

Nantes

Journée des LARD

24 /09/2010

Dosimétrie de l'iode 125 à l'échelle cellulaire

ARNAUD François-Xavier

Doctorant

arnaud@laplace.univ-tlse.fr



Laboratoire Plasma et
Conversion d'Energie-
Toulouse



Centre de Recherche
en Cancérologie
Nantes-Angers

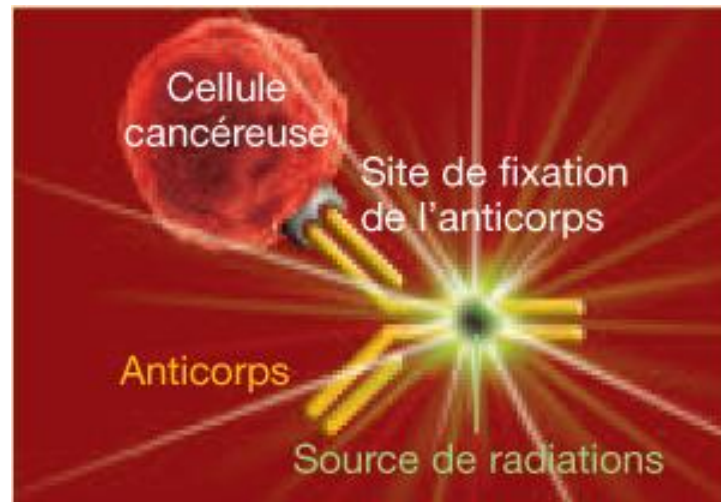


Institut de Recherche
en Cancérologie de
Montpellier

Contexte :

RadiolimmunoThérapie à l'iode 125 (I125-RIT)

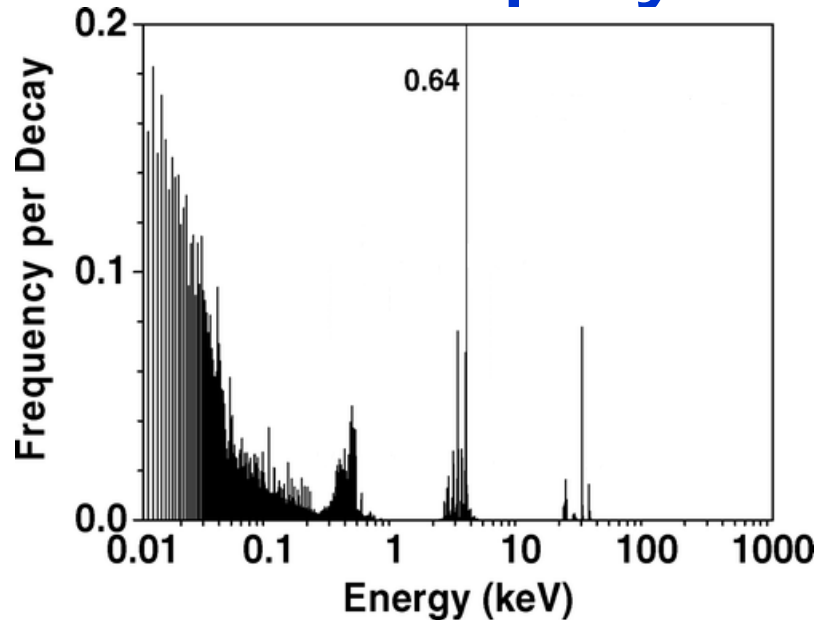
- Contexte
- Matériels
- Méthode
- Conclusion



Irradiation de cellules isolées ou de micrométastases

Contexte physique

- Contexte
- Matériels
- Méthode
- Conclusion



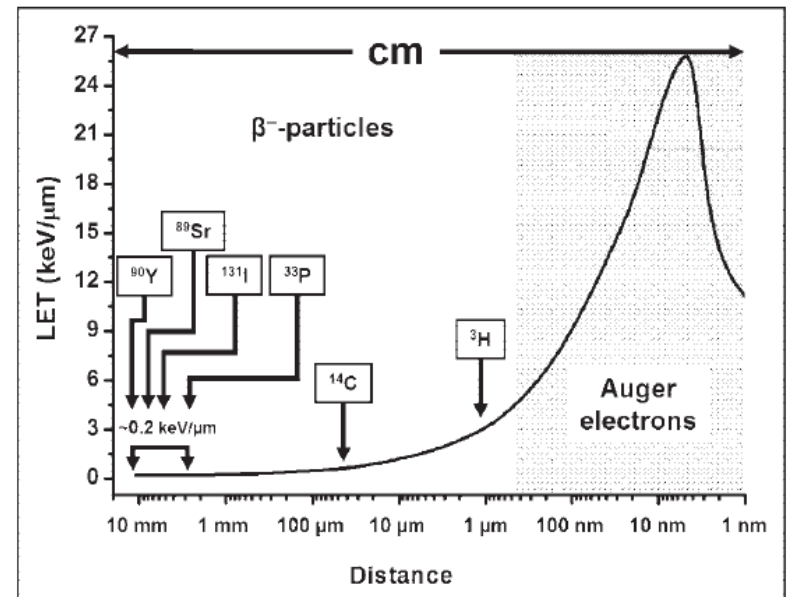
- Electrons de très faible énergie (électrons Auger)
- Faible portée (<1 diamètre cellulaire)

Terrissol M., Peudon A., Kummerle E. and Pomplun E., *On the biological efficiency of I-123 and I-125 decay on the molecular level*, *Int. J. of Rad. Biol.*, Vol. 84(12), p. 1063-8 (2008)

Goldenberg D.M., *Targeted Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies*, *J. of Nucl. Med.*, Vol. 43(5), p. 693-713 (2002)

Forte toxicité à proximité du point d'irradiation (effets équivalents à des particules de fort TEL)
Faible toxicité pour les cellules voisines

Intérêt des électrons Auger pour la thérapie



Contexte radiobiologique

- Contexte
- Matériels
- Méthode
- Conclusion

MAIS Hétérogénéité du dépôt d'énergie dans la cellule

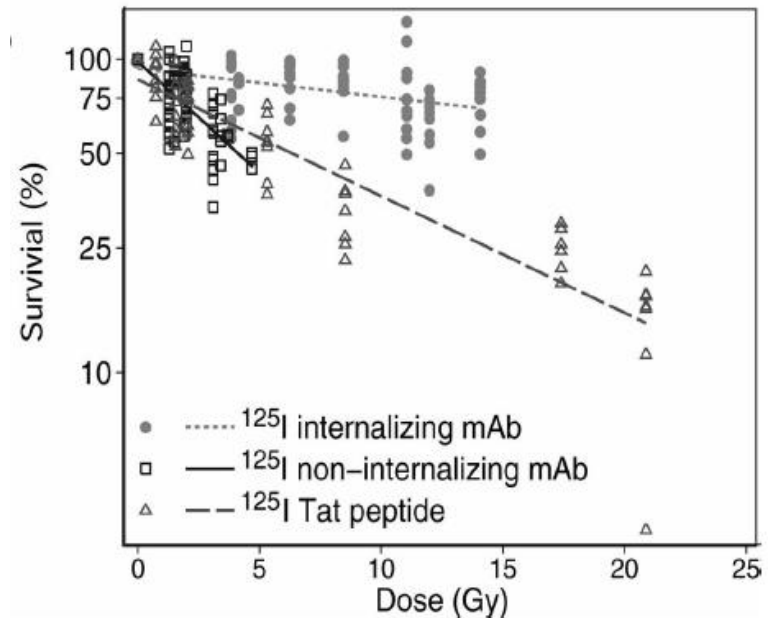
ADN cible principale des rayonnements

■ IRCM

Survie exprimée en fonction de la dose moyenne au noyau

↳ La membrane cellulaire est plus sensible que le cytoplasme aux ionisations denses produites par les électrons Auger

↳ Dans les cellules SK-OV-3, cibler la membrane est aussi toxique que cibler le noyau

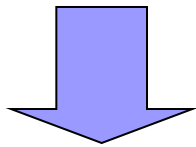


Survie clonogénique en fonction de la dose moyenne au noyau calculée selon le MIRD pour des cellules SK-OV-3

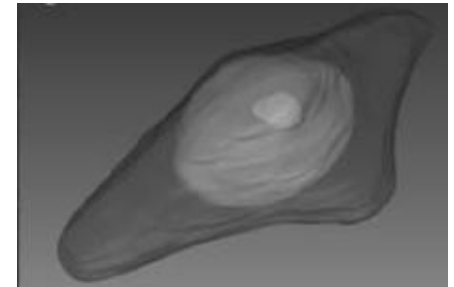
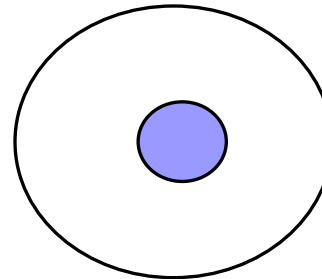
Probleme

- Contexte
- Matériels
- Méthode
- Conclusion

Quelle est la distribution *réaliste* de
l'énergie déposée dans la cellule
durant une RIT-I125 ?



Quelle est *l'énergie déposée*
dans les différents
compartiments cellulaires ?



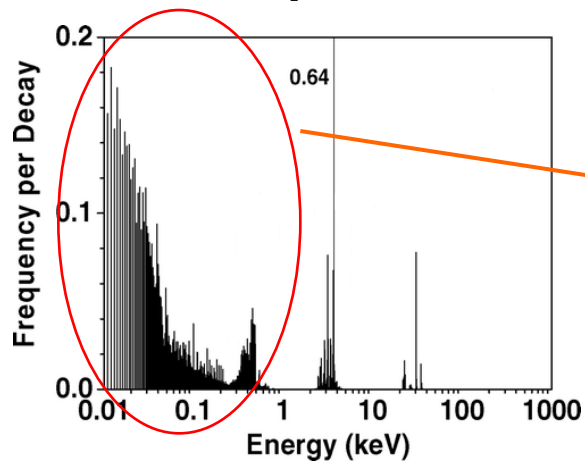
Outils à disposition ?

Les codes Monte-Carlo (MC) prennent en compte le fort aspect
stochastique lié au dépôt d'énergie et à l'émission radioactive des
électrons de faible énergie

- Contexte
- **Matériels**
- Méthode
- Conclusion

Matériel : *Les codes Monte Carlo*

Problématique liée à la simulation des électrons de faible énergie



Echec des modèles classiques des sections efficaces

Milieu équivalent = eau

Détermination des sections efficaces dans l'eau (gazeuse puis liquide) pour les faibles énergies

Calculs MC à ces énergies

Toutes les simulations se feront dans l'eau liquide

Materiel : Codes MC

- Contexte
- Matériels
- Méthode
- Conclusion

Exemple de codes spécifiques dédiés utilisés en microdosimétrie

Code	Particle	Energy range	Cross-section database ^a	Reference
CPA100 ^{b,c}	e ⁻	≥ 10 eV–100 eV e ⁻	Wat. (l)	Terrissol and Beaudre, 1990
ETRACK ^c	e ⁻ , p, α	≥ 10 eV–10 keV e ⁻	Wat. (v)	Ito (1987)
KURBUC ^c	e ⁻	≥ 10 eV–10 MeV e ⁻	Wat. (v)	Uehara et al. (1993)
PARTRAC ^{b,c}	e ⁻ , ions	≥ 10 eV e ⁻ , ions ≥ 0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Friedland et al. (2003)
PITS04 ^b	e ⁻ , ions	≥ 10 eV e ⁻ , ions ≥ 0.3 MeV/u	Wat. (l)	Wilson et al. (2004)
PITS99 ^c	e ⁻ , ions	≥ 10 eV e ⁻ , ions ≥ 0.3 MeV/u	Wat. (v)	Wilson and Nikjoo (1999)
SHERBROOKE ^c	e ⁻ , ions	≥ 10 eV e ⁻ , ions ≥ 0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Cobut et al. (2004)

^aNomenclatures 'l' and 'v' have been used for liquid and vapor. In reality it is not easy to distinguish between these modes as experimental cross-sections for water have been measured only in water vapor or ice phase (see Section 7).

^bThese codes have implemented the theoretical model of liquid water by Dingfelder et al. (1998).

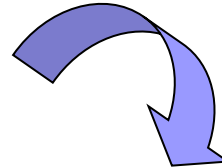
^cThese codes have extension for generating distribution of radicals at 10⁻¹² s and later times.

- Référence en microdosimétrie
- Développeur-dépendant
- Géométries simples

- Contexte
- Matériels
- Méthode
- Conclusion

Matériel : Codes MC

Sections efficaces à basses énergies

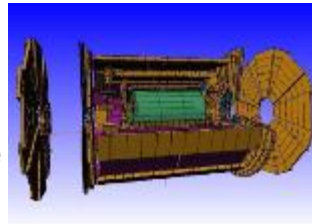


Extension récente de codes MC généralistes pour les basses énergies

Geant 4 DNA (disponible depuis 2007)

Limite de Validité actuelle $\sim 8\text{eV}$
Seuil d'excitation électronique

- Prise en compte de géométries complexes
- Collaboration internationale, open source
- Modulaire



Penelope

Limite de validité actuelle 50 eV

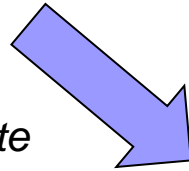
- Open source
- Modèles implémentés récents

Méthode

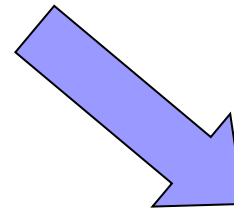
Distribution *réaliste* de l'énergie déposée dans des cellules SK-OV-3 durant une RIT-I125

- Contexte
- Matériels
- **Méthode**
- Conclusion

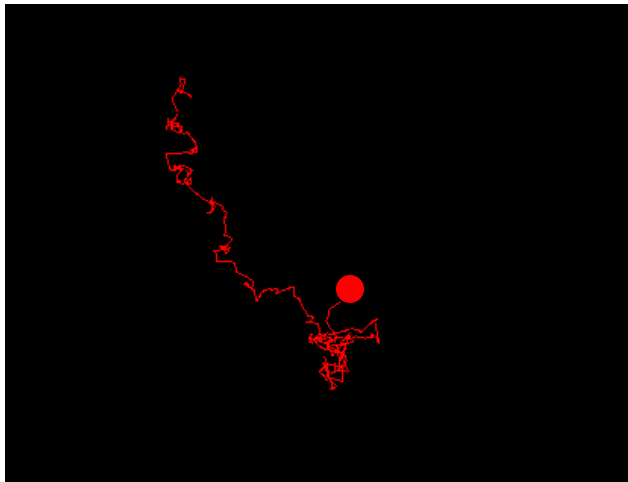
Nécessite



- Géométrie cellulaire et localisation des sources réaliste
- Simulation du parcours *des électrons jusqu'aux faibles énergies*



Intérêt particulier pour l'utilisation de Geant4DNA



Trajectoire d'un électron de 100eV dans l'eau liquide avec Geant4DNA

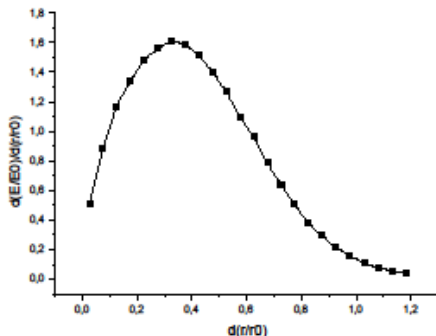
Méthode

- Contexte
- Matériels
- **Méthode**
- Conclusion

Calculs de Dose Point Kernel à basses énergies

Sources monoénergétiques et spectre complet

- Comparaison des codes et modèles disponibles
- Connaissance des modèles utilisés et des différentes limites associées
- Prise en main des outils



Simulation réaliste des dépôts d'énergie durant une I125-RIT

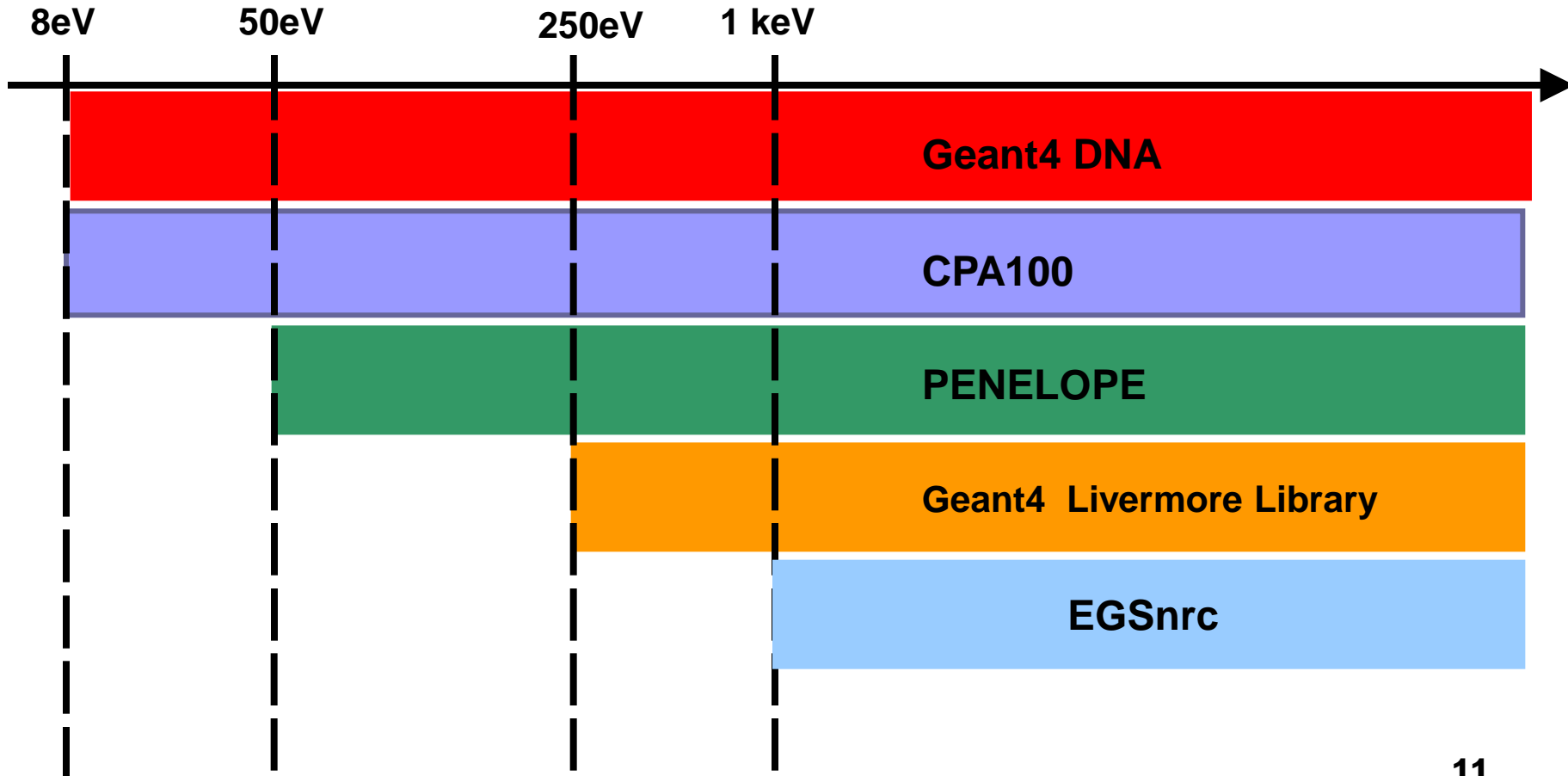
Simulation monosource puis multisources

- *Distribution d'énergie*
- Dose dans différents compartiments cellulaires

Comparaison des différents codes et modèles proposés

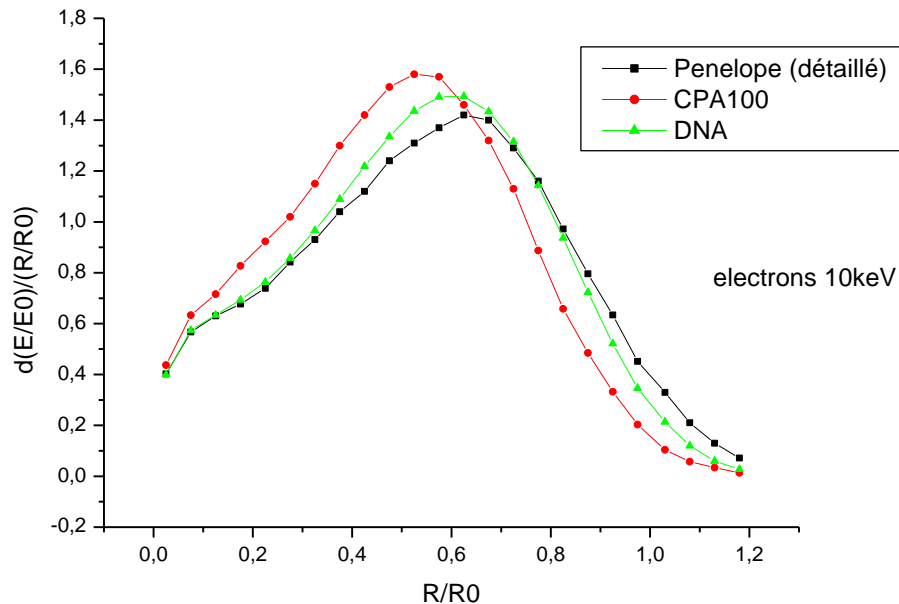
- Contexte
- Matériels
- **Méthode**
- Conclusion

Limite basse de validité de codes

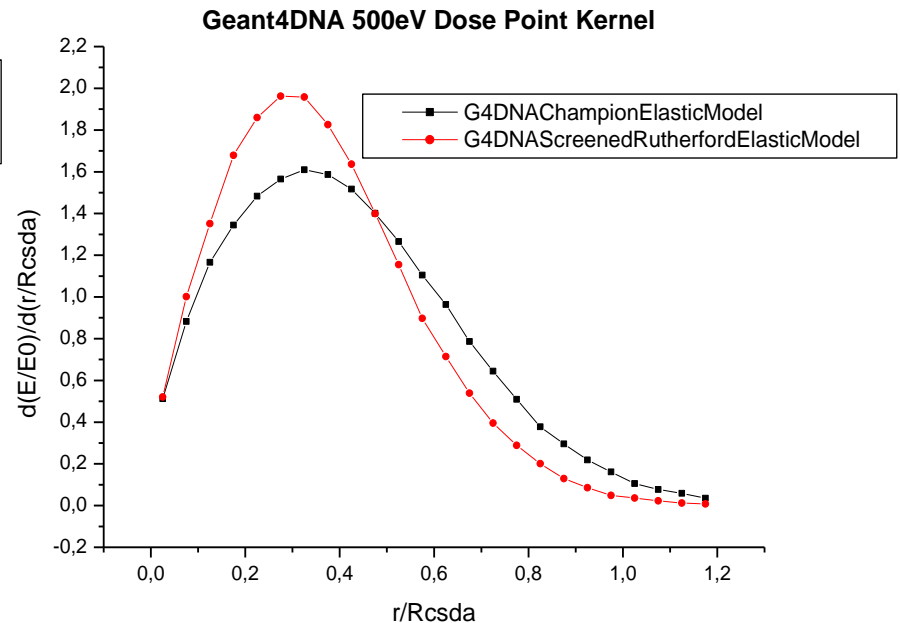


Premiers résultats : Comparaison des différents codes et modèles proposés

- Contexte
- Matériels
- **Méthode**
- Conclusion



10keV : CPA vs Penelope vs G4DNA



Comparaison entre deux modèles de collision élastique implémentés dans Geant4DNA : *Screened Rutherford vs Champion*

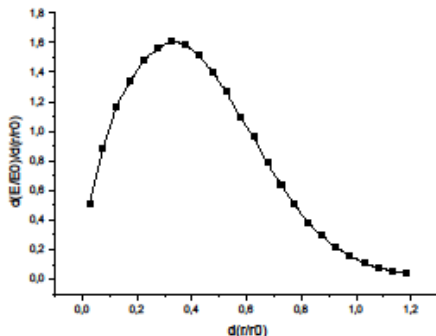
Méthode

- Contexte
- Matériels
- **Méthode**
- Conclusion

Calculs de Dose Point Kernel à basses énergies

Sources monoénergétiques et spectre complet

- Comparaison des codes et modèles disponibles
- Connaissance des modèles utilisés et des différentes limites associées
- Prise en main des outils



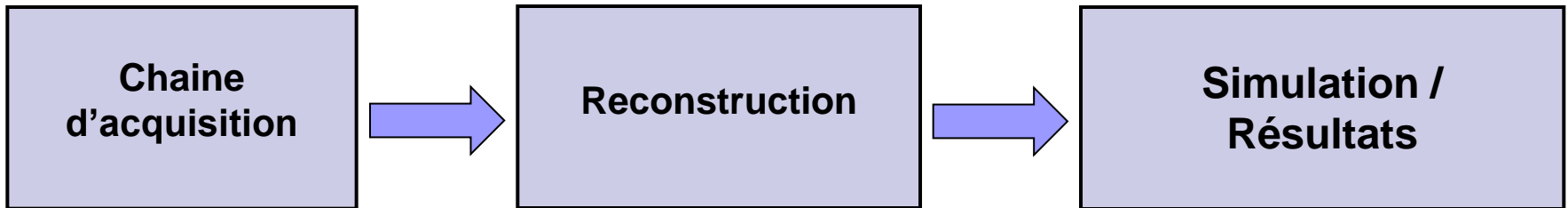
Simulation réaliste des dépôts d'énergie durant une I125-RIT

Simulation monosource puis multisources

- *Distribution d'énergie*
- Dose dans différents compartiments cellulaires

Simulation réaliste des dépôts d'énergie durant une I125-RIT

- Contexte
- Matériels
- Méthode
- Conclusion

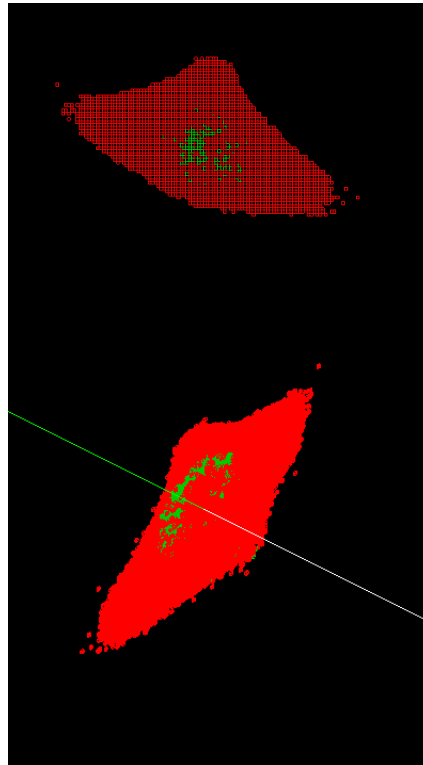


Marquage des compartiments cellulaires

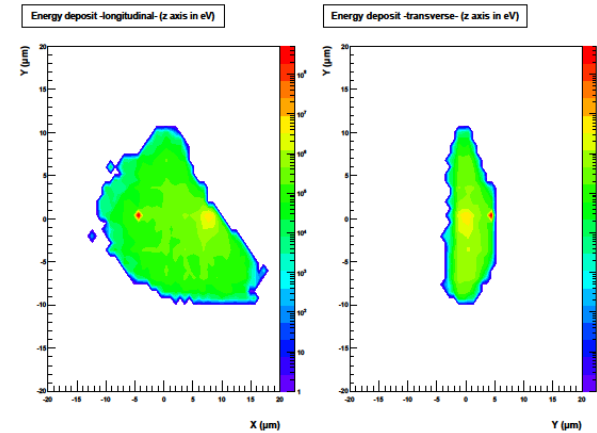
Imagerie confocale (par fluorescence)

Définition des pixels (coordonnées, *compartiment cellulaire...*)

Filtrage



Source monoénergétique d'électrons de 30keV



Perspectives

- Continuer la comparaison des codes / compréhension des modèles
- Créer nos propres modèles cellulaires de cellules SK-OV-3
- Simulation « réaliste » en utilisant Geant4DNA
- *Dépôts d'énergie dans les différents compartiments cellulaires*
- *Quantifier le dépôt d'énergie dans la membrane*

Nantes

Journée des LARD

24 /09/2010

Dosimétrie de l'iode 125 à l'échelle cellulaire

arnaud@laplace.univ-tlse.fr



Laboratoire Plasma et
Conversion d'Energie-
Toulouse



Centre de Recherche
en Cancérologie
Nantes-Angers



Institut de Recherche
en Cancérologie de
Montpellier