

Dosimétrie patient personnalisée dans le cadre d'imagerie TEP produite avec du fluor 18

Contact : Lydia Maigne, email : Lydia.Maigne@clermont.in2p3.fr

Contexte

La tomographie par émission de positons (TEP) est aujourd'hui de plus en plus utilisée dans le domaine de l'imagerie médicale, plus particulièrement en neurologie, en cardiologie, et en oncologie. Dans cette dernière catégorie, les indications de la TEP sont nombreuses et en augmentation croissante chaque année. Le principal radiotracteur utilisé pour l'imagerie TEP reste le fluoro-désoxyglucose (18F-FDG), un analogue du glucose marqué au fluor-18, de par sa forte sensibilité de détection des lésions cancéreuses ayant un fort métabolisme glucidique. L'apport clinique de cet examen s'étend du bilan d'extension initial à l'évaluation en fin de traitement en passant par l'évaluation précoce de la réponse au traitement et le suivi d'évolution tumorale. **Cela sous-entend une exposition récurrente des patients aux rayonnements et par conséquent la nécessité d'établir une dosimétrie personnalisée pour chacun d'entre eux.**

L'impact de ces faibles doses au cours de la vie d'un patient mérite d'être quantifié avec des outils adaptés [1]. L'utilisation de grandeurs dosimétriques décrivant les effets stochastiques est proposée par la CIPR, répondant ainsi à des problématiques de médecine nucléaire diagnostique. Les concepts de dose équivalente et de dose efficace, spécifiques à la radioprotection, ont été introduits en 1991 par la CIPR dans sa publication 60 mise à jour en 2007 [2] afin d'associer à la dose absorbée la notion de risques liés au type de rayonnement ou à la radiosensibilité des différents tissus. Le facteur de pondération radiatif introduit la notion d'efficacité biologique relative (EBR) qui permet de distinguer l'effet biologique induit par un rayonnement ionisant donné comparé à un autre pour une même quantité d'énergie absorbée. Les risques stochastiques liés au type de rayonnement sont de ce fait estimés et pris en compte dans le calcul dosimétrique.

Actuellement, seule **l'activité injectée** et le **Produit Dose Longueur (PDL)** sont utilisés pour réaliser un calcul dosimétrique lié à un examen d'imagerie TEP. La détermination de la dose absorbée par les organes reste approximative et reste peu mise en oeuvre en diagnostic. Les outils les plus couramment utilisés (OLINDA [3], MIRDOSE[4], DOSE3D[5], MABDOSE[6] [7], ...) ne permettent pas d'établir avec précision et de manière personnalisée la dose reçue par chaque patient et donc l'évaluation des risques associés aux examens diagnostiques.

La mise en oeuvre d'un outil permettant un calcul de dose personnalisé pour le patient permettrait de réaliser le suivi pour chaque examen d'imagerie TEP réalisé. Un outil fiable et ergonomique permettrait également aux établissements médicaux de répondre aux exigences réglementaires de contrôle de la dose délivrée.

Le LPC et la société General Electrics souhaitent combiner leurs efforts pour développer une plateforme de suivi dosimétrique pour les patients en imagerie TEP. Le LPC a acquis depuis plus de 10 ans une expertise dans l'évaluation de la dose pour la radiothérapie interne et externe et l'hadronthérapie ; il participe au développement d'une plateforme de simulation Monte Carlo, GATE (www.opengatecollaboration.org) [8–10], opensource, pour la modélisation et le calcul dosimétrique de tous types d'examens d'imagerie ou de traitements par rayonnements ionisants. Le LPC propose d'utiliser cette plateforme de simulation pour réaliser les calculs dosimétriques personnalisés d'examens TEP afin d'établir une **base de données** modulable que la société General Electrics proposer dans son outil de calcul de dose DoseWatch. DoseWatch est un logiciel de gestion de la dose reçue par chaque patient, il permet de collecter les données, de réaliser un suivi au cours du temps et de générer des compte-rendus directement à partir des systèmes d'imagerie ou des PACS. Cependant, l'évaluation de la dose reçue par le patient au cours d'un examen reste encore à améliorer.

Ce projet est soutenu par le groupe Unicancer, de manière à permettre le déploiement et les intercomparaisons dosimétriques sur plusieurs Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC). Le CLCC Jean Perrin de Clermont-Ferrand sera le centre avec lequel le LPC et la société General Electrics travailleront en priorité.

Objectif

But

L'objectif recherché est donc d'élaborer un outil de routine clinique permettant l'estimation d'une dose efficace prenant en compte l'ensemble des risques liés à un examen TEP de façon la plus spécifique possible pour chaque patient. Les calculs mis en oeuvre permettraient d'établir la dose absorbée par chaque organe à risque consécutivement à l'exposition TEP et par conséquent en déduire la dose efficace. Les résultats pourraient être présentés sous forme d'histogrammes dose-volume (HDV) cumulables sur toute la période de prise en charge des patients. Le développement de cet outil permettrait une surveillance « en direct » des patients pouvant aboutir à une optimisation des paramètres de l'examen (avec par exemple une diminution de l'activité injectée).

Méthode

La nature stochastique des processus d'émission et de transport des particules dans la matière rend les méthodes Monte Carlo parfaitement adaptées pour l'estimation des dépôts d'énergie dans une géométrie. Ainsi, les calculs seront réalisés sur la plate-forme de simulation Monte-Carlo GATE dédiée à la simulation d'applications en imagerie TEMP, TEP, scanner, radiothérapie interne et externe.

L'évaluation dosimétrique d'un examen TEP se base d'une part sur la connaissance de la distribution de l'activité au cours du temps dans les différentes régions de l'organisme

et d'autre part, sur la détermination des facteurs S associés au radionucléide utilisé lors de l'examen [11]. Ces derniers correspondent à la dose absorbée par un organe cible par désintégration dans un organe source, ces derniers pouvant par ailleurs être confondus ou distincts. Usuellement, les facteurs S sont calculés en faisant l'hypothèse d'une répartition homogène de l'activité dans les organes. Toutefois, cette hypothèse est rarement vérifiée. Par conséquent, les calculs développés dans le cadre de ce projet se baseraient sur une approche à l'échelle du voxel. Pour cela, nous utiliserons les images TEP à partir desquelles nous pourrions introduire les hétérogénéités de fixation au sein même des organes. Les facteurs S seront ensuite calculés en modélisant chaque patient (homme et femme adultes) grâce à un fantôme anthropomorphique hybride combinant des surfaces NURBS (Non-Uniform Rational Basis Splines) et des surfaces organisées avec des polygones (maillage ou mesh). Une librairie informatique de fantômes hybrides, créée par l'université de Floride [12], et contenant plus de 350 fantômes numériques pour la modélisation des morphologies ajustées en poids et en taille à la morphologie du patient, sera testée et intégrée dans les simulations Monte Carlo GATE. Une comparaison sera effectuée avec un calcul de facteur S pour des scanners de patients anonymes.

Ces travaux aboutiraient donc à une série de tables de facteurs S adaptables à la morphologie et la fixation du FDG-18 pour chaque patient.

Par ailleurs, l'un des principaux obstacles à une quantification précise de la dose absorbée en TEP demeure dans le fait qu'une seule image est effectuée environ une heure après injection, la qualité de l'image en terme de résolution est primordiale. Par conséquent, un seul point de mesure est obtenu pour remonter à l'activité cumulée. L'étude de modèles compartimentaux développés par la CIPR sera prise en compte afin de pallier au manque de données biocinétiques du traceur et par voie de conséquence en obtenir l'activité cumulée [13–20].

Les études dosimétriques seront réalisées pour des examens au 18F-FDG sur une population de patients significative (hommes, femmes de morphologies et âges différents). Les études pourront être étendues à d'autres isotopes utilisés en TEP selon les avancées des travaux. Une intercomparaison entre différents CLCC Unicancer sera réalisée incluant des sites à définir. Celle-ci permettrait d'évaluer l'impact des différents algorithmes de reconstruction (différents en fonction des marques) sur la dose reçue par le patient.

Organisation des travaux de recherche

Le doctorant sera sous la responsabilité directe de Mme Lydia Maigne (LPC) et de Mme Federica Zanca (General Electrics). Le doctorant sera hébergé à 80% de son temps au LPC et 20% de son temps chez General Electrics. Des réunions régulières (1 fois par mois) seront prévues au siège de la société. Des réunions régulières seront également prévues avec Unicancer de manière à bien coordonner les partages de données d'imagerie entre

différents établissements. Une publication et des conférences sont prévues par an sur la période de 3 ans.

Bibliographie

- [1] D. et C. Pôle Radioprotection, Environnement, Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2012, 2012.
- [2] ICRP 1991 1990, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection., ICRP Publ. 60. Ann. ICRP 21 (1 (1991).
- [3] M.G. Stabin, R.B. Sparks, E. Crowe, OLINDA/EXM: The Second-Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine, *J Nucl Med.* 46 (2005) 1023–1027. doi:46/6/1023 [pii].
- [4] M.G. Stabin, MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine., *J. Nucl. Med.* 37 (1996) 538–546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772664>.
- [5] I. Clairand, M. Ricard, J. Gouriou, M. Di Paola, B. Aubert, DOSE3D: EGS4 Monte Carlo code-based software for internal radionuclide dosimetry., *J. Nucl. Med.* 40 (1999) 1517–1523.
- [6] T.K. Johnson, D. McClure, S. McCourt, MABDOSE. I: Characterization of a general purpose dose estimation code, *Med. Phys.* 26 (1999) 1389–1395. doi:10.1118/1.598636.
- [7] T.K. Johnson, D. McClure, S. McCourt, MABDOSE . II: Validation of a general purpose dose estimation code, *Med. Phys.* 26 (1999) 1396–1403. doi:10.1118/1.598637.
- [8] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assié, D. Autret, et al., GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT., *Phys. Med. Biol.* 49 (2004) 4543–4561. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3267383&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [9] S. Jan, D. Benoit, E. Becheva, T. Carlier, F. Cassol, P. Descourt, et al., GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy., *Phys. Med. Biol.* 56 (2011) 881–901.
- [10] D. Sarrut, M. Bardiès, N. Bousson, N. Freud, S. Jan, J.-M. Létang, et al., A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications., *Med. Phys.* 41 (2014) 64301. doi:10.1118/1.4871617.
- [11] W.E. Bolch, K.F. Eckerman, G. Sgouros, S.R. Thomas, MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature., *J. Nucl. Med.* 50 (2009) 477–84. doi:10.2967/jnumed.108.056036.
- [12] A.M. Geyer, S. O'Reilly, C. Lee, D.J. Long, W.E. Bolch, S. O'Reilly, et al., The UF/NCI family of hybrid computational phantoms representing the current U.S. population of male and female children, adolescents, and adults - application to CT dosimetry, *Phys. Med. Biol.* in press (2014) 5225–5242. doi:10.1088/0031-9155/59/18/5225.
- [13] A. Dieudonne, R.F. Hobbs, W.E. Bolch, G. Sgouros, I. Gardin, Fine-Resolution Voxel S Values for Constructing Absorbed Dose Distributions at Variable Voxel Size, *J. Nucl. Med.* 51 (2010) 1600–1607. doi:10.2967/jnumed.110.077149.
- [14] A. Dieudonné, R.F. Hobbs, R. Lebtahi, F. Maurel, S. Baechler, R.L. Wahl, et al., Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods., *J. Nucl. Med.* 54 (2013) 236–43. doi:10.2967/jnumed.112.105825.

- [15] M. Fernández, H. Hänscheid, T. Mauxion, M. Bardiès, P. Kletting, G. Glatting, et al., A fast method for rescaling voxel S values for arbitrary voxel sizes in targeted radionuclide therapy from a single Monte Carlo calculation, *Med. Phys.* 40 (2013) 82502. doi:10.1118/1.4812684.
- [16] I. Gardin, L.G. Bouchet, K. Assié, J. Caron, A. Lisbona, L. Ferrer, et al., Voxeldose: A Computer Program for 3-D Dose Calculation in Therapeutic Nuclear Medicine, *Cancer Biother. Radiopharm.* 18 (2003) 109–115. doi:10.1089/108497803321269386.
- [17] S. Marcatili, C. Pettinato, S. Daniels, G. Lewis, P. Edwards, S. Fanti, et al., Development and validation of RAYDOSE: a Geant4-based application for molecular radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 58 (2013) 2491–2508. doi:10.1088/0031-9155/58/8/2491.
- [18] S. Marcatili, D. Villoing, T. Mauxion, B.J. McParland, M. Bardiès, Model-based versus specific dosimetry in diagnostic context: Comparison of three dosimetric approaches, *Med. Phys.* 42 (2015) 1288–1296. doi:10.1118/1.4907957.
- [19] S. Marcatili, D. Villoing, M.P. Garcia, M. Bardiès, Multi-scale hybrid models for radiopharmaceutical dosimetry with Geant4, *Phys. Med. Biol.* 59 (2014) 7625–7641. doi:10.1088/0031-9155/59/24/7625.
- [20] A.A. Parach, H. Rajabi, M.A. Askari, Assessment of MIRD data for internal dosimetry using the GATE Monte Carlo code., *Radiat. Environ. Biophys.* 50 (2011) 441–450. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21573984>.