Validation par la mesure d'ÆDIPE, outil d'évaluation de la dose interne personnalisée

S. CHIAVASSA^{1,2}, I. AUBINEAU-LANIÈCE^{2,3}, A. BITAR¹, L. FERRER⁴,
A. LISBONA⁴, D. FRANCK², J.R. JOURDAIN², M. BARDIES¹

(Manuscrit reçu le 15 mars 2006, accepté le 25 juin 2006)

RÉSUMÉ

La radiothérapie interne ou vectorisée consiste à injecter aux patients des radiopharmaceutiques afin de délivrer des doses de rayonnements aux tumeurs ou organes ciblés. La réalisation d'études dosimétriques est nécessaire pour chaque patient traité par radiothérapie vectorisée ainsi que pour les sujets contaminés par inhalation, blessure ou ingestion. Afin d'atteindre la précision requise dans de tels cas, nous avons développé une méthode dosimétrique, basée sur le code Monte-Carlo de transport des particules MCNPX. L'anatomie de chaque patient ou sujet contaminé est prise en compte sous forme d'une géométrie voxélisée créée à partir d'images tomographiques (CT) ou de résonance magnétique (IRM). Cet outil baptisé ÆDIPE (acronyme d'outil d'évaluation de la dose interne personnalisée) permet de réaliser des études dosimétriques à l'échelle des organes et du voxel. La validation d'un tel outil est complexe car les sources de variations du calcul dosimétrique sont multiples : méthodes de calcul, définitions et représentativité de la géométrie. L'étude présentée ici a pour but de valider l'outil ÆDIPE par comparaison de ses résultats avec des mesures expérimentales obtenues à l'aide de fils thermoluminescents. La comparaison des doses moyennes calculées et mesurées est satisfaisante. Cependant, la mesure et le calcul des distributions spatiales de dose le long des fils thermoluminescents, bien qu'ayant des allures comparables, présentent des écarts significatifs. Cela est dû au fait qu'il est impossible de faire correspondre exactement une portion de fil à un voxel donné.

ABSTRACT

Validation by experimental measurement of ÆDIPE, tool for patient-specific dosimetry.

Dose assessment is needed for each patient treated by targeted radiotherapy as well as for subject contaminated by inhalation, wound or ingestion. To reach the precision required in such cases, a dosimetric method based on the MCNPX Monte-Carlo particles transport code was developed. The anatomy of each patient or contaminated subject is taking into account as a voxelised geometry created from computed tomography (CT) images or magnetic resonance images (MRI). This tool, called ÆDIPE (French acronym standing for tool for personalised internal dose assessment) allows to realise dosimetric studies at both the organ and voxel scales. The validation of such a tool is complex because of the numerous sources of the dose calculation variations: calculation methods, definitions and representativity of the

¹ INSERM U601, 9 quai Moncoussu, 44093 Nantes Cedex, France.

² Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire, DRPH/SDI/LEDI, 92260 Fontenay-aux-Roses, France.

³ Adresse actuelle : Commissariat à l'énergie atomique, CEA-Saclay, DRT/DETECS/LNHB/LMA, 91191 Gif-sur-Yvette, France.

⁴ Centre anti-cancéreux René Gauducheau, boulevard Jacques Monod, 44805 St-Herblain, France.

geometry. The study presented here is aimed at validating the CEDIPE tool by comparison of its results with experimental data obtained with thermoluminescent dosimeters (TLD) threads. Comparison between the calculated and experimental mean dose values is satisfying. Nevertheless, the spatial dose distributions calculated and measured along the TLD threads, while delivering comparable schemes, show significant differences. Those are due to the fact that it is impossible to exactly associate a thread portion with a given voxel.

Keywords: Monte-Carlo / voxel-based models / specific dosimetry / targeted radiotherapy

1. Introduction

La radiothérapie interne ou vectorisée consiste à injecter aux patients des radiopharmaceutiques (sources non scellées) afin de délivrer des doses de rayonnements aux tumeurs ou organes ciblés. Les avancées récentes, notamment dans le domaine de la radio-immunothérapie, entraînent une recrudescence des essais cliniques de thérapie. Ceci implique 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 et Pihet 2000). Par ailleurs, les incidents ou accidents de contamination interne par inhalation, blessure ou ingestion nécessitent également la réalisation d'études dosimétriques. Les outils dosimétriques actuels, basés sur le formalisme du *Medical Internal Radiation Dose* (Loevinger *et al.*, 1991), utilisent des fantômes mathématiques standard pour représenter les patients ou sujets contaminés. Ces outils, développés initialement pour des applications diagnostiques, présentent une précision insuffisante pour des applications thérapeutiques et certains cas de contamination interne. En effet, l'évaluation dosimétrique est réalisée à partir d'un modèle standard parfois peu représentatif de la personne pour laquelle elle est requise. Il est donc utile de développer des méthodes de calcul permettant de prendre en compte les caractéristiques anatomiques spécifiques de chaque personne considérée.

La création d'un modèle géométrique propre à chaque personne est possible grâce à l'utilisation de fantômes dits « voxélisés », composés d'éléments parallélépipédiques (voxels), créés à partir de leurs images anatomiques. Pour un patient, celles-ci sont des images tomодensitométriques (CT), un examen scanner étant inclus dans le protocole thérapeutique. Pour une personne contaminée, une imagerie par résonance magnétique (IRM) est préférée afin de ne pas lui ajouter inutilement de dose. Dans ce contexte, le logiciel CEDIPE a été développé. CEDIPE est une interface graphique qui crée des fantômes voxélisés à partir des images anatomiques des personnes considérées et les associe à un code de calcul du transport des particules de type Monte Carlo, le code MCNPX2.5e (Hendricks, 2004).

La validation d'un tel outil est complexe. Dans des études précédentes, différentes comparaisons ont été réalisées :

- comparaison *via* EDIPE du code MCNPX avec le code de Monte-Carlo EGS4 pour une géométrie identique correspondant à un cas réaliste de traitement du cancer médullaire de la thyroïde (Chiavassa *et al.*, 2005) ;
- comparaison *via* EDIPE du code MCNPX avec le code de Monte-Carlo GSF (Chiavassa *et al.*, 2006) ;
- comparaison de l'interface EDIPE avec le logiciel SCMS développé par Yoriyaz (Yoriyaz *et al.*, 2001) et basé sur le code Monte-Carlo MCNP4B (Briesmeister, 1997), similaire au code MCNPX (Chiavassa *et al.*, 2006).

Ces comparaisons ont donné des résultats satisfaisants. L'étude présentée ici a pour but de valider le logiciel EDIPE par comparaison avec la mesure expérimentale. Pour cela, des fils dosimétriques thermoluminescents ont été utilisés.

2. Matériel et méthode

2.1. Logiciel EDIPE

EDIPE est une interface graphique qui associe les données anatomiques propres aux personnes considérées (morphologie, composition et densité des tissus) issues d'images CT ou IRM, au code Monte-Carlo MCNPX2.5e (Hendricks, 2004). La nature numérique des images anatomiques conduit logiquement à la création de géométries spécifiques voxélisées, *i.e.* composées d'éléments simples parallél-épipediques, appelés voxels. Des outils de traitement d'images ont été implémentés dans l'interface. Les images CT peuvent être segmentées automatiquement pour associer aux tissus identifiés les quatre principales densités du corps humain : air [-1000 ; -800] UH (Unités Hounsfield), poumons]-800 ; -500] UH, tissus mous]-500 ; 400] UH et os]400 ; 1000] UH. La segmentation des régions d'intérêt comme les tumeurs s'effectue par contourage manuel. L'utilisateur peut définir les régions sources comme ponctuelles ou uniformes à l'intérieur d'organes ou de voxels. Le fichier d'entrée du code MCNPX est écrit automatiquement à partir des données d'entrées. Une fois la simulation réalisée, EDIPE lit automatiquement les résultats dosimétriques, les traite et les affiche. Le calcul de dose peut être réalisé à l'échelle des organes ou des voxels. Dans le cas d'un calcul de distribution de dose absorbée à l'échelle du voxel, le résultat est affiché sous la forme d'isodoses superposées aux images anatomiques (Fig. 1).

Le code de calcul Monte-Carlo généraliste MCNPX (Hughes *et al.*, 1997) sur lequel est basé EDIPE est une extension du code MCNP et permet de simuler tous les types de particules. Les photons et les électrons sont simulés entre 1 keV et

Figure 1 – Principe de l'interface graphique CEDIPE.
CEDIPE interface principe.

1 GeV. Les sections efficaces photoniques sont issues de *Evaluated Nuclear Data Files* (Hubbell *et al.*, 1975). Le transport des électrons est dérivé du code ITS3.0 (Halbleib *et al.*, 1992). L'incertitude statistique (1 écart-type), proportionnelle à $1/\sqrt{N}$, N étant le nombre de particules simulées, est estimée par le code pour chaque résultat obtenu.

2.2. Fils dosimétriques thermoluminescents

La réalisation d'une comparaison entre les résultats de calculs dosimétriques délivrés par CEDIPE et la mesure nécessite l'utilisation d'un outil de mesure adapté à une exposition interne. Les fils dosimétriques thermoluminescents (Jarnet *et al.*, 2004) possèdent cette caractéristique. Ils peuvent notamment être placés dans un milieu radioactif aqueux et leur réponse est adaptée à la gamme de dose rencontrée en radiothérapie vectorisée. Ce dosimètre se présente sous la forme d'un fil d'environ 0,5 mm de diamètre. Le cœur, composé de fluorure de lithium (LiF) à

Figure 2 – Coupe axiale (gauche) et représentation volumique (droite) d'un fil dosimétrique thermoluminescent.

Axial slice (left) and 3-dimensional representation (right) of a TLD threads.

Figure 3 – Fantôme physique abdominal Liqui-Phil™.
Liqui-Phil™ phantom.

70 % et de polypropylène, tegomer et lankrostat à 30 %, est entouré d'une gaine en polypropylène d'environ 50 µm d'épaisseur (Fig. 2). Par ailleurs, la forme du dosimètre est adaptée à notre étude puisque après l'irradiation, il peut être découpé en portions, ce qui permet d'obtenir une distribution spatiale de dose le long du fil. La validation peut ainsi être réalisée à deux niveaux : comparaison des doses moyennes mesurées et calculées pour chaque fil et comparaison des distributions spatiales de dose (portions et voxels) le long des fils.

2.3. Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental, mis en place pour la validation du logiciel ÉDIPE, est composé d'une sphère radioactive de 26 cm³, simulant une tumeur radio marquée, placée dans le foie du fantôme Liqui-Phil™ (Fig. 3). Trois fils dosimétriques ont

Figure 4 – Coupe tomodensitométrique du dispositif expérimental composé du foie du fantôme physique *Liqui-PhilTM* dans lequel une sphère et 3 fils dosimétriques thermoluminescents ont été placés.
CT slice of the Liqui-PhilTM phantom liver with a sphere and 3 TLD threads.

été placés de part et d'autre de la sphère « tumorale » (Fig. 4). Le foie et la sphère ont été remplis d'iode-131 avec des activités respectives de 78,5 MBq et 256 MBq. Les activités cumulées résultantes sont de $3,93 \times 10^7$ et $1,33 \times 10^8$ MBq s dans le foie et la sphère « tumorale » respectivement pour une durée d'exposition de 8 jours, 2 heures et 45 minutes (693 900 s). L'activité cumulée dans la sphère « tumorale » est environ trois fois plus importante que dans le foie afin d'introduire un gradient de dose le long des fils.

Les fils dosimétriques thermoluminescents sont lus par chauffage à l'aide d'un lecteur manuel LTM (Fimel, France). Ils sont au préalable découpés en portions de 5 mm pesées avant la lecture. La lecture est obtenue en unité de ThermoLuminescence par mg (TL/mg). Une étape d'étalonnage est nécessaire pour relier la lecture à la valeur de dose absorbée dans chaque portion. Pour cela, une partie du lot de fil utilisé dans notre dispositif expérimental a été irradié par un faisceau externe de photons de hautes énergies (25 MV, accélérateur SATURNE 43). La courbe d'étalonnage obtenue permet d'extraire les coefficients a ($3,39 \times 10^{-7}$) et b ($-0,55$) de l'équation linéaire reliant la lecture à la valeur de dose absorbée. Dans le cas d'une irradiation interne par de l'iode-131, les conditions d'irradiation, l'énergie et le type des particules conduisant à une dose absorbée sont différents. Un facteur d'étalonnage a été établi à l'aide du code Monte-Carlo MCNPX. Les valeurs obtenues par étalonnage externe doivent être pondérées d'un facteur égal à 0,795 dans le cas d'une irradiation interne par de l'iode-131. La relation finale entre la lecture et la dose est donnée par l'équation :

$$D(\text{Gy}) = [3,39 \times 10^{-7} \times \text{Lecture}(\text{TL/mg}) - 0,55] \times 0,795. \quad (1)$$

Figure 5 – *Visualisation en 3 dimensions de la géométrie voxélisée spécifique du dispositif expérimental, créée par le logiciel EDIPE.*

3-dimensional representation of voxel-based specific geometry created with the EDIPE software.

2.4. Calcul de dose

Le dispositif expérimental décrit précédemment a été imagé par tomodensitométrie (CT). À partir de ces images, une géométrie voxélisée spécifique a été créée avec le logiciel EDIPE (Fig. 5). La géométrie correspond à une matrice de $220 \times 112 \times 42$ voxels de $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$. Les matériaux considérés dans cette géométrie sont l'air ($0,0012 \text{ g cm}^3$), l'eau (1 g cm^3) et la cellulose acétate butyrate ($1,2 \text{ g cm}^3$) qui compose les parois du fantôme Liqui-PhilTM. Les fils étant visibles sur les images CT, ils ont été aisément repérés. Par ailleurs, l'épaisseur des voxels (5 mm) correspond à la longueur des portions de fils découpées.

Le dépôt d'énergie (MeV/particule) a été calculé dans chacun des voxels composant les trois fils avec une incertitude statistique $< 10 \%$. Pour cela, 15 simulations de 10 millions de particules ont été réalisées en parallèle, considérant pour chacune toutes les émissions de l'iode-131 d'après les données de la publication 38 de la CIPR (ICRP, 1983). Ces simulations ont nécessité chacune environ 10 heures de calcul avec un Power Mac G5 $2 \times 2 \text{ GHz}$. Les valeurs de dose (Gy) correspondantes ont été calculées automatiquement par EDIPE à partir des dépôts d'énergie, de la masse de chaque voxel et des activités cumulées dans les régions sources.

TABLE I
Doses absorbées moyennes (Gy) mesurées et calculées pour les trois fils dosimétriques thermoluminescents.
Mean absorbed doses (Gy) measured and calculated for the 3 TLD thread.

	Dose mesurée (Gy)	Dose calculée (Gy)	Rapport
Fil 1	2,22	2,02	1,1
Fil 2	2,70	2,74	0,99
Fil 3	2,47	2,66	0,93

Figure 6 – Doses absorbées (Gy) calculées à l'échelle du voxel et mesurées dans les portions de fil 1 correspondantes.

Absorbed doses (Gy) calculated at the voxel scale and measured in corresponding parts of TLD thread 1.

3. Résultats

Les doses absorbées moyennes mesurées et calculées dans chaque fil sont proches et présentent des rapports de 1,1, 0,99 et 0,93 (Tab. I). Ces résultats constituent une première validation du logiciel GEDIPE. Cependant, la comparaison des doses absorbées dans les voxels et les portions de fil présente des écarts importants (Figs. 6, 7 et 8). La distribution spatiale des doses le long des trois fils correspond au gradient de dose introduit par la sphère mais un décalage est constaté, notamment pour le fil 2, entre les doses mesurées et calculées. Le manque de

VALIDATION PAR LA MESURE D'ÉDIPE

Figure 7 – Doses absorbées (Gy) calculées à l'échelle du voxel et mesurées dans les portions de fil 2 correspondantes.

Absorbed doses (Gy) calculated at the voxel scale and measured in corresponding parts of TLD thread 2.

Figure 8 – Doses absorbées (Gy) calculées à l'échelle du voxel et mesurées dans les portions de fil 3 correspondantes.

Absorbed doses (Gy) calculated at the voxel scale and measured in corresponding parts of TLD thread 3.

précision dans la découpe des fils en portions de 5 mm est une explication probable de ces écarts. De plus, la résolution spatiale du calcul est insuffisante. En effet, le fil est un cylindre hétérogène de 0,5 mm de diamètre. Il est modélisé par des voxels homogènes de section carrée de 1 mm de côté. La résolution spatiale des images est limitée par la technique d'imagerie et par les temps de calcul requis par le code MCNPX.

4. Conclusion

La validation de ce type de calcul n'est pas satisfaisante car des décalages importants apparaissent entre le calcul et la mesure. Cependant, ces résultats sont dus principalement aux imprécisions de la méthode expérimentale (découpe des fils). Par ailleurs, les résultats montrent que le logiciel OEDIPE est limité en résolution spatiale du fait de la méthode d'imagerie utilisée (tomodensitométrie) pour créer les géométries spécifiques. Cette limite (1 mm) ne permet pas de représenter les fils dosimétriques (de diamètre 0,5 mm) de façon précise et rend délicate une validation expérimentale. La résolution spatiale des systèmes d'imagerie n'apparaît cependant pas comme une limite dans la plupart des cas de radiothérapie vectorisée et de contamination interne. La validation du calcul de distribution spatiale de dose par le logiciel OEDIPE nécessite soit de trouver un système de mesure adapté à la résolution spatiale du système, soit d'utiliser un système d'imagerie compatible avec le diamètre des fils thermoluminescents. Une solution aurait été de lier entre eux plusieurs fils dosimétriques afin d'obtenir un diamètre total supérieur ou égal à la section des voxels.

RÉFÉRENCES

- Bardiès M., Pihet P. (2000) Dosimetry and microdosimetry of targeted radiotherapy, *Curr. Pharm. Des.* **6**, 1469-1502.
- Briesmeister J.F. (1997) MCNPTM - A general Monte Carlo N-particle transport code, version 4B. Report LA-12625-M. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory.
- Chiavassa S., Lemosquet A., Aubineau-Lanièce I., de Carlan L., Clairand I., Ferrer L., Bardiès M., Franck D., Zankl M. (2005) Dosimetric Comparison of Monte Carlo codes (EGS4, MCNP, MCNPX) Considering External And Internal Exposures Of The Zubal Phantom To Electron And Photon Sources, *Radiat. Prot. Dosim.* **116**, 631-635.
- Chiavassa S., Aubineau-Lanièce I., Bitar A., Barbet J., Franck D., Jourdain J.R., Bardiès M. (2006) Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (OEDIPE) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code, *Phys. Med. Biol.* **51**, 601-616.
- Halbleib J.A., Kensek R.P., Mehlorn T.A., Valdez G.D., Seltzer S.M., Berger M.J. (1992) ITS version 3.0 Integrated TIGER Series of coupled electron/photon Monte Carlo transport codes, *SAND91-1634*.
- Hendricks J.S. (2004) MCNPX, Version 2.5e, *LA-UR-04-0569*.
- Hubbell J.H., Veigele W.J., Briggs E.A., Brown R.T., Cromer D.T., Howerton R.J. (1975) Atomic form factors, incoherent scattering functions, and photon scattering cross sections, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **4**, 471.

VALIDATION PAR LA MESURE D'ÉDIPE

- Hughes H.G., Prael R.E., Little R.C. (1997) MCNPX the LAHET/MCNP Code Merger, XTM-RN (U), 97-012 report.
- ICRP Publication 38 (1983) Radionuclide Transformations: Energy and Intensity of Emissions, *Ann. ICRP* **11-13**.
- Jarnet D., Denizot B., Bitar A., Bardès M., Lisbona A., Jallet P. (2004) New thermoluminescent dosimeters (TLD) : optimization and characterization of TLD threads sterilizable by autoclave, *Phys. Med. Biol.* **49**, 1803-1815.
- Loevinger R., Budinger T., Watson E. (1991) *MIRD primer for absorbed dose calculations*. Society of Nuclear Medicine, New York.
- Yoriyaz H., Stabin M.G., Dos Santos A. (2001) Monte Carlo MCNP-4B-based absorbed distribution estimates for patient-specific dosimetry, *J. Nucl. Med.* **42**, 662-669.