

Pôle Physique



Micro-dosimétrie par simulation Monte Carlo GATE pour la simulation du RBE

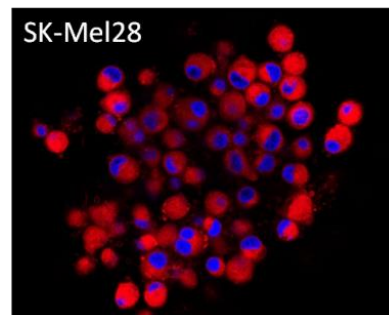
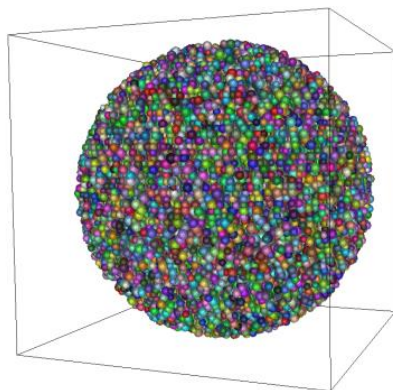
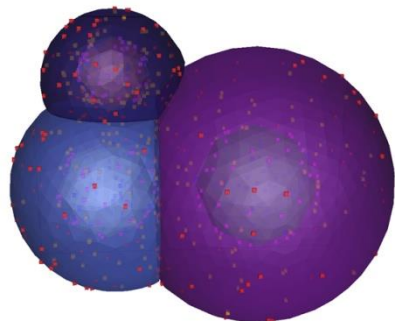
*L.A.R.D. – 13-14 octobre 2016 – Besançon
François Smekens*

francois.smekens@clermont.in2p3.fr

lydia.maigne@clermont.in2p3.fr

Implication du LPC dans les collaborations GATE & Geant4-ADN

- Simulations multi-échelle : de la modélisation du faisceau à l'évaluation des dépôts d'énergie à l'échelle de la cellule et de l'ADN
 - Expertise en modélisation du vivant : plateforme CPOP et molécules d'ADN
 - Validation simulation/expérience d'irradiations de population cellulaire 2D & 3D (collaboration with UMR 990 INSERM): survie cellulaire et microscopie γ -H2AX
 - Modalités d'irradiation : RX de basse énergie (PAVIRMA), faisceaux de protons cliniques (ProtoBeamLine, Nice)



Contexte

Microdosimétrie

Tissue Equivalent
Proportional Counter (TEPC)

→ *Distribution d'énergie linéale*



Survie cellulaire

Micro-Kinetic Model
(MKM)

→ *Effet biologique relatif (RBE)*

Micro-dosimétrie

Micro-dosimétrie

Détecteur TEPC

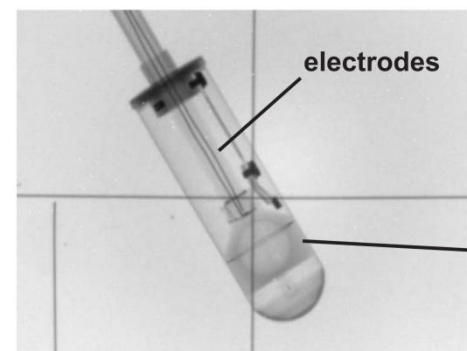
Tissue Equivalent Proportional Counter

- sphère de plastique remplie de gaz basse pression, équivalent à une sphère de tissu de l'ordre de 2-3 μm de diamètre
- mesure de la distribution d'énergie linéale $\sim \text{LET} [\text{keV}/\mu\text{m}]$

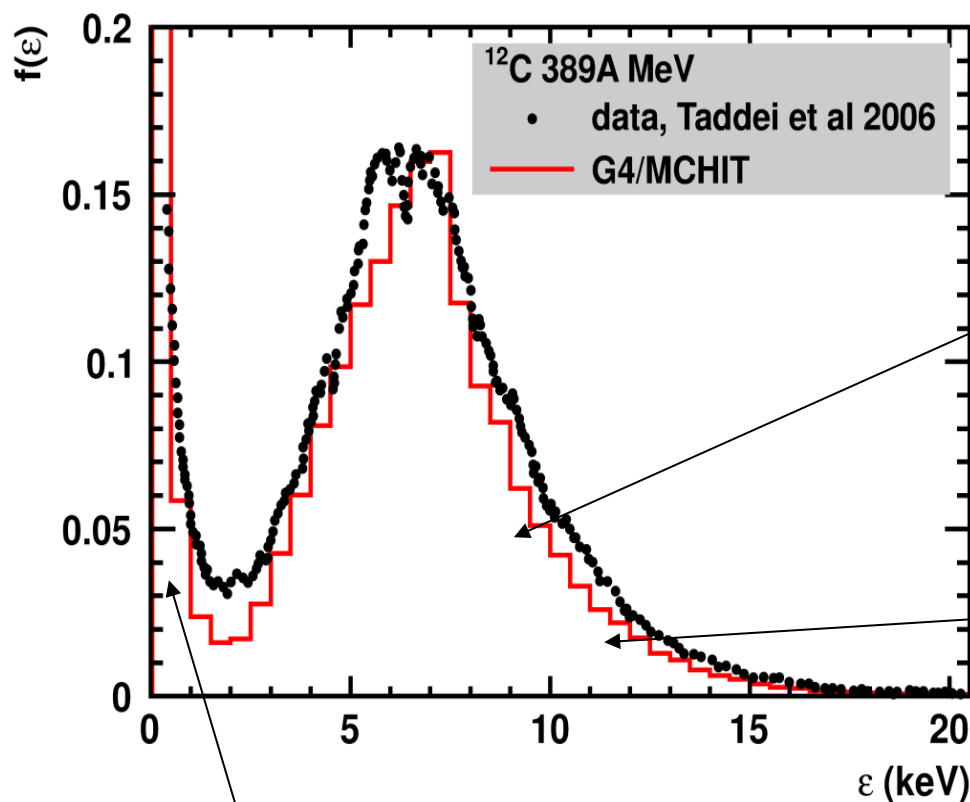
$$y = \frac{\varepsilon}{\bar{L}}$$

Energie déposée : ε

Corde moyenne : $\bar{L} = \frac{2}{3}d$

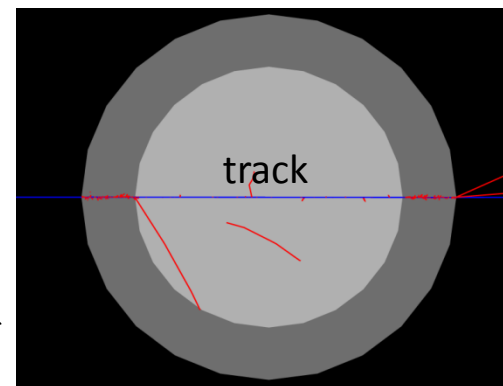


Distribution d'énergie linéale

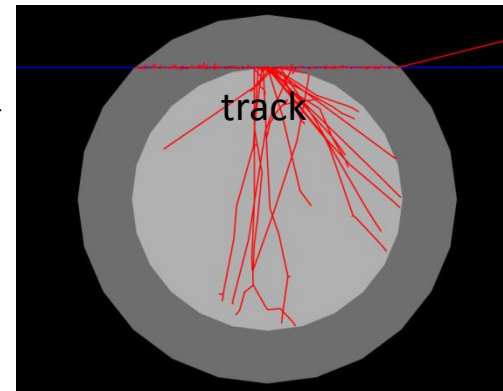


électrons externe

collision centrale



collision paroi

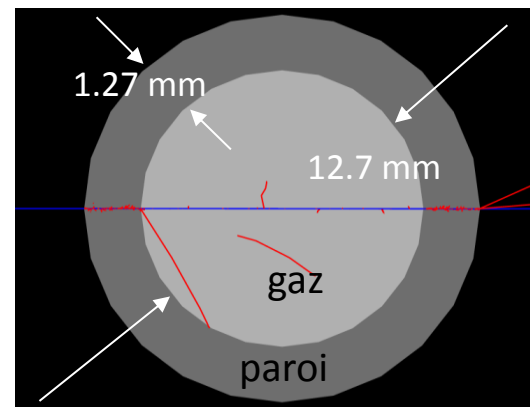


TEPC actor dans GATE

- Géométrie

```
/gate/tank/daughters/name      TEPC
/gate/tank/daughters/insert    sphere
/gate/TEPC/placement/setTranslation 0.0 0.0 25.1 mm
/gate/TEPC/geometry/setRmin    0.0 mm
/gate/TEPC/geometry/setRmax    6.985 mm
/gate/TEPC/setMaterial         TE_A_150
```

```
/gate/TEPC/daughters/name      TEPCgas
/gate/TEPC/daughters/insert    sphere
/gate/TEPCgas/geometry/setRmin 0.0 mm
/gate/TEPCgas/geometry/setRmax 6.35 mm
/gate/TEPCgas/setMaterial      TE_gas
```



- TEPC actor

```
/gate/actor/addActor           TEPCActor tepc
/gate/actor/tepc/attachTo      TEPCgas
/gate/actor/tepc/repeaterVolume TEPC
/gate/actor/tepc/setPressure    0.12 bar
/gate/actor/tepc/LETspectrum/setNumberOfBins 150
/gate/actor/tepc/LETspectrum/setLogscale true
/gate/actor/tepc/LETspectrum/setEmin 0.01 keV
/gate/actor/tepc/LETspectrum/setNOrders 6
/gate/actor/tepc/LETspectrum/setNormByEvent true
/gate/actor/tepc/save           output/LETspectrum.root
```

Validation (^1H , ^{12}C)

L. Burigo et al.

Nuclear Instruments in Physics Research B, 2013

- Spectres micro-dosimétriques par simulation Monte Carlo (MCHIT)
- ^{12}C de 300 MeV/u dans l'eau à différentes positions sur la courbe de Bragg

T. Borak et al.

Radiation Research, 2004

- Mesures micro-dosimétriques pour la radioprotection
- Protons de 50 à 200 MeV dans l'air

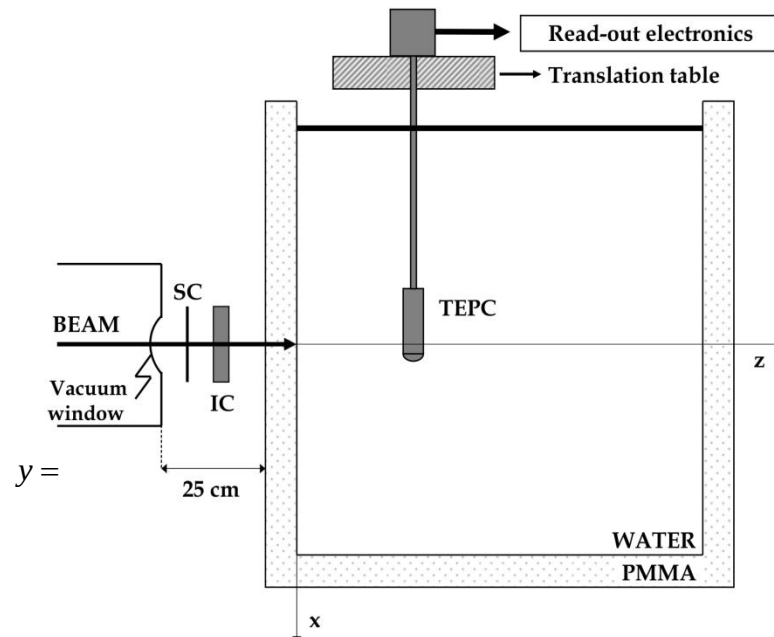
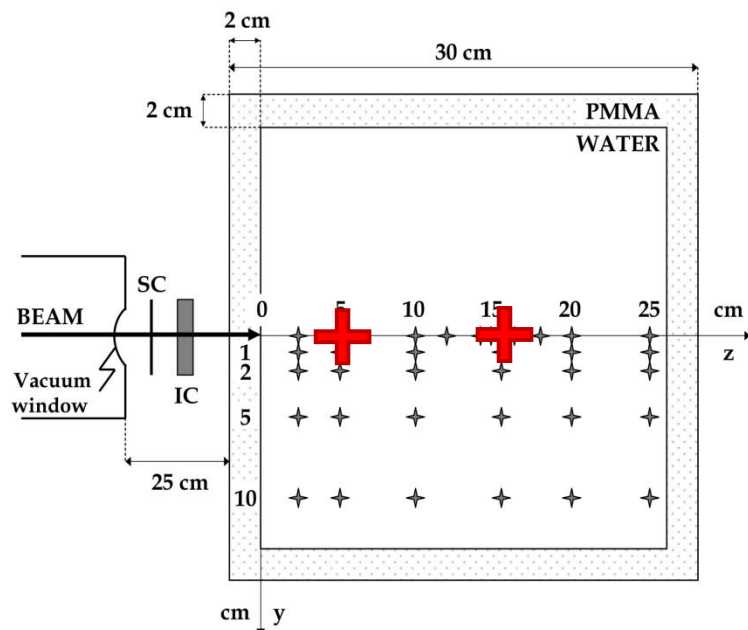
« Energie linéale pondérée en fréquence » :

$$\bar{y}_f = \int_0^\infty y f(y) dy$$

« Energie linéale pondérée en dose » :

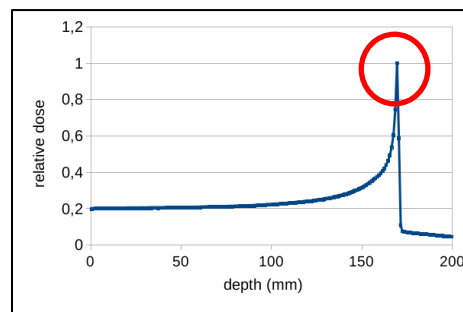
$$\bar{y}_d = \frac{1}{\bar{y}_f} \int_0^\infty y^2 f(y) dy = \int_0^\infty y d(y) dy$$

^{12}C - Dispositif expérimental



- faisceau de ^{12}C de 300 MeV/u (3 mm FWHM)
- cuve à eau de 30x30x30 cm³
- détecteur TEPC placé à 5 et 17.5 cm de profondeur
- physicsList : QGSP_BIC_HP_PEN
- eCut : 0.1 mm and 1000 m
- stepLimiter : 0.1 mm

^{12}C - pic de Bragg

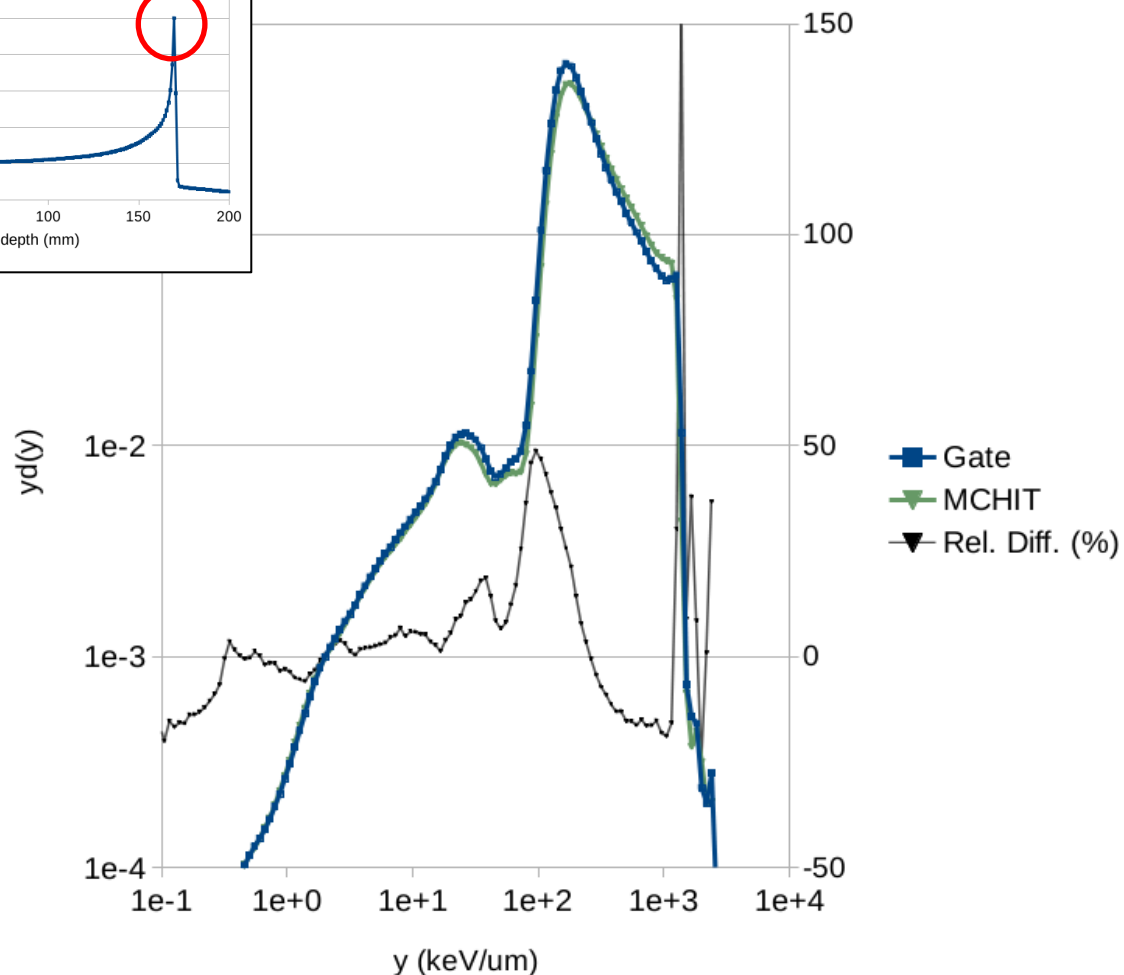


Temps de simulation : ~167 h
(10 x Intel® Xeon® CPU E5-2690 3GHz)

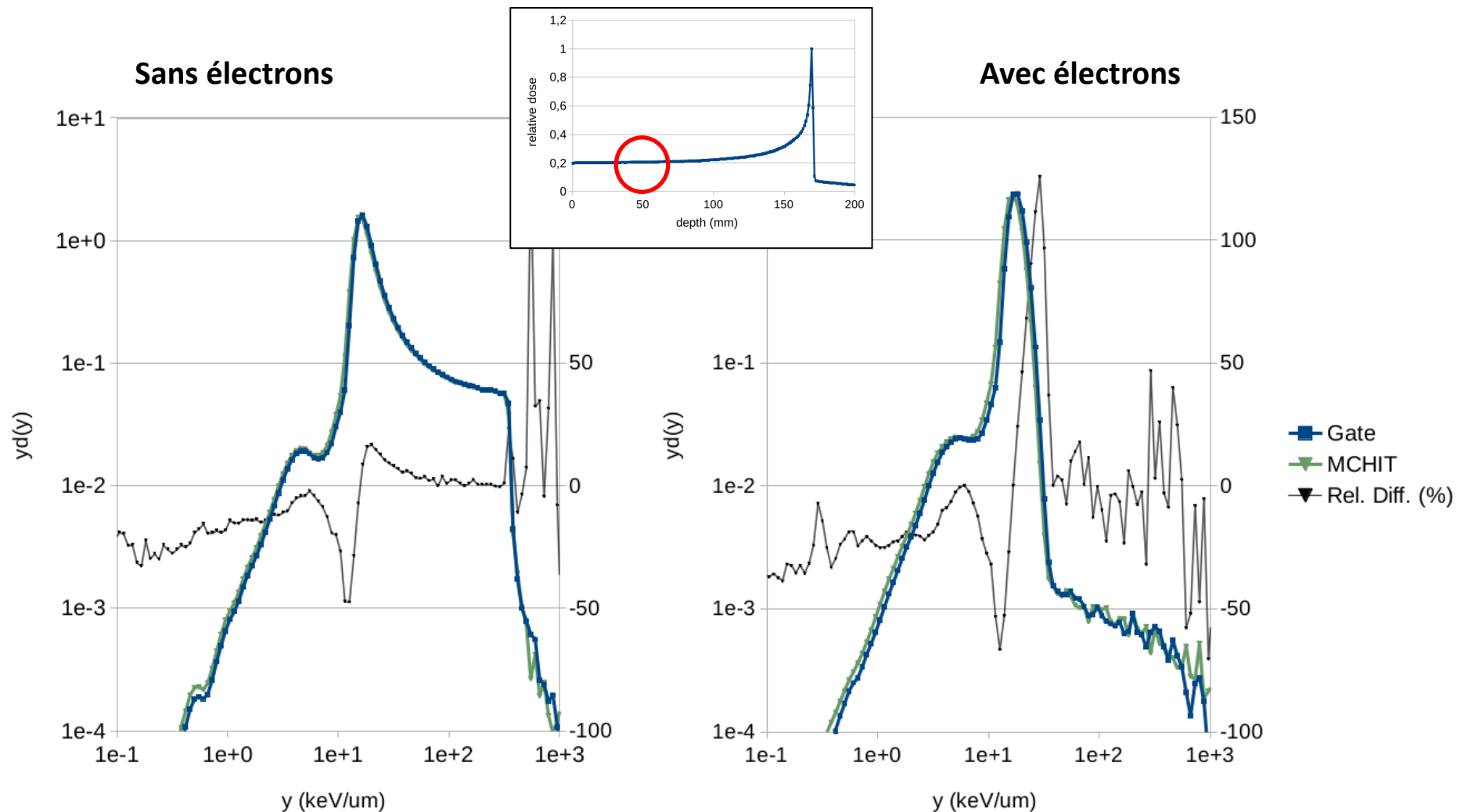
- 10^7 particules incidentes
- StepLimiter: 0.1 mm
- cut de production électron : 0.1 mm

Diff. Rel. Moy. 1.2 %
Diff. Rel. Max. 49.6 %

Sensibilité au positionnement



^{12}C - plateau



^1H - dispositif expérimental

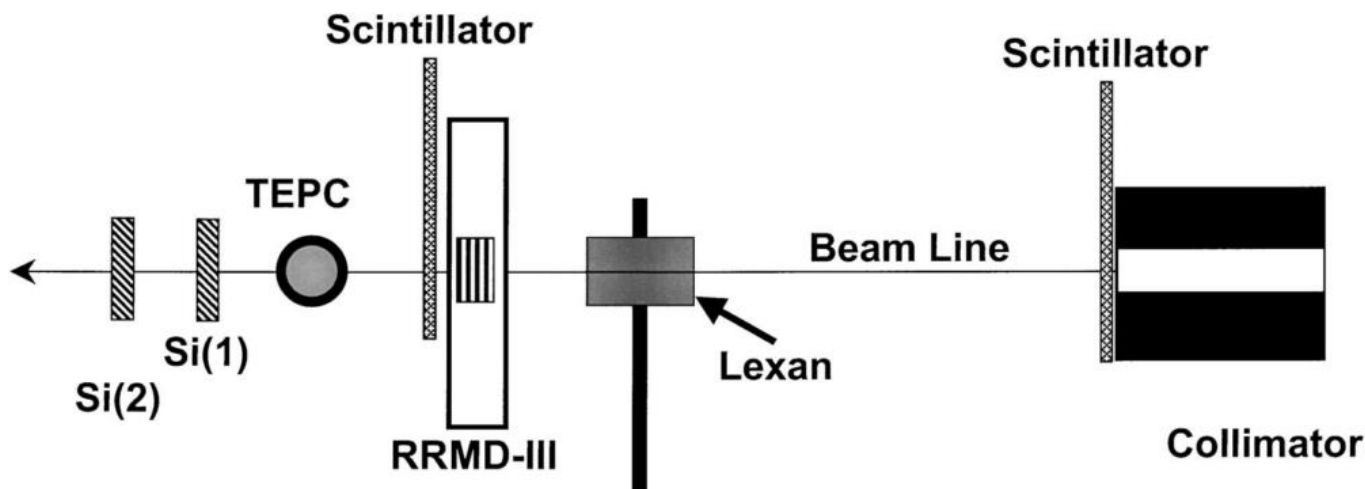


FIG. 1. Diagram of the experimental arrangement showing the relative location of the collimator, polycarbonate (Lexan) energy degraders and detectors.

Dispositif expérimental (Proton beam line, Loma Linda cancer center, US) :

- Faisceau de protons de 194 MeV (3 cm de diamètre)
- Absorbeur en polycarbonate LEXAN™ (épaisseur : 38 mm à 193 mm)
- TEPC Far West Technologies® (diamètre : 12.7 mm, paroi : 2.54 mm, P : 132 mbar)

Valeurs moyennes (^1H , ^{12}C)

Quality	E (MeV/n)	Setup	$\bar{y}_f$ (keV/ μm)		$\bar{y}_d$ (keV/ μm)	
^{12}C	300 (plateau)	Water (5 cm depth)	15.55 (14.89)	+4.43	17.52 (16.96)	+3.30
^{12}C	300 (peak)	Water (17.5 cm depth)	119.80 (124.50)	-3.78	249.10 (280.20)	-11.10
^1H	172	Air	0.42 (0.43)	-1.47	0.81 (1.39)	-41.94
^1H	139	Air	0.49 (0.50)	-0.56	0.88 (1.50)	-41.09
^1H	115	Air	0.57 (0.58)	-0.71	0.97 (1.59)	-38.88
^1H	93	Air	0.68 (0.69)	-0.62	1.12 (1.76)	-36.59
^1H	76	Air	0.82 (0.81)	+1.23	1.26 (1.96)	-35.51
^1H	62	Air	0.97 (0.94)	+4.23	1.45 (2.17)	-33.23
^1H	47	Air	1.29 (1.03)	+25.6	1,80 (2.59)	-30.50

L. Burigo et al.
NIPR-B (2013)

T. Borak et al.
Rad. Research
(2006)

Micro-kinetic model

Micro-kinetic Model

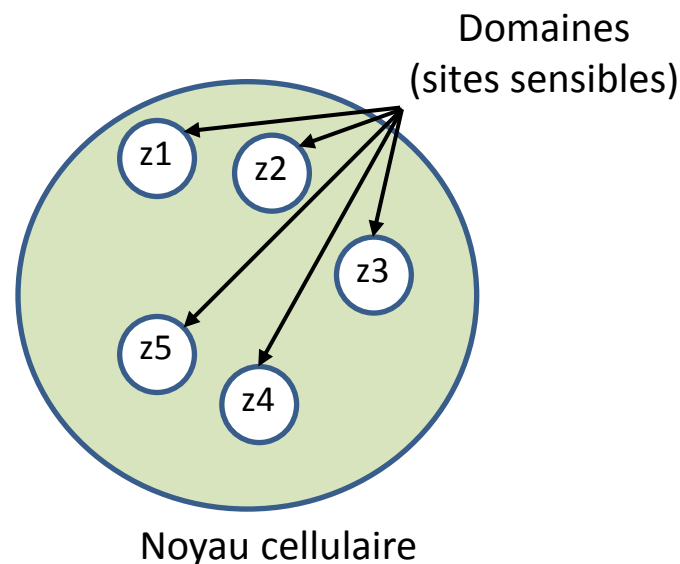
Micro-kinetic model (MKM)

R. Hawkins

A microdosimetric-kinetic theory of the dependence of the RBE for cell death on LET
Medical Physics, 1998

Hypothèses :

- **N domaines** dans un noyau cellulaire
- lésions **non-létales** et **létales**
(cassures simple et double brins de l'ADN)
- dépend de l'énergie linéale du rayonnement
- **2 lésions non-létales** dans un domaine forme **1**
lésion létale



lésion létale → mort du domaine → mort du noyau cellulaire

Micro-kinetic model (MKM)

Y. Kase et al.

Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams

Radiation Research, 2006

• **Fraction de survie cellulaire :**

$$S(D) = \exp[-\alpha D - \beta D^2]$$

α, β fixés par le rayonnement et les caractéristiques cellulaires

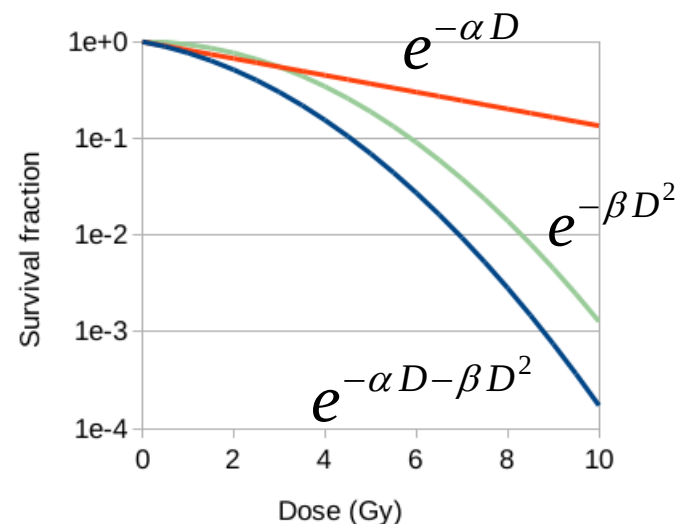


$$S(D) = \exp\left[-\left(\alpha_0 + \frac{\bar{y}^* \beta}{\rho \pi r_d^2}\right) D - \beta D^2\right]$$

α_0, β fixés par les caractéristiques cellulaires

$\bar{y}^*$ fixé par le rayonnement et les caractéristiques cellulaires

Modèle linéaire-quadratique



Micro-kinetic model (MKM)

Y. Kase et al.

Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams
Radiation Research, 2006

- **Fraction de survie cellulaire :**

$$S(D) = \exp \left[- \left(\alpha_0 + \frac{\bar{y}^* \beta}{\rho \pi r_d^2} \right) D - \beta D^2 \right]$$

- **Energie linéale corrigée pondérée en dose :**

$$\bar{y}^* = \frac{y_0^2 \int 1 - \exp \left[- (y/y_0)^2 \right] f(y) dy}{\int y f(y) dy}$$

Donnée physique

distribution d'énergie linéale

- mesure TEPC
- simulation TEPC

Micro-kinetic model (MKM)

Y. Kase et al.

Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams
Radiation Research, 2006

- **Fraction de survie cellulaire :**

$$S(D) = \exp\left[-\alpha_0 + \frac{\bar{y}^* \beta}{\rho \pi r_d^2}\right] D - \beta D^2$$

- **Energie linéale corrigée pondérée en dose :**

$$\bar{y}^* = \frac{y_0^2 \int 1 - \exp[-(y/y_0)^2] f(y) dy}{\int y f(y) dy}$$

- **Paramètre de saturation (effet “overkill”) :**

$$y_0 = \frac{l_d}{m_d} \cdot \frac{\rho \pi r_d r_n^2}{\sqrt{\beta(r_d^2 + r_n^2)}}$$

Données biologiques *propriétés des cellules*

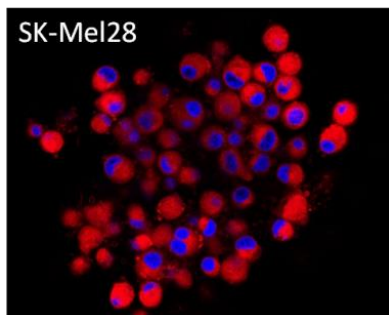
- r_n rayon du noyau
- r_d rayon d'un domaine
- ρ densité d'un domaine
- l_d corde moyenne d'un domaine
- m_d masse d'un domaine

Projet PhysiCancer RACE (2013-2015)

Données biologiques :

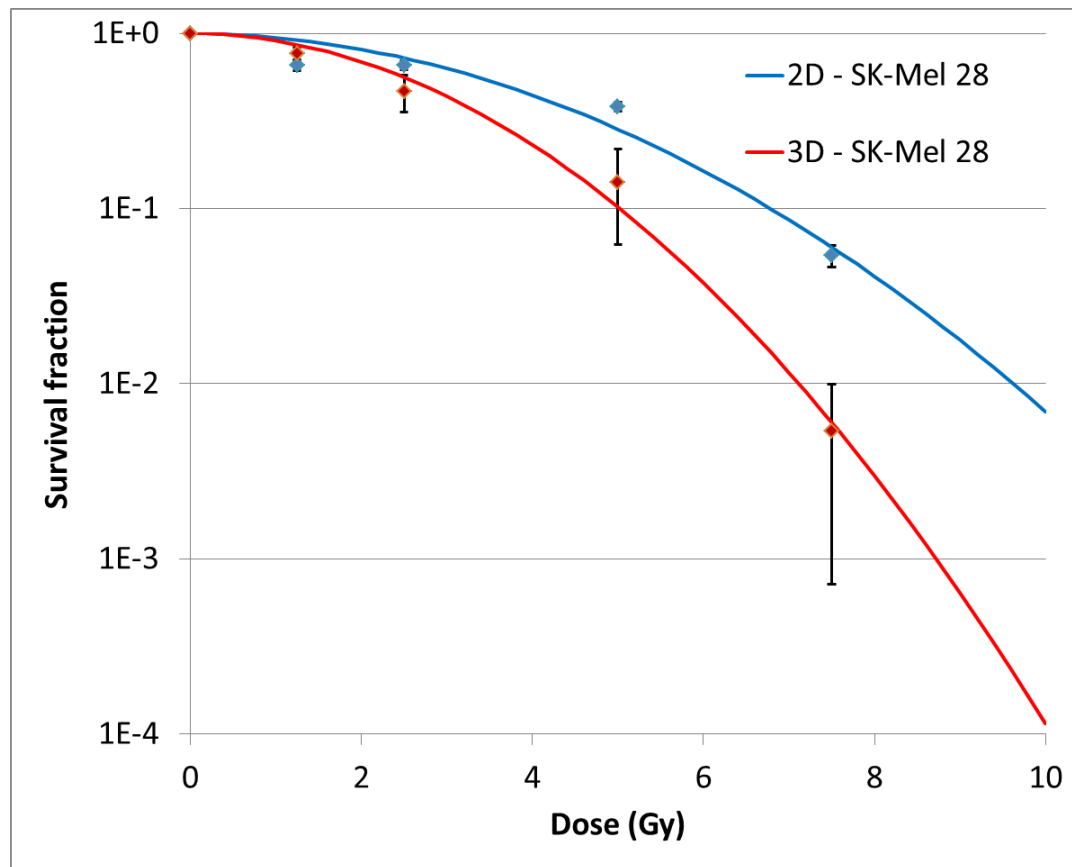
(collaboration avec l'INSERM – UMR 990)

- irradiation de cellules en **2D et 3D**
- lignée cellulaire humaine cancéreuse SK-Mel 28 (mélanome)
- irradiateur RX de 250 kV (PAVIRMA, Clermont-Ferrand)
- courbes de survie et comptage de foci (fluorescence γ -H2AX)



Courbes de survie (RX)

$$S(D) = \exp[-\alpha D - \beta D^2]$$



	2D	3D
α	0.0079	0.0063
β	0.0489	0.0901

Survie 2D > survie 3D

- effet « bystander »

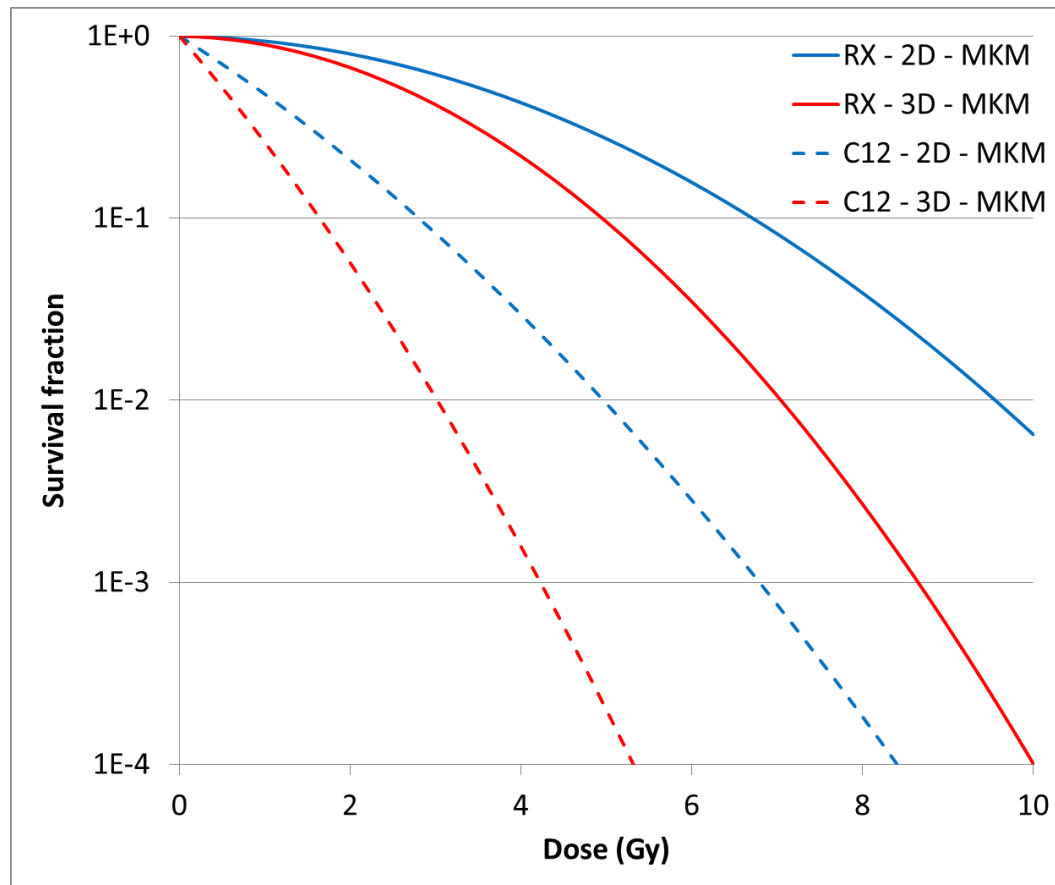
Impact sur le RBE

- choix de la courbe 2D/3D
- dose à 10% de survie $D_{10\%}(X)$

$$RBE(^{12}C) = \frac{D_{10\%}(X)}{D_{10\%}(^{12}C)}$$

Première estimation du RBE (^{12}C)

$$S(D) = \exp\left[-\left(\alpha_0 + \frac{\bar{y}^* \beta}{\rho \pi r_d^2}\right) D - \beta D^2\right]$$



Paramètres MKM :

- α_0, β **mesures de survie RX**
configuration 2D/3D
- $f(y)$ **simulations GATE**
RX 250 kV (2,7 keV/ μm)
 ^{12}C 300 MeV/u (271.3 keV/ μm)
- y_0 **Kase et al. 2006 (150 keV/ μm)**
lignée cellulaire HSG
- r_d **réglage manuel (1 μm)**

$$RBE_{2D}(^{12}\text{C}) = 2.39$$

$$RBE_{3D}(^{12}\text{C}) = 3.01$$

Diff. Rel. 25.9 %

Conclusion

Conclusion

Micro-dosimétrie

- TEPC actor dans GATE (prochaine release, GATE 7.3)
 - Validé pour les faisceaux d'ions ^{12}C
 - En cours de validation pour les faisceaux de protons

Micro-Kinetic Model

- Paramétrage du modèle à partir des mesures de survie cellulaire
- Irradiation de cellules SK-Mel 28 en configuration 2D et 3D
 - Photon – rayons-X de 250 kV (Pavirna, Clermont-Ferrand, octobre 2016)
 - Proton – faisceaux cliniques de 65 et 230 MeV (Centre Antoine Lacassagne, Nice)
- Etude de l'impact 2D/3D sur le RBE

Nano-dosimétrie

- Cell Population modeler (CPOP) développé au LPC, combiné à Geant4 & GATE
- Geant4-DNA physicsList (chimie et processus physiques de très basse énergie)

Merci