

# Radiothérapie par photoactivation de nanoparticules de Z élevé : modélisation à l'échelle du micromètre et comparaison expérimentale

**Rachel DELORME**

CEA , LIST, Laboratoire de Modélisation et Simulation des Systèmes (LM2S), 91191 Gif-sur-Yvette  
CEDEX, France

Encadrant : Mathieu AGELOU (CEA, LIST, LM2S)

Directeur : Christophe CHAMPION (LPMC, Metz)

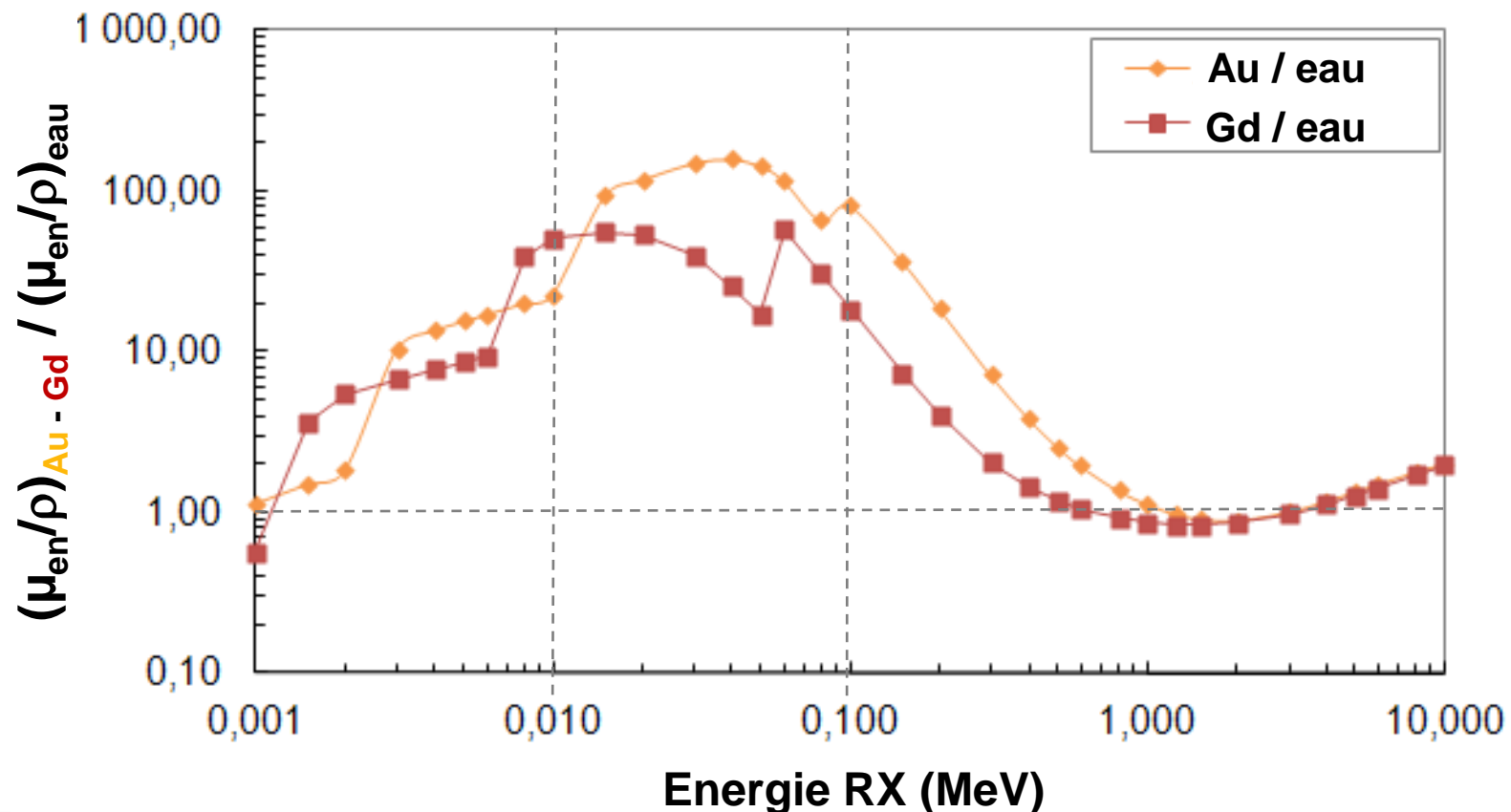
Co-directrice : Hélène ELLEAUME (INSERM, Grenoble)

- Contexte et objectifs
- Résultats de simulation (PENELOPE)
- Comparaison expérimentale
- Comparaison avec GEANT4
- Conclusions et Perspectives

***Pas de conflits d'intérêts***

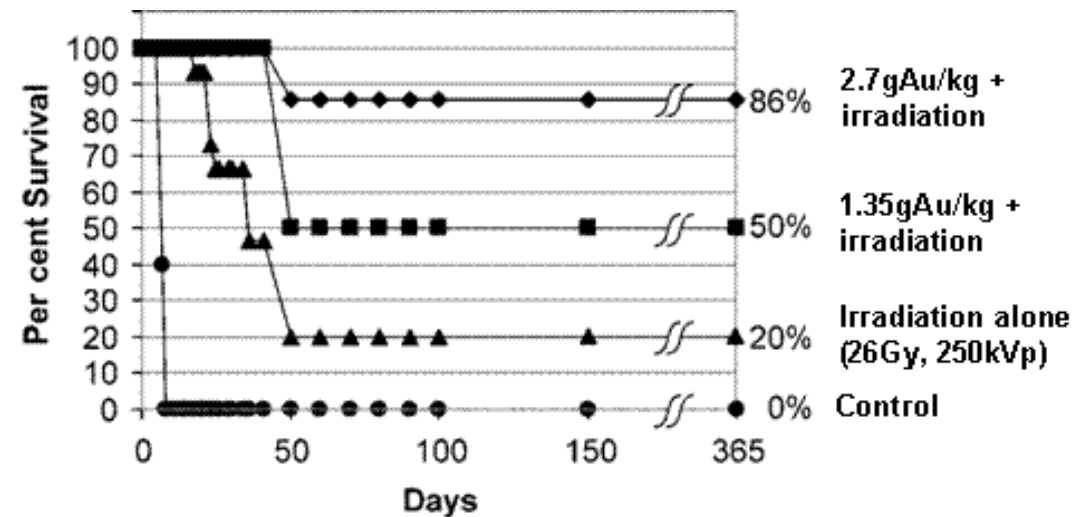
- **Radiothérapie par photoactivation** : combinaison d'un rayonnement X de basse énergie (keV) avec l'injection d'éléments lourds dans la tumeur (I, Au, Gd, Pt...).

### Rapport des coefficients d'absorption massique RX Au ou Gd / eau (NIST)



- Découverte de l'effet avec produits de contraste iodés (*Norman et al, Radiology (1978)*).

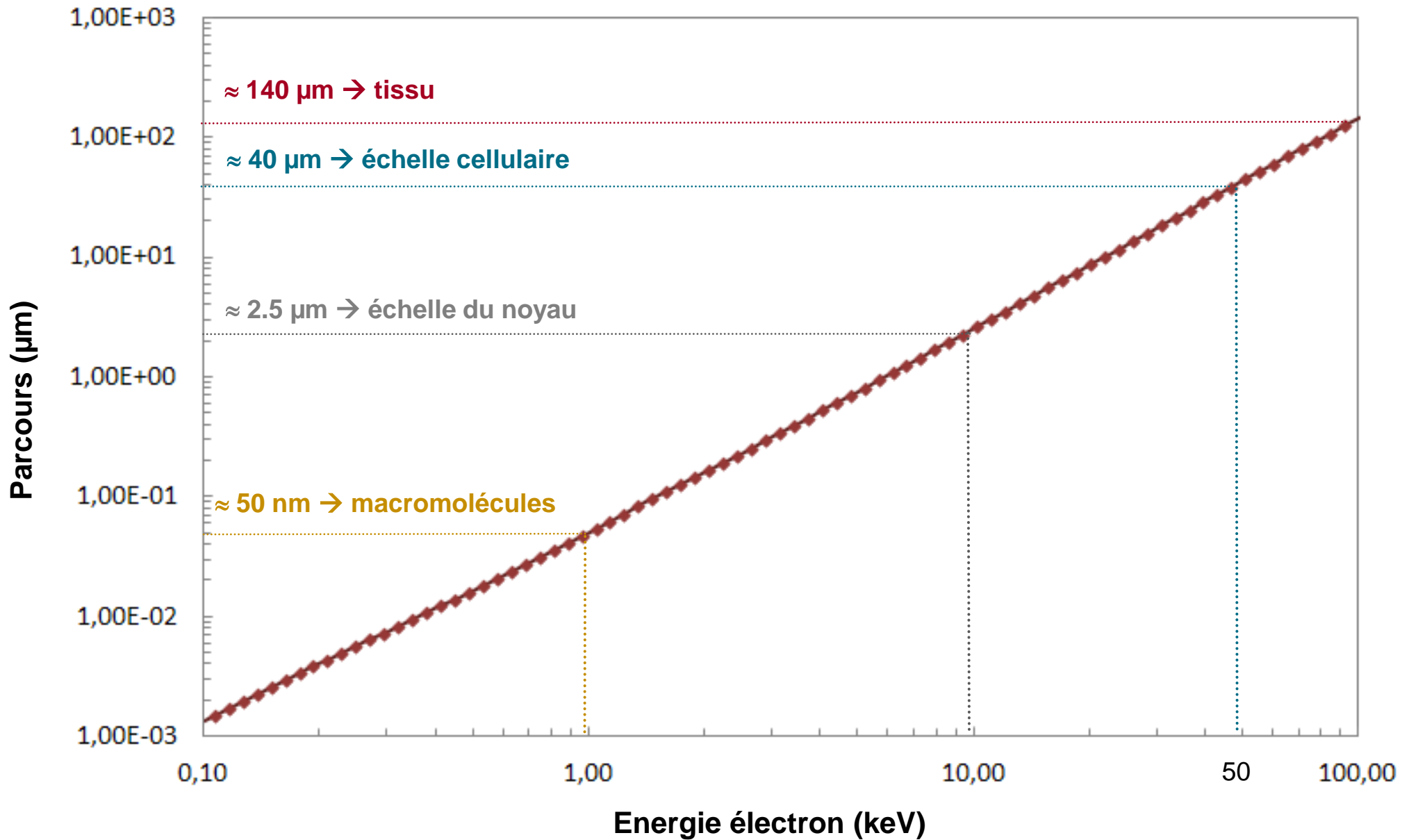
- Hainfeld et al. (*Phys. Med. Biol. (2004)*) : Réponse de survie jusqu'à un facteur 4 pour le traitement de souris cancéreuses avec injection de nanoparticules d'or (AuNP) de 1,9 nm.



- Cho et al. (*Phys. Med. Biol. (2005)*): Calcul Monte Carlo de l'augmentation de dose à la tumeur avec un milieu homogène or-eau : 2,1 (conditions de Hainfeld et al).
- Modèle physique macroscopique non suffisant pour explication d'une telle sensibilité radiobiologique. Nécessité de modélisation à une échelle inférieure, nanostructures.

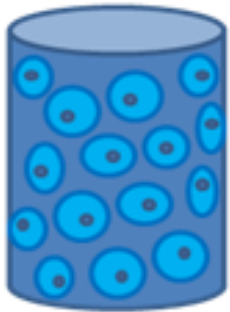
- Objectifs, simulations Monte Carlo :
  - **Challenge** : trouver une observable physique appropriée pour corrélérer aux données biologiques.
  - **Nanoparticules d'or et gadolinium** (AuNP & GdNP) : dose et spectres d'électrons émis par les nanoparticules sous irradiation RX (PENELOPE).
  - **Géométrie unicellulaire avec gadolinium** : comparaison avec les expériences faites à l'ESRF (*European Synchrotron Radiation Facility*). (PENELOPE).
  - **Géométrie cellulaire avec multiples nanoparticules** : avec le code GEANT4.

### Parcours des électrons dans l'eau (tables PENELOPE)

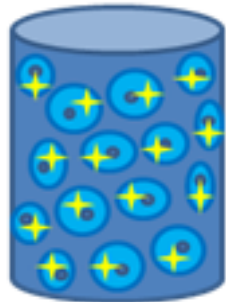


- **Expérience *in vitro*** (ESRF, Mai/Sept 2011) : radiosensibilité sur une lignée cellulaire de gliome de rat F98, avec GdNP (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2011).
  - Energies de faisceau : 31, 49.5, 51, 65, 80 (synchrotron) et 1253 keV (Co60).
  - 5 conditions expérimentales :

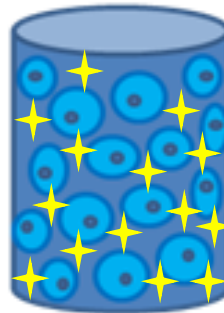
Contrôle



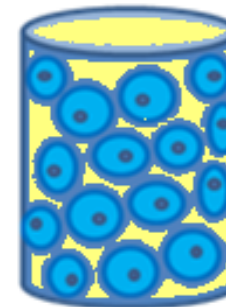
GdNP internes



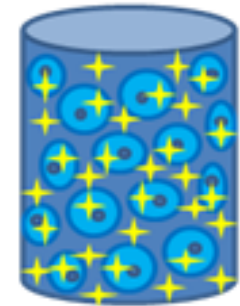
GdNP externes



Magnevist

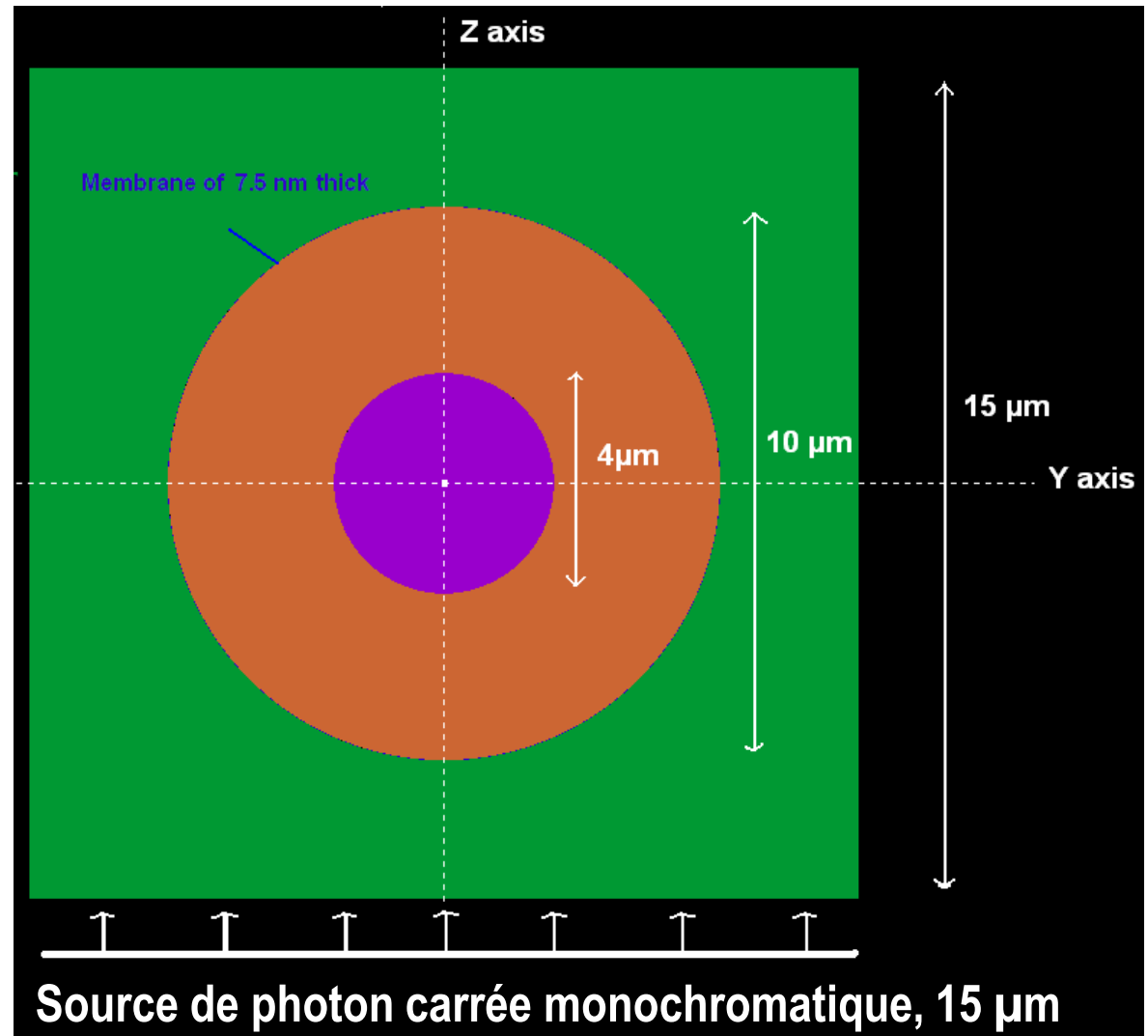
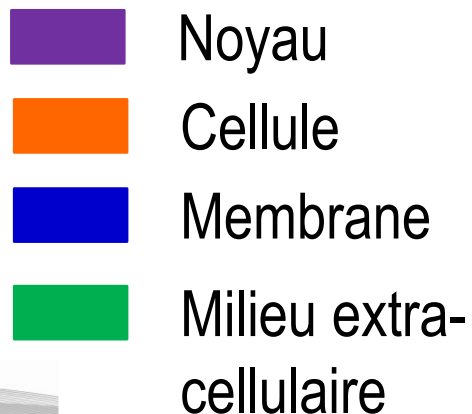


GdNP  
Internes & externes



- Concentrations :
  - » Gd internes : 0,6 mg/mL
  - » Gd externes : 2,1 mg/mL (1,8 mg/mL dans le cas incubé)

- **PENELOPE**: Code Monte Carlo adapté au transport des électrons et photons de basse énergie (limite inférieure électrons : 100 eV). Relaxations atomiques et réductions de variances ++.
- **Geométrie** :  
Nanoparticules remplacées par un **mélange homogène eau-gadolinium**, localisé à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule (concentrations expérimentales).

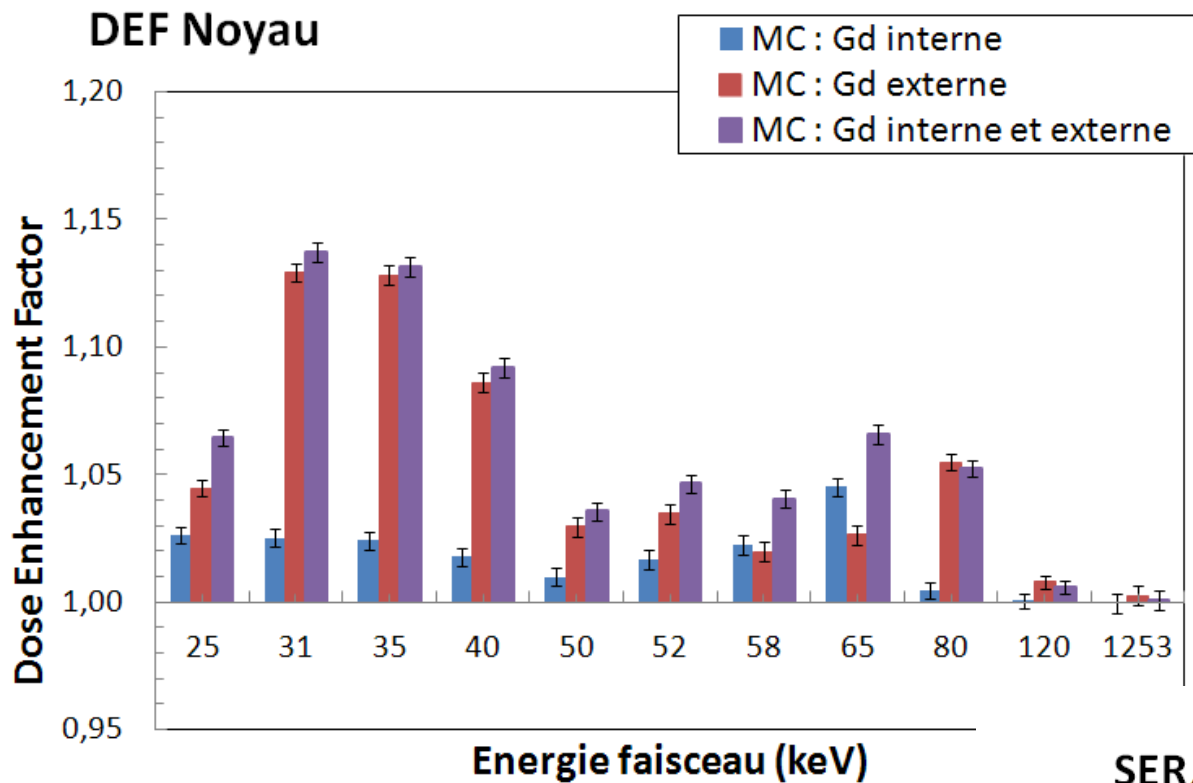




# Comparaison expérimentale Dose Enhancement Factor

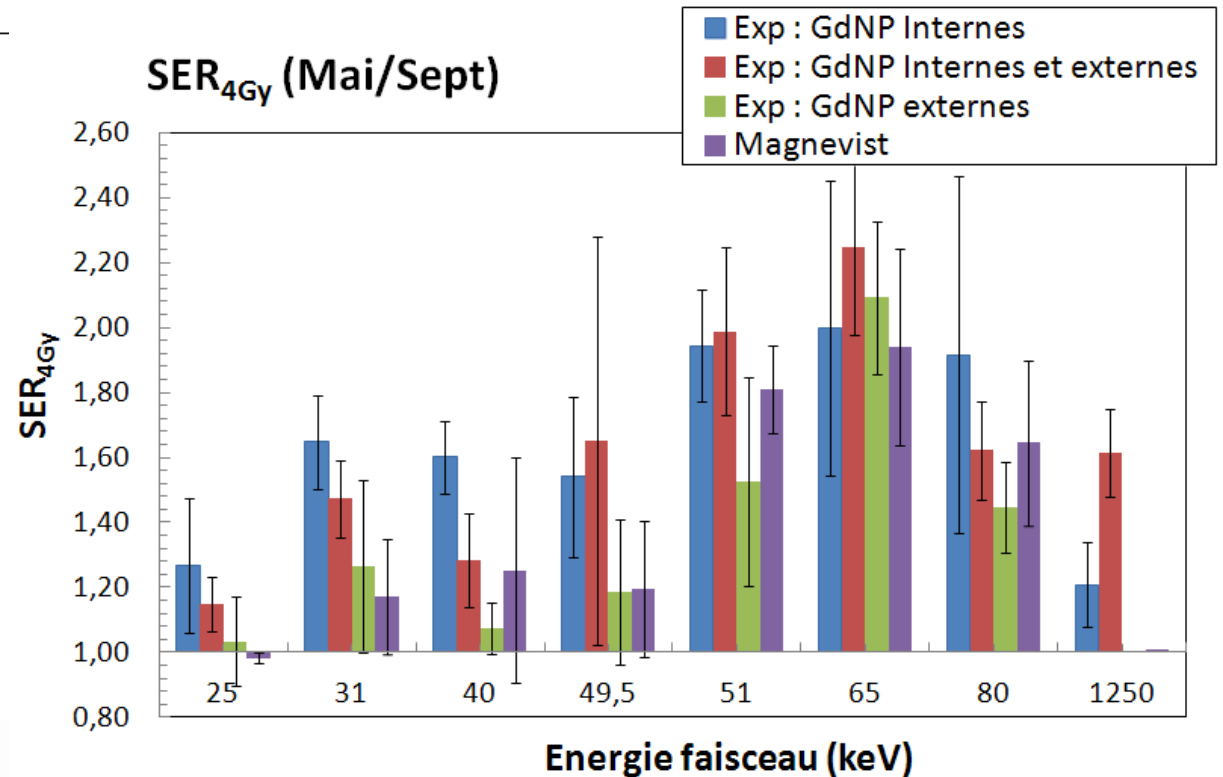
$$DEF = \frac{\text{Dose (Gd)}}{\text{Dose (eau)}}$$

- DEF maximum obtenu : **~1.15** pour Gd interne et externe.



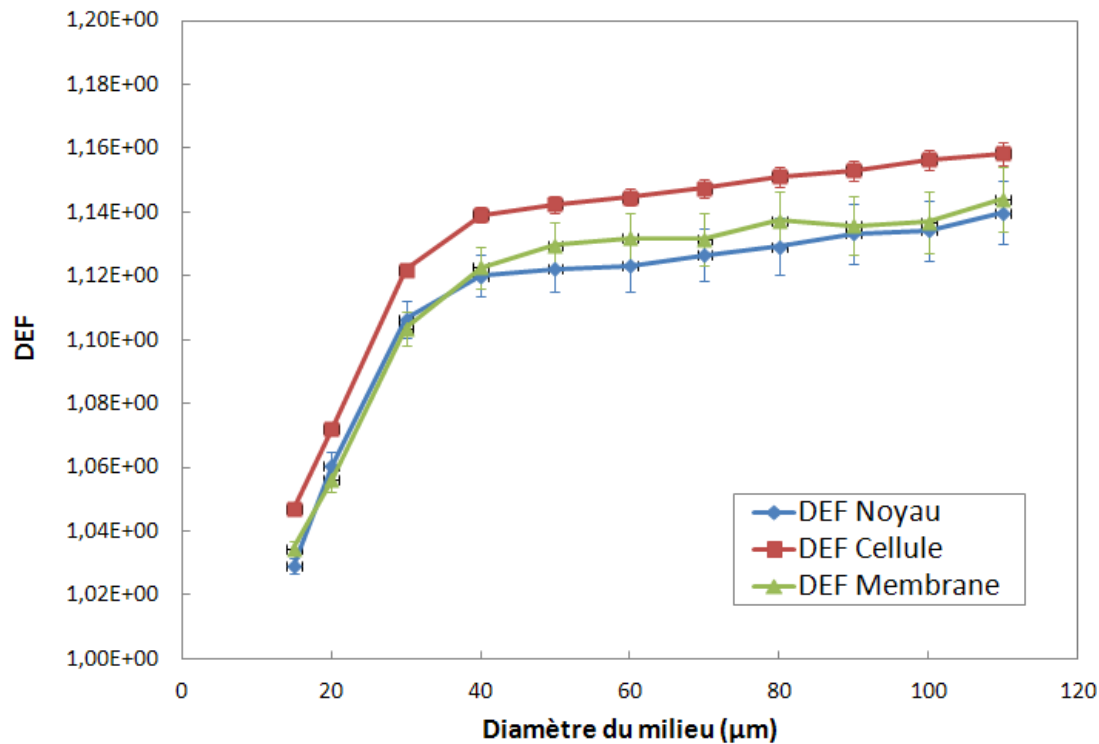
$$SER_{4GY} = \frac{\text{Survie à 4Gy (contrôle)}}{\text{Survie à 4Gy (Gd)}}$$

- $SER_{4GY}$  expérimental beaucoup plus élevé (**2.25** pour 65 keV).

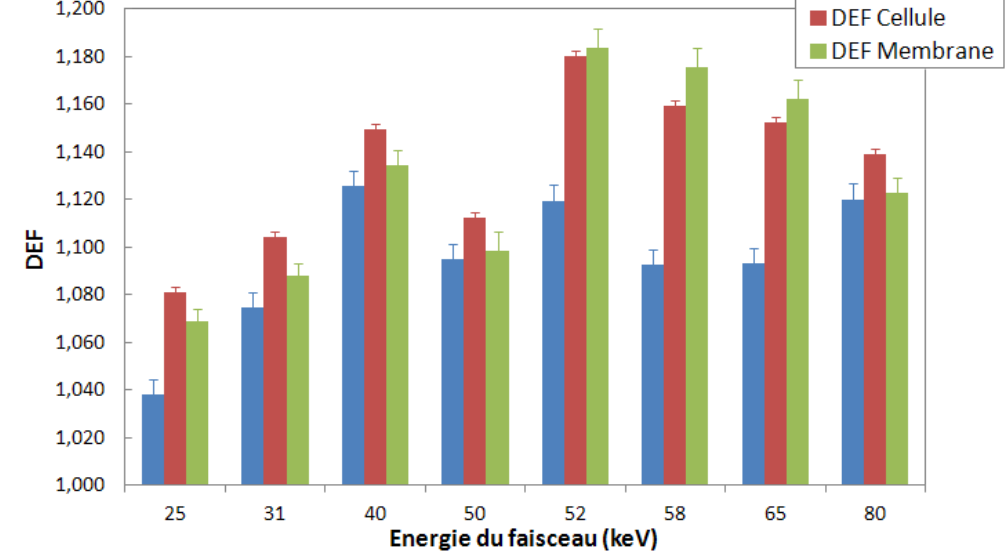


- Taille du milieu externe : de 15 à 110  $\mu\text{m}$ . Faisceau RX de taille identique au milieu.

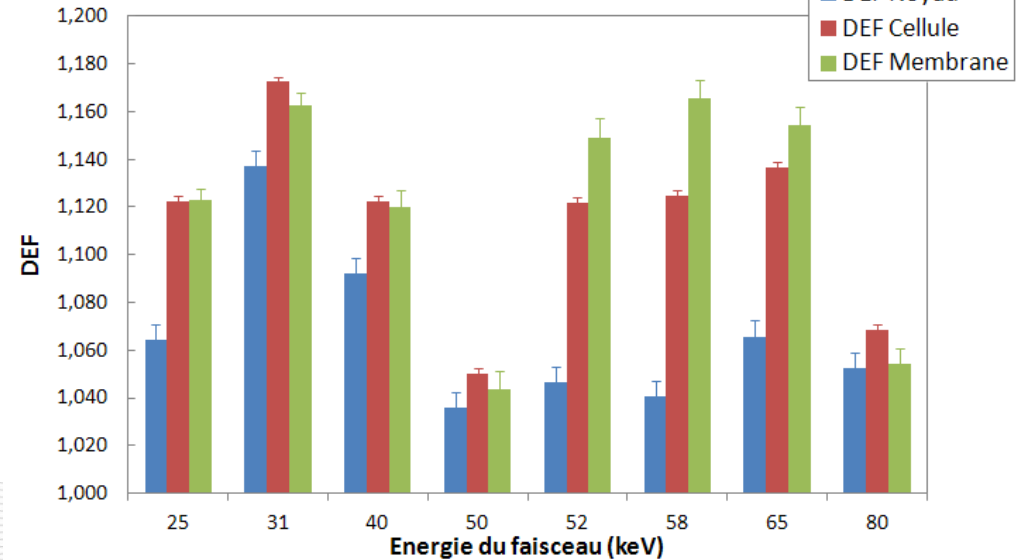
DEF en fonction de la taille du milieu externe, faisceau 80 keV



DEF avec milieu externe 40  $\mu\text{m}$  (Gd int&ext)



DEF avec milieu externe 15  $\mu\text{m}$  (Gd int&ext)

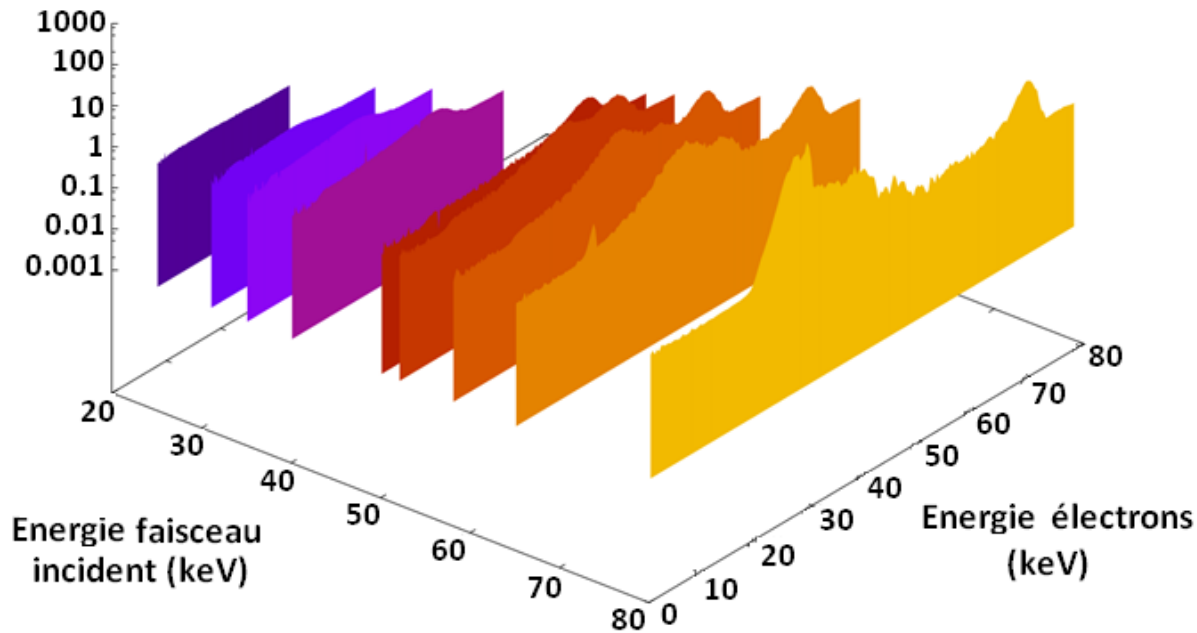


# Comparaison expérimentale Spectres d'électrons atteignant le noyau

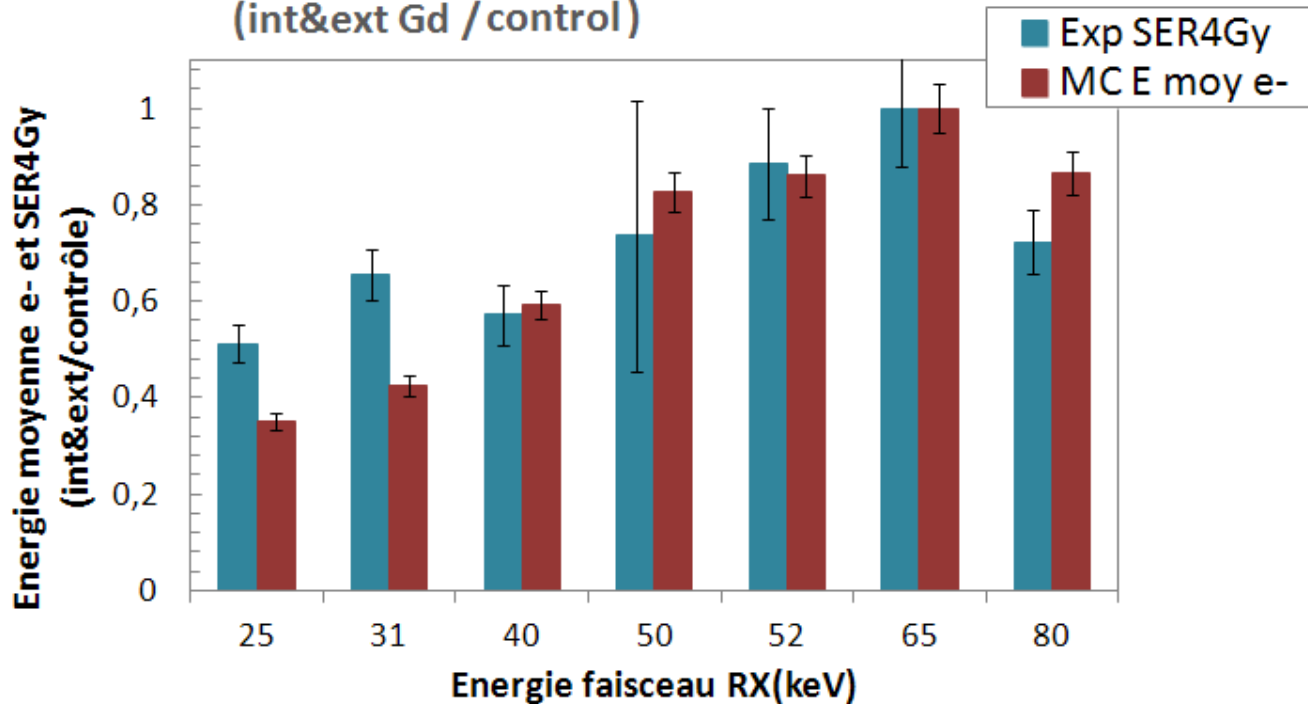
- Comparaison des spectres d'électrons arrivant sur le noyau pour les différentes énergies d'irradiation (ex : Gd interne & externe / eau).

- Comparaison expérimentale avec normalisation à 65 keV : Bonne corrélation.

Densité de probabilité (spectres GdNP int & ext / eau)

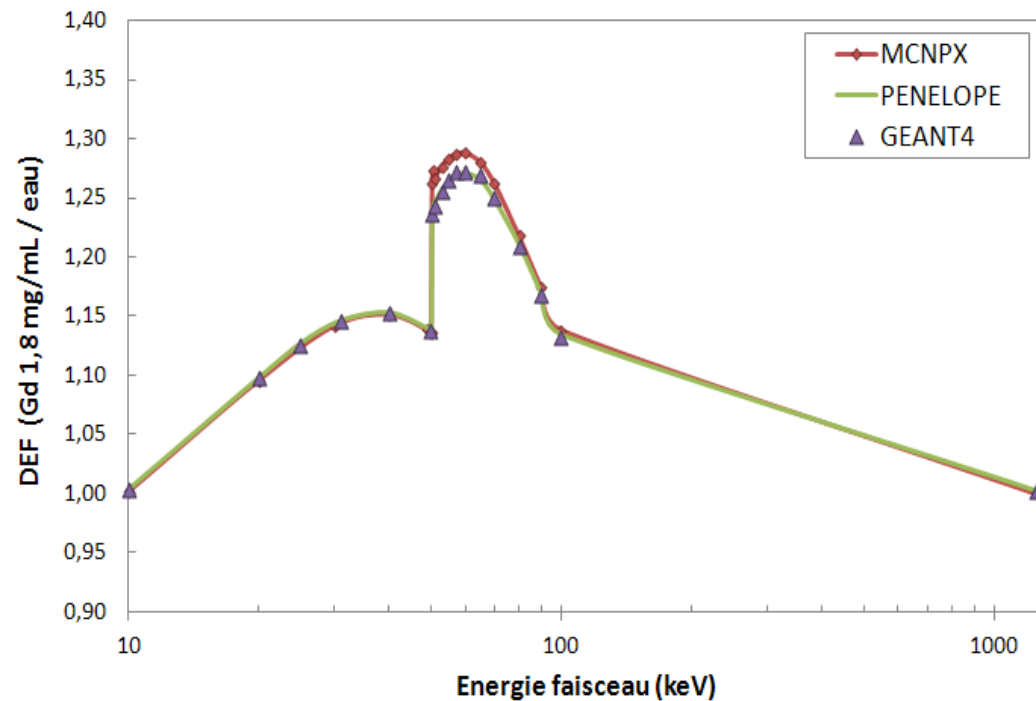


Energies moyennes des e- entrant et SER 4Gy  
(int&ext Gd / control)



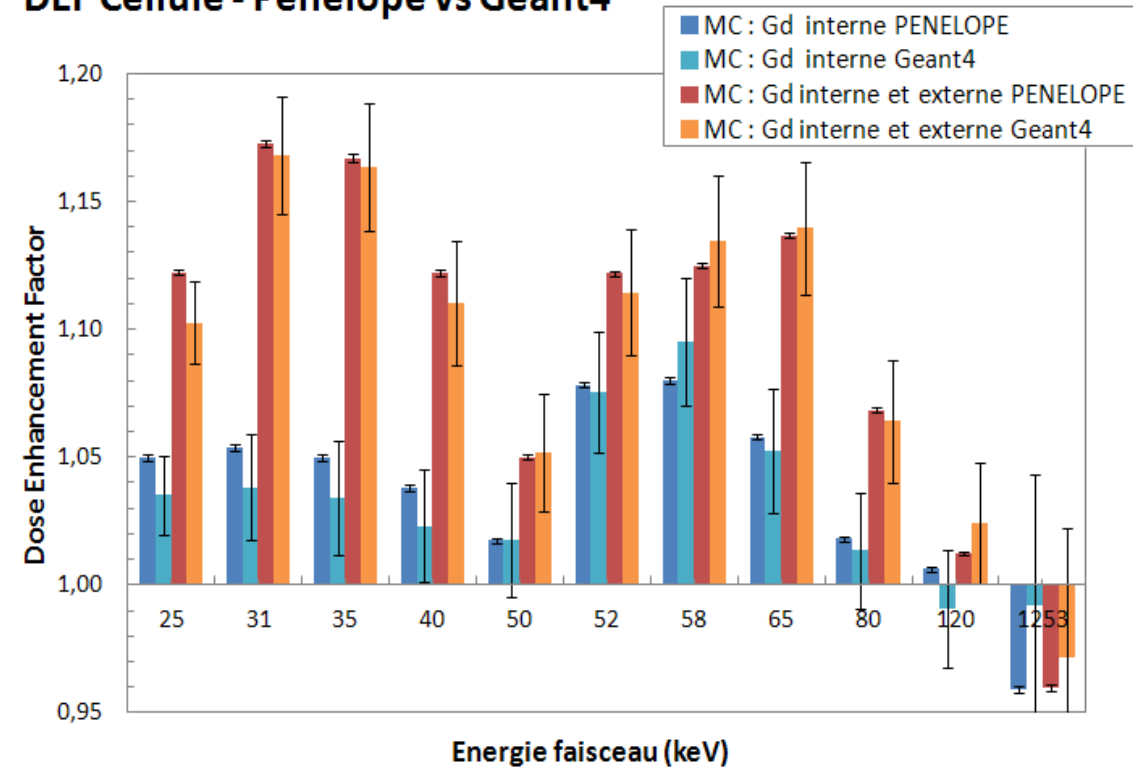
- DEF macroscopique : Cube 1cm.

Comparaison DEF (1,8 mg/mL) dans cube 1cm : Penelope/Geant4

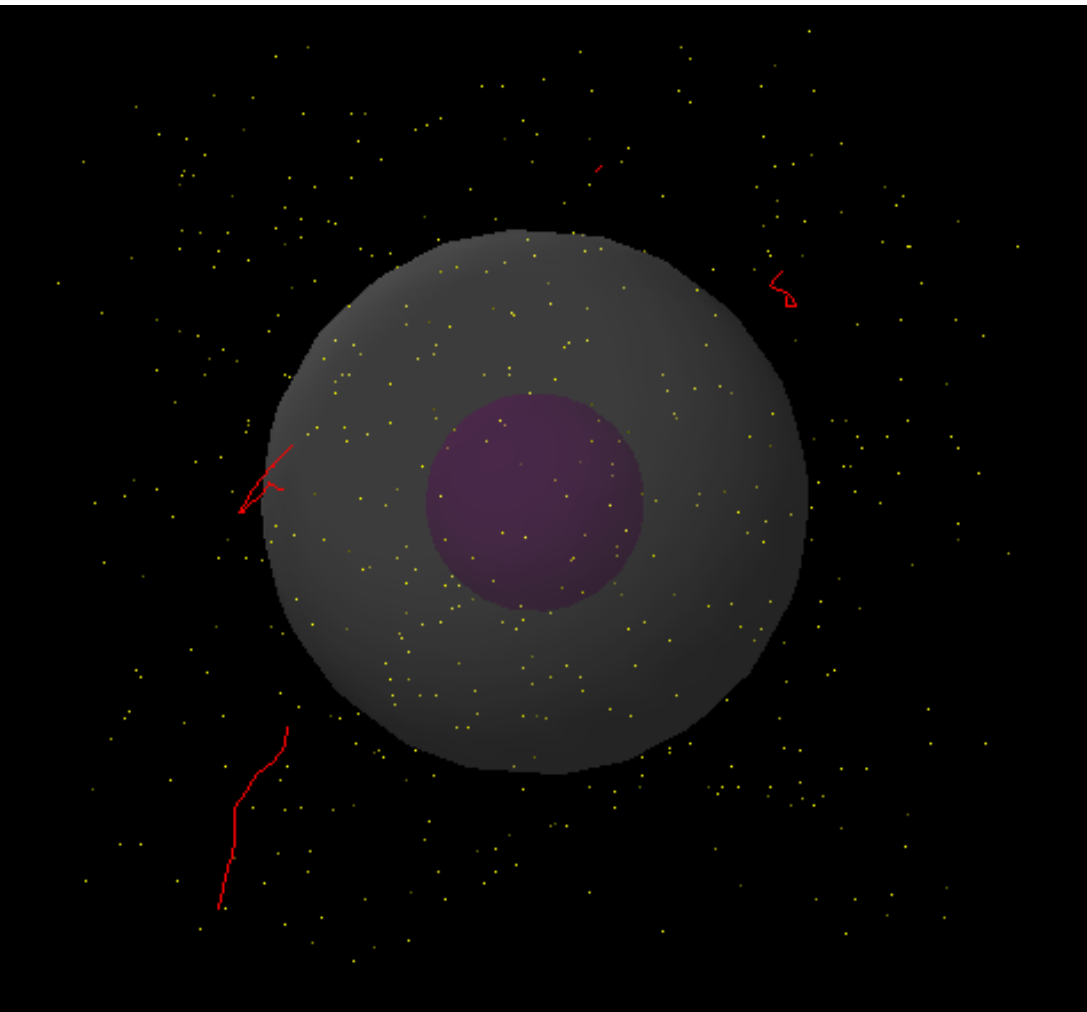


- DEF microscopique : Cellule.

DEF Cellule - Penelope vs Geant4

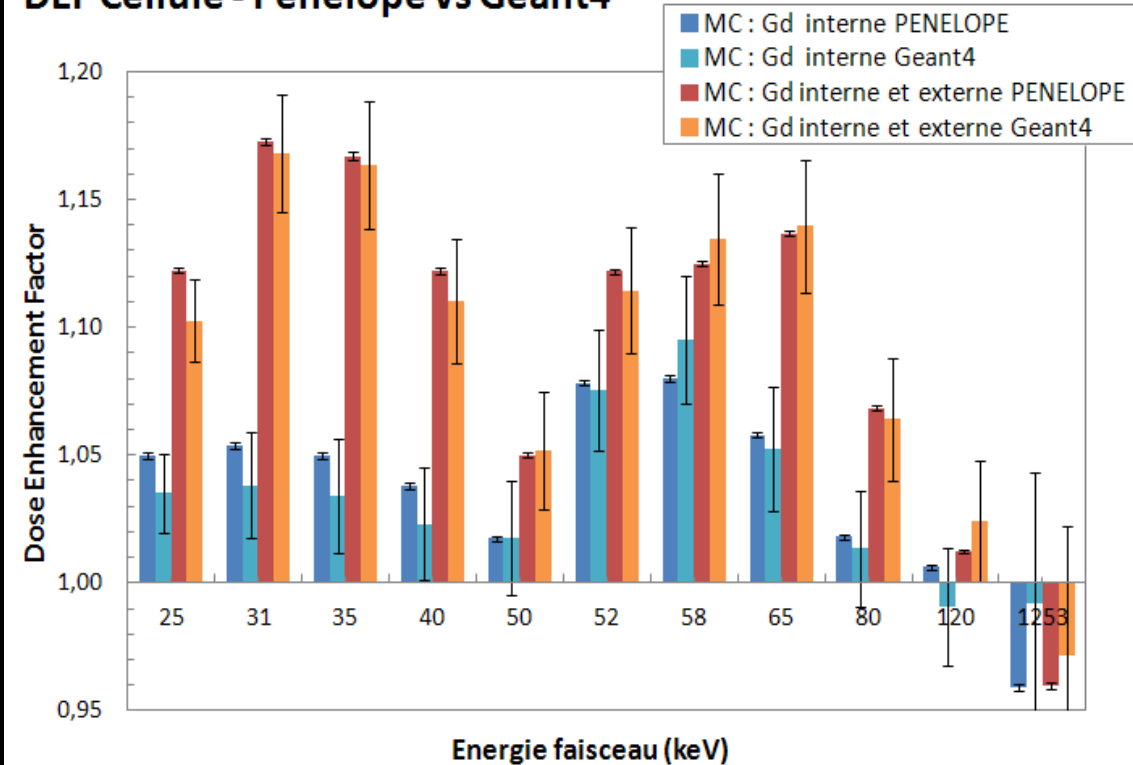


- Résultats cohérents entre PENELOPE et GEANT4 : Problème de statistique pour les petits volumes (réduction de variance). Calculs avec un grand nombre de NP en cours.



- DEF microscopique : Cellule.

DEF Cellule - Penelope vs Geant4



- Résultats cohérents entre PENELOPE et GEANT4 : Problème de statistique pour les petits volumes (réduction de variance). Calculs avec un grand nombre de NP en cours.

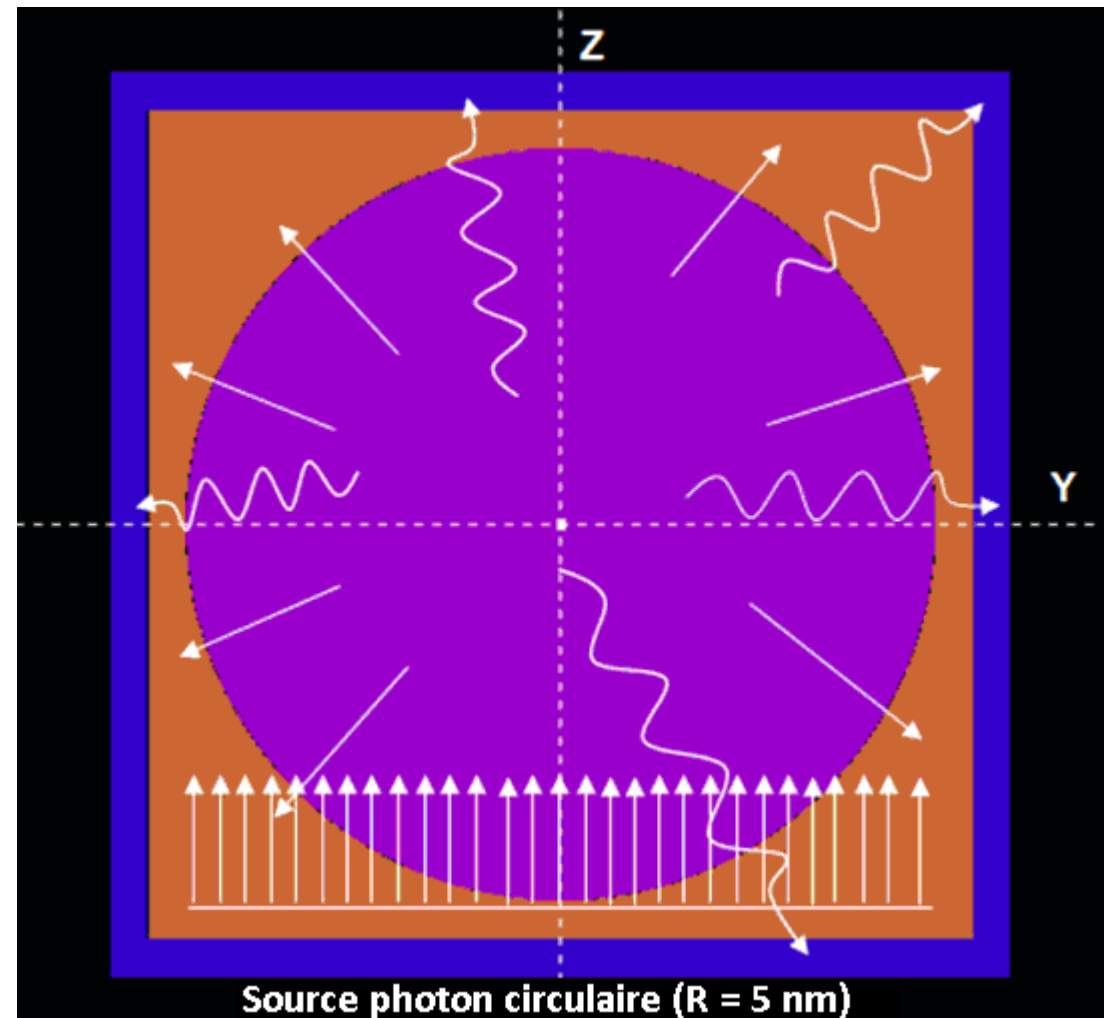
- **Conclusions :**
  - Modèle unicellulaire PENELOPE : calcul de DEF et de spectres d'électrons arrivant au noyau pour différentes conditions.
  - Comparaison avec les données expérimentales : Résultats encourageants.
  - Limitation du code PENELOPE pour la modélisation d'un grand nombre de NP: utilisation du code GEANT4.
- **Perspectives :**
  - GEANT4 : Modélisation des nanostructures dans une cellule et en multicellulaire.
  - Informations de « trace » avec GEANT4 permettant l'accès à d'autres observables pour les comparaisons expérimentales.

- **Remerciements** au Laboratoire LM2S:
  - Bénédicte POUMAREDE, Mathieu AGELOU, Juan-Carlos GARCIA-HERNANDEZ, François TOLA.
- **Encadrants** :
  - Mathieu AGELOU (*LM2S*)
  - Christophe CHAMPION (*Univ. De Lorraine, Metz*)
  - Hélène ELLEAUME (*INSERM / ESRF*)
- **Collaborateurs**:
  - Florence TAUPIN (*INSERM / ESRF*)
  - Mélanie FLAENDERS (*INSERM / ESRF*)
  - Jean-Luc RAVANAT (*LAN, CEA Grenoble*)
  - Sébastien INCERTI (*CENBG, Bordeaux*)



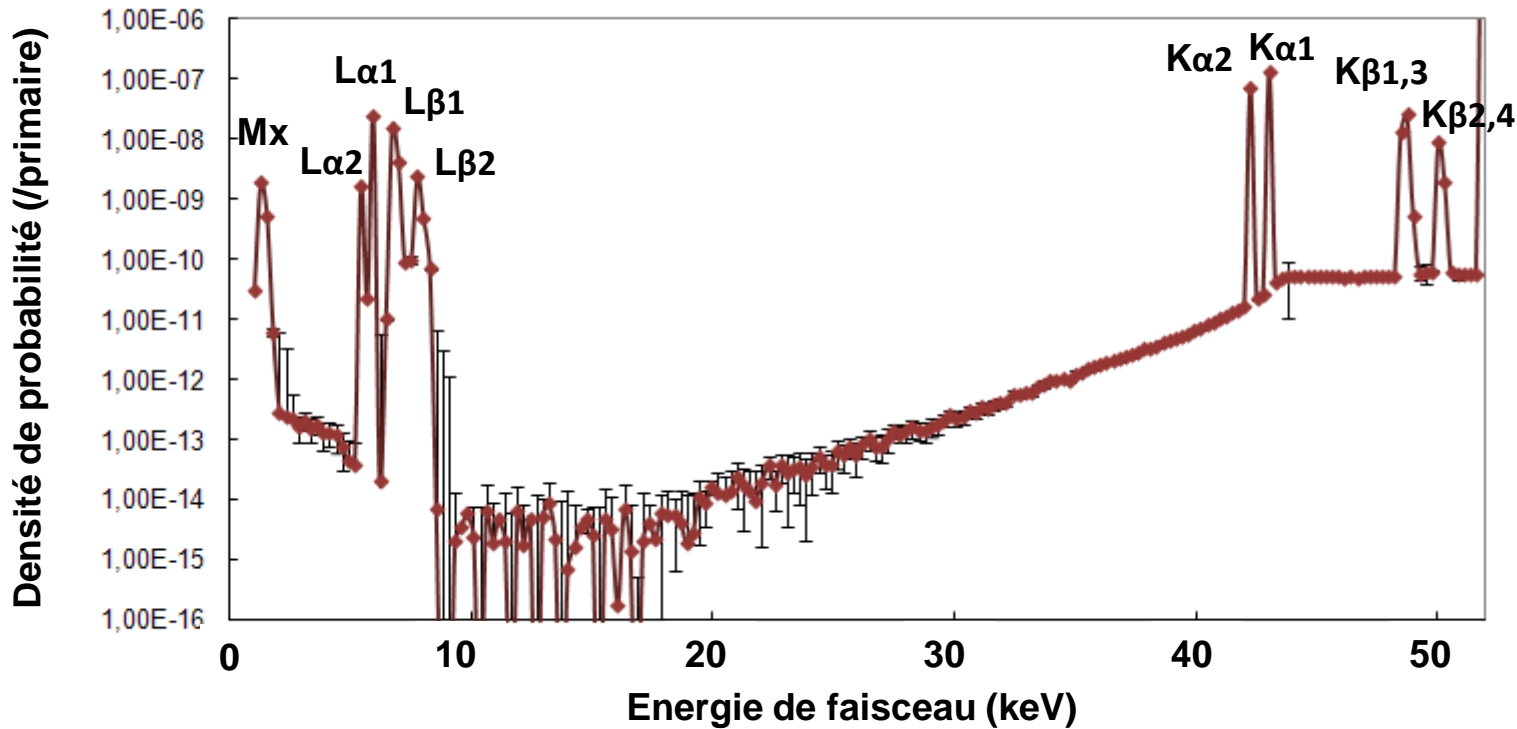
- **Penelope**: Code Monte Carlo adapté aux transport des électrons et photons de basse énergie (limite inférieure pour électrons : 100 eV).
- Première étude : Dose déposée et spectres des particules secondaires émises par une AuNP ou GdNP sous irradiation monochromatique.

- Détecteur photon
- Détecteur électron
- GdNP / AuNP



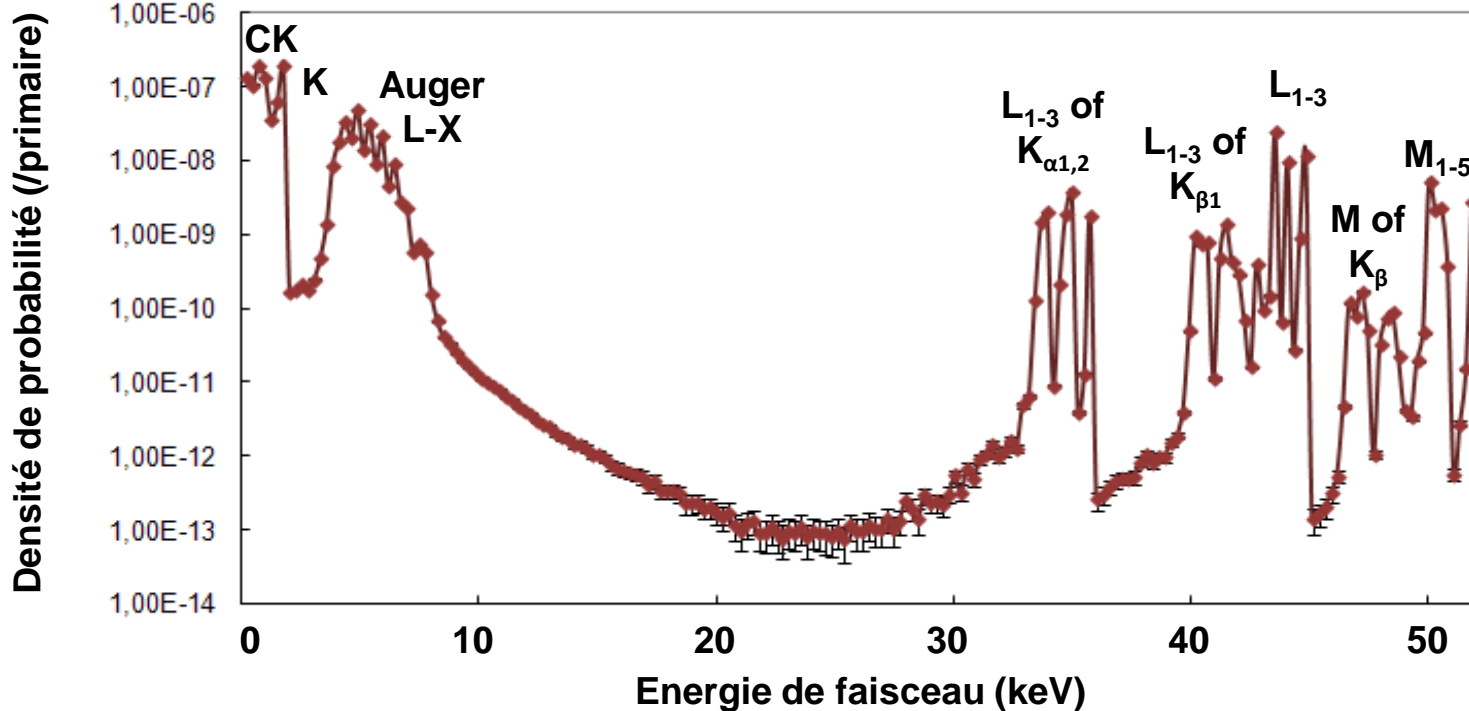


Spectre photon émis d'une GdNP de 10 nm : 52 keV



- Energie faisceau RX : 52 keV.
- Diamètre NP : 10 nm.
- Raie K Gd : 50.2 keV.
- Raie K Au : 80.7 keV.

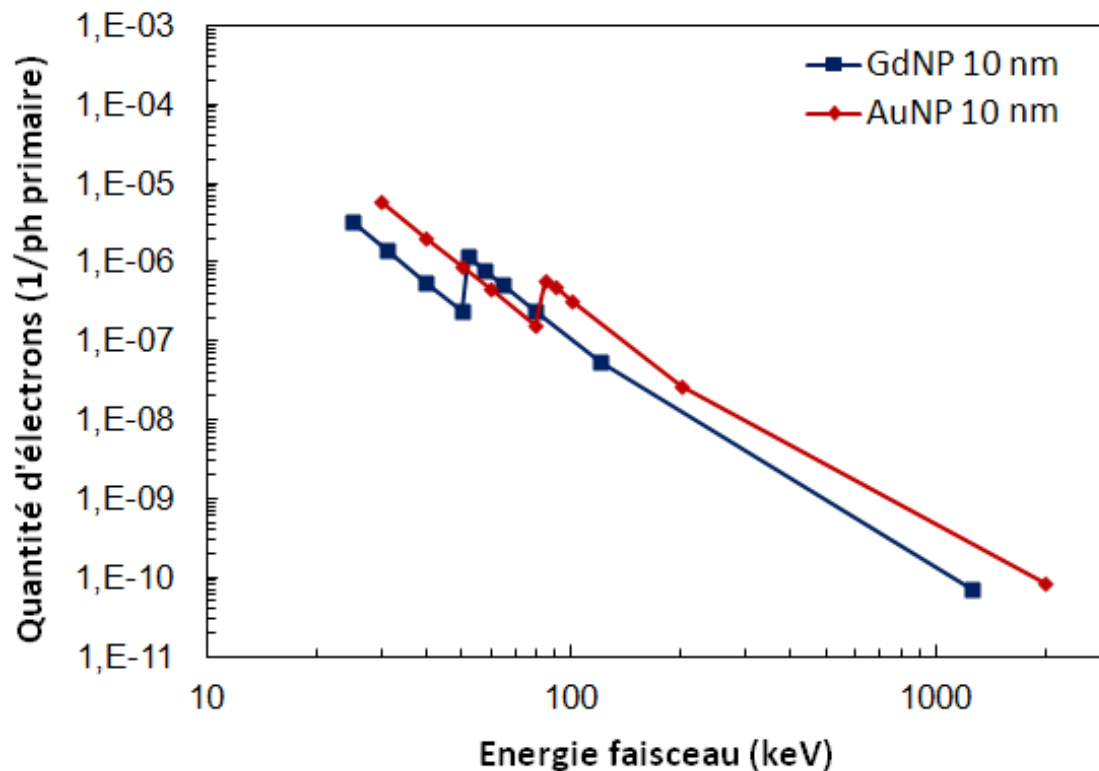
Spectre électron émis d'une GdNP de 10 nm : 52 keV



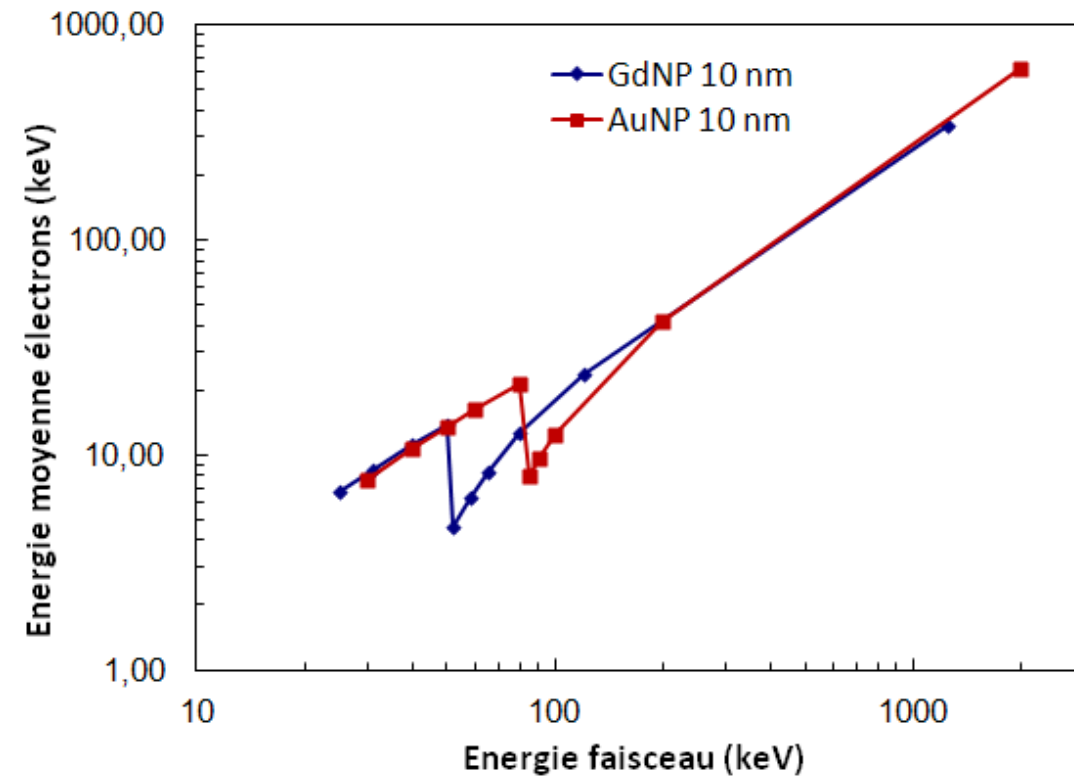
- Cascades de relaxation atomique et interactions par couches et sous-couches bien décrites dans PENELOPE.

- Spectres d'électrons émis par une AuNP et GdNP de diamètres 10 nm en fonction de l'énergie de faisceau.

■ Quantité



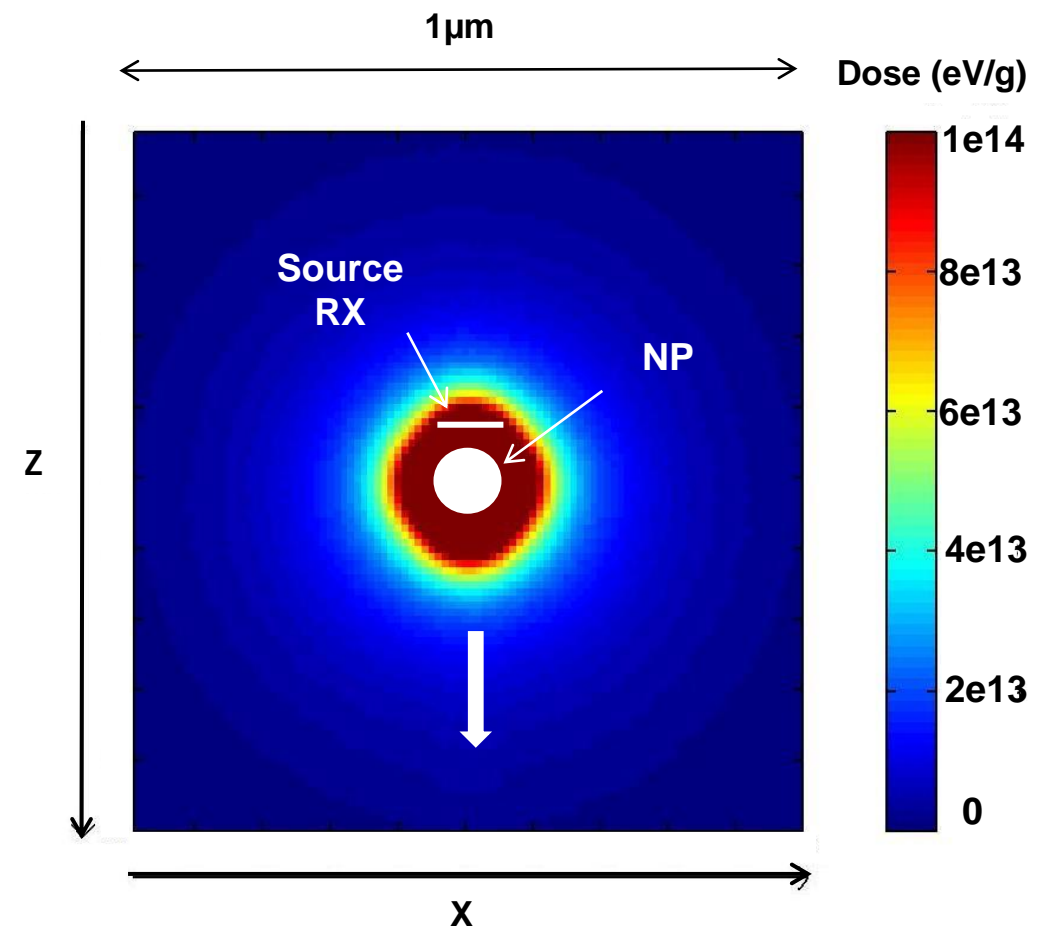
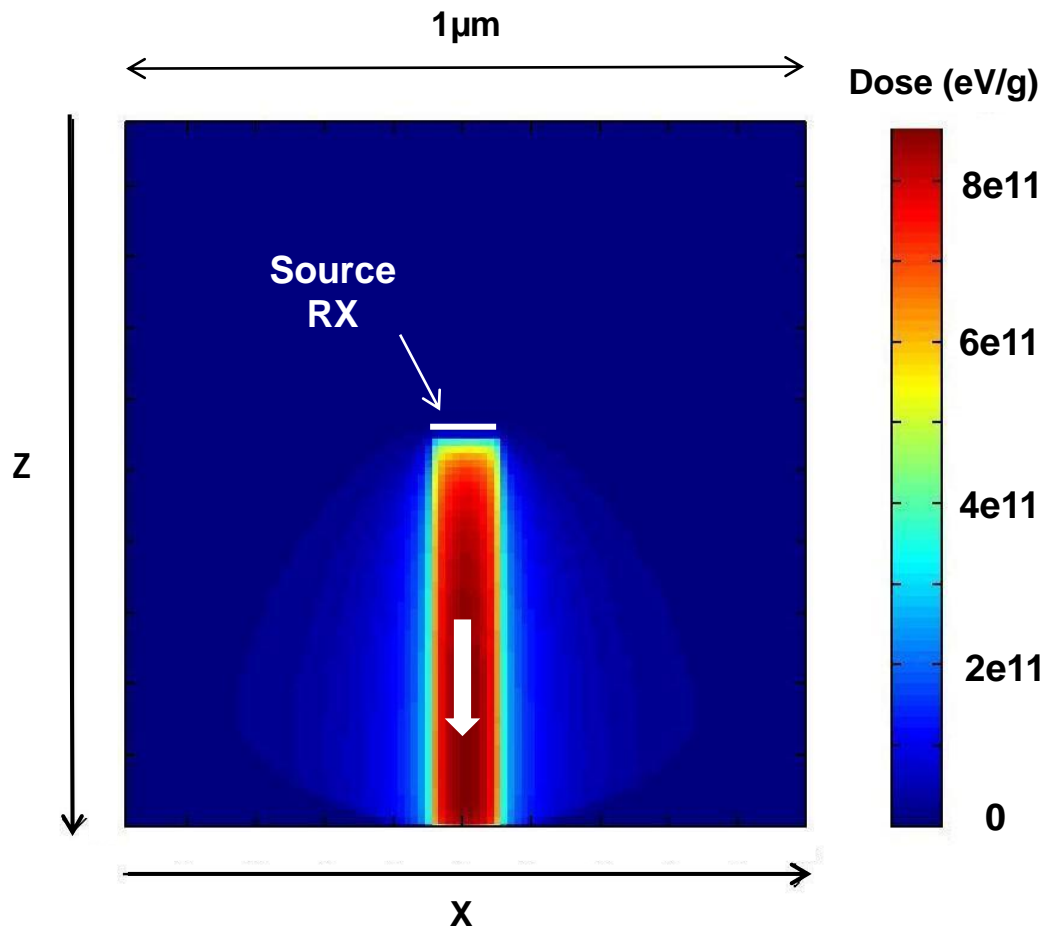
■ Energie moyenne



- Plus d'électrons produits dans l'or, excepté après la raie K du gadolinium.

- Energie moyenne plus basse après la raie K du gadolinium, permet un dépôt de dose plus « local ».

- Dose déposée à 500 nm autour d'une AuNP de 100nm. Faisceau RX : 85 keV.
  - Dans l'eau
  - AuNP centrée



- AuNP : Augmentation de la dose jusqu'à un facteur 100, diffusion quasi-isotropique.