



## “AVANCES EN DOSIMETRÍA, CALIDAD Y SEGURIDAD EN TERAPIA CON RADIONUCLEIDOS”

Hotel Antequera Hills, 7 de junio 2024

ANTEQUERA  
7 de junio 2024



“AVANCES EN DOSIMETRÍA, CALIDAD Y SEGURIDAD  
EN TERAPIA CON RADIONUCLEIDOS”

Hotel Antequera Hills, 7 de junio 2024



# Calibración en los equipos de Medicina Nuclear para Terapia

Irene Torres Espallardo

Servicio de Medicina Nuclear / Área Clínica de Imagen Médica

Hospital Universitario y Politécnico La Fe



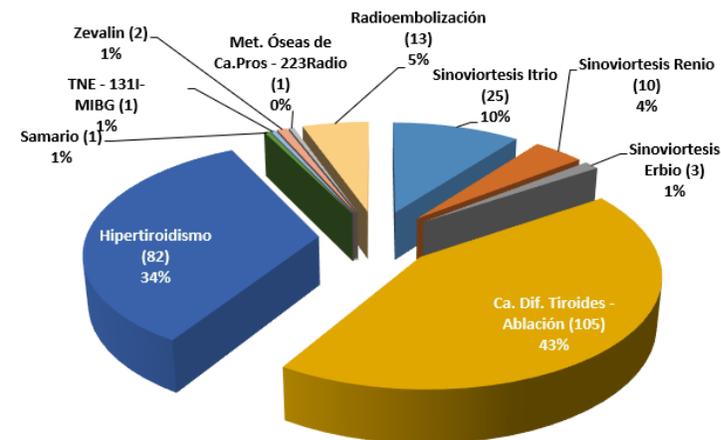
ACIM  
HUP La Fe

GIBI2<sup>30</sup>  
GRUPO DE  
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN IMAGEN

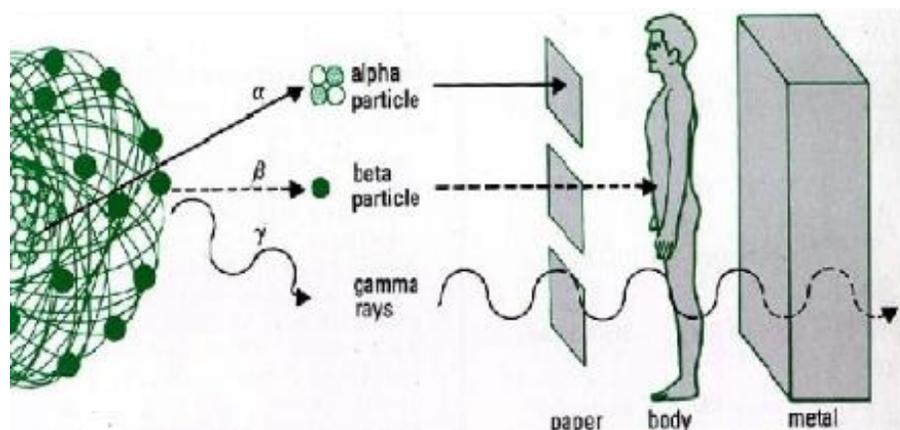


## Introducción a la terapia con radionúclidos (I)

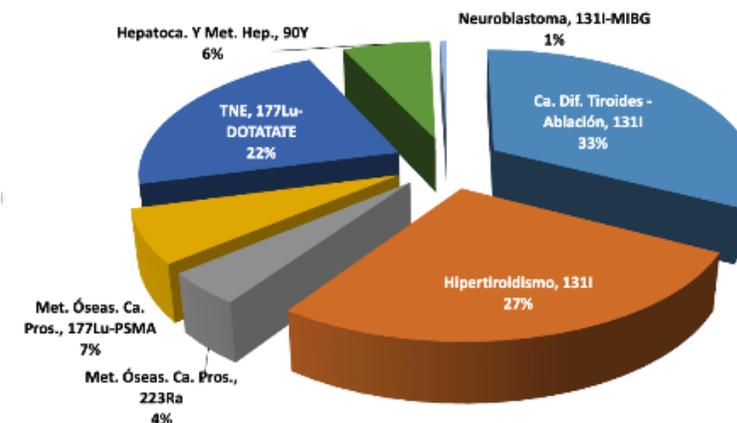
- Sus **inicios** datan de mitad de los **años 40**, y los primeros tratamientos fueron para el control del hipertiroidismo y para tratar el cáncer diferenciado de **tiroides usando  $^{131}\text{I}$** .
- $^{131}\text{I}$  sigue siendo el radionúclido más frecuente, pero en los últimos años ha habido un **aumento significativo en el uso de nuevos radiofármacos** para terapia.



Tratamientos MN (año 2013) - N=243

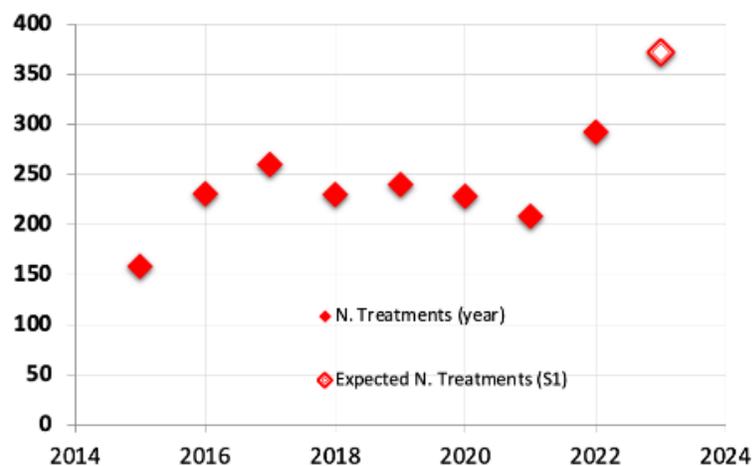


N. Tratamientos 2022 = 401



## Introducción a la terapia con radionúclidos (II)

- Sus **inicios** datan de mitad de los **años 40**, y los primeros tratamientos fueron para el control del hipertiroidismo y para tratar el cáncer diferenciado de **tiroides usando  $^{131}\text{I}$** .
- **$^{131}\text{I}$  sigue siendo el radionúclido más frecuente**, pero en los últimos años ha habido un **aumento significativo en el uso de nuevos radiofármacos** para terapia.



### Marzo 2021, Terapia con radioligando $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ (Novartis):

- Resultados del estudio VISION de fase III cumplen con los objetivos primarios.
- Convertirse en tratamiento dirigido para el 80% de los pacientes con cáncer de próstata avanzado.
- Autorizado en USA y UE. En España, pendiente de comercialización.

### Terapia con partículas alfa:

- Estudios preclínicos y clínicos han demostrado la eficacia antitumoral para tratar tumores sólidos y metástasis.
- Radionúclidos:  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{211}\text{At}$ .
- $^{213}\text{Bi-DOTATOC}$  and  $^{225}\text{Ac-PSMA}$ .

### Terapia con electrones Auger ( $^{161}\text{Tb}$ )...



# “AVANCES EN DOSIMETRÍA, CALIDAD Y SEGURIDAD EN TERAPIA CON RADIONUCLEIDOS”

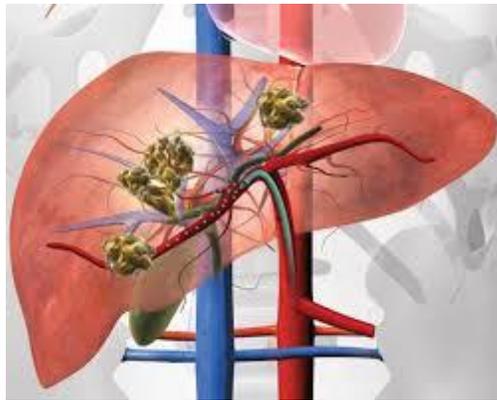
Antequera  
7 de junio 2024



**MIBG-131I –  
therapeutic solution  
for injection**

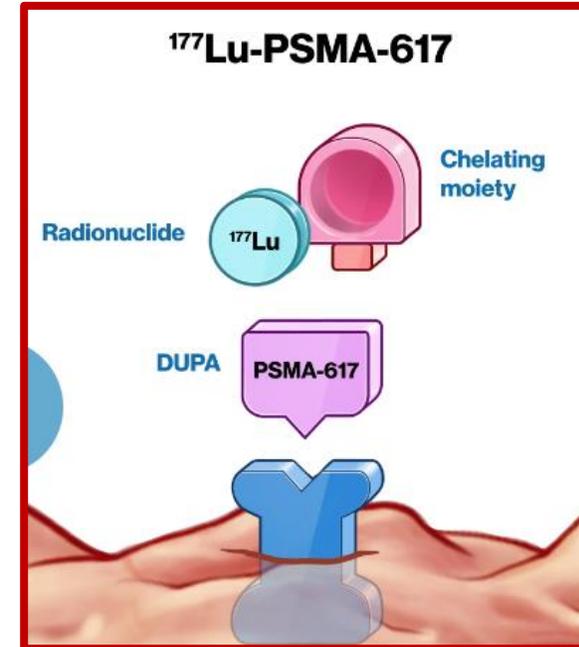
*iobenguane <sup>131</sup>I*

*370–740 MBq/mL – solution for injection*



**Oncosil**

OncoSil™ System for Healthcare Professionals →



**No comercializado**

LUTATHERA®



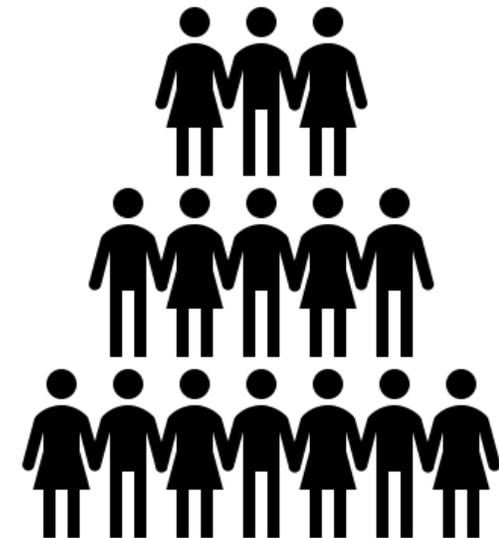
ACIM  
HUP La  
Fe



## Introducción a la terapia con radionúclidos (III)

- Los radiofármacos administrados en MN **son fuentes no encapsuladas**, que se distribuyen por todo el cuerpo e interaccionan metabólicamente en el paciente.
- **Conocimiento de la farmacocinética** en cada paciente dificulta el cálculo de la dosis → **prescripción basada en actividad administrada (Bq) en lugar de dosis (Gy)**.
- Efectos de las radiaciones → la **eficacia y la toxicidad** de un tratamiento está directamente correlacionada con la **dosis absorbida**.

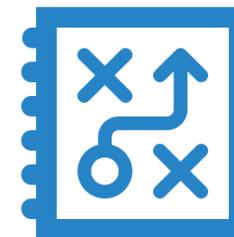
¡¡Queremos  
unos  
tratamientos  
seguros y  
eficaces!!



## Tratamientos seguros y eficaces

- **Planificación del tratamiento:**

- Estimar la actividad a administrar en el tratamiento de manera que se proporcione la **máxima dosis absorbida a las lesiones** a tratar manteniendo las **dosis de los órganos de riesgo por debajo de sus límites**.



- **Verificación de la dosis absorbida:**

- Calcular la dosis a las lesiones y a los órganos de riesgo tras la administración del tratamiento a partir de **medidas de tasa de dosis** o de **imágenes de la distribución** del radiofármaco o producto sanitario.



## ¿Qué necesitamos?

### ○ Planificación:

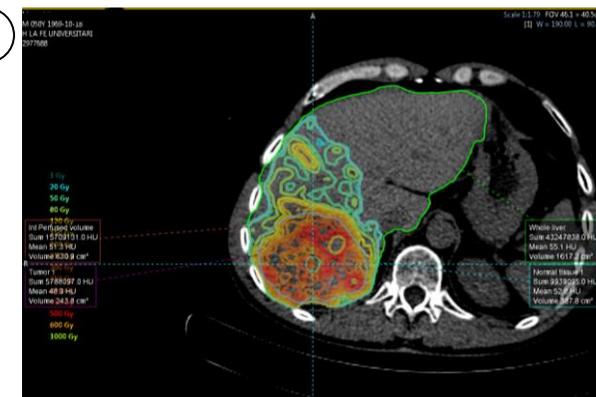
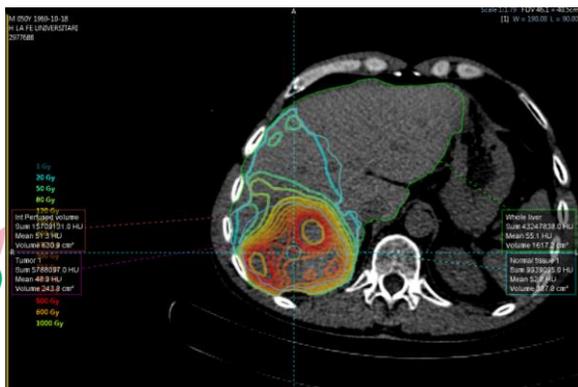
- ✓ Usar el radiofármaco terapéutico en menor cantidad, un radiofármaco subrogado que permita realizar imágenes o plan adaptativo a partir de administraciones múltiples.
- ✓ Equipos calibrados.
- ✓ Distribución de actividad en distintos instantes de tiempo.
- ✓ Suposiciones a partir de modelos matemáticos y anatómicos.

### ○ Verificación:

- ✓ Equipos calibrados
- ✓ Distribución de actividad en distintos instantes de tiempo.
- ✓ Suposiciones a partir de modelos matemáticos y anatómicos.

### Dosimetría individualizada:

- Carga de trabajo.
- Herramientas (desarrollo y/o adquisición).
- Aumento del tiempo que el paciente pasa en el hospital.



x2



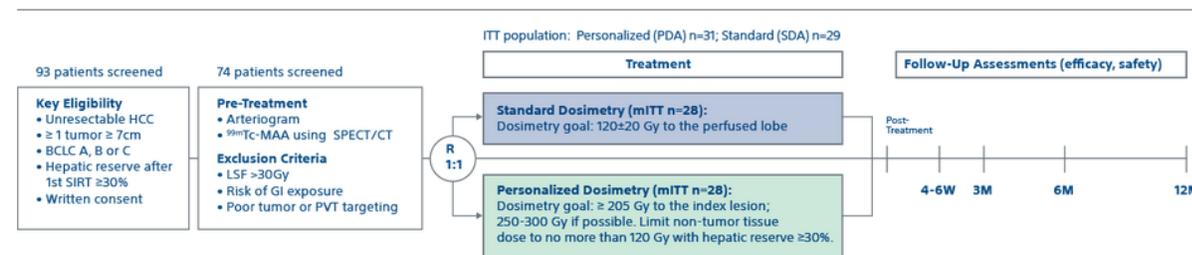
## Justificación...

### ○ Planificación:

- Las relaciones efecto-dosis en la mayoría de los casos vienen de estudios retrospectivos, mayor riesgo de sesgos y factores de desviación.
- No hay evidencia de superioridad de la prescripción de la terapia en base a una dosimetría individualizada.

- Excepción:** ensayo clínico **DOSISPHERE-01**

### Study Design



### PERSONALIZED DOSIMETRY IMPROVED SURVIVAL

#### MEDIAN OVERALL SURVIVAL (ITT POPULATION)



<https://www.bostonscientific.com/en-US/medical-specialties/interventional-radiology/interventional-oncology/cancer-therapies-ablation/thersphere/personalized-therapy/dosisphere-01.html>



ACIM  
HUP La  
Fe

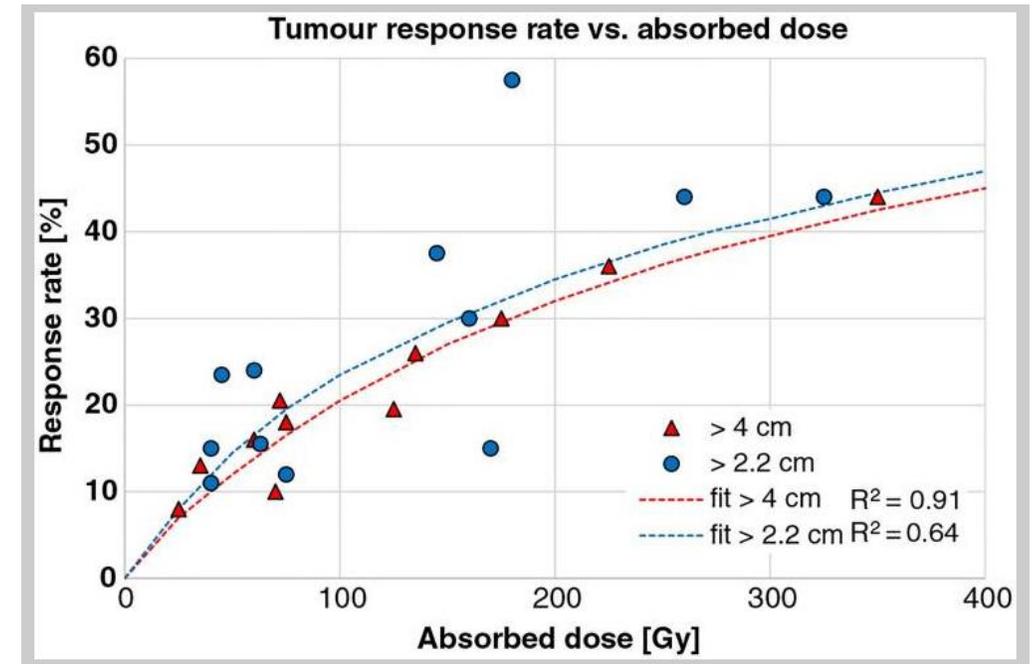


## Justificación...

### ○ Verificación:

- Conocimiento de las **curvas dosis-efecto** con menor incertidumbre.
- Evaluar si se ha **infratratado** al paciente con la pauta indicada.
- Consideraciones dosimétricas de cara a **otros tratamientos con radiaciones ionizantes o repetición** del mismo en más sesiones.

24 pacientes tratados con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE → correlación entre dosis absorbidas y reducción del volumen tumoral (TC)



Fundamental: **precisión en la dosimetría** (basada en SPECT con todas las correcciones incluidas, atenuación, dispersión, respuesta detector y corrección de volumen parcial)

Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Ilan E et al. J Nucl Med. 2015 Feb; 56(2):177-82.



## Justificación...

### ○ Verificación:

- Evaluar si se ha **infratratado** al paciente con la pauta indicada.

Journal of Nuclear Medicine, published on April 18, 2024 as doi:10.2967/jnumed.123.267023

### Absorbed Dose–Response Relationship in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE: One Step Closer to Personalized Medicine

Kévin Hebert<sup>\*1</sup>, Lore Santoro<sup>\*1,2</sup>, Maeva Monnier<sup>3</sup>, Florence Castan<sup>3</sup>, Ikrame Berkane<sup>1</sup>, Eric Assénat<sup>4</sup>, Cyril Fersing<sup>1-5</sup>, Pauline Gélibert<sup>6</sup>, Jean-Pierre Pouget<sup>2</sup>, Manuel Bardiès<sup>1,2</sup>, Pierre-Olivier Kotzki<sup>1,2</sup>, and Emmanuel Deshayes<sup>1,2</sup>

### Relationship Between Absorbed Dose and Response in Neuroendocrine Tumors Treated with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE

Carl Fredrik Warfvinge, Johan Gustafsson, Daniel Roth, Jan Tennvall, Johanna Svensson, Peter Bernhardt, Anna Åkesson, Elinore Wieslander, Anna Sundlöf and Katarina Sjögren Gleisner

Journal of Nuclear Medicine May 2024, jnumed.123.266991; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266991>

!!!! Dosimetría postratamiento puede influir el manejo clínico prediciendo toxicidades y eficacia!!!!

¿Cambiamos número de ciclos?



ACIM  
HUP La  
Fe

GIBI2<sup>30</sup>  
GRUPO DE  
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN IMAGEN

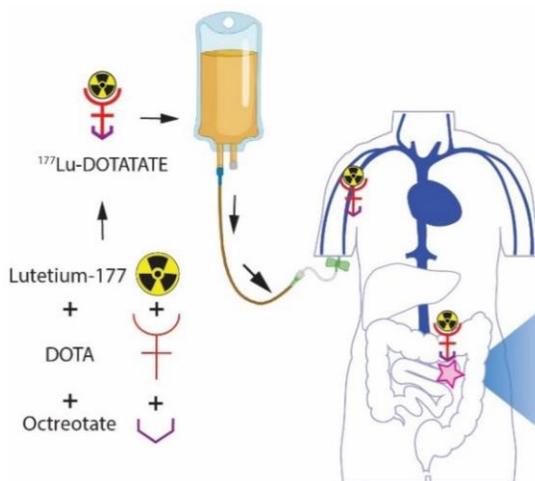


# Calibración

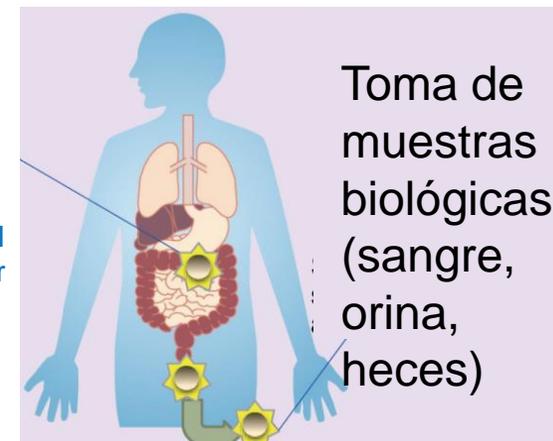
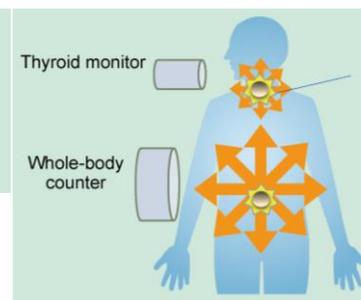
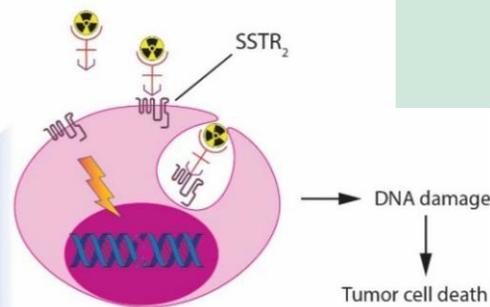
- Cuantificar la actividad es un paso fundamental para la dosimetría porque existe una relación lineal entre la dosis absorbida y la actividad:



$$A_{177\text{Lu}}(\text{GBq}) = 7.4$$



Medidas de  
tasa de  
dosis/eventos



Becx, M.N.; Minczeles, N.S.; Brabander, T.; de Herder, W.W.; Nonnekens, J.; Hofland, J. A Clinical Guide to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in Neuroendocrine Tumor Patients. *Cancers* **2022**, *14*, 5792. <https://doi.org/10.3390/cancers14235792>

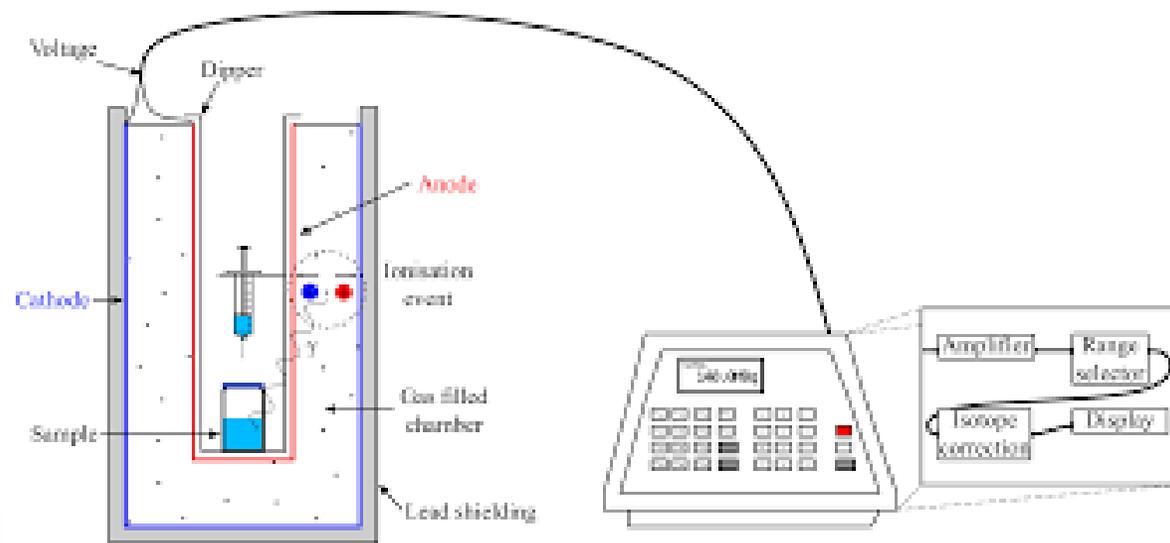


ACIM  
HUP La  
Fe



## Calibración de los activímetros

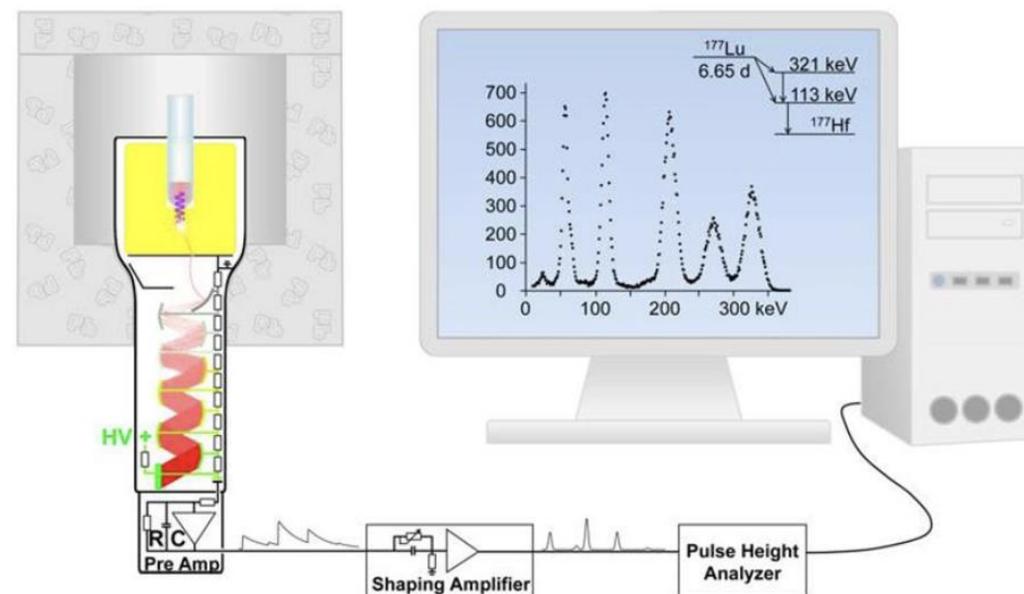
- Precalibrados para la mayoría de radionúclidos de uso en la clínica.
- Efecto geométrico y de volumen → emisores beta puros y emisores de fotones de bajas energías.
- Efecto del tiempo muerto a las actividades de tratamiento.



## Calibración del contador pozo

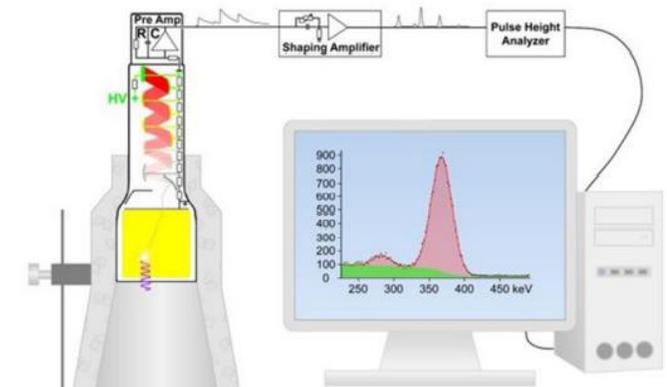
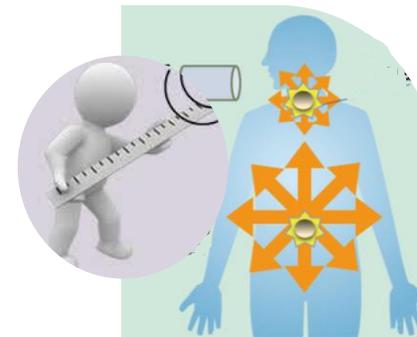
- Los activímetros trabajan en un rango de actividades que no son adecuadas para medir actividades bajas que provienen de muestras biológicas (orina, sangre, heces) → **contadores pozo**: basados en centelleadores con una cavidad en forma de pozo que tiene una alta sensibilidad de contaje con información espectroscópica.

- No están calibrados para cada radioisótopo
- Geometría fija, para muestras bien definidas



## Calibración monitores de radiación o sondas

- Cuando la actividad se concentra en el tejido medido y si la contribución del fondo debido a otras actividades es pequeña:
  - Medir la curva de actividad/tiempo del cuerpo completo.
  - Medir la captación de la glándula tiroidea (dedicado).
- Primera medida tras administración y antes de excreción de la actividad.
- Calibración relativa al paciente, siguientes medidas se normalizarán a la primera.
- Mantener distancia fija, geometría reproducible y lo suficientemente larga (1-2 m).
- Tener en cuenta cambios en la distribución → media geométrica de las medidas conjugadas (anterior/posterior).



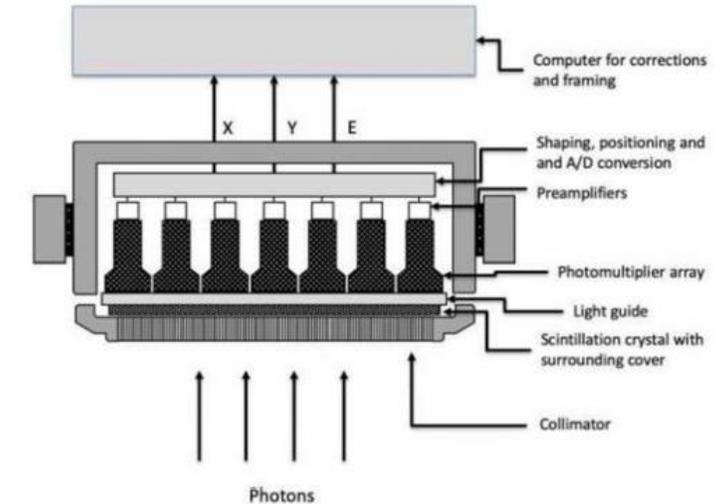
Necesidad de ser calibrado a la distancia de uso y con un maniquí que imite la glándula tiroidea. OJO: medidas con actividades terapéuticas.



## Calibración de equipos de imagen (2D)

- Imágenes planares (estáticas o rastreos)
  - Ventajas: rápido, fácil de procesar.
  - Desventajas: profundidad, solapamiento de captaciones de interés, corrección de la atenuación y dispersión, resolución finita.

Uso de la fuente plana para estimar el mapa de atenuación del paciente y una vial de baja actividad junto al paciente, permite “calibrar” las imágenes en 2D.



**Gammacámaras estándar  
(espesor cristal 9,5 mm NaI(Tl))**

Radionúclido	Eficiencia detección fótico (%)
$^{99m}\text{Tc}$ (140 keV)	80
$^{131}\text{I}$ (364 keV)	30



## Calibración de equipos de imagen (3D)

- Imágenes PET, unidades vóxeles: Bq/ml ✓
- Imágenes SPECT, unidades vóxeles: CNTS ✗

La mayoría de los radioisótopos de tratamiento fundamentalmente tienen junto con la emisión de electrones, una o varias desintegraciones gamma (\*)

Ejemplos:  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{166}\text{Ho}$

Por tanto, para las imágenes durante tratamiento que me apoyen en la dosimetría → **SPECT**

Hay que **calibrar** los equipos: Obtener el **factor** que me permite pasar de **CNTS a Bq/ml**

$$A_j = \frac{C_j}{S}$$

Calculado por el usuario y aplicado off-line

(\*)Excepciones de radionúclidos que se podrían usar en PET y ayudarían a la dosimetría:  $^{124}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$



# Calibración del SPECT (I)

## MIRD 23

### SPECIAL CONTRIBUTION

#### MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy

Yuni K. Dewaraja<sup>1</sup>, Eric C. Frey<sup>2</sup>, George Sgouros<sup>2</sup>, A. Bertrand Brill<sup>3</sup>, Peter Roberson<sup>4</sup>, Pat B. Zanzonico<sup>5</sup>, and Michael Ljungberg<sup>6</sup>

In collaboration with the SNM MIRD Committee: Wesley E. Bolch, Darrell R. Fisher, Roger W. Howell, Ruby F. Meredith, and Barry W. Wessels

<sup>1</sup>Department of Radiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan; <sup>2</sup>Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; <sup>3</sup>Department of Radiology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee; <sup>4</sup>Department of Radiation Oncology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan; <sup>5</sup>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York; and <sup>6</sup>Department of Medical Radiation Physics, Lund University, Lund, Sweden

## MIRD 24

### SPECIAL CONTRIBUTION

#### MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative <sup>131</sup>I SPECT in Dosimetry Applications

Yuni K. Dewaraja<sup>1</sup>, Michael Ljungberg<sup>2</sup>, Alan J. Green<sup>3</sup>, Pat B. Zanzonico<sup>4</sup>, and Eric C. Frey<sup>5</sup>

In collaboration with the SNMMI MIRD Committee: Wesley E. Bolch, A. Bertrand Brill, Mark Dunphy, Darrell R. Fisher, Roger W. Howell, Ruby F. Meredith, George Sgouros, and Barry W. Wessels

<sup>1</sup>Department of Radiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan; <sup>2</sup>Department of Medical Radiation Physics, Lund University, Lund, Sweden; <sup>3</sup>University College London Cancer Institute, London, United Kingdom; <sup>4</sup>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York; and <sup>5</sup>Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

## MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative <sup>177</sup>Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy

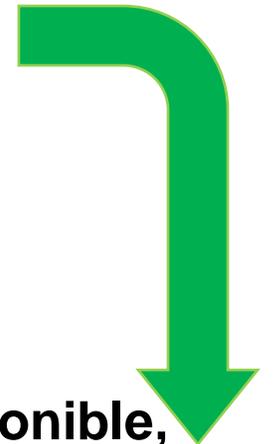
Michael Ljungberg, Anna Celler, Mark W. Konijnenberg, Keith F. Eckerman, Yuni K. Dewaraja and Katarina Sjögren-Gleisner

Journal of Nuclear Medicine January 2016, 57 (1) 151-162; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.159012>



## Calibración SPECT (II)

- No hay medida que se pueda considerar de referencia para calibración.
- Medir la sensibilidad de la combinación colimador-cristal de una **fente puntual** → **procedimiento aplicable** y válido para todas las medidas posibles, **pero no es representativo** de una medida clínica y requiere de bastante conocimiento en correcciones.
- **Maniquí antropomórfico** empleando impresoras 3D → condiciones de referencia simulan la situación real. Pero **no es práctico**, ya que se debería de tener uno para para todos los tipos tratamientos.



**Procedimiento claro, único, disponible,  
alcanzando la máxima uniformidad entre los  
usuarios independiente de su conocimiento.**



## Proyecto Europeo MRT

Wevrett et al. *EJNMMI Physics* (2018) 5:17  
<https://doi.org/10.1186/s40658-018-0213-z>

EJNMMI Physics

ORIGINAL RESEARCH

Open Access

Inter-comparison of quantitative imaging of lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) in European hospitals 

Jill Wevrett<sup>1,2,3\*</sup>, Andrew Fenwick<sup>2</sup>, James Scuffham<sup>3,1</sup>, Lena Johansson<sup>2</sup>, Jonathan Gear<sup>4</sup>, Susanne Schlögl<sup>5</sup>, Marcel Segbers<sup>6</sup>, Katarina Sjögren-Gleisner<sup>7</sup>, Pavel Solný<sup>8</sup>, Michael Lassmann<sup>5</sup>, Jill Tipping<sup>9</sup> and Andrew Nisbet<sup>3,1</sup>

- **EURAMET Project HLT11: Metrology for Molecular Radiotherapy:** NPL (National Physical Laboratory), institutos nacionales de Metrología y hospitales europeos → desafíos a nivel de metrología asociada a la determinación de la dosis de radiación que reciben los pacientes tras un tratamiento de terapia con radionúclidos.
- Siete hospitales europeos realizaron una intercomparación para obtener **la variabilidad inter-hospital en relación con la imagen cuantitativa de SPECT/TC para  $^{177}\text{Lu}$  (PRRT).**



ACIM  
HUP La  
Fe

**GIBI2**<sup>30</sup>  
GRUPO DE  
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN IMAGEN

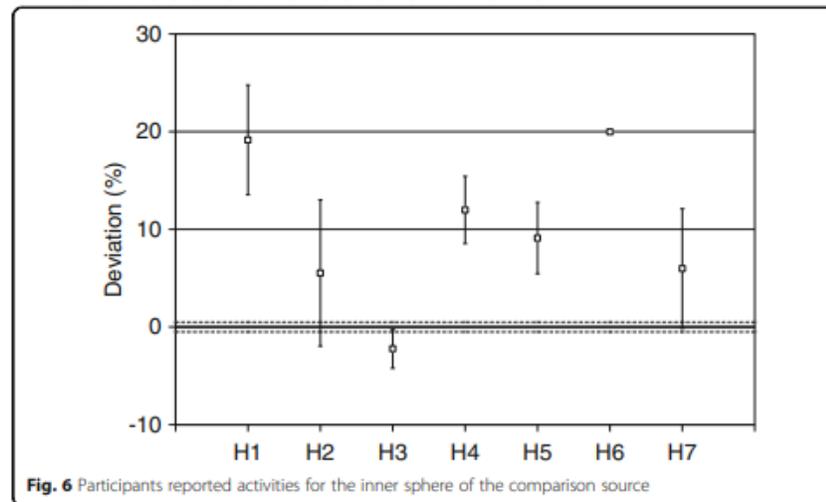


## Proyecto Europeo MRT

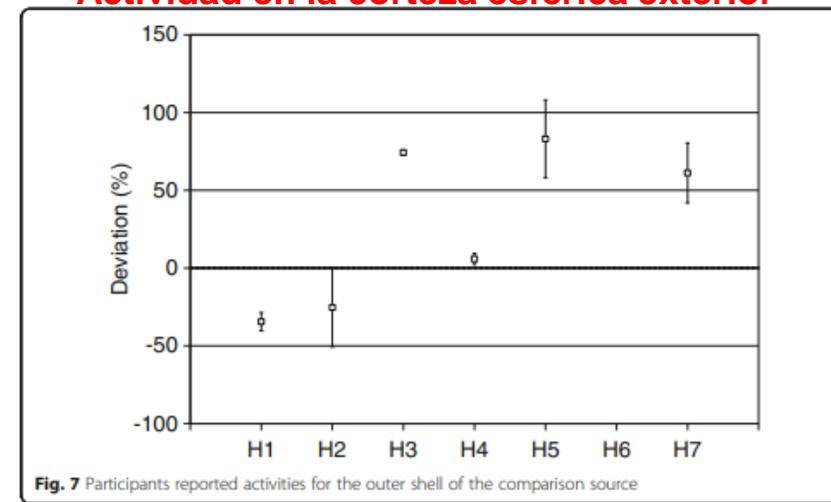


Large Spherical Shell™

Actividad en la esfera interior



Actividad en la corteza esférica exterior

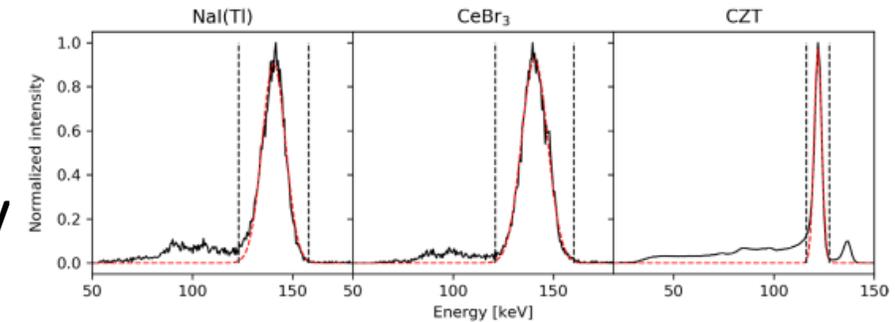


- No hay ningún método de calibración que obtenga los mejores resultados.
- Geometría bastante sencilla.
- Corrección de volumen parcial, pérdidas por tiempo muerto o efecto de fondo aún no se han estudiado.
- Incertidumbres razonables.
- Se insiste en la necesidad de dar una mayor **guía para obtener resultados más consistentes.**



## Calibración de SPECT - CZT

- Recientemente, se han introducido los equipos basados en semiconductores (CZT) y su diseño en forma de anillo completo.
- Conversión directa, mejor resolución energética y espacial, la eficiencia es peor sobre todo para altas energías.
- Diseñados para bajas y medias energías.
- Algunos radioisótopos ya vienen calibrados.



Wilco J C Koppert *et al* 2019 *Phys. Med. Biol.* **64** 135012



Standard PMT Tube



Solid State Detector

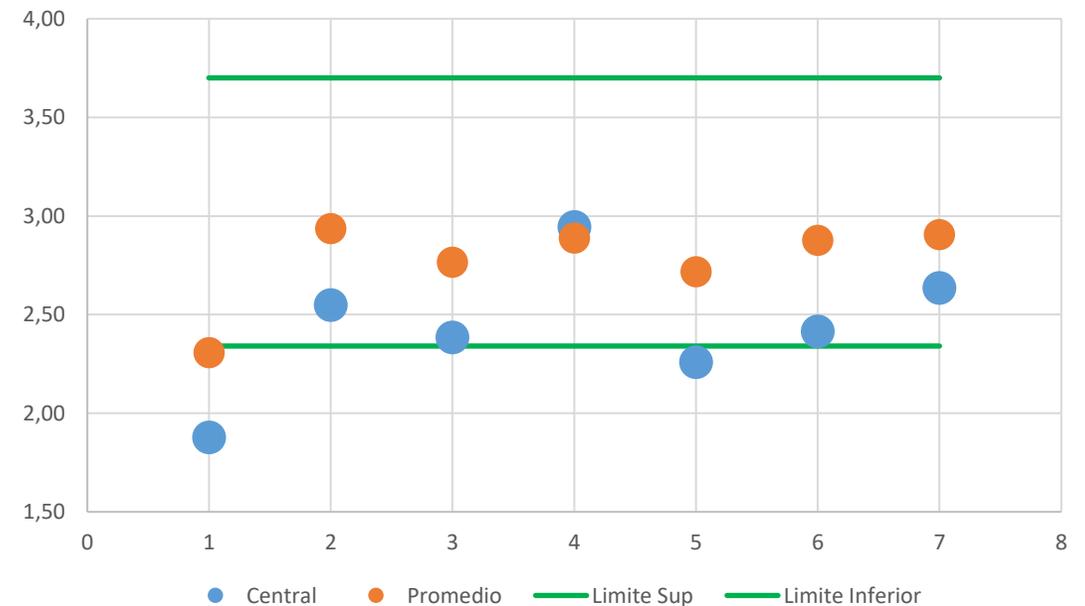


## Calibración SPECT (Extra)

- Ejemplo de que el procedimiento de calibración está restringido su uso al método de adquisición y reconstrucción

Fecha	Hora	Matriz	Tamaño pixel (mm)	N. Proyecciones	T. por proyección (s)
30/10/19	16:57:34	258x258	2.332x2.332x2.332	120	20
30/10/19	18:44:29	130x130	4.664x4.664x4.664	240	10
31/10/19	15:15:01	66x66	9.328x9.328x9.328	240	10
30/10/19	17:53:24	130x130	4.664x4.664x4.664	120	10
31/10/19	14:51:07	66x66	9.328x9.328x9.328	120	10
30/10/19	16:29:35	130x130	4.664x4.664x4.664	120	5
31/10/19	16:05:50	130x130	4.664x4.664x4.664	60	10

Factor de calibración (I-131)



## Calibración de PET

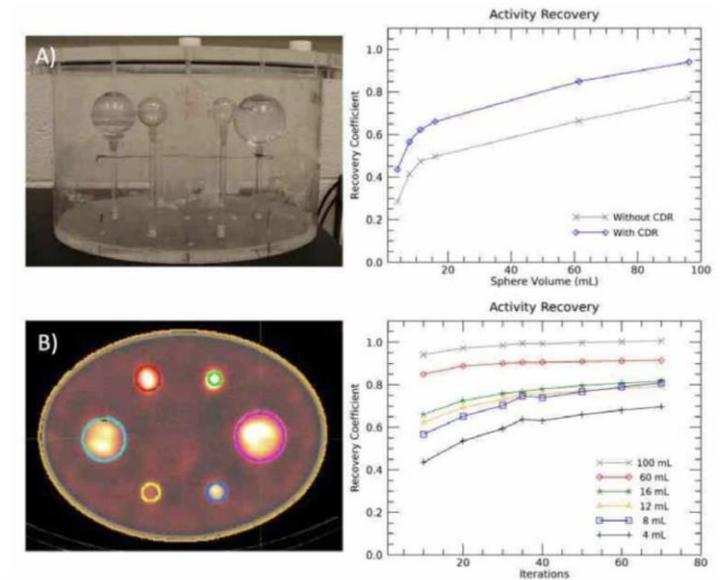
- Factor de calibración calculado por el fabricante e introducido dentro del software de adquisición/reconstrucción. Usuario debe de comprobar su constancia con una determinada periodicidad.
- Maniquí cilíndrico uniforme para realizar la validación del factor de calibración ( $^{18}\text{F}$  o  $^{68}\text{Ga}$ ).
- En el caso de no tener el radioisótopo (ejemplo:  $^{90}\text{Y}$ ), se recomienda emplear un radioisótopo de vida media larga (evitar corrección de decay) y corregir por el “branching ratio” → QUEST study.

Attarwala AA, Molina-Duran F, Büsing KA, Schönberg SO, Bailey DL, Willowson K, Glatting G. Quantitative and qualitative assessment of Yttrium-90 PET/CT imaging. PLoS One. 2014 Nov 4;9(11):e110401. doi: 10.1371/journal.pone.0110401. Erratum in: PLoS One. 2015;10(2):e0118423. PMID: 25369020; PMCID: PMC4219690.



## Corrección de volumen parcial (I)

- Los efectos de volumen parcial debido a la resolución espacial finita de los sistemas de PET y SPECT afectan a la cuantificación de actividad y deben de corregirse.
- La incorporación de la función dispersión de punto (PSF) en los algoritmos de reconstrucción iterativos reduce estos efectos, pero no se corrigen completamente.
- Para volúmenes pequeños → necesario corregir por el coeficiente de recuperación

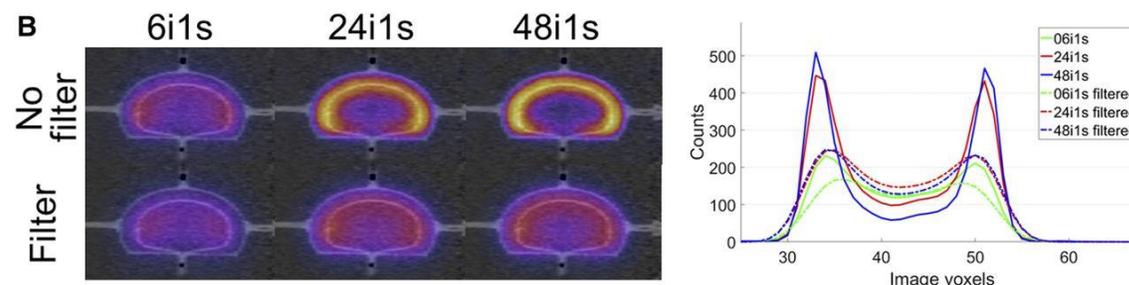
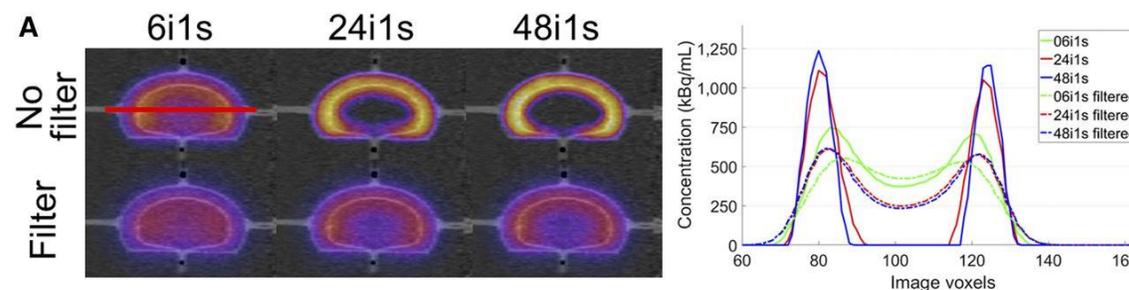
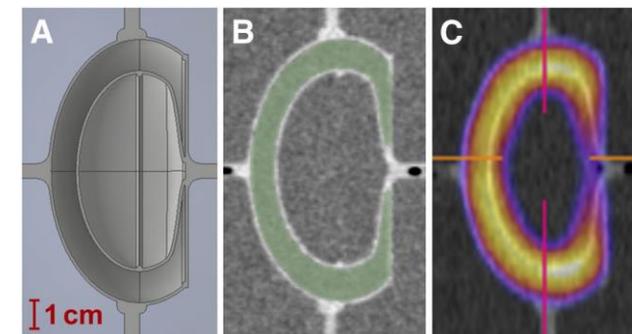
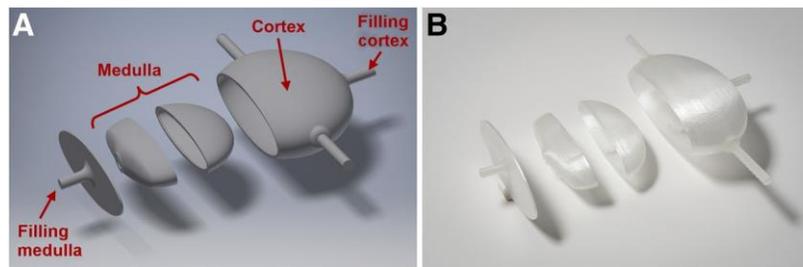


$$A'_{\text{VOI}} = \frac{A_{\text{VOI}}}{RC} \longrightarrow RC = \frac{\text{measured activity in object VOI}}{\text{true activity in object VOI}}$$



## Corrección de volumen parcial (II)

- Principal limitación del método estándar es que solo emplea el volumen.
- Para reducir la dependencia geométrica se han propuesto maniqués específicos de órganos.
- Válido para correcciones a nivel de región, para estas correcciones a nivel de vóxel existen otros métodos, aunque no se han evaluado para la estimación de dosis a nivel de vóxel.



TRAN-GIA, J., LASSMANN, M., Optimizing image quantification for  $^{177}\text{Lu}$  SPECT/CT based on a 3D printed 2-compartment kidney phantom, J. Nucl. Med. 59 (4) (2018) 616–624



***¡Gracias  
por  
vuestra  
atención!***



ACIM  
HUP La  
Fe

**GIBIZ<sup>30</sup>**  
GRUPO DE  
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN IMAGEN

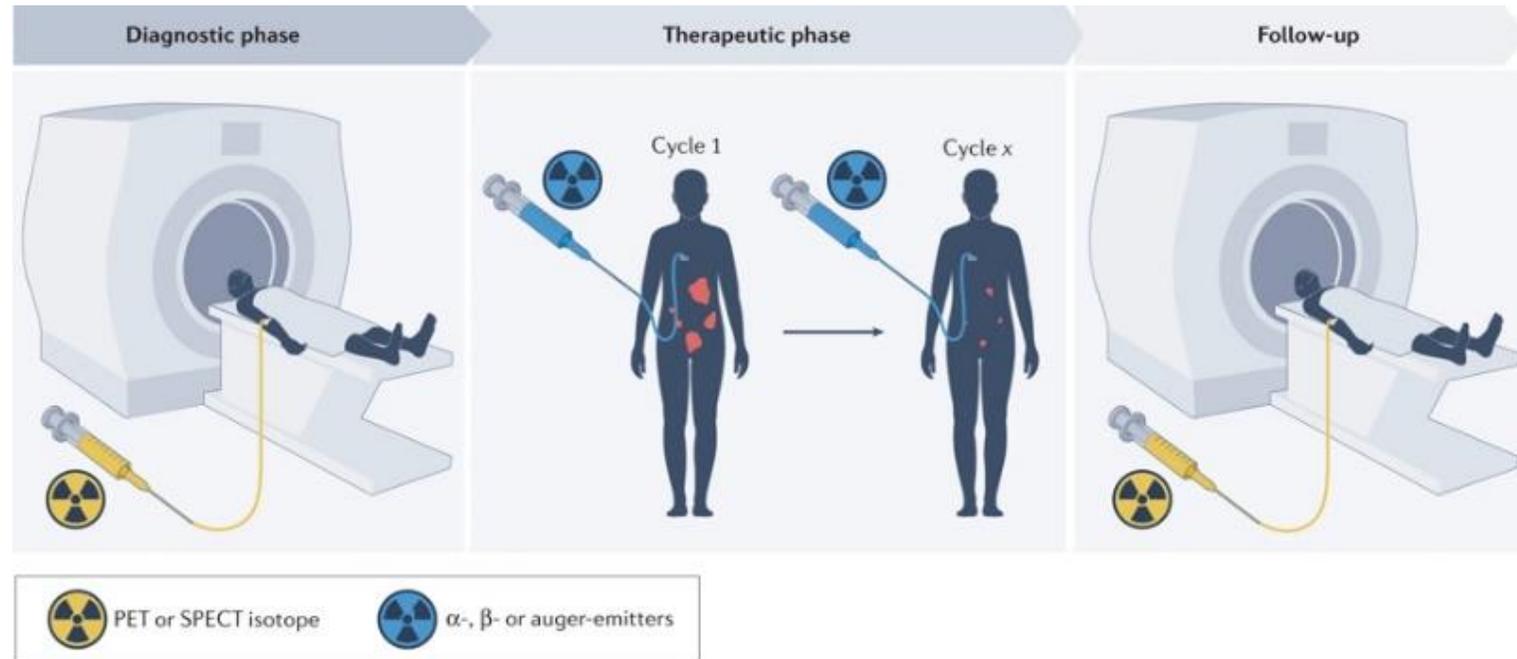
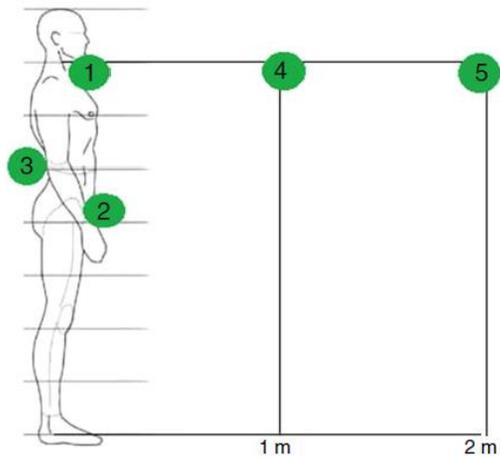


## Bibliografía

- [AAPM Report No 181](#)
- [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/p15002-PUB2065\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/p15002-PUB2065_web.pdf)
- Tran-Gia J, Lassmann M. Optimizing Image Quantification for  $^{177}\text{Lu}$  SPECT/CT Based on a 3D Printed 2-Compartment Kidney Phantom. J Nucl Med. 2018 Apr;59(4):616-624. doi: 10.2967/jnumed.117.200170. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29097409.



## Imágenes de ayuda





## “AVANCES EN DOSIMETRÍA, CALIDAD Y SEGURIDAD EN TERAPIA CON RADIONUCLEIDOS”

Hotel Antequera Hills, 7 de junio 2024