

Dosimétrie *in vitro* pour la radiothérapie interne vectorisée par émetteurs α



AG GDR Mi2B – Effets des radiations sur le vivant

27 Septembre 2021

A. Doudard¹, A. Corroyer-Dulmont^{2,3}, C. Jaudet², M. Bernaudin³, S. Valable³, A.M. Frelin-Labelme¹

¹Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL), CEA/DRF CNRS/IN2P3, 14076 Caen, France

²Département de Physique Médicale, CLCC François Baclesse, 14000 Caen, France

³Normandie Univ, UNICAEN, CEA, CNRS, ISTCT/CERVOxy Group, Caen, France

* Ce projet à été financé par le CNRS/MITI.



- Détection des métastases après leur formation, traitables en radiochirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie.

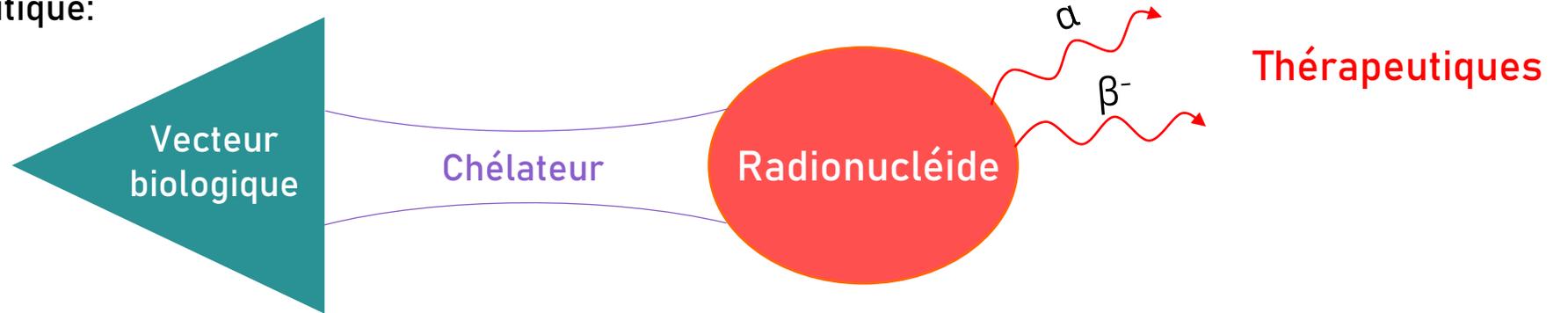
 - ↳ Localisations multiples + dégâts radio-induits : mauvais pronostic (métastases cérébrales : 6 mois)

- Nécessité de traiter les métastases dans leur stade préliminaire: Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)

RIV- α par le VCAM-1

Présentation · Système de détection
Méthodes de déconvolution
Mesures avec ^{223}Ra · Perspectives

- Structure d'un radiopharmaceutique:



- Surexpression de VCAM-1 observée à proximité des métastases cérébrales induites par le cancer du sein

→ Peptide anti-VCAM-1

- Faible volume cible, environnement fragile (quelques dizaines de μm , cerveau)
- Compromis entre efficacité clinique et durée de demi-vie (radioprotection)

^{212}Pb - α VCAM-1

A. Corroyer-Dulmont et al., Neuro-Oncology (2020)

N. Falzone et al., Theranostics (2018)

→ ^{212}Pb (10.1 h)

↳ ^{212}Bi (60.5 min) : 6.1 et 8.8 MeV α
= 50 et 91 μm dans l'eau

➤ Objectif de l'étude *in vitro* : évaluer l'efficacité biologique en fonction de la dose déposée aux cellules.

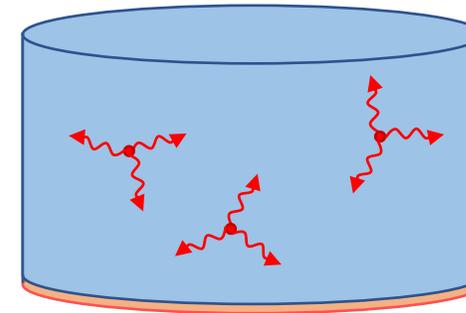
• Formalisme du MIRD

• Configuration *in vitro* :

$$\text{Dose} \propto A_0 \times \phi(\text{cible} \leftarrow \text{source})$$

Activité injectée

Fraction d'énergie émise par la source absorbée par la cible



~2 mm : Milieu de culture

◇ ~20 μm : Milieu cellulaire

Dosimétrie estimée sous hypothèse de distribution homogène

β ✓

(parcours > mm)

α ✗

^{212}Bi : 6.1 et 8.8 MeV
= 50 et 91 μm dans l'eau

→ Besoin de déterminer la distribution spatiale des radionucléides dans le milieu de culture et son évolution temporelle.

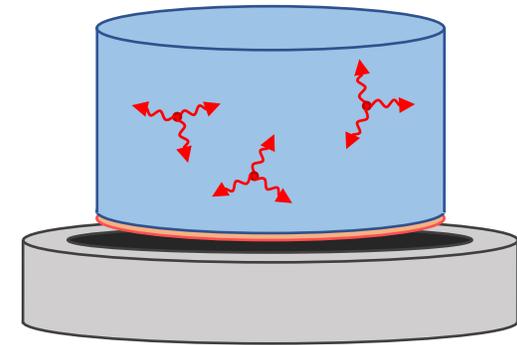
A.M. Frelin-Labalme et al., Med. Phys. (2020)

➤ Développement d'un nouveau système de dosimétrie RIV:

→ Acquisition de spectres en énergie des particules α émises au travers du milieu de culture et de la couche cellulaire ;

→ Application d'une déconvolution spectrale pour estimer les distributions spatiales et temporelles des radionucléides ;

→ Reconstruction de la dose délivrée aux cellules par simulations Monte-Carlo.



Détecteur sous le milieu cellulaire

Détection des particules α

• Dimensions adaptées aux chambres de cultures

• Bonne efficacité (activités faibles)

Diodes
semiconductrices Si



(PIPS, Mirion, U.S.A.)

• Conditions P,T de mesures (stabilité, bruit)

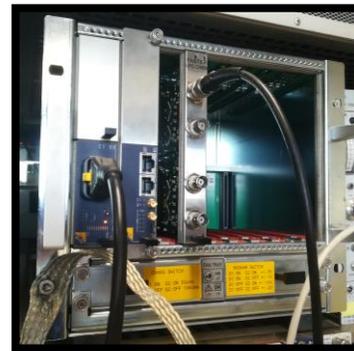
• Bonne résolution pour des $\alpha < 10\text{MeV}$
et linéarité de la réponse

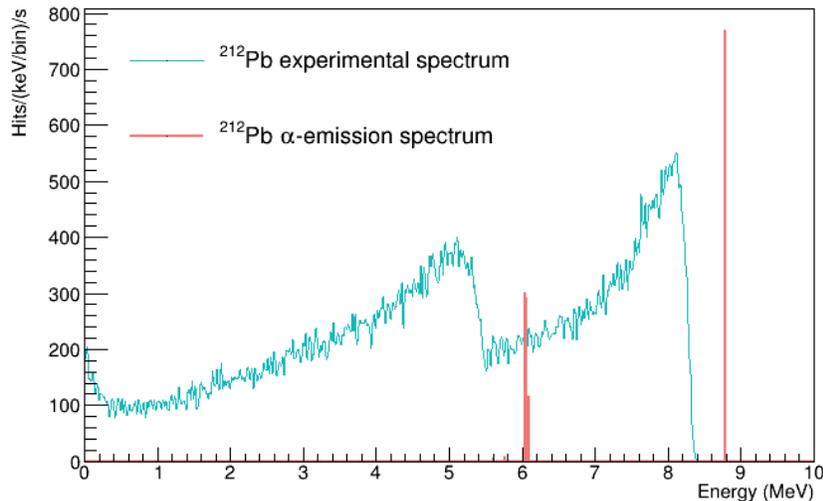
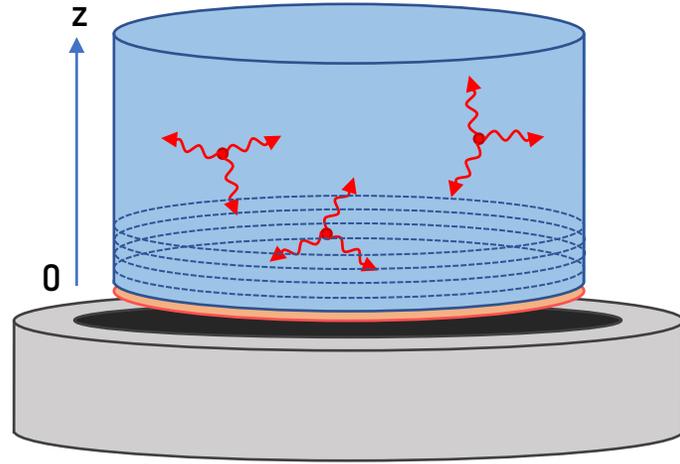
$$\sigma_E(E = 5\,486\text{ MeV}) = 12,3\text{ keV}$$

⇒ résolution spatiale $< 0,5\ \mu\text{m}$

(milieu cellulaire : $20\ \mu\text{m}$, portée : $50\ \text{à}\ 100\ \mu\text{m}$)

• Reliées à l'électronique d'acquisition FASTER (LPC Caen)





- Evolution temporelle : **discrétisation en t**
- Décomposition des spectres expérimentaux en spectres élémentaires : **discrétisation en z**

$$\hookrightarrow SP_{exp}(t_k, E) = \sum_i A(t_k, z_i) \cdot SP_{elem}(z_i, E)$$

- Contrainte : **Description paramétrique des poids**

$$\hookrightarrow A(t_k, z_i) = A(z_i, p_1(t_k), p_2(t_k), \dots)$$

- Un modèle satisfaisant : **distribution exponentielle**

$$\hookrightarrow A(t_k, z_i) = a(t_k) \cdot e^{-b(t_k) \cdot z_i} + h(t_k)$$

A.M. Frelin-Labalme et al., Med. Phys. (2020)

3 paramètres

• $SP_{exp}(t, E) = \sum_i A(t, z_i) \cdot SP_{elem}(z_i, E)$ $\xrightarrow[\text{intervalle de temps}]{\text{A chaque}}$ $Y = Xa, \quad a_{sol} = \min_a \|Xa - Y\|^2$

- Ajout de contraintes physiques sur a
(positivité, valeur de la somme bornée, ...)

\longrightarrow $\left\{ \begin{array}{l} Ca_{sol} = c \\ d_{min} \leq Da_{sol} \leq d_{max} \\ a_{min} \leq a_{sol} \leq a_{max} \end{array} \right.$ (Problème d'optimisation quadratique)

- Exemples

Pas de conditions sur a

Moindres carrés (LS)

Résolution algébrique

Pseudo-inverse: $a_{LS} = (X^T X)^{-1} X^T Y$

$a \geq 0$

Moindres carrés non-négatifs (NNLS)

Résolution itérative

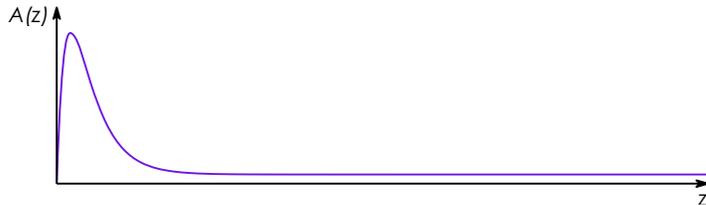
Algorithme de Law et Hanson

- Modifications de la fonction objectif pour respecter une modélisation particulière :

$$A(t_k, z_i) = a(t_k) \cdot e^{-b(t_k) \cdot z_i} + h(t_k) \quad \rightarrow \text{Contrainte de monotonie des dérivées successives, propriété du modèle exponentiel}$$

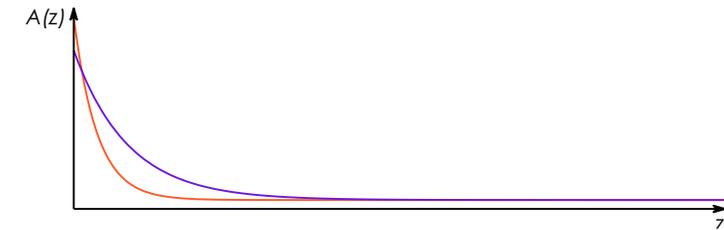
- Autres possibilités (cumulables) :

→ Contraintes de monotonies retirées à proximité du fond du puits



→ Critère de maximisation de la vraisemblance plutôt que des moindres carrés

→ Distinction des distributions spatiales de différents radio-émetteurs



→ Pas irrégulier des épaisseurs des simulations (résolution adaptative)

- **Objectif** : évaluation du dispositif expérimental et des méthodes de déconvolution.



Alimentations et module FASTER



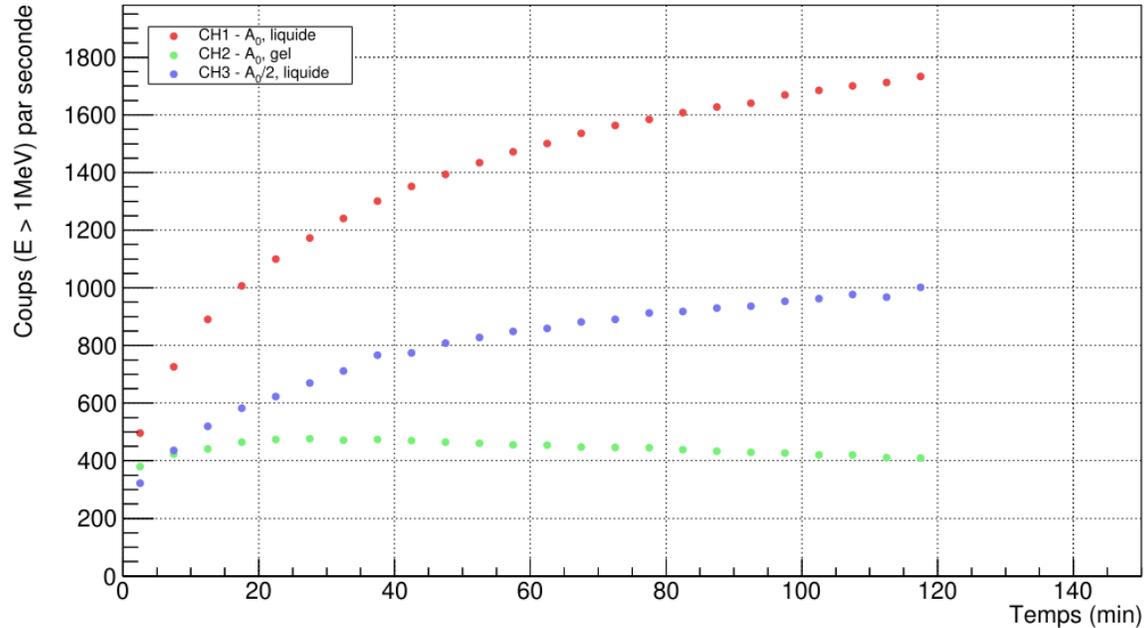
Cuve étanche à la lumière



Support à diodes et puits de culture

- Mesures avec un radiopharmaceutique émetteur α : Xofigo ($\text{Cl}_2^{223}\text{Ra}$), réalisées au CLCC François Baclesse (Caen).
- Spectre d'émission à 4α (5.6 MeV, 6.7 MeV, 7.4 MeV, 6.4 MeV) (^{212}Pb : 1α , 2 voies, 6.1 MeV et 8.8 MeV).

Taux de comptage

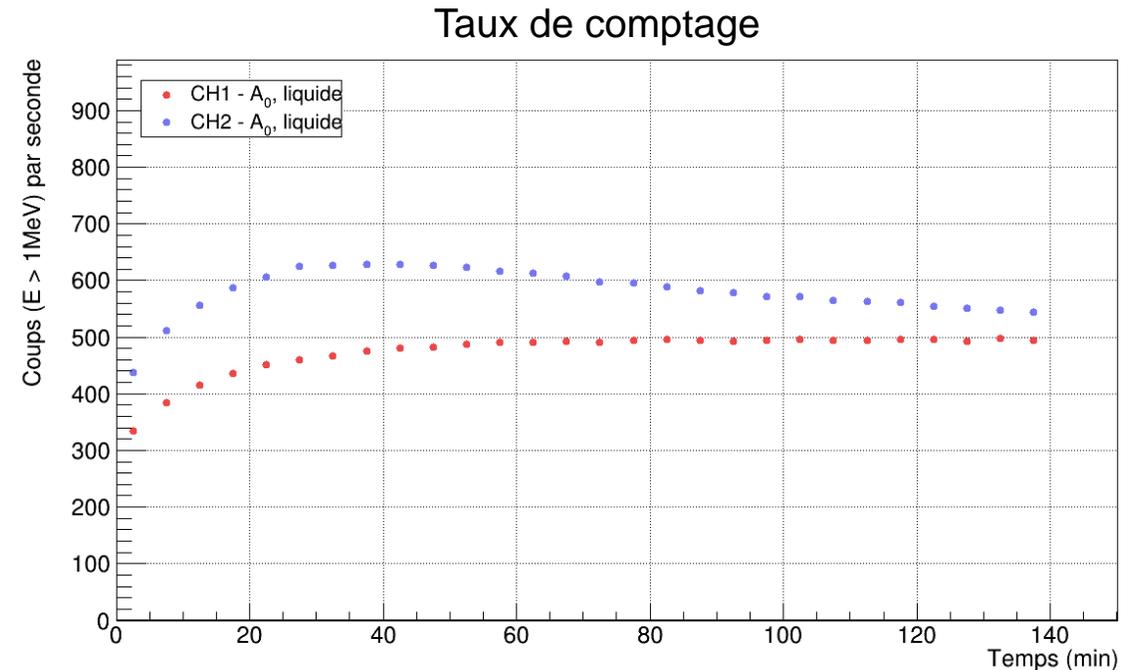


- 3 configurations étudiées
 - Activité A_0 en solution liquide ;
 - Activité $A_0/2$ en solution liquide ;
 - Activité A_0 en solution gélifiée par Polymère Super Absorbant (SAP, Curas)
- $A_0 = 9,3\text{ kBq}$

- Plus grande stabilité du taux de comptage en solution gélifiée

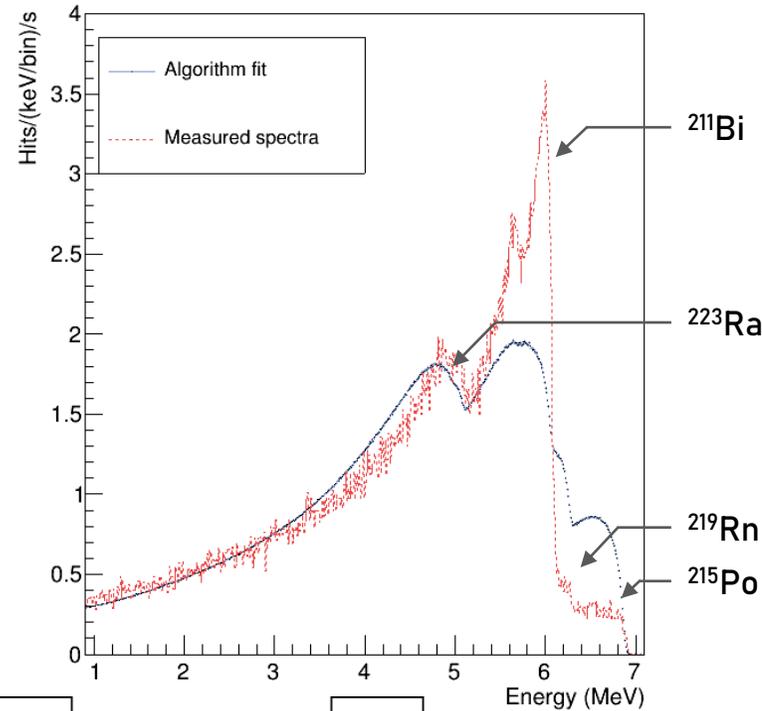
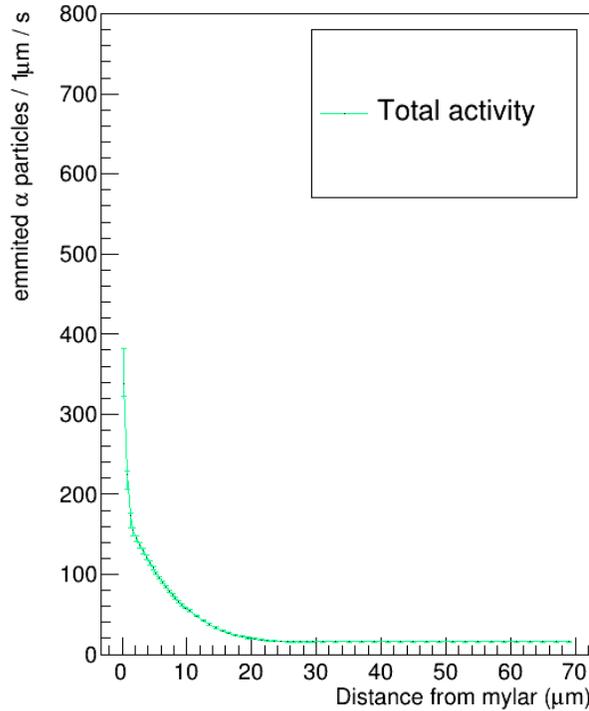
→ Valide l'hypothèse de mouvement des radionucléides dans les puits de culture

- Deux jeux de spectres ont été obtenus pour deux puits distincts remplis avec 9,3 kBq de la même solution diluée de ^{223}Ra .
- Les évolutions temporelles sont sensiblement différentes pour des puits correspondant aux mêmes conditions et pour une électronique de détection similaire



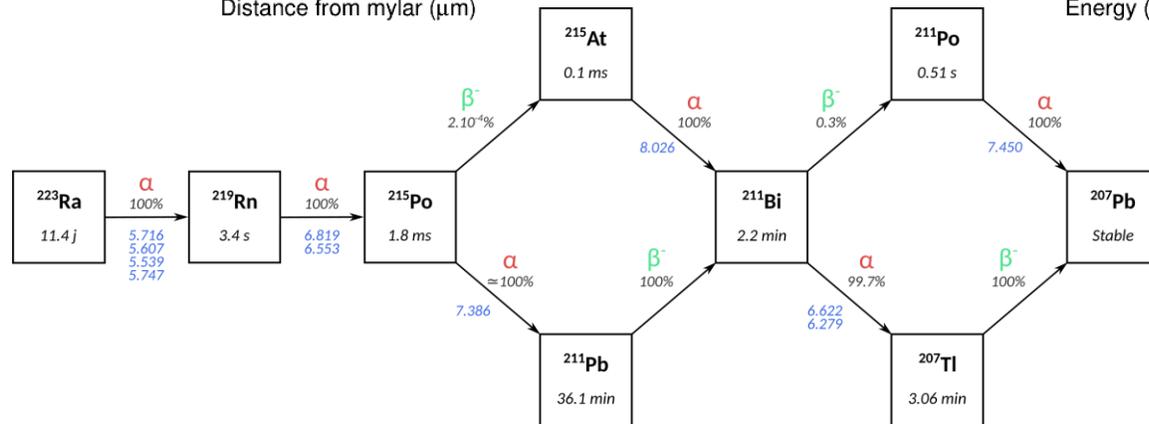
→ Défaut de reproductibilité du déplacement des radionucléides à prendre en compte dans l'estimation des incertitudes sur la dose.

Activity distribution

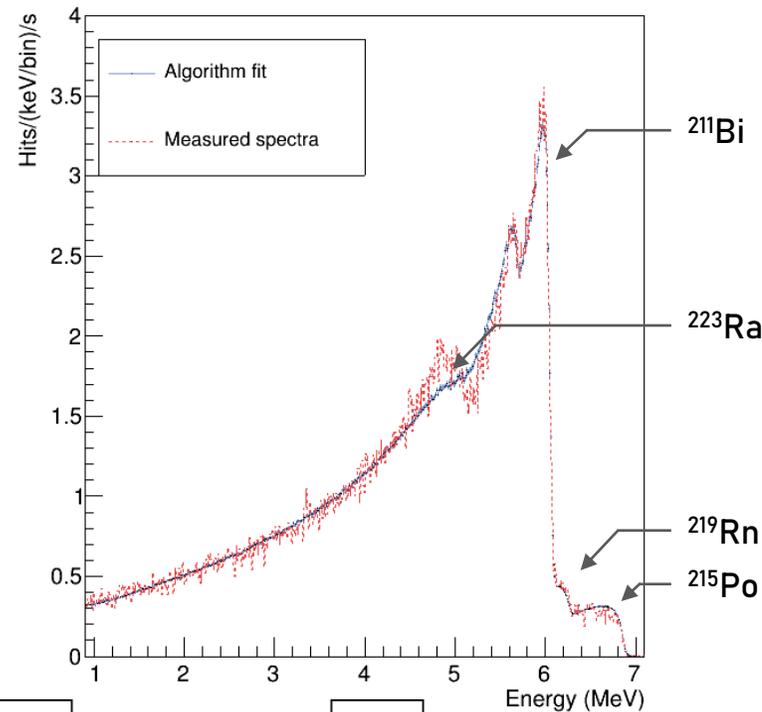
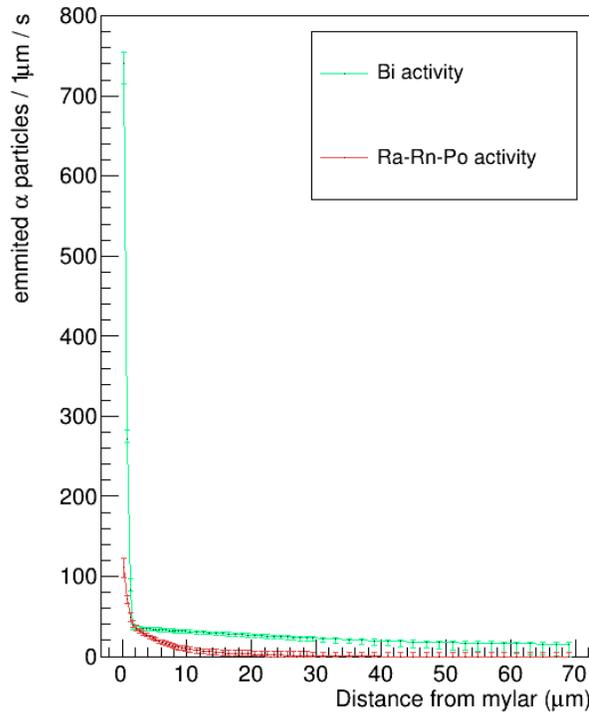


➤ Application des méthodes de déconvolution

- Série de spectres obtenue avec un puits rempli avec une activité $A_0 = 9,3 \text{ kBq}$ de ^{223}Ra
- Distribution spatiale du ^{211}Bi très différente de celle du reste du spectre ($T_{1/2, ^{211}\text{Pb}} = 36 \text{ min}$)
- Une séparation en trois composantes indépendantes permet de mieux reconstruire le spectre expérimental (basé sur des critères d'information)
- La majorité de l'information sur la distribution spatiale est concentrée dans une gamme d'énergie restreinte : risque de surajustement

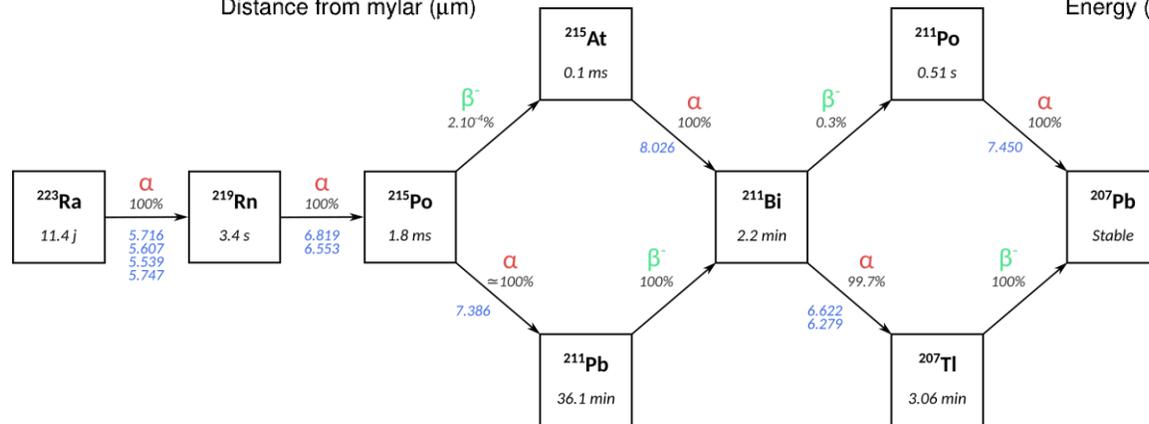


Activity distribution

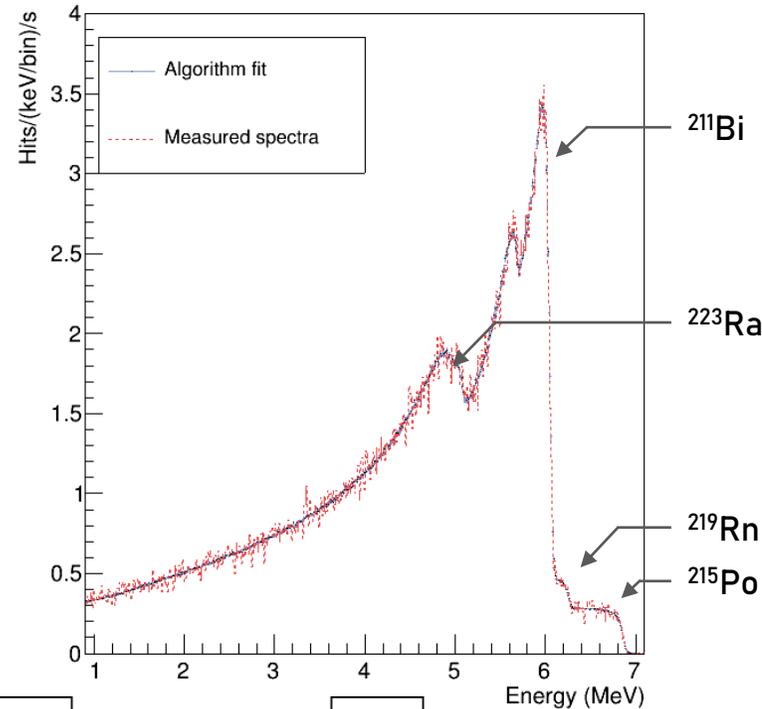
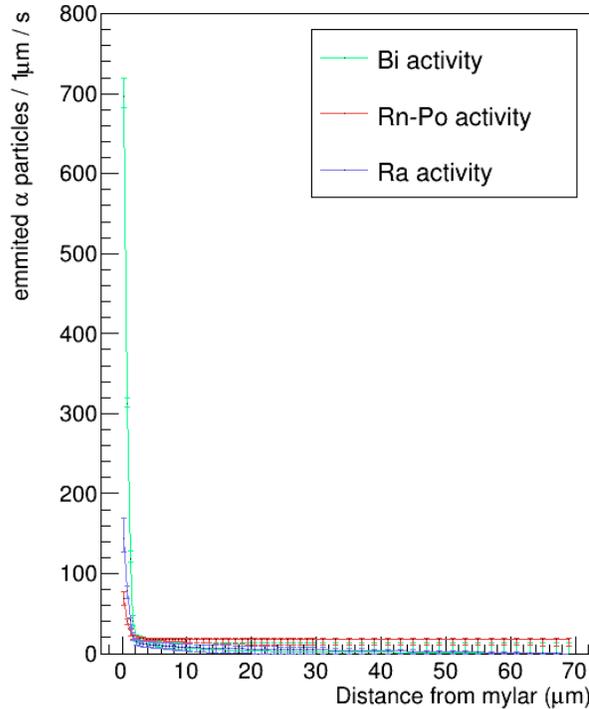


➤ Application des méthodes de déconvolution

- Série de spectres obtenue avec un puits rempli avec une activité $A_0 = 9,3 \text{ kBq}$ de ^{223}Ra
- Distribution spatiale du ^{211}Bi très différente de celle du reste du spectre ($T_{1/2}, ^{211}\text{Pb} = 36 \text{ min}$)
- Une séparation en trois composantes indépendantes permet de mieux reconstruire le spectre expérimental (basé sur des critères d'information)
- La majorité de l'information sur la distribution spatiale est concentrée dans une gamme d'énergie restreinte : risque de surajustement

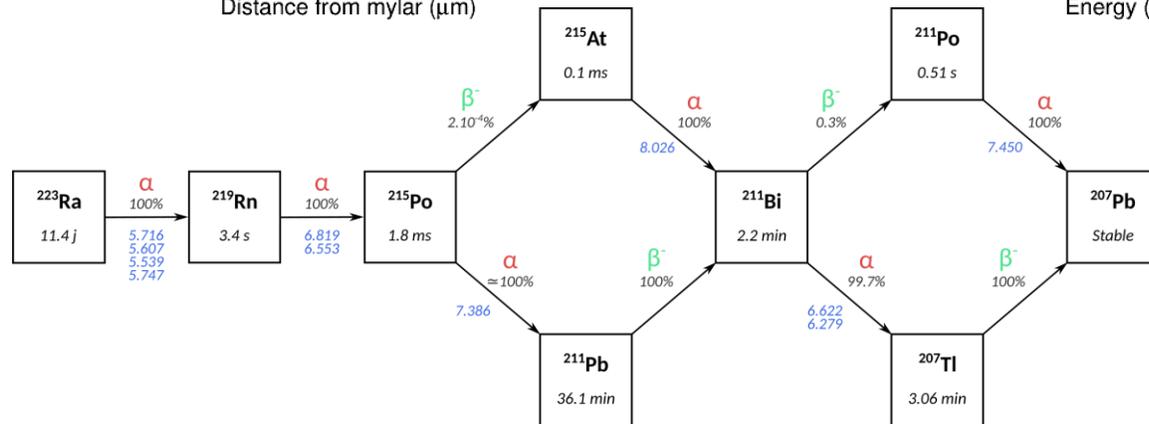


Activity distribution

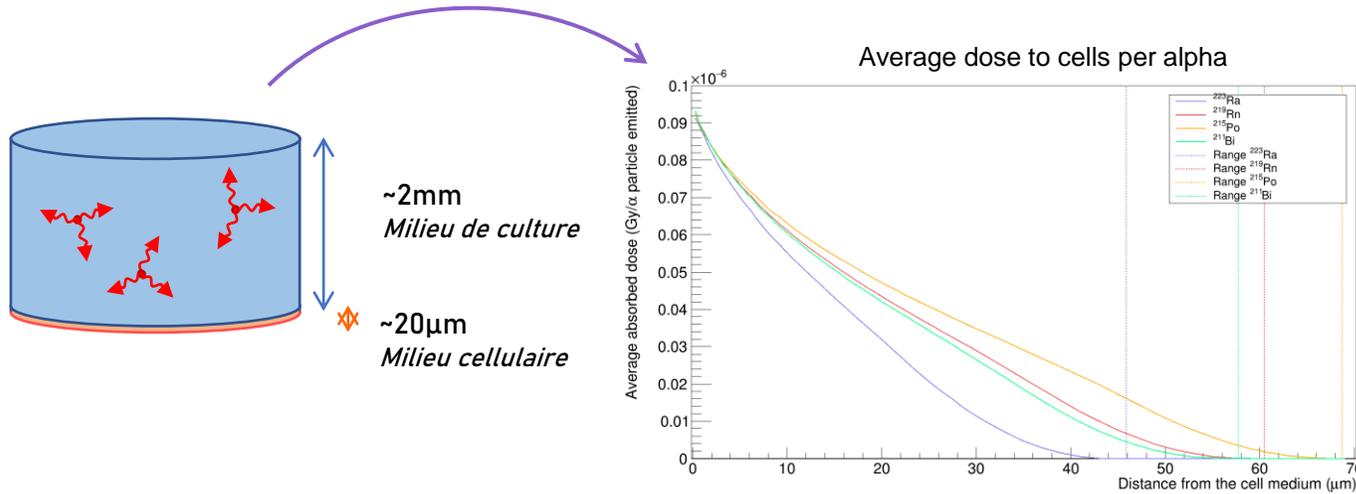


➤ Application des méthodes de déconvolution

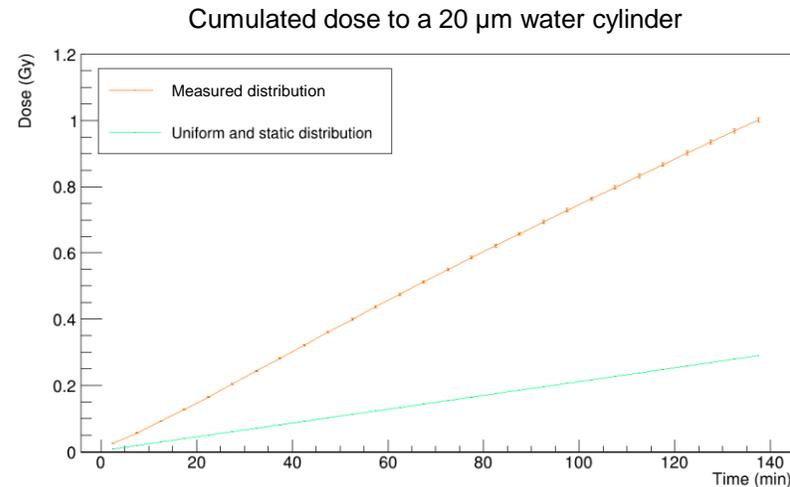
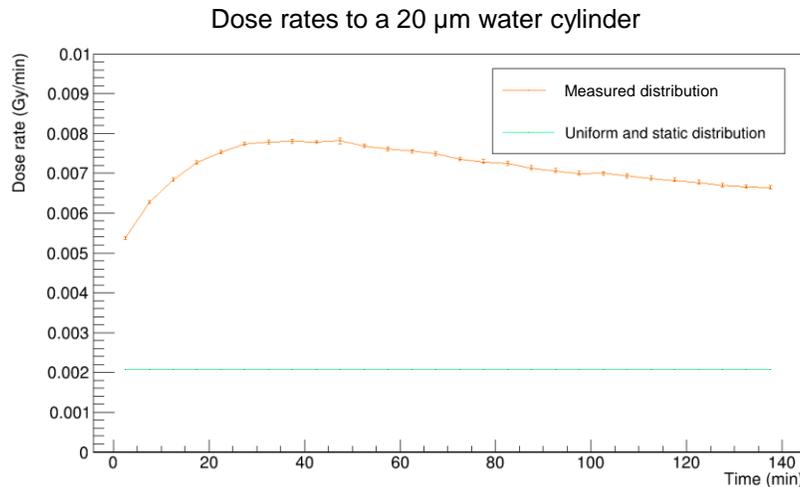
- Série de spectres obtenue avec un puits rempli avec une activité $A_0 = 9,3 \text{ kBq}$ de ^{223}Ra
- Distribution spatiale du ^{211}Bi très différente de celle du reste du spectre ($T_{1/2}, ^{211}\text{Pb} = 36 \text{ min}$)
- Une séparation en trois composantes indépendantes permet de mieux reconstruire le spectre expérimental (basé sur des critères d'information)
- La majorité de l'information sur la distribution spatiale est concentrée dans une gamme d'énergie restreinte : risque de surajustement



Mesures avec ^{223}Ra (4/4) - Calcul de dose



- Géométrie simulée : cylindre d'eau de hauteur 20 µm
- Pour chaque altitude d'émission, une dose absorbée moyenne au milieu cellulaire par α émis est calculée.
- Allure du débit de dose et de la dose cumulée relativement continues : impact limité du surajustement.
- Approfondissement en cours.



Sous-estimation
d'un facteur
entre 3 et 4

- ❑ Faible portée des émissions α : source d'importantes erreurs dosimétriques lors d'essais *in vitro* sous l'hypothèse d'homogénéité.
- ❑ Déconvolution matricielle adaptable à de nombreuses hypothèses ou réalités physiques. Rapidité du traitement des spectres et portabilité du dispositif expérimental : première estimation de la dose sur site.
- ❑ Surajustement des spectres si chaîne de décroissance complexe. Conséquences sur l'incertitude de la dosimétrie en cours d'évaluation.
- ❑ Impact de la modélisation des cellules sur le calcul de dose en cours d'étude.
- ❑ Premières mesures avec du ^{212}Pb déposé dans des cultures cellulaires en condition de mesures *in vitro* : fin 2021.

