

# Dozimetrie po aplikaci $^{177}\text{Lu}$ značených radiofarmak

12. Konference radiologické fyziky

---

Dana Prchalová, Alena Keňová

30. květen 2024

Samostatné oddělení lékařské fyziky – úsek nukleární medicíny, FN Motol  
Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2.LF UK a FN Motol

`dana.prchalova@fnmotol.cz`    `alena.kenova@fnmotol.cz`

- V ČR „dostupné“ 2 typy radionuklidové terapie s  $^{177}\text{Lu}$
- **Lutathera**<sup>®</sup> ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) – peptid-receptor radionuklidová terapie (PRRT)
- **Pluvicto**<sup>®</sup> ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617) – radioligandová terapie (RLT)
- TERANOSTIKA = diagnostické a současně terapeutické využití stejné sloučeniny označené jedním či dvěma radionuklidy  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ ,  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$
- Léky registrované Evropskou lékovou agenturou

# Fyzikální vlastnosti $^{177}\text{Lu}$

Poločas [den]	$E_\gamma$ [keV]	$E_\beta$ [keV]	Specifická $\gamma$ konstanta [ $\mu\text{Sv m}^{-2}\text{MBq}^{-1}\text{h}^{-1}$ ]	HVL [mm Pb]
6,65	113 (6 %) 208 (11 %)	177 (12 %) 385 (9 %) 498 (79 %)	0,0066	0,6

## Indikace

léčba neresekovatelných nebo metastázujících, progresivních a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), pozitivních na somatostatinový receptor u dospělých

- Klinická studie fáze III NETTER-1: prodloužení celkového přežití oproti konvenční léčbě až o rok při zlepšení kvality života a přijatelné toxicitě
- Léčba poprvé použita v Basileji v roce 1996, v zahraničí relativně rutinní, i když chyběla plnohodnotná registrace
- Registrace EMA 11/2017, FDA 1/2018
- První podání v ČR: r. 2020
- Léčba malého počtu nemocných s relativně vzácnými nádory
- K zobrazování lze v ČR použít PET s  $^{68}\text{Ga}$ -endotretid (Somakit TOC<sup>®</sup>)

## Indikace

lčba dospělých pacientů s progresivním metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) pozitivním na prostatický specifický membránový antigen (PSMA), kteří byli léčeni inhibicí dráhy AR a chemoterapií na bázi taxanů

- Klinická studie fáze III VISION: prodloužení přežití o čtyři měsíce u předléčených pacientů v pokročilé fázi onemocnění - předpoklad, že v příštích letech dojde k posunu indikace k časnějším stadiím
- Léčba poprvé použita v Německu v roce 2015
- Registrace FDA 3/2022, EMA 12/2022
- První podání v ČR v roce 2021 (zatím jen v rámci klinických studií)
- Léčba jednoho z nejčastějších nádorů v populaci
- K zobrazování lze v ČR použít PET s  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (Locametz<sup>®</sup>)

Směrnice Rady 2013/59/Euratom, kterou se stanoví základní bezpečnostní standardy ochrany před nebezpečím vystavení ionizujícímu záření:

### *Článek 56*

#### **Optimalizace**

1. Členské státy zajistí, aby všechny dávky při lékařském ozáření pro radiodiagnostické účely a pro účely intervenční radiologie, plánování, řízení a ověřování byly tak nízké, jak je při získání požadovaných lékařských informací rozumně dosažitelné, s přihlédnutím k hospodářským a společenským faktorům.

U všech lékařských ozáření pacientů pro radioterapeutické účely musí být ozáření cílových objemů jednotlivě plánováno a jejich dosažení odpovídajícím způsobem ověřeno, přičemž je nutno vzít v úvahu, že dávky pro objemy a tkáně, které nejsou cílové, musí být tak nízké, jak je to při zamýšleném radioterapeutickém účel ozáření rozumně dosažitelné.


## EANM vydalo „position paper“: jak interpretovat pro terapeutickou NM – klasifikace jednotlivých radionuklidových terapií

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2021) 48:67–72  
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-05038-9>

BRIEF COMMUNICATION



### EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy

Mark Konijnenberg<sup>1</sup> · Ken Herrmann<sup>2</sup> · Carsten Kobe<sup>3</sup> · Frederik Verburg<sup>1</sup> · Cecilia Hindorf<sup>4</sup> · Roland Hustinx<sup>5</sup> · Michael Lassmann<sup>6</sup> 

Received: 5 June 2020 / Accepted: 11 September 2020 / Published online: 15 October 2020  
© The Author(s) 2020

- Lutathera, Pluvicto standardizované terapie
  - preskripce na základě podané aktivity
  - dozimetrie volitelná
- Vhodné provádět dozimetrii kritických orgánů
  - Lutathera – ledviny
  - Pluvicto – slinné žlázy, hypofýza

Eur J Nucl Med Mol Imaging  
DOI 10.1007/s00259-012-2330-6

GUIDELINES

## The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) 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

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging  
<https://doi.org/10.1007/s00259-012-04485-3>

GUIDELINES

## EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with $^{177}\text{Lu}$ -labelled PSMA-ligands ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT)

Clemens Kratochwil<sup>1</sup> · Wolfgang Peter Fendler<sup>2</sup> · Matthias Eiber<sup>3</sup> · Richard Baum<sup>4</sup> · Murat Fani Bozkurt<sup>5</sup> · Johannes Czernin<sup>6</sup> · Roberto C. Delgado Bolton<sup>7</sup> · Samer Ezziddin<sup>8</sup> · Flavio Forrer<sup>9</sup> · Rodney J. Hicks<sup>10</sup> · Thomas A. Hope<sup>11</sup> · Levant Kabasakal<sup>12</sup> · Mark Konijnenberg<sup>13</sup> · Klaus Kopka<sup>1</sup> · Michael Lassmann<sup>14</sup> · Felix M. Mottaghy<sup>15</sup> · Wim Oyen<sup>16,17,18</sup> · Kambiz Rahbar<sup>19</sup> · Heiko Schöder<sup>20</sup> · Irene Virgolini<sup>21</sup> · Hans-Jürgen Wester<sup>22</sup> · Lisa Bodei<sup>20</sup> · Stefano Fanti<sup>23</sup> · Uwe Haberkorn<sup>1</sup> · Ken Herrmann<sup>2</sup>





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

Michael Ljungberg<sup>1</sup>, Anna Celler<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>

In collaboration with the SNMMI MIRD Committee: Wesley E. Bolch, A. Bertrand Brill, Frederic Fahey, Darrell R. Fisher, Robert Hobbs, Roger 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.

<sup>1</sup>Department of Medical Radiation Physics, Lund University, Lund, Sweden; <sup>2</sup>Radiology Department, Medical Imaging Research Group, 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

GUIDELINES



## EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations

Jonathan I. Gear<sup>1</sup> · Maurice G. Cox<sup>2</sup> · Johan Gustafsson<sup>3</sup> · Katarina Sjögren Gleisner<sup>3</sup> · Iain Murray<sup>1</sup> · Gerhard Glatting<sup>4</sup> · Mark Konijnenberg<sup>3</sup> · Glenn D. Flux<sup>1</sup>

ORIGINAL RESEARCH

Open Access

## A multicentre and multi-national evaluation of the accuracy of quantitative Lu-177 SPECT/CT imaging performed within the MRTDosimetry project



Johannes Tran-Gia<sup>1\*</sup>, Ana M. Denis-Bacelar<sup>2</sup>, Kelley M. Ferreira<sup>2</sup>, Andrew P. Robinson<sup>2,3,4</sup>, Nicholas Calvert<sup>3</sup>, Andrew J. Fenwick<sup>2,5</sup>, Domenico Finocchiaro<sup>6,7</sup>, Federica Fioroni<sup>6</sup>, Elisa Grassi<sup>6</sup>, Warda Heetun<sup>2</sup>, Stephanie J. Jewitt<sup>8</sup>, Maria Kotzassarlidou<sup>9</sup>, Michael Ljungberg<sup>10</sup>, Daniel R. McGowan<sup>8,11</sup>, Nathaniel Scott<sup>8</sup>, James Scuffham<sup>2,12,13</sup>, Katarina Sjögren Gleisner<sup>10</sup>, Jill Tipping<sup>3</sup>, Jill Weyrett<sup>2,12,13</sup>, The MRTDosimetry Collaboration and Michael Lassmann<sup>1</sup>

GUIDELINES

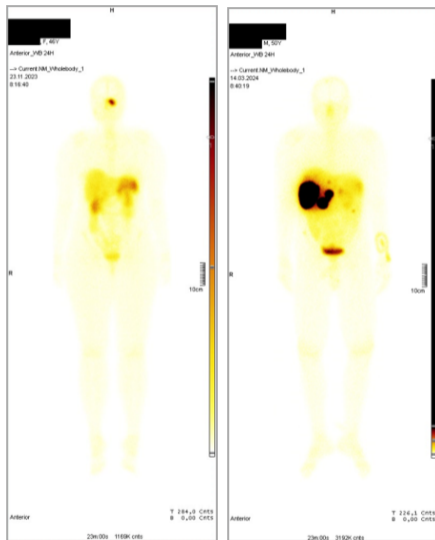


## EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of $^{177}\text{Lu}$ -labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands

Katarina Sjögren Gleisner<sup>1\*</sup> · Nicolas Chouin<sup>2</sup> · Pablo Minguez Gabina<sup>3,4</sup> · Francesco Ciccone<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>

## Celotělová dozimetrie

- cílem zjistit průběh aktivity v těle pacienta (slouží i pro RO)
- odhad dávky na kostní dřeň (max 2 Gy)



### Dozimetrie kritických orgánů

- rutinně ledviny (rizikový orgán, aminokyseliny)
- celková  $D_{abs}$  v ledvinách < 23 Gy (EBRT) / 28 Gy / 40 Gy
- při vysokých dávkách v ledvinách při 1. frakci možno redukovat  $A_{ter}$

### Dozimetrie tumoru

- neprovádíme, primární tumor často odoperovaný, velké množství ložisek a metastáz, není jasný předpis dávky pro zničení tkáně
- 1 ložisko vs. mnohočetné metastázy

- Předpokládáme, že u standardních pacientů **nebude** prováděna orgánová dozimetrie
- Jen v případě rozdílné kinetiky (výrazně zpomalené vylučování – onemocnění ledvin, 1 ledvina, . . . )
- Kritické orgány: slinné žlázy (max 20 Gy EBRT), hypofýza (max 20 Gy EBRT)
- Měření celotělové aktivity pravděpodobně u každého pacienta – odhad celotělové dávky (?)

# Celotělová dozimetrie

Závislost aktivity v těle pacienta na čase (GBq až MBq)

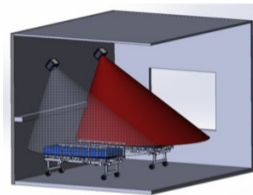
- měřič dávkového příkonu
- G-M sonda
- scintilační sonda

## MIRD formalismus

$$\bar{D}_{wb} = \tilde{A}_{wb} \cdot S_{wb \leftarrow wb}$$

$\tilde{A}_{wb}$  – celkový počet přeměn v celém těle

$S_{wb \leftarrow wb}$  – absorbovaná dávka v celém těle vztažená na jednotku kumulované aktivity

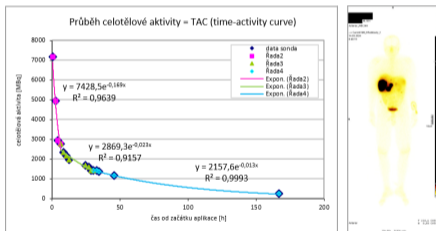


# Celotělová dozimetrie – příklad

$$A_{\text{apl}} = 7153 \text{ MBq}, m_p = 55 \text{ kg}$$

1. měření ihned po aplikaci: 210 cps

$$\delta = 7153/210 = 34,06 \text{ MBq/cps}$$



$$\tilde{A}_{\text{wb}} = 180601 \text{ MBq} \cdot \text{h}$$

$$S_{\text{wb} \leftarrow \text{wb}} = 8,66 \cdot 10^{-5} \cdot m_p^{-0,985} \text{ Gy/MBq} \cdot \text{h}$$

$$\bar{D}_{\text{wb}} = 0,3 \text{ Gy}$$

$t$ [h]	$I$ [cps]	$A$ [MBq]
0,45	210,00	7 153
2,65	144,60	4 925
4,43	86,10	2 932
6,52	80,50	2 742
8,53	68,10	2 320
10,62	63,00	2 146
12,52	57,10	1 945
24,68	49,10	1 672
26,85	46,50	1 584
28,88	41,60	1 417
30,43	41,50	1 414
32,73	41,30	1 407
34,53	40,00	1 362
45,73	34,20	1 165
166,77		230

## SPECT/CT

- 1. cyklus: 6, 24, 48 a 168 h po aplikaci
- ostatní cykly: 24 h po aplikaci

## Akvizice a processing (EANM recommendation, 2022)

- ME kolimátor
- Energetické okno 208 keV  
šířka 15–20 % (Motol 20 %),  
LSW, USW (10 %)
- matice 128 × 128
- 60–120 projekcí (Motol 90 projekcí)
- 30–40 s na projekci (Motol 25 s)
- CT – low dose protokol
- Korekce na rozptyl TEW
- Korekce na zeslabení z CT dat
- Iterativní tomografická rekonstrukce  
(OSEM 3D, 6 sub, 5 it, no filter)

## Měřič aktivity

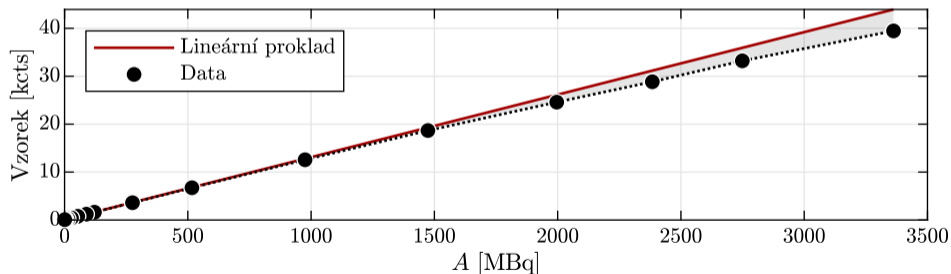
- ověřený ČMI (pro ter. aktivity přesnost do 5 %)
- běžné QC

## Gamakamera

- běžné QC (homogenita, COR, CT Quality), peaking na  $^{177}\text{Lu}$
- mrtvá doba
- kalibrační koeficient = tomografická citlivost [imp/Bq]
- korekce na efekt částečného objemu



- odezva na aktivitu ve FOV je lineární jen do určité výše aktivity, pak dochází k podhodnocení odezvy
- lahvička s aktivitou v rozptylovém prostředí – opakovaná měření
- pro  $^{177}\text{Lu}$  aktivita ve FOV do **1,5 GBq** nevyžaduje korekci na MD



- cylindrický fantom bez vnitřních struktur – naplnit cca 700 MBq
- SPECT/CT – akvizice a rekonstrukce dle klinického protokolu

$$CF = \frac{I}{t \cdot A}$$

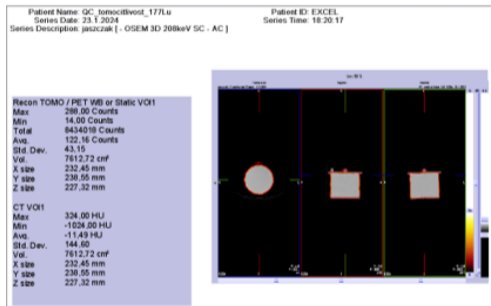
$I$  – celkový počet impulzů ve VOI

$t$  – celková doba akvizice

$A$  – aktivita na začátku akvizice

# Objemová citlivost - vyhodnocení

- Zakreslit VOI přes celý objem fantomu

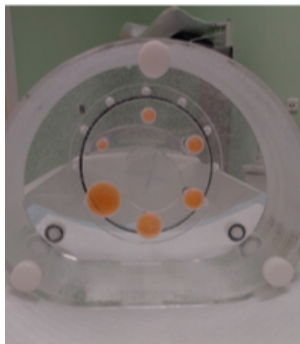


$$CF = \frac{8434 \text{ kcnt}}{45 \text{ views} \cdot 25 \text{ s} \cdot 406 \text{ MBq}} = 18,5 \text{ cnt/s/MBq}$$

## Korekce efektu částečného objemu

PVE → falešně nižší kontrast horkých i studených lézí a falešně vyšší kontrast jejich okolí, projevuje se zejména u objektů o velikosti pod 2 FWHM

- fantom s plnitelnými sférami – sféry plnit roztokem s objemovou aktivitou 0,5 MBq/ml (obarvit), fantom čistá voda
- SPECT/CT fantomu – akvizice a rekonstrukce dle klinického protokolu (prodloužení projekce na 60 s)



# Korekce efektu částečného objemu - vyhodnocení

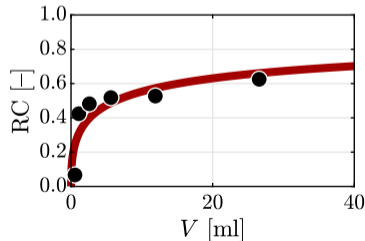
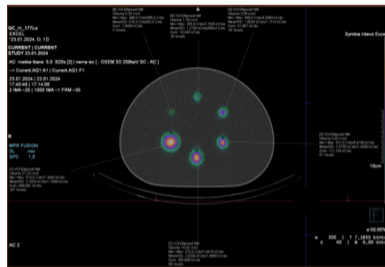
- zakreslení VOI pro každou sféru (dle CT)

$$RC(V) = \frac{1}{1 + (\alpha/V)^\beta}$$

$V$  – objem koule

$\alpha, \beta$  – parametry prokladu

- metoda nejmenších čtverců



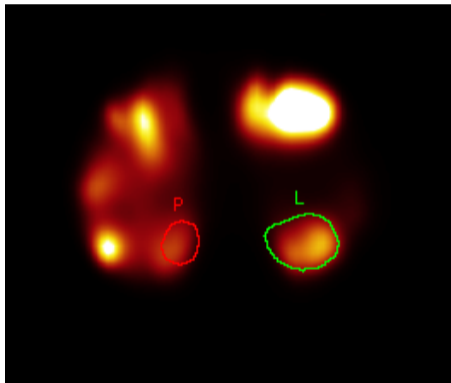
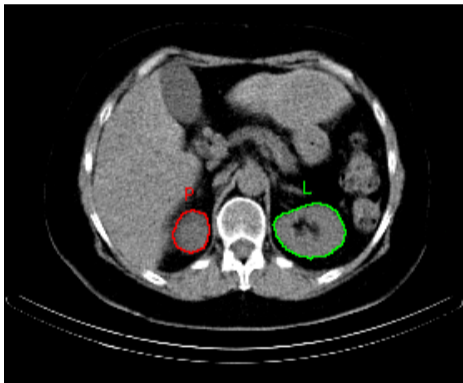
- První cyklus: 6, 24, 48, 168 h po aplikaci
- Následující cykly: 24 h po aplikaci

$$\bar{D}_{\text{cíl}} = \tilde{A}_{\text{zdroj}} \cdot S_{\text{cíl} \leftarrow \text{zdroj}}$$

$\tilde{A}_{\text{zdroj}}$  – celkový počet přeměn ve zdrojové oblasti

$S_{\text{cíl} \leftarrow \text{zdroj}}$  – dávka v cílové oblasti vztahovaná na jednotku kumulované aktivity

Zakreslení na jednotlivých řezech dle CT





$$A_{\text{VOI}} = \frac{I}{t \cdot \text{CF} \cdot \text{RC}(V)}$$

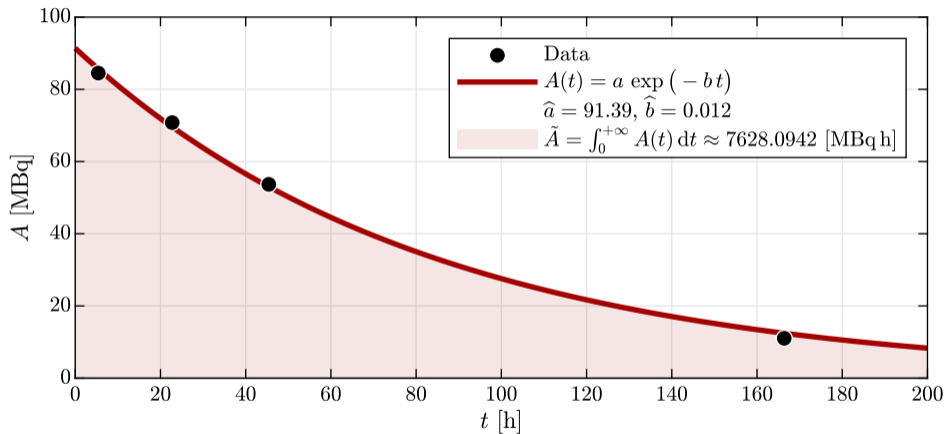
$I$  – celkový počet impulzů uvnitř VOI

$t$  – doba akvizice

CF – kalibrační faktor

$\text{RC}(V)$  – korekční koeficient efektu částečného objemu pro objem VOI  $V$

# Závislost aktivity na čase



OpenDose Beta version [Newsletter](#) [Contact](#)

- ISOTOPES
- MODELS**
- SIMULATIONS
- SAFs
- S VALUES
- DOSIMETRY

Selection

Model  C

Region  v

## Models

**i** You can select a region from the left panel to highlight it.

<b>ICRP 110 AM</b>	
Height (m)	1.76
Mass (kg)	73
Number of voxels, x	254
Number of voxels, y	127
Number of voxels, z	222
Voxel size, x (mm)	2.137
Voxel size, y (mm)	2.137
Voxel size, z (mm)	8
Number of regions (including compound regions)	169



[1] ICRP, 2009. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110. Ann. ICRP 39 (2).

Korekce dle skutečné  
hmotnosti

$$S_{\text{true}} = S_{\text{tab}} \frac{m_{\text{ref}}}{m_{\text{true}}}$$

# Orgánová dozimetrie - příklad

$$A_{\text{apl}} = 7251 \text{ MBq},$$

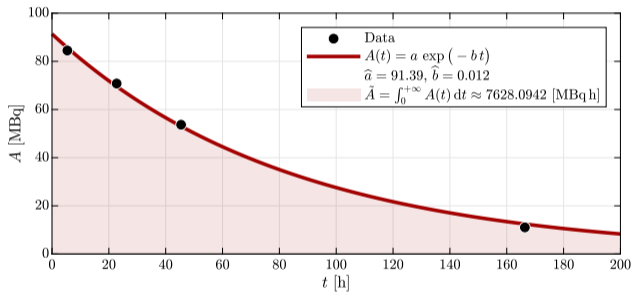
$$V = 213 \text{ ml (dle CT)},$$

doba akvizice 1125 s,

$$\text{CF} = 20 \text{ cps/MBq}$$

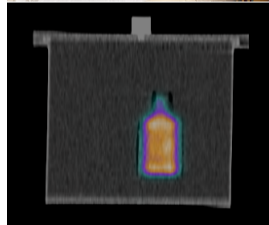
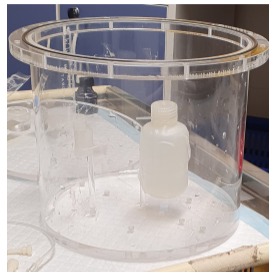
$t$ [h]	$I$ [cnt]	$A$ [MBq]
5,40	1901288	85
22,75	1592582	71
45,42	1207774	54
166,38	248631	11

$$\bar{D} = \tilde{A}_{\text{ledvina}} \cdot S_{\text{ledvina} \leftarrow \text{ledvina}} = 2,9 \text{ Gy}$$



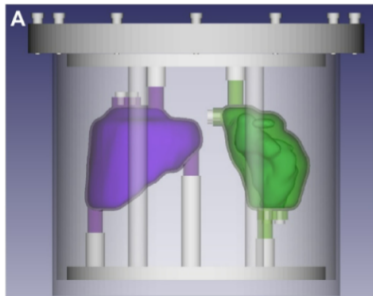
- Ověření celého postupu stanovení aktivity
- Fantom o známé aktivitě a objemu

$$\text{Odchylka [\%]} = \frac{A_{\text{stanovená}} - A_{\text{skutečná}}}{A_{\text{skutečná}}}$$



## Projekt MRT Dosimetry

- kalibrační protokol
- verifikační dataset



*Metrology for clinical implementation  
of dosimetry in molecular radiotherapy*

- ☰ Phantom Designs for 3D Printing
  - ⚙️ OSF Storage (Germany - Frankfurt)
    - + 📁 2-OrganPhantom
    - + 📁 4-OrganPhantom
    - + 📁 Fillable Cylinders
  - 🗒️ Good Practice Guidance and Publications
    - ⚙️ OSF Storage (Germany - Frankfurt)
      - 📄 MRTDosimetry-Protocol\_for\_commissioning\_and\_QC\_SPE...
      - 📄 Robinson et al. - 2023 - Development of a validation imagi...

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2018) 45:2456–2474  
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>

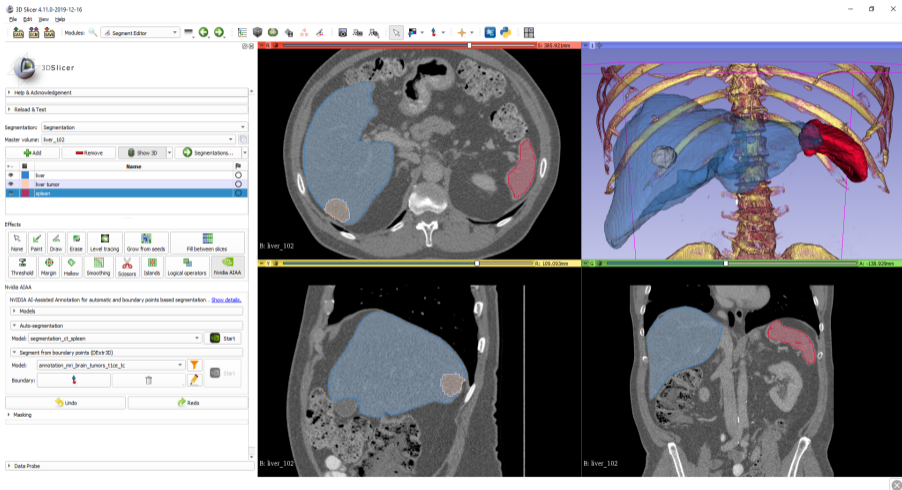
GUIDELINES



## EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations

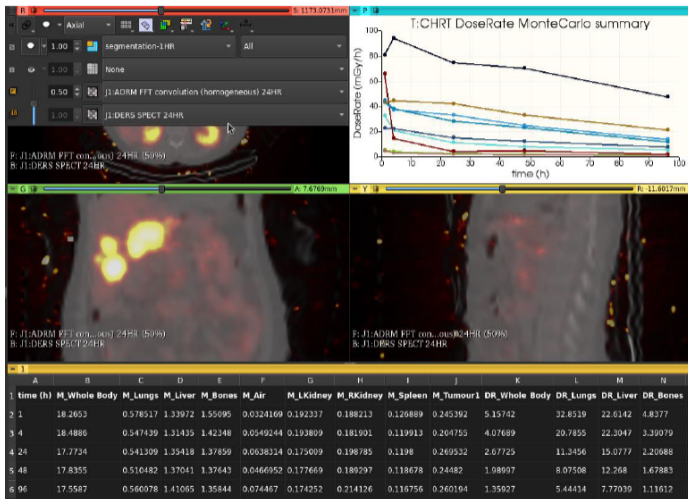
Jonathan I. Gear<sup>1</sup> · Maurice G. Cox<sup>2</sup> · Johan Gustafsson<sup>3</sup> · Katarina Sjögren Gleisner<sup>3</sup> · Iain Murray<sup>1</sup> · Gerhard Glatting<sup>4</sup> · Mark Konijnenberg<sup>5</sup> · Glenn D. Flux<sup>1</sup>

# 3D Slicer



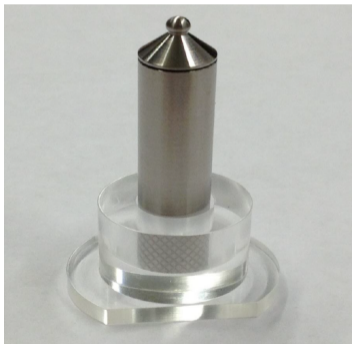


# 3D Slicer – modul OpenDose3D



## Siemens xSPECT Quant, xQuant

- komerční řešení kalibrace gamakamery
- rekonstrukce xSPECT (OSCGM)



Děkujeme za pozornost.