

Dosimétrie pour la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron

D'une vision macroscopique aux considérations microscopiques
des dépôts d'énergie

Magali Edouard

Grenoble Institut des Neurosciences - Équipe 6

Directrice de thèse : Hélène Elleaume



Sommaire

- 1 Contexte, notions préliminaires et problématique
- 2 Étude dosimétrique
- 3 Étude microdosimétrique

Contexte

Les gliomes

- Tumeurs primitives du SNC d'origine gliale (bénignes ou malignes)
- 33% des tumeurs primitives du SNC, 80% des tumeurs malignes

"Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 17 2004" provenant du Central Brain Tumor Registry of the United States

Glioblastomes (grade IV) → 12 à 15 mois après diagnostic, médiane de survie à 5 ans < 2%

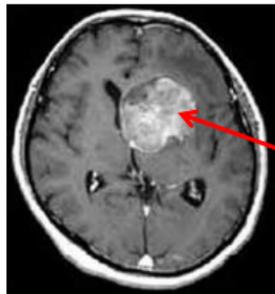
Wen *et al.* 2008 N Engl J Med, 359(5) :492-507.

Recherche d'alternatives en radiothérapie

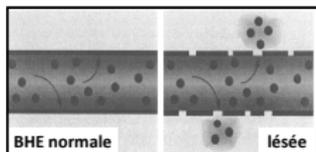
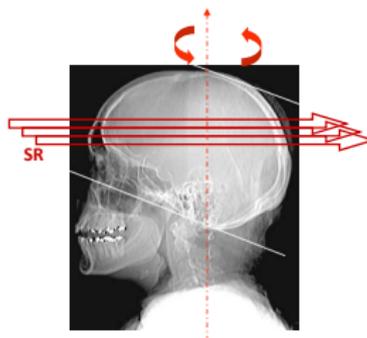
- Augmenter l'effet différentiel pour atteindre des doses curatives.
- Une approche : la radiothérapie synchrotron

La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron

Principe : iode + photons de basse énergie = effet photo-électrique



Tumeur

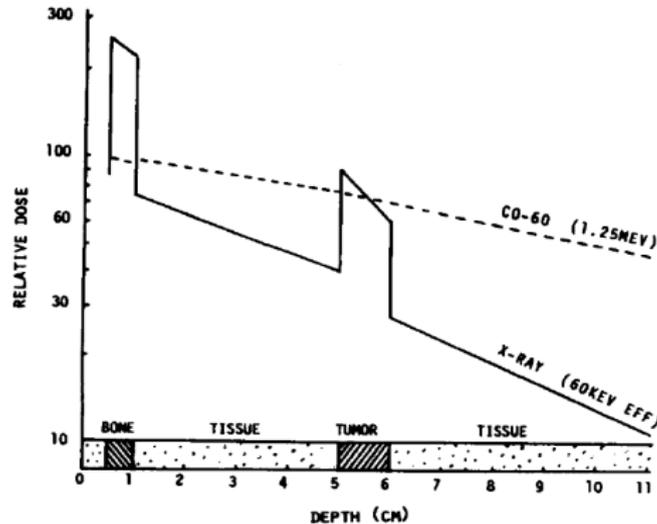


- Irradiation stéréotaxique centrée sur la tumeur sur 360°

- Rayons-X < 100 keV

La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron

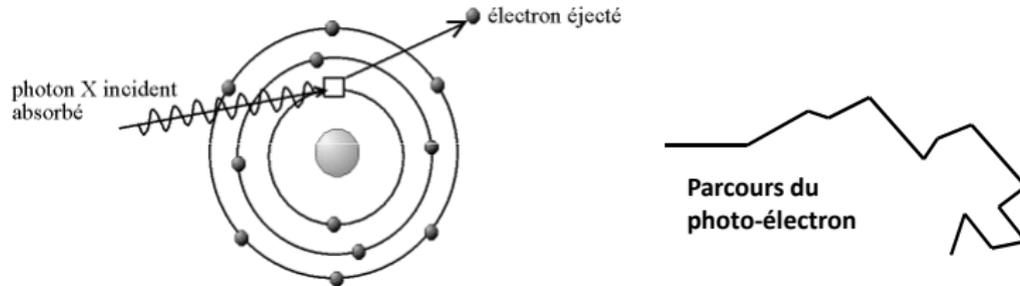
Principe : stratégie par rapport à la radiothérapie conventionnelle



d'après Mello *et al.* 1983, Med Phys 10(1) :75-78.

La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron

L'effet recherché : l'effet photoélectrique, interaction entre l'atome lourd et photon de basse énergie



$$E_{photo-electron} = E_{photon} - E_{liaison}$$

$$E_{liaison\ couche\ K\ de\ l'iode} = 33.17\ keV$$

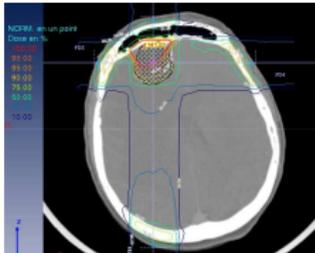
Problématique générale

Contexte général

Futurs essais cliniques au synchrotron de Grenoble

- Optimisation dosimétrique

- Approche microdosimétrique



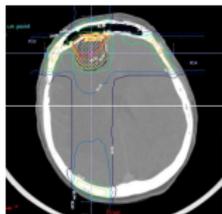
Les simulations Monte Carlo

Trois grands domaines en dosimétrie

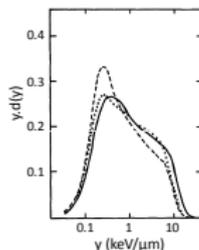
La “Méthode de Monte-Carlo” désigne toute méthode visant à calculer une valeur numérique en utilisant des procédés aléatoires (techniques probabilistes).



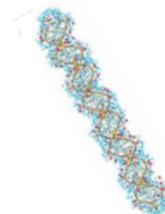
Dosimétrie (mm)



Microdosimétrie (μm)



Nanodosimétrie (nm)

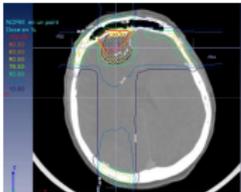


But commun

Prédire l'effet biologique d'une irradiation, expliquer les réponses biologiques.

Les simulations Monte Carlo

Trois approches : la **dosimétrie**, la microdosimétrie et la nanodosimétrie.



- Dose en Gray (Energie déposée par unité de masse)
- Transport des particules primaires et secondaires, processus physiques pertinents
- Approximation dans le transport des électrons (transport condensé),
exemple : perte de 0.4 MeV en <10 interactions pour des photons et en 10^5 interactions pour des électrons
- Précision dépend des données de section efficace ($\rightarrow 1$ keV)
- Référence en dosimétrie clinique

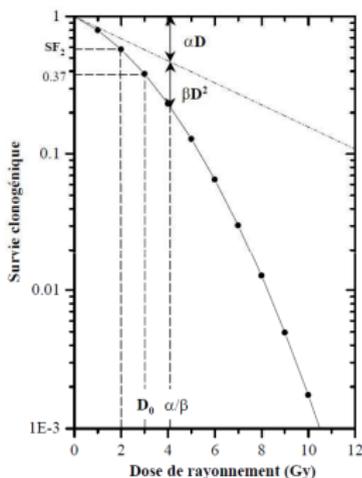
But

- Planification du traitement, basée sur la prescription médicale.

Connaissance de la réponse tumorale basée sur les courbes de survie cellulaire (type cellulaire, irradiation et fractionnement temporel) et sur l'expérience médicale.

Courbes de survies cellulaires

Modèle linéaire quadratique, modèle empirique



$$S = S_0 \times e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

α et β caractérisent une lignée cellulaire pour un type d'irradiation donnée.

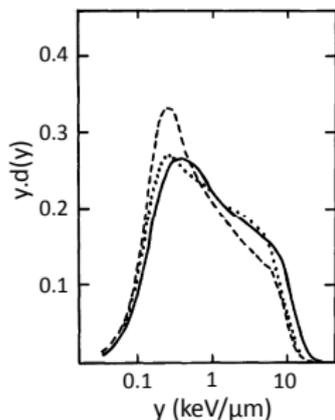
Test effectué : test de clonogénicité, évaluation de la capacité de prolifération des cellules après traitement (cellule capable d'engendrer plus de 50 cellules)

But des différentes approches dosimétriques

Trouver une base plus solide à la modélisation des courbes de survie cellulaire

Les simulations Monte Carlo

Trois approches : la dosimétrie, la **microdosimétrie** et la nanodosimétrie.



- Spectre en énergie linéique :

- Énergie linéique y

(e/l , en $\text{keV}/\mu\text{m}$ avec l la longueur moyenne traversée)

- Énergie linéique moyenne en fréquence $\overline{y_F}$

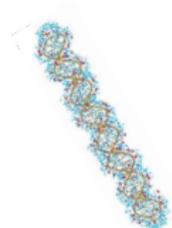
- Énergie linéique moyenne en dose $\overline{y_D}$,
qui contribue en moyenne le plus à la dose.

But

- Caractériser un rayonnement dans un milieu donné
- Développer des modèles radiobiologiques

Les simulations Monte Carlo

Trois approches : la dosimétrie, la microdosimétrie et **la nanodosimétrie**.



- Étape physique (cartographie des ionisations et excitations)
- Étape physico-chimique (production des radicaux libres)
- Étape chimique (diffusion des espèces)
- Étape biochimique (altération chimique des biomolécules)
- Étape biologique (réparation des lésions)

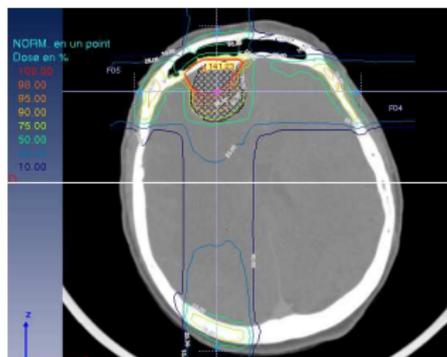
But

- Déterminer les distributions de tous les dommages primaires
- Remonter aux effets cellulaires

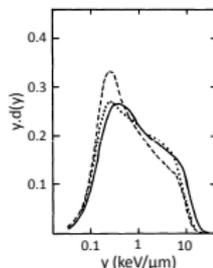
Les simulations Monte Carlo

L'approche utilisée

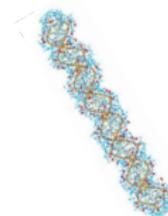
Dosimétrie



Microdosimétrie



Nanodosimétrie



Code Monte Carlo
MCNPX

Étude dosimétrique



Étude dosimétrique

Études réalisées

- 1 Qualité du faisceau
- 2 Étude de différents éléments lourds (iode, gadolinium et or)
- 3 Énergie optimale des photons
- 4 Géométrie d'irradiation
- 5 Dimension des marges nécessaires
- 6 Méthode de pondération des faisceaux

Étude dosimétrique

Études présentées

- 1 Qualité du faisceau
- 2 Étude de différents éléments lourds (iode, gadolinium et or)
- 3 **Énergie optimale des photons**
- 4 Géométrie d'irradiation
- 5 Dimension des marges nécessaires
- 6 **Méthode de pondération des faisceaux**

Définitions, au niveau de la tumeur

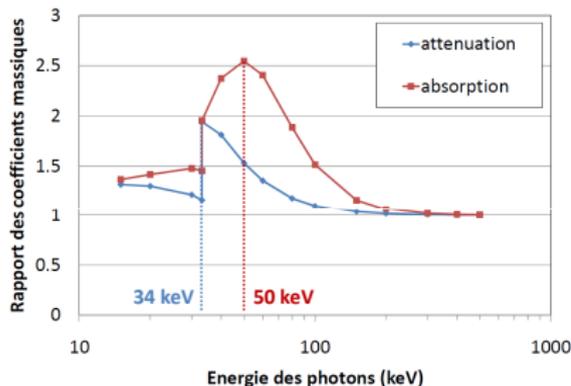
Facteur d'augmentation de dose physique (FAD) et énergies particulières

FAD

$$FAD = \frac{Dose_{Tumeur}, [I] > 0}{Dose_{Tumeur}, [I] = 0}$$

Avec $Dose_{Tumeur}$, la dose déposée dans la tumeur et $[I]$ la concentration en iode

Rapport $\frac{\mu}{\rho}$ entre
milieu aqueux
iodé (10 mg/mL)
et eau :

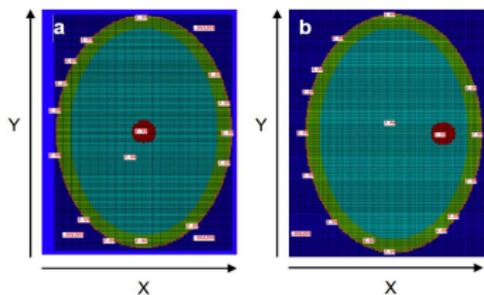


Énergies particulières

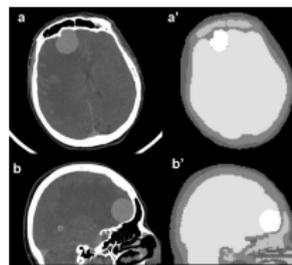
- 1 34 keV : maximum d'atténuation
- 2 50 keV : maximum d'absorption
→ FAD maximal

Géométries

Géométrie analytique et réaliste provenant d'un patient porteur d'une métastase



FANTÔME TÊTE ANALYTIQUE



COUPES SCANNER-X et géométrie MCNPX.

* Collaboration D. Broggio IRSN/LEDI

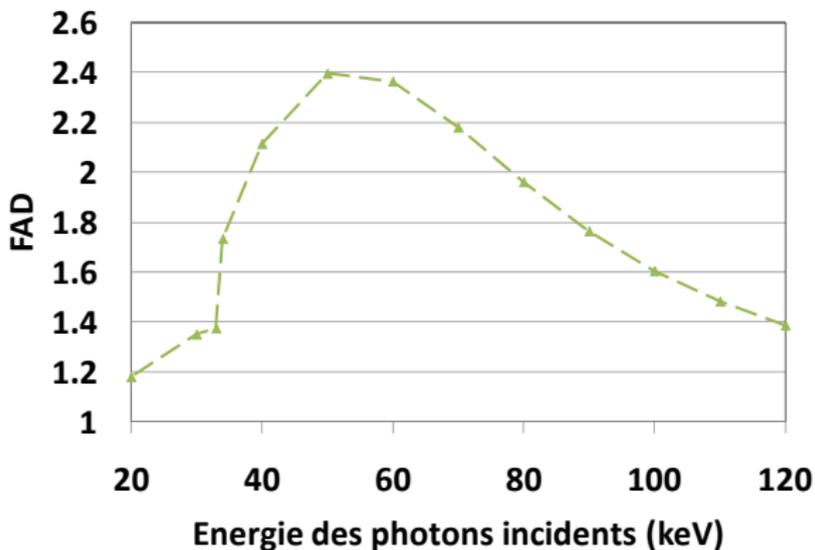
- 10 mg/mL d'iode dans la tumeur
- Composition des tissus et densités : rapport de l'ICRU n°46.
- Résolutions spatiales :
 $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ et $1.7 \times 1.7 \times 1.5 \text{ mm}^3$
- 10^8 photons \rightarrow incertitude relative $< 0.3\%$ et 6% (de 1 à 4 jours avec 2 CPU de 2592 MHz)

Énergie optimale



Énergie optimale au niveau de la tumeur

FAD simulé pour 10 mg/mL d'iode pour une tumeur centrée



Énergie optimale au niveau des tissus sains

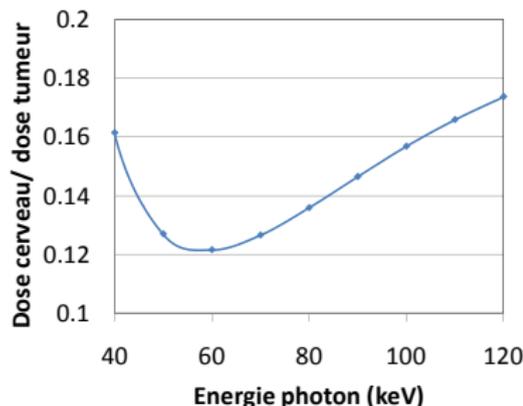
Protection des tissus sains, pour 10 mg/mL d'iode dans une tumeur centrée



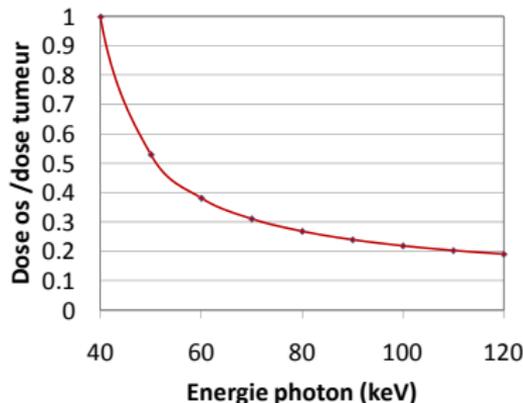
Doses définies dans la coupe centrale axiale.

Doses de tolérances : $D_{T O_5} = 60$ Gy et $D_{T \text{ Tissu cerebral}} = 45 - 60$ Gy
Emami *et al.*, 1991- Int J Radiat Oncol Biol Phys, 21(1) :109-122.

$\frac{\text{Dose Cerveau}}{\text{Dose Tumeur}}$

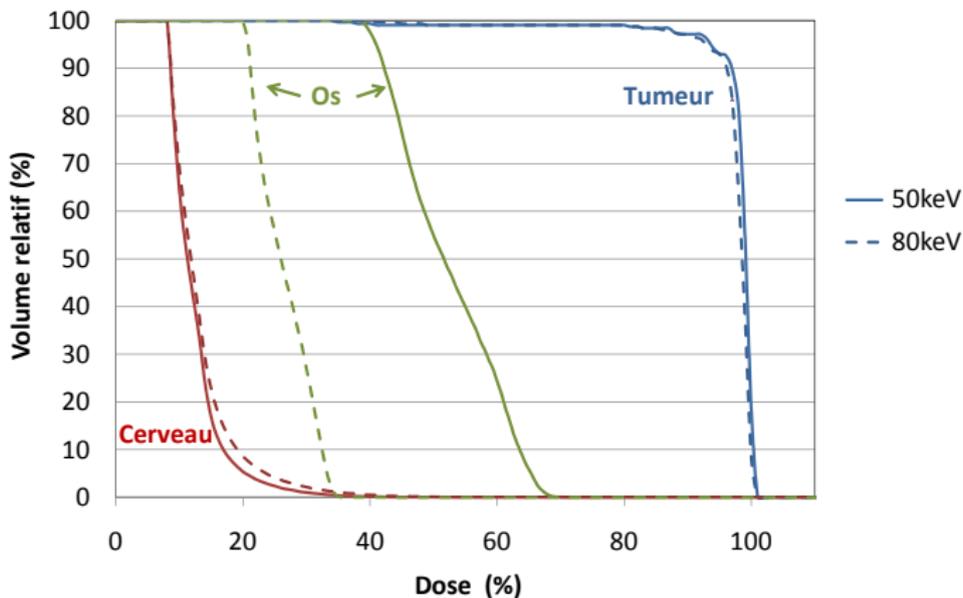


$\frac{\text{Dose Os}}{\text{Dose Tumeur}}$



Énergie optimale, comparaison

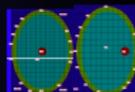
Comparaison DVH 50 et 80 keV, pour 10 mg/mL d'iode dans une tumeur centrée



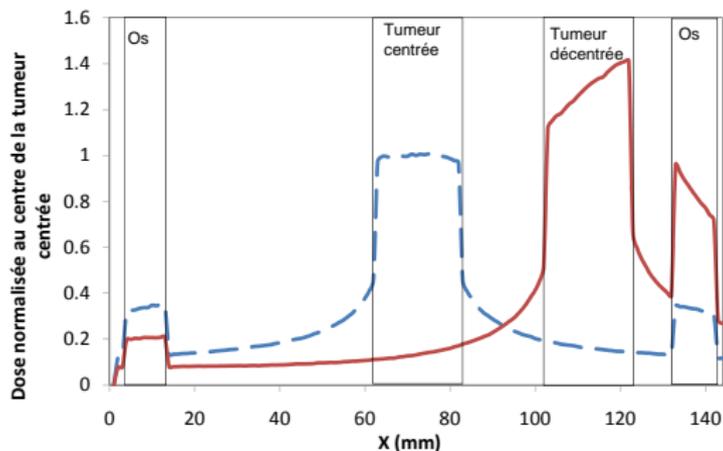
Méthode de pondération



Méthode de pondération



Pourquoi ?

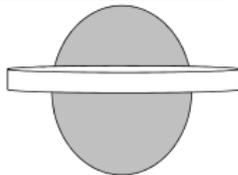
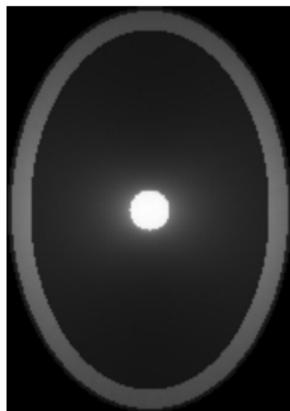


Irradiation à 80 keV en mode tomographique. Les profils sont normalisés au pixel central de la tumeur centrée.

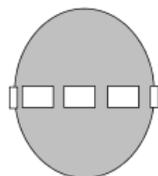
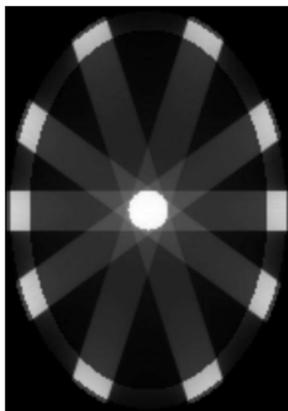
Méthode de pondération

Shémas d'irradiation, 80 keV et 10 mg/mL d'iode dans la tumeur

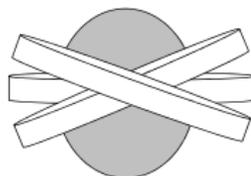
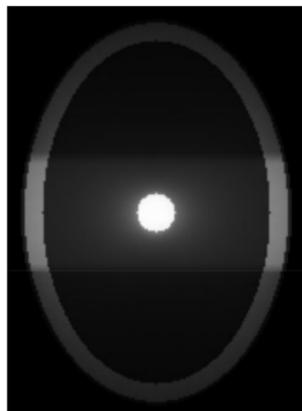
Irradiation continue



Nombre fini de faisceaux



3 arcs



Méthode de pondération

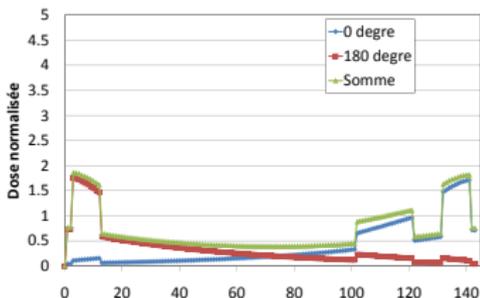
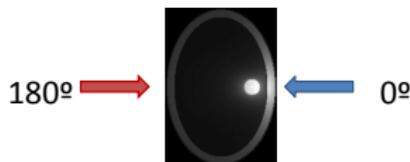
Comment ?

Illustration avec deux faisceaux de 80keV

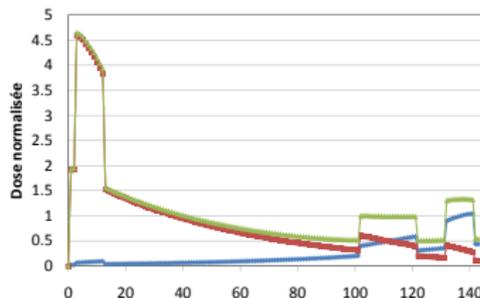


But

Homogénéiser la dose dans la tumeur



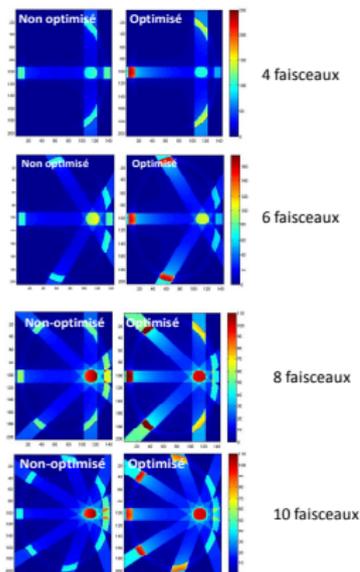
a) Profils non-optimisés (50%-50%)



b) Profils optimisés (81%-19%)

Méthode de pondération

Nombre de faisceaux



Écart types relatifs obtenus dans une ROI plane centrée dans la tumeur
 ($1 \times 1 \text{ cm}^2$) irradiée à 80 keV.

Tumeur cylindrique de 2 cm de hauteur et 2 cm de diamètre.

	$\frac{\Delta D}{D}$ (%)	
	non optimisé	optimisé
4 faisceaux	3.79	1.63
6 faisceaux	4.09	1.25
8 faisceaux	4.02	1.32
10 faisceaux	3.96	1.29

Méthode de pondération

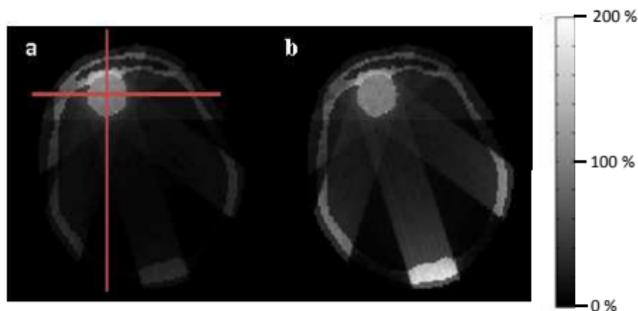
Dose maximale à l'os en fonction du nombre de faisceaux et de la qualité des faisceaux



	Dose maximale (%)	
Polychromatique <i>versus</i> monochromatique		
	non optimisé	optimisé
120 kVp ($E_{eff} = 43$ keV), 10 faisceaux	285	448
80 keV, 10 faisceaux	87	102
Nombre de faisceaux		
	non optimisé	optimisé
80 keV, 4 faisceaux	119	239
80 keV, 6 faisceaux	80	164
80 keV, 8 faisceaux	96	129
80 keV, 10 faisceaux	87	102

Méthode de pondération

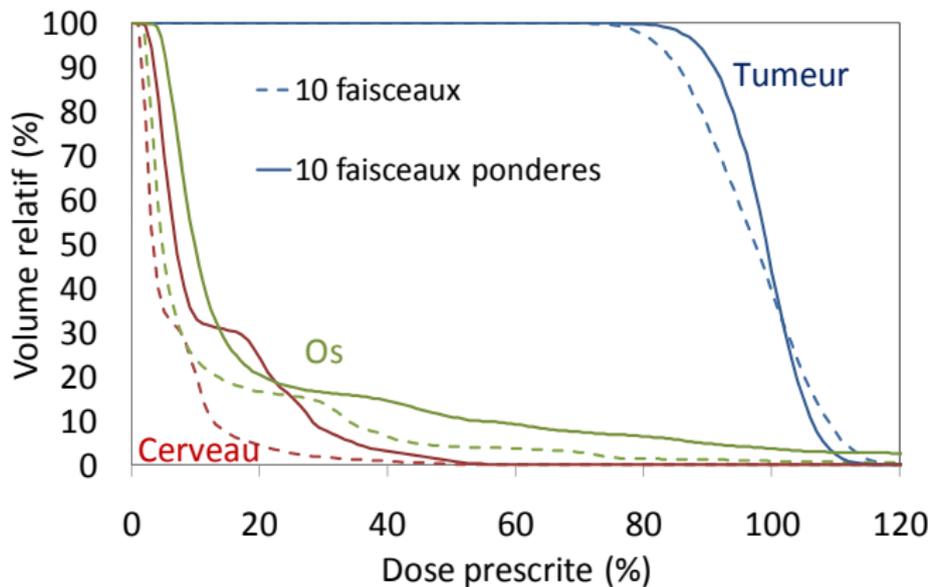
Géométrie réaliste



(a) 10 faisceaux , (b) 10 faisceaux pondérés. Irradiation à 80 keV.

Méthode de pondération

DVH obtenus à 80 keV



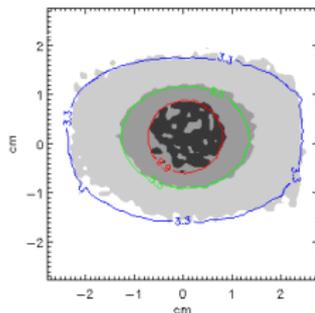
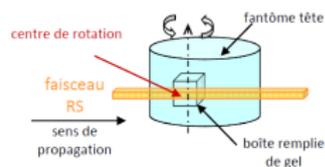
* *Edouard et al. Med. Phys. 37 (6), June 2010*

Validations expérimentales

Gel dosimétrique gel normoxique de polyacrylamide (nPAG) - Boudou et al.



Cassette de gel



gel	9,9	5,5	3,5	[Gy]
MCNPX	9,9	5,5	3,5	[Gy]

largeur du faisceau = 15 mm

Conclusion et perspectives

Conclusion

- 1 80 keV : bon compromis
- 2 Utiliser un nombre pair de faisceaux pour homogénéiser la dose (minimum 6)
- 3 Utiliser le plus de faisceaux possible pour diminuer la dose dans l'os

Perspectives

- 1 Utiliser une distribution angulaire de faisceaux permettant d'éviter les incidences où la tumeur est fortement décentrée
 - 2 Prendre en compte l'hétérogénéité de la distribution en iode
- Modulation en intensité (ou en énergie avec une autre source).

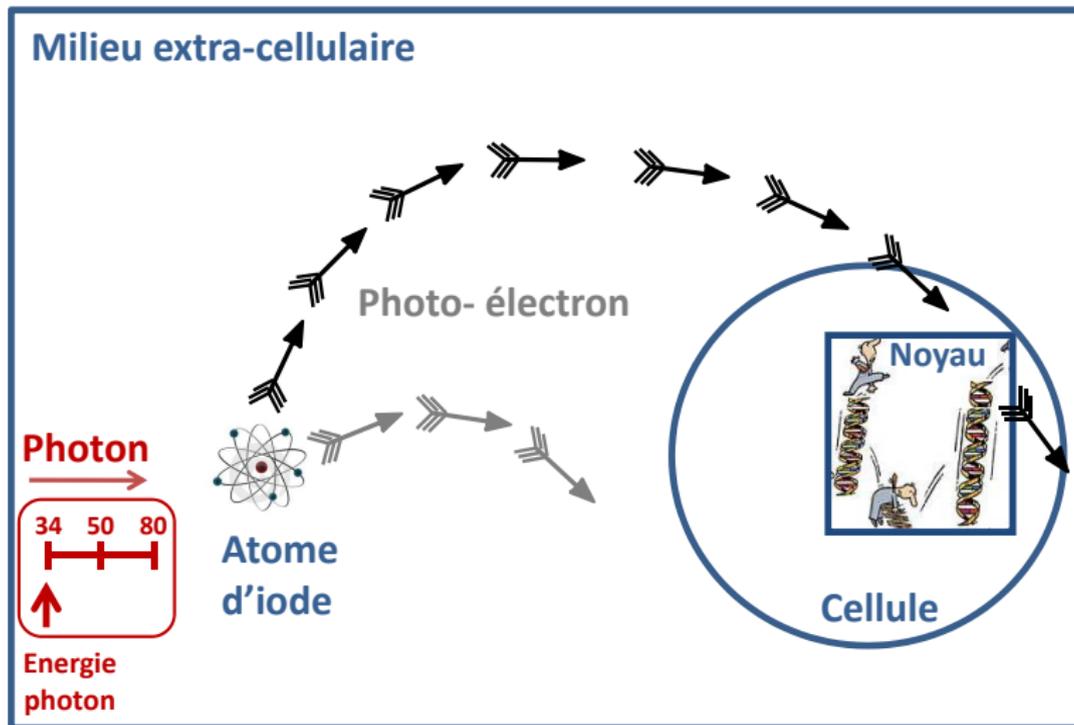
Étude microdosimétrique



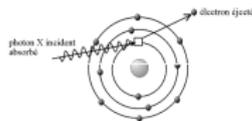
But

Prendre en compte la micro-bio-distribution de l'iode

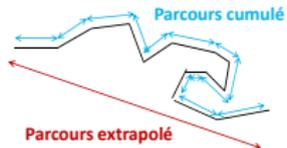
Étude microdosimétrique



Étude microdosimétrique

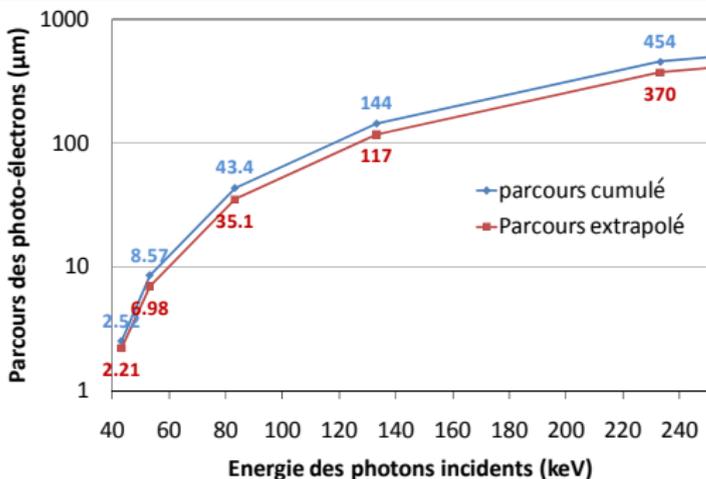


Taille cellule :
 $\sim 10 \mu m$ de diamètre



D'après Kumar et al. 2009

Photo-électrons
provenant d'un effet
photo-électrique sur la
couche K de l'atome
d'iode :



Étude microdosimétrique

Questions

- 1 Améliorer l'estimation des survies cellulaires *in vitro* ?
- 2 Source d'erreur pour l'évaluation dosimétrique de l'efficacité du traitement ?
- 3 L'énergie optimale est-elle la même à l'échelle microdosimétrique ?

Définitions

Facteur d'augmentation en énergie physique (FAE) et biologique ($SER_{10\%}$)

FAE

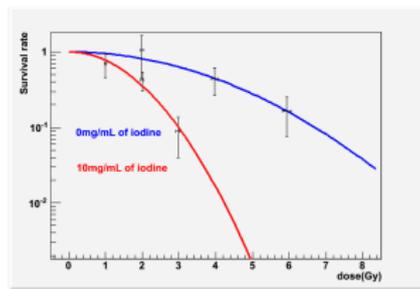
$$FAE = \frac{E_{Cible, [I] > 0}}{E_{Cible, [I] = 0}}$$

Avec E_{Cible} , l'énergie déposée dans le volume cible et $[I]$ la concentration en iode

$SER_{10\%}$

$$SER_{10\%} = \frac{Dose_{S=10\%, [I] = 0}}{Dose_{S=10\%, [I] > 0}}$$

Avec $Dose_{S=10\%}$, la dose nécessaire pour obtenir 10% de survie cellulaire



Courbes de survie cellulaire obtenues à 50 keV.

Définitions

Facteur d'augmentation en énergie physique (FAE) et biologique ($SER_{10\%}$)

FAE

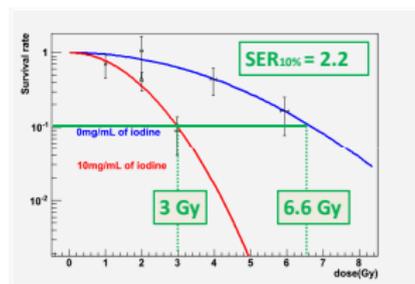
$$FAE = \frac{E_{Cible, [I] > 0}}{E_{Cible, [I] = 0}}$$

Avec E_{Cible} , l'énergie déposée dans le volume cible et $[I]$ la concentration en iode

$SER_{10\%}$

$$SER_{10\%} = \frac{Dose_{S=10\%, [I] = 0}}{Dose_{S=10\%, [I] > 0}}$$

Avec $Dose_{S=10\%}$, la dose nécessaire pour obtenir 10% de survie cellulaire



Courbes de survie cellulaire obtenues à 50 keV.

Étude microdosimétrique

Plan

- 1 Utilisation de MCNPX pour des dimensions micrométriques
- 2 Comparaison mesures *in vitro* versus simulations
- 3 Évaluation de l'erreur pour les plans de traitement

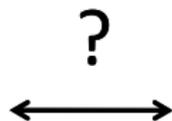
Étude microdosimétrique

MCNPX à l'échelle du micromètre

- 1 "Micro"- dosimétrie : paramètre ESTEP
- 2 Comparaison volume macroscopique *versus* le même volume discrétisé en voxels de $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$
Différence dose totale : $< 0.2\%$
- 3 Comparaison avec PENELOPE
 - Mêmes librairies, Cullen et al. 1997
 - Sections efficaces des photons : 1 eV \rightarrow 100 GeV (précis jusqu'à 1 keV)
 - Différences :
 - Interpolation des données
 - Théories du transport des électrons
 - Différence dans l'eau $< 1\%$ et jusqu'à 4% en présence d'iode

Vilches et al. 2007 et 2008

Mesures *in vitro* versus simulation

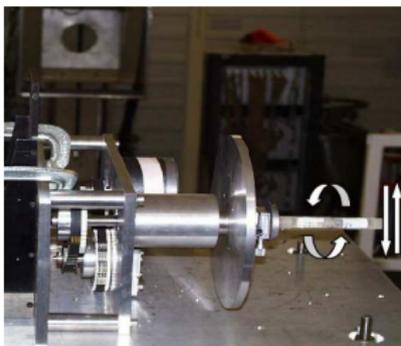


Modèles *in vitro*

Modèles *in vitro*

Cellules F98 de gliome de rat irradiées en suspension

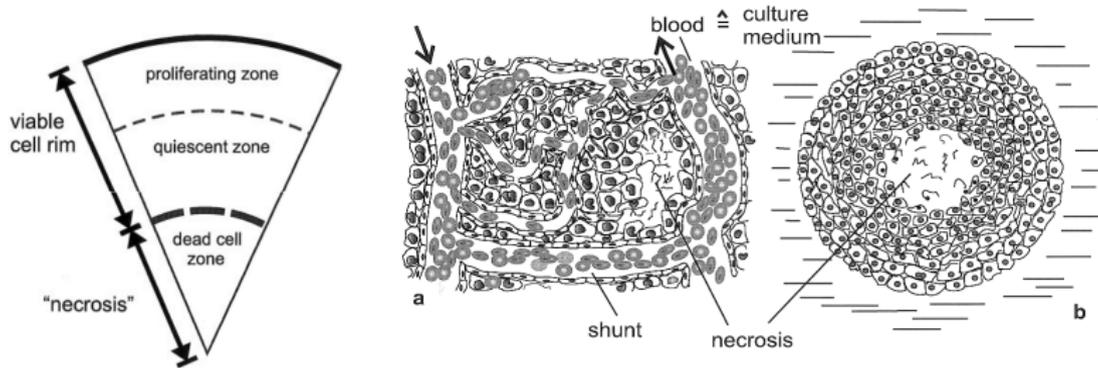
- 1 Cellules individuelles
- 2 Sphéroïdes



Dispositif d'irradiation cellulaire par rotation de cryotubes de 2 mL.

Modèles *in vitro*

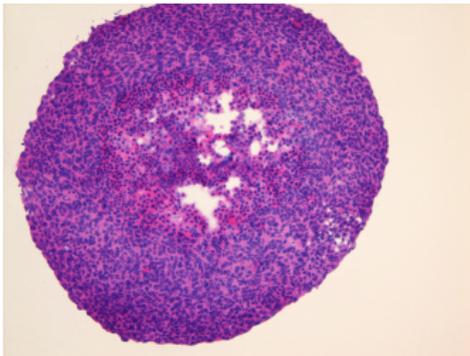
Modèle sphéroïde



Illustrations du sphéroïde Mueller-Klieser 2000 Crit Rev Oncol Hematol, 36(2-3) :123-139.

Modèles *in vitro*

Caractéristiques du modèle sphéroïde



Coupe histologique, coloration HE

① Diamètre moyen du sphéroïde :
 $718 \pm 162 \mu\text{m}$

② Diamètre moyen de la nécrose :
 $198 \pm 58 \mu\text{m}$

③ Porosité = $\frac{\text{Volume interstitiel}}{\text{Volume total}}$

Porosité : $\sim 20\%$

Porosité du tissu cérébral

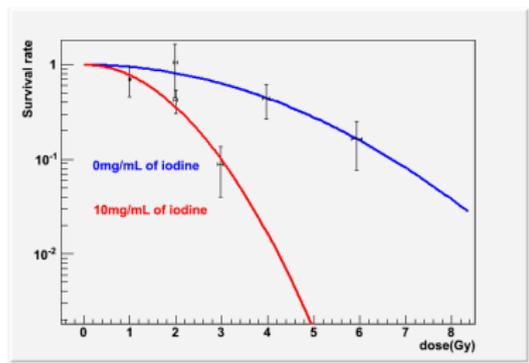
Déterminée par microscopie bi-photonique

* Collaboration avec JC Vial, Laboratoire de Spectrométrie Physique

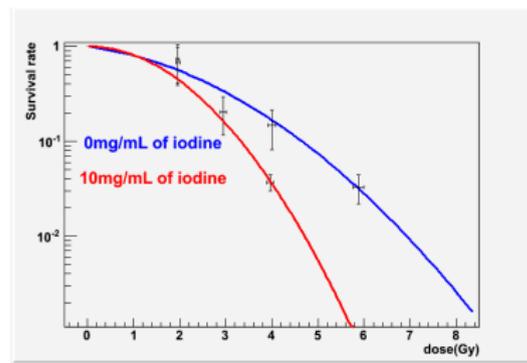
Modèles *in vitro*

Résultats, exemple à 50 keV pour 10 mg/mL d'iode

A 50 keV, **FAD = 2.5**



Cellules individuelles,
SER_{10%} = 2.25



Sphéroïdes,
SER_{10%} = 1.4

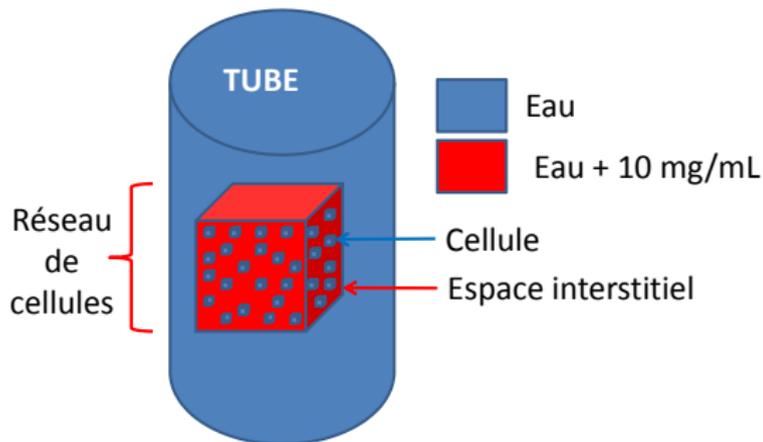
Modèles *in vitro* Résultats expérimentaux

Modèle cellulaire	Énergie (keV)	SER _{10%}
suspension	34	1.4
sphéroïde	34	1.5
suspension	50	2.25
sphéroïde	50	1.4
suspension	80	1.6
sphéroïde	80	1.1

Résumé des SER_{10%} obtenus pour des cellules F98 en présence ou non de 10 mg/mL d'iode (Ioméron).

Étude microdosimétrique

Conventions de visualisation et de notation



Notation utilisée : ([iode] cellule | [iode] espace interstitiel | [iode] tube)

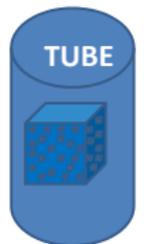
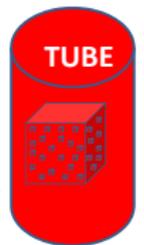
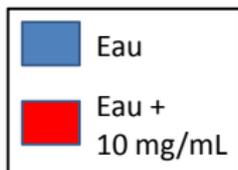
Exemple : (0 | 10 | 0)

Simulations

Paramètres

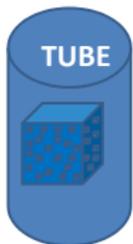
Approche classique:

$$FAE_h = \frac{(10 \mid 10 \mid 10)}{(0 \mid 0 \mid 0)}$$



Approche micro:

$$FAE_p = \frac{(0 \mid 10 \mid 10)}{(0 \mid 0 \mid 0)}$$



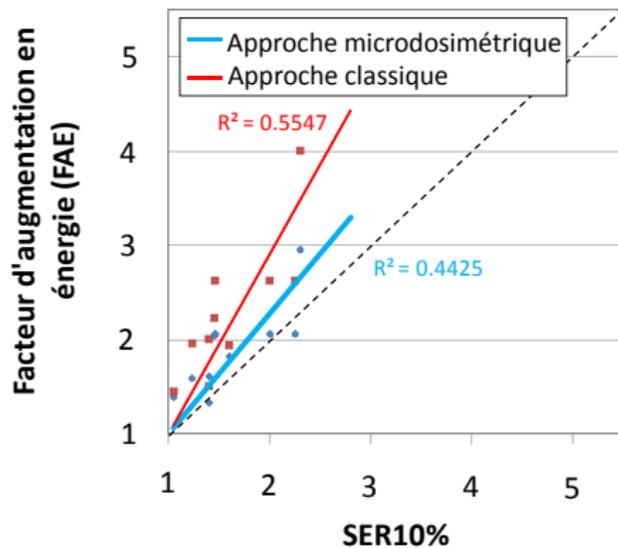
Porosités utilisées

- Cellules individuelles : 95%

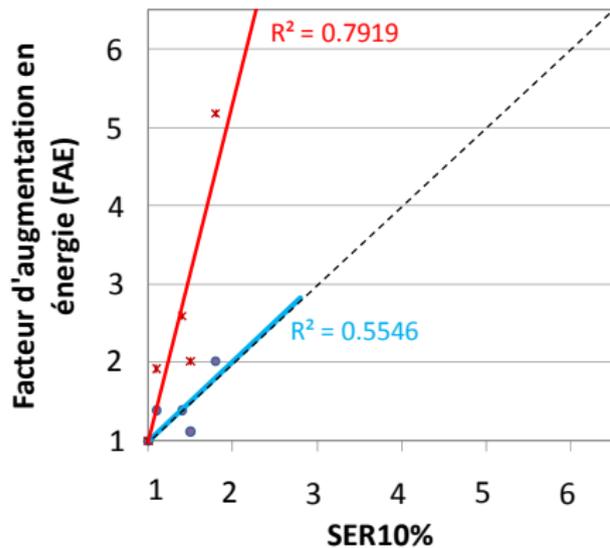
- Sphéroïdes : 20%

Comparaison résultats *in vitro* et simulations

Cellules individuelles



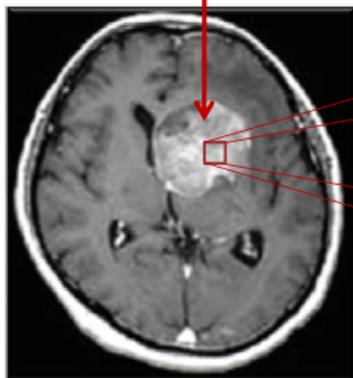
Sphéroïdes



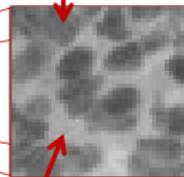
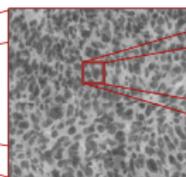
Évaluation de l'erreur sur les plans de traitement

But

Concentration **macroscopique** en **iode** de **10mg/mL**.



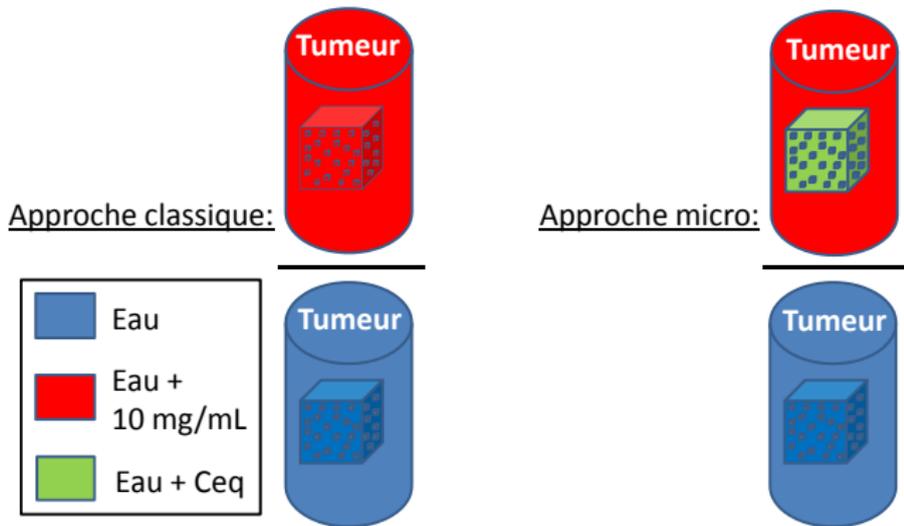
Concentration **microscopique** en **iode** dans les **cellules** de **0mg/mL**.



Concentration **microscopique** en **iode** dans le milieu extracellulaire de **50mg/mL** (porosité tissulaire de 20%)

Évaluation de l'erreur sur les plans de traitement

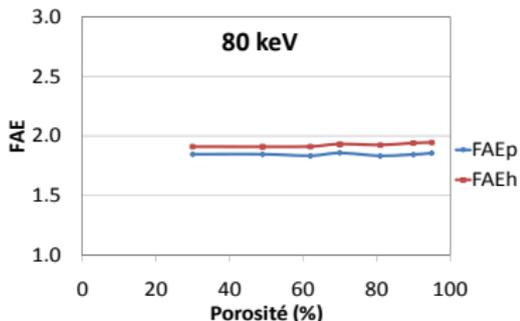
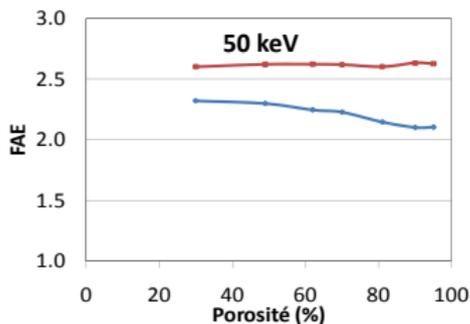
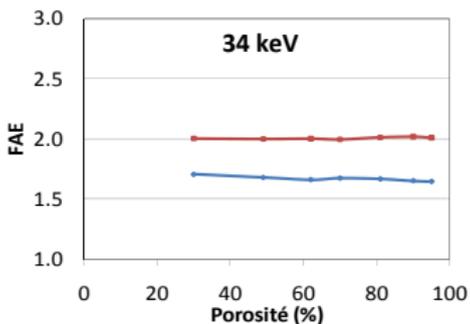
Géométrie et paramètres de simulation



porosité (%)	30	49	62	70	81	90	95
[I] équivalente (mg/mL)	33.33	20.13	16.13	14.29	12.35	11.11	10.53

Évaluation de l'erreur sur les plans de traitement

Résultats à 34, 50 et 80 keV

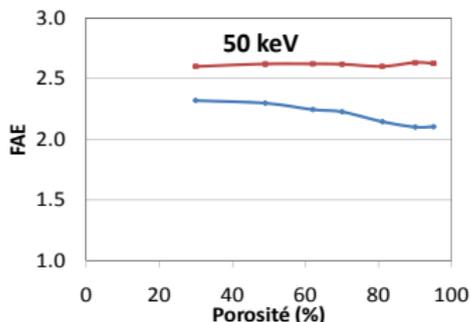
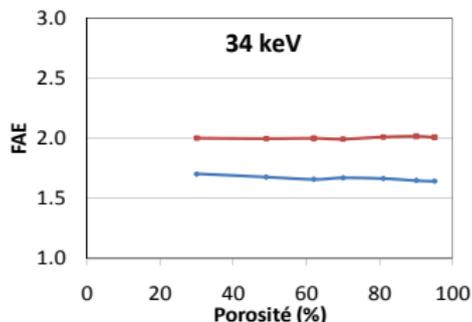


Approche classique : $FAEh = \frac{(10 | 10 | 10)}{(0 | 0 | 0)}$

Approche micro : $FAEp = \frac{(0 | Ceq | 10)}{(0 | 0 | 0)}$

Évaluation de l'erreur sur les plans de traitement

Résultats à 34, 50 et 80 keV



Réorganisation après photo-ionisation de la couche K

Couche	Énergie de liaison (keV)	Énergies moyennes totales (keV)	
		Photons de fluorescence	Electrons Auger
K	33.169	26.2	6.8

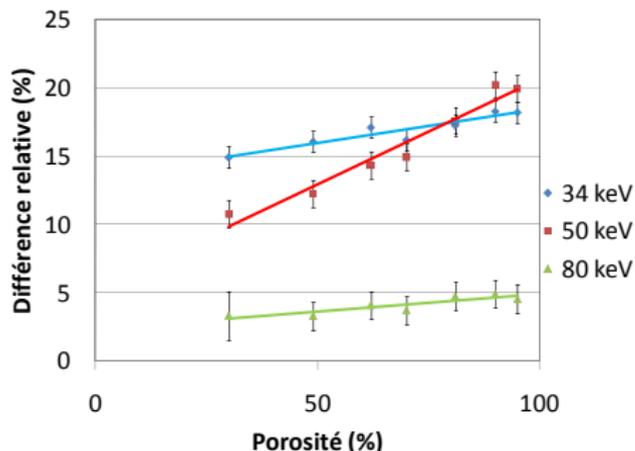
Parcours des photo-électrons

suivant l'énergie des photons

34 keV	50 keV	80 keV
< 1µm	~5.8µm	~38µm

Évaluation de l'erreur sur les plans de traitement

Résultats à 34, 50 et 80 keV



$$Diff = \frac{FAEh - FAEp}{FAEh}$$

80 keV

- 1 Différence : 3-5 %
- 2 Constant quelle que soit la porosité

Conclusion microdosimétrie

- 1 80 keV
 - Correspond à l'optimum dosimétrique
 - Distribution en énergie moins dépendante de la distribution en iode
 - Surestimation de la dose de 3 - 5%
 - Au niveau du noyau FAE proche à 50 et 80 keV
- 2 Modèle *in vitro* 3D
 - Bon modèle biologique (porosité = 20%)

Perspectives microdosimétrie

Microdosimétrie

- Validation expérimentale avec un compteur proportionnel dopé avec de l'iode (supprime tout biais biologique)
- Approche nanodosimétrie pour les agents vectorisés dans les cellules (nanoparticules, CEA Saclay)

Sphéroïde

Modèle dans lequel l'agent doit diffuser

Modèle contenant des cellules à différentes phases du cycle cellulaire

- Étude d'agents pharmacologiques, s'incorporant dans l'ADN
- Étude de la combinaison agent pharmacologique et agent de contraste

Conclusion générale

But : Améliorer le traitement des tumeurs cérébrales

Outil : Combinaison locale d'éléments lourds et d'une irradiation à basse énergie

Contexte : Futurs essais cliniques

Résultats

- Paramètres d'irradiation
- Méthodologie d'homogénéisation de la dose
⇒ Efficacité du traitement maximisée
- Prise en compte de la micro-bio-distribution de l'iode
⇒ Conséquences sur la prescription

MERCI !!

Merci pour votre attention !

MERCI aussi à

Hélène, Pierre, Laure, Seb, Mathias, François, Jean-François,
Anne-Marie, Yolanda, Claudio Ferrero, Rainer Wilcke, David
Broggio, Jean-Claude Vial, Thierry, Christian, Clément, Charline,
Margot, Julia, Franck, Florence, Marion, Mélanie

et MERCI
pour le soutien de toute ma famille et amis.

Énergie optimale d'un point de vue microdosimétrique

FAE au niveau du noyau, géométrie et paramètres de simulation

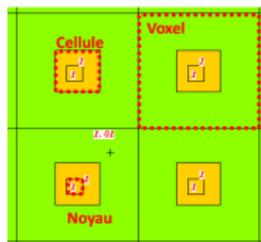


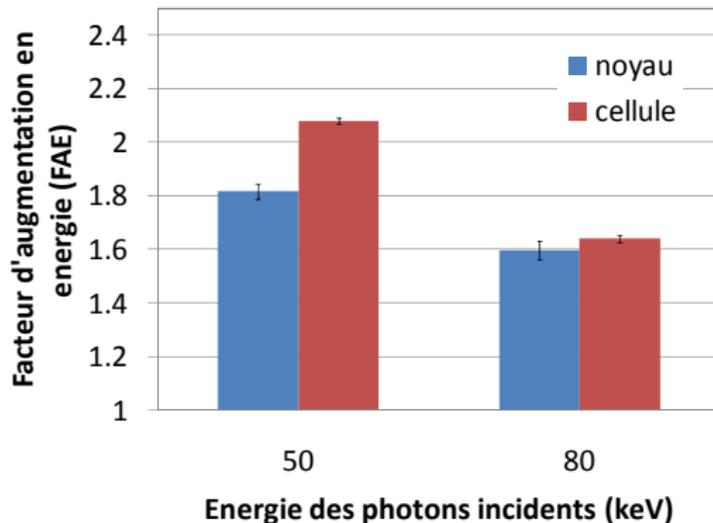
Schéma de 4 voxels de la géométrie utilisée (voxel cubique : $22 \mu\text{m}$ de coté, cellule cubique : $8 \mu\text{m}$ et le noyau cubique : $3 \mu\text{m}$). rapport Volume noyau/cellule $\sim 7 - 8\%$, d'après Jorgensen *et al.* 2007 et Neumann *et al.* 2007.

Paramètres de simulations

- Porosité : 95%
- Énergies : 50 et 80 keV
- (0 | 0 | 10 | 0)

Énergie optimale d'un point de vu microdosimétrique

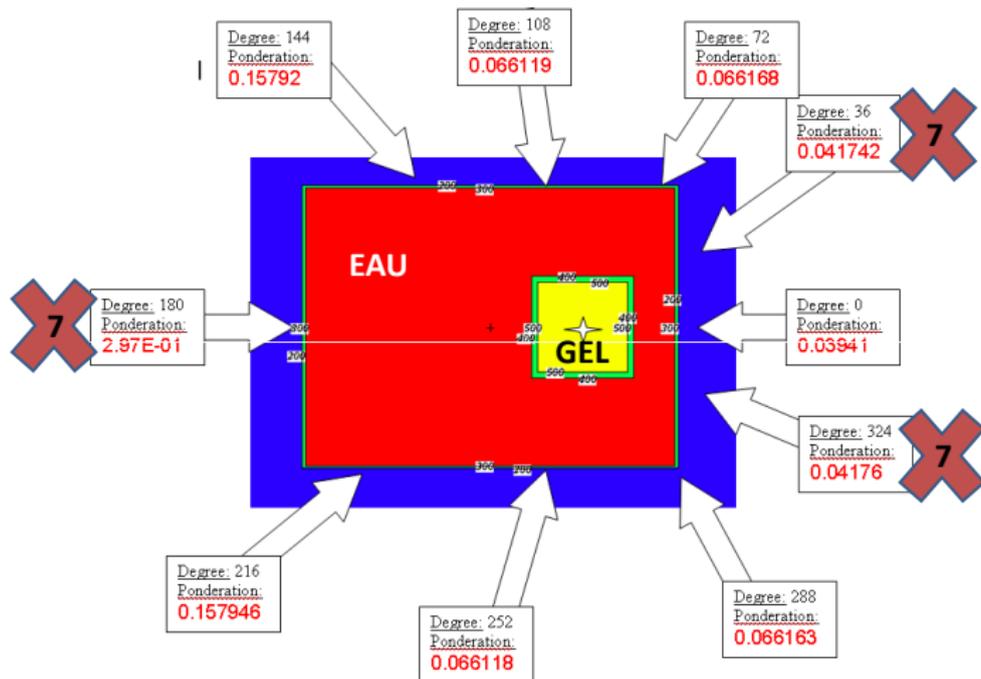
Résultats



Comparaison des FAE obtenus dans la cellule et dans les noyaux pour des photons de 50 et 80 keV et pour 10 mg/mL d'iode dans l'espace interstitiel et 0 mg/mL dans le tube (0 | 10 | 0).

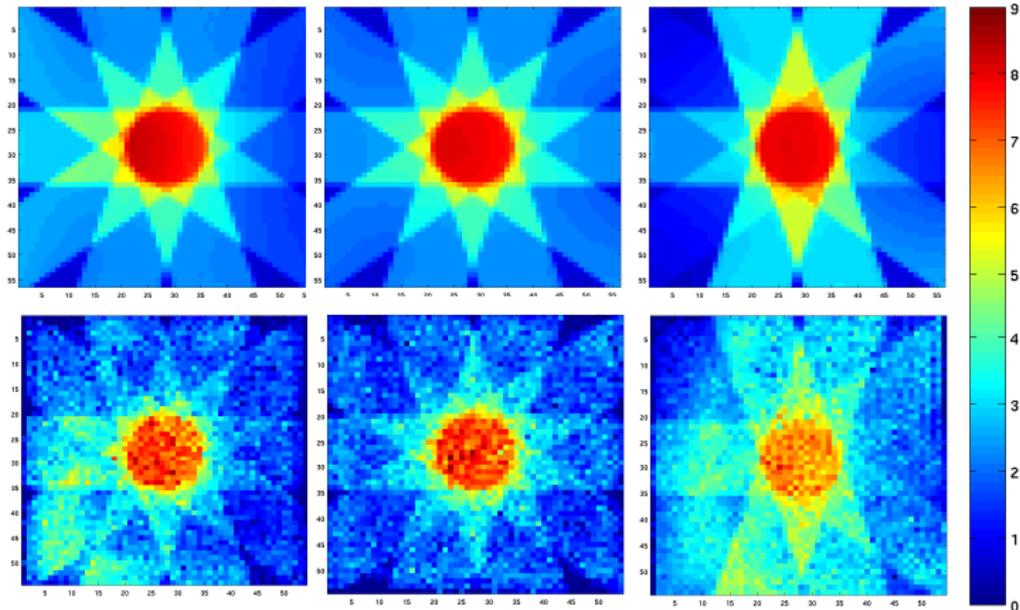
Validations expérimentales

Géométrie



Validations expérimentales

Résultats : cartes de dose



Modèles *in vitro*

Temps de diffusion de l'iode dans le sphéroïde, estimation expérimentale

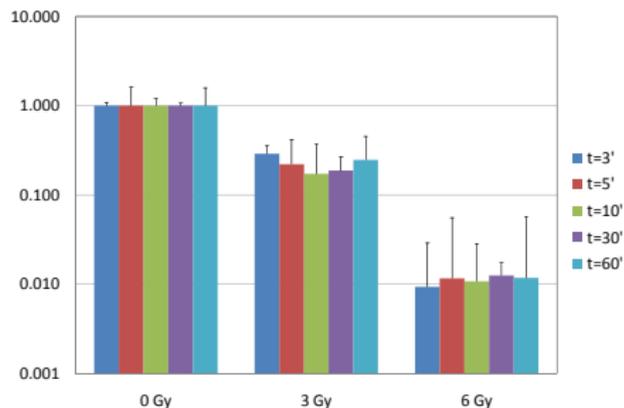


Figure: Résultats des tests clonogéniques (survies normalisées) obtenus avec un faisceau de 200 kVp pour différentes doses et temps de diffusion de l'iode dans le sphéroïde (temps avant irradiation). Le débit de dose utilisé est de 1 Gy/min.

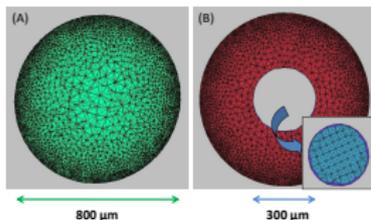
Modèles *in vitro*

Temps de diffusion de l'iode dans le sphéroïde, estimation par simulation

Modèle de El-Kareh et al. 1993, *Biophys J*,64(5) :1638-1646

$$D^* / D_o = \frac{2\varepsilon}{3 - \varepsilon}$$

D_o et D^* les coefficients de diffusion libre et apparent et ε la porosité.



modèle	zone	porosité	$D^* (\times 10^{-10} .m^2.s^{-1})$
homogène	périphérie	20%	1.08
	nécrose	20%	1.08
hétérogène	périphérie	20%	1.08
	nécrose	40%	2.32

Table: Récapitulatif des coefficients de diffusion effectifs utilisés pour les simulations.

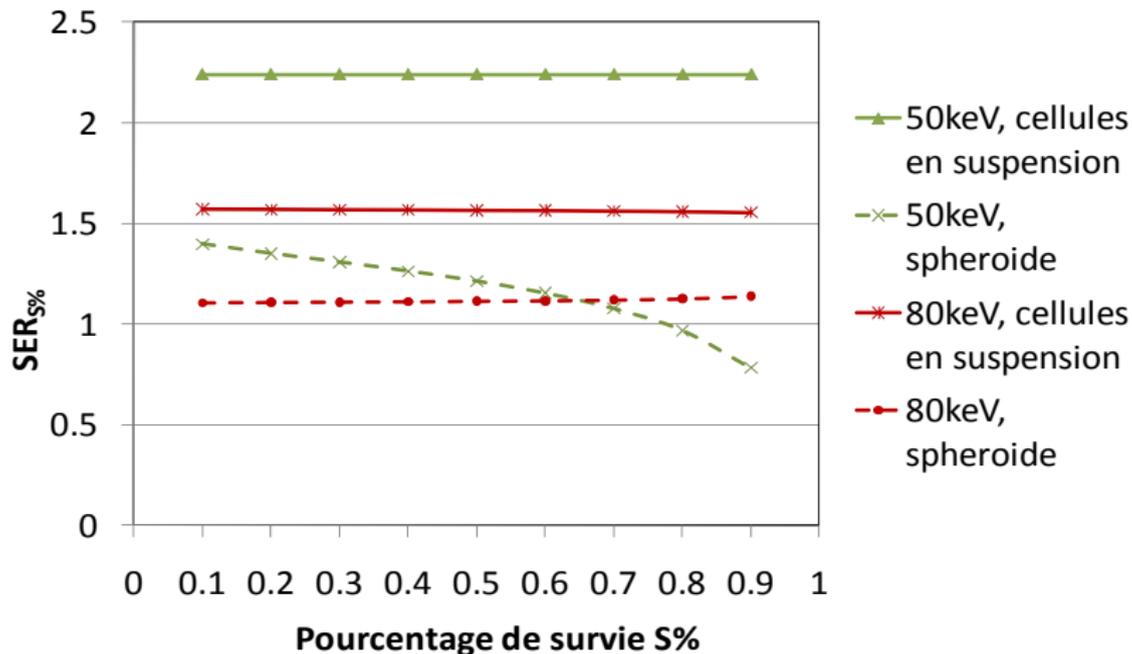
Modèles *in vitro*

Temps de diffusion de l'iode dans le sphéroïde, estimation par simulation

Type de simulation	Seuil 95 %		Seuil 90 %	
	Centre	Nécrose	Centre	Nécrose
Sphéroïde homogène 20%	9' 15''	8' 35''	7' 32''	6' 55''
Sphéroïde hétérogène (20% et 40%)	11' 15''	10' 35''	9' 5''	8' 20''

Table: Temps nécessaires pour atteindre une concentration de 90 ou 95 % de C_o ($10 \text{ mg/mL} = 12.9 \text{ mM} = 12.9 \text{ mol.m}^{-3}$) au centre du sphéroïde, ou à $r = 155 \mu\text{m}$, proche de l'interface région nécrotique, région normale pour le sphéroïde hétérogène.
 Précision : +/- 5 secondes.

SER en fonction du pourcentage de survie



La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron

Utilisation d'un faisceau monochromatique

- 1 Supprime le problème de durcissement de faisceau
- 2 Diminution de la dose à l'os

