



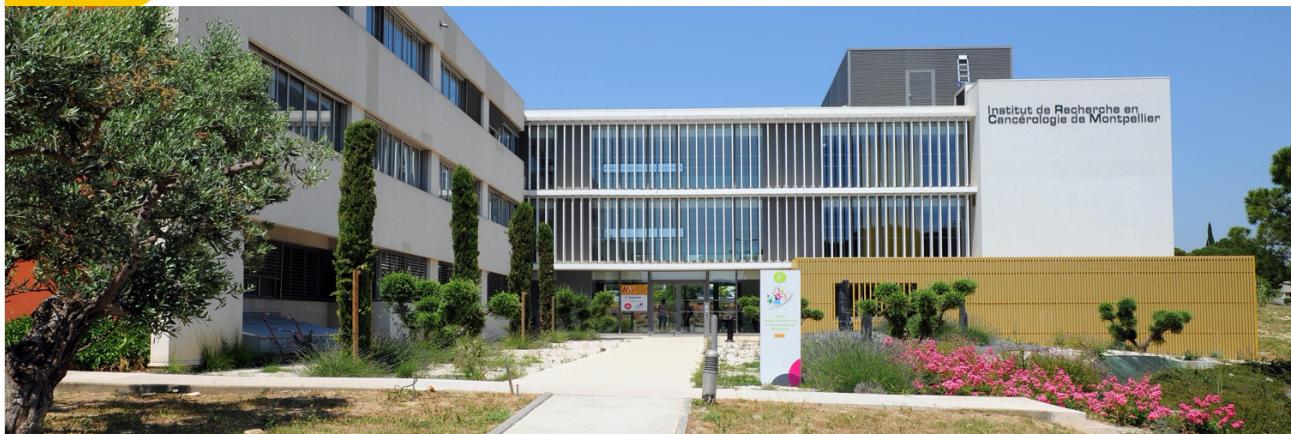
cnrs **GDR** Groupement de recherche
Mi2B Outils et méthodes nucléaires pour la lutte contre le cancer

Sfpm

SIRIC
MONTPELLIER CANCER
Site de Recherche Intégrée sur le Cancer

ICM
Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Hérault

Inserm



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

Cancéropôle
Grand Sud-Ouest

arc
Fondation pour la recherche sur le cancer

mim
SOFTWARE

DOSIsoft

ACTEMIUM

Séminaire de Radiothérapie Interne Vectorisée

Organisé par le **GdR Mi2B**, le **SIRIC Montpellier Cancer** et la **SFPM** du
lundi 14 mars 2022 - mercredi 16 mars 2022

IRCM, Montpellier

Recueil des résumés

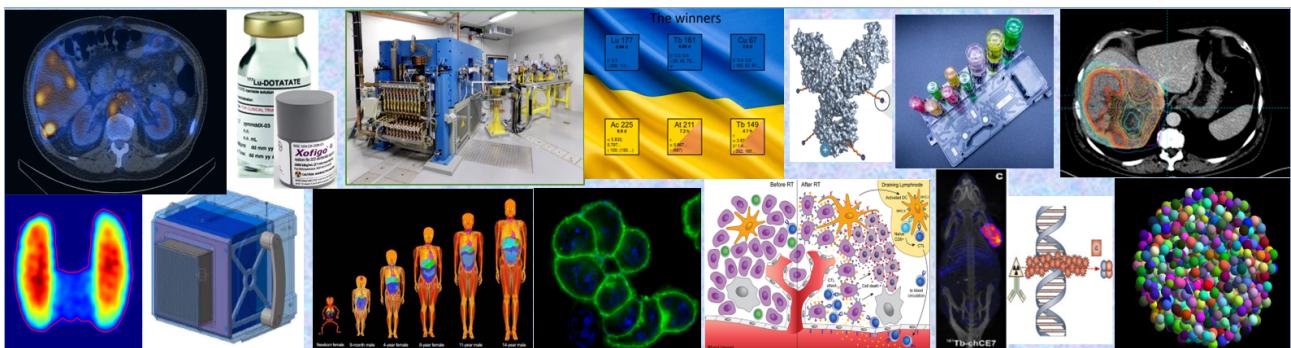


Table des matières

I LES ENJEUX CLINIQUES ACTUELS (ET FUTURS) DE LA RIV	1
I.1 Session présentations invités	1
I.1.1 Présentation générale enjeux cliniques actuels en RIV. Quelles perspectives dans le futur ?	1
I.1.2 Actualité RIV tumeurs solides incluant les phases précoce	1
I.1.3 Clinical impact of personalized dosimetry for SIRT of liver cancers	2
I.1.4 Théagnostique et rôle en RIV.	2
I.2 Session présentations libres	3
I.2.1 Dosimétrie personnalisée pour les cancers métastatiques de la thyroïde : étude ancillaire de l'essai clinique MERAIODE.	3
I.2.2 Workflow dosimétrique s'adaptant aux nombres d'acquisitions SPECT/CT disponibles pour les traitements au 177Lu-DOTATATE	4
I.2.3 International clinical dosimetry intercomparison - Conclusion and perspectives	4
I.2.4 MEDIRAD clinical dosimetry study : results and conclusions	6
II QUELS RADIONUCLEIDES ET QUELS VECTEURS/LIGANDS	7
II.1 Session présentations invités	7
II.1.1 Radionuclides and their production	7
II.1.2 Vecteurs actuels de la thérapie par radionucléides	7
II.1.3 Produits radiopharmaceutiques métalliques : comment choisir son chélateur ?	7
II.1.4 Mise en place radiopharmacie, bonne pratique de fabrication.	8
II.2 Session présentations libres	8
II.2.1 Facteur de séparation élevé entre 165Er et Ho pour une application en thérapie Auger	8
II.2.2 Développements théranostiques au centre de recherche CERIMED	9
II.2.3 Projet BePAT : BeaQuant, un autoradiographe numérique au service de la production de radionucléides pour des applications en médecine nucléaire	9
II.2.4 Production de 67Cu auprès de CYRCé	10
II.2.5 Production automatisée microfluidique de radiopharmaceutiques pour la théranostique	11
III DOSIMETRIE	13
III.1 Session présentations invités	13
III.1.1 Dosimetry in Molecular Radiotherapy : Trials, Tribulations and Transcendence	13
III.1.2 Dosimétrie clinique : expérience Nantaise	13
III.1.3 Dosimétrie clinique : expérience MontPELLIÉRAINE	14
III.1.4 Dosimétrie préclinique de la RIV	14
III.2 Session présentations libres	15
III.2.1 Développement d'une gamma caméra portable pour le contrôle et l'optimisation de la dose délivrée en radiothérapie interne.	15

III.2.2	Pre-treatment dosimetry in SIRT : Is it possible to optimize SPECT/CT reconstructions and calculation methods for accurate dosimetry ?	15
III.2.3	Impact dosimétrique de la compensation des mouvements respiratoires en radioembolisation	16
III.2.4	Monte Carlo track structure simulations and the biophysical model NanOx in targeted radionuclide therapy	17
III.2.5	Comparison of absorbed dose calculation algorithms in PLANET® Dose and Open-Dose3D	18
IV RADIOBIOLOGIE		21
IV.1	Session présentations invités	21
IV.1.1	External radiotherapy radiobiology	21
IV.1.2	Radiobiology of molecular radionuclide therapy : contribution of targeted and non-targeted effects	21
IV.1.3	Clinical Radiobiology	22
IV.1.4	Immunological aspects of Targeted Alpha Therapy response	23
IV.2	Session présentations libres	23
IV.2.1	Evaluation of uncertainties in pre-clinical cellular dosimetry of ^{111}In -labeled radio-pharmaceutical	23
IV.2.2	Impact of intracellular radionuclide distribution in Targeted Alpha Therapy : a Monte Carlo biophysical study in 3D multicellular model	24
IV.2.3	Ciblage du noyau des cellules cancéreuses par des immunoconjugués marqués à l'indium-111 dans un contexte de radiothérapie interne vectorisée	25
IV.2.4	Response of cancer-associated fibroblasts (CAF) to Targeted Radionuclide Therapy of pancreatic cancer microenvironment	26
IV.3	Clôture	26

SESSION I

LES ENJEUX CLINIQUES ACTUELS (ET FUTURS) DE LA RIV

I.1 Session présentations invités

I.1.1 Présentation générale enjeux cliniques actuels en RIV. Quelles perspectives dans le futur ?

Auteur : Emmanuel Deshayes¹

¹ Institut du Cancer de Montpellier

Auteur correspondant emmanuel.deshayes@icm.unicancer.fr

Cette présentation générale, d'ouverture, a pour objectif d'introduire la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) à l'auditoire. Après un bref rappel historique seront exposés les principes généraux de la RIV (cibles, vecteur, choix de l'isotope, théagnostic, biodistribution...). Les enjeux cliniques actuels seront abordés en présentant les Médicaments RadioPharmaceutiques (MRP) thérapeutiques qui ont une autorisation d'utilisation en France et en Europe (Autorisation de Mise sur le Marché ou Autorisation Temporaire d'Utilisation). Cela concerne des patients pris en charge pour des cancers : thyroïdiens (¹³¹I), prostatiques (²²³RaCl₂, ¹⁷⁷Lu-PSMA), des lymphomes (⁹⁰Y-Ibritumomab-tiuxetan) ou encore des tumeurs neuroendocrines (¹⁷⁷Lu-DOTATATE). Nous exposerons les indications thérapeutiques actuelles de ces traitements ainsi que leurs principaux effets secondaires. Nous aborderons également les contraintes liées à ces traitements et l'environnement matériel et humain nécessaire à leurs bonnes réalisations pour un parcours patient optimisé. Enfin, les principales perspectives de la RIV seront discutées en particulier i) l'élargissement des indications des MRP actuellement disponibles ; ii) l'étude des combinaisons thérapeutiques de la RIV (chimiothérapie, immunothérapie, ...); iii) la validation de nouvelles cibles et « vecteurs-isotope » ; iv) la personnalisation des traitements.

I.1.2 Actualité RIV tumeurs solides incluant les phases précoces

Auteur : Anne-Laure Giraudet¹

¹ Centre Léon Bérard, Lyon

Auteur correspondant annelaure.giraudet@lyon.unicancer.fr

Radioligand or radionuclide therapy (RT) is a form of treatment that leverages the theranostic paradigm consisting of a diagnostic and therapeutic procedure which are tightly coupled. As Lutathera brought

highly interesting results in endocrine tumors, the wave of RT is now growing in numbers being extended to metastatic prostate cancer with again highly promising results and great tolerance. Indeed, the multi-national phase III VISION trial (Endocyte, NCT03511664) enrolled 831 mCRPC patients and in a 2 :1 ratio to receive either 6 cycles of 7.4 GBq of ^{177}Lu -PSMA-617 plus best supportive/best standard of care (SOC) (n=551) versus SOC only (n=280). The difference in OS was statistically significant, with an estimated 38% reduction in risk of death in the ^{177}Lu -PSMA-617 arm compared to the best standard of care only arm (median 15.3 months versus 11.3 months, hazard ratio 0.62, p<0.001) In the ^{177}Lu -PSMA-617 plus standard of care (SOC) arm, 11.9% of patients discontinued ^{177}Lu -PSMA-617 and 8.5% discontinued SOC; this compares favorably to the SOC alone arm where 7.8% of patients discontinued treatment. Serious drug-related treatment emergent adverse events occurred in 9.3% of patients in the ^{177}Lu -PSMA-617 arm compared to 2.4% in the best standard of care only arm. Acute kidney injury was only observed in 3.0% of the ^{177}Lu -PSMA-617 arm compared to 2.5% on the SOC only arm. Despite encouraging results, one-third of patients do not respond to treatment. Additionally, responses are often followed by rapid progression. Treatments association or alpha-therapy may increase the number of responders. These results encourage laboratories and researchers to develop new radiopharmaceuticals increasing the number of early phase trials for which the nuclear medicine department must get organized.

I.1.3 Clinical impact of personalized dosimetry for SIRT of liver cancers

Auteur : Etienne Garin¹

¹ Centre Eugène Marquis & Université de Rennes

Auteur correspondant e.garin@rennes.unicancer.fr

Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) using ^{90}Y loaded microspheres is used for liver cancers from many years. Despite good clinical results in early phase studies, the 3 randomized trials in locally advanced hepatocellular carcinoma (HCC) failed to demonstrate any improvement of overall OS in comparison with sorafenib. However, no specific dosimetry endpoints were implemented in those trials. In the last decade, many studies have evaluated dosimetry of SIRT using either a simulation based dosimetry (^{99}mTc -MAA based) or a post procedural based one (^{90}Y based). The goal of this lecture is to recall SIRT concept of liver cancers, present the dosimetry approach used, confounding factors, as main clinical results described with ^{90}Y loaded resin or glass microspheres. With MAA based dosimetry the tumor threshold dose allowing for a response is 100-120 Gy for resin microspheres and between 205-257 Gy for glass microspheres. Significant impact of the tumor dose on overall survival is reported with both devices. Dosimetry data are also available about safety, but with a larger range of normal liver tolerated doses values due to numerous confounding factors. The clinical impact of personalized dosimetry has been recently confirmed in a multicentre randomised study in HCC patients demonstrating a doubling of the response rate of and an improvement of OS of 150% while using personalised dosimetry. Based on those results, international expert group recommendations for personalised dosimetry have been provided. Even if technical dosimetry improvements are still awaited, personalised dosimetry use has to be generalized for clinical practise and in trial design.

I.1.4 Théagnostic et rôle en RIV.

Auteur : Elif Hindié¹

¹ CHU Bordeaux

Auteur correspondant elif.hindie@chu-bordeaux.fr

Dans cet exposé nous discuterons du terme Théranostique « Théragnostique » sous l'angle de la médecine nucléaire ; mettant en exergue ses avantages. Nous explorerons les limites de l'approche théranostique comme substitut à la dosimétrie. Nous irons à la recherche du couple théranostique idéal. Nous terminerons par une réflexion sur les divers facteurs qui peuvent en radiothérapie interne vectorisée rendre complexe l'association entre « théranostique-dose absorbée-réponse tumorale-pronostique du patient ».

I.2 Session présentations libres

I.2.1 Dosimétrie personnalisée pour les cancers métastatiques de la thyroïde : étude ancillaire de l'essai clinique MERAIODE.

Auteurs : Stéphanie LAMART¹ ; Nadège ANIZAN² ; Antoine LEGRAND¹ ; Mohammed BENSIALI¹ ; David BROGGIO¹ ; Sophie LEBOULLEUX³

¹ Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

² Service de Physique Médicale et Service de Médecine Nucléaire, Gustave Roussy et Université Paris Saclay

³ Service de Médecine Nucléaire, Gustave Roussy et Université Paris Saclay

Auteur correspondant stephanie.lamart@irsn.fr

Contexte

Ce travail décrit l'estimation de dose personnalisée réalisée pour l'étude ancillaire dosimétrique de l'essai clinique MERAIODE[1] (NCT 03244956). Ce dernier vise à évaluer l'efficacité d'un traitement associant 6 semaines de traitement par un inhibiteur sélectif de MEK et de BRAF suivi par une administration d'iode 131 (5.5 GBq) chez des patients avec un cancer thyroïdien différencié réfractaire à l'iode présentant une mutation somatique BRAF-V600E. L'objectif général du travail est d'estimer les doses absorbées aux lésions majoritairement pulmonaires mais également la dose absorbée aux poumons, organes à risque pour les patients atteints d'un envahissement métastatique important et qui présentent une distribution hétérogène en I-131. Ce travail expose la méthode et les résultats du calcul de la dose aux lésions.

Méthode

La cinétique de fixation a été évaluée à partir d'images planaires corps entier acquises du jour 1 au jour 4 (J4) après administration de 5.5 GBq d'iode 131. L'activité en I-131 fixée dans chaque lésion a été quantifiée à J4 par SPECT/CT et calculée de J1 à J3 par calibration planaire/SPECT à J4. Les courbes temps-activité, corrigées du temps mort de la gamma-caméra, ont été obtenues par régression monoexponentielle pour calculer l'activité cumulée. L'estimation de dose absorbée a été réalisée par simulation Monte Carlo du transport des particules dans un modèle anatomique du patient. Ce modèle a été généré avec 3DSlicer par segmentation sur le CT diagnostic, réalisé quelques jours avant l'administration du traitement par I-131, des volumes d'intérêt (lésions, poumons droit et gauche, et contour externe) ; puis importé sous format masque dans le logiciel OEDIPE[2]. Cet outil a permis de (i) créer un fantôme numérique voxélisé du patient représentatif de la densité et de la composition élémentaire de chaque volume, (ii) attribuer les activités cumulées aux lésions, (iii) générer un fichier d'entrée au code de calcul MCNPX, et (iv) d'extraire les doses du fichier de sortie. Les facteurs S ont été calculés et comparés à ceux issus d'IDAC-Dose2.1[3].

Résultats

Les doses absorbées obtenues pour cinq patients et 19 lésions au total varient de 20 à 2900 Gy. Les facteurs S d'OEDIPE sont comparables avec ceux d'IDAC-Dose2.1, tout en restant légèrement inférieurs. Cet écart a tendance à augmenter quand le volume des lésions diminue.

Conclusion-Perspectives

Cette méthode d'estimation dosimétrique pourra être corrélée à la réponse au traitement et étendue au cal-

cul de distribution de dose hétérogène dans les poumons, afin de contribuer à une meilleure compréhension des effets de la radiothérapie interne vectorisée.

Références

1. Leboulleux S, et al. Journal of the Endocrine Society 5 : A876-A876 ; 2021.
2. Petitguillaume A, et al. Journal of Nuclear Medicine 55 : 405-413 ; 2014.
3. Andersson M, et al. EJNMMI research 7 : 88 ; 2017.

I.2.2 Workflow dosimétrique s'adaptant aux nombres d'acquisitions SPECT/CT disponibles pour les traitements au ^{177}Lu -DOTATATE

Auteur : Laure VERGNAUD¹

¹ CREATIS, Lyon

Introduction

L'estimation de la dose absorbée en radiothérapie interne vectorisée (RIV) nécessite généralement plusieurs images SPECT/CT après chaque injection, ce qui n'est pas toujours possible à acquérir en pratique clinique. Le but de ce travail est de proposer et d'évaluer un workflow dosimétrique pour les traitements au ^{177}Lu -DOTATATE s'adaptant aux nombres d'images SPECT/CT disponibles après chaque cycle.

Méthode

Vingt patients issus de deux cohortes ont été traités pour des tumeurs neuroendocrines et ont reçu 7.4 GBq par cycle : une cohorte de treize patients (Lyon, France) et une de sept patients (Strasbourg, France). Pour la première cohorte, trois images SPECT/CT ont été acquises après le 1er cycle (1H, 24H, 96H/144H) et une après chaque autre cycle à 24H. Pour la seconde, trois acquisitions SPECT/CT ont été réalisées pour les cycles 1 et 4 à 6H, 24H et 7J. Les doses absorbées par les reins, le foie incluant les lésions, la rate et trois substituts de la moelle osseuse (L2-L4, L1-L5 et T9-L5) ont été estimées grâce à dessimulations Monte Carlo. Pour chaque acquisition, un débit de dose moyen (ODR) est calculé à l'échelle de l'organe. La courbe des débits de dose dans le temps est ajustée à l'aide d'une fonction tri-exponentielle avant d'être intégrée afin d'obtenir la dose. Si l'ODR est manquant à 24H, il est remplacé par l'ODR à 24H du premier cycle suivant, mis à l'échelle par rapport aux activités injectées (M1). Lorsqu'il n'y a qu'une seule acquisition, les estimations de dose ont été faites à partir des paramètres pharmacocinétiques du patient au cycle 1 (M2) ou à partir des paramètres pharmacocinétiques moyens d'une population (M3). Les doses obtenues par ces trois méthodes ont été comparées à la méthode de référence basée sur trois acquisitions SPECT/CT. Les pourcentages de différence de dose (PDD) entre les méthodes simplifiées et la méthode de référence ont été calculés. Une validation croisée a été utilisée pour M3.

Résultats

La médiane de la PDD de M1 était inférieure à 3,3% à 24H quel que soit l'organe. Pour M2, les médianes de la PDD à 24H étaient de -3,7% et 13,6% pour les reins gauche et droit, 1,6% pour le foie, 1,9% pour la rate et 10,0%, 18,6% et 6,3% pour respectivement L2-L4, L1-L5 et T9-L5. Les médianes étaient les plus basses pour les acquisitions tardives. Toutes les médianes PDD étaient inférieures à 7,7% pour M3 mais ces résultats sont conditionnés par l'homogénéité des paramètres pharmacocinétiques de la population. Les doses absorbées estimées (Gy) avec ce workflow étaient : 3.1 ± 1.1 (rein gauche), 3.5 ± 1.5 (rein droit), 4.5 ± 2.8 (foie), 4.6 ± 1.8 (rate), 0.3 ± 0.1 (L2-L4), 0.3 ± 0.2 (L1-L5) et 0.3 ± 0.2 (T9-L5). **Conclusion**

Le workflow dosimétrique proposé permet d'estimer les doses reçues par les organes à partir d'un nombre réduit d'acquisitions pour les patients traités au ^{177}Lu .

I.2.3 International clinical dosimetry intercomparison - Conclusion and perspectives

Auteurs : Gunjan KAYAL¹; Nathaly Barbosa Parada²; Carlos Fabian Calderón Marín³; Nur Rahmah Hidayati⁴; Tumelo CG Moalosi⁵; Ludovic Ferrer⁶; José Alejandro Fragozo Negrín⁷; Darko Grosev⁸; Santosh Kumar Gupta⁹; Robert Hobbs¹⁰; Gian Luca Poli¹¹; Parul Thakral¹²; Virginia Tsapaki¹³; Sébastien Vauclin¹⁴; Alex Vergara Gil¹⁵; Peter Knoll¹³; Manuel BARDIES¹⁶

¹ CRCT

² Instituto Nacional de Cancerología ESE, Bogotá, Colombia

³ Institute of Oncology and Radiobiology

⁴ Research Center and Technology for Radiation Safety and Metrology - National Research and Innovation Agency (BRIN), Jakarta, Indonesia

⁵ Department of Medical Imaging and Clinical Oncology, Medical Physics, Nuclear Medicine Division, Faculty of Medicine and Health Science, Stellenbosch University, Tygerberg Hospital, South Africa

⁶ ICO, Nantes

⁷ DOSIsoft SA, Cachan, France & IRCM, UMR 1194 INSERM, Université de Montpellier and Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM), Montpellier, France

⁸ Department of Nuclear Medicine and Radiation Protection, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

⁹ Department of Nuclear Medicine and PET, Mahamana Pandit Madanmohan Malviya Cancer Centre and Homi Bhabha Cancer Center (a TMC unit), Varanasi, UP, India

¹⁰ Department of Radiation Oncology and Radiation Molecular Sciences, Johns Hopkins Medical Institute, Baltimore, Maryland

¹¹ ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

¹² Department of Nuclear Medicine, Fortis Memorial Research Institute, Gurugram, Haryana, India

¹³ Dosimetry and Medical Radiation Physics, International Atomic Energy Agency, Austria

¹⁴ DOSIsoft SA, Cachan, France

¹⁵ INSERM

¹⁶ IRCM Montpellier

Auteur correspondant manuel.bardies@inserm.fr

Nuclear medicine dosimetry implementation depends on the clinical application, dosimetry protocol, software, and eventually the operator. Assessing accuracy & precision in Molecular Radiotherapy (MRT) dosimetry is therefore challenging. This work illustrates some pitfalls encountered even during a very structured analysis, performed by various participants on a single patient dataset using the same CE-marked software and dosimetry procedure.

The clinical dataset, used as a part of IAEA-CRP E23005, was derived from the dosimetric study of a patient administered with Lutathera®. SPECT/CT images were obtained at five time points post injection on a GE Infinia Hawkeye 4. Patient and calibration phantoms were acquired using the same protocol, then reconstructed on a HermesTM workstation.

A standard dosimetric protocol was defined, and PLANET® Dose (v3.1.1) from DOSIsoft SA was installed in nine participating centres to perform the dosimetric analysis of 3 (out of 4) treatment cycles on the reconstructed patient image dataset. The protocol included rigid image registration, segmentation (semi-manual for organs, activity threshold for tumours), absorbed dose point kernel convolution of activity followed by absorbed dose rates (ADR) integration to obtain the absorbed doses (AD). Iterations of the protocol were conducted, with training and brainstorming sessions to analyse dosimetric result variability. Intermediary checkpoints were developed to understand the sources of variation and to differentiate user error from legitimate user variability. Eventually, a real-time clinical dosimetry session was conducted for one cycle at IAEA headquarters with 8 participants in order to reduce the identified sources of errors.

Initial dosimetric results (AD, ADR) for organs (liver & kidneys) and liver lesions showed considerable inter-operator variability (as high as 161%). This necessitated the generation of intermediate checkpoints like total counts, volumes, activity, but also activity-to-counts ratio, activity concentration (AC), and ADR/AC ratio to identify the sources of variability. For the real-time analysis, absorbed doses for normal organs were within 5%, while for lesions, up to 25% variation was observed, mostly due to the choice of the fitting model. Volume differences across organs were reduced to 9.4% (except for right kidney with 14%) and among lesions to 5%. Activity in organs and lesions varied by 10% (excluding 11.5% in right kidneys) and 4.2% respectively, whereas AC and ADR variations dropped below 5%.

Even in a simplified situation where the same patient dataset was analysed using the same dosimetry procedure and software, significant disparities were observed in the results obtained. The results of the real-time multi-centric dosimetry analysis were striking, with most variation sources identified as operator-dependent errors. Variations owing to human error may be minimised by performing intensive training sessions, establishing intermediate checkpoints, conducting sanity checks, and cross-validating results across physicists. This promotes the development of Quality Assurance in clinical dosimetry. This study produced a benchmark dataset, that includes expected results for that dosimetry procedure and that software, and will be made available freely. This will allow individuals to train themselves and increase their proficiency in clinical dosimetry procedures.

I.2.4 MEDIRAD clinical dosimetry study : results and conclusions

Auteurs : Alex Vergara Gil¹; Manuel Bardès²

Co-auteurs : Andreas Buck³; Naomi Clayton³; Frederic Courbon³; Uta Eberlein³; Glenn Flux³; Constantin Lapa³; Michael Lassman³; Vija Lavinia³; Francesca Leek³; Markus Luster³; Erick Mora Ramirez³; Kate Newbold³; Susanne Schlogl³; Sarah Schuman³; Tino Schurrat³; Jan Taprogge³; Johannes Tran-Gia³; Delphine Vaillot³; Frederik Verburg³; Slimane Zerdoud³

¹ INSERM

² ICRM

³ MEDIRAD Consortium

Auteur correspondant alex.vergara-gil@inserm.fr

The European project MEDIRAD aims to standardise and optimise practices for the detection and monitoring of radiobiological risks. In Work Package 3, data was collected from 100 patients with thyroid cancer treated with I-131 post-thyroidectomy, enrolled in 4 European clinical departments : Toulouse (IUCT-O), Sutton (RMH), Wurzburg (UKW) and Marburg (UKM). Due to a variety of reasons, each centre designed its own clinical protocol, therefore no acquisition standardisation was possible. In this work, the dosimetry of 71 patients from 3 centres who had at least one CT acquisition is reported.

A software package named OpenDose3D was created as a 3DSlicer module, and adapted to each specific clinical scenario. OpenDose3D converts the CT image into a 3D density map and SPECT images into 3D activity maps, according to the calibration procedure implemented in each centre. Absorbed dose rates were obtained using the Monte Carlo code GATE. Segmentation and registration were implemented using 3DSlicer capabilities. Activity or the absorbed dose rates were obtained at the organ level before time integration.

The validation step was conducted against existing codes for a set of clinical situations, including ¹³¹I, ¹⁷⁷Lu and ⁹⁰Y.

For IUCT patients (25 patients, 1 SPECT/CT, 2 FOV), a range of absorbed doses was observed for all segmented organs, with the neck region below 20 Gy (median 4 Gy). For the rest of the organs, the absorbed doses were consistently below 1.6 Gy (median 500 mGy) in the case of urinary bladder wall, below 800 mGy (median 360 mGy) for lungs and salivary glands and below 200 mGy (median 150 mGy) for the other organs.

For RMH patients (25 patients, 1 to 3 timepoints : 1 SPECT/CT + 1 to 2 SPECT, one FOV) a range of absorbed doses was observed for all segmented organs, with the neck region below 24 Gy (median 4 Gy). For the other organs, absorbed doses were consistently below 2 Gy (median 400 mGy) for lungs and salivary glands, and below 400 mGy (median 150 mGy) for the rest of organs.

For UKW patients (21 patients, 1 to 3 timepoints : 1 SPECT/CT + 1 to 2 SPECT, 2 FOV), a range of absorbed doses was observed for all segmented organs with the neck region below 60 Gy (median 14 Gy). For the rest of organs, the absorbed doses were consistently below 1 Gy (median 300 mGy) for salivary glands, and below 400 mGy (median 150 mGy) for the rest of organs.

The dosimetry of three centres was performed using OpenDose3D. The software had to be specifically adapted to each protocol, yet results obtained were quite comparable. In addition, during the validation phase, the observed differences between dosimetry codes applied to the same patients for comparison could be explained. Yet the quality and reliability of dosimetric results largely depends on the quality of the clinical protocol implemented.

SESSION II

QUELS RADIONUCLEIDES ET QUELS VECTEURS/LIGANDS

II.1 Session présentations invités

II.1.1 Radionuclides and their production

Auteur : Ulli Köster¹

¹ Institut Laue-Langevin

Auteur correspondant koester@ill.fr

Various radionuclides are already in clinical use or are being considered for radionuclide therapy or complementary diagnostics procedures respectively. This presentation will give an overview about promising radionuclides, their physical and chemical characteristics and typical production routes. I will also present the recently established European medical radionuclide programme “PRISMAP” that makes available non-conventional radionuclides in high specific activity and with high radionuclidic purity.

II.1.2 Vecteurs actuels de la thérapie par radionucléides

Auteur : Tony LAHOUTTE¹

¹ VUB, Belgique

Auteur correspondant tony.lahoutte@uzbrussel.be

II.1.3 Produits radiopharmaceutiques métalliques : comment choisir son chélateur ?

Auteur : Aline NONAT¹

¹ IPHC UMR7178

Auteur correspondant aline.nonat@unistra.fr

SAPITRE II. QUELS RADIONUCLEIDES ET QUELS VECTEURS/LIGANDS

Les ions métalliques comprennent de nombreux isotopes radioactifs dont les propriétés d'émission peuvent être utilisées pour les techniques d'imagerie diagnostique, comme la tomographie par émission monophotonique (TEMP) et la tomographie par émission de positons (TEP) ainsi que des applications thérapeutiques. Cette présentation se focalisera sur la chimie de coordination des ions métalliques d'intérêt pour la radiothérapie interne vectorisée (RIV) comme le Sc(IV), les lanthanides(III) (Lu, Tb, Er, Y), l'Ac(III) et les métaux de transitions tels que le Cu(II), le Pb(II/IV), l'Au(I), le Bi(III), l'Os(III) et le Re(IV).

Différents paramètres sont déterminants pour une utilisation optimale :

- le choix de l'isotope détermine son application,
- le choix de l'ion métallique détermine sa chimie de coordination,
- le chélateur devra par conséquent être adapté au métal choisi afin d'optimiser ses propriétés de complexation (cinétique, radiomarquage, activité spécifique) et de limiter son relargage de sorte qu'il puisse être adressé vers une cible moléculaire *in vivo* (inertie cinétique), garant d'une bonne efficacité.

Les chélateurs les plus courants et les plus prometteurs seront présentés ainsi que leur utilisation potentielle en tant que produit radiopharmaceutique.

Références :

1. Radiometals : Towards a New Success Story in Nuclear Imaging ? D. Brasse, A. Nonat, Dalton Trans., 2015, 44, 4845-4858.
2. A nuclear chocolate box : the periodic table of nuclear medicine, P. J. Blower, Dalton Trans., 2015, 44, 4819-4844
3. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals, E. W. Price, C. Orvig, Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 260-290

II.1.4 Mise en place radiopharmacie, bonne pratique de fabrication.

Auteur : Mickaël BOURGEOIS¹

¹ Nantes Université

Auteur correspondant bourgeois@arronax-nantes.fr

Les évolutions récentes de la médecine nucléaire, avec l'émergence de l'approche théranostique et l'apparition de nouveaux radionucléides, entraînent aujourd'hui une mutation dans la conduite des préparations radiopharmaceutiques. Ces dernières années notre spécialité a ainsi vu l'arrivée de nouveaux acteurs industriels non liés historiquement à la radiopharmacie ainsi qu'une augmentation des exigences de qualités requises pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques pour essais cliniques. Cette convergence des mondes pharmaceutiques industriels et hospitalier autour de la médecine nucléaire a pour conséquence un rehaussement des règles de bonnes pratiques pour pouvoir répondre au cahier des charges des promoteurs et ainsi mettre en place des essais cliniques tant pour des applications TEP que pour de la radiothérapie interne vectorisée. Cette présentation a pour objectif de recenser les moyens mis en œuvre autour du cyclotron ARRONAX pour faire fonctionner une radiopharmacie orientée vers la production de médicaments radiopharmaceutiques pour essais cliniques.

II.2 Session présentations libres

II.2.1 Facteur de séparation élevé entre 165Er et Ho pour une application en thérapie Auger

Auteurs : Eduardo Aluicio-Sarduya^{None}; JASON mixdorf^{None}; Taylor Johnson^{None}; isidro da silva¹; Jon Engle^{None}; Paul Ellison²; Robert

Nickles^{None}; Todd barnhart^{None}

¹ CEMHTI, CNRS, UPR3079, Univ. Orléans, F-45071 Orléans France

² University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, 1111 Highland Ave., Madison, WI 53705

Auteur correspondant isidro.dasilva@cnrs-orleans.fr

^{165}Er émet 7–8 électrons à une énergie moyenne de 1,1 keV, une énergie de transfert linéique de 12KeV/ μm et n'a aucune raie gamma [1] : c'est un émetteur idéal pour des études dosimétriques sur les émetteurs d'électrons Auger.

La production de ^{165}Er par irradiation d'une cible de Ho (Fig.1) avec un faisceau de protons (cyclotron biomédical) demande une séparation radiochimique sélective entre le ^{165}Er et Ho. Une protocole a été mis au point en utilisant 3 colonnes. Les activités molaires apparentes (AMA) ont été déterminées par complexation avec le DOTA et le DTPA. Enfin, la synthèse de [^{165}Er]PSMA-617 a été faite. Des premières études dosimétriques cellulaires avec cette molécule radiomarquée au ^{165}Er sont envisageables .

Les feuilles de Ho proviennent de Alfa Aesar (99.9%) ou du laboratoire AMES (> 99.996%). Elles (10-180mg, 190–620 μm d'épaisseur , 3.2–9.5mm de diamètre) ont été soudées point par point sur un disque de Ta . Elles ont été irradiées à 11MeV (CTI RDS-112) et 12,5MeV (GE PETtrace, 500 μm dégradeur en Al) avec un faisceau de 10-40 μA . La séparation comprend 3 étapes : d'abord une grande colonne échangeuse de caions AG50W-X8 (BIO-RAD, 230-400 mesh) avec une solution éluante de α -HIBA à une concentration de 0,07M et un pH= 4,7. Ensuite, des résines d'extraction type LN2 [2] (500mg, Triskem, 20-50 μm) ou DGA-b (100mg, Triskem, 50-100 μm) ont conduit à un facteur de séparation entre Er et Ho > 105 et une élimination des traces de métaux dans la solution finale de ^{165}Er . Ensuite les déterminations les AMA obtenues étaient > 7,4Gbq/ μmol [3]. Finalement, des rendements de radiomarquage entre 49 et 100% ont été obtenus pour la molécule [^{165}Er]PSMA-617 (AMA = 37 – 130 GBq/ μmol) [4].

References

- [1] Eckerman KF. et al, MIRD : Radionuclide Data and Decay Schemes. 2nd ed. Soc of Nucl Med ; (2008).
- [2] Frealle L. et al, Instruments 2(3) 15 (2018).
- [3] Aluicio E. S. et al, Chemistry - A European Journal, 26, 6, p.1238-1242 (2020).
- [4] Da Silva I. et al. Molecules, 26(24), 7513, (2021)

Ce travail a été financé par le US DOE Isotope Program dirigé par le Office of Science for Isotope R&D and Production (DE-SC0020955).

II.2.2 Développements théranostiques au centre de recherche CERIMED

Auteur : Benjamin Guillet¹

¹ CERIMED Marseille

Auteur correspondant benjamin.guillet@univ-amu.fr

The use of ionizing radiation-emitting isotopes in human medicine has been widespread throughout the world for over 70 years. The 2000th saw with the rise of PET imaging a significant increase in the impact of molecular imaging in the management of patients, and more recently the advent of vectorized internal radiotherapy (VIR) of neuroendocrine tumors has represented a new boom in our practices. In this new context, numerous preclinical developments have been initiated worldwide, notably within our C2VN/CERIMED research center, mainly dedicated to 1) the identification of new molecular targets, 2) the development of new vectorization tools, 3) the optimization of VIR therapies already available in clinics.

II.2.3 Projet BePAT : BeaQuant, un autoradiographe numérique au service de la production de radionucléides pour des applications en médecine nucléaire

Auteur : Arthur BONGRAND¹

Co-auteurs : Samuel DUVAL²; Arnaud GUERTIN¹; Julie CHAMPION¹

¹ Laboratoire Subatech, IMT Atlantique, Nantes Université, CNRS/IN2P3

² R&D Manager S.A.S. AI4R

Auteur correspondant arthur.bongrand@subatech.in2p3.fr

One of the main difficulties in the development of radionuclides in nuclear medicine is related to the optimization of their production. As these are, in most cases, produced using a nuclear reactor or a particle accelerator, it is important to define optimal production methods in order to obtain a final product with the highest possible isotopic and chemical purity. In addition to production and distribution challenges, incomplete identification and spectroscopic characterization can sometimes be a limiting factor in determining the full potential of a radionuclide. This is particularly the case for heavy Auger radionuclides ($Z>40$) where the number of Auger electrons emitted remains a theoretical value [1].

The BePAT project aims to demonstrate that it is possible to overcome these limitations by using a digital autoradiograph. Thus, through the exploratory study of the theragnostic β^+ /Auger couple, iridium, 187 and 189, we want to show that it is possible to identify and distinguish contaminants efficiently. Indeed, the production of these radionuclides with an alpha beam and a natural rhenium foil is inevitably accompanied by the production of contaminants that are difficult to separate chemically, such as iridium, 188 and 190. In parallel, part of the project will focus on the possibility of performing localized α -spectrometry of irradiated targets. While waiting to be able to acquire elements heavier than bismuth again, the project will also focus on astatine-211, the production of which is well-mastered at the GIP ARRONAX site located in Saint-Herblain.

[1] D. Filosofov, E. Kurakina, et V. Radchenko, « Potent candidates for Targeted Auger Therapy : Production and radiochemical considerations », Nucl. Med. Biol., vol. 94-95, p. 1-19, mars 2021, doi : 10.1016/j.nucmedbio.2020.12.001

Funding : Plan de relance - ANR-21-PRRD-0027-01

II.2.4 Production de ^{67}Cu auprès de CYRCé

Auteurs : Adèle Pérus^{None}; Michel Pellicioli^{None}; Ali Ouadi^{None}; Ferid Haddad^{None}; Patrice Laquerriere^{None}

Auteur correspondant adele.perus@iphc.cnrs.fr

Les radionucléides utilisés en radiothérapie interne sont notamment choisis en fonction de leur demi-vie et du type des particules libérées. On les recherche aussi tels qu'ils aient un comportement chimique proche de celui des isotopes utilisés lors du diagnostic médical en imagerie TEP, afin de pouvoir cartographier et quantifier le dépôt de dose avant l'injection du radio-isotope pour la thérapie. Cette méthode de traitement permet de cibler davantage les cellules tumorales et de protéger les tissus sains les entourant.

Le ^{67}Cu suscite l'intérêt de la communauté scientifique depuis plusieurs années déjà grâce à son potentiel à la fois en thérapie et en imagerie TEMP. Ce radionucléide β^- d'une période d'environ 62 heures émet des électrons dont le parcours moyen correspond à la taille de petites tumeurs et peut être utilisé en radiothérapie interne. Il est d'autant plus intéressant qu'un autre isotope du cuivre, le ^{64}Cu , est utilisé en imagerie TEP et qu'ils constituent ensemble un couple théranostique.

La production de ^{64}Cu existe déjà auprès de la plateforme CYRCé au campus CNRS de Strasbourg. Il s'agit alors de mettre en place celle de ^{67}Cu . Après une recherche approfondie dans la littérature, et en tenant

compte des contraintes locales imposées par le cyclotron TR24 à CYRC e qui permet de disposer de protons ayant une énergie comprise entre 16 et 25 MeV, la voie de production $^{70}\text{Zn}(\text{p},\alpha)^{67}\text{Cu}$ a été sélectionnée. Une étude de la fabrication de la cible de ^{70}Zn est actuellement en cours.

Cette présentation montrera le travail préliminaire effectué autour de la production de ^{67}Cu en s'appuyant sur la littérature existante.

II.2.5 Production automatisée microfluidique de radiopharmaceutiques pour la théronostique

Auteur : Laurent Tanguy¹

Co-auteurs : Virginie Hourtané²; Ludovic Le Meunier²; Nicolas Massé²

¹ PMB-ALCEN

² PMB-Alcen

Auteur correspondant ltanguy@pmb-alcen.com

L'emploi de module de synthèse est indispensable pour la radiosynthèse de radiotraceurs de qualité GMP conformément aux réglementations européennes afin d'être utilisables en clinique. De nombreux industriels commercialisent des modules principalement basés sur l'approche conventionnelle dite « macroscale », destinés à une production en lot de radiotraceurs. Le développement de nouveaux radiotraceurs de niche et l'utilisation de radioisotopes à courtes demi-vies nécessitent un moyen de production rapide de ces molécules en utilisant de faibles volumes (amélioration de l'activité volumique) et pouvant être installé facilement dans un laboratoire de production au plus proche des patients. De nombreux travaux ont portés ces 20 dernières années sur la mise en place de la microfluidique comme d'une technologie permettant de répondre à de nombreux défis de la théronostique et de la médecine personnalisée (1). La manipulation de petits volumes dans des éléments aux dimensions réduites permet d'augmenter le ratio surface/volume diminuant ainsi significativement les temps de radiosynthèses, améliorant les activités volumiques et spécifiques (2, 3). L'amélioration des activités spécifiques et volumiques sont très prometteuses pour améliorer les performances des radiotraceurs d'imagerie et de thérapie.

Nous avons développé des modules automatisés et une cassette microfluidique entièrement dédiés à la synthèse de radiopharmaceutiques. Ces modules de synthèse sont basés sur l'emploi d'automate et de « cassette » à usage unique stérilisée afin de radiomarquer en petit lot ou à la demande des radiotraceurs de routine ou expérimentaux, à visée diagnostique ou thérapeutique afin de concorder la médecine personnalisée et la demande des cliniciens.

Avec l'aide de nos partenaires, nous avons déjà réalisé plusieurs radiosynthèses sur la cassette microfluidique. Notamment des radiotraceurs au gallium-68 approuvés tels que le DOTA-TATE, DOTA-TOC ou le PSMA-11 (respectivement pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives et le diagnostic des adénocarcinomes prostatiques) (ISRS 2022). La cassette microfluidique et le radiosynthétiseur ont également été utilisés pour produire d'autres radiotraceurs dédiés à la TEP basés sur le fluor-18 ou le carbone-11 qui peuvent servir d'outils diagnostiques (4, 5). Notre prochaine étape est de synthétiser également des traceurs basés sur des émetteurs utilisés en thérapie (^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{131}I , ^{90}Y).

Grâce à la mise en place de plusieurs traceurs pour la TEP et notamment basé sur le Gallium-68, nous sommes convaincus que nos systèmes et notre technologie microfluidique peuvent jouer un rôle clé dans la théronostique.

(1) Wang J-Q, Seifert TR, Beaver JD, Fox GB, Giamis A. J Nucl Med. 2015 Jan 5;56(supplement 3) :1002–1002.

(2) Convery N, Gadegaard N. 30 years of microfluidics. Micro Nano Eng. 2019 Mar 1;2 :76–91.

(3) Wang J, van Dam RM. Mol Imaging. 2020 Jan 1;19 :1536012120973099.

II.2. SESSION PRÉSENTATIONS LIBRES **SAPITRE II. QUELS RADIONUCLEIDES ET QUELS VECTEURS/LIGANDS**

- (4) Ovdiiichuk O, Mallapura H, Pineda F, Hourtané V, Långström B, Halldin C, et al. *Lab Chip.* 2021 Jun 1;21(11):2272–82.
(5) Ovdiiichuk, O.; Roeder, E.; Billotte, S.; Veran, N.; Collet, C. *Molecules* 2022, 27, 994. <https://doi.org/10.3390/molecules27030994>

SESSION III

DOSIMETRIE

III.1 Session présentations invités

III.1.1 Dosimetry in Molecular Radiotherapy : Trials, Tribulations and Transcendence

Auteur : Glenn Flux¹

¹ Royal Marsden Hospital & Institute of Cancer Research

Auteur correspondant glenn.flux@icr.ac.uk

Dosimetry for radiopharmaceuticals has had chequered path. Initial treatments of benign thyroid disease and thyroid cancer entailed efforts to estimate the level of uptake in the thyroid gland or thyroid remnants, on the understanding that the main factor to determine outcome was not the level of activity administered but its biodistribution. A formalism for dosimetry was presented by Leo Marinelli in 1948, but the wide therapeutic window of radioiodine generally rendered routine dosimetry at the time as unnecessary and impractical, and it has remained a subject of research rather than clinical application. As molecular radiotherapy now experiences an unprecedented rate of growth with an increasing range of radiotherapeutics for common as well as rare cancers, and as technology and methodology continue to develop, there is now a need to translate internal dosimetry into routine clinical practice to improve clinical and cost effectiveness, particularly for new agents such as Lu-177 PSMA for the treatment of bone metastases from prostate cancer. There is now an abundance of evidence to demonstrate that outcome is strongly correlated to the radiation doses delivered and that treatments may be planned accordingly. This is particularly true for radioiodine treatment of benign and malignant thyroid disease, I-131 mIBG for neuroblastoma and Ra-223 for bone metastases. This leads to the potential to adopt a new approach to the administration of radiotherapeutics for cancer, based on predicted outcomes rather than either the activity administered or radiation does delivered as independent parameters.

III.1.2 Dosimétrie clinique : expérience Nantaise

Auteur : Ludovic Ferrer¹

¹ ICO, Nantes

La mise en œuvre de la dosimétrie en radiothérapie interne vectorisée (RIV) dans un service de médecine nucléaire (MN) nécessite les efforts conjoints de différents acteurs, la patient en premier lieu ainsi que les équipes médicales, paramédicales, de radiopharmacie et de radiophysique. Au travers des différents protocoles d'essais cliniques de radioimmunothérapie auxquels les services de MN de Nantes ont pu participer au cours des dernières décades, ces équipes ont gagné une expérience qui leur permet d'envisager le déploiement de la dosimétrie en RIV dans un contexte clinique de routine avec une certaine confiance. Dans cet exposé, nous présenterons un bref historique des développements réalisés au cours des années et les dernières approches mise en place pour estimer les doses absorbées aux organes à risques et volumes tumoraux.

III.1.3 Dosimétrie clinique : expérience Montpelliéraine

Auteur : Lore Santoro¹

¹ ICM, Montpellier

La dosimétrie clinique a été implantée dans le service de médecine nucléaire de l'ICM en 2016, dans cadre du premier traitement au [177Lu]Lu-DOTA-TATE (Lutathera®) ciblant les tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques. Née d'une préoccupation et d'une volonté médicale, la mise en place de la dosimétrie clinique a été possible grâce à une collaboration étroite entre médecins nucléaires, physiciens médicaux et manipulateurs en électroradiologie.

Une étape préalable de calibration de la gamma caméra a été indispensable afin de générer la matrice de correction de l'uniformité dédiée au 177Lu, et de réaliser les acquisitions de fantômes nécessaires à la détermination du facteur de calibration et des coefficients de recouvrement.

De 2016 à 2018, la dose absorbée aux organes à risque (foie, reins, rate, moelle osseuse) a été déterminée lors des cycles 1 et 2 du traitement, suite à l'acquisition d'images SPECT/CT à J0, J1, J3 et J8 post injection de Lutathera®. Pour cela, une combinaison de deux logiciels, GE Dosimetry Toolkit® et OLINDA/EXM® V1.0, a été utilisée.

A partir de 2018, la dosimétrie clinique a évolué avec l'acquisition du logiciel PLANET® Dose. Afin de valider son implantation en routine clinique, les résultats dosimétriques obtenus avec ce logiciel ont été comparés à ceux obtenus avec la référence logicielle interne (Dosimetry Toolkit® et OLINDA/EXM® V1.0), sur 21 patients et 40 dosimétries.

A ce jour, une méthodologie aboutie est implantée dans le service ; plus de 40 patients ont bénéficié et continuent de bénéficier d'une dosimétrie aux organes à risque et aux tumeurs. Elle consiste en une dosimétrie complète lors des cycles 1 et 2, basée sur 4 imageries SPECT/CT (J0, J1, J3 et J8 post injection) et d'une dosimétrie simplifiée basée sur une imagerie SPECT/CT à J1 lors des cycles 3 et 4. Un travail de collecte des doses absorbées et des effets clinico-biologiques est actuellement en cours dans le service.

La dosimétrie prend tout son sens dans le cadre de l'étude ancillaire du PHRC « ReLUTH » mise en place par l'ICM évaluant les schémas de retraitement par Lutathera® chez des patients présentant une progression de leur tumeur neuroendocrine intestinale bien différenciée malgré un premier traitement par Lutathera®. On passe donc de 4 cycles de 7,4 GBq à potentiellement 8, soit une activité administrée cumulée de 60 GBq. Cette étude dosimétrique permettra de recueillir des données auprès de centres qui ont déjà effectué une dosimétrie pour une première ligne à base de Lutathera®.

III.1.4 Dosimétrie préclinique de la RIV

Auteur : Manuel BARDIES¹

¹ IRCM Montpellier**Auteur correspondant** manuel.bardies@inserm.fr

La mise en œuvre de la dosimétrie préclinique se conçoit dans différentes situations.

Lors de la phase de mise au point de nouveau radiopharmaceutiques, il est nécessaire d'évaluer l'irradiation potentiellement délivrée par le traceur aux futurs patients. Dans ce contexte de dosimétrie de référence, il est habituel d'extrapoler la pharmacocinétique du radiotraceur de l'animal à l'humain, puis d'utiliser des modèles dosimétriques le plus souvent selon les recommandations de la CIPR. Même s'il ne s'agit pas à proprement parler de dosimétrie préclinique, cette étape importante du développement de nouveaux radiopharmaceutiques doit être réalisée de façon appropriée.

En radiothérapie interne vectorisée (RIV), et le plus souvent dans un contexte de radiobiologie expérimentale, la dosimétrie préclinique est mise en œuvre pour rendre compte de l'effet des radiations délivrées au niveau des cellules, des tissus et des animaux de laboratoire. De fait, les étapes conventionnelles de la dosimétrie interne se retrouvent également à l'échelle préclinique, avec toutefois des adaptations liées à la manière dont l'activité est déterminée, et dont le calcul de la dose absorbée est réalisé. De fait, le changement d'échelle et l'adéquation entre les dimensions des volumes d'intérêt vis-à-vis de la portée des radiations en jeu vont conditionner l'approche développée.

D'une manière générale, les approches développées sont dans le domaine de la macrodosimétrie, même à l'échelle microscopique. Le développement d'approches microdosimétriques peut se justifier, notamment dans le cas de la RIV par émetteur alpha, ou pour les émetteurs Auger. Dans ce cas, l'analyse complète de la nature stochastique des dépôts d'énergie est justifiée. Toutefois, les spécificités de la RIV peuvent nous conduire à questionner les concepts de base introduits par l'ICRU concernant les seuils à partir desquels une paroisse microdosimétrique se justifie.

III.2 Session présentations libres

III.2.1 Développement d'une gamma caméra portable pour le contrôle et l'optimisation de la dose délivrée en radiothérapie interne.

Auteurs : David Broggio¹; Françoise Bouvet²; Laurent Pinot²; Marc-Antoine Verdier³; Théo Bossis⁴; Laurent Ménard³; Olivier Caselles⁵; Slimane Zerdoud⁵; Stéphanie Lamart¹; Tiffany Beaumont¹

¹ IRSN, LEDI, FONTENAY-AUX-ROSES, France² Université Paris-Saclay, CNRS/IN2P3, IJCLab, ORSAY, France³ Université Paris-Saclay, CNRS/IN2P3, IJCLab, ORSAY, France et Université de Paris, IJCLab, ORSAY, France⁴ IJCLab/CNRS⁵ IUCTO, ICR, TOULOUSE, France**Auteur correspondant** theo.bossis@ijclab.in2p3.fr

La radiothérapie moléculaire est une modalité de traitement efficace des maladies thyroïdiennes bénignes et malignes. Cependant, il reste nécessaire de mieux évaluer la dose délivrée aux tissus ciblés et aux organes à risque afin d'optimiser pour chaque patient l'activité à administrer en fonction des objectifs de contrôle de la maladie (destruction des résidus tumoraux ou de la fonction thyroïdienne) tout en maintenant le risque de toxicité à un niveau justifiable. Dans ce contexte, notre objectif est de développer une gamma caméra mobile haute résolution spécifiquement conçue pour mesurer avec précision la biocinétique des radiotraceurs au lit du patient lors de la planification du traitement et de la vérification de la dose thérapeutique. Un premier prototype de faisabilité de la caméra mobile avec un champ de vision de $5 \times 5 \text{ cm}^2$ a été développé pour le traitement des maladies thyroïdiennes bénignes et malignes avec ^{131}I , conduisant à des résultats prometteurs. Nous développons actuellement un nouveau prototype à usage clinique avec

un champ de vision étendu ($10 \times 10 \text{~cm}^2$). Il se compose d'un collimateur en tungstène à trous parallèles imprimé en 3D, couplé à un scintillateur en CeBr₃ de 1 cm d'épaisseur, lu par un réseau de photomultiplicateurs en silicium de $6 \times 6 \text{ mm}^2$. Les résultats préliminaires montrent une résolution énergétique de 8% et une résolution spatiale FWHM d'environ 1 mm à 356 keV. Une description détaillée de l'optimisation de la caméra (conception du collimateur et du blindage, performance spatiale intrinsèque, capacités du taux de comptage) sera présentée.

III.2.2 Pre-treatment dosimetry in SIRT : Is it possible to optimize SPECT/CT reconstructions and calculation methods for accurate dosimetry ?

Auteurs : Benoît PRESLES^{None}; Romain POPOFF^{None}; Tien-Phong PHAM¹; Jean-Louis ALBERINI^{None}; Jean-Marc VRIGNEAUD^{None}

¹ Université de Bourgogne, Dijon

Background : Radioembolization, also known as 90Y-microsphere selective internal radiation therapy (SIRT) is an effective treatment in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) and metastatic liver cancers. Before 90Y-SIRT, a treatment simulation is performed by injecting 99mTc-macroaggregated albumin (MAA). SPECT/CT images are required to evaluate intra-hepatic 99mTc-MAA distribution and determine possible extra-hepatic and lung shunt fraction. Additionally, these images are used for 90Y pre-dosimetry to determine the needed 90Y activity for treatment. The aim of this study was to optimize the SPECT reconstruction parameters and validate the accuracy of currently applied dosimetric methods in commercial software by developing equivalent in-house dosimetric tools and comparing them with a ground-truth reference method obtained by Monte Carlo simulation.

Methods : Quantitative SPECT/CT reconstructions were assessed on two GEHC cameras using three different phantoms : a uniform phantom, a NEMA IEC phantom, and an anthropomorphic phantom. For the NEMA IEC phantom, three activity concentration ratios between sphere and background (3 :1, 8 :1, 12 :1) were used to mimic clinical conditions. Reconstruction was performed using OSEM with various reconstruction parameters (number of iterations, number of subsets, post-filtering). Impact of the segmentation method was also assessed using different pixel resolutions. Optimal reconstruction parameters were determined using dose-volume histograms (DVH) and image quality metrics (recovery coefficient and roughness). Absorbed dose maps were generated for conventional dosimetry methods (partition model) and 3D dosimetry methods (VSV, LDM) using Python. They were then compared with a reference Monte-Carlo simulation performed with the Gate toolkit. DVH and mean absorbed dose were extracted to evaluate the accuracy of clinical dose-calculation methods.

Results : Best parameters found for dosimetric purposes on GEHC cameras were the following : OSEM with 14 iterations, 10 subsets, and interestingly, with a Butterworth filter. Looking at 3 different pixel samplings (1, 2, and 4 mm), we showed that the most accurate DVH was obtained from segmentation performed with a 1 mm sampling and so SPECT images were systematically resampled to the CT pixel size. With the anthropomorphic phantom, all dosimetry methods reached a good agreement (< 10%) on mean absorbed dose when looking at the liver and the healthy liver volumes. Mean absorbed dose to the lungs could be obtained with a relatively good accuracy (<10%) using a multi-VSV approach. However, the mean absorbed dose to a tumoral lesion (16 mL) was systematically underestimated due to partial volume effects (14-26%). Moreover, all methods showed substantial degradation of the DVH compared to the reference method.

Conclusion : This work showed that 3D dosimetry methods currently used in the clinical context of SIRT might be sufficient to determine mean absorbed doses in the liver. In the case of SPECT images, LDM and VSV perform equally well. However, as image-generated dose maps suffer from the poor spatial resolution of SPECT images, improved accuracy in dosimetry is still challenging.

III.2.3 Impact dosimétrique de la compensation des mouvements respiratoires en radioembolisation

Auteur : Laure VERGNAUD¹

¹ CREATIS, Lyon

Introduction :

La radiothérapie interne sélective (SIRT) est un traitement local des métastases hépatiques inopérables ou des tumeurs hépatiques primaires qui est guidée par la dosimétrie prédictive réalisée à partir des images SPECT au Tc99m. Dans ces images, l'atténuation, la diffusion et les effets de volume partiel sont, en général, en partie corrigés. Cependant, il a été démontré que le mouvement respiratoire a également un impact sur la qualité de l'image mais n'est jamais pris en compte. L'objectif de cette étude est d'évaluer, sur données réelles

de patients, l'impact dosimétrique du mouvement respiratoire grâce à une méthode de reconstruction d'images SPECT avec compensation du mouvement.

Méthode :

Cette étude comprend les données de 29 patients pour un total de 31 traitements SIRT réalisés. Pour chaque traitement, des prédictions dosimétriques ont été réalisées à partir de deux types de reconstruction : 1) OSEM et 2) OSEM compensé en mouvement [Robert et al., 2021], toutes deux incluant des corrections de diffusion, d'atténuation et de PSF. La compensation s'effectue par estimation du mouvement directement dans les projections SPECT et intégration de ces déplacements dans la reconstruction. Les doses ont été estimées par simulation Monte Carlo en supposant que la biodistribution du Tc99m-MAA est la même que celle du Y90 et ont été obtenues pour le foie, les poumons, la ou les tumeurs, le foie perfusé, la réserve hépatique, le foie perfusé sain et le foie sain. Les shunts pulmonaires (LSF) et les ratios tumeur/foie sain (TN) ont également été calculés.

L'amplitude du mouvement a été estimée à partir des phases extrêmes de la reconstruction 4D.

Résultats :

Dans l'ensemble, les différences observées entre les doses 3D et 3D-compensées n'ont pas apparu significatives ni systématiques, et ce, quel que soit le volume d'intérêt. La même observation a été faite pour les LSF et les ratio TN. Cependant, pour trois patients, les pourcentages de doses absorbées par les tumeurs étaient supérieurs à 18 % en valeur absolue et ce pourcentage était supérieur à 40 % pour les poumons pour quatre patients.

Les pourcentages de différence de dose entre les estimations des reconstructions 3D et 3D compensées étaient proches de 0 pour les tumeurs qui avaient un volume supérieur à 122 mL. Pour les autres, cela dépend des patients. L'amplitude 3D moyenne était de 8,8 mm pour le foie et de 4,3 mm pour les tumeurs disponibles.

Conclusion :

La correction du mouvement respiratoire semble être nécessaire pour quelques patients présentant des lésions de faible volume ou se trouvant dans des régions spécifiques. Les critères permettant de déterminer s'il faut ou non corriger le mouvement respiratoire restent à déterminer.

III.2.4 Monte Carlo track structure simulations and the biophysical model NanOx in targeted radionuclide therapy

Auteurs : A LAROUZE¹; Mario Alcocer-Ávila¹; Christophe CHAMPION¹; Elif HINDIE²; Etienne TESTA³; Mario ALCOCER-AVILA⁴; Michael BEUVE³; Rachel DELORME⁵; Victor LEVRAGUE⁵

¹ ICELIA, Université de Bordeaux, 33405 Talence, France

² INCIA, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux - Service de Médecine Nucléaire, 33604 Pessac, France

³ 4IP2I, Université Claude Bernard Lyon 1, 69622 Villeurbanne Cedex, France

⁴ 3IP2I, Université Claude Bernard Lyon 1, 69622 Villeurbanne Cedex, France

⁵ LPSC, Université Grenoble Alpes, 38026 Grenoble Cedex, France

Targeted radionuclide therapy (TRT) is seen nowadays as a promising therapeutic technique against several types of tumors. The selection of the appropriate carrier molecule and radionuclide are two critical aspects of TRT. Regarding the nature of the radionuclides, particular attention has been given to Auger electron and α -particle emitters, because these particles would provide a localized irradiation ideal for eradicating single tumor cells and micrometastases. However, appropriate simulation tools are needed to carry out preclinical studies to determine the true potential of these radionuclides. Monte Carlo track structure (MCTS) codes are useful for this purpose because they provide a detailed cartography of the energy deposited by ionizing radiation down to the nanometric scale.

We recently applied the MCTS codes EPOTRAN [1], TILDA-V [2] and its dosimetric module, CELLDOSSE [3, 4], to investigate the relative performance of several Auger electron and α -particle emitters for irradiating single tumor cells and micrometastases. The comparison of the radionuclides was made in terms of S-values (Gy·Bq $^{-1}$ ·s $^{-1}$) and normalized absorbed doses, considering a spherical geometry for the cell and taking the cell nucleus as the critical target for radiation-induced cell death. We analyzed the effect on S-values of different radionuclide distributions within the cell (i.e. on the cell surface, intracytoplasmic, intranuclear, and a uniform whole cell distribution). Moreover, in the case of α -particle emitters, we studied the contribution to the total energy deposited in the cell of the radiations emitted directly by the parent radionuclide, as compared to the radiations emitted by its full decay series. The results were in excellent agreement with the predictions of other codes (MIRDcell [5], PHITS [6]), and with similar calculations found in the literature [7].

While the latter study was limited to the physical phase of radiation action, which may serve to estimate the direct DNA damage, other numerical tools also describe the processes taking place during the subsequent physico-chemical and chemical phases, responsible for indirect DNA damage mechanisms. By having the spatial distribution of energy transfers and that of the physico-chemical events associated to a given irradiation, it is then possible to provide this information as input to biophysical models, which can be integrated into treatment planning systems for estimating the biological dose. In this context, the recently developed NanOx biophysical model [8] has been successfully applied to hadrontherapy. NanOx (as most biophysical models), currently considers the cell nucleus as the only sensitive structure to radiation damage. While this assumption may be justified for hadrontherapy, the application of NanOx in the fields of TRT and boron neutron capture therapy (BNCT) requires a deeper understanding of the impact of cell geometry and the microdistribution of the radionuclides on the biological dose calculations. Thus, NanOx has to be extended to consider extra-nuclear radiation sensitive sites in the cell. This work is currently underway, as one of the main goals of the PICTURE (Planning Innovative Cancer Therapies Using RadioElements) project, a joint endeavor of researchers at the Institute of Physics of the 2 Infinites (Lyon) and the Laboratory of Subatomic Physics and Cosmology (Grenoble).

*E-mail : m.alcocer-avila@ip2i.in2p3.fr

Keywords

- Targeted radionuclide therapy • Monte Carlo track structure • Auger electrons • α -particles • Cellular dosimetry • NanOx biophysical model

References

- [1] Champion C et al 2012 Int. J. Radiat. Biol. 88 54
- [2] Quinto MA et al 2017 Eur. Phys. J. D 71 130
- [3] Champion C et al 2008 J. Nucl. Med. 49 151
- [4] Alcocer-Ávila ME et al 2020 EJNMMI Phys. 7 33
- [5] Vaziri B et al 2014 J. Nucl. Med. 55 1557
- [6] Sato T et al 2018 J. Nucl. Sci. Technol. 55 684
- [7] Lee D et al 2018 Radiat. Res. 190 236
- [8] Cunha, M et al 2017 Phys. Med. Biol. 62 1248

III.2.5 Comparison of absorbed dose calculation algorithms in PLANET® Dose and Open-Dose3D

Auteurs : José Alejandro Fragoso Negrín¹; Alex Vergara Gil²; Sébastien Vauclin³; Manuel BARDIES⁴

¹ DOSIsoft SA, Cachan, France & IRCM, UMR 1194 INSERM, Université de Montpellier and Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM), Montpellier, France

² INSERM

³ DOSIsoft SA, Cachan, France

⁴ IRCM Montpellier

Assessing the accuracy of clinical dosimetry in molecular radiotherapy is a challenging task since the clinical dosimetry workflow (CDW) is composed of different steps contributing to the determination of the absorbed doses.

The starting point of this work was a multi-centric dosimetric study as part of an IAEA-CRP E23005 project, in which a patient who received Lutathera® treatment was analyzed using a standard protocol and PLANET® Dose (DOSIsoft SA) software. The CDW included image registration, segmentation, absorbed dose rates (ADR) computation and their integration over the time to obtain the absorbed doses.

In this work the overall variability of the CDW was compared for one site using another software, Open-Dose3D, and the impact of different approaches/methodologies for some specific steps were studied. The main focus was on the absorbed dose computation step, by performing a comparison of the results obtained with PLANET® Dose/OpenDose3D when using local energy deposition (LED) and dose voxels kernel (DVK) convolution, with or without media density correction. Finally, the results were compared to Monte Carlo simulations, assuming both homogeneous/heterogeneous medium.

The preliminary results highlighted the impact of VOI propagation across time, especially when an important gradient of activity is present (mostly for lesions).

By looking only at the absorbed dose computation step, the initial differences on ADR between software were in the range of 4% to 11% (for kidneys and liver) depending on the algorithm used and media density management.

The assessment of the source of variability between absorbed dose computation approaches put in evidence differences in software density correction implementation. By using a similar calibration function the observed differences were reduced. For example, the difference for LED with media density correction decreased from 4% to 1%.

In the final comparison of convolution vs. direct Monte Carlo simulations, a good agreement was obtained (around 5% of difference at maximum).

This work validates the absorbed dose computation approaches implemented in the 2 software in the context of ¹⁷⁷Lu-based radiopharmaceutical therapies. It will be further extended to other isotopes (e.g. ¹³¹I), and the accuracy of other steps of the CDW will also be evaluated.

SESSION IV

RADIOBIOLOGIE

IV.1 Session présentations invités

IV.1.1 External radiotherapy radiobiology

Auteur : Marie Dutreix¹

¹ Institut Curie

Auteur correspondant marie.dutreix@curie.fr

Most of what we know about the biological effects of radiations comes from studies using external beam radiation. Particularly, the therapeutic efficacies of low linear energy transfer LET radiation (X and γ rays, electrons) and high (LET) particles radiation used in clinic have been extensively investigated. So far, the biological effects of radiation was considered to be strictly dependent on the absorbed dose rate, absorbed dose fractionation, tissue oxygenation, volume of irradiated tissue and genetic of the targeted tissue. Recently, new modalities of irradiation as ultra-high dose rate irradiation (FLASH) or minibeam spatial fractionation have highlighted the role of the molecular and chemical reactions, and cell complexity in the biological response. The radiobiology of targeted radionuclide therapy will probably get profit of the lessons learned from these recent innovations.

IV.1.2 Radiobiology of molecular radionuclide therapy : contribution of targeted and non-targeted effects

Auteur : Jean-Pierre Pouget¹

¹ IRCM, Montpellier

Radionuclide therapy consists of the selective irradiation of tumour cells deriving from a radiolabelled molecule or device, specifically located at the tumour site. The consequent effect, on both tumours and normal tissues involved, depends not only on the modality of absorbed dose delivery but also on the specific characteristics of the irradiated tissue and of its microenvironment. Radiobiology helps to clarify the underlying mechanisms and to predict the dose-response relationship. Whilst developed for external beam radiotherapy to the extent that it is used routinely to guide fractionation, radiobiological principles are only

beginning to be explored for targeted radionuclide therapy. In this respect, it is important to determine the contribution of targeted effects, which are dose-related, and of non-targeted including bystander and systemic effects of targeted radionuclide therapy. In the last decade, our team investigated the contribution of non-targeted cytotoxic and genotoxic effects in vitro and in vivo (WT C57BL/6J and athymic nude mice) during alpha (²¹²Pb/²¹²Bi, ²¹³Bi) and Auger (¹²⁵I) radioimmunotherapy (RIT). We confirmed that non-targeted effects play a central role in Auger and alpha RIT and that drugs modifying cholesterol metabolism can modify RIT efficacy.

1. Constanzo J, Galluzzi L, Pouget JP. Immunostimulatory effects of radioimmunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2022;10(2) :e00440.
2. Pouget JP, Constanzo J. Revisiting radiobiology of alpha particles ; *Frontiers in Medicine* 2021 Jul 27 ;8 :692436.
3. Ladjoohounlou R, Lozza C, Pichard A, Constanzo J, Karam J, Le Fur P, Deshayes E, Boudousq V, Paillas S, Le Blay M, Jarlier M, Marcatili S, Bardies M, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Torgue J, Navarro-Teulon I and Pouget J-P. Drugs that modify cholesterol metabolism alter the p38/JNK-mediated targeted and off-target response to alpha and Auger radioimmunotherapy *Clin Cancer Res*. 2019 May 6. 25(15) :4775-4790.
4. Pouget JP, Georgakilas A, Ravanat J-L. Targeted and off-Target (bystander and abscopal) effects of radiation therapy : redox mechanisms and risk/benefit analysis. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Nov 20;29(15) :1447-1487.
5. Paillas S, Ladjoohounlou R, Lozza C, Pichard A, Deshayes E, Jarlier M, Sevestre S, Le Blay M, Boudousq V, Sosabowski J, Chardes T, Teulon I, Mairs R, Pouget JP. Localized irradiation of cell membrane by Auger electrons is cytotoxic through oxidative stress-mediated non-targeted effects. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Sep 10;25(8) :467-84.

IV.1.3 Clinical Radiobiology

Auteur : Marta Cremonesi¹

¹ IEO, Milan

In recent years, Targeted Radionuclide Therapy (TRT) is showing exponential increase of applications due to the availability of new receptor directed ligands, metabolic precursors, monoclonal antibodies, and innovative devices - such as microspheres embedded with radionuclides. A variety of radionuclides, emitting nuclear particles with a range of path lengths from nanometres to millimetres, and clinical strategies are currently used, for which various normal tissues become organs at risk.

The use of dosimetry to support TRT has gained considerably importance. An increased number of papers address dosimetry and some remarkable dose-effect relationships, and suggest that dosimetry-based treatments would improve outcomes, increase survival, and open the way toward personalised therapies.

Available evidence covers nearly all TRTs, including the treatment of thyroid cancer, benign thyroid disease, neuroblastomas, neuroendocrine tumours, bone pain palliation, radioembolization of primary and secondary liver cancer, and castration-resistant prostate cancer. The correlation findings between absorbed doses and response, toxicity, and survival have stimulated the study of radiobiology in this field.

To date, most radiobiological models of TRT start from the extrapolation from External Beam Radiation Therapy experience, the Linear Quadratic Model and the Biologically Effective Dose (BED) concept. The limits of a simple mathematic extrapolation concern the evident differences in the uniformity and dose rate of in radiation delivery (*), which in TRT are further dependent on specific radiopharmaceuticals, disease and individual metabolism. In any case, such basic models, considered as first attempt, have advanced the understanding, provided useful indications to guide treatments, and suggested modified protocols that have shown improvements in outcomes and safety.

This presentation overviews the most relevant studies of radiobiology/dose-response of tumour and/or normal tissues after a variety of TRT, showing results by means of normal tissue complication probability (NTCP) and tumour control probability (TCP), as well as hints and issues to be deepened.

(*) EBRT : uniform, acute or fractionated doses, constant dose rate, e.g. 1–5 Gy/min ; brachytherapy : continuously slowing down dose rate by physical decay, e.g. 1–5 Gy/h; TRT : non-uniform, continuously slowing down dose rate depending to tissue uptake and effective half-life - e.g. of 2–8 Gy/day, overall absorbed dose up to 50 Gy over a period of days).

IV.1.4 Immunological aspects of Targeted Alpha Therapy response

Auteur : Joëlle GASCHET¹

¹ CRCI2NA, Nantes

Alpha-radiotherapy is an internal radiation therapy based on the use of α -particle emitters. These radionuclides are highly cytotoxic and altogether their characteristics make them of particular interest in the treatment of disseminated cancers, minimal residual disease and micro-metastases. Nowadays there is a growing interest for these α -emitters whose development in the clinic was so far limited. Indeed remarkable clinical results have been observed in hematological malignancies and lately in metastatic castration-resistant prostate cancer. Apart from their direct cytotoxic potential on tumor cells, preclinical in vitro and in vivo studies have also investigated the bystander effects of alpha-radiotherapy, in particular on the tumor microenvironment and its immune components. Depending on the type of tumor and on the α -radionuclide, the scope of these studies could help specify the optimal conditions for the use of alpha-radiotherapy as well as the combination therapies most likely to potentiate tumor eradication.

IV.2 Session présentations libres

IV.2.1 Evaluation of uncertainties in pre-clinical cellular dosimetry of ^{111}In -labeled radiopharmaceutical

Auteurs : AliAsghar PARACH¹; Jean-Pierre Pouget²; Julie CONSTANZO³; Malick BIO IDRISOU⁴; Manuel BARDIES⁵

¹ Radiobiology for Targeted and Personalised Radiotherapy Team Institute of Cancer Research of Montpellier (IRCM – U1194)

² IRCM, Montpellier

³ Radiobiology for Targeted and Personalised Radiotherapy, Institute of Cancer Research of Montpellier (IRCM), INSERM U1194

⁴ IRCM

⁵ IRCM Montpellier

Auteur correspondant aliasghar.parach@inserm.fr

Introduction.

Preclinical studies provide detailed information to evaluate the efficacy and safety of a new radiopharmaceuticals for diagnostic and therapeutic applications. In molecular radiotherapy (MRT) it is essential to calculate absorbed doses to the various structures of interest. Uncertainties in external beam radiotherapy are around 2% to 4%. In contrast, dosimetry for MRT suffers from different sources of uncertainties and is challenging to assess. This study tried to characterize the uncertainty related to absorbed dose calculations in preclinical cellular internal dosimetry.

Method

Based on the pre-Clinical Dosimetry Workflow for in-vitro studies and according to EANM guideline, the different sources of fractional uncertainty in preclinical studies were extracted and analyzed from the

individual terms of a generic equation of absorbed dose, and then their potential effect on the global uncertainty were evaluated.

These variables were applied to calculate the fractional and total uncertainty related to nucleus absorbed dose for ^{111}In -labelled radiopharmaceuticals distributed in three different regions of A431CEA cells; cell surface, cell nucleus and cytoplasm. The total uncertainties associated to absorbed dose were obtained by propagating the standard deviations and the systematic uncertainties related to each step of the dosimetry in all parts of experiments. The contribution of each cell area on total uncertainty of absorbed dose was also evaluated.

Results

The specific aspects of uncertainty within the cellular dosimetry chain include the combination of standard deviation of measurements and other uncertainties related to cell counting, calibration factor of gamma counter and dose calibrator, time activity curve fitting to calculation of the cumulated activity and uncertainty on S-value calculations.

Results showed that the main source of fractional uncertainty at cellular level was the standard deviation associated to repeated experiments. For cumulated activities calculation in different regions of the cells, the maximum uncertainties were 65%, 39% and 25% for cytoplasm, nucleus and cell surface, respectively. Using the standard propagation method, the maximum total uncertainties of nucleus absorbed dose were 37%, 31% and 36% for single cell, cell cluster and monolayer models, respectively. However, the contribution of different areas of the cells to total uncertainty of nucleus absorbed dose strongly depends on the cell models and the specific type of vectors. This is because of different internalization capabilities of the vectors to the cell and cell nucleus, resulting in different contributions of cell regions to total nucleus absorbed doses for different radiopharmaceuticals. Discussion and Conclusion

The greatest source of uncertainty in preclinical dosimetry involves the need to longitudinally measure the spatial distribution of the radiopharmaceutical *in vivo* and *in vitro*. In this study, random errors seem to be the major contributor to the global uncertainty; systematic uncertainties had a lesser impact, but should be considered to improve the reliability of the obtained results.

IV.2.2 Impact of intracellular radionuclide distribution in Targeted Alpha Therapy : a Monte Carlo biophysical study in 3D multicellular model

Auteurs : Victor Levrage¹; Mario Alcocer-Avila²; Lydia Maigne³; Michaël BEUVE⁴; Etienne TESTA⁵; Rachel Delorme⁶

¹ LPSC

² IP2I, Université Claude Bernard Lyon 1

³ University Clermont Auvergne

⁴ IUNIV CLAUDE BERNARDJUMR5822

⁵ Institut de Physique des Deux Infinis de Lyon

⁶ Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, LPSC-IN2P3, 38000 Grenoble, France

Auteur correspondant victor.levrage@lpsc.in2p3.fr

Purpose : Targeted alpha therapy (TAT) objective is to benefit from the short range of low energy alpha particles (<10 MeV), using alpha-emitters radionuclides, to increase the treatment efficacy for small tumors. With a specific tumor targeting, alpha particles should deposit most of their energy in the tumor, while causing limited damage to the healthy tissues. Promising clinical results have been obtained the last decade but predicting the TAT efficacy presents many challenges, as it may depend on various influence parameters at multi-scales. In particular, predicting the biological effects induced by an injected radionuclide activity implies to take into account the antibody targeting behavior at the micrometer scale. The objective of the present work was to study and quantify the impact on dosimetric and biological quantities, of radionuclide distribution at the cellular and the tumoral level, using Monte Carlo modeling coupled with a biophysical model.

Methods : Using the Monte Carlo code Geant4-DNA, four different radionuclide distributions have been studied : radionuclide emission from cell membrane, cytoplasm, cytoplasm + nucleus and nucleus only. The study has been performed in both mono-cellular and multi-cellular geometries. Realistic 3D multi-cellular geometries have been generated with CPOP [1]. In the multi-cellular study, the irradiation conditions were determined from literature in a murine treatment case [2], using ^{211}At as the alpha-emitter. Absorbed doses to the nucleus and the whole cell were calculated, as well as dosimetric and therapeutic index as the cross-fire irradiation evaluation, the Equivalent Uniform Dose (EUD) or the Tumor Control Probability (TCP). In addition, cell survivals were estimated using the biophysical model NanOx [3], and were compared with validated models.

Results : First, our biophysical calculations of cell survival were in excellent agreement with MIRD-Cell. Our results show that nucleus dose increases with intracellular antibody penetration. In a mono-cellular model, we observed +700% on nucleus dose, from the membrane to the nucleus distribution. In a multi-cellular model, this effect is balanced by the importance of cross-fire irradiation. Still, we calculated a difference of +40% between the different distribution. We found that the cells in the center of a 95 μm radius tumor received the most dose, even in the case where less alpha particles are fixed to those cells, compared to cells in periphery of the tumor. Average cell survivals are also strongly decreasing, from the membrane to the nucleus distribution, by 105%. Because of that, the Tumor Control Probability (TCP) was almost always equal to 1.

Conclusion : This study emphasizes, under our hypothesis, the importance of the choice of the carrier molecule. The importance of antibody cell penetration has to be compared with many other parameters like the binding affinity, the antigen density of cells or even the specific activity of radionuclides. These parameters can influence the antibody penetration in the tumor itself and the carrier molecule choice must be made while finding the balance between tumor and cell penetration to optimize the treatment. In our example, the treatment is 100% efficient if all cells are labeled by radionuclides. In a further study, we plan to take into account zones in the tumor where no radionuclides are labeled. The goal is to represent a more realistic situation, where TCP is not always equal to 1.

References

- [1] Maigne, L., et al 2021 Physica Medica. **89** 41-50
- [2] Chouin, N., et al 2012 The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. **56** 487-495
- [3] Cunha, M. et al 2017 Phys. Med. Biol. **62** 1248

IV.2.3 Ciblage du noyau des cellules cancéreuses par des immunoconjugués marqués à l'indium-111 dans un contexte de radiothérapie interne vectorisée

Auteurs : Alexandre Pichard¹; Malick BIO IDRISSEOU¹; Bryan Tee²; Jean-Pierre Pouget¹; Sophie Poty¹; Tibor Kibedi²

¹ IRCM

² Department of nuclear physics, Australian National University

Auteur correspondant malick.bio-idrissou@inserm.fr

Contexte : Les radionucléides émetteurs d'électrons Auger (EEA) sont très attractifs en thérapie ciblée car ils permettent d'irradier spécifiquement les cellules tumorales ciblées tout en épargnant les tissus sains. Cependant, en raison de leur faible parcours (2 à 500 nm pour énergie < 1KeV) dans les tissus biologiques, il est nécessaire de délivrer les EEA à proximité de cibles cellulaires essentielles comme l'ADN nucléaire. Pour ce faire, nous avons étudié l'aptitude des peptides TAT (cpp, cell penetrating peptide) et NLS (peptide comportant une séquence de localisation nucléaire) à conduire le trastuzumab marqué à l'indium-111 dans le noyau des cellules ciblées.

Méthode : Nous avons évalué, par le test de survie clonogénique, la cytotoxicité de $[^{111}\text{In}]$ In-trastuzumab-NLS et de $[^{111}\text{In}]$ In-trastuzumab-TAT sur les cellules SK-OV-31B9 (HER-2++) et A-431cea-luc (HER-2+)

traitées avec des activités croissantes allant de 0 à 4 MBq/mL. Nous avons aussi mesuré la radioactivité cellulaire et nucléaire puis déterminé le nombre cumulé de désintégrations par cellule ou par noyau sur une période de 144h après incubation des cellules avec 0,1 MBq/mL de chaque radioimmunoconjugué (pendant 48h) et extraction des noyaux. Pour finir, la localisation subcellulaire des immunoconjugués a été observée par la technique d'immunofluorescence.

Résultats : Après traitement avec 4 MBq/mL de [111In]In-trastuzumab, [111In]In-trastuzumab-NLS ou [111In]In-trastuzumab-TAT, le pourcentage de survie clonogénique des cellules SK-OV-31B9 a baissé respectivement à $64 \pm 4\%$, $23 \pm 0.6\%$ et $44 \pm 3\%$ pendant que celui des cellules A-431cea-luc a baissé respectivement à $64 \pm 4\%$, $18 \pm 3\%$ et $44 \pm 3\%$. La mesure de la radioactivité a permis de déterminer $1,5 \times 10^3$, $2,9 \times 10^3$ et 2×10^3 désintégrations/noyau et $1,2 \times 10^4$, $2,3 \times 10^4$ et $1,3 \times 10^4$ désintégration/cellule dans les cellules SK-OV-31B9 incubées respectivement avec 0,1 MBq/mL de [111In]In-trastuzumab, [111In]In-trastuzumab-NLS et [111In]In-trastuzumab-TAT. Pour ce qui concerne les cellules A-431cea-luc, nous avons obtenu $1,2 \times 10^2$, $7,8 \times 10^2$ et 4×10^2 désintégrations/noyau et $8,9 \times 10^2$, $4,2 \times 10^3$ et $2,7 \times 10^3$ désintégrations/cellules après incubation avec 0,1 MBq/mL de [111In]In-trastuzumab, [111In]In-trastuzumab-NLS et [111In]In-trastuzumab-TAT respectivement. La technique d'immunofluorescence a permis de détecter quelque focus d'anticorps conjugué au NLS ou au TAT dans le noyau mais leur nombre est beaucoup plus faible que dans le cytoplasme et à la membrane plasmique.

Conclusion : Les résultats indiquent que le peptide NLS augmente l'accumulation cellulaire et nucléaire, par conséquent la cytotoxicité de [111In]In-trastuzumab. En revanche, l'accumulation nucléaire des immunoconjugués marqués à l'indium-111 est globalement faible par rapport à l'accumulation dans la fraction extranucléaire. Cette faible accumulation nucléaire serait due à l'emprisonnement des radioimmunoconjugués dans l'endosome après fixation aux récepteurs et internalisation, ce qui suggère la nécessité de développer de nouveaux immunoconjugués (molécules vectrices) pour délivrer l'indium-111 dans le noyau cellulaire. Dans les prochaines expérimentations, nous allons étudier les techniques permettant de favoriser l'échappement endosomal des radioimmunoconjugués.

strong text

IV.2.4 Response of cancer-associated fibroblasts (CAF) to Targeted Radionuclide Therapy of pancreatic cancer microenvironment

Auteurs : Laura Ordas¹; Sophie Poty²; Jean-Pierre Pouget³

¹ IRCM Montpellier

² IRCM

³ IRCM, Montpellier

Auteur correspondant laura.ordas@inserm.fr

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is an aggressive cancer associated with a poor prognosis. Current treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, fail to improve patient survival. This failure can be explained by PDAC high desmoplasia where cancer associated fibroblasts (CAFs) are the main contributor. Indeed, after conventional X-rays radiotherapy (X-RT), CAFs adopt a senescent phenotype associated with numerous soluble and insoluble factors secretion/release, referred as senescence-associated secretory phenotype (SASP). Through paracrine effects, SASP will also induce tumor cells aggressiveness (e.g. increased invasion and proliferation). However, unlike X-RT, targeted radionuclide therapy (TRT) delivers low doses at low dose rates and over several days. Therefore specific radiobiology of CAFs exposed to TRT must be addressed.

In this project, we exposed CAFs to TRT and investigated their biological response considering SASP induction. Immortalized human CAFs (iCAF136) were treated to TRT, using a CAF's specific/non-specific antibody fragment radiolabeled with lutetium-177 at different volumic activities (MBq/mL), or to X-RT at

different doses (0, 2, 4, 8 Gy, Xenx Xstrahl™). Clonogenic survival of iCAF136 decreased in an activity/dose-dependent manner after TRT and X-RT. Moreover, for TRT it was target specific. While screening different senescence biomarkers (prolonged cell cycle arrest, senescence-associated β -galactosidase activity, persistent DNA damage and lamin B1 expression), we observed that X-RT, but not TRT, induce senescence of iCAF136. These results are confirmed in primary CAF cell line derived from patient biopsies. Therefore, CAFs response to X-RT differs from TRT. We will next investigate SASP effects of X-RT or TRT treated CAFs on PDAC tumor cells.

IV.3 Clôture

Auteur correspondant denis.dauvergne@lpsc.in2p3.fr