisé pour comparer entre elles diverses émissions radioactives, étudier le potentiel thérapeutique d'une nouvelle association radiopharmaceutique ou encore réaliser des calculs de dose en utilisant une méthode de convolution. Cette approche présente l'intérêt de rendre possible les calculs à une échelle beaucoup plus petite que celle des « S voxel ». A titre de comparaison il est difficile de travailler avec des voxels inférieurs au cm^3 (résolution des système d'imagerie de médecine nucléaire) alors que la méthode des kernels permet d'effectuer les calculs à l'échelle cellulaire (typiquement une centaine de micron). A l'origine de ce concept on trouve les travaux de Martin J. Berger (21) qui introduisit en 1968 la notion de « point isotropic specific absorbed fraction » pour des émissions de photons mono énergétiques. Plus tard, il a étendu cette notion à des émetteurs bêta pour différents milieux (22) en utilisant le code ETRAN. Les codes de Monte Carlo sont les outils les mieux adaptés pour le calcul de ces quantités, car seules ces méthodes permettent de prendre en compte la nature stochastique du transport des particules à cette échelle. Leur seule limitation concerne le modèle de dépôt d'énergie des particules chargées car il influe directement sur la longueur minimale du pas de calcul, c'est-à-dire l'échantillonnage spatial du volume de calcul. Par exemple le code EGS4-PRESTA, qui utilise la théorie de la diffusion multiple, impose une énergie de coupure de 10 keV pour les particules chargées avec un pas minimum de transport entre deux interactions discrètes. Les travaux de Cross *et al* et de Simpkin & Mackie (23, 24) constituent un ensemble de données de référence. Dans ces publications la quantité retenue pour exprimer les résultats est le « Scaled Dose Point Kernel ». Cette grandeur correspond au « Dose Point Kernel » normalisé. Il s'exprime de la façon suivante pour une activité cumulée égale à l'unité :

$$F(r/X) = 4\pi r^2 \rho X \Phi(r) \text{ où } r \text{ correspond à la distance à la source}$$

ρ à la masse volumique

$\Phi(r)$ à la fraction absorbée massique dans une calotte sphérique d'épaisseur dr

La valeur de X est généralement égale à la valeur de R_0 (parcours maximal des électrons selon l'approximation du ralentissement continu) pour les électrons mono énergétiques, et à X_{90} (rayon de la sphère à l'intérieur de laquelle 90 % de l'énergie est absorbée) pour les radionucléides. Cette normalisation permet une comparaison qualitative des dépôts d'énergie en fonction du type d'émission.

Ce formalisme est particulièrement intéressant lorsque la dose absorbée doit être calculée à une échelle tissulaire ou cellulaire. Cette problématique est aujourd'hui particulièrement d'actualité puisque les méthodes conventionnelles de dosimétrie interne ont montré leurs limites dès qu'il s'agit de relier certaines observations cliniques aux calculs de dose. Pour répondre aux attentes des cliniciens il est donc nécessaire de développer une méthode qui fournisse des estimations dosimétriques plus réalistes. La convolution des « Dose Point Kernel » avec des données de distributions spatiales des radionucléides obtenues par micro analyse quantitative (SIMS, micro imageur bêta, etc.) est une solution (25). L'utilisation directe à cette échelle des codes de Monte Carlo est néanmoins possible. Coulot *et al.* ont ainsi validé des résultats obtenus à l'aide des codes DOSE3D et DOSE3DNRC (basés respectivement sur EGS4-PRESTA et EGSNRC) en les confrontant aux données de la littérature (26) (**Figure 3**). Leurs résultats montrent que l'échelle de calcul (tissus, cellules), dépend de l'énergie des particules bêta. Cette méthode peut donc être étendue à une population de cellule, dès lors que sa modélisation mathématique est possible (27).

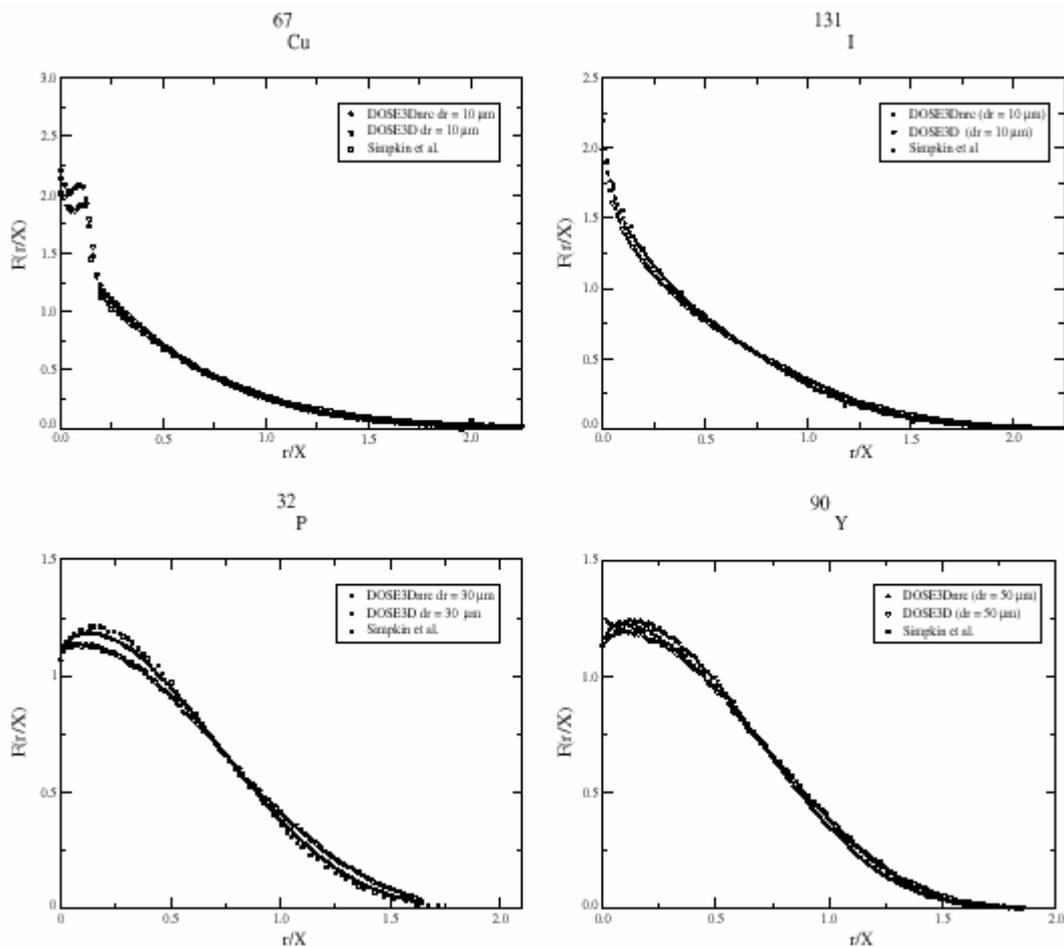


Figure 3 : « Scaled dose point kernel » obtenus avec DOSE3D et DOSE3DNRC pour le ^{67}Cu le ^{131}I le ^{32}P et le ^{90}Y .

Cette approche a l'avantage, par rapport à la méthode de convolution, de permettre la prise en compte des différentes densités de tissus.

Conclusion

Longtemps réservés aux laboratoires qui disposaient de moyens de calcul importants, les codes de Monte Carlo sont aujourd'hui accessibles à un grand nombre d'utilisateurs. En dosimétrie interne, ils permettent de calculer des données de base avec une bonne précision statistique. L'association de ces méthodes avec des données fonctionnelles obtenues en médecine nucléaire rend possible une personnalisation des estimations dosimétriques. Enfin, la souplesse et la puissance de la modélisation des structures biologiques au moyen de la géométrie combinatoire présente une voie d'investigation intéressante en particulier à l'échelle tissulaire et cellulaire.

Références

- 1 – Chinn PC, Leonard JE, Hanna N, Anderson DR. Preclinical evaluation of ^{90}Y -labeled anti-CD20 monoclonal antibody for treatment of non-Hodgkin's lymphoma *Int J Oncol* 1999;15:1017–25
- 2 – Wiseman GA, White CA, Stabin M, Dunn WL, Erwin W, Dahlbom M, Raubitschek A, Karvelis K, Schultheiss T, Witzig TE, Belanger R, Spies S, Silverman DHS, Berlfein JR, Ding E, Grillo-López AJ. Phase I/II ^{90}Y Zevalin (^{90}Y yttrium ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:766–77.
- 3 – Giap HB, Macey DJ, Bayouth J E, Boyer AL. Validation of a dose point kernel convolution technique for internal dosimetry *Phys Med Biol* 1995;40:365–81.
- 4 – Roberson P L, Heidorn DB, Kesslerand ML, Haken RKT, Buchsbaum DJ. Three-dimensional reconstruction of monoclonal antibody uptake in tumor and calculation of beta dose rate nonuniformity *Cancer Suppl* 1994;73:912–8.
- 5 – Loevinger R, Berman M. A schema for absorbed dose calculations for biologically distributed radionuclides (MIRD Pamphlet no 1) *J Nucl Med* 1968;9(suppl 1):7–14.
- 6 – International Commission on Radiological Protection. Report of the task group on Reference Man. *ICRP Publication 23* Oxford Pergamon Press 1975.
- 7 – Cristy M, Eckerman KF. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources ORNL Report ORNL-TM-8381, Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory 1987.
- 8 – Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB. MIRD Pamphlet 11: 'S', Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs (New York: The Society of Nuclear Medicine) 1975.
- 9 – Stabin MG. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 1996;37:538–46.
- 10 – Werner CG, Craig ANJ. ALGAM: a computer program for estimating internal dose in a man phantom. ORNL-TM-2250, Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory 1968.
- 11 – Berger MJ, Seltzer SM. Electron and Photon Transport Programs. I. Introduction and Notes on Program DATAPAC4, II. Notes on Program ETRAN-15 Rep NBS 9836 and 9837 (NBS) 1968.

- 12 – Bouchet LG, Bolch WE, Weber DA, Atkins HL, Poston JW. MIRDO pamphlet 15: radionuclide S values in a revised dosimetric model of the adult head and brain. *J Nucl Med* 1999a;40:62S–101S.
- 13 – Clairand I, Ricard M, Gouriou J, Di Paola M, Aubert B. DOSE3D: an EGS4 Monte Carlo code based software for internal radionuclide dosimetry. *J Nucl Med* 1999;40:1517–23.
- 14 – Clairand I, Bouchet LG, 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;45:2771–85.
- 15 – Straker EA, Stevens PN, Irving DC, Cain VR. MORSE-CG general purpose Monte Carlo multi-group neutron and gamma-ray transport code with combinatorial geometry. Report CCC-203. Oak Ridge, TN: Radiation Shielding Information Center (ONRL); 1976.
- 16 – Franquiz JM, Chigurupati S, Kandagatla K. Beta voxel S values for internal emitter dosimetry. *Med Phys*. 2003;30:1030-2.
- 17 – Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, Erdi AK, Aydogan B, Costes S, Watson EE, Brill AB, Charkes ND, Fisher DR, Hays MT, Thomas SR. MIRDO pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med*. 1999;40:11S-36S.
- 18 – Gardin I, Bouchet LG, Assie K, Caron J, Lisbona A, Ferrer L, Bolch WE, Vera P. Voxeldose: a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18:109-15.
- 19 – Johnson TK, McClure D, McCourt S. MABDOSE. I: Characterization of a general purpose dose estimation code. *Med Phys*. 1999;26:1389-95.
- 20 – Johnson TK, McClure D, McCourt S. MABDOSE. II: Validation of a general purpose dose estimation code. *Med Phys*. 1999;26:1396-403.
- 21 – Berger MJ. MIRDO pamphlet No 2: Energy deposition in water by photons from point isotropic sources. *J Nucl Med*. 1968;S1:15-25
- 22 – Berger MJ. MIRDO pamphlet No 7: Distribution of absorbed dose around a point beta source of electrons and beta particles in water and other media. *J Nucl Med*. 1971;12:5-24
- 23 – Cross WG, Freedman NO, Wong PY. Beta-ray dose distributions from point sources in an infinite water medium. *Health Phys*. 1992;63:160-71.
- 24 – Simpkin DJ, Mackie TR. EGS4 Monte Carlo determination of the beta dose kernel in water *Med Phys*. 1990;17:179-86.
- 25 – Gouriou J, Clerc J, Ricard M, Lumbroso J, Aubert B. Three-dimensional cellular dosimetry of I-131 mIBG in neuroblastoma with EGS4 Monte Carlo code. *J Nucl Med*. 1995;36(S):86P.
- 26 – Coulot J, Ricard M, Aubert B. Validation of the EGS usercode DOSE3D for internal beta dose calculation at the cellular and tissue levels. *Phys Med Biol*. 2003;48:2591-602.
- 27 – Coulot J, Faggiano A, Bellon N, Aubert B, Schlumberger M, Ricard M. Monte Carlo dose calculation at the follicular level in thyroid. *J Nucl Med*. 2003;44(S):151P