



SIMPLE DOSE : plateforme de dosimétrie personnalisée corps entier pour le calcul de dose aux organes et à la tumeur pendant la RIV

Arnaud Dieudonné, Medical Physicist PhD
arnaud.dieudonne@chb.unicancer.fr
Centre Henri Becquerel, Rouen, France





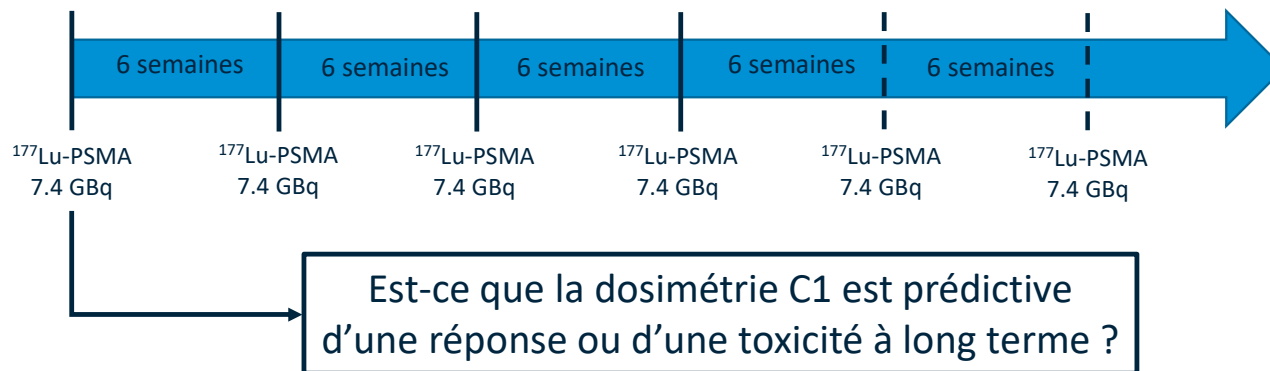
Liens d'intérêts

Consulting, financement de projets de recherche sur les 5 dernières années:

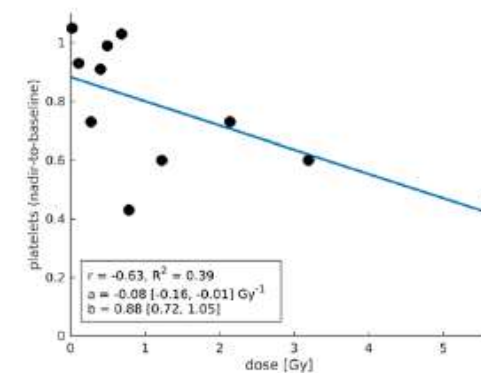
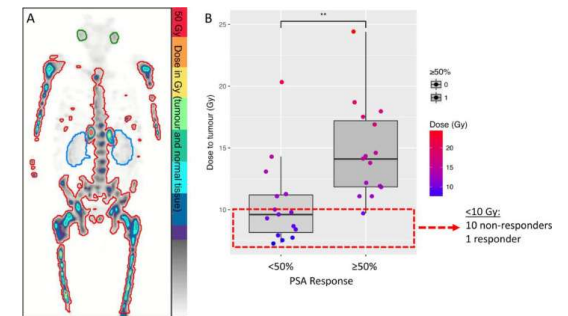
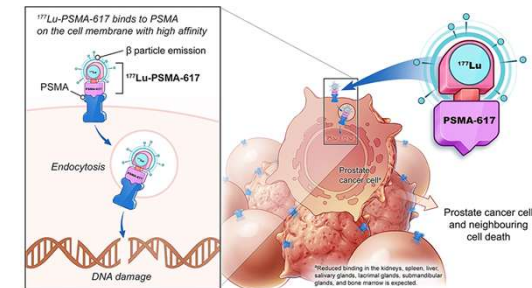
Boston scientific, SIRTEX, Guerbet, Siemens

Contexte

Développement du traitement des cancers de la prostate réfractaires à la castration par ^{177}Lu -PSMA



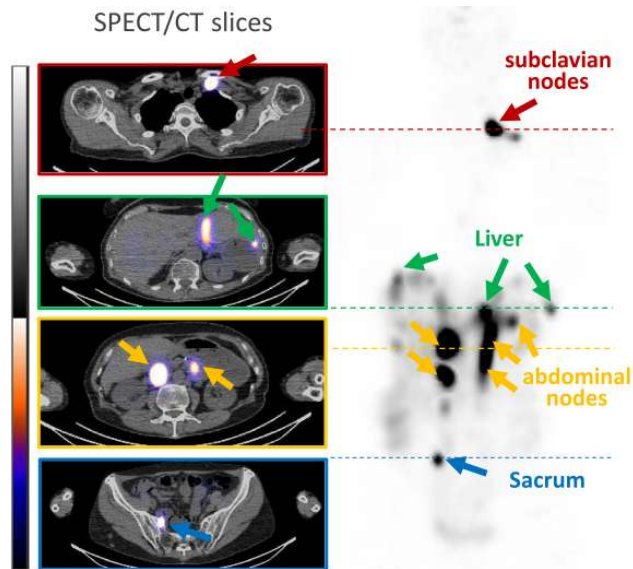
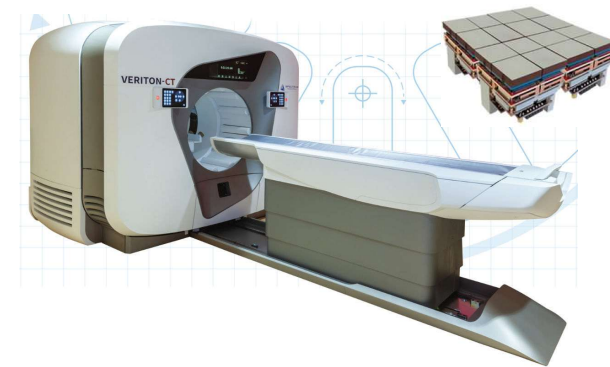
Besoin : développer une approche dosimétrique rapide permettant de développer des études dosimétriques sur les cibles et OAR



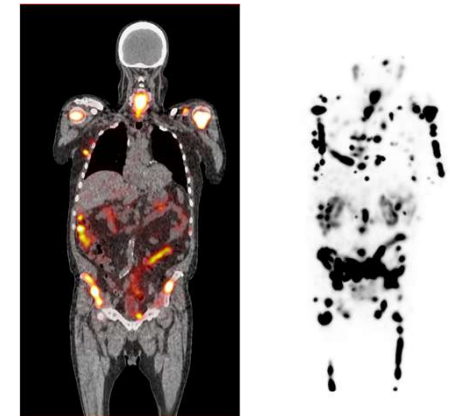
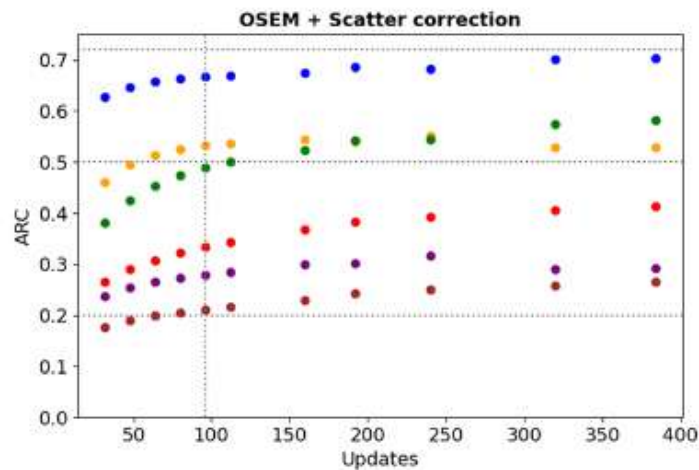
Gosewisch A, Ilhan H, Tattenberg S, Mairani A, Parodi K, Brosch J, et al. 3D Monte Carlo bone marrow dosimetry for Lu-177-PSMA therapy with guidance of non-invasive 3D localization of active bone marrow via Tc-99m-anti-granulocyte antibody SPECT/CT. EJNMMI Res. 2019 Aug 14;9(1):76. Jackson, Price, Michael Hofman, Lachlan McIntosh, James Patrick Buteau, et Aravind Ravi Kumar. « Radiation Dosimetry in ^{177}Lu -PSMA-617 Therapy ». *Seminars in Nuclear Medicine, Radiation Exposure and Dosimetry*, 52, n° 2 (1 mars 2022): 243-54.

Contexte

Imagerie ^{177}Lu SPECT corps-entier



Chevalier et al. « Feasibility of ^{177}Lu Therapy Monitoring Using Fast Whole-Body SPECT Recordings Provided by a High-Speed 360° CZT Camera ». *Clinical Nuclear Medicine* 45, n° 11 (novembre 2020): e493-94.



Vergnaud et al « Performance Study of a 360° CZT Camera for Monitoring ^{177}Lu -PSMA Treatment ». *EJNMMI Physics* 10, n° 1 (22 septembre 2023): 58.



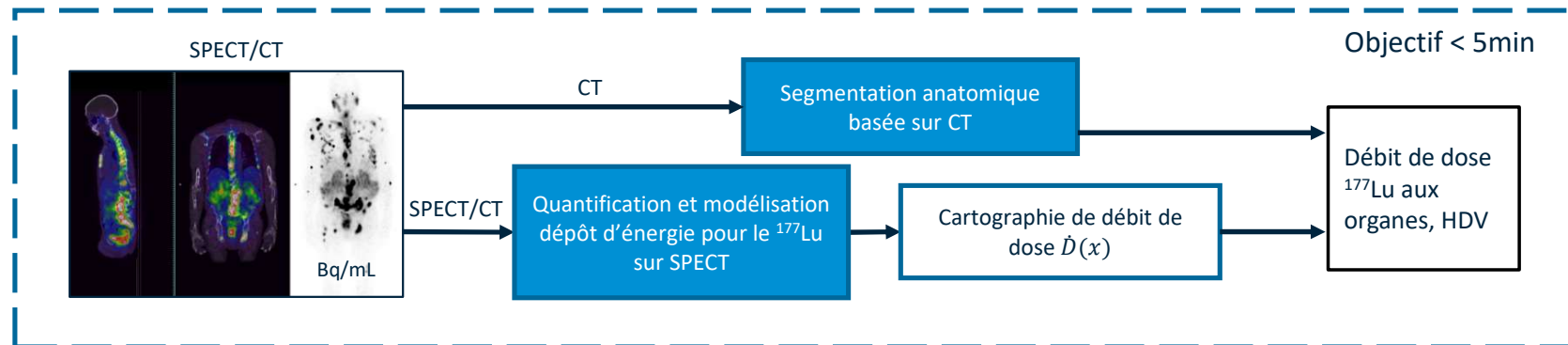
Objectifs de SIMPLE-DOSE

- Faciliter l'accès aux données dosimétriques dans le cadre d'essais cliniques utilisant le ^{177}Lu -PSMA
 - Actuellement 34 essais cliniques en cours de recrutement (www.clinicaltrials.gov)
- Démontrer la faisabilité d'une dosimétrie corps-entier automatisée par mise à disposition sur site web en mode SaaS
- Première phase : automatisation du calcul du débit de dose (projet INSA certifié)

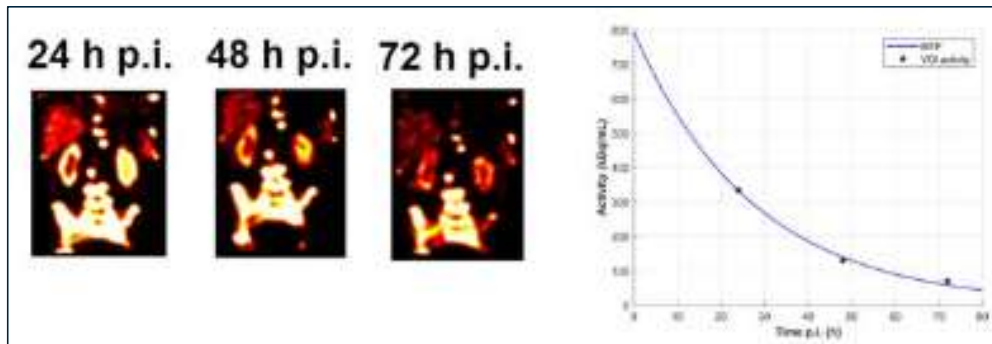
Méthodes : Cahier des charges

SIMPLEDOSE

- Gestion des données DICOM SPECT (PT ou NM), PET et TDM: anonymisation, mise en correspondance des volumes
- Interprétation des données SPECT/PET en Bq/mL
- Segmentation multi-organe sur TDM
- Calcul de dose avec prise en compte des hétérogénéités d'activité et de densité
- Calcul de DVH et statistiques descriptives
- Génération d'un rapport PDF



Méthodes : formalisme dosimétrique



Intégration de l'activité

$$\tilde{A}(r_S) = \int_0^{+\infty} A(r_S, t) dt$$

$$D(r_T \leftarrow r_S) = \tilde{A}(r_S) \times S(r_T \leftarrow r_S)$$

$$D(r_T) = \sum_{r_S} D(r_T \leftarrow r_S)$$

Intégration du débit de dose

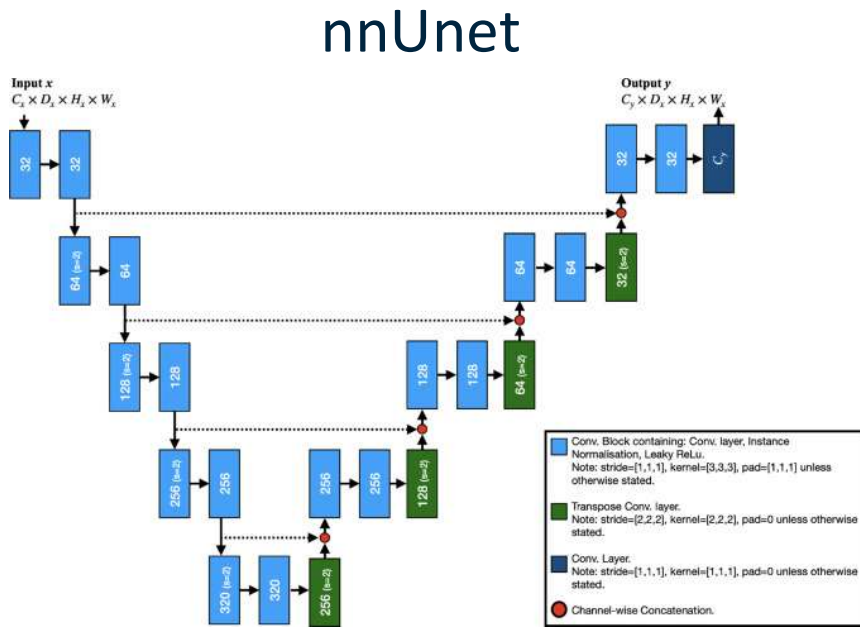
$$\dot{D}(r_T \leftarrow r_S, t) = A(r_S, t) \times S(r_T \leftarrow r_S, t)$$

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} \dot{D}(r_T \leftarrow r_S, t)$$

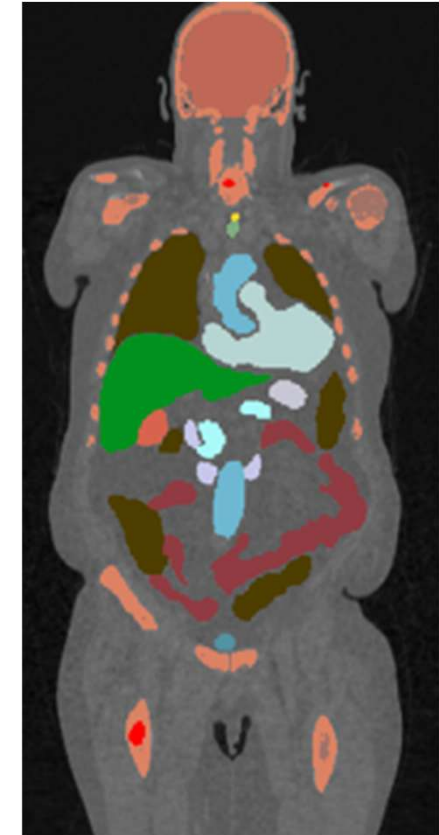
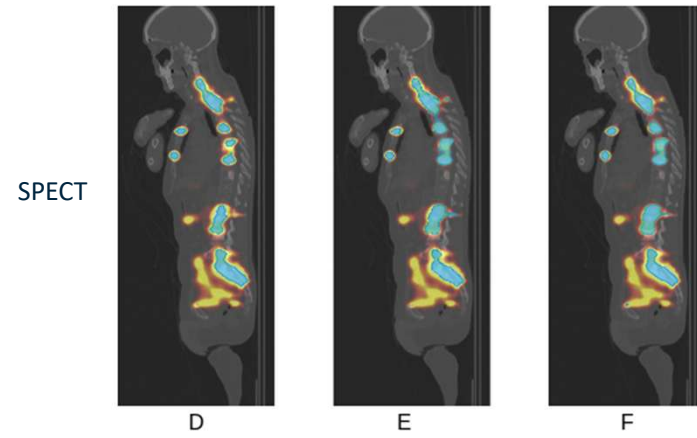
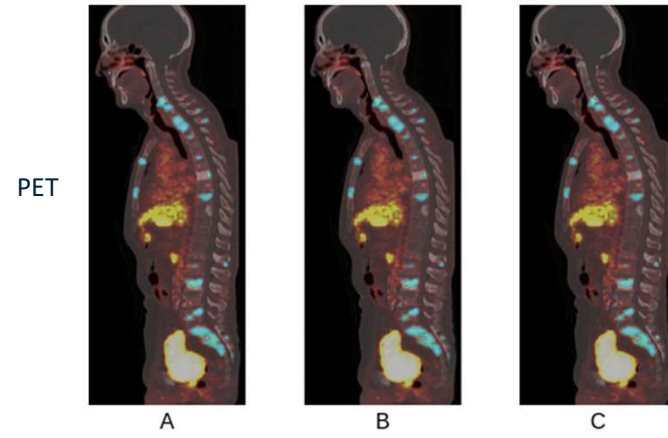
$$D(r_T) = \int_0^{+\infty} \dot{D}(r_T, t) dt$$



Modèle de segmentation



Référence nnUnet dédié nnUnet PET/SPECT

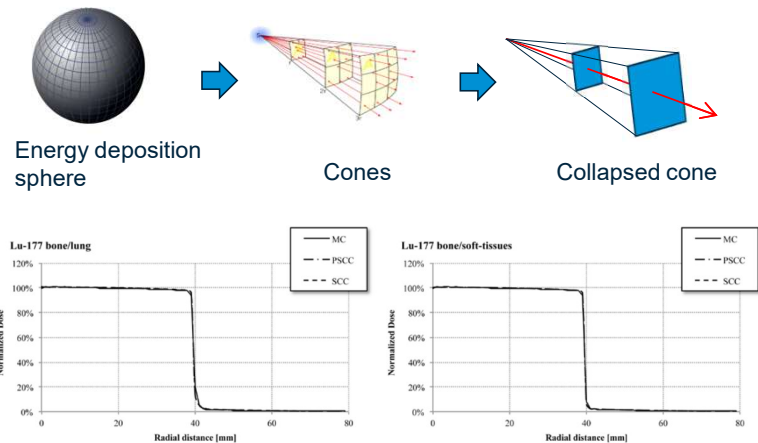


Calcul du dépôt d'énergie

- Calcul de dose par *collapsed cone superposition*
 - Prise en compte des densités du TDM
 - Implémentation optimisée pour gagner en efficacité de calcul
 - Validé vs Monte Carlo sur géométries simples

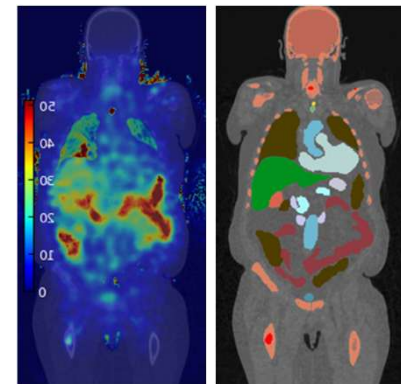
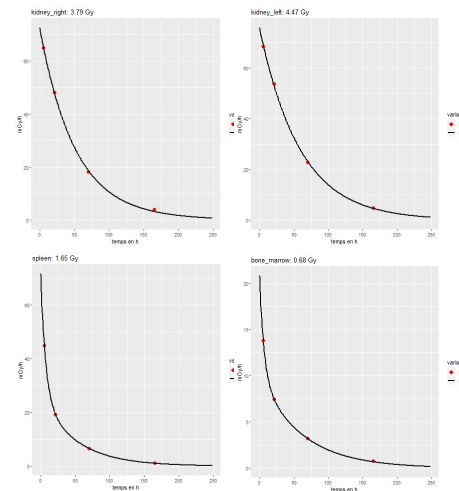
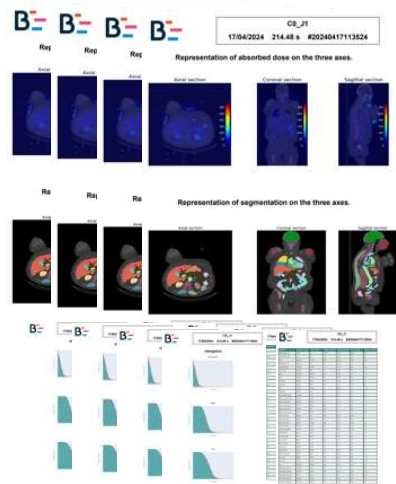
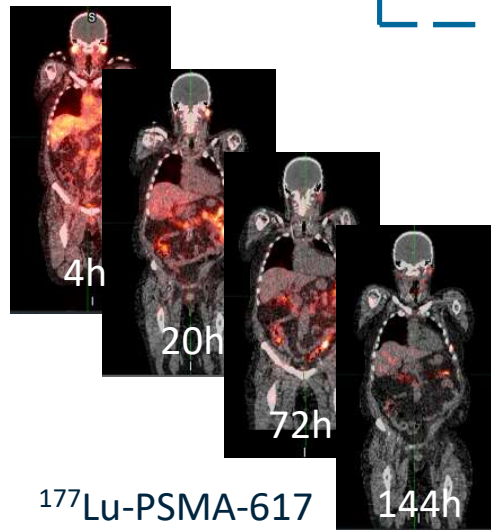
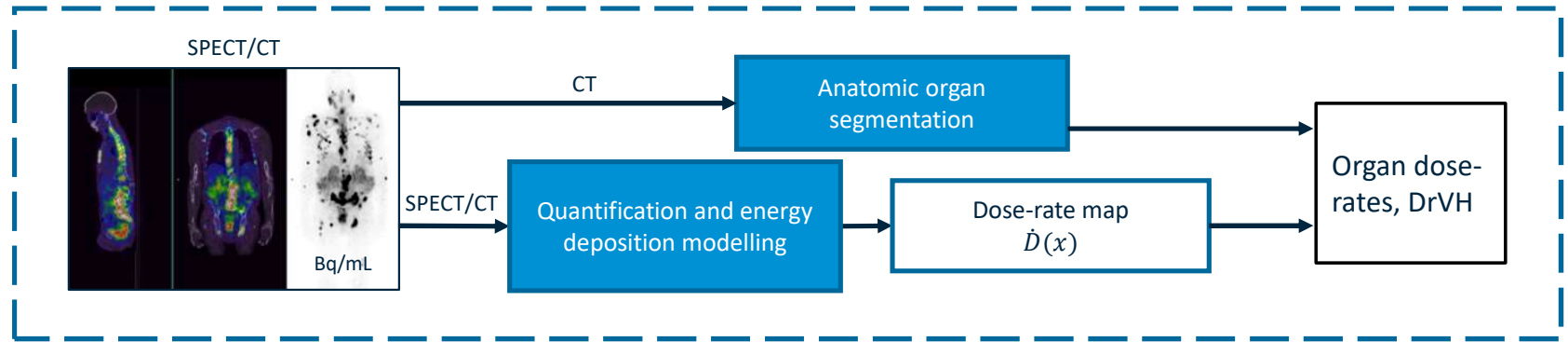
$$\dot{D}(x) = \frac{1}{\rho(x)} \iiint A(s) \times h_{het}(s, x) ds$$

$$h_{het}(s, x) = \lambda(x) \lambda_{xs}^2 h_w(\lambda_{xs} |x - s|) ds$$



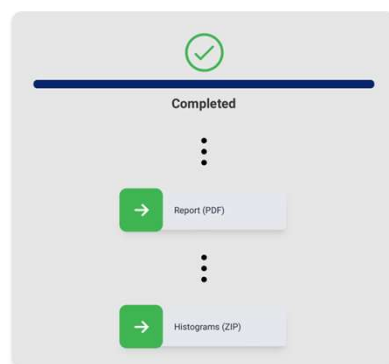
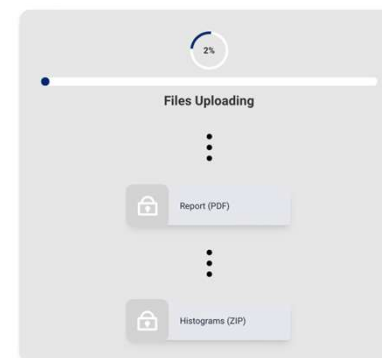
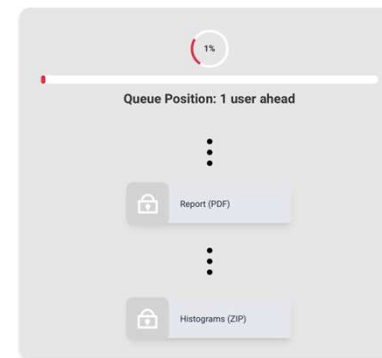
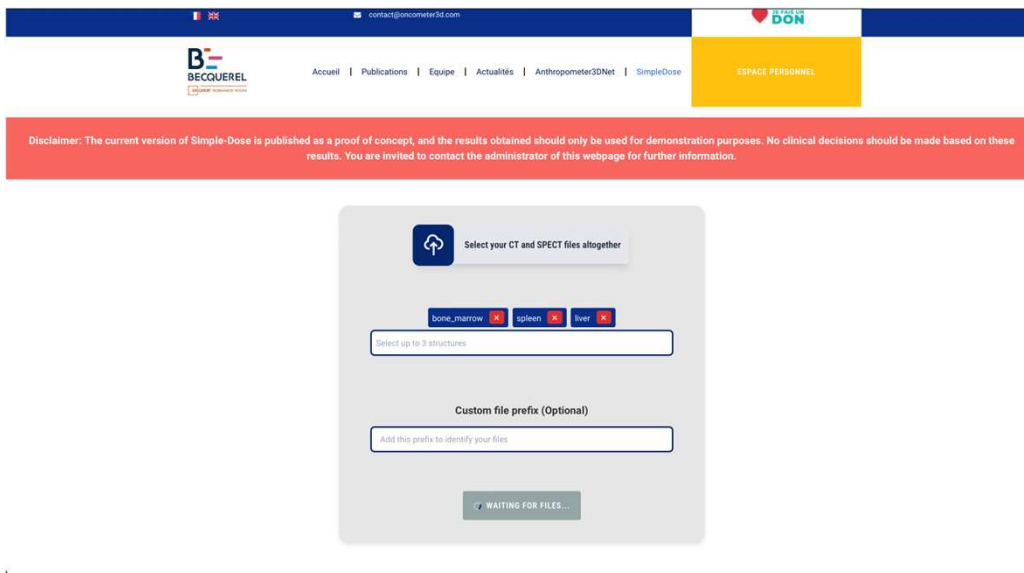
Sanchez-Garcia, Manuel, Isabelle Gardin, Rachida Lebtahi, et Arnaud Dieudonné. « Implementation and validation of collapsed cone superposition for radiopharmaceutical dosimetry of photon emitters ». *Physics in Medicine and Biology* 60, n° 20 (2015): 7861-7876.

SimpleDose



<https://oncometer3d.com/>

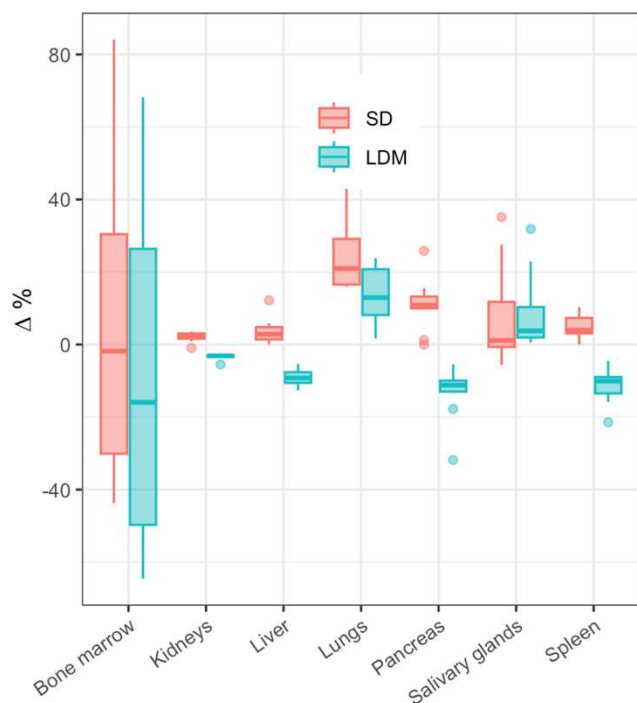
Oncometer3d.com



Comparaison avec MIRDCalc et LDM

- Patients ^{177}Lu -PSMA (n=10)
- Délai injection/acquisition entre 72 et 96h

Congrès RIV-SFMN Lyon 2024
 Congrès EANM, Hambourg 2024
 Article accepté (EJNMMI Phys)



| | \dot{D}_{SD} mGy.h ⁻¹ | \dot{D}_{LDM} mGy.h ⁻¹ | \dot{D}_{MIRD} mGy.h ⁻¹ | $\Delta(SD / MIRD)$ | $\Delta(LDM / MIRD)$ |
|------------------------|---------------------------------------|--|---|---------------------|----------------------|
| bone marrow | 0.32 (1.2) | 0.28 (1.2) | 0.44 (0.54) | -1.8 (61) % | -16.0 (76) |
| kidneys | 7.4 (3.5) | 7.0 (3.4) | 7.23 (3.5) | 2.4 (1.5) % | -3.1 (0.4) |
| liver | 1.1 (0.6) | 0.96 (0.55) | 1.1 (0.6) | 2.9 (3.4) % | -9.2 (3.0) |
| lungs | 0.8 (0.5) | 0.76 (0.46) | 0.62 (0.4) | 21 (13) % | 13 (13) |
| pancreas | 1.01 (1.5) | 0.8 (1.1) | 0.90 (1.2) | 11 (3.3) % | -11 (3.0) |
| salivary glands | 4.5 (4.1) | 4.9 (4.0) | 4.7 (2.8) | 1.1 (12) % | 3.8 (8.4) |
| spleen | 0.92 (0.89) | 0.72 (0.83) | 0.86 (0.89) | 4.0 (4.3) % | -10.0 (4.5) |

Médiane (IQR)

MIRDcalc: facteurs S-organe



MIRD SCHEMA ORGAN LEVEL DOSIMETRY SPREADSHEET

MIRDCalc_v3.1-Genesis **Biodistribution Model INPUT** MIRDcalc **Dosimetry Estimate OUTPUT**

Element: Ac, Ag, Al, Am, Ar, As, At, Au, Ba

Isotope: Ac-225, Ag-109m

Sex: Female, Male

Phantom: 64 kg (interp), 65 kg (interp), 66 kg (interp)

subject.ID (opt):

Source organs: Adipose tissue, Adrenals, Bone - cortical volur, Bone - trabecular vt, Brain, Breast tissue, Cartilage, Esophagus wall, Gallbladder content, Heart content, Heart wall, Kidneys, Liver, Lungs, Major blood vessels, Muscle, Oral mucosa, Pancreas, Pituitary gland, Salivary glands, Spleen, Stomach content, Thymus, Thyroid, Urinary bladder cor, Rest of body

Target organs: Adipose tissue, Bone marrow - red, Brain, Breast tissue, Colon - ICRP133, Esophagus, Extrathoracic region, Eye lens, Gallbladder wall, Heart wall, Kidneys, Liver, Lymphatic nodes - l, Muscle, Oral mucosa, Pancreas, Skin, Small intestine, Spleen, Stomach, Testes, Thyroid, Tongue, Urinary bladder wa, Whole body

Estimated dosimetry (absorbed dose) - 37/48 displayed here

Organ: Adipose tissue, Adrenals, Bone - endosteal cells, Bone marrow - red (ac), Brain, Breast tissue, Bronchial basal cells, Colon - ICRP133, Esophagus, Extrathoracic region - l, Eye lens, Gallbladder wall, Heart wall, Kidneys, Liver, Lung - ICRP133, Lymphatic nodes - ICR, Muscle, Oral mucosa, Ovaries, Pancreas, Pituitary gland, Prostate, Salivary glands, Skin, Small intestine, Spleen, Stomach, Testes, Thyroid, Tongue, Tonsils, Ureters, Urinary bladder wall, Uterus, Whole body target

Detriment Weighted & Effective Dose ¹⁰

EDW: 0.00, E: 0.00

Dose per injection (top organs)

Injected activity: 370 [MBq]

Est. dose for injection: 370 MBq / 10.00 mCi

mGy / injection

Projected EDW / 370 MBq injection

Total TIAC entered into table: 0.00

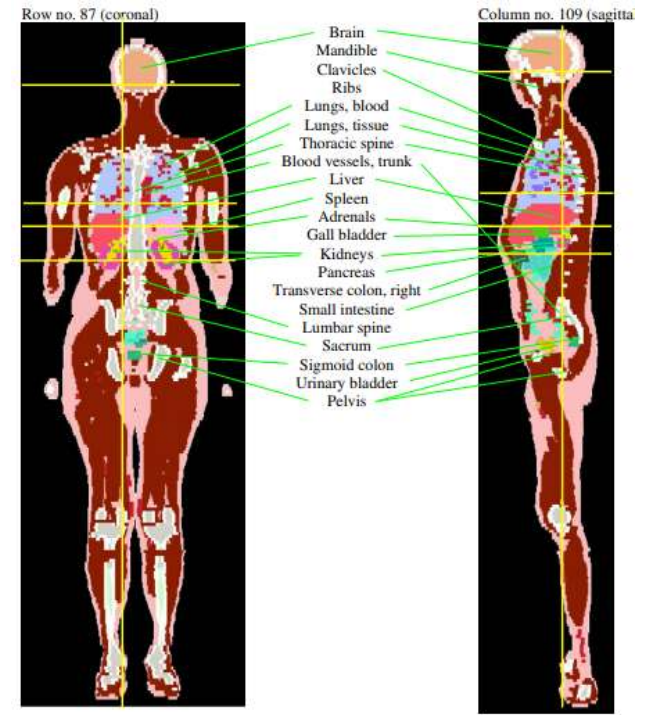
Total TIAC required to account for 100% emissions: 0.00

% theoretical activity accounted: 0%

* Time integrated activity coefficients (TIACs) in units [hours] = time-integrated activity [dis] divided by the administered activity [dis/time]

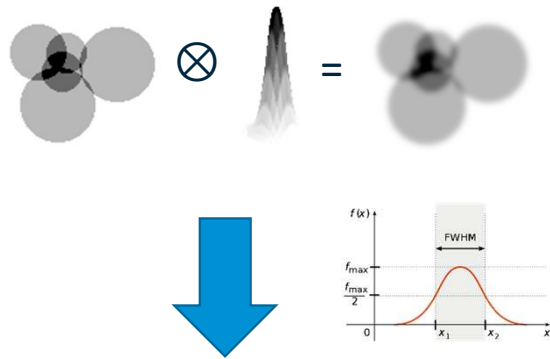
* Uncertainty values are solely derived from propagating user entered biodistribution uncertainties.

* E and Edw calculated using ICRP 103 radiation and tissue weighting factors.

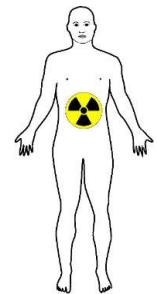
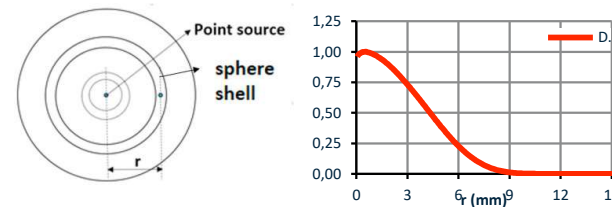


LDM: Dépôt local

Partial volume effect induced by the system PSF



Energy deposition induced by DPK



If the system FWHM is comparable or greater than the average path length of the particles

dépôt local :
énergie déposée = énergie libérée

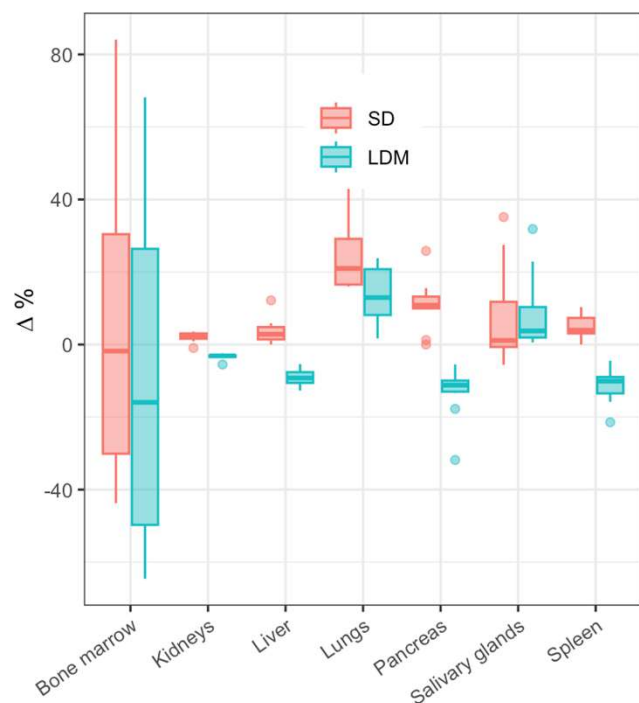
$$D(x) = \frac{\tilde{A}(x) \times \Delta}{\rho(x)}$$



Comparaison avec MIRDCalc et LDM

Congrès RIV-SFMN Lyon 2024
 Congrès EANM, Hambourg 2024
 Article accepté (EJNMMI Phys)

- Patients ^{177}Lu -PSMA (n=10)
- Délai injection/acquisition entre 72 et 96h



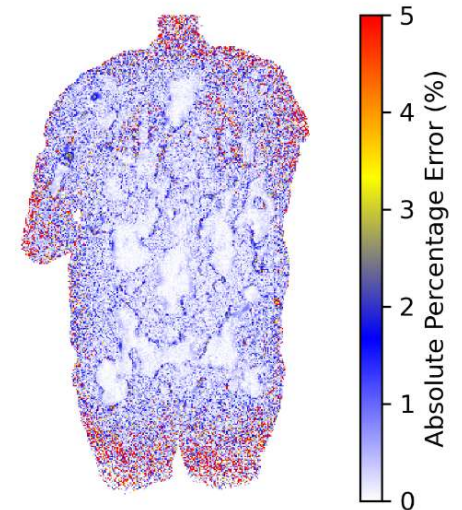
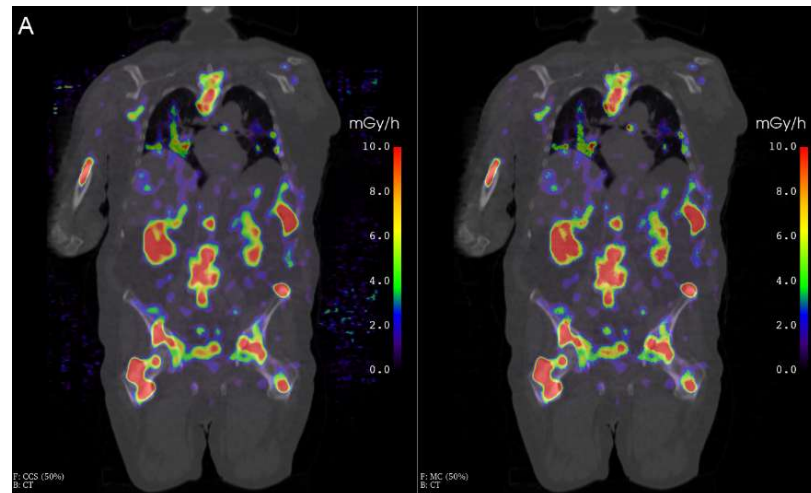
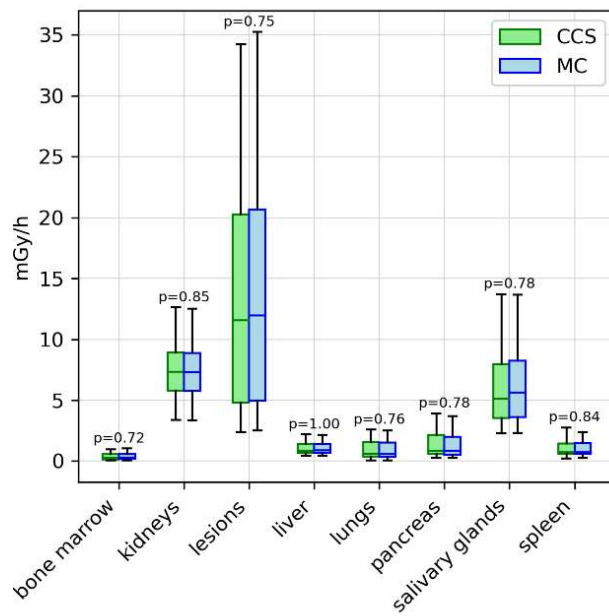
| | \dot{D}_{SD} mGy.h ⁻¹ | \dot{D}_{LDM} mGy.h ⁻¹ | \dot{D}_{MIRD} mGy.h ⁻¹ | $\Delta(SD / MIRD)$ | $\Delta(LDM / MIRD)$ |
|------------------------|---------------------------------------|--|---|---------------------|----------------------|
| bone marrow | 0.32 (1.2) | 0.28 (1.2) | 0.44 (0.54) | -1.8 (61) % | -16.0 (76) |
| kidneys | 7.4 (3.5) | 7.0 (3.4) | 7.23 (3.5) | 2.4 (1.5) % | -3.1 (0.4) |
| liver | 1.1 (0.6) | 0.96 (0.55) | 1.1 (0.6) | 2.9 (3.4) % | -9.2 (3.0) |
| lungs | 0.8 (0.5) | 0.76 (0.46) | 0.62 (0.4) | 21 (13) % | 13 (13) |
| pancreas | 1.01 (1.5) | 0.8 (1.1) | 0.90 (1.2) | 11 (3.3) % | -11 (3.0) |
| salivary glands | 4.5 (4.1) | 4.9 (4.0) | 4.7 (2.8) | 1.1 (12) % | 3.8 (8.4) |
| spleen | 0.92 (0.89) | 0.72 (0.83) | 0.86 (0.89) | 4.0 (4.3) % | -10.0 (4.5) |

Médiane (IQR)

Comparaison avec Monte Carlo

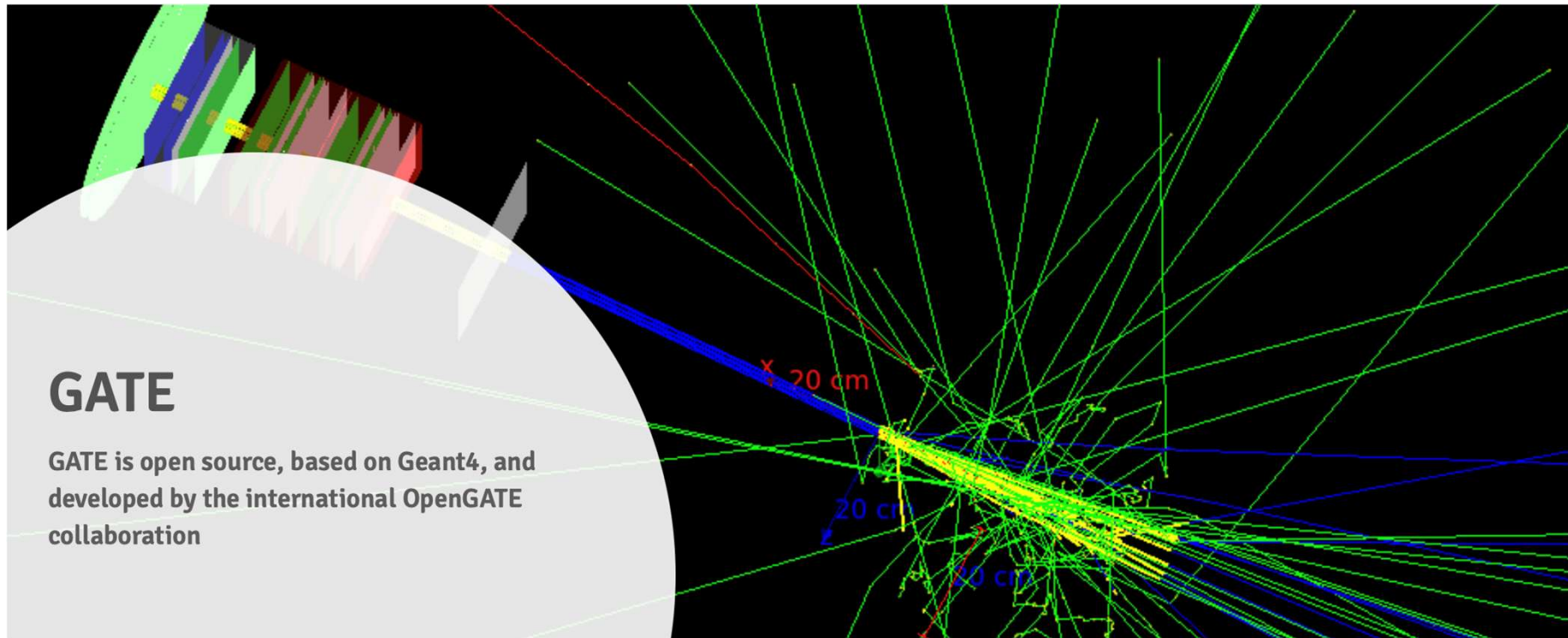
Congrès SFMN Montrouge 2025
Article soumis

- GATE v10
- Patients ^{177}Lu -PSMA (n=30)
- Median computation time: 24.5 s for CCS vs. 6.8 h for MC





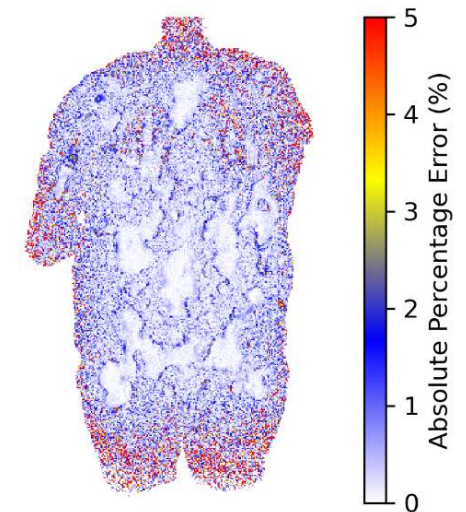
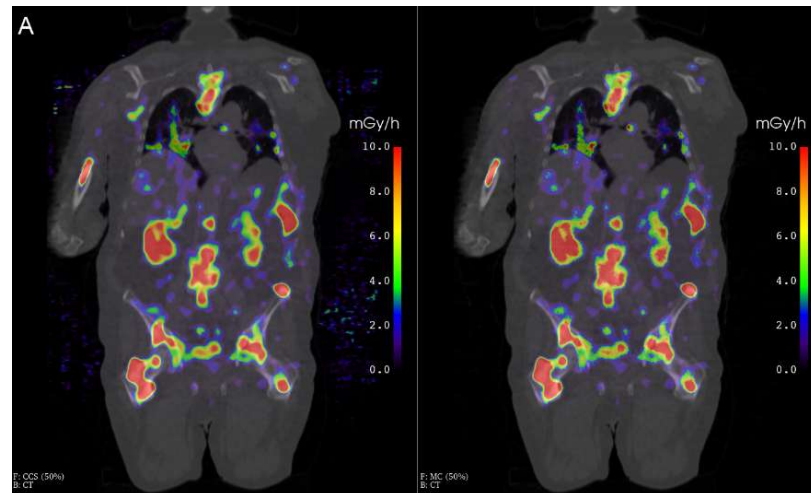
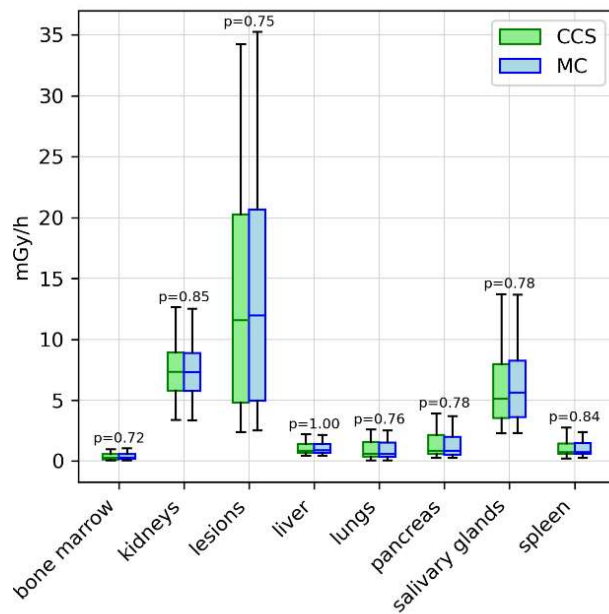
GATE10: Monte Carlo



Comparaison avec Monte Carlo

Congrès SFMN Montrouge 2025
Article soumis

- GATE v10
- Patients ^{177}Lu -PSMA (n=30)
- Median computation time: 24.5 s for CCS vs. 6.8 h for MC





Etudes cliniques

- Evaluation dosimétrique d'un nouveau traceur TEP sur 10 patients (**DATTEP**, EudraCT : 2019-000247-27)
- Etude de phase I avec escalade de dose dans le traitement des leucémies aigues par ^{177}Lu -CXCR4 (**PENTILULA**, NCT06356922)
- Etude rétrospective efficacité/toxicité ^{177}Lu -PSMA-617 (CHB) (**LuDose**, en cours)
- Etude rétrospective sur la pharmacocinétique de population ^{177}Lu -PSMA-1 et ^{177}Lu -PSMA-617
- Etude prospective en promotion interne corrélation PK/composition corporelle (**COCORIVO**, S2 2025)
- **PHRC SOLARy** (lettre intention 2024 acceptée)
- **PHRC IMDOS-PEACE6** (lettre intention 2024 acceptée)



Etudes cliniques

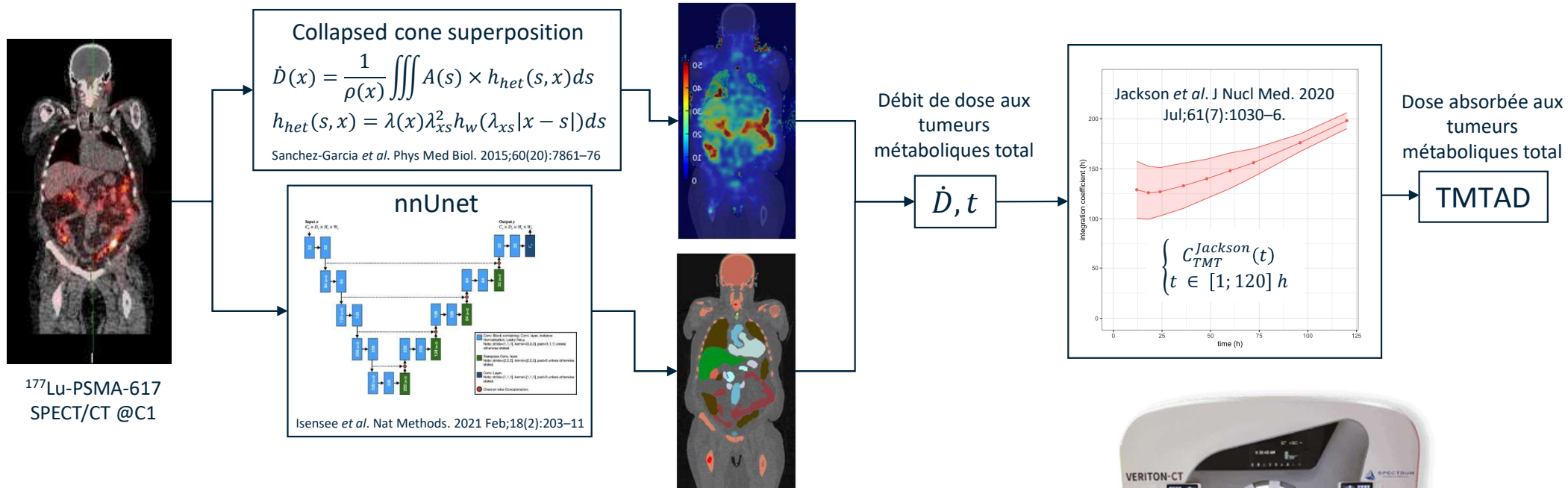
- Evaluation dosimétrique d'un nouveau traceur TEP sur 10 patients (**DATTEP**, EudraCT : 2019-000247-27)
- Etude de phase I avec escalade de dose dans le traitement des leucémies aigues par ^{177}Lu -CXCR4 (**PENTILULA**, NCT06356922)
- Etude rétrospective efficacité/toxicité ^{177}Lu -PSMA-617 (CHB) (**LuDose**, en cours)
- Etude rétrospective sur la pharmacocinétique de population ^{177}Lu -PSMA-1 et ^{177}Lu -PSMA-617
- Etude prospective en promotion interne corrélation PK/composition corporelle (**COCORIVO**, S2 2025)
- **PHRC SOLARy** (lettre intention 2024 acceptée)
- **PHRC IMDOS-PEACE6** (lettre intention 2024 acceptée)

Étude de la relation entre dosimétrie tumorale corps-entier à C1 et l'efficacité thérapeutique dans les traitements de mCRPC par 177Lu-PSMA-617

Arnaud Dieudonné^{1,2}, Aya Terro², Arthur Dumouchel¹, Solène Perret², Agathe Edet-Sanson^{1,2}, Romain Modzelewski², Pierre Vera^{1,2}, Frédéric Di Fiore³, Laetitia Augusto³, Pierre Decazes^{1,2}, David Tonnelet¹

¹Service de médecine nucléaire, Centre Henri Becquerel, F-76000 Rouen, France | ²QuantIF-AIMS, Université de Rouen, F-76000 Rouen, France | ³Service d'oncologie médicale, CHU Charles-Nicolle, 76000 Rouen, France

Matériels et méthodes



Objectif:

- Relation entre dose tumorale C1 et réponse PSA50 et PET

Critères d'inclusion:

- critères VISION, i.e. mCRPC avec TEP PSMA+ et au moins une ligne de chimiothérapie et une ligne d'hormonothérapie
- 1^{ère} cure (C1) de 177Lu-PSMA-617 entre 26/04/2022 et 07/05/2024

SPECT/CT:

- Imagerie post-thérapeutique à C1 entre J0 et J5
- VERITON-CT 200 (Spectrum Dynamics®, Haifa, Israel)
- Vertex à mi-cuisse, 5 min par pas
- OSEM 4 sub, 8 it, TEW, 2.46 x 2.46 x 2.46 mm³

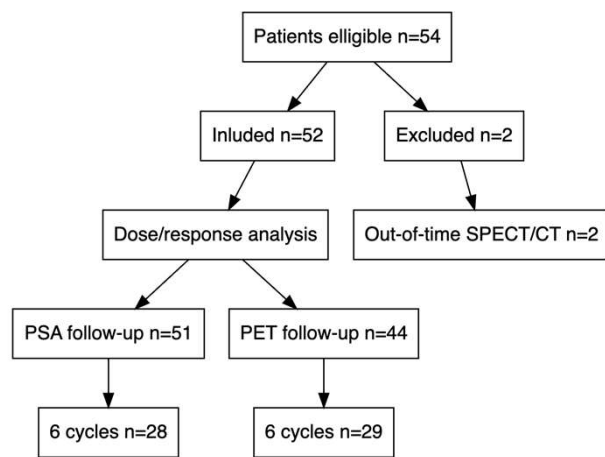


Étude de la relation entre dosimétrie tumorale corps-entier à C1 et l'efficacité thérapeutique dans les traitements de mCRPC par 177Lu-PSMA-617

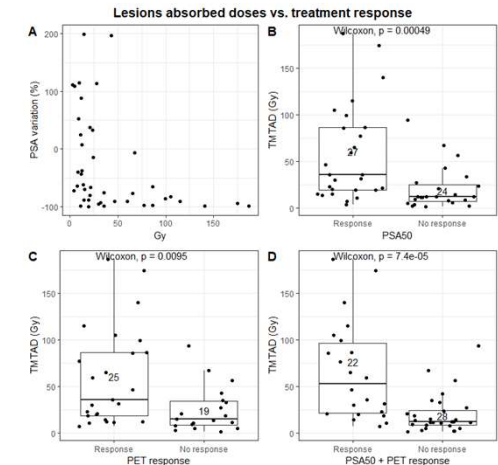
Arnaud Dieudonné^{1,2}, Aya Terro², Arthur Dumouchel¹, Solène Perret², Agathe Edet-Sanson^{1,2}, Romain Modzelewski², Pierre Vera^{1,2}, Frédéric Di Fiore³, Laetitia Augusto³, Pierre Decazes^{1,2}, David Tonnelet¹

¹Service de médecine nucléaire, Centre Henri Becquerel, F-76000 Rouen, France | ²QuantIF-AIMS, Université de Rouen, F-76000 Rouen, France | ³Service d'oncologie médicale, CHU Charles-Nicolle, 76000 Rouen, France

Résultats

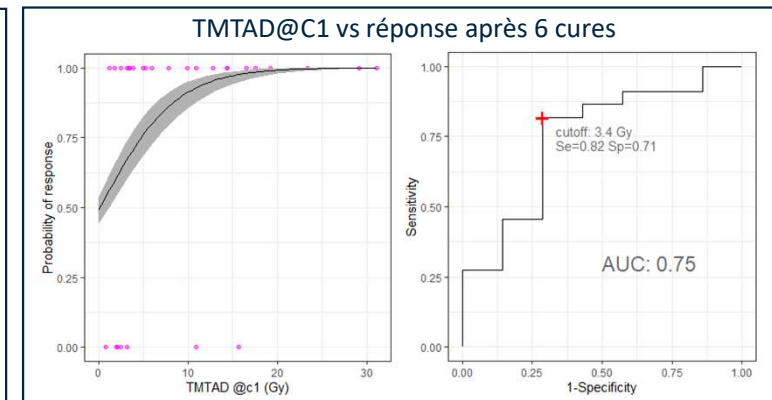
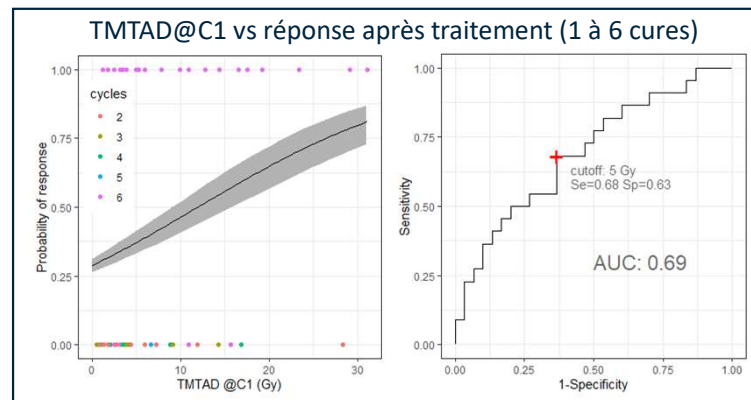


| | Responders | Non responders | p.value | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------|------------------|---------------|
| | Median [IQR] | Median [IQR] | | |
| All patients | n | 22 | 28 | |
| | Age (y) | 73 [8.8] | 73 [8.5] | 0.837 |
| | PSA baseline (ng/L) | 50 [130] | 31 [140] | 0.977 |
| | PSA change @C1 (%) | -22 [74] | 21 [55] | 0.0157 |
| | TMTV (g) | 170 [47] | 150 [30] | 0.165 |
| 6 cycles | TMTAD @C1 (Gy) | 8.9 [12] | 3.7 [5.6] | 0.0186 |
| | n | 22 | 6 | |
| | Age (y) | 73 [8.8] | 72 [5.8] | 0.866 |
| | PSA baseline (ng/L) | 50 [130] | 21 [66] | 0.723 |
| | PSA change @C1 (%) | -22 [74] | 25 [62] | 0.283 |
| TMTV (g) | 170 [47] | 150 [34] | 0.259 | |
| TMTAD @C1 (Gy) | 8.9 [12] | 2.3 [0.95] | 0.0283 | |



Résultat clef

Association positive entre la dose absorbée par les tumeurs à C1 et la réponse après traitement de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) avec TEP PSMA+ et moins une ligne de chimiothérapie et une ligne d'hormonothérapie



20/03/2025

JFMN 2025, Montrouge



Perspectives

- Refonte du site <https://oncometer3d.com/>
- Modélisation PK pour PSMA-1 et PSMA-617
- Base de données radionucléïdes enrichie (M2 2025)
- Recalage segmentation TEP/TEMP (M2 2025)
- Modélisation radiobiologique

Remerciements

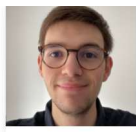
INSA Rouen



Nathan Lesourd
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



Pierre Luybaert
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



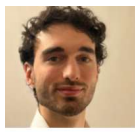
Adrien Pasquesoone
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



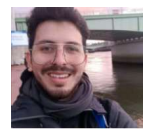
Tenga Cortal
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



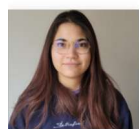
Nils Cercariolo
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



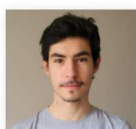
Victor Léger
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



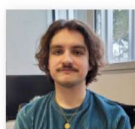
Juan David Barragan Mendez
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



Ruth Lioté
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



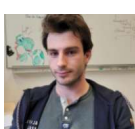
Mathias Hersent
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



Victor Morel
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen

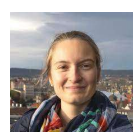


Léo Zedek
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen



Antoine Vaure
Élève-ingénieur en Informatique à l'INSA Rouen

LITIS-AIMS



Solène Perret
Master 2 INSA



Aya Terro
Doctorante



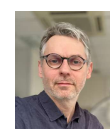
Romain Modzelewski
PhD, informaticien



Pierre Vera
MD, PhD, médecin nucléaire, DG du centre Henri Becquerel, responsable QuantIF



Pierre Decazes
MD, PhD, MCU/PH en Biophysique et Médecine Nucléaire



Sébastien Hapdey
Physicien Médical, PhD

Centre Henri Becquerel



Agathe Edet-Sanson
Médecin Nucléaire



David Tonnelet
Médecin Nucléaire

Université Rouen-Normandie



Flore Gouel
Chargée de Valorisation



<https://oncometer3d.com/>