Programme d'évaluation dosimétrique interactif (*PEDIgray*) dans le cas d'administration de radionucléides*

B. AUBERT**, L. MERTZ**, L. CINTRACT***, F. de VATHAIRE***

(Manuscrit reçu le 8 octobre 1993)

RÉSUMÉ Dans les applications diagnostiques des radionucléides, la méthode habituellement utilisée pour les évaluations dosimétriques est celle développée par le "Medical internal radiation dose committee". Cette méthode présente, cependant, des limitations car elle s'adresse à des modèles donnés et à des organes bien définis. Aussi, afin de satisfaire tous les besoins en dosimétrie interne pour les applications diagnostiques et thérapeutiques, nous avons développé un programme permettant de tenir compte non seulement des caractéristiques propres à chaque patient (âge, taille, poids et sexe) mais également de celles des sites radioactifs (tumeur, métastases, lésions) de position, de forme et de dimension quelconques. Ce programme permet de calculer la dose délivrée à des organes "cibles" par des "sources" soit préalablement choisies, soit localisées sur un écran à partir de la représentation d'un squelette et de planches anatomiques. Ainsi, ce programme, qui offre une approche de dosimétrie personnalisée, répond à la fois aux besoins diagnostiques pour la quasi totalité des radionucléides disponibles et aux besoins thérapeutiques pour l'évaluation de doses à des organes particulièrement critiques telles que la moelle et les gonades.

ABSTRACT Usually the MIRD method is employed to evaluate the doses due to diagnostic applications of radionuclides. This method has some limitations, because it is based on reference models and well defined organs. In order to obtain dosimetric evaluations for both the diagnostic and therapeutic uses of radionuclides, we have developed an interactive software taking into account specific parameters of the patient (age, size, weight and sex) and of the radioactive sites (tumor and metastases). Our software allows to calculate the dose absorbed by the target organs due to source organs which are either previously chosen or derived from a skeleton and anatomical maps visualized on a vide screen. This software thus offers a personalized dosimetry and meets diagnostic as well as therapeutic needs to evaluate the dose to critical organs such as the bone marrow and gonads.

1. Introduction

L'utilisation médicale des rayonnements ionisants s'appuie sur les principes de justification et d'optimisation [1]. Plus précisément, dans le cadre de l'optimisation, il est nécessaire d'obtenir le résultat attendu dans les applications diagnostiques en irradiant le moins possible le patient et, dans les applications

* Communication présentée lors du 32^e congrès de la Société française des physiciens d'hôpital (SFPH), Poitiers, 3-5 juin 1993.

** Service de Physique & U66 INSERM, Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif Cedex, France.

*** U351 INSERM, Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif Cedex, France.

thérapeutiques, en limitant au mieux l'exposition des tissus sains. Des évaluations dosimétriques aussi précises que possible sont donc indispensables. Elles permettent, en effet, de corréler l'effet d'une radiothérapie à la dose délivrée à une tumeur ou encore de déterminer la dose reçue par des organes sensibles afin de l'intégrer, par exemple, à des études de type second cancer ou effets secondaires associables à un traitement ou un examen.

Dans le domaine de la radiothérapie externe, de la curiethérapie et de la radiologie, des mesures sont possibles et renseignent avec une excellente précision (quelques %). En ce qui concerne l'utilisation des radionucléides en sources non scellées, comme cela est le cas en médecine nucléaire, les mesures sont difficiles, voire même impossibles. La solution réside donc dans le calcul qui s'appuie sur des données géométriques et biologiques plus ou moins précises.

Les deux domaines d'application de la médecine nucléaire, diagnostic et thérapeutique, posent des problèmes différents pour les évaluations dosimétriques. En effet, les activités administrées pour les applications diagnostiques sont relativement faibles et autorisent des évaluations à partir d'un modèle général. Par contre, pour les applications thérapeutiques en radiothérapie métabolique, d'une part les activités administrées sont élevées et d'autre part les caractéristiques spécifiques d'un patient doivent être prises en compte au mieux. C'est-à-dire qu'il faut connaître, dans chaque cas, la distribution du radionucléide et son évolution dans le temps dans les différents organes sains et les lésions fixantes ainsi que les dimensions et la localisation de ces lésions par rapport aux organes cibles choisis.

Pour les besoins diagnostiques, la méthode du "Medical internal radiation dose committee" (ou MIRD) [8], convient pour pratiquement tous les problèmes dosimétriques posés. Par contre, pour les besoins thérapeutiques il est nécessaire de pouvoir considérer les données propres à chaque patient, ce que ne permet pas cette méthode. Aussi, afin d'associer l'ensemble des applications de médecine nucléaire au sein du même outil de calcul, nous avons développé un programme interactif (*PEDIgray*) prenant en compte, le plus précisément possible, les caractéristiques individuelles de chaque patient et permettant ainsi de personnaliser au mieux toute étude dosimétrique. Parmi les paramètres intervenant dans le calcul de la dose, seuls ceux liés aux radionucléides et à la géométrie sont considérés, ceux liés au métabolisme, tel que le temps de résidence, ne sont pas abordés dans ce travail et feront l'objet d'une étude ultérieure.

2. Matériel et méthode

2.1 Analyse des outils disponibles

a) Cas des applications diagnostiques

La méthode systématiquement utilisée est celle proposée et développée par le MIRD. Cette méthode repose sur la formule $\bar{D} = \tilde{A} \cdot S$ où $\bar{D}$ est la dose moyenne délivrée à un organe, $\tilde{A}$: l'activité cumulée (s'exprime en MBq h ou $\mu\text{Ci h}$) et S est un facteur appelé dose par unité d'activité cumulée. Il dépend de la géométrie source-cible(s) par l'intermédiaire de la fraction absorbée spé-

cifique, et du radionucléide considéré par l'intermédiaire de Δ , l'énergie moyenne émise par désintégration.

L'activité cumulée est à déterminer par l'utilisateur, souvent d'ailleurs sous la forme du temps de résidence τ qui est simplement la normalisation par l'activité administrée ($\tau = \tilde{A}/A_0$).

En pratique, les facteurs S [10] ont été calculés à l'aide d'un code de Monte Carlo pour des géométries bien définies. Compte tenu des temps de calcul imposés par cette méthode, les tables de facteurs S n'existent que pour 6 modèles de fantômes anthropomorphiques (nouveau né, 1 an, 5 ans, 10 ans, 15 ans (adolescent et femme adulte) et 20 ans (homme adulte)) pour lesquels 26 sources et cibles ont été retenues ainsi que pour 110 radionucléides.

Cette méthode présente l'avantage d'être simple, largement utilisée et disponible sous forme d'un programme – MIRDose 2 [12] – implantable sur microordinateur (type PC). Il convient de souligner que, si l'utilisateur garde la maîtrise des paramètres biologiques au travers de $\tilde{A}$ (ou τ), les modèles géométriques sont figés et les caractéristiques d'un patient donné pourront être très éloignées du modèle retenu (par exemple : homme adulte, 1,74 m, 70 kg).

b) Cas des applications thérapeutiques

Pour ces applications, non seulement le métabolisme du patient peut être largement perturbé mais, surtout, la distribution du radionucléide ne s'effectue plus uniquement dans des organes bien définis mais également dans des lésions de dimension et de localisation quelconques. Les tables du facteur S et, plus encore, les évaluations dosimétriques déduites de ces tables pour des métabolismes prédéfinis ne suffisent alors plus.

Par exemple, dans le cas des cancers de la thyroïde, la localisation de métastases osseuses ou pulmonaires et leur fixation influenceront grandement sur la dose aux ovaires. Il faut donc pouvoir compléter les données dosimétriques fournies par la méthode du MIRD ou même calculer par une autre méthode les évaluations dosimétriques associées à ce type de situation. Plusieurs possibilités s'offrent alors : méthodes de la fraction absorbée, du facteur d'accumulation ("buildup factor") ou du facteur géométrique. Une méthode complètement basée sur un code de Monte Carlo afin de calculer les facteurs S propres à chaque situation n'a pas été retenue pour le moment en raison de sa complexité et des temps de calcul excessifs.

La méthode de la fraction absorbée utilise des données de base du MIRD [3, 5], mais se limite au cas de la géométrie "source-cible" confondues. La méthode du facteur d'accumulation [2] repose sur la loi de l'inverse carré des distances, l'atténuation par les tissus et l'accroissement dû au diffusé. Son application est plus précise si la composition exacte des tissus est prise en compte. Cette méthode ne concerne que le rayonnement gamma dans la configuration "source-cible" distinctes. Enfin, la méthode du facteur géométrique [11] permet, pour le rayonnement gamma, de considérer des situations pour lesquelles les deux méthodes précédentes ne peuvent s'appliquer.

2.2 Méthode proposée

Ainsi, aussi bien les applications diagnostiques que thérapeutiques justifient la nécessité d'une dosimétrie personnalisée. Pour répondre à ces besoins, nous avons développé un programme qui associe les diverses méthodes possibles pour couvrir toutes les situations susceptibles d'être rencontrées, aussi bien vis-à-vis du rayonnement γ prépondérant pour la dose délivrée à distance de la source, que vis-à-vis du rayonnement β responsable de l'essentiel de la dose délivrée à la source. Le point de départ de ce programme est la caractérisation du patient par des données facilement disponibles : âge, taille, poids et sexe (Fig. 1) et où deux situations sont considérées : patient sans ou avec métastases.

Fig. 1 – Organigramme général du programme PEDIGray. Les 2 pavés en grisé précisent les modules développés dans le cadre de ce travail.

PEDIGray software flow chart. The two grey blocks shows the modules developed in this study.

a) Patient sans métastase

Deux cas sont envisagés :

- Si le patient correspond d'assez près à l'un des fantômes du MIRD (à la fois pour l'âge, la taille et le poids) ou si une évaluation dosimétrique grossière suffit, la méthode du MIRD est utilisée (chemin 1).

- Si le patient s'écarte trop des modèles de base du MIRD (taille ou poids et âge), on calcule un fantôme réellement équivalent au patient en utilisant comme base de départ un fantôme tel qu'il a été défini dans un précédent travail à des fins de calcul de dose à distance du faisceau en radiothérapie externe [6]. Ce fantôme nous donne, à partir de la taille du patient et de données biométriques, le centre de gravité des différents organes (chemin 2). Le fantôme étant constitué, les évaluations dosimétriques sont calculées à partir des méthodes citées précédemment et selon le schéma présenté dans la figure 2.

Fig. 2 – Organigramme du module de calcul dosimétrique.
Flow chart of the dose calculation module.

b) Patient avec métastases

Dans ce cas, le fantôme équivalent au patient est systématiquement calculé. Le positionnement des métastases a fait l'objet d'un travail particulier pour faciliter à l'opérateur leur localisation et, ainsi, le calcul de leur distance vis-à-vis des organes "cibles" sélectionnés.

Ce positionnement s'effectue, en pratique, de manière interactive sur la base de planches anatomiques numérisées, présentant de face et de profil les organes et/ou le squelette. Les métastases sont positionnées, à l'aide de la "souris", vis-à-vis des repères anatomiques affichés, en tenant compte de données cliniques provenant, en particulier, d'examens de médecine nucléaire ou de scanographie. La forme et la taille des métastases sont également prises en compte et transmises au module de calcul de dose décrit dans la figure 2.

3. Résultats et discussion

Le programme *PEDIgray* a été validé en comparant les calculs de dose obtenus par notre programme avec, d'une part, les résultats fournis par la méthode de référence, c'est-à-dire celle du MIRD, dans le cas de patients strictement identiques aux modèles du MIRD, et d'autre part, dans le cas de patients différents des modèles du MIRD, avec les résultats obtenus par la méthode du MIRD après corrections de Yamaguchi [13]. Cette méthode permet d'introduire deux corrections sur les fractions absorbées, l'une associée à la différence de taille et l'autre à la différence de poids, par rapport aux modèles de référence. Nous ne l'avons utilisée qu'à des fins de validation par rapport à une méthode déjà publiée, mais sans l'intégrer à notre programme. Bien évidemment, le temps de résidence a été le même pour toutes les méthodes employées.

La figure 3 présente les résultats de cette comparaison sur dix organes cibles dans le cas de l'homme adulte en considérant comme organe source la thyroïde et comme radionucléide l'iode 131. Les écarts sont compris entre 0 et 6 % sauf pour les poumons (- 8 %) pour lesquels un modèle plus détaillé (trois segments au lieu d'un) serait certainement plus représentatif. Ces valeurs sont tout à fait acceptables compte tenu des incertitudes souvent beaucoup plus élevées qui affectent les données biologiques.

D'autres améliorations sont envisagées. Elles concernent, par exemple, la prise en compte des organes, non plus par un seul point (le centre de gravité) mais par leur enveloppe telle qu'elle est définie dans le rapport de Cristy [4]. Cette enveloppe sera modifiée pour tenir compte de la taille du patient selon les courbes d'évolution de Sempé [9]. A partir de ces données géométriques, nous pourrions alors définir notre fantôme équivalent au patient par un volume décomposé en voxels d'au plus 1 cm³. Chaque voxel sera caractérisé par un coefficient d'atténuation dépendant de la composition du tissu considéré et déduit des tables de Hubbell [7] (dans un premier temps, trois types différents de tissu seront retenus : os, poumons et tissu sain ou eau).

Fig. 3 – Comparaison de la dose délivrée à 10 organes cibles par une source d'iode 131 située dans la thyroïde, et calculée par les méthodes du MIRD et PEDIGray.

Comparison of the doses to 10 target organs by an iodine 131 source in the thyroid and calculated by the MIRD and PEDIGray methods.

4. Conclusion

Des évaluations dosimétriques plus précises en médecine nucléaire constituent un objectif prioritaire dans le cadre de l'appréciation des risques et des effets thérapeutiques liés à l'utilisation diagnostique et thérapeutique des radiopharmaceutiques. Le programme *PEDIGray* que nous avons développé se propose d'améliorer la précision de ces évaluations en prenant en compte au mieux les caractéristiques géométriques des patients et en intégrant, de manière interactive et conviviale, les données relatives aux métastases, quelles que soient leur taille et leur localisation. Ce programme est opérationnel dans un environnement informatique largement répandu (type PC 386/486).

Néanmoins, toute cette sophistication dans l'obtention et l'utilisation des données géométriques ne doit pas faire oublier l'importance de l'estimation du temps de résidence, paramètre essentiel dans le calcul de dose et pour lequel il convient, également, de s'assurer de la précision avec laquelle il est obtenu. Ce problème fera l'objet d'une étude ultérieure. ■

RÉFÉRENCES

- [1] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP) – Recommendations... 1990 (ICRP Publication 60). Ann ICRP, 1991. Oxford : Pergamon press, 1991.
- [2] BERGER M.J. – Energy deposition in water by photons from point isotropic sources (MIRD Pamphlet n° 2). J. Nucl. Med., 1968, 9 (suppl. n° 1), 15-25.
- [3] BROWNELL G.L., ELLETT W.H., REDDY A.R. – Absorbed fractions for photon dosimetry (MIRD Pamphlet n° 3). J. Nucl. Med., 1968, 9 (suppl. n° 1), 27-39.
- [4] CRISTY M. – Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose. Oak Ridge national laboratory report ORNL/TM-367, 1980.
- [5] ELLETT W.H., HUMES R.M. – Absorbed fractions for small volumes containing photon-emitting radioactivity (MIRD Pamphlet n° 8). J. Nucl. Med., 1971, 12 (suppl. n° 5), 25-32.
- [6] FRANÇOIS P., BEURTHERET C., DUTREIX A., de VATHAIRE F. – A mathematical child phantom for the calculation of dose to the organs at risk. Med. Phys., 1988, 15, 328-333.
- [7] HUBBELL J.H. – Photon mass attenuation and energy-absorption coefficients from 1 keV to 20 keV. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 1982, 33, 1269-1290.
- [8] LOEVINGER R., BUDINGER T.F., WATSON E.E. – MIRD primer for absorbed dose calculations. New York : The Society of Nuclear Medicine, 1991.
- [9] SEMPE M., PEDRON G., ROY-PERNOT M.P. – Auxologie : méthode et séquences. Paris : Laboratoire Théraplix, 1979.
- [10] SNYDER W.S., FORD M.R., WARNER G.G., WATSON S.B. – "S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs (MIRD Pamphlet n° 11). J. Nucl. Med., 1981, 22, 65-71.
- [11] TUBIANA M., DUTREIX J., DUTREIX A., JOCKEY P. – Bases physiques de la radiothérapie et de la radiobiologie. Paris : Masson, 1963.
- [12] WATSON E.E., STABIN M., BOLCH W.E. – MIRDOSE (version 2) program. Oak Ridge : Oak Ridge Associated universities, 1984.
- [13] YAMAGUCHI H., KATO Y., SHIRAGAI A. – The transformation method for the MIRD absorbed fraction as applied to various physiques. Phys. Med. Biol., 1975, 20, 593-601.