Apport de la microdosimétrie à l'évaluation de l'efficacité biologique relative (EBR) de l'iode 125 (Implications en radiothérapie et en radioprotection)*

A. WAMBERSIE, P. SCALLIET, P. PIHET et Cl. NORMAN**

(Manuscrit reçu le 11 février 1987)

RÉSUMÉ

Les spectres d'énergie linéale (y) de ^{125}I sont semblables à ceux des rayons X de 200 kV. Par ailleurs, le rapport des $\bar{y}_D$ pour ^{125}I par rapport à ^{137}Cs , qui est de 1,8, fournit une estimation de EBR_{max} .

Des valeurs d'EBR de cet ordre, et plus élevées (dépassant 2), ont été observées surtout pour des irradiations à débit lent. Ce sont ces valeurs d'EBR qu'il faut utiliser en thérapie interstitielle lorsque les grains de ^{125}I sont laissés à demeure dans les tissus ("implants permanents"), et en radioprotection.

Des valeurs d'EBR plus faibles ($\approx 1,2$) sont observées pour des irradiations à dose élevée et à débit élevé. Des valeurs d'EBR intermédiaires sont à utiliser lorsque les grains de ^{125}I sont appliqués en "implants temporaires" durant quelques jours.

ABSTRACT

The lineal energy (y) spectra of ^{125}I are similar to those of 200 kV X-rays; their RBE should then be expected to be similar. The $\bar{y}_D$ ratio, for ^{125}I compared to ^{137}Cs , which provides an evaluation of RBE_{max} , is equal to 1.8.

Similar and higher RBE values (≥ 2) have been observed, especially for irradiations at low dose rate. These values are to be applied when ^{125}I seeds are used as "permanent implants" in interstitial therapy, and in radiation protection.

Low RBE values (≈ 1.2) are observed for high dose and high dose rate irradiations, but intermediate RBE values should be applied when ^{125}I seeds are used as "temporary implants" during a few days.

* Note présentée à la séance conjointe de la Société belge de biologie et de la Société belge de radiobiologie, le 25 octobre 1986.

** Université catholique de Louvain, Unité de radiobiologie et de radioprotection, Cliniques universitaires St-Luc, 1200 - Bruxelles, Belgique.

INTRODUCTION

L'iode ^{125}I est utilisé sous forme de grains en radiothérapie interstitielle depuis 1965, principalement dans le cancer de la prostate [11, 20]. Il est également employé en biologie clinique (p. ex. dosages radioimmunologiques). On estime à 2 TBq (≈ 50 Ci) l'activité totale utilisée chaque année dans les pays de la Communauté européenne.

L'iode ^{125}I émet des rayons X de faible énergie (énergie moyenne de 28,3 keV), ce qui représente un avantage évident sur le plan de la radioprotection [4]. Les différentes applications de ce radionucléide soulèvent le problème de la détermination de son efficacité biologique relative (EBR). D'une manière générale, l'EBR des rayonnements X de faible énergie est mal connue.

Une exactitude de l'ordre de 10 % sur l'EBR de ^{125}I (par rapport au cobalt 60) serait souhaitable pour les applications en radiothérapie, les exigences de la radioprotection étant généralement moindres (25-50 %). L'EBR dépend entre autres du débit de dose et, de ce point de vue, il faut donc distinguer en radiothérapie :

- *les implants permanents* : les grains de ^{125}I sont laissés à demeure dans les tissus implantés et leur activité diminue lentement (la période de ^{125}I est de 60,2 h). Le débit de dose est de $0,08 \text{ Gy.h}^{-1}$ au début du traitement ;
- *les implants temporaires* : les grains sont insérés dans des guides et sont retirés après environ 6 jours. Le débit de dose est alors de l'ordre de $0,4 \text{ Gy.h}^{-1}$ (soit 5 fois plus élevé).

Nous présenterons tout d'abord une revue des valeurs d'EBR publiées pour ^{125}I . Ces valeurs seront ensuite discutées en fonction des informations apportées par la microdosimétrie.

REVUE DES VALEURS D'EBR PUBLIÉES

Les valeurs d'EBR de ^{125}I publiées sont présentées dans le tableau I. Le rayonnement de référence est, dans la plupart des cas, ^{137}Cs ou ^{192}Ir qui sont couramment utilisés en thérapie interstitielle, et que ^{125}I pourrait remplacer. Ces valeurs d'EBR vont de 1 à environ 2. Comme on pouvait s'y attendre, les valeurs les plus élevées sont, dans l'ensemble, observées aux faibles débits (voir discussion). Le tableau II résume quelques données sur l'EBR des rayons X de faible énergie. Peu de valeurs ont, cependant, été publiées dans ce domaine [26].

TABLEAU I
EBR de l'émission X de l'iodé 125

Système biologique	Rayonnement de référence	Débit de dose (Gy/h)	Dose absorbée (Gy) pour le rayonnement de référence	EBR de ^{125}I	Auteurs
Tumeur RIF-1 greffée dans le flanc de la souris <i>idem</i>	^{137}Cs	0,5-1,6 (^{125}I) 0,6 (^{137}Cs)	10 à 100	1	Bernstein & al. [2]
Cellules de mammifères – en phase exponentielle – en plateau <i>Vicia faba</i>	^{192}Ir	0,4	10 à 100	1	Da Silva & al. [3]
<i>idem</i>	^{137}Cs	0,5 à 0,07 0,46 à 0,05	4 à 8	1,2 1,3 à 2	Freeman & al. [5]
Erythème cutané	^{192}Ir	0,36	0,25 à 4	1,5	Hering [7]
Cellules de mélanome B16	^{182}Ta	0,06 à 0,09	0,3 à 4,5	1,7	Hering & al. [8]
Fibrosarcome murin	^{192}Ir	0,5	4 à 12	1,3 à 1,6	Hering & Sealy [9]
Cellules C3H 10 T $^{1/2}$ en plateau S = 0,1	^{192}Ir	0,4-0,5 (^{125}I) 0,7-1,6 (^{192}Ir)	0,5 à 14	2,4	Hering & al. [10]
Lymphocytes humains (induction de micro-noyaux)	^{192}Ir	0,4	20 à 75	1	Nag & al. [22]
	^{192}Ir	0,1-0,76	2 à 17	1,2	Marchese & al. [19]
	rayons X 4MV rayons X30keV ^{137}Cs	120 pour les rayons X 0,2 à 0,4, pour ^{125}I et ^{137}Cs	0,25 à 2	1,8 1 1,6	Kwan & al. [18]

TABLEAU II
EBR des rayons X de faible énergie

Système biologique	Rayonnement de référence	Energie des rayons X étudiés	Débit de dose (Gy/h)	Dose absorbée (Gy) pour le rayonnement de référence	EBR	Auteurs
Cellules rénales humaines TI	rayons X* 200 kV	20 kV *	144	0,9 à 3,8	1,11 à 1,17	Barendsen & Walter [1]
Inactivation des bactéries <i>E. Coli</i>	^{60}Co	17 keV+ 25 43 58 98	372 570 168 78 168	50 à 250	1,21 1,19 1,20 1,18 1,15	Wambersie & Dutreix [27]
Cellules HeLa S3 (en phase exponentielle)	^{60}Co	23,2 keV+ 20,4	60 à 9	2 à 6	1,1 à 1,4 <i>idem</i>	Zeitz & al. [28]

* énergie maximale ou voltage d'accélération.

+ énergie équivalente.

DONNÉES DE LA MICRODOSIMÉTRIE

La microdosimétrie étudie des dépôts élémentaires d'énergie le long des trajectoires des particules ionisantes; leur taille et leur distribution influencent directement l'EBR du rayonnement [13].

La figure 1 compare les spectres de y (énergie linéale) pour ^{60}Co , ^{137}Cs et ^{125}I [21]. Le déplacement (environ un module) du spectre de ^{125}I , vers les valeurs élevées de y , laisse prévoir une EBR plus élevée pour ^{125}I . Le rapport des énergies linéales moyennes (en dose) ou $\bar{y}_D$, pour ^{125}I et ^{137}Cs , est de 1,8 pour une distance aux sources de 1,2 cm.

Fig. 1. — Distribution de $y.d(y)$ en fonction de y . Le paramètre microdosimétrique y ou énergie linéale représente l'énergie déposée par une particule ionisante dans une sphère de $1\text{ }\mu\text{m}$ de diamètre. Les spectres de ^{125}I , ^{60}Co et ^{137}Cs sont comparés (d'après McDonald et al. [21]).

Fig. 2. — Comparaison des spectres microdosimétriques $y.d(y)$ en fonction de y pour différents faisceaux de photons mono-énergétiques de 11,9 à 1250 keV. Le diamètre simulé est de $1\text{ }\mu\text{m}$ comme sur la figure 1.

Les trois énergies les plus basses correspondent à des rayons X de fluorescence. Les faisceaux de 59,6 keV, 140 keV, 323 keV, 662 keV et 1250 keV correspondent respectivement à l'émission γ de ^{241}Am , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr , ^{137}Cs et ^{60}Co , d'après Kilauga et Dvorak [17].

Par ailleurs, la figure 2 compare les spectres de γ pour différents faisceaux de rayons X ou γ allant de 11,9 à 1 250 keV [17]. On note un lent déplacement des spectres vers les faibles valeurs de γ quand l'énergie des photons augmente de 11,9 à 140 keV. Une modification assez nette du spectre s'observe entre 140 et 320 keV; au-delà de 320 keV, le déplacement des spectres est à nouveau lent et progressif. Dans la mesure où les caractéristiques microdosimétriques des rayonnements se reflètent dans leur EBR, celle-ci varierait peu entre 20 et 140 keV (c'est-à-dire dans le domaine des énergies classiques ou des faibles énergies, selon la terminologie habituelle en radiothérapie)⁽¹⁾. De même, il y aurait peu de variation d'EBR entre 320 et 1 250 keV (ce domaine comprend notamment ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir , couramment utilisés en curiethérapie). Entre ces deux domaines d'énergie, la microdosimétrie laisse prévoir une variation significative d'EBR (voir discussion).

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'iode 125 et les rayons X de 200 kV ont des spectres microdosimétriques très semblables (voir plus haut). En admettant l'hypothèse selon laquelle un même spectre microdosimétrique entraîne une même EBR, ^{125}I et les rayons X de 200 kV doivent avoir une EBR semblable. On peut donc également se baser sur les données relatives aux rayons X de 200 kV lorsqu'on évalue l'EBR de ^{125}I .

Les spectres microdosimétriques décrits dans les figures 1 et 2 ont été obtenus pour une cavité de $1\ \mu\text{m}$. Des cavités plus petites, allant jusqu'à (10 nm), simulant différentes structures biologiques "cibles", seraient intéressantes à étudier, mais sont actuellement impossibles à réaliser en pratique [6]. L'hypothèse adoptée ci-dessus semble néanmoins raisonnable; elle a déjà fait l'objet de nombreuses discussions [13].

(1) Dans la définition de l'EBR, la CIPR avait initialement (1962) proposé de prendre comme rayonnement de référence les rayons X émis sous des différences de potentiel de 180 à 300 kVp. La raison était la plus grande expérience dont on disposait à l'époque avec ces rayonnements. D'autre part, comme on peut ajouter différentes filtrations, on obtient toute une gamme de faisceaux dont les propriétés physiques sont différentes (p. ex. rendement en profondeur: CDA de 0,45 à 2,5 mm Cu). En ce qui concerne les propriétés radiobiologiques, les variations d'EBR dans cette gamme d'énergie sont peu importantes et difficiles à observer cliniquement. Toutefois, certaines études systématiques ont mis en évidence des variations d'EBR de quelques pourcents [26, 27]. Il est donc important de bien spécifier la qualité du rayonnement de référence (et du rayonnement à étudier) lors de toute détermination d'EBR. Rappelons que dans la terminologie habituelle en radiothérapie, ces rayonnements sont appelés "rayons X classiques" (en anglais: conventional X rays). On les appelle aussi parfois couramment "rayons X de 200 kV". De même, en radiothérapie, on appelle "rayons X de faible énergie" les rayons X émis sous des différences de potentiel inférieures à 100 kV. La même remarque doit être faite que plus haut sur la nécessité de spécifier complètement la qualité du rayonnement. (cf.: Report on the RBE committee to the International commissions on radiological protection and on radiation units and measurements. Health Phys., 1963, 9, 357-386).

L'ensemble des résultats radiobiologiques publiés, combiné aux données de la microdosimétrie, permet de tirer les conclusions suivantes concernant l'EBR de l'émission de ^{125}I comparée à celles de ^{60}Co et de ^{137}Cs (2)

1° A dose élevée et à débit élevé, l'EBR est relativement faible de 1,15 à 1,2. Rappelons qu'en radiothérapie externe, on admet généralement, pour les rayons de X de 200 kV, une EBR de 1,17 (= 1/0,85) par rapport aux rayons γ du ^{60}Co [12, 23, 26].

2° L'EBR augmente lorsque la dose, ou le débit de dose, diminue. Elle tend vers une limite (EBR_{max}) [25] aux faibles doses et aux faibles débits. La "théorie de l'action duale des rayonnements" [15-16] propose comme valeur d' EBR_{max} le rapport des énergies linéales moyennes — en dose — ou $\bar{y}_D$ (obtenues à partir de mesures microdosimétriques). Cette approche donne une EBR_{max} de 1,8 pour ^{125}I par rapport à ^{137}Cs [17].

En partant du modèle linéaire-quadratique, dans lequel l'effet biologique E , obtenu avec une dose D , est donné par l'équation $E = \alpha D + \beta D^2$, on obtient une valeur d'EBR du même ordre (en admettant $\alpha/\beta = 2$ et $\text{EBR} = 1,2$ pour une dose de 2 Gy) (3).

Toutefois, un certain nombre de valeurs expérimentales de l'EBR dépassent 2 (tableau I). Elles ne peuvent être négligées, même si les conditions d'irradiation et de dosimétrie sont assez complexes. En effet, il est vraisemblable qu'il existe différentes valeurs d' EBR_{max} suivant les tissus et les effets; il en est de même de la relation entre l'EBR et la dose, ou le débit de dose.

En thérapie interstitielle, des valeurs d'EBR de 1,6–2 (c'est-à-dire proches de l' EBR_{max}) seraient à utiliser lorsque les grains de ^{125}I sont laissés à demeure dans les tissus (débits de l'ordre de 0,08 Gy.h⁻¹ au moment de l'application). Par contre, quand les grains sont retirés après quelques jours (débits de dose de l'ordre de 0,4 Gy.h⁻¹), les valeurs d'EBR à adopter devraient être comprises entre EBR_{max} et 1,2 mais dépendraient étroitement des effets ou tissus considérés.

3° Enfin, pour les effets biologiques intéressant la radioprotection (faibles doses et souvent faibles débits), ce sont les valeurs EBR_{max} (donc élevées) qui devraient le mieux aider à prédire les effets à craindre [24]. Dans cette même optique, un récent rapport de l'ICRU [14] signale un certain nombre de valeurs d' EBR_{max} élevées (≥ 2) pour les rayons X de 200 kV, et donc aussi pour ^{125}I , publiées pour les effets intéressant la radioprotection.

(2) Alors qu'initialement, c'étaient les rayons X classiques qui avaient été recommandés comme rayonnement de référence pour des études d'EBR (voir note p. 22), on tend de plus en plus, actuellement, à se référer au cobalt 60 (voir p. ex. ICRU [12]). Par ailleurs, il est toujours possible de définir l'EBR d'un rayonnement par rapport à tout autre rayonnement (bien spécifié). Dans le cas de l'iode 125 discuté ici, il est logique de se référer pour l'EBR au cobalt 60, ou au césium 137, pour lesquels on dispose d'une large expérience clinique.

(3) En radiothérapie, on utilise de plus en plus couramment le rapport α/β pour caractériser le pouvoir de réparation d'une population cellulaire ou d'un tissu au cours d'un traitement fractionné ou à faible débit. Pour les différents tissus qui ont été étudiés, les rapports α/β varient de 10 à 2. Cette dernière valeur ($\alpha/\beta = 2$) a été observée pour les tissus à renouvellement lent qui sont responsables des effets tardifs, lesquels sont les plus à craindre.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] BARENDSEN G.W., WALTER H.M.D. FOWLER J.F., BEWLEY D.K. Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. 3. Experiments with cyclotron-accelerated alpha-particles and deuterons. *Radiat. Res.*, 1963, 18, 106-119.
- [2] BERNSTEIN M., GUTIN P.H., WEAVER K.A., DEEN D.F., BARCELLOS M.H. ^{125}I interstitial implants in the RIF-1 murine flank tumor: an animal model for brachytherapy. *Radiat. Res.*, 1982, 91, 624-637.
- [3] DA SILVA V.F., GUTIN P.H., DEEN D.F., WEAVER K.A. Relative biological effectiveness of ^{125}I source in a murine brachytherapy model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1984, 10, 2109-2111.
- [4] DUTREIX A., MARINELLO G., WAMBERSIE A. Dosimétrie en curiethérapie. Paris: Masson, 1982, 40-41.
- [5] FREEMAN M., GOLDHAGEN P., SIERRA E., HALL E.J. Studies with encapsulated ^{125}I Sources: determination of the RBE using cultured mammalian cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1982, 8, 1355-1361.
- [6] GOODHEAD D.T. Cellular effects of ultrasoft X radiation. Implications for mechanisms of radiation cell killing. In: *The biological basis of radiotherapy* (Steel G.C., Adams G.E., Peckham M.J., Eds). Amsterdam: Elsevier, 1983, 81-92.
- [7] HERING E.R. A comparison of the biological effects of ^{125}I and ^{192}Ir gamma rays on the roots of *Vicia faba* using a specially designed applicator. *Brit. J. Radiol.*, 1980, 53, 255-258.
- [8] HERING E.R., LE ROUX P.L.M., SEALY R. A comparison of the biological effects of iodine 125 and tantalum 182 gamma rays using *Vicia faba* roots. *Brit. J. Radiol.*, 1978, 51, 392-393.
- [9] HERING E.R., SEALY R. The evaluation of an RBE for iodine 125 relative to iridium 192 from a human erythematous skin reaction using a new approach to skin scoring. *Brit. J. Radiol.*, 1983, 56, 891-893.
- [10] HERING E.R., SEALY R., DOWMAN P. OER and RBE for ^{125}I and ^{192}Ir at low dose rate on mammalian cells. *Radiother. Oncol.*, à paraître.
- [11] HILARIS B.S., KIM J.H. TOKITA N. Low energy radionuclides for permanent interstitial implantation. *Am. J. Roentgenol*, 1976, 126, 171-178.
- [12] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons (ICRU Report 29). Bethesda: ICRU, 1978.
- [13] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Microdosimetry (ICRU Report 36). Bethesda: ICRU, 1983.
- [14] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). The quality factor in radiation protection (ICRU Report 40). Bethesda: ICRU, 1985.
- [15] KELLERER A.M., ROSSI H.H. The theory of dual radiation action. *Curr. Top. Radiat. Res.*, 1972, 8, 85-158.
- [16] KELLERER A.M., ROSSI H.H. A generalized formulation of dual radiation action. *Radiat. Res.*, 1978, 75, 471-488.
- [17] KLIAUGA P., DVORAK R. Microdosimetric measurements of ionization by monoenergetic photons. *Radiat. Res.*, 73, 1-20, 1978.

- [18] KWAN D.K., KAGAN A.R., & NORMAN A. RBE of iodine 125 in the induction of micronuclei in human peripheral blood lymphocytes. *Radiother. Oncol.*, 1985, 4, 163-166.
- [19] MARCHESE M.J., HALL E.J., HILARIS B.S. Encapsulated iodine-125 in radiation oncology. 1. Study of the relative biological effectiveness (RBE) using low dose rate irradiation of mammalian cell cultures. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1984, 7, 607-611.
- [20] MARCHESE M.J., HALL E.J., HILARIS B.S. Clinical, physical and radiobiological aspects of encapsulated iodine -125 in radiation oncology. *J. Endocrine Hypertherm. Oncol.*, 1985, 1, 67-82.
- [21] McDONALD J.C., MA I., ZEITZ L.I. Microdosimetric properties of encapsulated ¹²⁵I and other photon sources. *Radiat. Res.*, 1979, 77, 221-232.
- [22] NAG S., HAHN E.W., ALFIERI A.A. KIM J.H. Interstitial Ir -192 vs I-125: a comparison of the response of an *in vivo* murine fibrosarcoma (abstract). *Radiat. Res.* 1981, 87, 417.
- [23] SINCLAIR W.K. The relative biological effectiveness of 22-Mevp X-rays, cobalt-60 gamma rays, and 200-Kvex X-rays. 7. Summary of studies for five criteria of effect. *Radiat. Res.*, 1962, 16, 394-398.
- [24] SINCLAIR W.K. Experimental RBE values of high LET radiations at low doses and the implications for quality factor assignment. 9. Symposium on microdosimetry, Toulouse, May 20-24, 1985. *Radiat. Prot. Dos.*, 1985, 13, 319-326.
- [25] TUBIANA M., DUTREIX J., WAMBERSIE A. *Traité de radiobiologie humaine*. Paris: Hermann, 1986.
- [26] WAMBERSIE A. Contribution à l'étude de l'efficacité biologique relative des faisceaux de photons et d'électrons de 20 MeV du béta-tron. Thèse, Université catholique de Louvain. *J. Belge Radiol.*, 1967, 1, 1-135.
- [27] WAMBERSIE A., DUTREIX A. Problèmes dosimétriques posés par la détermination de l'EBR dans un large domaine d'énergie (électrons de 15 à 34 MeV, photons de 55 kV à 22 MV). In: *Biophysical aspects of radiation quality*. Vienne: AIEA, 1971, 261-272.
- [28] ZEITZ L., KIM S.H., KIM J.H., DETKO J.F. Determination of relative biological effectiveness (RBE) of soft X rays. *Radiat. Res.*, 1977, 70, 552-563.