



# DOZIMETRIE U TERAPIÍ 177LU — TEORIE A PRAXE

T Kráčmerová, D Prchalová, S  
Šimůnková, A Keňová, T  
Řeháček

# DOPORUČENÍ

## MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative $^{177}\text{Lu}$ SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy

2016

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging  
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-05727-7>

Michael Ljungberg<sup>1</sup>, Anna Keller<sup>2</sup>, Mark W. Konijnenberg<sup>3</sup>, Keith F. Eckerman<sup>4</sup>, Yuni K. Dewaraja<sup>5</sup>, and Katarina Sjögren-Gleisner<sup>1</sup>

### GUIDELINES

In collaboration with SNMMI MIRD Committee: Wesley E. Bolch, A. Bertrand Brill, Frederic Fahey, Darrell R. Fisher, Robert Howell, W. Howell, Ruby F. Meredith, George Sgouros, and Pat Zanzonico, and the EANM Dosimetry Committee: Klaus Bacher, Carlo Chiesa, Glenn Flux, Michael Lassmann, Lidia Strigari, and Stephan Walrand.

### EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of $^{177}\text{Lu}$ -labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands

<sup>1</sup>Department of Medical Radiation Physics, Lund University, Lund, Sweden; <sup>2</sup>Radiology Department, Medical Imaging Research Centre, University of British Columbia, Vancouver, Canada; <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Holland; <sup>4</sup>Easterly Scientific, Knoxville, Tennessee; and <sup>5</sup>Department of Radiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan

Katarina Sjögren Gleisner<sup>1</sup> · Nicolas Chouin<sup>2</sup> · Pablo Minguez Gabina<sup>3,4</sup> · Francesco Cicone<sup>5,6</sup> · Silvano Gnesin<sup>7</sup> · Caroline Stokke<sup>8,9</sup> · Mark Konijnenberg<sup>10,11</sup> · Marta Cremonesi<sup>12</sup> · Frederik A. Verburg<sup>10</sup> · Peter Bernhardt<sup>13,14</sup> · Uta Eberlein<sup>15</sup> · Jonathan Gear<sup>16</sup>

Received: 4 November 2021 / Accepted: 13 February 2022  
 © The Author(s) 2022

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40:800–816  
 DOI 10.1007/s00259-012-2330-6

### GUIDELINES

## NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor–Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE

2019

Thomas A. Hope<sup>1,2</sup>, Amanda Abbott<sup>3</sup>, Karen Colucci<sup>4</sup>, David L. Bushnell<sup>5,6</sup>, Linda Gardner<sup>7</sup>, William S. Graham<sup>1</sup>, Sheila Lindsay<sup>8</sup>, David C. Metz<sup>9</sup>, Daniel A. Pryma<sup>10</sup>, Michael G. Stabin<sup>11</sup>, and Jonathan R. Strosberg<sup>12</sup>

## The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours

John J. Zaknun · L. Bodei · J. Mueller-Brand · M. E. Pavel · R. P. Baum · D. Hörsch · M. S. O’Dorisio · T. M. O’Dorisio · J. R. Howe · M. Cremonesi · D. J. Kwekkeboom

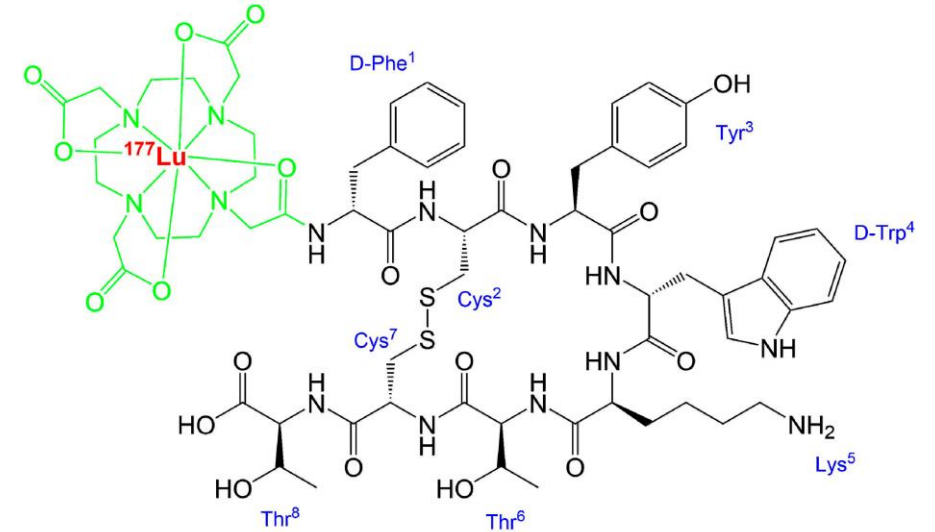
# KLINICKÉ APLIKACE

## $^{177}\text{Lu}$ -SSR (somatostatin receptor)

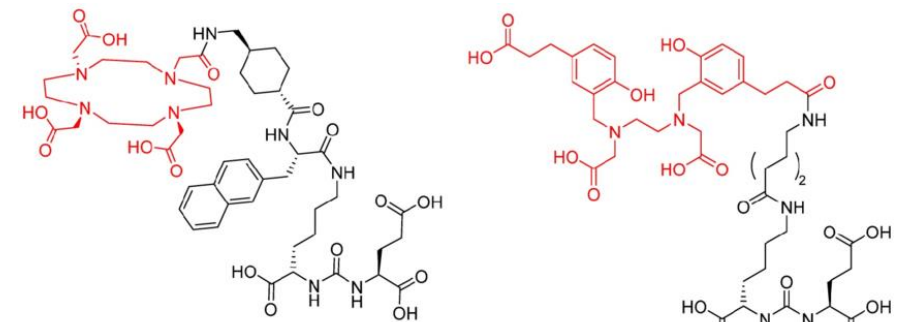
- $^{177}\text{Lu}$  vázané na DOTA-TATE (Luthatera®) nebo DOTA-TOC
- alternativně lze navázat také na  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{90}\text{Y}$  a  $^{111}\text{In}$
- neuroendokrinní tumory (NET) nebo meningiomy

## $^{177}\text{Lu}$ -PSMA (prostate-specific membrane antigen)

- $^{177}\text{Lu}$  vázané na PSMA-617 (Pluvicto™) nebo PSMA imaging and therapy (I&T)
- alternativně lze navázat na  $^{68}\text{Ga}$  nebo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$
- metastatický adenokarcinom prostaty (metastaticky kastrálně rezistentní Ca prostaty)



radionuclide ( $^{177}\text{Lu}$ ) + chelator (DOTA) + targeting peptide (octreotate)



(a)

(b)

# ZÁKLADNÍ VLASTNOSTI $^{177}\text{Lu}$

poločas přeměny 6,647 dní

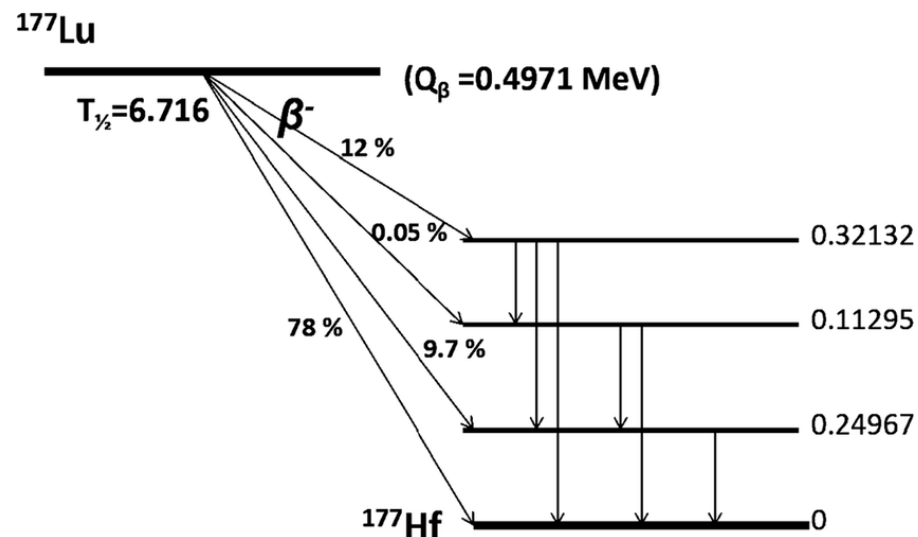
přeměna na stabilní  $^{177}\text{-Hafnium}$

emituje elektrony ( $\beta^-$  zářič a vnitřní konverze) o střední energii 147 keV

dosah v měkkých tkáních 0,28 mm

emituje gamma záření

- 112,9 keV (6,2%)
- 208,4 keV (10,4%)
- 249 keV (0,2%)
- 321 keV (0,2%)



# KRITICKÉ ORGÁNY

## Krevní elementy a kostní dřeň

- na toxicitu má vliv metastatické postižení kostí a předchozí chemoterapie
- toxicita grade 3-4 u DOTA-TATE přibližně u 10-15 % pacientů a přibližně 10 % u PSMA
- nízké hodnoty krevních destiček a neutrofilů se objeví za 3-4 týdny, úplné zotavení během 3-4 měsíců
- prahová dávka pro těžkou hematologickou toxicitu je 2 Gy
  - u  $^{177}\text{Lu}$ -Satorotide Tetraxetan se projevila trombocytopenie 4. stupně u dávky  $>1,5$  Gy

## Játra

- není kritickým orgánem
- u současné aplikace monoklonálních protilátek značených  $^{177}\text{Lu}$  je třeba játra monitorovat

# KRITICKÉ ORGÁNY

## Ledviny

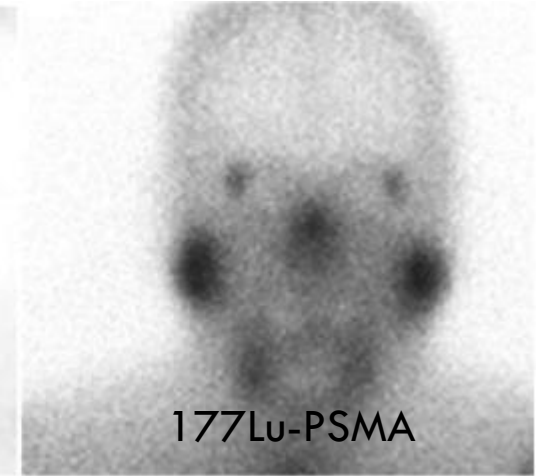
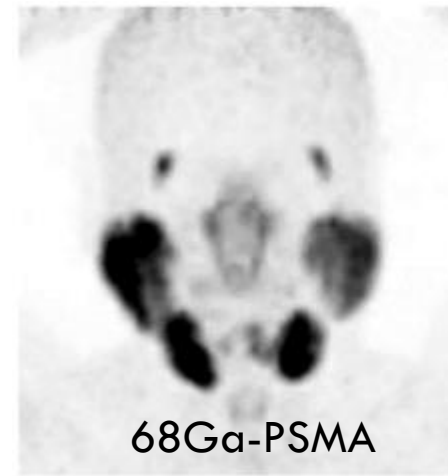
- v důsledku přirozené akumulace radiofarmaka a fyziologické exkreci pro obě radiofarmaka
- OAR pouze pro  $^{177}\text{Lu}$ -SSRT kvůli nespecifickým mechanismům příjmu proximálními tubulárními buňkami
- akutní radiační nefropatie mezi 6 m - 1 rokem
- chronická radiační nefropatie spočívá v poškození cév a progresivní ztrátou parenchymálních buněk – následuje po akutním syndromu nebo až po letech
- aplikace aminokyselin
- limitní absorbované dávky z EBRT 23-28 Gy, nebo 40 Gy u pacientů bez rizikových faktorů
- dle studií tolerance ledvin je vyšší, než stanovený limit

## Hypofýza

- má vysokou akumulaci SSR
- ozáření může ovlivnit hypotalamo-hypofyzární osu
- z EBRT limit 20 Gy (nedostatek růstového hormonu), 45 Gy (panhypopituitarismus)
- typická střední dávka  $0,89 \text{ Gy/GBq/aplikaci}$  ( $0,46 - 1,8 \text{ Gy/GBq}$ ) = **13,6 – 53,3 Gy**



# KRITICKÉ ORGÁNY



## Slinné žlázy

- slinné žlázy zahrnují 3 páry žláz – příušní, submandibulární a sublingvální
- díky 68Ga-PSMA identifikován 4. pár – tubulární žlázy v oblasti nosohltanu
- vede ke snížení slinění u pacientů (xerostomie)
- dosud není publikovaná toleranční dávka, zkoumá se vliv ochrany slinných žláz (chlazení, polyglutamátové tablety)
- limitní absorbované dávky z EBRT 10 Gy (nízká toxicita pro příušní žlázy)
- proto byl navržen dávkový limit 20 Gy
- typická střední dávka 0,5-1,9 Gy/GBq/aplikaci = **14,8 - 84,4 Gy**

## Slzné žlázy

- přirozená akumulace 177Lu-PSMA
- zatím nebyl hlášen žádný významný výskyt xeroftalmie (suchých očí) – zatím hlášeny toxicity u 225Ac-PSMA
- z EBRT limit 25 Gy
- typická střední dávka 0,4-3,8 Gy/GBq/aplikaci = **11,8 - 168,7 Gy**

# CÍLOVÉ ORGÁNY

## Nádory SSR

- existují korelace mezi absorbovanou dávkou a odpovědí, ale potřebná absorbovaná dávka ještě nebyla stanovena
- pro DOTA-TATE byly prezentovány vztahy mezi redukcí průměru/objemu a jejich kumulovanou absorbovanou dávkou pro pankreatické NET a NET tenkého střeva

## Nádory PSA

- vyšší absorbované dávky u PSA-respondentů (medián 14 Gy) oproti nereagujícím (medián <10 Gy)
  - dávka vypočítána napříč všemi lézemi



# CO JE POTŘEBA ZNÁT K VÝPOČTU DÁVKY

pro výpočet je použit MIRD formalismus

$$D(r_T, \tau) = \int_0^{\tau} \dot{D}(r_T, t) dt = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, \tau) S(r_T \leftarrow r_S)$$

S-faktor lze vypočítat pomocí tabelovaných hodnot emitované energie na rozpad fotonu (zanedbatelné) a elektronu; z vlastní střední energie beta záření, nebo z tabelovaných hodnot S-faktoru

	$\Delta_{177\text{Lu,ph}}$	$\Delta_{177\text{Lu,e}}$
<b>Olinda v.1 a v.2</b>	35,1 keV Bq <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> 0,02024 mJ MBq <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	147,2 keV Bq <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> 0,08490 mJ MBq <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>
<b>IDAC-Dose 2.1 a OpenDose</b>	35,1 keV Bq <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> 0,02024 mJ MBq <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	147,9 keV Bq <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> 0,08532 mJ MBq <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>
<b>National Nuclear data center</b>	33,4 keV Bq <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> 0,01927 mJ MBq <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	147,1 keV Bq <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> 0,08484 mJ MBq <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>

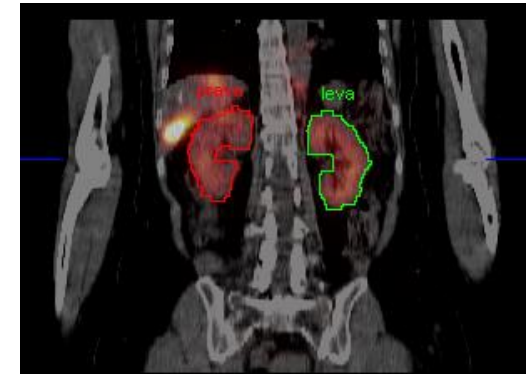
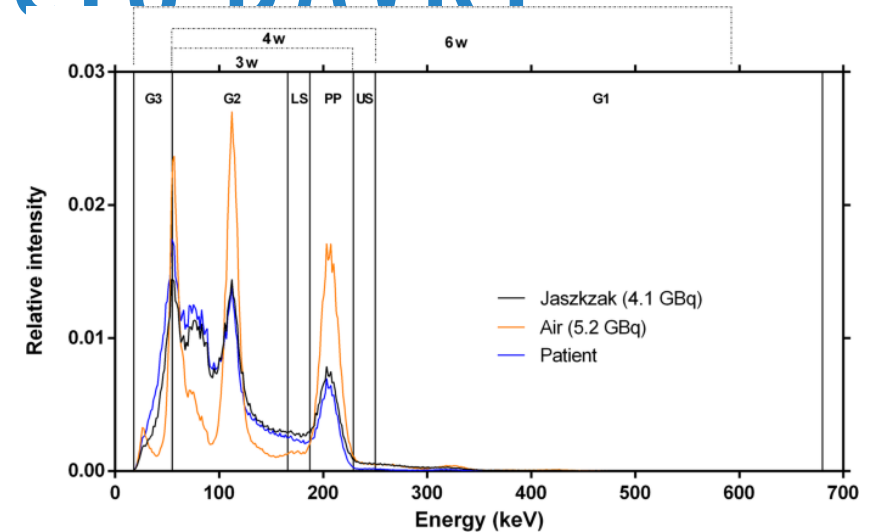
S-faktor pro samoozáření	Váha (g)	S-faktor (mGy MBq <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> )
S(kidney ← kidney)	422	0,204
S(liver ← liver)	2360	0,0376
S(spleen ← spleen)	228,4	0,377
S(red marrow ← red marrow)	1394	0,0349
S(blood ← blood)	1	85,3 (v 1 ml)

# CO JE POTŘEBA ZNÁT K VÝPOČTU DÁVKY

Další potřebnou věcí je kvantifikace aktivity v oblasti zájmu

- Ize vycházet z *MIRD Ph. 23 a 26*
- Ověřený měřič aktivity
- Kalibrace gamakamery
  - citlivost
- Nastavené korekce z gamakamery
  - mrtvá doba
  - rozptyl
  - efekt malého objemu (PVE)

Kromě kalibrace SPECT/CT, je vhodné mít v záloze i kalibraci pro planární snímky



# AKVIZICE A REKONSTRUKCE

## ME kolimátory

### snímané okno

- 208 keV s oknem 20%, LS 10% a US 10%
- 113 keV s oknem 15%, LS 10% a US 10%

### akvizice:

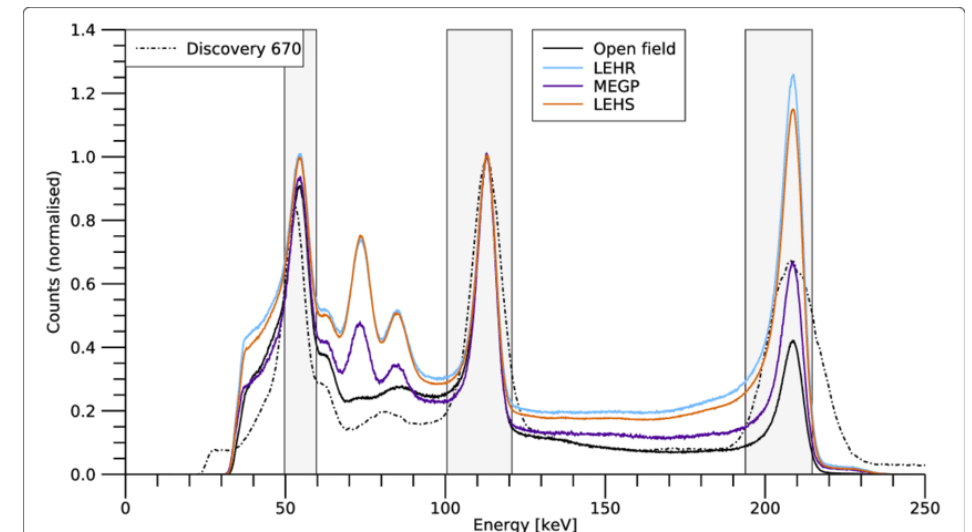
- >128x128
- 45 kroků/detektor (30-60 kroků/detektor)
- čas snímání 25 s/view (30-40 s)

CT snímek: 130 kV, CareDose4D, QA efektivních 17 mAs, řez 5 mm, (2x4,0mm)

- CT rekonstrukce : řez 5 mm, Kernel B30s
- doporučuji jemnější řezy, pokud to CT dovoluje a filtra B40 pro měkké tkáně

rekonstrukce: OSEM 3D, 6 subsetů, 5 iterací, filtr žádný, aplikace AC, RR a SC korekce

- klinický snímek stačí s menším počtem efektivních iterací, než pro kvantifikaci a lze aplikovat filtraci



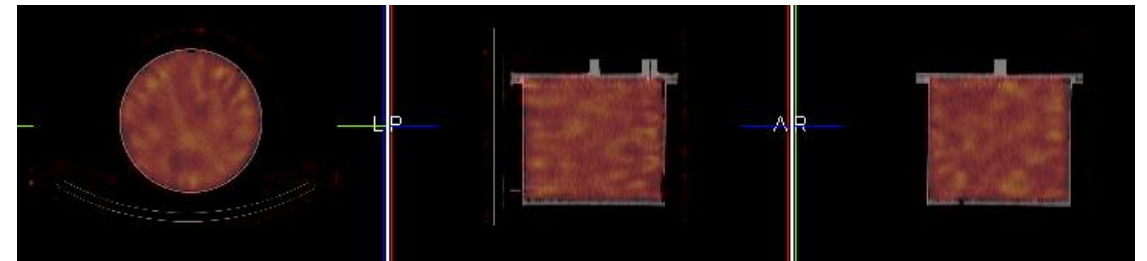
# KALIBRACE A KOREKCE GAMAKAMER

vychází z MIRD Phamplet 26

(planární)/tomografická citlivost

- snímání zdroje o známé aktivitě
- např. prázdný válcový fantom

$$Q_{sp} = \frac{C_{cal}}{A_{cal}}$$



mrtvá doba

- snímání různých aktivit (7,4 GBq – 0 MBq)
- geometrie stejná jako u pacienta – rozptyl záření stejný
- např. prázdný válcový fantom
- efekt je pozorovatelný pouze pár hodin po aplikaci do 7,4 GBq = lze ho zanedbat

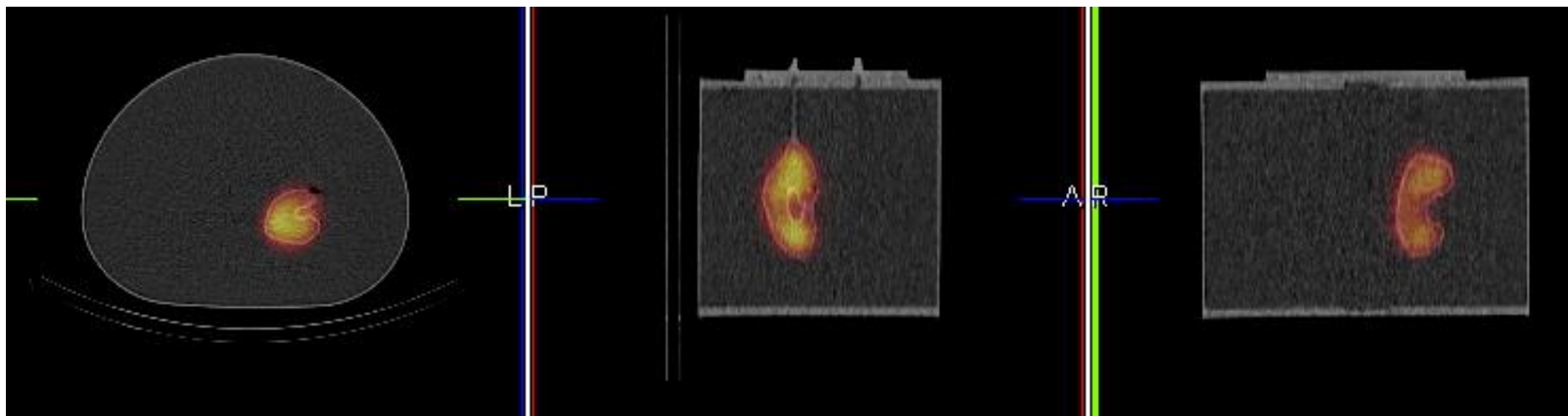
efekt malého objemu (PVE)

- pomocí fantomových studií s několika vložkami, které pokrývají relevantní klinické objemy
- u ledvin dosahuje  $R = 0,8-0,9$

$$R(v) = \frac{C_R(v)}{Q_{sp} \cdot A_R(v)}$$

# VERIFIKACE

velmi důležitá součást ověření správnosti aplikace kalibrace a korekce



# VERIFIKACE

Siemens Symbia T2 a Siemens Symbia Intevo Excel

T	208 keV	113 keV
$A_m$ [MBq]	22,21	20,53
$A_s$ [MBq]	21,71	
<b>odchylka [%]</b>	<b>-5,8</b>	<b>1,9</b>

Intevo	208 keV	113 keV
$A_m$ [MBq]	19,95	19,54
$A_s$ [MBq]	21,64	
<b>odchylka [%]</b>	<b>7,8</b>	<b>10,8</b>

# HARMONOGRAM – LEDVINY

aplikace ve středu

alespoň 3 snímky SPECT/(CT) mezi 1. a 7. dnem s rozestupy alespoň 2 dny

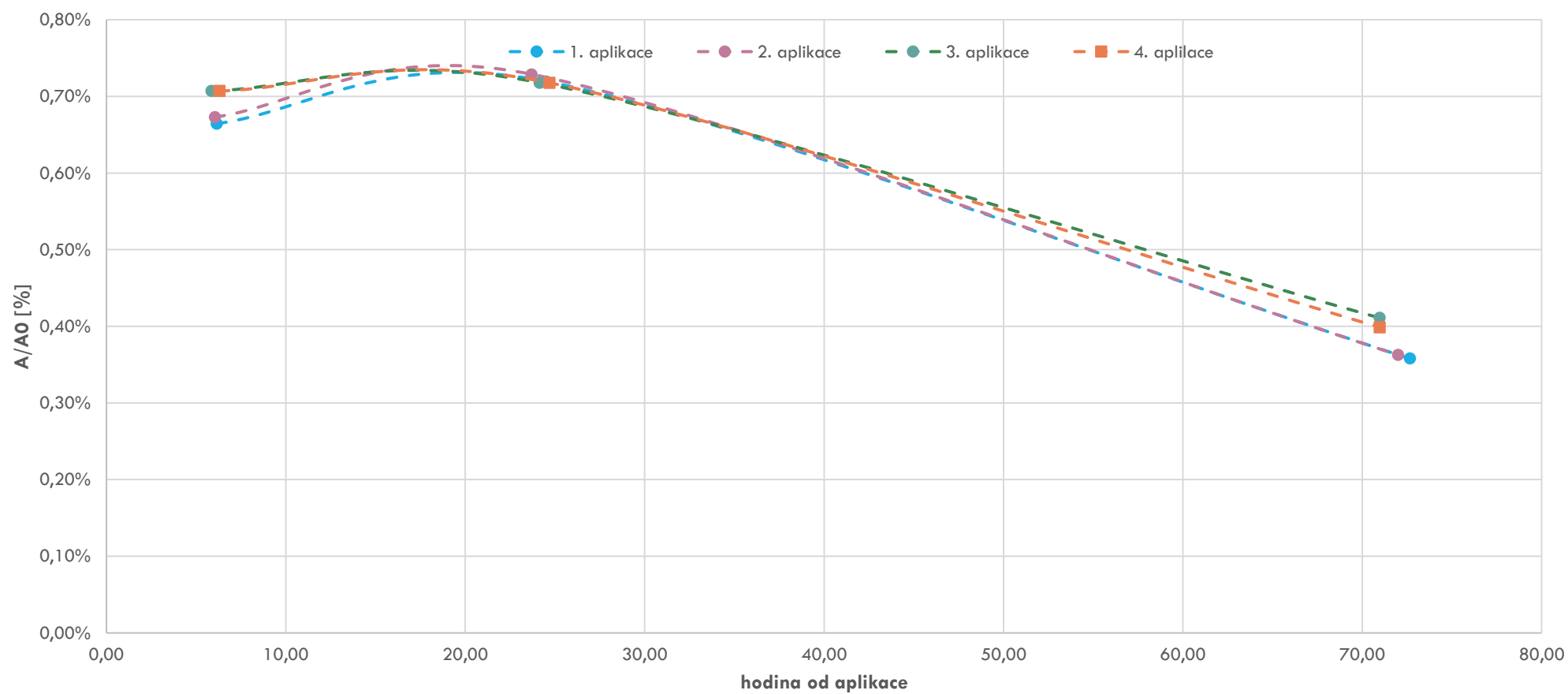
- 1. cyklus SPECT/CT: 6 – 24 – 48 – 168 hod
- ostatní cykly SPECT/CT: (6) – 24 – (48) hod

**nelze aplikovat na cílové orgány !**

typická střední dávka 0,54-1,00 Gy/GBq/aplikaci SSR

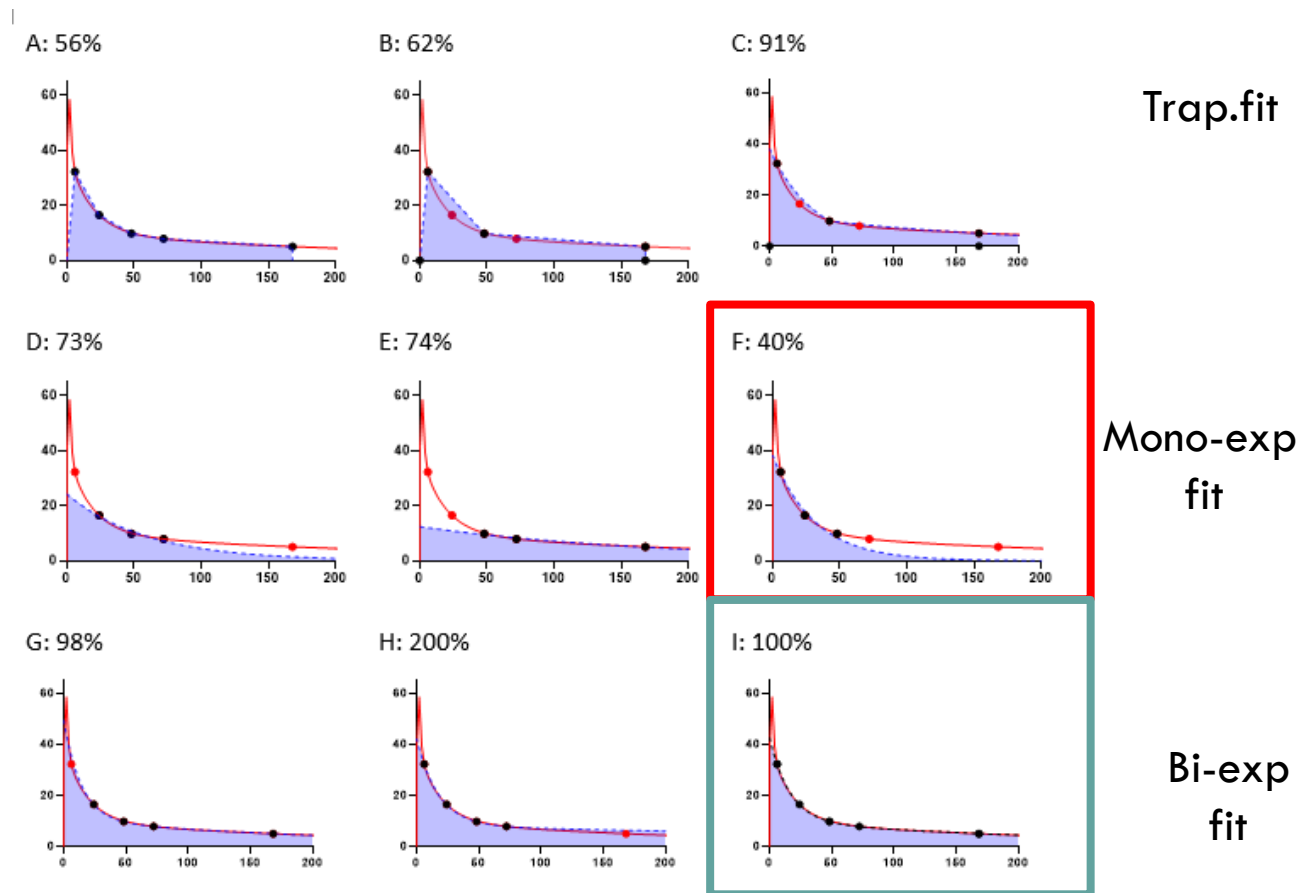
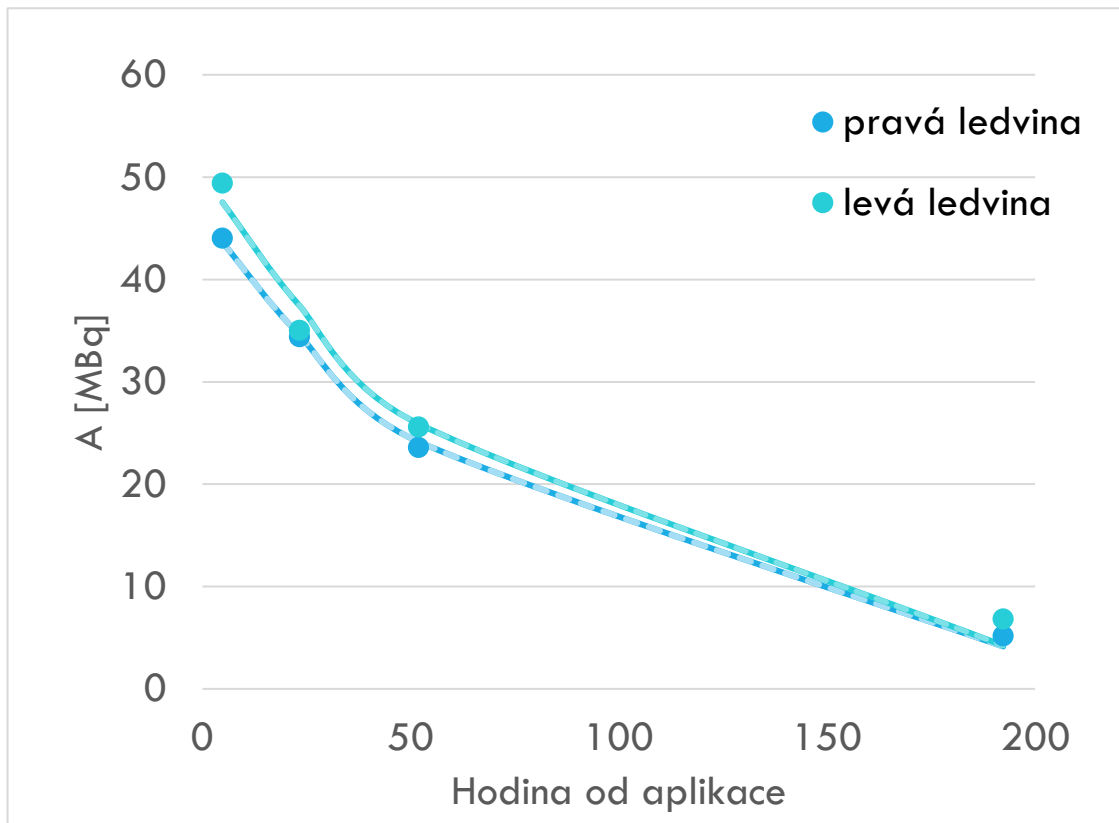
typická střední dávka 0,40-0,80 Gy/GBq/aplikaci PSMA

# HARMONOGRAM — LEDVINY





# HARMONOGRAM – LEDVINY A VLIV NA $\tilde{A}$



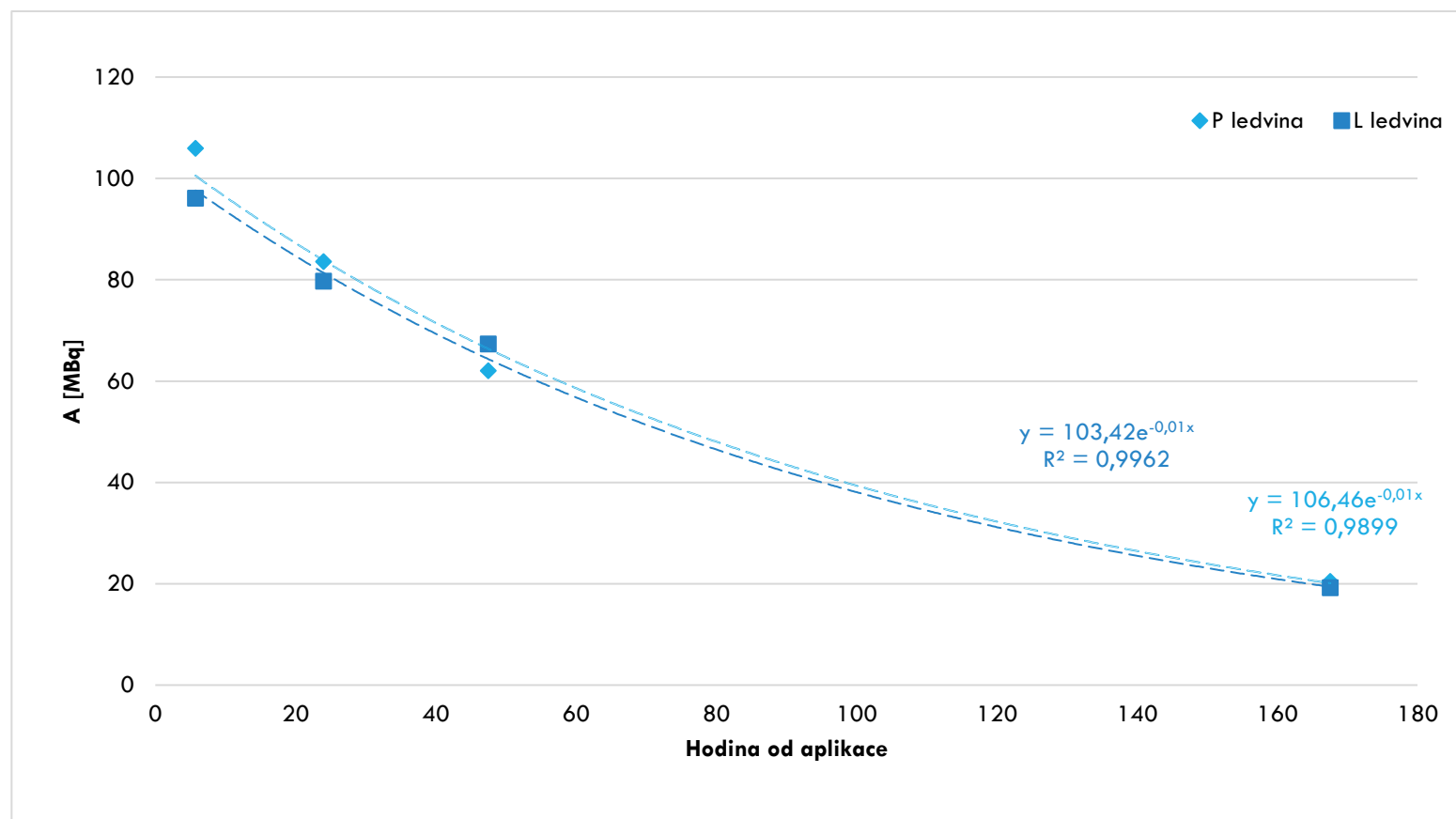
# VLIV NA DÁVKU – VLASTNÍ ZKUŠENOST

D (do 168h) = 5,65 Gy

- 0,78 mGy/MBq
- 4 cykly = 23 Gy
- 6 cyklů = 34 Gy

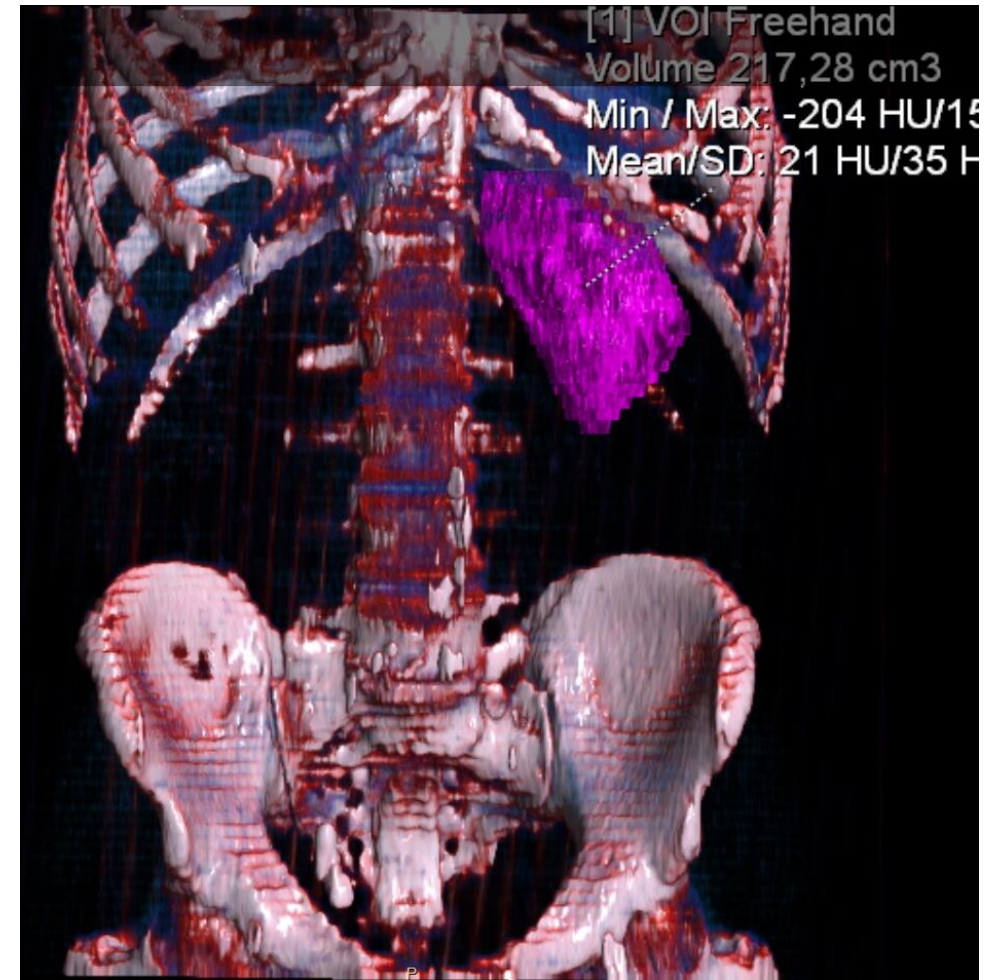
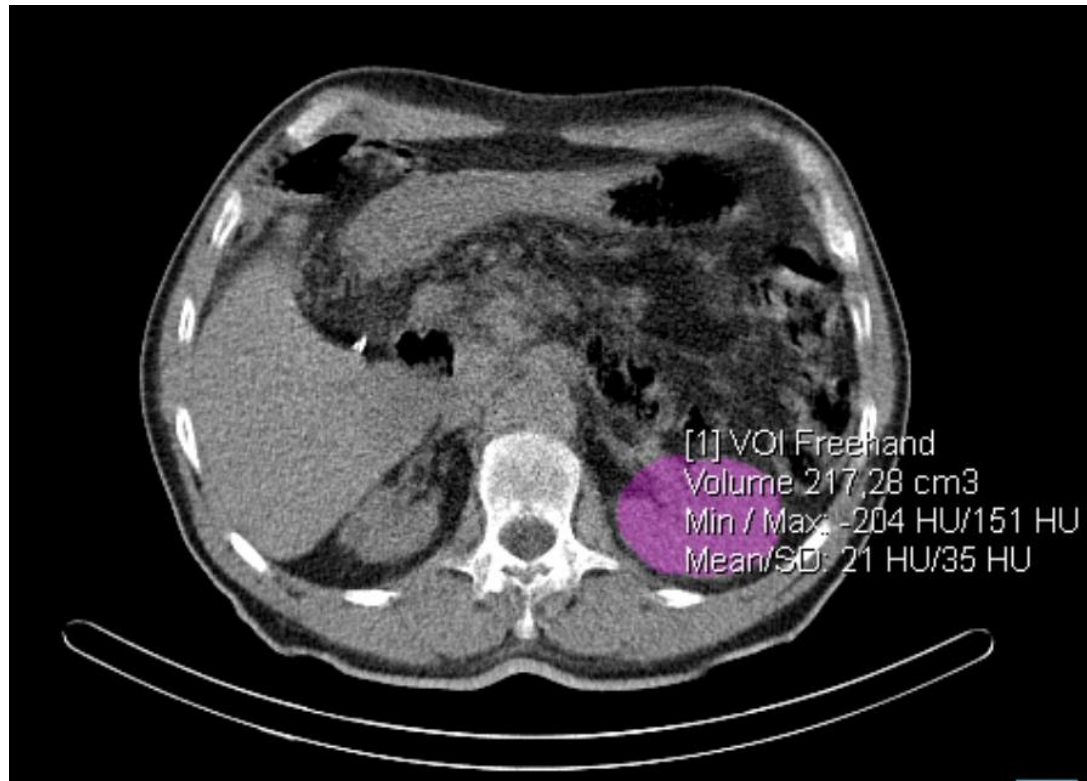
D (do 48h) = 4,69 Gy

- 0,65 mGy/MBq
- 4 cykly = 19 Gy
- 6 cyklů = 28 Gy

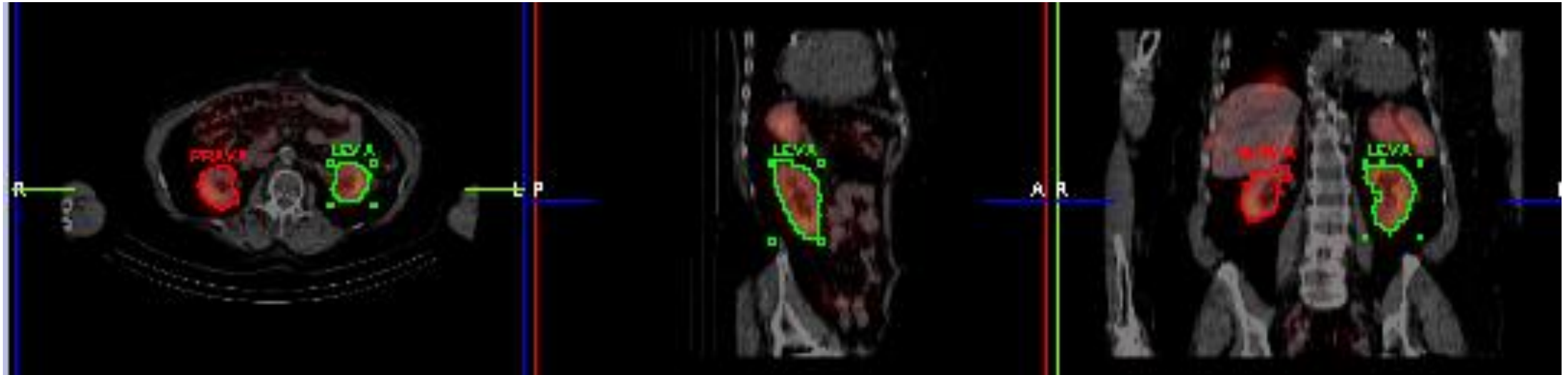


# STANOVENÍ OBJEMU

provádí lékař (radiolog)



# JAKÝ OBJEM ZAKRESLIT



# 1D DOZIMETRIE – CELOTĚLOVÁ DÁVKA

1. měření do 30 min po ukončení aplikace, a to ještě před vymočením pacienta
2. měření je provedeno po vymočení pacienta

další měření vždy po vymočení. Ideálně první dva dny každé 2 hodiny (v minimálním rozsahu do 17:00). Ostatní dny alespoň 2-3x denně s odstupem 4-6 hodin.

typická střední dávka 50 mGy/GBq/aplikaci SSR

typická střední dávka 44 mGy/GBq/aplikaci PSMA

$$D[\text{Gy}] = \tilde{A} \cdot S_{(WB \leftarrow WB)} = \tilde{A} \cdot 8,66 \cdot 10^{-5} \cdot m_p^{-0,985},$$

$$f = 1 - \left( \frac{\int_{t_1}^{t_p} A(t) dt}{\int_0^{\infty} A(t) dt} \right) < 20 \%,$$

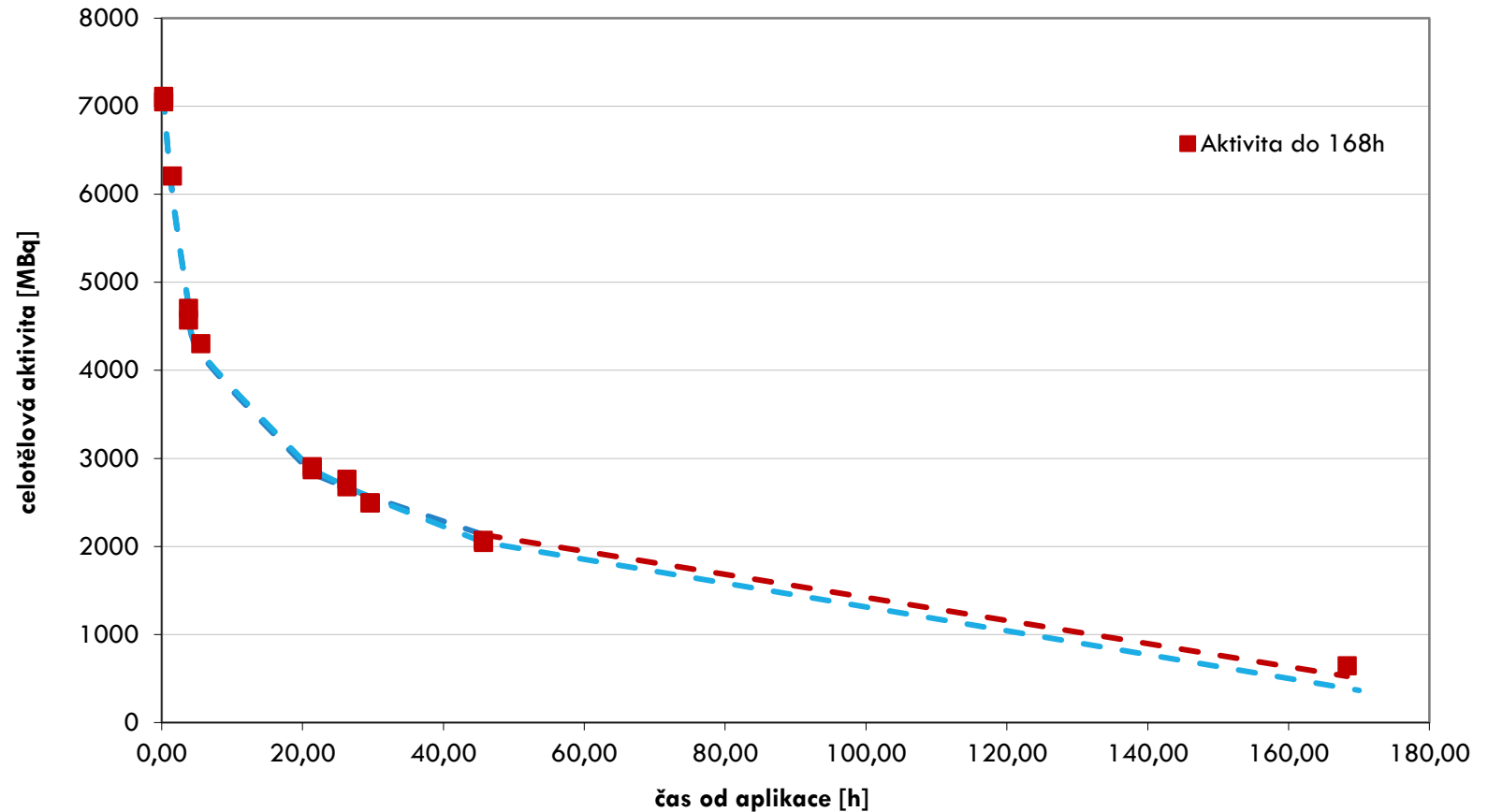
# VLIV NA DÁVKU – VLASTNÍ ZKUŠENOST

D (do 168h) = 0,95 Gy

- 0,13 mGy/MBq
- 4 cykly = 3,80 Gy
- 6 cyklů = 5,70 Gy

D (do 48h) = 0,83 Gy

- 0,12 mGy/MBq
- 4 cykly = 3,32 Gy
- 6 cyklů = 4,98 Gy



# 1D DOZIMETRIE

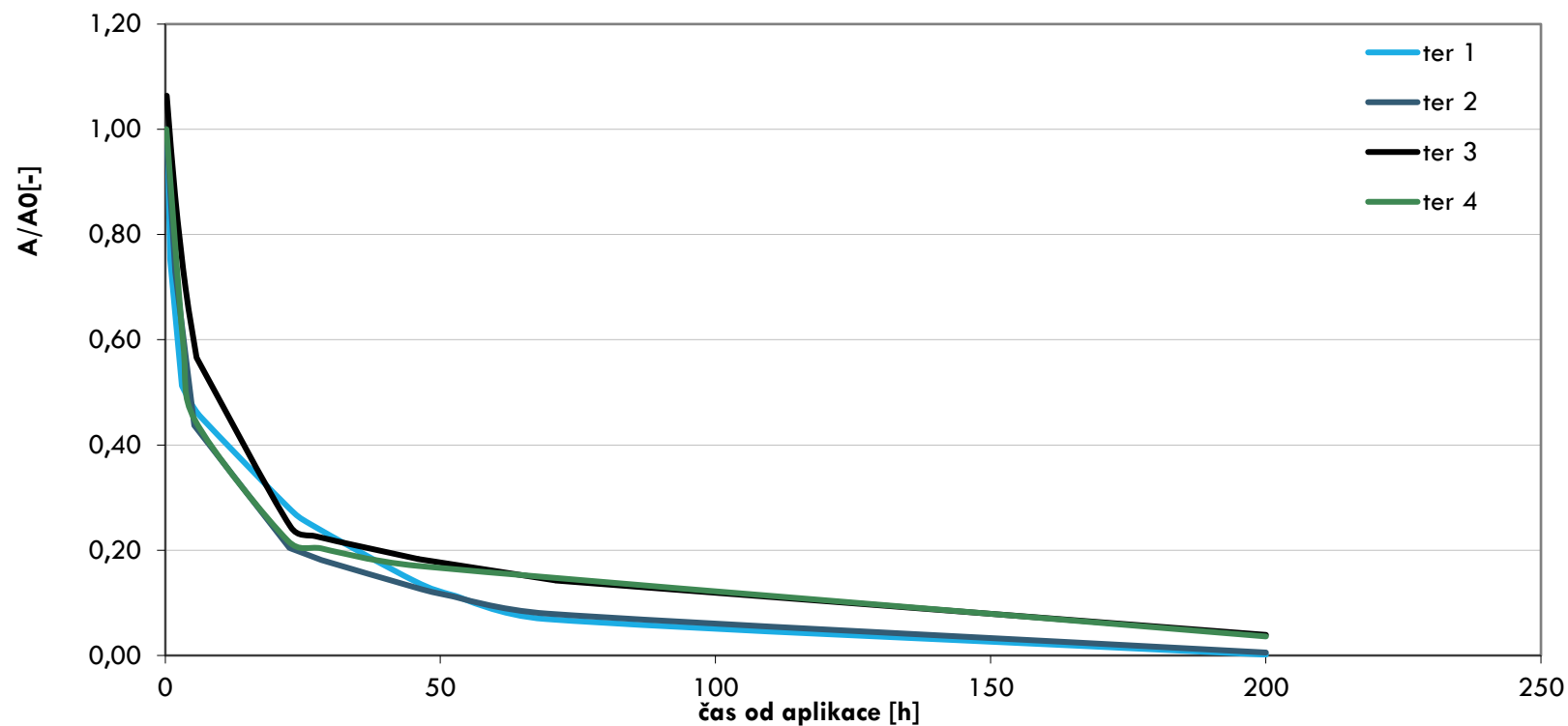
$$D_1 = 0,22 \text{ Gy}$$

$$D_2 = 0,27 \text{ Gy}$$

$$D_3 = 0,33 \text{ Gy}$$

$$D_4 = 0,28 \text{ Gy}$$

3. a 4. terapie nemá  
pozdní data



# DÁVKY VE FN MOTOL

aktuálně 61 aplikací

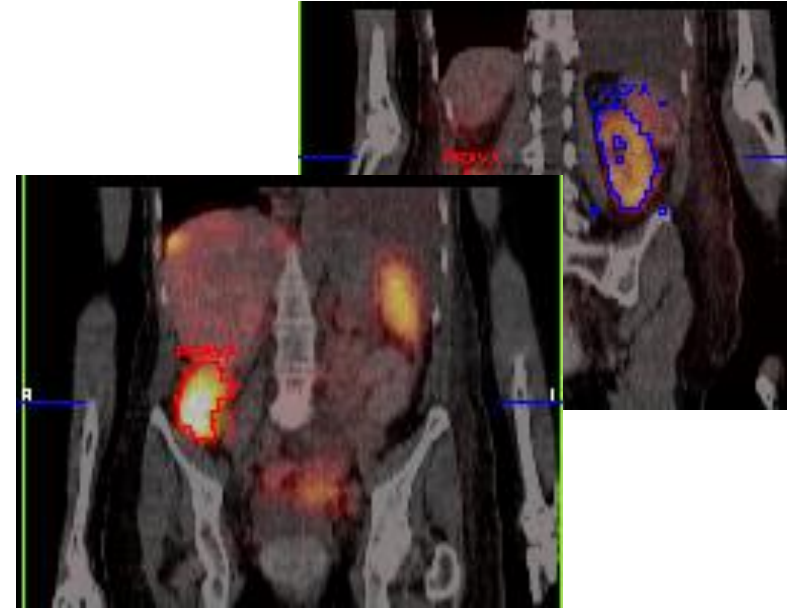
- 9x 4-cykly dokončeny
- 1x ukončení po 1.cyklu
- průměrná aplikovaná aktivita 7118 MBq

3D dozimetrie

- $0,41 \text{ mGy/MBq} = 0,30 \text{ Gy}$
- min 1,15 Gy, median 2,78 Gy, max 6,53 Gy

1D dozimetrie

- $45 \text{ mGy/GBq} = 0,32 \text{ Gy}$
- min 0,11 Gy, median 0,26 Gy, max 1,50 Gy



Tabulka 1 Aktuální terapie

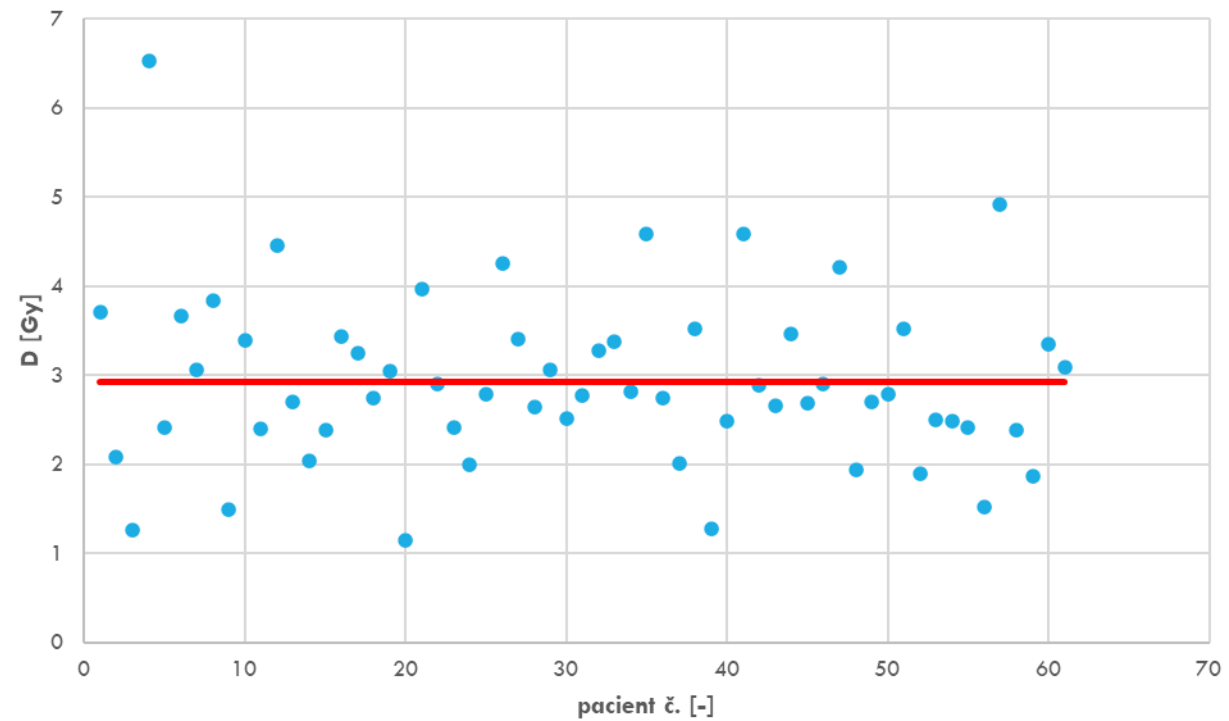
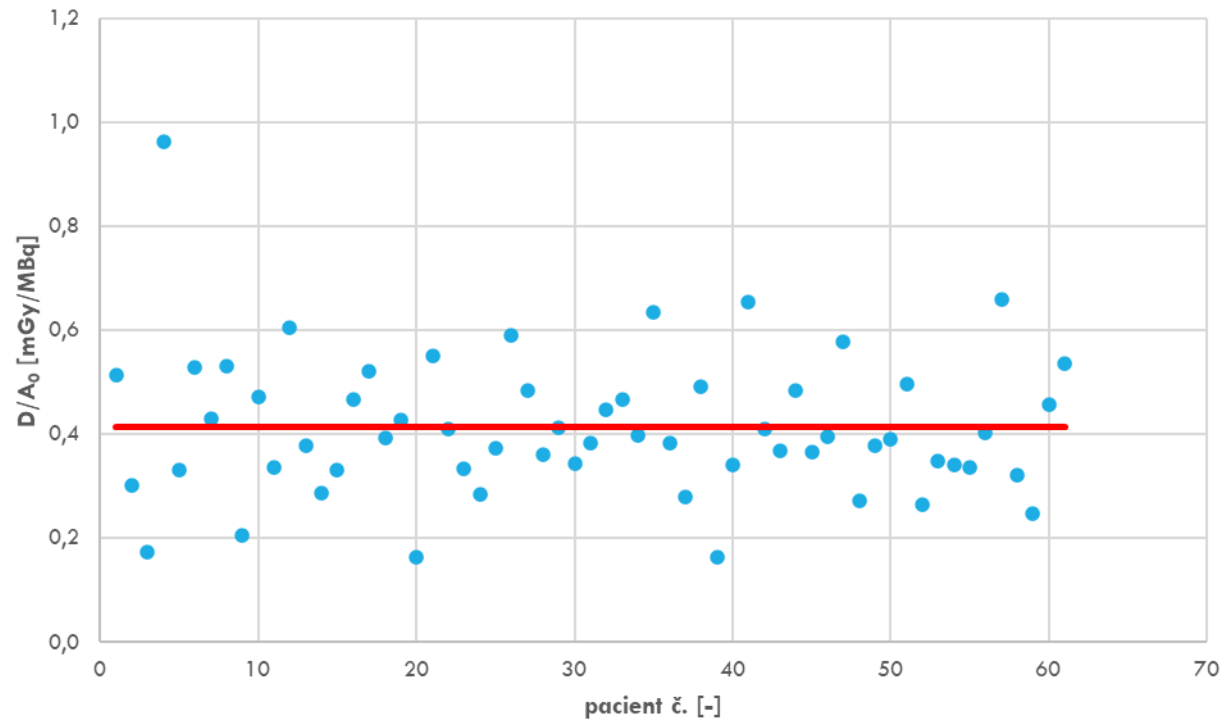
Cílový objem	Akumulace za 24 h [%]	kum. aktivita $\bar{A}$ [MBq.h]	Dávka D [Gy]
pravá ledvina	0,93	7172	2,96
levá ledvina	1,20	8879	3,19
ledviny	2,13	16025	3,08

Tabulka 2 Souhm terapií

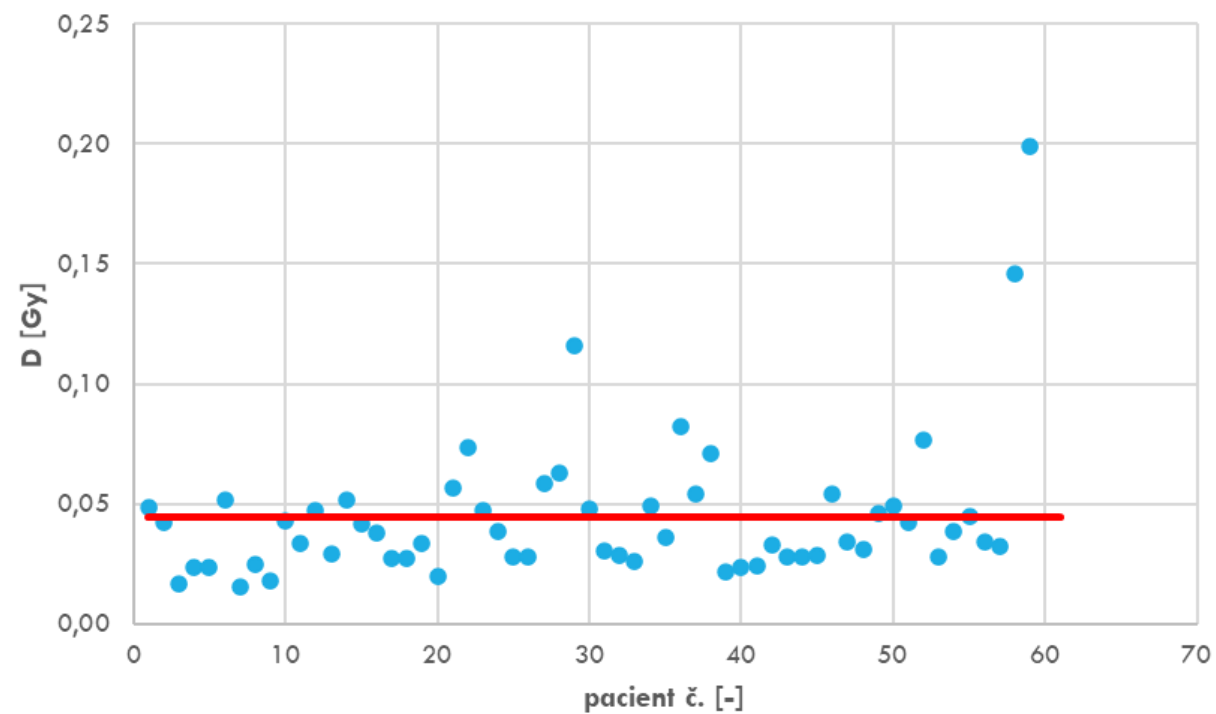
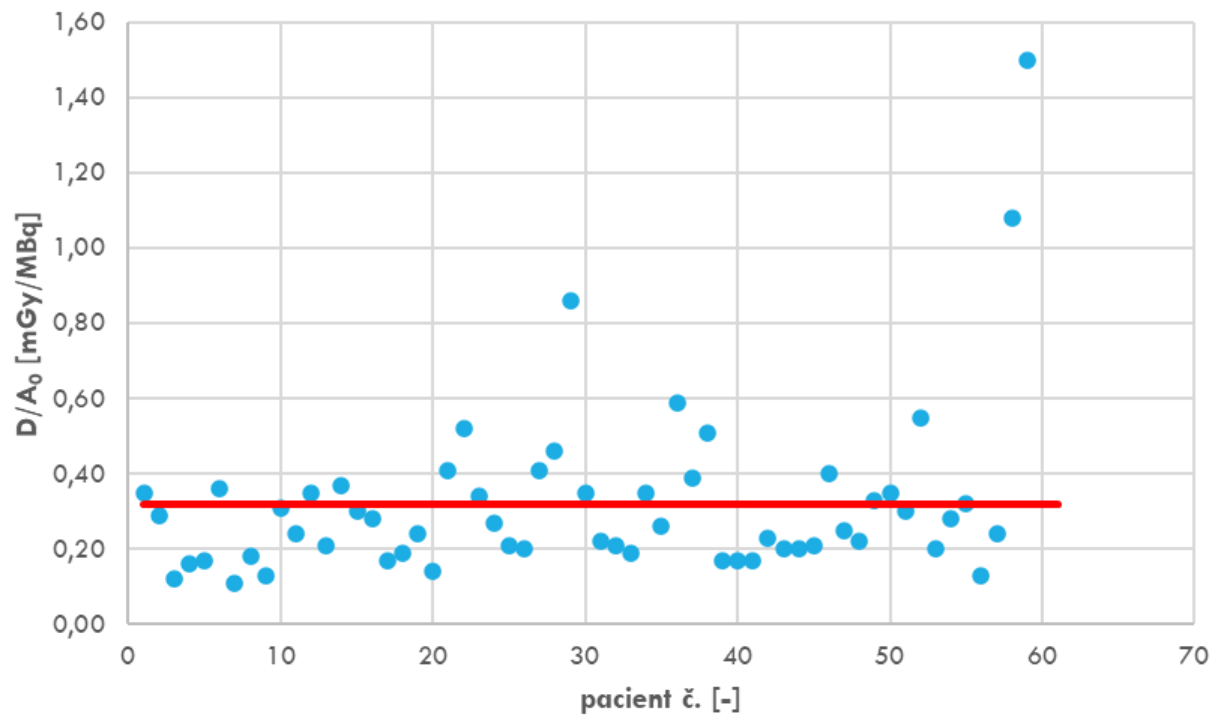
Cílový objem	Dávka D <sub>1,ter</sub> [Gy]	Dávka D <sub>2,ter</sub> [Gy]	Dávka D <sub>3,ter</sub> [Gy]	Dávka D <sub>4,ter</sub> [Gy]	Dávka D <sub>součet</sub> [Gy]
pravá ledvina	1,99	2,67	3,72	2,96	11,34
levá ledvina	1,70	2,77	2,89	3,19	10,55
ledviny	1,85	2,72	3,27	3,08	10,95



# NAŠE VÝSLEDKY - LEDVINY



# NAŠE VÝSLEDKY – CELOTĚLOVÁ DOZIMETRIE



# ZÁVĚR

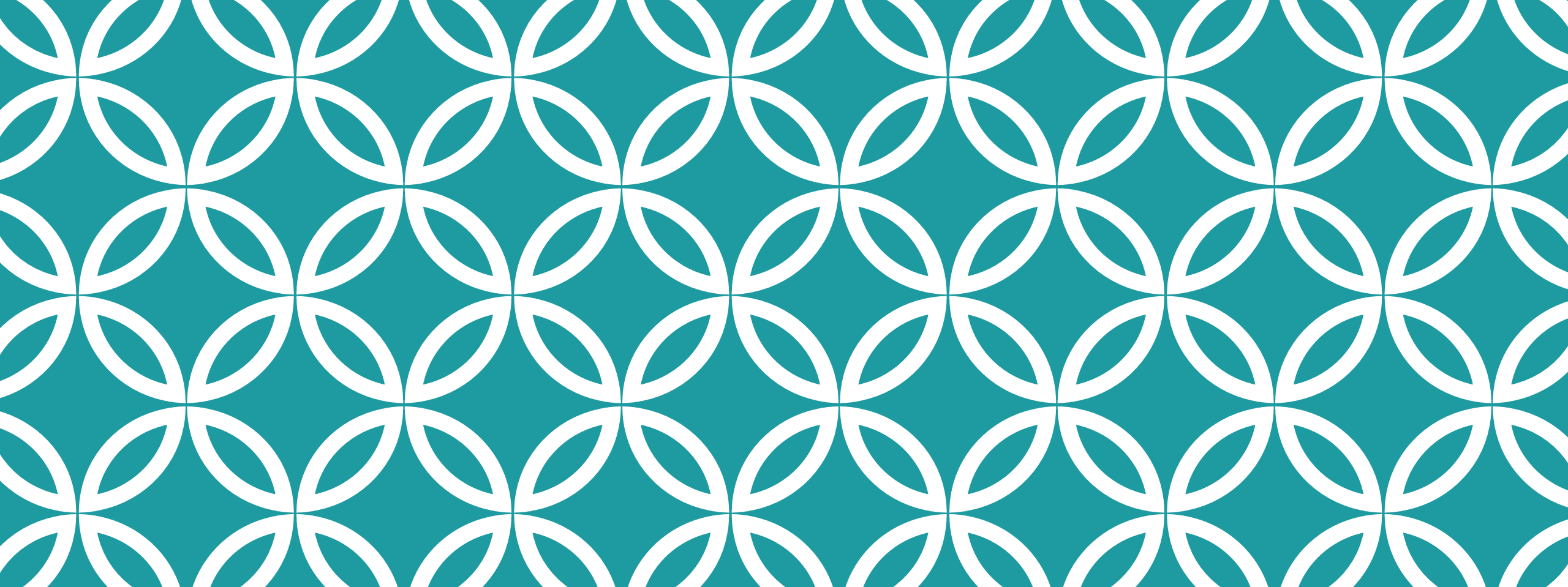
dozimetrie lze dělat i ambulantně, ale...

dozimetrie OAR je velmi důležitá pro pacienta a jeho následnou léčbu

pro přesnou 2D/3D dozimetrii je nutné mít přesnou kvantifikaci – mám ji opravdu?

pro přesnou střední absorbovanou dávku je nutné znát správný objem

aktuálně stanovená přesnost 3D dozimetrie ve FN Motol je  $\pm 15\%$  (spíše  $\pm 10\%$ )



**DĚKUJI ZA POZORNOST** |