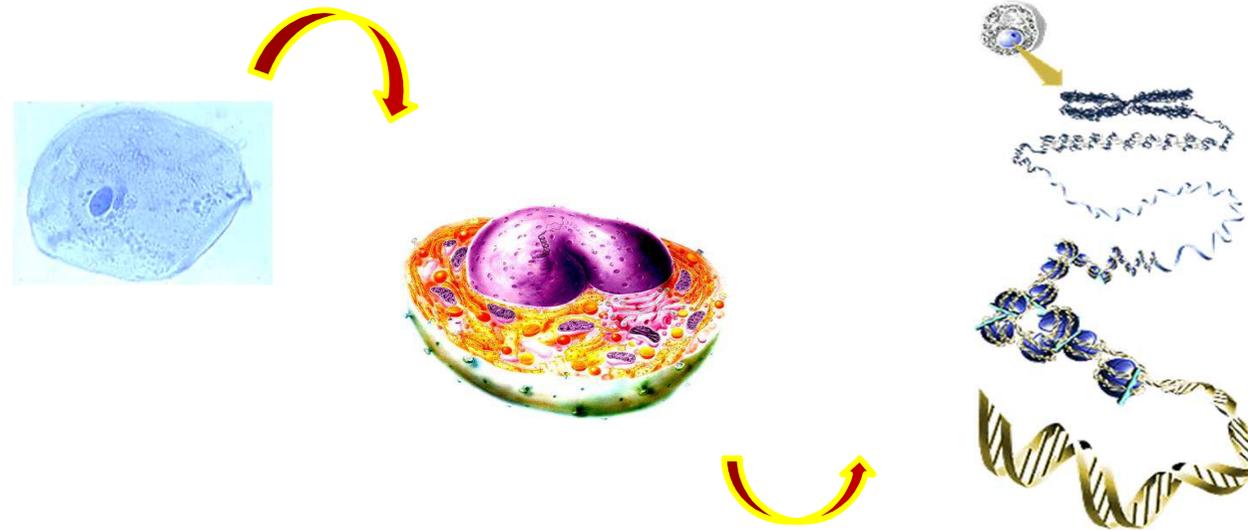


Simulation Monte-Carlo de la dosimétrie cellulaire en radiothérapie vectorisée par des émetteurs α , β et Auger

Aymeric Ferreira, Elif Hindié, Clément Morgat, Jean-Emmanuel Groetz
Christophe Champion



CELLDOSE: A Monte Carlo Code to Assess Electron Dose Distribution—S Values for ^{131}I in Spheres of Various Sizes

Christophe Champion¹, Paolo Zanotti-Fregonara², and Elif Hindié^{3,4}

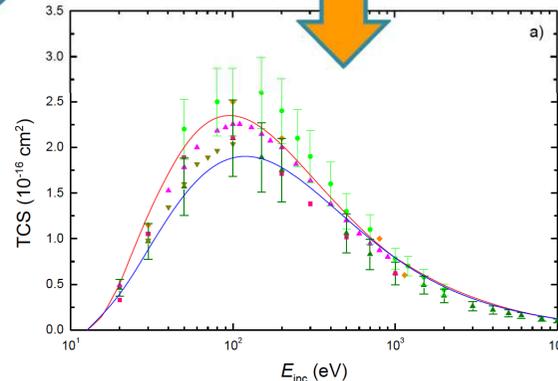
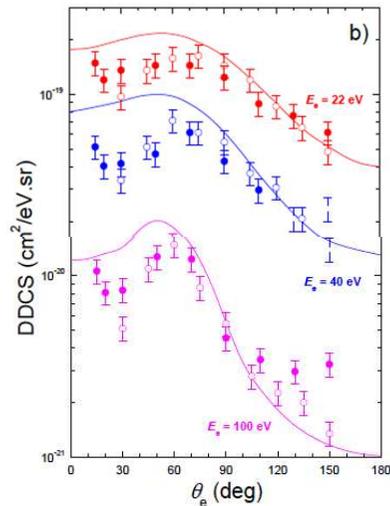
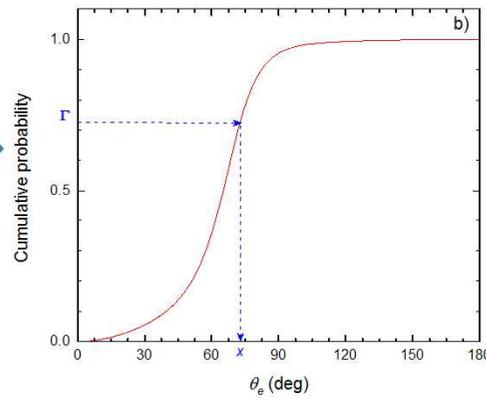
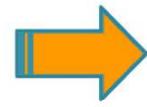


Table I – Monte Carlo Track Codes in Radiation Research.

Code	Author	Medium	Particle	Energy Range
ETRAN	Berger & Seltzer	all	e ⁻ & phot	10 keV - 1 GeV
EGS4	Nelson	all	e ⁻ & phot	10 keV - 1 GeV
PTRAN	Berger	H ₂ O	proton	50 - 250 MeV
MCNP	Briemeister	all	neutron	eV – MeV
PENELOPE	Salvat	all	e ⁻ & e ⁺	1keV-100MeV
PREGRINE	Hartmann Siantar	tissue	phot. & e ⁻	Therapy beam

Sections efficaces différentielles

pour décrire la cinématique complète de la collision

Sections efficaces totales

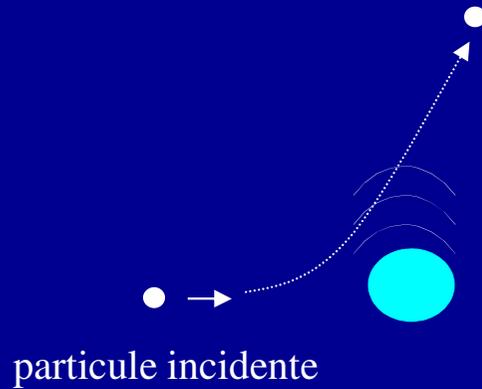
pour définir le type de collision et le libre parcours entre les événements



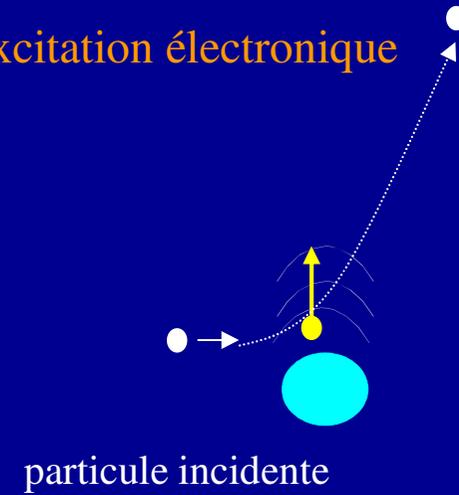
Electron and POsitron TRANsport
(Champion *et al.*, IJRB 2012)

CELLDOSE: prise en compte de toutes les interactions électroniques

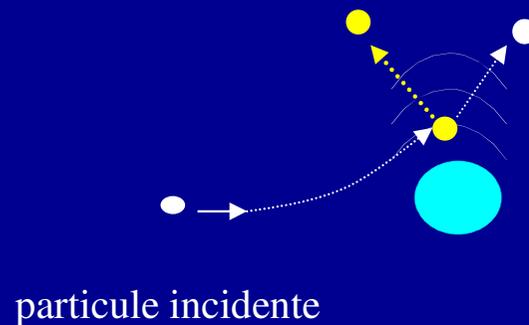
Diffusion élastique



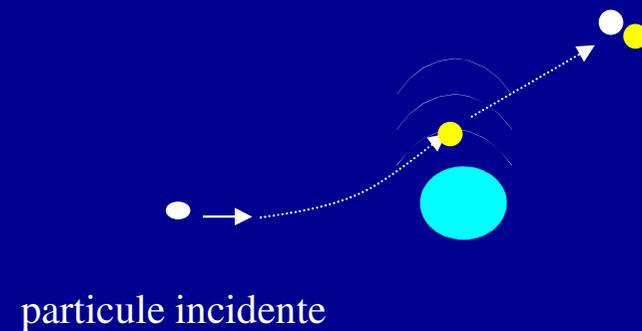
Excitation électronique



Ionisation

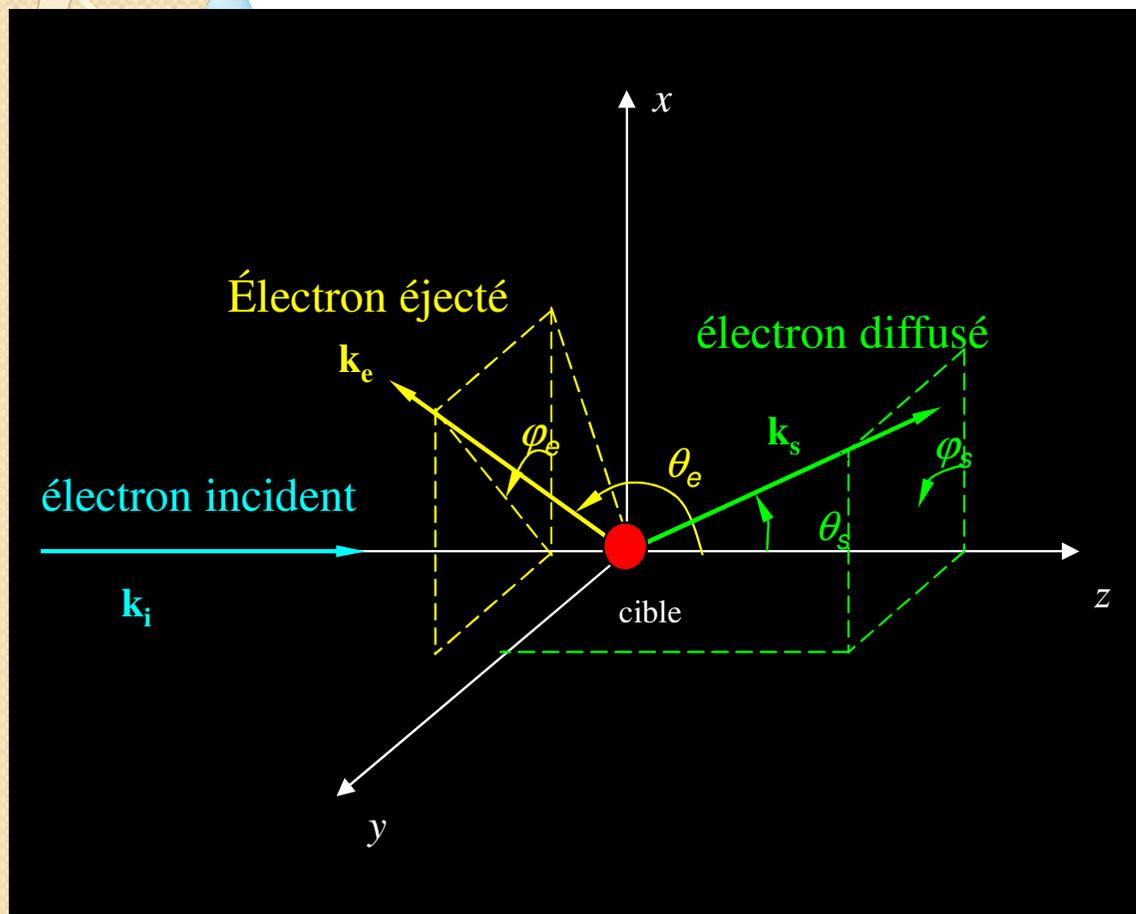


Formation de Positronium (e^+)



CELLDOSE: exemple de l'ionisation

Sections efficaces triplement différentielles



$$\frac{d^3\sigma}{d\Omega_e d\Omega_s dE_e} = \frac{k_e k_s}{k_i} |M|^2$$

$$M = \frac{1}{2\pi} \langle \Psi_f | V | \Psi_i \rangle$$

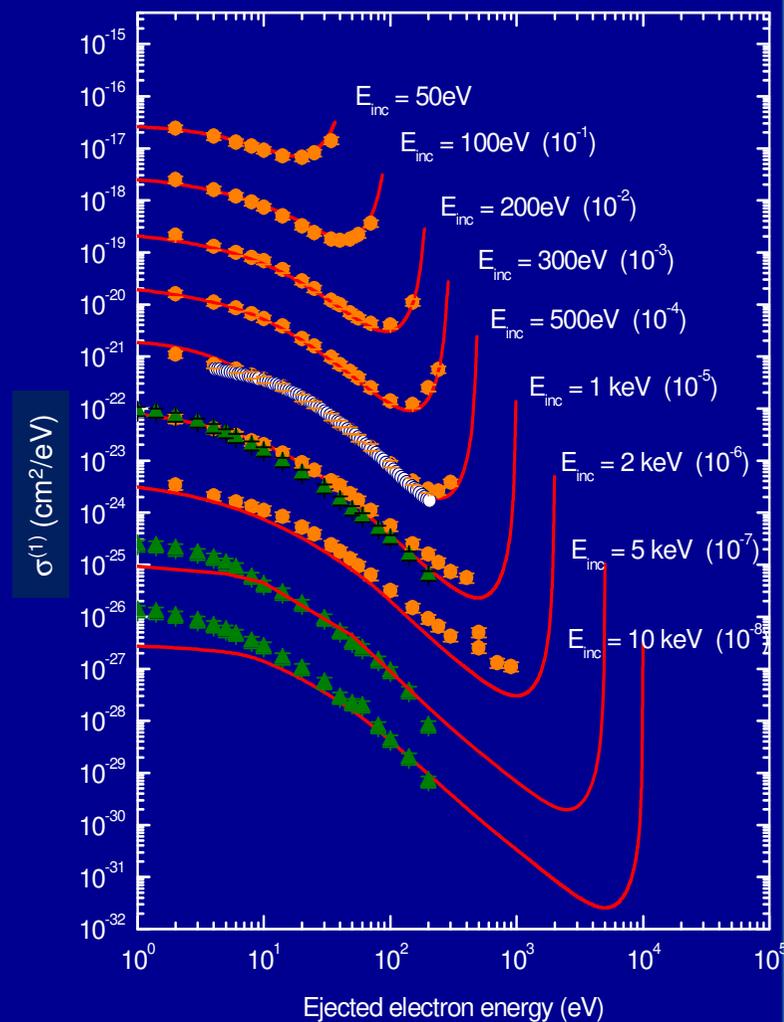
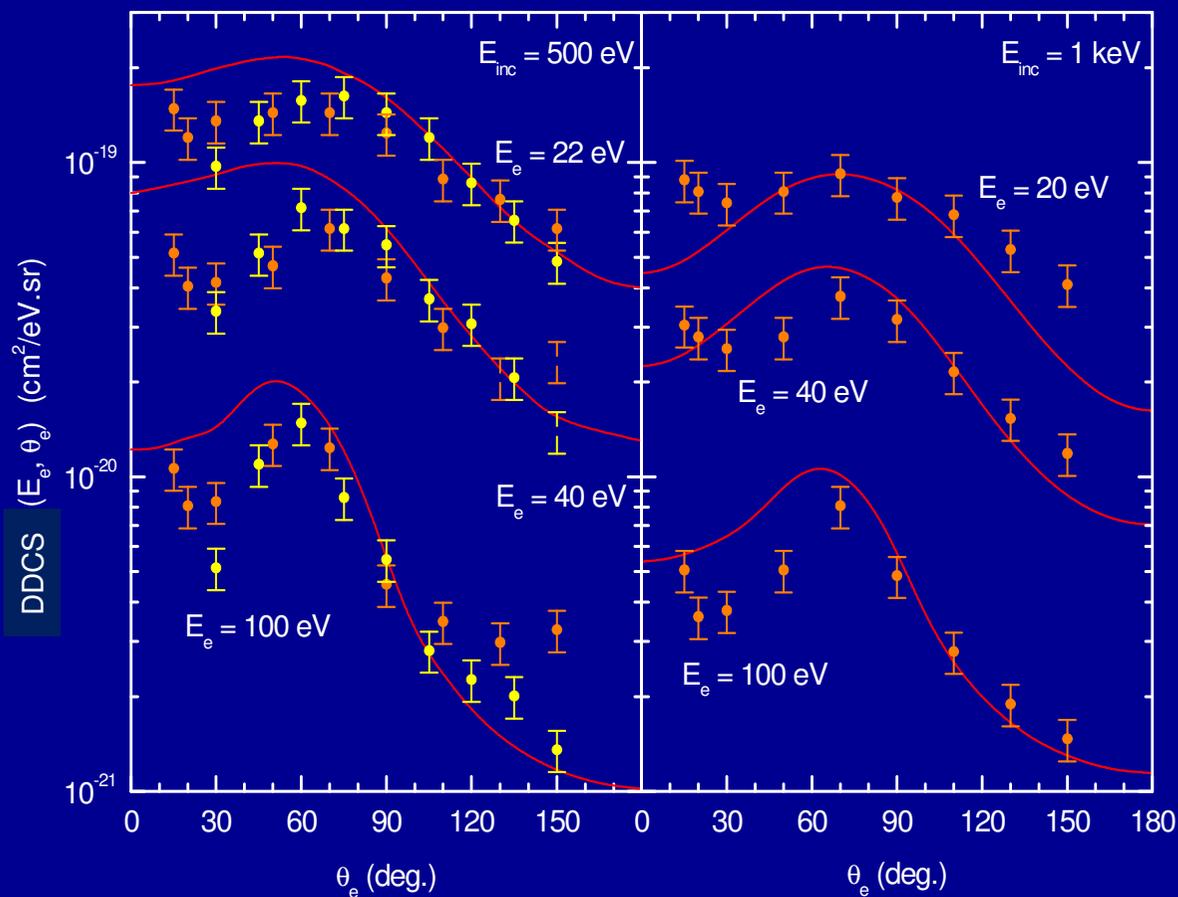
$$V = -\frac{8}{r_0} - \frac{1}{|\vec{r}_0 - \vec{R}_1|} - \frac{1}{|\vec{r}_0 - \vec{R}_2|} + \sum_{i=1}^{i=10} \frac{1}{|\vec{r}_0 - \vec{r}_i|}$$

Toutes les cibles sont décrites dans le cadre de la chimie quantique via **GAUSSIAN 09**.

Les fonctions d'onde sont décrites dans l'approximation **Hartree-Fock** optimisé au niveau MP2/6-31G(d), i.e. en incluant des **effets de corrélation** du second ordre de perturbation MP2 et en utilisant des orbitales gaussiennes

CELLDOSE: exemple de l'ionisation

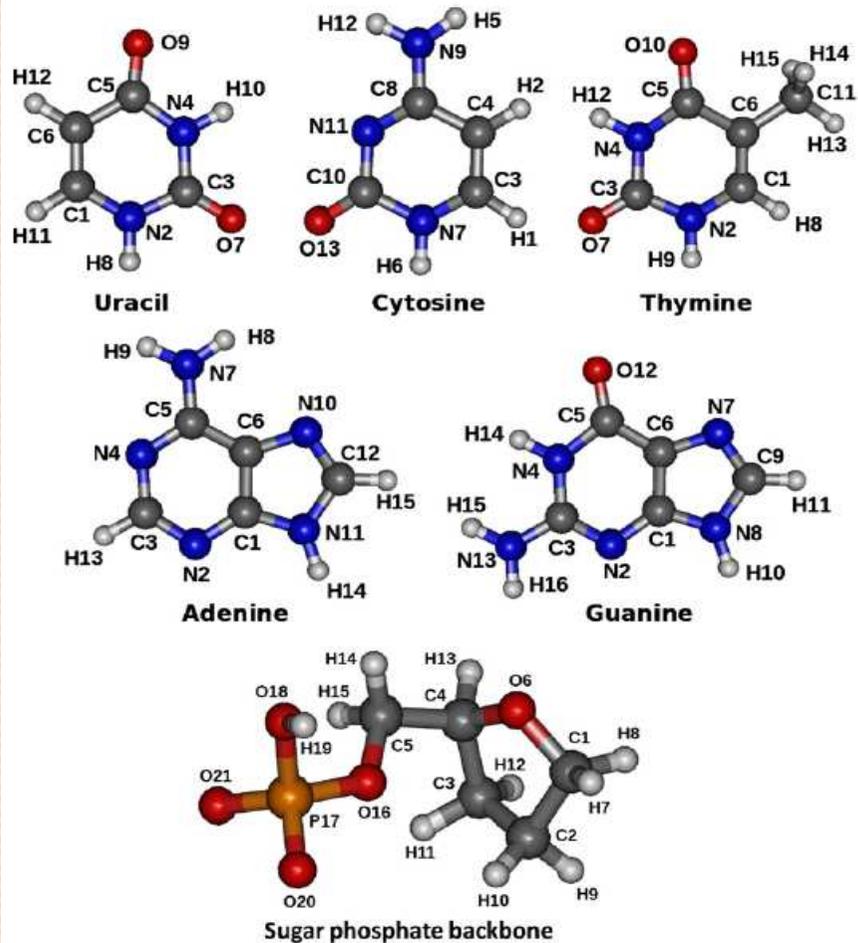
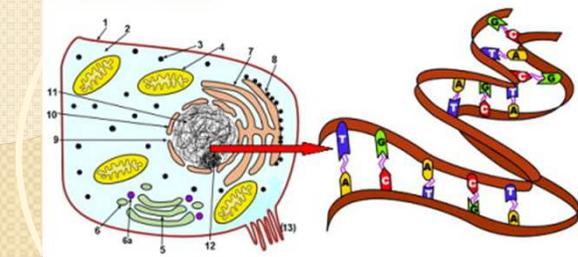
Sections efficaces différentielles: théorie vs expérience



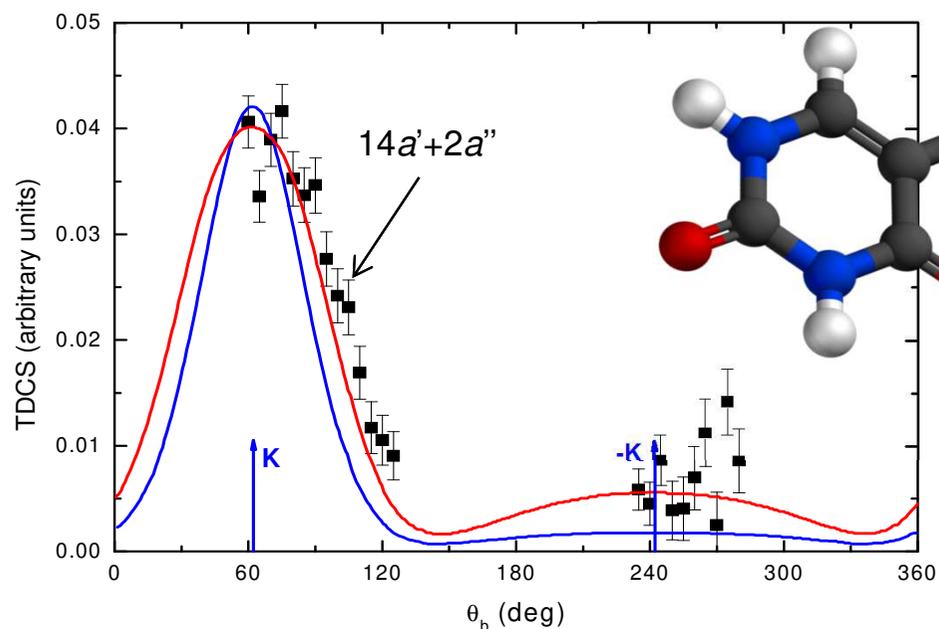
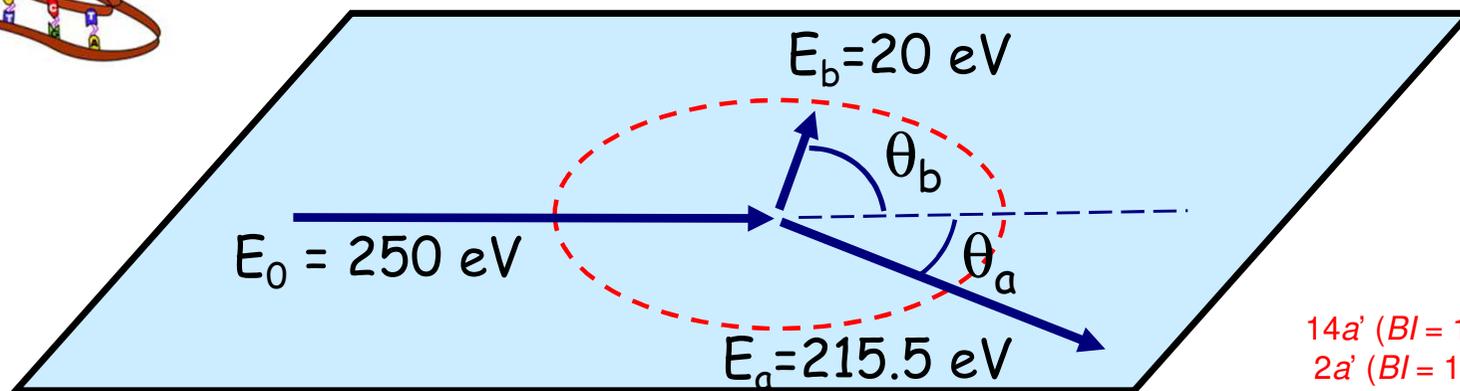
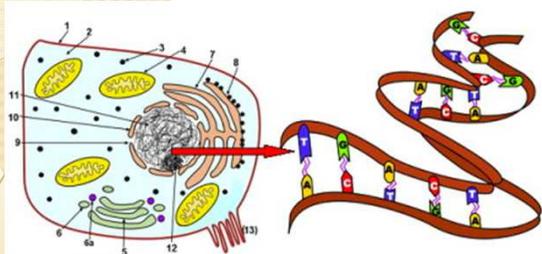
CELLDOSE: de l'eau à l'ADN

TABLE I. Comparison between our calculated vertical ionization potentials and a compilation of existing experimental data for the different DNA components here investigated.

	Present results (eV)	Experimental values (eV)	
		Colson <i>et al.</i> ³⁵	Bernhardt and Paretzke ²⁹
Guanine	8.24	8.24	8.0 ± 0.2 8.24 ± 0.03 7.85
Adenine	8.44	8.57	8.3 ± 0.1 8.9 ± 0.1 8.48 8.44 ± 0.03
Cytosine	8.94	9.42	9.0 ± 0.1 8.9 ± 0.2 8.94 ± 0.03 8.45
Thymine	9.14	9.74	9.0 ± 0.1 9.4 ± 0.1 9.14 ± 0.03 9.20 9.02
SP backbone	10.53	Colson <i>et al.</i> ³³ 11.10 (Z-DNA) 11.32 (B-DNA)	10.52

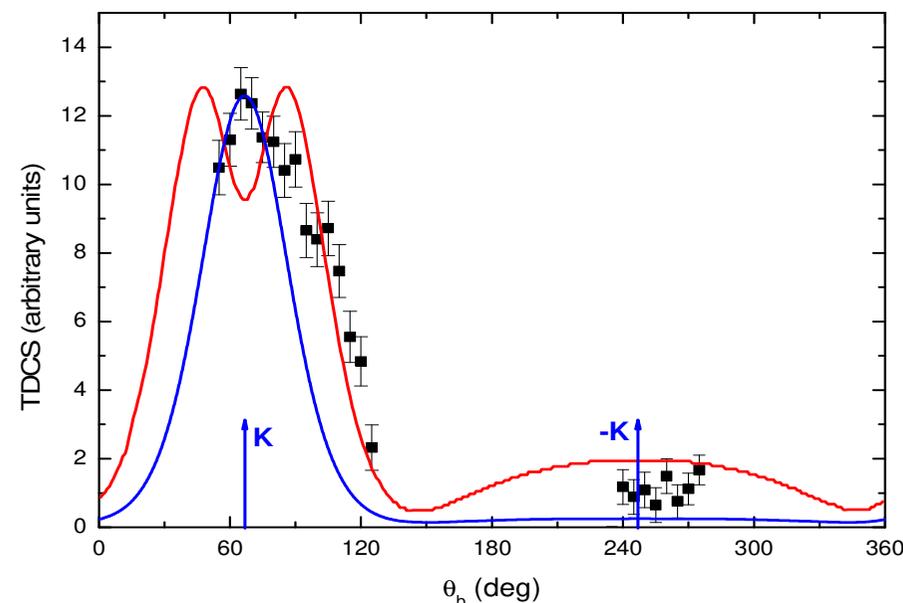


CELLDOSE: ionisation de la thymine (théorie vs expérience)



Section efficace triplement différentielle $\theta_a = -10^\circ$
 (■) exp. data, (—) $14a'$ orbital, (—) $2a''$ orbital

instrumental binding energy resolution ≈ 1.5 eV FWHM



Section efficace triplement différentielle $\theta_a = -15^\circ$
 (■) exp. data, (—) $14a'$ orbital, (—) $2a''$ orbital.

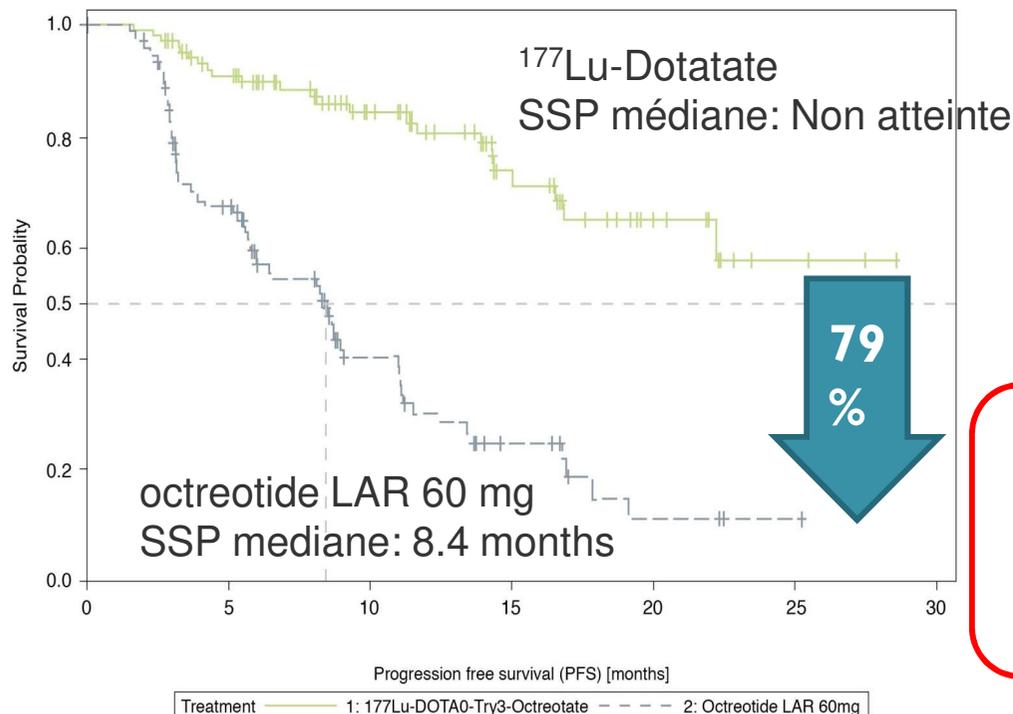
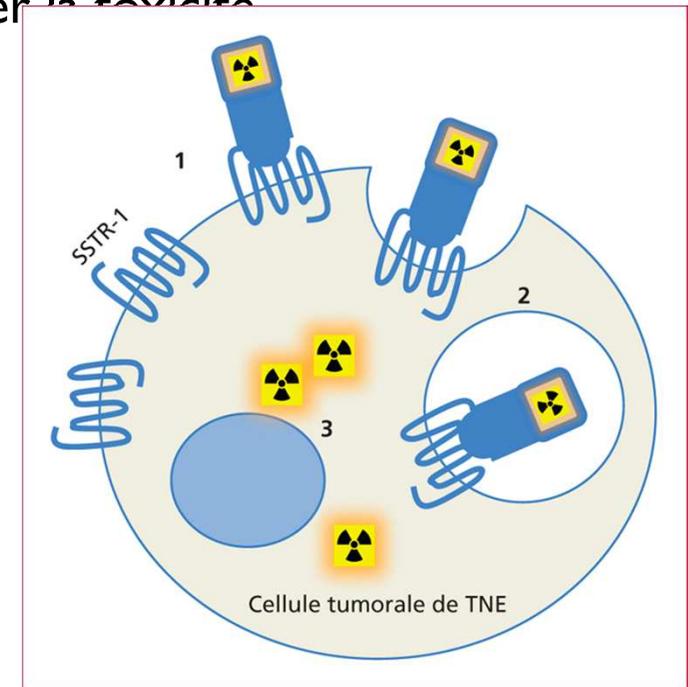
LA RADIOTHERAPIE VECTORISEE

Principe:

- Délivrer une dose de radiation au tissu tumoral résiduel, visible ou occulte (*micro métastases*)
- Nécessite un bon ciblage du tissu tumoral
 - Rapport activité tumorale/ activité tissus sains élevé
 - Optimiser efficacité et limiter la toxicité

Exemples:

- Cancer de la thyroïde : ^{131}I
- Tumeurs endocrines digestives : ^{177}Lu -DOTATATE
- Lymphomes : ^{90}Y -Zevalin
- Radiothérapie intra-artérielle hépatique : ^{90}Y -microsphères



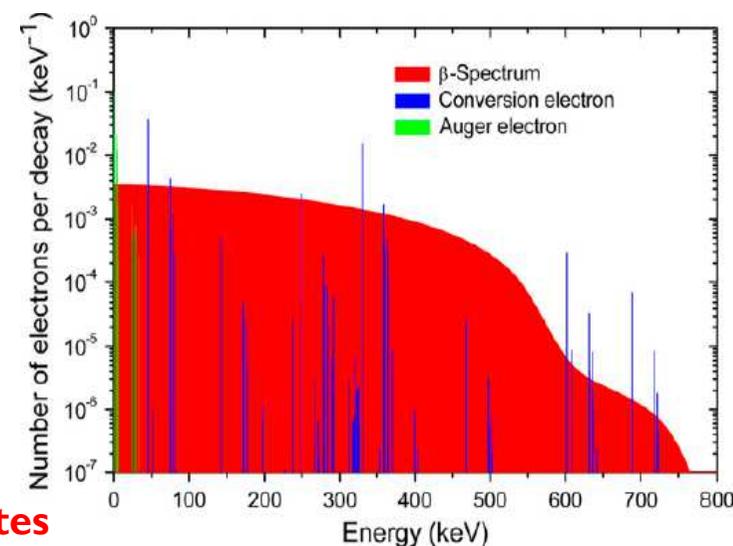
Réduction de 79% du risque de progression ou de décès

SSP estimée dans le bras ^{177}Lu -Dotatate \approx **40 mois**

CELLDOSE: A Monte Carlo Code to Assess Electron Dose Distribution—S Values for ^{131}I in Spheres of Various Sizes

Christophe Champion¹, Paolo Zanotti-Fregonara², and Elif Hindié^{3,4}

Calcul de dose dans des phères isolées pour des rayons allant de 2,5 mm à 0.05 mm et dans lesquelles l' ^{131}I était réparti de manière homogène.

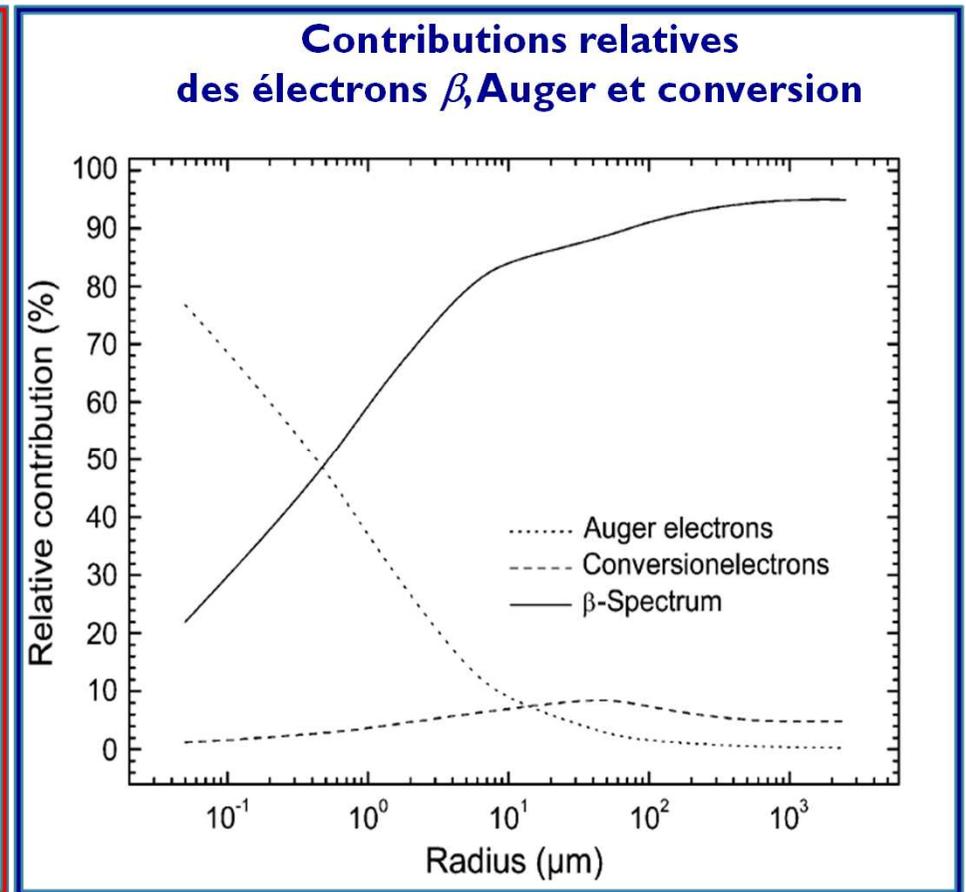
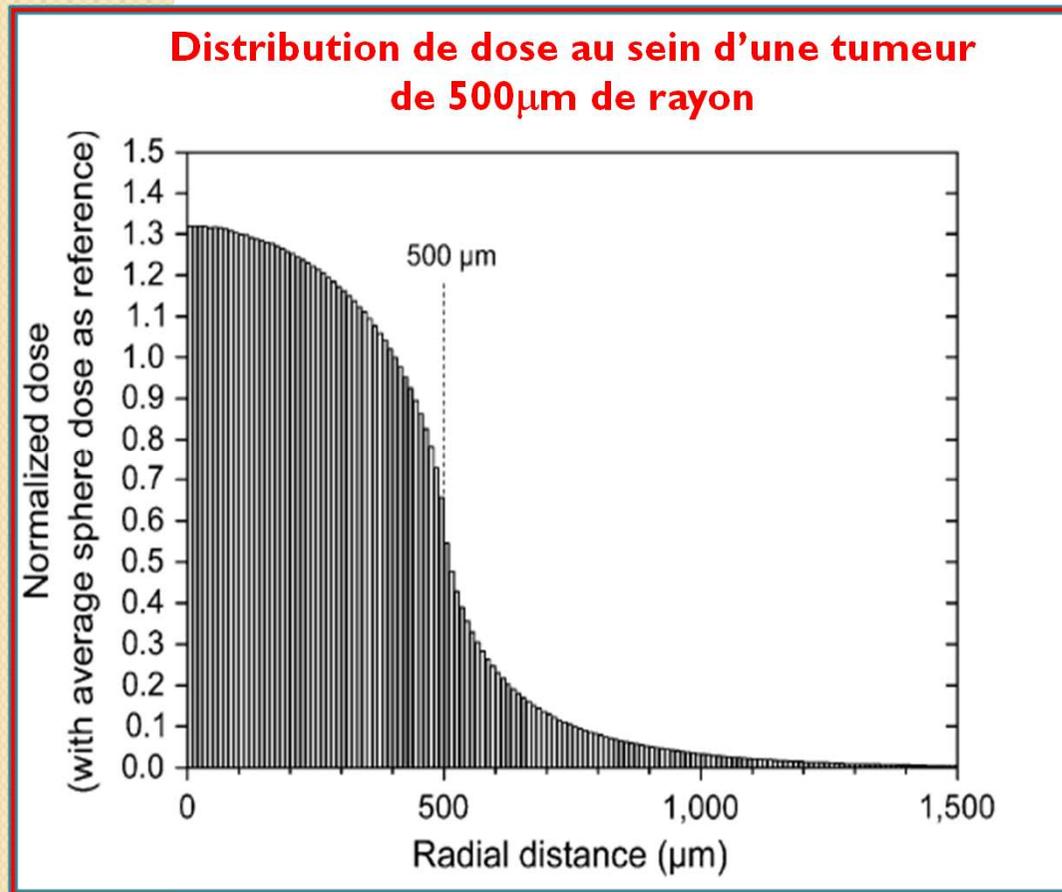


S values (Gy/Bq) en très bon accord avec les données existantes

Sphere radius (μm)	Sphere diameter (μm)	Fraction of energy retained in sphere	S value (Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹): this work	S value: Goddu et al. (12,13)*	Comparison with present work [†]	S value: Bardiès and Chatal (14) [‡]	Comparison with present work [§]
0.05	0.1	4.3×10^{-4}	2.51×10^1				
0.1	0.2	6.81×10^{-4}	4.82				
0.5	1	2.13×10^{-3}	1.22×10^{-1}				
1	2	3.42×10^{-3}	2.42×10^{-2}	2.53×10^{-2}	+4.5%		
5	10	1.18×10^{-2}	6.70×10^{-4}	6.5×10^{-4}	-3%		
10	20	2.15×10^{-2}	1.55×10^{-4}	1.45×10^{-4}	-6.5%	1.61×10^{-4}	+3.9%
15	30	3.02×10^{-2}	6.53×10^{-5}			6.93×10^{-5}	+6.1%
50	100	8.73×10^{-2}	5.08×10^{-6}			5.38×10^{-6}	+5.9%
100	200	1.53×10^{-1}	1.12×10^{-6}	1.03×10^{-6}	-8%	1.2×10^{-6}	+7.1%
150	300	2.11×10^{-1}	4.55×10^{-7}			4.91×10^{-7}	+7.9%
200	400	2.62×10^{-1}	2.39×10^{-7}	2.16×10^{-7}	-9.6%	2.59×10^{-7}	+8.4%
300	600	3.5×10^{-1}	9.47×10^{-8}			1.03×10^{-7}	+8.8%
500	1,000	4.92×10^{-1}	2.86×10^{-8}	2.8×10^{-8}	-2.1%	3.11×10^{-8}	+8.7%
1,500	3,000	7.84×10^{-1}	1.69×10^{-9}			1.77×10^{-9}	+4.7%
2,500	5,000	8.71×10^{-1}	4.07×10^{-10}	4.01×10^{-10}	-1.5%	4.17×10^{-10}	+2.5%

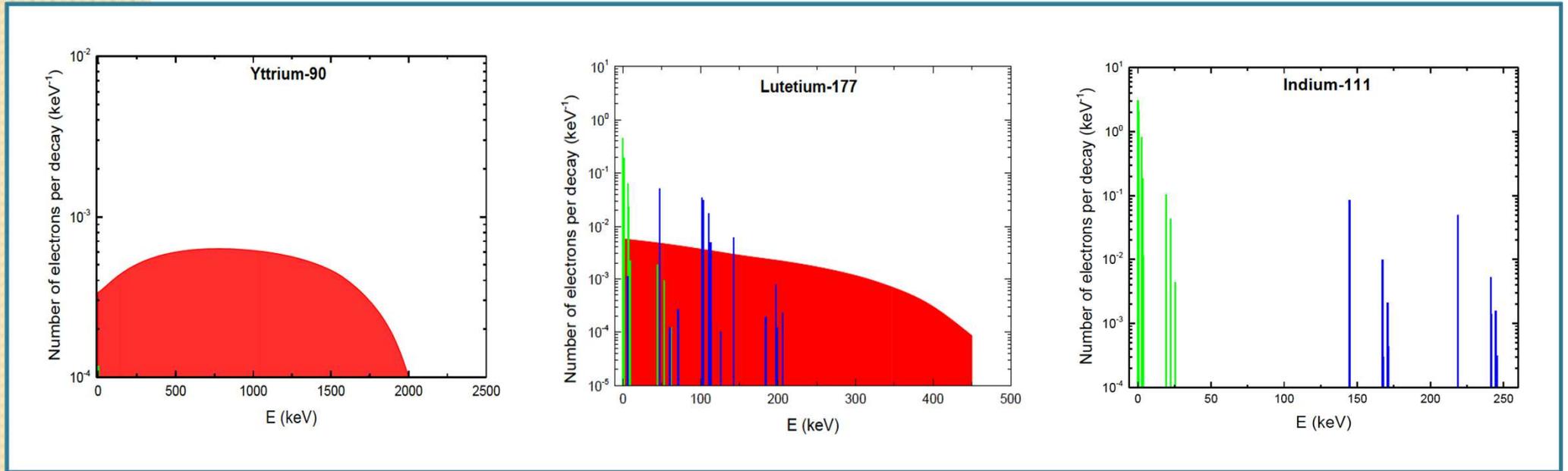
CELLDOSE: A Monte Carlo Code to Assess Electron Dose Distribution—S Values for ^{131}I in Spheres of Various Sizes

Christophe Champion¹, Paolo Zanotti-Fregonara², and Elif Hindié^{3,4}



Forte dépendance de la dose vis à vis de la position relative tumeur/source radioactive:
dose en périphérie moitié moindre de la dose moyenne à la tumeur

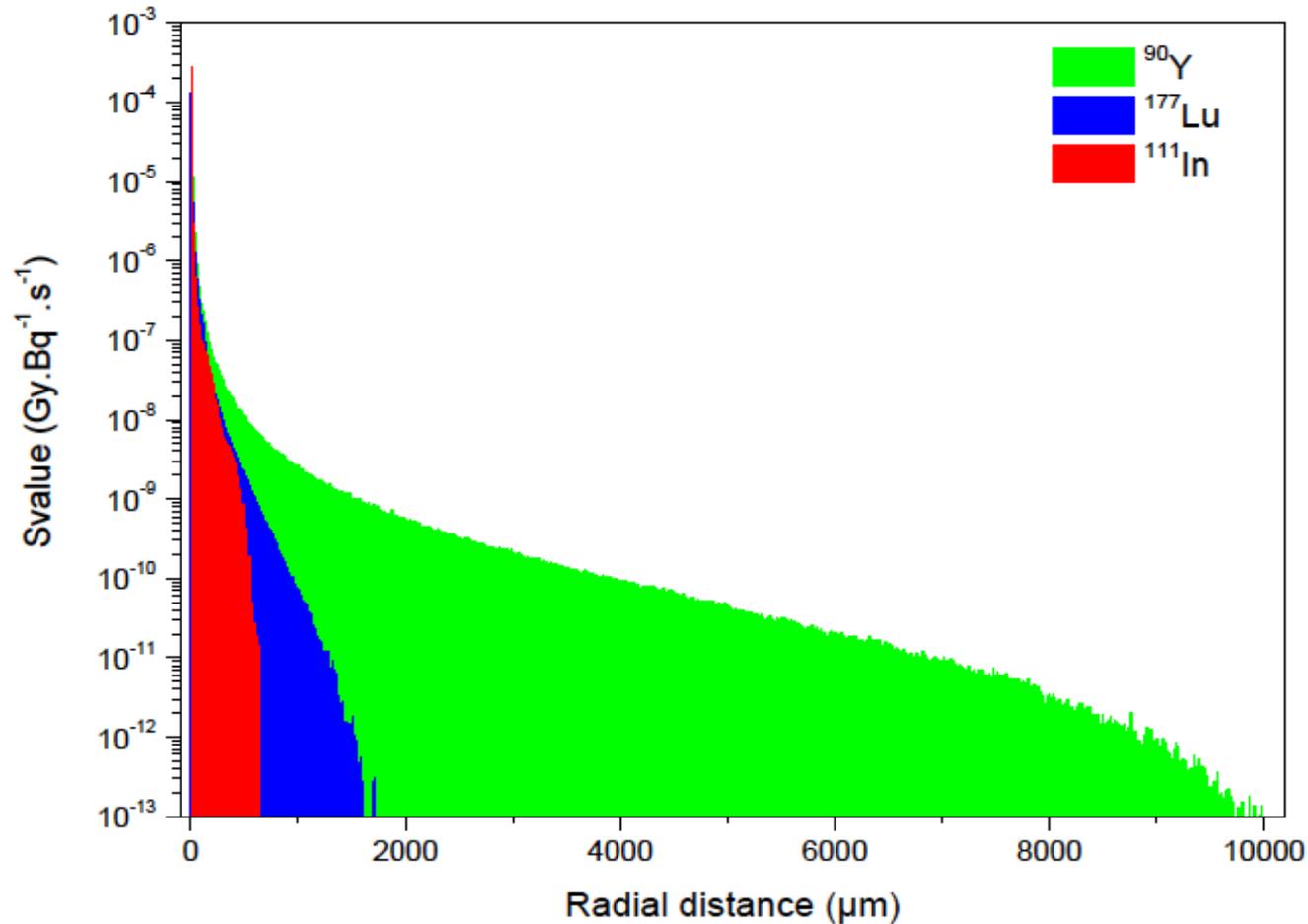
CELLDOSE: dépôt de dose dans des micrométastases pour ^{90}Y , ^{177}Lu et ^{111}In



Nuclide	^{90}Y	^{177}Lu	^{111}In
Half-life (days)	2.671	6.647	2.805
Type of Decay (%)	β^- (100 %)	β^- (100 %)	EC (100%)
β particles mean energy (keV)	932.9	133.3	-
Conversion electrons (keV per decay)	0.2	13.52	27.94
CE energy range (keV)		6.2 - 206.3	144.6 – 245.4
Auger and Coster-Kronig electrons (keV per decay)	0.0007	1.13	6.88
Auger and Coster-Kronig electrons energy range (keV)		0.01 – 61.7	0.037 – 25.6
Total electron energy per decay (keV)	933.1	147.9	34.82

Dose Deposits from ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{111}In , and ^{161}Tb in Micrometastases of Various Sizes: Implications for Radiopharmaceutical Therapy

Elif Hindié¹, Paolo Zanotti-Fregonara¹, Michele A. Quinto², Clément Morgat¹, and Christophe Champion²



L'énergie résiduelle est proche de zéro à 10mm pour ^{90}Y , 1.6 mm pour ^{177}Lu , 0.62mm pour ^{111}In .

La distance pour laquelle 90% de l'énergie émise est déposée (R90) est de: 5.82 mm pour ^{90}Y , 0.62 mm pour ^{177}Lu et 0.37 mm pour ^{111}In .



Research Paper

Comparison between Three Promising β -emitting Radionuclides, ^{67}Cu , ^{47}Sc and ^{161}Tb , with Emphasis on Doses Delivered to Minimal Residual Disease

Christophe Champion¹, Michele A. Quinto¹, Clément Morgat², Paolo Zanotti-Fregonara², Elif Hindîé²

Table 4: Absorbed dose from ^{67}Cu , ^{47}Sc , and ^{161}Tb assuming a uniform concentration of the radionuclide. Data for ^{177}Lu are shown for comparison.

Sphere diameter (μm)	Absorbed dose for 1 decay per μm^3 (Gy)			Absorbed dose for 1 MeV released per μm^3 (Gy)			Absorbed dose ratio "Efficacy ratio" (with ^{177}Lu as reference) §					
	^{177}Lu	^{67}Cu	^{47}Sc	^{161}Tb	^{177}Lu	^{67}Cu	^{47}Sc	^{161}Tb	^{177}Lu	^{67}Cu	^{47}Sc	^{161}Tb
5,000	21.6	22.1	24.2	29.3	145	147	149	146	1	1.01	1.03	1.01
2,000	19.0	19.6	19.8	26.0	128	130	122	129	1	1.02	0.95	1.01
1,000	15.4	16.1	14.5	21.7	104	107	89.6	108	1	1.03	0.86	1.04
500	11.1	11.6	9.19	16.6	74.8	77.1	56.7	82.7	1	1.03	0.76	1.11
200	6.18	6.37	4.39	11.6	41.8	42.4	27.2	57.6	1	1.01	0.65	1.38
100	3.63	3.61	2.39	8.95	24.5	24.1	14.8	44.5	1	0.98	0.60	1.82
50	2.08	1.93	1.28	6.67	14.1	12.9	7.89	33.3	1	0.91	0.56	2.36
20	0.98	0.89	0.54	4.06	6.61	5.91	3.35	20.2	1	0.89	0.51	3.06
10	0.58	0.51	0.28	2.83	3.92	3.42	1.74	14.1	1	0.87	0.44	3.60

§ The absorbed doses from ^{67}Cu , ^{47}Sc and ^{161}Tb (dose for 1 MeV released per μm^3) are divided by the doses from ^{177}Lu , which is used as a reference. ^{177}Lu data are taken from [18].

CELLDOSE: de la cellule isolée vers un environnement biologique complexe et réaliste

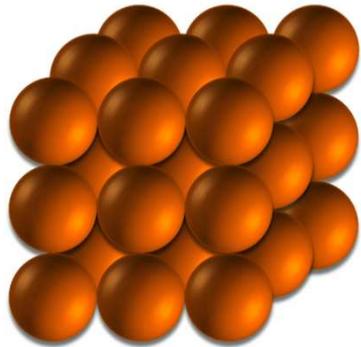
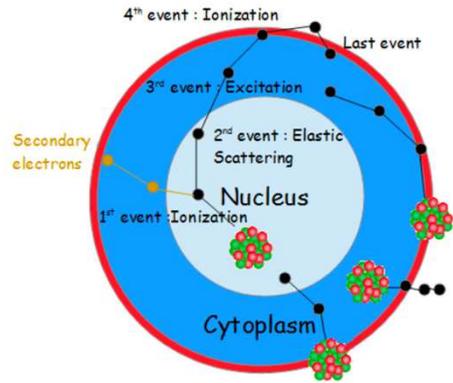
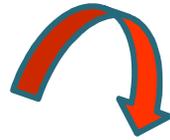


Figure 3: Geometry of the cellular irradiation : single cell description (upper panel) and cell cluster (lower panel).

Element	CELLDOSE			$\frac{ S_C - S_P }{S_C}$			$\frac{ S_C - S_M }{S_C}$		
	N → N	Cy → N	CS → N	N → N	Cy → N	CS → N	N → N	Cy → N	CS → N
^{125}I	3.93	0.43	0.26	7%	25%	22%	11%	40%	44%
^{119}Sb	4.25	1.00	0.63	0%	2%	0%	-	-	-
$^{80\text{m}}\text{Br}$	4.43	1.26	0.80	3%	1%	1%	-	-	-
$^{195\text{m}}\text{Pt}$	10.42	1.93	1.07	1%	3%	1%	-	-	-
^{201}Tl	4.33	0.45	0.18	2%	3%	1%	2%	4%	1%
^{111}In	1.53	0.18	0.11	2%	1%	2%	4%	15%	10%

Table 3: Comparison between calculations provided by CELLDOSE (S_C) in $\text{mGy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ with PENELOPE (S_P) and MIRD (S_M).



Number of cells	S-value($\text{mGy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$)				Enhancement factor			
	1	7	19	27				
^{161}Tb	2.37	355%	601%	676%				
^{67}Cu	0.46	388%	698%	811%				
^{47}Sc	0.30	397%	745%	909%				

Table 6: S-value comparison for various β -emitters in a cell cluster.

D (μm)	Water	Water	DNA
	1 g.cm^{-3}	1.29 g.cm^{-3}	1.29 g.cm^{-3}
N → N	5.45	9.70	9.42
N → M	0.69	1.61	1.51
C → N	2.71	5.12	4.98
Cy → N	3.66	6.76	6.53
M → N	0.69	1.53	1.52
M → M	43.02	52.57	51.33
CS → N	0.68	1.53	1.50
CS → M	32.54	40.07	39.01

Table 7: Comparison of S-values in various compartments of the cell in DNA and water for ^{161}Tb .

LA RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE EMETTEURS ALPHA

Radioisotope	Propriétés	Production	Applications envisagées	État actuel	Inconvénients
^{223}Ra	Demi-vie: 11 jours. Energie totale par désintégration ≈ 28 MeV	Obtenu à partir d'un générateur de	Cancer de prostate résistant à la castration avec des métastases osseuses	Essais cliniques de phase III complétés. Approuvé par la FDA et l'AEM	Limité au traitement de métastases osseuses
^{211}At	Demi-vie: 7 heures. $E_{\alpha} \approx 7.5$ MeV	Réaction dans un cyclotron	Cancer de l'ovaire; cancer du sein; tumeurs du cerveau	Recherches en cours. Résultats encourageants après essais cliniques de phase I et II	Faible disponibilité; connaissances incomplètes sur la chimie de l'astate
$^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$	Demi-vies: 10.6 h; 60 min. $E_{\alpha} \approx 8.8$ MeV	Obtenus à partir d'un générateur /	Cancer de l'ovaire avec des métastases au péritoine	Recherches en cours. Résultats prometteurs après un essai clinique de phase I	Soucis de radioprotection à cause de l'émission de rayons γ de haute énergie
^{225}Ac	Demi-vie: 10 jours. 4 particules α par désintégration avec $E_{\text{totale}} \approx 28$ MeV	À travers la désintégration du ou par irradiation protonique du	Cancer de prostate résistant à la castration; leucémie	Un essai clinique de phase I/II est en cours sur des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë	Faible disponibilité; Soucis de toxicité à cause de l'énergie de recul des noyaux fils
^{213}Bi	Demi-vie: 46 min $E_{\alpha} \approx 8.3$ MeV	Générateur /	Cancer de l'ovaire; tumeurs du cerveau; mélanomes; leucémie	Essais cliniques de phase I et I/II ont conclu qu'il peut être efficace pour traiter de petites métastases	Faible disponibilité; demi-vie trop courte pour atteindre et se distribuer dans les tumeurs

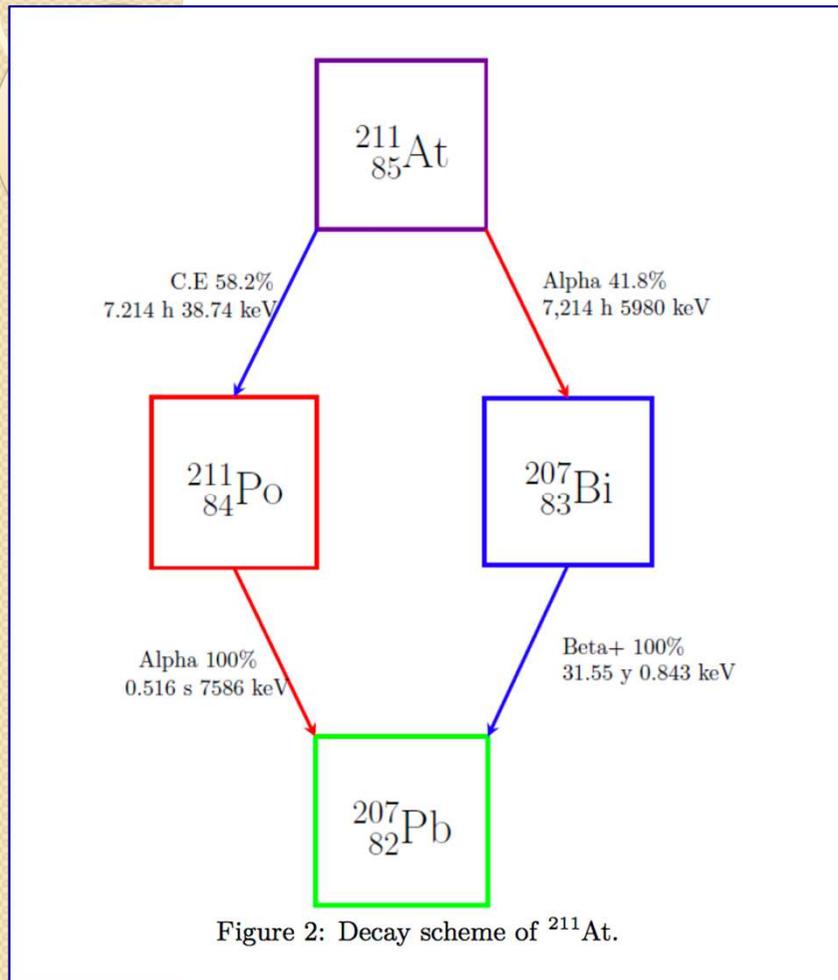
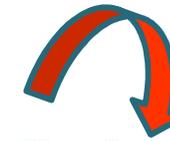
LA RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE EMETTEURS ALPHA

Suivi des particules alpha et génération des électrons secondaires assurés par:

FLUKA, PHITS, TILDA-V

Suivi des électrons secondaires assuré par

CELLDOSE



Element	S-value ($\text{mGy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$)
^{211}At	39.58
^{207}Bi (recoil)	11.62
^{211}Po	31.98
^{207}Pb (recoil)	15.09
^{211}At + daughters	48.79
^{213}Bi	39.79
^{213}Po	28.82
^{209}Tl (recoil)	11.53
^{209}Pb (recoil)	16.89
^{213}Bi + daughters	45.83

Monte Carlo simulation of proton track structure in biological matter*



Merci pour votre attention