

PLANIFICATION DE TRAITEMENT EN MEDECINE NUCLEAIRE PAR SIMULATION MONTE CARLO : APPLICATION A LA THERAPIE DU CANCER DU FOIE PAR MICROSPHERES CHARGEES A L'⁹⁰Y

Alice Petitguillaume^a, Michela Bernardini^b, Claire de Labriolle-Vaylet^c, Didier Franck^a, Aurélie Desbrée^a

^aInstitut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France

^bHôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

^cHôpital Trousseau, Paris, France – Université Paris 6

La planification de traitement pour les radiothérapies ciblées est un véritable défi. En effet, l'activité pouvant être injectée au patient est limitée par la dose aux organes à risque (OARs) qui doit rester inférieure au seuil de tolérance. Ainsi, une méthode de dosimétrie 3D, basée sur des calculs Monte Carlo, a été mise au point afin de personnaliser et d'optimiser la prescription d'activité dans le cadre de traitements de Radiothérapie Interne Sélective (SIRT).

La SIRT a été introduite en pratique clinique dans les années 90 en Australie comme une alternative pour le traitement des tumeurs hépatiques inopérables. La thérapie consiste en l'injection de microsphères marquées à l'⁹⁰Y via l'artère hépatique. Cette technique permet d'administrer les microsphères de manière sélective en exploitant le caractère hypervasculaire des tumeurs hépatiques. Cependant, les tissus environnants sont également irradiés.

Afin d'assurer la radioprotection du patient et d'optimiser le traitement, une planification de traitement précise est nécessaire. Ainsi, avant l'administration des microsphères, des macro-agrégats d'albumine marqués au ^{99m}Tc (^{99m}Tc-MAA) sont injectés dans les mêmes conditions que celles prévues pour le traitement à l'⁹⁰Y. Des images de Tomographie d'Emission MonoPhotonique (TEMP) sont alors acquises afin de visualiser la biodistribution des ^{99m}Tc-MAA et permettre d'évaluer la répartition des ⁹⁰Y-microsphères dans le corps qui devrait être obtenue lors du traitement. L'activité à injecter au patient est alors déterminée en utilisant l'une des méthodes standards suivantes : la méthode BSA (Body Surface Area) ou le modèle à partition. La première est une approche empirique où l'activité à injecter est ajustée selon l'envahissement tumoral et les caractéristiques physiques du patient, la seconde est basée sur le formalisme du MIRDO (Medical Internal Radiation Dose) qui considère des valeurs de doses absorbées moyennes au foie et aux poumons à ne pas dépasser. Cependant, ces méthodes dosimétriques reposent sur des hypothèses de distribution homogène du radionucléide dans les différents tissus et ne permettent pas de tirer avantage de l'analyse des histogrammes dose-volume (HDVs).

Dans ce contexte, en collaboration avec l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP, France), une dosimétrie 3D spécifique au patient, permettant la prise en compte de l'hétérogénéité de distribution de l'activité, a été développée. Tout d'abord, l'anatomie du patient et les lésions tumorales sont segmentées à partir d'images CT. Puis, la répartition du radiopharmaceutique est définie sur la base des images TEMP. Les calculs de dose sont alors réalisés à l'échelle du voxel à l'aide du logiciel OEDIPE (Outil d'Evaluation de la Dose Interne PErsonnalisée), développé au laboratoire, associé au code de calcul Monte Carlo MCNPX. Enfin, sont obtenus les doses absorbées et les isodoses superposées aux images anatomiques ainsi que les HDVs. Le principe est présenté figure 1. Afin d'inclure des considérations radiobiologiques, telles que la réparation cellulaire et la radiosensibilité, le calcul de la Dose Biologique Efficace (BED) à l'échelle du voxel a été également réalisé.

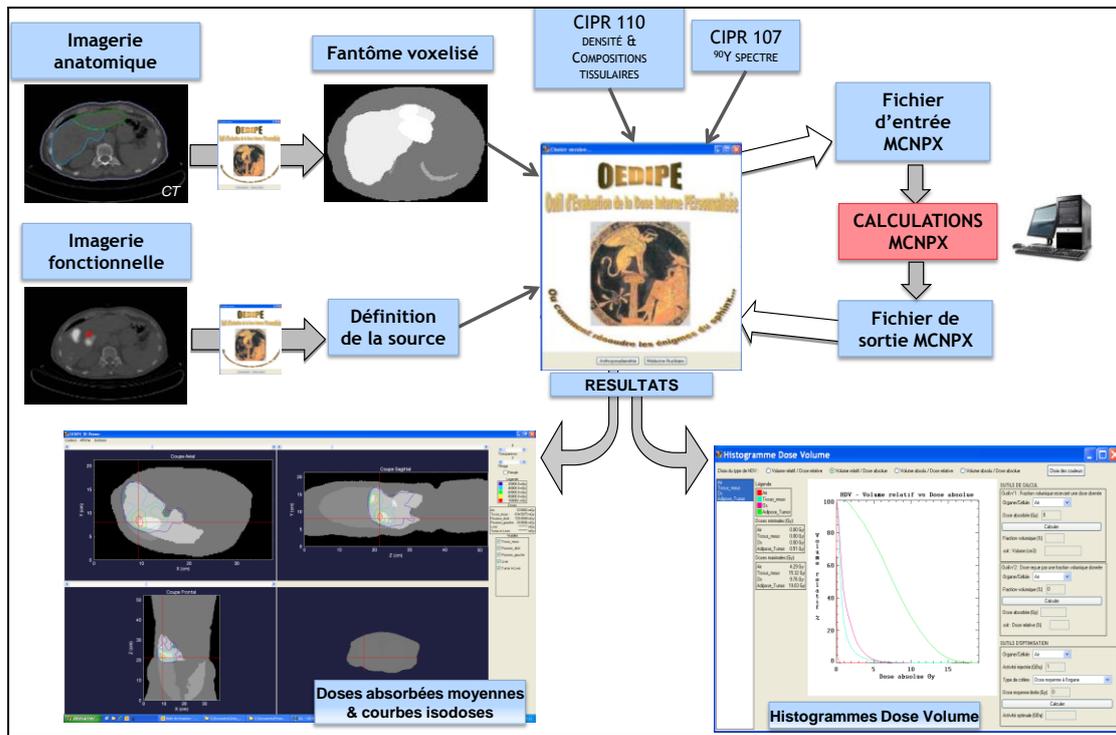


Figure 1 : Schéma résumant le principe de la dosimétrie Monte Carlo personnalisée avec le logiciel OEDIPE.

Une dosimétrie rétrospective a été réalisée pour 14 évaluations chez 10 patients atteints de métastases hépatiques traités à l'HEGP avec des microsphères de résine chargées à ^{90}Y (SIR-Spheres). Ces patients ont reçu différents types de traitement, soit un traitement du foie entier, du lobe droit ou du lobe gauche. Pour chacune des évaluations, l'activité maximale injectable (MIA) a été évaluée selon trois méthodes : celle recommandée par le modèle à partition, celle évaluée par la dosimétrie Monte Carlo personnalisée (PMCD) avec un critère de tolérance sur les doses absorbées moyennes et celle déterminée par la méthode PMCD avec un critère de tolérance basé sur les HDVs. Pour les deux premières méthodes, la dose moyenne limite au foie sain utilisée en clinique à l'HEGP est de 30 Gy. Le foie étant un organe en parallèle, une fraction de l'organe peut être fortement irradiée sans perturber outre mesure le fonctionnement général de l'organe. C'est pourquoi des critères de tolérance basés sur les HDVs peuvent être considérés pour le foie. Cependant, aucun critère basé sur un HDV n'ayant été établi spécifiquement pour la SIRT à ce jour, celui issu de la dosimétrie externe, à savoir une fraction volumique recevant plus de 30 Gy inférieure à 50% ($V_{30\text{Gy}} \leq 50\%$), a été considéré.

Les résultats, présentés figure 2, montrent que la MIA peut être augmentée dans tous les cas de façon plus ou moins importante. Le passage du modèle à partition à la méthode PMCD avec un critère de tolérance sur la dose moyenne conduit à une augmentation de la MIA par un facteur variant de 1,11 à 1,65 ; cette différence étant uniquement induite par la précision de la méthode de calcul. Les différences observées entre la méthode PMCD avec un critère de tolérance sur la dose moyenne et avec un critère basé sur les HDVs dépendent quand à elles du type de traitement effectué. Pour les traitements foie total et lobaire droit, les MIAs peuvent être augmentées d'un facteur 1,12 à 1,94 en utilisant les critères de tolérance basés sur les HDVs. Pour les traitements lobaire gauche, les MIAs auraient pu être augmentées d'un facteur pouvant aller jusqu'à 7,79. Cette différence plus importante pour les traitements lobaires gauches est due au fait que, dans ces cas-là, seulement 1/3 du foie approximativement (correspondant au volume du lobe gauche) est perfusé avec le radiopharmaceutique. Ainsi, la MIA peut être fortement augmentée tout en assurant que 50% du foie sain ne reçoit pas plus de 30 Gy. Néanmoins, l'activité réellement injectée peut être limitée en pratique clinique par d'autres facteurs comme, par exemple, un foie cirrhotique.

Cette première partie de l'étude a permis de montrer la faisabilité en pratique clinique de l'utilisation, pour la SIRT, d'une dosimétrie 3D Monte Carlo personnalisée, prenant en compte les hétérogénéités de répartition de l'activité du patient. Cette technique permet d'optimiser la planification du traitement en proposant une escalade de dose à la tumeur tout en préservant les tissus sains au cas par cas.

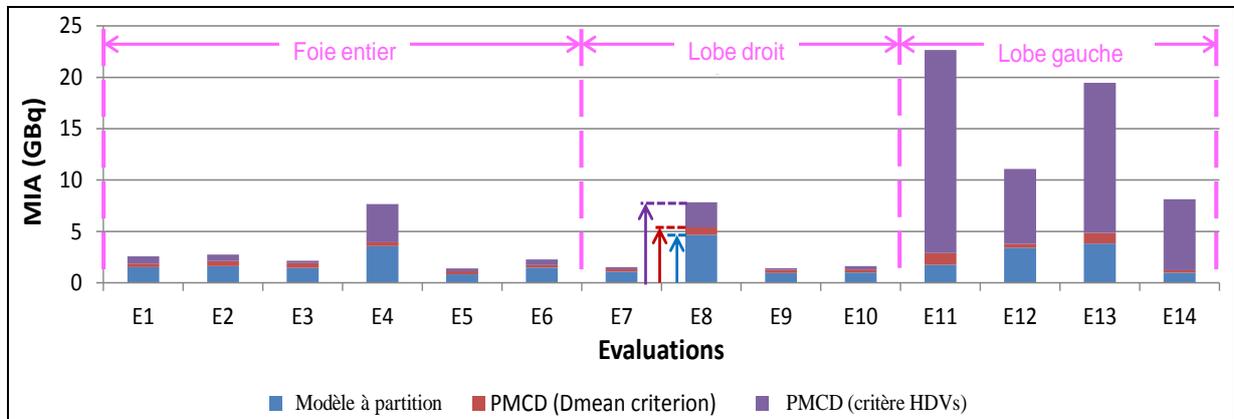


Figure 2 : Comparaison des activités maximales injectables pour les 14 évaluations étudiées selon les différents types de traitement et les méthodes dosimétriques utilisées.

La seconde partie de l'étude a consisté à prendre en compte les paramètres radiobiologiques tels que la sensibilité et la réparation cellulaire pour évaluer l'apport potentiel d'un traitement fractionné. Dans ce cadre, la BED a été calculée à l'échelle du voxel. En effet, la BED est une quantité qui permet de comparer différents protocoles d'irradiation dans la mesure où, si les BEDs sont égales, les effets biologiques seront les mêmes. Ainsi, le critère de tolérance basé sur la BED issu de l'expérience de la radiothérapie externe peut être utilisé pour la SIRT (Cremonesis et al.). Il a été établi qu'une BED moyenne au foie sain de 54 Gy_{2.5} est associée à une probabilité de 5% de provoquer une hépatite sévère ou une insuffisance hépatique dans les 5 ans. Cette valeur de tolérance dérive du modèle linéaire quadratique proposé par Dale en 1985 pour les traitements fractionnés et est calculée à partir de l'équation 1 pour un traitement de radiothérapie externe fractionné standard délivrant 30 Gy au foie sain en fractions de 2 Gy.

$$BED = N \cdot D_N \cdot \left(1 + D_N \cdot \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right) \quad (1)$$

où N est le nombre de fractions, D_N est la dose absorbée par fraction, α est la radiosensibilité par unité de dose et β est la radiosensibilité par unité de dose au carré.

Pour la SIRT, la BED est calculée à partir de l'équation 2 décrite par Dale pour une irradiation par un implant permanent et une source décroissante.

$$BED = D \left(1 + D \cdot \frac{\lambda}{\mu + \lambda} \cdot \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right) \quad (2)$$

où D est la dose absorbée au cours du traitement (∞), λ est la constante de décroissance radioactive, μ est la constante de réparation des dommages sublétaux, α est la radiosensibilité par unité de dose et β est la radiosensibilité par unité de dose au carré.

D'une manière similaire à son utilisation en radiothérapie externe, la BED a été calculée à l'échelle voxel pour différents types de protocoles d'injection. Ainsi, quatre protocoles différents ont été considérés. Le protocole P1 correspond à une injection unique de microsphères. Les protocoles P2 et P3 comportent 2 fractionnements avec une répartition de l'activité de (1/2, 1/2) et (2/3, 1/3) respectivement. Le protocole P4 correspond à 3 injections successives avec une répartition de (1/3, 1/3, 1/3) de l'activité. Pour cette étude, un nouveau module a été développé dans le logiciel OEDIPE pour calculer la BED à l'échelle du voxel à partir de la distribution de dose absorbée (figure 3). Les résultats du calcul des MIAs pour les 14 évaluations à partir du critère de tolérance sur la BED moyenne sont présentés figure 4.

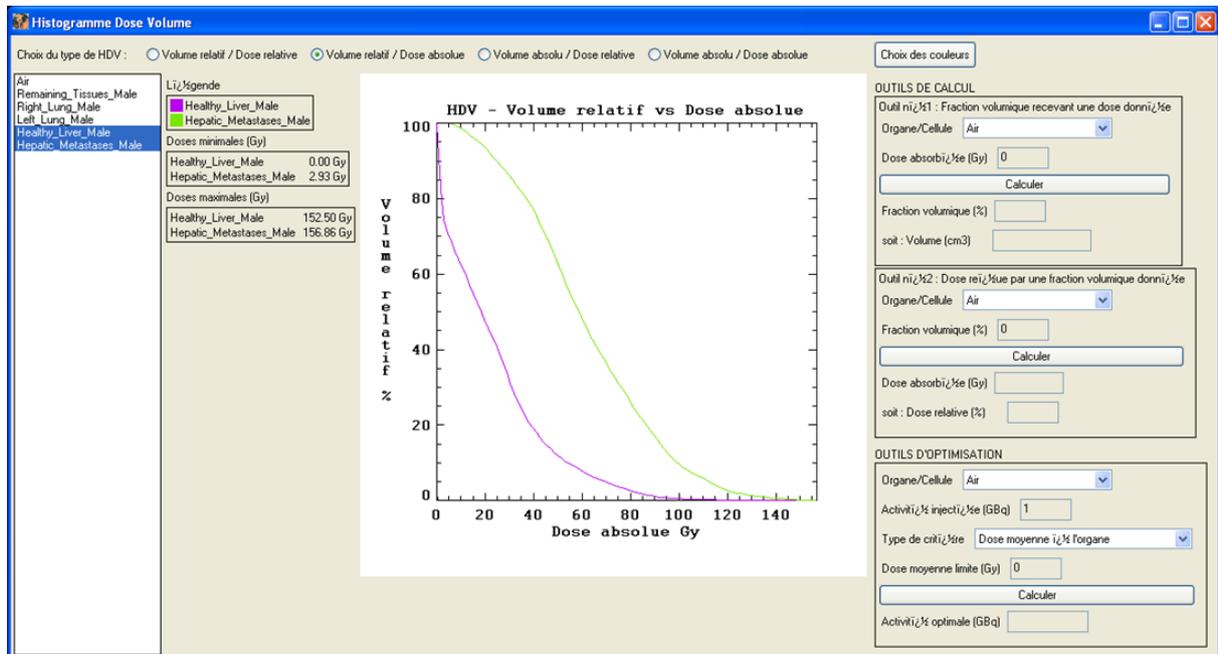


Figure 3: Développement d'un module de calcul de la BED à l'échelle du voxel dans le logiciel OEDIPE ainsi que des outils de calculs automatiques de la MIA selon le critère de tolérance choisi.

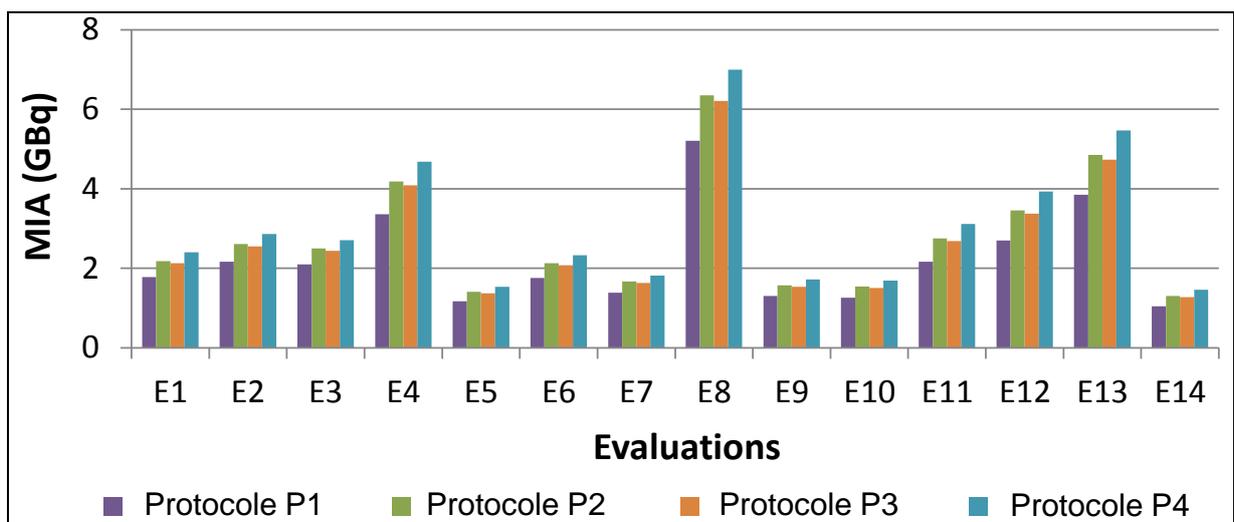


Figure 4: Calculs des MIAs pour les protocoles P1 à P4 avec un critère de tolérance sur la BED moyenne.

Par rapport au protocole P1 qui correspond à une injection unique, les résultats montrent qu'il est possible d'augmenter encore l'activité maximale injectable en fractionnant les injections. Pour un protocole avec 2 fractionnements, le protocole P2 est le plus efficace. D'un point de vue biologique, il est dans ce cas préférable de faire des injections avec des activités égales. De même que pour les doses absorbées, il pourrait s'avérer intéressant de prendre en compte des critères sur les histogrammes BED-volume pour effectuer une potentielle escalade de dose.

Ce travail a permis de proposer une optimisation du traitement SIRT à travers des calculs de dose précis et différents critères de tolérance. Il serait important, sur la base de ces analyses, de réaliser une bibliothèque répertoriant pour chaque patient la relation dose-effet afin de mieux fixer les critères de tolérance pour cette thérapie. Enfin, la méthodologie pourrait être appliquée pour d'autres radiopharmaceutiques ou d'autres isotopes.